



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 110651189 B

(45) 授权公告日 2024.10.25

(21) 申请号 201880014745.X

(22) 申请日 2018.03.02

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110651189 A

(43) 申请公布日 2020.01.03

(30) 优先权数据
17159243.9 2017.03.03 EP
17159242.1 2017.03.03 EP
1703809.2 2017.03.09 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.08.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/055230 2018.03.02

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/158455 EN 2018.09.07

(73) 专利权人 特雷斯生物有限公司
地址 英国伦敦

(72) 发明人 朱丽安娜·利齐威茨
列文特·莫尔纳 埃尼科·托克
约瑟夫·托特 奥索利亚·洛林茨
若尔特·塞斯佐夫斯基
埃斯特·索莫吉 卡塔林·潘蒂亚
莫妮卡·梅格耶西

(74) 专利代理机构 北京市万慧达律师事务所
11111
专利代理师 谢敏楠 段晓玲

(51) Int.Cl.
A61K 39/00 (2006.01)
G01N 33/569 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 1824678 A, 2006.08.30
US 7227002 B1, 2007.06.05

审查员 舒霏霏
权利要求书1页 说明书68页
序列表170页 附图18页

(54) 发明名称
肽疫苗

(57) 摘要
本公开涉及多肽和包含多肽的药物组合物，该多肽可用于预防或治疗癌症，特别是乳腺癌、卵巢癌和结肠直肠癌。本公开还涉及通过施用包含该肽的药物组合物在受试者中诱导细胞毒性T细胞应答或治疗癌症的方法，以及鉴定治疗受试者的伴随诊断方法。该肽包含在高百分比患者中具有免疫原性的T细胞表位。

1. 一种药物组合物或药物试剂盒,包括多肽,所述多肽由选自SEQ ID NO:130、121、131、124、134和126中的任意一个的氨基酸序列组成。
2. 一种药物组合物或药物试剂盒,包括编码多肽的核酸,所述多肽由选自SEQ ID NO:130、121、131、124、134和126中的任意一个的氨基酸序列组成。
3. 一种药物组合物或药物试剂盒,包括二或更多种多肽的组、或包括编码多种多肽的组的核酸,其中每种多肽或所述组中由所述核酸编码的每种多肽,由选自SEQ ID NO:130、121、131、124、134和126中的任意一个的氨基酸序列组成。
4. 如权利要求3所述的药物组合物或药物试剂盒,其中所述多肽的组、或由所述核酸编码的所述多肽的组,包含具有选自SEQ ID NO:130、121、131、124、134和126的至少二种不同的氨基酸序列的多肽。
5. 如权利要求3所述的药物组合物或药物试剂盒,其中所述多肽的组、或由所述核酸编码的所述多肽的组,包含具有选自SEQ ID NO:130、121、131、124、134和126的至少三种不同的氨基酸序列的多肽。
6. 如权利要求3所述的药物组合物或药物试剂盒,其中所述多肽的组、或所述核酸编码的所述多肽的组,包含具有SEQ ID NO:130、121、131、124、134、126的氨基酸序列的六种肽。
7. 权利要求1至6中任一项所述的药物组合物或药物试剂盒在制备疫苗中的应用,其中所述疫苗用于在受试者中提供免疫疗法或诱导细胞毒性T细胞应答。
8. 如权利要求7所述的应用,其中所述疫苗为用于治疗癌症。
9. 如权利要求8所述的应用,其中所述癌症为结肠直肠癌、卵巢癌或乳腺癌。
10. 如权利要求8或9所述的应用,其中所述疫苗或所述药物组合物或所述药物试剂盒与化疗剂、靶向治疗剂或检查点抑制剂组合。
11. 如权利要求7至9中任一项所述的应用,其中所述应用为在制备用于预防性治疗的药物中的应用。

肽疫苗

技术领域

[0001] 本公开涉及多肽和疫苗,其用于预防或治疗癌症,特别是大多数乳腺癌、卵巢癌和结肠直肠癌。

背景技术

[0002] 癌症正在全世界杀死数百万人,因为现有药物还无法有效预防或治疗。目前重新激活现有免疫应答的检查点抑制剂免疫疗法可以为一部分癌症患者提供临床益处。目前诱导新的免疫应答的癌症疫苗免疫原性差,并且不能使大多数患者受益。

[0003] 最近对63,220种独特肿瘤的分析表明,由于广泛的个体间肿瘤基因组异质性,需要为每位患者特异性地产生癌症疫苗(Hartmaier et al.Genome Medicine 2017 9:16)。使用现有技术,目前将HLA特异性癌症疫苗扩展到大群体是不可行的。

发明内容

[0004] 在抗原呈递细胞(APC)中,蛋白质抗原被加工成肽。这些肽与人白细胞抗原分子(HLA)结合,并作为肽-HLA复合物呈递给T细胞的细胞表面。不同的个体表达不同的HLA分子,不同的HLA分子呈递不同的肽。因此,根据现有技术,如果肽或较大多肽的片段由受试者表达的HLA分子呈递,则将其鉴定为对特定人类受试者具有免疫原性。换句话说,现有技术将免疫原性肽描述为HLA限制性表位。然而,HLA限制性表位仅在一部分表达HLA分子的个体中诱导T细胞应答。尽管HLA等位基因匹配,在一个个体中激活T细胞应答的肽在其他个体中是无活性的。因此,以前不知道个体HLA分子如何呈递正激活T细胞应答的抗原衍生表位。

[0005] 如本文提供的,个体表达的多种HLA需要呈递相同的肽以触发T细胞应答。对特定个体具有免疫原性的多肽抗原片段是那些可以与该个体表达的多个I类(激活细胞毒性T细胞)或II类(激活辅助性T细胞)HLA结合的片段。例如,本发明人已经发现,存在与受试者的至少三种HLAI型结合的T细胞表位预测受试者对多肽作出免疫应答。

[0006] 基于该发现,本发明人已经鉴定了来自某些乳腺癌、卵巢癌及/或结肠直肠癌相关多肽抗原(癌睾丸抗原(CTA))的T细胞表位,其能够在高比例的个体中结合至少三种I类HLA。这些T细胞表位或包含T细胞表位的抗原片段可用于诱导针对表达这些抗原的肿瘤细胞的特异性免疫应答和用于治疗或预防癌症。

[0007] 在第一方面,本公开提供了一种多肽,包含以下各项的至多50个连续氨基酸的片段:

[0008] (a) 选自TSP50、EpCAM、SPAG9、CAGE1、FBX039、SURVIVIN、LEMD1、MAGE-A8、MAGE-A6和MAGE-A3的结肠直肠癌相关抗原,其中上述片段包含选自SEQ ID NO:21至40和234至250中任一项的氨基酸序列;

[0009] (b) 选自PIWIL-4、WT1、EpCAM、BORIS、AKAP-4、OY-TES-1、SP17、PIWIL-2、PIWIL-3、SPAG9、PRAME、HIWI、SURVIVIN和AKAP-3的卵巢癌相关抗原,其中上述片段包含SEQ ID NO:272至301中任一项的氨基酸序列;及/或

[0010] (c) 选自PIWIL-2、AKAP-4、EpCAM、BORIS、HIWI、SPAG9、PLU-1、TSGA10、ODF-4、SP17、RHOXF-2、PRAME、NY-SAR-35、MAGE-A9、NY-BR-1、SURVIVIN、MAGE-A11、HOM-TES-85和NY-ESO-1的乳腺癌相关抗原,其中上述片段包含选自SEQ ID NO:1至20、24和172至194中任一项的氨基酸序列。

[0011] 在一些特定情况下,本公开提供了一种多肽,其

[0012] (a) 是选自TSP50、EpCAM、SPAG9、CAGE1、FBX039、SURVIVIN、MAGE-A8、MAGE-A6、MAGE-A3和LEMD1的结肠直肠癌相关抗原的片段,其中上述片段包含选自SEQ ID NO:21至40和234至250中任一项的氨基酸序列;或者

[0013] (b) 包含选自TSP50、EpCAM、SPAG9、CAGE1、FBX039、SURVIVIN、MAGE-A8、MAGE-A6、MAGE-A3和LEMD1的一种或多种结肠直肠癌相关抗原的二或更多个片段或由其组成,其中每个片段包含选自SEQ ID NO:21至40和234至250中任一项的不同氨基酸序列,任选地,其中上述片段在多肽中重叠或首尾相连排列;或者

[0014] (c) 是选自PIWIL-4、WT1、EpCAM、BORIS、AKAP-4、OY-TES-1、SP17、PIWIL-2、PIWIL-3、SPAG9、PRAME、HIWI、SURVIVIN和AKAP-3的卵巢癌相关抗原的片段,其中上述片段包含选自SEQ ID NO:272至301中任一项的氨基酸序列;或者

[0015] (d) 包含选自PIWIL-4、WT1、EpCAM、BORIS、AKAP-4、OY-TES-1、SP17、PIWIL-2、PIWIL-3、SPAG9、PRAME、HIWI、SURVIVIN和AKAP-3的一种或多种卵巢癌相关抗原的二或更多个片段或由其组成,其中每个片段包含选自SEQ ID NO:272至301中任一项的不同氨基酸序列,任选地其中上述片段在多肽中重叠或首尾相连排列;或者

[0016] (e) 是选自SPAG9、AKAP-4、BORIS、NY-SAR-35、NY-BR-1、SURVIVIN、MAGE-A11、PRAME、MAGE-A9、HOM-TES-85、PIWIL-2、EpCAM、HIWI、PLU-1、TSGA10、ODF-4、SP17、RHOXF-2的乳腺癌相关抗原的片段,其中上述片段包含SEQ ID NO:1至20、24和172至194中任一项的氨基酸序列;或者

[0017] (f) 包含选自SPAG9、AKAP-4、BORIS、NY-SAR-35、NY-BR-1、SURVIVIN、MAGE-A11、PRAME、MAGE-A9、HOM-TES-8、PIWIL-2、EpCAM、HIWI、PLU-1、TSGA10、ODF-4、SP17、RHOXF-2的一种或多种乳腺癌相关抗原的二或更多个片段或由其组成,其中每个片段包含选自SEQ ID NO:1至20、24和172至194中任一项的不同氨基酸序列;任选地,其中上述片段在多肽中重叠或首尾相连排列。

[0018] 在一些特定情况下,上述多肽包含以下抗原的片段或由其组成:

[0019] (a) TSP50、EpCAM、SPAG9、CAGE1、FBX039、SURVIVIN、MAGE-A8、MAGE-A6、MAGE-A3和LEMD1;

[0020] (b) PIWIL-4、WT1、EpCAM、BORIS、AKAP-4、OY-TES-1、SP17、PIWIL-2、PIWIL-3、SPAG9、PRAME、HIWI、SURVIVIN和AKAP-3;及/或

[0021] (c) SPAG9、AKAP-4、BORIS、NY-SAR-35、NY-BR-1、SURVIVIN、MAGE-A11、PRAME、MAGE-A9、HOM-TES-8、PIWIL-2、EpCAM、HIWI、PLU-1、TSGA10、ODF-4、SP17、RHOXF-2;

[0022] 其中每个片段包含选自SEQ ID NO:21至40和SEQ ID NO:234至250;SEQ ID NO:272至301;及/或SEQ ID NO:1至20、24和SEQ ID NO:172至194的不同氨基酸序列。

[0023] 在一些情况下,多肽包含选自SEQ ID NO:41至80、SEQ ID NO:251至271、SEQ ID NO:302至331和SEQ ID NO:196至233的一个或多个氨基酸序列或由其组成。

[0024] 在一些情况下,多肽包含选自SEQ ID NO:41至80、SEQ ID NO:195至233、SEQ ID NO:251至271和SEQ ID NO:302至331或选自SEQ ID NO:81至142、332至346和435至449的一个或多个氨基酸序列或由其组成。

[0025] 在另一方面,本公开提供了如上所述的二或更多种多肽组(panel),其中每种肽包含选自SEQ ID NO:21至40和234至250;或选自SEQ ID NO:272至301;或选自SEQ ID NO:1至20、24和172至194;或选自SEQ ID NO:1至40、234至250、272至301和172至194的不同氨基酸序列或由其组成。在一些情况下,多肽组包含一种或多种肽或由其组成,所述肽包含SEQ ID NO:130、121、131、124、134、126及/或SEQ ID NO:435至449的氨基酸序列或由其组成。

[0026] 在另一方面,本公开提供了药物组合物或试剂盒,其具有上述一种或多种多肽或肽组作为活性成分,或具有一种包含至少二种氨基酸序列的多肽作为活性成分,上述氨基酸序列选自SEQ ID NO:21至40和234至250;SEQ ID NO:272至301;及/或SEQ ID NO:1至20、24和172至194;或选自SEQ ID NO:130、121、131、124、134、126及/或435至449。

[0027] 在另一方面,本公开提供了诱导免疫应答的方法(例如疫苗接种、在受试者中提供免疫疗法或诱导细胞毒性T细胞应答),该方法包括向受试者施用如上所述的药物组合物、试剂盒或多肽组。该方法可以是治疗癌症例如乳腺癌、卵巢癌或结肠直肠癌的方法。

[0028] 在其他方面,本发明提供了

[0029] • 上述的药物组合物、试剂盒或多肽组,其用于诱导免疫应答的方法中或用于治疗癌症,任选地乳腺癌、卵巢癌或结肠直肠癌的方法中;以及

[0030] • 如上所述的肽或肽组在制备用于诱导免疫应答或用于治疗癌症,任选乳腺癌、卵巢癌或结肠直肠癌的药物中的用途。

[0031] 在另一方面,本公开提供了一种鉴定可能对施用上述药物组合物具有细胞毒性T细胞应答的人类受试者的方法,该方法包括:

[0032] (i) 确定药物组合物的活性成分多肽包含能够结合受试者的至少三种HLA I类分子的T细胞表位的序列;以及

[0033] (ii) 鉴定受试者可能对施用药物组合物具有细胞毒性T细胞应答。

[0034] 在另一方面,本公开提供了一种鉴定可能对上述治疗方法具有临床应答的受试者的方法,所述方法包括:

[0035] (i) 确定活性成分多肽包含二种或更种不同的氨基酸序列,每种氨基酸序列是

[0036] a. 能够结合受试者的至少三种HLA I类分子的T细胞表位;以及

[0037] b. 由受试者的癌细胞表达的癌相关抗原的片段;以及

[0038] (ii) 鉴定受试者可能对治疗方法有临床应答。

[0039] 在另一方面,本公开提供了一种确定特定人类受试者将对如权利要求10所述的治疗方法具有临床反答的可能性的方法,其中以下因素中的一个或多个对应于临床应答的更高可能性:

[0040] (a) 在活性成分多肽中存在较高数量的氨基酸序列及/或不同的氨基酸序列,这些氨基酸序列各自是能够结合受试者的至少三种HLA I类分子的T细胞表位;

[0041] (b) 包含至少一种氨基酸序列的较高数量的靶多肽抗原,该氨基酸序列既

[0042] A. 包含在活性成分多肽中;且

[0043] B. 是能够结合受试者的至少三种HLAI类分子的T细胞表位;

[0044] 任选地其中靶多肽抗原在受试者中表达,进一步任选地其中靶多肽抗原存在于获自受试者的一个或多个样本中;

[0045] (c) 受试者表达靶多肽抗原的更高概率,任选地阈值数量的靶多肽抗原及/或任选地已经被确定为包含至少一种氨基酸序列的靶多肽抗原,该氨基酸序列既

[0046] A. 包含在活性成分多肽中;且

[0047] B. 是能够结合受试者的至少三种HLA I类分子的T细胞表位;

[0048] 及/或

[0049] (d) 预测受试者表达的更高数量的靶多肽抗原,任选地受试者以阈值概率表达的更高数量的靶多肽抗原,及/或任选地已经确定包含至少一种氨基酸序列的靶多肽抗原,该氨基酸序列既

[0050] A. 包含在活性成分多肽中;且

[0051] B. 是能够结合受试者的至少三种HLA I类分子的T细胞表位。

[0052] 在一些情况下,癌症相关抗原可以是TSP50、EpCAM、SPAG9、CAGE1、FBX039、SURVIVIN、LEMD1、MAGE-A8、MAGE-A6、MAGE-A3、PIWIL-4、WT1、BORIS、AKAP-4、OY-TES-1、SP17、PIWIL-2、PIWIL-3、PRAME、HIWI、PLU-1、TSGA10、ODF-4、RHOXF-2、NY-SAR-35、MAGE-A9、NY-BR-1、MAGE-A11、HOM-TES-85、NY-ESO-1和AKAP-3。在一些情况下,上述方法包括确定受试者的癌细胞表达一种或多种癌症相关抗原的步骤。癌症相关抗原可以存在于获自受试者的一个或多个样本中。

[0053] 在一些情况下,可以选择施用药物组合物或试剂盒的活性成分多肽作为治疗受试者的方法。可以通过施用药物组合物或活性成分多肽来进一步治疗受试者。

[0054] 在另一个方面,本公开提供了如上所述的治疗方法,其中受试者已经被鉴定为可能具有临床应答或具有对上述方法的治疗的临床应答的高于阈值的最低可能性。

[0055] 在另一方面,本公开提供了一种鉴定人类受试者的方法,该人类受试者可能将对如上所述的治疗方法没有临床应答,该方法包括

[0056] (i) 确定药物组合物的活性成分多肽不包含二或更多种不同的氨基酸序列,每种氨基酸序列是能够结合受试者的至少三种HLAI类分子的T细胞表位;以及

[0057] (ii) 鉴定受试者可能对治疗方法没有临床应答。

[0058] 上述方法可以包括确定受试者的HLA I类基因型的步骤。

[0059] 现在将通过示例而非限制并参考附图更详细地描述本公开。当给出本公开时,许多等同的修改和变化对于本领域技术人员将是显而易见的。因此,所阐述的本发明的示范性实施例被认为是说明性的而非限制性的。在不脱离本公开的范围的情况下,可以对所描述的实施例进行各种改变。本文引用的所有文献,无论是上文还是下文,均明确地以全文引用的方式并入本文中。

[0060] 本公开包括所描述的方面和优选特征的组合,除了这种组合明显是不允许的或被声明为明确避免的情况之外。如在本说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一种(a、an)”包括复数指示物,除非内容另有明确说明。因此,例如,提及“一种肽(a peptide)”包括二或更多种这样的肽。

[0061] 本文中使用的章节标题仅仅是为了方便,而不应被解释为以任何方式进行限制。

附图说明

[0062] 图1HLA限制性PEPI生物标志物的ROC曲线。

[0063] 图2测定诊断准确性的 ≥ 1 PEPI3+测试的ROC曲线。

[0064] 图3相对于通过CD8+T细胞应答试验中使用的肽库中的现有技术试验所测量CD8+T细胞应答的,HLAI类PEPI3+的分布。A:HLAI类限制性PEPI3+。T细胞应答和PEPI3+肽中90%协议总百分比(OPA)证明了所公开的肽在个体中预测疫苗诱导的T细胞应答集合的用途。B:HLAI类限制性表位(PEPI1+)。预测表位和CD8+T细胞应答之间的OPA为28%(无统计学意义)。最深灰色:真阳性(TP),检测到肽和T细胞应答;浅灰色:假阴性(FN),仅检测到T细胞应答;最浅灰色:假阳性(FP),仅检测到肽;深灰色:真阴性(TN):肽和T细胞应答均未检测到。

[0065] 图4相对于通过试验中使用的肽库中的现有技术试验来测量的CD4+T细胞应答的HLAII类PEPI的分布。A:HLAII类限制性PEPI4+。PEPI4+和CD4+T细胞应答之间的OPA为67%($p=0.002$)。B:HLAII类限制性表位。HLAII类限制性表位和CD4+T细胞应答之间的OPA为66%(无统计学意义)。最深灰色:真阳性(TP),检测到肽和T细胞应答;浅灰色:假阴性(FN),仅检测到T细胞应答;最浅灰色:假阳性(FP),仅检测到肽;深灰色:真阴性(TN):肽和T细胞应答均未检测到。

[0066] 图5定义18例VIN-3和5例宫颈癌患者的HPV-16LPV疫苗特异性T细胞应答组的多种HLA结合肽。衍生自每个患者LPV抗原的HLAI类限制性PEPI3计数(A和B)和HLA II类限制性PEPI3计数(C和D)。浅灰色:临床试验中疫苗接种后测量的免疫应答者;深灰色:临床试验中疫苗接种后测量的免疫无应答者。结果显示 ≥ 3 种HLA I类结合肽预测CD8+T细胞反应性,且 ≥ 4 种HLAII类结合肽预测CD4+T细胞反应性。

[0067] 图6定义2例患者的HPV疫苗特异性T细胞应答组的多种HLA I类结合肽。A:HPV疫苗中的四种HPV抗原。方框表示氨基酸序列从N末端到C末端的长度。B:鉴定2例患者的多种HLA结合肽的方法:患者的HLA序列标记为患者ID的4位HLA基因型。可以用线表示分别可与患者12-11和患者14-5HLA(PEPI1+)结合的54和91个表位的第一个氨基酸的位置。PEPI2代表选自可以结合患者的多种HLA(PEPI2+)的PEPI1+的肽。PEPI3代表可与患者的 ≥ 3 种HLA结合的肽(PEPI3+)。PEPI4代表可与患者的 ≥ 4 种HLA结合的肽(PEPI4+)。PEPI5代表可与患者的 ≥ 5 种HLA结合的肽(PEPI5+)。PEPI6代表可与患者的6种HLA结合的肽(PEPI6)。C:2例患者的DNA疫苗特异性PEPI3+组表征其疫苗特异性T细胞应答。

[0068] 图7临床试验中测定的肽靶标的 ≥ 1 PEPI3+评分与CTL应答率之间的相关性。

[0069] 图8免疫疗法疫苗的 ≥ 1 PEPI3+评分与临床免疫应答率(IRR)之间的相关性。虚线:95%置信带。

[0070] 图9免疫疗法疫苗的 ≥ 2 PEPI3+评分与疾病控制率(DCR)的关系。虚线:95%置信带。

[0071] 图10肽热点分析实例:模型群体的433例患者的PRAME抗原热点。y轴是模型群体的433例患者,x轴是PRAME抗原(CTA)的氨基酸序列。每个数据点代表从指定氨基酸位置开始的一例患者的 ≥ 3 HLAI类代表的PEPI。PRAME抗原的二种最常见的PEPI(称为bestEPI)以深灰色突出显示(肽热点=PEPI热点)。

[0072] 图11通过分析人乳腺癌组织中肿瘤特异性抗原(CTA)的表达频率数据计算CTA表达曲线。(不包括细胞系数据。)

[0073] 图12基于从所选10种不同CTA的表达频率计算多抗原应答的乳腺癌抗原表达分布。A: 计算表达抗原 (AG50) 数量的期望值的非累积分布。该值表明将由乳腺肿瘤细胞可能表达6.14种疫苗抗原。B: 最小数量表达抗原的累积分布曲线 (CTA表达曲线)。这表明最少4种疫苗抗原将在乳腺癌细胞 (AG95) 中以95%的概率表达。

[0074] 图13PEPI代表抗原: ≥ 1 PEPI的乳腺癌疫苗特异性CTA抗原 (称为“AP”) 在乳腺癌疫苗的模型群体 ($n=433$) 中的分布。A: AP的非累积分布, 其中AP的平均数量是: $AP50=5.30$, 意味着平均几乎6个CTA将在模型群体中具有PEPI。B: 模型群体 ($n=433$) 中最小数量AP的累积分布曲线。这表明至少一种疫苗抗原在95%的模型群体 ($n=433$) 中具有PEPI ($AP95=1$)。

[0075] 图14PEPI代表用乳腺癌CTA表达率计算的模型群体 ($n=433$) 内表达的抗原 (由肿瘤表达的乳腺癌疫苗特异性CTA抗原, 其中预测 ≥ 1 PEPI, 称为“AGP”) 分布。A: AGP的非累积分布, 其中由PEPI表示的用数字表示的CTA的期望值是 $AGP50=3.37$ 。AGP50是所公开的乳腺癌疫苗在未选择的患者群体中攻击乳腺肿瘤中的有效性的量度。AGP50=3.37是指来自疫苗的至少3种CTA可能由乳腺肿瘤细胞表达并在模型群体中呈递PEPI。B: 模型群体 ($n=433$) 中最小数量AGP的累积分布曲线表明, 至少一种疫苗CTA将在92%的群体中呈递PEPI, 其余8%的群体可能根本没有AGP ($AGP95=0$, $AGP92=1$)。

[0076] 图15通过分析人大肠癌组织中肿瘤特异性抗原 (CTA) 的表达频率数据计算CTA表达曲线。(不包括细胞系数据。)

[0077] 图16基于从所选7种不同CTA的表达频率计算多抗原应答的结肠直肠癌抗原表达分布。A: 计算结直肠癌 (AG50) 中表达的疫苗抗原数量的预期值的非累积分布。该值显示结肠肿瘤细胞可能表达4.96个疫苗抗原。B: 最小数量表达抗原的累积分布曲线 (CTA表达曲线)。这表明最少3种抗原将在结直肠癌细胞 (AG95) 中以95%的概率表达。

[0078] 图17PEPI代表抗原 (结肠直肠癌疫苗特异性CTA抗原, 其中预测 ≥ 1 PEPI, 称为“AP”) 在结肠直肠癌的模型群体 ($n=433$) 内分布。A: AP的非累积分布, 其中AP的平均数量为: $AP50=4.73$, 意味着平均5个CTA将由模型群体中的PEPI表示。B: 模型群体 ($n=433$) 中最小数量的AP的累积分布曲线。这表明在95%的模型群体 ($n=433$) ($AP95=2$) 中PEPI将代表2种或更多种抗原。

[0079] 图18PEPI代表在用结肠直肠癌CTA表达率计算的模型群体 ($n=433$) 内表达的抗原 (由肿瘤表达的结肠直肠癌疫苗特异性CTA抗原, 其中预测 ≥ 1 PEPI, 称为“AGP”) 的分布。A: AGP的非累积分布, 其中由PEPI表示的用数字表示的CTA的期望值是 $AGP50=2.54$ 。AGP50是公开的结肠直肠癌疫苗在未选择患者群体中攻击结肠直肠肿瘤的有效性的量度。AGP50=2.54意味着来自疫苗的至少2-3个CTA可能由结肠直肠肿瘤细胞表达并且在模型群体中呈递PEPI。B: 模型群体 ($n=433$) 中最小数量的AGP的累积分布曲线显示至少1种疫苗CTA将被表达, 并且在群体的93%中也呈递PEPI ($AGP93=1$)。

[0080] 图19示意图显示了30-mer肽中重叠的HLAI类和HLAII类结合表位中氨基酸的示例性位置。

[0081] 图20PolyPEP1018 CRC疫苗在一般人类群体中的抗原性。PolyPEP1018在受试者中的抗原性由AP计数测定, AP计数指示在受试者中诱导T细胞应答的疫苗抗原的数量。使用PEPI测试在模型群体中的433名受试者中的每一名中测定PolyPEP1018的AP计数, 然后计算模型群体的AP50计数。模型群体中PolyPEP1018的AP50为4.73。一般群体中PolyPEP1018中

免疫原性抗原(即 ≥ 1 PEPI的抗原)的平均数为4.73。缩写:AP=具有 ≥ 1 PEPI的抗原。左图:累积分布曲线。右图:显著性分布曲线。

[0082] 图21PolyPEP1018 CRC疫苗在一般人类群体中的效力。如果疫苗中的PEPI由肿瘤细胞呈递,则疫苗诱导的T细胞可以识别并杀死肿瘤细胞。AGP(用PEPI表达的抗原)的数量是个体中疫苗效力的指标,并且取决于PolyPEP1018的效力和抗原性。PolyPEP1018在模型群体中的免疫原性CTA(即AP[具有 ≥ 1 PEPI的表达抗原])的平均数量为2.54。PolyPEP1018在模型群体中诱导针对受试者中多种抗原的T细胞应答的可能性(即mAGP)为77%。

[0083] 图22患者XYZ肿瘤细胞中疫苗抗原表达的可能性。疫苗方案中12种靶抗原中有5种在患者肿瘤中表达的概率超过95%。因此,12种肽疫苗可以一起以95%的概率诱导针对至少5种卵巢癌抗原的免疫应答(AGP95)。每种肽在患者XYZ中诱导免疫应答的概率为84%。AGP50是平均值(期望值)=7.9(它是疫苗攻击患者XYZ肿瘤的有效性的量度)。

[0084] 图23用个性化(PIT)疫苗治疗患者XYZ的MRI表现。这种晚期、高度预处理的卵巢癌患者在PIT疫苗治疗后具有意想不到的客观应答。这些MRI表现表明,PIT疫苗与化疗相结合可显著降低肿瘤负荷。患者现在继续PIT疫苗治疗。

[0085] 图24患者ABC肿瘤细胞中疫苗抗原表达的可能性。疫苗中13种靶抗原中的4种在患者肿瘤中表达的可能性超过95%。因此,12种肽疫苗可以一起以95%的概率诱导针对至少4种乳腺癌抗原的免疫应答(AGP95)。每种肽在患者ABC中诱导免疫应答的概率为84%。AGP50是离散概率分布的平均值(期望值)=6.45(它是疫苗攻击患者ABC肿瘤的有效性的量度)。

[0086] 序列描述

[0087] SEQ ID NO:1至20列出了表17中所述的9-mer T细胞表位。

[0088] SEQ ID NO:21至40列出了表20中所述的9-mer T细胞表位。

[0089] SEQ ID NO:41至60列出了表17中所述的15-mer T细胞表位。

[0090] SEQ ID NO:61至80列出了表20中所述的15-mer T细胞表位。

[0091] SEQ ID NO:81至111列出了表18a中所述的乳腺癌疫苗肽。

[0092] SEQ ID NO:112至142列出了表21a中所述的结肠直肠癌疫苗肽。

[0093] SEQ ID NO:143至158列出了乳腺癌、结肠直肠癌及/或卵巢癌相关抗原。

[0094] SEQ ID NO:159至171列出了表10中所述的额外肽序列。

[0095] SEQ ID NO:172至194列出了表17中所述的另外的9-mer T细胞表位。

[0096] SEQ ID NO:195至233列出了表17中所述的另外的15-mer T细胞表位。

[0097] SEQ ID NO:234至250列出了表20中所述的另外的9-mer T细胞表位。

[0098] SEQ ID NO:251至271列出了表20中所述的另外的15-mer T细胞表位。

[0099] SEQ ID NO:272至301列出了表23中所述的9-mer T细胞表位。

[0100] SEQ ID NO:302至331列出了表23中所述的15-mer T细胞表位。

[0101] SEQ ID NO:332至346列出了表24中所述的卵巢癌疫苗肽。

[0102] SEQ ID NO:347至361进一步列出了乳腺癌、结肠直肠癌及/或卵巢癌相关抗原。

[0103] SEQ ID NO:362至374列出了设计用于表36中所述的患者XYZ的个性化疫苗肽。

[0104] SEQ ID NO:375至386列出了设计用于表39中所述患者的ABC的个性化疫苗肽。

[0105] SEQ ID NO:387至434列出了表32中所述的另外的9-mer T细胞表位

[0106] SEQ ID NO:435至449列出了表18a中所述的另外的乳腺癌疫苗肽。

具体实施方式

[0107] HLA基因型

[0108] HLA由人基因组的大多数多态性基因编码。每个人具有三种HLA I类分子(HLA-A*, HLA-B*, HLA-C*)和四种HLA II类分子(HLA-DP*, HLA-DQ*, HLA-DRB1*, HLA-DRB3*/4*/5*)的母系和父系等位基因。实际上,每个人表达6种HLA I类分子和8种HLA II类分子的不同组合,它们呈递来自相同蛋白质抗原的不同表位。HLA分子的功能是调节T细胞应答。然而,迄今为止还不知道人的HLA如何调节T细胞激活。

[0109] 用于表示HLA分子的氨基酸序列的命名法如下:基因名称*等位基因:蛋白质编号,例如,其可以看起来像:HLA-A*02:25。在该实例中,“02”指等位基因。在大多数情况下,等位基因由血清型C定义,这意味着给定等位基因的蛋白质在血清学测定中不会相互反应。蛋白质编号(上述实例中的25)在发现蛋白质时连续分配。为具有不同氨基酸序列的任何蛋白质指定新的蛋白质编号(例如,甚至序列中的一个氨基酸改变被认为是不同的蛋白质编号)。关于给定基因座的核酸序列的进一步信息可以附加到HLA命名法,但是这种信息对于本文所述的方法不是必需的。

[0110] 个体的HLA I类基因型或HLA II类基因型可以指个体的每种I类或II类HLA的实际氨基酸序列,或者可以指如上所述的命名法,其最低限度地指定每个HLA基因的等位基因和蛋白质编号。可以使用任何合适的方法确定HLA基因型。例如,可以使用本领域已知的方法和方案通过对HLA基因座测序来确定序列。或者,可以将个体的HLA组存储在数据库中,并使用本领域已知的方法进行访问。

[0111] 一些受试者可以具有编码相同HLA分子的二个HLA等位基因(例如,在纯合性的情况下HLA-A*02:25的二个拷贝)。由这些等位基因编码的HLA分子结合所有相同的T细胞表位。为了本公开的目的,如本文所用,“与受试者的至少二种HLA分子结合”包括在单个受试者中与由二个相同HLA等位基因编码的HLA分子结合。换句话说,“与受试者的至少二种HLA分子的结合”等可以另外表示为“与受试者的至少二个HLA等位基因编码的HLA分子的结合”。

[0112] 多肽

[0113] 本公开涉及衍生自CTA且对高比例的人类群体具有免疫原性的多肽。

[0114] 如本文所用,术语“多肽”是指全长蛋白质、蛋白质的一部分、或表征为一串氨基酸的肽。如本文所用,术语“肽”是指包含2、或3、或4、或5、或6、或7、或8、或9、或10、或11、或12、或13、或14、或15至10、或11、或12、或13、或14、或15、或20、或25、或30、或35、或40、或45、或50或55或60个氨基酸的短多肽。

[0115] 如本文所用,术语“片段”或“多肽的片段”是指氨基酸串或氨基酸序列,它们相对于上述或一种参考多肽通常具有减少的长度并且在共同部分上包含与参考多肽相同的氨基酸序列。在适当的情况下,根据本公开的这种片段可以包括在其作为组分的较大多肽中。在一些情况下,片段可以包含多肽的全长,例如整个多肽,例如9个氨基酸的肽,是单个T细胞表位。在一些情况下,本文提及的片段可以含2、或3、或4、或5、或6、或7、或8、或9至20、或25、或30、或35、或40、或45、或50个氨基酸。

[0116] 如本文所用,术语“表位(epitope)”或“T细胞表位(T cell epitope)”是指包含在蛋白质抗原内的连续氨基酸序列,其具有对(能够结合)一种或多种HLA的结合亲和力。表位

是HLA和抗原特异性的(HLA表位对,用已知方法预测),但不是受试者特异性的。如果能够在特定人类受试者中诱导T细胞应答(细胞毒性T细胞应答或辅助性T细胞应答),则表位、T细胞表位、多肽、多肽片段或包含多肽或其片段的组合物对该受试者具有免疫原性。在一些情况下,辅助性T细胞应答是Th1型辅助性T细胞应答。在一些情况下,如果比能够仅结合受试者的一种HLA分子的不同T细胞表位(或在一些情况下各自二个不同的T细胞表位)更可能在受试者中诱导T细胞应答或免疫应答,则表位、T细胞表位、多肽、多肽片段或包含多肽或其片段的组合物特定人类受试者是“免疫原性的”。

[0117] 术语“T细胞应答(T cell response)”和“免疫应答(immune response)”在本文中可互换使用,并且是指在鉴定一种或多种HLA表位结合对之后T细胞的激活及/或一个或多个效应子功能的诱导。在一些情况下,“免疫应答”包括抗体应答,因为HLA II类分子刺激参与诱导持久CTL应答和抗体应答的辅助应答。效应子功能包括细胞毒性、细胞因子产生和增殖。根据本公开,如果多肽的表位、T细胞表位或片段能够与受试者的至少二种,或在一些情况下至少三种I类或至少二种,或在一些情况下至少三种或至少四种II类HLA结合,则其对特定受试者具有免疫原性。

[0118] 为了本公开的目的,我们提出了术语“人表位”或“PEPI”来区分受试者特异性表位和HLA特异性表位。“PEPI”是由多肽的连续氨基酸序列组成的多肽片段,所述多肽是能够结合特异性人类受试者的一种或多种HLAI类分子的T细胞表位。在其他情况下,PEPI是由多肽的连续氨基酸序列组成的多肽片段,所述多肽是能够结合特异性人类受试者的一种或多种HLAII类分子的T细胞表位。换句话说,“PEPI”是被特定个体的HLA组鉴定的T细胞表位。与“表位”相反,PEPI是个体特异性的,因为不同个体具有各自结合不同T细胞表位的不同HLA分子。这种PEPI的受试者特异性允许制造个性化的癌症疫苗。

[0119] 本文所用的“PEPI1”是指可与个体的一种HLA I类分子(或在特定情况下,HLA II类分子)结合的肽或多肽片段。“PEPI1+”是指可以与个体的一种或多种HLA I类分子结合的肽或多肽片段。

[0120] “PEPI2”指能够结合个体的二种HLA I类(或II类)分子的肽或多肽片段。“PEPI2+”是指可以结合个体的二或更多种HLA I类(或II类)分子的肽或多肽片段,即根据本公开的方法鉴定的片段。

[0121] “PEPI3”是指能够结合个体的三种HLAI类(或II类)分子的肽或多肽片段。“PEPI3+”是指可以结合个体的三或更多种HLA I类(或II类)分子的肽或多肽片段。

[0122] “PEPI4”是指能够结合个体的四种HLA I类(或II类)分子的肽或多肽片段。“PEPI4+”是指可以结合个体的四或更多种HLAI类(或II)分子的肽或多肽片段。

[0123] “PEPI5”是指能够结合个体的五种HLA I类(或II类)分子的肽或多肽片段。“PEPI5+”是指能够结合个体的五种或多种HLA I类(或II类)分子的肽或多肽片段。

[0124] “PEPI6”是指能够结合个体的所有六种HLAI类(或六种HLAII类)分子的肽或多肽片段。

[0125] 一般而言,由HLAI类分子呈递的表位长度约9个氨基酸,由HLAII类分子呈递的表位长约15个氨基酸。然而,为了本公开的目的,只要表位能够结合HLA,表位长度可以多于或少于9个(对于HLA I类)或多于或少于15个(对于HLA II类)氨基酸。例如,能够结合I类HLA的表位长度可以是7或8或9至9或10或11个氨基酸。能够结合II类HLA的表位长度可以是13

或14或15至15或16或17个氨基酸。

[0126] 给定的受试者的HLA将仅向T细胞呈递通过在APC中加工蛋白质抗原产生的有限数量的不同肽。如本文所用,当与HLA相关使用时,“显示(display)”或“呈递(present)”是指肽(表位)和HLA之间的结合。在这方面,“显示”或“呈递”肽与“结合(binding)”肽同义。

[0127] 使用本领域已知的技术,可以确定将与已知HLA结合的表位。可以使用任何合适的方法,条件是使用相同的方法来确定直接比较的多种HLA表位结合对。例如,可以使用生化分析。也可以使用已知由给定HLA结合的表位列表。还可以使用预测或建模软件来确定哪些表位可以被给定的HLA结合。表1中提供1实例。在一些情况下,如果T细胞表位的IC₅₀或预测的IC₅₀小于5000nM,小于2000nM,小于1000nM或小于500nM,则T细胞表位能够与给定HLA结合。

[0128] 表1用于确定表位—HLA结合的示例软件

表位预测工具	网址
美国国立卫生研究院(NIH)的 BIMAS	www.bimas.cit.nih.gov/molbio/hla_bind/
图宾根大学的 PPAPROC	
爱德华詹纳疫苗研究所的 MHCpred	
爱德华詹纳疫苗研究所的 EpiJen	http://www.ddg-pharmfac.net/epijen/EpiJen/EpiJen.htm
生物序列分析中心的 NetMHC	http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC/
图宾根大学的 SVMHC	http://abi.inf.uni-tuebingen.de/Services/SVMHC/
海德堡生物医学信息学的 SYFPEITHI	http://www.syfpeithi.de/bin/MHCServer.dll/EpitopePrediction.htm
图宾根大学的 ETK EPITOOLKIT	http://etk.informatik.uni-tuebingen.de/epipred/
耶路撒冷希伯来大学的 PREDEP	http://margalit.huji.ac.il/Teppred/mhc-bind/index.html
MIF 生物信息学的 RANKPEP	http://bio.dfci.harvard.edu/RANKPEP/
免疫表位数据库的 IEDB	http://tools.immuneepitope.org/main/html/tcell_tools.html
表位数据库	网址
印度昌迪加尔微生物技术研究所的 MHCBN	http://www.imtech.res.in/raghava/mhcbn/
海德堡生物医学信息学的 SYFPEITHI	http://www.syfpeithi.de/
爱德华詹纳疫苗研究所的 AntiJen	http://www.ddg-pharmfac.net/antijen/AntiJen/antijenhomepage.htm
MIF Bioinformatics 的 MHC 配体 EPIMHC 数据库	http://immunax.dfci.harvard.edu/epimhc/
免疫表位数据库的 IEDB	http://www.iedb.org/

[0131] 在一些实施方案中,本公开的肽可以包含一种或多种CTA的一种或多种片段或由其组成。CTA通常不会在健康细胞的胚胎发育之外表达。在健康成人中,CTA表达限于不表达HLA且不能向T细胞呈递抗原的雄性生殖细胞。因此,当在癌细胞中表达时,CTA被认为是表达的新抗原。

[0132] CTA是癌症疫苗靶标的良好选择,因为它们的表达(i)对肿瘤细胞是特异性的,(ii)在转移肿瘤中比在原发肿瘤中频率更高,以及(iii)在同一患者的转移肿瘤中是保守的(Gajewski ed.Targeted Therapeutics in Melanoma.Springer New York.2012)

[0133] 本公开的肽可包含,选自SPAG9(SEQ ID NO:143)、AKAP-4(SEQ ID NO:144)、BORIS(SEQ ID NO:145)、NY-SAR-35(SEQ ID NO:146)、NY-BR-1(SEQ ID NO:147)、SURVIVIN(SEQ ID NO:148)、MAGE-A11(SEQ ID NO:149)、PRAME(SEQ ID NO:150)、MAGE-A9(SEQ ID NO:151)、HOM-TES-85(SEQ ID NO:152)、PIWIL-2(SEQ ID NO:349)、EpCAM(SEQ ID NO:154)、HIWI(SEQ ID NO:350)、PLU-1(SEQ ID NO:351)、TSGA10(SEQ ID NO:351)、ODF-4(SEQ ID NO:352)、SP17(SEQ ID NO:354)、RHOF-2(SEQ ID NO:355)和NY-ESO-1(SEQ ID NO:356)一种或多种乳腺癌相关抗原,选自PIWIL-4(SEQ ID NO:357)、WT1(SEQ ID NO:358)、EpCAM(SEQ ID NO:154)、BORIS(SEQ ID NO:145)、AKAP-4(SEQ ID NO:144)、OY-TES-1(SEQ ID

NO:359)、SP17 (SEQ ID NO:354)、PIWIL-2 (SEQ ID NO:349)、PIWIL-3 (SEQ ID NO:360)、SPAG9 (SEQ ID NO:143)、PRAME (SEQ ID NO:150)、HIWI (SEQ ID NO:350)、SURVIVIN (SEQ ID NO:148) 和 AKAP-3 (SEQ ID NO:361) 的一种或多种卵巢癌相关抗原, 及/或选自 TSP50 (SEQ ID NO:153)、EpCAM (SEQ ID NO:154)、SPAG9 (SEQ ID NO:143)、CAGE1 (SEQ ID NO:155)、FBXO39 (SEQ ID NO:156)、SURVIVIN (SEQ ID NO:148)、MAGE-A8 (SEQ ID NO:157)、MAGE-A6 (SEQ ID NO:158)、LEMD1 (SEQ ID NO:348) 和 MAGE-A3 (SEQ ID NO:347) 的一种或多种结肠直肠癌相关抗原, 的一种或多种片段, 或由其组成。在一些情况下, 肽包含选自 SEQ ID NO:41 至 80, 或选自 SEQ ID NO:41 至 80、195 至 233、251 至 271 和 302 至 331 的一种或多种氨基酸序列或由其组成, 其被优化用于 T 细胞激活/结合整个群体中的所有 HLA 类型。

[0134] 在一些情况下, 氨基酸序列通过不是靶多肽抗原序列的一部分的额外氨基酸侧接于 N 末端及/或 C 末端, 换句话说, 上述额外氨基酸不是与靶多肽抗原中的选定片段相邻的连续氨基酸的相同序列。在一些情况下, 序列通过至多 41 或 35 或 30 或 25 或 20 或 15 或 10、或 9 或 8 或 7 或 6 或 5 或 4 或 3 或 2 或 1 个额外氨基酸侧接于 N 末端及/或 C 末端或靶多肽片段之间。在其他情况下, 每种多肽或者由靶多肽抗原的片段组成, 或者由单肽中首尾相连排列 (首尾相连排列在肽中) 或重叠的二或更多个这样的片段组成 (其中二或更多个片段包含部分重叠的序列, 例如其中相同多肽中的二个 PEPI 在彼此的 50 个氨基酸内)。

[0135] 当不同多肽的片段或来自相同多肽的不同区域的片段在工程化肽中连接在一起时, 在连接处 (join) 或接头处 (junction) 周围可能产生新表位。这样的新表位包括来自连接处或接头处两侧的每个片段的至少一个氨基酸, 并且在本文中可称为连接氨基酸序列。该新表位可诱导针对健康细胞的不希望的 T 细胞应答 (自身免疫)。可以设计肽、或者可以筛选多肽, 以避免、消除或最小化对应于在正常健康人类细胞中表达的蛋白质片段的新表位及/或能够结合受试者的至少二种、或在一些情况下至少三种、或至少四种 HLA I 类分子, 或在一些情况下至少二种、或至少三种、四种或五种 HLA II 类分子的新表位。在一些情况下, 设计上述肽或筛选上述多肽以消除具有连接新表位的多肽, 该连接新表位能够在意向治疗群体中超过阈值百分比的人类受试者中与所述群体的个体受试者表达的至少二种 HLA I 类分子结合。在一些情况下, 阈值是所述群体的 20%、或 15%、或 10%、或 5%、或 2%、或 1%、或 0.5%。可以使用已知方法如 BLAST 算法确定比对。用于进行 BLAST 分析的软件可通过美国国家生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 公开获得。

[0136] 在疫苗或免疫治疗组合物中存在至少二个可以结合个体的至少三种 HLA I 类 ($\geq 2\text{PEPI}3+$) 的多肽片段 (表位) 可以预测临床应答。换句话说, 如果可以在疫苗或免疫治疗组合物的活性成分多肽中鉴定出 $\geq 2\text{PEPI}3+$, 则个体可能是临床应答者。组合物多肽的至少二个多种 HLA 结合 PEPI 既可以靶向单个抗原 (例如包含衍生自疫苗靶向的单个肿瘤相关抗原的二个多种 HLA 结合 PEPI, 的多肽疫苗), 也可以靶向不同的抗原 (例如包含衍生自一种肿瘤相关抗原的一个多种 HLA 结合 PEPI 和衍生自不同肿瘤相关抗原的第二个多种 HLA 结合 PEPI, 的多肽疫苗)。

[0137] 不希望受理论的束缚, 本发明人相信从包含至少二种多种 HLA 结合 PEPI 的疫苗/免疫治法中获得临床益处的可能性增加的一个原因是患病细胞群体, 如癌症或肿瘤细胞或被病毒或病原体如 HIV 感染的细胞在受影响的受试者内和受影响的受试者之间通常是异源

的。例如,特定癌症患者可能表达或可能不表达或过表达疫苗的特定癌症相关靶多肽抗原,或者它们的癌症可能包含异质细胞群,其中一些(过度)表达抗原,而一些不表达抗原。此外,当疫苗/免疫疗法包括或靶向更多的多种HLA结合PEPI时,产生抗性的可能性降低,因为患者不太可能通过靶PEPI的突变产生对组合物的抗性。

[0138] 目前大多数疫苗和免疫治疗组合物仅靶向单一多肽抗原。然而,根据本公开,在一些情况下,提供靶向二或更多种不同多肽抗原的药物组合物是有益的。例如,大多数癌症或肿瘤是异质性的,意味着受试者的不同癌症或肿瘤细胞(过度)表达不同的抗原。不同癌症患者的肿瘤细胞也表达肿瘤相关抗原的不同组合。最可能有效的抗癌免疫原性组合物是靶向个体人类受试者或群体中肿瘤表达的多种抗原并因此靶向更多癌症或肿瘤细胞的那些。

[0139] 可通过下文实例15和16中描述的个性化疫苗多肽来说明在单一治疗(施用一起包含多个PEPI的一种或多种药物组合物)中组合多种bestEPI的有益效果。卵巢癌中的示例性CTA表达概率如下:BAGE:30%;MAGE A9:37%;MAGE A4:34%;MAGE A10:52%。如果用只包含BAGE和MAGE A9中PEPI的疫苗治疗患者XYZ,那么具有mAGP(具有PEPI的多种表达抗原)的概率将是11%。如果用只包含MAGE A4和MAGE A10CTA中PEPI的疫苗治疗患者XYZ,那么具有mAGP的概率将是19%。然而,如果疫苗含有所有4种这些CTA(BAGE、MAGE A9、MAGE A4和MAGE A10),那么具有mAGP的概率将是50%。换句话说,对于二种PEPI治疗,效果将大于mAGP的组合概率(BAGE/MAGE的概率mAGP,加上MAGE A4和MAGE A10的概率mAGP)。实例15中描述的患者XYZs PIT疫苗含有另外9种PEPI,因此具有mAGP的概率超过99.95%。

[0140] 同样,乳腺癌中的示例性CTA表达概率如下:MAGE C2:21%;MAGE A1:37%;SPC1:38%;MAGE A9:44%。用只包含MAGE C2:21%和MAGE A1中PEPI的疫苗治疗患者ABC的mAGP概率为7%。用只包含SPC1:38%和MAGE A9中PEPI的疫苗治疗患者ABC的mAGP概率为11%。用包含MAGE C2:21%;MAGE A1:37%;SPC1:38%;MAGE A9中PEPI的疫苗治疗患者ABC的mAGP概率为44%(44>7+11)。实例16中描述的患者ABC的PIT疫苗含有另外8种PEPI,因此具有mAGP的概率超过99.93%。

[0141] 因此,在一些情况下,本公开的多肽或多肽组或本公开的药物组合物或试剂盒的活性成分多肽可以包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25种一种或多种癌症相关抗原或多种CTA诸如上述讨论的CTA的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个片段。每个片段包含不同靶向表位或由其组成,该靶向表位具有选自SEQ ID NO:1至40;或选自SEQ ID NO:1至20;或选自SEQ ID NO:21至40;或选自SEQ ID NO:1至20、24和172至194;或选自SEQ ID NO:21至40和234至250;或选自SEQ ID NO:272至301;或选自SEQ ID NO:1至40、172至194和234至250;或选自SEQ ID NO:21至40、234至250和272至301;或选自SEQ ID NO:1至20、24、172至194和272至301;或选自SEQ ID NO:1至40、172至194、234至250和272至301;或选自SEQ ID NO:41至60、64和195至233;或选自SEQ ID NO:61至80和251至271;或选自SEQ ID NO:302至331;或选自SEQ ID NO:41至80、195至233和251至271;或选自SEQ ID NO:61至80、251至271和302至331;或选自SEQ ID NO:41至60、64、191至233和302至331;或选自SEQ ID NO:41至80、195至233、251至271和332至346;或选自SEQ ID NO:1至20、24、41至60、64、172至194和195至233;或选自SEQ ID NO:21至40、61至80、234至250和251至271;或选自SEQ ID NO:271至331;或选自SEQ ID NO:1至80、172至194、195至233、234至250和251至271;或选自SEQ ID

N0:21至40、61至80、234至250、251至271、272至301和302至331;或选自SEQ ID N0:1至80、172至233、234至271和272至331;或选自SEQ ID N0:81至111和435至449;或选自SEQ ID N0:112至142;或选自SEQ ID N0:332至346;或选自SEQ ID N0:81至142;或选自SEQ ID N0:112至142和332至346;或选自SEQ ID N0:81至111、435至449和332至346;或选自SEQ ID N0:81至142和332至346;或选自SEQ ID N0:41至60、64、81至111、435至449和195至233;或选自SEQ ID N0:61至80、112至142和251至271;或选自SEQ ID N0:302至346;或选自SEQ ID N0:41至142、195至233和251至271;或选自SEQ ID N0:61至80、112至142、251至271和302至346;或选自SEQ ID N0:41至60、64、81至111、435至449、195至233和302至346;或选自SEQ ID N0:41至142、195至233、251至271和302至346;或选自SEQ ID N0:1至20、24、41至60、64、81至111、435至449和172至233;或选自SEQ ID N0:21至40、61至80、112至142、或234至271;或选自SEQ ID N0:272至346;或选自SEQ ID N0:1至142和172至271;或选自SEQ ID N0:21至40、61至80、112至142和234至346;或选自SEQ ID N0:1至20、24、41至60、64、81至111、435至449、172至233和272至346;或选自SEQ ID N0:1至142和172至346;或选自SEQ ID N0:1至2、或1至3、或4、或5、或6、或7、或8、或9、或10、或11、或12、或13、或14、或15、或16、或17、或18、或19、或SEQ ID N0:20至21、或20至22、或23、或24、或25、或26、或27、或28、或29、或30、或31、或32、或33、或34、或35、或36、或37、或38、或39的氨基酸序列;或具有选自SEQ ID N0:41至80、或SEQ ID N0:41至60、或SEQ ID N0:61至80;或SEQ ID N0:41至42、或41至43、或41至44、或41至45、或41至46、或41至47、或41至48、或41至49、或50、或51、或52、或53、或54、或55、或56、或57、或58、或59、SEQ ID N0:60至61、或60至62、或60至63、或60至64、或60至65、或60至66、或60至67、或60至68、或60至69、或60至70、或60至71、或60至72、或60至73、或60至74、或60至75、或60至76、或60至77、或60至78、或60至79的不同的氨基酸序列;或具有选自SEQ ID N0:81至142;或选自SEQ ID N0:81至82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、105、106、107、108、109、110、或111;或选自SEQ ID N0:81至105;或选自SEQ ID N0:99、100、92、93、101、103、104、105和98;或选自SEQ ID N0:112至142;或选自SEQ ID N0:112至113、114、115、116、117、118、119、120、121、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141或142;或选自SEQ ID N0:112至134;或选自SEQ ID N0:121、124、126、127、130、131、132、133和134;或选自SEQ ID N0:1至2、或1至3、或4、或5、或6、或7、或8、或9、或10、或11、或12、或13、或14、或15、或16、或17、或18、或19、或SEQ ID N0:20至21、或至22、或23、或24、或25、或26、或27、或28、或29、或30、或31、或32、或33、或34、或35、或36、或37、或38、或39的不同的氨基酸序列;或具有选自SEQ ID N0:41至80、或SEQ ID N0:41至60、或SEQ ID N0:61至80;或SEQ ID N0:41至42、或41至43、或41至44、或41至45、或41至46、或41至47、或41至48、或41至49、或50、或51、或52、或53、或54、或55、或56、或57、或58、或59、SEQ ID N0:60至61、或60至62、或60至63、或60至64、或60至65、或60至66、或60至67、或60至68、或60至69、或60至70、或60至71、或60至72、或60至73、或60至74、或60至75、或60至76、或60至77、或60至78、或60至79的不同的氨基酸序列;或具有选自SEQ ID N0:81至142;或选自SEQ ID N0:81至82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、105、106、107、108、109、110、或111;或选自SEQ ID N0:81至105;或选自SEQ ID N0:99、100、92、93、101、103、104、105和98;或选自SEQ ID N0:112至142;或选自SEQ ID N0:112至113、114、115、116、117、118、119、

120、121、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141或142；或选自SEQ ID NO:112至134；或选自SEQ ID NO:121、124、126、127、130、131、132、133和134；或选自SEQ ID NO:130、121、131、124、134、126；或选自SEQ ID NO:435至449的不同的氨基酸序列；或具有选自除SEQ ID NO:12、32、19及/或39、及/或SEQ ID NO:21、41、23及/或43及/或SEQ ID NO:172、177、195及/或203、及/或SEQ ID NO:1、41及/或197、及/或SEQ ID NO:4、44及/或201、及/或SEQ ID NO:1、4、44、197及/或201、及/或SEQ ID NO:1、41、197、184及/或212、及/或SEQ ID NO:3、43及/或200、及/或SEQ ID NO:3、43、200、7及/或47、及/或SEQ ID NO:10、50及/或220、及/或SEQ ID NO:24、64及/或202、及/或SEQ ID NO:6、46及/或209、及/或SEQ ID NO:182、210、185及/或213、及/或SEQ ID NO:14、54、225和226、及/或SEQ ID NO:190、218、11、51及/或219、及/或SEQ ID NO:12、224及/或52、及/或SEQ ID NO:192、227及/或228、及/或SEQ ID NO:17、229、230及/或57、及/或SEQ ID NO:21、252、61及/或253、及/或SEQ ID NO:23、63及/或256、及/或SEQ ID NO:21、252、61、253、23、63及/或256、及/或SEQ ID NO:237及/或238、及/或SEQ ID NO:26及/或240、及/或SEQ ID NO:242、244、263及/或265、及/或SEQ ID NO:29、69及/或259、及/或SEQ ID NO:24、64及/或255、及/或SEQ ID NO:236、257及/或258、及/或SEQ ID NO:27、67、241及/或262、及/或SEQ ID NO:252、249及/或264、及/或SEQ ID NO:35、250及/或75、及/或SEQ ID NO:252、249、264、35、250及/或75、及/或SEQ ID NO:36、266及/或76、及/或SEQ ID NO:36、266、76、39及/或79、及/或SEQ ID NO:38、268及/或78、及/或SEQ ID NO:38、268、78、246及/或270、及/或SEQ ID NO:245、269、及/或248、及/或SEQ ID NO:245、269、248、40及/或80、及/或SEQ ID NO:272、302、281及/或311、及/或SEQ ID NO:276、306、300及/或330、及/或SEQ ID NO:276、306、289及/或319、及/或SEQ ID NO:277、307、283及/或313、及/或SEQ ID NO:277、307、290及/或320、及/或SEQ ID NO:282、312、297及/或327之外的任何这些序列组的氨基酸序列；或本公开的序列的其他组合，其在以下序列中的任何一种或多种序列中彼此位于50至60个氨基酸内：SEQ ID NO:143至158和347至351；及/或SEQ ID NO:18、19及/或20及/或SEQ ID NO:34至40；及/或表17、20及/或23中所示的具有低于12%或13%或14%或17.6%或17.8%或18%或20%或21%或22%或22.2%或24%或25%或27%或28%或30%或31%或31.5%或32%或32.5%或35%的N%*B%值的SEQ ID NO对应的肽。在一些情况下，所述肽组包含一种或多种多肽或由其组成，该多肽包含SEQ ID NO:130、121、131、124、134、126及/或SEQ ID NO:435至449的氨基酸序列或由其组成。

[0142] 在一些情况下，本公开内容提供了上述任何二或更多种肽的组 (panel) 或肽的群 (groups)。例如，该组可包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多此类肽。在一些情况下，该组包含肽或由其组成，该肽包含以下各项或由其组成：SEQ ID NO:99、100、92、93、101、103、104、105和98的氨基酸序列的全部或任何组合；或SEQ ID NO:121、124、126、127、130、131、132、133和134的氨基酸序列的全部或任何组合。在一些情况下，该组包含肽或由其组成，该肽包含SEQ ID NO:130、121、131、124、134、126及/或SEQ ID NO:435至449的氨基酸序列的全部或任何组合，或由其组成。

[0143] 免疫原性和药物组合物、治疗方法和给药方式

[0144] 在一些方面，本公开涉及具有一种或多种多肽作为活性成分的上述的药物组合物、试剂盒或多肽组。这些可以用于诱导免疫应答、治疗、疫苗接种或向受试者提供免疫疗

法的方法中,并且药物组合物可以是疫苗或免疫疗法组合物。这种治疗包括向受试者施用一种或多种多肽或药物组合物,所述多肽或药物组合物一起包含治疗中所有的活性成分多肽。多种多肽或药物组合物可以一起或顺序施用,例如所有的药物组合物或多肽可以在1年、或6个月、或3个月、或60或50或40或30天内施用给受试者。

[0145] 本文所用的术语“活性成分”是指旨在诱导免疫应答的多肽,并且可包括在施用受试者后体内产生的疫苗或免疫疗法组合物的多肽产物。对于DNA或RNA免疫疗法组合物,多肽可由施用所述组合物的受试者的细胞体内产生。对于基于细胞的组合物,多肽可由所述组合物的细胞加工及/或呈递,例如自体树突细胞或用该多肽脉冲的或包含编码多肽的表达构建体的抗原呈递细胞。药物组合物可包含编码一种或多种活性成分多肽的多核苷酸或细胞。

[0146] 组合物/试剂盒可以任选地更包括至少一种药学上可接受的稀释剂、载体或防腐剂及/或不包含任何PEPI的额外多肽。多肽可以是工程化的或非天然存在的。试剂盒可以包括一个或多个单独的容器,每个容器含有一种或多种活性成分肽。组合物/试剂盒可以是预防、诊断、缓解、治疗或治愈个体疾病如癌症的个性化药物。

[0147] 除了一种或多种免疫原性肽之外,本文所述的免疫原性或药物组合物或试剂盒还可包含药学上可接受的赋形剂、载体、稀释剂、缓冲剂、稳定剂、防腐剂、佐剂或本领域技术人员熟知的其他物质。这些物质优选是无毒的,并且优选不干扰活性成分的药物活性。药物载体或稀释剂可以是例如含水溶液。载体或其他物质的确切性质可取决于给药途径,例如口服途径、静脉途径、皮肤或皮下途径、鼻内途径、肌内途径、皮内途径和腹膜内途径。

[0148] 本公开的药物组合物可以包含一种或多种“药学上可接受的载体”。这些载体通常是大的、代谢缓慢的大分子,例如蛋白质、糖、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合氨基酸、氨基酸共聚物、蔗糖(Paoletti et al., 2001, Vaccine, 19:2118)、海藻糖(WO 00/56365)、乳糖和脂质聚集体(例如油滴或脂质体)。这些载体是本领域普通技术人员公知的。药物组合物还可以含有稀释剂,如水、盐水、甘油等。另外,可以存在辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲物质等。无菌无热原的磷酸盐缓冲生理盐水是典型的载体(Gennaro, 2000, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, ISBN:0683306472)。

[0149] 本公开的药物组合物可以是冻干的或水性形式,即溶液或悬浮液。这种类型的液体制剂允许组合物直接以它们的包装形式给药,而不需要在水性介质中重构,因此是注射的理想选择。药物组合物可以存在于小瓶中,或者它们可以存在于预填充的注射器中。注射器可以带有或不带针头。注射器包括单剂量,而小瓶可包括单剂量或多剂量。

[0150] 本公开的液体制剂还适于从冻干形式重构其他药物。当药物组合物用于这种临时重构时,本公开提供了一种试剂盒,其可以包括二个小瓶,或者可以包括一个预填充的注射器和一个小瓶,注射器的内容物用于在注射之前重构小瓶的内容物。

[0151] 本公开的药物组合物可以包括抗微生物剂,特别是当以多剂量形式包装时。可以使用抗微生物剂,例如2-苯氧基乙醇或对羟基苯甲酸酯(对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯)。任何防腐剂优选以低水平存在。防腐剂可以外源加入及/或可以是混合形成组合物的大量抗原的组分(例如作为防腐剂存在于百日咳抗原中)。

[0152] 本公开的药物组合物可以包含洗涤剂,例如,吐温(聚山梨醇酯)、DMSO(二甲基亚砜)、DMF(二甲基甲酰胺)。洗涤剂通常以低水平存在,例如<0.01%,但也可以以更高水平使

用,例如0.01-50%。

[0153] 本公开的药物组合物可以包括溶液中的钠盐(例如氯化钠)和游离磷酸根离子(例如通过使用磷酸根缓冲液)。

[0154] 在某些实施例中,可以将药物组合物包封在合适的载体中,以将肽递送到抗原呈递细胞中或增加稳定性。如本领域技术人员将理解的,多种载体适用于递送本公开的药物组合物。合适的结构化流体递送系统的非限制性实例可包括纳米颗粒、脂质体、微乳液、胶束、树枝状聚合物和其他含磷脂的系统。将药物组合物掺入递送载体的方法是本领域已知的。

[0155] 为了增加组合物的免疫原性,药物组合物可以包含一种或多种佐剂及/或细胞因子。

[0156] 合适的佐剂包括铝盐如氢氧化铝或磷酸铝,但也可以是钙、铁或锌的盐,或者可以是酰化酪氨酸或酰化糖的不溶性悬浮液,或者可以是阳离子或阴离子衍生的糖、聚磷腈、生物可降解的微球、单磷酸脂质A (MPL)、脂质A衍生物(例如毒性降低)、3-O-脱酰化单磷酸脂质A (3D-MPL)、Quil A、皂苷、QS21、弗氏不完全佐剂(Difco实验室,密歇根州底特律市)、Merck佐剂65(默克公司,新泽西州罗威市)、AS-2(史克必成公司,宾夕法尼亚州费城)、CpG寡核苷酸、生物粘合剂和粘膜粘着剂、微粒、脂质体、聚氧乙烯醚制剂、聚氧乙烯酯制剂、胞壁酰肽或咪唑并喹诺酮化合物(例如咪唑莫特及其同系物)。适合用作本公开的佐剂的人免疫调节剂包括细胞因子,例如白细胞介素(例如IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-12等),巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、肿瘤坏死因子(TNF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)也可用作佐剂。

[0157] 在一些实施例中,所述组合物包含佐剂,选自于由Montanide ISA-51(赛比克公司,美国新泽西州费尔菲尔德)、QS-21(安奎拉(Aquila)生物制药公司,美国马萨诸塞州列克星敦)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、环磷酰胺、卡介苗(BCG)、短小棒状杆菌(*Corynebacterium parvum*)、左旋咪唑、azimezone、异丙吡酮、二硝基氯苯(DNCB)、匙孔血蓝蛋白(KLH)、弗氏佐剂(完全和不完全)、矿物凝胶、氢氧化铝、溶血卵磷脂、复合多元醇(pluronic polyols)、聚阴离子、油乳剂、二硝基苯酚、白喉毒素(DT)所组成的群组。

[0158] 例如,细胞因子可为选自于由,例如但不限于TGF- β 和TGF- β 的转化生长因子(TGF)、胰岛素样生长因子-I及/或胰岛素样生长因子-II、促红细胞生成素(EPO)、骨诱导因子,例如但不限于干扰素- α 、干扰素- β 和干扰素- γ 的干扰素,例如但不限于巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和粒细胞集落刺激因子的集落刺激因子,所组成的群组。在一些实施例中,细胞因子可为选自于由,神经生长因子如NGF- β 、血小板生长因子、例如但不限于TGF- α 和TGF- β 的转化生长因子、胰岛素样生长因子-I和胰岛素样生长因子-II、促红细胞生成素、骨诱导因子,例如但不限于IFN- α 、IFN- β 和IFN- γ 的干扰素(IFN),例如巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和粒细胞集落刺激因子的集落刺激因子,例如但不限于IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18的白介素(II)、LIF、试剂盒-配体或FLT-3、血管抑素;血小板反应蛋白;内皮抑素;肿瘤坏死因子(TNF),以及LT,所组成的群组。

[0159] 预期佐剂或细胞因子可以以每剂量约0.01mg至约10mg的量加入,优选以每剂量约0.2mg至约5mg的量加入。或者,佐剂或细胞因子的浓度可以是约0.01至50%,优选约2%至

30%。

[0160] 在某些方面,本公开的药物组合物通过根据已知技术在适当的无菌条件下将佐剂及/或细胞因子与PEPI物理混合以产生最终产物来制备。

[0161] Esseku&Adeye (2011)和Van den Mooter G (2006)中提供了多肽片段的合适组合物和施用方法的实例。疫苗和免疫疗法组合物的制备一般描述于《疫苗设计》(“The subunit and adjuvant approach”(eds Powell M.F.&Newman M.J. (1995) Plenum Press New York)中。Fullerton在美国专利4,235,877中描述了脂质体内的包封,这也是可设想的。

[0162] 在一些实施例中,本文公开的组合物被制备为核酸疫苗。在一些实施例中,核酸疫苗是DNA疫苗。在一些实施例中,DNA疫苗或基因疫苗包含具有启动子和合适的转录和翻译控制元件的质粒以及编码本公开的一种或多种多肽的核酸序列。在一些实施例中,质粒还包括增强例如表达水平、细胞内靶向或蛋白酶体加工的序列。在一些实施例中,DNA疫苗包含含有编码本公开的一种或多种多肽的核酸序列的病毒载体。在另外的方面,本文公开的组合物包含一种或多种编码经测定与生物样本具有免疫反应性(immunoreactivity)的肽的核酸。例如,在一些实施例中,组合物包含编码1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多种肽的一个或多个核苷酸序列,所述肽包含能够结合患者的至少三种HLAI类分子及/或至少三种HLA II类分子的T细胞表位片段。在一些实施例中,肽衍生自在癌症中表达的抗原。在一些实施例中,DNA或基因疫苗还编码免疫调节分子以操纵产生的免疫应答,例如增强疫苗效力、刺激免疫系统或减少免疫抑制。增强DNA或基因疫苗免疫原性的策略包括异种抗原的编码,抗原与激活T细胞或触发缔合识别分子的融合,用DNA载体引发、然后用病毒载体加强,以及免疫调节分子的利用。在一些实施例中,DNA疫苗通过针头、基因枪、气溶胶注射器、贴片、微针、磨擦以及其他形式导入。在一些形式中,将DNA疫苗掺入脂质体或其他形式的纳米抗体中。在一些实施例中,DNA疫苗包括递送系统,选自由转染剂、鱼精蛋白、鱼精蛋白脂质体、多糖颗粒、阳离子纳米乳液、阳离子聚合物、阳离子聚合物脂质体、阳离子纳米颗粒、阳离子脂质和胆固醇纳米颗粒、阳离子脂质、胆固醇和PEG纳米颗粒、树枝状聚合物纳米颗粒所组成的群组。在一些实施例中,DNA疫苗通过吸入或摄取施用。在一些实施例中,将DNA疫苗导入血液、胸腺、胰腺、皮肤、肌肉、肿瘤或其他部位。

[0163] 在一些实施例中,本文公开的组合物被制备为RNA疫苗。在一些实施例中,RNA是非复制mRNA或病毒来源的自扩增RNA。在一些实施例中,非复制mRNA编码本文公开的肽,并含有5'和3'非翻译区(UTR)。在一些实施例中,病毒来源的自扩增RNA不仅编码本文公开的肽,而且编码能够进行细胞内RNA扩增和大量蛋白质表达的病毒复制机制。在一些实施例中,将RNA直接导入个体。在一些实施例中,RNA在体外化学合成或转录。在一些实施例中,使用T7、T3或Sp6噬菌体RNA聚合酶从线性DNA模板产生mRNA,所得产物含有编码本文公开的肽的可读框、侧翼UTR、5'帽和poly(A)尾。在一些实施例中,使用痘苗病毒加帽酶或通过掺入合成帽或抗逆转录帽类似物,在转录反应期间或之后添加各种形式的5'帽。在一些实施例中,将poly(A)尾的最佳长度直接从编码DNA模板或通过使用poly(A)聚合酶添加到mRNA中。RNA编码一种或多种肽,所述肽包含能够结合患者的至少三种HLAI类分子及/或至少三种HLAII类分子的T细胞表位的片段。在一些实施例中,所述片段衍生自在癌症中表达的抗原。在一些实施例中,RNA包括增强稳定性和翻译的信号。在一些实施例中,RNA还包括增加半衰期的非

天然核苷酸或改变免疫刺激谱的修饰核苷。在一些实施例中, RNA通过针头、基因枪、气溶胶注射器、贴片、微针、磨擦以及其他形式导入。在一些形式中, 将RNA疫苗掺入脂质体或其他形式的纳米抗体中, 所述纳米抗体促进RNA的细胞摄取并保护其免于降解。在一些实施例中, RNA疫苗包括递送系统, 选自于由转染剂、鱼精蛋白、鱼精蛋白脂质体、多糖颗粒、阳离子纳米乳液、阳离子聚合物、阳离子聚合物脂质体、阳离子纳米颗粒、阳离子脂质和胆固醇纳米颗粒、阳离子脂质、胆固醇和PEG纳米颗粒、树枝状聚合物纳米颗粒, 及/或裸mRNA、体内电穿孔的裸mRNA、鱼精蛋白复合mRNA、与带正电荷的水包油阳离子纳米乳液相关的mRNA、与化学修饰的树枝状聚合物缔合并与聚乙二醇(PEG)-脂质复合的mRNA、PEG-脂质纳米颗粒中的鱼精蛋白复合的mRNA、与阳离子聚合物例如聚乙烯亚胺(PEI)缔合的mRNA、与阳离子聚合物如PEI和脂质组分缔合的mRNA、与多糖(例如壳聚糖)颗粒或凝胶缔合的mRNA、阳离子脂质纳米颗粒(例如, 1, 2-二油酰氧基-3-三甲基铵丙烷(DOTAP)或二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)脂质)中的mRNA、与阳离子脂质和胆固醇复合的mRNA, 或与阳离子脂质/胆固醇和PEG-脂质复合的mRNA所组成的群组。在一些实施例中, RNA疫苗通过吸入或摄取施用。在一些实施例中, 将RNA导入血液、胸腺、胰腺、皮肤、肌肉、肿瘤或其他部位, 及/或通过皮内、肌内、皮下、鼻内、结节内、静脉内、脾内、肿瘤内或其他递送途径。

[0164] 多核苷酸或寡核苷酸组分可以是裸核苷酸序列或与阳离子脂质、聚合物或靶向系统组合。它们可以通过任何可用的技术递送。例如, 多核苷酸或寡核苷酸可以通过针注射导入, 优选皮内、皮下或肌内。或者, 可以使用递送装置如颗粒介导的基因递送将多核苷酸或寡核苷酸直接递送穿过皮肤。多核苷酸或寡核苷酸可以局部施用于皮肤或粘膜表面, 例如通过鼻内、口服或直肠内施用。

[0165] 多核苷酸或寡核苷酸构建体的摄取可以通过几种已知的转染技术增强, 例如那些包括使用转染剂的技术。这些试剂的实例包括阳离子试剂, 例如磷酸钙和DEAE-葡聚糖以及脂质转染剂, 例如lipofectam和transfectam。可以改变施用的多核苷酸或寡核苷酸的剂量。

[0166] 施用通常为“预防有效量”或“治疗有效量”(视情况而定, 尽管预防可被视为治疗), 这足以导致临床应答或对个体显示临床益处, 例如预防或延迟疾病或病症发作、改善一种或多种症状、诱导或延长缓解或延迟复发或再发的有效量。

[0167] 剂量可以根据各种参数, 特别是根据所使用的物质, 待治疗个体的年龄、体重和状况, 给药途径, 以及所需的方案来确定。选择各剂量中抗原的量作为诱导免疫应答的量。医生能够确定任何特定个体所需的给药途径和剂量。剂量可以作为单剂量提供或可以作为多剂量提供, 例如以规则的间隔服用, 例如每小时施用2、3或4剂。通常, 肽、多核苷酸或寡核苷酸通常在1pg至1mg, 更通常1pg至10μg的范围内施用用于颗粒介导的递送, 以及在1μg至1mg, 更通常1μg至100μg, 更通常5μg至50μg的范围内施用用于其他途径。通常, 预期每种剂量将包含0.01mg至3mg抗原。特定疫苗的最佳量可以通过涉及观察受试者中免疫应答的研究来确定。

[0168] 上述技术和方案的实例可见于Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, pub.Lippincott, Williams&Wilkins。

[0169] 在根据本公开的一些情况下, 施用多于一种肽或肽组合物。二种或更多种药物组合物可以一起/同时及/或在不同时间或顺序给药。因此, 本公开包括多组药物组合物及其

用途。使用任选靶向不同抗原的不同肽的组合对于克服肿瘤遗传异质性和个体HLA异质性的挑战是重要的。本公开的肽的组合使用扩展了可以从疫苗接种中体验临床益处的个体组。本公开的肽的组合使用扩大了可以经历来自疫苗接种的临床益处的个体的群体。被制造用于一种方案的多种PEPI的药物组合物可以定义药物产品。

[0170] 给药途径包括但不限于鼻内、口服、皮下、皮内和肌内。特别优选皮下给药。皮下给药可以例如通过注射到腹部、上臂或大腿的侧面和前面、背部的肩胛区域或上腹部臀肌区域。

[0171] 本公开的组合物还可以以一种或多种剂量以及通过其他施用途施。例如,这些其他途径包括皮内、静脉内、血管内、动脉内、腹膜内、鞘内、气管内、心内、叶内、髓内、肺内和阴道内。根据的治疗期望持续时间,根据本公开的组合物可以一次或多次给药,也可以间歇给药,例如每月给药数月或数年,并且以不同的剂量给药。

[0172] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、囊片、丸剂、粉剂、微丸剂和颗粒剂。在这样的固体剂型中,活性成分通常与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合,其实例在上面详述。口服制剂也可以作为水性混悬剂、酏剂或糖浆剂给药。为此,活性成分可以与各种甜味剂或调味剂、着色剂和如果需要的乳化剂及/或悬浮剂,以及稀释剂如水、乙醇、甘油及其组合结合。

[0173] 可单独或与其他药理学组合物或治疗(例如化学疗法及/或免疫疗法及/或疫苗)组合施用本发明的一种或多种组合物,或可进行根据本发明的治疗方法和用途。其他治疗组合物或治疗可以是例如本文所讨论的那些中的一种或多种,并且可以与本公开的组合物或治疗同时或相继(之前或之后)施用。

[0174] 在一些情况下,所述治疗可以与检查点阻断疗法/检查点抑制剂、共刺激抗体、细胞毒性或非细胞毒性化疗及/或放疗、靶向疗法或单克隆抗体疗法联合施用。已经证明化疗使肿瘤对疫苗接种诱导的特异性细胞毒性T细胞杀死致敏(Ramakrishnan et al. J. Clin. Invest. 2010; 120(4): 1111-1124)。检查点抑制剂的实例是CTLA-4抑制剂,伊匹单抗(Ipilimumab)和程序性细胞死亡-1/程序性细胞死亡配体-1(PD-1/PD-L1)信号传导抑制剂、纳武单抗(Nibolumab)、派姆单抗(Pembrolizumab)、阿特珠单抗(Atezolizumab)和度伐单抗(Durvalumab)。化疗剂的实例包括烷化剂,包括氮芥类,例如二氯甲基二乙胺(HN2)、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑(L-肌氨酸蛋白酶)和苯丁酸氮芥;蒽环类药物;埃博霉素;亚硝基脲类,例如卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)、司莫司汀(甲基CCNU)和链脲霉素(链脲佐菌素);三氮烯类,例如达卡巴嗪(DTIC);二甲基三氮烯咪唑甲酰胺;乙撑亚胺类/甲基三聚氰胺类,例如六甲基三聚氰胺、塞替哌;烷基磺酸盐,例如白消安;抗代谢物,包括叶酸类似物如甲氨蝶呤(氨甲蝶呤);烷基化剂、抗代谢物、嘧啶类似物如氟尿嘧啶(5-氟尿嘧啶;5-FU),氟尿苷(氟脱氧尿苷;FdR)和阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷);嘌呤类似物和相关抑制剂,例如巯基嘌呤(6-巯基嘌呤;6-MP),硫鸟嘌呤(6-硫鸟嘌呤;TG)和喷司他丁(2'-脱氧助间型霉素);表鬼臼毒素类;酶类如L-天冬酰胺酶;生物反应调节剂,例如IFN α 、IL-2、G-CSF和GM-CSF;铂配位络合物如顺铂(cis-DDP)、奥沙利铂和卡铂;蒽二酮类,例如米托蒽醌和蒽环霉素;取代的脲如羟基脲;甲基胍衍生物,包括甲基胍(N-甲基胍,MIH)和甲基胍;肾上腺皮质抑制剂,例如米托坦(o,p'-DDD)和氨鲁米特;紫杉醇和类似物/衍生物;激素/激素疗法和激动剂/拮抗剂,包括肾上腺皮质类固醇拮抗剂如泼尼松及其等效物、地塞米松和氨

