(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110787285 B
(45)授权公告日 2025.06.13

(21)申请号 201911000135.7

(22)申请日 2013.11.05

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110787285 A

(43)申请公布日 2020.02.14

(30)优先权数据
61/722,446 2012.11.05 US
61/790,780 2013.03.15 US

(62)分案原申请数据
201380067770.1 2013.11.05

(73)专利权人 达纳-法伯癌症研究所股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 J.裘 N.芒什 K.安德森

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 易方方

(51)Int.Cl.
A61K 38/19(2006.01)
A61K 38/17(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)
A61K 39/39(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 102112147 A,2011.06.29
Kawashima I et al..The Multi-epitope Approach for Immunotherapy for Cancer: Identification of Several CTL Epitopes from Various Tumor-Associated Antigens Expressed on Solid Epithelial Tumors.Human immunology.1998,第59卷(第59期),第1、8-11页的摘要,讨论.

审查员 姜维

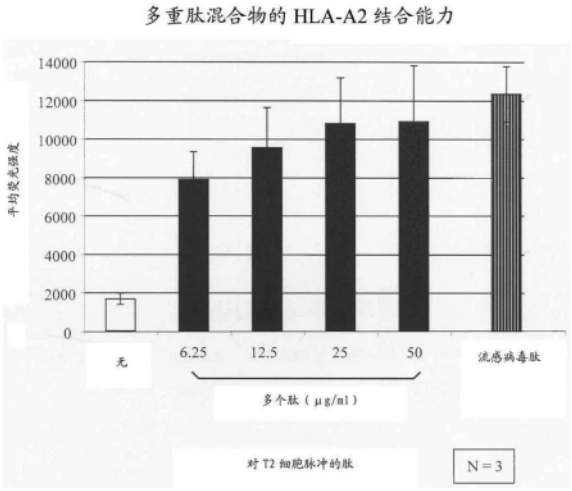
权利要求书2页 说明书85页
序列表111页 附图106页

(54)发明名称

XBP1、CD138和CS1肽、包括所述肽的药物组合物及使用所述肽和组合物的方法

(57)摘要

本公开内容的特征为免疫原性XBP1来源的肽、CD138来源的肽和CS1来源的肽(及其药物组合物)等。所述肽可用于多种方法中,比如用于诱导免疫应答的方法、用于产生抗体的方法和用于治疗癌症(例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、血癌,例如,白血病或浆细胞疾患比如多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症)的方法。所述肽(和包含所述肽的药物组合物)可用于例如治疗癌前病症诸如郁积型多发性骨髓瘤的方法中。所述肽还可包含在MHC分子多聚体组合物中,并在例如用于在细胞群中检测T细胞的方法中使用。



CN 110787285 B

1.组合物,其包括:

非剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO: 29的氨基酸序列组成,

剪接的XBP1肽,其由SEQ ID NO: 30的氨基酸序列组成,

CD138肽,其由SEQ ID NO: 31的氨基酸序列组成,和

CS-1肽,其由SEQ ID NO: 32的氨基酸序列组成。

2.药物组合物,其包含权利要求1所述的组合物以及药物可接受的载体。

3.权利要求1的组合物在制备用于在患有、有风险患有或处于缓解期的多发性骨髓瘤、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)或白血病的受试者中诱导免疫应答的药物中的用途。

4.权利要求1的组合物在制备用于治疗多发性骨髓瘤、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)或白血病的受试者的药物中的用途。

5.权利要求1的组合物在制备用于诱导在患有、有风险患有或处于缓解期的郁积型多发性骨髓瘤的受试者中的免疫应答或治疗郁积型多发性骨髓瘤的受试者的药物中的用途。

6.根据权利要求3或4所述的用途,其中所述乳腺癌是雌激素受体阳性乳腺癌,雌激素受体阴性乳腺癌,HER-2阳性乳腺癌,HER-2阴性乳腺癌,三阴性乳腺癌或炎性乳腺癌。

7.根据权利要求3-5中任一项所述的用途,其中所述组合物被配制成与选自化学治疗剂,电离辐射或免疫治疗剂中的一种或多种的另外的治疗组合施用,其中任选地,所述化学治疗剂选自卡培他滨、环磷酰胺、吉西他滨或基于铂的药剂。

8.根据权利要求3-5中任一项所述的用途,其中将所述组合物配制成与一种或多种免疫刺激剂和/或一种或多种免疫调节剂组合施用。

9.根据权利要求8所述的用途,其中所述一种或多种免疫刺激剂选自包括羧甲基纤维素,聚肌苷酸-聚胞苷酸和聚-L-赖氨酸双链RNA的佐剂;包括水和油乳剂的佐剂;以及包括蛋白的佐剂。

10.根据权利要求8所述的用途,其中一种或多种免疫调节剂选自激活免疫系统的抗体和小分子佐剂。

11.根据权利要求9所述的用途,其中所述包括羧甲基纤维素,聚肌苷酸-聚胞苷酸和聚-L-赖氨酸双链RNA的佐剂是聚ICLC。

12.根据权利要求9所述的用途,其中所述包括水和油乳剂的佐剂是montanide。

13.根据权利要求10所述的用途,其中所述小分子佐剂是来那度胺。

14.根据权利要求9所述的用途,其与抗PD-1抗体,抗PDL-1抗体,HDAC抑制剂,或其他免疫原性肽组合,其中任选地所述其他免疫原性肽来自WT1、MUC1、NY-ESO1或HER-2。

15.根据权利要求3-5中任一项所述的用途,其中所述受试者表达HLA-A24。

16.生产权利要求1所述的组合物的方法,所述方法包括以下步骤:

(i)提供一种细胞,该细胞包含核酸载体,该核酸载体包含编码权利要求1的肽氨基酸序列的核酸序列,其中所述核酸序列与表达控制序列可操作地连接;

(ii)在允许肽表达的条件下培养细胞;和

(iii)从细胞或从培养细胞的培养基中分离所述肽。

17.权利要求1的组合物在制备药物中的用途,其中所述药物用于治疗和/或诱导受试者中的免疫应答,所述受试者罹患以下疾病、具有罹患以下疾病的风险、或处于以下疾病缓

解期:多发性骨髓瘤,乳腺癌,结肠癌,胰腺癌,前列腺癌,Waldenstrom巨球蛋白血症,意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)或白血病。

18. 组合物在制备用于在表达XBP1,CD138和/或CS-1的哺乳动物中治疗一种或多种癌细胞的药物中的用途,所述癌细胞为乳腺癌细胞,结肠癌细胞,胰腺癌细胞,前列腺癌细胞,多发性骨髓瘤细胞,Waldenstrom巨球蛋白血症细胞,意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)细胞或血细胞;其中所述组合物包括:

(a)分离的肽,其由SEQ ID NO: 29的氨基酸序列组成;

(b)分离的肽,其由SEQ ID NO: 30的氨基酸序列组成;

(c)分离的肽,其由SEQ ID NO: 31的氨基酸序列组成; 和

(d)分离的肽,其由SEQ ID NO: 32的氨基酸序列组成。

19.根据权利要求18所述的用途,其中所述癌细胞为郁积型多发性骨髓瘤细胞。

20.组合物在制备用于在受试者中治疗和/或诱导免疫应答的药物中的用途,其中所述受试者患有癌症、具有罹患癌症的风险、或处于癌症缓解期,所述组合物包含:

a)抗CTLA4抗体; 和

b)分离的肽,其由SEQ ID NO: 29的氨基酸序列组成;

分离的肽,其由SEQ ID NO: 30的氨基酸序列组成;

分离的肽,其由SEQ ID NO: 31的氨基酸序列组成; 和

分离的肽,其由SEQ ID NO: 32的氨基酸序列组成。

21. 组合物在制备用于在受试者中治疗和/或诱导免疫应答的药物中的用途,其中所述受试者患有癌症、具有罹患癌症的风险、或处于癌症缓解期,所述组合物包含:

a)卡培他滨,吉西他滨或奥沙利铂; 和

b)分离的肽,其由SEQ ID NO: 29的氨基酸序列组成;

分离的肽,其由SEQ ID NO: 30的氨基酸序列组成;

分离的肽,其由SEQ ID NO: 31的氨基酸序列组成; 和

分离的肽,其由SEQ ID NO: 32的氨基酸序列组成。

22.一种激活多个T细胞的离体方法,包括:

(i)使包含MHC分子的多个抗原呈递细胞(APC)与包含以下成分的组合物接触:

(a)分离的肽,其由SEQ ID NO: 29的氨基酸序列组成;

(b)分离的肽,其由SEQ ID NO: 30的氨基酸序列组成;

(c)分离的肽,其由SEQ ID NO: 31的氨基酸序列组成;和

(d)分离的肽,其由SEQ ID NO: 32的氨基酸序列组成;

(ii)使多个T细胞与APC接触,从而激活多个T细胞。

23.通过权利要求22所述的方法生产的多个T细胞在制备用于在受试者中治疗和/或诱导免疫应答的药物中的用途,其中所述受试者患有癌症、具有罹患癌症的风险、或处于癌症缓解期。

XBP1、CD138和CS1肽、包括所述肽的药物组合物及使用所述肽和组合物的方法

[0001] 本发明是基于申请日为2013年11月5日,申请号为“201380067770.1”(国际申请号为PCT/US2013/068582),发明名称为“XBP1、CD138和CS1肽、包括所述肽的药物组合物及使用所述肽和组合物的方法”的专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求于2012年11月5日提交的美国流水号61/722,446和于2013年3月15日提交的美国流水号61/790,780的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 关于联邦资助的研究或开发的声明

[0004] 本申请中描述的研究得到基金编号PO1-78378、PO1-155258和P50-100707的资助,这些基金均获自美国国立卫生研究院。因此,政府享有本发明的某些权益。

[0005] 序列表

[0006] 本申请包含序列表,其已以ASCII形式电子提交,并以其整体通过引用并入本文。所述ASCII拷贝,创建于2013年12月9日,命名为02017-7001WO_SL.txt,大小为117,979字节。

[0007] 发明背景

[0008] 已开发了用于预防传染病的一些类型的疫苗,包括减毒的微生物、重组蛋白疫苗和DNA疫苗。最近,已进行了关于开发疫苗免疫疗法来治疗癌症患者的研究。

[0009] 发明概述

[0010] 本公开内容涉及与MHC 1类分子诸如HLA-A分子结合的免疫原性肽。发现来自X-Box蛋白1(XBP1)、CD138和CD2亚组1(CS1)的肽是免疫原性的,并可用于例如诱导针对各种癌细胞的免疫应答。在一些实施方案中,所述肽具有对于HLA-A分子的增高的亲和力、HLA-A的肽结合裂缝中增高的稳定性,以及在MHC分子的情况下,当在细胞(例如,癌细胞)的表面上表达时诱导T细胞(例如,效应记忆T细胞和/或中央记忆T细胞)的活化和增殖的能力。

[0011] 此外,已发现这些肽的组合可诱导针对靶抗原的广谱免疫应答,且该广谱应答能够克服大部分治疗障碍,包括例如肿瘤相关抗原表达的异质性,特定抗原的频繁突变和个体间人T细胞全集(repertoire)的变异性。因此,这些肽的各种组合的施用(例如,药物组合物中的组合)可提供针对各种癌症的增强的免疫应答。

[0012] 从以下的描述中将明显的是,肽(及其药物组合物)可用于多种应用,比如,用于诱导免疫应答的方法、用于激活T细胞(例如,包括效应记忆T细胞和/或中央记忆T细胞)的方法、用于产生抗体的方法和用于治疗例如癌症(例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如AML或CML)、多发性骨髓瘤、Waldenstrom巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)和癌前病症(precancerous conditions)诸如郁积型多发性骨髓瘤(smoldering multiple myeloma)的方法。

[0013] 在一方面,本公开内容的特征在于肽,例如,XBP1肽、CD138肽和CS-1肽,其具有对多种MHC分子(例如,HLA-A分子诸如HLA-A2和HLA-A24)的亲和力,多种MHC分子(例如,HLA-A2和HLA-A24)的肽结合裂缝中的增高的稳定性,以及在MHC分子例如HLA-A2或HLA-A24的情况下,当在细胞(例如,癌细胞)的表面上表达时诱导T细胞(例如,效应记忆T细胞和/或中央

记忆T细胞)的活化和增殖的能力。

[0014] 从以下的描述中将明显的是,肽(及其药物组合物)可用于多种应用,比如,用于诱导免疫应答的方法、用于激活T细胞(例如,包括效应记忆T细胞和/或中央记忆T细胞)的方法、用于产生抗体的方法和用于治疗例如癌症(例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如AML或CML)、多发性骨髓瘤和癌前病症诸如郁积型多发性骨髓瘤的方法。