鲁米特,孕激素如己酸羟孕酮、醋酸甲羟孕酮和醋酸甲地孕酮,雌激素如己烯雌酚和炔雌醇等效物,抗雌激素如他莫昔芬,雄激素包括丙酸睾酮和氟甲睾酮/等效物,抗雄激素如氟他胺、促性腺激素释放激素类似物和亮丙瑞林,以及非甾体抗雄激素如氟他胺;天然产物包括长春花生物碱如长春碱(VLB)和长春新碱,表鬼臼毒素类如依托泊苷和替尼泊苷,抗生素类如更生霉素(放线菌素D)、柔红霉素(道诺霉素;红比霉素)、阿霉素、博来霉素、普卡霉素(光神霉素)和丝裂霉素(丝裂霉素C),酶类如L-天冬酰胺酶,以及生物反应调节剂如干扰素 α phenome。

[0175] 在一些情况下,治疗方法是疫苗接种的方法或提供免疫疗法的方法。如本文所用,“免疫疗法”是通过在个体中诱导或增强免疫应答来预防或治疗疾病或病症。在某些实施例中,免疫疗法是指包括向个体施用一种或多种药物以引起T细胞应答的疗法。在一个具体的实施例中,免疫疗法是指一种疗法,其包括对个体施用或表达含有一种或多种PEPI的多肽,以引起T细胞应答,从而鉴定并杀死在其细胞表面上展示与I类HLA结合的一种或多种PEPI的细胞。在另一个具体的实施例中,免疫疗法包括向个体施用一种或多种PEPI以引起针对细胞的细胞毒性T细胞应答,这些细胞在其表面上展示包含一种或多种PEPI的肿瘤相关抗原(TAA)或癌睾丸抗原(CTA)。在另一个实施例中,免疫疗法是指一种疗法,其包括向个体施用或表达含有一种或多种II类HLA呈递的PEPI的多肽,以引起辅助性T细胞应答,从而向鉴定并杀死患病细胞的细胞毒性T细胞提供共刺激,这些患病细胞在其细胞表面上展示与I类HLA结合的一种或多种PEPI。在另一个具体的实施例中,免疫疗法是指一种疗法,其包括向个体施用再激活现有的T细胞以杀死靶细胞的一种或多种药物。该理论是细胞毒性T细胞应答将消除展示一种或多种PEPI的细胞,从而改善个体的临床状况。在一些情况下,免疫疗法可用于治疗肿瘤。在其他情况下,免疫疗法可用于治疗基于细胞内病原体的疾病或病症。

[0176] 在一些情况下,本公开涉及癌症的治疗或实体瘤的治疗。在一些情况下,治疗是针对乳腺癌、卵巢癌或结肠直肠癌。在其他情况下,治疗可以针对表达本文所述的本发明肽的靶肿瘤相关抗原的任何其他癌症或实体瘤,或在一些或高百分比的受试者中表达这种靶多肽抗原的任何癌症。治疗可以针对癌症或任何细胞、组织或器官类型的恶性或良性肿瘤。癌症可能是或可能不是转移性的。示例性的癌症包括癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、生殖细胞肿瘤或母细胞瘤。癌症可能是或可能不是激素相关或依赖性癌症(例如雌激素或雄激素相关癌症)。

[0177] 多肽和患者的选择

[0178] 特异性多肽抗原,特别是衍生自通常用于疫苗接种和免疫疗法的这些抗原的短肽,仅在一部分人类受试者中诱导免疫应答。本公开的多肽被特异性选择以在高比例的一般群体中诱导免疫应答,但是由于HLA基因型异质性,它们可能不对所有个体有效。HLA基因型群体异质性是指对本文所述疫苗的免疫或临床应答率在不同的人类亚群之间不同。

[0179] 本公开还提供了一种鉴定人类受试者(可能应答者)可能对施用包含本公开的肽的药物组合物具有细胞毒性T细胞应答或预测受试者将具有细胞毒性T细胞应答的可能性的方法。

[0180] 如本文提供的,通常需要个体的多种HLA呈递T细胞表位以触发T细胞应答。由本发明人确定的对给定多肽的细胞毒性T细胞应答的最佳预测因子是存在至少一个由个体的三

或更多种HLAI类呈递的T细胞表位(≥ 1 PEPI3+)。因此,在药物组合物的活性成分肽中存在能够与受试者的至少三种HLA 结合的一种或多种T细胞表位预示着受试者对施用药物组合物具有细胞毒性T细胞应答。受试者可能是免疫应答者。

[0181] 在一些情况下,能够结合受试者的至少三种HLA I类分子的T细胞表位具有SEQ ID NO:1至40,或SEQ ID NO:1至40、172至194、234至250和272至301中任一项的氨基酸序列。在其他情况下,T细胞表位可以在药物组合物的一种或多种肽内具有不同的氨基酸序列。

[0182] 本发明人还发现,在疫苗或免疫疗法组合物中存在至少二个可与个体的至少三种HLA结合的表位可预测临床应答。换言之,如果个体在疫苗或免疫疗法组合物的活性成分多肽中总共具有 ≥ 2 PEPI3+,并且这些PEPI3+来源于实际上在个体中表达的抗原序列(例如,个体的靶肿瘤细胞表达靶肿瘤相关抗原),则该个体是可能的临床应答者(即临床相关免疫应答者)。

[0183] 因此,本公开的一些方面涉及一种鉴定受试者可能对根据本公开的治疗方法具有临床应答,或预测受试者将具有临床应答的可能性的方法。本文所用的“临床应答”或“临床益处”可以是预防或延迟疾病或病症的发作,改善一种或多种症状,诱导或延长缓解,或延迟复发或再发或恶化,或受试者疾病状态的任何其他改善或稳定。在适当的情况下,“临床应答”可以与“实体瘤应答评估标准”(RECIST)指南中定义的“疾病控制”或“客观应答”相关。

[0184] 在一些实施例中,所述方法包括确定选自SPAG9、AKAP-4、BORIS、NY-SAR-35、NY-BR-1、SURVIVIN、MAGE-A11、PRAME、MAGE-A9、HOM-TES-85、TSP50、EpCAM、CAGE1、FBX039、MAGE-A8和MAGE-A6中的一种或多种癌症相关抗原由癌症表达。例如,可以使用本领域已知的方法在获自受试者的样本(例如肿瘤活检)中检测癌症相关抗原的表达。

[0185] 本发明人发现疫苗或免疫疗法组合物靶向由患者的癌症或肿瘤细胞表达的抗原是不够的,也不足以使该抗原的靶序列结合患者的HLA I类(HLA限制性表位)。该组合物可能仅在既表达靶抗原又具有结合靶抗原的单个T细胞表位的三或更多种HLAI类的患者中有效。此外,如上所述,通常需要与患者的至少3种HLA结合的至少二个表位来诱导临床相关的免疫应答。

[0186] 因此,该方法进一步包括确定药物组合物的活性成分肽包含二或更多种不同的氨基酸序列,每种氨基酸序列是a)如上所述确定的受试者癌细胞表达的癌症相关抗原的片段;和b)能够结合受试者的至少三种HLAI类的T细胞表位。

[0187] 在一些情况下,能够结合受试者的至少三种HLA I类的T细胞表位具有SEQ ID NO:1至40、或SEQ ID NO:1至40、172至194、234至250和272至301中任一项的氨基酸序列。在其他情况下,T细胞表位可以在药物组合物的一种或多种肽内具有不同的氨基酸序列。

[0188] 在一些情况下,受试者对肽疫苗或免疫疗法组合物如本文所述的那些具有临床应答的可能性可以在不知道靶抗原是否在受试者的癌症或肿瘤细胞中表达及/或不确定受试者的HLAI类基因型的情况下确定。疾病中已知的抗原表达频率(如乳腺癌或结肠直肠癌等肿瘤类型中的MAGE-A3)及/或目标群体(例如普通群体、患病群体)中受试者的HLA I类和II类基因型的已知频率可以替代地使用。此外,如本文所鉴定和描述的,通过在疾病中的多个高频率表达的靶抗原中组合靶向群体中呈递频率最高的PEPI的肽(BestEPI),可以设计对高比例患者有效的癌症疫苗方案。然而,使用本文所述的伴随诊断方法预选最可能具有临

床应答的患者将增加所治疗患者中的临床应答率。

[0189] 通过 (i) 在活性成分多肽中呈递更多的多种HLA结合PEPI; (ii) 在更多靶多肽抗原中呈递PEPI; 和 (iii) 靶多肽抗原在受试者或受试者的患病细胞中的表达增加了受试者对治疗具有应答的可能性。在一些情况下, 靶多肽抗原在受试者中的表达可能是已知的, 例如如果靶多肽抗原存在于获自受试者的样本中。在其他情况下, 可以使用群体表达频率数据, 例如在乳腺癌、卵巢癌或结肠直肠癌中抗原表达的概率, 来确定特定受试者或特定受试者的患病细胞, (过度) 表达靶多肽抗原的特定或任何组合的概率。群体表达频率数据可以涉及受试者及/或疾病匹配的群体或意向治疗的群体。例如, 特定癌症相关抗原在特定癌症或患有特定癌症 (例如乳腺癌) 的受试者中表达的频率或概率可以通过检测肿瘤 (例如乳腺癌肿瘤样本) 中的抗原来确定。在一些情况下, 这种表达频率可以从出版的数字和科学出版物中确定。在一些情况下, 本发明的方法包括测定相关群体中相关靶多肽抗原的表达频率的步骤。

[0190] 所公开的是预测个体人类受试者以及人类受试者群体中疫苗的活性/效果的一系列药效学生物标志物。生物标志物已被专门开发用于癌症疫苗, 但类似的生物标志物可用于其他疫苗或免疫疗法组合物。示例性生物标志物如下。

[0191] • AG95——疫苗效力: 癌症疫苗中特异性肿瘤类型以95%概率表达的抗原数量。AG95是疫苗效力的指标, 并且不依赖于疫苗抗原的免疫原性。根据肿瘤抗原表达率数据计算AG95。这些数据可以从在同行评审的科学期刊上发表的实验中获得。技术上, AG95由疫苗中抗原的二项式分布确定, 并考虑了所有可能的变化和表达率。

[0192] • PEPI3+计数——受试者中疫苗的免疫原性: 疫苗衍生的PEPI3+是与受试者的至少3种HLA结合并诱导T细胞应答的个人表位。可在已知完整4位HLA基因型的受试者中使用PEPI3+测试来确定PEPI3+。

[0193] • AP计数——受试者中疫苗的抗原性: 具有PEPI3+的疫苗抗原的数量。疫苗含有来自患病细胞表达的靶多肽抗原的序列。AP计数是疫苗中含有PEPI3+的抗原数量, AP计数代表疫苗中可以在受试者中诱导T细胞应答的抗原数量。AP计数表征了受试者的疫苗—抗原特异性T细胞应答, 因为其仅依赖于受试者的HLA基因型并且独立于受试者的疾病、年龄和药物治疗。正确的值在0 (没有抗原呈递PEPI) 和抗原的最大数量 (所有抗原均呈递PEPI) 之间。

[0194] • AP50——群体中疫苗的抗原性: 群体中具有PEPI的疫苗抗原的平均数量。AP50适于在给定群体中表征疫苗—抗原特异性T细胞应答, 因为它取决于群体中受试者的HLA基因型。

[0195] • AGP计数——受试者中的疫苗效力: 具有PEPI的肿瘤中表达的疫苗抗原的数量。AGP计数表示疫苗鉴定并诱导T细胞应答 (击中靶标) 的肿瘤抗原的数量。AGP计数取决于受试者肿瘤中的疫苗—抗原表达率和受试者的HLA基因型。正确的值在0 (没有表达抗原呈递的PEPI) 和抗原的最大数量 (所有抗原都表达并呈递PEPI) 之间。

[0196] • AGP50——群体中癌症的疫苗效力: 群体中具有PEPI (即AGP) 的指定肿瘤中表达的疫苗抗原的平均数。AGP50表示疫苗诱导的T细胞应答能够鉴定的肿瘤抗原的平均数。AGP50取决于所示肿瘤类型中抗原的表达率和目标群体中抗原的免疫原性。AGP50可评估不同群体中的疫苗效力, 并可用于比较相同群体中的不同疫苗。AGP50的计算类似于用于AG50

的计算,除了表达通过受试者中表达的疫苗抗原上PEPI3+的出现加权。在每个受试者具有来自每种疫苗抗原的PEPI的理论群体中,AGP50将等于AG50。在另一个理论群体中,其中没有受试者具有来自任何疫苗抗原的PEPI,AGP50将为0。通常,以下陈述有效: $0 \leq \text{AGP50} \leq \text{AG50}$ 。

[0197] • mAGP——用于选择可能应答者的候选生物标志物:癌症疫苗诱导针对在指定肿瘤中表达的多种抗原的T细胞应答的可能性。mAGP由例如肿瘤中疫苗—抗原的表达率和受试者中疫苗衍生的PEPI的呈递率来计算。在技术上,基于AGP分布,mAGP是多个AGP ($\geq 2\text{AGP}$) 的概率之和。

[0198] 上述预测的结果可用于通知医生关于受试者治疗的决定。因此,在一些情况下,本公开的方法预测受试者将具有或可能具有针对如本文所述的治疗的T细胞应答及/或临床应答,并且该方法进一步包括选择用于人类受试者的治疗。在一些情况下,如果受试者靶向预定数量的靶多肽抗原(任选地其中靶多肽抗原被(预测)表达)的应答的可能性高于预定阈值,则选择受试者进行治疗。在一些情况下,靶多肽抗原或表位的数量是2。在一些情况下,靶多肽抗原或表位的数量是3、或4、或5、或6、或7、或8、或9、或10。该方法可以进一步包括对人类受试者执行该治疗方案。或者,该方法可以预测受试者将不具有免疫应答及/或临床应答,并且进一步包括为受试者选择不同的治疗方案。

[0199] 本公开的其他实施例——(1)

[0200] 1.一种包含一种或多种肽的药物组合物,其中每种肽包含SEQ ID NO:112至142中任一项不同的氨基酸序列。

[0201] 2.根据第1项所述的药物组合物,包含2种或多种肽、3种或多种肽、4种或多种肽、5种或多种肽、或6种或多种肽。

[0202] 3.根据第1项所述的药物组合物,包含二种肽,其中每种肽包含SEQ ID NO:121和124中的一种不同的氨基酸序列。

[0203] 4.根据第1项所述的药物组合物,包含四种肽,其中每种肽包含SEQ ID NO:126、130、131和134中的一种不同的氨基酸序列。

[0204] 5.根据第1项所述的药物组合物,包含六种肽,其中每种肽包含SEQ ID NO:121、124、126、130、131和134中的一种不同的氨基酸序列。

[0205] 6.根据第5项所述的药物组合物,其进一步包含至少一种额外肽,所述额外肽包含选自TSP50、EpCAM、SPAG9、CAGE1、FBX039、SURVIVIN、MAGE-A8和MAGE-A6的抗原的片段。

[0206] 7.根据第5项所述的药物组合物,其进一步包含一种或多种额外肽,所述一种或多种额外肽中的每一种包含SEQ ID NO:112-120、122、123、125、127-129、132、133和135-142任一项中的一种不同氨基酸序列。

[0207] 8.根据第1项所述的药物组合物,其进一步包含药学上可接受的佐剂、稀释剂、载体、防腐剂或其组合。

[0208] 9.根据第8项所述的药物组合物,其中所述佐剂选自于由Montanide ISA-51、QS-21、GM-CSF、环磷酰胺、卡介苗(BCG)、短小棒状杆菌、左旋咪唑、azimezone、异丙吡酮、二硝基氯苯(DNCB)、匙孔血蓝蛋白(KLH)、弗氏佐剂(完全)、弗氏佐剂(不完全)、矿物凝胶、氢氧化铝(Alum)、溶血卵磷脂、复合多元醇(pluronic polyols)、聚阴离子、油乳剂、二硝基苯酚、白喉毒素(DT)及其组合,所组成的群组。

- [0209] 10. 一种药物组合物, 包含编码一种或多种肽的一种或多种核酸分子, 其中每种肽包含SEQ ID NO:112至142中任一项中的一种不同的氨基酸序列。
- [0210] 11. 一种鉴定和治疗患有癌症的人类受试者的方法, 所述受试者可能将对施用根据第1项所述的药物组合物具有临床应答, 所述方法包括
- [0211] (i) 测定受试者的生物样本以确定受试者的HLA基因型;
- [0212] (ii) 确定所述药物组合物包含二或更多种序列, 所述序列是能够结合所述受试者的至少三种HLAI类分子的T细胞表位;
- [0213] (iii) 使用每种抗原的群体表达数据确定受试者的肿瘤表达对应于步骤(ii)中鉴定的T细胞表位的一种或多种抗原的概率, 以鉴定受试者对施用药物组合物具有临床应答的可能性; 以及
- [0214] (iv) 向所鉴定的受试者施用第1项所述的组合物。
- [0215] 12. 根据第11项所述的方法, 其中所述受试者患有结肠直肠癌。
- [0216] 13. 根据第11项所述的方法, 其中所述药物组合物包含2种或多种肽、3种或多种肽、4种或多种肽、5种或多种肽、或6种或多种肽。
- [0217] 14. 根据第11项所述的方法, 其中所述药物组合物包含二种肽, 其中每种肽包含SEQ ID NO:121和124中的一种不同的氨基酸序列。
- [0218] 15. 根据第11项所述的方法, 其中所述药物组合物包含四种肽, 其中每种肽包含SEQ ID NO:126、130、131和134中的一种不同的氨基酸序列。
- [0219] 16. 根据第11项所述的方法, 其中所述药物组合物包含六种肽, 其中每种肽包含SEQ ID NO:121、124、126、130、131和134中的一种不同的氨基酸序列。
- [0220] 17. 根据第11项所述的方法, 其中所述药物组合物进一步包含至少一种额外肽, 所述额外肽包含选自TSP50、EpCAM、SPAG9、CAGE1、FBX039、SURVIVIN、MAGE-A8和MAGE-A6的抗原的片段。
- [0221] 18. 根据第11项所述的方法, 其中所述药物组合物还包含一种或多种额外肽, 所述一种或多种额外肽中的每一种包含SEQ ID NO:112至120、122、123、125、127至129、132、133和135至142中任一项的一种不同的氨基酸序列。
- [0222] 19. 根据第11项所述的方法, 其中该药物组合物进一步包含药学上可接受的佐剂、稀释剂、载体、防腐剂或其组合。
- [0223] 20. 根据第19项所述的方法, 其中所述佐剂选自于由Montanide ISA-51、QS-21、GM-CSF、环磷酰胺、卡介苗 (BCG)、短小棒状杆菌、左旋咪唑、azimezone、异丙吡酮、二硝基氯苯 (DNCB)、匙孔血蓝蛋白 (KLH)、弗氏佐剂 (完全)、弗氏佐剂 (不完全)、矿物凝胶、氢氧化铝 (Alum)、溶血卵磷脂、复合多元醇 (pluronic polyols)、聚阴离子、油乳剂、二硝基苯酚、白喉毒素 (DT) 及其组合, 所组成的群组。
- [0224] 21. 根据第11项所述的方法, 其进一步包括向所鉴定的受试者施用化疗剂、检查点抑制剂、靶向治疗剂、放射治疗剂、另一种免疫治疗剂或其组合。
- [0225] 22. 根据第13项所述的方法, 更包括在施用步骤之前,
- [0226] (i) 测定来自受试者的肿瘤样本以确定药物组合物的三或更多种肽包含二或更多种不同的氨基酸序列, 每种是
- [0227] a. 如步骤(i)中确定的受试者的癌细胞表达的癌症相关抗原的片段; 且

- [0228] b.能够与受试者的至少三种HLAI类分子结合的T细胞表位;以及
- [0229] (ii) 确认受试者可能对治疗方法具有临床应答。
- [0230] 本公开的其他实施例——(2)
- [0231] 乳腺癌
- [0232] 1.一种包含一种或多种肽的药物组合物,其中每种肽包含SEQ ID NO:81至111和435至449中任一项的一种不同的氨基酸序列。
- [0233] 2.根据第1项所述的药物组合物,包含2种或多种肽、3种或多种肽、4种或多种肽、5种或多种肽、6种或多种肽、7种或多种肽、8种或多种肽、9种或多种肽、10种或多种肽、11种或多种肽、或12种或多种肽。
- [0234] 3.根据第1项所述的药物组合物,包含9种肽,其中每种肽包含SEQ ID NO:92、93、98、99至101和103至105中的一种不同的氨基酸序列。
- [0235] 4.根据第1项所述的药物组合物,其进一步包含至少一种额外肽,所述额外肽包含选自PIWIL-2、AKAP-4、EpCAM、BORIS、HIWI、SPAG9、PLU-1、TSGA10、ODF-4、SP17、RHOXF-2、PRAME、NY-SAR-35、MAGE-A9、NY-BR-1、SURVIVIN、MAGE-A11、HOM-TES-85和NY-ESO-1的抗原片段。
- [0236] 5.根据第4项所述的药物组合物,其中所述抗原片段包含选自SEQ ID NO:1至20、24和172至194中任一项的氨基酸序列。
- [0237] 6.如第4项所述的药物组合物,其中所述抗原片段包含选自SEQ ID NO:41至60和195至233中任一项的氨基酸序列。
- [0238] 7.根据第1项所述的药物组合物,其进一步包含药学上可接受的佐剂、稀释剂、载体、防腐剂或其组合。
- [0239] 8.根据第7项所述的药物组合物,其中所述佐剂选自由:Montanide ISA-51、QS-21、GM-CSF、环磷酰胺、卡介苗 (BCG)、短小棒状杆菌、左旋咪唑、azimezone、异丙吡酮、二硝基氯苯 (DNCB)、匙孔血蓝蛋白 (KLH)、弗氏佐剂 (完全)、弗氏佐剂 (不完全)、矿物凝胶、氢氧化铝 (Alum)、溶血卵磷脂、复合多元醇 (pluronic polyols)、聚阴离子、油乳剂、二硝基苯酚、白喉毒素 (DT) 及其组合,所组成的群组。
- [0240] 9.一种药物组合物,包含编码一种或多种肽的一种或多种核酸分子,其中每种肽包含SEQ ID NO:81至111和435至449中任一项的一种不同的氨基酸序列。
- [0241] 10.根据第9项所述的药物组合物,其中所述一种或多种核酸分子编码2种或多种肽、3种或多种肽、4种或多种肽、5种或多种肽、6种或多种肽、7种或多种肽、8种或多种肽、9种或多种肽、10种或多种肽、11种或多种肽、或12种或多种肽。
- [0242] 11.根据第9项所述的药物组合物,其中所述一种或多种核酸分子编码9种肽,其中每种肽包含SEQ ID NO:92、93、98、99至101和103至105中的一种不同的氨基酸序列。
- [0243] 12.根据第9项所述的药物组合物,其中所述一种或多种核酸分子编码至少一种额外肽,所述额外肽包含选自PIWIL-2、AKAP-4、EpCAM、BORIS、HIWI、SPAG9、PLU-1、TSGA10、ODF-4、SP17、RHOXF-2、PRAME、NY-SAR-35、MAGE-A9、NY-BR-1、SURVIVIN、MAGE-A11、HOM-TES-85和NY-ESO-1的抗原片段。
- [0244] 13.根据第12项所述的药物组合物,其中所述抗原片段包含选自SEQ ID NO:1至20、24和172至194中任一项的氨基酸序列。

[0245] 14. 根据第12项所述的药物组合物,其中所述抗原片段包含选自SEQ ID NO:41至60和195至233中任一项的氨基酸序列。

[0246] 15. 根据第9项所述的药物组合物,其进一步包含药学上可接受的佐剂、稀释剂、载体、防腐剂或其组合。

[0247] 16. 根据第15项所述的药物组合物,其中该佐剂选自于由Montanide ISA-51、QS-21、GM-CSF、环磷酰胺、卡介苗 (BCG)、短小棒状杆菌、左旋咪唑、azimezone、异丙吡酮、二硝基氯苯 (DNCB)、匙孔血蓝蛋白 (KLH)、弗氏佐剂 (完全)、弗氏佐剂 (不完全)、矿物凝胶、氢氧化铝 (Alum)、溶血卵磷脂、复合多元醇 (pluronic polyols)、聚阴离子、油乳剂、二硝基苯酚、白喉毒素 (DT) 及其组合,所组成的群组。

[0248] 17. 一种鉴定和治疗患有癌症的人类受试者的方法,所述受试者可能对施用根据第1项所述的药物组合物具有临床应答,所述方法包括

[0249] (i) 测定受试者的生物样本以确定受试者的HLA基因型;

[0250] (ii) 确定所述药物组合物包含二或更多种序列,所述序列是能够结合所述受试者的至少三种HLAI类分子的T细胞表位;

[0251] (iii) 使用每种抗原的群体表达数据确定受试者的肿瘤表达对应于步骤(ii)中鉴定的T细胞表位的一种或多种抗原的概率,以鉴定受试者对施用药物组合物具有临床应答的可能性;以及

[0252] (iv) 向所鉴定的受试者施用第1项的组合物。

[0253] 18. 根据第17项所述的方法,其中所述受试者患有乳腺癌。

[0254] 19. 根据第17项所述的方法,其中所述药物组合物包含2种或多种肽、3种或多种肽、4种或多种肽、5种或多种肽、6种或多种肽、7种或多种肽、8种或多种肽、9种或多种肽、10种或多种肽、11种或多种肽、或12种或多种肽。

[0255] 20. 根据第17项所述的方法,其中所述药物组合物包含9种肽,其中每种肽包含SEQ ID NO:92、93、98、99至101和103至105中的一种不同的氨基酸序列。

[0256] 21. 根据第17项所述的方法,其中所述药物组合物还包含至少一种额外肽,所述额外肽包含选自PIWIL-2、AKAP-4、EpCAM、BORIS、HIWI、SPAG9、PLU-1、TSGA10、ODF-4、SP17、RHOXF-2、PRAME、NY-SAR-35、MAGE-A9、NY-BR-1、SURVIVIN、MAGE-A11、HOM-TES-85和NY-ESO-1的抗原片段。

[0257] 22. 根据第21项所述的方法,其中抗原片段包含选自SEQ ID NO:1至20、24和172至194中任一项的氨基酸序列。

[0258] 23. 根据第21项所述的方法,其中抗原片段包含选自SEQ ID NO:41至60和195至233中任一项的氨基酸序列。

[0259] 24. 根据第17项所述的方法,其中该药物组合物进一步包含药学上可接受的佐剂、稀释剂、载体、防腐剂或其组合。

[0260] 25. 根据第24项所述的药物组合物,其中所述佐剂选自于由Montanide ISA-51、QS-21、GM-CSF、环磷酰胺、卡介苗 (BCG)、短小棒状杆菌、左旋咪唑、azimezone、异丙吡酮、二硝基氯苯 (DNCB)、匙孔血蓝蛋白 (KLH)、弗氏佐剂 (完全)、弗氏佐剂 (不完全)、矿物凝胶、氢氧化铝 (Alum)、溶血卵磷脂、复合多元醇 (pluronic polyols)、聚阴离子、油乳剂、二硝基苯酚、白喉毒素 (DT) 及其组合,所组成的群组。

[0261] 26. 根据第17项所述的方法,其进一步包括向所鉴定的受试者施用化疗剂、检查点抑制剂,靶向治疗剂、放射治疗剂、另一种免疫治疗剂或其组合。

[0262] 27. 根据第17项所述的方法,更包括在所述施用步骤之前,

[0263] (iii) 测定来自受试者的肿瘤样本以确定药物组合物的三或更多种肽包含二或更多种不同的氨基酸序列,其中每种氨基酸序列是

[0264] a. 如步骤(i)中确定的受试者的癌细胞表达的癌症相关抗原的片段;且

[0265] b. 能够与受试者的至少三种HLA I类分子结合的T细胞表位;以及

[0266] (iv) 确认受试者可能对治疗方法具有临床应答。

[0267] 28. 一种鉴定和治疗患有癌症的人类受试者的方法,所述癌症可能对根据第1项所述的药物组合物的施用具有免疫应答,所述方法包括

[0268] (i) 测定受试者的生物样本以确定受试者的HLA基因型;

[0269] (ii) 确定所述药物组合物包含一种或多种序列,所述序列是能够结合所述受试者的至少三种HLA I类分子的T细胞表位;以及

[0270] (iii) 向所鉴定的受试者施用第1项的组合物。

[0271] 29. 一种试剂盒,包含:

[0272] A. 包含一种或多种肽的第一药物组合物,其中每种肽包含SEQ ID NO:81至111和435至449中任一项的一种不同的氨基酸序列;以及

[0273] b. 包含一种或多种肽的不同的第二药物组合物,其中每种肽包含SEQ ID NO:81至111和435至449中任一项的一种不同的氨基酸序列。

[0274] 30. 一种药物组合物,包含:表达二或更多种多肽的核酸分子,每种多肽包含抗原的至多50个连续氨基酸的片段,所述抗原选自PIWIL-2、AKAP-4、EpCAM、BORIS、HIWI、SPAG9、PLU-1、TSGA10、ODF-4、SP17、RHOXF-2、PRAME、NY-SAR-35、MAGE-A9、NY-BR-1、SURVIVIN、MAGE-A11、HOM-TES-85和NY-ESO-1,其中每个片段包含选自SEQ ID NO:1至20、24和172至194中任一项的一种不同的氨基酸序列。

[0275] 31. 包含一种或多种肽的药物组合物,其中每种肽包含SEQ ID NO:332至346中任一项的一种不同的氨基酸序列。

[0276] 32. 根据第31项所述的药物组合物,包含2种或多种肽、3种或多种肽、4种或多种肽、5种或多种肽、6种或多种肽、7种或多种肽、8种或多种肽、9种或多种肽、10种或多种肽、11种或多种肽、12种或多种肽、13种或多种肽、14种或多种肽、或15种或多种肽。

[0277] 33. 根据第31项所述的药物组合物,包含15种肽,其中每种肽包含SEQ ID NO:332至346中的一种不同的氨基酸序列。

[0278] 34. 根据第31项所述的药物组合物,其还包含至少一种额外肽,所述额外肽包含选自PIWIL-4、WT1、EpCAM、BORIS、AKAP-4、OY-TES-1、SP17、PIWIL-2、PIWIL-3、SPAG9、PRAME、HIWI、SURVIVIN、和AKAP-3的抗原片段。

[0279] 35. 根据第34项所述的药物组合物,其中所述片段包含选自SEQ ID NO:272至301中任一项的氨基酸序列。

[0280] 36. 根据第34项所述的药物组合物,其中所述片段包含选自SEQ ID NO:302至331中任一项的氨基酸序列。

[0281] 37. 根据第31项所述的药物组合物,其进一步包含药学上可接受的佐剂、稀释剂、

载体、防腐剂或其组合。

[0282] 38. 根据第37项所述的药物组合物, 其中所述佐剂选自由Montanide ISA-51、QS-21、GM-CSF、环磷酰胺、卡介苗 (BCG)、短小棒状杆菌、左旋咪唑、azimezone、异丙吡酮、二硝基氯苯 (DNCB)、匙孔血蓝蛋白 (KLH)、弗氏佐剂 (完全)、弗氏佐剂 (不完全)、矿物凝胶、氢氧化铝 (Alum)、溶血卵磷脂、复合多元醇 (pluronic polyols)、聚阴离子、油乳剂、二硝基苯酚、白喉毒素 (DT) 及其组合, 所组成的群组。

[0283] 39. 一种药物组合物, 包含编码一种或多种肽的一种或多种核酸分子, 其中每种肽包含SEQ ID NO:332至346中任一项的一种不同的氨基酸序列。

[0284] 40. 根据第39项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种核酸分子编码2种或多种肽、3种或多种肽、4种或多种肽、5种或多种肽、6种或多种肽、7种或多种肽、8种或多种肽、9种或多种肽、10种或多种肽、11种或多种肽、12种或多种肽、13种或多种肽、14种或多种肽、或15种或多种肽。

[0285] 41. 根据第39项所述的药物组合物, 其中所述一种或多种核酸分子编码15种肽, 其中每种肽包含SEQ ID NO:332至346中的一种不同的氨基酸序列。

[0286] 42. 第39项的药物组合物, 其中所述一种或多种核酸分子编码至少一种另外的肽, 所述另外的肽包含选自PIWIL-4、WT1、EpCAM、BORIS、AKAP-4、OY-TES-1、SP17、PIWIL-2、PIWIL-3、SPAG9、PRAME、HIWI、SURVIVIN、和AKAP-3的抗原片段。

[0287] 43. 根据第42项所述的药物组合物, 其中所述片段包含选自SEQ ID NO:272至301中任一项的氨基酸序列。

[0288] 44. 根据第42项所述的药物组合物, 其中所述片段包含选自SEQ ID NO:302至331中任一项的氨基酸序列。

[0289] 45. 根据第39项所述的药物组合物, 进一步包含药学上可接受的佐剂、稀释剂、载体、防腐剂或其组合。

[0290] 46. 根据第45项所述的药物组合物, 其中所述佐剂选自由Montanide ISA-51、QS-21、GM-CSF、环磷酰胺、卡介苗 (BCG)、短小棒状杆菌、左旋咪唑、azimezone、异丙吡酮、二硝基氯苯 (DNCB)、匙孔血蓝蛋白 (KLH)、弗氏佐剂 (完全)、弗氏佐剂 (不完全)、矿物凝胶、氢氧化铝 (Alum)、溶血卵磷脂、复合多元醇 (pluronic polyols)、聚阴离子、油乳剂、二硝基苯酚、白喉毒素 (DT) 及其组合, 所组成的群组。

[0291] 47. 一种鉴定和治疗患有癌症的人类受试者的方法, 所述受试者可能对根据第28项所述的药物组合物的施用具有临床应答, 所述方法包括

[0292] (i) 测定受试者的生物样本以确定受试者的HLA 基因型;

[0293] (ii) 确定所述药物组合物包含二或更多种序列, 所述序列是能够结合所述受试者的至少三种HLA I类分子的T细胞表位;

[0294] (iii) 使用每种抗原的群体表达数据确定受试者的肿瘤表达对应于步骤(ii)中鉴定的T细胞表位的一种或多种抗原的概率, 以鉴定受试者对施用药物组合物具有临床应答的可能性; 以及

[0295] (iv) 向所鉴定的受试者施用第28项所述的组合物。

[0296] 48. 根据第47项所述的方法, 其中所述受试者患有卵巢癌。

[0297] 49. 根据第47项所述的方法, 其中所述药物组合物包含2种或多种肽、3种或多种

肽、4种或多种肽、5种或多种肽、6种或多种肽、7种或多种肽、8种或多种肽、9种或多种肽、10种或多种肽、11种或多种肽、12种或多种肽、13种或多种肽、14种或多种肽、或15种或多种肽。

[0298] 50. 根据第47项所述的方法, 其中所述药物组合物包含15种肽, 其中每种肽包含SEQ ID NO:332至346中的一种不同的氨基酸序列。

[0299] 51. 根据第47项所述的方法, 其中所述药物组合物还包含至少一种额外肽, 所述额外肽包含选自PIWIL-4、WT1、EpCAM、BORIS、AKAP-4、OY-TES-1、SP17、PIWIL-2、PIWIL-3、SPAG9、PRAME、HIWI、SURVIVIN、和AKAP-3的抗原片段。

[0300] 52. 根据第51项所述的方法, 其中所述片段包含选自SEQ ID NO:272至301中任一项的氨基酸序列。

[0301] 53. 根据第51项所述的方法, 其中所述片段包含选自SEQ ID NO:302至331中任一者的氨基酸序列。

[0302] 54. 根据第47项所述的方法, 其中该药物组合物进一步包含药学上可接受的佐剂、稀释剂、载体、防腐剂或其组合。

[0303] 55. 根据第54项所述的药物组合物, 其中所述佐剂选自由Montanide ISA-51、QS-21、GM-CSF、环磷酰胺、卡介苗 (BCG)、短小棒状杆菌、左旋咪唑、azimezone、异丙吡酮、二硝基氯苯 (DNCB)、匙孔血蓝蛋白 (KLH)、弗氏佐剂 (完全)、弗氏佐剂 (不完全)、矿物凝胶、氢氧化铝 (Alum)、溶血卵磷脂、复合多元醇 (pluronic polyols)、聚阴离子、油乳剂、二硝基苯酚、白喉毒素 (DT) 及其组合, 所组成的群组。

[0304] 56. 根据第47项所述的方法, 更包括向所鉴定的受试者施用化疗剂、检查点抑制剂、靶向治疗剂、放射治疗剂、另一种免疫治疗剂或其组合。

[0305] 57. 如根据第47项所述的方法, 更包括在所述施用步骤之前,

[0306] 测定来自受试者的肿瘤样本以确定药物组合物的三或更多种肽包含二或更多种不同的氨基酸序列, 每种是

[0307] a. 如步骤 (i) 中确定的受试者的癌细胞表达的癌症相关抗原的片段; 且

[0308] b. 能够与受试者的至少三种HLAI类分子结合的T细胞表位; 以及

[0309] 确认受试者可能对治疗方法有临床应答。

[0310] 58. 一种鉴定和治疗患有癌症的人类受试者的方法, 所述癌症可能对根据第31项所述的药物组合物的施用具有免疫应答, 所述方法包括

[0311] (i) 测定受试者的生物样本以确定受试者的HLA基因型;

[0312] (ii) 确定所述药物组合物包含一种或多种序列, 所述序列是能够结合所述受试者的至少三种HLAI类分子的T细胞表位; 以及

[0313] (iii) 向所鉴定的受试者施用第31项所述的组合物。

[0314] 59. 一种试剂盒, 包含:

[0315] A. 包含一种或多种肽的第一药物组合物, 其中每种肽包含SEQ ID NO:332至346中任一项的一种不同的氨基酸序列; 以及

[0316] b. 包含一种或多种肽的不同的第二药物组合物, 其中每种肽包含SEQ ID NO:332至346中任一项的一种不同的氨基酸序列。

[0317] 60. 一种药物组合物, 包含: 表达二或更多种多肽的核酸分子, 每种多肽包含抗原

的至多50个连续氨基酸的片段,所述抗原选自PIWIL-4、WT1、EpCAM、BORIS、AKAP-4、OY-TES-1、SP17、PIWIL-2、PIWIL-3、SPAG9、PRAME、HIWI、SURVIVIN、和AKAP-3,其中每个片段包含选自SEQ ID NO:272至301中任一项的一种不同的氨基酸序列。

[0318] 实例

[0319] 实例1HLA表位结合预测方法和验证

[0320] 特定HLA和表位(9-mer肽)之间结合的预测是基于用于表位预测的免疫表位数据库工具(www.iedb.org)。

[0321] 通过与实验室实验测定的HLA I表位对的比较,验证了HLAI表位结合预测过程。将在同行评审的出版物或公共免疫学数据库中报告的HLA I表位对的数据集进行汇编。

[0322] 测定了与实验测定的数据集(表2)的一致率。以93%的概率正确预测数据集的结合HLAI表位对。巧合的是,非结合HLAI表位对也被正确预测,概率为93%。

[0323] 表2HLA表位结合预测方法的分析特异性和灵敏度

HLA表位对	有效表位 ($n = 327$)	无效表位 ($n = 100$)
	(结合匹配)	(非结合匹配)
[0324] HIV	91% (32)	82% (14)
病毒	100% (35)	100% (11)
肿瘤	90% (172)	94% (32)
其他(真菌、细菌等)	100% (65)	95% (36)
全部	93% (304)	93% (93)

[0325] 测定了预测多种HLA结合表位的准确性。基于使用真阳性和真阴性预测的93%概率和假阳性和假阴性预测的7%(=100%-93%)概率的分析特异性和灵敏度,可以计算人体内存在多种HLA结合表位的概率。多种HLA与表位结合的概率显示了HLA结合表位的数量与预期的最小实际结合数量之间的关系。根据PEPI定义,3是结合表位的HLA的预期最小数值(粗体)。

[0326] 表3多种HLA结合表位预测准确性

预期的实际 HLA 结合的最小数量	预测的 HLA 结合表位的数量						
	0	1	2	3	4	5	6
[0327] 1	35%	95%	100%	100%	100%	100%	100%
2	6%	29%	90%	99%	100%	100%	100%
3	1%	4%	22%	84%	98%	100%	100%
4	0%	0%	2%	16%	78%	96%	99%
5	0%	0%	0%	1%	10%	71%	94%
6	0%	0%	0%	0%	0%	5%	65%

[0328] 验证的HLA表位结合预测方法用于确定下面实例中描述的所有HLA表位结合对。

[0329] 实例2多HLA的表位呈递预测细胞毒性T淋巴细胞(CTL)应答

[0330] 确定了CTL应答的通过个体的一种或多种HLA I对多肽抗原的一个或多个表位呈递是可预测的。

[0331] 通过对71例癌症和9例HIV感染患者(表4)¹⁻⁷进行的6项临床试验的回顾性分析进行研究。来自用HPV疫苗、三种不同的NY-ESO-1特异性癌症疫苗、一种HIV-1疫苗和一种CTLA-4特异性单克隆抗体伊匹单抗(Ipilimumab)治疗这些研究的患者,该抗体显示在黑色素瘤患者中重新激活针对NY-ESO-1抗原的CTL。所有这些临床试验在疫苗接种后测量研究受试者中的抗原特异性CD8+CTL应答(免疫原性)。在一些情况下,报告了CTL应答与临床应答之间的相关性。

[0332] 没有患者因除数据可用性之外的任何原因被排除在追溯性研究之外。157例患者数据集(表4)用标准随机数发生器随机化以创建用于训练和评估研究的二个独立组群。在一些情况下,该组群包含来自同一患者的多个数据集,导致来自48例患者的76个数据集的训练组群和来自51例患者的81个数据集的测试/验证组群。

[0333] 表4患者数据集总结

[0334]	临床 试验	免疫疗法	靶抗原	疾病	患者 数*	数据集数 (抗原 数×患者数)	临床试验中进行 的免疫分析**	HLA基因 分型方法	参考 文献
	1	VGX-3100	HPV16-E6 HPV16-E7 HPV18-E6 HPV18-E7 HPV16/18	宫颈癌	17/18	5 × 17	IFN-γ ELISPOT	高分辨率SBT	1
	2	HIVIS疫苗	HIV-1 Gag HIV-1 RT	AIDS	9/12	2 × 9	IFN-γ ELISPOT	低中等分辨率SSO	2
	3	rNY-ESO-1	NY-ESO-1	乳腺癌和卵巢 癌, 黑色素瘤和 肉瘤	18/18	1 × 18	体外和离体IFN- γ ELISPOT	高分辨率SBT	3 4
[0335]	4	伊匹单抗	NY-ESO-1	转移性黑色素瘤	19/20	1 × 19	T细胞刺激后的 ICS	低至中分辨率分型, 基因组DNA的SSP, 高分辨率测序	5
	5	NY-ESO-1f	NY-ESO-1 (91-110)	食管癌、非小细 胞肺癌和胃癌	10/10	1 × 10	T细胞刺激后的 ICS	SSO探测和基因组 DNA的SSP	6
	6	NY-ESO-1 重叠肽	NY-ESO-1 (79-173)	食道癌、肺癌和 恶性黑色素瘤	7/9	1 × 7	T细胞刺激后的 ICS	SSO探测和基因组 DNA的SSP	7
	总计6		7		80	157	N/A		

*从临床试验的原始患者数量进行回顾性分析中使用的患者数量。
 **免疫测定基于用抗原特异性肽库刺激的T细胞, 并通过不同技术定量释放的细胞因子。
 CT: 临床试验; SBT: 基于序列的分型方法; SSO: 序列特异性寡核苷酸; ICS: 细胞内细胞因子染色;
 SSP: 序列特异性引物

[0336] 将所报告的训练数据集的CTL应答与疫苗抗原表位(9-mer)的HLAI限制性图谱进行比较。从公众可获得的蛋白质序列数据库或同行评审的出版物获得每个患者的抗原序列和HLAI基因型,HLAI表位结合预测方法对患者的临床CTL应答数据不知情。确定预测与每位患者的至少1种(PEPI1+)、或至少2种(PEPI2+)、或至少3种(PEPI3+)、或至少4种(PEPI4+)、或至少5种(PEPI5+)、或所有6种(PEPI6+)HLAI类分子结合的每种抗原的表位数量,并将HLA结合的数量用作报告的CTL应答的分类器。从训练数据集中分别确定每个分类器的真阳性率(灵敏度)和真阴性率(特异性)(HLA结合的数量)。

[0337] 对每个分类器进行ROC分析。在ROC曲线中,将不同截止点的真阳性率(灵敏度)绘制成假阳性率(1-特异性)的函数(图1)。ROC曲线上的每个点代表对应于特定判定阈值(表位(PEPI)计数)的灵敏度/特异性对。ROC曲线下的面积(AUC)是分类器能够在二个诊断组(CTL应答者或非应答者)间区分程度的量度。

[0338] 该分析意外地揭示了由受试者的多种I类HLA预测的表位呈递(PEPI2+、PEPI3+、PEPI4+、PEPI5+或PEPI6)在每种情况下都比仅仅一种或多种HLA I类分子的表位呈递更好地预测CTL应答(PEPI1+,AUC=0.48,表5)。

[0339] 表5通过ROC分析确定PEPI生物标志物的诊断价值

[0340]	分类器	AUC
	PEPI1+	0.48
	PEPI2+	0.51
	PEPI3+	0.65
	PEPI4+	0.52
	PEPI5+	0.5
	PEPI6+	0.5

[0341] 通过考虑可由个体的至少3种HLAI类分子呈递的抗原表位,最佳地预测个体的CTL应答(PEPI3+,AUC=0.65,表5)。最佳预测阳性CTL应答的PEPI3+(由个体的3种或更多种HLA呈递的抗原特异性表位的数量)的阈值计数是1(表6)。换句话说,受试者的至少3种HLAI类分子(≥ 1 PEPI3+)呈递至少一种抗原衍生的表位,然后该抗原可以触发至少一种CTL克隆,并且受试者是可能的CTL应答者。使用 ≥ 1 PEPI3+阈值预测可能的CTL应答者(“ ≥ 1 PEPI3+测试”)提供76%的诊断灵敏度(表12)。

[0342] 表6确定 ≥ 1 PEPI3+阈值以预测训练数据集中可能的CTL应答者

[0343]	PEPI3+计数											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
灵敏度:	0.76	0.60	0.31	0.26	0.14	0.02	0	0	0	0	0	0
[0344] 1- 特异性:	0.59	0.24	0.21	0.15	0.09	0.06	0.06	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03

[0345] 实例3 ≥ 1 PEPI3+测试的验证

[0346] 来自51例患者的81个数据集的测试组群用于验证 ≥ 1 PEPI3+阈值以预测抗原特异性CTL应答。对于测试组群中的每个数据集,确定是否满足 ≥ 1 PEPI3+阈值(由个体的至少三种I类HLA呈递的至少一个抗原衍生表位)。将其与临床试验报告的实验测定的CTL应答进行比较(表7)。

[0347] 临床验证证明PEPI3+肽在个体中以84%的概率诱导CTL应答。84%是在PEPI3+预测的分析验证中确定的相同值,预测中表位与个体的至少3种HLA结合(表3)。这些数据提供了个体中PEPI诱导免疫应答的有力证据。

[0348] 表7诊断性能特征 ≥ 1 PEPI3+测试(n=81)

[0349]	性能特征		描述	结果
	阳性预测值 (PPV)	100%[A / (A + B)]	用免疫疗法治疗后, 达到 ≥ 1 PEPI3+阈值的个体具有抗原特异性CTL应答的可能性。	84%
	灵敏度	100%[A / (A + C)]	用免疫疗法治疗后, 达到 ≥ 1 PEPI3+阈值的受试者具有抗原特异性CTL应答的比例	75%
	灵敏度	100%[D / (B + D)]	用免疫疗法治疗后, 未达到 ≥ 1 PEPI3+阈值的受试者不具有抗原特异性CTL应答的比例。	55%
	阴性预测值 (NPV)	100%[D / (C + D)]	用免疫疗法治疗后, 未达到 ≥ 1 PEPI3+阈值的个体不具有抗原特异性CTL应答的可能性。	42%
	协议总百分比 (OPA)	100%[(A + D) / N]	基于 ≥ 1 PEPI3+阈值与实验结果的阳性或阴性结果皆相匹配的预测百分比	70%
	Fisher确切概率 (p)			0.01

[0350] ROC分析使用PEPI3+计数作为临界值确定诊断准确度(图2)。AUC值=0.73。对于ROC分析,AUC为0.7至0.8通常被认为是合理的诊断。

[0351] 至少为1(≥ 1 PEPI3+)的PEPI3+计数最佳地预测了测试数据集中的CTL应答(表8)。该结果证实了在训练期间确定的阈值(表5)。

[0352] 表8确认 ≥ 1 PEPI3+阈值以预测测试/验证数据集中可能的CTL应答者。

	PEPI3+计数											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[0353] 灵敏度:	0.75	0.52	0.26	0.23	0.15	0.13	0.08	0.05	0	0	0	0
1 - 特异性:	0.45	0.15	0.05	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[0354] 实例4 $\geq$ 1PEPI3+测试预测CD8+CTL反应性(reactivities)

[0355] 将 $\geq$ 1PEPI3+测试与先前报告的用于预测特异性人类受试者对肽抗原的CTL应答的方法进行比较。

[0356] 在二个不同临床试验中接受HPV-16合成长肽疫苗(LPV)的28例宫颈癌和VIN-3患者的HLA基因型由DNA样本确定^{8 9 10}。LPV由覆盖HPV-16病毒癌蛋白E6和E7的长肽组成。LPV的氨基酸序列获自这些出版物。这些出版物还报告了每个接种患者对疫苗的重叠肽库的T细胞应答。

[0357] 对于每个患者,鉴定由至少三种患者I类HLA(PEPI3+)呈递的LPV表位(9-mer),并测定它们在肽库中的分布。预测包含至少一个PEPI3+ ($\geq$ 1PEPI3+)的肽诱导CTL应答。预测不包含PEPI3+的肽不诱导CTL应答。

[0358] $\geq$ 1PEPI3+测试正确地预测了512例阴性CTL应答中的489例和接种后测量的40例阳性CTL应答中的8例(图3A)。总之, $\geq$ 1PEPI3+测试与实验测定的CD8+T细胞反应性之间的一致性为90% ($p<0.001$)。

[0359] 对于每个患者,还测定了由至少一种患者I类HLA ($\geq$ 1PEPI1+, HLA限制性表位预测,现有技术方法)呈递的表位的肽库之间的分布。PEPI1+正确地预测512例阴性CTL应答中的116例和接种后测量的40例阳性CTL应答中的37例(图3B)。总之,HLA限制性表位预测 ($\geq$ 1PEPI1+)和CD8+T细胞反应性之间的一致性为28% (不显著)。

[0360] 实例5HLAII类限制性CD4+辅助性T细胞表位的预测

[0361] 在二个不同临床试验(如实例4中详述)中接受HPV-16合成长肽疫苗(LPV)的28例宫颈癌和VIN-3患者在LPV接种后进行CD4+辅助性T细胞应答的研究(图4)。HLAII类限制性表位预测的灵敏度为78%,因为现有技术工具预测了107例中的84例阳性应答(对人DP等位基因的肽库的阳性CD4+T细胞反应性)(灵敏度=78%)。特异性为22%,因为它可以排除31例中的7例阴性应答。总之,HLA限制性II类表位预测与CD4+T细胞反应性之间的一致性为66%,这在统计学上不显著。

[0362] 实例6 $\geq$ 1PEPI3+测试预测T细胞对全长LPV多肽的应答

[0363] 使用与实例4和5相同的报告研究,使用 $\geq$ 1PEPI3+测试来预测患者对LPV疫苗的全长E6和E7多肽抗原的CD8+和CD4+T细胞应答。将结果与实验测定的应答进行比较。该测试准确地预测了具有阳性CD8+T细胞反应性测试结果的15例VIN-3患者中有11例患者具有CD8+T细胞反应性(灵敏度73%, PPV85%)及5例宫颈癌患者中有2例患者具有CD8+T细胞反应性(灵敏度40%, PPV100%)。VIN-3和宫颈癌患者的CD4+T细胞反应性(PEPI4+)均准确地预测为100%(图5)。

[0364] 还观察到I类和II类HLA限制性PEPI3+计数与报告的LPV接种患者的临床益处相关。具有较高PEPI3+计数的患者在3个月后已经具有完全或部分应答。

[0365] 实例7案例研究

[0366] pGX3001是基于HPV16的DNA疫苗,其含有全长E6和E7抗原,其间具有接头。pGX3002是基于HPV18的DNA疫苗,其含有全长E6和E7抗原,其间具有接头。II期临床试验研究了用

pGX3001和pGX3002接种 (VGX-3100接种) 的17例HPV感染的宫颈癌患者的T细胞应答¹。

[0367] 图5至6显示了二位示例性患者 (患者12-11和患者14-5) 在二种HPV-16和二种HPV-18抗原全长序列内由这些患者的至少1种 (PEPI1+)、至少2种 (PEPI2+)、至少3种 (PEPI3+)、至少4种 (PEPI4+)、至少5种 (PEPI5+) 或所有6种 (PEP16) I类HLA呈递的每个表位 (9-mer) 的位置。

[0368] 对于联合疫苗, 患者12-11的总PEPI1+计数为54 (由一种或多种I类HLA呈递的54个表位), 患者14-5的PEPI1+计数为91。因此, 就四种HPV抗原而言, 患者14-5比患者12-11具有更高的PEPI1+计数。PEPI1+代表患者12-11和14-5的不同疫苗抗原特异性HLA限制性表位集合。在这二位患者中只有27种PEPI1+是常见的。

[0369] 对于PEPI3+计数 (由三种或更多种患者I类HLA呈递的表位数量), 患者12-11和14-5的结果逆转。患者12-11的PEPI3+计数为8, 在四种HPV16/18抗原的每一种中包括至少一种PEPI3+。患者14-5的PEPI3+计数为0。

[0370] 所报告的这二位患者的免疫应答与PEPI3+计数匹配, 而与PEPI1+计数不匹配。如通过ELISpot测量的, 患者12-11在接种后对四种抗原中的每一种产生免疫应答, 而患者14-5对疫苗的四四种抗原中的任一种都不产生免疫应答。当比较试验中所有17例患者的PEPI1+和PEPI3+组时, 观察到类似的模式。PEPI1+计数与临床试验报告的实验测定的T细胞应答之间没有相关性。然而, 我们观察到通过 ≥ 1 PEPI3+测试预测的T细胞免疫与报告的T细胞免疫之间的相关性。 ≥ 1 PEPI3+测试预测了HPV DNA疫苗的免疫应答者。

[0371] 此外, 患者PEPI3+组的多样性类似于癌症疫苗试验中通常发现的T细胞应答的多样性。与患者14-5相似, 患者12-3和12-6不具有预测HPV疫苗不能触发T细胞免疫的PEPI3+。所有其他患者具有至少一个PEPI3, 其预测HPV疫苗可引起T细胞免疫的可能性。11例患者具有多种PEPI3+, 预测HPV疫苗可能触发多克隆T细胞应答。患者15-2、15-3对二种HPV的E6均产生高水平的T细胞免疫应答, 而对E7的免疫应答较差。其他患者15-1和12-11分别对HPV18和HPV16的E7具有相同程度的应答。

[0372] 实例8设计模型群体进行计算机模拟试验和鉴定大量群体的候选精确疫苗靶标

[0373] 一个433名受试者的计算机模拟人类试验组群, 具有完整的4位HLA I类基因型 ($2 \times \text{HLA-A}^*xx:xx; 2 \times \text{HLA-B}^*xx:xx; 2 \times \text{HLA-C}^*xx:xx$) 并汇编了人口统计信息。该模型群体具有总共152种不同的HLA等位基因, 代表 $>85\%$ 的目前已知的等位基因G组。

[0374] 还建立了含有7189名受试者的“大群体”数据库, 这些受试者的特征在于4位HLA基因型和人口统计信息。大群体具有328个不同的HLA I类等位基因。模型群体的HLA等位基因分布与大群体显著相关 (表9) (Pearson $p < 0.001$)。因此433例患者模型群体代表16倍大的群体。

[0375] 模型群体依据HLA多样性和HLA频率代表了85%的人类。

[0376] 表9“模型群体”与“大群体”HLA分布的统计分析

[0377]	组名 1	组名 2	Pearson R 值	相关性	p 值
	433 模型群体	7,189 大群体	0.89	强	$p < 0.001$

[0378] 实例9基于鉴定多种HLA结合表位的计算机模拟试验预测了所报告的临床试验的T细胞应答率

[0379] 本研究的目的是确定模型群体 (例如实例8中描述的模型群体) 是否可用于预测疫

苗的CTL反应率(reactivity rates),即用于计算机模拟效力试验。

[0380] 从同行评审的出版物中鉴定了12种衍生自癌症抗原的肽疫苗,其在受试者亚群中诱导T细胞应答。已经在共招募了172例患者的临床试验中研究了这些肽。疫苗肽诱导的T细胞应答已经从血液样本中确定并报告。确定了作为临床试验中测量的具有阳性T细胞应答的研究受试者的百分比的免疫应答率(图7)。

[0381] 表10用肽疫苗进行的临床试验

肽疫苗	源抗原	肽长度	T细胞测定	群体 (n)	参考文献
MMNLMQPKTQQTYTYD	JUP	16-mer	多聚体染色	18	12
GRGSTTTNYLLDRDDYRNTSD	ADA17	21-mer	多聚体染色	18	12
LKKGAAADGGKLDGNAKLNRLK	BAP31	22-mer	多聚体染色	18	12
FPPKDDHTLKFLYDDNQRPYPP	TOP2A	22-mer	多聚体染色	18	12
RYRKPDYTLDDGHGLLRFKST	Abl-2	21-mer	多聚体染色	18	12
QRPPFSQLHRFLADALNT	DDR1	18-mer	多聚体染色	18	12
ALDQCKTSCALMQQHYDQTSCFSSP	ITGB8	25-mer	多聚体染色	18	12
STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP	MUC-1	25-mer	增殖	80	13
YLEPGPVTA	gp100	9-mer	四聚体	18	14
MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVV	MUC-1	21-mer	细胞毒性	10	15
SSKALQRPV	Bcr-Abl	9-mer	ELISPOT	4	16
RMFPNAPYL	WT-1	9-mer	多聚体染色	24	17
RMFPNAPYL (HLA-A*0201)	WT-1	9-mer	细胞因子染色	18	18

[0383] 在实例8中描述的模型群体的433名受试者的每一个中,用 ≥ 1 PEPI3+测试研究了12种肽。每种肽的“ ≥ 1 PEPI3+评分”计算为具有至少一个疫苗衍生表位的模型群体中受试者的比例,所述表位可结合至少三种受试者特异性HLA I类分子(≥ 1 PEPI3+)。如果相应的临床试验对HLA等位基因选择群体的患者进行分层,则对具有相应等位基因的受试者也筛选模型群体(实例:WT1,HLA-A*0201)。

[0384] 将实验确定的试验报告的应答率与 ≥ 1 PEPI3+评分进行比较。根据配对数据计算协议总百分比(OPA)(表11)。观察到 ≥ 1 PEPI3+评分和应答率($R^2=0.77$)之间呈线性相关(图7)。该结果表明预测与个体的多种HLA结合的肽的鉴定可用于预测计算机模拟临床试验的结果。

[0385] 表11 12种多肽疫苗的PEPI3+评分和CTL应答率的比较

肽疫苗	源抗原	应答率 (临床试验)	≥ 1 PEPI3+评分* (模型群体)	OPA
MMNLMQPKTQQTYTYD	JUP	0%	22%	NA
GRGSTTTNYLLDRDDYRNTSD	ADA17	11%	18%	61%
LKKGAAADGGKLDGNAKLNRLK	BAP31	11%	7%	64%
FPPKDDHTLKFLYDDNQRPYPP	TOP2A	11%	39%	28%
RYRKPDYTLDDGHGLLRFKST	Abl-2	17%	12%	71%
QRPPFSQLHRFLADALNT	DDR1	17%	5%	29%

[0387]	ALDQCKTSCALMQQHYDQTSCFSSP	ITGB8	28%	31%	90%
	STAPPAHGVTSA PDTRPAPGSTAPP	MUC-1	20%	2%	10%
	YLEPGPVTA	gp100	28%	4%	14%
	MTPGTQSPFFLLLLLTVLTVV	MUC-1	90%	95%	95%
	SSKALQRPV	Bcr-Abl	0%	0%	100%
	RMFPNAPYL	WT-1	100%	78%	78%
	RMFPNAPYL (HLA-A*0201)	WT-1	81%	61%	75%

[0388] *具有 ≥ 1 疫苗衍生PEPI3+的模型群体中的受试者百分比

[0389] 实例10基于鉴定多种HLA结合表位的计算机模拟试验预测了临床试验II报告的T细胞应答率

[0390] 鉴定了19项基于肽或DNA疫苗的已公布免疫应答率(IRR)的临床试验(表12)。这些试验涉及604例患者,涵盖了38种衍生自肿瘤和病毒抗原的疫苗。在每个研究患者中测量疫苗抗原特异性CTL应答,并计算和报告临床研究群体中的应答率。

[0391] 在模型群体的每个受试者中用 ≥ 1 PEPI3+测试研究19项临床试验的每种疫苗肽。每种肽的 ≥ 1 PEPI3+评分计算为具有至少一种疫苗衍生的PEPI3+的模型群体中受试者的比例。如实例9所述,将实验确定的试验报告的应答率与PEPI评分进行比较(表13)。观察到应答率与 ≥ 1 PEPI3+评分($R^2=0.70$)之间呈线性相关(图8)。该结果证实,预测与个体的多种HLA结合的肽的鉴定可以预测受试者的T细胞应答,并且计算机模拟试验可以预测临床试验的结果。

[0392] 表12临床试验中公布的应答率

	免疫疗法	类型	CTL 测定	群体(n)	参考文献
[0393]	StimuVax	肽	增殖	80	13
	gp100 疫苗	DNA	四聚体	18	14
	IMA901 I 期	肽	ELISPOT	64	19
	IMA901 II 期	肽	多聚体染色	27	
	ICT107	肽	ICC	15	20
	ProstVac	DNA	ELISPOT	32	21
	Synchrotope TA2M	DNA	四聚体	26	22
	MELITAC 12.1	肽	ELISPOT	167	23
	WT1 疫苗	肽	四聚体	22	24
	伊匹单抗(NY-ESO-1) 检查点抑制剂**		ICC	19	5
	VGX-3100	DNA	ELISPOT	17	1
	HIVIS-1	DNA	ELISPOT	12	2
	ImMucin	肽	细胞毒性	10	15
	NY-ESO-1 OLP	肽	IFN- γ	7	7
	GVX301	肽	增殖	14	25
	WT1 疫苗	肽	ELISPOT	12	26
	WT1 疫苗	肽	ICC	18	18
	DPX-0907*	肽	多聚体染色	18	12
	黑色素瘤肽疫苗	肽	ELISPOT	26	27

[0394] 表13PEPI评分和应答率之间呈线性相关($R^2=0.7$)

	免疫疗法	临床试验应答率	≥ 1 PEPI3+评分*	OPA
[0395]	StimuVax (未显示 III 期效力)	20%	2%	10%
	gp100 疫苗	28%	4%	14%
	IMA901 I 期	74%	48%	65%
	IMA901 II 期	64%	48%	75%
	ICT107	33%	52%	63%
	ProstVac	45%	56%	80%
	Synchrotope TA2M	46%	24%	52%
	MELITAC 12.1	49%	47%	96%
	WT1 疫苗	59%	78%	76%
	伊匹单抗(NY-ESO-1*)	72%	84%	86%
[0396]	VGX-3100	78%	87%	90%
	HIVIS-1	80%	93%	86%
	ImMucin	90%	95%	95%
	NY-ESO-1 OLP	100%	84%	84%
	GVX301	64%	65%	98%
	WT1 疫苗	83%	80%	96%
	WT1 疫苗	81%	61%	75%
	DPX-0907	61%	58%	95%
	黑色素瘤肽疫苗	52%	42%	81%

[0397] *具有≥1疫苗衍生PEPI3+的模型群体中的受试者百分比

[0398] 实例11基于在多肽疫苗中鉴定多种HLA结合表位的计算机模拟试验预测了报告的临床试验免疫应答率

[0399] IMA901是用于肾细胞癌(RCC)的治疗性疫苗,包含9种来肿瘤相关肽(TUMAPs)衍生的肽,其天然存在于人癌症组织中。在二项独立的临床研究(I期和II期)中,用IMA901治疗总共96例患有晚期RCC的HLA-A*02+受试者。IMA901的9种肽中的每一种在现有技术中已被鉴定为HLA-A2限制性表位。基于目前公认的标准,它们都是在试验受试者中促进对抗肾癌的T细胞应答的强候选肽,因为已经在肾癌患者中检测到它们的存在,并且因为试验患者被特异性地选择为具有至少一种能够呈递每种肽的HLA分子。

[0400] 对于模型群体中的每个受试者,测定IMA901疫苗的九种肽中有多少能够结合三种或更多种HLA。由于IMA901疫苗中的每种肽是9-mer,因此这对应于PEPI3+计数。将结果与I期和II期临床试验报告的免疫应答率进行比较(表14)。

[0401] 表14在模型群体和二项临床试验中IMA901的免疫应答率

	对 TUMAP 的免疫应答	模型群体 (HLA-A2+) (n = 180)	I 期 (n = 27) *	II 期 (n = 64) *
[0402]	无肽	39%	25%	36%
	1 肽	34%	44%	38%
	≥ 2 肽	27% (MultiPEPI 评分)	29%	26%
	≥ 3 肽	3%	ND	3%

[0403] *无评估免疫应答的患者

[0404] I期和II期研究结果显示了在不同试验组群中对相同疫苗的免疫应答的变异性。然而,总体而言,由≥2PEPI3+测试预测的应答率与报告的临床应答率之间存在良好的一致性。

[0405] 在一项回顾性分析中,上述试验的临床研究者发现,与仅对一种肽应答或没有应答的受试者相比,对IMA901疫苗的多种肽应答的受试者明显(p=0.019)更可能经历疾病控制(稳定的疾病,部分应答)。对多种肽应答的8位受试者中的6位(75%)在试验中经历了临床益处,分别与14%和33%的0位和1位肽应答者形成对比。随机II期试验证实,对多种TUMAP的免疫应答与较长的总生存率有关。

[0406] 由于PEPI的呈递准确地预测了TUMAP的应答者,所以IMA901的临床应答者很可能是可以呈递来自TUMAP的 ≥ 2 PEPI的患者。该亚群仅占HLA-A*02选择患者的27%,并且根据临床试验结果,预期75%的该亚群将经历临床益处。相同的临床结果表明,如果患者选择基于来自TUMAP的 ≥ 3 PEPI,则100%的患者将经历临床益处,尽管该群体将仅代表HLA-A*02选择的患者群体的3%。这些结果表明,在IMA901临床试验中研究的患者群体中,疾病控制率(稳定的疾病或部分应答)在3%和27%之间。在缺乏完全应答的情况下,这些患者中只有一部分可以经历生存益处。

[0407] 这些发现解释了在III期IMA901临床试验中缺乏改善的生存率。这些结果还表明,研究群体的HLA-A*02富集不足以达到III期IMA901试验中的初级总体生存终点。如IMA901试验研究者所指出的,需要开发伴随诊断(CDx)来选择对肽疫苗的可能应答者。这些发现还表明选择具有 ≥ 2 TUMAP特异性PEPI的患者可以提供足够的富集以证明IMA901的显著临床益处。

[0408] 实例12基于鉴定疫苗衍生的多HLA结合表位的计算机模拟试验预测了报告的实验临床应答率

[0409] 测定在实例8中描述的模型群体中测定的免疫疗法疫苗的 ≥ 2 PPI3+评分与临床试验中测定的报告的疾病控制率(DCR,具有完全应答和部分应答和稳定疾病的患者的比例)之间的相关性。

[0410] 从同行评审的科学期刊中发现了用基于肽和DNA的癌症免疫疗法疫苗进行的17项临床试验已经公开了疾病控制率(DCR)或客观应答率(ORR)(表15)。这些试验涉及594例患者,涵盖了29种肿瘤和病毒抗原。根据实体瘤应答评价标准(RECIST)测定DCR,该标准是目前临床试验的标准,其中临床应答基于最大横截面尺寸的变化^{42,43,44}。在没有可用DCR数据的情况下,使用同样根据RECIST指南定义的客观应答率(ORR)数据。

[0411] 表16比较了模型群体和公开的DCR或ORR中每种疫苗的 ≥ 2 PPI3+评分。观察到预测的和测量的DCR之间的相关性,提供了不仅免疫原性而且癌症疫苗效力取决于个体的多种HLA序列($R^2=0.76$)的进一步证据(图9)。

[0412] 表15选择用于疾病控制率(DCR)预测的临床试验

	免疫疗法	抗原	发起者	疾病	群体 (n)	HLA 抑制	给药 形式	剂量 (mg)	给药时间表	评估时间 (周)	参考 文献
[0413]	IMA901 I 期	9 TAAs	Immatics	肾细胞癌	28	A02	i.d.	0.4	10 周内 8 次	12	19
	IMA901 II 期	9 TAAs	Immatics	肾细胞癌	68	A02	i.d.	0.4	5 周 7 次, 随后 3 周 10 次	24	19
	伊匹单抗	NY-ESO-1	MSKCC	黑色素瘤	19	无	i.v.	0.3 3 10	每 3 周 4 次	24	5
	HPV-SLP*	HPV-16 E6, E7	莱顿大学	VIN	20	无	s.c.	0.3	每 3 周 3 次	12	9
	HPV-SLP*		莱顿大学	HPV 相关的 宫颈癌	5	无	s.c.	0.3	每 3 周 3 次	12 (OR)	10
	gp100-2 肽类*	gp100	BMS	黑色素瘤	136	A*0201	s.c.	1	每 3 周 4 次	12	28
	Immucin	Muc-1	VaxilBio	骨髓瘤	15	无	s.c.	0.1	每 2 周 6 次	12**	29
	StimuVax	Muc-1	Merck	NSCLC	80	无	s.c.	1	每周 8 次, 随后每 6 周 1 次	12	13, 30
	VGX-3100	HPV-16&18	Inovio	HPV 相关的 宫颈癌	125	无	i.m.	6	0、4、12 周	36	31
	TSPP 肽疫苗	胸苷酸合成酶	锡耶纳大学	CRC、 NSCLC、 胆囊癌、 乳腺癌、 胃癌	21	无	s.c.	0.1 0.2 0.3	3 周 3 次	12	32
	KIF20A-66 肽疫苗*	KIF20A	千叶德洲会医院	转移性胰腺癌	29	A*2402	s.c.	1 3	第 1、8、15、22 天给药 2 个周期, 随后每 2 周 1 次	12 (OR)	33
	肽疫苗*	3 TAAs	熊本大学	HNSCC	37	A*2402	s.c.	1	每周 8 次, 随后每 4 周 1 次	12	34
	7-肽混合物疫苗*	7 TAAs	日本近畿大学	转移性直肠癌	30	A*2402	s.c.	1	循环给药: 每周 5 次, 停药 1 周	10 (OR)	35
	GVX301*	hTERT	热那亚大学	前列腺癌和肾癌	14	A02	i.d.	0.5	第 1、3、5、7、14、21、35、63 天给药	12	25
	MAGE-A3 Trojan*	MAGE-A3	阿布拉姆森癌症中心	多发性骨髓瘤	26	无	s.c.	0.3	第 14、42、90、120、150 天给药	24	36
PepCan	HPV-16 E6	阿肯色大学	CIN2/3	23	无	i.m.	0.05 0.1 0.25 0.5	每 3 周 4 次	24	37	
[0414]	黑色素瘤肽疫苗*	络氨酸酶, gp100	美国弗吉尼亚大学	黑色素瘤	26	A1、A2 或 A3	s.c.	0.1	第 0、7、14、28、35、42 天 6 给药 6 个周期	27	

[0415] 表16 17项临床试验中的疾病控制率(DCR)和MultiPEPI评分(预测的DCR)

免疫疗法	DCR	多 PEPI 评分 (预测 DCR)		协议总百分比
		多 PEPI 评分 (预测 DCR)	多 PEPI 评分 (预测 DCR)	
IMA901 I 期	43%	27%	27%	61%
IMA901 II 期	22%	27%	27%	81%
伊匹单抗	60%	65%	65%	92%
HPV-SLP	60%	70%	70%	86%
HPV-SLP	62%	70%	70%	89%
gp100-2 肽	15%	11%	11%	73%
Immucin	73%	59%	59%	81%
StimuVax	0%	0%	0%	100%
VGX-3100	50%	56%	56%	89%
TSPP 肽疫苗	48%	31%	31%	65%
KIF20A-66 肽疫苗	26%	7%	7%	27%
肽疫苗	27%	10%	10%	37%
7-肽混合物疫苗	10%	9%	9%	90%
GVX301	29%	7%	7%	24%
MAGE-A3 Trojan	35%	10%	10%	29%
PepCan	52%	26%	26%	50%
黑色素瘤肽疫苗	12%	6%	6%	50%

[0417] 实例13用于大规模群体和组合物的乳腺癌疫苗设计

[0418] 考虑到肿瘤抗原和患者HLA的异质性,我们使用上述PEPI3+测试来设计用于乳腺癌疫苗的肽,该肽在大部分患者中是有效的。

[0419] 如在同行评审的出版物中报告的,乳腺癌CTA基于在乳腺癌肿瘤样本中发现的抗原的总表达频率进行鉴定和分级 (Chen et al. Multiple Cancer/Testis Antigens Are Preferentially Expressed in Hormone-Receptor Negative and High-Grade Breast Cancers. Plos One 2011;6(3):e17876.; Kanojia et al. Sperm-Associated Antigen 9, a Novel Biomarker for Early Detection of Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(2):630-639.; Saini et al. A Novel Cancer Testis Antigen, A-Kinase Anchor Protein 4 (AKAP4) Is a Potential Biomarker for Breast Cancer. Plos One 2013;8(2):e57095)。

[0420] 基于分级的表达率,我们选择表达频率最高的CTA作为乳腺癌疫苗的靶抗原。所选择的乳腺癌特异性CTA的表达率如图11所示。

[0421] 为了从靶CTA中选择免疫原性肽,我们使用PEPI3+测试和实例8中描述的模型群体来鉴定9-mer表位 (PEPI3+s),其最常由模型群体中个体的至少3种HLA呈递。我们在本文中将这些表位称为“bestEPI”。图10显示了PRAME抗原的“PEPI3+热点”分析和bestEPI鉴定的说明性实例。

[0422] 我们将报告的每种CTA的表达频率乘以模型群体中PEPI3+热点的频率,以鉴定将在最高比例的个体中诱导针对乳腺癌抗原的免疫应答的T细胞表位 (9-mer) (表17)。然后我们选择了包含每种选定的9-mer的15-mer (表17)。使用下面实例19中描述的方法,选择15-mer与大多数受试者的大多数HLAII类等位基因结合。这些15-mer可以在最高比例的受试者中诱导CTL和辅助性T细胞应答。

[0423] 表17用于选择用于疫苗组合物的乳腺癌肽的BestEPI列表(下划线为9-mer)。N%: 结直肠癌中抗原表达频率;B%: BestEPI频率,即在模型群体 (433名受试者) 中具有结合受试者的至少3种HLAII类分子的表位的个体的百分比;HLAII**: 正常供体 (n=400) 中具有CD4+T细胞特异性PEPI4+的个体的百分比;N%*B%: N%乘以B%。

[0424]	SEQ ID NO. 9-mer	SEQ ID NO. 15-mer	抗原		BestEPI 和优化 15-mer				
			抗原	N%	优化 15-mer	优化位置	B%	HLAII** (CD4)	B%*N%
[0425]	172	195	PIWIL-2	94%	FVASINLTTLTKWYSR	760	67%	93%	64%
	173	196	PIWIL-2	94%	RNFYDPTSAMVLQQH	341	60%	49%	57%
	1	41	AKAP4	85%	DQVNIDYLMNRPQNL	161	52%	46%	44%
	1	197	AKAP4	85%	VNIDYLMNRPQNLRL	163	52%	57%	44%
	174	198	EpCam	84%	RTYWIIIELKHKARE	140	51%	100%	43%
	2	42	AKAP4	85%	MMAYSDDTTMMSDDID	1	49%	0%	41%
	3	43	BORIS	71%	MFTSSRMSSFNRHMK	263	57%	66%	40%
	3	199	BORIS	71%	VCMFTSSRMSSFNRH	261	57%	96%	40%
	175	200	HIWI	100%	HAFDGTILFLPKRLQ	161	39%	83%	39%
	4	201	AKAP4	85%	SDLQKYALGFQHALS	116	46%	81%	39%
	4	44	AKAP4	85%	LQKYALGFQHALSPS	118	46%	88%	39%
	24	64	SPAG9	88%	GTGKLGFSFVRITAL	1137	44%	94%	39%
	24	202	SPAG9	88%	KLGFSSFVRITALMVS	1140	44%	100%	39%
	5	45	SPAG9	88%	AQKMSSLLPTMWLGA	962	43%	69%	38%
	176	203	PIWIL-2	94%	YSRVVFQMPHQEIVD	772	40%	77%	38%
	177	204	HIWI	100%	GFTTSILQYENSIML	251	37%	86%	37%
	178	205	PLU-1	82%	LRRYRTLDDLYPMMN	732	45%	84%	37%
	179	206	TSGA10	70%	YSSNAYHMSSTMKPN	653	48%	33%	34%
	180	207	TSGA10	70%	LQKVQFEKVSALADL	494	46%	97%	32%
	181	208	PLU-1	82%	NRTSYLHSPFSTGRS	1321	38%	37%	31%
	6	46	SPAG9	88%	GNILDSTVVCNSHVL	779	36%	4%	31%
	6	209	SPAG9	88%	LDSEFTVCNSHVLCA	782	36%	6%	31%
	7	47	BORIS	71%	NMAFVTSGELVRHRR	319	44%	75%	31%
	182	210	ODF-4	63%	NSPLPFQWRITHSFR	63	49%	35%	30%
	183	211	SP17	47%	AFAAAYFESLEKRE	37	65%	100%	30%
	184	212	AKAP4	85%	DLSFYVNRLLSLVIQ	216	36%	100%	30%
	185	213	ODF-4	63%	QDGRLLSSTLSLSSN	41	47%	75%	29%
	186	214	RHOXF-2	60%	WEEAYTFEGARYYIN	62	48%	79%	29%
	187	215	PLU-1	82%	EKAMARLQELTVSE	955	34%	69%	28%
	188	216	HIWI	100%	RSIAGSFVASINEGMT	642	28%	57%	28%
	8	48	PRAME	53%	LERLAYLHARLRELL	457	52%	100%	28%
	189	217	RHOXF-2	60%	SDYAVHPMSPVGRTS	132	43%	5%	26%
	190	218	NY-SAR-35	55%	MMQMFLGLGALSILV	184	46%	69%	25%
	11	51	NY-SAR-35	55%	FSSSGTTSFKCFAPF	163	45%	0%	25%
	11	219	NY-SAR-35	55%	LRHKCCFSSSGTTSF	157	45%	1%	25%
	9	49	SPAG9	88%	SGAVMSERVSLAGS	16	28%	9%	25%
	10	220	BORIS	71%	RFTQSGTMKIHLQK	406	35%	69%	25%
	10	50	BORIS	71%	HTRFTQSGTMKIHL	404	35%	80%	25%
	191	221	EpCam	84%	QTLIYYVDEKAPEFS	246	28%	34%	24%
	13	222	NY-SAR-35	55%	FVLANGHILPNSENA	97	42%	6%	23%
	13	53	NY-SAR-35	55%	CSGSSYFVLANGHIL	91	42%	78%	23%
	13	223	NY-SAR-35	55%	SSYFVLANGHILPNS	94	42%	85%	23%
	12	224	MAGE-A9	44%	FMFQEAALKKVAELV	102	49%	100%	22%
	12	52	MAGE-A9	44%	QLEFMFQEAALKKVA	99	49%	100%	22%
	14	54	PRAME	53%	RHSQTLKAMVQAWPF	64	37%	38%	20%
	14	225	PRAME	53%	HSQTLKAMVQAWPFT	65	37%	37%	20%
	14	226	PRAME	53%	QTLKAMVQAWPFTCL	67	37%	85%	20%
	15	55	NY-BR-1	47%	YSCDSRSLFESSAKI	424	39%	0%	18%
	16	56	Survivin	66%	TAKKVRRAIEQLAAM	127	26%	26%	17%
	192	227	MAGE-A11	59%	SHSYVLVTSLNLSYD	286	26%	100%	15%
	192	228	MAGE-A11	59%	TSHSYVLVTSLNLSY	285	26%	100%	15%
	17	229	MAGE-A11	59%	AMDAIFGSLDEGSG	184	23%	0%	14%
	17	230	MAGE-A11	59%	ESFSPTAMDAIFGSL	178	23%	0%	14%
	17	57	MAGE-A11	59%	SPTAMDAIFGSLSDE	181	23%	0%	14%
	18	58	HOM-TES-85	47%	MASFRKLTLSSEKVP	1	29%	51%	13%
	19	59	MAGE-A9	44%	SSISVYYTLWSQFDE	67	30%	97%	13%
	20	231	NY-BR-1	47%	KPSAFEPATEMQKSV	582	27%	0%	12%
	20	60	NY-BR-1	47%	PGKPSAFEPATEMQK	580	27%	0%	12%
	193	232	NY-ESO-1	9%	SRLLFYLPMPFATP	85	52%	98%	5%
	194	233	NY-ESO-1	9%	FYLAMPFATPMEAL	90	51%	96%	5%