[0015] 在一方面,本公开内容以分离的肽为特征,所述分离的肽包含与SEQ ID NO:51-536的任何一个至少66(例如,至少66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99)％相同的氨基酸序列。所述肽可结合主要组织相容性复合体(MHC)分子诸如MHC I类或II类分子。在一个实施方案中,肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:51-536的任何一个的氨基酸序列或与SEQ ID NO:51-536的任一项至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:51-536的任何一个的氨基酸序列。在一个实施方案中,肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且所述肽包含具有SEQ ID NO:51-536中任一项的氨基酸序列,且具有三个、两个或一个取代。所述取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,所述肽用于治疗罹患癌症或处于罹患癌症的受试者,所述癌症例如本文所描述的癌症,例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML,或多发性骨髓瘤(lung cancer,liver cancer,bileduct cancer,stomach cancer,cervical cancer,nasopharyngeal cancer,breast cancer,colon cancer,pancreatic cancer,prostate cancer,leukemia,e.g.,AML or CML,or multiple myeloma)。

[0016] 在一个实施方案中,所述肽可用于治疗罹患癌前病症(例如,郁积型多发性骨髓瘤)的受试者。

[0017] 在一个实施方案中,癌症是本文所描述的癌症。例如,癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌(accelerated bladder cancer)和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色性癌症(chromphobic carcinoma))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性髓样白血病)、神经和神经神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),和头和颈癌(例如,鼻咽癌)。在一个实施方案中,癌症是乳腺癌(例如,侵入性小叶癌、侵入性导管癌、混合性小叶和导管癌、管内筛状癌(intraductal cribriform)、侵入性导管和小叶癌或侵入性癌)。在一个实施方案中,癌症是结肠腺癌(例如,粘膜腺癌)。

[0018] 在一个实施方案中,肽由与SEQ ID NO:51-536的任何一个至少66(例如,至少66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99)％相同的氨基酸序列组成。在一个实施方案,肽由SEQ ID NO:51-536的任何一个且具有三个、两个或一个取代的氨基酸序列组成。在一个实施方案中,肽由SEQ ID NO:51-536的任何一个的氨基酸序列组成。

[0019] 在一个实施方案中,肽是C组的非剪接的XBP1肽(参见例如表3),例如,包含SEQ ID NO:51-206的任何一个的氨基酸序列的非剪接的XBP-1肽,或包含与SEQ ID NO:51-206的任何一个具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列的非剪接的XBP1肽。在一个实施方案中,肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:51-536的任何一个的氨基酸序列或与SEQ ID NO:51-206的任何一个具有至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,C组的非剪接的XBP1肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且肽包含SEQ ID NO:51-206的任何一个且具有三个、两个或一个取代的氨基酸序列。取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,C组的非剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:51-206的任何一个的氨基酸序列组成。

[0020] 在一个实施方案中,肽是C组的CD138肽,例如,包含SEQ ID NO:207-371的任何一个的氨基酸序列的CD138肽或包含与SEQ ID NO:207-371的任何一个的氨基酸序列具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列的CD138肽。在一个实施方案中,C组的CD138肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且所述肽包括SEQ ID NO:207-371的任何一个的氨基酸序列或与SEQ ID NO:207-371的任何一个具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,C组的CD138肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且所述肽包含SEQ ID NO:207-371的任何一个的氨基酸序列且具有三个、两个、一个取代的氨基酸序列。该取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,C组的CD138肽由SEQ ID NO:207-371的任何一个的氨基酸序列组成。

[0021] 在一个实施方案中,肽是C组的CS-1肽,例如,包含SEQ ID NO:372-536的任何一个的氨基酸序列的CS-1肽,或包含与SEQ ID NO:372-536的任何一个的氨基酸序列具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列的CS-1肽。在一个实施方案中,肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:372-536的任何一个氨基酸序列或与SEQ ID NO:372-536的任何一个具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,C组的CS-1肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且肽包含SEQ ID NO:372-536的任何一个且具有三个、两个、一个取代的氨基酸序列。取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,C组的CS-1肽由SEQ ID NO:372-536的任何一个的氨基酸序列组成。

[0022] 在一个实施方案中,C组的肽,例如,XBP肽、CD138肽和/或CS-1肽用于治疗罹患癌

症或处于罹患癌症的风险的受试者,所述癌症例如,本文所描述的癌症,例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如AML或CML。在一个实施方案中,C组的肽用于治疗罹患癌前病症的受试者,例如郁积型多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色细胞癌))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性骨髓性白血病)、神经和神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),和头和颈癌(例如,鼻咽癌)。

[0023] 在一些实施方案中,本文所描述的任何分离的肽可结合主要组织相容性复合物(MHC)分子(例如,MHC I类或II类分子)。MHC分子可以是例如人MHC分子。MHC分子可以是例如HLA-A分子、HLA-B分子和/或HLA-C分子。优选地,MHC分子是一个或多个HLA-A分子(例如,HLA-A1、HLA-A2、HLA-A3和HLA-A24)。

[0024] 在一方面,本公开内容特征在于免疫原性X-Box蛋白1(XBP1)来源的肽、CD138来源的肽和CD2亚组1(CS1)来源的肽,例如,其具有对HLA-A2分子增高的亲和力、HLA-A2的肽结合裂缝中的增高的稳定性,和在MHC分子的情况下,当在细胞(例如,癌细胞)的表面上表达时,诱导T细胞(例如,效应记忆T细胞和/或中央记忆T细胞)的活化和增殖的能力。例如,在MHC分子的情况下,这些肽的全部或亚组在多种癌细胞的表面上表达,所述癌细胞包括多发性骨髓瘤细胞,且尤其是郁积型多发性骨髓瘤细胞、结肠癌细胞、乳腺癌细胞、胰腺癌细胞、前列腺癌细胞和白细胞,例如急性骨髓性白血病(AML)细胞,且这些肽的存在诱导针对这些和其他癌症的T细胞的活化和增殖。

[0025] 另外,发现这些肽的组合可诱导针对靶抗原的广谱免疫应答,且该广谱应答能够克服大部分治疗障碍,包括例如,肿瘤相关抗原表达的异质性,特定抗原的频繁突变和个体中人T细胞全集的变异性。因此,这些肽的组合的施用(例如药物组合物中的组合)可提供针对各种癌症的增强的免疫应答。

[0026] 从以下的描述中将明显的是,肽(及其药物组合物)可用于多种应用,比如,用于诱导免疫应答的方法、用于激活T细胞(例如,包括效应记忆T细胞和/或中央记忆T细胞)的方法、用于产生抗体的方法和用于治疗例如癌症(例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如AML或CML)、多发性骨髓瘤和癌前病症诸如郁积型多发性骨髓瘤的方法。

[0027] 在一方面,本公开内容的特征为包含与SEQ ID NO:1-18的任何一个至少66(例如,至少66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99)%相同的氨基酸序列的分离的肽。所述肽可与主要组织相容性复合物(MHC)分子诸如MHC I类或II类分子相结合。在一个实施方案中,肽的长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:1-18的任何一个的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:1-18的氨基酸序列至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序

列。在一个实施方案中,肽的长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:1-18的任何一个的氨基酸序列。在一个实施方案中,肽的长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且所述肽包含SEQ ID NO:1-18的任何一个的氨基酸序列且具有三个、两个或一个取代的氨基酸序列。所述取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,所述肽可用于治疗罹患癌症或处于罹患癌症的风险的受试者,所述癌症例如本文所描述的癌症,例如乳腺癌(例如,侵入性小叶癌、侵入性导管癌、混合性小叶和导管癌、管内筛状癌、侵入性导管和小叶癌或侵入性癌)、结肠癌(例如,腺癌,例如,粘膜腺癌)、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML或多发性骨髓瘤。

[0028] 在一个实施方案中,所述肽用于治疗罹患癌前病症的受试者,例如,郁积型多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,所述癌症是本文所描述的癌症。例如,所述癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色细胞癌))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性骨髓性白血病)、神经和神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),和头和颈癌(例如,鼻咽癌)。

[0029] 在一个实施方案中,所述肽由与SEQ ID NO:1-18的任何一个至少66(例如,至少66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99)%相同的氨基酸序列组成。在一个实施方案中,所述肽由SEQ ID NO:1-18的氨基酸序列的任何一个组成,且具有三个、两个或一个取代。在一个实施方案中,所述肽由SEQ ID NO:1-18的任何一个的氨基酸序列组成。

[0030] 在一个实施方案中,所述肽是A组的非剪接的XBP1肽(参见,例如,表1),例如,包含SEQ ID NO:1-6的任何一个的氨基酸序列的非剪接的XBP-1肽,包含与SEQ ID NO:1-6的任何一个的氨基酸序列具有70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的非剪接的XBP1肽。在一个实施方案中,肽的长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:1-6的任何一个的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:1-6的任何一个的氨基酸序列具有70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,A组的非剪接的XBP1肽的长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且所述肽包含SEQ ID NO:1-6的任何一个的氨基酸序列且具有三个、两个或一个取代的氨基酸序列。所述取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,A组的非剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:1-6的任何一个的氨基酸序列组成。

[0031] 在一个实施方案中,所述肽是A组的剪接的XBP1肽,例如,包含SEQ ID NO:7-10的任何一个的氨基酸序列的剪接的XBP-1肽,包含与SEQ ID NO:7-10的任何一个的氨基酸序

列具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列的剪接的XBP1肽。在一个实施方案中,所述肽的长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:7-10的任何一个的氨基酸序列或与SEQ ID NO:7-10的任何一个的氨基酸序列具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,A组的剪接的XBP1肽的长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且所述肽包含SEQ ID NO:7-10的任何一个的氨基酸序列且具有三个、两个、一个取代的氨基酸序列。所述取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,A组的剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:7-10的任何一个的氨基酸序列组成。

[0032] 在一个实施方案中,所述肽是A组的CD138肽,例如,包含SEQ ID NO:11-14的任何一个的氨基酸序列的CD138肽,包含与SEQ ID NO:11-14的任何一个的氨基酸序列具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列的CD138肽。在一个实施方案中,肽的长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:11-14的任何一个的氨基酸序列或与SEQ ID NO:11-14的任何一个的氨基酸序列具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,A组的CD138肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且所述肽包含具有SEQ ID NO:11-14的任何一个的氨基酸序列且具有三个、两个、一个取代的氨基酸序列。所述取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,A组的CD138肽由SEQ ID NO:11-14的任何一个氨基酸序列组成。

[0033] 在一个实施方案中,肽是A组的CS-1肽,例如,包含SEQ ID NO:15-18的任何一个的氨基酸序列的CS-1肽,包含与SEQ ID NO:15-18的任何一个的氨基酸序列具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列的CS-1肽。在一个实施方案中,肽的长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:15-18的任何一个的氨基酸序列或与SEQ ID NO:15-18的任何一个的氨基酸序列具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,A组的CS-1肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,和所述肽包含具有SEQ ID NO:15-18的任何一个的氨基酸序列且具有三个、两个、一个取代的氨基酸序列。所述取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,A组的CS-1肽由SEQ ID NO:15-18的任何一个的氨基酸序列组成。

[0034] 在一个实施方案中,A组的肽,例如,非剪接的XBP1肽,剪接的XBP1肽,CD138肽和/或CS-1肽用于治疗罹患癌症或处于罹患癌症的风险的受试者,所述癌症例如本文所描述的癌症,例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如AML或CML。在一个实施方案中,A组的肽,例如非剪接的XBP1肽,剪接的XBP1肽,CD138肽和/或CS-1肽用于治疗罹患癌前病症的受试者,例如郁积型多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,癌症是本文所描述的癌症。例如,癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透

明细胞癌、嫌色细胞癌))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性骨髓性白血病)、神经和神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),和头和颈癌。

[0035] 在一些实施方案中,本文所描述的任何的分离的肽可与主要组织相容性复合体(MHC)分子(例如,MHC I类或II类分子)结合。MHC分子可以是,例如,HLA-A2分子。MHC分子可以是例如人MHC分子。

[0036] 在另一方面,本公开内容的特征为免疫原性X-Box蛋白1(XBP1)来源的肽、CD138来源的肽和CD2亚组1(CS1)来源的肽,例如,其具有对HLA-A24分子增高的亲和力,HLA-A24的肽结合裂缝中增高的稳定性,以及在MHC分子的情况下,当在细胞(例如,癌细胞)的表面上表达时诱导T细胞(例如,效应记忆T细胞和/或中央记忆T细胞)的活化和增殖的能力。例如,这些肽的全部或亚组在多种癌细胞的表面上表达,所述癌细胞包括多发性骨髓瘤细胞、结肠癌细胞、乳腺癌细胞、胰腺癌细胞、前列腺癌细胞和白细胞,例如急性骨髓性白血病(AML)细胞,且这些肽的存在诱导T细胞针对这些和其他癌症活化和增殖。

[0037] 从以下的描述中将明显的是,肽(及其药物组合物)可用于多种应用,比如,用于诱导免疫应答的方法、用于激活T细胞(例如,包括效应记忆T细胞和/或中央记忆T细胞)的方法、用于产生抗体的方法和用于治疗例如癌症(例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如AML或CML)、多发性骨髓瘤和癌前病症诸如郁积型多发性骨髓瘤的方法。

[0038] 在一方面,本公开内容的特征为分离的肽,所述分离的肽包含与SEQ ID NO:29-50的任何一个至少66(例如,至少66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99)％相同的氨基酸序列。所述肽可结合主要组织相容性复合物(MHC)分子比如MHC I类或II类分子。在一个实施方案中,肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:29-50的任何一个的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:29-50的氨基酸序列至少70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％相同的氨基酸序列。在一个实施方案中,肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:29-50的任何一个的氨基酸序列。在一个实施方案中,肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且肽包含SEQ ID NO:29-50的任何一个的氨基酸序列且具有三个、两个或一个取代的氨基酸序列。所述取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,肽用于治疗罹患癌症或处于罹患癌症的风险的受试者,例如,本文所描述的癌症,例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌(例如,侵入性小叶癌、侵入性导管癌、混合性小叶和导管癌、管内筛状癌、侵入性导管和小叶癌或侵入性癌)、结肠癌(例如,结肠腺癌,例如,粘膜腺癌)、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML,或多发性骨髓瘤。

[0039] 在一个实施方案中,肽用于治疗罹患癌前病症的受试者,例如,郁积型多发性骨髓

瘤。在一个实施方案中,癌症是本文所描述的癌症。例如,癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色细胞癌))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性骨髓性白血病)、神经和神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),和头和颈癌(例如,鼻咽癌)。

[0040] 在一个实施方案中,肽由与SEQ ID NO:29-50的任何一个至少66(例如,至少66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99)％相同的氨基酸序列组成。在一个实施方案中,肽由SEQ ID NO:29-50的任何一个且具有三个、两个或一个取代的氨基酸序列组成。在一个实施方案中,肽由SEQ ID NO:29-50的任何一个的氨基酸序列组成。

[0041] 在一个实施方案中,肽是来自B组的非剪接的XBP1肽(参见表2),例如,包含SEQ ID NO:29和33-37的任何一个的氨基酸序列的非剪接的XBP-1肽或包含与SEQ ID NO:29和33-37的任何一个具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列的非剪接的XBP1肽。在一个实施方案中,肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:29和33-37的任何一个的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:29和33-37的任何一个具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,来自B组的非剪接的XBP1肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且肽包含SEQ ID NO:29和33-37的任何一个且具有三个、两个、一个取代的氨基酸序列。所述取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,非剪接的XBP1肽来自氨基酸序列SEQ ID NO:19并包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列和在SEQ ID NO:19中在SEQ ID NO:29的C端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或更多个(例如,1个、2个、3个)氨基酸。在一个实施方案中,非剪接的XBP1肽来自氨基酸序列SEQ ID NO:19并包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列和SEQ ID NO:19中在SEQ ID NO:33的N端的1个、2个、3个、4个、5个或更多个(例如,1个或2个)氨基酸,和/或在SEQ ID NO:19中在SEQ ID NO:33的C端的1个、2个、3个或更多个(例如,1个)氨基酸。在一个实施方案中,非剪接的XBP1肽来自SEQ ID NO:19的氨基酸序列并包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列和在SEQ ID NO:19中在SEQ ID NO:36的N端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或更多个(例如,1个、2个、3个、4个)氨基酸,和/或在SEQ ID NO:19中在SEQ ID NO:36的C端的1个、2个、3个、5个、6个或更多个(例如,1个、2个、3个、4个、5个或6个)氨基酸。在一个实施方案中,非剪接的XBP1肽来自氨基酸序列SEQ ID NO:19且包含SEQ ID NO:34、35或37的任何一个的氨基酸序列和在SEQ ID NO:19中在SEQ ID NO:34、35或37的任何一个的N端和/或C端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或更多个(例如,1个、2个、3个)氨基酸。在一个实施方案中,来自B组的非剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:29和33-37的任何一个的氨基酸序列组成。

[0042] 在一个实施方案中,肽是来自B组的剪接的XBP1肽,例如,包含SEQ ID NO:30、38和39的任何一个的氨基酸序列的剪接的XBP-1肽,或包含与SEQ ID NO:30、38和39的任何一个具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列的剪接的XBP1肽。在一个实施方案中,肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:30、38和39的任何一个的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:30、38和39的任何一个具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,来自B组的剪接的XBP1肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且肽包含SEQ ID NO:30、38和39的任何一个且具有三个、两个、一个取代的氨基酸序列。所述取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,剪接的XBP1肽来自SEQ ID NO:20的氨基酸序列并包含SEQ ID NO:30、38和39的任何一个的氨基酸序列,和在SEQ ID NO:20中在SEQ ID NO:30、38和39的任何一个的N端和/或C端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或更多个(例如,1个、2个、3个)氨基酸。在一个实施方案中,来自B组的剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:30、38和39的任何一个的氨基酸序列组成。

[0043] 在一个实施方案中,肽是来自B组的CD138肽,例如,包含SEQ ID NO:31的任何一个的氨基酸序列的CD138肽,或包含与SEQ ID NO:31和40-45的任何一个具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列的CD138肽。在一个实施方案中,肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:31和40-45的任何一个的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:31和40-45的任何一个具有70％、75％、80％、85％、90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,来自B组的CD138肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且肽包含SEQ ID NO:31和40-45的任何一个且具有三个、两个、一个取代的氨基酸序列。所述取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,CD138肽来自氨基酸序列SEQ ID NO:21并包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列和在SEQ ID NO:21中在SEQ ID NO:31的N端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个或更多个(例如,1个、2个、3个、4个)氨基酸。在一个实施方案中,CD138肽来自氨基酸序列SEQ ID NO:21并包含SEQ ID NO:42或44的氨基酸序列,和在SEQ ID NO:21中在SEQ ID NO:42或44的N端的1个、2个、3个、4个、5个或更多个(例如,1个、2个、3个、4个)氨基酸,和/或在SEQ ID NO:21中在SEQ ID NO:42或44的C端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或更多个(例如,1个、2个、3个、4个、5个、6个)氨基酸。在一个实施方案中,CD138肽来自氨基酸序列SEQ ID NO:21并包含SEQ ID NO:45的氨基酸序列,和在SEQ ID NO:21中在SEQ ID NO:45的N端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个或更多个(例如,1个、2个、3个或4个)氨基酸,和/或在SEQ ID NO:21中在于SEQ ID NO:45的C端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或更多个(例如,1个、2个、3个、4个、5个或6个)氨基酸。在一个实施方案中,CD138肽来自氨基酸序列SEQ ID NO:21,且包含SEQ ID NO:40、41或43的任何一个的氨基酸序列,和在SEQ ID NO:21中在SEQ ID NO:40、41或43的任何一个的N端和/或C端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或更多个(例如,1个、2个、3个)氨基酸。在一个实施方案中,来自B组的CD138肽由SEQ ID NO:31和40-45的任何一个的氨基酸序列组成。

[0044] 在一个实施方案中,肽是来自B组的CS-1肽,例如,包含SEQ ID NO:32和46-50的任何一个的氨基酸序列的CS-1肽,或包含与SEQ ID NO:32和46-50的任何一个具有70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列的CS-1肽。在一个实施方案中,肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:32和46-50的任何一个的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:32和46-50的任何一个具有70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的氨基酸序列。在一个实施方案中,来自B组的CS-1肽长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,且肽包含具有SEQ ID NO:32和46-50的任何一个且具有三个、两个、一个取代的氨基酸序列。所述取代可以是保守的或非保守的。在一个实施方案中,CS-1肽来自氨基酸序列SEQ ID NO:22并包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列和在SEQ ID NO:22中在SEQ ID NO:32的C端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或更多个(例如,1个、2个、3个)氨基酸。在一个实施方案中,CS-1肽来自氨基酸序列SEQ ID NO:22并包含SEQ ID NO:46-50的任何一个的氨基酸序列和在SEQ ID NO:22中在SEQ ID NO:46-50的任何一个的N端和/或C端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或更多个(例如,1个、2个、3个)氨基酸。在一个实施方案中,来自B组的CS-1肽由SEQ ID NO:32和46-50的任何一个的氨基酸序列组成。

[0045] 在一个实施方案中,B组的肽,例如,非剪接的XBP1肽,剪接的XBP1肽,CD138肽和、或CS-1肽用于治疗罹患癌症或处于罹患癌症的风险的受试者,例如,本文所描述的癌症,例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML。在一个实施方案中,B组的肽,例如,非剪接的XBP1肽、剪接的XBP1肽、CD138肽和/或CS-1肽,用于治疗罹患癌前病症的受试者,例如,郁积型多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,癌症是本文所描述的癌症。例如,癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色细胞癌))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性骨髓性白血病)、神经和神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),和头和颈癌(例如,鼻咽癌)。

[0046] 在一些实施方案中,本文所描述的任何分离的肽可以与主要组织相容性复合体(MHC)分子相缔合,所述主要组织相容性复合体由T细胞上的抗原特异性T细胞受体识别。

[0047] 在另一方面,本公开内容的特征为融合蛋白,其包含由本文所描述的肽(例如,来自A组、B组或C组的非剪接的XBP1肽,来自A组或B组的剪接的XBP1肽,来自A组、B组或C组的CD138肽和/或来自A组、B组或C组的CS-1肽,例如本文所描述的)组成的第一氨基酸序列;和与第一氨基酸序列异源的第二氨基酸序列。

[0048] 在一些实施方案中,所述第二氨基酸序列可包含,或可以是,靶向多肽、免疫刺激分子、免疫球蛋白或其抗原结合片段、免疫球蛋白分子的Fc受体结合区,或载体多肽。靶向多肽可以是例如将分离的肽靶向到抗原呈递细胞(例如,树突细胞、巨噬细胞、单核细胞或B

细胞)的多肽。免疫刺激分子可以是例如细胞因子或T辅助表位。免疫球蛋白可以是例如单链Fv免疫球蛋白片段或整个免疫球蛋白分子。载体多肽可以包含,或可以是,KLH(匙孔血蓝蛋白)多肽,或白蛋白多肽。

[0049] 在一些实施方案中,本文所描述的任何分离的肽可含有接头序列。接头序列可直接或间接地将第一氨基酸序列与第二氨基酸序列连接。接头序列可以包含或组成为(consist of)一个或多个氨基酸,例如,至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个氨基酸。在一个实施方案中,接头可以包含或组成为至少一个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个或更多)蛋白酶裂解位点。

[0050] 在一些实施方案中,第二氨基酸序列可以是在第一氨基酸序列的氨基端或羧基端。

[0051] 在一些实施方案中,本文所描述的任何分离的肽或融合蛋白可以是可检测标记的。可检测标记物可选自下组:发光标记物、荧光标记物、放射性标记物和酶标记物。

[0052] 在又一方面,本公开内容特征为:(i)编码本文所描述的任何分离的肽的分离的核酸;(ii)包含(i)的分离的核酸的载体;或(iii)包含(ii)的载体的培养细胞。可将载体可操纵地连接于表达控制序列。培养细胞可以是原核细胞或真核细胞。培养的细胞可以是,例如,真菌细胞、植物细胞或动物细胞(例如,线虫细胞、昆虫细胞、鸟细胞、鱼细胞或哺乳动物细胞(例如,人类细胞))。培养细胞可以是免疫细胞,比如本文所描述的任何免疫细胞。

[0053] 在另一方面,本公开内容特征为产生肽的方法。所述方法涉及在允许表达所述肽的条件下培养本文所描述的任何培养的细胞的步骤。所述方法还可包括从细胞或从其中培养细胞的培养基中分离肽的步骤。

[0054] 在另一方面,本公开内容特征为包含本文所描述的任何一种或多种分离的肽(或融合蛋白)和药学上可接受的载体的药物组合物。在一个实施方案中,组合物包含至少两个肽,例如,本文所描述的肽的2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个或更多个。例如,在一个实施方案中,组合物包含至少两个、三个或四种本文所描述的肽。

[0055] 在一个实施方案中,组合物包含至少两个肽。例如,组合物包含非剪接的XBP1肽,例如,来自A组的非剪接的XBP1肽,和剪接的XBP1肽,例如,来自A组的剪接的XBP1肽;组合物包含非剪接的XBP1肽,例如,来自A组的非剪接的XBP1肽,和CD138肽,例如,来自A组的CD138肽;组合物包含非剪接的XBP1肽,例如,来自A组的非剪接的XBP1肽,和CS-1肽,例如,来自A组的CS-1肽;组合物包含剪接的XBP1肽,例如,来自A组的剪接的XBP1肽,和CD138肽,例如,来自A组的CD138肽;组合物包含剪接的XBP1肽,例如,来自A组的剪接的XBP1肽,和CS-1肽,例如,来自A组的CS-1肽;组合物包含CD138肽,例如,来自A组的CD138肽,和CS-1肽,例如,来自A组的CS-1肽。

[0056] 在一个实施方案中,组合物包含至少三个肽。例如,组合物包含非剪接的XBP1肽(例如,来自A组的所描述的非剪接的XBP1肽),剪接的XBP1肽(例如,来自A组的剪接的XBP1肽),和CD138肽(例如,来自A组的CD138肽);组合物包含非剪接的XBP1肽(例如,来自A组的非剪接的XBP1肽),剪接的XBP1肽(例如,来自A组的剪接的XBP1肽),和CS-1肽(例如,来自A组的CS-1肽);组合物包含非剪接的XBP1肽(例如,来自A组的非剪接的XBP1肽),CD138肽(例如,来自A组的CD138肽)和CS-1肽(例如,来自A组的CS-1肽);组合物包含剪接的XBP1肽(例