[0426] 然后我们设计了31种30-mer肽(表18a)。每个30-mer由二个优化的15-mer片段组

成,通常来自不同频率的CTA,其中15-mer片段首尾相连排列,每个片段包含表17中的9-mer (BestEPI) 中的一个。选择这些30-mer肽中的9个作为一组肽,被称为PolyPEPI915(表18b)。图11以单一和组合形式显示了PolyPEPI915靶向的10种CTA的表达频率。

[0427] 表18a 30-mer乳腺癌疫苗肽

SEQ ID	TREOSID	源抗原	肽 (30-mer)	HLAI* (CD8)	HLAII** (CD4)
81	BCV900-2-1	AKAP4	LQKYALGFQHALSPSMAYSDTTMMSDDID	69%	88%
82	BCV900-2-2	BORIS/AKAP4	VCMTSSSRMSSFNRHVNIIDYLMNRPQNRL	76%	97%
83	BCV900-2-3	BORIS	NMAFVTSGELVRHRRHTRFTQSGTMKIHL	57%	92%
84	BCV900-2-4	SPAG9	LDSTFVCNSHVLCIAKLGFSEFVRITALMVS	58%	100%
85	BCV900-2-5	SPAG9/NY-SAR-35	AQKMSSLLPTMWLGAMMQMFLGALISLILV	66%	83%
86	BCV900-2-6	PRAME	LERLAYLHARLRELLQTLKAMVQAWPFTCL	71%	100%
87	BCV900-2-7	NY-SAR-35	SSYFVLANGHILPNSLRHKCCFSSSGTTSF	64%	85%
88	BCV900-2-8	Survivin/MAGE-A9	TAKKVRRRAIEQLAAMQLEFMFQEAALKLKV	58%	100%
89	BCV900-2-9	MAGE-A11/NY-BR-1	TSHSVYLVTSNLNLSYSCDSRSLFESSAKI	65%	100%
90	BCV900-3-1	SPAG9/BORIS	LDSTFVCNSHVLCIAVCMTSSSRMSSFNRH	65%	96%
91	BCV900-3-2	NY-SAR-35/PRAME	LRHKCCFSSSGTTSFQTLKAMVQAWPFTCL	59%	85%
92	BCV900-3-3	NY-BR-1/SURVIVIN	YSCDSRSLFESSAKITAKKVRRRAIEQLAAM	55%	26%
93	BCV900-3-4	AKAP-4/BORIS	MMAYSDTTMMSDDIDHTRFTQSGTMKIHL	72%	80%
94	BCV900-3-5	SPAG9/AKAP-4	AQKMSSLLPTMWLGALQKYALGFQHALSPS	64%	92%
95	BCV900-3-6	MAGE-A11/BORIS	TSHSVYLVTSNLNLSYNMAFVTSGELVRHRR	61%	100%
96	BCV900-3-7	NY-SAR-35/AKAP-4	MMQMFGLGAISLILVNVNIDYLMNRPQNRL	71%	84%
97	BCV900-3-8	NY-SAR-35/SPAG-9	SSYFVLANGHILPNSKLGFSEFVRITALMVS	65%	100%
98	BCV900-3-9	PRAME/MAGE-A9	LERLAYLHARLRELLQLEFMFQEAALKLKV	73%	100%
99	BCV900-4-1	SPAG9/AKAP4	GNILDSFTVCNSHVLLQKYALGFQHALSPS	53%	88%
100	BCV900-4-2	BORIS/NY-SAR-35	NMAFVTSGELVRHRRFSSSGTTSFKCFAPF	65%	75%
101	BCV900-4-5	SPAG9/BORIS	AQKMSSLLPTMWLGAMFTSSRMSSFNRHMK	72%	87%
102	BCV900-4-6	MAGE-A11/PRAME	TSHSVYLVTSNLNLSYHSQTLKAMVQAWPFT	60%	100%
103	BCV900-5-6	HomTet85/MageA11	MASFRLKTLSEKVPSPPTAMDAIFGSLSD	45%	51%
104	BCV900-5-7	AKAP4/PRAME	DQVNIDYLMNRPQNLRHSQTLKAMVQAWPF	64%	67%
105	BCV900-5-8	NYSAR/SPAG9	CSGSSYFVLANGHILSGAVMSERVSGLAGS	46%	78%
106	BCV900-S-2	AKAP-4/MAGE-A9	DLSFVYNRLSSLVLIQSSISVYYTLWSQFDE	60%	100%
107	BCV900-S-4	SPAG9/NY-ESO-1	SGAVMSERVSGLAGSSRLLEFYLPMPFATP	59%	98%
108	BCV900-S-6	HOM-TES-85/MAGE-A11	MASFRLKTLSEKVPSPPTAMDAIFGSL	46%	51%
109	BCV900-S-7	NY-ESO-1/NY-BR-1	FYLPMPFATPMEAEKPSAFEPATEMQKSV	60%	96%
110	BCV900-T-27	MAGE-A11/PRAME	AMDAIFGSLSDGSGHSQTLKAMVQAWPFT	54%	37%
111	BCV900-T-28	NY-SAR-35/SPAG9	FVLANGHILPNSENAGTGKLGFSFVRIT	61%	94%
435	BCV900-6-1	TSGA10 / PIWIL-2	YSSNAYHMSSTMKNFVASINLTITKWYSR	80%	95%
436	BCV900-6-2	PIWIL-2 / AKAP4	RNFYDPTSAMVLQQHMMAYSDTTMMSDDID	88%	49%
437	BCV900-6-3	PLU-1 / RHOXF-2	LRRYTLDDLYPMNNDYAVHPMPSPVGRS	67%	85%
438	BCV900-6-4	SPAG9 / EpCam	SGAVMSERVSGLAGSRTYWIIEELKHKARE	60%	100%
439	BCV900-6-5	AKAP4 / PLU-1	DLSFVYNRLSSLVLIQNRSTYLSHSPFSTGRS	66%	100%
440	BCV900-6-6	AKAP4 / HIWI	VNIDYLMNRPQNLRHLAFDGTILFLPKRLQ	70%	94%
441	BCV900-6-7	AKAP4 / PLU-1	SDLQKYALGFQHALSEKAMARLQELLTVSE	56%	92%
442	BCV900-6-8	HIWI / ODF-4	GFTTSILQYENSIMLQDGRLLSSTLSLSSN	61%	94%
443	BCV900-6-9	PIWIL-2 / BORIS	YSRVVFQMPHQEIVDNMAFVTSGELVRHRR	61%	85%
444	BCV900-6-10	SP17 / BORIS	AFAAAYFESLLEKREMFTSSRMSSFNRHMK	82%	100%
445	BCV900-6-11	ODF-4 / HIWI	NSPLPFQWRITHSFRRSIAGFVASINEGMT	60%	69%
446	BCV900-6-12	NY-SAR-35 / RHOXF-2	SSYFVLANGHILPNSWEEAYTFEGARYYIN	74%	93%
447	BCV900-6-13	TSGA10 / PRAME	LQKVQFEKVSALADLLERLAYLHARLRELL	68%	100%
448	BCV900-6-14	MAGE-A11 / MAGE-A9	SHSVYLVTSNLNLSYDFMFQEAALKLKV	65%	100%
449	BCV900-6-15	BORIS / EpCam	RFTQSGTMKIHLQKQTLIYYVDEKAPEFS	53%	80%

[0429] 表18b选定的用于PolyPEPI915组/组合物的乳腺癌疫苗肽

SEQ ID	TREOSID	Source Antigen	Peptide (30mer)	HLAI* (CD8)	HLAII** (CD4)
99	BCV900-4-1	SPAG9/AKAP4	GNILDSFTVCNSHVLLQKYALGFQHALSPS	53%	75%
100	BCV900-4-2	BORIS/NY-SAR-35	NMAFVTSGELVRHRRFSSSGTTSFKCFAPF	65%	46%
92	BCV900-3-3	NY-BR-1/SURVIVIN	YSCDSRSLFESSAKITAKKVRRRAIEQLAAM	55%	11%
93	BCV900-3-4	AKAP-4/BORIS	MMAYSDTTMMSDDIDHTRFTQSGTMKIHL	72%	45%
101	BCV900-4-5	SPAG9/BORIS	AQKMSSLLPTMWLGAMFTSSRMSSFNRHMK	72%	50%

[0431]	103	BCV900-5-6	HomTes85/MageA11	MASFRKLTlseKVPSPPTAMDAIFGSLsDE	45%	16%
	104	BCV900-5-7	AKAP4/PRAME	DQVNIDYLMNRPQNLrHSQTLKAMVQAWPF	64%	33%
	105	BCV900-5-8	NYSAR/SPAG9	CSGSSYFVLANGHILSGAVMSERVSGLAGS	46%	48%
	98	BCV900-3-9	PRAME/MAGE-A9	LERLAYLHARLRELLQLEFMFQEALKLKVA	73%	100%
PolyPEPI915 (9肽一起)					96%	100%

[0432] *在模型群体中 (n=433) 具有CD8+T细胞特异性PEPI3+的个体的百分比。

[0433] **在正常供体中 (n=433) 具有CD4+T细胞特异性PEPI4+的个体的百分比。

[0434] PolyPEPI915的表征

[0435] 可以通过包括靶向疫苗或免疫疗法方案中的多种CTA的肽序列来解决肿瘤异质性。PolyPEPI915组合物靶向10种不同的CTA。基于这10种CTA的抗原表达率,我们模拟了癌细胞中预测的表达抗原平均数 (AG50) 和具有95%可能性的表达抗原的最小数量 (AG95)。95%的个体表达10种靶抗原中的最少4种 (AG95=4), 如图12中的抗原表达曲线所示。

[0436] 上述AG值表征独立于目标患者群体的疫苗。它们可用于预测特定癌症 (例如乳腺癌) 表达特定疫苗或免疫疗法组合物靶向的抗原的可能性。AG值基于已知的肿瘤异质性,但不考虑HLA异质性。

[0437] 某些群体的HLA异质性可以通过代表PEPI3+的抗原数量从免疫疗法或疫苗组合物的角度来表征。这些是预测 ≥ 1 PEPI3+的疫苗特异性CTA抗原,在本文中称为“AP”。具有PEPI3+的抗原的平均数量 (AP50) 显示疫苗如何诱导针对组合物靶向的抗原的免疫应答 (乳腺癌疫苗特异性免疫应答)。PolyPEPI915组合物可诱导针对平均5.3种疫苗抗原的免疫应答 (AP50=5.30), 并且95%的模型群体可诱导针对至少一种疫苗抗原的免疫应答 (AP95=1) (图13)。

[0438] 疫苗可以通过AGP值进一步表征,所述AGP值是指具有PEPI的抗原。该参数是前二个参数的组合: (1) AG取决于特定肿瘤类型中的抗原表达频率,但不取决于群体中个体的HLA基因型,和 (2) AP取决于群体中的个体的HLA基因型,而不考虑抗原表达频率。AGP取决于疾病中疫苗抗原的表达频率和群体中个体的HLA基因型。

[0439] 结合模型群体中乳腺癌AG和AP的数据,我们确定了PolyPEPI915的AGP值,它代表诱导针对乳腺肿瘤中表达的抗原的免疫应答的疫苗抗原的概率分布。对于PolyPEPI915,模型群体中的AGP50值为3.37。AGP92=1,意味着模型群体中92%的受试者诱导针对至少一种表达的疫苗抗原的免疫应答 (图14)。

[0440] 实例14使用用于乳腺癌疫苗的伴随诊断的患者选择

[0441] 特定患者对例如如上所述的一种或多种癌症疫苗肽的治疗具有免疫应答或临床应答的可能性可以基于 (i) 疫苗肽内 (能够结合患者的至少三种HLA的9-mer表位) PEPI3+的鉴定来确定;及/或 (ii) 患者癌细胞中的靶抗原表达的测定,例如在肿瘤活检中测量来确定。理想情况下,二个参数都是确定的,并选择疫苗肽的最佳组合用于治疗患者。然而,如果例如通过活组织检查确定表达的肿瘤抗原是不可能的、不建议的或由于活组织检查错误而不可靠 (即从小部分或转移的肿瘤中获取的活组织检查组织样本不代表患者中表达的CTA的全部所有组成成分),则可以单独使用PEPI3+分析。

[0442] 实例15PolyPEPI915与竞争性乳腺癌疫苗的比较

[0443] 我们使用上述的计算机模拟临床试验模型来预测已经在临床试验中研究的竞争性乳腺癌疫苗的免疫应答率 (表19)。免疫应答率在3%至91%之间。

[0444] 单肽疫苗在3%至23%的个体中具有免疫原性。相比之下,具有选自于SEQ ID No:

81至111的氨基酸序列的肽在相同组群中44%至73%的个体中具有免疫原性。该结果代表了每种肽在PolyPEPI915中免疫原性的显著改善。

[0445] 竞争组合肽产物免疫应答率在10%至62%之间。本发明的PolyPEPI915组合产品在模型群体中为96%，在乳腺癌患者群体中为93%，代表免疫原性的改善。

[0446] 表19竞争性乳腺癌疫苗的预测免疫应答率

乳腺癌疫苗	发起者	靶抗原	预测免疫应答率*	
			433 例正常供者 (模型群体)	90 例乳腺癌患者
DPX0907 多胜肽	ImmunoVaccine Tech.	7	58%	62%
多胜肽疫苗	弗吉尼亚大学	5	22%	31%
Ad-sig-hMUC-1/ecdCD40L	新加坡 CRI	1	91%	80%
[0447] NY-ESO-1 IDC-G305	免疫设计公司	1	84%	84%
6 HER2 肽脉冲 DC	宾夕法尼亚大学	1	29%	36%
HER-2 B 细胞肽	俄亥俄州立大学	1	18%	23%
HER-2/neu ID 蛋白	华盛顿大学	1	10%	11%
NeuVax 肽	Galena Biopharma	1	6%	3%
StimuVax®(L-BLP25)肽	EMD Serono	1	6%	8%
PolyPEPI915	Treos Bio	10	96%	93%

[0448] *具有 ≥ 1 PEPI3+的受试者的比例

[0449] 使用PolyPEPI915疫苗的另一个改进是肿瘤逃逸的机会较低。PolyPEPI915中的每个30-mer肽靶向2种肿瘤抗原。针对更多肿瘤抗原的CTL比针对单一肿瘤抗原的CTL更有效地针对异源肿瘤细胞。

[0450] 另一个改进是PolyPEPI915疫苗是可能应答疫苗接种的个体可以使用本文所述的方法基于其HLA基因型(序列)和任选地在其肿瘤中的抗原表达来鉴定。含有PolyPEPI疫苗的药物组合物不会施用于这类的个体,其中的HLA不能呈递任何来自疫苗的PEPI3。在临床试验期间,将PolyPEPI915方案中mAGP或AGP的数量与个体应答的持续时间之间进行相关。最可能需要具有 >1 AGP的疫苗组合来破坏异源肿瘤细胞。含有PolyPEPI的药物组合物将不会被施用于HLA不能呈递来自疫苗的任何PEPI3的个体。

[0451] 实例16结肠直肠癌疫苗设计和组合物

[0452] 我们示出了使用上述相同设计方法的结肠直肠癌疫苗组合物的另一个实例。考虑到肿瘤抗原和患者HLA的异质性,我们使用上述PEPI3+测试设计用于结肠直肠癌疫苗的肽,其在大部分患者中是有效的。

[0453] 根据同行评审的出版物中报告的,结肠直肠癌CTA基于在结肠直肠癌肿瘤样本中发现的抗原的总表达频率进行鉴定和分级(图19)。(Choi J,Chang H.The expression of MAGE and SSX,and correlation of COX2,VEGF,and survivin in colorectal cancer.Anticancer Res 2012.32(2):559-564.;Goossens-Beumer IJ,Zeestraten EC,Benard A,Christen T,Reimers MS,Keijzer R,Sier CF,Liefers GJ,Morreau H,Putter H,Vahrmeijer AL,van de Velde CJ,KuppenPJ.Clinical prognostic value of combined analysis of Aldh1,Survivin,and EpCAM expression in colorectal cancer.Br J Cancer 2014.110(12):2935-2944.;Li M,Yuan YH,Han Y,Liu YX,Yan L,Wang Y,Gu J.Expression profile of cancer-testis genes in 121human colorectal cancer tissue and adjacent normal tissue.Clinical Cancer Res 2005.11(5):1809-

1814)。

[0454] 基于分级的表达率,我们选择表达频率最高的CTA作为结肠直肠癌疫苗的靶抗原。所选择的乳腺癌特异性CTA的表达率如图15所示。

[0455] 为了从表达频率最高的结肠直肠癌CTA中选择免疫原性肽,我们使用PEPI3+测试和实例8中描述的模型群体来鉴定“bestEPI”。

[0456] 我们将报告的每种CTA的表达频率(N%)乘以模型群体中PEPI3+热点的频率(B%),以鉴定将在最高比例的个体中诱导针对结肠直肠癌抗原的免疫应答的T细胞表位(9-mer)(表20)。然后我们选择了包含每种选定的9-mer的15-mer(表20)。使用下面实例19中描述的方法,选择15-mer与大多数受试者的大多数HLAII类等位基因结合。这些15-mer可以在最高比例的受试者中诱导CTL和辅助性T细胞应答。

[0457] 表20用于选择用于疫苗组合物的结肠直肠癌肽的BestEPI列表(下划线为9-mer)。N%:结肠直肠癌中抗原表达频率;B%:BestEPI频率,即在模型群体(433名受试者)中具有结合受试者的至少3种HLAI类分子的表位的个体的百分比;HLAII** :正常供体(n=400)中具有CD4+T细胞特异性PEPI4+的个体的百分比;N%*B%:N%乘以B%。

[0458]

SEQ ID NO. 9-mer	SEQ ID NO. 15-mer	抗原		BestEPI 和优化 15-mer				
		抗原	N%	优化 15-mer	优化位置	B%	HLAII** (CD4)	B%*N%
234	251	TSP50	89%	VCSMEGTWYLVGLVS	315	58%	72%	52%
21	252	TSP50	89%	GFSYEQDPTLRDPEA	105	51%	0%	45%
21	61	TSP50	89%	RSCGFSYEQDPTLRD	102	51%	0%	45%
21	253	TSP50	89%	YRSCGFSYEQDPTLR	101	51%	0%	45%
22	62	EpCAM	88%	VRTYWIIIELEKHKAR	139	51%	100%	45%
235	254	EpCAM	88%	LLAAATATFAAAQEE	12	39%	28%	34%
24	255	SPAG9	74%	KLGFSEFVRITAMVS	1140	44%	100%	33%
23	63	TSP50	89%	PSTTMTQFPVSEGE	83	36%	0%	32%
24	64	SPAG9	74%	GTGKLGFSEFVRITAL	1137	44%	94%	32%
23	256	TSP50	89%	LPSTTMTQFPVSEGE	82	36%	0%	32%
25	65	SPAG9	74%	AQKMSSLLPTMWLGA	962	43%	69%	32%
26	66	CAGE1	74%	LASKMHSLALMVGL	613	42%	99%	31%
27	67	FBXO39	39%	KFMNPYNVAVLTKKFQ	95	78%	43%	30%
28	68	CAGE1	74%	PKSMTMPALFKENR	759	37%	87%	27%
238	257	SPAG9	74%	LDSFTVCNSHVLCA	782	36%	6%	27%
236	258	SPAG9	74%	GNILDSFTVCNSHVL	779	36%	4%	26%
29	69	EpCAM	88%	YVDEKAPEFSMQGLK	251	28%	0%	25%
29	259	EpCAM	88%	QTLIIYVDEKAPEFS	246	28%	34%	25%
30	70	FBXO39	39%	FKKTMSTFHNVLVSLN	216	58%	92%	23%
31	71	Survivin	86%	TAKKVRRAIEQLAAM	127	26%	26%	22%
237	260	TSP50	89%	SRTLLALPLPLSLL	368	24%	100%	21%
32	72	SPAG9	74%	SGAVMSERVSGLAGS	16	28%	9%	21%
238	260	TSP50	89%	SRTLLALPLPLSLL	368	23%	100%	20%
34	74	FBXO39	39%	KVNFFFERIMKYERL	284	46%	100%	18%
33	73	TSP50	89%	SRYRAQRFWSVWGQA	190	20%	88%	18%
239	261	LEMD1	56%	FIIIVFVYLTVENKS	164	30%	97%	17%
240	66	CAGE1	74%	LASKMHSLALMVGL	613	22%	99%	16%
241	262	FBXO39	39%	RNSIRSSFISLSFF	142	40%	100%	16%
242	263	CAGE1	74%	NIENYSTNALIQPVD	97	21%	14%	16%
243	264	Survivin	86%	MGAPTLPPAWQPFLK	1	17%	0%	15%
244	265	CAGE1	74%	RQFETVCKFHWEAF	119	18%	45%	13%
35	75	Survivin	86%	KDHRISTFKNWPFLE	15	15%	83%	13%
36	266	MAGE-A8	44%	PEEAIWEALSVMGLY	220	20%	78%	9%
36	76	MAGE-A8	44%	SRAPEEAIWEALSVM	217	20%	6%	9%
37	77	MAGE-A8	44%	DEKVAELVRFLRKY	113	18%	95%	8%
37	267	MAGE-A8	44%	EKVAELVRFLRKYQ	114	18%	99%	8%
38	268	MAGE-A6	28%	KLLTQYFVQENYLEY	244	27%	98%	8%
38	78	MAGE-A6	28%	QYFVQENYLEYRQVP	248	27%	93%	8%
40	80	MAGE-A6	28%	IGHVYIFATCLGLSY	172	25%	82%	7%
39	79	MAGE-A8	44%	EFLWGPRALAETSYV	273	16%	44%	7%
245	269	MAGE-A3	23%	IGHLYIFATCLGLSY	172	28%	85%	6%
246	270	MAGE-A3	23%	KLLTQHFEVQENYLEY	244	27%	77%	6%
247	271	MAGE-A8	44%	ASSSSTLIMGTLEEV	39	14%	19%	6%
248	269	MAGE-A3	23%	IGHLYIFATCLGLSY	172	25%	85%	6%
249	264	Survivin	86%	MGAPTLPPAWQPFLK	1	5%	0%	4%
250	75	Survivin	86%	KDHRISTFKNWPFLE	15	4%	83%	3%

[0459] 然后我们设计了31种30-mer肽(表21a)。每个30-mer由二个优化的15-mer片段组成,通常来自不同频率的CTA,每个30-mer通常含有至少一种高频率HLAII类结合PEPI。15-mer片段首尾相连排列,每个片段包含上述表20中的9-mer (BestEPI) 中的一个。选择这些30-mer肽中的9个作为一组肽,被称为PolyPEPI915(表21b)。图15以单一和组合形式显示了PolyPEPI915靶向的8种CTA的表达频率。

[0460] 表21a 30-mer结肠直肠癌疫苗肽

[0461]

SE QID	TREOSID	源抗原	肽 (30-mer)	HLAI* (CD8)	HLAII* (CD4)
112	CCV1000-1-1	TSP50	VCSMEGTWYLVGLVS	71%	72%
113	CCV1000-1-2	EpCAM/TSP50	VRTYWIIIELEKHKARLPSTTMTQFPVSEGE	62%	100%
114	CCV1000-1-4	Survivin	TAKKVRRAIEQLAAMMGAPTLPPAWQPFLK	39%	26%

[0462]	115	CCV1000-1-5	CAGE1	LASKMHSLLALMVGLPKSMTMPALFKENR	68%	99%
	116	CCV1000-1-6	Spag9	KLGFSFVRITALMVSLDSFTVCNSHVLCLIA	58%	100%
	117	CCV1000-1-7	FBXO39	KFMNPFYNAVLTKKFQFKKTMSTFHNLSLN	91%	92%
	118	CCV1000-1-8	Spag9/FBXO39	AQKMSSLLPTMWLGAKVNFFFERIMKYERL	75%	100%
	119	CCV1000-1-9	Survivin/Mage-A8	KDHRISTFKNWPFLEPEEAIWEALSVMGLY	39%	93%
	120	CCV1000-2-1	TSP50	YRSCGFSYEQDPTLRVCSMEGTWYLVGLVS	71%	72%
	121	CCV1000-2-2	EpCAM/Survivin	VRTYWIIEELKHKARTAKKVRRRAIEQLAAM	57%	100%
	122	CCV1000-2-4	TSP50/Spag9	LPSTMETQFPVSEGLKLGFSFVRITALMVS	61%	100%
	123	CCV1000-2-5	Survivin/Mage-A8	MGAPTLPPAWQFPFLKPEEAIWEALSVMGLY	40%	78%
	124	CCV1000-2-6	CAGE1/Survivin	LASKMHSLLALMVGLKDHRISTFKNWPFLE	58%	99%
	125	CCV1000-2-7	CAGE1/Spag9	PKSMTMPALFKENRGLDSFTVCNSHVLCLIA	61%	87%
	126	CCV1000-2-8	FBXO39	KFMNPFYNAVLTKKFQKVNFFERIMKYERL	90%	100%
	127	CCV1000-2-9	Spag9/FBXO39	AQKMSSLLPTMWLGAFKKTMTSTFHNLSLN	67%	92%
	128	CCV1000-3-1	TSP50	GFSYEQDPTLRDPEAVCSMEGTWYLVGLVS	71%	72%
	129	CCV1000-3-7	CAGE1/Spag9	PKSMTMPALFKENRGNILDSFTVCNSHVL	61%	87%
	130	CCV1000-5-1	TSP50	PSTTMETQFPVSEGKSRYRAQRFWSWVGQA	53%	88%
	131	CCV1000-5-3	EpCAM /Mage-A8	YVDEKAPEFSMQGLKDEKVAELVRFLLRKY	43%	95%
	132	CCV1000-5-4	TSP50/Spag9	RSCGFSYEQDPTLRDGTGKLGFSFVRITAL	67%	94%
	133	CCV1000-5-5	Mage-A8/Mage-A6	SRAPEEAIWEALSVMQYFVQENYLEYRQVP	45%	94%
	134	CCV1000-5-7	CAGE1/Spag9	PKSMTMPALFKENRSGAVMSERVSGLAGS	57%	87%
	135	CCV1000-S-1	SPAG9/FBXO39	SGAVMSERVSGLAGSRNSIRSSFISLSFF	64%	100%
	136	CCV1000-S-2	CAGE1/MAGE-A8	NIENYSTNALIQPVDEKVAELVRFLLRKYQ	28%	99%
	137	CCV1000-S-3	CAGE1/MAGE-A6	RQFETVCKFHWEAFKLLTQYFVQENYLEY	46%	98%
	138	CCV1000-S-5	MAGE-A8/MAGE-A3	EFLWGPRAAETSYVKLLTQHFVQENYLEY	39%	91%
	139	CCV1000-S-6	MAGE-A8/EpCAM	ASSSSTLIMGTLEEVQTLIYYVDEKAPEFS	41%	41%
	140	CCV1000-S-7	TSP50/MAGE-A3	SRTLLALPLPLSLLIGHLYIFATCLGLSY	60%	100%
	141	CCV1000-S-9	LEMD1/MAGE-A6	FIIIVFVYLTVENKSIGHVYIFATCLGLSY	51%	99%
	142	CCV1000-S-17	EPCAM	LLAAATATFAAAQEEQTLIYYVDEKAPEFS	52%	54%

[0463] *在模型群体 (n=433) 中具有CD8+T细胞特异性PEPI3+的个体的百分比。

[0464] **在正常供体 (n=433) 中具有CD4+T细胞特异性PEPI4+的个体的百分比。

[0465] 表21b选定的用于PolyPEPI915组合物的结肠直肠癌疫苗肽

[0466]

SEQID	TREOSID	Source Antigen	Peptide (30mer)	HLAI* (CD8)	HLAII** (CD4)
130	CCV1000-5-1	TSP50	PSTTMETQFPVSEGKSRYRAQRFWSWVGQA	53%	53%
121	CCV1000-2-2	EpCAM/Survivin	VRTYWIIEELKHKARTAKKVRRRAIEQLAAM	57%	98%
131	CCV1000-5-3	EpCAM /Mage-A8	YVDEKAPEFSMQGLKDEKVAELVRFLLRKY	43%	72%
132	CCV1000-5-4	TSP50/Spag9	RSCGFSYEQDPTLRDGTGKLGFSFVRITAL	67%	82%
133	CCV1000-5-5	Mage-A8/Mage-A6	SRAPEEAIWEALSVMQYFVQENYLEYRQVP	45%	76%
124	CCV1000-2-6	CAGE1/Survivin	LASKMHSLLALMVGLKDHRISTFKNWPFLE	58%	95%
134	CCV1000-5-7	CAGE1/Spag9	PKSMTMPALFKENRSGAVMSERVSGLAGS	57%	57%
126	CCV1000-2-8	FBXO39	KFMNPFYNAVLTKKFQKVNFFERIMKYERL	90%	98%
127	CCV1000-2-9	Spag9/FBXO39	AQKMSSLLPTMWLGAFKKTMTSTFHNLSLN	67%	66%
			PolyPEPI1015 (9 肽一起)	100%	99%

[0467] *在模型群体 (n=433) 中具有CD8+T细胞特异性PEPI3+的个体的百分比。

[0468] **在正常供体 (n=433) 中具有CD4+T细胞特异性PEPI4+的个体的百分比。

[0469] PolyPEP1015大肠癌疫苗的特征

[0470] 肿瘤异质性: PolyPEP1015组合物靶向8种不同的CTA(图15)。基于这8种CTA的抗原表达速率, AG50=5.22且AG95=3(图16)。患者异质性: AP50=4.73且AP95=2(AP95=2)(图17)。肿瘤和患者的异质性: AGP50=3.16且AGP95=1(模型群体)(图18)。

[0471] 实例17结肠直肠癌疫苗肽与竞争性结肠直肠癌疫苗的比较

[0472] 我们使用上述的计算机模拟临床试验模型来测定现有技术和目前开发的CRC肽疫苗的T细胞应答者比率, 并与polyPEP1015进行比较(表22)。我们的PEPI3+测试证明竞争疫苗可以在一部分受试者(2%至77%)中诱导针对一种肿瘤抗原的免疫应答。然而, 对于2种竞争性多抗原疫苗的多抗原(多PEPI)应答测定导致没有或2%应答者。*在疫苗组合物的1种或2、3、4或5种抗原的情况下, 应答者的百分比是来自具有HLAI(CD8+T细胞应答)的1≥PEPI3+模型群体的受试者的比率。由于多PEPI应答与肿瘤疫苗诱导的临床应答相关, 因此

任何竞争性疫苗在98%的患者中不太可能显示临床益处。相反,我们预测95%受试者中的多PEPI应答,表明在大多数患者中临床益处的可能性。

[0473] 表22PolyPEP1015和竞争性结肠直肠癌疫苗的预测免疫应答率

结肠直肠癌疫苗	发起者	433 名受试者中 CD8+T 细胞应答者的百分比*					
		疫苗抗原 (Ag)	针对多做疫苗抗原的应答者百分比				
			1 个疫苗抗原	2 个疫苗抗原	3 个疫苗抗原	4 个疫苗抗原	5 个疫苗抗原
Stimuvax® (L-BLP25)肽疫苗	美因茨大学	1	6%	-	-	-	-
WT1 多肽疫苗	日本信州大学	1	79%	-	-	-	-
多表位肽混合物疫苗	近畿大学	7	5%	2%	0%	0%	0%
p53 合成长肽疫苗	莱顿大学医学中心	1	77%	-	-	-	-
HER-2 B 细胞肽疫苗	俄亥俄州立大学综合癌症中心	1	18%	-	-	-	-
NY-ESO-1 肽脉冲树突状细胞疫苗	琼森综合癌症中心	1	0%	-	-	-	-
OCV-C02	大家制药有限公司	2	2%	0%	-	-	-
TroVax 疫苗 (OXB-301)	英国牛津生物医药公司	1	94%	-	-	-	-
ImMucin	Vaxil Bio Theapeutics	1	95%	-	-	-	-
PolyPEPI 1015	Treos Bio	8	100%	95%	87%	70%	54%

[0474] 实例18卵巢癌疫苗设计和组合物

[0476] 利用与上述实例13和16所述基本相同的设计方法,我们使用PEPI3+测试设计卵巢癌疫苗肽。

[0477] 我们将报告的与卵巢癌相关的CTA的表达频率(N%)乘以模型群体中PEPI3+热点的频率(B%),以鉴定将在最高比例的个体中诱导针对卵巢癌抗原的免疫应答的T细胞表位(9-mer)(表23)。然后我们选择了包含每种选定的9-mer的15-mer(表23)。使用下面实例20中描述的方法,选择15-mer与大多数受试者的大多数HLAII类等位基因结合。

[0478] 表23用于选择用于疫苗组合物的卵巢癌肽的BestEPI列表(下划线为9-mer)。N%:结肠直肠癌中抗原表达频率;B%:BestEPI频率,即在模型群体(433名受试者)中具有结合受试者的至少3种HLA I类分子的表位的个体的百分比;HLAII**:正常供体(n=400)中具有CD4+T细胞特异性PEPI4+的个体的百分比;N%*B%:N%乘以B%。

SEQ ID NO. 9-mer	SEQ ID NO. 15-mer	抗原		BestEPI 和优化 15-mer					
		抗原	N%	优化 15-mer	优化位置	B%	HLAII** (CD4)	B%*N%	
272	302	PIWIL-4	90%	QGMMMSIATKIAMQM	585	79%	72%	71%	
273	303	PIWIL-4	90%	KAKAFDGAIFLSQK	153	62%	80%	56%	
274	304	WT1	63%	SSGQARMFPNAPYLP	121	78%	0%	49%	
275	305	EpCam	92%	RTYWIIIEELKHKARE	140	51%	100%	47%	
276	306	BORIS	82%	MFTSSRMSSFNRHMK	263	57%	66%	46%	
277	307	AKAP4	88%	QVNIIDYLMNRPQNLR	162	52%	46%	46%	
278	308	OY-TES-1	65%	STPMIMENIQELIRS	277	67%	82%	43%	
279	309	AKAP4	88%	MMAYSDDTTMSDDID	1	49%	0%	43%	
280	310	SP17	65%	AFAAAYFESLLEKRE	37	65%	100%	42%	
281	311	PIWIL-4	90%	RAIQQYVDPDVQLVM	534	46%	5%	42%	
282	312	PIWIL-2	61%	GFVASINLTTLTKWYS	759	67%	93%	41%	
283	313	AKAP4	88%	DLQKYALGFQHALSP	117	46%	82%	40%	
284	314	PIWIL-3	88%	GYVTSVLQYENSITL	266	44%	54%	39%	
285	315	SPAG9	90%	VREEAQKMSSLLPTM	958	43%	1%	39%	
286	316	PIWIL-3	88%	MSLKGHLQSVTAPMG	523	42%	17%	37%	
287	317	PIWIL-3	88%	QKSIAGFVASTNAEL	663	42%	37%	37%	
288	318	PIWIL-2	61%	RNFYDPTSAMVLQQH	341	60%	49%	37%	

[0480]	289	319	BORIS	82%	NMAFVTS G ELVRHRR	319	44%	75%	36%
	290	320	AKAP4	88%	LSFYVNRLSSLVIQM	217	36%	100%	31%
	291	321	PRAME	59%	LERLAYLHARLRELL	457	52%	100%	30%
	292	322	BORIS	82%	RFTQSGTMKIHILQK	406	35%	69%	29%
	293	323	HIWI	68%	HAFDGTILFLPKRLQ	161	39%	83%	27%
	294	324	EpCam	92%	YVDEKAPEFSMQGLK	251	28%	0%	26%
	295	325	SPAG9	90%	SGAVMSERVSGLAGS	16	28%	9%	25%
	296	326	HIWI	68%	GFTTSILQYENSIML	251	37%	86%	25%
	297	327	PIWIL-2	61%	YSRVVFQMPHQEIVD	772	40%	77%	24%
	298	328	PRAME	59%	RHSQTLKAMVQAWPF	64	37%	38%	22%
	299	329	存活蛋白	84%	AKKVRRAIEQLAAMD	128	26%	25%	22%
	300	330	BORIS	82%	ERSDEIVLTVSNSNV	210	25%	2%	21%
	301	331	WT1	63%	RTPYSSDNLYQMTSQ	218	32%	0%	20%

[0481] 然后我们设计了15种30-mer肽(表24)。

[0482] 表24 30-mer卵巢癌疫苗肽

SEQ ID	TREOSID	源抗原	肽 (30-mer)	HLAI* (CD8)	HLAII** (CD4)
332	OC1212-01	OY-TES-1/PIWIL-4	STPMIMENIQELIRSQGMMSIATKIAMQM	94%	98%
333	OC1212-02	PIWIL-2/PIWIL-4	RNFYDPTSAMVLQQHAKAFDGAIFLSQK	89%	90%
334	OC1212-03	BORIS/AKAP4	NMAFVTS G ELVRHRRMMAYSDTTMMSDDID	68%	75%
335	OC1212-04	WT1/WT1	SSGQARMFNPAPYLPRTPYSSDNLYQMTSQ	84%	0%
336	OC1212-05	BORIS/HIWI	MFTSSRMSSFNRMKHAFDGTILFLPKRLQ	67%	94%
337	OC1212-06	PIWIL-2/EpCam	YSRVVFQMPHQEIVDRTYWIIIEELKHKARE	67%	100%
338	OC1212-07	AKAP4/PIWIL-4	LSFYVNRLSSLVIQMRAIQYVDPDVQLVM	71%	100%
339	OC1212-08	AKAP4/SP17	QVNIDYLMNRPQNLRAFAAAYFESLLEKRE	78%	100%
340	OC1212-09	PIWIL-3/PIWIL-3	GYVTSVLQYENSITLQKSIAGFVASTNAEL	64%	65%
341	OC1212-10	SPAG9/BORIS	VREEAQKMSSLLPTMRFTQSGTMKIHILQK	62%	69%
342	OC1212-11	PIWIL-2/EpCam	GFVASINLTTLTKWYSYVDEKAPEFSMQGLK	74%	93%
343	OC1212-12	PIWIL-3/SPAG9	MSLKGHLSQSVTAPMGSGAVMSERVSGLAGS	52%	19%
344	OC1212-13	AKAP4/PRAME	DLQKYALGFQHALSPLERLAYLHARLRELL	67%	100%
345	OC1212-14	HIWI/BORIS	GFTTSILQYENSIMLERSDEIVLTVSNSNV	49%	86%
346	OC1212-15	PRAME/存活蛋白	RHSQTLKAMVQAWPFAKKVRRAIEQLAAMD	48%	42%

[0484] *在模型群体 (n=433) 中具有CD8+T细胞特异性PEPI3+的个体的百分比。

[0485] **在正常供体 (n=400) 中具有CD4+T细胞特异性PEPI4+的个体的百分比。

[0486] 实例19通过PolyPEP1018结肠直肠癌疫苗举例说明的设计方法的疗效

[0487] PolyPEP1018结肠直肠癌 (CRC) 疫苗 (PolyPEP1018) 组合物是一种肽疫苗,旨在用作使用伴侣体外诊断试验 (CDx) 鉴定为可能应答者的患者的标准护理CRC治疗选择的附加免疫疗法。美国和意大利正在进行临床试验以评估转移性结肠直肠癌患者中的PolyPEP1018。该产品含有与佐剂Montanide混合的6种肽(实例16及17中描述的30-mer肽PolyPEP1015中的6种)。选择这6种肽以诱导针对最常在CRC中表达的7种癌睾丸抗原 (CTA) 的12个表位的T细胞应答。优化这6种肽以诱导持久的CRC特异性T细胞应答。可以使用伴随诊断 (CDx) 来选择具有针对肿瘤中表达的多种CTA的T细胞应答的可能应答患者。该实例阐述了用于设计PolyPEP1018的精确工艺。该方法可用于设计针对其他癌症和疾病的疫苗。

[0488] A. 多抗原靶标的选择

[0489] 肿瘤抗原的选择对于癌症疫苗的安全性和效力是必需的。良好抗原的特征是在正常组织中表达受限,从而防止自身免疫。几类抗原满足该要求,包括独特突变的抗原(例如p53)、病毒抗原(例如宫颈癌中的人乳头瘤病毒抗原)和分化抗原(例如B细胞淋巴瘤中表达的CD20)。

[0490] 发明人选择多种癌睾丸抗原 (CTA) 作为靶抗原,因为它们在各种类型的肿瘤细胞和睾丸细胞中表达,但不在任何其他正常体细胞组织或细胞中表达。CTA是疫苗的理想靶

标,原因至少如下:

- [0491] • 组织学分级较高且临床分期较晚的肿瘤常表现出较高的CTA表达频率
- [0492] • 只有肿瘤细胞亚群表达某种CTA
- [0493] • 不同的癌症类型在CTA表达频率上有显著差异
- [0494] • 对CTA呈阳性的肿瘤通常表现出多于一种CTA的同时表达
- [0495] • 没有一种CTA似乎是细胞表面抗原,因此它们是癌症疫苗的独特靶标(它们不是基于抗体的免疫疗法的合适靶标)

[0496] 为了鉴定PolyPEP1018的靶CTA,发明人构建了CTA表达知识库。该知识库包含以按表达率分级的CRC表示的CTA。发明人进行的相关研究(参见实例11)表明诱导针对肿瘤细胞中表达的多种抗原的CTL应答的疫苗可使患者受益。因此,选择在CRC中具有高表达率的7种CTA包含在PolyPEP1018开发中。详情列于表25中。

[0497] 表25PolyPEP1018 CRC疫苗中的靶CTA

CTA 名称	表达率	表征
TSP50	89.47%	睾丸特异性蛋白酶样蛋白 50 (TSP50) 是致癌细胞, 其诱导细胞增殖, 细胞侵袭和肿瘤生长。它经常在胃癌, 乳腺癌, 宫颈癌和结肠直肠癌样本中表达; 除了睾丸的精母细胞外, 很少在正常人体组织中表达。
EpCAM	88.35%	上皮细胞粘附分子 (EpCAM) 是肿瘤相关抗原, 其在结肠癌中表达并在各种人类癌症中过表达。EpCAM 在癌症起始干细胞中的高表达使其成为癌症疫苗的高价值靶标。除了鳞状上皮、肝细胞和角质形成细胞, EpCAM 在正常上皮细胞中也以低水平或可忽略的水平表达。
存活蛋白	87.28%	存活蛋白 (Survivin) (含杆状病毒 IAP 重复的蛋白 5) 是促进细胞增殖和抑制细胞凋亡的多任务蛋白。尽管它在胎儿组织中强烈表达并且是正常发育所必需的, 但是它在大多数成人组织中不表达。存活蛋白在包括恶性肿瘤在内的各种癌症中表达。表达低水平存活蛋白的正常组织包括胸腺、CD34+骨髓来源的干细胞和基底结肠上皮。在肺癌、乳腺癌、结肠癌、胃癌、食道癌、胰腺癌、膀胱癌、子宫癌、卵巢癌、大细胞非霍奇金淋巴瘤、白血病、神经母细胞瘤、黑色素瘤和非黑色素瘤皮肤癌中观察到的存活蛋白与正常组织相比显著过表达。
CAGE1	74.47%	癌症相关基因 1 蛋白 (CAGE1) 是一种典型的 CTA, 其可能在细胞增殖和肿瘤发生中起作用。CAGE1 在结肠直肠癌组织中高度表达, 在邻近的正常结肠直肠粘膜中弱表达。此外, CAGE1 在黑色素瘤、肝癌和乳腺肿瘤中表达。在除了睾丸之外的健康人体组织中没有检测到 CAGE1 蛋白表达。
SPAG9	74.36%	精子相关抗原 9 (SPAG9) 参与 c-Jun N 端激酶信号传导, 并作为支架蛋白, 在细胞存活、增殖、凋亡和肿瘤进展中起重要作用。SPAG9 在卵巢上皮癌 (90%)、乳腺癌 (88%)、宫颈癌 (82%)、肾细胞癌 (88%) 和结肠直肠癌 (74%) 中表达。相邻非癌组织均未显示抗原表达。SPAG9 表达限于睾丸。
FBXO39	38.60%	FBXO39 (BCP-20) 是睾丸特异性蛋白, 是 E3 泛素连接酶复合物的部分。它参与泛素化并在调节细胞周期、免疫应答、信号传导和蛋白质的蛋白酶体降解中起作用。FBXO39 在结肠癌和乳腺癌中表达。还在卵巢、胎盘和肺中检测到 FBXO39 表达。与正常组织相比, FBXO39 在睾丸中的表达高 100 倍, 在结肠直肠癌中的表达高 1000 倍。
MAGEA8	43.75%	黑色素瘤相关抗原 8 (MAGEA8) 功能未知, 尽管它可能在胚胎发育和肿瘤转化或肿瘤进展方面起作用。MAGE-A8 基因在 CRC 和肝细胞癌中表达。MAGE-A8 在正常组织中的表达限于睾丸和胎盘。

[0499] B. 通过基于PEPI3+生物标志物的疫苗设计实现精确靶向

[0500] 如上所述, PEPI3+生物标志物预测受试者的疫苗诱导的T细胞应答。发明人开发并验证了从抗原序列和HLA基因型准确鉴定PEPI的测试(实例1、2、3)。PEPI测试算法用于从包含在PolyPEP1018 CRC疫苗中的7种靶CTA中鉴定优势PEPI (bestEPI)。

[0501] 用本文所述方法鉴定的优势PEPI可以在最高比例的受试者中诱导CTL应答:

[0502] i. 在模型群体的433名受试者中的每一名中鉴定来自7种CTA靶标的所有HLA I类

结合PEPI;

[0503] ii. 鉴定优势PEPI (BestEPI), 它们是存在于最大亚群中的PEPI。

[0504] 表26给出了衍生自聚PEP1018中7种CTA的12个优势PEPI。模型群体中PEPI%表示具有所示PEPI的433名受试者的比例, 即其中所示PEPI可诱导CTL应答的受试者的比例。尽管在鉴定过程中使用了优化步骤, 但是在诱导CTL应答的优势PEPI中存在非常高的变异性(18%-78%)。

[0505] 表26PolyPEP1018中CRC特异性HLA I类结合的优势PEPI

CRC 患者中 PolyPEP1018 的 7 种 CTA 中的每一个的优势 PEPI3+			
PolyPEP1018 中的肽类	CRC 抗原	优势 PEPI3+	模型群体中的 PEPI3+%
CRC-P1	TSP50	TTMETQFPV	36%
		YRAQRFWSW	20%
CRC-P2	EpCAM 存活蛋白	RTYWIIIEL	51%
		RAIEQLAAM	26%
CRC-P3	EpCAM MAGE-A8	YVDEKAPEF	28%
		KVAELVRFL	18%
CRC-P6	CAGE1 存活蛋白	KMHSLLALM	42%
		STFKNWPFL	15%
CRC-P7	CAGE1 SPAG9	KSMTMMPAL	37%
		VMSESVSGL	28%
CRC-P8	FBXO39	FMNPYNAVL	78%
		FFFERIMKY	46%

[0506] 发明人优化了每种优势PEPI以结合大多数受试者的多数HLAII类等位基因。这应该增强效力, 因为它将诱导CD4+辅助性T细胞, 其可以增强CD8+CTL应答并有助于长期持续的T细胞应答。图4所示的实例证明, 结合 ≥ 3 HLAII类等位基因的PEPI最可能激活辅助性T细胞。

[0508] 用本文所述方法选择的15-mer肽含有HLAI类和II类结合的优势PEPI。因此, 这些肽可以在最高比例的受试者中诱导CTL和辅助性T细胞应答。

[0509] 过程:

[0510] 1. 鉴定400例正常供体的HLA II类基因型*;

[0511] 2. 用与来源抗原匹配的氨基酸在二侧延伸每个9-mer的优势PEPI (表20);

[0512] 3. IEDB算法预测400例正常供体的HLA II类PEPI;

[0513] 4. 选择最高比例的具有HLA II类结合PEPI的受试者15-mer肽;

[0514] 5. 当连接二种15-mer肽时, 确保每种疫苗肽中存在一个优势HLA II类PEPI。

[0515] 表27显示了衍生自PolyPEP1018中7种CTA的12种优化的15-mer肽。这些肽具有不同的HLA II类结合特征。尽管这种优化的个性化疫苗设计, 这些肽中PEPI生成能力(≥ 3 HLA结合)存在高变异性(0%至100%)。

[0516] 表27PolyPEP1018中抗原特异性HLA II类结合PEPI

[0517]

Nr.	CRC 抗原	平均 HLA II 类结合等位基 因	具有≥ 1 HLA II 类结合的受 试者百分比	具有≥ 2 HLA II 类结合的受 试者百分比	具有≥ 3 HLA II 类结合的受 试者百分比	具有≥ 4 HLA II 类结合的受 试者百分比
CRC-P1	TSP50 (83-97)	0	0%	0%	0%	0%
	TSP50 (190-204)	4	100%	99%	88%	53%
CRC-P2	EPCAM(139-153)	5	100%	100%	100%	98%
	SURVIVIN(127-141)	2	84%	58%	26%	11%
CRC-P3	EPCAM(251-265)	0	0%	0%	0%	0%
	MAGE-A8(113-127)	4	100%	100%	95%	72%
CRC-P6	CAGE(613-627)	5	100%	100%	99%	95%
	SURVIVIN(15-29)	3	100%	97%	83%	45%
CRC-P7	CAGE(759-773)	3	100%	98%	87%	56%
	SPAG9(16-30)	1	66%	35%	9%	2%
CRC-P8	FBXO39(95-109)	3	100%	94%	43%	13%
	FBXO39(284-298)	5	100%	100%	100%	98%

[0518] 与较短的肽相比,30-mer疫苗肽具有以下优点:

[0519] (i) 多个精确选择的肿瘤特异性免疫原:每种30-mer含有二种精确选择的癌症特异性免疫原性肽,其能够在大多数相关群体(类似于模型群体)中诱导CTL和辅助性T细胞应答。

[0520] (ii) 确保天然抗原呈递:长为30-mer的多肽可被视为前药:它们本身不具有生物活性,但被加工成较小的肽(长为9至15个氨基酸),以便被装载到专门的抗原呈递细胞的HLA分子中。由长肽接种产生的抗原呈递反映了在HLA I类和II类分子中呈递的生理途径。此外,细胞中的长肽加工比大的完整蛋白质的加工更有效。

[0521] (iii) 排除诱导耐受性T细胞应答:9-mer肽不需要由专业抗原呈递细胞加工,因此与HLA I类分子外源结合。因此,注射的短肽将大量结合到具有表面HLAI类的所有有核细胞的HLA I类分子上。相反,>20-mer长的肽在与HLAI类结合之前由抗原呈递细胞加工。因此,用长肽接种不太可能导致耐受性并将促进所需的抗肿瘤活性。

[0522] (iv) 诱导持久的T细胞应答,因为它可以通过与多种HLAII类分子结合来刺激辅助性T细胞应答

[0523] (v) 实用性:GMP的生产、配制、质量控制和施用较少数量的肽(每种具有所有上述特征)比提供不同特征的较多数量的肽更可行。

[0524] PolyPEP1018中的每种30-mer肽由2种HLAI类结合的优势PEPI和至少一种HLAII类强结合的PEPI组成。强结合PEPI在>50%的个体中与4种HLAII类等位基因结合。因此,疫苗肽适合于一般群体(其是CRC疫苗设计的相关群体)中的个体受试者的HLAI类和II类等位基因。

[0525] 如上所述,受试者中的HLA基因型高度变异性导致由PolyPEP1018诱导的T细胞应答的高变异性。这证明了确定可能的应答者的CDx的共同开发是合理的。PEP13+和>2PEP13+生物标志物可分别预测用实例11和12中详述的PolyPEP1018接种的受试者的免疫应答和临床应答。这些生物标志物将用于共同开发预测对PolyPEP1018CRC疫苗的可能应答者的CDx。

[0526] 实例20PolyPEP1018 CRC疫苗的组成和免疫原性的分析

[0527] 所选的用于PolyPEP1018组合物的肽如表28所示。

[0528] 表28选择的用于PolyPEP1018组合物的结肠直肠癌疫苗肽

[0529]	SEQID	TREOSID	源抗原	肽 (30-mer)	HLA I* (CD8)	HLA II** (CD4)
	130	CCV1000-5-1	TSP50	PSTTMETQFPVSEGKSR YRAQRFWSWVGQA	53%	88%
	121	CCV1000-2-2	EpCAM/存活蛋白	VRTYWII IELKHKARTAKKVRRAIEQLAAM	57%	100%
	131	CCV1000-5-3	EpCAM /Mage-A8	YVDEKAPEFSMQGLKDEKVAELVRFLRK Y	43%	95%
	124	CCV1000-2-6	Cage/存活蛋白	LASKMHSL LALMVGLKDHRISTFKNWPFL E	58%	99%
	134	CCV1000-5-7	Cage/Spag9	PKSMTMPALFKENRSGAVMSERVSGLAGS	57%	87%
	126	CCV1000-2-8	FBXO39	KFMNPYNAVLTKKFQKVNFFFERIMKYERL	90%	100%
PolyPEPI1018 (6 肽一起)					98%	100%

[0530] *在模型群体 (n=433) 中具有HLAI类结合PEPI3+的个体的百分比。

[0531] **在模型群体 (n=433) 中具有HLAII类结合PEPI3+的个体的百分比。

[0532] 将PolyPEPI1018的肽配制成二种混合物,即含有SEQ ID:130、131的肽的MIX 1和含有SEQ ID:121、124、134、126的肽的MIX 2。可以依次施用MIX 1和MIX 2。

[0533] 免疫原性表征

[0534] 发明人使用PEPI3+测试来表征在具有完整HLA基因型数据的37例CRC患者组群中PolyPEPI018的免疫原性。预测每个患者中针对将用于临床试验的相同9-mer肽的T细胞应答。这些肽代表了PolyPEP1018肽中12种优势PEP13+。9-mer如表26所示。

[0535] PEPI3+预测的特异性和敏感性取决于预测结合特定表位的HLA的实际数量。具体地,发明人已经确定了一种HLA限制性表位在受试者中诱导T细胞应答的概率通常为4%,这解释了基于HLA限制性表位预测的现有技术预测方法的低敏感性。应用PEPI3+方法,发明人确定了在37例CRC患者中,PolyPEPI018诱导T细胞对每种优势PEPI3+特异性应答的概率。该分析的结果总结于表29中。

[0536] 表29 37例CRC患者中PolyPEP1018的6种肽中的优势PEPI的概率

[0537]	CRC 患者	CRC-P1		CRC-P2		CRC-P3		CRC-P6		CRC-P7		CRC-P8		预期 PEPI 数量
		TSP50 (83-97)	TSP50 (190-204)	EpCAM (139-153)	存活蛋白 (127-141)	EpCAM (251-265)	MAGEA8 (113-127)	CAGE1 (613-627)	存活蛋白 (15-29)	CAGE1 (759-773)	SPAG9 (16-30)	FBXO39 (95-109)	FBXO39 (284-298)	
	CRC-01	22%	4%	22%	4%	22%	22%	100%	1%	98%	84%	100%	22%	5.01

[0538]

CRC-02	22%	1%	22%	22%	22%	22%	100%	1%	98%	22%	100%	98%	5.29
CRC-03	84%	22%	84%	22%	22%	22%	84%	22%	22%	22%	100%	22%	5.29
CRC-04	22%	84%	22%	4%	22%	4%	98%	4%	4%	22%	100%	84%	4.70
CRC-05	22%	22%	4%	4%	22%	4%	98%	1%	4%	4%	100%	84%	3.68
CRC-06	84%	22%	4%	84%	98%	4%	22%	4%	4%	4%	100%	98%	5.27
CRC-07	22%	22%	22%	22%	22%	4%	98%	1%	22%	22%	100%	84%	4.41
CRC-08	22%	22%	22%	98%	84%	22%	84%	22%	22%	22%	100%	84%	6.04
CRC-09	22%	84%	84%	84%	84%	22%	100%	4%	22%	22%	98%	84%	7.10
CRC-10	4%	98%	22%	22%	4%	4%	4%	22%	22%	22%	98%	84%	4.06
CRC-11	22%	22%	4%	4%	22%	4%	84%	1%	4%	4%	98%	84%	3.53
CRC-12	84%	22%	4%	22%	4%	4%	84%	4%	84%	4%	100%	22%	4.38
CRC-13	84%	22%	4%	22%	84%	4%	84%	1%	1%	4%	100%	98%	5.07
CRC-14	22%	84%	4%	4%	22%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	84%	4.16
CRC-15	84%	22%	22%	22%	22%	4%	84%	4%	22%	4%	100%	84%	4.74
CRC-16	4%	84%	4%	4%	22%	4%	84%	1%	4%	22%	100%	84%	4.16
CRC-17	84%	84%	4%	84%	84%	4%	4%	4%	4%	4%	100%	22%	4.82
CRC-18	84%	22%	22%	84%	84%	4%	22%	22%	4%	4%	100%	84%	5.36
CRC-19	22%	22%	22%	22%	22%	4%	98%	4%	22%	22%	100%	84%	4.45
CRC-20	84%	22%	4%	22%	84%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	98%	5.10
CRC-21	22%	22%	22%	22%	84%	22%	98%	4%	4%	22%	100%	84%	5.06
CRC-22	22%	98%	84%	4%	22%	22%	84%	22%	84%	22%	98%	22%	5.84
CRC-23	84%	84%	84%	84%	84%	22%	84%	84%	84%	4%	100%	84%	8.82
CRC-24	22%	22%	4%	4%	22%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	84%	3.55
CRC-25	22%	84%	22%	4%	22%	4%	84%	4%	22%	4%	100%	84%	4.56
CRC-26	84%	22%	4%	22%	84%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	84%	4.97
CRC-27	22%	22%	4%	4%	22%	4%	98%	1%	4%	4%	100%	84%	3.68
CRC-28	84%	22%	4%	22%	84%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	98%	5.10
CRC-29	84%	84%	4%	22%	22%	4%	84%	1%	22%	22%	100%	84%	5.33
CRC-30	84%	22%	4%	22%	84%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	98%	5.10
CRC-31	22%	84%	22%	4%	4%	4%	22%	1%	4%	4%	98%	84%	3.53
CRC-32	84%	84%	4%	84%	22%	4%	4%	4%	4%	4%	98%	84%	4.80
CRC-33	84%	22%	4%	22%	84%	4%	84%	1%	4%	4%	100%	98%	5.10
CRC-34	22%	22%	22%	22%	22%	4%	84%	1%	22%	4%	100%	84%	4.09
CRC-35	22%	4%	4%	1%	22%	4%	4%	1%	4%	4%	84%	84%	2.37
CRC-36	22%	4%	4%	1%	22%	4%	4%	1%	4%	4%	84%	84%	2.37
CRC-37	22%	4%	4%	1%	22%	4%	4%	1%	4%	4%	84%	84%	2.37

[0539] 缩写: CRC=结肠直肠癌; PEPI=个人表位

[0540] 注: 百分比代表PolyPEPI1018诱导的CD8+T细胞应答的可能性。

[0541] 总之, 这些结果表明PolyPEP1018中免疫原性最强的肽是CRC-P8, 预测其在大多数患者中结合>3HLA。最不具有免疫原性的肽CRC-P3在许多患者中与>1HLA结合并且具有22%的机会诱导T细胞应答。由于用于检测T细胞应答的生物测定法不如PEPI3+准确, 该计算可以是CRC患者中T细胞应答的最准确表征。尽管MAGE-A8和SPAG9在用于疫苗设计的模型群体中具有免疫原性, 但是37例CRC患者中不存在MAGE-A8特异性PEPI3+, 并且只有1例患者(3%)具有SPAG9特异性PEPI3+。

[0542] 表30和31显示了实例8中描述的模型群体和295例具有已知HLAI类基因型的CRC患者中预测的PolyPEP1018应答率的进一步表征。

[0543] 表30模型群体(433名正常供体)中的PolyPEP1018应答率。

PolyPEPI1018 应答率	>=1	>=2	>=3	>=4	>=5	>=6	>=7	>=8	>=9
多种 PEPI	98%	94%	83%	70%	52%	38%	27%	18%	11%
多种肽	98%	91%	73%	52%	30%	12%	N/D	N/D	N/D
多种抗原	98%	92%	72%	49%	31%	14%	6%	N/D	N/D

[0545] 表31 295例CRC患者的PolyPEPI1018应答率

PolyPEPI1018 应答率	>=1	>=2	>=3	>=4	>=5	>=6	>=7	>=8	>=9
多种 PEPI	99%	96%	92%	85%	69%	53%	40%	32%	25%
多种肽	99%	93%	86%	71%	49%	29%	N/D	N/D	N/D
多种抗原	99%	93%	86%	72%	49%	32%	13%	N/D	N/D

[0548] 毒性表征——immunoBLAST

[0549] 开发了一种可以对任何抗原进行的方法,以确定其诱导毒性免疫反应如自身免疫的可能性。该方法在本文中称为immunoBLAST。PolyPEP1018含有6种30-mer多肽。每种多肽由衍生自在CRC中表达的抗原的二种15-mer肽片段组成。新表位可能在二种15-mer肽的连接区域产生,并且可能诱导针对健康细胞的不希望的T细胞应答(自身免疫)。使用发明人应用immunoBLAST方法评估了这一点。

[0550] 设计了PolyPEP1018的每种30-mer组分的16-mer肽。每种16-mer含有来自30-mer的第一15个残基末端的8个氨基酸和来自30-mer的第二15个残基起点的8个氨基酸,因此精确地跨越二个15-mer的连接区域。然后使用BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) 分析这些16-mer以鉴定与人序列的局部相似性的交叉反应区域,其将蛋白质序列与序列数据库进行比较并计算匹配的统计学显著性。选择16-mer中的8-mer作为检测长度,因为该长度代表肽形成表位所需的最小长度,并且是HLA结合过程中锚定点之间的距离。

[0551] 如图19所示,多肽中氨基酸的位置被编号。可与HLA结合并形成新表位的潜在9-mer肽的起始位置是8-15位的8个氨基酸。由可形成药物活性表位的15-mer携带的肿瘤抗原衍生肽的起始位置在位置1-7和16-22为 $7+7=14$ 个氨基酸。可能的新的表位生成肽的比例为36.4% (8/22)。

[0552] PEP13+测试用于鉴定连接区域9-mer表位中的新表位和neoPEP1。通过确定在连接区域的9-mer中具有PEP1I3+的受试者的比例,在模型群体的433名受试者中评估了PolyPEP1018诱导不需要的T细胞应答的风险。新表位/neoPEP1分析的结果总结于表32中。在模型群体的433名受试者中,可通过细胞内加工产生的平均预测表位数为40.12。经常产生新表位;40.12个表位中的11.61 (28.9%) 个是新表位。大多数肽能够被鉴定为新表位,但是呈递新表位的受试者的数量不同。

[0553] PolyPEP1018携带的表位平均产生5.21PEP13+。这些PEP1可以激活受试者中的T细胞。潜在的新PEP1的量远低于新表位 (3.7%)。在一些受试者中,这些neoPEP1与PEP1竞争T细胞激活的可能性很小。重要的是,激活的neoPEP1特异性T细胞在健康组织上没有靶标。

[0554] 表32PolyPEP1018的潜在新表位的鉴定

PolyPEP1018 肽 ID:	潜在的新表位	在模型群体中 433 名受试者中结合的表位&PEPI3+							
		表位结合 (1 x HLA)				PEPI3+结合 (3 x HLA)			
		Sub#	Sub%	NeoEPI	NeoEPI 计数	Sub#	Sub%	NeoEPI	NeoEPI 计数
CRC-P1	QFPVSEGKS	0	0.0%		7	0	0.0%		3
	FPVSEGKSR	160	37.0%	X		1	0.2%	X	
	PVSEGKSR	150	34.6%	X		0	0.0%		
	VSEGKSR	194	44.8%	X		1	0.2%	X	
	SEGKSR	113	26.1%	X		0	0.0%		
	EGKSR	77	17.8%	X		0	0.0%		
	GKSR	37	8.5%	X		0	0.0%		
	KSR	337	77.8%	X		33	7.6%	X	
CRC-P2	IELKHKART	32	7.4%	X	7	0	0.0%		1
	ELKHKARTA	63	14.5%	X		0	0.0%		
	LKHKARTAK	59	13.6%	X		0	0.0%		
	KHKARTAKK	166	38.3%	X		1	0.2%	X	
	HKARTAKKV	0	0.0%			0	0.0%		
	KARTAKKVR	70	16.2%	X		0	0.0%		
	ARTAKKVR	134	30.9%	X		0	0.0%		
	RTAKKVRRA	41	9.5%	X		0	0.0%		
CRC-P3	EFMQGLKD	0	0.0%		5	0	0.0%		1
	FSMQGLKDE	188	43.4%	X		0	0.0%		
	SMQGLKDEK	138	31.9%	X		0	0.0%		
	MQGLKDEKV	16	3.7%	X		0	0.0%		
	QGLKDEKVA	0	0.0%			0	0.0%		
	GLKDEKVAE	0	0.0%			0	0.0%		
CRC-P6	LKDEKVAEL	186	43.0%	X	7	3	0.7%	X	1
	KDEKVAELV	51	11.8%	X		0	0.0%		
	LLALMVGLK	252	58.2%	X		0	0.0%		
	LALMVGLKD	86	19.9%	X		0	0.0%		
	ALMVGLKDH	65	15.0%	X		0	0.0%		
	LMVGLKDH	97	22.4%	X		0	0.0%		
	MVGLKDHRI	67	15.5%	X		0	0.0%		
	VGLKDHRI	0	0.0%			0	0.0%		
	GLKDHRI	4	0.9%	X		0	0.0%		
	LKDHRIST	195	45.0%	X		5	1.2%	X	
	PALEKENS	0	0.0%			0	0.0%		
	ALFENRSG	0	0.0%			0	0.0%		
	LFENRSGA	41	9.5%	X		0	0.0%		
	FENRSGAV	114	26.3%	X		0	0.0%		
	KENRSGAV	261	60.3%	X		0	0.0%		
	ENRSGAVMS	0	0.0%			0	0.0%		
	NRSGAVMS	227	52.4%	X		0	0.0%		
	RSAGVMS	197	45.5%	X		2	0.5%	X	
	AVLTKKFQK	181	41.8%	X		0	0.0%		
	VLTKKFQKV	208	48.0%	X		2	0.5%	X	
	LTKKFQKVN	0	0.0%			0	0.0%		
	TKKFQKVN	25	5.8%	X		0	0.0%		
	KKFQKVN	250	57.7%	X		12	2.8%	X	
	KFQKVN	273	63.0%	X		23	5.3%	X	
	FQKVN	163	37.6%	X		0	0.0%		
	QKVN	110	25.4%	X		0	0.0%		

[0557] 缩写: CRC=结肠直肠癌; HLA=人白细胞抗原; PEPI=个人表位

[0558] PolyPEP1018中的每种30-mer肽都被释放用于临床开发, 因为除了靶标CTA外, 连接区域中的8-mer中没有一种与任何人类蛋白匹配。

[0559] 活性/效力表征

[0560] 发明人已经开发了药效学生物标志物以预测疫苗在个体人类受试者以及人类受试者群体中的活性/效力。这些生物标志物加速了更有效的疫苗开发并且还降低了开发成本。发明人有以下工具:

[0561] 抗原表达知识库: 发明人已经收集了在同行评审的科学期刊中发表的关于肿瘤细

胞表达的肿瘤抗原的实验的数据,并且通过肿瘤类型组织以创建CTA表达水平的数据库——CTA数据库(CTADB)。截至2017年4月,CTADB包含来自来自41,132个肿瘤样本的145个CTA的数据,并且由不同类型癌症中的CTA表达频率组织。

[0562] 计算机模拟试验群体:发明人还收集了关于几种不同模型群体的HLA基因型的数据。群体中的每个个体具有完整的4位HLA基因型数据。群体总结于表33中。

[0563] 表33计算机模拟试验群体

[0564]	群体	受试者数量	入选标准
	模型群体	433	完整 HLA I 类基因型
	CRC 患者	37	完整 HLA I 类基因型 CRC 诊断
	“大” 群体	7,189	完整 HLA I 类基因型

[0565] 缩写: CRC = 结肠直肠癌; HLA = 人白细胞抗原

[0566] 使用这些工具(或可能等效的数据库或模型群体),可以评估以下标记:

[0567] • AG95——疫苗效力:癌症疫苗中特异性肿瘤类型以95%概率表达的抗原数量。AG95是疫苗效力的指标,并且不依赖于疫苗抗原的免疫原性。根据在CTADB中收集的肿瘤抗原表达率数据计算AG95。在技术上,AG95由CTA的二项式分布确定,并考虑了所有可能的变化和表达率。在该研究中,AG95通过用最宽范围的抗原累积一定数量的表达抗原的概率来计算,其中概率总和小于或等于95%。正确的值在0(95%概率预期没有表达)和抗原的最大数量(95%概率所有抗原表达)之间。

[0568] • PEPI3+计数——受试者中疫苗的免疫原性:疫苗衍生的PEPI3+是在受试者中诱导T细胞应答的个人表位。可在已知完整4位HLA基因型的受试者中使用PEPI3+测试确定PEPI3+。

[0569] • AP计数——受试者中疫苗的抗原性:具有PEPI3+的疫苗抗原的数量。如PolyPEP1018的疫苗含有来自在肿瘤细胞中表达的抗原的序列。AP计数是疫苗中含有PEPI3+的抗原数量,AP计数代表疫苗中可以在受试者中诱导T细胞应答的抗原数量。AP计数表征了受试者的疫苗—抗原特异性T细胞应答,因为其仅依赖于受试者的HLA基因型并且独立于受试者的疾病、年龄和药物治疗。正确的值在0(没有抗原呈递PEPI)和抗原的最大数量(所有抗原均呈递PEPI)之间。

[0570] • AP50——群体中疫苗的抗原性:群体中具有PEPI的疫苗抗原的平均数量。AP50适于在给定群体中表征疫苗—抗原特异性T细胞应答,因为它取决于群体中受试者的HLA基因型。在技术上,在模型种群中计算AP计数,并将结果的二项分布用于计算AP50。

[0571] • AGP计数——受试者中疫苗的效力:具有PEPI的肿瘤中表达的疫苗抗原的数量。AGP计数表示疫苗鉴定并诱导T细胞应答(击中靶标)的肿瘤抗原的数量。AGP计数取决于受试者肿瘤中的疫苗—抗原表达率和受试者的HLA基因型。正确的值在0(没有表达抗原呈递的PEPI)和抗原的最大数量(所有抗原都表达并呈递PEPI)之间。

[0572] • AGP50——群体中的癌症疫苗效力:群体中具有PEPI(即AGP)的指定肿瘤中表达的疫苗抗原的平均数。AGP50表示疫苗诱导的T细胞应答能够鉴定的肿瘤抗原的平均数。AGP50取决于所示肿瘤类型中抗原的表达率和目标群体中抗原的免疫原性。AGP50可评估不同群体中的疫苗效力,并可用于比较相同群体中的不同疫苗。AGP50的计算类似于用于AG50的计算,除了表达通过受试者中表达的疫苗抗原上PEPI3+的出现加权。在每个受试者具有

来自每种疫苗抗原的PEPI的理论群体中,AGP50将等于AG50。在另一个理论群体中,其中没有受试者具有来自任何疫苗抗原的PEPI,AGP50将为0。通常,以下陈述有效: $0 \leq \text{AGP50} \leq \text{AG50}$ 。

[0573] • mAGP——用于选择可能的应答者的候选生物标志物:癌症疫苗诱导针对在指定肿瘤中表达的多种抗原的T细胞应答的可能性。mAGP由CRC中疫苗—抗原的表达率和受试者中疫苗衍生的PEPI的呈递率来计算。在技术上,基于AGP分布,mAGP是多个AGP(>2个AGP)的概率之和。

[0574] 应用这些标志物评估个体CRC患者的抗原性和效力

[0575] 表34显示了分别使用AP和AGP50的37例CRC患者中PolyPEP1018的抗原性和效力。正如从PolyPEP1018特异性T细胞应答的高度变异性所预期的(见表29),AP和AGP50具有高度变异性。PolyPEP1018中免疫原性最强的抗原是FOX039;每例患者都具有PEPI3+。然而,FOX039仅表达39%的CRC肿瘤,表明61%的患者将具有不识别肿瘤的FOX039特异性T细胞应答。免疫原性最弱的抗原为MAGE-A8;尽管抗原在44%的CRC肿瘤中表达,但37例CRC患者中没有一例具有PEPI3+。这些结果表明在确定癌症疫苗的效力时,可以考虑抗原的表达和免疫原性。

[0576] AGP50表示具有PEPI的CRC肿瘤中表达的抗原的平均数量。具有较高AGP50值的患者更可能应答PolyPEP1018,因为较高AGP50值表明疫苗可诱导针对CRC细胞中表达的更多抗原的T细胞应答。

[0577] 表34中的最后一列显示了37例CRC患者中每一例中mAGP(多个AGP;即,至少2AGP)的概率。CRC患者中平均mAGP为66%,表明CRC患者诱导针对肿瘤中表达的多种抗原的T细胞应答的可能性为66%。

[0578] 表34 37例CRC患者中PolyPEP1018的抗原性(AP计数)、效力(AGP50计数)和mAGP

PolyPEP1018 中的抗原 (CTA)	TSP50	EpCAM	存活蛋白	CAGE1	SPAG9	FBXO39	MAGE-A8	AP 数量 (AP 计数)	AGP50 数量 (AGP50 计数)	mAGP
表达率	89%	88%	87%	74%	74%	39%	44%			
CRC 患者										
CRC-01	0	0	0	1	1	1	0	3	1.87	90%
CRC-02	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	85%
CRC-03	1	1	0	1	0	1	0	4	2.91	97%
CRC-04	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	91%

[0580]

CRC-05	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	78%
CRC-06	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	99%
CRC-07	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	84%
CRC-08	0	1	1	1	0	1	0	4	2.89	98%
CRC-09	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	99%
CRC-10	1	0	0	0	0	1	0	2	1.28	86%
CRC-11	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	79%
CRC-12	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	88%
CRC-13	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	98%
CRC-14	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	87%
CRC-15	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	90%
CRC-16	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	85%
CRC-17	1	1	1	0	0	1	0	4	3.04	96%
CRC-18	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	98%
CRC-19	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	85%
CRC-20	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	98%
CRC-21	0	1	0	1	0	1	0	3	2.01	93%
CRC-22	1	1	0	1	0	1	0	4	2.91	97%
CRC-23	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	99%
CRC-24	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	82%
CRC-25	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	89%
CRC-26	1	1	0	1	0	1	0	4	2.91	95%
CRC-27	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	78%
CRC-28	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	98%
CRC-29	1	0	0	1	0	1	0	3	2.03	92%
CRC-30	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	98%
CRC-31	1	0	0	0	0	1	0	2	1.28	80%
CRC-32	1	0	1	0	0	1	0	3	2.15	91%
CRC-33	1	1	1	1	0	1	0	5	3.78	98%
CRC-34	0	0	0	1	0	1	0	2	1.13	82%
CRC-35	0	0	0	0	0	1	0	1	0.39	55%
CRC-36	0	0	0	0	0	1	0	1	0.39	55%
CRC-37	0	0	0	0	0	1	0	1	0.39	55%

[0581] 缩写: CRC=结肠直肠癌; PEPI=个人表位; CTA=癌睾丸抗原; AP=具有 ≥ 1 PEPI的表达抗原

[0582] 这些生物标志物在疫苗开发和常规临床实践中具有直接效用,因为它们不需要侵入性活检。抗原表达数据可以从获得的肿瘤样本获得并组织在数据库中。可以从唾液样本进行4位HLA基因型分型。它是由全球认证实验室进行的用于移植和亲子鉴定的经过验证的测试。这些评估将使得药物开发人员和医生更深入地了解肿瘤应答的免疫原性和活性以及可能出现的耐药性。

[0583] 应用这些标志物评估PolyPEPI1018在群体中的抗原性和效力

[0584] PolyPEP1018CRC疫苗在普通群体中的抗原性

[0585] PolyPEP1018在受试者中的抗原性通过AP计数确定, AP计数指示在受试者中诱导T细胞应答的疫苗抗原的数量。使用PEPI测试在模型群体中的433名受试者中的每一名中测定PolyPEP1018的AP计数,然后计算模型群体的AP50计数。

[0586] 如图20所示,模型群体中PolyPEP1018的AP50为3.62。因此,普通群体中PolyPEP1018中免疫原性抗原(即 ≥ 1 PEPI的抗原)的平均数为3.62。

[0587] PolyPEP1018 CRC疫苗在普通群体中的效力

[0588] 如果疫苗中的PEPI由肿瘤细胞呈递,则疫苗诱导的T细胞可以识别并杀死肿瘤细胞。AGP(具有PEPI的表达抗原)的数量是个体中疫苗效力的指标,并且取决于PolyPEP1018的效力和抗原性。如图21所示,在模型群体中, PolyPEP1018中免疫原性CTA(即AP[具有 ≥ 1 PEPI的表达抗原])的平均数为2.54。

[0589] PolyPEP1018在模型群体中的受试者中诱导针对多种抗原(即mAGP)的T细胞应答的可能性是77%。不同群体PolyPEP1018 CRC疫苗活性比较

[0590] 表35显示了PolyPEP1018在不同群体中的免疫原性、抗原性和效力的比较。

[0591] 表35PolyPEP1018在不同亚群中的免疫原性、抗原性和效力的比较

群体	受试者数量	PEPI3+数量		AP 数量		AGP50 数量	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD
[0592] CRC	37	5.16	1.98	3.19	1.31	2.21	1.13
模型群体	433	5.02	2.62	3.62	1.67	2.54	1.25
大群体	7,189	5.20	2.82	3.75	1.74	2.66	1.30

[0593] 缩写: CRC=结肠直肠癌; PEPI=个人表位; SD=标准偏差; AP=具有 ≥ 1 PEPI的表位抗原

[0594] PEPI3+和AP结果的平均数表明, PolyPEPI018在所有群体中具有高度免疫原性和抗原性; PolyPEP1018可诱导针对2.9-3.7CRC抗原的平均3.7-6.0CRC特异性T细胞克隆。PolyPEP1018免疫原性在CRC患者和平均群体中相似($p>0.05$), 这种相似性可能是由于CRC群体的样本量较小。

[0595] 实例21用于治疗卵巢癌的个性化免疫疗法组合物

[0596] 本实例描述了用个性化免疫疗法组合物治疗卵巢癌患者, 其中基于本文所述的公开内容, 基于其HLA基因型为患者特别设计组合物。本实例和下面的实例22提供临床数据以支持关于受试者的多种HLA结合表位以诱导本公开所基于的细胞毒性T细胞应答的原理。

[0597] 转移性卵巢腺癌患者XYZ的HLA I类和II类基因型由唾液样本确定。

[0598] 为了制备用于患者XYZ的个性化药物组合物, 选择13种肽, 每种肽满足以下二个标准: (i) 衍生自卵巢癌中表达的抗原, 如在同行评审的科学出版物中所报告的; 和(ii) 包含能够结合患者XYZ的至少三种HLAI类分子的T细胞表位的片段(表36)。此外, 优化每种肽以结合患者的最大数量的HLAII类分子。

[0599] 表36卵巢癌患者XYZ个性化疫苗

XYZ的疫苗	靶抗原	抗原表达	20-mer肽	HLAI类最大数量	HLAII类最大数量
POC01_P1	AKAP4	89%	NSLQKQLQAVLQWIAASQFN	3	5
POC01_P2	BORIS	82%	SGDERSDEIVLTVSNSNVEE	4	2
POC01_P3	SPAG9	76%	VQKEDGRVQAFGWSLPQKYK	3	3
POC01_P4	OY-TES-1	75%	EVESTPMIMENIQELIRSAQ	3	4
POC01_P5	SP17	69%	AYFESLLEKREKTNFDPAEW	3	1
POC01_P6	WT1	63%	PSQASSGQARMFPNAPYLPS	4	1
POC01_P7	HIWI	63%	RRSIAGFVASINEGMTRWFS	3	4
POC01_P8	PRAME	60%	MQDIKMILKMVQLDSIEDLE	3	4
POC01_P9	AKAP-3	58%	ANSVVSMMVSIMKTLKIQV	3	4
POC01_P10	MAGE-A4	37%	REALSNKVDELAHFLLRKYR	3	2
POC01_P11	MAGE-A9	37%	ETSYEKVINYLMLNAREPI	3	4
POC01_P12a	MAGE-A10	52%	DVKEVDPTGHSFVLVTSGL	3	4
POC01_P12b	BAGE	30%	SAQLLQARLMKEESPVVSWR	3	2