如,来自A组的剪接的XBP1肽),CD138肽(例如,来自A组的CD138肽)和CS-1肽(例如,来自A组的CS-1肽)。在一个实施方案中,组合物包含至少三个肽,例如,非剪接的XBP1肽(例如,来自A组的非剪接的XBP1肽),剪接的XBP1肽(例如,来自A组的剪接的XBP-1肽),和CD138肽(例如,来自A组的CD138肽)。

[0057] 在一个实施方案中,组合物包含四种肽,例如,组合物包含非剪接的XBP1肽(例如,来自A组的非剪接的XBP1肽),剪接的XBP1肽(例如,来自A组的剪接的XBP1肽),CD138肽(例如,来自A组的CD138肽)和CS-1肽(例如,来自A组的CS-1肽)。

[0058] 在一个实施方案中,组合物包含来自A组的非剪接的XBP1肽,其长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:1-6的任何一个的氨基酸序列,例如,SEQ ID NO:6。在一个实施方案中,组合物包含来自A组的剪接的XBP1肽,其长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:7-10的任何一个的氨基酸序列,例如,SEQ ID NO:10。在一个实施方案中,组合物包含来自A组的CD138肽,其长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:11-14的任何一个的氨基酸序列,例如,SEQ ID NO:12。在一个实施方案中,组合物包含来自A组的CS-1肽,其长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:15-18的任何一个的氨基酸序列,例如,SEQ ID NO:16。

[0059] 在一个实施方案中,组合物包含四种肽,且四种肽是包含(例如组成为)SEQ ID NO:6的氨基酸序列的来自A组的肽,包含(例如组成为)SEQ ID NO:10的氨基酸序列的来自A组的肽,包含(例如组成为)SEQ ID NO:12的氨基酸序列的来自A组的肽,包含(例如组成为)SEQ ID NO:16的氨基酸序列的来自A组的肽。

[0060] 在一个实施方案中,组合物包含至少两种肽。例如,组合物包含非剪接的XBP1肽,例如,来自B组的非剪接的XBP1肽,和剪接的XBP1肽,例如,来自B组的剪接的XBP1肽;组合物包含非剪接的XBP1肽,例如,来自B组的非剪接的XBP1肽,和CD138肽,例如,来自B组的CD138肽;组合物包含非剪接的XBP1肽,例如,来自B组的非剪接的XBP1肽,和CS-1肽,例如,来自B组的CS-1肽;组合物包含剪接的XBP1肽,例如,来自B组的剪接的XBP1肽,和CD138肽,例如,来自B组的CD138肽,组合物包含剪接XBP1肽,例如来自B组的剪接的XBP1肽,和CS-1肽,例如,来自B组的CS-1肽;组合物包含CD138肽,例如,来自B组的CD138肽,和CS-1肽,例如,来自B组的CS-1肽。

[0061] 在一个实施方案中,组合物包含至少三种肽。例如,组合物包含非剪接的XBP1肽,例如,来自B组的所描述的非剪接的XBP1肽,剪接的XBP1肽,例如,来自B组的剪接的XBP1肽,和CD138肽,例如,来自B组的CD138肽;组合物包含非剪接的XBP1肽,例如,来自B组的非剪接的XBP1肽,剪接的XBP1肽,例如,来自B组的剪接的XBP1肽和CS-1肽,例如,来自B组的CS-1肽;组合物包含非剪接的XBP1肽,例如,来自B组的非剪接的XBP1肽,CD138肽,例如,来自B组的CD138肽和CS-1肽,例如,来自B组的CS-1肽;组合物包含剪接的XBP1肽,例如,来自B组的剪接的XBP1肽,CD138肽,例如,来自B组的CD138肽和CS-1肽,例如,来自B组的CS-1肽。在一个实施方案中,组合物包含至少三种肽,例如,非剪接的XBP1肽(例如,来自B组的非剪接的XBP1肽),剪接的XBP1肽(例如,来自B组的剪接的XBP-1肽),和CD138肽(例如,来自B组的

CD138肽)。

[0062] 在一个实施方案中,组合物包含四种肽,例如,组合物包含非剪接的XBP1肽,例如,来自B组的非剪接的XBP1肽,剪接的XBP1肽,例如,来自B组的剪接的XBP1肽,CD138肽,例如,来自B组的CD138肽,和CS-1肽,例如,来自B组的CS-1肽。

[0063] 在一个实施方案中,组合物包含来自B组的非剪接的XBP1肽,其长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:29和33-37的任何一个的氨基酸序列。在一个实施方案中,组合物包含来自B组的剪接的XBP1肽,其长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:30、38和39的任何一个的氨基酸序列。在一个实施方案中,组合物包含来自B组的CD138肽,其长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:31和40-45的任何一个的氨基酸序列。在一个实施方案中,组合物包含来自B组的CS-1肽,其长度为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个,多达25个、30个或35个氨基酸,并包含SEQ ID NO:32和46-50的任何一个的氨基酸序列。

[0064] 在一个实施方案中,组合物包含四种肽,且四种肽是包含(例如组成为)SEQ ID NO:29和33-37的任何一个是氨基酸序列的来自B组的肽、包含(例如组成为)SEQ ID NO:30、38和39的任何一个是氨基酸序列的来自B组的肽、包含(例如组成为)SEQ ID NO:31和40-45的任何一个是氨基酸序列的来自B组的肽,和包含(例如组成为)SEQ ID NO:32和46-50的任何一个是氨基酸序列的来自B组的肽。

[0065] 在一个实施方案中,组合物包含来自A组和B组的肽。例如,组合物包含1个、2个、3个、4个或更多个来自A组的肽,和1个、2个、3个、4个或更多个来自B组的肽。

[0066] 组合物还可包括,例如,一个或多个另外的药剂,例如,一个或多个治疗剂、诊断剂或预防剂,或免疫刺激或调节剂。免疫刺激剂包括,但不限于,例如,T辅助表位、改变的肽配体、佐剂,或本文所描述的任何其他免疫刺激剂。T辅助表位可以是,例如,PADRE序列或通用性破伤风类毒素T辅助细胞(TT Th)表位。佐剂可选自下组:弗氏完全佐剂、弗氏不完全佐剂、明矾、Toll受体的配体、皂角苷(例如,QS21)、RIBI、霍乱毒素(CT)、大肠杆菌热不稳定性毒素(LT)、突变体CT(MCT)、突变体大肠杆菌热不稳定性毒素(MLT)、包含羧甲基纤维素、聚肌胞苷酸和聚L赖氨酸双链RNA(例如,聚IC-LC,例如,hiltonol)的佐剂、包含水和油乳液(例如,montanide)的佐剂,和包含蛋白(例如,细胞因子、补体、GCSF、GM-CSF)的佐剂。在一个实施方案中,免疫刺激剂是包含羧甲基纤维素、聚肌胞苷酸和聚L赖氨酸双链RNA(例如,聚IC-LC,例如,hiltonol)的佐剂。在一个实施方案中,佐剂是水和油乳液,例如,montanide。在一个实施方案中,佐剂是蛋白,例如,细胞因子、补体、GCSF、GM-CSF。在一个实施方案中,免疫调节剂可以是蛋白,例如,调节免疫系统的抗体。例如,调节免疫系统的抗体可以是抗CTLA4抗体,例如,易普利姆玛(ipilimumab)或tremelimumab,抗PD-1抗体,或抗PDL-1抗体。在一个实施方案中,免疫调节剂可以是小分子佐剂,例如,沙利度胺(thalidomide)或沙利度胺衍生物,例如,来那度胺(lenalidomide)。

[0067] 组合物还可包括除以上公开的肽之外的免疫原性肽,例如,来自WT1的免疫原性肽或其衍生物。示例性的WT1肽描述于美国专利第7,598,221号中,其内容通过引用并入本文。在一个实施方案中,组合物包含来自WT1的一种或多种免疫原性肽或其衍生物,例如,选自

以下的一种或多种:WT1 1类表位;包含或组成为RMFPNAPYL(SEQ ID NO:538)(WT1 126-134)的肽;包含或组成为YMFPNAPYL(SEQ ID NO:539)的肽;包含或组成为RSDELVRHHNMHQRNMTKL(SEQ ID NO:540)(WT1 427-445)的肽;包含或组成为PGCNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(SEQ ID NO:541)(WT1331-352)的肽;包含或组成为SGQARMFPNAPYLPSCLES(SEQ ID NO:542)(WT1 122-140)的肽;和包含或组成为SGQAYMFPNAPYLPSCLES(SEQ ID NO:543)的肽。其他免疫原性肽包括,但不限于,来自MUC1的免疫原性肽、来自gp100的免疫原性肽、来自TRP-2的免疫原性肽、来自MAG1的免疫原性肽、来自NY-ESO1的免疫原性肽、来自HER-2的免疫原性肽;和来自AIM2的免疫原性肽。

[0068] 在一个实施方案中,本文所描述的组合物用于治疗罹患癌症或处于罹患癌症的风险的受试者,所述癌症,例如,本文所描述的癌症,例如,乳腺癌(例如,侵入性小叶癌、侵入性导管癌、混合性小叶和导管癌、管内筛状癌、侵入性导管和小叶癌、侵入性癌)、结肠癌(例如,结肠腺癌,例如,粘膜腺癌)、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML或多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,本文所描述的组合物用于治疗罹患癌前病症的受试者,例如,郁积型多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,癌症是本文所描述的癌症。例如癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色细胞癌))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性骨髓性白血病)、神经和神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),和头和颈癌。

[0069] 在另一方面,本公开内容特征为包括以下的试剂盒:(i)任何一种或多种来自A组、来自B组和/或C组的分离的肽;和用于将所述肽施用于受试者的说明书,所述受试者例如罹患癌症(例如,本文所描述的癌症,例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML、多发性骨髓瘤)的受试者,或罹患癌前病症(例如,郁积型多发性骨髓瘤)的受试者;(ii)本文所描述的组合物和用于将所述肽施用于受试者的说明书,例如,罹患癌症(例如,本文所描述的癌症,例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML、多发性骨髓瘤)的受试者,或罹患癌前病症(例如,郁积型多发性骨髓瘤)的受试者;和/或(iii)一种或多种编码分离的肽的分离的核酸、一种或多种含有分离的核酸的载体,或一种或多种含有所述载体的培养的细胞,和用于产生所述分离的肽的说明书。在一个实施方案中,癌症是本文所描述的癌症。例如,癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色细胞癌))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃

肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性骨髓性白血病)、神经和神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),和头和颈癌。

[0070] 在一些实施方案中,试剂盒还可包括,例如,一种或多种药学上可接受的载体、一种或多种免疫刺激剂或调节剂,或一种或多种治疗剂、诊断剂或预防剂。在一个实施方案中,免疫刺激剂是本文所描述的免疫刺激剂。一种或多种免疫刺激剂可选自下组:T辅助表位、改变的肽配体和佐剂。在一个实施方案中,免疫刺激剂是包含羧甲基纤维素、聚肌胞苷酸和聚L赖氨酸双链RNA(例如,聚IC-LC,例如,hiltonol)的佐剂、包含水和油乳液(例如,montanide)的佐剂,和包含蛋白(例如,细胞因子、补体、GCSF、GM-CSF)的佐剂。在一个实施方案中,免疫调节剂是本文所描述的免疫调节剂,例如,蛋白,例如,调节免疫系统的抗体(例如,抗CTLA4抗体,例如,易普利姆玛或tremelimumab);抗PD-1抗体、抗PDL-1抗体)、小分子佐剂(例如,沙利度胺或沙利度胺衍生物,例如,来那度胺)。在一个实施方案中,所述试剂盒还包括用于将免疫刺激剂和/或免疫调节剂与本文所描述的肽或本文所描述的组合物组合施用的说明书。

[0071] 在一个实施方案中,试剂盒还包含另外的免疫原性肽,例如,来自Wt1的免疫原性肽或其衍生物,例如,本文所描述的免疫原性的WT1肽。其他免疫原性肽包括,但不限于,来自MUC1的免疫原性肽、来自gp100的免疫原性肽、来自TRP-2的免疫原性肽、来自MAG1的免疫原性肽、来自NY-ESO1的免疫原性肽、来自HER-2的免疫原性肽、来自AIM2的免疫原性肽。在一个实施方案中,所述试剂盒还包含用于将另外的免疫原性肽(例如,WT1肽)与本文所描述的肽或本文所描述的组合物组合施用。

[0072] 在另一方面,本公开内容特征为包含以下的制品:容器,和含于所述容器中的组合物,其中所述组合物是本文所描述的组合物。所述容器可具有指示所述组合物用于在哺乳动物(例如,人)中诱导免疫应答的标签。标签还可指示组合物待施用于罹患癌症、怀疑罹患癌症或处于发生癌症的风险中的哺乳动物,所述癌症例如本文所描述的癌症,例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML、或多发性骨髓瘤,或罹患癌前病症的患者,例如,郁积型多发性骨髓瘤。制品还可包括用于将所述组合物施用于哺乳动物(例如,人)的说明书。组合物可以是例如,在溶液中的、干燥的或冻干的。

[0073] 在一个实施方案中,癌症是本文所描述的癌症。例如,癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色细胞癌))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性骨髓性白血病)、神经和神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),和头和颈癌。

[0074] 在又一方面,本公开内容的特征为用于在受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括向受试者递送(例如,施用)一种或多种本文所描述的任何的分离的肽和/或本文所描述的组合物的步骤。在一个实施方案中,向受试者施用至少两个,例如,2个、3个或4个来自A组的肽。例如,可向受试者施用来自A组的非剪接的XBP1肽、来自A组的剪接的XBP1肽、来

自A组的CD138肽、来自A组的CS-1肽中的一种或多种,及其组合。在一个实施方案中,向受试者施用来自A组的非剪接的XBP1肽(例如,包含SEQ ID NO:6的剪接的XBP1肽)、来自A组的剪接的XBP1肽(例如,包含SEQ ID NO:10剪接的XBP1肽)、来自A组的CD138肽(例如,包含SEQ ID NO:12的CD138肽)和来自A组的CS-1肽(例如,包含SEQ ID NO:16的CS-1肽)。在一个实施方案中,向受试者施用至少两个、例如,2个、3个或4个来自B组的肽。例如,可向受试者施用来自B组的非剪接的XBP1肽、来自B组的的剪接的XBP1肽、来自B组的CD138肽、来自B组的CS-1肽,及其组合。在一个实施方案中,向受试者施用来自B组的非剪接的XBP1肽(例如,包含SEQ ID NO:29的非剪接的XBP1肽)、来自B组的剪接的XBP1肽(例如,包含SEQ ID NO:30的CD138肽)、来自B组的CD138肽(例如,包含SEQ ID NO:31的CD138肽)和来自B组的CS-1肽(例如,包含SEQ ID NO:32的CS-1肽)。在一个实施方案中,向受试者施用至少两个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个或更多个)来自C组的肽。在另一个实施方案中,向受试者施用来自A组和C组或B组和C组的两个或更多个肽。

[0075] 方法还可包括包括在向受试者递送一种或多种肽或组合物之后,确定受试者中是否发生免疫应答的步骤。可将一种或多种肽作为药物组合物递送至受试者,例如,本文所描述的药物组合物。所述受试者可以是,例如,本文所描述的哺乳动物(例如,人)或任何其他受试者。受试者可罹患癌症、怀疑罹患癌症或处于发生癌症的风险中,所述癌症例如本文所描述的癌症,例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML或多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,受试者罹患癌前病症,例如,郁积型多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,癌症是本文所描述的癌症。例如,癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色细胞癌))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性骨髓性白血病)、神经和神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),和头和颈癌。

[0076] 在一些实施方案中,方法可包括确定一种或多种癌细胞是否表达XBP1、CD138或CS-1的一种或多种。

[0077] 在一些实施方案中,方法还可包括向受试者施用一种或多种另外的治疗,例如,化疗剂、电离辐射(ionizing radiation)、外科手术或一种或多种另外的免疫治疗剂。一种或多种形式的电离辐射可以是,例如,γ-辐射、X-辐射或β-辐射。一种或多种化疗剂可以是本文所描述的化疗剂,例如,选自下组的化疗剂:基于铂的药剂、紫衫烷、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢物、烷化剂、蛋白酶抑制剂和长春花生物碱。示例性的化疗剂包括,但不限于:顺铂、卡铂、甲基苄肼、二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、喜树碱、阿霉素、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、亚硝基脲、放线菌素D、道诺霉素、多柔比星、博来霉素、普卡霉素、丝裂霉素、依托泊苷、verampil、鬼臼毒素、紫衫酚、反铂、5-氟尿嘧啶、长春新碱、长春碱、氨甲喋呤(cisplatin,carboplatin procarbazine,mechlorethamine,cyclophosphamide,

camptothecin,adriamycin,ifosfamide,melphalan,chlorambucil,bisulfan,nitrosurea,dactinomycin,daunorubicin,doxorubicin,bleomycin,plicomycin,mitomycin,etoposide,verampil,podophyllotoxin,taxol,transplatinum,5-flurouracil,vincristin,vinblastin,methotrexate)和上述任何的类似物。方法还可包括向受试者施用一种或多种免疫刺激剂,例如,本文所描述的一种或多种免疫刺激剂。

[0078] 在一个实施方案中,方法还包括与本文所描述的一种或多种肽一起施用另外的免疫原性肽,例如,来自WT1的免疫原性肽或其衍生物,例如,本文所描述的免疫原性的WT1。其他免疫原性包括,但不限于,来自MUC1的免疫原性肽、来自gp100的免疫原性肽、来自TRP-2的免疫原性肽、来自MAG1的免疫原性肽、来自NY-ESO1的免疫原性肽、来自HER-2的免疫原性肽、来自AIM2的免疫原性肽。

[0079] 在一些实施方案中,递送包括向受试者施用来自A组、B组和/或C组的一种或多种肽或本文所描述的组合物。在一些实施方案中,递送包括向受试者施用一种或多种核酸,其每一种包含编码一种或多种肽的核苷酸序列、所述核苷酸序列与表达调控序列可操作地连接。核酸可以在用核酸转染并表达一种或多种肽的重组细胞中。重组细胞可以是通过转染获自受试者的细胞来制备的转染细胞,或转染细胞的后代。重组细胞可以是抗原呈递细胞,比如,但不限于,树突状细胞、巨噬细胞、单核细胞或B细胞。

[0080] 在以上描述的任何方法的一些实施方案中,递送包括:将一种或多种肽与细胞相接触;和在将一种或多种肽与细胞相接触之后,将该细胞递送至所述受试者。细胞可以是,例如,抗原呈递细胞,比如本文所描述的那些中的任何。细胞可以是,例如,获自受试者的细胞,或细胞的后代。在一些实施方案中,细胞可以是获自与受试者相同种的另一受试者的细胞,或细胞的后代。另外受试者可表达与受试者相同的至少一种MHC分子。至少一种MHC分子可以是,例如,MHC I类分子诸如HLA-A2分子和/或HLA-A24分子。

[0081] 在另一方面,本公开内容的特征是用于治疗罹患癌症(例如,本文所描述的癌症,例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML,或多发性骨髓瘤)或罹患癌前病症的受试者,例如,郁积型多发性骨髓瘤的受试者的方法。在一个实施方案中,方法包括向受试者施用任何一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、10种、11种、12种、13种、14种、15种、16种、17种或18种)来自A组的肽或本文所描述的组合物,其中所述受试者罹患癌症或处于发生癌症的风险中,所述癌症例如,本文所描述的癌症,例如,乳腺癌(例如,侵入性小叶癌、侵入性导管癌、混合性小叶和导管癌、管内筛状癌、侵入性小叶和导管癌、侵入性癌)、结肠癌(例如,结肠腺癌,例如,粘膜腺癌)、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML或多发性骨髓瘤,或受试者罹患癌前病症,例如,郁积型多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,方法包括向受试者施用任何一种或多种(例如,一种、两种、三种或四种)来自B组的肽,或本文所描述的组合物,其中所述受试者罹患癌症或处于发生癌症的风险中,所述癌症为本文所描述的癌症,例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌(例如,侵入性小叶癌、侵入性导管癌、混合性小叶和导管癌、管内筛状癌、侵入性小叶和导管癌、侵入性癌)、结肠癌(例如,结肠腺癌,例如,粘膜腺癌)、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML,或多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,方法包括向受试者施用任何一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、10种、11种、12种、13种、14种、15种、16种、17种或18种)来自C组的肽或本文所描述的组合物,其中所述受

试者罹患癌症或处于发生癌症的风险中,例如,本文所描述的癌症,例如,乳腺癌(例如,侵入性小叶癌、侵入性导管癌、混合性小叶和导管癌、管内筛状癌、侵入性小叶和导管癌、侵入性癌)、结肠癌(例如,结肠腺癌,例如,粘膜腺癌)、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML,或多发性骨髓瘤,或受试者罹患癌前病症,例如,郁积型多发性骨髓瘤。

[0082] 在一个实施方案中,癌症是本文所描述的癌症。例如,癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色细胞癌))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性骨髓性白血病)、神经和神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),和头和颈癌。

[0083] 在一个实施方案中,向所述受试者施用至少两种、三种或四种来自A组的肽。例如,可向所述受试者施用来自A组的非剪接的XBP1肽、来自A组的剪接XBP1肽、来自A组的CD138肽、来自A组的CS-1肽中的两种或更多种,及其组合。在一个实施方案中,向受试者施用来自A组的非剪接的XBP1肽(例如,包含SEQ ID NO:6的非剪接的XBP1肽)、来自A组的剪接的XBP1肽(例如,包含SEQ ID NO:10的剪接的XBP1肽)、来自A组的CD138肽(包含SEQ ID NO:12的CD138肽)和CS-1肽(包含SEQ ID NO:16的CS-1肽)。可将一种或多种肽作为药物组合物(例如,来自A组的药物组合物)递送至受试者。

[0084] 在一个实施方案中,向受试者施用至少两种,例如,2种、3种或4种来自B组的肽。例如,可向受试者施用来自B组的非剪接的XBP1肽、来自B组的剪接XBP1肽、来自B组的CD138肽、来自B组的CS-1肽,及其组合。在一个实施方案中,向受试者施用来自B组非剪接的XBP1肽(例如,包含SEQ ID NO:29的非剪接的XBP1肽)、来自B组的剪接的XBP1肽(例如,包含SEQ ID NO:30的剪接的XBP1肽)、来自B组的CD138肽(包含SEQ ID NO:31的CD138肽)和来自B组的CS-1肽(例如,包含SEQ ID NO:32的CS-1肽)。

[0085] 在一个实施方案中,向受试者施用至少两种(例如,2种、3种、4种、5种、6种、7种、8种、9种、10种、11种、12种、13种、14种、15种、16种、17种、18种、19种、20种或更多种)来自C组的肽。在另一实施方案中,向受试者施用来自A组和C组或B组和C组的两种或更多种肽。

[0086] 在一个实施方案中,方法还包括向受试者施用另外的药剂,例如,施用化疗剂和/或免疫刺激剂和/或免疫调节剂。在一个实施方案中,另外的剂是免疫刺激剂,例如,本文所描述的免疫刺激剂。在一个实施方案中,免疫刺激剂是包含羧甲基纤维素、聚肌胞苷酸和聚L赖氨酸双链RNA(例如,聚IC-LC,例如,hiltonol)的佐剂、包含水和油乳液(例如,montanide)的佐剂,和包含蛋白(例如,细胞因子、GCSF、GM-CSF)的佐剂。在一个实施方案中,另外的剂是免疫调节剂,例如,本文所描述的免疫调节剂。在一个实施方案中,免疫调节剂是蛋白,例如,激活免疫系统的抗体(例如,抗CTLA4抗体,例如,易普利姆玛或tremelimumab);抗PD-1抗体、抗PDL-1抗体、小分子佐剂(例如,沙利度胺或沙利度胺衍生物,例如,来那度胺)。在一个实施方案中,方法包括与一种或多种肽一起施用另外的免疫原性肽,例如,来自WT1的免疫原性肽或其衍生物,例如,本文所描述的WT1肽。其他免疫原性肽

包括,但不限于,来自MUC1的免疫原性肽、来自gp100的免疫原性肽、来自TRP-2的免疫原性肽、来自MAG1的免疫原性肽、来自NY-ESO1的免疫原性肽、来自HER-2的免疫原性肽;和来自AIM2的免疫原性肽。

[0087] 在一个实施方案中,方法还包括一种或多种另外剂量来自A组、B组和/或C组的肽或本文所描述的组合物。在一个实施方案中,在先前给药之后约14天向受试者施用一种或多种另外的剂量,例如,每隔一周向受试者施用2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个或10个剂量的来自A组、B组和/或C组的肽或本文所描述的组合物。

[0088] 在另一方面,本公开内容的特征为用于为有需要的哺乳动物选择治疗的方法。方法包括以下步骤:确定哺乳动物中癌症的一种或多种癌症细胞是否表达XBP1,例如,本文所描述的癌症,例如,乳腺癌细胞、结肠癌细胞、胰腺癌细胞、前列腺癌细胞、血细胞,例如,浆细胞;和若一种或多种癌细胞表达XBP1,则选择来自A组、B组和/或C组的一种或多种肽、包含所述肽的融合蛋白或本文所描述的组合物作为用于哺乳动物的治疗剂。方法还包括以下步骤:在确定癌症的一种或多种细胞表达XBP1后向受试者递送一种或多种来自A组、B组和/或C组的肽、包含所述肽的融合蛋白,或本文所描述的组合物。