[0601] 根据表3中所示的PEPI测试的验证, 该免疫疗法组合物中的11种PEPI3肽可以以84%的概率诱导XYZ中的T细胞应答, 并且二种PEPI4肽(POC01-P2和POC01-P5)以98%的概率诱导T细胞应答。T细胞应答靶向在卵巢癌中表达的13种抗原。未测试这些癌症抗原在患

者XYZ中的表达。相反,基于患者癌细胞中抗原表达的概率和 ≥ 1 PEPI3+测试(AGP计数)的阳性预测值确定成功杀死癌细胞的概率。AGP计数预测疫苗在受试者中的有效性:用PEPI在患者肿瘤(卵巢腺癌)中表达的疫苗抗原的数量。AGP计数表示疫苗鉴定并诱导针对患者肿瘤的T细胞应答(击中靶标)的肿瘤抗原的数量。AGP计数取决于受试者肿瘤中的疫苗-抗原表达率和受试者的HLA基因型。正确的值必须在0(没有表达抗原呈递PEPI)和抗原的最大数量(所有抗原都表达并呈递PEPI)之间。

[0602] 患者XYZ将表达12种抗原中的一种或多种的概率如图22所示。AGP95=5, AGP50=7.9, mAGP=100%, AP=13。

[0603] 用于患者XYZ的药物组合物可以由13种肽中的至少2种组成(表36),因为确定在疫苗或免疫疗法组合物中呈递至少二种可以结合个体的至少三种HLA(≥ 2 PEPI3+)的多肽片段(表位)可预测临床应答。合成上述肽,并溶解于药学上可接受的溶剂中,在注射前与佐剂混合。希望患者接受至少二种肽疫苗的个性化免疫疗法,但更优选增加杀死癌细胞的可能性并减少复发的机会。

[0604] 为了治疗患者XYZ,将12种肽配制成4x 3/4肽(POC01/1, POC01/2, POC01/3, POC01/4)。一个治疗周期定义为在30天内施用所有13种肽。

[0605] 患者病史:

[0606] 诊断:转移性卵巢腺癌

[0607] 年龄:51岁

[0608] 家族既往症:结肠癌和卵巢癌(母亲);乳腺癌(祖母)

[0609] 肿瘤病理学:BRCA1-185delAG, BRAF-D594Y, MAP2K1-P293S, NOTCH1-S2450N

[0610] • 2011:首次诊断为卵巢腺癌;Wertheim手术和化疗;淋巴结清除术

[0611] • 2015:心包脂肪组织转移,切除

[0612] • 2016:肝转移瘤

[0613] • 2017:腹膜后及肠系膜淋巴结肿大;初期腹膜癌合并少量腹水

[0614] 先前治疗:

[0615] • 2012:紫杉醇—卡铂(6x)

[0616] • 2014:楷莱—卡铂(1x)

[0617] • 2016-2017(9个月):Lymparza(奥拉帕尼)2x400mg/天,口服

[0618] • 2017:和美新(hycamtin)输注5x2.5mg(3x一个系列/月)

[0619] PIT疫苗治疗始于2017年4月21日。

[0620] 表37患者XYZ肽治疗方案

批次#		疫苗接种			
		第1周期	第2周期	第3周期	第4周期
[0621]	POC01/1 N1727	2017年4月21日	2017年6月16日	2017年8月30日	2017年10月19日
	POC01/2 N1728	2017年4月28日	2017年5月31日		
	POC01/3 N1732		2017年6月16日	2017年8月2日	2017年9月20日
	POC01/4 N1736	2017年5月15日	2017年7月6日		

[0622] 患者的肿瘤MRI检查结果(基线2016年4月15日):

[0623] • 疾病主要限于肝和淋巴结。MRI的使用限制了在肺(肺的)转移的检测

[0624] • 2016年5月至2017年1月:奥拉帕尼治疗

[0625] • 2016年12月25日 (PIT疫苗治疗之前):随着在FU2处获得的应答的确认,肿瘤负荷显著减少

[0626] • 2017年1至3月——TOP0方案(拓扑异构酶)

[0627] • 2017年4月6日:FU3展示了现有病变的再生长及新病变的出现导致疾病进展

[0628] • 2017年4月21日开始PIT

[0629] • 2017年7月21日 (在PIT的第2个周期之后):FU4表现为病变持续生长,胰腺全面增大,胰腺旁信号异常以及腹水增加

[0630] • 2017年7月26日——CBP+Gem+Avastin

[0631] • 2017年9月20日 (PIT的3个周期后)FU5显示病变生长的逆转和改善的胰腺/胰腺旁信号。结果提示假性进展

[0632] • 2017年11月28日 (在PIT的4个周期之后)FU6在非靶病变消除时表现出最佳应答

[0633] 患者XYZ的MRI数据如表38和图23所示。

[0634] 表38病变应答汇总表

病变 / 时间点	基线 (自基线的变化百分比)	FU1 (自基线的变化百分比)	FU2 (自基线的变化百分比)	FU3 (自基线的变化百分比)	FU4 (自基线的变化百分比)	FU5 (自基线的变化百分比)	FU6 (自基线的变化百分比)	最佳应答周期	PD 时间点
TL1	NA	-56.1	-44.4	-44.8	+109.3	-47.8	-67.3	FU6	FU4
TL2	NA	-100.0	-100.0	-47.1	-13.1	-100.0	-100.0	FU1	FU3
TL3	NA	-59.4	-62.3	-62.0	-30.9	-66.7	-75.9	FU6	FU4
TL4	NA	-65.8	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0	FU2	NA
SUM	NA	-66.3	-76.0	-68.9	-23.5	-78.2	-85.2	FU6	FU4

[0636] 实例22用于治疗乳腺癌的个性化免疫疗法组合物的设计

[0637] 从唾液样本确定转移性乳腺癌患者ABC的HLAI类和II类基因型。为了制备用于患者ABC的个性化药物组合物,选择12种肽,每种肽满足以下二个标准:(i) 衍生自乳腺癌中表达的抗原,如在同行评审的科学出版物中所报告的;和(ii) 包含能够结合患者ABC的至少三种HLAI类分子的T细胞表位的片段(表39)。此外,优化每种肽以结合患者的最大数量的HLA II类。这12种肽靶向12种乳腺癌抗原。患者ABC表达12种抗原中的一种或多种的概率如图24所示。

[0638] 表39对治疗乳腺癌患者ABC的12种肽

BRC09疫苗肽类	靶抗原	抗原表达	20-mer肽	HLAI类最大数量	HLAII类最大数量
PBRC01_cP1	FSIP1	49%	ISDTKDYFMSKTLGIGRLKR	3	6
PBRC01_cP2	SPAG9	88%	FDRNTESLFEELSSAGSLI	3	2
PBRC01_cP3	AKAP4	85%	SQKMDMSNIVLMLIQKLLNE	3	6
PBRC01_cP4	BORIS	71%	SAVFHERYALIQHQKTHKNE	3	6
PBRC01_cP5	MAGE-A11	59%	DVKEVDPTSHSYVLVTSNL	3	4
PBRC01_cP6	NY-SAR-35	49%	ENAHQSLEEDSALEALLNF	3	2
PBRC01_cP7	HOM-TES-85	47%	MASFRKLTSEKVPNHPNR	3	5
PBRC01_cP8	NY-BR-1	47%	KRASQYSGQLKVLIAENTML	3	6
PBRC01_cP9	MAGE-A9	44%	VDPAQLEFMFQKALKKVAE	3	8
PBRC01_cP10	SCP-1	38%	EYEREETRQVYMDLNNIEK	3	3
PBRC01_cP11	MAGE-A1	37%	PEIFGKASESLQLVFGIDVK	3	3
PBRC01_cP12	MAGE-C2	21%	DSESSFTYTLDEKVAELVEF	4	2

[0640] 预测疗效:AGP95=4;PIT疫苗诱导针对BRC09乳腺癌细胞中表达的4种CTA的CTL应

答的可能性为95%。其他疗效参数:AGP50=6.3,mAGP=100%,AP=12。

[0641] 在第一次接种所有12种肽后检测到的疗效:肿瘤代谢活性降低83%(PET CT数据)。

[0642] 为了治疗患者ABC,将12种肽配制成4×3肽(PBR01/1、PBR 01/2、PBR 01/3、PBR 01/4)。一个治疗周期定义为在30天内施用所有12种不同的肽疫苗。

[0643] 患者病史:

[0644] 诊断:双侧转移性乳腺癌:右侧乳房ER阳性,PR阴性,Her2阴性;左侧乳房为ER、PR和Her2阴性。

[0645] 首次诊断:2013(PIT疫苗治疗前4年)

[0646] 2016:伴有膈上和膈下淋巴结累及的广泛转移性疾病。多发性肝肺转移瘤。

[0647] 2016-2017治疗:Etrozole,哌柏西利(Ibance)和诺雷德(Zoladex)

[0648] 结果:

[0649] 2017年3月7日:先前PIT疫苗治疗

[0650] 肝脏多发性转移性疾病,伴有胆总管起源真性外部压迫和肝内胆管大量扩张。腹腔、肝门及腹膜后腺病

[0651] 2017年5月26日:1个PIT周期后

[0652] 检测疗效:8的肿瘤代谢活性(PET CT)肝脏、肺淋巴结和其他转移瘤降低3%。检测到的安全性:皮肤反应

[0653] 疫苗施用后48小时内注射部位的局部炎症

[0654] 随访:

[0655] 用5个周期的PIT疫苗治疗BRC-09。她感觉良好,2017年9月她拒绝了PET CT检查。11月她出现症状,PET CT扫描显示进行性疾病,但她拒绝所有治疗。此外,她的肿瘤医生发现,自春夏以来她停止服用Pablocyclib。患者ABC于2018年1月去世。

[0656] Pablocyclib和个性化疫苗的组合可能是施用疫苗后观察到的显著早期应答的原因。已经证明Palbocyclib通过增加HLAs的CTA呈递和减少Treg的增殖来改善免疫疗法的活性:(Goel et al.Nature.2017:471-475)。PIT疫苗可作为现有技术治疗的附加物,以获得最大疗效。

[0657] 实例23用于治疗患有晚期转移性乳腺癌患者的个性化免疫疗法组合物

[0658] 患者BRC05被诊断为患有右侧炎性乳腺癌合并广泛的淋巴管癌。炎性乳腺癌(IBC)是一种罕见但侵袭性的局部晚期乳腺癌。它被称为炎性乳腺癌,因为其主要症状是肿胀和发红(乳房通常看起来发炎)。大多数炎性乳腺癌是浸润性导管癌(从乳管开始)。这种类型的乳腺癌与高风险人乳头瘤病毒的癌蛋白的表达有关。实际上,该患者的肿瘤中诊断出HPV16 DNA。

[0659] 2011年患者阶段(PIT疫苗治疗前6年)

[0660] T4:直接延伸至胸壁及/或皮肤的任何大小的肿瘤(溃疡或皮肤结节)

[0661] pN3a:腋窝淋巴结转移≥10个(至少1个肿瘤沉积≥2.0mm);或转移到锁骨下(III级腋窝淋巴结)节点。

[0662] 为患者BRC05设计并制备了14种疫苗肽(表40)。基于群体表达数据为该患者制备肽PBRC05-P01-P10。表40中的最后3种肽(SSX-2、MORC、MAGE-B1)是从直接在患者肿瘤中测

量表达的抗原设计的。

[0663] 表40患者BRC05的疫苗肽

[0664]	BRC05疫苗肽	靶抗原	抗原表达	20-mer肽	HLAI类最大值	HLA II类最大值
	PBRC05_P1	SPAG9	88%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
	PBRC05_P2	AKAP4	85%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
	PBRC05_P3	MAGE-A11	59%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
	PBRC05_P4	NY-SAR-35	49%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
	PBRC05_P5	FSIP1	49%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
	PBRC05_P6	NY-BR-1	47%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
	PBRC05_P7	MAGE-A9	44%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
	PBRC05_P8	SCP-1	38%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	6
	PBRC05_P9	MAGE-A1	37%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
	PBRC05_P10	MAGE-C2	21%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3
	PBRC05_P11	MAGE-A12	13%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
	PBRC05_P12	SSX-2	6%	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	1
	PBRC05_P13	MORC	ND	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	4
	PBRC05_P14	MAGE-B1	ND	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX	3	3

[0665] 注意:粗红色表示CD8 PEPI,下划线表示最佳结合CD4等位基因。

[0666] 在第一次用肽PBRC05_P1、PBRC05_P2、PBRC05_P3、PBRC05_P4、PBRC05_P5、PBRC05_P6、PBRC05_P7混合物免疫2周后,在外周单核细胞中检测T细胞应答。

[0667] 表41抗原特异性T细胞应答:斑点数/300,000PBMC

[0668]	抗原	刺激物	经验值1	经验值2	平均值
	SPAG9	PBRC05_P1	2	1	1.5
	AKAP4	PBRC05_P2	11	4	7.5
	MAGE-A11	PBRC05_P3	26	32	29
	NY-SAR-35	PBRC05_P4	472	497	484.5
	FSIP1	PBRC05_P5	317	321	319
	NY-BR-1	PBRC05_P6	8	12	10
	MAGE-A9	PBRC05_P7	23	27	25
	无	阴性对照(DMSO)	0	3	1.5

[0669] 结果显示用7种肽进行的单次免疫诱导了针对7种肽中的3种的有效T细胞应答,证明了有效的MAGE-A11、NY-SAR-35、FSIP1和MAGE-A9特异性T细胞应答。对AKAP4和NY-BR-1的应答较弱,对SPAG9没有应答。

[0670] 参考资料

[0671] ¹Bagarazzi et al.Immunotherapy against HPV16/18generates potent TH1 and cytotoxic cellular immune responses.Science Translational Medicine.2012;4(155):155ra138.

[0672] ²Gudmundsdotter et al.Amplified antigen-specific immune responses in HIV-1infected individuals in a double blind DNA immunization and therapy interruption trial.Vaccine.2011;29(33):5558-66.

- [0673] ³Bioley et al.HLA class I-associated immunodominance affects CTL responsiveness to an ESO recombinant protein tumor antigen vaccine.Clin Cancer Res.2009;15(1):299-306.
- [0674] ⁴Valmori et al.Vaccination with NY-ESO-1protein and CpG in Montanide induces integrated antibody/Th1 responses and CD8 T cells through cross-priming.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.2007;104(21):8947-52.
- [0675] ⁵Yuan et al.Integrated NY-ESO-1antibody and CD8+T-cell responses correlate with clinical benefit in advanced melanoma patients treated with ipilimumab.Proc Natl Acad Sci U S A.2011;108(40):16723-16728.
- [0676] ⁶Kakimi et al.A phase I study of vaccination with NY-ESO-1f peptide mixed with Picibanil OK-432and Montanide ISA-51in patients with cancers expressing the NY-ESO-1antigen.Int J Cancer.2011;129(12):2836-46.
- [0677] ⁷Wada et al.Vaccination with NY-ESO-1overlapping peptides mixed with Picibanil OK-432and montanide ISA-51in patients with cancers expressing the NY-ESO-1antigen.J Immunother.2014;37(2):84-92.
- [0678] ⁸Welters et al.Induction of tumor-specific CD4+and CD8+T-cell immunity in cervical cancer patients by a human papillomavirus type 16E6 and E7 long peptides vaccine.Clin.Cancer Res.2008;14(1):178-87.
- [0679] ⁹Kenter et al.Vaccination against HPV-16oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia.N Engl J Med.2009;361(19):1838-47.
- [0680] ¹⁰Welters et al.Success or failure of vaccination for HPV16-positive vulvar lesions correlates with kinetics and phenotype of induced T-cell responses.PNAS.2010;107(26):11895-9.
- [0681] ¹¹<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gv/mhc/main.fcgi?cmd=init> The MHC database,NCBI. (2016年3月7日访问)
- [0682] ¹²Karkada et al.Therapeutic vaccines and cancer:focus on DPX-0907.Biologics.2014;8:27-38.
- [0683] ¹³Butts et al.Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer.JClin Oncol.2005;23(27):6674-81.
- [0684] ¹⁴Yuan et al.Safety and immunogenicity of a human and mouse gp100 DNA vaccine in a phase I trial of patients with melanoma.Cancer Immun.2009;9:5.
- [0685] ¹⁵Kovjazin et al.ImMucin:a novel therapeutic vaccine with promiscuous MHC binding for the treatment of MUC1-expressing tumors.Vaccine.2011;29(29-30):4676-86.
- [0686] ¹⁶Cathcart et al.Amultivalent bcr-abl fusion peptide vaccination trial in patients with chronic myeloid leukemia.Blood.2004;103:1037-1042.
- [0687] ¹⁷Chapuis et al.Transferred WT1-reactive CD8+T cells can mediate antileukemic activity and persist in post-transplant patients.Sci Transl

Med.2013;5(174):174ra27.

[0688] ¹⁸Keilholz et al.Aclinical and immunologic phase 2trial of Wilms tumor gene product 1(WT1)peptide vaccination in patients with AML and MDS.Blood; 2009;113(26):6541-8.

[0689] ¹⁹Walter et al.Multipeptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival.Nat Med.2012;18(8):1254-61.

[0690] ²⁰Phuphanich et al.Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma.Cancer Immunol Immunother.2013;62(1):125-35.

[0691] ²¹Kantoff et al.Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer.J Clin Oncol.2010;28(7):1099-105.

[0692] ²²Tagawa et al.Phase I study of intranodal delivery of a plasmid DNA vaccine for patients with Stage IV melanoma.Cancer.2003;98(1):144-54.

[0693] ²³Slingluff et al.Randomized multicenter trial of the effects of melanoma-associated helper peptides and cyclophosphamide on the immunogenicity of a multipeptide melanoma vaccine.J Clin Oncol.2011;29(21):2924-32.²⁴Kaida et al.Phase 1trial of Wilms tumor 1(WT1)peptide vaccine and gemcitabine combination therapy in patients with advanced pancreatic or biliary tract cancer.J Immunother.2011;34(1):92-9.

[0694] ²⁵Fenoglio et al.Amulti-peptide,dual-adjuvant telomerase vaccine (GX301)is highly immunogenic in patients with prostate and renal cancer.Cancer Immunol Immunother;2013;62:1041-1052.

[0695] ²⁶Krug et al.WT1 peptide vaccinations induce CD4 and CD8 T cell immune responses in patients with mesothelioma and non-small cell lung cancer.Cancer Immunol Immunother;2010;59(10):1467-79.

[0696] ²⁷Slingluff et al.Clinical and immunologic results of a randomized phase II trial of vaccination using four melanoma peptides either administered in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adjuvant or pulsed on dendritic cells.J Clin Oncol;2003;21(21):4016-26.

[0697] ²⁸Hodi et al.Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.N Engl J Med;2010;363(8):711-23.

[0698] ²⁹Carmon et al.Phase I/II study exploring ImMucin,a pan-major histocompatibility complex,anti-MUC1 signal peptide vaccine,in multiple myeloma patients.Br J Hematol.2014;169(1):44-56.

[0699] ³⁰<http://www.merckgroup.com/en/media/extNewsDetail.html?newsId=EB4A46A2AC4A52E7C1257AD9001F3186&newsType=1> (2016年3月28日访问)

[0700] ³¹Trimble et al.Safety,efficacy,and immunogenicity of VGX-3100,a

therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2015; 386(10008): 2078-88.

[0701] ³²Cusi et al. Phase I trial of thymidylate synthase poly epitope peptide (TSPP) vaccine in advanced cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*; 2015; 64: 1159-1173.

[0702] ³³Asahara et al. Phase I/II clinical trial using HLA-A24-restricted peptide vaccine derived from KIF20A for patients with advanced pancreatic cancer. *J Transl Med*; 2013; 11: 291.

[0703] ³⁴Yoshitake et al. Phase II clinical trial of multiple peptide vaccination for advanced head and neck cancer patients revealed induction of immune responses and improved OS. *Clin Cancer Res*; 2014; 21(2): 312-21.

[0704] ³⁵Okuno et al. Clinical Trial of a 7-Peptide Cocktail Vaccine with Oral Chemotherapy for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*; 2014; 34: 3045-305.

[0705] ³⁶Rapoport et al. Combination Immunotherapy after ASCT for Multiple Myeloma Using MAGE-A3/Poly-ICLC Immunizations Followed by Adoptive Transfer of Vaccine-Primed and Costimulated Autologous T Cells. *Clin Cancer Res*; 2014; 20(5): 1355-1365.

[0706] ³⁷Greenfield et al. A phase I dose-escalation clinical trial of a peptide-based human papillomavirus therapeutic vaccine with Candida skin test reagent as a novel vaccine adjuvant for treating women with biopsy-proven cervical intraepithelial neoplasia 2/3. *Oncoimmunol*; 2015; 4: 10, e1031439.

[0707] ³⁸Snyder et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(23): 2189-99.

[0708] ³⁹Van Allen et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*; 2015; 350: 6257. ⁴⁰Li et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood*; 2001; 98: 3241-3248. ⁴¹Takedatsu et al. Determination of Thrombopoietin-Derived Peptides Recognized by Both Cellular and Humoral Immunities in Healthy Donors and Patients with Thrombocytopenia. 2005; 23(7): 975-982

[0709] ⁴²Eisenhauer et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*; 2009; 45(2): 228-47.

[0710] ⁴³Therasse et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*; 2000; 92: 205-216.

[0711] ⁴⁴Tsuchida & Therasse. Response evaluation criteria in solid tumors

(RECIST):New guidelines.Med Pediatr Oncol.2001;37:1-3.

[0712] ⁴⁵Durie et al.International uniform response criteria for multiple myeloma.Leukemia;2006;20:1467-1473.

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 特雷斯生物公司(TREOS BIO ZRT)
- [0003] <120> 疫苗
- [0004] <130> N409651W0
- [0005] <150> EP 17159242.1
- [0006] <151> 2017-03-03
- [0007] <150> GB 1703809.2
- [0008] <151> 2017-03-09
- [0009] <150> EP 17159243.9
- [0010] <151> 2017-03-03
- [0011] <160> 449
- [0012] <170> PatentIn version 3.5
- [0013] <210> 1
- [0014] <211> 9
- [0015] <212> PRT
- [0016] <213> 人工序列
- [0017] <220>
- [0018] <223> 9mer T细胞表位 1
- [0019] <400> 1
- [0020] Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu
- [0021] 1 5
- [0022] <210> 2
- [0023] <211> 9
- [0024] <212> PRT
- [0025] <213> 人工序列
- [0026] <220>
- [0027] <223> 9mer T细胞表位 2
- [0028] <400> 2
- [0029] Met Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met
- [0030] 1 5
- [0031] <210> 3
- [0032] <211> 9
- [0033] <212> PRT
- [0034] <213> 人工序列
- [0035] <220>
- [0036] <223> 9mer T细胞表位 3
- [0037] <400> 3
- [0038] Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe

[0039]	1	5
[0040]	<210>	4
[0041]	<211>	9
[0042]	<212>	PRT
[0043]	<213>	人工序列
[0044]	<220>	
[0045]	<223>	9mer T细胞表位 4
[0046]	<400>	4
[0047]	Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu	
[0048]	1	5
[0049]	<210>	5
[0050]	<211>	9
[0051]	<212>	PRT
[0052]	<213>	人工序列
[0053]	<220>	
[0054]	<223>	9mer T细胞表位 5
[0055]	<400>	5
[0056]	Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met	
[0057]	1	5
[0058]	<210>	6
[0059]	<211>	9
[0060]	<212>	PRT
[0061]	<213>	人工序列
[0062]	<220>	
[0063]	<223>	9mer T细胞表位 6
[0064]	<400>	6
[0065]	Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu	
[0066]	1	5
[0067]	<210>	7
[0068]	<211>	9
[0069]	<212>	PRT
[0070]	<213>	人工序列
[0071]	<220>	
[0072]	<223>	9mer T细胞表位 8
[0073]	<400>	7
[0074]	Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu	
[0075]	1	5
[0076]	<210>	8
[0077]	<211>	9

[0078] <212> PRT
[0079] <213> 人工序列
[0080] <220>
[0081] <223> 9mer T细胞表位 8
[0082] <400> 8
[0083] Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu
[0084] 1 5
[0085] <210> 9
[0086] <211> 9
[0087] <212> PRT
[0088] <213> 人工序列
[0089] <220>
[0090] <223> 9mer T细胞表位 9
[0091] <400> 9
[0092] Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu
[0093] 1 5
[0094] <210> 10
[0095] <211> 9
[0096] <212> PRT
[0097] <213> 人工序列
[0098] <220>
[0099] <223> 9mer T细胞表位 10
[0100] <400> 10
[0101] Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile
[0102] 1 5
[0103] <210> 11
[0104] <211> 9
[0105] <212> PRT
[0106] <213> 人工序列
[0107] <220>
[0108] <223> 9mer T细胞表位 11
[0109] <400> 11
[0110] Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe
[0111] 1 5
[0112] <210> 12
[0113] <211> 9
[0114] <212> PRT
[0115] <213> 人工序列
[0116] <220>

[0117] <223> 9mer T细胞表位 12
[0118] <400> 12
[0119] Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu
[0120] 1 5
[0121] <210> 13
[0122] <211> 9
[0123] <212> PRT
[0124] <213> 人工序列
[0125] <220>
[0126] <223> 9mer T细胞表位 13
[0127] <400> 13
[0128] Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu
[0129] 1 5
[0130] <210> 14
[0131] <211> 9
[0132] <212> PRT
[0133] <213> 人工序列
[0134] <220>
[0135] <223> 9mer T细胞表位 15
[0136] <400> 14
[0137] Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe
[0138] 1 5
[0139] <210> 15
[0140] <211> 9
[0141] <212> PRT
[0142] <213> 人工序列
[0143] <220>
[0144] <223> 9mer T细胞表位 15
[0145] <400> 15
[0146] Tyr Ser Cys Asp Ser Arg Ser Leu Phe
[0147] 1 5
[0148] <210> 16
[0149] <211> 9
[0150] <212> PRT
[0151] <213> 人工序列
[0152] <220>
[0153] <223> 9mer T细胞表位 16
[0154] <400> 16
[0155] Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met

[0156]	1	5
[0157]	<210>	17
[0158]	<211>	9
[0159]	<212>	PRT
[0160]	<213>	人工序列
[0161]	<220>	
[0162]	<223>	9mer T细胞表位 17
[0163]	<400>	17
[0164]	Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu	
[0165]	1	5
[0166]	<210>	18
[0167]	<211>	9
[0168]	<212>	PRT
[0169]	<213>	人工序列
[0170]	<220>	
[0171]	<223>	9mer T细胞表位 18
[0172]	<400>	18
[0173]	Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu	
[0174]	1	5
[0175]	<210>	19
[0176]	<211>	9
[0177]	<212>	PRT
[0178]	<213>	人工序列
[0179]	<220>	
[0180]	<223>	9mer T细胞表位 19
[0181]	<400>	19
[0182]	Ser Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Thr Leu	
[0183]	1	5
[0184]	<210>	20
[0185]	<211>	9
[0186]	<212>	PRT
[0187]	<213>	人工序列
[0188]	<220>	
[0189]	<223>	9mer T细胞表位 20
[0190]	<400>	20
[0191]	Ser Ala Phe Glu Pro Ala Thr Glu Met	
[0192]	1	5
[0193]	<210>	21
[0194]	<211>	9

[0195] <212> PRT
[0196] <213> 人工序列
[0197] <220>
[0198] <223> 9mer T细胞表位 21
[0199] <400> 21
[0200] Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu
[0201] 1 5
[0202] <210> 22
[0203] <211> 9
[0204] <212> PRT
[0205] <213> 人工序列
[0206] <220>
[0207] <223> 9mer T细胞表位 22
[0208] <400> 22
[0209] Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu
[0210] 1 5
[0211] <210> 23
[0212] <211> 9
[0213] <212> PRT
[0214] <213> 人工序列
[0215] <220>
[0216] <223> 9mer T细胞表位 23
[0217] <400> 23
[0218] Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val
[0219] 1 5
[0220] <210> 24
[0221] <211> 9
[0222] <212> PRT
[0223] <213> 人工序列
[0224] <220>
[0225] <223> 9mer T细胞表位 24
[0226] <400> 24
[0227] Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu
[0228] 1 5
[0229] <210> 25
[0230] <211> 9
[0231] <212> PRT
[0232] <213> 人工序列
[0233] <220>

[0234] <223> 9mer T细胞表位 25
[0235] <400> 25
[0236] Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met
[0237] 1 5
[0238] <210> 26
[0239] <211> 9
[0240] <212> PRT
[0241] <213> 人工序列
[0242] <220>
[0243] <223> 9mer T细胞表位 26
[0244] <400> 26
[0245] Lys Met His Ser Leu Leu Ala Leu Met
[0246] 1 5
[0247] <210> 27
[0248] <211> 9
[0249] <212> PRT
[0250] <213> 人工序列
[0251] <220>
[0252] <223> 9mer T细胞表位 27
[0253] <400> 27
[0254] Phe Met Asn Pro Tyr Asn Ala Val Leu
[0255] 1 5
[0256] <210> 28
[0257] <211> 9
[0258] <212> PRT
[0259] <213> 人工序列
[0260] <220>
[0261] <223> 9mer T细胞表位 28
[0262] <400> 28
[0263] Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu
[0264] 1 5
[0265] <210> 29
[0266] <211> 9
[0267] <212> PRT
[0268] <213> 人工序列
[0269] <220>
[0270] <223> 9mer T细胞表位 29
[0271] <400> 29
[0272] Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe

[0273]	1	5
[0274]	<210>	30
[0275]	<211>	9
[0276]	<212>	PRT
[0277]	<213>	人工序列
[0278]	<220>	
[0279]	<223>	9mer T细胞表位 30
[0280]	<400>	30
[0281]	Lys Thr Met Ser Thr Phe His Asn Leu	
[0282]	1	5
[0283]	<210>	31
[0284]	<211>	9
[0285]	<212>	PRT
[0286]	<213>	人工序列
[0287]	<220>	
[0288]	<223>	9mer T细胞表位 31
[0289]	<400>	31
[0290]	Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met	
[0291]	1	5
[0292]	<210>	32
[0293]	<211>	9
[0294]	<212>	PRT
[0295]	<213>	人工序列
[0296]	<220>	
[0297]	<223>	9mer T细胞表位 32
[0298]	<400>	32
[0299]	Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu	
[0300]	1	5
[0301]	<210>	33
[0302]	<211>	9
[0303]	<212>	PRT
[0304]	<213>	人工序列
[0305]	<220>	
[0306]	<223>	9mer T细胞表位 33
[0307]	<400>	33
[0308]	Tyr Arg Ala Gln Arg Phe Trp Ser Trp	
[0309]	1	5
[0310]	<210>	34
[0311]	<211>	9

[0312] <212> PRT
[0313] <213> 人工序列
[0314] <220>
[0315] <223> 9mer T细胞表位 34
[0316] <400> 34
[0317] Phe Phe Phe Glu Arg Ile Met Lys Tyr
[0318] 1 5
[0319] <210> 35
[0320] <211> 9
[0321] <212> PRT
[0322] <213> 人工序列
[0323] <220>
[0324] <223> 9mer T细胞表位 35
[0325] <400> 35
[0326] Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu
[0327] 1 5
[0328] <210> 36
[0329] <211> 9
[0330] <212> PRT
[0331] <213> 人工序列
[0332] <220>
[0333] <223> 9mer T细胞表位 36
[0334] <400> 36
[0335] Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met
[0336] 1 5
[0337] <210> 37
[0338] <211> 9
[0339] <212> PRT
[0340] <213> 人工序列
[0341] <220>
[0342] <223> 9mer T细胞表位 37
[0343] <400> 37
[0344] Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu
[0345] 1 5
[0346] <210> 38
[0347] <211> 9
[0348] <212> PRT
[0349] <213> 人工序列
[0350] <220>

[0351]	<223> 9mer T细胞表位 38
[0352]	<400> 38
[0353]	Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr
[0354]	1 5
[0355]	<210> 39
[0356]	<211> 9
[0357]	<212> PRT
[0358]	<213> 人工序列
[0359]	<220>
[0360]	<223> 9mer T细胞表位 39
[0361]	<400> 39
[0362]	Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val
[0363]	1 5
[0364]	<210> 40
[0365]	<211> 9
[0366]	<212> PRT
[0367]	<213> 人工序列
[0368]	<220>
[0369]	<223> 9mer T细胞表位 40
[0370]	<400> 40
[0371]	Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu
[0372]	1 5
[0373]	<210> 41
[0374]	<211> 15
[0375]	<212> PRT
[0376]	<213> 人工序列
[0377]	<220>
[0378]	<223> 15mer T细胞表位 1
[0379]	<400> 41
[0380]	Asp Gln Val Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu
[0381]	1 5 10 15
[0382]	<210> 42
[0383]	<211> 15
[0384]	<212> PRT
[0385]	<213> 人工序列
[0386]	<220>
[0387]	<223> 15mer T细胞表位 2
[0388]	<400> 42
[0389]	Met Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp

[0390]	1	5	10	15
[0391]	<210> 43			
[0392]	<211> 15			
[0393]	<212> PRT			
[0394]	<213> 人工序列			
[0395]	<220>			
[0396]	<223> 15mer T细胞表位 3			
[0397]	<400> 43			
[0398]	Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Met Lys			
[0399]	1	5	10	15
[0400]	<210> 44			
[0401]	<211> 15			
[0402]	<212> PRT			
[0403]	<213> 人工序列			
[0404]	<220>			
[0405]	<223> 15mer T细胞表位 4			
[0406]	<400> 44			
[0407]	Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro Ser			
[0408]	1	5	10	15
[0409]	<210> 45			
[0410]	<211> 15			
[0411]	<212> PRT			
[0412]	<213> 人工序列			
[0413]	<220>			
[0414]	<223> 15mer T细胞表位 5			
[0415]	<400> 45			
[0416]	Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala			
[0417]	1	5	10	15
[0418]	<210> 46			
[0419]	<211> 15			
[0420]	<212> PRT			
[0421]	<213> 人工序列			
[0422]	<220>			
[0423]	<223> 15mer T细胞表位 6			
[0424]	<400> 46			
[0425]	Gly Asn Ile Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu			
[0426]	1	5	10	15
[0427]	<210> 47			
[0428]	<211> 15			

[0429]	<212>	PRT
[0430]	<213>	人工序列
[0431]	<220>	
[0432]	<223>	15mer T细胞表位 7
[0433]	<400>	47
[0434]	Asn Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg	
[0435]	1 5 10 15	
[0436]	<210>	48
[0437]	<211>	15
[0438]	<212>	PRT
[0439]	<213>	人工序列
[0440]	<220>	
[0441]	<223>	15mer T细胞表位 8
[0442]	<400>	48
[0443]	Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu	
[0444]	1 5 10 15	
[0445]	<210>	49
[0446]	<211>	15
[0447]	<212>	PRT
[0448]	<213>	人工序列
[0449]	<220>	
[0450]	<223>	15mer T细胞表位 9
[0451]	<400>	49
[0452]	Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser	
[0453]	1 5 10 15	
[0454]	<210>	50
[0455]	<211>	15
[0456]	<212>	PRT
[0457]	<213>	人工序列
[0458]	<220>	
[0459]	<223>	15mer T细胞表位 10
[0460]	<400>	50
[0461]	His Thr Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu	
[0462]	1 5 10 15	
[0463]	<210>	51
[0464]	<211>	15
[0465]	<212>	PRT
[0466]	<213>	人工序列
[0467]	<220>	

[0468]	<223> 15mer T细胞表位 11
[0469]	<400> 51
[0470]	Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe Lys Cys Phe Ala Pro Phe
[0471]	1 5 10 15
[0472]	<210> 52
[0473]	<211> 15
[0474]	<212> PRT
[0475]	<213> 人工序列
[0476]	<220>
[0477]	<223> 15mer T细胞表位 12
[0478]	<400> 52
[0479]	Gln Leu Glu Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val Ala
[0480]	1 5 10 15
[0481]	<210> 53
[0482]	<211> 15
[0483]	<212> PRT
[0484]	<213> 人工序列
[0485]	<220>
[0486]	<223> 15mer T细胞表位 13
[0487]	<400> 53
[0488]	Cys Ser Gly Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu
[0489]	1 5 10 15
[0490]	<210> 54
[0491]	<211> 15
[0492]	<212> PRT
[0493]	<213> 人工序列
[0494]	<220>
[0495]	<223> 15mer T细胞表位 14
[0496]	<400> 54
[0497]	Arg His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe
[0498]	1 5 10 15
[0499]	<210> 55
[0500]	<211> 15
[0501]	<212> PRT
[0502]	<213> 人工序列
[0503]	<220>
[0504]	<223> 15mer T细胞表位 15
[0505]	<400> 55
[0506]	Tyr Ser Cys Asp Ser Arg Ser Leu Phe Glu Ser Ser Ala Lys Ile

[0507]	1	5	10	15
[0508]	<210> 56			
[0509]	<211> 15			
[0510]	<212> PRT			
[0511]	<213> 人工序列			
[0512]	<220>			
[0513]	<223> 15mer T细胞表位 16			
[0514]	<400> 56			
[0515]	Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met			
[0516]	1	5	10	15
[0517]	<210> 57			
[0518]	<211> 15			
[0519]	<212> PRT			
[0520]	<213> 人工序列			
[0521]	<220>			
[0522]	<223> 15mer T细胞表位 17			
[0523]	<400> 57			
[0524]	Ser Pro Thr Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu Ser Asp Glu			
[0525]	1	5	10	15
[0526]	<210> 58			
[0527]	<211> 15			
[0528]	<212> PRT			
[0529]	<213> 人工序列			
[0530]	<220>			
[0531]	<223> 15mer T细胞表位 18			
[0532]	<400> 58			
[0533]	Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu Ser Glu Lys Val Pro Pro			
[0534]	1	5	10	15
[0535]	<210> 59			
[0536]	<211> 15			
[0537]	<212> PRT			
[0538]	<213> 人工序列			
[0539]	<220>			
[0540]	<223> 15mer T细胞表位 19			
[0541]	<400> 59			
[0542]	Ser Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Thr Leu Trp Ser Gln Phe Asp Glu			
[0543]	1	5	10	15
[0544]	<210> 60			
[0545]	<211> 15			

[0546]	<212>	PRT
[0547]	<213>	人工序列
[0548]	<220>	
[0549]	<223>	15mer T细胞表位 20
[0550]	<400>	60
[0551]	Pro Gly Lys Pro Ser Ala Phe Glu Pro Ala Thr Glu Met Gln Lys	
[0552]	1	5 10 15
[0553]	<210>	61
[0554]	<211>	15
[0555]	<212>	PRT
[0556]	<213>	人工序列
[0557]	<220>	
[0558]	<223>	15mer T细胞表位 21
[0559]	<400>	61
[0560]	Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg Asp	
[0561]	1	5 10 15
[0562]	<210>	62
[0563]	<211>	15
[0564]	<212>	PRT
[0565]	<213>	人工序列
[0566]	<220>	
[0567]	<223>	15mer T细胞表位 22
[0568]	<400>	62
[0569]	Val Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg	
[0570]	1	5 10 15
[0571]	<210>	63
[0572]	<211>	15
[0573]	<212>	PRT
[0574]	<213>	人工序列
[0575]	<220>	
[0576]	<223>	15mer T细胞表位 23
[0577]	<400>	63
[0578]	Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys	
[0579]	1	5 10 15
[0580]	<210>	64
[0581]	<211>	15
[0582]	<212>	PRT
[0583]	<213>	人工序列
[0584]	<220>	

[0585]	<223> 15mer T细胞表位 24
[0586]	<400> 64
[0587]	Gly Thr Gly Lys Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu
[0588]	1 5 10 15
[0589]	<210> 65
[0590]	<211> 15
[0591]	<212> PRT
[0592]	<213> 人工序列
[0593]	<220>
[0594]	<223> 15mer T细胞表位 25
[0595]	<400> 65
[0596]	Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala
[0597]	1 5 10 15
[0598]	<210> 66
[0599]	<211> 15
[0600]	<212> PRT
[0601]	<213> 人工序列
[0602]	<220>
[0603]	<223> 15mer T细胞表位 26
[0604]	<400> 66
[0605]	Leu Ala Ser Lys Met His Ser Leu Leu Ala Leu Met Val Gly Leu
[0606]	1 5 10 15
[0607]	<210> 67
[0608]	<211> 15
[0609]	<212> PRT
[0610]	<213> 人工序列
[0611]	<220>
[0612]	<223> 15mer T细胞表位 27
[0613]	<400> 67
[0614]	Lys Phe Met Asn Pro Tyr Asn Ala Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln
[0615]	1 5 10 15
[0616]	<210> 68
[0617]	<211> 15
[0618]	<212> PRT
[0619]	<213> 人工序列
[0620]	<220>
[0621]	<223> 15mer T细胞表位 68
[0622]	<400> 68
[0623]	Pro Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg

[0624]	1	5	10	15
[0625]	<210> 69			
[0626]	<211> 15			
[0627]	<212> PRT			
[0628]	<213> 人工序列			
[0629]	<220>			
[0630]	<223> 15mer T细胞表位 29			
[0631]	<400> 69			
[0632]	Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys			
[0633]	1	5	10	15
[0634]	<210> 70			
[0635]	<211> 15			
[0636]	<212> PRT			
[0637]	<213> 人工序列			
[0638]	<220>			
[0639]	<223> 15mer T细胞表位 30			
[0640]	<400> 70			
[0641]	Phe Lys Lys Thr Met Ser Thr Phe His Asn Leu Val Ser Leu Asn			
[0642]	1	5	10	15
[0643]	<210> 71			
[0644]	<211> 15			
[0645]	<212> PRT			
[0646]	<213> 人工序列			
[0647]	<220>			
[0648]	<223> 15mer T细胞表位 31			
[0649]	<400> 71			
[0650]	Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met			
[0651]	1	5	10	15
[0652]	<210> 72			
[0653]	<211> 15			
[0654]	<212> PRT			
[0655]	<213> 人工序列			
[0656]	<220>			
[0657]	<223> 15mer T细胞表位 32			
[0658]	<400> 72			
[0659]	Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser			
[0660]	1	5	10	15
[0661]	<210> 73			
[0662]	<211> 15			

[0663]	<212>	PRT
[0664]	<213>	人工序列
[0665]	<220>	
[0666]	<223>	15mer T细胞表位 33
[0667]	<400>	73
[0668]	Ser Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Phe Trp Ser Trp Val Gly Gln Ala	
[0669]	1	5 10 15
[0670]	<210>	74
[0671]	<211>	15
[0672]	<212>	PRT
[0673]	<213>	人工序列
[0674]	<220>	
[0675]	<223>	15mer T细胞表位 34
[0676]	<400>	74
[0677]	Lys Val Asn Phe Phe Phe Glu Arg Ile Met Lys Tyr Glu Arg Leu	
[0678]	1	5 10 15
[0679]	<210>	75
[0680]	<211>	15
[0681]	<212>	PRT
[0682]	<213>	人工序列
[0683]	<220>	
[0684]	<223>	15mer T细胞表位 35
[0685]	<400>	75
[0686]	Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu	
[0687]	1	5 10 15
[0688]	<210>	76
[0689]	<211>	15
[0690]	<212>	PRT
[0691]	<213>	人工序列
[0692]	<220>	
[0693]	<223>	15mer T细胞表位 36
[0694]	<400>	76
[0695]	Ser Arg Ala Pro Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met	
[0696]	1	5 10 15
[0697]	<210>	77
[0698]	<211>	15
[0699]	<212>	PRT
[0700]	<213>	人工序列
[0701]	<220>	

[0702]	<223> 15mer T细胞表位 37
[0703]	<400> 77
[0704]	Asp Glu Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu Leu Arg Lys Tyr
[0705]	1 5 10 15
[0706]	<210> 78
[0707]	<211> 15
[0708]	<212> PRT
[0709]	<213> 人工序列
[0710]	<220>
[0711]	<223> 15mer T细胞表位 38
[0712]	<400> 78
[0713]	Gln Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr Arg Gln Val Pro
[0714]	1 5 10 15
[0715]	<210> 79
[0716]	<211> 15
[0717]	<212> PRT
[0718]	<213> 人工序列
[0719]	<220>
[0720]	<223> 15mer T细胞表位 39
[0721]	<400> 79
[0722]	Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val
[0723]	1 5 10 15
[0724]	<210> 80
[0725]	<211> 15
[0726]	<212> PRT
[0727]	<213> 人工序列
[0728]	<220>
[0729]	<223> 15mer T细胞表位 80
[0730]	<400> 80
[0731]	Ile Gly His Val Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr
[0732]	1 5 10 15
[0733]	<210> 81
[0734]	<211> 30
[0735]	<212> PRT
[0736]	<213> 人工序列
[0737]	<220>
[0738]	<223> 乳腺癌疫苗肽 1
[0739]	<400> 81
[0740]	Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro Ser Met

[0741]	1	5	10	15
[0742]	Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp			
[0743]	20	25	30	
[0744]	<210> 82			
[0745]	<211> 30			
[0746]	<212> PRT			
[0747]	<213> 人工序列			
[0748]	<220>			
[0749]	<223> 乳腺癌疫苗肽 2			
[0750]	<400> 82			
[0751]	Val Cys Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Val			
[0752]	1	5	10	15
[0753]	Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg Leu			
[0754]	20	25	30	
[0755]	<210> 83			
[0756]	<211> 30			
[0757]	<212> PRT			
[0758]	<213> 人工序列			
[0759]	<220>			
[0760]	<223> 乳腺癌疫苗肽 3			
[0761]	<400> 83			
[0762]	Asn Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg His			
[0763]	1	5	10	15
[0764]	Thr Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu			
[0765]	20	25	30	
[0766]	<210> 84			
[0767]	<211> 30			
[0768]	<212> PRT			
[0769]	<213> 人工序列			
[0770]	<220>			
[0771]	<223> 乳腺癌疫苗肽 4			
[0772]	<400> 84			
[0773]	Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala Lys			
[0774]	1	5	10	15
[0775]	Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser			
[0776]	20	25	30	
[0777]	<210> 85			
[0778]	<211> 30			
[0779]	<212> PRT			

[0780]	<213>	人工序列
[0781]	<220>	
[0782]	<223>	乳腺癌疫苗肽 5
[0783]	<400>	85
[0784]	Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala Met	
[0785]	1 5 10 15	
[0786]	Met Gln Met Phe Gly Leu Gly Ala Ile Ser Leu Ile Leu Val	
[0787]	20 25 30	
[0788]	<210>	86
[0789]	<211>	30
[0790]	<212>	PRT
[0791]	<213>	人工序列
[0792]	<220>	
[0793]	<223>	乳腺癌疫苗肽 6
[0794]	<400>	86
[0795]	Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu Gln	
[0796]	1 5 10 15	
[0797]	Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr Cys Leu	
[0798]	20 25 30	
[0799]	<210>	87
[0800]	<211>	30
[0801]	<212>	PRT
[0802]	<213>	人工序列
[0803]	<220>	
[0804]	<223>	乳腺癌疫苗肽 7
[0805]	<400>	87
[0806]	Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser Leu	
[0807]	1 5 10 15	
[0808]	Arg His Lys Cys Cys Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe	
[0809]	20 25 30	
[0810]	<210>	88
[0811]	<211>	30
[0812]	<212>	PRT
[0813]	<213>	人工序列
[0814]	<220>	
[0815]	<223>	乳腺癌疫苗肽 8
[0816]	<400>	88
[0817]	Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Gln	
[0818]	1 5 10 15	

[0819]	Leu Glu Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val Ala
[0820]	20 25 30
[0821]	<210> 89
[0822]	<211> 30
[0823]	<212> PRT
[0824]	<213> 人工序列
[0825]	<220>
[0826]	<223> 乳腺癌疫苗肽 9
[0827]	<400> 89
[0828]	Thr Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr Tyr
[0829]	1 5 10 15
[0830]	Ser Cys Asp Ser Arg Ser Leu Phe Glu Ser Ser Ala Lys Ile
[0831]	20 25 30
[0832]	<210> 90
[0833]	<211> 30
[0834]	<212> PRT
[0835]	<213> 人工序列
[0836]	<220>
[0837]	<223> 乳腺癌疫苗肽 10
[0838]	<400> 90
[0839]	Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala Val
[0840]	1 5 10 15
[0841]	Cys Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His
[0842]	20 25 30
[0843]	<210> 91
[0844]	<211> 30
[0845]	<212> PRT
[0846]	<213> 人工序列
[0847]	<220>
[0848]	<223> 乳腺癌疫苗肽 11
[0849]	<400> 91
[0850]	Leu Arg His Lys Cys Cys Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe Gln
[0851]	1 5 10 15
[0852]	Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr Cys Leu
[0853]	20 25 30
[0854]	<210> 92
[0855]	<211> 30
[0856]	<212> PRT
[0857]	<213> 人工序列

93

[0897]	20	25	30
[0898]	<210> 96		
[0899]	<211> 30		
[0900]	<212> PRT		
[0901]	<213> 人工序列		
[0902]	<220>		
[0903]	<223> 乳腺癌疫苗肽 16		
[0904]	<400> 96		
[0905]	Met Met Gln Met Phe Gly Leu Gly Ala Ile Ser Leu Ile Leu Val Val		
[0906]	1	5	10 15
[0907]	Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg Leu		
[0908]	20	25	30
[0909]	<210> 97		
[0910]	<211> 30		
[0911]	<212> PRT		
[0912]	<213> 人工序列		
[0913]	<220>		
[0914]	<223> 乳腺癌肽 17		
[0915]	<400> 97		
[0916]	Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser Lys		
[0917]	1	5	10 15
[0918]	Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser		
[0919]	20	25	30
[0920]	<210> 98		
[0921]	<211> 30		
[0922]	<212> PRT		
[0923]	<213> 人工序列		
[0924]	<220>		
[0925]	<223> 乳腺癌疫苗肽 18		
[0926]	<400> 98		
[0927]	Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu Gln		
[0928]	1	5	10 15
[0929]	Leu Glu Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val Ala		
[0930]	20	25	30
[0931]	<210> 99		
[0932]	<211> 30		
[0933]	<212> PRT		
[0934]	<213> 人工序列		
[0935]	<220>		

[0936]	<223> 乳腺癌疫苗肽 19
[0937]	<400> 99
[0938]	Gly Asn Ile Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Leu
[0939]	1 5 10 15
[0940]	Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro Ser
[0941]	20 25 30
[0942]	<210> 100
[0943]	<211> 30
[0944]	<212> PRT
[0945]	<213> 人工序列
[0946]	<220>
[0947]	<223> 乳腺癌疫苗肽 20
[0948]	<400> 100
[0949]	Asn Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg Phe
[0950]	1 5 10 15
[0951]	Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe Lys Cys Phe Ala Pro Phe
[0952]	20 25 30
[0953]	<210> 101
[0954]	<211> 30
[0955]	<212> PRT
[0956]	<213> 人工序列
[0957]	<220>
[0958]	<223> 乳腺癌疫苗肽 21
[0959]	<400> 101
[0960]	Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala Met
[0961]	1 5 10 15
[0962]	Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Met Lys
[0963]	20 25 30
[0964]	<210> 102
[0965]	<211> 30
[0966]	<212> PRT
[0967]	<213> 人工序列
[0968]	<220>
[0969]	<223> 乳腺癌疫苗肽 22
[0970]	<400> 102
[0971]	Thr Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr His
[0972]	1 5 10 15
[0973]	Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr
[0974]	20 25 30

[0975]	<210>	103
[0976]	<211>	30
[0977]	<212>	PRT
[0978]	<213>	人工序列
[0979]	<220>	
[0980]	<223>	乳腺癌疫苗肽 23
[0981]	<400>	103
[0982]	Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu Ser Glu Lys Val Pro Pro Ser	
[0983]	1 5 10 15	
[0984]	Pro Thr Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu Ser Asp Glu	
[0985]	20 25 30	
[0986]	<210>	104
[0987]	<211>	30
[0988]	<212>	PRT
[0989]	<213>	人工序列
[0990]	<220>	
[0991]	<223>	乳腺癌疫苗肽 24
[0992]	<400>	104
[0993]	Asp Gln Val Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg	
[0994]	1 5 10 15	
[0995]	His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe	
[0996]	20 25 30	
[0997]	<210>	105
[0998]	<211>	30
[0999]	<212>	PRT
[1000]	<213>	人工序列
[1001]	<220>	
[1002]	<223>	乳腺癌疫苗肽 25
[1003]	<400>	105
[1004]	Cys Ser Gly Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Ser	
[1005]	1 5 10 15	
[1006]	Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser	
[1007]	20 25 30	
[1008]	<210>	106
[1009]	<211>	30
[1010]	<212>	PRT
[1011]	<213>	人工序列
[1012]	<220>	
[1013]	<223>	乳腺疫苗 26

[1014]	<400> 106
[1015]	Asp Leu Ser Phe Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val Ile Gln Ser
[1016]	1 5 10 15
[1017]	Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Thr Leu Trp Ser Gln Phe Asp Glu
[1018]	20 25 30
[1019]	<210> 107
[1020]	<211> 30
[1021]	<212> PRT
[1022]	<213> 人工序列
[1023]	<220>
[1024]	<223> 乳腺癌疫苗肽 27
[1025]	<400> 107
[1026]	Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser Ser
[1027]	1 5 10 15
[1028]	Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro
[1029]	20 25 30
[1030]	<210> 108
[1031]	<211> 30
[1032]	<212> PRT
[1033]	<213> 人工序列
[1034]	<220>
[1035]	<223> 乳腺癌疫苗肽 28
[1036]	<400> 108
[1037]	Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu Ser Glu Lys Val Pro Pro Glu
[1038]	1 5 10 15
[1039]	Ser Phe Ser Pro Thr Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu
[1040]	20 25 30
[1041]	<210> 109
[1042]	<211> 30
[1043]	<212> PRT
[1044]	<213> 人工序列
[1045]	<220>
[1046]	<223> 乳腺癌疫苗肽 29
[1047]	<400> 109
[1048]	Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Lys
[1049]	1 5 10 15
[1050]	Pro Ser Ala Phe Glu Pro Ala Thr Glu Met Gln Lys Ser Val
[1051]	20 25 30
[1052]	<210> 110

[1053]	<211>	30
[1054]	<212>	PRT
[1055]	<213>	人工序列
[1056]	<220>	
[1057]	<223>	乳腺癌疫苗肽 30
[1058]	<400>	110
[1059]	Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu Ser Asp Glu Gly Ser Gly His	
[1060]	1	5 10 15
[1061]	Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr	
[1062]	20	25 30
[1063]	<210>	111
[1064]	<211>	30
[1065]	<212>	PRT
[1066]	<213>	人工序列
[1067]	<220>	
[1068]	<223>	乳腺癌疫苗肽 31
[1069]	<400>	111
[1070]	Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser Glu Asn Ala Gly	
[1071]	1	5 10 15
[1072]	Thr Gly Lys Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu	
[1073]	20	25 30
[1074]	<210>	112
[1075]	<211>	30
[1076]	<212>	PRT
[1077]	<213>	人工序列
[1078]	<220>	
[1079]	<223>	结肠直肠癌疫苗肽 1
[1080]	<400>	112
[1081]	Val Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser Tyr	
[1082]	1	5 10 15
[1083]	Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg	
[1084]	20	25 30
[1085]	<210>	113
[1086]	<211>	30
[1087]	<212>	PRT
[1088]	<213>	人工序列
[1089]	<220>	
[1090]	<223>	结肠直肠癌疫苗肽 2
[1091]	<400>	113

[1092]	Val Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Leu
[1093]	1 5 10 15
[1094]	Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly
[1095]	20 25 30
[1096]	<210> 114
[1097]	<211> 30
[1098]	<212> PRT
[1099]	<213> 人工序列
[1100]	<220>
[1101]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 3
[1102]	<400> 114
[1103]	Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Met
[1104]	1 5 10 15
[1105]	Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys
[1106]	20 25 30
[1107]	<210> 115
[1108]	<211> 30
[1109]	<212> PRT
[1110]	<213> 人工序列
[1111]	<220>
[1112]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 4
[1113]	<400> 115
[1114]	Leu Ala Ser Lys Met His Ser Leu Leu Ala Leu Met Val Gly Leu Pro
[1115]	1 5 10 15
[1116]	Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg
[1117]	20 25 30
[1118]	<210> 116
[1119]	<211> 30
[1120]	<212> PRT
[1121]	<213> 人工序列
[1122]	<220>
[1123]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 5
[1124]	<400> 116
[1125]	Lys Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser Leu
[1126]	1 5 10 15
[1127]	Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala
[1128]	20 25 30
[1129]	<210> 117
[1130]	<211> 30

[1131]	<212>	PRT
[1132]	<213>	人工序列
[1133]	<220>	
[1134]	<223>	结肠直肠癌疫苗肽 6
[1135]	<400>	117
[1136]	Lys Phe Met Asn Pro Tyr Asn Ala Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Phe	
[1137]	1	5 10 15
[1138]	Lys Lys Thr Met Ser Thr Phe His Asn Leu Val Ser Leu Asn	
[1139]	20	25 30
[1140]	<210>	118
[1141]	<211>	30
[1142]	<212>	PRT
[1143]	<213>	人工序列
[1144]	<220>	
[1145]	<223>	结肠直肠癌疫苗肽 7
[1146]	<400>	118
[1147]	Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala Lys	
[1148]	1	5 10 15
[1149]	Val Asn Phe Phe Phe Glu Arg Ile Met Lys Tyr Glu Arg Leu	
[1150]	20	25 30
[1151]	<210>	119
[1152]	<211>	30
[1153]	<212>	PRT
[1154]	<213>	人工序列
[1155]	<220>	
[1156]	<223>	结肠直肠癌疫苗肽 8
[1157]	<400>	119
[1158]	Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu Pro	
[1159]	1	5 10 15
[1160]	Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gly Leu Tyr	
[1161]	20	25 30
[1162]	<210>	120
[1163]	<211>	30
[1164]	<212>	PRT
[1165]	<213>	人工序列
[1166]	<220>	
[1167]	<223>	结肠直肠癌疫苗肽 9
[1168]	<400>	120
[1169]	Tyr Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg Val	

[1170]	1	5	10	15
[1171]	Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser			
[1172]	20	25	30	
[1173]	<210> 121			
[1174]	<211> 30			
[1175]	<212> PRT			
[1176]	<213> 人工序列			
[1177]	<220>			
[1178]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 10			
[1179]	<400> 121			
[1180]	Val Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Thr			
[1181]	1	5	10	15
[1182]	Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met			
[1183]	20	25	30	
[1184]	<210> 122			
[1185]	<211> 30			
[1186]	<212> PRT			
[1187]	<213> 人工序列			
[1188]	<220>			
[1189]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 11			
[1190]	<400> 122			
[1191]	Leu Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys			
[1192]	1	5	10	15
[1193]	Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser			
[1194]	20	25	30	
[1195]	<210> 123			
[1196]	<211> 30			
[1197]	<212> PRT			
[1198]	<213> 人工序列			
[1199]	<220>			
[1200]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 12			
[1201]	<400> 123			
[1202]	Met Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys Pro			
[1203]	1	5	10	15
[1204]	Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gly Leu Tyr			
[1205]	20	25	30	
[1206]	<210> 124			
[1207]	<211> 30			
[1208]	<212> PRT			

[1209]	<213>	人工序列
[1210]	<220>	
[1211]	<223>	结肠直肠癌疫苗肽 13
[1212]	<400>	124
[1213]	Leu Ala Ser Lys Met His Ser Leu Leu Ala Leu Met Val Gly Leu Lys	
[1214]	1 5 10 15	
[1215]	Asp His Arg Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe Leu Glu	
[1216]	20 25 30	
[1217]	<210>	125
[1218]	<211>	30
[1219]	<212>	PRT
[1220]	<213>	人工序列
[1221]	<220>	
[1222]	<223>	结肠直肠癌疫苗肽 14
[1223]	<400>	125
[1224]	Pro Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Leu	
[1225]	1 5 10 15	
[1226]	Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala	
[1227]	20 25 30	
[1228]	<210>	126
[1229]	<211>	30
[1230]	<212>	PRT
[1231]	<213>	人工序列
[1232]	<220>	
[1233]	<223>	结肠直肠癌疫苗肽 15
[1234]	<400>	126
[1235]	Lys Phe Met Asn Pro Tyr Asn Ala Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Lys	
[1236]	1 5 10 15	
[1237]	Val Asn Phe Phe Phe Glu Arg Ile Met Lys Tyr Glu Arg Leu	
[1238]	20 25 30	
[1239]	<210>	127
[1240]	<211>	30
[1241]	<212>	PRT
[1242]	<213>	人工序列
[1243]	<220>	
[1244]	<223>	结肠直肠癌疫苗肽 16
[1245]	<400>	127
[1246]	Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala Phe	
[1247]	1 5 10 15	

[1248]	Lys Lys Thr Met Ser Thr Phe His Asn Leu Val Ser Leu Asn
[1249]	20 25 30
[1250]	<210> 128
[1251]	<211> 30
[1252]	<212> PRT
[1253]	<213> 人工序列
[1254]	<220>
[1255]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 17
[1256]	<400> 128
[1257]	Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg Asp Pro Glu Ala Val
[1258]	1 5 10 15
[1259]	Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser
[1260]	20 25 30
[1261]	<210> 129
[1262]	<211> 30
[1263]	<212> PRT
[1264]	<213> 人工序列
[1265]	<220>
[1266]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 18
[1267]	<400> 129
[1268]	Pro Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Gly
[1269]	1 5 10 15
[1270]	Asn Ile Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu
[1271]	20 25 30
[1272]	<210> 130
[1273]	<211> 30
[1274]	<212> PRT
[1275]	<213> 人工序列
[1276]	<220>
[1277]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 19
[1278]	<400> 130
[1279]	Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys Ser
[1280]	1 5 10 15
[1281]	Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Phe Trp Ser Trp Val Gly Gln Ala
[1282]	20 25 30
[1283]	<210> 131
[1284]	<211> 30
[1285]	<212> PRT
[1286]	<213> 人工序列

[1287]	<220>
[1288]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 20
[1289]	<400> 131
[1290]	Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Asp
[1291]	1 5 10 15
[1292]	Glu Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu Leu Arg Lys Tyr
[1293]	20 25 30
[1294]	<210> 132
[1295]	<211> 30
[1296]	<212> PRT
[1297]	<213> 人工序列
[1298]	<220>
[1299]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 21
[1300]	<400> 132
[1301]	Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg Asp Gly
[1302]	1 5 10 15
[1303]	Thr Gly Lys Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu
[1304]	20 25 30
[1305]	<210> 133
[1306]	<211> 30
[1307]	<212> PRT
[1308]	<213> 人工序列
[1309]	<220>
[1310]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 22
[1311]	<400> 133
[1312]	Ser Arg Ala Pro Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gln
[1313]	1 5 10 15
[1314]	Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr Arg Gln Val Pro
[1315]	20 25 30
[1316]	<210> 134
[1317]	<211> 30
[1318]	<212> PRT
[1319]	<213> 人工序列
[1320]	<220>
[1321]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 23
[1322]	<400> 134
[1323]	Pro Lys Ser Met Thr Met Met Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Ser
[1324]	1 5 10 15
[1325]	Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser

[1326]	20	25	30
[1327]	<210> 135		
[1328]	<211> 30		
[1329]	<212> PRT		
[1330]	<213> 人工序列		
[1331]	<220>		
[1332]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 24		
[1333]	<400> 135		
[1334]	Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser Arg		
[1335]	1	5	10 15
[1336]	Asn Ser Ile Arg Ser Ser Phe Ile Ser Ser Leu Ser Phe Phe		
[1337]	20	25	30
[1338]	<210> 136		
[1339]	<211> 30		
[1340]	<212> PRT		
[1341]	<213> 人工序列		
[1342]	<220>		
[1343]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 25		
[1344]	<400> 136		
[1345]	Asn Ile Glu Asn Tyr Ser Thr Asn Ala Leu Ile Gln Pro Val Asp Glu		
[1346]	1	5	10 15
[1347]	Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu Leu Arg Lys Tyr Gln		
[1348]	20	25	30
[1349]	<210> 137		
[1350]	<211> 30		
[1351]	<212> PRT		
[1352]	<213> 人工序列		
[1353]	<220>		
[1354]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 26		
[1355]	<400> 137		
[1356]	Arg Gln Phe Glu Thr Val Cys Lys Phe His Trp Val Glu Ala Phe Lys		
[1357]	1	5	10 15
[1358]	Leu Leu Thr Gln Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr		
[1359]	20	25	30
[1360]	<210> 138		
[1361]	<211> 30		
[1362]	<212> PRT		
[1363]	<213> 人工序列		
[1364]	<220>		

[1365]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 27
[1366]	<400> 138
[1367]	Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val Lys
[1368]	1 5 10 15
[1369]	Leu Leu Thr Gln His Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr
[1370]	20 25 30
[1371]	<210> 139
[1372]	<211> 30
[1373]	<212> PRT
[1374]	<213> 人工序列
[1375]	<220>
[1376]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 28
[1377]	<400> 139
[1378]	Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Ile Met Gly Thr Leu Glu Glu Val Gln
[1379]	1 5 10 15
[1380]	Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser
[1381]	20 25 30
[1382]	<210> 140
[1383]	<211> 30
[1384]	<212> PRT
[1385]	<213> 人工序列
[1386]	<220>
[1387]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 29
[1388]	<400> 140
[1389]	Ser Arg Thr Leu Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro Leu Ser Leu Leu Ile
[1390]	1 5 10 15
[1391]	Gly His Leu Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr
[1392]	20 25 30
[1393]	<210> 141
[1394]	<211> 30
[1395]	<212> PRT
[1396]	<213> 人工序列
[1397]	<220>
[1398]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 30
[1399]	<400> 141
[1400]	Phe Ile Ile Val Val Phe Val Tyr Leu Thr Val Glu Asn Lys Ser Ile
[1401]	1 5 10 15
[1402]	Gly His Val Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr
[1403]	20 25 30

[1404]	<210> 142																		
[1405]	<211> 30																		
[1406]	<212> PRT																		
[1407]	<213> 人工序列																		
[1408]	<220>																		
[1409]	<223> 结肠直肠癌疫苗肽 31																		
[1410]	<400> 142																		
[1411]	Leu	Leu	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr	Phe	Ala	Ala	Ala	Gln	Glu	Glu	Gln			
[1412]	1				5					10						15			
[1413]	Thr	Leu	Ile	Tyr	Tyr	Val	Asp	Glu	Lys	Ala	Pro	Glu	Phe	Ser					
[1414]				20					25					30					
[1415]	<210> 143																		
[1416]	<211> 1321																		
[1417]	<212> PRT																		
[1418]	<213> 人工序列																		
[1419]	<220>																		
[1420]	<223> SPAG9 抗原																		
[1421]	<400> 143																		
[1422]	Met	Glu	Leu	Glu	Asp	Gly	Val	Val	Tyr	Gln	Glu	Glu	Pro	Gly	Gly	Ser			
[1423]	1				5					10						15			
[1424]	Gly	Ala	Val	Met	Ser	Glu	Arg	Val	Ser	Gly	Leu	Ala	Gly	Ser	Ile	Tyr			
[1425]				20					25					30					
[1426]	Arg	Glu	Phe	Glu	Arg	Leu	Ile	Gly	Arg	Tyr	Asp	Glu	Glu	Val	Val	Lys			
[1427]			35					40					45						
[1428]	Glu	Leu	Met	Pro	Leu	Val	Val	Ala	Val	Leu	Glu	Asn	Leu	Asp	Ser	Val			
[1429]		50					55					60							
[1430]	Phe	Ala	Gln	Asp	Gln	Glu	His	Gln	Val	Glu	Leu	Glu	Leu	Leu	Arg	Asp			
[1431]	65					70				75					80				
[1432]	Asp	Asn	Glu	Gln	Leu	Ile	Thr	Gln	Tyr	Glu	Arg	Glu	Lys	Ala	Leu	Arg			
[1433]				85					90						95				
[1434]	Lys	His	Ala	Glu	Glu	Lys	Phe	Ile	Glu	Phe	Glu	Asp	Ser	Gln	Glu	Gln			
[1435]			100						105					110					
[1436]	Glu	Lys	Lys	Asp	Leu	Gln	Thr	Arg	Val	Glu	Ser	Leu	Glu	Ser	Gln	Thr			
[1437]			115					120					125						
[1438]	Arg	Gln	Leu	Glu	Leu	Lys	Ala	Lys	Asn	Tyr	Ala	Asp	Gln	Ile	Ser	Arg			
[1439]		130					135					140							
[1440]	Leu	Glu	Glu	Arg	Glu	Ala	Glu	Leu	Lys	Lys	Glu	Tyr	Asn	Ala	Leu	His			
[1441]	145					150					155					160			
[1442]	Gln	Arg	His	Thr	Glu	Met	Ile	His	Asn	Tyr	Met	Glu	His	Leu	Glu	Arg			

[1443]					165					170						175
[1444]	Thr	Lys	Leu	His	Gln	Leu	Ser	Gly	Ser	Asp	Gln	Leu	Glu	Ser	Thr	Ala
[1445]					180					185						190
[1446]	His	Ser	Arg	Ile	Arg	Lys	Glu	Arg	Pro	Ile	Ser	Leu	Gly	Ile	Phe	Pro
[1447]					195					200						205
[1448]	Leu	Pro	Ala	Gly	Asp	Gly	Leu	Leu	Thr	Pro	Asp	Ala	Gln	Lys	Gly	Gly
[1449]					210					215						220
[1450]	Glu	Thr	Pro	Gly	Ser	Glu	Gln	Trp	Lys	Phe	Gln	Glu	Leu	Ser	Gln	Pro
[1451]					225					230						240
[1452]	Arg	Ser	His	Thr	Ser	Leu	Lys	Val	Ser	Asn	Ser	Pro	Glu	Pro	Gln	Lys
[1453]					245					250						255
[1454]	Ala	Val	Glu	Gln	Glu	Asp	Glu	Leu	Ser	Asp	Val	Ser	Gln	Gly	Gly	Ser
[1455]					260					265						270
[1456]	Lys	Ala	Thr	Thr	Pro	Ala	Ser	Thr	Ala	Asn	Ser	Asp	Val	Ala	Thr	Ile
[1457]					275					280						285
[1458]	Pro	Thr	Asp	Thr	Pro	Leu	Lys	Glu	Glu	Asn	Glu	Gly	Phe	Val	Lys	Val
[1459]					290					295						300
[1460]	Thr	Asp	Ala	Pro	Asn	Lys	Ser	Glu	Ile	Ser	Lys	His	Ile	Glu	Val	Gln
[1461]					305					310						320
[1462]	Val	Ala	Gln	Glu	Thr	Arg	Asn	Val	Ser	Thr	Gly	Ser	Ala	Glu	Asn	Glu
[1463]					325					330						335
[1464]	Glu	Lys	Ser	Glu	Val	Gln	Ala	Ile	Ile	Glu	Ser	Thr	Pro	Glu	Leu	Asp
[1465]					340					345						350
[1466]	Met	Asp	Lys	Asp	Leu	Ser	Gly	Tyr	Lys	Gly	Ser	Ser	Thr	Pro	Thr	Lys
[1467]					355					360						365
[1468]	Gly	Ile	Glu	Asn	Lys	Ala	Phe	Asp	Arg	Asn	Thr	Glu	Ser	Leu	Phe	Glu
[1469]					370					375						380
[1470]	Glu	Leu	Ser	Ser	Ala	Gly	Ser	Gly	Leu	Ile	Gly	Asp	Val	Asp	Glu	Gly
[1471]					385					390						400
[1472]	Ala	Asp	Leu	Leu	Gly	Met	Gly	Arg	Glu	Val	Glu	Asn	Leu	Ile	Leu	Glu
[1473]					405					410						415
[1474]	Asn	Thr	Gln	Leu	Leu	Glu	Thr	Lys	Asn	Ala	Leu	Asn	Ile	Val	Lys	Asn
[1475]					420					425						430
[1476]	Asp	Leu	Ile	Ala	Lys	Val	Asp	Glu	Leu	Thr	Cys	Glu	Lys	Asp	Val	Leu
[1477]					435					440						445
[1478]	Gln	Gly	Glu	Leu	Glu	Ala	Val	Lys	Gln	Ala	Lys	Leu	Lys	Leu	Glu	Glu
[1479]					450					455						460
[1480]	Lys	Asn	Arg	Glu	Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Arg	Lys	Ala	Arg	Ala	Glu	Ala
[1481]					465					470						480

[1482]	Glu Asp Ala Arg Gln Lys Ala Lys Asp Asp Asp Asp Ser Asp Ile Pro		
[1483]		485	490 495
[1484]	Thr Ala Gln Arg Lys Arg Phe Thr Arg Val Glu Met Ala Arg Val Leu		
[1485]		500	505 510
[1486]	Met Glu Arg Asn Gln Tyr Lys Glu Arg Leu Met Glu Leu Gln Glu Ala		
[1487]		515	520 525
[1488]	Val Arg Trp Thr Glu Met Ile Arg Ala Ser Arg Glu Asn Pro Ala Met		
[1489]		530	535 540
[1490]	Gln Glu Lys Lys Arg Ser Ser Ile Trp Gln Phe Phe Ser Arg Leu Phe		
[1491]	545	550	555 560
[1492]	Ser Ser Ser Ser Asn Thr Thr Lys Lys Pro Glu Pro Pro Val Asn Leu		
[1493]		565	570 575
[1494]	Lys Tyr Asn Ala Pro Thr Ser His Val Thr Pro Ser Val Lys Lys Arg		
[1495]		580	585 590
[1496]	Ser Ser Thr Leu Ser Gln Leu Pro Gly Asp Lys Ser Lys Ala Phe Asp		
[1497]		595	600 605
[1498]	Phe Leu Ser Glu Glu Thr Glu Ala Ser Leu Ala Ser Arg Arg Glu Gln		
[1499]		610	615 620
[1500]	Lys Arg Glu Gln Tyr Arg Gln Val Lys Ala His Val Gln Lys Glu Asp		
[1501]	625	630	635 640
[1502]	Gly Arg Val Gln Ala Phe Gly Trp Ser Leu Pro Gln Lys Tyr Lys Gln		
[1503]		645	650 655
[1504]	Val Thr Asn Gly Gln Gly Glu Asn Lys Met Lys Asn Leu Pro Val Pro		
[1505]		660	665 670
[1506]	Val Tyr Leu Arg Pro Leu Asp Glu Lys Asp Thr Ser Met Lys Leu Trp		
[1507]		675	680 685
[1508]	Cys Ala Val Gly Val Asn Leu Ser Gly Gly Lys Thr Arg Asp Gly Gly		
[1509]		690	695 700
[1510]	Ser Val Val Gly Ala Ser Val Phe Tyr Lys Asp Val Ala Gly Leu Asp		
[1511]	705	710	715 720
[1512]	Thr Glu Gly Ser Lys Gln Arg Ser Ala Ser Gln Ser Ser Leu Asp Lys		
[1513]		725	730 735
[1514]	Leu Asp Gln Glu Leu Lys Glu Gln Gln Lys Glu Leu Lys Asn Gln Glu		
[1515]		740	745 750
[1516]	Glu Leu Ser Ser Leu Val Trp Ile Cys Thr Ser Thr His Ser Ala Thr		
[1517]		755	760 765
[1518]	Lys Val Leu Ile Ile Asp Ala Val Gln Pro Gly Asn Ile Leu Asp Ser		
[1519]		770	775 780
[1520]	Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala Ser Val Pro Gly		

[1521]	785	790	795	800
[1522]	Ala Arg Glu Thr Asp Tyr Pro Ala Gly Glu Asp Leu Ser Glu Ser Gly			
[1523]		805	810	815
[1524]	Gln Val Asp Lys Ala Ser Leu Cys Gly Ser Met Thr Ser Asn Ser Ser			
[1525]		820	825	830
[1526]	Ala Glu Thr Asp Ser Leu Leu Gly Gly Ile Thr Val Val Gly Cys Ser			
[1527]		835	840	845
[1528]	Ala Glu Gly Val Thr Gly Ala Ala Thr Ser Pro Ser Thr Asn Gly Ala			
[1529]		850	855	860
[1530]	Ser Pro Val Met Asp Lys Pro Pro Glu Met Glu Ala Glu Asn Ser Glu			
[1531]	865	870	875	880
[1532]	Val Asp Glu Asn Val Pro Thr Ala Glu Glu Ala Thr Glu Ala Thr Glu			
[1533]		885	890	895
[1534]	Gly Asn Ala Gly Ser Ala Glu Asp Thr Val Asp Ile Ser Gln Thr Gly			
[1535]		900	905	910
[1536]	Val Tyr Thr Glu His Val Phe Thr Asp Pro Leu Gly Val Gln Ile Pro			
[1537]		915	920	925
[1538]	Glu Asp Leu Ser Pro Val Tyr Gln Ser Ser Asn Asp Ser Asp Ala Tyr			
[1539]		930	935	940
[1540]	Lys Asp Gln Ile Ser Val Leu Pro Asn Glu Gln Asp Leu Val Arg Glu			
[1541]	945	950	955	960
[1542]	Glu Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Trp Leu Gly Ala			
[1543]		965	970	975
[1544]	Gln Asn Gly Cys Leu Tyr Val His Ser Ser Val Ala Gln Trp Arg Lys			
[1545]		980	985	990
[1546]	Cys Leu His Ser Ile Lys Leu Lys Asp Ser Ile Leu Ser Ile Val His			
[1547]		995	1000	1005
[1548]	Val Lys Gly Ile Val Leu Val Ala Leu Ala Asp Gly Thr Leu Ala			
[1549]		1010	1015	1020
[1550]	Ile Phe His Arg Gly Val Asp Gly Gln Trp Asp Leu Ser Asn Tyr			
[1551]		1025	1030	1035
[1552]	His Leu Leu Asp Leu Gly Arg Pro His His Ser Ile Arg Cys Met			
[1553]		1040	1045	1050
[1554]	Thr Val Val His Asp Lys Val Trp Cys Gly Tyr Arg Asn Lys Ile			
[1555]		1055	1060	1065
[1556]	Tyr Val Val Gln Pro Lys Ala Met Lys Ile Glu Lys Ser Phe Asp			
[1557]		1070	1075	1080
[1558]	Ala His Pro Arg Lys Glu Ser Gln Val Arg Gln Leu Ala Trp Val			
[1559]		1085	1090	1095

[1560]	Gly Asp Gly Val Trp Val Ser Ile Arg Leu Asp Ser Thr Leu Arg		
[1561]	1100	1105	1110
[1562]	Leu Tyr His Ala His Thr Tyr Gln His Leu Gln Asp Val Asp Ile		
[1563]	1115	1120	1125
[1564]	Glu Pro Tyr Val Ser Lys Met Leu Gly Thr Gly Lys Leu Gly Phe		
[1565]	1130	1135	1140
[1566]	Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser Cys Asn Arg Leu		
[1567]	1145	1150	1155
[1568]	Trp Val Gly Thr Gly Asn Gly Val Ile Ile Ser Ile Pro Leu Thr		
[1569]	1160	1165	1170
[1570]	Glu Thr Asn Lys Thr Ser Gly Val Pro Gly Asn Arg Pro Gly Ser		
[1571]	1175	1180	1185
[1572]	Val Ile Arg Val Tyr Gly Asp Glu Asn Ser Asp Lys Val Thr Pro		
[1573]	1190	1195	1200
[1574]	Gly Thr Phe Ile Pro Tyr Cys Ser Met Ala His Ala Gln Leu Cys		
[1575]	1205	1210	1215
[1576]	Phe His Gly His Arg Asp Ala Val Lys Phe Phe Val Ala Val Pro		
[1577]	1220	1225	1230
[1578]	Gly Gln Val Ile Ser Pro Gln Ser Ser Ser Ser Gly Thr Asp Leu		
[1579]	1235	1240	1245
[1580]	Thr Gly Asp Lys Ala Gly Pro Ser Ala Gln Glu Pro Gly Ser Gln		
[1581]	1250	1255	1260
[1582]	Thr Pro Leu Lys Ser Met Leu Val Ile Ser Gly Gly Glu Gly Tyr		
[1583]	1265	1270	1275
[1584]	Ile Asp Phe Arg Met Gly Asp Glu Gly Gly Glu Ser Glu Leu Leu		
[1585]	1280	1285	1290
[1586]	Gly Glu Asp Leu Pro Leu Glu Pro Ser Val Thr Lys Ala Glu Arg		
[1587]	1295	1300	1305
[1588]	Ser His Leu Ile Val Trp Gln Val Met Tyr Gly Asn Glu		
[1589]	1310	1315	1320
[1590]	<210> 144		
[1591]	<211> 854		
[1592]	<212> PRT		
[1593]	<213> 人工序列		
[1594]	<220>		
[1595]	<223> AKAP-4 抗原		
[1596]	<400> 144		
[1597]	Met Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp Trp		
[1598]	1	5	10 15