[0089] 在另一方面,本公开内容的特征为一种用于为罹患癌症的哺乳动物选择治疗的方法。方法包括以下步骤:确定哺乳动物中的癌症的一种或多种癌细胞表达CD138,例如,本文所描述的癌症,例如,乳腺癌细胞、结肠癌细胞、胰腺癌细胞、前列腺癌细胞、血细胞,例如,浆细胞;和若一种或多种癌细胞表达CD138,则选择来自A组、B组和/或C组的一种或多种肽、包含所述肽的融合肽或本文所描述的组合物作为哺乳动物的治疗剂。方法还可包括以下步骤,在确定癌症的一种或多种细胞表达CD138之后,向受试者递送来自A组、B组和/或C组的一种或多种肽、包含所述肽的融合蛋白,或本文所描述的组合物。

[0090] 在另一方面,本公开内容的特征为一种用于为有需要的哺乳动物选择治疗的方法。方法包括确定哺乳动物中的癌症的一种或多种癌细胞是否表达CS-1,例如,本文所描述的癌症,例如,乳腺癌细胞、结肠癌细胞、胰腺癌细胞、前列腺癌细胞、血细胞,例如,浆细胞;和若癌细胞的一种或多种表达CS-1,则选择一种或多种来自A组、B组和/或C组的肽、包含所述肽的融合蛋白,或本文所描述的组合物作为哺乳动物的治疗剂。组合物还可包括以下步骤:在确定癌症的一种或多种细胞表达CS1之后,向受试者递送来自A组、B组和/或C组的一种或多种肽、包含所述肽的融合蛋白或本文所描述的组合物。

[0091] 在另一方面,本公开内容的特征为一种用于为罹患癌症的哺乳动物选择治疗剂的方法,所述癌症,例如,本文所描述的癌症,例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌或癌前病症,例如,郁积型多发性骨髓瘤。方法包括以下步骤:若哺乳动物的一种或多种癌细胞表达XBP1、CD138和/或CS-1,则选择一种或多种来自A组、B组和/或C组的肽、包含所述肽的融合蛋白或本文所描述的组合物用作哺乳动物的治疗剂。方法还可包括以下的步骤,在确定癌症的一种或多种细胞表达XBP1、CD138和/或CS-1之后,向受试者递送一种或多种来自A组、B组和/或C组的肽、包含所述肽的融合蛋白或本文所描述的组合物。

[0092] 在以上方法的任何的一些实施方案中,受试者或哺乳动物可以是已经接受癌症(所述癌症例如本文所描述的癌症,例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌)治疗,且对于所述治疗为非响应的,例如,来自A组、B组和/或C组的肽、包含所述肽的融合蛋白或本文所描述的组合物可以是第二线、第三线或第四线治疗。

[0093] 在另一方面,本公开内容的特征为本文所描述的组合物和(ii)主要组织相容性复合物(MHC)分子多聚体,其中所述多聚体包含MHC分子的两个或更多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个或更多个)肽结合区域。在一些实施方案,每个肽结合区域具有与之结合来自A组、B组和/或C组的肽。在一些实施方案中,每个肽结合区域具有与之非共价或共价结合的来自A组、B组和/或C组的肽。MHC分子多聚体可包含两个或更多个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或10个或更多个)完整的MHC分子。MHC分子多聚体可包含人MHC分子。MHC分子多聚体可包含MHC I类分子诸如HLA-A分子,例如,HLA-A2分子或HLA-A24分子。

[0094] 在一些实施方案中,两个或更多个肽结合区域可以来自相同的MHC分子。在一些实施方案中,两个或更多个肽结合区域来自不同的MHC分子。在一些实施方案中,两个或更多个肽结合区域可以是来自相同的MHC分子的至少两个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或10个或更多个)区域,和来自不同的MHC分子的至少一个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或10个或更多个)区域。

[0095] 在一些实施方案中,MHC分子多聚体能够与组合物的一种或多种肽的至少一个结合。

[0096] 在一些实施方案中,组合物可以是可检测标记的。例如,一种或多种肽和/或一个或多个肽结合区可以是可检测标记的。在一些实施方案中,一种或多种MHC分子多聚体的至少一种或一种或多种肽的至少一种是可检测标记的。

[0097] 除非另外的定义,本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域技术人员之一所通常理解的相同的含义。在冲突的情况下,以包括定义的本文件为准。以下描述了优选的方法和材料,但与本文所描述的那些相似或等同的方法和材料也可用于本发明的实践或检验中。本文所提到的所有的出版物、专利申请、专利和其他参考文献以其整体通过引用并入。本文所公开的材料、方法和实施例近视示例性的并不意在限制。

[0098] 本发明的其他特征和优点,例如,用于在受试者中诱导免疫应答的方法将从以下的说明书、附图和权利要求书中变得明显。

[0099] 附图简述

[0100] 图1a是显示多重肽(multipeptide)混合物(cocktail)的HLA-A2结合能力的柱状图。Y轴代表平均荧光强度,和X轴代表混合物的肽浓度。流感病毒基质蛋白$_{58-66}$($IVMP_{58-66}$;GILGFVFTL)(SEQ ID NO:25)用作HLA-A2特异性阳性对照肽。

[0101] 图1b是显示利用T2细胞的多重肽的HLA-A2稳定性的柱状图。Y轴代表平均荧光强度,和X轴代表布雷菲德菌素(BFA)处理之后的时间。流感病毒基质蛋白$_{58-66}$($IVMP_{58-66}$;GILGFVFTL)(SEQ ID NO:25)用作HLA-A2特异性阳性对照肽。

[0102] 图2是显示多重肽特异性CTL(MP-CTL)的不同表型的一系列柱状图。Y轴表示给定群体中的细胞百分比。

[0103] 图3是显示MP-CTL响应HLA-$A2^{+}$MM细胞系的IFN-γ产生的一系列柱状图。Y轴表示给定群体中的IFN-γ+细胞的百分比。

[0104] 图4显示了通过利用HLA-A2+MM细胞(包括原代骨髓瘤细胞系和多发性骨髓瘤细胞系)进行刺激诱导MP-CTL增殖。上图是来自流式细胞仪分析的代表性点图。Y轴表示CD8表达,和X轴表示CFSE染色的减少,其为细胞增殖的直接量度。下图是显示对原代多发性骨髓

瘤细胞(左下图)和多发性骨髓瘤细胞系(右下图)的MP-CTL增殖性应答的柱状图。柱状图中的Y轴表示增殖的MP-CTL的百分比,和X轴表示所检验的刺激性MM细胞的来源。

[0105] 图5是显示针对HLA-A2+MM细胞(包括原代MM细胞和细胞系)的MP-CTL的细胞毒活性的一系列图。Y轴表示百分比细胞毒性,和X轴表示效应细胞(MP-CTL)与靶细胞的比率。

[0106] 图6a是显示从单一供体(供体A)生成的多重肽特异性CTL的肽特异性应答的一系列点图。Y轴表示CD107α表达水平,和X轴表示IFN-γ表达水平。

[0107] 图6b是显示从三种供体(供体B、供体C和供体D)生成的多重肽特异性CTL的肽特异性应答的一系列柱状图。Y轴表示CD107α+细胞的百分比(上图)或IFN-γ+细胞的百分比(下图),和X轴表示由K562-A2细胞呈递的肽。

[0108] 图7是显示多种癌细胞系中未剪接的XBP1和剪接的XBP1的相对表达的表格。相对表达水平利用加或减符号及还用标示加号数目的数字表示。

[0109] 图8a是显示在第6天针对HLA-A2+乳腺癌细胞系的XBP1-CTL的增殖应答的一系列柱状图。X轴表示CFSE染色的减少,其为细胞增殖的直接量度。

[0110] 图8b是显示在第7天针对HLA-A2+乳腺癌细胞系的XBP1-CTL的增殖应答的一系列柱状图。X轴表示CFSE染色的减少,即细胞增殖的直接量度。

[0111] 图9是显示针对HLA-A2+乳腺癌细胞系的XBP1-CTL的IFN-γ产生和细胞活化(CD69表达)的一系列点图。Y轴表示CD69表达和X轴表示IFN-γ表达。

[0112] 图10是显示针对HLA-A2+乳腺癌细胞系的XBP1-CTL的脱粒(CD107α)的一系列点图。Y轴表示CD107α表达,和X轴表示CD8表达。

[0113] 图11是显示针对HLA-A2+胰腺癌细胞系和结肠癌细胞系的XBP1-CTL的增殖应答的一系列图。X轴表示CFSE染色的降低,其为细胞增殖的直接量度。

[0114] 图12是显示针对HLA-A2+胰腺癌细胞系和结肠癌细胞系的XBP1-CTL的IFN-γ产生和脱粒应答。Y轴表示CD107α表达,和X轴表示IFN-γ表达。

[0115] 图13是显示多种癌细胞系中相对CD138表达的表格。相对表达水平利用加或减符号及还用表示加号数目的数字来表示。

[0116] 图14是显示多种癌细胞系中相对CS1表达的表格。相对表达水平利用加或减符号及还用表示加号数目的数字来表示。

[0117] 图15a和b是显示来自不同郁积型多发性骨髓瘤患者的T细胞的免疫原性XBP1-未剪接、XBP1-剪接、CD138和CS-1HLA-A2特异性肽的混合物所诱导的CD8+CTL的增加。左侧图中的Y轴表示CD3+CD8+CTL的百分比,右侧图中的Y轴表示CD4+Th细胞的百分比,X轴表示在表型分析之前肽刺激的数目。

[0118] 图16a是显示从郁积型多发性骨髓瘤患者生成的MP-CTL以HLA-A2限制性方式对骨髓瘤细胞的增殖性应答的一系列柱状图。X轴表示作为细胞增殖的直接量度的CFSE染色的减少。刺激之后5天的应答显示于上图中,6天之后的应答显示于中间图中,和7天之后的应答显示于下图中。

[0119] 图16b是显示从第二名郁积型多发性骨髓瘤患者生成的MP-CTL以HLA-A2限制性方式对骨髓瘤细胞的增殖性应答的一系列柱状图。Y轴表示细胞的数目,和X轴表示CFSE染色。刺激之后5天得应答显示于上图中,6天后的应答显示于中间图中,和7天后的应答显示于下图中。

[0120] 图17a是显示从郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL以HLA-A2限制性方式响应骨髓瘤细胞系的IFN-γ产生的一系列点图。Y轴表示IFN-γ表达,和X轴表示CD8表达。

[0121] 图17b是显示从四名郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL以HLA-A2限制性方式响应骨髓瘤细胞系的IFN-γ产生的一系列柱状图。Y轴表示IFN-γ+细胞的百分比,和X轴表示用于刺激MP-CTL的细胞的类型。

[0122] 图18a是显示从郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL以HLA-A2限制性方式响应骨髓瘤细胞系的脱粒的一系列点图。Y轴表示CD107α表达,和X轴表示CD8表达。

[0123] 图18b是显示从郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL以HLA-A2限制性方式响应骨髓瘤细胞系的脱粒的一系列柱状图。Y轴表示CD107α细胞的百分比,X轴表示用于刺激MP-CTL的细胞的类型。

[0124] 图19a是显示从郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的CD3+CD8+CD137+MP-CTL中响应呈递各个肽的K562-A2细胞的多功能IFN-γ产生和脱粒(CD107α)的一系列点图。Y轴表示CD107α表达和Y轴表示+细胞和X轴表示IFN-γ表达。

[0125] 图19b是显示从三个郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的CD3+CD8+CD137+MP-CTL中响应呈递各个肽的K562-A2细胞的多功能IFN-γ产生和脱粒(CD107α)的一系列柱状图。Y轴表示表达IFN-γ和CD107α两者的CD3+CD8+CD137+的百分比,和X轴表示由K562 $A2^{+}$细胞呈递的肽。

[0126] 图19c是显示从三个郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的CD3+CD8+CD137+MP-CTL中响应呈递各个肽的K562-A2细胞的多功能IFN-γ产生和脱粒(CD107α)的总结性柱状图。Y轴表示表达IFN-γ和CD107α两者的CD3+CD8+CD137+的百分比,和X轴表示由K562 $A2^{+}$细胞呈递的肽。

[0127] 图19d是来自显示从三个郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的CD3+CD8+CD137+MP-CTL中响应呈递各个肽的K562-A2细胞的IFN-γ产生和脱粒(CD107α)两者的两个不同实验的总结性柱状图。Y轴表示表达IFN-γ和CD107α两者的CD3+CD8+CD137+细胞的百分比,和X轴表示由K562 $A2^{+}$细胞呈递的肽。

[0128] 图20a是显示从四个郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL中记忆$CD8^{+}$T细胞的增加的一系列点图(上图)和柱状图(下图)。点图中的Y轴显示CCR7表达,X轴表示CD45RP表达。柱状图中的Y轴表示对于在X轴上限定的T细胞亚组呈阳性的细胞的百分比。

[0129] 图20b是显示从两个郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL中效应记忆(EM)细胞的增加的一系列柱状图。肽刺激的数目从4到7的增加导致了EM型细胞的百分比的增加。柱状图中的Y轴表示对X轴上限定的T细胞亚组呈阳性的细胞的百分比。

[0130] 图20c是显示来自三个郁积型多发性骨髓瘤患者的效应记忆细胞(EM)和终端效应细胞(TE)中的IFN-γCD107α+的增加的一系列柱状图。Y轴表示双重阳性IFN-γ+CD107α+细胞的百分比,和X轴表示用于刺激MP-CTL的细胞类型。

[0131] 图20d是一系列柱状图,显示了从四个郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL中的未处理的和记忆CD8+T细胞亚组响应MM细胞系(HLA-A2+U266细胞或HLA-A2 RPMI细胞)的CD69激活。Y轴显示了CD69+细胞的百分比,和X轴表示CTL亚群。

[0132] 图21是显示来自未剪接的XBP1、剪接的XBP1、CD138和CS1的肽对HLA-A24的亲和力。T2细胞暴露于1mg/ml浓度的指示肽。HIV包膜蛋白$_{583-591}$(RYLKDQQLL;SEQ ID NO:537)用

作HLA-A24-特异性阳性对照肽。

[0133] 图22是显示未剪接的XBP1肽4(SEQ ID NO:35)、未剪接的XBP1肽7(SEQ ID NO:29)和剪接的肽1(SEQ ID NO:30)对HLA-A24的亲和力。将T2细胞暴露于所示浓度的肽。

[0134] 图23是显示CD138肽1(SEQ ID NO:31)、3(SEQ ID NO:41)和4(SEQ ID NO:42)对HLA-A24的亲和力。将T2细胞暴露于所示浓度的肽。

[0135] 图24是显示CS1肽3(SEQ ID NO:48)和5(SEQ ID NO:32)对于HLA-A24的亲和力。将T2细胞暴露于所示浓度的肽。

[0136] 图25是用于生成肽特异性CTL的方法的图示。呈递指定肽的APC用于刺激来自供体的CD3+T淋巴细胞以生成肽特异性CTL。

[0137] 图26a是显示来自两个供体(供体A和供体B)的T淋巴细胞上呈递的未剪接的XBP1肽7诱导的CD8+T细胞的增加的柱状图。Y轴表示CD8+T淋巴细胞的百分比,X轴表示在表型分析之前肽刺激的数目。

[0138] 图26b是显示来自两个供体(供体A和供体B)的T淋巴细胞上呈递的剪接的XBP1肽1诱导的CD8+T细胞的增加的柱状图。Y轴表示CD8+T淋巴细胞的百分比,X轴表示在表型分析之前肽刺激的数目。

[0139] 图26c是显示来自两个供体(供体A和供体B)的T淋巴细胞上呈递的CD138肽1诱导的CD8+T细胞的增加的柱状图。Y轴表示CD8+T淋巴细胞的百分比,X轴表示在表型分析之前肽刺激的数目。

[0140] 图26d是显示来自两个供体(供体A和供体B)的T淋巴细胞上呈递的CS1肽1诱导的CD8+T细胞的增加的柱状图。Y轴表示CD8+T淋巴细胞的百分比,X轴表示在表型分析之前肽刺激的数目。

[0141] 图27是用于评估肽特异性CTL对各种多发性骨髓瘤肿瘤细胞的应答的方法的示意图。将肽特异性CTL与KMS、OPM1或U266多发性骨髓瘤细胞孵育5小时,并测定IFN-γ产生、CD107α上调、CD8 T细胞增殖或IL-2产生。

[0142] 图28是显示肽特异性CTL响应多发性骨髓瘤细胞的IFN-γ产生和CD8表达的一系列点图。Y轴表示IFN-γ表达的水平和X轴指示CD8表达。所分析的CTL群的肽特异性显示于左图。CD8+群、IFN-γ+群显示于箱型区域。

[0143] 图29a是显示CTL的群体和亚群体中的IFN-γ表达的一系列点图。利用KMS11细胞刺激了对于未剪接的XBP1肽7(SEQ ID NO:29)特异性的CTL。图中显示了箱型区域中呈现的群体。

[0144] 图29b是显示CTL的群体和亚群体中的IFN-γ表达的一系列点图。利用KMS11细胞刺激了对于剪接的XBP1肽1(SEQ ID NO:30)特异性的CTL。图中显示了箱型区域中呈现的群体。

[0145] 图29c是显示CTL的群体和亚群体中的IFN-γ表达的一系列点图。利用KMS11细胞刺激了对于CD138肽1(SEQ ID NO:31)特异性的CTL。图中显示了箱型区域中呈现的群体。

[0146] 图29d是显示CTL的群体和亚群体中的IFN-γ表达的一系列点图。利用KMS11细胞刺激了对于CS1肽5(SEQ ID NO:32)特异性的CTL。图中显示了箱型区域中呈现的群体。

[0147] 图30是用于测量脱粒的CD107α检测测定的示意图。由于肿瘤细胞的脱粒导致的裂解性颗粒的释放导致CTL中CD107α的上调,其可通过抗CD107α抗体来检测。

[0148] 图31是显示肽特异性CTL的IFN-γ表达和脱粒的一系列点图。CTL是未刺激的或用KMS11细胞或OPM1细胞刺激的,如顶图所示。CTL的肽特异性显示于左图。Y轴代表CD107α表达,和X轴代表IFN-γ表达。

[0149] 图32是用于测量对多发性骨髓瘤细胞应答的肽特异性CTL的增殖的测定的示意图。将肽特异性CTL和经照射的多发性骨髓瘤细胞一起孵育6或8天,并通过掺入CFSE测量CTL的增殖。

[0150] 图33a是显示在第6天肽特异性的CTL对于骨髓瘤细胞的增殖应答的一系列直方图。CTL的肽特异性显示于左图。X轴表示CFSE染色的降低,其为细胞增殖的直接量度。

[0151] 图33b是显示在第8天肽特异性的CTL对于骨髓瘤细胞的增殖应答的一系列直方图。CTL的肽特异性显示于左图。X轴表示CFSE染色的降低,其为细胞增殖的直接量度。

[0152] 图34是显示响应骨髓瘤细胞的肽特异性CTL的IL-2产生的一系列点图。CTL的肽特异性显示于左图。Y轴表示IL-2表达,和X轴表示CD8表达。箱型区域代表IL-2+CD8+群体。

[0153] 图35是显示响应各种结肠癌细胞系的来自供体A的肽特异性CTL的IFN-γ表达的一系列点图。如顶图所示,CTL是未刺激的或用SW80、WiDr或LS180细胞刺激的。CTL的肽特异性显示于左图。Y轴表示了IFN-γ表达,和X轴表示CD8表达。箱型区域代表IFN-γ+CD8+群体。

[0154] 图36是显示响应各种结肠癌细胞系的来自供体A的肽特异性CTL中的IFN-γ表达和脱粒的一系列点图。如顶图所示,CTL是未刺激的或用SW80、WiDr或LS180细胞刺激的。CTL的肽特异性显示于左图。Y轴表示了CD107α表达,和X轴表示IFN-γ表达。

[0155] 图37是显示响应各种结肠癌细胞系的来自供体B的肽特异性CTL的IFN-γ表达的一系列点图。如顶图所示,CTL是未刺激的或用SW80、WiDr或LS180细胞刺激的。CTL的肽特异性显示于左图。Y轴表示了IFN-γ表达,和X轴表示CD8表达。箱型区域代表IFN-γ+CD8+群体。

[0156] 图38是显示来自B组的肽特异性CTL的IFN-γ表达和脱粒的一系列点图。如顶图所示,CTL是未刺激的或用SW80、WiDr或LS180细胞刺激的。CTL的肽特异性显示于左图。Y轴代表CD107α表达,和X轴代表IFN-γ表达。

[0157] 图39a是CD138肽特异性CTL对于SW480肿瘤细胞的脱粒应答的一系列直方图。如左图所示的,将CTL和SW480肿瘤细胞以各种细胞:细胞比率共孵育,并分析CD107α、IFN-γ和IL-2的表达,如顶图所示。

[0158] 图39b是显示CD138肽特异性CTL对于LS180肿瘤细胞的各种反应的一系列直方图。如左图所示的,将CTL和LS180肿瘤细胞以各种细胞:细胞比率共孵育,并分析CD107α、IFN-γ和IL-2的表达,如顶图所示。

[0159] 图40a是显示来自A供体的肽特异性CTL响应不同的癌细胞类型的IFN-γ表达的一系列点图。单独地孵育CTL或将其与SW480结肠癌细胞或KMS11多发性骨髓瘤细胞共孵育,并分析IFN-γ表达。CTL的肽特异性显示于左图。Y轴表示了IFN-γ表达,和X轴表示CD8表达。箱型区域代表IFN-γ+CD8+群体。

[0160] 图40b是显示来自A供体的肽特异性CTL的脱粒和IFN-γ表达的一系列点图。单独地孵育CTL或将其与SW480结肠癌细胞或KMS11多发性骨髓瘤细胞共孵育,并分析IFN-γ表达。CTL的肽特异性显示于左图。Y轴表示了CD107α表达,和X轴表示IFN-γ表达。

[0161] 图41a是显示来自B供体的肽特异性CTL响应不同的癌细胞类型的IFN-γ表达的一系列点图。单独地孵育CTL或将其与SW480结肠癌细胞或KMS11多发性骨髓瘤细胞共孵育,并分析IFN-γ表达。CTL的肽特异性显示于左图。Y轴表示了IFN-γ表达,和X轴表示CD8表达。箱型区域代表IFN-γ+CD8+群体。

[0162] 图41b是显示来自B供体的肽特异性CTL响应不同的癌细胞类型的的脱粒和IFN-γ表达的一系列点图。单独地孵育CTL或将其与SW480结肠癌细胞或KMS11多发性骨髓瘤细胞共孵育,并分析IFN-γ表达。CTL的肽特异性显示于左图。Y轴表示了CD107α表达,和X轴表示IFN-γ表达。

[0163] 图42是显示来自B供体的肽特异性CTL响应各自胰腺癌细胞类型的IFN-γ表达的一系列点图。单独地孵育CTL或将其与8902细胞、PL45细胞或MiaPaca细胞共孵育,并分析IFN-γ表达。CTL的肽特异性显示于左图。Y轴表示了IFN-γ表达,和X轴表示CD8表达。箱型区域代表IFN-γ+CD8+群体。

[0164] 图43是显示CD138肽特异性CTL对Panc1胰腺肿瘤细胞的不同应答的直方图和点图。如左图所示,将CTL细胞和Panc1细胞以1:1或1:5的细胞:细胞比率共孵育,并分析CD107α、IFN-γ和IL-2的表达,如顶图所示。点图的Y轴指示了CD107α表达,和直方图和点图的X轴指示了IFN-γ或IL-2表达,如每幅图下所示。

[0165] 图44是一系列点图,显示了利用不规则(heteroclitic)非剪接的XBP1肽和不规则剪接的XBP1肽的混合物诱导的CTL中的T细胞(未处理T细胞、中央记忆(CM)细胞、效应细胞和效应记忆(EM)$CD8^+$T细胞)的表型改变。点图中的Y轴显示了CCR7表达,和X轴指示CD45RP表达。

[0166] 图45是一系列柱状图,描绘了三种供体中响应不规则非剪接的XBP1肽和不规则剪接的XBP1肽的混合物的中央记忆CD3+CD8+T细胞的生成。

[0167] 图46是一系列柱状图,描绘了三种供体中响应不规则非剪接的XBP1肽和不规则剪接的XBP1肽的混合物的效应记忆CD3+CD8+T细胞的生成。

[0168] 图47是一系列直方图,显示了XBP1肽混合物特异性CTL对于MB231乳腺癌细胞的增殖应答。应答分为CD45RO-非记忆细胞和CD45RO+记忆细胞中的增殖,且记忆细胞中其一部分为CD45RO+,CCR7+中央记忆T细胞,且其一部分为CD45RO+、CCR7-效应记忆T细胞。

[0169] 图48是一系列直方图,显示了XBP1肽混合物特异性CTL对于LS180结肠癌细胞的增殖应答。应答分为CD45RO-非记忆细胞和CD45RO+记忆细胞中的增殖,且记忆细胞中其一部分为CD45RO+,CCR7+中央记忆T细胞,且其一部分为CD45RO+,CCR7-效应记忆T细胞。

[0170] 图49是一系列直方图,显示了XBP1肽混合物特异性CTL对于Panc1胰腺癌细胞的增殖应答。应答分为CD45RO-非记忆细胞和CD45RO+记忆细胞中的增殖,且记忆细胞中其一部分为CD45RO+,CCR7+中央记忆T细胞,且其一部分为CD45RO+、CCR7-效应记忆T细胞。

[0171] 图50是一系列直方图,显示了XBP1肽混合物特异性CTL对各种肿瘤细胞(MB231、MCF7、LS180、SW480、Panc1和PL45)的各种应答。分析了中央记忆T细胞和效应记忆T细胞的IFN-γ表达。

[0172] 图51是柱状图,显示了针对各种肿瘤细胞(MB231、MC7、LS180、SW480、Panc1和PL45)的XBP1混合物特异性CTL的效应记忆T细胞和中央记忆T细胞的IFN-γ表达。