[1599]	Leu	Arg	Ser	His	Arg	Gly	Val	Cys	Lys	Val	Asp	Leu	Tyr	Asn	Pro	Glu
[1600]				20					25					30		
[1601]	Gly	Gln	Gln	Asp	Gln	Asp	Arg	Lys	Val	Ile	Cys	Phe	Val	Asp	Val	Ser
[1602]			35					40					45			
[1603]	Thr	Leu	Asn	Val	Glu	Asp	Lys	Asp	Tyr	Lys	Asp	Ala	Ala	Ser	Ser	Ser
[1604]		50					55					60				
[1605]	Ser	Glu	Gly	Asn	Leu	Asn	Leu	Gly	Ser	Leu	Glu	Glu	Lys	Glu	Ile	Ile
[1606]	65					70					75					80
[1607]	Val	Ile	Lys	Asp	Thr	Glu	Lys	Lys	Asp	Gln	Ser	Lys	Thr	Glu	Gly	Ser
[1608]					85					90					95	
[1609]	Val	Cys	Leu	Phe	Lys	Gln	Ala	Pro	Ser	Asp	Pro	Val	Ser	Val	Leu	Asn
[1610]				100					105					110		
[1611]	Trp	Leu	Leu	Ser	Asp	Leu	Gln	Lys	Tyr	Ala	Leu	Gly	Phe	Gln	His	Ala
[1612]				115					120					125		
[1613]	Leu	Ser	Pro	Ser	Thr	Ser	Thr	Cys	Lys	His	Lys	Val	Gly	Asp	Thr	Glu
[1614]		130						135					140			
[1615]	Gly	Glu	Tyr	His	Arg	Ala	Ser	Ser	Glu	Asn	Cys	Tyr	Ser	Val	Tyr	Ala
[1616]	145					150					155					160
[1617]	Asp	Gln	Val	Asn	Ile	Asp	Tyr	Leu	Met	Asn	Arg	Pro	Gln	Asn	Leu	Arg
[1618]					165					170					175	
[1619]	Leu	Glu	Met	Thr	Ala	Ala	Lys	Asn	Thr	Asn	Asn	Asn	Gln	Ser	Pro	Ser
[1620]				180					185					190		
[1621]	Ala	Pro	Pro	Ala	Lys	Pro	Pro	Ser	Thr	Gln	Arg	Ala	Val	Ile	Ser	Pro
[1622]				195					200					205		
[1623]	Asp	Gly	Glu	Cys	Ser	Ile	Asp	Asp	Leu	Ser	Phe	Tyr	Val	Asn	Arg	Leu
[1624]		210						215					220			
[1625]	Ser	Ser	Leu	Val	Ile	Gln	Met	Ala	His	Lys	Glu	Ile	Lys	Glu	Lys	Leu
[1626]	225					230					235					240
[1627]	Glu	Gly	Lys	Ser	Lys	Cys	Leu	His	His	Ser	Ile	Cys	Pro	Ser	Pro	Gly
[1628]					245					250					255	
[1629]	Asn	Lys	Glu	Arg	Ile	Ser	Pro	Arg	Thr	Pro	Ala	Ser	Lys	Ile	Ala	Ser
[1630]				260					265					270		
[1631]	Glu	Met	Ala	Tyr	Glu	Ala	Val	Glu	Leu	Thr	Ala	Ala	Glu	Met	Arg	Gly
[1632]			275						280				285			
[1633]	Thr	Gly	Glu	Glu	Ser	Arg	Glu	Gly	Gly	Gln	Lys	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser
[1634]		290						295					300			
[1635]	Glu	Leu	Ser	Asn	Lys	Ser	Lys	Ser	Gly	Asp	Lys	Gln	Met	Ser	Gln	Arg
[1636]	305					310					315					320
[1637]	Glu	Ser	Lys	Glu	Phe	Ala	Asp	Ser	Ile	Ser	Lys	Gly	Leu	Met	Val	Tyr

[1638]		325		330		335
[1639]	Ala Asn Gln Val	Ala Ser Asp Met Met Val Ser Leu Met Lys Thr Leu				
[1640]		340		345		350
[1641]	Lys Val His Ser Ser Gly Lys Pro Ile Pro Ala Ser Val Val Leu Lys					
[1642]		355		360		365
[1643]	Arg Val Leu Leu Arg His Thr Lys Glu Ile Val Ser Asp Leu Ile Asp					
[1644]		370		375		380
[1645]	Ser Cys Met Lys Asn Leu His Asn Ile Thr Gly Val Leu Met Thr Asp					
[1646]	385		390		395	400
[1647]	Ser Asp Phe Val Ser Ala Val Lys Arg Asn Leu Phe Asn Gln Trp Lys					
[1648]		405		410		415
[1649]	Gln Asn Ala Thr Asp Ile Met Glu Ala Met Leu Lys Arg Leu Val Ser					
[1650]		420		425		430
[1651]	Ala Leu Ile Gly Glu Glu Lys Glu Thr Lys Ser Gln Ser Leu Ser Tyr					
[1652]		435		440		445
[1653]	Ala Ser Leu Lys Ala Gly Ser His Asp Pro Lys Cys Arg Asn Gln Ser					
[1654]		450		455		460
[1655]	Leu Glu Phe Ser Thr Met Lys Ala Glu Met Lys Glu Arg Asp Lys Gly					
[1656]	465		470		475	480
[1657]	Lys Met Lys Ser Asp Pro Cys Lys Ser Leu Thr Ser Ala Glu Lys Val					
[1658]		485		490		495
[1659]	Gly Glu His Ile Leu Lys Glu Gly Leu Thr Ile Trp Asn Gln Lys Gln					
[1660]		500		505		510
[1661]	Gly Asn Ser Cys Lys Val Ala Thr Lys Ala Cys Ser Asn Lys Asp Glu					
[1662]		515		520		525
[1663]	Lys Gly Glu Lys Ile Asn Ala Ser Thr Asp Ser Leu Ala Lys Asp Leu					
[1664]		530		535		540
[1665]	Ile Val Ser Ala Leu Lys Leu Ile Gln Tyr His Leu Thr Gln Gln Thr					
[1666]	545		550		555	560
[1667]	Lys Gly Lys Asp Thr Cys Glu Glu Asp Cys Pro Gly Ser Thr Met Gly					
[1668]		565		570		575
[1669]	Tyr Met Ala Gln Ser Thr Gln Tyr Glu Lys Cys Gly Gly Gly Gln Ser					
[1670]		580		585		590
[1671]	Ala Lys Ala Leu Ser Val Lys Gln Leu Glu Ser His Arg Ala Pro Gly					
[1672]		595		600		605
[1673]	Pro Ser Thr Cys Gln Lys Glu Asn Gln His Leu Asp Ser Gln Lys Met					
[1674]		610		615		620
[1675]	Asp Met Ser Asn Ile Val Leu Met Leu Ile Gln Lys Leu Leu Asn Glu					
[1676]	625		630		635	640

[1677]	Asn Pro Phe Lys Cys Glu Asp Pro Cys Glu Gly Glu Asn Lys Cys Ser
[1678]	645 650 655
[1679]	Glu Pro Arg Ala Ser Lys Ala Ala Ser Met Ser Asn Arg Ser Asp Lys
[1680]	660 665 670
[1681]	Ala Glu Glu Gln Cys Gln Glu His Gln Glu Leu Asp Cys Thr Ser Gly
[1682]	675 680 685
[1683]	Met Lys Gln Ala Asn Gly Gln Phe Ile Asp Lys Leu Val Glu Ser Val
[1684]	690 695 700
[1685]	Met Lys Leu Cys Leu Ile Met Ala Lys Tyr Ser Asn Asp Gly Ala Ala
[1686]	705 710 715 720
[1687]	Leu Ala Glu Leu Glu Glu Gln Ala Ala Ser Ala Asn Lys Pro Asn Phe
[1688]	725 730 735
[1689]	Arg Gly Thr Arg Cys Ile His Ser Gly Ala Met Pro Gln Asn Tyr Gln
[1690]	740 745 750
[1691]	Asp Ser Leu Gly His Glu Val Ile Val Asn Asn Gln Cys Ser Thr Asn
[1692]	755 760 765
[1693]	Ser Leu Gln Lys Gln Leu Gln Ala Val Leu Gln Trp Ile Ala Ala Ser
[1694]	770 775 780
[1695]	Gln Phe Asn Val Pro Met Leu Tyr Phe Met Gly Asp Lys Asp Gly Gln
[1696]	785 790 795 800
[1697]	Leu Glu Lys Leu Pro Gln Val Ser Ala Lys Ala Ala Glu Lys Gly Tyr
[1698]	805 810 815
[1699]	Ser Val Gly Gly Leu Leu Gln Glu Val Met Lys Phe Ala Lys Glu Arg
[1700]	820 825 830
[1701]	Gln Pro Asp Glu Ala Val Gly Lys Val Ala Arg Lys Gln Leu Leu Asp
[1702]	835 840 845
[1703]	Trp Leu Leu Ala Asn Leu
[1704]	850
[1705]	<210> 145
[1706]	<211> 663
[1707]	<212> PRT
[1708]	<213> 人工序列
[1709]	<220>
[1710]	<223> BORIS 抗原
[1711]	<400> 145
[1712]	Met Ala Ala Thr Glu Ile Ser Val Leu Ser Glu Gln Phe Thr Lys Ile
[1713]	1 5 10 15
[1714]	Lys Glu Leu Glu Leu Met Pro Glu Lys Gly Leu Lys Glu Glu Glu Lys
[1715]	20 25 30

[1716]	Asp	Gly	Val	Cys	Arg	Glu	Lys	Asp	His	Arg	Ser	Pro	Ser	Glu	Leu	Glu
[1717]			35				40					45				
[1718]	Ala	Glu	Arg	Thr	Ser	Gly	Ala	Phe	Gln	Asp	Ser	Val	Leu	Glu	Glu	Glu
[1719]			50				55					60				
[1720]	Val	Glu	Leu	Val	Leu	Ala	Pro	Ser	Glu	Glu	Ser	Glu	Lys	Tyr	Ile	Leu
[1721]	65					70					75					80
[1722]	Thr	Leu	Gln	Thr	Val	His	Phe	Thr	Ser	Glu	Ala	Val	Glu	Leu	Gln	Asp
[1723]					85					90					95	
[1724]	Met	Ser	Leu	Leu	Ser	Ile	Gln	Gln	Gln	Glu	Gly	Val	Gln	Val	Val	Val
[1725]					100					105					110	
[1726]	Gln	Gln	Pro	Gly	Pro	Gly	Leu	Leu	Trp	Leu	Glu	Glu	Gly	Pro	Arg	Gln
[1727]					115					120					125	
[1728]	Ser	Leu	Gln	Gln	Cys	Val	Ala	Ile	Ser	Ile	Gln	Gln	Glu	Leu	Tyr	Ser
[1729]					130					135					140	
[1730]	Pro	Gln	Glu	Met	Glu	Val	Leu	Gln	Phe	His	Ala	Leu	Glu	Glu	Asn	Val
[1731]	145					150					155					160
[1732]	Met	Val	Ala	Ser	Glu	Asp	Ser	Lys	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Ala	Glu	Thr
[1733]					165					170					175	
[1734]	Thr	Gly	Leu	Ile	Lys	Leu	Glu	Glu	Glu	Gln	Glu	Lys	Asn	Gln	Leu	Leu
[1735]					180					185					190	
[1736]	Ala	Glu	Arg	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	Phe	Phe	Val	Glu	Thr	Met	Ser	Gly
[1737]					195					200					205	
[1738]	Asp	Glu	Arg	Ser	Asp	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Val	Ser	Asn	Ser	Asn	Val
[1739]					210					215					220	
[1740]	Glu	Glu	Gln	Glu	Asp	Gln	Pro	Thr	Ala	Gly	Gln	Ala	Asp	Ala	Glu	Lys
[1741]	225					230					235					240
[1742]	Ala	Lys	Ser	Thr	Lys	Asn	Gln	Arg	Lys	Thr	Lys	Gly	Ala	Lys	Gly	Thr
[1743]					245					250					255	
[1744]	Phe	His	Cys	Asp	Val	Cys	Met	Phe	Thr	Ser	Ser	Arg	Met	Ser	Ser	Phe
[1745]					260					265					270	
[1746]	Asn	Arg	His	Met	Lys	Thr	His	Thr	Ser	Glu	Lys	Pro	His	Leu	Cys	His
[1747]					275					280					285	
[1748]	Leu	Cys	Leu	Lys	Thr	Phe	Arg	Thr	Val	Thr	Leu	Leu	Arg	Asn	His	Val
[1749]					290					295					300	
[1750]	Asn	Thr	His	Thr	Gly	Thr	Arg	Pro	Tyr	Lys	Cys	Asn	Asp	Cys	Asn	Met
[1751]	305					310					315					320
[1752]	Ala	Phe	Val	Thr	Ser	Gly	Glu	Leu	Val	Arg	His	Arg	Arg	Tyr	Lys	His
[1753]					325					330					335	
[1754]	Thr	His	Glu	Lys	Pro	Phe	Lys	Cys	Ser	Met	Cys	Lys	Tyr	Ala	Ser	Val

[1755]	340							345							350						
[1756]	Glu	Ala	Ser	Lys	Leu	Lys	Arg	His	Val	Arg	Ser	His	Thr	Gly	Glu	Arg					
[1757]	355							360							365						
[1758]	Pro	Phe	Gln	Cys	Cys	Gln	Cys	Ser	Tyr	Ala	Ser	Arg	Asp	Thr	Tyr	Lys					
[1759]	370							375							380						
[1760]	Leu	Lys	Arg	His	Met	Arg	Thr	His	Ser	Gly	Glu	Lys	Pro	Tyr	Glu	Cys					
[1761]	385							390							395					400	
[1762]	His	Ile	Cys	His	Thr	Arg	Phe	Thr	Gln	Ser	Gly	Thr	Met	Lys	Ile	His					
[1763]	405							410							415						
[1764]	Ile	Leu	Gln	Lys	His	Gly	Glu	Asn	Val	Pro	Lys	Tyr	Gln	Cys	Pro	His					
[1765]	420							425							430						
[1766]	Cys	Ala	Thr	Ile	Ile	Ala	Arg	Lys	Ser	Asp	Leu	Arg	Val	His	Met	Arg					
[1767]	435							440							445						
[1768]	Asn	Leu	His	Ala	Tyr	Ser	Ala	Ala	Glu	Leu	Lys	Cys	Arg	Tyr	Cys	Ser					
[1769]	450							455							460						
[1770]	Ala	Val	Phe	His	Glu	Arg	Tyr	Ala	Leu	Ile	Gln	His	Gln	Lys	Thr	His					
[1771]	465							470							475					480	
[1772]	Lys	Asn	Glu	Lys	Arg	Phe	Lys	Cys	Lys	His	Cys	Ser	Tyr	Ala	Cys	Lys					
[1773]	485							490							495						
[1774]	Gln	Glu	Arg	His	Met	Thr	Ala	His	Ile	Arg	Thr	His	Thr	Gly	Glu	Lys					
[1775]	500							505							510						
[1776]	Pro	Phe	Thr	Cys	Leu	Ser	Cys	Asn	Lys	Cys	Phe	Arg	Gln	Lys	Gln	Leu					
[1777]	515							520							525						
[1778]	Leu	Asn	Ala	His	Phe	Arg	Lys	Tyr	His	Asp	Ala	Asn	Phe	Ile	Pro	Thr					
[1779]	530							535							540						
[1780]	Val	Tyr	Lys	Cys	Ser	Lys	Cys	Gly	Lys	Gly	Phe	Ser	Arg	Trp	Ile	Asn					
[1781]	545							550							555					560	
[1782]	Leu	His	Arg	His	Ser	Glu	Lys	Cys	Gly	Ser	Gly	Glu	Ala	Lys	Ser	Ala					
[1783]	565							570							575						
[1784]	Ala	Ser	Gly	Lys	Gly	Arg	Arg	Thr	Arg	Lys	Arg	Lys	Gln	Thr	Ile	Leu					
[1785]	580							585							590						
[1786]	Lys	Glu	Ala	Thr	Lys	Gly	Gln	Lys	Glu	Ala	Ala	Lys	Gly	Trp	Lys	Glu					
[1787]	595							600							605						
[1788]	Ala	Ala	Asn	Gly	Asp	Glu	Ala	Ala	Ala	Glu	Glu	Ala	Ser	Thr	Thr	Lys					
[1789]	610							615							620						
[1790]	Gly	Glu	Gln	Phe	Pro	Gly	Glu	Met	Phe	Pro	Val	Ala	Cys	Arg	Glu	Thr					
[1791]	625							630							635					640	
[1792]	Thr	Ala	Arg	Val	Lys	Glu	Glu	Val	Asp	Glu	Gly	Val	Thr	Cys	Glu	Met					
[1793]	645							650							655						

[1794]	Leu Leu Asn Thr Met Asp Lys
[1795]	660
[1796]	<210> 146
[1797]	<211> 255
[1798]	<212> PRT
[1799]	<213> 人工序列
[1800]	<220>
[1801]	<223> NY-SAR-35
[1802]	<400> 146
[1803]	Met Ser Ser His Arg Arg Lys Ala Lys Gly Arg Asn Arg Arg Ser His
[1804]	1 5 10 15
[1805]	Arg Ala Met Arg Val Ala His Leu Glu Leu Ala Thr Tyr Glu Leu Ala
[1806]	20 25 30
[1807]	Ala Thr Glu Ser Asn Pro Glu Ser Ser His Pro Gly Tyr Glu Ala Ala
[1808]	35 40 45
[1809]	Met Ala Asp Arg Pro Gln Pro Gly Trp Arg Glu Ser Leu Lys Met Arg
[1810]	50 55 60
[1811]	Val Ser Lys Pro Phe Gly Met Leu Met Leu Ser Ile Trp Ile Leu Leu
[1812]	65 70 75 80
[1813]	Phe Val Cys Tyr Tyr Leu Ser Tyr Tyr Leu Cys Ser Gly Ser Ser Tyr
[1814]	85 90 95
[1815]	Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser Glu Asn Ala His
[1816]	100 105 110
[1817]	Gly Gln Ser Leu Glu Glu Asp Ser Ala Leu Glu Ala Leu Leu Asn Phe
[1818]	115 120 125
[1819]	Phe Phe Pro Thr Thr Cys Asn Leu Arg Glu Asn Gln Val Ala Lys Pro
[1820]	130 135 140
[1821]	Cys Asn Glu Leu Gln Asp Leu Ser Glu Ser Glu Cys Leu Arg His Lys
[1822]	145 150 155 160
[1823]	Cys Cys Phe Ser Ser Ser Gly Thr Thr Ser Phe Lys Cys Phe Ala Pro
[1824]	165 170 175
[1825]	Phe Arg Asp Val Pro Lys Gln Met Met Gln Met Phe Gly Leu Gly Ala
[1826]	180 185 190
[1827]	Ile Ser Leu Ile Leu Val Cys Leu Pro Ile Tyr Cys Arg Ser Leu Phe
[1828]	195 200 205
[1829]	Trp Arg Ser Glu Pro Ala Asp Asp Leu Gln Arg Gln Asp Asn Arg Val
[1830]	210 215 220
[1831]	Val Thr Gly Leu Lys Lys Gln Arg Arg Lys Arg Lys Arg Lys Ser Glu
[1832]	225 230 235 240

[1833]	Met	Leu	Gln	Lys	Ala	Ala	Arg	Gly	Arg	Glu	Glu	His	Gly	Asp	Glu	
[1834]					245					250					255	
[1835]	<210> 147															
[1836]	<211> 1341															
[1837]	<212> PRT															
[1838]	<213> 人工序列															
[1839]	<220>															
[1840]	<223> NY-BR-1															
[1841]	<400> 147															
[1842]	Met	Thr	Lys	Arg	Lys	Lys	Thr	Ile	Asn	Leu	Asn	Ile	Gln	Asp	Ala	Gln
[1843]	1				5					10					15	
[1844]	Lys	Arg	Thr	Ala	Leu	His	Trp	Ala	Cys	Val	Asn	Gly	His	Glu	Glu	Val
[1845]				20					25					30		
[1846]	Val	Thr	Phe	Leu	Val	Asp	Arg	Lys	Cys	Gln	Leu	Asp	Val	Leu	Asp	Gly
[1847]			35					40					45			
[1848]	Glu	His	Arg	Thr	Pro	Leu	Met	Lys	Ala	Leu	Gln	Cys	His	Gln	Glu	Ala
[1849]		50					55					60				
[1850]	Cys	Ala	Asn	Ile	Leu	Ile	Asp	Ser	Gly	Ala	Asp	Ile	Asn	Leu	Val	Asp
[1851]	65					70					75					80
[1852]	Val	Tyr	Gly	Asn	Thr	Ala	Leu	His	Tyr	Ala	Val	Tyr	Ser	Glu	Ile	Leu
[1853]				85						90						95
[1854]	Ser	Val	Val	Ala	Lys	Leu	Leu	Ser	His	Gly	Ala	Val	Ile	Glu	Val	His
[1855]				100					105					110		
[1856]	Asn	Lys	Ala	Ser	Leu	Thr	Pro	Leu	Leu	Leu	Ser	Ile	Thr	Lys	Arg	Ser
[1857]				115					120					125		
[1858]	Glu	Gln	Ile	Val	Glu	Phe	Leu	Leu	Ile	Lys	Asn	Ala	Asn	Ala	Asn	Ala
[1859]		130					135					140				
[1860]	Val	Asn	Lys	Tyr	Lys	Cys	Thr	Ala	Leu	Met	Leu	Ala	Val	Cys	His	Gly
[1861]	145					150					155					160
[1862]	Ser	Ser	Glu	Ile	Val	Gly	Met	Leu	Leu	Gln	Gln	Asn	Val	Asp	Val	Phe
[1863]					165					170						175
[1864]	Ala	Ala	Asp	Ile	Cys	Gly	Val	Thr	Ala	Glu	His	Tyr	Ala	Val	Thr	Cys
[1865]				180						185					190	
[1866]	Gly	Phe	His	His	Ile	His	Glu	Gln	Ile	Met	Glu	Tyr	Ile	Arg	Lys	Leu
[1867]			195						200					205		
[1868]	Ser	Lys	Asn	His	Gln	Asn	Thr	Asn	Pro	Glu	Gly	Thr	Ser	Ala	Gly	Thr
[1869]		210						215					220			
[1870]	Pro	Asp	Glu	Ala	Ala	Pro	Leu	Ala	Glu	Arg	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Glu
[1871]	225					230					235					240

[1872]	Ser	Leu	Val	Glu	Lys	Thr	Pro	Asp	Glu	Ala	Ala	Pro	Leu	Val	Glu	Arg
[1873]					245					250					255	
[1874]	Thr	Pro	Asp	Thr	Ala	Glu	Ser	Leu	Val	Glu	Lys	Thr	Pro	Asp	Glu	Ala
[1875]					260					265					270	
[1876]	Ala	Ser	Leu	Val	Glu	Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Ile	Gln	Cys	Leu	Glu	Lys
[1877]					275					280					285	
[1878]	Ala	Thr	Ser	Gly	Lys	Phe	Glu	Gln	Ser	Ala	Glu	Glu	Thr	Pro	Arg	Glu
[1879]			290					295					300			
[1880]	Ile	Thr	Ser	Pro	Ala	Lys	Glu	Thr	Ser	Glu	Lys	Phe	Thr	Trp	Pro	Ala
[1881]	305					310					315					320
[1882]	Lys	Gly	Arg	Pro	Arg	Lys	Ile	Ala	Trp	Glu	Lys	Lys	Glu	Asp	Thr	Pro
[1883]					325					330						335
[1884]	Arg	Glu	Ile	Met	Ser	Pro	Ala	Lys	Glu	Thr	Ser	Glu	Lys	Phe	Thr	Trp
[1885]					340					345					350	
[1886]	Ala	Ala	Lys	Gly	Arg	Pro	Arg	Lys	Ile	Ala	Trp	Glu	Lys	Lys	Glu	Thr
[1887]					355					360					365	
[1888]	Pro	Val	Lys	Thr	Gly	Cys	Val	Ala	Arg	Val	Thr	Ser	Asn	Lys	Thr	Lys
[1889]					370					375					380	
[1890]	Val	Leu	Glu	Lys	Gly	Arg	Ser	Lys	Met	Ile	Ala	Cys	Pro	Thr	Lys	Glu
[1891]	385					390					395					400
[1892]	Ser	Ser	Thr	Lys	Ala	Ser	Ala	Asn	Asp	Gln	Arg	Phe	Pro	Ser	Glu	Ser
[1893]					405					410						415
[1894]	Lys	Gln	Glu	Glu	Asp	Glu	Glu	Tyr	Ser	Cys	Asp	Ser	Arg	Ser	Leu	Phe
[1895]					420					425					430	
[1896]	Glu	Ser	Ser	Ala	Lys	Ile	Gln	Val	Cys	Ile	Pro	Glu	Ser	Ile	Tyr	Gln
[1897]					435					440					445	
[1898]	Lys	Val	Met	Glu	Ile	Asn	Arg	Glu	Val	Glu	Glu	Pro	Pro	Lys	Lys	Pro
[1899]					450					455					460	
[1900]	Ser	Ala	Phe	Lys	Pro	Ala	Ile	Glu	Met	Gln	Asn	Ser	Val	Pro	Asn	Lys
[1901]	465					470					475					480
[1902]	Ala	Phe	Glu	Leu	Lys	Asn	Glu	Gln	Thr	Leu	Arg	Ala	Asp	Pro	Met	Phe
[1903]					485					490						495
[1904]	Pro	Pro	Glu	Ser	Lys	Gln	Lys	Asp	Tyr	Glu	Glu	Asn	Ser	Trp	Asp	Ser
[1905]					500					505					510	
[1906]	Glu	Ser	Leu	Cys	Glu	Thr	Val	Ser	Gln	Lys	Asp	Val	Cys	Leu	Pro	Lys
[1907]					515					520					525	
[1908]	Ala	Thr	His	Gln	Lys	Glu	Ile	Asp	Lys	Ile	Asn	Gly	Lys	Leu	Glu	Glu
[1909]					530					535					540	
[1910]	Ser	Pro	Asn	Lys	Asp	Gly	Leu	Leu	Lys	Ala	Thr	Cys	Gly	Met	Lys	Val

[1911]	545	550	555	560
[1912]	Ser Ile Pro Thr Lys Ala Leu Glu Leu Lys Asp Met Gln Thr Phe Lys			
[1913]	565	570	575	
[1914]	Ala Glu Pro Pro Gly Lys Pro Ser Ala Phe Glu Pro Ala Thr Glu Met			
[1915]	580	585	590	
[1916]	Gln Lys Ser Val Pro Asn Lys Ala Leu Glu Leu Lys Asn Glu Gln Thr			
[1917]	595	600	605	
[1918]	Leu Arg Ala Asp Glu Ile Leu Pro Ser Glu Ser Lys Gln Lys Asp Tyr			
[1919]	610	615	620	
[1920]	Glu Glu Asn Ser Trp Asp Thr Glu Ser Leu Cys Glu Thr Val Ser Gln			
[1921]	625	630	635	640
[1922]	Lys Asp Val Cys Leu Pro Lys Ala Ala His Gln Lys Glu Ile Asp Lys			
[1923]	645	650	655	
[1924]	Ile Asn Gly Lys Leu Glu Gly Ser Pro Val Lys Asp Gly Leu Leu Lys			
[1925]	660	665	670	
[1926]	Ala Asn Cys Gly Met Lys Val Ser Ile Pro Thr Lys Ala Leu Glu Leu			
[1927]	675	680	685	
[1928]	Met Asp Met Gln Thr Phe Lys Ala Glu Pro Pro Glu Lys Pro Ser Ala			
[1929]	690	695	700	
[1930]	Phe Glu Pro Ala Ile Glu Met Gln Lys Ser Val Pro Asn Lys Ala Leu			
[1931]	705	710	715	720
[1932]	Glu Leu Lys Asn Glu Gln Thr Leu Arg Ala Asp Glu Ile Leu Pro Ser			
[1933]	725	730	735	
[1934]	Glu Ser Lys Gln Lys Asp Tyr Glu Glu Ser Ser Trp Asp Ser Glu Ser			
[1935]	740	745	750	
[1936]	Leu Cys Glu Thr Val Ser Gln Lys Asp Val Cys Leu Pro Lys Ala Thr			
[1937]	755	760	765	
[1938]	His Gln Lys Glu Ile Asp Lys Ile Asn Gly Lys Leu Glu Glu Ser Pro			
[1939]	770	775	780	
[1940]	Asp Asn Asp Gly Phe Leu Lys Ala Pro Cys Arg Met Lys Val Ser Ile			
[1941]	785	790	795	800
[1942]	Pro Thr Lys Ala Leu Glu Leu Met Asp Met Gln Thr Phe Lys Ala Glu			
[1943]	805	810	815	
[1944]	Pro Pro Glu Lys Pro Ser Ala Phe Glu Pro Ala Ile Glu Met Gln Lys			
[1945]	820	825	830	
[1946]	Ser Val Pro Asn Lys Ala Leu Glu Leu Lys Asn Glu Gln Thr Leu Arg			
[1947]	835	840	845	
[1948]	Ala Asp Gln Met Phe Pro Ser Glu Ser Lys Gln Lys Lys Val Glu Glu			
[1949]	850	855	860	

[1950]	Asn Ser Trp Asp Ser Glu Ser Leu Arg Glu Thr Val Ser Gln Lys Asp
[1951]	865 870 875 880
[1952]	Val Cys Val Pro Lys Ala Thr His Gln Lys Glu Met Asp Lys Ile Ser
[1953]	885 890 895
[1954]	Gly Lys Leu Glu Asp Ser Thr Ser Leu Ser Lys Ile Leu Asp Thr Val
[1955]	900 905 910
[1956]	His Ser Cys Glu Arg Ala Arg Glu Leu Gln Lys Asp His Cys Glu Gln
[1957]	915 920 925
[1958]	Arg Thr Gly Lys Met Glu Gln Met Lys Lys Lys Phe Cys Val Leu Lys
[1959]	930 935 940
[1960]	Lys Lys Leu Ser Glu Ala Lys Glu Ile Lys Ser Gln Leu Glu Asn Gln
[1961]	945 950 955 960
[1962]	Lys Val Lys Trp Glu Gln Glu Leu Cys Ser Val Arg Leu Thr Leu Asn
[1963]	965 970 975
[1964]	Gln Glu Glu Glu Lys Arg Arg Asn Ala Asp Ile Leu Asn Glu Lys Ile
[1965]	980 985 990
[1966]	Arg Glu Glu Leu Gly Arg Ile Glu Glu Gln His Arg Lys Glu Leu Glu
[1967]	995 1000 1005
[1968]	Val Lys Gln Gln Leu Glu Gln Ala Leu Arg Ile Gln Asp Ile Glu
[1969]	1010 1015 1020
[1970]	Leu Lys Ser Val Glu Ser Asn Leu Asn Gln Val Ser His Thr His
[1971]	1025 1030 1035
[1972]	Glu Asn Glu Asn Tyr Leu Leu His Glu Asn Cys Met Leu Lys Lys
[1973]	1040 1045 1050
[1974]	Glu Ile Ala Met Leu Lys Leu Glu Ile Ala Thr Leu Lys His Gln
[1975]	1055 1060 1065
[1976]	Tyr Gln Glu Lys Glu Asn Lys Tyr Phe Glu Asp Ile Lys Ile Leu
[1977]	1070 1075 1080
[1978]	Lys Glu Lys Asn Ala Glu Leu Gln Met Thr Leu Lys Leu Lys Glu
[1979]	1085 1090 1095
[1980]	Glu Ser Leu Thr Lys Arg Ala Ser Gln Tyr Ser Gly Gln Leu Lys
[1981]	1100 1105 1110
[1982]	Val Leu Ile Ala Glu Asn Thr Met Leu Thr Ser Lys Leu Lys Glu
[1983]	1115 1120 1125
[1984]	Lys Gln Asp Lys Glu Ile Leu Glu Ala Glu Ile Glu Ser His His
[1985]	1130 1135 1140
[1986]	Pro Arg Leu Ala Ser Ala Val Gln Asp His Asp Gln Ile Val Thr
[1987]	1145 1150 1155
[1988]	Ser Arg Lys Ser Gln Glu Pro Ala Phe His Ile Ala Gly Asp Ala

[1989]	1160	1165	1170
[1990]	Cys Leu Gln Arg Lys Met	Asn Val Asp Val Ser	Ser Thr Ile Tyr
[1991]	1175	1180	1185
[1992]	Asn Asn Glu Val Leu His	Gln Pro Leu Ser Glu	Ala Gln Arg Lys
[1993]	1190	1195	1200
[1994]	Ser Lys Ser Leu Lys Ile	Asn Leu Asn Tyr Ala	Gly Asp Ala Leu
[1995]	1205	1210	1215
[1996]	Arg Glu Asn Thr Leu Val	Ser Glu His Ala Gln	Arg Asp Gln Arg
[1997]	1220	1225	1230
[1998]	Glu Thr Gln Cys Gln Met	Lys Glu Ala Glu His	Met Tyr Gln Asn
[1999]	1235	1240	1245
[2000]	Glu Gln Asp Asn Val Asn	Lys His Thr Glu Gln	Gln Glu Ser Leu
[2001]	1250	1255	1260
[2002]	Asp Gln Lys Leu Phe Gln	Leu Gln Ser Lys Asn	Met Trp Leu Gln
[2003]	1265	1270	1275
[2004]	Gln Gln Leu Val His Ala	His Lys Lys Ala Asp	Asn Lys Ser Lys
[2005]	1280	1285	1290
[2006]	Ile Thr Ile Asp Ile His	Phe Leu Glu Arg Lys	Met Gln His His
[2007]	1295	1300	1305
[2008]	Leu Leu Lys Glu Lys Asn	Glu Glu Ile Phe Asn	Tyr Asn Asn His
[2009]	1310	1315	1320
[2010]	Leu Lys Asn Arg Ile Tyr	Gln Tyr Glu Lys Glu	Lys Ala Glu Thr
[2011]	1325	1330	1335
[2012]	Glu Asn Ser		
[2013]	1340		
[2014]	<210> 148		
[2015]	<211> 142		
[2016]	<212> PRT		
[2017]	<213> 人工序列		
[2018]	<220>		
[2019]	<223> SURVIVIN 抗原		
[2020]	<400> 148		
[2021]	Met Gly Ala Pro Thr Leu	Pro Pro Ala Trp Gln	Pro Phe Leu Lys Asp
[2022]	1	5	10
[2023]	His Arg Ile Ser Thr Phe	Lys Asn Trp Pro Phe	Leu Glu Gly Cys Ala
[2024]	20	25	30
[2025]	Cys Thr Pro Glu Arg Met	Ala Glu Ala Gly Phe	Ile His Cys Pro Thr
[2026]	35	40	45
[2027]	Glu Asn Glu Pro Asp Leu	Ala Gln Cys Phe Phe	Cys Phe Lys Glu Leu

[2028]	50	55	60
[2029]	Glu Gly Trp Glu Pro Asp Asp Asp Pro Ile Glu Glu His Lys Lys His		
[2030]	65	70	75
[2031]	Ser Ser Gly Cys Ala Phe Leu Ser Val Lys Lys Gln Phe Glu Glu Leu		80
[2032]	85	90	95
[2033]	Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu Asp Arg Glu Arg Ala Lys Asn Lys		
[2034]	100	105	110
[2035]	Ile Ala Lys Glu Thr Asn Asn Lys Lys Lys Glu Phe Glu Glu Thr Ala		
[2036]	115	120	125
[2037]	Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp		
[2038]	130	135	140
[2039]	<210> 149		
[2040]	<211> 429		
[2041]	<212> PRT		
[2042]	<213> 人工序列		
[2043]	<220>		
[2044]	<223> MAGE-A11		
[2045]	<400> 149		
[2046]	Met Glu Thr Gln Phe Arg Arg Gly Gly Leu Gly Cys Ser Pro Ala Ser		
[2047]	1	5	10
[2048]	Ile Lys Arg Lys Lys Lys Arg Glu Asp Ser Gly Asp Phe Gly Leu Gln		15
[2049]	20	25	30
[2050]	Val Ser Thr Met Phe Ser Glu Asp Asp Phe Gln Ser Thr Glu Arg Ala		
[2051]	35	40	45
[2052]	Pro Tyr Gly Pro Gln Leu Gln Trp Ser Gln Asp Leu Pro Arg Val Gln		
[2053]	50	55	60
[2054]	Val Phe Arg Glu Gln Ala Asn Leu Glu Asp Arg Ser Pro Arg Arg Thr		
[2055]	65	70	75
[2056]	Gln Arg Ile Thr Gly Gly Glu Gln Val Leu Trp Gly Pro Ile Thr Gln		80
[2057]	85	90	95
[2058]	Ile Phe Pro Thr Val Arg Pro Ala Asp Leu Thr Arg Val Ile Met Pro		
[2059]	100	105	110
[2060]	Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu Gln Ala		
[2061]	115	120	125
[2062]	Gln Glu Glu Asp Leu Gly Leu Val Gly Ala Gln Ala Leu Gln Ala Glu		
[2063]	130	135	140
[2064]	Glu Gln Glu Ala Ala Phe Phe Ser Ser Thr Leu Asn Val Gly Thr Leu		
[2065]	145	150	155
[2066]	Glu Glu Leu Pro Ala Ala Glu Ser Pro Ser Pro Pro Gln Ser Pro Gln		160

[2067]		165		170		175
[2068]	Glu Glu Ser Phe Ser Pro Thr Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu					
[2069]		180		185		190
[2070]	Ser Asp Glu Gly Ser Gly Ser Gln Glu Lys Glu Gly Pro Ser Thr Ser					
[2071]		195		200		205
[2072]	Pro Asp Leu Ile Asp Pro Glu Ser Phe Ser Gln Asp Ile Leu His Asp					
[2073]		210		215		220
[2074]	Lys Ile Ile Asp Leu Val His Leu Leu Leu Arg Lys Tyr Arg Val Lys					
[2075]		225		230		235
[2076]	Gly Leu Ile Thr Lys Ala Glu Met Leu Gly Ser Val Ile Lys Asn Tyr					
[2077]		245		250		255
[2078]	Glu Asp Tyr Phe Pro Glu Ile Phe Arg Glu Ala Ser Val Cys Met Gln					
[2079]		260		265		270
[2080]	Leu Leu Phe Gly Ile Asp Val Lys Glu Val Asp Pro Thr Ser His Ser					
[2081]		275		280		285
[2082]	Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr Asp Gly Ile Gln Cys					
[2083]		290		295		300
[2084]	Asn Glu Gln Ser Met Pro Lys Ser Gly Leu Leu Ile Ile Val Leu Gly					
[2085]		305		310		315
[2086]	Val Ile Phe Met Glu Gly Asn Cys Ile Pro Glu Glu Val Met Trp Glu					
[2087]		325		330		335
[2088]	Val Leu Ser Ile Met Gly Val Tyr Ala Gly Arg Glu His Phe Leu Phe					
[2089]		340		345		350
[2090]	Gly Glu Pro Lys Arg Leu Leu Thr Gln Asn Trp Val Gln Glu Lys Tyr					
[2091]		355		360		365
[2092]	Leu Val Tyr Arg Gln Val Pro Gly Thr Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe					
[2093]		370		375		380
[2094]	Leu Trp Gly Pro Arg Ala His Ala Glu Thr Ser Lys Met Lys Val Leu					
[2095]		385		390		395
[2096]	Glu Tyr Ile Ala Asn Ala Asn Gly Arg Asp Pro Thr Ser Tyr Pro Ser					
[2097]		405		410		415
[2098]	Leu Tyr Glu Asp Ala Leu Arg Glu Glu Gly Glu Gly Val					
[2099]		420		425		
[2100]	<210>	150				
[2101]	<211>	509				
[2102]	<212>	PRT				
[2103]	<213>	人工序列				
[2104]	<220>					
[2105]	<223>	PRAME 抗原				

[2106]	<400> 150																
[2107]	Met	Glu	Arg	Arg	Arg	Leu	Trp	Gly	Ser	Ile	Gln	Ser	Arg	Tyr	Ile	Ser	
[2108]	1	5				10				15							
[2109]	Met	Ser	Val	Trp	Thr	Ser	Pro	Arg	Arg	Leu	Val	Glu	Leu	Ala	Gly	Gln	
[2110]	20				25				30								
[2111]	Ser	Leu	Leu	Lys	Asp	Glu	Ala	Leu	Ala	Ile	Ala	Ala	Leu	Glu	Leu	Leu	
[2112]	35				40				45								
[2113]	Pro	Arg	Glu	Leu	Phe	Pro	Pro	Leu	Phe	Met	Ala	Ala	Phe	Asp	Gly	Arg	
[2114]	50				55				60								
[2115]	His	Ser	Gln	Thr	Leu	Lys	Ala	Met	Val	Gln	Ala	Trp	Pro	Phe	Thr	Cys	
[2116]	65	70				75				80							
[2117]	Leu	Pro	Leu	Gly	Val	Leu	Met	Lys	Gly	Gln	His	Leu	His	Leu	Glu	Thr	
[2118]	85				90				95								
[2119]	Phe	Lys	Ala	Val	Leu	Asp	Gly	Leu	Asp	Val	Leu	Leu	Ala	Gln	Glu	Val	
[2120]	100				105				110								
[2121]	Arg	Pro	Arg	Arg	Trp	Lys	Leu	Gln	Val	Leu	Asp	Leu	Arg	Lys	Asn	Ser	
[2122]	115				120				125								
[2123]	His	Gln	Asp	Phe	Trp	Thr	Val	Trp	Ser	Gly	Asn	Arg	Ala	Ser	Leu	Tyr	
[2124]	130				135				140								
[2125]	Ser	Phe	Pro	Glu	Pro	Glu	Ala	Ala	Gln	Pro	Met	Thr	Lys	Lys	Arg	Lys	
[2126]	145	150				155				160							
[2127]	Val	Asp	Gly	Leu	Ser	Thr	Glu	Ala	Glu	Gln	Pro	Phe	Ile	Pro	Val	Glu	
[2128]	165				170				175								
[2129]	Val	Leu	Val	Asp	Leu	Phe	Leu	Lys	Glu	Gly	Ala	Cys	Asp	Glu	Leu	Phe	
[2130]	180				185				190								
[2131]	Ser	Tyr	Leu	Ile	Glu	Lys	Val	Lys	Arg	Lys	Lys	Asn	Val	Leu	Arg	Leu	
[2132]	195				200				205								
[2133]	Cys	Cys	Lys	Lys	Leu	Lys	Ile	Phe	Ala	Met	Pro	Met	Gln	Asp	Ile	Lys	
[2134]	210				215				220								
[2135]	Met	Ile	Leu	Lys	Met	Val	Gln	Leu	Asp	Ser	Ile	Glu	Asp	Leu	Glu	Val	
[2136]	225	230				235				240							
[2137]	Thr	Cys	Thr	Trp	Lys	Leu	Pro	Thr	Leu	Ala	Lys	Phe	Ser	Pro	Tyr	Leu	
[2138]	245				250				255								
[2139]	Gly	Gln	Met	Ile	Asn	Leu	Arg	Arg	Leu	Leu	Leu	Ser	His	Ile	His	Ala	
[2140]	260				265				270								
[2141]	Ser	Ser	Tyr	Ile	Ser	Pro	Glu	Lys	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ile	Ala	Gln	Phe	
[2142]	275				280				285								
[2143]	Thr	Ser	Gln	Phe	Leu	Ser	Leu	Gln	Cys	Leu	Gln	Ala	Leu	Tyr	Val	Asp	
[2144]	290				295				300								

[2145]	Ser Leu Phe Phe Leu Arg Gly Arg Leu Asp Gln Leu Leu Arg His Val
[2146]	305 310 315 320
[2147]	Met Asn Pro Leu Glu Thr Leu Ser Ile Thr Asn Cys Arg Leu Ser Glu
[2148]	325 330 335
[2149]	Gly Asp Val Met His Leu Ser Gln Ser Pro Ser Val Ser Gln Leu Ser
[2150]	340 345 350
[2151]	Val Leu Ser Leu Ser Gly Val Met Leu Thr Asp Val Ser Pro Glu Pro
[2152]	355 360 365
[2153]	Leu Gln Ala Leu Leu Glu Arg Ala Ser Ala Thr Leu Gln Asp Leu Val
[2154]	370 375 380
[2155]	Phe Asp Glu Cys Gly Ile Thr Asp Asp Gln Leu Leu Ala Leu Leu Pro
[2156]	385 390 395 400
[2157]	Ser Leu Ser His Cys Ser Gln Leu Thr Thr Leu Ser Phe Tyr Gly Asn
[2158]	405 410 415
[2159]	Ser Ile Ser Ile Ser Ala Leu Gln Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly
[2160]	420 425 430
[2161]	Leu Ser Asn Leu Thr His Val Leu Tyr Pro Val Pro Leu Glu Ser Tyr
[2162]	435 440 445
[2163]	Glu Asp Ile His Gly Thr Leu His Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His
[2164]	450 455 460
[2165]	Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu Cys Glu Leu Gly Arg Pro Ser Met Val
[2166]	465 470 475 480
[2167]	Trp Leu Ser Ala Asn Pro Cys Pro His Cys Gly Asp Arg Thr Phe Tyr
[2168]	485 490 495
[2169]	Asp Pro Glu Pro Ile Leu Cys Pro Cys Phe Met Pro Asn
[2170]	500 505
[2171]	<210> 151
[2172]	<211> 315
[2173]	<212> PRT
[2174]	<213> 人工序列
[2175]	<220>
[2176]	<223> MAGE-A9 抗原
[2177]	<400> 151
[2178]	Met Ser Leu Glu Gln Arg Ser Pro His Cys Lys Pro Asp Glu Asp Leu
[2179]	1 5 10 15
[2180]	Glu Ala Gln Gly Glu Asp Leu Gly Leu Met Gly Ala Gln Glu Pro Thr
[2181]	20 25 30
[2182]	Gly Glu Glu Glu Glu Thr Thr Ser Ser Ser Asp Ser Lys Glu Glu Glu
[2183]	35 40 45

[2184]	Val Ser Ala Ala Gly Ser Ser Ser Pro Pro Gln Ser Pro Gln Gly Gly
[2185]	50 55 60
[2186]	Ala Ser Ser Ser Ile Ser Val Tyr Tyr Thr Leu Trp Ser Gln Phe Asp
[2187]	65 70 75 80
[2188]	Glu Gly Ser Ser Ser Gln Glu Glu Glu Glu Pro Ser Ser Ser Val Asp
[2189]	85 90 95
[2190]	Pro Ala Gln Leu Glu Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val
[2191]	100 105 110
[2192]	Ala Glu Leu Val His Phe Leu Leu His Lys Tyr Arg Val Lys Glu Pro
[2193]	115 120 125
[2194]	Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Glu Ser Val Ile Lys Asn Tyr Lys Arg
[2195]	130 135 140
[2196]	Tyr Phe Pro Val Ile Phe Gly Lys Ala Ser Glu Phe Met Gln Val Ile
[2197]	145 150 155 160
[2198]	Phe Gly Thr Asp Val Lys Glu Val Asp Pro Ala Gly His Ser Tyr Ile
[2199]	165 170 175
[2200]	Leu Val Thr Ala Leu Gly Leu Ser Cys Asp Ser Met Leu Gly Asp Gly
[2201]	180 185 190
[2202]	His Ser Met Pro Lys Ala Ala Leu Leu Ile Ile Val Leu Gly Val Ile
[2203]	195 200 205
[2204]	Leu Thr Lys Asp Asn Cys Ala Pro Glu Glu Val Ile Trp Glu Ala Leu
[2205]	210 215 220
[2206]	Ser Val Met Gly Val Tyr Val Gly Lys Glu His Met Phe Tyr Gly Glu
[2207]	225 230 235 240
[2208]	Pro Arg Lys Leu Leu Thr Gln Asp Trp Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu
[2209]	245 250 255
[2210]	Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala His Tyr Glu Phe Leu Trp
[2211]	260 265 270
[2212]	Gly Ser Lys Ala His Ala Glu Thr Ser Tyr Glu Lys Val Ile Asn Tyr
[2213]	275 280 285
[2214]	Leu Val Met Leu Asn Ala Arg Glu Pro Ile Cys Tyr Pro Ser Leu Tyr
[2215]	290 295 300
[2216]	Glu Glu Val Leu Gly Glu Glu Gln Glu Gly Val
[2217]	305 310 315
[2218]	<210> 152
[2219]	<211> 313
[2220]	<212> PRT
[2221]	<213> 人工序列
[2222]	<220>

[2223]	<223> HOME-TES-85															
[2224]	<400> 152															
[2225]	Met	Ala	Ser	Phe	Arg	Lys	Leu	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Val	Pro	Pro	Asn
[2226]	1				5					10				15		
[2227]	His	Pro	Ser	Arg	Lys	Lys	Val	Asn	Phe	Leu	Asp	Met	Ser	Leu	Asp	Asp
[2228]				20					25					30		
[2229]	Ile	Ile	Ile	Tyr	Lys	Glu	Leu	Glu	Gly	Thr	Asn	Ala	Glu	Glu	Glu	Lys
[2230]				35					40					45		
[2231]	Asn	Lys	Arg	Gln	Asn	His	Ser	Lys	Lys	Glu	Ser	Pro	Ser	Arg	Gln	Gln
[2232]		50						55				60				
[2233]	Ser	Lys	Ala	His	Arg	His	Arg	His	Arg	Arg	Gly	Tyr	Ser	Arg	Cys	Arg
[2234]	65					70					75					80
[2235]	Ser	Asn	Ser	Glu	Glu	Gly	Asn	His	Asp	Lys	Lys	Pro	Ser	Gln	Lys	Pro
[2236]					85					90					95	
[2237]	Ser	Gly	Phe	Lys	Ser	Gly	Gln	His	Pro	Leu	Asn	Gly	Gln	Pro	Leu	Ile
[2238]				100						105					110	
[2239]	Glu	Gln	Glu	Lys	Cys	Ser	Asp	Asn	Tyr	Glu	Ala	Gln	Ala	Glu	Lys	Asn
[2240]				115						120					125	
[2241]	Gln	Gly	Gln	Ser	Glu	Gly	Asn	Gln	His	Gln	Ser	Glu	Gly	Asn	Pro	Asp
[2242]				130						135					140	
[2243]	Lys	Ser	Glu	Glu	Ser	Gln	Gly	Gln	Pro	Glu	Glu	Asn	His	His	Ser	Glu
[2244]	145					150					155					160
[2245]	Arg	Ser	Arg	Asn	His	Leu	Glu	Arg	Ser	Leu	Ser	Gln	Ser	Asp	Arg	Ser
[2246]					165					170					175	
[2247]	Gln	Gly	Gln	Leu	Lys	Arg	His	His	Pro	Gln	Tyr	Glu	Arg	Ser	His	Gly
[2248]				180						185					190	
[2249]	Gln	Tyr	Lys	Arg	Ser	His	Gly	Gln	Ser	Glu	Arg	Ser	His	Gly	His	Ser
[2250]				195					200					205		
[2251]	Glu	Arg	Ser	His	Gly	His	Ser	Glu	Arg	Ser	His	Gly	His	Ser	Glu	Arg
[2252]		210						215				220				
[2253]	Ser	His	Gly	His	Ser	Lys	Arg	Ser	Arg	Ser	Gln	Gly	Asp	Leu	Val	Asp
[2254]	225					230					235					240
[2255]	Thr	Gln	Ser	Asp	Leu	Ile	Ala	Thr	Gln	Arg	Asp	Leu	Ile	Ala	Thr	Gln
[2256]					245					250					255	
[2257]	Lys	Asp	Leu	Ile	Ala	Thr	Gln	Arg	Asp	Leu	Ile	Ala	Thr	Gln	Arg	Asp
[2258]				260						265					270	
[2259]	Leu	Ile	Val	Thr	Gln	Arg	Asp	Leu	Val	Ala	Thr	Glu	Arg	Asp	Leu	Ile
[2260]				275						280					285	
[2261]	Asn	Gln	Ser	Gly	Arg	Ser	His	Gly	Gln	Ser	Glu	Arg	His	Gln	Arg	Tyr

[2262]	290	295	300
[2263]	Ser Thr Gly Lys Asn Thr Ile Thr Thr		
[2264]	305	310	
[2265]	<210> 153		
[2266]	<211> 385		
[2267]	<212> PRT		
[2268]	<213> 人工序列		
[2269]	<220>		
[2270]	<223> TSP50 抗原		
[2271]	<400> 153		
[2272]	Met Gly Arg Trp Cys Gln Thr Val Ala Arg Gly Gln Arg Pro Arg Thr		
[2273]	1	5	10
[2274]	Ser Ala Pro Ser Arg Ala Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu		15
[2275]	20	25	30
[2276]	Arg Ser Ala Gly Cys Trp Gly Ala Gly Glu Ala Pro Gly Ala Leu Ser		
[2277]	35	40	45
[2278]	Thr Ala Asp Pro Ala Asp Gln Ser Val Gln Cys Val Pro Lys Ala Thr		
[2279]	50	55	60
[2280]	Cys Pro Ser Ser Arg Pro Arg Leu Leu Trp Gln Thr Pro Thr Thr Gln		
[2281]	65	70	75
[2282]	Thr Leu Pro Ser Thr Thr Met Glu Thr Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly		80
[2283]	85	90	95
[2284]	Lys Val Asp Pro Tyr Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro		
[2285]	100	105	110
[2286]	Thr Leu Arg Asp Pro Glu Ala Val Ala Arg Arg Trp Pro Trp Met Val		
[2287]	115	120	125
[2288]	Ser Val Arg Ala Asn Gly Thr His Ile Cys Ala Gly Thr Ile Ile Ala		
[2289]	130	135	140
[2290]	Ser Gln Trp Val Leu Thr Val Ala His Cys Leu Ile Trp Arg Asp Val		
[2291]	145	150	155
[2292]	Ile Tyr Ser Val Arg Val Gly Ser Pro Trp Ile Asp Gln Met Thr Gln		160
[2293]	165	170	175
[2294]	Thr Ala Ser Asp Val Pro Val Leu Gln Val Ile Met His Ser Arg Tyr		
[2295]	180	185	190
[2296]	Arg Ala Gln Arg Phe Trp Ser Trp Val Gly Gln Ala Asn Asp Ile Gly		
[2297]	195	200	205
[2298]	Leu Leu Lys Leu Lys Gln Glu Leu Lys Tyr Ser Asn Tyr Val Arg Pro		
[2299]	210	215	220
[2300]	Ile Cys Leu Pro Gly Thr Asp Tyr Val Leu Lys Asp His Ser Arg Cys		

[2301]	225	230	235	240
[2302]	Thr Val Thr Gly Trp Gly Leu Ser Lys Ala Asp Gly Met Trp Pro Gln			
[2303]	245	250	255	
[2304]	Phe Arg Thr Ile Gln Glu Lys Glu Val Ile Ile Leu Asn Asn Lys Glu			
[2305]	260	265	270	
[2306]	Cys Asp Asn Phe Tyr His Asn Phe Thr Lys Ile Pro Thr Leu Val Gln			
[2307]	275	280	285	
[2308]	Ile Ile Lys Ser Gln Met Met Cys Ala Glu Asp Thr His Arg Glu Lys			
[2309]	290	295	300	
[2310]	Phe Cys Tyr Glu Leu Thr Gly Glu Pro Leu Val Cys Ser Met Glu Gly			
[2311]	305	310	315	320
[2312]	Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Gln Lys			
[2313]	325	330	335	
[2314]	Ser Glu Ala Pro Pro Ile Tyr Leu Gln Val Ser Ser Tyr Gln His Trp			
[2315]	340	345	350	
[2316]	Ile Trp Asp Cys Leu Asn Gly Gln Ala Leu Ala Leu Pro Ala Pro Ser			
[2317]	355	360	365	
[2318]	Arg Thr Leu Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro Leu Ser Leu Leu Ala Ala			
[2319]	370	375	380	
[2320]	Leu			
[2321]	385			
[2322]	<210> 154			
[2323]	<211> 314			
[2324]	<212> PRT			
[2325]	<213> 人工序列			
[2326]	<220>			
[2327]	<223> EpCAM 抗原			
[2328]	<400> 154			
[2329]	Met Ala Pro Pro Gln Val Leu Ala Phe Gly Leu Leu Leu Ala Ala Ala			
[2330]	1	5	10	15
[2331]	Thr Ala Thr Phe Ala Ala Ala Gln Glu Glu Cys Val Cys Glu Asn Tyr			
[2332]	20	25	30	
[2333]	Lys Leu Ala Val Asn Cys Phe Val Asn Asn Asn Arg Gln Cys Gln Cys			
[2334]	35	40	45	
[2335]	Thr Ser Val Gly Ala Gln Asn Thr Val Ile Cys Ser Lys Leu Ala Ala			
[2336]	50	55	60	
[2337]	Lys Cys Leu Val Met Lys Ala Glu Met Asn Gly Ser Lys Leu Gly Arg			
[2338]	65	70	75	80
[2339]	Arg Ala Lys Pro Glu Gly Ala Leu Gln Asn Asn Asp Gly Leu Tyr Asp			

[2340]	85	90	95
[2341]	Pro Asp Cys Asp Glu Ser Gly Leu Phe Lys Ala Lys Gln Cys Asn Gly		
[2342]	100	105	110
[2343]	Thr Ser Met Cys Trp Cys Val Asn Thr Ala Gly Val Arg Arg Thr Asp		
[2344]	115	120	125
[2345]	Lys Asp Thr Glu Ile Thr Cys Ser Glu Arg Val Arg Thr Tyr Trp Ile		
[2346]	130	135	140
[2347]	Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu Lys Pro Tyr Asp Ser Lys		
[2348]	145	150	155
[2349]	Ser Leu Arg Thr Ala Leu Gln Lys Glu Ile Thr Thr Arg Tyr Gln Leu		
[2350]	165	170	175
[2351]	Asp Pro Lys Phe Ile Thr Ser Ile Leu Tyr Glu Asn Asn Val Ile Thr		
[2352]	180	185	190
[2353]	Ile Asp Leu Val Gln Asn Ser Ser Gln Lys Thr Gln Asn Asp Val Asp		
[2354]	195	200	205
[2355]	Ile Ala Asp Val Ala Tyr Tyr Phe Glu Lys Asp Val Lys Gly Glu Ser		
[2356]	210	215	220
[2357]	Leu Phe His Ser Lys Lys Met Asp Leu Thr Val Asn Gly Glu Gln Leu		
[2358]	225	230	235
[2359]	Asp Leu Asp Pro Gly Gln Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala		
[2360]	245	250	255
[2361]	Pro Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Ala Gly Val Ile Ala Val Ile		
[2362]	260	265	270
[2363]	Val Val Val Val Ile Ala Val Val Ala Gly Ile Val Val Leu Val Ile		
[2364]	275	280	285
[2365]	Ser Arg Lys Lys Arg Met Ala Lys Tyr Glu Lys Ala Glu Ile Lys Glu		
[2366]	290	295	300
[2367]	Met Gly Glu Met His Arg Glu Leu Asn Ala		
[2368]	305	310	
[2369]	<210> 155		
[2370]	<211> 777		
[2371]	<212> PRT		
[2372]	<213> 人工序列		
[2373]	<220>		
[2374]	<223> CAGE1 抗原		
[2375]	<400> 155		
[2376]	Met Asn Lys Asp Tyr Gln Lys Phe Trp Ser Ser Pro Ser Asp Pro Val		
[2377]	1	5	10
[2378]	His Phe Glu Val Asp Thr Ser His Glu Lys Val Glu Ser Met Ser Glu		

[2379]		20		25		30											
[2380]	Ser	Asp	Thr	Met	Asn	Val	Ser	Asn	Leu	Ser	Gln	Gly	Val	Met	Leu	Ser	
[2381]		35						40					45				
[2382]	His	Ser	Pro	Ile	Cys	Met	Glu	Thr	Thr	Gly	Thr	Thr	Cys	Asp	Leu	Pro	
[2383]		50					55						60				
[2384]	Gln	Asn	Glu	Ile	Lys	Asn	Phe	Glu	Arg	Glu	Asn	Glu	Tyr	Glu	Ser	Thr	
[2385]	65					70					75					80	
[2386]	Leu	Cys	Glu	Asp	Ala	Tyr	Gly	Thr	Leu	Asp	Asn	Leu	Leu	Asn	Asp	Asn	
[2387]				85					90					95			
[2388]	Asn	Ile	Glu	Asn	Tyr	Ser	Thr	Asn	Ala	Leu	Ile	Gln	Pro	Val	Asp	Thr	
[2389]				100					105					110			
[2390]	Ile	Ser	Ile	Ser	Ser	Leu	Arg	Gln	Phe	Glu	Thr	Val	Cys	Lys	Phe	His	
[2391]				115					120					125			
[2392]	Trp	Val	Glu	Ala	Phe	Asp	Asp	Glu	Met	Thr	Glu	Lys	Pro	Glu	Phe	Gln	
[2393]		130						135					140				
[2394]	Ser	Gln	Val	Tyr	Asn	Tyr	Ala	Lys	Asp	Asn	Asn	Ile	Lys	Gln	Asp	Ser	
[2395]	145					150					155					160	
[2396]	Phe	Lys	Glu	Glu	Asn	Pro	Met	Glu	Thr	Ser	Val	Ser	Ala	Asn	Thr	Asp	
[2397]				165					170					175			
[2398]	Gln	Leu	Gly	Asn	Glu	Tyr	Phe	Arg	Gln	Pro	Pro	Pro	Arg	Ser	Pro	Pro	
[2399]				180					185					190			
[2400]	Leu	Ile	His	Cys	Ser	Gly	Glu	Met	Leu	Lys	Phe	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	
[2401]				195					200					205			
[2402]	Ala	Lys	Ser	Ile	Ala	Lys	Glu	Ser	Ala	Leu	Asn	Pro	Ser	Gln	Pro	Pro	
[2403]		210						215					220				
[2404]	Ser	Phe	Leu	Cys	Lys	Thr	Ala	Val	Pro	Ser	Lys	Glu	Ile	Gln	Asn	Tyr	
[2405]	225					230					235					240	
[2406]	Gly	Glu	Ile	Pro	Glu	Met	Ser	Val	Ser	Tyr	Glu	Lys	Glu	Val	Thr	Ala	
[2407]				245						250					255		
[2408]	Glu	Gly	Val	Glu	Arg	Pro	Glu	Ile	Val	Ser	Thr	Trp	Ser	Ser	Ala	Gly	
[2409]				260					265					270			
[2410]	Ile	Ser	Trp	Arg	Ser	Glu	Ala	Cys	Arg	Glu	Asn	Cys	Glu	Met	Pro	Asp	
[2411]				275					280					285			
[2412]	Trp	Glu	Gln	Ser	Ala	Glu	Ser	Leu	Gln	Pro	Val	Gln	Glu	Asp	Met	Ala	
[2413]		290						295					300				
[2414]	Leu	Asn	Glu	Val	Leu	Gln	Lys	Leu	Lys	His	Thr	Asn	Arg	Lys	Gln	Glu	
[2415]	305					310					315					320	
[2416]	Val	Arg	Ile	Gln	Glu	Leu	Gln	Cys	Ser	Asn	Leu	Tyr	Leu	Glu	Lys	Arg	
[2417]				325					330					335			

[2418]	Val	Lys	Glu	Leu	Gln	Met	Lys	Ile	Thr	Lys	Gln	Gln	Val	Phe	Ile	Asp
[2419]				340					345				350			
[2420]	Val	Ile	Asn	Lys	Leu	Lys	Glu	Asn	Val	Glu	Glu	Leu	Ile	Glu	Asp	Lys
[2421]			355					360					365			
[2422]	Tyr	Lys	Ile	Ile	Leu	Glu	Lys	Asn	Asp	Thr	Lys	Lys	Thr	Leu	Gln	Asn
[2423]		370					375					380				
[2424]	Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Ala	Asn	Thr	Gln	Lys	His	Leu	Gln	Glu	Ser	Arg
[2425]	385					390					395					400
[2426]	Asn	Asp	Lys	Glu	Met	Leu	Gln	Leu	Gln	Phe	Lys	Lys	Ile	Lys	Ala	Asn
[2427]				405					410						415	
[2428]	Tyr	Val	Cys	Leu	Gln	Glu	Arg	Tyr	Met	Thr	Glu	Met	Gln	Gln	Lys	Asn
[2429]			420						425					430		
[2430]	Lys	Ser	Val	Ser	Gln	Tyr	Leu	Glu	Met	Asp	Lys	Thr	Leu	Ser	Lys	Lys
[2431]			435						440					445		
[2432]	Glu	Glu	Glu	Val	Glu	Arg	Leu	Gln	Gln	Leu	Lys	Lys	Glu	Leu	Glu	Lys
[2433]		450					455					460				
[2434]	Ala	Thr	Ala	Ser	Ala	Leu	Asp	Leu	Leu	Lys	Arg	Glu	Lys	Glu	Ala	Gln
[2435]	465					470					475					480
[2436]	Glu	Gln	Glu	Phe	Leu	Ser	Leu	Gln	Glu	Glu	Phe	Gln	Lys	Leu	Glu	Lys
[2437]				485					490						495	
[2438]	Glu	Asn	Leu	Glu	Glu	Arg	Gln	Lys	Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Glu	Lys	Leu
[2439]			500						505					510		
[2440]	Leu	Thr	Gln	Val	Arg	Asn	Leu	Gln	Phe	Met	Ser	Glu	Asn	Glu	Arg	Thr
[2441]			515						520					525		
[2442]	Lys	Asn	Ile	Lys	Leu	Gln	Gln	Gln	Ile	Asn	Glu	Val	Lys	Asn	Glu	Asn
[2443]		530					535					540				
[2444]	Ala	Lys	Leu	Lys	Gln	Gln	Val	Ala	Arg	Ser	Glu	Glu	Gln	Asn	Tyr	Val
[2445]	545					550					555					560
[2446]	Pro	Lys	Phe	Glu	Thr	Ala	Gln	Leu	Lys	Asp	Gln	Leu	Glu	Glu	Val	Leu
[2447]				565					570					575		
[2448]	Lys	Ser	Asp	Ile	Thr	Lys	Asp	Thr	Lys	Thr	Thr	His	Ser	Asn	Leu	Leu
[2449]			580						585					590		
[2450]	Pro	Asp	Cys	Ser	Pro	Cys	Glu	Glu	Arg	Leu	Asn	Pro	Ala	Asp	Ile	Lys
[2451]			595					600					605			
[2452]	Arg	Ala	Ser	Gln	Leu	Ala	Ser	Lys	Met	His	Ser	Leu	Leu	Ala	Leu	Met
[2453]		610						615				620				
[2454]	Val	Gly	Leu	Leu	Thr	Cys	Gln	Asp	Ile	Ile	Asn	Ser	Asp	Ala	Glu	His
[2455]	625					630					635					640
[2456]	Phe	Lys	Glu	Ser	Glu	Lys	Val	Ser	Asp	Ile	Met	Leu	Gln	Lys	Leu	Lys

[2457]	645							650							655						
[2458]	Ser	Leu	His	Leu	Lys	Lys	Lys	Thr	Leu	Asp	Lys	Glu	Val	Ile	Asp	Cys					
[2459]	660							665							670						
[2460]	Asp	Ser	Asp	Glu	Ala	Lys	Ser	Ile	Arg	Asp	Val	Pro	Thr	Leu	Leu	Gly					
[2461]	675							680							685						
[2462]	Ala	Lys	Leu	Asp	Lys	Tyr	His	Ser	Leu	Asn	Glu	Glu	Leu	Asp	Phe	Leu					
[2463]	690							695							700						
[2464]	Val	Thr	Ser	Tyr	Glu	Glu	Ile	Ile	Glu	Cys	Ala	Asp	Gln	Arg	Leu	Ala					
[2465]	705							710							715					720	
[2466]	Ile	Ser	His	Ser	Gln	Ile	Ala	His	Leu	Glu	Glu	Arg	Asn	Lys	His	Leu					
[2467]	725							730							735						
[2468]	Glu	Asp	Leu	Ile	Arg	Lys	Pro	Arg	Glu	Lys	Ala	Arg	Lys	Pro	Arg	Ser					
[2469]	740							745							750						
[2470]	Lys	Ser	Leu	Glu	Asn	His	Pro	Lys	Ser	Met	Thr	Met	Met	Pro	Ala	Leu					
[2471]	755							760							765						
[2472]	Phe	Lys	Glu	Asn	Arg	Asn	Asp	Leu	Asp												
[2473]	770							775													
[2474]	<210> 156																				
[2475]	<211> 442																				
[2476]	<212> PRT																				
[2477]	<213> 人工序列																				
[2478]	<220>																				
[2479]	<223> FBX039 抗原																				
[2480]	<400> 156																				
[2481]	Met	Asp	Glu	Glu	Ser	Glu	Leu	Ile	Gln	Pro	Gln	Asp	Gln	Ser	Cys	Trp					
[2482]	1																				

[2496]	115	120	125
[2497]	Leu Ser Ile Gln Tyr Leu Glu Leu Asp Arg Leu Val Trp Arg Asn Ser		
[2498]	130	135	140
[2499]	Ile Arg Ser Ser Phe Ile Ser Ser Leu Ser Phe Phe Leu Lys Lys Met		
[2500]	145	150	155
[2501]	Gly Lys Arg Leu Asp Tyr Leu Asn Leu Lys Gly Ala Arg Leu Thr Val		
[2502]	165	170	175
[2503]	Glu Gln Gly Cys Gln Ile Leu Asp Ser Leu Ser Tyr Met Arg Asn Glu		
[2504]	180	185	190
[2505]	Asn Val Ile Ser Glu Leu Asn Ile Glu Asp Tyr Phe Ser His His Leu		
[2506]	195	200	205
[2507]	Ala Val Tyr Asn Ser Pro Gln Phe Lys Lys Thr Met Ser Thr Phe His		
[2508]	210	215	220
[2509]	Asn Leu Val Ser Leu Asn Leu Asn Tyr Asn Cys Ile Ser Asp Glu Leu		
[2510]	225	230	235
[2511]	Leu Glu Asn Leu Cys Glu Asn Ala Ser Thr Leu Arg Thr Ile Asn Ile		
[2512]	245	250	255
[2513]	Lys Cys His Val His Asp Pro His Gly Gln Val Ile Trp Gly Met Ser		
[2514]	260	265	270
[2515]	Trp Ala Lys Leu Ala Arg Gln Ala Thr Asn Leu Lys Val Asn Phe Phe		
[2516]	275	280	285
[2517]	Phe Glu Arg Ile Met Lys Tyr Glu Arg Leu Ala Arg Ile Leu Leu Gln		
[2518]	290	295	300
[2519]	Glu Ile Pro Ile Arg Ser Ile Ser Leu Arg Ser Cys Tyr Phe Ser Asp		
[2520]	305	310	315
[2521]	Pro Asp Cys Ser Met Arg Pro Thr Leu Ile Asp Leu Leu Pro Thr Phe		
[2522]	325	330	335
[2523]	Arg His Thr Leu Gln Lys Leu Thr Cys Glu Phe Asn Asn Asn His Glu		
[2524]	340	345	350
[2525]	Ser Leu Asp Glu Glu Leu His Leu Leu Ile Ile Ser Cys Arg Lys Leu		
[2526]	355	360	365
[2527]	Phe Tyr Phe Lys Ile Trp Ala Phe Leu Asp Val Ser Phe Val Glu Arg		
[2528]	370	375	380
[2529]	Ile Leu Lys Ser Gln Lys Glu Arg Gln Cys Ala Leu Arg Val Phe Lys		
[2530]	385	390	395
[2531]	Ala Arg Ile Tyr Thr Asn Arg Tyr Glu Thr Asn Glu Glu Asp Lys Thr		
[2532]	405	410	415
[2533]	Leu Gln Glu Ile Tyr Arg Lys Tyr Arg Lys Leu Ile Glu Ser Glu Leu		
[2534]	420	425	430

[2535]	Ser Tyr Phe Val Ile Val Tyr Ser Val Met
[2536]	435 440
[2537]	<210> 157
[2538]	<211> 318
[2539]	<212> PRT
[2540]	<213> 人工序列
[2541]	<220>
[2542]	<223> MAGE-A8
[2543]	<400> 157
[2544]	Met Leu Leu Gly Gln Lys Ser Gln Arg Tyr Lys Ala Glu Glu Gly Leu
[2545]	1 5 10 15
[2546]	Gln Ala Gln Gly Glu Ala Pro Gly Leu Met Asp Val Gln Ile Pro Thr
[2547]	20 25 30
[2548]	Ala Glu Glu Gln Lys Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Ile Met Gly
[2549]	35 40 45
[2550]	Thr Leu Glu Glu Val Thr Asp Ser Gly Ser Pro Ser Pro Pro Gln Ser
[2551]	50 55 60
[2552]	Pro Glu Gly Ala Ser Ser Ser Leu Thr Val Thr Asp Ser Thr Leu Trp
[2553]	65 70 75 80
[2554]	Ser Gln Ser Asp Glu Gly Ser Ser Ser Asn Glu Glu Glu Gly Pro Ser
[2555]	85 90 95
[2556]	Thr Ser Pro Asp Pro Ala His Leu Glu Ser Leu Phe Arg Glu Ala Leu
[2557]	100 105 110
[2558]	Asp Glu Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu Leu Arg Lys Tyr Gln
[2559]	115 120 125
[2560]	Ile Lys Glu Pro Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Glu Ser Val Ile Lys
[2561]	130 135 140
[2562]	Asn Tyr Lys Asn His Phe Pro Asp Ile Phe Ser Lys Ala Ser Glu Cys
[2563]	145 150 155 160
[2564]	Met Gln Val Ile Phe Gly Ile Asp Val Lys Glu Val Asp Pro Ala Gly
[2565]	165 170 175
[2566]	His Ser Tyr Ile Leu Val Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu
[2567]	180 185 190
[2568]	Leu Gly Asp Asp Gln Ser Thr Pro Lys Thr Gly Leu Leu Ile Ile Val
[2569]	195 200 205
[2570]	Leu Gly Met Ile Leu Met Glu Gly Ser Arg Ala Pro Glu Glu Ala Ile
[2571]	210 215 220
[2572]	Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gly Leu Tyr Asp Gly Arg Glu His Ser
[2573]	225 230 235 240

[2574]	Val Tyr Trp Lys Leu Arg Lys Leu Leu Thr Gln Glu Trp Val Gln Glu
[2575]	245 250 255
[2576]	Asn Tyr Leu Glu Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Ser Asp Pro Val Arg Tyr
[2577]	260 265 270
[2578]	Glu Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ala Glu Thr Ser Tyr Val Lys
[2579]	275 280 285
[2580]	Val Leu Glu His Val Val Arg Val Asn Ala Arg Val Arg Ile Ser Tyr
[2581]	290 295 300
[2582]	Pro Ser Leu His Glu Glu Ala Leu Gly Glu Glu Lys Gly Val
[2583]	305 310 315
[2584]	<210> 158
[2585]	<211> 314
[2586]	<212> PRT
[2587]	<213> 人工序列
[2588]	<220>
[2589]	<223> MAGE-A6 抗原
[2590]	<400> 158
[2591]	Met Pro Leu Glu Gln Arg Ser Gln His Cys Lys Pro Glu Glu Gly Leu
[2592]	1 5 10 15
[2593]	Glu Ala Arg Gly Glu Ala Leu Gly Leu Val Gly Ala Gln Ala Pro Ala
[2594]	20 25 30
[2595]	Thr Glu Glu Gln Glu Ala Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Val Glu Val
[2596]	35 40 45
[2597]	Thr Leu Gly Glu Val Pro Ala Ala Glu Ser Pro Asp Pro Pro Gln Ser
[2598]	50 55 60
[2599]	Pro Gln Gly Ala Ser Ser Leu Pro Thr Thr Met Asn Tyr Pro Leu Trp
[2600]	65 70 75 80
[2601]	Ser Gln Ser Tyr Glu Asp Ser Ser Asn Gln Glu Glu Glu Gly Pro Ser
[2602]	85 90 95
[2603]	Thr Phe Pro Asp Leu Glu Ser Glu Phe Gln Ala Ala Leu Ser Arg Lys
[2604]	100 105 110
[2605]	Val Ala Lys Leu Val His Phe Leu Leu Leu Lys Tyr Arg Ala Arg Glu
[2606]	115 120 125
[2607]	Pro Val Thr Lys Ala Glu Met Leu Gly Ser Val Val Gly Asn Trp Gln
[2608]	130 135 140
[2609]	Tyr Phe Phe Pro Val Ile Phe Ser Lys Ala Ser Asp Ser Leu Gln Leu
[2610]	145 150 155 160
[2611]	Val Phe Gly Ile Glu Leu Met Glu Val Asp Pro Ile Gly His Val Tyr
[2612]	165 170 175

[2613]	Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr Asp Gly Leu Leu Gly Asp		
[2614]	180	185	190
[2615]	Asn Gln Ile Met Pro Lys Thr Gly Phe Leu Ile Ile Ile Leu Ala Ile		
[2616]	195	200	205
[2617]	Ile Ala Lys Glu Gly Asp Cys Ala Pro Glu Glu Lys Ile Trp Glu Glu		
[2618]	210	215	220
[2619]	Leu Ser Val Leu Glu Val Phe Glu Gly Arg Glu Asp Ser Ile Phe Gly		
[2620]	225	230	235 240
[2621]	Asp Pro Lys Lys Leu Leu Thr Gln Tyr Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu		
[2622]	245	250	255
[2623]	Glu Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe Leu		
[2624]	260	265	270
[2625]	Trp Gly Pro Arg Ala Leu Ile Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His		
[2626]	275	280	285
[2627]	His Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro Arg Ile Ser Tyr Pro Leu Leu		
[2628]	290	295	300
[2629]	His Glu Trp Ala Leu Arg Glu Gly Glu Glu		
[2630]	305	310	
[2631]	<210> 159		
[2632]	<211> 16		
[2633]	<212> PRT		
[2634]	<213> 人工序列		
[2635]	<220>		
[2636]	<223> 额外肽 1		
[2637]	<400> 159		
[2638]	Met Met Asn Leu Met Gln Pro Lys Thr Gln Gln Thr Tyr Thr Tyr Asp		
[2639]	1	5	10 15
[2640]	<210> 160		
[2641]	<211> 21		
[2642]	<212> PRT		
[2643]	<213> 人工序列		
[2644]	<220>		
[2645]	<223> 额外肽 2		
[2646]	<400> 160		
[2647]	Gly Arg Gly Ser Thr Thr Thr Asn Tyr Leu Leu Asp Arg Asp Asp Tyr		
[2648]	1	5	10 15
[2649]	Arg Asn Thr Ser Asp		
[2650]	20		
[2651]	<210> 161		

[2652]	<211>	22
[2653]	<212>	PRT
[2654]	<213>	人工序列
[2655]	<220>	
[2656]	<223>	额外肽 3
[2657]	<400>	161
[2658]	Leu Lys Lys Gly Ala Ala Asp Gly Gly Lys Leu Asp Gly Asn Ala Lys	
[2659]	1	5 10 15
[2660]	Leu Asn Arg Ser Leu Lys	
[2661]		20
[2662]	<210>	162
[2663]	<211>	22
[2664]	<212>	PRT
[2665]	<213>	人工序列
[2666]	<220>	
[2667]	<223>	额外肽 4
[2668]	<400>	162
[2669]	Phe Pro Pro Lys Asp Asp His Thr Leu Lys Phe Leu Tyr Asp Asp Asn	
[2670]	1	5 10 15
[2671]	Gln Arg Pro Tyr Pro Pro	
[2672]		20
[2673]	<210>	163
[2674]	<211>	21
[2675]	<212>	PRT
[2676]	<213>	人工序列
[2677]	<220>	
[2678]	<223>	额外肽 5
[2679]	<400>	163
[2680]	Arg Tyr Arg Lys Pro Asp Tyr Thr Leu Asp Asp Gly His Gly Leu Leu	
[2681]	1	5 10 15
[2682]	Arg Phe Lys Ser Thr	
[2683]		20
[2684]	<210>	164
[2685]	<211>	18
[2686]	<212>	PRT
[2687]	<213>	人工序列
[2688]	<220>	
[2689]	<223>	额外肽 6
[2690]	<400>	164

[2691]	Gln Arg Pro Pro Phe Ser Gln Leu His Arg Phe Leu Ala Asp Ala Leu
[2692]	1 5 10 15
[2693]	Asn Thr
[2694]	<210> 165
[2695]	<211> 25
[2696]	<212> PRT
[2697]	<213> 人工序列
[2698]	<220>
[2699]	<223> 额外肽 7
[2700]	<400> 165
[2701]	Ala Leu Asp Gln Cys Lys Thr Ser Cys Ala Leu Met Gln Gln His Tyr
[2702]	1 5 10 15
[2703]	Asp Gln Thr Ser Cys Phe Ser Ser Pro
[2704]	20 25
[2705]	<210> 166
[2706]	<211> 25
[2707]	<212> PRT
[2708]	<213> 人工序列
[2709]	<220>
[2710]	<223> 额外肽 8
[2711]	<400> 166
[2712]	Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg
[2713]	1 5 10 15
[2714]	Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro
[2715]	20 25
[2716]	<210> 167
[2717]	<211> 9
[2718]	<212> PRT
[2719]	<213> 人工序列
[2720]	<220>
[2721]	<223> 额外肽 9
[2722]	<400> 167
[2723]	Tyr Leu Glu Pro Gly Pro Val Thr Ala
[2724]	1 5
[2725]	<210> 168
[2726]	<211> 21
[2727]	<212> PRT
[2728]	<213> 人工序列
[2729]	<220>

[2730]	<223> 额外肽 10
[2731]	<400> 168
[2732]	Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr
[2733]	1 5 10 15
[2734]	Val Leu Thr Val Val
[2735]	20
[2736]	<210> 169
[2737]	<211> 9
[2738]	<212> PRT
[2739]	<213> 人工序列
[2740]	<220>
[2741]	<223> 额外肽 11
[2742]	<400> 169
[2743]	Ser Ser Lys Ala Leu Gln Arg Pro Val
[2744]	1 5
[2745]	<210> 170
[2746]	<211> 9
[2747]	<212> PRT
[2748]	<213> 人工序列
[2749]	<220>
[2750]	<223> 额外肽 12
[2751]	<400> 170
[2752]	Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
[2753]	1 5
[2754]	<210> 171
[2755]	<211> 9
[2756]	<212> PRT
[2757]	<213> 人工序列
[2758]	<220>
[2759]	<223> 额外肽 13
[2760]	<400> 171
[2761]	Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
[2762]	1 5
[2763]	<210> 172
[2764]	<211> 9
[2765]	<212> PRT
[2766]	<213> 人工序列
[2767]	<220>
[2768]	<223> 9mer T细胞表位 41

[2769] <400> 172
[2770] Phe Val Ala Ser Ile Asn Leu Thr Leu
[2771] 1 5
[2772] <210> 173
[2773] <211> 9
[2774] <212> PRT
[2775] <213> 人工序列
[2776] <220>
[2777] <223> 9mer T细胞表位 42
[2778] <400> 173
[2779] Phe Tyr Asp Pro Thr Ser Ala Met Val
[2780] 1 5
[2781] <210> 174
[2782] <211> 9
[2783] <212> PRT
[2784] <213> 人工序列
[2785] <220>
[2786] <223> 9mer T细胞表位 43
[2787] <400> 174
[2788] Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu
[2789] 1 5
[2790] <210> 175
[2791] <211> 9
[2792] <212> PRT
[2793] <213> 人工序列
[2794] <220>
[2795] <223> 9mer T细胞表位 45
[2796] <400> 175
[2797] His Ala Phe Asp Gly Thr Ile Leu Phe
[2798] 1 5
[2799] <210> 176
[2800] <211> 9
[2801] <212> PRT
[2802] <213> 人工序列
[2803] <220>
[2804] <223> 9mer T细胞表位 46
[2805] <400> 176
[2806] Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile Val
[2807] 1 5

[2808]	<210> 177
[2809]	<211> 9
[2810]	<212> PRT
[2811]	<213> 人工序列
[2812]	<220>
[2813]	<223> 9mer T细胞表位 47
[2814]	<400> 177
[2815]	Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu
[2816]	1 5
[2817]	<210> 178
[2818]	<211> 9
[2819]	<212> PRT
[2820]	<213> 人工序列
[2821]	<220>
[2822]	<223> 9mer T细胞表位 48
[2823]	<400> 178
[2824]	Tyr Thr Leu Asp Asp Leu Tyr Pro Met
[2825]	1 5
[2826]	<210> 179
[2827]	<211> 9
[2828]	<212> PRT
[2829]	<213> 人工序列
[2830]	<220>
[2831]	<223> 9mer T细胞表位 49
[2832]	<400> 179
[2833]	Asn Ala Tyr His Met Ser Ser Thr Met
[2834]	1 5
[2835]	<210> 180
[2836]	<211> 9
[2837]	<212> PRT
[2838]	<213> 人工序列
[2839]	<220>
[2840]	<223> 9mer T细胞表位 50
[2841]	<400> 180
[2842]	Val Gln Phe Glu Lys Val Ser Ala Leu
[2843]	1 5
[2844]	<210> 181
[2845]	<211> 9
[2846]	<212> PRT

- [2847] <213> 人工序列
[2848] <220>
[2849] <223> 9mer T细胞表位 51
[2850] <400> 181
[2851] Arg Thr Ser Tyr Leu His Ser Pro Phe
[2852] 1 5
[2853] <210> 182
[2854] <211> 9
[2855] <212> PRT
[2856] <213> 人工序列
[2857] <220>
[2858] <223> 9mer T细胞表位 52
[2859] <400> 182
[2860] Phe Gln Trp Arg Ile Thr His Ser Phe
[2861] 1 5
[2862] <210> 183
[2863] <211> 9
[2864] <212> PRT
[2865] <213> 人工序列
[2866] <220>
[2867] <223> 9mer T细胞表位 53
[2868] <400> 183
[2869] Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu
[2870] 1 5
[2871] <210> 184
[2872] <211> 9
[2873] <212> PRT
[2874] <213> 人工序列
[2875] <220>
[2876] <223> 9mer T细胞表位 54
[2877] <400> 184
[2878] Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val
[2879] 1 5
[2880] <210> 185
[2881] <211> 9
[2882] <212> PRT
[2883] <213> 人工序列
[2884] <220>
[2885] <223> 9mer T细胞表位 55

[2886]	<400> 185
[2887]	Arg Leu Leu Ser Ser Thr Leu Ser Leu
[2888]	1 5
[2889]	<210> 186
[2890]	<211> 9
[2891]	<212> PRT
[2892]	<213> 人工序列
[2893]	<220>
[2894]	<223> 9mer T细胞表位 56
[2895]	<400> 186
[2896]	Tyr Thr Phe Glu Gly Ala Arg Tyr Tyr
[2897]	1 5
[2898]	<210> 187
[2899]	<211> 9
[2900]	<212> PRT
[2901]	<213> 人工序列
[2902]	<220>
[2903]	<223> 9mer T细胞表位 57
[2904]	<400> 187
[2905]	Lys Ala Met Ala Arg Leu Gln Glu Leu
[2906]	1 5
[2907]	<210> 188
[2908]	<211> 10
[2909]	<212> PRT
[2910]	<213> 人工序列
[2911]	<220>
[2912]	<223> 9mer T细胞表位 58
[2913]	<400> 188
[2914]	Phe Val Ala Ser Ile Asn Glu Gly Met Thr
[2915]	1 5 10
[2916]	<210> 189
[2917]	<211> 9
[2918]	<212> PRT
[2919]	<213> 人工序列
[2920]	<220>
[2921]	<223> 9mer T细胞表位 59
[2922]	<400> 189
[2923]	Tyr Ala Val His Pro Met Ser Pro Val
[2924]	1 5

[2925]	<210>	190
[2926]	<211>	9
[2927]	<212>	PRT
[2928]	<213>	人工序列
[2929]	<220>	
[2930]	<223>	9mer T细胞表位 60
[2931]	<400>	190
[2932]	Met Gln Met Phe Gly Leu Gly Ala Ile	
[2933]	1	5
[2934]	<210>	191
[2935]	<211>	9
[2936]	<212>	PRT
[2937]	<213>	人工序列
[2938]	<220>	
[2939]	<223>	9mer T细胞表位 61
[2940]	<400>	191
[2941]	Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe	
[2942]	1	5
[2943]	<210>	192
[2944]	<211>	9
[2945]	<212>	PRT
[2946]	<213>	人工序列
[2947]	<220>	
[2948]	<223>	9mer T细胞表位 62
[2949]	<400>	192
[2950]	His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu	
[2951]	1	5
[2952]	<210>	193
[2953]	<211>	9
[2954]	<212>	PRT
[2955]	<213>	人工序列
[2956]	<220>	
[2957]	<223>	9mer T细胞表位 63
[2958]	<400>	193
[2959]	Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met	
[2960]	1	5
[2961]	<210>	194
[2962]	<211>	9
[2963]	<212>	PRT

[2964]	<213>	人工序列
[2965]	<220>	
[2966]	<223>	9mer T细胞表位 64
[2967]	<400>	194
[2968]	Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met	
[2969]	1	5
[2970]	<210>	195
[2971]	<211>	15
[2972]	<212>	PRT
[2973]	<213>	人工序列
[2974]	<220>	
[2975]	<223>	15mer T细胞表位 41
[2976]	<400>	195
[2977]	Phe Val Ala Ser Ile Asn Leu Thr Leu Thr Lys Trp Tyr Ser Arg	
[2978]	1	5 10 15
[2979]	<210>	196
[2980]	<211>	15
[2981]	<212>	PRT
[2982]	<213>	人工序列
[2983]	<220>	
[2984]	<223>	15mer T细胞表位 42
[2985]	<400>	196
[2986]	Arg Asn Phe Tyr Asp Pro Thr Ser Ala Met Val Leu Gln Gln His	
[2987]	1	5 10 15
[2988]	<210>	197
[2989]	<211>	15
[2990]	<212>	PRT
[2991]	<213>	人工序列
[2992]	<220>	
[2993]	<223>	15mer T细胞表位 43
[2994]	<400>	197
[2995]	Val Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg Leu	
[2996]	1	5 10 15
[2997]	<210>	198
[2998]	<211>	15
[2999]	<212>	PRT
[3000]	<213>	人工序列
[3001]	<220>	
[3002]	<223>	15mer T细胞表位 44

[3003]	<400> 198
[3004]	Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu
[3005]	1 5 10 15
[3006]	<210> 199
[3007]	<211> 15
[3008]	<212> PRT
[3009]	<213> 人工序列
[3010]	<220>
[3011]	<223> 15mer T细胞表位 46
[3012]	<400> 199
[3013]	Val Cys Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His
[3014]	1 5 10 15
[3015]	<210> 200
[3016]	<211> 15
[3017]	<212> PRT
[3018]	<213> 人工序列
[3019]	<220>
[3020]	<223> 15mer T细胞表位 47
[3021]	<400> 200
[3022]	His Ala Phe Asp Gly Thr Ile Leu Phe Leu Pro Lys Arg Leu Gln
[3023]	1 5 10 15
[3024]	<210> 201
[3025]	<211> 15
[3026]	<212> PRT
[3027]	<213> 人工序列
[3028]	<220>
[3029]	<223> 15mer T细胞表位 48
[3030]	<400> 201
[3031]	Ser Asp Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser
[3032]	1 5 10 15
[3033]	<210> 202
[3034]	<211> 15
[3035]	<212> PRT
[3036]	<213> 人工序列
[3037]	<220>
[3038]	<223> 15mer T细胞表位 49
[3039]	<400> 202
[3040]	Lys Leu Gly Phe Ser Phe Val Arg Ile Thr Ala Leu Met Val Ser
[3041]	1 5 10 15

[3042]	<210>	203
[3043]	<211>	15
[3044]	<212>	PRT
[3045]	<213>	人工序列
[3046]	<220>	
[3047]	<223>	15mer T细胞表位 50
[3048]	<400>	203
[3049]	Tyr Ser Arg Val Val Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile Val Asp	
[3050]	1	5 10 15
[3051]	<210>	204
[3052]	<211>	15
[3053]	<212>	PRT
[3054]	<213>	人工序列
[3055]	<220>	
[3056]	<223>	15mer T细胞表位 51
[3057]	<400>	204
[3058]	Gly Phe Thr Thr Ser Ile Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu	
[3059]	1	5 10 15
[3060]	<210>	205
[3061]	<211>	15
[3062]	<212>	PRT
[3063]	<213>	人工序列
[3064]	<220>	
[3065]	<223>	15mer T细胞表位 52
[3066]	<400>	205
[3067]	Leu Arg Tyr Arg Tyr Thr Leu Asp Asp Leu Tyr Pro Met Met Asn	
[3068]	1	5 10 15
[3069]	<210>	206
[3070]	<211>	15
[3071]	<212>	PRT
[3072]	<213>	人工序列
[3073]	<220>	
[3074]	<223>	15mer T细胞表位 53
[3075]	<400>	206
[3076]	Tyr Ser Ser Asn Ala Tyr His Met Ser Ser Thr Met Lys Pro Asn	
[3077]	1	5 10 15
[3078]	<210>	207
[3079]	<211>	15
[3080]	<212>	PRT

[3081]	<213>	人工序列
[3082]	<220>	
[3083]	<223>	15mer T细胞表位 54
[3084]	<400>	207
[3085]	Leu Gln Lys Val Gln Phe Glu Lys Val Ser Ala Leu Ala Asp Leu	
[3086]	1	5 10 15
[3087]	<210>	208
[3088]	<211>	15
[3089]	<212>	PRT
[3090]	<213>	人工序列
[3091]	<220>	
[3092]	<223>	15mer T细胞表位 55
[3093]	<400>	208
[3094]	Asn Arg Thr Ser Tyr Leu His Ser Pro Phe Ser Thr Gly Arg Ser	
[3095]	1	5 10 15
[3096]	<210>	209
[3097]	<211>	15
[3098]	<212>	PRT
[3099]	<213>	人工序列
[3100]	<220>	
[3101]	<223>	15mer T细胞表位 56
[3102]	<400>	209
[3103]	Leu Asp Ser Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu Cys Ile Ala	
[3104]	1	5 10 15
[3105]	<210>	210
[3106]	<211>	15
[3107]	<212>	PRT
[3108]	<213>	人工序列
[3109]	<220>	
[3110]	<223>	15mer T细胞表位 57
[3111]	<400>	210
[3112]	Asn Ser Pro Leu Pro Phe Gln Trp Arg Ile Thr His Ser Phe Arg	
[3113]	1	5 10 15
[3114]	<210>	211
[3115]	<211>	15
[3116]	<212>	PRT
[3117]	<213>	人工序列
[3118]	<220>	
[3119]	<223>	15mer T细胞表位 58

[3120]	<400> 211
[3121]	Ala Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu Leu Glu Lys Arg Glu
[3122]	1 5 10 15
[3123]	<210> 212
[3124]	<211> 15
[3125]	<212> PRT
[3126]	<213> 人工序列
[3127]	<220>
[3128]	<223> 15mer T细胞表位 59
[3129]	<400> 212
[3130]	Asp Leu Ser Phe Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val Ile Gln
[3131]	1 5 10 15
[3132]	<210> 213
[3133]	<211> 15
[3134]	<212> PRT
[3135]	<213> 人工序列
[3136]	<220>
[3137]	<223> 15mer T细胞表位 60
[3138]	<400> 213
[3139]	Gln Asp Gly Arg Leu Leu Ser Ser Thr Leu Ser Leu Ser Ser Asn
[3140]	1 5 10 15
[3141]	<210> 214
[3142]	<211> 15
[3143]	<212> PRT
[3144]	<213> 人工序列
[3145]	<220>
[3146]	<223> 15mer T细胞表位 61
[3147]	<400> 214
[3148]	Trp Glu Glu Ala Tyr Thr Phe Glu Gly Ala Arg Tyr Tyr Ile Asn
[3149]	1 5 10 15
[3150]	<210> 215
[3151]	<211> 15
[3152]	<212> PRT
[3153]	<213> 人工序列
[3154]	<220>
[3155]	<223> 15mer T细胞表位 62
[3156]	<400> 215
[3157]	Glu Lys Ala Met Ala Arg Leu Gln Glu Leu Leu Thr Val Ser Glu
[3158]	1 5 10 15

152

[3198]	<213>	人工序列
[3199]	<220>	
[3200]	<223>	15mer T细胞表位 67
[3201]	<400>	220
[3202]	Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu Gln Lys	
[3203]	1	5 10 15
[3204]	<210>	221
[3205]	<211>	15
[3206]	<212>	PRT
[3207]	<213>	人工序列
[3208]	<220>	
[3209]	<223>	15mer T细胞表位 68
[3210]	<400>	221
[3211]	Gln Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser	
[3212]	1	5 10 15
[3213]	<210>	222
[3214]	<211>	15
[3215]	<212>	PRT
[3216]	<213>	人工序列
[3217]	<220>	
[3218]	<223>	15mer T细胞表位 69
[3219]	<400>	222
[3220]	Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser Glu Asn Ala	
[3221]	1	5 10 15
[3222]	<210>	223
[3223]	<211>	15
[3224]	<212>	PRT
[3225]	<213>	人工序列
[3226]	<220>	
[3227]	<223>	15mer T细胞表位 70
[3228]	<400>	223
[3229]	Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser	
[3230]	1	5 10 15
[3231]	<210>	224
[3232]	<211>	15
[3233]	<212>	PRT
[3234]	<213>	人工序列
[3235]	<220>	
[3236]	<223>	15mer T细胞表位 71

[3237]	<400> 224
[3238]	Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val Ala Glu Leu Val
[3239]	1 5 10 15
[3240]	<210> 225
[3241]	<211> 15
[3242]	<212> PRT
[3243]	<213> 人工序列
[3244]	<220>
[3245]	<223> 15mer T细胞表位 72
[3246]	<400> 225
[3247]	His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr
[3248]	1 5 10 15
[3249]	<210> 226
[3250]	<211> 15
[3251]	<212> PRT
[3252]	<213> 人工序列
[3253]	<220>
[3254]	<223> 15mer T细胞表位 73
[3255]	<400> 226
[3256]	Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Thr Cys Leu
[3257]	1 5 10 15
[3258]	<210> 227
[3259]	<211> 15
[3260]	<212> PRT
[3261]	<213> 人工序列
[3262]	<220>
[3263]	<223> 15mer T细胞表位 74
[3264]	<400> 227
[3265]	Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr Asp
[3266]	1 5 10 15
[3267]	<210> 228
[3268]	<211> 15
[3269]	<212> PRT
[3270]	<213> 人工序列
[3271]	<220>
[3272]	<223> 15mer T细胞表位 75
[3273]	<400> 228
[3274]	Thr Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr
[3275]	1 5 10 15

[3276]	<210>	229		
[3277]	<211>	15		
[3278]	<212>	PRT		
[3279]	<213>	人工序列		
[3280]	<220>			
[3281]	<223>	15mer T细胞表位	76	
[3282]	<400>	229		
[3283]	Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu Ser Asp Glu Gly Ser Gly			
[3284]	1	5	10	15
[3285]	<210>	230		
[3286]	<211>	15		
[3287]	<212>	PRT		
[3288]	<213>	人工序列		
[3289]	<220>			
[3290]	<223>	15mer T细胞表位	77	
[3291]	<400>	230		
[3292]	Glu Ser Phe Ser Pro Thr Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu			
[3293]	1	5	10	15
[3294]	<210>	231		
[3295]	<211>	15		
[3296]	<212>	PRT		
[3297]	<213>	人工序列		
[3298]	<220>			
[3299]	<223>	15mer T细胞表位	78	
[3300]	<400>	231		
[3301]	Lys Pro Ser Ala Phe Glu Pro Ala Thr Glu Met Gln Lys Ser Val			
[3302]	1	5	10	15
[3303]	<210>	232		
[3304]	<211>	15		
[3305]	<212>	PRT		
[3306]	<213>	人工序列		
[3307]	<220>			
[3308]	<223>	15mer T细胞表位	79	
[3309]	<400>	232		
[3310]	Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro			
[3311]	1	5	10	15
[3312]	<210>	233		
[3313]	<211>	15		
[3314]	<212>	PRT		

- [3315] <213> 人工序列
[3316] <220>
[3317] <223> 15mer T细胞表位 80
[3318] <400> 233
[3319] Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu
[3320] 1 5 10 15
[3321] <210> 234
[3322] <211> 9
[3323] <212> PRT
[3324] <213> 人工序列
[3325] <220>
[3326] <223> 9mer T细胞表位 65
[3327] <400> 234
[3328] Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu
[3329] 1 5
[3330] <210> 235
[3331] <211> 9
[3332] <212> PRT
[3333] <213> 人工序列
[3334] <220>
[3335] <223> 9mer T细胞表位 66
[3336] <400> 235
[3337] Leu Leu Ala Ala Ala Thr Ala Thr Phe
[3338] 1 5
[3339] <210> 236
[3340] <211> 9
[3341] <212> PRT
[3342] <213> 人工序列
[3343] <220>
[3344] <223> 9mer T细胞表位 67
[3345] <400> 236
[3346] Phe Thr Val Cys Asn Ser His Val Leu
[3347] 1 5
[3348] <210> 237
[3349] <211> 9
[3350] <212> PRT
[3351] <213> 人工序列
[3352] <220>
[3353] <223> 9mer T细胞表位 68

- [3354] <400> 237
[3355] Leu Ala Leu Pro Leu Pro Leu Ser Leu
[3356] 1 5
[3357] <210> 238
[3358] <211> 9
[3359] <212> PRT
[3360] <213> 人工序列
[3361] <220>
[3362] <223> 9mer T细胞表位 69
[3363] <400> 238
[3364] Arg Thr Leu Leu Leu Ala Leu Pro Leu
[3365] 1 5
[3366] <210> 239
[3367] <211> 9
[3368] <212> PRT
[3369] <213> 人工序列
[3370] <220>
[3371] <223> 9mer T细胞表位 70
[3372] <400> 239
[3373] Phe Ile Ile Val Val Phe Val Tyr Leu
[3374] 1 5
[3375] <210> 240
[3376] <211> 9
[3377] <212> PRT
[3378] <213> 人工序列
[3379] <220>
[3380] <223> 9mer T细胞表位 71
[3381] <400> 240
[3382] Leu Ala Ser Lys Met His Ser Leu Leu
[3383] 1 5
[3384] <210> 241
[3385] <211> 9
[3386] <212> PRT
[3387] <213> 人工序列
[3388] <220>
[3389] <223> 9mer T细胞表位 72
[3390] <400> 241
[3391] Ser Ser Phe Ile Ser Ser Leu Ser Phe
[3392] 1 5

[3393]	<210> 242
[3394]	<211> 9
[3395]	<212> PRT
[3396]	<213> 人工序列
[3397]	<220>
[3398]	<223> 9mer T细胞表位 73
[3399]	<400> 242
[3400]	Ser Thr Asn Ala Leu Ile Gln Pro Val
[3401]	1 5
[3402]	<210> 243
[3403]	<211> 9
[3404]	<212> PRT
[3405]	<213> 人工序列
[3406]	<220>
[3407]	<223> 9mer T细胞表位 74
[3408]	<400> 243
[3409]	Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe
[3410]	1 5
[3411]	<210> 244
[3412]	<211> 9
[3413]	<212> PRT
[3414]	<213> 人工序列
[3415]	<220>
[3416]	<223> 9mer T细胞表位 75
[3417]	<400> 244
[3418]	Arg Gln Phe Glu Thr Val Cys Lys Phe
[3419]	1 5
[3420]	<210> 245
[3421]	<211> 9
[3422]	<212> PRT
[3423]	<213> 人工序列
[3424]	<220>
[3425]	<223> 9mer T细胞表位 76
[3426]	<400> 245
[3427]	Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu Ser Tyr
[3428]	1 5
[3429]	<210> 246
[3430]	<211> 9
[3431]	<212> PRT

- [3432] <213> 人工序列
[3433] <220>
[3434] <223> 9mer T细胞表位 77
[3435] <400> 246
[3436] Phe Val Gln Glu Asn Tyr Leu Glu Tyr
[3437] 1 5
[3438] <210> 247
[3439] <211> 9
[3440] <212> PRT
[3441] <213> 人工序列
[3442] <220>
[3443] <223> 9mer T细胞表位 78
[3444] <400> 247
[3445] Ala Ser Ser Ser Ser Thr Leu Ile Met
[3446] 1 5
[3447] <210> 248
[3448] <211> 9
[3449] <212> PRT
[3450] <213> 人工序列
[3451] <220>
[3452] <223> 9mer T细胞表位 79
[3453] <400> 248
[3454] Tyr Ile Phe Ala Thr Cys Leu Gly Leu
[3455] 1 5
[3456] <210> 249
[3457] <211> 9
[3458] <212> PRT
[3459] <213> 人工序列
[3460] <220>
[3461] <223> 9mer T细胞表位 80
[3462] <400> 249
[3463] Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu
[3464] 1 5
[3465] <210> 250
[3466] <211> 9
[3467] <212> PRT
[3468] <213> 人工序列
[3469] <220>
[3470] <223> 9mer T细胞表位 81

[3471]	<400> 250
[3472]	Ile Ser Thr Phe Lys Asn Trp Pro Phe
[3473]	1 5
[3474]	<210> 251
[3475]	<211> 15
[3476]	<212> PRT
[3477]	<213> 人工序列
[3478]	<220>
[3479]	<223> 15mer T细胞表位 81
[3480]	<400> 251
[3481]	Val Cys Ser Met Glu Gly Thr Trp Tyr Leu Val Gly Leu Val Ser
[3482]	1 5 10 15
[3483]	<210> 252
[3484]	<211> 15
[3485]	<212> PRT
[3486]	<213> 人工序列
[3487]	<220>
[3488]	<223> 15mer T细胞表位 82
[3489]	<400> 252
[3490]	Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg Asp Pro Glu Ala
[3491]	1 5 10 15
[3492]	<210> 253
[3493]	<211> 15
[3494]	<212> PRT
[3495]	<213> 人工序列
[3496]	<220>
[3497]	<223> 15mer T细胞表位 83
[3498]	<400> 253
[3499]	Tyr Arg Ser Cys Gly Phe Ser Tyr Glu Gln Asp Pro Thr Leu Arg
[3500]	1 5 10 15
[3501]	<210> 254
[3502]	<211> 15
[3503]	<212> PRT
[3504]	<213> 人工序列
[3505]	<220>
[3506]	<223> 15mer T细胞表位 84
[3507]	<400> 254
[3508]	Leu Leu Ala Ala Ala Thr Ala Thr Phe Ala Ala Ala Gln Glu Glu
[3509]	1 5 10 15

161

- [3549] <213> 人工序列
- [3550] <220>
- [3551] <223> 15mer T细胞表位 89
- [3552] <400> 259
- [3553] Gln Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser
- [3554] 1 5 10 15
- [3555] <210> 260
- [3556] <211> 15
- [3557] <212> PRT
- [3558] <213> 人工序列
- [3559] <220>
- [3560] <223> 15mer T细胞表位 90
- [3561] <400> 260
- [3562] Ser Arg Thr Leu Leu Leu Ala Leu Pro Leu Pro Leu Ser Leu Leu
- [3563] 1 5 10 15
- [3564] <210> 261
- [3565] <211> 15
- [3566] <212> PRT
- [3567] <213> 人工序列
- [3568] <220>
- [3569] <223> 15mer T细胞表位 91
- [3570] <400> 261
- [3571] Phe Ile Ile Val Val Phe Val Tyr Leu Thr Val Glu Asn Lys Ser
- [3572] 1 5 10 15
- [3573] <210> 262
- [3574] <211> 15
- [3575] <212> PRT
- [3576] <213> 人工序列
- [3577] <220>
- [3578] <223> 15mer T细胞表位 92
- [3579] <400> 262
- [3580] Arg Asn Ser Ile Arg Ser Ser Phe Ile Ser Ser Leu Ser Phe Phe
- [3581] 1 5 10 15
- [3582] <210> 263
- [3583] <211> 15
- [3584] <212> PRT
- [3585] <213> 人工序列
- [3586] <220>
- [3587] <223> 15mer T细胞表位 93

[3588]	<400> 263
[3589]	Asn Ile Glu Asn Tyr Ser Thr Asn Ala Leu Ile Gln Pro Val Asp
[3590]	1 5 10 15
[3591]	<210> 264
[3592]	<211> 15
[3593]	<212> PRT
[3594]	<213> 人工序列
[3595]	<220>
[3596]	<223> 15mer T细胞表位 94
[3597]	<400> 264
[3598]	Met Gly Ala Pro Thr Leu Pro Pro Ala Trp Gln Pro Phe Leu Lys
[3599]	1 5 10 15
[3600]	<210> 265
[3601]	<211> 15
[3602]	<212> PRT
[3603]	<213> 人工序列
[3604]	<220>
[3605]	<223> 15mer T细胞表位 95
[3606]	<400> 265
[3607]	Arg Gln Phe Glu Thr Val Cys Lys Phe His Trp Val Glu Ala Phe
[3608]	1 5 10 15
[3609]	<210> 266
[3610]	<211> 15
[3611]	<212> PRT
[3612]	<213> 人工序列
[3613]	<220>
[3614]	<223> 15mer T细胞表位 96
[3615]	<400> 266
[3616]	Pro Glu Glu Ala Ile Trp Glu Ala Leu Ser Val Met Gly Leu Tyr
[3617]	1 5 10 15
[3618]	<210> 267
[3619]	<211> 15
[3620]	<212> PRT
[3621]	<213> 人工序列
[3622]	<220>
[3623]	<223> 15mer T细胞表位 97
[3624]	<400> 267
[3625]	Glu Lys Val Ala Glu Leu Val Arg Phe Leu Leu Arg Lys Tyr Gln
[3626]	1 5 10 15

- [3666] <213> 人工序列
[3667] <220>
[3668] <223> 9mer T细胞表位 82
[3669] <400> 272
[3670] Met Met Met Ser Ile Ala Thr Lys Ile
[3671] 1 5
[3672] <210> 273
[3673] <211> 9
[3674] <212> PRT
[3675] <213> 人工序列
[3676] <220>
[3677] <223> 9mer T细胞表位 83
[3678] <400> 273
[3679] Lys Ala Phe Asp Gly Ala Ile Leu Phe
[3680] 1 5
[3681] <210> 274
[3682] <211> 9
[3683] <212> PRT
[3684] <213> 人工序列
[3685] <220>
[3686] <223> 9mer T细胞表位 84
[3687] <400> 274
[3688] Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
[3689] 1 5
[3690] <210> 275
[3691] <211> 9
[3692] <212> PRT
[3693] <213> 人工序列
[3694] <220>
[3695] <223> 9mer T细胞表位 85
[3696] <400> 275
[3697] Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu
[3698] 1 5
[3699] <210> 276
[3700] <211> 9
[3701] <212> PRT
[3702] <213> 人工序列
[3703] <220>
[3704] <223> 9mer T细胞表位 86

[3705] <400> 276
[3706] Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe
[3707] 1 5
[3708] <210> 277
[3709] <211> 9
[3710] <212> PRT
[3711] <213> 人工序列
[3712] <220>
[3713] <223> 9mer T细胞表位 87
[3714] <400> 277
[3715] Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu
[3716] 1 5
[3717] <210> 278
[3718] <211> 9
[3719] <212> PRT
[3720] <213> 人工序列
[3721] <220>
[3722] <223> 9mer T细胞表位 88
[3723] <400> 278
[3724] Met Ile Met Glu Asn Ile Gln Glu Leu
[3725] 1 5
[3726] <210> 279
[3727] <211> 9
[3728] <212> PRT
[3729] <213> 人工序列
[3730] <220>
[3731] <223> 9mer T细胞表位 89
[3732] <400> 279
[3733] Met Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met
[3734] 1 5
[3735] <210> 280
[3736] <211> 9
[3737] <212> PRT
[3738] <213> 人工序列
[3739] <220>
[3740] <223> 9mer T细胞表位 90
[3741] <400> 280
[3742] Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu
[3743] 1 5

[3744]	<210>	281
[3745]	<211>	9
[3746]	<212>	PRT
[3747]	<213>	人工序列
[3748]	<220>	
[3749]	<223>	9mer T细胞表位 91
[3750]	<400>	281
[3751]	Tyr Val Asp Pro Asp Val Gln Leu Val	
[3752]	1	5
[3753]	<210>	282
[3754]	<211>	9
[3755]	<212>	PRT
[3756]	<213>	人工序列
[3757]	<220>	
[3758]	<223>	9mer T细胞表位 92
[3759]	<400>	282
[3760]	Phe Val Ala Ser Ile Asn Leu Thr Leu	
[3761]	1	5
[3762]	<210>	283
[3763]	<211>	9
[3764]	<212>	PRT
[3765]	<213>	人工序列
[3766]	<220>	
[3767]	<223>	9mer T细胞表位 93
[3768]	<400>	283
[3769]	Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu	
[3770]	1	5
[3771]	<210>	284
[3772]	<211>	9
[3773]	<212>	PRT
[3774]	<213>	人工序列
[3775]	<220>	
[3776]	<223>	9mer T细胞表位 94
[3777]	<400>	284
[3778]	Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Thr Leu	
[3779]	1	5
[3780]	<210>	285
[3781]	<211>	9
[3782]	<212>	PRT

- [3783] <213> 人工序列
[3784] <220>
[3785] <223> 9mer T细胞表位 95
[3786] <400> 285
[3787] Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met
[3788] 1 5
[3789] <210> 286
[3790] <211> 9
[3791] <212> PRT
[3792] <213> 人工序列
[3793] <220>
[3794] <223> 9mer T细胞表位 96
[3795] <400> 286
[3796] His Leu Gln Ser Val Thr Ala Pro Met
[3797] 1 5
[3798] <210> 287
[3799] <211> 9
[3800] <212> PRT
[3801] <213> 人工序列
[3802] <220>
[3803] <223> 9mer T细胞表位 97
[3804] <400> 287
[3805] Phe Val Ala Ser Thr Asn Ala Glu Leu
[3806] 1 5
[3807] <210> 288
[3808] <211> 9
[3809] <212> PRT
[3810] <213> 人工序列
[3811] <220>
[3812] <223> 9mer T细胞表位 98
[3813] <400> 288
[3814] Phe Tyr Asp Pro Thr Ser Ala Met Val
[3815] 1 5
[3816] <210> 289
[3817] <211> 9
[3818] <212> PRT
[3819] <213> 人工序列
[3820] <220>
[3821] <223> 9mer T细胞表位 99

[3822] <400> 289
[3823] Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu
[3824] 1 5
[3825] <210> 290
[3826] <211> 9
[3827] <212> PRT
[3828] <213> 人工序列
[3829] <220>
[3830] <223> 9mer T细胞表位 100
[3831] <400> 290
[3832] Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val
[3833] 1 5
[3834] <210> 291
[3835] <211> 9
[3836] <212> PRT
[3837] <213> 人工序列
[3838] <220>
[3839] <223> 9mer T细胞表位 101
[3840] <400> 291
[3841] Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu
[3842] 1 5
[3843] <210> 292
[3844] <211> 9
[3845] <212> PRT
[3846] <213> 人工序列
[3847] <220>
[3848] <223> 9mer T细胞表位 102
[3849] <400> 292
[3850] Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile
[3851] 1 5
[3852] <210> 293
[3853] <211> 9
[3854] <212> PRT
[3855] <213> 人工序列
[3856] <220>
[3857] <223> 9mer T细胞表位 103
[3858] <400> 293
[3859] His Ala Phe Asp Gly Thr Ile Leu Phe
[3860] 1 5

[3861] <210> 294
[3862] <211> 9
[3863] <212> PRT
[3864] <213> 人工序列
[3865] <220>
[3866] <223> 9mer T细胞表位 104
[3867] <400> 294
[3868] Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe
[3869] 1 5
[3870] <210> 295
[3871] <211> 9
[3872] <212> PRT
[3873] <213> 人工序列
[3874] <220>
[3875] <223> 9mer T细胞表位 105
[3876] <400> 295
[3877] Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu
[3878] 1 5
[3879] <210> 296
[3880] <211> 9
[3881] <212> PRT
[3882] <213> 人工序列
[3883] <220>
[3884] <223> 9mer T细胞表位 106
[3885] <400> 296
[3886] Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu
[3887] 1 5
[3888] <210> 297
[3889] <211> 9
[3890] <212> PRT
[3891] <213> 人工序列
[3892] <220>
[3893] <223> 9mer T细胞表位 107
[3894] <400> 297
[3895] Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile Val
[3896] 1 5
[3897] <210> 298
[3898] <211> 9
[3899] <212> PRT

- [3900] <213> 人工序列
[3901] <220>
[3902] <223> 9mer T细胞表位 108
[3903] <400> 298
[3904] Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe
[3905] 1 5
[3906] <210> 299
[3907] <211> 9
[3908] <212> PRT
[3909] <213> 人工序列
[3910] <220>
[3911] <223> 9mer T细胞表位 109
[3912] <400> 299
[3913] Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met
[3914] 1 5
[3915] <210> 300
[3916] <211> 9
[3917] <212> PRT
[3918] <213> 人工序列
[3919] <220>
[3920] <223> 9mer T细胞表位 110
[3921] <400> 300
[3922] Arg Ser Asp Glu Ile Val Leu Thr Val
[3923] 1 5
[3924] <210> 301
[3925] <211> 9
[3926] <212> PRT
[3927] <213> 人工序列
[3928] <220>
[3929] <223> 9mer T细胞表位 111
[3930] <400> 301
[3931] Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met
[3932] 1 5
[3933] <210> 302
[3934] <211> 15
[3935] <212> PRT
[3936] <213> 人工序列
[3937] <220>
[3938] <223> 15mer T细胞表位 102

[3939]	<400> 302
[3940]	Gln Gly Met Met Met Ser Ile Ala Thr Lys Ile Ala Met Gln Met
[3941]	1 5 10 15
[3942]	<210> 303
[3943]	<211> 15
[3944]	<212> PRT
[3945]	<213> 人工序列
[3946]	<220>
[3947]	<223> 15mer T细胞表位 103
[3948]	<400> 303
[3949]	Lys Ala Lys Ala Phe Asp Gly Ala Ile Leu Phe Leu Ser Gln Lys
[3950]	1 5 10 15
[3951]	<210> 304
[3952]	<211> 15
[3953]	<212> PRT
[3954]	<213> 人工序列
[3955]	<220>
[3956]	<223> 15mer T细胞表位 104
[3957]	<400> 304
[3958]	Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro
[3959]	1 5 10 15
[3960]	<210> 305
[3961]	<211> 15
[3962]	<212> PRT
[3963]	<213> 人工序列
[3964]	<220>
[3965]	<223> 15mer T细胞表位 105
[3966]	<400> 305
[3967]	Arg Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu
[3968]	1 5 10 15
[3969]	<210> 306
[3970]	<211> 15
[3971]	<212> PRT
[3972]	<213> 人工序列
[3973]	<220>
[3974]	<223> 15mer T细胞表位 106
[3975]	<400> 306
[3976]	Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Met Lys
[3977]	1 5 10 15

173

[4017]	<213>	人工序列
[4018]	<220>	
[4019]	<223>	15mer T细胞表位 111
[4020]	<400>	311
[4021]	Arg Ala Ile Gln Gln Tyr Val Asp Pro Asp Val Gln Leu Val Met	
[4022]	1	5 10 15
[4023]	<210>	312
[4024]	<211>	15
[4025]	<212>	PRT
[4026]	<213>	人工序列
[4027]	<220>	
[4028]	<223>	15mer T细胞表位 112
[4029]	<400>	312
[4030]	Gly Phe Val Ala Ser Ile Asn Leu Thr Leu Thr Lys Trp Tyr Ser	
[4031]	1	5 10 15
[4032]	<210>	313
[4033]	<211>	15
[4034]	<212>	PRT
[4035]	<213>	人工序列
[4036]	<220>	
[4037]	<223>	15mer T细胞表位 113
[4038]	<400>	313
[4039]	Asp Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro	
[4040]	1	5 10 15
[4041]	<210>	314
[4042]	<211>	15
[4043]	<212>	PRT
[4044]	<213>	人工序列
[4045]	<220>	
[4046]	<223>	15mer T细胞表位 114
[4047]	<400>	314
[4048]	Gly Tyr Val Thr Ser Val Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Thr Leu	
[4049]	1	5 10 15
[4050]	<210>	315
[4051]	<211>	15
[4052]	<212>	PRT
[4053]	<213>	人工序列
[4054]	<220>	
[4055]	<223>	15mer T细胞表位 115

[4056]	<400> 315
[4057]	Val Arg Glu Glu Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met
[4058]	1 5 10 15
[4059]	<210> 316
[4060]	<211> 15
[4061]	<212> PRT
[4062]	<213> 人工序列
[4063]	<220>
[4064]	<223> 15mer T细胞表位 116
[4065]	<400> 316
[4066]	Met Ser Leu Lys Gly His Leu Gln Ser Val Thr Ala Pro Met Gly
[4067]	1 5 10 15
[4068]	<210> 317
[4069]	<211> 15
[4070]	<212> PRT
[4071]	<213> 人工序列
[4072]	<220>
[4073]	<223> 15mer T细胞表位 117
[4074]	<400> 317
[4075]	Gln Lys Ser Ile Ala Gly Phe Val Ala Ser Thr Asn Ala Glu Leu
[4076]	1 5 10 15
[4077]	<210> 318
[4078]	<211> 15
[4079]	<212> PRT
[4080]	<213> 人工序列
[4081]	<220>
[4082]	<223> 15mer T细胞表位 118
[4083]	<400> 318
[4084]	Arg Asn Phe Tyr Asp Pro Thr Ser Ala Met Val Leu Gln Gln His
[4085]	1 5 10 15
[4086]	<210> 319
[4087]	<211> 15
[4088]	<212> PRT
[4089]	<213> 人工序列
[4090]	<220>
[4091]	<223> 15mer T细胞表位 119
[4092]	<400> 319
[4093]	Asn Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg
[4094]	1 5 10 15

[4095]	<210>	320
[4096]	<211>	15
[4097]	<212>	PRT
[4098]	<213>	人工序列
[4099]	<220>	
[4100]	<223>	15mer T细胞表位 120
[4101]	<400>	320
[4102]	Leu Ser Phe Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val Ile Gln Met	
[4103]	1 5 10 15	
[4104]	<210>	321
[4105]	<211>	15
[4106]	<212>	PRT
[4107]	<213>	人工序列
[4108]	<220>	
[4109]	<223>	15mer T细胞表位 121
[4110]	<400>	321
[4111]	Leu Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu	
[4112]	1 5 10 15	
[4113]	<210>	322
[4114]	<211>	15
[4115]	<212>	PRT
[4116]	<213>	人工序列
[4117]	<220>	
[4118]	<223>	15mer T细胞表位 122
[4119]	<400>	322
[4120]	Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu Gln Lys	
[4121]	1 5 10 15	
[4122]	<210>	323
[4123]	<211>	15
[4124]	<212>	PRT
[4125]	<213>	人工序列
[4126]	<220>	
[4127]	<223>	15mer T细胞表位 123
[4128]	<400>	323
[4129]	His Ala Phe Asp Gly Thr Ile Leu Phe Leu Pro Lys Arg Leu Gln	
[4130]	1 5 10 15	
[4131]	<210>	324
[4132]	<211>	15
[4133]	<212>	PRT

- [4134] <213> 人工序列
[4135] <220>
[4136] <223> 15mer T细胞表位 124
[4137] <400> 324
[4138] Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys
[4139] 1 5 10 15
[4140] <210> 325
[4141] <211> 15
[4142] <212> PRT
[4143] <213> 人工序列
[4144] <220>
[4145] <223> 15mer T细胞表位 125
[4146] <400> 325
[4147] Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser
[4148] 1 5 10 15
[4149] <210> 326
[4150] <211> 15
[4151] <212> PRT
[4152] <213> 人工序列
[4153] <220>
[4154] <223> 15mer T细胞表位 126
[4155] <400> 326
[4156] Gly Phe Thr Thr Ser Ile Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu
[4157] 1 5 10 15
[4158] <210> 327
[4159] <211> 15
[4160] <212> PRT
[4161] <213> 人工序列
[4162] <220>
[4163] <223> 15mer T细胞表位 127
[4164] <400> 327
[4165] Tyr Ser Arg Val Val Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile Val Asp
[4166] 1 5 10 15
[4167] <210> 328
[4168] <211> 15
[4169] <212> PRT
[4170] <213> 人工序列
[4171] <220>
[4172] <223> 15mer T细胞表位 128

[4173]	<400> 328
[4174]	Arg His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe
[4175]	1 5 10 15
[4176]	<210> 329
[4177]	<211> 15
[4178]	<212> PRT
[4179]	<213> 人工序列
[4180]	<220>
[4181]	<223> 15mer T细胞表位 129
[4182]	<400> 329
[4183]	Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp
[4184]	1 5 10 15
[4185]	<210> 330
[4186]	<211> 15
[4187]	<212> PRT
[4188]	<213> 人工序列
[4189]	<220>
[4190]	<223> 15mer T细胞表位 130
[4191]	<400> 330
[4192]	Glu Arg Ser Asp Glu Ile Val Leu Thr Val Ser Asn Ser Asn Val
[4193]	1 5 10 15
[4194]	<210> 331
[4195]	<211> 15
[4196]	<212> PRT
[4197]	<213> 人工序列
[4198]	<220>
[4199]	<223> 15mer T细胞表位 131
[4200]	<400> 331
[4201]	Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser Gln
[4202]	1 5 10 15
[4203]	<210> 332
[4204]	<211> 30
[4205]	<212> PRT
[4206]	<213> 人工序列
[4207]	<220>
[4208]	<223> 卵巢癌疫苗肽 1
[4209]	<400> 332
[4210]	Ser Thr Pro Met Ile Met Glu Asn Ile Gln Glu Leu Ile Arg Ser Gln
[4211]	1 5 10 15

[4212]	Gly Met Met Met Ser Ile Ala Thr Lys Ile Ala Met Gln Met
[4213]	20 25 30
[4214]	<210> 333
[4215]	<211> 30
[4216]	<212> PRT
[4217]	<213> 人工序列
[4218]	<220>
[4219]	<223> 卵巢癌疫苗肽 2
[4220]	<400> 333
[4221]	Arg Asn Phe Tyr Asp Pro Thr Ser Ala Met Val Leu Gln Gln His Lys
[4222]	1 5 10 15
[4223]	Ala Lys Ala Phe Asp Gly Ala Ile Leu Phe Leu Ser Gln Lys
[4224]	20 25 30
[4225]	<210> 334
[4226]	<211> 30
[4227]	<212> PRT
[4228]	<213> 人工序列
[4229]	<220>
[4230]	<223> 卵巢癌疫苗肽 3
[4231]	<400> 334
[4232]	Asn Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg Met
[4233]	1 5 10 15
[4234]	Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp
[4235]	20 25 30
[4236]	<210> 335
[4237]	<211> 30
[4238]	<212> PRT
[4239]	<213> 人工序列
[4240]	<220>
[4241]	<223> 卵巢癌疫苗肽 4
[4242]	<400> 335
[4243]	Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Arg
[4244]	1 5 10 15
[4245]	Thr Pro Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser Gln
[4246]	20 25 30
[4247]	<210> 336
[4248]	<211> 30
[4249]	<212> PRT
[4250]	<213> 人工序列

[4251]	<220>
[4252]	<223> 卵巢癌疫苗肽 5
[4253]	<400> 336
[4254]	Met Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Met Lys His
[4255]	1 5 10 15
[4256]	Ala Phe Asp Gly Thr Ile Leu Phe Leu Pro Lys Arg Leu Gln
[4257]	20 25 30
[4258]	<210> 337
[4259]	<211> 30
[4260]	<212> PRT
[4261]	<213> 人工序列
[4262]	<220>
[4263]	<223> 卵巢癌疫苗肽 6
[4264]	<400> 337
[4265]	Tyr Ser Arg Val Val Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile Val Asp Arg
[4266]	1 5 10 15
[4267]	Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu
[4268]	20 25 30
[4269]	<210> 338
[4270]	<211> 30
[4271]	<212> PRT
[4272]	<213> 人工序列
[4273]	<220>
[4274]	<223> 卵巢癌疫苗肽 7
[4275]	<400> 338
[4276]	Leu Ser Phe Tyr Val Asn Arg Leu Ser Ser Leu Val Ile Gln Met Arg
[4277]	1 5 10 15
[4278]	Ala Ile Gln Gln Tyr Val Asp Pro Asp Val Gln Leu Val Met
[4279]	20 25 30
[4280]	<210> 339
[4281]	<211> 30
[4282]	<212> PRT
[4283]	<213> 人工序列
[4284]	<220>
[4285]	<223> 卵巢癌疫苗肽 8
[4286]	<400> 339
[4287]	Gln Val Asn Ile Asp Tyr Leu Met Asn Arg Pro Gln Asn Leu Arg Ala
[4288]	1 5 10 15
[4289]	Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu Leu Glu Lys Arg Glu

[4290]		20		25		30
[4291]	<210>	340				
[4292]	<211>	30				
[4293]	<212>	PRT				
[4294]	<213>	人工序列				
[4295]	<220>					
[4296]	<223>	卵巢癌疫苗肽 9				
[4297]	<400>	340				
[4298]	Gly Tyr Val Thr Ser Val Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Thr Leu Gln					
[4299]	1	5		10		15
[4300]	Lys Ser Ile Ala Gly Phe Val Ala Ser Thr Asn Ala Glu Leu					
[4301]		20		25		30
[4302]	<210>	341				
[4303]	<211>	30				
[4304]	<212>	PRT				
[4305]	<213>	人工序列				
[4306]	<220>					
[4307]	<223>	卵巢癌疫苗肽 10				
[4308]	<400>	341				
[4309]	Val Arg Glu Glu Ala Gln Lys Met Ser Ser Leu Leu Pro Thr Met Arg					
[4310]	1	5		10		15
[4311]	Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu Gln Lys					
[4312]		20		25		30
[4313]	<210>	342				
[4314]	<211>	30				
[4315]	<212>	PRT				
[4316]	<213>	人工序列				
[4317]	<220>					
[4318]	<223>	卵巢癌疫苗肽 11				
[4319]	<400>	342				
[4320]	Gly Phe Val Ala Ser Ile Asn Leu Thr Leu Thr Lys Trp Tyr Ser Tyr					
[4321]	1	5		10		15
[4322]	Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys					
[4323]		20		25		30
[4324]	<210>	343				
[4325]	<211>	30				
[4326]	<212>	PRT				
[4327]	<213>	人工序列				
[4328]	<220>					

[4329]	<223> 卵巢癌疫苗肽 12
[4330]	<400> 343
[4331]	Met Ser Leu Lys Gly His Leu Gln Ser Val Thr Ala Pro Met Gly Ser
[4332]	1 5 10 15
[4333]	Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser
[4334]	20 25 30
[4335]	<210> 344
[4336]	<211> 30
[4337]	<212> PRT
[4338]	<213> 人工序列
[4339]	<220>
[4340]	<223> 卵巢癌疫苗肽 13
[4341]	<400> 344
[4342]	Asp Leu Gln Lys Tyr Ala Leu Gly Phe Gln His Ala Leu Ser Pro Leu
[4343]	1 5 10 15
[4344]	Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu
[4345]	20 25 30
[4346]	<210> 345
[4347]	<211> 30
[4348]	<212> PRT
[4349]	<213> 人工序列
[4350]	<220>
[4351]	<223> 卵巢癌疫苗肽 14
[4352]	<400> 345
[4353]	Gly Phe Thr Thr Ser Ile Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu Glu
[4354]	1 5 10 15
[4355]	Arg Ser Asp Glu Ile Val Leu Thr Val Ser Asn Ser Asn Val
[4356]	20 25 30
[4357]	<210> 346
[4358]	<211> 30
[4359]	<212> PRT
[4360]	<213> 人工序列
[4361]	<220>
[4362]	<223> 卵巢癌疫苗肽 15
[4363]	<400> 346
[4364]	Arg His Ser Gln Thr Leu Lys Ala Met Val Gln Ala Trp Pro Phe Ala
[4365]	1 5 10 15
[4366]	Lys Lys Val Arg Arg Ala Ile Glu Gln Leu Ala Ala Met Asp
[4367]	20 25 30

[4368]	<210> 347															
[4369]	<211> 314															
[4370]	<212> PRT															
[4371]	<213> 人工序列															
[4372]	<220>															
[4373]	<223> MAGE-A3															
[4374]	<400> 347															
[4375]	Met	Pro	Leu	Glu	Gln	Arg	Ser	Gln	His	Cys	Lys	Pro	Glu	Glu	Gly	Leu
[4376]	1				5					10					15	
[4377]	Glu	Ala	Arg	Gly	Glu	Ala	Leu	Gly	Leu	Val	Gly	Ala	Gln	Ala	Pro	Ala
[4378]				20				25					30			
[4379]	Thr	Glu	Glu	Gln	Glu	Ala	Ala	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Leu	Val	Glu	Val
[4380]			35				40					45				
[4381]	Thr	Leu	Gly	Glu	Val	Pro	Ala	Ala	Glu	Ser	Pro	Asp	Pro	Pro	Gln	Ser
[4382]		50					55				60					
[4383]	Pro	Gln	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Pro	Thr	Thr	Met	Asn	Tyr	Pro	Leu	Trp
[4384]	65				70					75					80	
[4385]	Ser	Gln	Ser	Tyr	Glu	Asp	Ser	Ser	Asn	Gln	Glu	Glu	Glu	Gly	Pro	Ser
[4386]				85					90					95		
[4387]	Thr	Phe	Pro	Asp	Leu	Glu	Ser	Glu	Phe	Gln	Ala	Ala	Leu	Ser	Arg	Lys
[4388]			100					105					110			
[4389]	Val	Ala	Glu	Leu	Val	His	Phe	Leu	Leu	Leu	Lys	Tyr	Arg	Ala	Arg	Glu
[4390]		115					120					125				
[4391]	Pro	Val	Thr	Lys	Ala	Glu	Met	Leu	Gly	Ser	Val	Val	Gly	Asn	Trp	Gln
[4392]		130					135					140				
[4393]	Tyr	Phe	Phe	Pro	Val	Ile	Phe	Ser	Lys	Ala	Ser	Ser	Ser	Leu	Gln	Leu
[4394]	145				150					155						160
[4395]	Val	Phe	Gly	Ile	Glu	Leu	Met	Glu	Val	Asp	Pro	Ile	Gly	His	Leu	Tyr
[4396]				165					170					175		
[4397]	Ile	Phe	Ala	Thr	Cys	Leu	Gly	Leu	Ser	Tyr	Asp	Gly	Leu	Leu	Gly	Asp
[4398]			180					185					190			
[4399]	Asn	Gln	Ile	Met	Pro	Lys	Ala	Gly	Leu	Leu	Ile	Ile	Val	Leu	Ala	Ile
[4400]		195					200					205				
[4401]	Ile	Ala	Arg	Glu	Gly	Asp	Cys	Ala	Pro	Glu	Glu	Lys	Ile	Trp	Glu	Glu
[4402]		210				215					220					
[4403]	Leu	Ser	Val	Leu	Glu	Val	Phe	Glu	Gly	Arg	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Gly
[4404]	225				230					235						240
[4405]	Asp	Pro	Lys	Lys	Leu	Leu	Thr	Gln	His	Phe	Val	Gln	Glu	Asn	Tyr	Leu
[4406]				245				250						255		

[4407]	Glu Tyr Arg Gln Val Pro Gly Ser Asp Pro Ala Cys Tyr Glu Phe Leu
[4408]	260 265 270
[4409]	Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val Glu Thr Ser Tyr Val Lys Val Leu His
[4410]	275 280 285
[4411]	His Met Val Lys Ile Ser Gly Gly Pro His Ile Ser Tyr Pro Pro Leu
[4412]	290 295 300
[4413]	His Glu Trp Val Leu Arg Glu Gly Glu Glu
[4414]	305 310
[4415]	<210> 348
[4416]	<211> 181
[4417]	<212> PRT
[4418]	<213> 人工序列
[4419]	<220>
[4420]	<223> LEMD1
[4421]	<400> 348
[4422]	Met Val Asp Val Lys Cys Leu Ser Asp Cys Lys Leu Gln Asn Gln Leu
[4423]	1 5 10 15
[4424]	Glu Lys Leu Gly Phe Ser Pro Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Arg Lys
[4425]	20 25 30
[4426]	Leu Tyr Glu Lys Lys Leu Val Gln Leu Leu Val Ser Pro Pro Cys Ala
[4427]	35 40 45
[4428]	Pro Pro Val Met Asn Gly Pro Arg Glu Leu Asp Gly Ala Gln Asp Ser
[4429]	50 55 60
[4430]	Asp Asp Ser Glu Glu Leu Asn Ile Ile Leu Gln Gly Asn Ile Ile Leu
[4431]	65 70 75 80
[4432]	Ser Thr Glu Lys Ser Lys Lys Leu Lys Lys Trp Pro Glu Ala Ser Thr
[4433]	85 90 95
[4434]	Thr Lys Arg Lys Ala Val Asp Thr Tyr Cys Leu Asp Tyr Lys Pro Ser
[4435]	100 105 110
[4436]	Lys Gly Arg Arg Trp Ala Ala Arg Ala Pro Ser Thr Arg Ile Thr Tyr
[4437]	115 120 125
[4438]	Gly Thr Ile Thr Lys Glu Arg Asp Tyr Cys Ala Glu Asp Gln Thr Ile
[4439]	130 135 140
[4440]	Glu Ser Trp Arg Glu Glu Gly Phe Pro Val Gly Leu Lys Leu Ala Val
[4441]	145 150 155 160
[4442]	Leu Gly Ile Phe Ile Ile Val Val Phe Val Tyr Leu Thr Val Glu Asn
[4443]	165 170 175
[4444]	Lys Ser Leu Phe Gly
[4445]	180

[4446]	<210> 349															
[4447]	<211> 973															
[4448]	<212> PRT															
[4449]	<213> 人工序列															
[4450]	<220>															
[4451]	<223> PIWIL-2															
[4452]	<400> 349															
[4453]	Met	Asp	Pro	Phe	Arg	Pro	Ser	Phe	Arg	Gly	Gln	Ser	Pro	Ile	His	Pro
[4454]	1				5					10					15	
[4455]	Ser	Gln	Cys	Gln	Ala	Val	Arg	Met	Pro	Gly	Cys	Trp	Pro	Gln	Ala	Ser
[4456]				20					25					30		
[4457]	Lys	Pro	Leu	Asp	Pro	Ala	Leu	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Ala	Gly	Arg	Gly
[4458]			35					40					45			
[4459]	His	Val	Phe	Gly	Lys	Pro	Glu	Glu	Pro	Ser	Thr	Gln	Arg	Gly	Pro	Ala
[4460]		50					55				60					
[4461]	Gln	Arg	Glu	Ser	Val	Gly	Leu	Val	Ser	Met	Phe	Arg	Gly	Leu	Gly	Ile
[4462]	65					70				75						80
[4463]	Glu	Thr	Val	Ser	Lys	Thr	Pro	Leu	Lys	Arg	Glu	Met	Leu	Pro	Ser	Gly
[4464]					85				90						95	
[4465]	Arg	Gly	Ile	Leu	Gly	Arg	Gly	Leu	Ser	Ala	Asn	Leu	Val	Arg	Lys	Asp
[4466]				100				105					110			
[4467]	Arg	Glu	Glu	Leu	Ser	Pro	Thr	Phe	Trp	Asp	Pro	Lys	Val	Leu	Ala	Ala
[4468]			115					120					125			
[4469]	Gly	Asp	Ser	Lys	Met	Ala	Glu	Thr	Ser	Val	Gly	Trp	Ser	Arg	Thr	Leu
[4470]		130					135				140					
[4471]	Gly	Arg	Gly	Ser	Ser	Asp	Ala	Ser	Leu	Leu	Pro	Leu	Gly	Arg	Ala	Ala
[4472]	145					150					155					160
[4473]	Gly	Gly	Ile	Ser	Arg	Glu	Val	Asp	Lys	Pro	Pro	Cys	Thr	Phe	Ser	Thr
[4474]					165				170						175	
[4475]	Pro	Ser	Arg	Gly	Pro	Pro	Gln	Leu	Ser	Ser	Pro	Pro	Ala	Leu	Pro	Gln
[4476]				180					185					190		
[4477]	Ser	Pro	Leu	His	Ser	Pro	Asp	Arg	Pro	Leu	Val	Leu	Thr	Val	Glu	His
[4478]			195					200					205			
[4479]	Lys	Glu	Lys	Glu	Leu	Ile	Val	Lys	Gln	Gly	Ser	Lys	Gly	Thr	Pro	Gln
[4480]		210					215					220				
[4481]	Ser	Leu	Gly	Leu	Asn	Leu	Val	Lys	Ile	Gln	Cys	His	Asn	Glu	Ala	Val
[4482]	225					230					235					240
[4483]	Tyr	Gln	Tyr	His	Val	Thr	Phe	Ser	Pro	Asn	Val	Glu	Cys	Lys	Ser	Met
[4484]					245					250					255	

[4485]	Arg	Phe	Gly	Met	Leu	Lys	Asp	His	Gln	Ala	Val	Thr	Gly	Asn	Val	Thr
[4486]				260					265					270		
[4487]	Ala	Phe	Asp	Gly	Ser	Ile	Leu	Tyr	Leu	Pro	Val	Lys	Leu	Gln	Gln	Val
[4488]				275					280					285		
[4489]	Leu	Glu	Leu	Lys	Ser	Gln	Arg	Lys	Thr	Asp	Ser	Ala	Glu	Ile	Ser	Ile
[4490]				290					295					300		
[4491]	Lys	Ile	Gln	Met	Thr	Lys	Ile	Leu	Glu	Pro	Cys	Ser	Asp	Leu	Cys	Ile
[4492]	305						310					315				320
[4493]	Pro	Phe	Tyr	Asn	Val	Val	Phe	Arg	Arg	Val	Met	Lys	Leu	Leu	Asp	Met
[4494]					325					330					335	
[4495]	Lys	Leu	Val	Gly	Arg	Asn	Phe	Tyr	Asp	Pro	Thr	Ser	Ala	Met	Val	Leu
[4496]				340					345					350		
[4497]	Gln	Gln	His	Arg	Leu	Gln	Ile	Trp	Pro	Gly	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ile	Arg
[4498]				355					360					365		
[4499]	Arg	Thr	Asp	Gly	Gly	Leu	Phe	Leu	Leu	Ala	Asp	Val	Ser	His	Lys	Val
[4500]				370					375					380		
[4501]	Ile	Arg	Asn	Asp	Cys	Val	Leu	Asp	Val	Met	His	Ala	Ile	Tyr	Gln	Gln
[4502]	385						390					395				400
[4503]	Asn	Lys	Glu	His	Phe	Gln	Asp	Glu	Cys	Thr	Lys	Leu	Leu	Val	Gly	Asn
[4504]					405					410					415	
[4505]	Ile	Val	Ile	Thr	Arg	Tyr	Asn	Asn	Arg	Thr	Tyr	Arg	Ile	Asp	Asp	Val
[4506]				420					425					430		
[4507]	Asp	Trp	Asn	Lys	Thr	Pro	Lys	Asp	Ser	Phe	Thr	Met	Ser	Asp	Gly	Lys
[4508]				435					440					445		
[4509]	Glu	Ile	Thr	Phe	Leu	Glu	Tyr	Tyr	Ser	Lys	Asn	Tyr	Gly	Ile	Thr	Val
[4510]				450					455					460		
[4511]	Lys	Glu	Glu	Asp	Gln	Pro	Leu	Leu	Ile	His	Arg	Pro	Ser	Glu	Arg	Gln
[4512]	465						470				475					480
[4513]	Asp	Asn	His	Gly	Met	Leu	Leu	Lys	Gly	Glu	Ile	Leu	Leu	Leu	Pro	Glu
[4514]					485					490					495	
[4515]	Leu	Ser	Phe	Met	Thr	Gly	Ile	Pro	Glu	Lys	Met	Lys	Lys	Asp	Phe	Arg
[4516]				500						505				510		
[4517]	Ala	Met	Lys	Asp	Leu	Ala	Gln	Gln	Ile	Asn	Leu	Ser	Pro	Lys	Gln	His
[4518]				515					520					525		
[4519]	His	Ser	Ala	Leu	Glu	Cys	Leu	Leu	Gln	Arg	Ile	Ala	Lys	Asn	Glu	Ala
[4520]				530					535					540		
[4521]	Ala	Thr	Asn	Glu	Leu	Met	Arg	Trp	Gly	Leu	Arg	Leu	Gln	Lys	Asp	Val
[4522]	545						550				555					560
[4523]	His	Lys	Ile	Glu	Gly	Arg	Val	Leu	Pro	Met	Glu	Arg	Ile	Asn	Leu	Lys

[4524]	565															570					575									
[4525]	Asn	Thr	Ser	Phe	Ile	Thr	Ser	Gln	Glu	Leu	Asn	Trp	Val	Lys	Glu	Val														
[4526]	580															585					590									
[4527]	Thr	Arg	Asp	Pro	Ser	Ile	Leu	Thr	Ile	Pro	Met	His	Phe	Trp	Ala	Leu														
[4528]	595															600					605									
[4529]	Phe	Tyr	Pro	Lys	Arg	Ala	Met	Asp	Gln	Ala	Arg	Glu	Leu	Val	Asn	Met														
[4530]	610															615					620									
[4531]	Leu	Glu	Lys	Ile	Ala	Gly	Pro	Ile	Gly	Met	Arg	Met	Ser	Pro	Pro	Ala														
[4532]	625															630					635					640				
[4533]	Trp	Val	Glu	Leu	Lys	Asp	Asp	Arg	Ile	Glu	Thr	Tyr	Val	Arg	Thr	Ile														
[4534]	645															650					655									
[4535]	Gln	Ser	Thr	Leu	Gly	Ala	Glu	Gly	Lys	Ile	Gln	Met	Val	Val	Cys	Ile														
[4536]	660															665					670									
[4537]	Ile	Met	Gly	Pro	Arg	Asp	Asp	Leu	Tyr	Gly	Ala	Ile	Lys	Lys	Leu	Cys														
[4538]	675															680					685									
[4539]	Cys	Val	Gln	Ser	Pro	Val	Pro	Ser	Gln	Val	Val	Asn	Val	Arg	Thr	Ile														
[4540]	690															695					700									
[4541]	Gly	Gln	Pro	Thr	Arg	Leu	Arg	Ser	Val	Ala	Gln	Lys	Ile	Leu	Leu	Gln														
[4542]	705															710					715					720				
[4543]	Ile	Asn	Cys	Lys	Leu	Gly	Gly	Glu	Leu	Trp	Gly	Val	Asp	Ile	Pro	Leu														
[4544]	725															730					735									
[4545]	Lys	Gln	Leu	Met	Val	Ile	Gly	Met	Asp	Val	Tyr	His	Asp	Pro	Ser	Arg														
[4546]	740															745					750									
[4547]	Gly	Met	Arg	Ser	Val	Val	Gly	Phe	Val	Ala	Ser	Ile	Asn	Leu	Thr	Leu														
[4548]	755															760					765									
[4549]	Thr	Lys	Trp	Tyr	Ser	Arg	Val	Val	Phe	Gln	Met	Pro	His	Gln	Glu	Ile														
[4550]	770															775					780									
[4551]	Val	Asp	Ser	Leu	Lys	Leu	Cys	Leu	Val	Gly	Ser	Leu	Lys	Lys	Phe	Tyr														
[4552]	785															790					795					800				
[4553]	Glu	Val	Asn	His	Cys	Leu	Pro	Glu	Lys	Ile	Val	Val	Tyr	Arg	Asp	Gly														
[4554]	805															810					815									
[4555]	Val	Ser	Asp	Gly	Gln	Leu	Lys	Thr	Val	Ala	Asn	Tyr	Glu	Ile	Pro	Gln														
[4556]	820															825					830									
[4557]	Leu	Gln	Lys	Cys	Phe	Glu	Ala	Phe	Glu	Asn	Tyr	Gln	Pro	Lys	Met	Val														
[4558]	835															840					845									
[4559]	Val	Phe	Val	Val	Gln	Lys	Lys	Ile	Ser	Thr	Asn	Leu	Tyr	Leu	Ala	Ala														
[4560]	850															855					860									
[4561]	Pro	Gln	Asn	Phe	Val	Thr	Pro	Thr	Pro	Gly	Thr	Val	Val	Asp	His	Thr														
[4562]	865															870					875					880				

[4563]	Ile Thr Ser Cys Glu Trp Val Asp Phe Tyr Leu Leu Ala His His Val		
[4564]		885	890 895
[4565]	Arg Gln Gly Cys Gly Ile Pro Thr His Tyr Val Cys Val Leu Asn Thr		
[4566]		900	905 910
[4567]	Ala Asn Leu Ser Pro Asp His Met Gln Arg Leu Thr Phe Lys Leu Cys		
[4568]		915	920 925
[4569]	His Met Tyr Trp Asn Trp Pro Gly Thr Ile Arg Val Pro Ala Pro Cys		
[4570]		930	935 940
[4571]	Lys Tyr Ala His Lys Leu Ala Phe Leu Ser Gly His Ile Leu His His		
[4572]	945	950	955 960
[4573]	Glu Pro Ala Ile Gln Leu Cys Glu Asn Leu Phe Phe Leu		
[4574]		965	970
[4575]	<210>	350	
[4576]	<211>	861	
[4577]	<212>	PRT	
[4578]	<213>	人工序列	
[4579]	<220>		
[4580]	<223>	HIWI	
[4581]	<400>	350	
[4582]	Met Thr Gly Arg Ala Arg Ala Arg Ala Arg Gly Arg Ala Arg Gly Gln		
[4583]	1	5	10 15
[4584]	Glu Thr Ala Gln Leu Val Gly Ser Thr Ala Ser Gln Gln Pro Gly Tyr		
[4585]		20	25 30
[4586]	Ile Gln Pro Arg Pro Gln Pro Pro Pro Ala Glu Gly Glu Leu Phe Gly		
[4587]		35	40 45
[4588]	Arg Gly Arg Gln Arg Gly Thr Ala Gly Gly Thr Ala Lys Ser Gln Gly		
[4589]	50	55	60
[4590]	Leu Gln Ile Ser Ala Gly Phe Gln Glu Leu Ser Leu Ala Glu Arg Gly		
[4591]	65	70	75 80
[4592]	Gly Arg Arg Arg Asp Phe His Asp Leu Gly Val Asn Thr Arg Gln Asn		
[4593]		85	90 95
[4594]	Leu Asp His Val Lys Glu Ser Lys Thr Gly Ser Ser Gly Ile Ile Val		
[4595]		100	105 110
[4596]	Arg Leu Ser Thr Asn His Phe Arg Leu Thr Ser Arg Pro Gln Trp Ala		
[4597]		115	120 125
[4598]	Leu Tyr Gln Tyr His Ile Asp Tyr Asn Pro Leu Met Glu Ala Arg Arg		
[4599]	130	135	140
[4600]	Leu Arg Ser Ala Leu Leu Phe Gln His Glu Asp Leu Ile Gly Lys Cys		
[4601]	145	150	155 160

[4602]	His	Ala	Phe	Asp	Gly	Thr	Ile	Leu	Phe	Leu	Pro	Lys	Arg	Leu	Gln	Gln
[4603]					165					170					175	
[4604]	Lys	Val	Thr	Glu	Val	Phe	Ser	Lys	Thr	Arg	Asn	Gly	Glu	Asp	Val	Arg
[4605]					180					185					190	
[4606]	Ile	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Asn	Glu	Leu	Pro	Pro	Thr	Ser	Pro	Thr	Cys
[4607]					195					200					205	
[4608]	Leu	Gln	Phe	Tyr	Asn	Ile	Ile	Phe	Arg	Arg	Leu	Leu	Lys	Ile	Met	Asn
[4609]			210					215					220			
[4610]	Leu	Gln	Gln	Ile	Gly	Arg	Asn	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Asn	Asp	Pro	Ile	Asp
[4611]	225					230					235					240
[4612]	Ile	Pro	Ser	His	Arg	Leu	Val	Ile	Trp	Pro	Gly	Phe	Thr	Thr	Ser	Ile
[4613]					245					250						255
[4614]	Leu	Gln	Tyr	Glu	Asn	Ser	Ile	Met	Leu	Cys	Thr	Asp	Val	Ser	His	Lys
[4615]				260					265						270	
[4616]	Val	Leu	Arg	Ser	Glu	Thr	Val	Leu	Asp	Phe	Met	Phe	Asn	Phe	Tyr	His
[4617]				275					280					285		
[4618]	Gln	Thr	Glu	Glu	His	Lys	Phe	Gln	Glu	Gln	Val	Ser	Lys	Glu	Leu	Ile
[4619]			290					295					300			
[4620]	Gly	Leu	Val	Val	Leu	Thr	Lys	Tyr	Asn	Asn	Lys	Thr	Tyr	Arg	Val	Asp
[4621]	305					310					315					320
[4622]	Asp	Ile	Asp	Trp	Asp	Gln	Asn	Pro	Lys	Ser	Thr	Phe	Lys	Lys	Ala	Asp
[4623]					325					330					335	
[4624]	Gly	Ser	Glu	Val	Ser	Phe	Leu	Glu	Tyr	Tyr	Arg	Lys	Gln	Tyr	Asn	Gln
[4625]				340					345					350		
[4626]	Glu	Ile	Thr	Asp	Leu	Lys	Gln	Pro	Val	Leu	Val	Ser	Gln	Pro	Lys	Arg
[4627]			355					360					365			
[4628]	Arg	Arg	Gly	Pro	Gly	Gly	Thr	Leu	Pro	Gly	Pro	Ala	Met	Leu	Ile	Pro
[4629]			370					375					380			
[4630]	Glu	Leu	Cys	Tyr	Leu	Thr	Gly	Leu	Thr	Asp	Lys	Met	Arg	Asn	Asp	Phe
[4631]	385					390					395					400
[4632]	Asn	Val	Met	Lys	Asp	Leu	Ala	Val	His	Thr	Arg	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln
[4633]					405					410					415	
[4634]	Arg	Gln	Arg	Glu	Val	Gly	Arg	Leu	Ile	Asp	Tyr	Ile	His	Lys	Asn	Asp
[4635]				420					425					430		
[4636]	Asn	Val	Gln	Arg	Glu	Leu	Arg	Asp	Trp	Gly	Leu	Ser	Phe	Asp	Ser	Asn
[4637]			435					440					445			
[4638]	Leu	Leu	Ser	Phe	Ser	Gly	Arg	Ile	Leu	Gln	Thr	Glu	Lys	Ile	His	Gln
[4639]			450					455					460			
[4640]	Gly	Gly	Lys	Thr	Phe	Asp	Tyr	Asn	Pro	Gln	Phe	Ala	Asp	Trp	Ser	Lys

[4641]	465	470	475	480
[4642]	Glu Thr Arg Gly Ala Pro Leu Ile Ser Val Lys Pro Leu Asp Asn Trp			
[4643]		485	490	495
[4644]	Leu Leu Ile Tyr Thr Arg Arg Asn Tyr Glu Ala Ala Asn Ser Leu Ile			
[4645]		500	505	510
[4646]	Gln Asn Leu Phe Lys Val Thr Pro Ala Met Gly Met Gln Met Arg Lys			
[4647]		515	520	525
[4648]	Ala Ile Met Ile Glu Val Asp Asp Arg Thr Glu Ala Tyr Leu Arg Val			
[4649]		530	535	540
[4650]	Leu Gln Gln Lys Val Thr Ala Asp Thr Gln Ile Val Val Cys Leu Leu			
[4651]	545	550	555	560
[4652]	Ser Ser Asn Arg Lys Asp Lys Tyr Asp Ala Ile Lys Lys Tyr Leu Cys			
[4653]		565	570	575
[4654]	Thr Asp Cys Pro Thr Pro Ser Gln Cys Val Val Ala Arg Thr Leu Gly			
[4655]		580	585	590
[4656]	Lys Gln Gln Thr Val Met Ala Ile Ala Thr Lys Ile Ala Leu Gln Met			
[4657]		595	600	605
[4658]	Asn Cys Lys Met Gly Gly Glu Leu Trp Arg Val Asp Ile Pro Leu Lys			
[4659]		610	615	620
[4660]	Leu Val Met Ile Val Gly Ile Asp Cys Tyr His Asp Met Thr Ala Gly			
[4661]	625	630	635	640
[4662]	Arg Arg Ser Ile Ala Gly Phe Val Ala Ser Ile Asn Glu Gly Met Thr			
[4663]		645	650	655
[4664]	Arg Trp Phe Ser Arg Cys Ile Phe Gln Asp Arg Gly Gln Glu Leu Val			
[4665]		660	665	670
[4666]	Asp Gly Leu Lys Val Cys Leu Gln Ala Ala Leu Arg Ala Trp Asn Ser			
[4667]		675	680	685
[4668]	Cys Asn Glu Tyr Met Pro Ser Arg Ile Ile Val Tyr Arg Asp Gly Val			
[4669]		690	695	700
[4670]	Gly Asp Gly Gln Leu Lys Thr Leu Val Asn Tyr Glu Val Pro Gln Phe			
[4671]	705	710	715	720
[4672]	Leu Asp Cys Leu Lys Ser Ile Gly Arg Gly Tyr Asn Pro Arg Leu Thr			
[4673]		725	730	735
[4674]	Val Ile Val Val Lys Lys Arg Val Asn Thr Arg Phe Phe Ala Gln Ser			
[4675]		740	745	750
[4676]	Gly Gly Arg Leu Gln Asn Pro Leu Pro Gly Thr Val Ile Asp Val Glu			
[4677]		755	760	765
[4678]	Val Thr Arg Pro Glu Trp Tyr Asp Phe Phe Ile Val Ser Gln Ala Val			
[4679]		770	775	780

[4680]	Arg Ser Gly Ser Val Ser Pro Thr His Tyr Asn Val Ile Tyr Asp Asn
[4681]	785 790 795 800
[4682]	Ser Gly Leu Lys Pro Asp His Ile Gln Arg Leu Thr Tyr Lys Leu Cys
[4683]	805 810 815
[4684]	His Ile Tyr Tyr Asn Trp Pro Gly Val Ile Arg Val Pro Ala Pro Cys
[4685]	820 825 830
[4686]	Gln Tyr Ala His Lys Leu Ala Phe Leu Val Gly Gln Ser Ile His Arg
[4687]	835 840 845
[4688]	Glu Pro Asn Leu Ser Leu Ser Asn Arg Leu Tyr Tyr Leu
[4689]	850 855 860
[4690]	<210> 351
[4691]	<211> 1544
[4692]	<212> PRT
[4693]	<213> 人工序列
[4694]	<220>
[4695]	<223> PLU-1
[4696]	<400> 351
[4697]	Met Glu Ala Ala Thr Thr Leu His Pro Gly Pro Arg Pro Ala Leu Pro
[4698]	1 5 10 15
[4699]	Leu Gly Gly Pro Gly Pro Leu Gly Glu Phe Leu Pro Pro Pro Glu Cys
[4700]	20 25 30
[4701]	Pro Val Phe Glu Pro Ser Trp Glu Glu Phe Ala Asp Pro Phe Ala Phe
[4702]	35 40 45
[4703]	Ile His Lys Ile Arg Pro Ile Ala Glu Gln Thr Gly Ile Cys Lys Val
[4704]	50 55 60
[4705]	Arg Pro Pro Pro Asp Trp Gln Pro Pro Phe Ala Cys Asp Val Asp Lys
[4706]	65 70 75 80
[4707]	Leu His Phe Thr Pro Arg Ile Gln Arg Leu Asn Glu Leu Glu Ala Gln
[4708]	85 90 95
[4709]	Thr Arg Val Lys Leu Asn Phe Leu Asp Gln Ile Ala Lys Tyr Trp Glu
[4710]	100 105 110
[4711]	Leu Gln Gly Ser Thr Leu Lys Ile Pro His Val Glu Arg Lys Ile Leu
[4712]	115 120 125
[4713]	Asp Leu Phe Gln Leu Asn Lys Leu Val Ala Glu Glu Gly Gly Phe Ala
[4714]	130 135 140
[4715]	Val Val Cys Lys Asp Arg Lys Trp Thr Lys Ile Ala Thr Lys Met Gly
[4716]	145 150 155 160
[4717]	Phe Ala Pro Gly Lys Ala Val Gly Ser His Ile Arg Gly His Tyr Glu
[4718]	165 170 175

[4719]	Arg	Ile	Leu	Asn	Pro	Tyr	Asn	Leu	Phe	Leu	Ser	Gly	Asp	Ser	Leu	Arg
[4720]				180					185					190		
[4721]	Cys	Leu	Gln	Lys	Pro	Asn	Leu	Thr	Thr	Asp	Thr	Lys	Asp	Lys	Glu	Tyr
[4722]				195				200						205		
[4723]	Lys	Pro	His	Asp	Ile	Pro	Gln	Arg	Gln	Ser	Val	Gln	Pro	Ser	Glu	Thr
[4724]		210					215					220				
[4725]	Cys	Pro	Pro	Ala	Arg	Arg	Ala	Lys	Arg	Met	Arg	Ala	Glu	Ala	Met	Asn
[4726]	225					230					235				240	
[4727]	Ile	Lys	Ile	Glu	Pro	Glu	Glu	Thr	Thr	Glu	Ala	Arg	Thr	His	Asn	Leu
[4728]				245						250					255	
[4729]	Arg	Arg	Arg	Met	Gly	Cys	Pro	Thr	Pro	Lys	Cys	Glu	Asn	Glu	Lys	Glu
[4730]				260					265						270	
[4731]	Met	Lys	Ser	Ser	Ile	Lys	Gln	Glu	Pro	Ile	Glu	Arg	Lys	Asp	Tyr	Ile
[4732]			275					280						285		
[4733]	Val	Glu	Asn	Glu	Lys	Glu	Lys	Pro	Lys	Ser	Arg	Ser	Lys	Lys	Ala	Thr
[4734]		290					295					300				
[4735]	Asn	Ala	Val	Asp	Leu	Tyr	Val	Cys	Leu	Leu	Cys	Gly	Ser	Gly	Asn	Asp
[4736]	305					310					315				320	
[4737]	Glu	Asp	Arg	Leu	Leu	Leu	Cys	Asp	Gly	Cys	Asp	Asp	Ser	Tyr	His	Thr
[4738]				325						330					335	
[4739]	Phe	Cys	Leu	Ile	Pro	Pro	Leu	His	Asp	Val	Pro	Lys	Gly	Asp	Trp	Arg
[4740]			340						345					350		
[4741]	Cys	Pro	Lys	Cys	Leu	Ala	Gln	Glu	Cys	Ser	Lys	Pro	Gln	Glu	Ala	Phe
[4742]			355					360						365		
[4743]	Gly	Phe	Glu	Gln	Ala	Ala	Arg	Asp	Tyr	Thr	Leu	Arg	Thr	Phe	Gly	Glu
[4744]		370					375					380				
[4745]	Met	Ala	Asp	Ala	Phe	Lys	Ser	Asp	Tyr	Phe	Asn	Met	Pro	Val	His	Met
[4746]	385					390					395				400	
[4747]	Val	Pro	Thr	Glu	Leu	Val	Glu	Lys	Glu	Phe	Trp	Arg	Leu	Val	Ser	Thr
[4748]				405						410					415	
[4749]	Ile	Glu	Glu	Asp	Val	Thr	Val	Glu	Tyr	Gly	Ala	Asp	Ile	Ala	Ser	Lys
[4750]				420					425					430		
[4751]	Glu	Phe	Gly	Ser	Gly	Phe	Pro	Val	Arg	Asp	Gly	Lys	Ile	Lys	Leu	Ser
[4752]			435					440						445		
[4753]	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Tyr	Leu	Asp	Ser	Gly	Trp	Asn	Leu	Asn	Asn	Met
[4754]		450						455					460			
[4755]	Pro	Val	Met	Glu	Gln	Ser	Val	Leu	Ala	His	Ile	Thr	Ala	Asp	Ile	Cys
[4756]	465					470					475				480	
[4757]	Gly	Met	Lys	Leu	Pro	Trp	Leu	Tyr	Val	Gly	Met	Cys	Phe	Ser	Ser	Phe

[4758]					485					490						495
[4759]	Cys	Trp	His	Ile	Glu	Asp	His	Trp	Ser	Tyr	Ser	Ile	Asn	Tyr	Leu	His
[4760]					500					505						510
[4761]	Trp	Gly	Glu	Pro	Lys	Thr	Trp	Tyr	Gly	Val	Pro	Gly	Tyr	Ala	Ala	Glu
[4762]					515					520						525
[4763]	Gln	Leu	Glu	Asn	Val	Met	Lys	Lys	Leu	Ala	Pro	Glu	Leu	Phe	Val	Ser
[4764]					530					535						540
[4765]	Gln	Pro	Asp	Leu	Leu	His	Gln	Leu	Val	Thr	Ile	Met	Asn	Pro	Asn	Thr
[4766]					545											560
[4767]	Leu	Met	Thr	His	Glu	Val	Pro	Val	Tyr	Arg	Thr	Asn	Gln	Cys	Ala	Gly
[4768]					565					570						575
[4769]	Glu	Phe	Val	Ile	Thr	Phe	Pro	Arg	Ala	Tyr	His	Ser	Gly	Phe	Asn	Gln
[4770]					580					585						590
[4771]	Gly	Phe	Asn	Phe	Ala	Glu	Ala	Val	Asn	Phe	Cys	Thr	Val	Asp	Trp	Leu
[4772]					595					600						605
[4773]	Pro	Leu	Gly	Arg	Gln	Cys	Val	Glu	His	Tyr	Arg	Leu	Leu	His	Arg	Tyr
[4774]					610					615						620
[4775]	Cys	Val	Phe	Ser	His	Asp	Glu	Met	Ile	Cys	Lys	Met	Ala	Ser	Lys	Ala
[4776]					625					630						640
[4777]	Asp	Val	Leu	Asp	Val	Val	Val	Ala	Ser	Thr	Val	Gln	Lys	Asp	Met	Ala
[4778]					645					650						655
[4779]	Ile	Met	Ile	Glu	Asp	Glu	Lys	Ala	Leu	Arg	Glu	Thr	Val	Arg	Lys	Leu
[4780]					660					665						670
[4781]	Gly	Val	Ile	Asp	Ser	Glu	Arg	Met	Asp	Phe	Glu	Leu	Leu	Pro	Asp	Asp
[4782]					675					680						685
[4783]	Glu	Arg	Gln	Cys	Val	Lys	Cys	Lys	Thr	Thr	Cys	Phe	Met	Ser	Ala	Ile
[4784]					690					695						700
[4785]	Ser	Cys	Ser	Cys	Lys	Pro	Gly	Leu	Leu	Val	Cys	Leu	His	His	Val	Lys
[4786]					705					710						720
[4787]	Glu	Leu	Cys	Ser	Cys	Pro	Pro	Tyr	Lys	Tyr	Lys	Leu	Arg	Tyr	Arg	Tyr
[4788]					725					730						735
[4789]	Thr	Leu	Asp	Asp	Leu	Tyr	Pro	Met	Met	Asn	Ala	Leu	Lys	Leu	Arg	Ala
[4790]					740					745						750
[4791]	Glu	Ser	Tyr	Asn	Glu	Trp	Ala	Leu	Asn	Val	Asn	Glu	Ala	Leu	Glu	Ala
[4792]					755					760						765
[4793]	Lys	Ile	Asn	Lys	Lys	Lys	Ser	Leu	Val	Ser	Phe	Lys	Ala	Leu	Ile	Glu
[4794]					770					775						780
[4795]	Glu	Ser	Glu	Met	Lys	Lys	Phe	Pro	Asp	Asn	Asp	Leu	Leu	Arg	His	Leu
[4796]					785					790						800

[4797]	Arg	Leu	Val	Thr	Gln	Asp	Ala	Glu	Lys	Cys	Ala	Ser	Val	Ala	Gln	Gln
[4798]					805					810					815	
[4799]	Leu	Leu	Asn	Gly	Lys	Arg	Gln	Thr	Arg	Tyr	Arg	Ser	Gly	Gly	Gly	Lys
[4800]					820					825					830	
[4801]	Ser	Gln	Asn	Gln	Leu	Thr	Val	Asn	Glu	Leu	Arg	Gln	Phe	Val	Thr	Gln
[4802]					835					840					845	
[4803]	Leu	Tyr	Ala	Leu	Pro	Cys	Val	Leu	Ser	Gln	Thr	Pro	Leu	Leu	Lys	Asp
[4804]			850							855					860	
[4805]	Leu	Leu	Asn	Arg	Val	Glu	Asp	Phe	Gln	Gln	His	Ser	Gln	Lys	Leu	Leu
[4806]			865							870					875	
[4807]	Ser	Glu	Glu	Thr	Pro	Ser	Ala	Ala	Glu	Leu	Gln	Asp	Leu	Leu	Asp	Val
[4808]					885					890					895	
[4809]	Ser	Phe	Glu	Phe	Asp	Val	Glu	Leu	Pro	Gln	Leu	Ala	Glu	Met	Arg	Ile
[4810]					900					905					910	
[4811]	Arg	Leu	Glu	Gln	Ala	Arg	Trp	Leu	Glu	Glu	Val	Gln	Gln	Ala	Cys	Leu
[4812]					915					920					925	
[4813]	Asp	Pro	Ser	Ser	Leu	Thr	Leu	Asp	Asp	Met	Arg	Arg	Leu	Ile	Asp	Leu
[4814]					930					935					940	
[4815]	Gly	Val	Gly	Leu	Ala	Pro	Tyr	Ser	Ala	Val	Glu	Lys	Ala	Met	Ala	Arg
[4816]					945					950					955	
[4817]	Leu	Gln	Glu	Leu	Leu	Thr	Val	Ser	Glu	His	Trp	Asp	Asp	Lys	Ala	Lys
[4818]					965					970					975	
[4819]	Ser	Leu	Leu	Lys	Ala	Arg	Pro	Arg	His	Ser	Leu	Asn	Ser	Leu	Ala	Thr
[4820]					980					985					990	
[4821]	Ala	Val	Lys	Glu	Ile	Glu	Glu	Ile	Pro	Ala	Tyr	Leu	Pro	Asn	Gly	Ala
[4822]					995					1000					1005	
[4823]	Ala	Leu	Lys	Asp	Ser	Val	Gln	Arg	Ala	Arg	Asp	Trp	Leu	Gln	Asp	
[4824]					1010					1015					1020	
[4825]	Val	Glu	Gly	Leu	Gln	Ala	Gly	Gly	Arg	Val	Pro	Val	Leu	Asp	Thr	
[4826]					1025					1030					1035	
[4827]	Leu	Ile	Glu	Leu	Val	Thr	Arg	Gly	Arg	Ser	Ile	Pro	Val	His	Leu	
[4828]					1040					1045					1050	
[4829]	Asn	Ser	Leu	Pro	Arg	Leu	Glu	Thr	Leu	Val	Ala	Glu	Val	Gln	Ala	
[4830]					1055					1060					1065	
[4831]	Trp	Lys	Glu	Cys	Ala	Val	Asn	Thr	Phe	Leu	Thr	Glu	Asn	Ser	Pro	
[4832]					1070					1075					1080	
[4833]	Tyr	Ser	Leu	Leu	Glu	Val	Leu	Cys	Pro	Arg	Cys	Asp	Ile	Gly	Leu	
[4834]					1085					1090					1095	
[4835]	Leu	Gly	Leu	Lys	Arg	Lys	Gln	Arg	Lys	Leu	Lys	Glu	Pro	Leu	Pro	

[4836]	1100	1105	1110
[4837]	Asn Gly Lys Lys Lys Ser Thr Lys Leu Glu Ser Leu Ser Asp Leu		
[4838]	1115	1120	1125
[4839]	Glu Arg Ala Leu Thr Glu Ser Lys Glu Thr Ala Ser Ala Met Ala		
[4840]	1130	1135	1140
[4841]	Thr Leu Gly Glu Ala Arg Leu Arg Glu Met Glu Ala Leu Gln Ser		
[4842]	1145	1150	1155
[4843]	Leu Arg Leu Ala Asn Glu Gly Lys Leu Leu Ser Pro Leu Gln Asp		
[4844]	1160	1165	1170
[4845]	Val Asp Ile Lys Ile Cys Leu Cys Gln Lys Ala Pro Ala Ala Pro		
[4846]	1175	1180	1185
[4847]	Met Ile Gln Cys Glu Leu Cys Arg Asp Ala Phe His Thr Ser Cys		
[4848]	1190	1195	1200
[4849]	Val Ala Val Pro Ser Ile Ser Gln Gly Leu Arg Ile Trp Leu Cys		
[4850]	1205	1210	1215
[4851]	Pro His Cys Arg Arg Ser Glu Lys Pro Pro Leu Glu Lys Ile Leu		
[4852]	1220	1225	1230
[4853]	Pro Leu Leu Ala Ser Leu Gln Arg Ile Arg Val Arg Leu Pro Glu		
[4854]	1235	1240	1245
[4855]	Gly Asp Ala Leu Arg Tyr Met Ile Glu Arg Thr Val Asn Trp Gln		
[4856]	1250	1255	1260
[4857]	His Arg Ala Gln Gln Leu Leu Ser Ser Gly Asn Leu Lys Phe Val		
[4858]	1265	1270	1275
[4859]	Gln Asp Arg Val Gly Ser Gly Leu Leu Tyr Ser Arg Trp Gln Ala		
[4860]	1280	1285	1290
[4861]	Ser Ala Gly Gln Val Ser Asp Thr Asn Lys Val Ser Gln Pro Pro		
[4862]	1295	1300	1305
[4863]	Gly Thr Thr Ser Phe Ser Leu Pro Asp Asp Trp Asp Asn Arg Thr		
[4864]	1310	1315	1320
[4865]	Ser Tyr Leu His Ser Pro Phe Ser Thr Gly Arg Ser Cys Ile Pro		
[4866]	1325	1330	1335
[4867]	Leu His Gly Val Ser Pro Glu Val Asn Glu Leu Leu Met Glu Ala		
[4868]	1340	1345	1350
[4869]	Gln Leu Leu Gln Val Ser Leu Pro Glu Ile Gln Glu Leu Tyr Gln		
[4870]	1355	1360	1365
[4871]	Thr Leu Leu Ala Lys Pro Ser Pro Ala Gln Gln Thr Asp Arg Ser		
[4872]	1370	1375	1380
[4873]	Ser Pro Val Arg Pro Ser Ser Glu Lys Asn Asp Cys Cys Arg Gly		
[4874]	1385	1390	1395

[4875]	Lys Arg Asp Gly Ile Asn Ser Leu Glu Arg Lys Leu Lys Arg Arg
[4876]	1400 1405 1410
[4877]	Leu Glu Arg Glu Gly Leu Ser Ser Glu Arg Trp Glu Arg Val Lys
[4878]	1415 1420 1425
[4879]	Lys Met Arg Thr Pro Lys Lys Lys Lys Ile Lys Leu Ser His Pro
[4880]	1430 1435 1440
[4881]	Lys Asp Met Asn Asn Phe Lys Leu Glu Arg Glu Arg Ser Tyr Glu
[4882]	1445 1450 1455
[4883]	Leu Val Arg Ser Ala Glu Thr His Ser Leu Pro Ser Asp Thr Ser
[4884]	1460 1465 1470
[4885]	Tyr Ser Glu Gln Glu Asp Ser Glu Asp Glu Asp Ala Ile Cys Pro
[4886]	1475 1480 1485
[4887]	Ala Val Ser Cys Leu Gln Pro Glu Gly Asp Glu Val Asp Trp Val
[4888]	1490 1495 1500
[4889]	Gln Cys Asp Gly Ser Cys Asn Gln Trp Phe His Gln Val Cys Val
[4890]	1505 1510 1515
[4891]	Gly Val Ser Pro Glu Met Ala Glu Lys Glu Asp Tyr Ile Cys Val
[4892]	1520 1525 1530
[4893]	Arg Cys Thr Val Lys Asp Ala Pro Ser Arg Lys
[4894]	1535 1540
[4895]	<210> 352
[4896]	<211> 698
[4897]	<212> PRT
[4898]	<213> 人工序列
[4899]	<220>
[4900]	<223> TSGA10
[4901]	<400> 352
[4902]	Met Met Arg Ser Arg Ser Lys Ser Pro Arg Arg Pro Ser Pro Thr Ala
[4903]	1 5 10 15
[4904]	Arg Gly Ala Asn Cys Asp Val Glu Leu Leu Lys Thr Thr Thr Arg Asp
[4905]	20 25 30
[4906]	Arg Glu Glu Leu Lys Cys Met Leu Glu Lys Tyr Glu Arg His Leu Ala
[4907]	35 40 45
[4908]	Glu Ile Gln Gly Asn Val Lys Val Leu Lys Ser Glu Arg Asp Lys Ile
[4909]	50 55 60
[4910]	Phe Leu Leu Tyr Glu Gln Ala Gln Glu Glu Ile Thr Arg Leu Arg Arg
[4911]	65 70 75 80
[4912]	Glu Met Met Lys Ser Cys Lys Ser Pro Lys Ser Thr Thr Ala His Ala
[4913]	85 90 95

[4914]	Ile	Leu	Arg	Arg	Val	Glu	Thr	Glu	Arg	Asp	Val	Ala	Phe	Thr	Asp	Leu
[4915]					100					105					110	
[4916]	Arg	Arg	Met	Thr	Thr	Glu	Arg	Asp	Ser	Leu	Arg	Glu	Arg	Leu	Lys	Ile
[4917]					115					120					125	
[4918]	Ala	Gln	Glu	Thr	Ala	Phe	Asn	Glu	Lys	Ala	His	Leu	Glu	Gln	Arg	Ile
[4919]					130					135					140	
[4920]	Glu	Glu	Leu	Glu	Cys	Thr	Val	His	Asn	Leu	Asp	Asp	Glu	Arg	Met	Glu
[4921]					145					150					155	
[4922]	Gln	Met	Ser	Asn	Met	Thr	Leu	Met	Lys	Glu	Thr	Ile	Ser	Thr	Val	Glu
[4923]					165					170					175	
[4924]	Lys	Glu	Met	Lys	Ser	Leu	Ala	Arg	Lys	Ala	Met	Asp	Thr	Glu	Ser	Glu
[4925]					180					185					190	
[4926]	Leu	Gly	Arg	Gln	Lys	Ala	Glu	Asn	Asn	Ser	Leu	Arg	Leu	Leu	Tyr	Glu
[4927]					195					200					205	
[4928]	Asn	Thr	Glu	Lys	Asp	Leu	Ser	Asp	Thr	Gln	Arg	His	Leu	Ala	Lys	Lys
[4929]					210					215					220	
[4930]	Lys	Tyr	Glu	Leu	Gln	Leu	Thr	Gln	Glu	Lys	Ile	Met	Cys	Leu	Asp	Glu
[4931]					225					230					235	
[4932]	Lys	Ile	Asp	Asn	Phe	Thr	Arg	Gln	Asn	Ile	Ala	Gln	Arg	Glu	Glu	Ile
[4933]					245					250					255	
[4934]	Ser	Ile	Leu	Gly	Gly	Thr	Leu	Asn	Asp	Leu	Ala	Lys	Glu	Lys	Glu	Cys
[4935]					260					265					270	
[4936]	Leu	Gln	Ala	Cys	Leu	Asp	Lys	Lys	Ser	Glu	Asn	Ile	Ala	Ser	Leu	Gly
[4937]					275					280					285	
[4938]	Glu	Ser	Leu	Ala	Met	Lys	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Gly	Met	Lys	Asn	Ile
[4939]					290					295					300	
[4940]	Ile	Ala	Glu	Met	Glu	Gln	Ala	Ser	Arg	Gln	Cys	Thr	Glu	Ala	Leu	Ile
[4941]					305					310					315	
[4942]	Val	Cys	Glu	Gln	Asp	Val	Ser	Arg	Met	Arg	Arg	Gln	Leu	Asp	Glu	Thr
[4943]					325					330					335	
[4944]	Asn	Asp	Glu	Leu	Ala	Gln	Ile	Ala	Arg	Glu	Arg	Asp	Ile	Leu	Ala	His
[4945]					340					345					350	
[4946]	Asp	Asn	Asp	Asn	Leu	Gln	Glu	Gln	Phe	Ala	Lys	Ala	Lys	Gln	Glu	Asn
[4947]					355					360					365	
[4948]	Gln	Ala	Leu	Ser	Lys	Lys	Leu	Asn	Asp	Thr	His	Asn	Glu	Leu	Asn	Asp
[4949]					370					375					380	
[4950]	Ile	Lys	Gln	Lys	Val	Gln	Asp	Thr	Asn	Leu	Glu	Val	Asn	Lys	Leu	Lys
[4951]					385					390					395	
[4952]	Asn	Ile	Leu	Lys	Ser	Glu	Glu	Ser	Glu	Asn	Arg	Gln	Met	Met	Glu	Gln

[4953]		405		410		415
[4954]	Leu Arg Lys Ala Asn Glu Asp Ala Glu Asn Trp Glu Asn Lys Ala Arg					
[4955]		420		425		430
[4956]	Gln Ser Glu Ala Asp Asn Asn Thr Leu Lys Leu Glu Leu Ile Thr Ala					
[4957]		435		440		445
[4958]	Glu Ala Glu Gly Asn Arg Leu Lys Glu Lys Val Asp Ser Leu Asn Arg					
[4959]		450		455		460
[4960]	Glu Val Glu Gln His Leu Asn Ala Glu Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Ile					
[4961]	465		470		475	480
[4962]	Ser Thr Leu His Lys Ser Val Val Lys Met Glu Glu Glu Leu Gln Lys					
[4963]		485		490		495
[4964]	Val Gln Phe Glu Lys Val Ser Ala Leu Ala Asp Leu Ser Ser Thr Arg					
[4965]		500		505		510
[4966]	Glu Leu Cys Ile Lys Leu Asp Ser Ser Lys Glu Leu Leu Asn Arg Gln					
[4967]		515		520		525
[4968]	Leu Val Ala Lys Asp Gln Glu Ile Glu Met Arg Glu Asn Glu Leu Asp					
[4969]		530		535		540
[4970]	Ser Ala His Ser Glu Ile Glu Leu Leu Arg Ser Gln Met Ala Asn Glu					
[4971]	545		550		555	560
[4972]	Arg Ile Ser Met Gln Asn Leu Glu Ala Leu Leu Val Ala Asn Arg Asp					
[4973]		565		570		575
[4974]	Lys Glu Tyr Gln Ser Gln Ile Ala Leu Gln Glu Lys Glu Ser Glu Ile					
[4975]		580		585		590
[4976]	Gln Leu Leu Lys Glu His Leu Cys Leu Ala Glu Asn Lys Met Ala Ile					
[4977]		595		600		605
[4978]	Gln Ser Arg Asp Val Ala Gln Phe Arg Asn Val Val Thr Gln Leu Glu					
[4979]	610		615		620	
[4980]	Ala Asp Leu Asp Ile Thr Lys Arg Gln Leu Gly Thr Glu Arg Phe Glu					
[4981]	625		630		635	640
[4982]	Arg Glu Arg Ala Val Gln Glu Leu Arg Arg Gln Asn Tyr Ser Ser Asn					
[4983]		645		650		655
[4984]	Ala Tyr His Met Ser Ser Thr Met Lys Pro Asn Thr Lys Cys His Ser					
[4985]		660		665		670
[4986]	Pro Glu Arg Ala His His Arg Ser Pro Asp Arg Gly Leu Asp Arg Ser					
[4987]		675		680		685
[4988]	Leu Glu Glu Asn Leu Cys Tyr Arg Asp Phe					
[4989]		690		695		
[4990]	<210> 353					
[4991]	<211> 257					

[4992]	<212>	PRT
[4993]	<213>	人工序列
[4994]	<220>	
[4995]	<223>	ODF-4
[4996]	<400>	353
[4997]	Met Asp Ala Glu Tyr Ser Gly Asn Glu Phe Pro Arg Ser Glu Gly Glu	
[4998]	1 5 10 15	
[4999]	Arg Asp Gln His Gln Arg Pro Gly Lys Glu Arg Lys Ser Gly Glu Ala	
[5000]	20 25 30	
[5001]	Gly Trp Gly Thr Gly Glu Leu Gly Gln Asp Gly Arg Leu Leu Ser Ser	
[5002]	35 40 45	
[5003]	Thr Leu Ser Leu Ser Ser Asn Arg Ser Leu Gly Gln Arg Gln Asn Ser	
[5004]	50 55 60	
[5005]	Pro Leu Pro Phe Gln Trp Arg Ile Thr His Ser Phe Arg Trp Met Ala	
[5006]	65 70 75 80	
[5007]	Gln Val Leu Ala Ser Glu Leu Ser Leu Val Ala Phe Ile Leu Leu Leu	
[5008]	85 90 95	
[5009]	Val Val Ala Phe Ser Lys Lys Trp Leu Asp Leu Ser Arg Ser Leu Phe	
[5010]	100 105 110	
[5011]	Tyr Gln Arg Trp Pro Val Asp Val Ser Asn Arg Ile His Thr Ser Ala	
[5012]	115 120 125	
[5013]	His Val Met Ser Met Gly Leu Leu His Phe Tyr Lys Ser Arg Ser Cys	
[5014]	130 135 140	
[5015]	Ser Asp Leu Glu Asn Gly Lys Val Thr Phe Ile Phe Ser Thr Leu Met	
[5016]	145 150 155 160	
[5017]	Leu Phe Pro Ile Asn Ile Trp Ile Phe Glu Leu Glu Arg Asn Val Ser	
[5018]	165 170 175	
[5019]	Ile Pro Ile Gly Trp Ser Tyr Phe Ile Gly Trp Leu Val Leu Ile Leu	
[5020]	180 185 190	
[5021]	Tyr Phe Thr Cys Ala Ile Leu Cys Tyr Phe Asn His Lys Ser Phe Trp	
[5022]	195 200 205	
[5023]	Ser Leu Ile Leu Ser His Pro Ser Gly Ala Val Ser Cys Ser Ser Ser	
[5024]	210 215 220	
[5025]	Phe Gly Ser Val Glu Glu Ser Pro Arg Ala Gln Thr Ile Thr Asp Thr	
[5026]	225 230 235 240	
[5027]	Pro Ile Thr Gln Glu Gly Val Leu Asp Pro Glu Gln Lys Asp Thr His	
[5028]	245 250 255	
[5029]	Val	
[5030]	<210>	354

[5031]	<211>	151
[5032]	<212>	PRT
[5033]	<213>	人工序列
[5034]	<220>	
[5035]	<223>	SP17
[5036]	<400>	354
[5037]	Met Ser Ile Pro Phe Ser Asn Thr His Tyr Arg Ile Pro Gln Gly Phe	
[5038]	1 5 10 15	
[5039]	Gly Asn Leu Leu Glu Gly Leu Thr Arg Glu Ile Leu Arg Glu Gln Pro	
[5040]	20 25 30	
[5041]	Asp Asn Ile Pro Ala Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu Leu Glu	
[5042]	35 40 45	
[5043]	Lys Arg Glu Lys Thr Asn Phe Asp Pro Ala Glu Trp Gly Ser Lys Val	
[5044]	50 55 60	
[5045]	Glu Asp Arg Phe Tyr Asn Asn His Ala Phe Glu Glu Gln Glu Pro Pro	
[5046]	65 70 75 80	
[5047]	Glu Lys Ser Asp Pro Lys Gln Glu Glu Ser Gln Ile Ser Gly Lys Glu	
[5048]	85 90 95	
[5049]	Glu Glu Thr Ser Val Thr Ile Leu Asp Ser Ser Glu Glu Asp Lys Glu	
[5050]	100 105 110	
[5051]	Lys Glu Glu Val Ala Ala Val Lys Ile Gln Ala Ala Phe Arg Gly His	
[5052]	115 120 125	
[5053]	Ile Ala Arg Glu Glu Ala Lys Lys Met Lys Thr Asn Ser Leu Gln Asn	
[5054]	130 135 140	
[5055]	Glu Glu Lys Glu Glu Asn Lys	
[5056]	145 150	
[5057]	<210>	355
[5058]	<211>	1116
[5059]	<212>	PRT
[5060]	<213>	人工序列
[5061]	<220>	
[5062]	<223>	RHOXF-2
[5063]	<400>	355
[5064]	Met Ala Ala Asp Leu Asn Leu Glu Trp Ile Ser Leu Pro Arg Ser Trp	
[5065]	1 5 10 15	
[5066]	Thr Tyr Gly Ile Thr Arg Gly Gly Arg Val Phe Phe Ile Asn Glu Glu	
[5067]	20 25 30	
[5068]	Ala Lys Ser Thr Thr Trp Leu His Pro Val Thr Gly Glu Ala Val Val	
[5069]	35 40 45	

[5070]	Thr	Gly	His	Arg	Arg	Gln	Ser	Thr	Asp	Leu	Pro	Thr	Gly	Trp	Glu	Glu
[5071]	50						55					60				
[5072]	Ala	Tyr	Thr	Phe	Glu	Gly	Ala	Arg	Tyr	Tyr	Ile	Asn	His	Asn	Glu	Arg
[5073]	65					70					75				80	
[5074]	Lys	Val	Thr	Cys	Lys	His	Pro	Val	Thr	Gly	Gln	Pro	Ser	Gln	Asp	Asn
[5075]					85					90					95	
[5076]	Cys	Ile	Phe	Val	Val	Asn	Glu	Gln	Thr	Val	Ala	Thr	Met	Thr	Ser	Glu
[5077]				100					105					110		
[5078]	Glu	Lys	Lys	Glu	Arg	Pro	Ile	Ser	Met	Ile	Asn	Glu	Ala	Ser	Asn	Tyr
[5079]			115					120				125				
[5080]	Asn	Val	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ala	Val	His	Pro	Met	Ser	Pro	Val	Gly	Arg
[5081]	130						135					140				
[5082]	Thr	Ser	Arg	Ala	Ser	Lys	Lys	Val	His	Asn	Phe	Gly	Lys	Arg	Ser	Asn
[5083]	145					150					155				160	
[5084]	Ser	Ile	Lys	Arg	Asn	Pro	Asn	Ala	Pro	Val	Val	Arg	Arg	Gly	Trp	Leu
[5085]				165					170						175	
[5086]	Tyr	Lys	Gln	Asp	Ser	Thr	Gly	Met	Lys	Leu	Trp	Lys	Lys	Arg	Trp	Phe
[5087]			180					185						190		
[5088]	Val	Leu	Ser	Asp	Leu	Cys	Leu	Phe	Tyr	Tyr	Arg	Asp	Glu	Lys	Glu	Glu
[5089]		195						200					205			
[5090]	Gly	Ile	Leu	Gly	Ser	Ile	Leu	Leu	Pro	Ser	Phe	Gln	Ile	Ala	Leu	Leu
[5091]	210						215					220				
[5092]	Thr	Ser	Glu	Asp	His	Ile	Asn	Arg	Lys	Tyr	Ala	Phe	Lys	Ala	Ala	His
[5093]	225					230					235				240	
[5094]	Pro	Asn	Met	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Phe	Cys	Thr	Asp	Thr	Gly	Lys	Glu	Met
[5095]				245					250						255	
[5096]	Glu	Leu	Trp	Met	Lys	Ala	Met	Leu	Asp	Ala	Ala	Leu	Val	Gln	Thr	Glu
[5097]			260					265					270			
[5098]	Pro	Val	Lys	Arg	Val	Asp	Lys	Ile	Thr	Ser	Glu	Asn	Ala	Pro	Thr	Lys
[5099]		275						280					285			
[5100]	Glu	Thr	Asn	Asn	Ile	Pro	Asn	His	Arg	Val	Leu	Ile	Lys	Pro	Glu	Ile
[5101]	290						295					300				
[5102]	Gln	Asn	Asn	Gln	Lys	Asn	Lys	Glu	Met	Ser	Lys	Ile	Glu	Glu	Lys	Lys
[5103]	305					310					315				320	
[5104]	Ala	Leu	Glu	Ala	Glu	Lys	Tyr	Gly	Phe	Gln	Lys	Asp	Gly	Gln	Asp	Arg
[5105]				325					330						335	
[5106]	Pro	Leu	Thr	Lys	Ile	Asn	Ser	Val	Lys	Leu	Asn	Ser	Leu	Pro	Ser	Glu
[5107]			340						345					350		
[5108]	Tyr	Glu	Ser	Gly	Ser	Ala	Cys	Pro	Ala	Gln	Thr	Val	His	Tyr	Arg	Pro

[5109]	355	360	365
[5110]	Ile Asn Leu Ser Ser Ser Glu Asn Lys Ile Val Asn Val Ser Leu Ala		
[5111]	370	375	380
[5112]	Asp Leu Arg Gly Gly Asn Arg Pro Asn Thr Gly Pro Leu Tyr Thr Glu		
[5113]	385	390	395
[5114]	Ala Asp Arg Val Ile Gln Arg Thr Asn Ser Met Gln Gln Leu Glu Gln		
[5115]	405	410	415
[5116]	Trp Ile Lys Ile Gln Lys Gly Arg Gly His Glu Glu Glu Thr Arg Gly		
[5117]	420	425	430
[5118]	Val Ile Ser Tyr Gln Thr Leu Pro Arg Asn Met Pro Ser His Arg Ala		
[5119]	435	440	445
[5120]	Gln Ile Met Ala Arg Tyr Pro Glu Gly Tyr Arg Thr Leu Pro Arg Asn		
[5121]	450	455	460
[5122]	Ser Lys Thr Arg Pro Glu Ser Ile Cys Ser Val Thr Pro Ser Thr His		
[5123]	465	470	475
[5124]	Asp Lys Thr Leu Gly Pro Gly Ala Glu Glu Lys Arg Arg Ser Met Arg		
[5125]	485	490	495
[5126]	Asp Asp Thr Met Trp Gln Leu Tyr Glu Trp Gln Gln Arg Gln Phe Tyr		
[5127]	500	505	510
[5128]	Asn Lys Gln Ser Thr Leu Pro Arg His Ser Thr Leu Ser Ser Pro Lys		
[5129]	515	520	525
[5130]	Thr Met Val Asn Ile Ser Asp Gln Thr Met His Ser Ile Pro Thr Ser		
[5131]	530	535	540
[5132]	Pro Ser His Gly Ser Ile Ala Ala Tyr Gln Gly Tyr Ser Pro Gln Arg		
[5133]	545	550	555
[5134]	Thr Tyr Arg Ser Glu Val Ser Ser Pro Ile Gln Arg Gly Asp Val Thr		
[5135]	565	570	575
[5136]	Ile Asp Arg Arg His Arg Ala His His Pro Lys His Val Tyr Val Pro		
[5137]	580	585	590
[5138]	Asp Arg Arg Ser Val Pro Ala Gly Leu Thr Leu Gln Ser Val Ser Pro		
[5139]	595	600	605
[5140]	Gln Ser Leu Gln Gly Lys Thr Leu Ser Gln Asp Glu Gly Arg Gly Thr		
[5141]	610	615	620
[5142]	Leu Tyr Lys Tyr Arg Pro Glu Glu Val Asp Ile Asp Ala Lys Leu Ser		
[5143]	625	630	635
[5144]	Arg Leu Cys Glu Gln Asp Lys Val Val His Ala Leu Glu Glu Lys Leu		
[5145]	645	650	655
[5146]	Gln Gln Leu His Lys Glu Lys Tyr Thr Leu Glu Gln Ala Leu Leu Ser		
[5147]	660	665	670

[5148]	Ala Ser Gln Glu Ile Glu Met His Ala Asp Asn Pro Ala Ala Ile Gln
[5149]	675 680 685
[5150]	Thr Val Val Leu Gln Arg Asp Asp Leu Gln Asn Gly Leu Leu Ser Thr
[5151]	690 695 700
[5152]	Cys Arg Glu Leu Ser Arg Ala Thr Ala Glu Leu Glu Arg Ala Trp Arg
[5153]	705 710 715 720
[5154]	Glu Tyr Asp Lys Leu Glu Tyr Asp Val Thr Val Thr Arg Asn Gln Met
[5155]	725 730 735
[5156]	Gln Glu Gln Leu Asp His Leu Gly Glu Val Gln Thr Glu Ser Ala Gly
[5157]	740 745 750
[5158]	Ile Gln Arg Ala Gln Ile Gln Lys Glu Leu Trp Arg Ile Gln Asp Val
[5159]	755 760 765
[5160]	Met Glu Gly Leu Ser Lys His Lys Gln Gln Arg Gly Thr Thr Glu Ile
[5161]	770 775 780
[5162]	Gly Met Ile Gly Ser Lys Pro Phe Ser Thr Val Lys Tyr Lys Asn Glu
[5163]	785 790 795 800
[5164]	Gly Pro Asp Tyr Arg Leu Tyr Lys Ser Glu Pro Glu Leu Thr Thr Val
[5165]	805 810 815
[5166]	Ala Glu Val Asp Glu Ser Asn Gly Glu Glu Lys Ser Glu Pro Val Ser
[5167]	820 825 830
[5168]	Glu Ile Glu Thr Ser Val Val Lys Gly Ser His Phe Pro Val Gly Val
[5169]	835 840 845
[5170]	Val Pro Pro Arg Ala Lys Ser Pro Thr Pro Glu Ser Ser Thr Ile Ala
[5171]	850 855 860
[5172]	Ser Tyr Val Thr Leu Arg Lys Thr Lys Lys Met Met Asp Leu Arg Thr
[5173]	865 870 875 880
[5174]	Glu Arg Pro Arg Ser Ala Val Glu Gln Leu Cys Leu Ala Glu Ser Thr
[5175]	885 890 895
[5176]	Arg Pro Arg Met Thr Val Glu Glu Gln Met Glu Arg Ile Arg Arg His
[5177]	900 905 910
[5178]	Gln Gln Ala Cys Leu Arg Glu Lys Lys Lys Gly Leu Asn Val Ile Gly
[5179]	915 920 925
[5180]	Ala Ser Asp Gln Ser Pro Leu Gln Ser Pro Ser Asn Leu Arg Asp Asn
[5181]	930 935 940
[5182]	Pro Phe Arg Thr Thr Gln Thr Arg Arg Arg Asp Asp Lys Glu Leu Asp
[5183]	945 950 955 960
[5184]	Thr Ala Ile Arg Glu Asn Asp Val Lys Pro Asp His Glu Thr Pro Ala
[5185]	965 970 975
[5186]	Thr Glu Ile Val Gln Leu Lys Glu Thr Glu Pro Gln Asn Val Asp Phe

[5187]	980						985						990					
[5188]	Ser	Lys	Glu	Leu	Lys	Lys	Thr	Glu	Asn	Ile	Ser	Tyr	Glu	Met	Leu	Phe		
[5189]	995						1000						1005					
[5190]	Glu	Pro	Glu	Pro	Asn	Gly	Val	Asn	Ser	Val	Glu	Met	Met	Asp	Lys			
[5191]	1010						1015						1020					
[5192]	Glu	Arg	Asn	Lys	Asp	Lys	Met	Pro	Glu	Asp	Val	Thr	Phe	Ser	Pro			
[5193]	1025						1030						1035					
[5194]	Gln	Asp	Glu	Thr	Gln	Thr	Ala	Asn	His	Lys	Pro	Glu	Glu	His	Pro			
[5195]	1040						1045						1050					
[5196]	Glu	Glu	Asn	Thr	Lys	Asn	Ser	Val	Asp	Glu	Gln	Glu	Glu	Thr	Val			
[5197]	1055						1060						1065					
[5198]	Ile	Ser	Tyr	Glu	Ser	Thr	Pro	Glu	Val	Ser	Arg	Gly	Asn	Gln	Thr			
[5199]	1070						1075						1080					
[5200]	Met	Ala	Val	Lys	Ser	Leu	Ser	Pro	Ser	Pro	Glu	Ser	Ser	Ala	Ser			
[5201]	1085						1090						1095					
[5202]	Pro	Val	Pro	Ser	Thr	Gln	Pro	Gln	Leu	Thr	Glu	Gly	Ser	His	Phe			
[5203]	1100						1105						1110					
[5204]	Met	Cys	Val															
[5205]	1115																	
[5206]	<210>	356																
[5207]	<211>	180																
[5208]	<212>	PRT																
[5209]	<213>	人工序列																
[5210]	<220>																	
[5211]	<223>	NY-ES0-1																
[5212]	<400>	356																
[5213]	Met	Gln	Ala	Glu	Gly	Arg	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Thr	Gly	Asp	Ala	Asp		
[5214]	1	5				10				15								
[5215]	Gly	Pro	Gly	Gly	Pro	Gly	Ile	Pro	Asp	Gly	Pro	Gly	Gly	Asn	Ala	Gly		
[5216]	20				25				30									
[5217]	Gly	Pro	Gly	Glu	Ala	Gly	Ala	Thr	Gly	Gly	Arg	Gly	Pro	Arg	Gly	Ala		
[5218]	35				40				45									
[5219]	Gly	Ala	Ala	Arg	Ala	Ser	Gly	Pro	Gly	Gly	Gly	Ala	Pro	Arg	Gly	Pro		
[5220]	50				55				60									
[5221]	His	Gly	Gly	Ala	Ala	Ser	Gly	Leu	Asn	Gly	Cys	Cys	Arg	Cys	Gly	Ala		
[5222]	65	70				75				80								
[5223]	Arg	Gly	Pro	Glu	Ser	Arg	Leu	Leu	Glu	Phe	Tyr	Leu	Ala	Met	Pro	Phe		
[5224]	85				90				95									
[5225]	Ala	Thr	Pro	Met	Glu	Ala	Glu	Leu	Ala	Arg	Arg	Ser	Leu	Ala	Gln	Asp		

[5226]	100							105							110						
[5227]	Ala	Pro	Pro	Leu	Pro	Val	Pro	Gly	Val	Leu	Leu	Lys	Glu	Phe	Thr	Val					
[5228]	115							120							125						
[5229]	Ser	Gly	Asn	Ile	Leu	Thr	Ile	Arg	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	His	Arg	Gln					
[5230]	130							135							140						
[5231]	Leu	Gln	Leu	Ser	Ile	Ser	Ser	Cys	Leu	Gln	Gln	Leu	Ser	Leu	Leu	Met					
[5232]	145							150							155						
[5233]	Trp	Ile	Thr	Gln	Cys	Phe	Leu	Pro	Val	Phe	Leu	Ala	Gln	Pro	Pro	Ser					
[5234]	165							170							175						
[5235]	Gly	Gln	Arg	Arg																	
[5236]	180																				
[5237]	<210>	357																			
[5238]	<211>	852																			
[5239]	<212>	PRT																			
[5240]	<213>	人工序列																			
[5241]	<220>																				
[5242]	<223>	PIWIL-4																			
[5243]	<400>	357																			
[5244]	Met	Ser	Gly	Arg	Ala	Arg	Val	Lys	Ala	Arg	Gly	Ile	Ala	Arg	Ser	Pro					
[5245]	1	5				10							15								
[5246]	Ser	Ala	Thr	Glu	Val	Gly	Arg	Ile	Gln	Ala	Ser	Pro	Leu	Pro	Arg	Ser					
[5247]	20				25							30									
[5248]	Val	Asp	Leu	Ser	Asn	Asn	Glu	Ala	Ser	Ser	Ser	Asn	Gly	Phe	Leu	Gly					
[5249]	35				40							45									
[5250]	Thr	Ser	Arg	Ile	Ser	Thr	Asn	Asp	Lys	Tyr	Gly	Ile	Ser	Ser	Gly	Asp					
[5251]	50				55							60									
[5252]	Ala	Gly	Ser	Thr	Phe	Met	Glu	Arg	Gly	Val	Lys	Asn	Lys	Gln	Asp	Phe					
[5253]	65				70							75				80					
[5254]	Met	Asp	Leu	Ser	Ile	Cys	Thr	Arg	Glu	Lys	Leu	Ala	His	Val	Arg	Asn					
[5255]	85				90							95									
[5256]	Cys	Lys	Thr	Gly	Ser	Ser	Gly	Ile	Pro	Val	Lys	Leu	Val	Thr	Asn	Leu					
[5257]	100				105							110									
[5258]	Phe	Asn	Leu	Asp	Phe	Pro	Gln	Asp	Trp	Gln	Leu	Tyr	Gln	Tyr	His	Val					
[5259]	115				120							125									
[5260]	Thr	Tyr	Ile	Pro	Asp	Leu	Ala	Ser	Arg	Arg	Leu	Arg	Ile	Ala	Leu	Leu					
[5261]	130				135							140									
[5262]	Tyr	Ser	His	Ser	Glu	Leu	Ser	Asn	Lys	Ala	Lys	Ala	Phe	Asp	Gly	Ala					
[5263]	145				150							155				160					
[5264]	Ile	Leu	Phe	Leu	Ser	Gln	Lys	Leu	Glu	Glu	Lys	Val	Thr	Glu	Leu	Ser					

[5265]	165							170							175				
[5266]	Ser	Glu	Thr	Gln	Arg	Gly	Glu	Thr	Ile	Lys	Met	Thr	Ile	Thr	Leu	Lys			
[5267]	180							185							190				
[5268]	Arg	Glu	Leu	Pro	Ser	Ser	Ser	Pro	Val	Cys	Ile	Gln	Val	Phe	Asn	Ile			
[5269]	195							200							205				
[5270]	Ile	Phe	Arg	Lys	Ile	Leu	Lys	Lys	Leu	Ser	Met	Tyr	Gln	Ile	Gly	Arg			
[5271]	210							215							220				
[5272]	Asn	Phe	Tyr	Asn	Pro	Ser	Glu	Pro	Met	Glu	Ile	Pro	Gln	His	Lys	Leu			
[5273]	225							230							235			240	
[5274]	Ser	Leu	Trp	Pro	Gly	Phe	Ala	Ile	Ser	Val	Ser	Tyr	Phe	Glu	Arg	Lys			
[5275]	245							250							255				
[5276]	Leu	Leu	Phe	Ser	Ala	Asp	Val	Ser	Tyr	Lys	Val	Leu	Arg	Asn	Glu	Thr			
[5277]	260							265							270				
[5278]	Val	Leu	Glu	Phe	Met	Thr	Ala	Leu	Cys	Gln	Arg	Thr	Gly	Leu	Ser	Cys			
[5279]	275							280							285				
[5280]	Phe	Thr	Gln	Thr	Cys	Glu	Lys	Gln	Leu	Ile	Gly	Leu	Ile	Val	Leu	Thr			
[5281]	290							295							300				
[5282]	Arg	Tyr	Asn	Asn	Arg	Thr	Tyr	Ser	Ile	Asp	Asp	Ile	Asp	Trp	Ser	Val			
[5283]	305							310							315			320	
[5284]	Lys	Pro	Thr	His	Thr	Phe	Gln	Lys	Arg	Asp	Gly	Thr	Glu	Ile	Thr	Tyr			
[5285]	325							330							335				
[5286]	Val	Asp	Tyr	Tyr	Lys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Ile	Thr	Val	Ser	Asp	Leu	Asn			
[5287]	340							345							350				
[5288]	Gln	Pro	Met	Leu	Val	Ser	Leu	Leu	Lys	Lys	Lys	Arg	Asn	Asp	Asn	Ser			
[5289]	355							360							365				
[5290]	Glu	Ala	Gln	Leu	Ala	His	Leu	Ile	Pro	Glu	Leu	Cys	Phe	Leu	Thr	Gly			
[5291]	370							375							380				
[5292]	Leu	Thr	Asp	Gln	Ala	Thr	Ser	Asp	Phe	Gln	Leu	Met	Lys	Ala	Val	Ala			
[5293]	385							390							395			400	
[5294]	Glu	Lys	Thr	Arg	Leu	Ser	Pro	Ser	Gly	Arg	Gln	Gln	Arg	Leu	Ala	Arg			
[5295]	405							410							415				
[5296]	Leu	Val	Asp	Asn	Ile	Gln	Arg	Asn	Thr	Asn	Ala	Arg	Phe	Glu	Leu	Glu			
[5297]	420							425							430				
[5298]	Thr	Trp	Gly	Leu	His	Phe	Gly	Ser	Gln	Ile	Ser	Leu	Thr	Gly	Arg	Ile			
[5299]	435							440							445				
[5300]	Val	Pro	Ser	Glu	Lys	Ile	Leu	Met	Gln	Asp	His	Ile	Cys	Gln	Pro	Val			
[5301]	450							455							460				
[5302]	Ser	Ala	Ala	Asp	Trp	Ser	Lys	Asp	Ile	Arg	Thr	Cys	Lys	Ile	Leu	Asn			
[5303]	465							470							475			480	

[5304]	Ala	Gln	Ser	Leu	Asn	Thr	Trp	Leu	Ile	Leu	Cys	Ser	Asp	Arg	Thr	Glu
[5305]					485					490					495	
[5306]	Tyr	Val	Ala	Glu	Ser	Phe	Leu	Asn	Cys	Leu	Arg	Arg	Val	Ala	Gly	Ser
[5307]				500					505					510		
[5308]	Met	Gly	Phe	Asn	Val	Asp	Tyr	Pro	Lys	Ile	Ile	Lys	Val	Gln	Glu	Asn
[5309]			515					520					525			
[5310]	Pro	Ala	Ala	Phe	Val	Arg	Ala	Ile	Gln	Gln	Tyr	Val	Asp	Pro	Asp	Val
[5311]		530						535					540			
[5312]	Gln	Leu	Val	Met	Cys	Ile	Leu	Pro	Ser	Asn	Gln	Lys	Thr	Tyr	Tyr	Asp
[5313]	545					550					555					560
[5314]	Ser	Ile	Lys	Lys	Tyr	Leu	Ser	Ser	Asp	Cys	Pro	Val	Pro	Ser	Gln	Cys
[5315]				565						570					575	
[5316]	Val	Leu	Ala	Arg	Thr	Leu	Asn	Lys	Gln	Gly	Met	Met	Met	Ser	Ile	Ala
[5317]				580						585					590	
[5318]	Thr	Lys	Ile	Ala	Met	Gln	Met	Thr	Cys	Lys	Leu	Gly	Gly	Glu	Leu	Trp
[5319]			595					600						605		
[5320]	Ala	Val	Glu	Ile	Pro	Leu	Lys	Ser	Leu	Met	Val	Val	Gly	Ile	Asp	Val
[5321]		610						615					620			
[5322]	Cys	Lys	Asp	Ala	Leu	Ser	Lys	Asp	Val	Met	Val	Val	Gly	Cys	Val	Ala
[5323]	625					630					635					640
[5324]	Ser	Val	Asn	Pro	Arg	Ile	Thr	Arg	Trp	Phe	Ser	Arg	Cys	Ile	Leu	Gln
[5325]				645						650					655	
[5326]	Arg	Thr	Met	Thr	Asp	Val	Ala	Asp	Cys	Leu	Lys	Val	Phe	Met	Thr	Gly
[5327]			660							665					670	
[5328]	Ala	Leu	Asn	Lys	Trp	Tyr	Lys	Tyr	Asn	His	Asp	Leu	Pro	Ala	Arg	Ile
[5329]			675							680					685	
[5330]	Ile	Val	Tyr	Arg	Ala	Gly	Val	Gly	Asp	Gly	Gln	Leu	Lys	Thr	Leu	Ile
[5331]		690						695					700			
[5332]	Glu	Tyr	Glu	Val	Pro	Gln	Leu	Leu	Ser	Ser	Val	Ala	Glu	Ser	Ser	Ser
[5333]	705					710					715					720
[5334]	Asn	Thr	Ser	Ser	Arg	Leu	Ser	Val	Ile	Val	Val	Arg	Lys	Lys	Cys	Met
[5335]				725						730					735	
[5336]	Pro	Arg	Phe	Phe	Thr	Glu	Met	Asn	Arg	Thr	Val	Gln	Asn	Pro	Pro	Leu
[5337]			740							745				750		
[5338]	Gly	Thr	Val	Val	Asp	Ser	Glu	Ala	Thr	Arg	Asn	Glu	Trp	Tyr	Asp	Phe
[5339]			755							760				765		
[5340]	Tyr	Leu	Ile	Ser	Gln	Val	Ala	Cys	Arg	Gly	Thr	Val	Ser	Pro	Thr	Tyr
[5341]		770								775				780		
[5342]	Tyr	Asn	Val	Ile	Tyr	Asp	Asp	Asn	Gly	Leu	Lys	Pro	Asp	His	Met	Gln

[5343]	785	790	795	800
[5344]	Arg Leu Thr Phe Lys Leu Cys His Leu Tyr Tyr Asn Trp Pro Gly Ile			
[5345]		805	810	815
[5346]	Val Ser Val Pro Ala Pro Cys Gln Tyr Ala His Lys Leu Thr Phe Leu			
[5347]		820	825	830
[5348]	Val Ala Gln Ser Ile His Lys Glu Pro Ser Leu Glu Leu Ala Asn His			
[5349]		835	840	845
[5350]	Leu Phe Tyr Leu			
[5351]	850			
[5352]	<210> 358			
[5353]	<211> 449			
[5354]	<212> PRT			
[5355]	<213> 人工序列			
[5356]	<220>			
[5357]	<223> WT1			
[5358]	<400> 358			
[5359]	Met Gly Ser Asp Val Arg Asp Leu Asn Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro			
[5360]	1	5	10	15
[5361]	Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly Cys Ala Leu Pro Val Ser Gly Ala Ala			
[5362]		20	25	30
[5363]	Gln Trp Ala Pro Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr			
[5364]		35	40	45
[5365]	Gly Ser Leu Gly Gly Pro Ala Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro			
[5366]	50	55	60	
[5367]	Pro Pro Pro Pro His Ser Phe Ile Lys Gln Glu Pro Ser Trp Gly Gly			
[5368]	65	70	75	80
[5369]	Ala Glu Pro His Glu Glu Gln Cys Leu Ser Ala Phe Thr Val His Phe			
[5370]		85	90	95
[5371]	Ser Gly Gln Phe Thr Gly Thr Ala Gly Ala Cys Arg Tyr Gly Pro Phe			
[5372]		100	105	110
[5373]	Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gln Ala Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe			
[5374]		115	120	125
[5375]	Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Ser Cys Leu Glu Ser Gln Pro Ala Ile			
[5376]	130	135	140	
[5377]	Arg Asn Gln Gly Tyr Ser Thr Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr			
[5378]	145	150	155	160
[5379]	Gly His Thr Pro Ser His His Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe			
[5380]		165	170	175
[5381]	Lys His Glu Asp Pro Met Gly Gln Gln Gly Ser Leu Gly Glu Gln Gln			

[5382]		180		185		190											
[5383]	Tyr	Ser	Val	Pro	Pro	Pro	Val	Tyr	Gly	Cys	His	Thr	Pro	Thr	Asp	Ser	
[5384]			195						200					205			
[5385]	Cys	Thr	Gly	Ser	Gln	Ala	Leu	Leu	Leu	Arg	Thr	Pro	Tyr	Ser	Ser	Asp	
[5386]		210					215					220					
[5387]	Asn	Leu	Tyr	Gln	Met	Thr	Ser	Gln	Leu	Glu	Cys	Met	Thr	Trp	Asn	Gln	
[5388]	225					230					235					240	
[5389]	Met	Asn	Leu	Gly	Ala	Thr	Leu	Lys	Gly	Val	Ala	Ala	Gly	Ser	Ser	Ser	
[5390]				245						250					255		
[5391]	Ser	Val	Lys	Trp	Thr	Glu	Gly	Gln	Ser	Asn	His	Ser	Thr	Gly	Tyr	Glu	
[5392]				260					265					270			
[5393]	Ser	Asp	Asn	His	Thr	Thr	Pro	Ile	Leu	Cys	Gly	Ala	Gln	Tyr	Arg	Ile	
[5394]			275					280					285				
[5395]	His	Thr	His	Gly	Val	Phe	Arg	Gly	Ile	Gln	Asp	Val	Arg	Arg	Val	Pro	
[5396]		290					295					300					
[5397]	Gly	Val	Ala	Pro	Thr	Leu	Val	Arg	Ser	Ala	Ser	Glu	Thr	Ser	Glu	Lys	
[5398]	305					310				315						320	
[5399]	Arg	Pro	Phe	Met	Cys	Ala	Tyr	Pro	Gly	Cys	Asn	Lys	Arg	Tyr	Phe	Lys	
[5400]				325					330						335		
[5401]	Leu	Ser	His	Leu	Gln	Met	His	Ser	Arg	Lys	His	Thr	Gly	Glu	Lys	Pro	
[5402]			340						345					350			
[5403]	Tyr	Gln	Cys	Asp	Phe	Lys	Asp	Cys	Glu	Arg	Arg	Phe	Ser	Arg	Ser	Asp	
[5404]			355					360					365				
[5405]	Gln	Leu	Lys	Arg	His	Gln	Arg	Arg	His	Thr	Gly	Val	Lys	Pro	Phe	Gln	
[5406]		370					375					380					
[5407]	Cys	Lys	Thr	Cys	Gln	Arg	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Asp	His	Leu	Lys	Thr	
[5408]	385					390					395					400	
[5409]	His	Thr	Arg	Thr	His	Thr	Gly	Lys	Thr	Ser	Glu	Lys	Pro	Phe	Ser	Cys	
[5410]				405						410					415		
[5411]	Arg	Trp	Pro	Ser	Cys	Gln	Lys	Lys	Phe	Ala	Arg	Ser	Asp	Glu	Leu	Val	
[5412]			420						425				430				
[5413]	Arg	His	His	Asn	Met	His	Gln	Arg	Asn	Met	Thr	Lys	Leu	Gln	Leu	Ala	
[5414]			435					440					445				
[5415]	Leu																
[5416]	<210>	359															
[5417]	<211>	543															
[5418]	<212>	PRT															
[5419]	<213>	人工序列															
[5420]	<220>																

[5421]	<223> OY-TES-1															
[5422]	<400> 359															
[5423]	Met	Arg	Lys	Pro	Ala	Ala	Gly	Phe	Leu	Pro	Ser	Leu	Leu	Lys	Val	Leu
[5424]	1				5				10					15		
[5425]	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Pro	Ala	Ala	Ala	Gln	Asp	Ser	Thr	Gln	Ala	Ser
[5426]				20				25						30		
[5427]	Thr	Pro	Gly	Ser	Pro	Leu	Ser	Pro	Thr	Glu	Tyr	Glu	Arg	Phe	Phe	Ala
[5428]			35					40					45			
[5429]	Leu	Leu	Thr	Pro	Thr	Trp	Lys	Ala	Glu	Thr	Thr	Cys	Arg	Leu	Arg	Ala
[5430]		50					55					60				
[5431]	Thr	His	Gly	Cys	Arg	Asn	Pro	Thr	Leu	Val	Gln	Leu	Asp	Gln	Tyr	Glu
[5432]	65					70					75				80	
[5433]	Asn	His	Gly	Leu	Val	Pro	Asp	Gly	Ala	Val	Cys	Ser	Asn	Leu	Pro	Tyr
[5434]				85					90					95		
[5435]	Ala	Ser	Trp	Phe	Glu	Ser	Phe	Cys	Gln	Phe	Thr	His	Tyr	Arg	Cys	Ser
[5436]				100					105					110		
[5437]	Asn	His	Val	Tyr	Tyr	Ala	Lys	Arg	Val	Leu	Cys	Ser	Gln	Pro	Val	Ser
[5438]			115					120					125			
[5439]	Ile	Leu	Ser	Pro	Asn	Thr	Leu	Lys	Glu	Ile	Glu	Ala	Ser	Ala	Glu	Val
[5440]		130						135					140			
[5441]	Ser	Pro	Thr	Thr	Met	Thr	Ser	Pro	Ile	Ser	Pro	His	Phe	Thr	Val	Thr
[5442]	145					150					155				160	
[5443]	Glu	Arg	Gln	Thr	Phe	Gln	Pro	Trp	Pro	Glu	Arg	Leu	Ser	Asn	Asn	Val
[5444]				165					170					175		
[5445]	Glu	Glu	Leu	Leu	Gln	Ser	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Gly	Gln	Glu	Gln	Ala
[5446]				180					185					190		
[5447]	Pro	Glu	His	Lys	Gln	Glu	Gln	Gly	Val	Glu	His	Arg	Gln	Glu	Pro	Thr
[5448]			195					200					205			
[5449]	Gln	Glu	His	Lys	Gln	Glu	Glu	Gly	Gln	Lys	Gln	Glu	Glu	Gln	Glu	Glu
[5450]		210						215					220			
[5451]	Glu	Gln	Glu	Glu	Glu	Gly	Lys	Gln	Glu	Glu	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Glu
[5452]	225					230					235				240	
[5453]	Gly	Arg	Glu	Ala	Val	Ser	Gln	Leu	Gln	Thr	Asp	Ser	Glu	Pro	Lys	Phe
[5454]				245					250					255		
[5455]	His	Ser	Glu	Ser	Leu	Ser	Ser	Asn	Pro	Ser	Ser	Phe	Ala	Pro	Arg	Val
[5456]				260					265					270		
[5457]	Arg	Glu	Val	Glu	Ser	Thr	Pro	Met	Ile	Met	Glu	Asn	Ile	Gln	Glu	Leu
[5458]			275						280				285			
[5459]	Ile	Arg	Ser	Ala	Gln	Glu	Ile	Asp	Glu	Met	Asn	Glu	Ile	Tyr	Asp	Glu

[5460]	290	295	300
[5461]	Asn Ser Tyr Trp Arg Asn Gln Asn Pro Gly Ser Leu Leu Gln Leu Pro		
[5462]	305	310	315
[5463]	His Thr Glu Ala Leu Leu Val Leu Cys Tyr Ser Ile Val Glu Asn Thr		
[5464]	325	330	335
[5465]	Cys Ile Ile Thr Pro Thr Ala Lys Ala Trp Lys Tyr Met Glu Glu Glu		
[5466]	340	345	350
[5467]	Ile Leu Gly Phe Gly Lys Ser Val Cys Asp Ser Leu Gly Arg Arg His		
[5468]	355	360	365
[5469]	Met Ser Thr Cys Ala Leu Cys Asp Phe Cys Ser Leu Lys Leu Glu Gln		
[5470]	370	375	380
[5471]	Cys His Ser Glu Ala Ser Leu Gln Arg Gln Gln Cys Asp Thr Ser His		
[5472]	385	390	395
[5473]	Lys Thr Pro Phe Val Ser Pro Leu Leu Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ile		
[5474]	405	410	415
[5475]	Gly Asn Gln Val Gly Ser Pro Glu Ser Gly Arg Phe Tyr Gly Leu Asp		
[5476]	420	425	430
[5477]	Leu Tyr Gly Gly Leu His Met Asp Phe Trp Cys Ala Arg Leu Ala Thr		
[5478]	435	440	445
[5479]	Lys Gly Cys Glu Asp Val Arg Val Ser Gly Trp Leu Gln Thr Glu Phe		
[5480]	450	455	460
[5481]	Leu Ser Phe Gln Asp Gly Asp Phe Pro Thr Lys Ile Cys Asp Thr Asp		
[5482]	465	470	475
[5483]	Tyr Ile Gln Tyr Pro Asn Tyr Cys Ser Phe Lys Ser Gln Gln Cys Leu		
[5484]	485	490	495
[5485]	Met Arg Asn Arg Asn Arg Lys Val Ser Arg Met Arg Cys Leu Gln Asn		
[5486]	500	505	510
[5487]	Glu Thr Tyr Ser Ala Leu Ser Pro Gly Lys Ser Glu Asp Val Val Leu		
[5488]	515	520	525
[5489]	Arg Trp Ser Gln Glu Phe Ser Thr Leu Thr Leu Gly Gln Phe Gly		
[5490]	530	535	540
[5491]	<210> 360		
[5492]	<211> 882		
[5493]	<212> PRT		
[5494]	<213> 人工序列		
[5495]	<220>		
[5496]	<223> PIWIL-3		
[5497]	<400> 360		
[5498]	Met Pro Gly Arg Ala Arg Thr Arg Ala Arg Gly Arg Ala Arg Arg Arg		

[5499]	1	5	10	15
[5500]	Glu Ser Tyr Gln Gln Glu Ala Pro Gly Gly Pro Arg Ala Pro Gly Ser			
[5501]	20	25	30	
[5502]	Ala Thr Thr Gln Glu Pro Pro Gln Leu Gln Ser Thr Pro Arg Pro Leu			
[5503]	35	40	45	
[5504]	Gln Glu Glu Val Pro Val Val Arg Pro Leu Gln Pro Arg Ala Ala Arg			
[5505]	50	55	60	
[5506]	Gly Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gln Ser Gln Gly Val Lys Glu Pro Gly			
[5507]	65	70	75	80
[5508]	Pro Glu Ala Gly Leu His Thr Ala Pro Leu Gln Glu Arg Arg Ile Gly			
[5509]	85	90	95	
[5510]	Gly Val Phe Gln Asp Leu Val Val Asn Thr Arg Gln Asp Met Lys His			
[5511]	100	105	110	
[5512]	Val Lys Asp Ser Lys Thr Gly Ser Glu Gly Thr Val Val Gln Leu Leu			
[5513]	115	120	125	
[5514]	Ala Asn His Phe Arg Val Ile Ser Arg Pro Gln Trp Val Ala Tyr Lys			
[5515]	130	135	140	
[5516]	Tyr Asn Val Asp Tyr Lys Pro Asp Ile Glu Asp Gly Asn Leu Arg Thr			
[5517]	145	150	155	160
[5518]	Ile Leu Leu Asp Gln His Arg Arg Lys Phe Gly Glu Arg His Ile Phe			
[5519]	165	170	175	
[5520]	Asp Gly Asn Ser Leu Leu Leu Ser Arg Pro Leu Lys Glu Arg Arg Val			
[5521]	180	185	190	
[5522]	Glu Trp Leu Ser Thr Thr Lys Asp Lys Asn Ile Val Lys Ile Thr Val			
[5523]	195	200	205	
[5524]	Glu Phe Ser Lys Glu Leu Thr Pro Thr Ser Pro Asp Cys Leu Arg Tyr			
[5525]	210	215	220	
[5526]	Tyr Asn Ile Leu Phe Arg Arg Thr Phe Lys Leu Leu Asp Phe Glu Gln			
[5527]	225	230	235	240
[5528]	Val Gly Arg Asn Tyr Tyr Thr Lys Lys Lys Ala Ile Gln Leu Tyr Arg			
[5529]	245	250	255	
[5530]	His Gly Thr Ser Leu Glu Ile Trp Leu Gly Tyr Val Thr Ser Val Leu			
[5531]	260	265	270	
[5532]	Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Thr Leu Cys Ala Asp Val Ser His Lys Leu			
[5533]	275	280	285	
[5534]	Leu Arg Ile Glu Thr Ala Tyr Asp Phe Ile Lys Arg Thr Ser Ala Gln			
[5535]	290	295	300	
[5536]	Ala Gln Thr Gly Asn Ile Arg Glu Glu Val Thr Asn Lys Leu Ile Gly			
[5537]	305	310	315	320

[5538]	Ser	Ile	Val	Leu	Thr	Lys	Tyr	Asn	Asn	Lys	Thr	Tyr	Arg	Val	Asp	Asp
[5539]						325				330					335	
[5540]	Ile	Asp	Trp	Lys	Gln	Asn	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Asn	Lys	Ser	Asp	Gly
[5541]						340				345					350	
[5542]	Ser	Lys	Ile	Thr	Tyr	Ile	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Gln	Gln	His	Lys	Glu	Ile
[5543]						355				360					365	
[5544]	Val	Thr	Val	Lys	Lys	Gln	Pro	Leu	Leu	Val	Ser	Gln	Gly	Arg	Trp	Lys
[5545]						370				375					380	
[5546]	Lys	Gly	Leu	Thr	Gly	Thr	Gln	Arg	Glu	Pro	Ile	Leu	Leu	Ile	Pro	Gln
[5547]						385				390					395	
[5548]	Leu	Cys	His	Met	Thr	Gly	Leu	Thr	Asp	Glu	Ile	Cys	Lys	Asp	Tyr	Ser
[5549]						405				410					415	
[5550]	Ile	Val	Lys	Glu	Leu	Ala	Lys	His	Thr	Arg	Leu	Ser	Pro	Arg	Arg	Arg
[5551]						420				425					430	
[5552]	His	His	Thr	Leu	Lys	Glu	Phe	Ile	Asn	Thr	Leu	Gln	Asp	Asn	Lys	Lys
[5553]						435				440					445	
[5554]	Val	Arg	Glu	Leu	Leu	Gln	Leu	Trp	Asp	Leu	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Phe
[5555]						450				455					460	
[5556]	Leu	Ser	Val	Pro	Gly	Arg	Val	Leu	Lys	Asn	Ala	Asn	Ile	Val	Gln	Gly
[5557]						465				470					475	
[5558]	Arg	Arg	Met	Val	Lys	Ala	Asn	Ser	Gln	Gly	Asp	Trp	Ser	Arg	Glu	Ile
[5559]						485				490					495	
[5560]	Arg	Glu	Leu	Pro	Leu	Leu	Asn	Ala	Met	Pro	Leu	His	Ser	Trp	Leu	Ile
[5561]						500				505					510	
[5562]	Leu	Tyr	Ser	Arg	Ser	Ser	His	Arg	Glu	Ala	Met	Ser	Leu	Lys	Gly	His
[5563]						515				520					525	
[5564]	Leu	Gln	Ser	Val	Thr	Ala	Pro	Met	Gly	Ile	Thr	Met	Lys	Pro	Ala	Glu
[5565]						530				535					540	
[5566]	Met	Ile	Glu	Val	Asp	Gly	Asp	Ala	Asn	Ser	Tyr	Ile	Asp	Thr	Leu	Arg
[5567]						545				550					555	
[5568]	Lys	Tyr	Thr	Arg	Pro	Thr	Leu	Gln	Met	Gly	Met	Ser	Cys	Leu	Leu	Val
[5569]						565				570					575	
[5570]	Phe	Lys	Val	Ile	Cys	Ile	Leu	Pro	Asn	Asp	Asp	Lys	Arg	Arg	Tyr	Asp
[5571]						580				585					590	
[5572]	Ser	Ile	Lys	Arg	Tyr	Leu	Cys	Thr	Lys	Cys	Pro	Ile	Pro	Ser	Gln	Cys
[5573]						595				600					605	
[5574]	Val	Val	Lys	Lys	Thr	Leu	Glu	Lys	Val	Gln	Ala	Arg	Thr	Ile	Val	Thr
[5575]						610				615					620	
[5576]	Lys	Ile	Ala	Gln	Gln	Met	Asn	Cys	Lys	Met	Gly	Gly	Ala	Leu	Trp	Lys

[5577]	625	630	635	640
[5578]	Val Glu Thr Asp Val Gln Arg Thr Met Phe Val Gly Ile Asp Cys Phe			
[5579]	645	650	655	
[5580]	His Asp Ile Val Asn Arg Gln Lys Ser Ile Ala Gly Phe Val Ala Ser			
[5581]	660	665	670	
[5582]	Thr Asn Ala Glu Leu Thr Lys Trp Tyr Ser Gln Cys Val Ile Gln Lys			
[5583]	675	680	685	
[5584]	Thr Gly Glu Glu Leu Val Lys Glu Leu Glu Ile Cys Leu Lys Ala Ala			
[5585]	690	695	700	
[5586]	Leu Asp Val Trp Cys Lys Asn Glu Ser Ser Met Pro His Ser Val Ile			
[5587]	705	710	715	720
[5588]	Val Tyr Arg Asp Gly Val Gly Asp Gly Gln Leu Gln Ala Leu Leu Asp			
[5589]	725	730	735	
[5590]	His Glu Ala Lys Lys Met Ser Thr Tyr Leu Lys Thr Ile Ser Pro Asn			
[5591]	740	745	750	
[5592]	Asn Phe Thr Leu Ala Phe Ile Val Val Lys Lys Arg Ile Asn Thr Arg			
[5593]	755	760	765	
[5594]	Phe Phe Leu Lys His Gly Ser Asn Phe Gln Asn Pro Pro Pro Gly Thr			
[5595]	770	775	780	
[5596]	Val Ile Asp Val Glu Leu Thr Arg Asn Glu Trp Tyr Asp Phe Phe Ile			
[5597]	785	790	795	800
[5598]	Val Ser Gln Ser Val Gln Asp Gly Thr Val Thr Pro Thr His Tyr Asn			
[5599]	805	810	815	
[5600]	Val Ile Tyr Asp Thr Ile Gly Leu Ser Pro Asp Thr Val Gln Arg Leu			
[5601]	820	825	830	
[5602]	Thr Tyr Cys Leu Cys His Met Tyr Tyr Asn Leu Pro Gly Ile Ile Arg			
[5603]	835	840	845	
[5604]	Val Pro Ala Pro Cys His Tyr Ala His Lys Leu Ala Tyr Leu Val Gly			
[5605]	850	855	860	
[5606]	Gln Ser Ile His Gln Glu Pro Asn Arg Ser Leu Ser Thr Arg Leu Phe			
[5607]	865	870	875	880
[5608]	Tyr Leu			
[5609]	<210> 361			
[5610]	<211> 853			
[5611]	<212> PRT			
[5612]	<213> 人工序列			
[5613]	<220>			
[5614]	<223> AKAP3			
[5615]	<400> 361			

[5616]	Met	Ser	Glu	Lys	Val	Asp	Trp	Leu	Gln	Ser	Gln	Asn	Gly	Val	Cys	Lys
[5617]	1				5				10						15	
[5618]	Val	Asp	Val	Tyr	Ser	Pro	Gly	Asp	Asn	Gln	Ala	Gln	Asp	Trp	Lys	Met
[5619]				20					25					30		
[5620]	Asp	Thr	Ser	Thr	Asp	Pro	Val	Arg	Val	Leu	Ser	Trp	Leu	Arg	Arg	Asp
[5621]				35					40					45		
[5622]	Leu	Glu	Lys	Ser	Thr	Ala	Glu	Phe	Gln	Asp	Val	Arg	Phe	Lys	Pro	Gly
[5623]		50						55					60			
[5624]	Glu	Ser	Phe	Gly	Gly	Glu	Thr	Ser	Asn	Ser	Gly	Asp	Pro	His	Lys	Gly
[5625]	65					70					75				80	
[5626]	Phe	Ser	Val	Asp	Tyr	Tyr	Asn	Thr	Thr	Thr	Lys	Gly	Thr	Pro	Glu	Arg
[5627]					85					90					95	
[5628]	Leu	His	Phe	Glu	Met	Thr	His	Lys	Glu	Ile	Pro	Cys	Gln	Gly	Pro	Arg
[5629]				100					105					110		
[5630]	Ala	Gln	Leu	Gly	Asn	Gly	Ser	Ser	Val	Asp	Glu	Val	Ser	Phe	Tyr	Ala
[5631]			115						120					125		
[5632]	Asn	Arg	Leu	Thr	Asn	Leu	Val	Ile	Ala	Met	Ala	Arg	Lys	Glu	Ile	Asn
[5633]		130						135					140			
[5634]	Glu	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Asn	Lys	Cys	Val	Tyr	Gln	Ser	Leu	Tyr
[5635]	145					150					155				160	
[5636]	Met	Gly	Asn	Glu	Pro	Thr	Pro	Thr	Lys	Ser	Leu	Ser	Lys	Ile	Ala	Ser
[5637]				165					170					175		
[5638]	Glu	Leu	Val	Asn	Glu	Thr	Val	Ser	Ala	Cys	Ser	Arg	Asn	Ala	Ala	Pro
[5639]				180					185					190		
[5640]	Asp	Lys	Ala	Pro	Gly	Ser	Gly	Asp	Arg	Val	Ser	Gly	Ser	Ser	Gln	Ser
[5641]			195						200				205			
[5642]	Pro	Pro	Asn	Leu	Lys	Tyr	Lys	Ser	Thr	Leu	Lys	Ile	Lys	Glu	Ser	Thr
[5643]		210							215				220			
[5644]	Lys	Glu	Arg	Gln	Gly	Pro	Asp	Asp	Lys	Pro	Pro	Ser	Lys	Lys	Ser	Phe
[5645]	225					230					235				240	
[5646]	Phe	Tyr	Lys	Glu	Val	Phe	Glu	Ser	Arg	Asn	Gly	Asp	Tyr	Ala	Arg	Glu
[5647]				245					250					255		
[5648]	Gly	Gly	Arg	Phe	Phe	Pro	Arg	Glu	Arg	Lys	Arg	Phe	Arg	Gly	Gln	Glu
[5649]				260					265					270		
[5650]	Arg	Pro	Asp	Asp	Phe	Thr	Ala	Ser	Val	Ser	Glu	Gly	Ile	Met	Thr	Tyr
[5651]			275						280				285			
[5652]	Ala	Asn	Ser	Val	Val	Ser	Asp	Met	Met	Val	Ser	Ile	Met	Lys	Thr	Leu
[5653]		290						295					300			
[5654]	Lys	Ile	Gln	Val	Lys	Asp	Thr	Thr	Ile	Ala	Thr	Ile	Leu	Leu	Lys	Lys

[5655]	305	310	315	320
[5656]	Val Leu Leu Lys His Ala Lys Glu Val Val Ser Asp Leu Ile Asp Ser			
[5657]		325	330	335
[5658]	Phe Leu Arg Asn Leu His Ser Val Thr Gly Thr Leu Met Thr Asp Thr			
[5659]		340	345	350
[5660]	Gln Phe Val Ser Ala Val Lys Arg Thr Val Phe Ser His Gly Ser Gln			
[5661]		355	360	365
[5662]	Lys Ala Thr Asp Ile Met Asp Ala Met Leu Arg Lys Leu Tyr Asn Val			
[5663]		370	375	380
[5664]	Met Phe Ala Lys Lys Val Pro Glu His Val Arg Lys Ala Gln Asp Lys			
[5665]	385	390	395	400
[5666]	Ala Glu Ser Tyr Ser Leu Ile Ser Met Lys Gly Met Gly Asp Pro Lys			
[5667]		405	410	415
[5668]	Asn Arg Asn Val Asn Phe Ala Met Lys Ser Glu Thr Lys Leu Arg Glu			
[5669]		420	425	430
[5670]	Lys Met Tyr Ser Glu Pro Lys Ser Glu Glu Glu Thr Cys Ala Lys Thr			
[5671]		435	440	445
[5672]	Leu Gly Glu His Ile Ile Lys Glu Gly Leu Thr Leu Trp His Lys Thr			
[5673]		450	455	460
[5674]	Gln Gln Lys Glu Cys Lys Ser Leu Gly Phe Gln His Ala Ala Phe Glu			
[5675]	465	470	475	480
[5676]	Ala Pro Asn Thr Gln Arg Lys Pro Ala Ser Asp Ile Ser Phe Glu Tyr			
[5677]		485	490	495
[5678]	Pro Glu Asp Ile Gly Asn Leu Ser Leu Pro Pro Tyr Pro Pro Glu Lys			
[5679]		500	505	510
[5680]	Pro Glu Asn Phe Met Tyr Asp Ser Asp Ser Trp Ala Glu Asp Leu Ile			
[5681]		515	520	525
[5682]	Val Ser Ala Leu Leu Leu Ile Gln Tyr His Leu Ala Gln Gly Gly Arg			
[5683]		530	535	540
[5684]	Arg Asp Ala Arg Ser Phe Val Glu Ala Ala Gly Thr Thr Asn Phe Pro			
[5685]	545	550	555	560
[5686]	Ala Asn Glu Pro Pro Val Ala Pro Asp Glu Ser Cys Leu Lys Ser Ala			
[5687]		565	570	575
[5688]	Pro Ile Val Gly Asp Gln Glu Gln Ala Glu Lys Lys Asp Leu Arg Ser			
[5689]		580	585	590
[5690]	Val Phe Phe Asn Phe Ile Arg Asn Leu Leu Ser Glu Thr Ile Phe Lys			
[5691]		595	600	605
[5692]	Arg Asp Gln Ser Pro Glu Pro Lys Val Pro Glu Gln Pro Val Lys Glu			
[5693]		610	615	620

[5694]	Asp Arg Lys Leu Cys Glu Arg Pro Leu Ala Ser Ser Pro Pro Arg Leu
[5695]	625 630 635 640
[5696]	Tyr Glu Asp Asp Glu Thr Pro Gly Ala Leu Ser Gly Leu Thr Lys Met
[5697]	645 650 655
[5698]	Ala Val Ser Gln Ile Asp Gly His Met Ser Gly Gln Met Val Glu His
[5699]	660 665 670
[5700]	Leu Met Asn Ser Val Met Lys Leu Cys Val Ile Ile Ala Lys Ser Cys
[5701]	675 680 685
[5702]	Asp Ala Ser Leu Ala Glu Leu Gly Asp Asp Lys Ser Gly Asp Ala Ser
[5703]	690 695 700
[5704]	Arg Leu Thr Ser Ala Phe Pro Asp Ser Leu Tyr Glu Cys Leu Pro Ala
[5705]	705 710 715 720
[5706]	Lys Gly Thr Gly Ser Ala Glu Ala Val Leu Gln Asn Ala Tyr Gln Ala
[5707]	725 730 735
[5708]	Ile His Asn Glu Met Arg Gly Thr Ser Gly Gln Pro Pro Glu Gly Cys
[5709]	740 745 750
[5710]	Ala Ala Pro Thr Val Ile Val Ser Asn His Asn Leu Thr Asp Thr Val
[5711]	755 760 765
[5712]	Gln Asn Lys Gln Leu Gln Ala Val Leu Gln Trp Val Ala Ala Ser Glu
[5713]	770 775 780
[5714]	Leu Asn Val Pro Ile Leu Tyr Phe Ala Gly Asp Asp Glu Gly Ile Gln
[5715]	785 790 795 800
[5716]	Glu Lys Leu Leu Gln Leu Ser Ala Ala Ala Val Asp Lys Gly Cys Ser
[5717]	805 810 815
[5718]	Val Gly Glu Val Leu Gln Ser Val Leu Arg Tyr Glu Lys Glu Arg Gln
[5719]	820 825 830
[5720]	Leu Asn Glu Ala Val Gly Asn Val Thr Pro Leu Gln Leu Leu Asp Trp
[5721]	835 840 845
[5722]	Leu Met Val Asn Leu
[5723]	850
[5724]	<210> 362
[5725]	<211> 20
[5726]	<212> PRT
[5727]	<213> 人工序列
[5728]	<220>
[5729]	<223> XYZ 1
[5730]	<400> 362
[5731]	Asn Ser Leu Gln Lys Gln Leu Gln Ala Val Leu Gln Trp Ile Ala Ala
[5732]	1 5 10 15

[5733]	Ser Gln Phe Asn
[5734]	20
[5735]	<210> 363
[5736]	<211> 20
[5737]	<212> PRT
[5738]	<213> 人工序列
[5739]	<220>
[5740]	<223> XYZ 2
[5741]	<400> 363
[5742]	Ser Gly Asp Glu Arg Ser Asp Glu Ile Val Leu Thr Val Ser Asn Ser
[5743]	1 5 10 15
[5744]	Asn Val Glu Glu
[5745]	20
[5746]	<210> 364
[5747]	<211> 20
[5748]	<212> PRT
[5749]	<213> 人工序列
[5750]	<220>
[5751]	<223> XYZ 3
[5752]	<400> 364
[5753]	Val Gln Lys Glu Asp Gly Arg Val Gln Ala Phe Gly Trp Ser Leu Pro
[5754]	1 5 10 15
[5755]	Gln Lys Tyr Lys
[5756]	20
[5757]	<210> 365
[5758]	<211> 20
[5759]	<212> PRT
[5760]	<213> 人工序列
[5761]	<220>
[5762]	<223> XYZ 4
[5763]	<400> 365
[5764]	Glu Val Glu Ser Thr Pro Met Ile Met Glu Asn Ile Gln Glu Leu Ile
[5765]	1 5 10 15
[5766]	Arg Ser Ala Gln
[5767]	20
[5768]	<210> 366
[5769]	<211> 20
[5770]	<212> PRT
[5771]	<213> 人工序列

[5772]	<220>
[5773]	<223> XYZ 5
[5774]	<400> 366
[5775]	Ala Tyr Phe Glu Ser Leu Leu Glu Lys Arg Glu Lys Thr Asn Phe Asp
[5776]	1 5 10 15
[5777]	Pro Ala Glu Trp
[5778]	20
[5779]	<210> 367
[5780]	<211> 20
[5781]	<212> PRT
[5782]	<213> 人工序列
[5783]	<220>
[5784]	<223> XYZ 6
[5785]	<400> 367
[5786]	Pro Ser Gln Ala Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro
[5787]	1 5 10 15
[5788]	Tyr Leu Pro Ser
[5789]	20
[5790]	<210> 368
[5791]	<211> 20
[5792]	<212> PRT
[5793]	<213> 人工序列
[5794]	<220>
[5795]	<223> XYZ 7
[5796]	<400> 368
[5797]	Arg Arg Ser Ile Ala Gly Phe Val Ala Ser Ile Asn Glu Gly Met Thr
[5798]	1 5 10 15
[5799]	Arg Trp Phe Ser
[5800]	20
[5801]	<210> 369
[5802]	<211> 20
[5803]	<212> PRT
[5804]	<213> 人工序列
[5805]	<220>
[5806]	<223> XYZ 8
[5807]	<400> 369
[5808]	Met Gln Asp Ile Lys Met Ile Leu Lys Met Val Gln Leu Asp Ser Ile
[5809]	1 5 10 15
[5810]	Glu Asp Leu Glu

[5811]	20
[5812]	<210> 370
[5813]	<211> 20
[5814]	<212> PRT
[5815]	<213> 人工序列
[5816]	<220>
[5817]	<223> XYZ 9
[5818]	<400> 370
[5819]	Ala Asn Ser Val Val Ser Asp Met Met Val Ser Ile Met Lys Thr Leu
[5820]	1 5 10 15
[5821]	Lys Ile Gln Val
[5822]	20
[5823]	<210> 371
[5824]	<211> 20
[5825]	<212> PRT
[5826]	<213> 人工序列
[5827]	<220>
[5828]	<223> XYZ 10
[5829]	<400> 371
[5830]	Arg Glu Ala Leu Ser Asn Lys Val Asp Glu Leu Ala His Phe Leu Leu
[5831]	1 5 10 15
[5832]	Arg Lys Tyr Arg
[5833]	20
[5834]	<210> 372
[5835]	<211> 20
[5836]	<212> PRT
[5837]	<213> 人工序列
[5838]	<220>
[5839]	<223> XYZ 11
[5840]	<400> 372
[5841]	Glu Thr Ser Tyr Glu Lys Val Ile Asn Tyr Leu Val Met Leu Asn Ala
[5842]	1 5 10 15
[5843]	Arg Glu Pro Ile
[5844]	20
[5845]	<210> 373
[5846]	<211> 20
[5847]	<212> PRT
[5848]	<213> 人工序列
[5849]	<220>

[5850]	<223> XYZ 12
[5851]	<400> 373
[5852]	Asp Val Lys Glu Val Asp Pro Thr Gly His Ser Phe Val Leu Val Thr
[5853]	1 5 10 15
[5854]	Ser Leu Gly Leu
[5855]	20
[5856]	<210> 374
[5857]	<211> 20
[5858]	<212> PRT
[5859]	<213> 人工序列
[5860]	<220>
[5861]	<223> XYZ 13
[5862]	<400> 374
[5863]	Ser Ala Gln Leu Leu Gln Ala Arg Leu Met Lys Glu Glu Ser Pro Val
[5864]	1 5 10 15
[5865]	Val Ser Trp Arg
[5866]	20
[5867]	<210> 375
[5868]	<211> 20
[5869]	<212> PRT
[5870]	<213> 人工序列
[5871]	<220>
[5872]	<223> ABC 1
[5873]	<400> 375
[5874]	Ile Ser Asp Thr Lys Asp Tyr Phe Met Ser Lys Thr Leu Gly Ile Gly
[5875]	1 5 10 15
[5876]	Arg Leu Lys Arg
[5877]	20
[5878]	<210> 376
[5879]	<211> 20
[5880]	<212> PRT
[5881]	<213> 人工序列
[5882]	<220>
[5883]	<223> ABC 2
[5884]	<400> 376
[5885]	Phe Asp Arg Asn Thr Glu Ser Leu Phe Glu Glu Leu Ser Ser Ala Gly
[5886]	1 5 10 15
[5887]	Ser Gly Leu Ile
[5888]	20

222

[5928]	<400>	380
[5929]	Glu Asn Ala His Gly Gln Ser Leu Glu Glu Asp Ser Ala Leu Glu Ala	
[5930]	1	5 10 15
[5931]	Leu Leu Asn Phe	
[5932]		20
[5933]	<210>	381
[5934]	<211>	20
[5935]	<212>	PRT
[5936]	<213>	人工序列
[5937]	<220>	
[5938]	<223>	ABC 7
[5939]	<400>	381
[5940]	Met Ala Ser Phe Arg Lys Leu Thr Leu Ser Glu Lys Val Pro Pro Asn	
[5941]	1	5 10 15
[5942]	His Pro Ser Arg	
[5943]		20
[5944]	<210>	382
[5945]	<211>	20
[5946]	<212>	PRT
[5947]	<213>	人工序列
[5948]	<220>	
[5949]	<223>	ABC 8
[5950]	<400>	382
[5951]	Lys Arg Ala Ser Gln Tyr Ser Gly Gln Leu Lys Val Leu Ile Ala Glu	
[5952]	1	5 10 15
[5953]	Asn Thr Met Leu	
[5954]		20
[5955]	<210>	383
[5956]	<211>	20
[5957]	<212>	PRT
[5958]	<213>	人工序列
[5959]	<220>	
[5960]	<223>	ABC 9
[5961]	<400>	383
[5962]	Val Asp Pro Ala Gln Leu Glu Phe Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu	
[5963]	1	5 10 15
[5964]	Lys Val Ala Glu	
[5965]		20
[5966]	<210>	384

[5967]	<211> 20
[5968]	<212> PRT
[5969]	<213> 人工序列
[5970]	<220>
[5971]	<223> ABC 10
[5972]	<400> 384
[5973]	Glu Tyr Glu Arg Glu Glu Thr Arg Gln Val Tyr Met Asp Leu Asn Asn
[5974]	1 5 10 15
[5975]	Asn Ile Glu Lys
[5976]	20
[5977]	<210> 385
[5978]	<211> 20
[5979]	<212> PRT
[5980]	<213> 人工序列
[5981]	<220>
[5982]	<223> ABC 11
[5983]	<400> 385
[5984]	Pro Glu Ile Phe Gly Lys Ala Ser Glu Ser Leu Gln Leu Val Phe Gly
[5985]	1 5 10 15
[5986]	Ile Asp Val Lys
[5987]	20
[5988]	<210> 386
[5989]	<211> 20
[5990]	<212> PRT
[5991]	<213> 人工序列
[5992]	<220>
[5993]	<223> ABC 12
[5994]	<400> 386
[5995]	Asp Ser Glu Ser Ser Phe Thr Tyr Thr Leu Asp Glu Lys Val Ala Glu
[5996]	1 5 10 15
[5997]	Leu Val Glu Phe
[5998]	20
[5999]	<210> 387
[6000]	<211> 9
[6001]	<212> PRT
[6002]	<213> 人工序列
[6003]	<220>
[6004]	<223> CRC-P1 1
[6005]	<400> 387

[6006] Gln Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys Ser
[6007] 1 5
[6008] <210> 388
[6009] <211> 9
[6010] <212> PRT
[6011] <213> 人工序列
[6012] <220>
[6013] <223> CRC-P1 2
[6014] <400> 388
[6015] Phe Pro Val Ser Glu Gly Lys Ser Arg
[6016] 1 5
[6017] <210> 389
[6018] <211> 9
[6019] <212> PRT
[6020] <213> 人工序列
[6021] <220>
[6022] <223> CRC-P1 3
[6023] <400> 389
[6024] Pro Val Ser Glu Gly Lys Ser Arg Tyr
[6025] 1 5
[6026] <210> 390
[6027] <211> 9
[6028] <212> PRT
[6029] <213> 人工序列
[6030] <220>
[6031] <223> CRC-P1 4
[6032] <400> 390
[6033] Val Ser Glu Gly Lys Ser Arg Tyr Arg
[6034] 1 5
[6035] <210> 391
[6036] <211> 9
[6037] <212> PRT
[6038] <213> 人工序列
[6039] <220>
[6040] <223> CRC-P1 5
[6041] <400> 391
[6042] Ser Glu Gly Lys Ser Arg Tyr Arg Ala
[6043] 1 5
[6044] <210> 392

[6045]	<211> 9
[6046]	<212> PRT
[6047]	<213> 人工序列
[6048]	<220>
[6049]	<223> CRC-P1 6
[6050]	<400> 392
[6051]	Glu Gly Lys Ser Arg Tyr Arg Ala Gln
[6052]	1 5
[6053]	<210> 393
[6054]	<211> 9
[6055]	<212> PRT
[6056]	<213> 人工序列
[6057]	<220>
[6058]	<223> CRC-P1 7
[6059]	<400> 393
[6060]	Gly Lys Ser Arg Tyr Arg Ala Gln Arg
[6061]	1 5
[6062]	<210> 394
[6063]	<211> 9
[6064]	<212> PRT
[6065]	<213> 人工序列
[6066]	<220>
[6067]	<223> CRC-P1 8
[6068]	<400> 394
[6069]	Lys Ser Arg Tyr Arg Ala Gln Arg Phe
[6070]	1 5
[6071]	<210> 395
[6072]	<211> 9
[6073]	<212> PRT
[6074]	<213> 人工序列
[6075]	<220>
[6076]	<223> CRC-P2 1
[6077]	<400> 395
[6078]	Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Thr
[6079]	1 5
[6080]	<210> 396
[6081]	<211> 9
[6082]	<212> PRT
[6083]	<213> 人工序列

[6084]	<220>
[6085]	<223> CRC-P2 2
[6086]	<400> 396
[6087]	Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Thr Ala
[6088]	1 5
[6089]	<210> 397
[6090]	<211> 9
[6091]	<212> PRT
[6092]	<213> 人工序列
[6093]	<220>
[6094]	<223> CRC-P2 3
[6095]	<400> 397
[6096]	Leu Lys His Lys Ala Arg Thr Ala Lys
[6097]	1 5
[6098]	<210> 398
[6099]	<211> 9
[6100]	<212> PRT
[6101]	<213> 人工序列
[6102]	<220>
[6103]	<223> CRC-P2 4
[6104]	<400> 398
[6105]	Lys His Lys Ala Arg Thr Ala Lys Lys
[6106]	1 5
[6107]	<210> 399
[6108]	<211> 9
[6109]	<212> PRT
[6110]	<213> 人工序列
[6111]	<220>
[6112]	<223> CRC-P2 5
[6113]	<400> 399
[6114]	His Lys Ala Arg Thr Ala Lys Lys Val
[6115]	1 5
[6116]	<210> 400
[6117]	<211> 9
[6118]	<212> PRT
[6119]	<213> 人工序列
[6120]	<220>
[6121]	<223> CRC-P2 6
[6122]	<400> 400

[6123]	Lys Ala Arg Thr Ala Lys Lys Val Arg
[6124]	1 5
[6125]	<210> 401
[6126]	<211> 9
[6127]	<212> PRT
[6128]	<213> 人工序列
[6129]	<220>
[6130]	<223> CRC-P2 7
[6131]	<400> 401
[6132]	Ala Arg Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg
[6133]	1 5
[6134]	<210> 402
[6135]	<211> 9
[6136]	<212> PRT
[6137]	<213> 人工序列
[6138]	<220>
[6139]	<223> CRC-P2 8
[6140]	<400> 402
[6141]	Arg Thr Ala Lys Lys Val Arg Arg Ala
[6142]	1 5
[6143]	<210> 403
[6144]	<211> 9
[6145]	<212> PRT
[6146]	<213> 人工序列
[6147]	<220>
[6148]	<223> CRC-P3 1
[6149]	<400> 403
[6150]	Glu Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Asp
[6151]	1 5
[6152]	<210> 404
[6153]	<211> 9
[6154]	<212> PRT
[6155]	<213> 人工序列
[6156]	<220>
[6157]	<223> CRC-P3 2
[6158]	<400> 404
[6159]	Phe Ser Met Gln Gly Leu Lys Asp Glu
[6160]	1 5
[6161]	<210> 405

[6162]	<211> 9
[6163]	<212> PRT
[6164]	<213> 人工序列
[6165]	<220>
[6166]	<223> SMQGLKDEK
[6167]	<400> 405
[6168]	Ser Met Gln Gly Leu Lys Asp Glu Lys
[6169]	1 5
[6170]	<210> 406
[6171]	<211> 9
[6172]	<212> PRT
[6173]	<213> 人工序列
[6174]	<220>
[6175]	<223> CRC-P3 4
[6176]	<400> 406
[6177]	Met Gln Gly Leu Lys Asp Glu Lys Val
[6178]	1 5
[6179]	<210> 407
[6180]	<211> 9
[6181]	<212> PRT
[6182]	<213> 人工序列
[6183]	<220>
[6184]	<223> CRC-P3 5
[6185]	<400> 407
[6186]	Gln Gly Leu Lys Asp Glu Lys Val Ala
[6187]	1 5
[6188]	<210> 408
[6189]	<211> 9
[6190]	<212> PRT
[6191]	<213> 人工序列
[6192]	<220>
[6193]	<223> CRC-P3 6
[6194]	<400> 408
[6195]	Gly Leu Lys Asp Glu Lys Val Ala Glu
[6196]	1 5
[6197]	<210> 409
[6198]	<211> 9
[6199]	<212> PRT
[6200]	<213> 人工序列

[6201]	<220>
[6202]	<223> CRC-P3 7
[6203]	<400> 409
[6204]	Leu Lys Asp Glu Lys Val Ala Glu Leu
[6205]	1 5
[6206]	<210> 410
[6207]	<211> 9
[6208]	<212> PRT
[6209]	<213> 人工序列
[6210]	<220>
[6211]	<223> CRC-P3 8
[6212]	<400> 410
[6213]	Lys Asp Glu Lys Val Ala Glu Leu Val
[6214]	1 5
[6215]	<210> 411
[6216]	<211> 9
[6217]	<212> PRT
[6218]	<213> 人工序列
[6219]	<220>
[6220]	<223> CRC-P6 1
[6221]	<400> 411
[6222]	Leu Leu Ala Leu Met Val Gly Leu Lys
[6223]	1 5
[6224]	<210> 412
[6225]	<211> 9
[6226]	<212> PRT
[6227]	<213> 人工序列
[6228]	<220>
[6229]	<223> CRC-P6 2
[6230]	<400> 412
[6231]	Leu Ala Leu Met Val Gly Leu Lys Asp
[6232]	1 5
[6233]	<210> 413
[6234]	<211> 9
[6235]	<212> PRT
[6236]	<213> 人工序列
[6237]	<220>
[6238]	<223> CRC-P6 3
[6239]	<400> 413

[6240] Ala Leu Met Val Gly Leu Lys Asp His
[6241] 1 5
[6242] <210> 414
[6243] <211> 9
[6244] <212> PRT
[6245] <213> 人工序列
[6246] <220>
[6247] <223> CRC-P6 4
[6248] <400> 414
[6249] Leu Met Val Gly Leu Lys Asp His Arg
[6250] 1 5
[6251] <210> 415
[6252] <211> 9
[6253] <212> PRT
[6254] <213> 人工序列
[6255] <220>
[6256] <223> CRC-P6 5
[6257] <400> 415
[6258] Met Val Gly Leu Lys Asp His Arg Ile
[6259] 1 5
[6260] <210> 416
[6261] <211> 9
[6262] <212> PRT
[6263] <213> 人工序列
[6264] <220>
[6265] <223> CRC-P6 6
[6266] <400> 416
[6267] Val Gly Leu Lys Asp His Arg Ile Ser
[6268] 1 5
[6269] <210> 417
[6270] <211> 9
[6271] <212> PRT
[6272] <213> 人工序列
[6273] <220>
[6274] <223> CRC-P6 7
[6275] <400> 417
[6276] Gly Leu Lys Asp His Arg Ile Ser Thr
[6277] 1 5
[6278] <210> 418

[6279] <211> 9
[6280] <212> PRT
[6281] <213> 人工序列
[6282] <220>
[6283] <223> CRC-P6 8
[6284] <400> 418
[6285] Leu Lys Asp His Arg Ile Ser Thr Phe
[6286] 1 5
[6287] <210> 419
[6288] <211> 9
[6289] <212> PRT
[6290] <213> 人工序列
[6291] <220>
[6292] <223> CRC-P7 1
[6293] <400> 419
[6294] Pro Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Ser
[6295] 1 5
[6296] <210> 420
[6297] <211> 9
[6298] <212> PRT
[6299] <213> 人工序列
[6300] <220>
[6301] <223> CRC-P7 2
[6302] <400> 420
[6303] Ala Leu Phe Lys Glu Asn Arg Ser Gly
[6304] 1 5
[6305] <210> 421
[6306] <211> 9
[6307] <212> PRT
[6308] <213> 人工序列
[6309] <220>
[6310] <223> CRC-P7 3
[6311] <400> 421
[6312] Leu Phe Lys Glu Asn Arg Ser Gly Ala
[6313] 1 5
[6314] <210> 422
[6315] <211> 9
[6316] <212> PRT
[6317] <213> 人工序列

[6318] <220>
[6319] <223> CRC-P7 4
[6320] <400> 422
[6321] Phe Lys Glu Asn Arg Ser Gly Ala Val
[6322] 1 5
[6323] <210> 423
[6324] <211> 9
[6325] <212> PRT
[6326] <213> 人工序列
[6327] <220>
[6328] <223> CRC-P7 5
[6329] <400> 423
[6330] Lys Glu Asn Arg Ser Gly Ala Val Met
[6331] 1 5
[6332] <210> 424
[6333] <211> 9
[6334] <212> PRT
[6335] <213> 人工序列
[6336] <220>
[6337] <223> CRC-P7 6
[6338] <400> 424
[6339] Glu Asn Arg Ser Gly Ala Val Met Ser
[6340] 1 5
[6341] <210> 425
[6342] <211> 9
[6343] <212> PRT
[6344] <213> 人工序列
[6345] <220>
[6346] <223> CRC-P7 7
[6347] <400> 425
[6348] Asn Arg Ser Gly Ala Val Met Ser Glu
[6349] 1 5
[6350] <210> 426
[6351] <211> 9
[6352] <212> PRT
[6353] <213> 人工序列
[6354] <220>
[6355] <223> CRC-P7 8
[6356] <400> 426

[6357] Arg Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg
[6358] 1 5
[6359] <210> 427
[6360] <211> 9
[6361] <212> PRT
[6362] <213> 人工序列
[6363] <220>
[6364] <223> CRC-P8 1
[6365] <400> 427
[6366] Ala Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Lys
[6367] 1 5
[6368] <210> 428
[6369] <211> 9
[6370] <212> PRT
[6371] <213> 人工序列
[6372] <220>
[6373] <223> CRC-P8 2
[6374] <400> 428
[6375] Val Leu Thr Lys Lys Phe Gln Lys Val
[6376] 1 5
[6377] <210> 429
[6378] <211> 9
[6379] <212> PRT
[6380] <213> 人工序列
[6381] <220>
[6382] <223> CRC-P8 3
[6383] <400> 429
[6384] Leu Thr Lys Lys Phe Gln Lys Val Asn
[6385] 1 5
[6386] <210> 430
[6387] <211> 9
[6388] <212> PRT
[6389] <213> 人工序列
[6390] <220>
[6391] <223> CRC-P8 4
[6392] <400> 430
[6393] Thr Lys Lys Phe Gln Lys Val Asn Phe
[6394] 1 5
[6395] <210> 431

[6396] <211> 9
[6397] <212> PRT
[6398] <213> 人工序列
[6399] <220>
[6400] <223> CRC-P8 5
[6401] <400> 431
[6402] Lys Lys Phe Gln Lys Val Asn Phe Phe
[6403] 1 5
[6404] <210> 432
[6405] <211> 9
[6406] <212> PRT
[6407] <213> 人工序列
[6408] <220>
[6409] <223> CRC-P8 6
[6410] <400> 432
[6411] Lys Phe Gln Lys Val Asn Phe Phe Phe
[6412] 1 5
[6413] <210> 433
[6414] <211> 9
[6415] <212> PRT
[6416] <213> 人工序列
[6417] <220>
[6418] <223> CRC-P8 7
[6419] <400> 433
[6420] Phe Gln Lys Val Asn Phe Phe Phe Glu
[6421] 1 5
[6422] <210> 434
[6423] <211> 9
[6424] <212> PRT
[6425] <213> 人工序列
[6426] <220>
[6427] <223> CRC-P8 8
[6428] <400> 434
[6429] Gln Lys Val Asn Phe Phe Phe Glu Arg
[6430] 1 5
[6431] <210> 435
[6432] <211> 30
[6433] <212> PRT
[6434] <213> 人工序列

[6435]	<220>
[6436]	<223> BCV900-6-1
[6437]	<400> 435
[6438]	Tyr Ser Ser Asn Ala Tyr His Met Ser Ser Thr Met Lys Pro Asn Phe
[6439]	1 5 10 15
[6440]	Val Ala Ser Ile Asn Leu Thr Leu Thr Lys Trp Tyr Ser Arg
[6441]	20 25 30
[6442]	<210> 436
[6443]	<211> 30
[6444]	<212> PRT
[6445]	<213> 人工序列
[6446]	<220>
[6447]	<223> BCV900-6-2
[6448]	<400> 436
[6449]	Arg Asn Phe Tyr Asp Pro Thr Ser Ala Met Val Leu Gln Gln His Met
[6450]	1 5 10 15
[6451]	Met Ala Tyr Ser Asp Thr Thr Met Met Ser Asp Asp Ile Asp
[6452]	20 25 30
[6453]	<210> 437
[6454]	<211> 30
[6455]	<212> PRT
[6456]	<213> 人工序列
[6457]	<220>
[6458]	<223> BCV900-6-3
[6459]	<400> 437
[6460]	Leu Arg Tyr Arg Tyr Thr Leu Asp Asp Leu Tyr Pro Met Met Asn Ser
[6461]	1 5 10 15
[6462]	Asp Tyr Ala Val His Pro Met Ser Pro Val Gly Arg Thr Ser
[6463]	20 25 30
[6464]	<210> 438
[6465]	<211> 30
[6466]	<212> PRT
[6467]	<213> 人工序列
[6468]	<220>
[6469]	<223> BCV900-6-4
[6470]	<400> 438
[6471]	Ser Gly Ala Val Met Ser Glu Arg Val Ser Gly Leu Ala Gly Ser Arg
[6472]	1 5 10 15
[6473]	Thr Tyr Trp Ile Ile Ile Glu Leu Lys His Lys Ala Arg Glu

[6474]		20		25		30
[6475]	<210>	439				
[6476]	<211>	30				
[6477]	<212>	PRT				
[6478]	<213>	人工序列				
[6479]	<220>					
[6480]	<223>	BCV900-6-5				
[6481]	<400>	439				
[6482]	Asp	Leu	Ser	Phe	Tyr	Val
[6483]	1				5	
[6484]	Arg	Thr	Ser	Tyr	Leu	His
[6485]						20
[6486]	<210>	440				
[6487]	<211>	30				
[6488]	<212>	PRT				
[6489]	<213>	人工序列				
[6490]	<220>					
[6491]	<223>	BCV900-6-6				
[6492]	<400>	440				
[6493]	Val	Asn	Ile	Asp	Tyr	Leu
[6494]	1				5	
[6495]	Ala	Phe	Asp	Gly	Thr	Ile
[6496]						20
[6497]	<210>	441				
[6498]	<211>	30				
[6499]	<212>	PRT				
[6500]	<213>	人工序列				
[6501]	<220>					
[6502]	<223>	BCV900-6-7				
[6503]	<400>	441				
[6504]	Ser	Asp	Leu	Gln	Lys	Tyr
[6505]	1				5	
[6506]	Lys	Ala	Met	Ala	Arg	Leu
[6507]						20
[6508]	<210>	442				
[6509]	<211>	30				
[6510]	<212>	PRT				
[6511]	<213>	人工序列				
[6512]	<220>					

[6513]	<223>	BCV900-6-8
[6514]	<400>	442
[6515]	Gly Phe Thr Thr Ser Ile Leu Gln Tyr Glu Asn Ser Ile Met Leu Gln	
[6516]	1	5 10 15
[6517]	Asp Gly Arg Leu Leu Ser Ser Thr Leu Ser Leu Ser Ser Asn	
[6518]	20	25 30
[6519]	<210>	443
[6520]	<211>	30
[6521]	<212>	PRT
[6522]	<213>	人工序列
[6523]	<220>	
[6524]	<223>	BCV900-6-9
[6525]	<400>	443
[6526]	Tyr Ser Arg Val Val Phe Gln Met Pro His Gln Glu Ile Val Asp Asn	
[6527]	1	5 10 15
[6528]	Met Ala Phe Val Thr Ser Gly Glu Leu Val Arg His Arg Arg	
[6529]	20	25 30
[6530]	<210>	444
[6531]	<211>	30
[6532]	<212>	PRT
[6533]	<213>	人工序列
[6534]	<220>	
[6535]	<223>	BCV900-6-10
[6536]	<400>	444
[6537]	Ala Phe Ala Ala Ala Tyr Phe Glu Ser Leu Leu Glu Lys Arg Glu Met	
[6538]	1	5 10 15
[6539]	Phe Thr Ser Ser Arg Met Ser Ser Phe Asn Arg His Met Lys	
[6540]	20	25 30
[6541]	<210>	445
[6542]	<211>	30
[6543]	<212>	PRT
[6544]	<213>	人工序列
[6545]	<220>	
[6546]	<223>	BCV900-6-11
[6547]	<400>	445
[6548]	Asn Ser Pro Leu Pro Phe Gln Trp Arg Ile Thr His Ser Phe Arg Arg	
[6549]	1	5 10 15
[6550]	Ser Ile Ala Gly Phe Val Ala Ser Ile Asn Glu Gly Met Thr	
[6551]	20	25 30

[6552]	<210>	446
[6553]	<211>	30
[6554]	<212>	PRT
[6555]	<213>	人工序列
[6556]	<220>	
[6557]	<223>	BCV900-6-12
[6558]	<400>	446
[6559]	Ser Ser Tyr Phe Val Leu Ala Asn Gly His Ile Leu Pro Asn Ser Trp	
[6560]	1 5 10 15	
[6561]	Glu Glu Ala Tyr Thr Phe Glu Gly Ala Arg Tyr Tyr Ile Asn	
[6562]	20 25 30	
[6563]	<210>	447
[6564]	<211>	30
[6565]	<212>	PRT
[6566]	<213>	人工序列
[6567]	<220>	
[6568]	<223>	BCV900-6-13
[6569]	<400>	447
[6570]	Leu Gln Lys Val Gln Phe Glu Lys Val Ser Ala Leu Ala Asp Leu Leu	
[6571]	1 5 10 15	
[6572]	Glu Arg Leu Ala Tyr Leu His Ala Arg Leu Arg Glu Leu Leu	
[6573]	20 25 30	
[6574]	<210>	448
[6575]	<211>	30
[6576]	<212>	PRT
[6577]	<213>	人工序列
[6578]	<220>	
[6579]	<223>	BCV900-6-14
[6580]	<400>	448
[6581]	Ser His Ser Tyr Val Leu Val Thr Ser Leu Asn Leu Ser Tyr Asp Phe	
[6582]	1 5 10 15	
[6583]	Met Phe Gln Glu Ala Leu Lys Leu Lys Val Ala Glu Leu Val	
[6584]	20 25 30	
[6585]	<210>	449
[6586]	<211>	30
[6587]	<212>	PRT
[6588]	<213>	人工序列
[6589]	<220>	
[6590]	<223>	BCV900-6-15

[6591] <400> 449
[6592] Arg Phe Thr Gln Ser Gly Thr Met Lys Ile His Ile Leu Gln Lys Gln
[6593] 1 5 10 15
[6594] Thr Leu Ile Tyr Tyr Val Asp Glu Lys Ala Pro Glu Phe Ser
[6595] 20 25 30

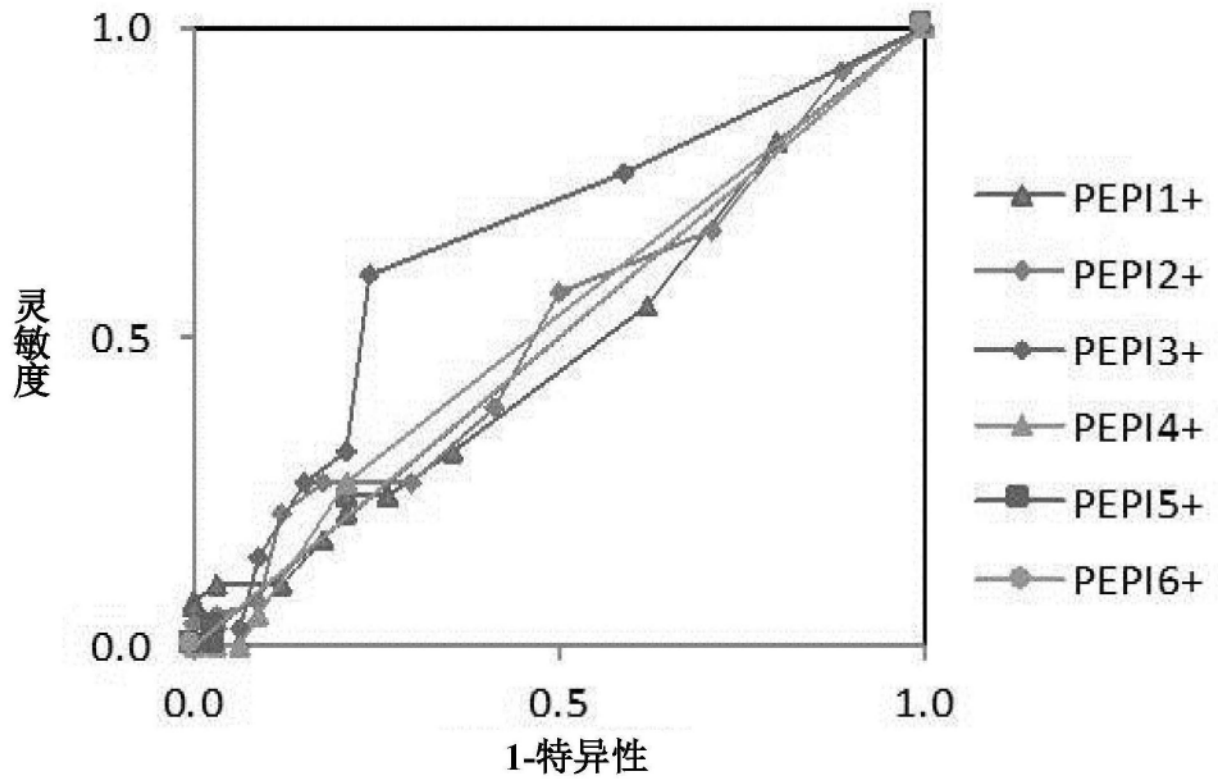


图1

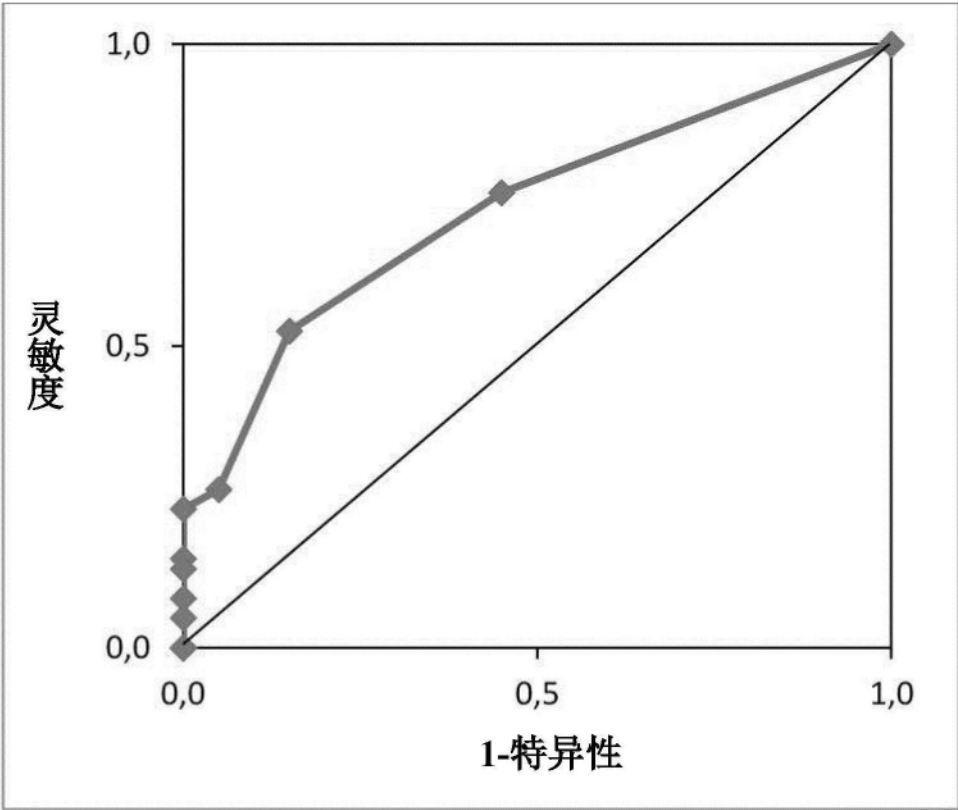


图2

患者ID	#表位/HPV-16 E6 库															#表位/HPV-16 E7 库									
	1-19	11-29	21-39	31-49	41-59	51-69	61-79	71-89	81-99	91-109	101-119	111-129	121-139	131-149	141-158	1-19	11-29	21-39	31-49	41-59	51-69	61-79	71-89	81-98	
1	TN	TN	TN	FN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	
2	FN	FN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	
3	TN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	
6	TN	TN	TN	FN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP	
7	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	
8	TN	FN	TN	FN	TN	FN	TN	FP	TN	TN	FN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	TN	TN	
9	TN	TN	TN	TN	FN	FN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	
10	TN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	FP	TN	
11	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	
13	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	
16	TN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	
18	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	TN	TN	
22	TN	FN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	
23	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	
27	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	
28	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	
29	FN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	
30	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	
100	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	
102	TN	TN	TN	TN	TN	TP	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	
103	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	
105	TN	TN	TN	TN	TN	TP	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	FP	TN	TN	TN	TN	
107	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	FN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	TN	

图3A

患者ID	#表位/HPV-16 E6 库															#表位/HPV-16 E7 库									
	1-19	11-29	21-39	31-49	41-59	51-69	61-79	71-89	81-99	91-109	101-119	111-129	121-139	131-149	141-158	1-19	11-29	21-39	31-49	41-59	51-69	61-79	71-89	81-98	
1	TN	FP	FP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	FP	FP	
2	TP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	TN	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	FP	FP	FP	
3	FP	FP	TN	FP	FP	TP	TN	FP	FP	FP	FP	TP	TN	FP	FP	FP	TN	TN	TN	FP	TN	TN	FP	FP	
6	FP	FP	FP	FN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FN	TN	TN	TN	FP	FP	FP	TN	FP	FP	TN	FP	FP	FP	
7	FP	FP	FP	FP	FP	TP	TN	FP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	TN	FP	FP	
8	FP	TP	TN	TP	FP	TP	FP	FP	FP	FP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	TP	TN	FP	FP	FP	
9	FP	FP	TN	FP	TP	TP	TN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	FP	FP	FP	
10	FP	FP	TN	FP	FP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	TN	TN	TN	FP	TN	TN	FP	FP	
11	FP	TP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	TN	FP	FP	
13	FP	FP	FP	FP	FP	TP	FP	FP	FP	TP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	TN	FP	FP	
16	FP	FP	FP	FP	TN	TP	TN	FP	FP	TP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	TN	FP	FP	FP	
18	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	TN	TN	TP	FP	FP	FP	FP	
22	FP	TP	FP	FP	FP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	FP	FP	
23	TN	FP	FP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	TP	FP	FP	TN	TP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	TN	FP	
27	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	FP	FP	FP	
28	FP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	TN	FP	FP	FP	TN	TN	TN	FP	FP	TN	FP	FP	
29	TP	FP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	
30	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	TN	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	TN	FP	FP	
100	FP	FP	FP	FP	FP	TP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	TN	
102	FP	FP	FP	FP	FP	TP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	FN	TN	FP	TN	
103	FP	TP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	TN	FP	FP	
105	FP	FP	FP	FP	FP	TP	TP	FP	FP	FP	TN	FP	TN	FP	FP	FP	FP	TN	TN	FP	TN	FP	FP	FP	
107	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TP	TN	FP	FP	FP	FP	FP	FP	TN	FP	FP	TN	FP	TP	FP	

图3B

患者 ID	#PEPI / HPV-16 E6				E7	
	E6.1	E6.2	E6.3	E6.4	E7.1	E7.2
1	FP	TP	TP	FN	TN	FN
2	FP	TP	TP	TN	TN	TP
3	TP	TP	TP	TP	TN	TP
6	TP	TP	TP	FN	TP	TP
7	TP	TP	TP	TP	TN	TP
8	TP	TP	TP	FN	FP	TP
9	TP	TP	TP	FN	FP	TP
10	FP	TP	TP	FN	TN	TP
11	TP	TP	FN	FN	TN	TP
13	TP	TP	FN	FN	TN	FN
16	TP	TP	TP	FN	FN	TP
18	FP	TP	FN	FN	FN	TP
22	TP	TP	TP	FN	FN	FN
23	FP	TP	TP	FN	TN	TN
27	TP	TP	TP	FN	FN	FN
28	TP	TP	TP	FN	TN	FN
29	FP	TP	TP	FN	FP	TP
30	FP	FP	TN	TN	FN	FN
100	TP	TP	TP	FN	TN	TP
102	TP	TP	TP	FN	FN	TP
103	TP	TP	TP	FN	TN	TN
105	TP	TP	TP	TP	TN	TN
107	TP	TP	FP	FN	TN	FN

图4A

	#表位/HPV-16 E6 & E7 库					
患者 ID	E6.1	E6.2	E6.3	E6.4	E7.1	E7.2
1	FP	TP	TP	FN	FP	TP
2	FP	TP	TP	TN	TN	TP
3	TP	TP	TP	FN	FP	TP
6	TP	TP	TP	FN	TP	TP
7	TP	TP	TP	FN	FP	TP
8	TP	TP	TP	FN	FP	TP
9	TP	TP	TP	FN	FP	TP
10	FP	TP	TP	FN	FP	TP
11	TP	TP	TP	FN	FP	TP
13	TP	TP	TP	FN	TN	TP
16	TP	TP	TP	FN	TN	TP
18	FP	TP	TP	FN	FN	TP
22	TP	TP	TP	FN	TP	TP
23	FP	TP	TP	FN	FP	FP
27	TP	TP	TP	FN	TP	TP
28	TP	TP	TP	FN	FP	TP
29	FP	TP	TP	FN	FP	TP
30	FP	FP	FP	TN	FN	TP
100	TP	TP	TP	FN	FP	TP
102	TP	TP	TP	FN	TP	TP
103	TP	TP	TP	FN	TN	FP
105	TP	TP	TP	FN	TN	FP
107	TP	TP	TP	FN	FP	TP

图4B

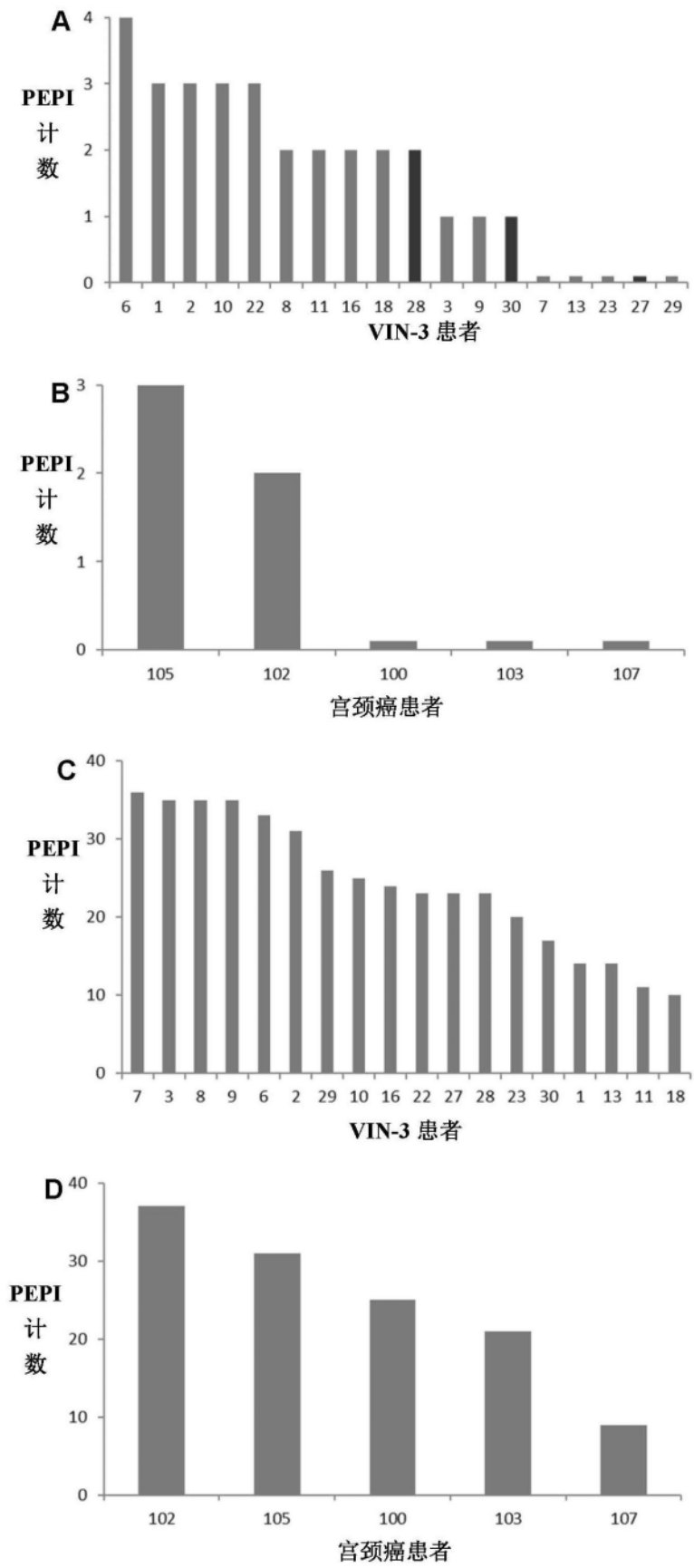


图5

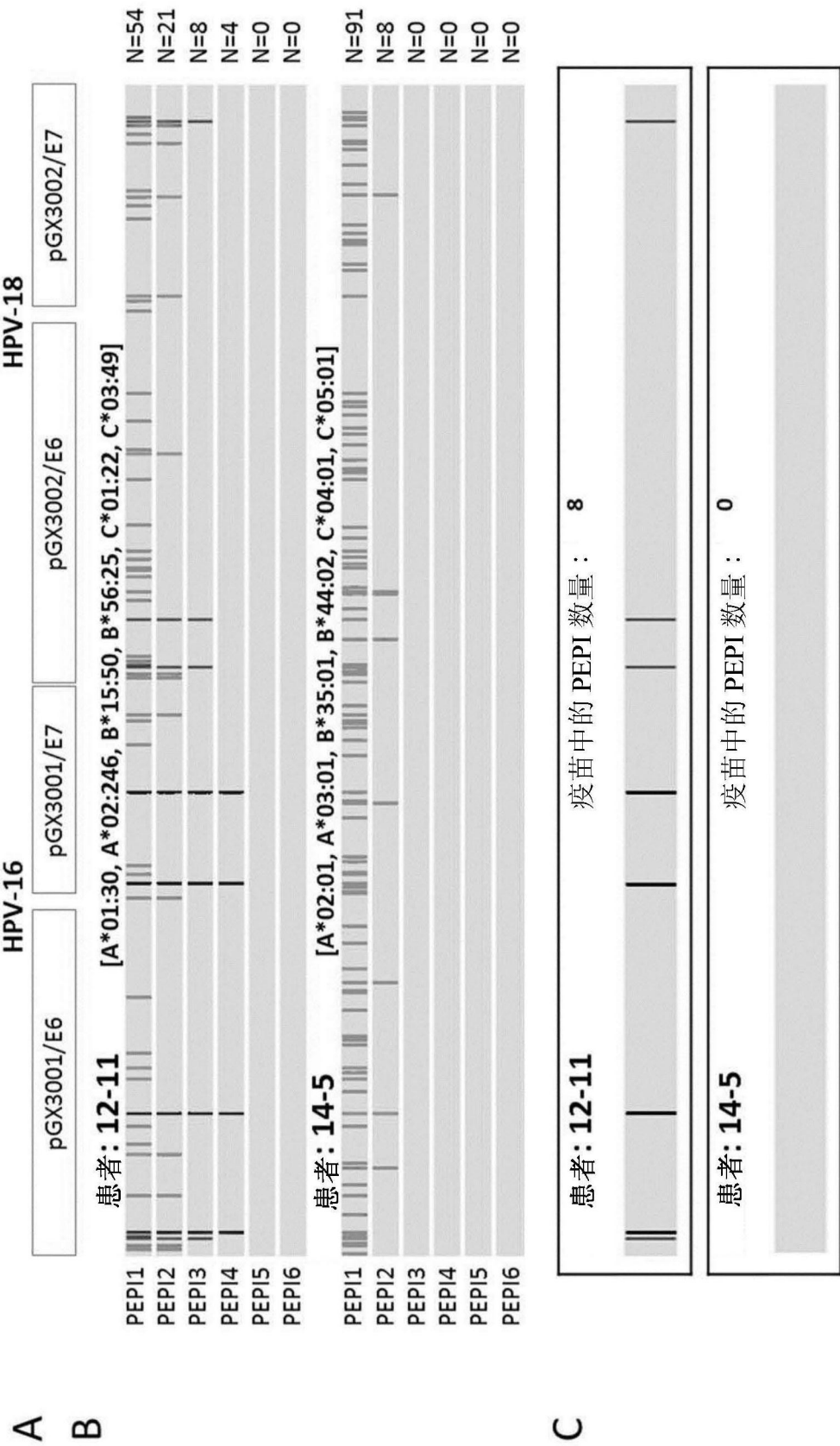
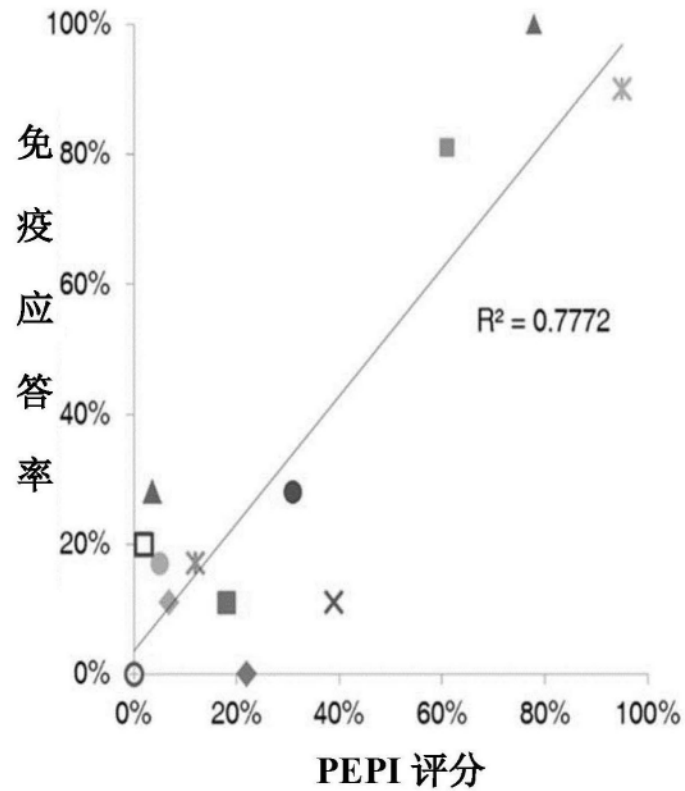
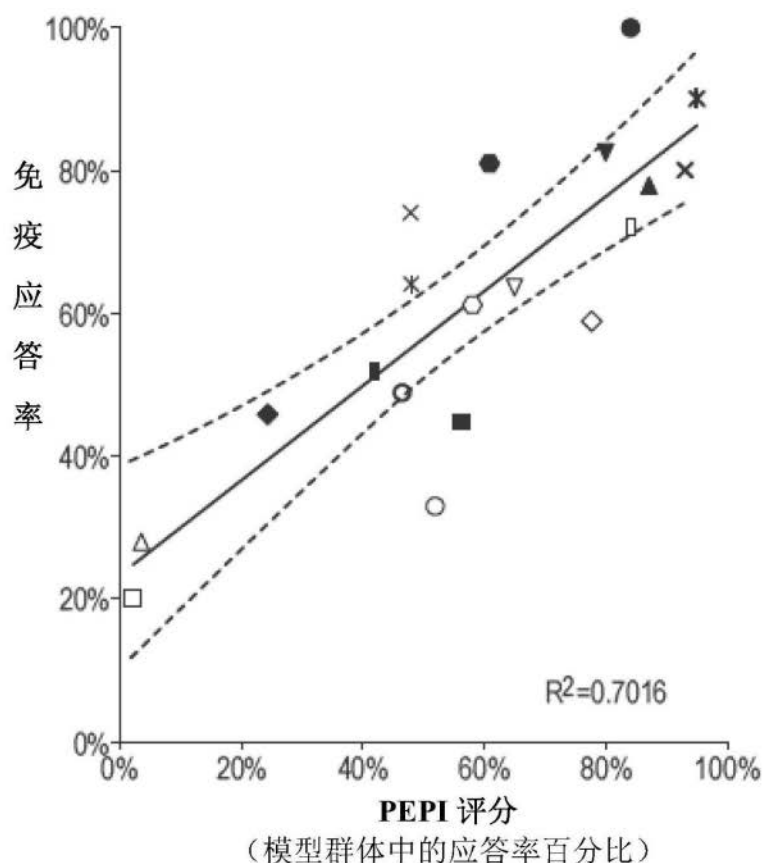


图6



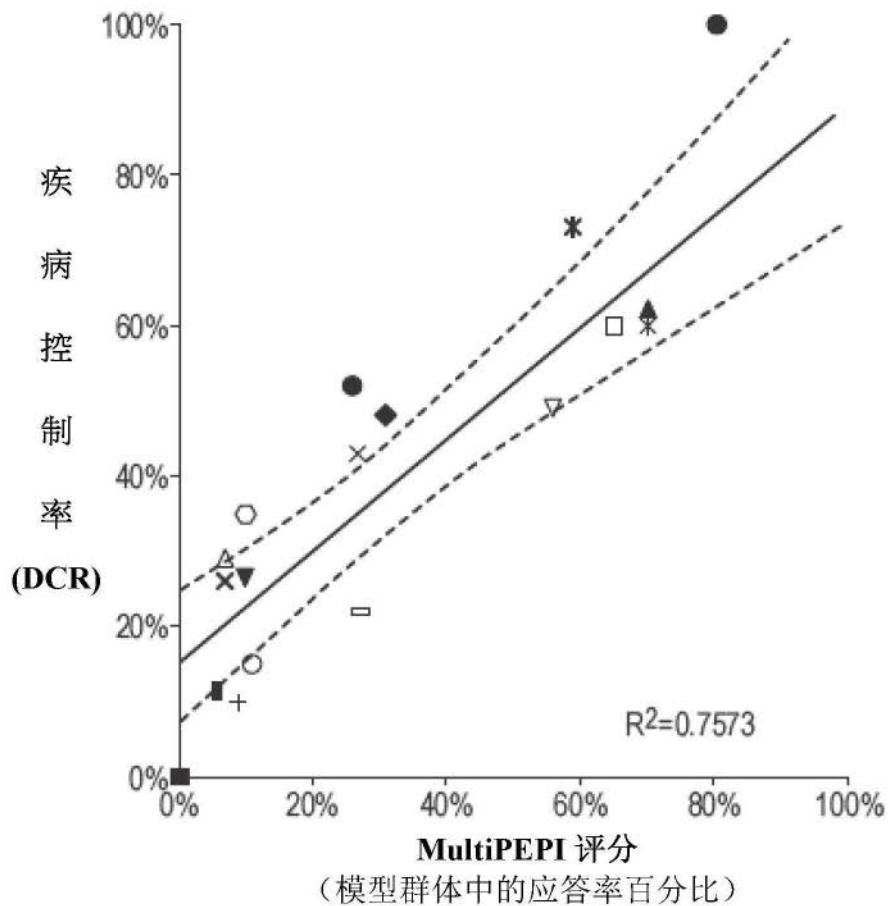
- ◆ MMNLMQPKTQQTYTYD (JUP)
- GRGSTTTNYLLDRDDYRNTSD (ADA17)
- ◆ LKKGAADGGKLDGNAKLNRSK (BAP31)
- × FPPKDDHTLKFLYDDNQRPYPP (TOP2A)
- QRPPFSQLHRFLADALNT (DDR1)
- × RYRKPDYTLDDGHGLLRFKST (Abl-2)
- ALDQCKTSCALMQQHYDQTSCFSSP (ITGB8)
- STAPPAHGVTSAPDTRPAPGSTAPP (Muc-1)
- ▲ YLEPGPVTA (gp-100)
- × MTPGTQSPFFLLLLTLVTVV (Muc-1)
- SSKALQRPV (Bcr-abl)
- ▲ RMFPNAPYL (WT1)
- RMFPNAPYL (WT1, HLA-A*0201)

图7



- StimuVax (默克公司)
- △ gp100 疫苗 (斯隆-凯特琳研究所)
- × IMA901 (第一阶段, Immatics)
- * IMA901 (第二阶段, Immatics)
- ICT107 (西达-西奈医疗中心)
- ProstVac (巴伐利亚北欧公司)
- ◆ Synchrotope TA2M (Mannkind 公司)
- MEUTAC 12.1 (弗雷德·哈钦森癌症研究中心)
- ◇ WT1 疫苗 (东京国立癌症研究中心医院)
- Iplilimumab (NY-ESO-1, 斯隆-凯特琳癌症中心)
- ▲ VGX-3100 (Inovio)
- × HIVIS-1 (Karotnska)
- * ImMucin (VaxHBio)
- NY-ESO-1 OLP (大阪大学)
- ▽ GVX301 (热那亚大学)
- ▼ WT1 疫苗 (斯隆-凯特琳癌症中心)
- WT1 疫苗 (CBF)
- DPX-0907 (ImmunoVaccine 公司)
- 黑色素瘤肽疫苗 (弗吉尼亚大学)

图8



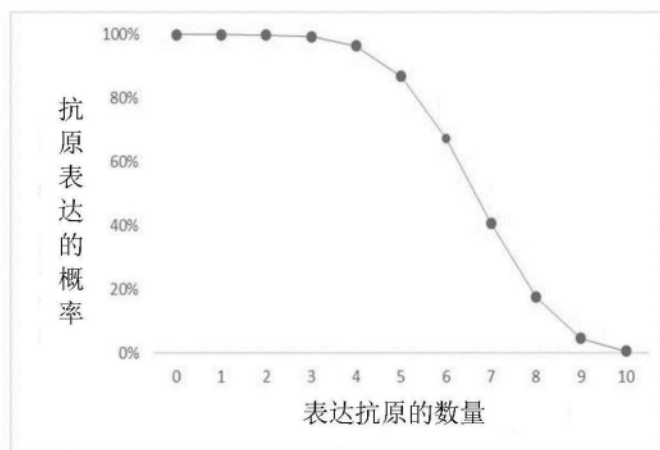
- × IMA901 (第1阶段, Immatics)
- IMA901 (第二阶段, Immatics)
- Iplilimumab (NY-ESO-1, MSKCC)
- * HPV-SLP (莱顿大学)
- ▲ HPVSLP (莱顿大学)
- gp100-2 肽 (BMS)
- * ImMucin (VaxilBio)
- StimuVax (默克公司)
- ▽ VGX-3100 (Inovio) [7]
- ◆ TSPP (锡耶纳大学)
- × KIF20A-66 肽 (千叶德洲会医院)
- ▼ 肽疫苗 (熊本大学)
- + 7 肽混合物疫苗 (近畿大学)
- △ GVX301 (热那亚大学)
- MAGE-A3 Trojan (艾布拉姆森癌症中心)
- PepCan (阿肯色大学)
- 黑色素瘤肽疫苗 (弗吉尼亚大学)

图9

509	氨基酸				
1	氨基酸				

图10

抗原 癌睾丸 抗原	表达率 由 1053 个 肿瘤样本确定
AKAP-4	85%
BORIS	71%
SPAG9	88%
PRAME	55%
NY-SAR-35	48%
MAGE-A9	44%
NY-BR-1	47%
SURVIVIN	71%
MAGE-A11	59%
HOM-TES-85	47%

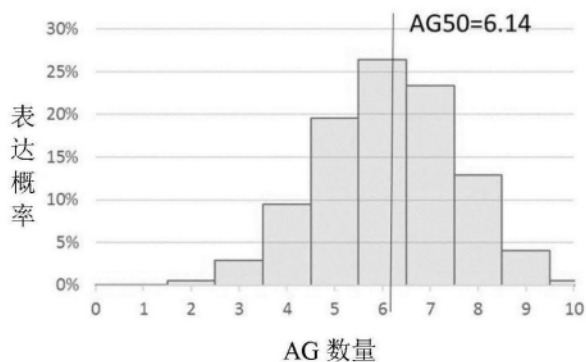


结论

1. 99%的乳腺肿瘤表达 ≥ 3 种抗原
2. 不需要活检

图11

A.



B.

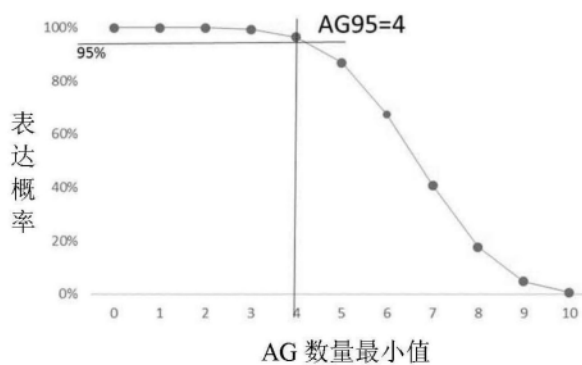


图12

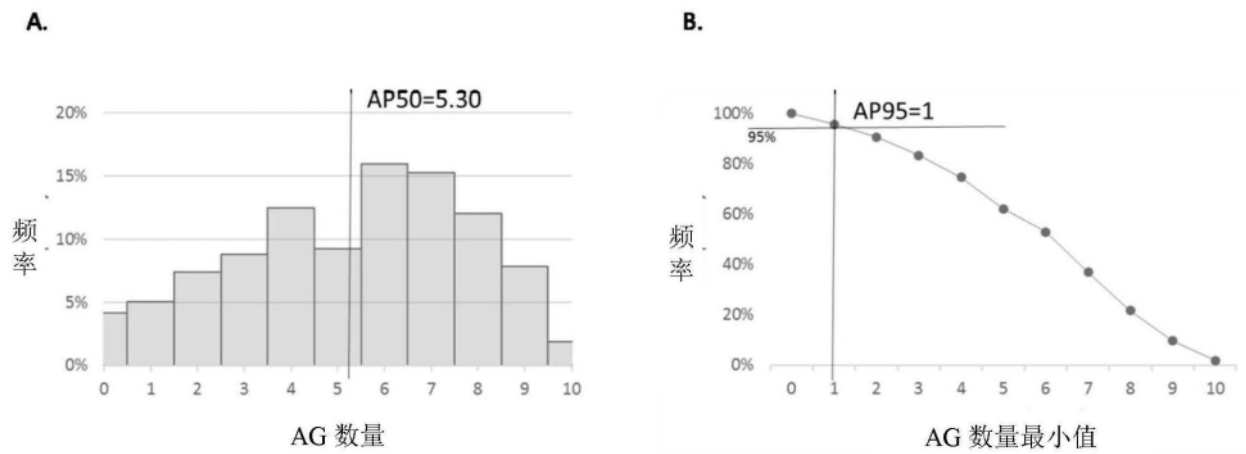


图13

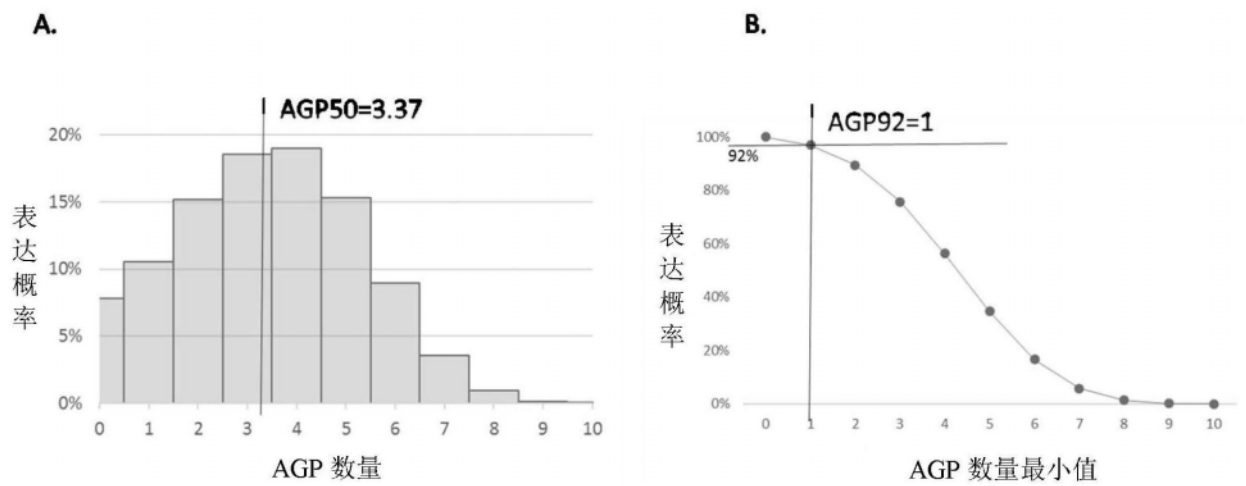


图14

CRC 中 POLYPEPI1018 靶标抗原
的表达率

TSP50	89.47%
EpCAM	88.35%
Survivin	87.28%
CAGE1	74.47%
SPAG9	74.36%
FBXO39	38.60%
MAGE-A8	43.75%

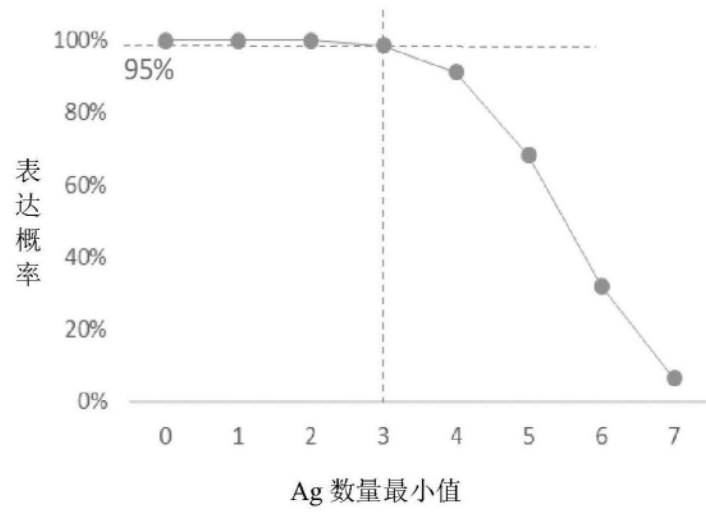
CRC 中 POLYPEPI1018 靶标抗原
的表达概率

图15

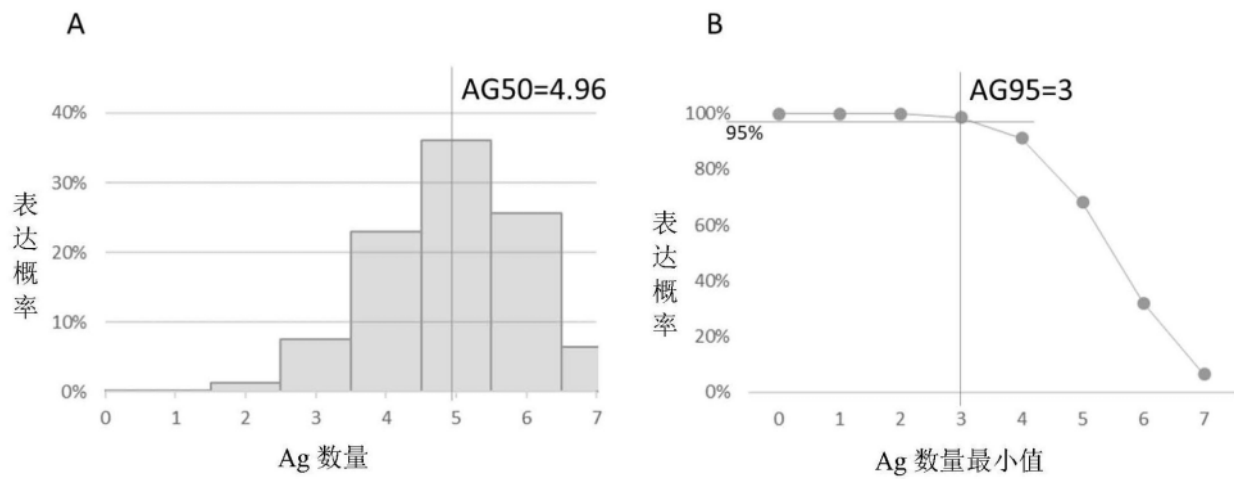


图16

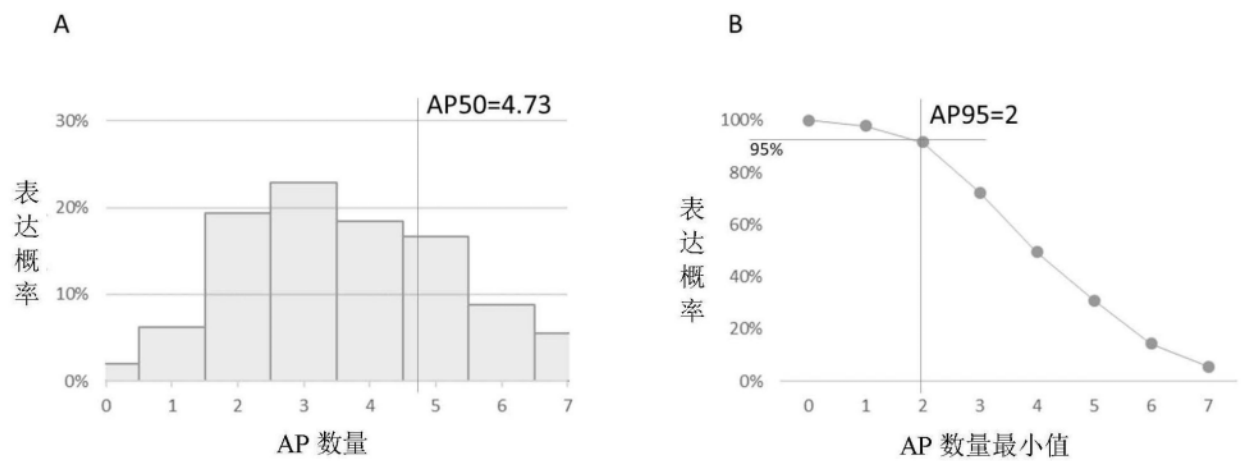


图17

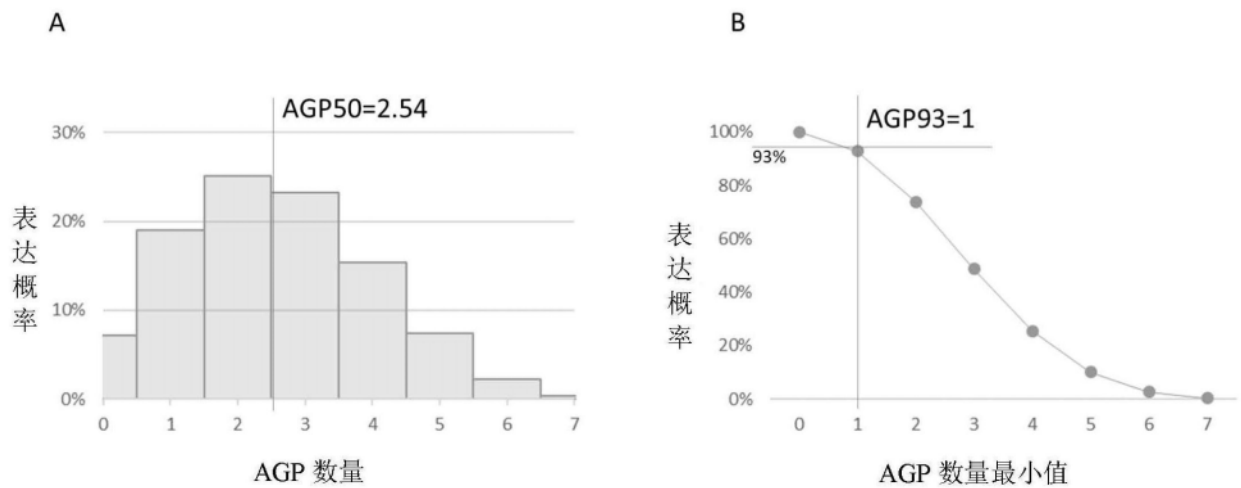


图18



图19

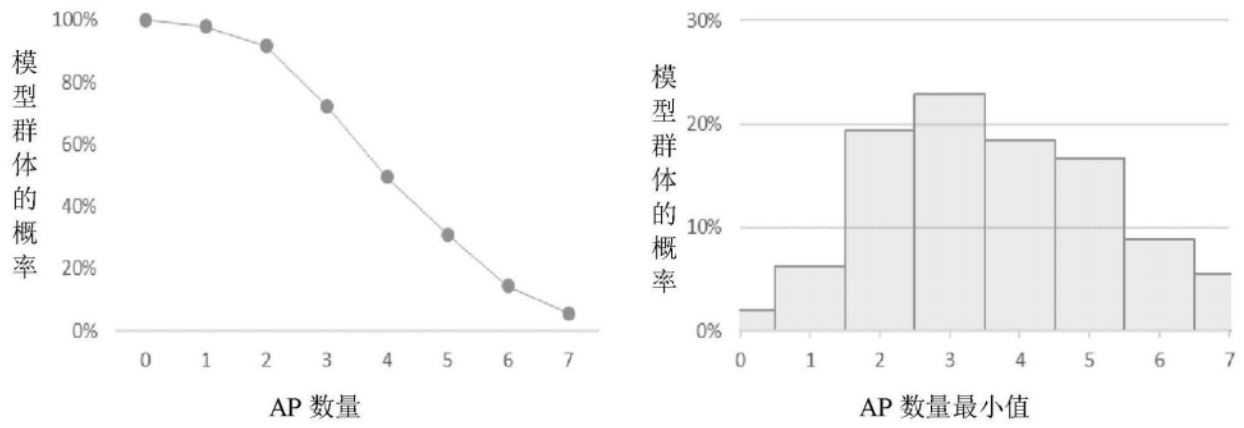


图20

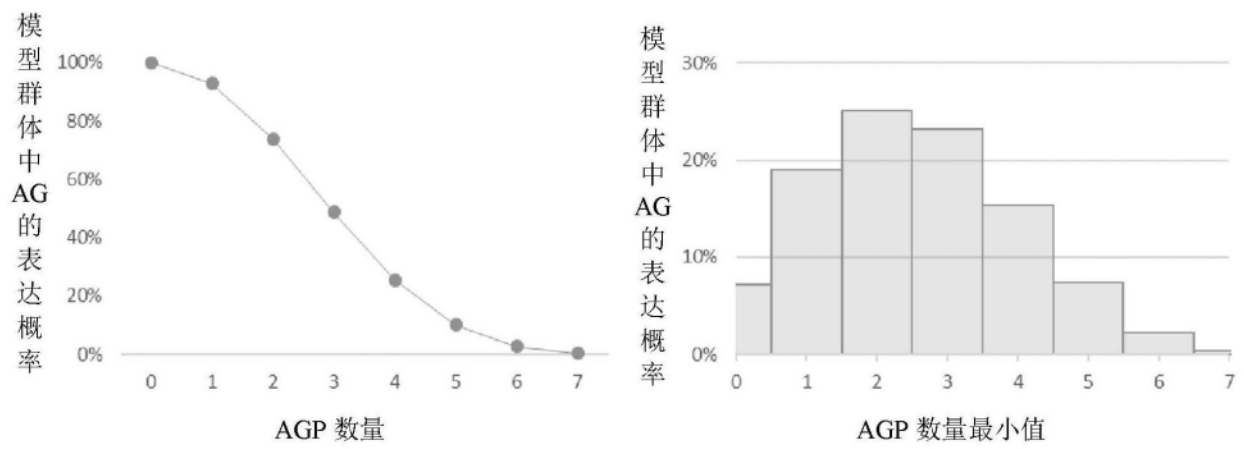


图21

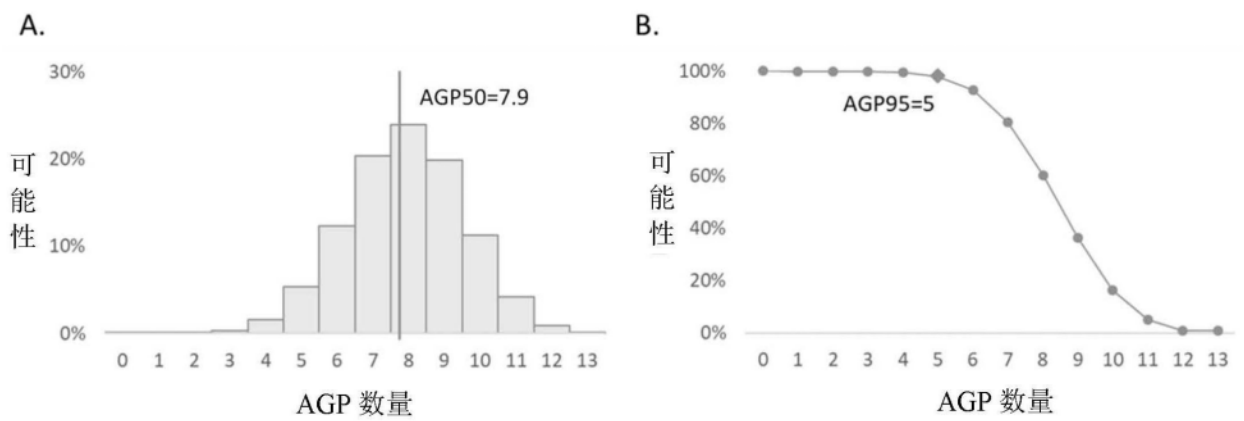


图22

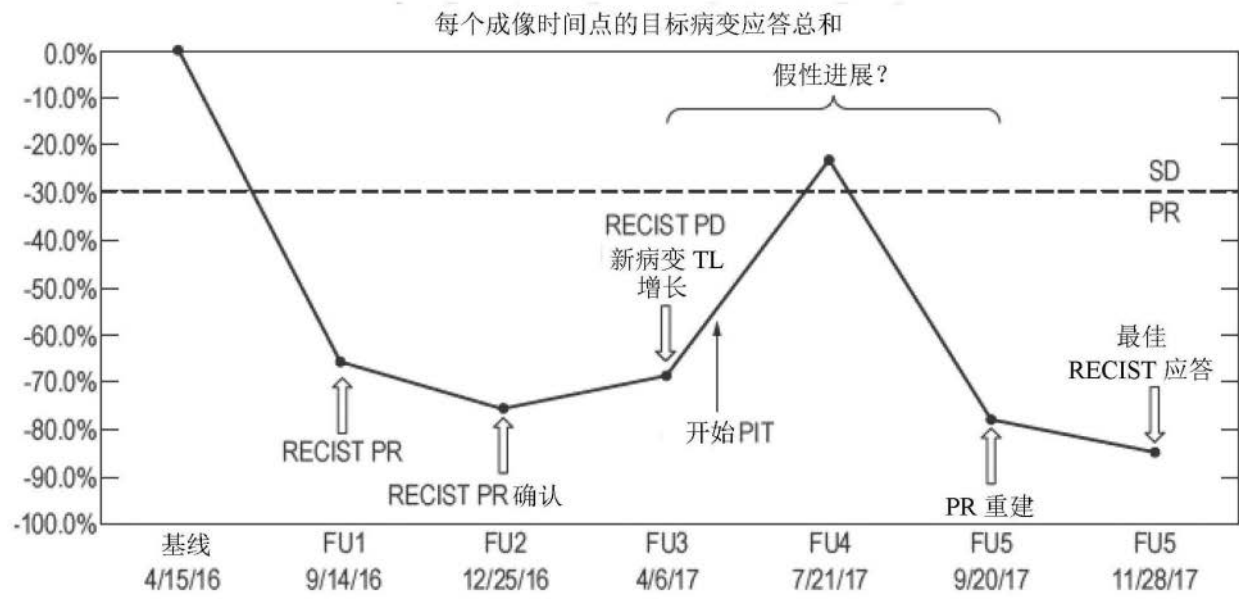


图23

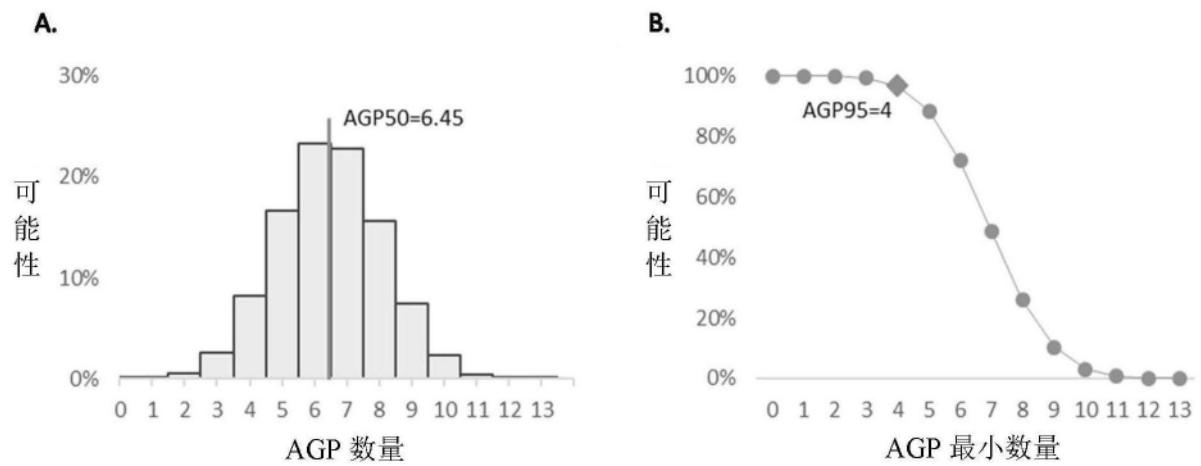


图24