[0173] 图52是一系列直方图,显示了针对各种肿瘤细胞(MB231、MCF7、LS180、SW480、

Panc1和PL45)的XBP1肽混合物特异性CTL的各种应答。分析中央记忆T细胞和效应记忆T细胞的IL-2表达。

[0174] 图53描绘了柱状图,显示了针对各种肿瘤细胞(MB231、MC7、LS180、SW480、Panc1和PL45)的XBP1混合物特异性CTL的效应记忆T细胞和中央记忆T细胞的IL-2表达。

[0175] 图54是一系列直方图,显示了针对各种肿瘤细胞(MB231、MCF7、LS180、SW480、Panc1和PL45)的XBP1肽混合物特异性CTL的各种应答。分析了中央记忆T细胞和效应记忆T细胞的细胞毒性。

[0176] 图55描绘了柱状图,显示了针对各种肿瘤细胞(MB231、MC7、LS180、SW480、Panc1和PL45)的XBP1混合物特异性CTL的效应记忆T细胞和中央记忆T细胞的细胞毒性。

[0177] 图56描绘了柱状图,显示了XBP1混合物特异性CTL的非记忆T细胞和记忆T细胞的Tbet表达。

[0178] 图57描绘了柱状图,显示了XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Tbet表达。

[0179] 图58描绘了柱状图,显示了针对各种肿瘤细胞(MB231、SW480和Panc1)的XBP1混合物特异性CTL的非记忆T细胞和记忆T细胞的Tbet和IFN-γ表达。

[0180] 图59描绘了柱状图,显示了针对MB231乳腺癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Tbet和IFN-γ表达。

[0181] 图60描绘了柱状图,显示了针对Panc1胰腺癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Tbet和IFN-γ表达。

[0182] 图61描绘了柱状图,显示了针对SW480结肠癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Tbet和IFN-γ表达。

[0183] 图62描绘了柱状图,显示了XBP1混合物特异性CTL的非记忆T细胞和记忆T细胞的Eomes表达。

[0184] 图63描绘了柱状图,显示了XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Eomes表达。

[0185] 图64描绘了柱状图,显示了针对各种肿瘤细胞(MB231、SW480和Panc1)的XBP1混合物特异性CTL的非记忆T细胞和记忆T细胞的Eomes和IFN-γ表达。

[0186] 图65描绘了柱状图,显示了针对MB231乳腺癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Eomes和IFN-γ表达。

[0187] 图66描绘了柱状图,显示了针对Panc1胰腺癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Eomes和IFN-γ表达。

[0188] 图67描绘了柱状图,显示了针对SW480结肠癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Eomes和IFN-γ表达。

[0189] 图68描绘了柱状图,显示了针对各种肿瘤细胞(MB231、SW480和Panc1)的XBP1混合物特异性CTL的非记忆T细胞和记忆T细胞的粒酶B的表达。

[0190] 图69描绘了柱状图,显示了针对MB231乳腺癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的粒酶B和IFN-γ表达。

[0191] 图70描绘了柱状图,显示了针对Panc1胰腺癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的粒酶B和IFN-γ表达。

[0192] 图71描绘了柱状图,显示了针对SW480结肠癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的粒酶B和IFN-γ表达。

[0193] 图72描绘了柱状图,显示了在存在或不存在佐剂来那度胺的情况下,XBP1混合物特异性CTL的非记忆T细胞和记忆T细胞的数目。

[0194] 图73描绘了柱状图,显示了在存在或不存在佐剂来那度胺的情况下,XBP1混合物特异性CTL的中央记忆T细胞和效应记忆T细胞的数目。

[0195] 图74描绘了柱状图,显示了在存在或不存在佐剂来那度胺的情况下,XBP1混合物特异性CTL中的CD40L、CD69和CD38的表达。

[0196] 图75描绘了柱状图,显示了在存在或不存在佐剂来那度胺的情况下,针对MB231乳腺癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Tbet和IFN-γ表达。

[0197] 图76描绘了柱状图,显示了在存在或不存在佐剂来那度胺的情况下,针对MB231乳腺癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Eomes和IFN-γ表达。

[0198] 图77描绘了柱状图,显示了在存在或不存在佐剂来那度胺的情况下,针对Panc1胰腺癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Tbet和IFN-γ表达。

[0199] 图78描绘了柱状图,显示了在存在或不存在佐剂来那度胺的情况下,针对Panc1胰腺癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Eomes和IFN-γ表达。

[0200] 图79描绘了柱状图,显示了在存在或不存在佐剂来那度胺的情况下,针对SW480结肠癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Tbet和IFN-γ表达。

[0201] 图80描绘了柱状图,显示了在存在或不存在佐剂来那度胺的情况下,针对SW480结肠癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的未处理T细胞、中央记忆细胞、效应记忆细胞和效应T细胞的Eomes和IFN-γ表达。

[0202] 图81描绘了柱状图,显示了在存在或不存在佐剂来那度胺的情况下,针对MB231乳腺癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的非记忆T细胞和记忆T细胞的粒酶和IFN-γ表达。

[0203] 图82描绘了柱状图,显示了在存在或不存在佐剂来那度胺的情况下,针对Panc1胰腺癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的非记忆T细胞和记忆T细胞的粒酶和IFN-γ表达。

[0204] 图83描绘了柱状图,显示了在存在或不存在佐剂来那度胺的情况下,针对SW480结肠癌细胞的XBP1混合物特异性CTL的非记忆T细胞和记忆T细胞的粒酶和IFN-γ表达。

[0205] 发明详述

[0206] 本公开内容的特征为免疫原性的XBP1来源的肽、CD138来源的肽和CS-1来源的肽(及其药物组合物),其可用于例如在受试者中诱导免疫应答(例如,刺激CTL应答),或刺激抗体的产生。肽可用于多种应用,诸如用于诱导免疫应答的方法、用于产生抗体的方法和用于治疗癌症(例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病(例如,AML或CML)和浆细胞疾患诸如多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症)或癌前疾患(例如,郁积型多发性骨髓瘤)的方法。还可将肽包含在MHC分子多聚体组合

物中,并用于例如在细胞群体中检测T细胞的方法。

[0207] 以下列出了肽的详细描述以及用于产生和使用所述肽的示例性方法。

[0208] 肽

[0209] A组肽。本公开内容的特征在于分离的肽(“A组肽”),其包含与表1中所描绘了SEQ ID NO:1-18中任何一个具有足够的同一性或与之相同的氨基酸序列。

[0210] 表1.A组肽的例子

[0211]

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO:
非剪接的XBP1	118-126	LLREKTHGL	1
非剪接的XBP1	185-193	NISPWILAV	2
非剪接的XBP1	190-198	ILAVLTLQI	3
非剪接的XBP1	193-201	VLTLQIQSL	4
非剪接的XBP1	111-119	KLLLENQLL	5
非剪接的XBP1	185-193	YISPWILAV	6
剪接的XBP1	197-205	GILDNLDPV	7
剪接的XBP1	194-202	ILLGILDNL	8
剪接的XBP1	368-376	ELFPQLISV	9
剪接的XBP1	368-376	YLFPQLISV	10
CD138	256-264	VIAGGLVGL	11
CD138	260-268	GLVGLIFAV	12
CD138	5-13	ALWLWLCAL	13
CD138	7-15	WLWLCALAL	14
CS1	236-245	LLLSLFVLGL	15
CS1	239-247	SLFVLGLFL	16
CS1	232-240	LLVPLLLSL	17
CS1	9-17	TLIYILWQL	18

[0212] 粗体的残基表示从对应的野生型氨基酸序列的氨基酸改变。

[0213] 优选地,来自A组的分离的肽长度至少为9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或35个氨基酸(例如,长度在9个氨基酸和35个氨基酸之间,例如,长度为9-30个氨基酸、9-25个氨基酸、9-20个氨基酸、9-15个氨基酸),且包含与SEQ ID NO:1-18的氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性或与之相同的氨基酸序列。其他优选的肽长度至少为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、25个、30个或35个氨基酸(例如,长度在9个氨基酸和35个氨基酸之间,例如,长度为9-30个氨基酸、9-25个氨基酸、9-20个氨基酸、9-15个氨基酸),并且包含SEQ ID NO:1-18的氨基酸序列,或SEQ ID NO:1-18的氨基酸序列且具有一个、两个、三个或四个取代的氨基酸序列。取代可以是保守型取代或非保守性取代。

[0214] 来自A组的“非剪接的XBP1”肽包括表1中描述的那些肽,且指具有来自人类XBP1蛋白的非剪接形式的至少5个(例如,5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人类XBP1蛋白的非

剪接形式具有261个氨基酸和以下序列：

[0215] MVVVAAAPNPADGTPKVLLLSGQPASAAGAPAGQALPLMVPAQRGASPEAASGGLPQARKRQRLTHLSPEEKALRRKLKNRVAAQTARDRKKARMSELEQQVVDLEEENQKLLLENQLLREKTHGLVVENQELRQRLGMDALVAEEEAEAKGNEVRPVAGSAESAALRLRAPLQQVQAQLSPLQNISPWILAVLTLQIQSLISCWAFWTTWTQSCSSNALPQSLPAWRSSQRSTQKDPVPYQPPFLCQWGRHQPSWKPLMN(SEQ ID NO:19;Genbank编号NP_005071)，以及自SEQ ID NO:19的氨基酸序列衍生的具有不多于一个、两个、三个、四个、五个氨基酸取代(例如,保守性取代)的肽。表1中所提及的氨基酸位置基于SEQ ID NO:19。

[0216] 来自A组的“剪接的XBP1”肽包括表1中描述的那些肽,并指具有来自人类XBP1蛋白的剪接形式(XBP1剪接)的至少5个(例如,5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人类XBP1蛋白的剪接形式具有376个氨基酸和以下的序列：

[0217] MVVVAAAPNPADGTPKVLLLSGQPASAAGAPAGQALPLMVPAQRGASPEAASGGLPQARKRQRLTHLSPEEKALRRKLKNRVAAQTARDRKKARMSELEQQVVDLEEENQKLLLENQLLREKTHGLVVENQELRQRLGMDALVAEEEAEAKGNEVRPVAGSAESAAGAGPVVTPPEHLPMDSGGIDSSDSESDILLGILDNLDPVMFFKCPSPEPASLEELPEVYPEGPSSLPASLSLSVGTSSAKLEAINELIRFDHIYTKPLVLEIPSETESQANVVVKIEEAPLSPSENDHPEFIVSVKEEPVEDDLVPELGISNLLSSSHCPKPSSCLLDAYSDCGYGGSLSPFSDMSSLLGVNHSWEDTFANELFPQLISV(SEQ ID NO:20;Genbank编号NP_001073007),以及来源于SEQ ID NO:20的氨基酸序列且具有不多于一个、两个、三个、四个、五个氨基酸取代(例如,保守性取代)的肽。表1中涉及的氨基酸位置基于SEQ ID NO:20。

[0218] 来自A组的“CD138”肽包括表1中所描绘的那些肽,并指具有来自人类CD138蛋白的至少5个(例如,5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人类CD138蛋白具有310个氨基酸和以下的序列：

[0219] MRRAALWLWLCALALSLQPALPQIVATNLPPEDQDGSGDDSDNFSGSGAGALQDITLSQQTPSTWKDTQLLTAIPTSPEPTGLEATAASTSTLPAGEGPKEGEAVVLPEVEPGLTAREQEATPRPRETTQLPTTHQASTTTATTAQEPATSHPHRDMQPGHHETSTPAGPSQADLHTPHTEDGGPSATERAAEDGASSQLPAAEGSGEQDFTFETSGENTAVVAVEPDRRNQSPVDQGATGASQGLLDRKEVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRMKKKDEGSYSLEEPKQANGGAYQKPTKQEEFYA(SEQ ID NO:21;Genbank编号NP_002988),以及来源于SEQ ID NO:21的氨基酸序列且具有不多于一个、两个、三个、四个、五个氨基酸取代(例如,保守性取代)的肽。表1中所涉及的氨基酸位置基于SEQ ID NO:21。

[0220] 来自A组的“CS-1”肽包括表1中描述的那些肽,并指具有来自人类CS-1蛋白的至少5个(例如,5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人类CS-1蛋白具有335个氨基酸和以下的序列：

[0221] MAGSPTCLTLIYILWQLTGSAASGPVKELVGSVGGAVTFPLKSKVKQVDSIVWTFNTTPLVTIQPEGGTIIVTQNRNRERVDFPDGGYSLKLSKLKKNDSGIYYVGIYSSSLQQPSTQEYVLHVYEHLSKPKVTMGLQSNKNGT

CVTNLTCCMEHGEEDVIYTWKALGQAANESHNGSILPISWRWGESDMTFICVARNPVSRNFSSPILARKLCEGAAD DPDSSMVLLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKRERQEEYIEEKKRVDICRETPNICPHSGENTEYDTIPHTNRTILK EDPANTVYSTVEIPKKMENPHSLLTMPDTPRLFAYENVI(SEQ ID NO:22;Genbank编号NP_067004),以及来源于SEQ ID NO:22的氨基酸序列且具有不多于一个、两个、三个、四个、五个氨基酸取代(例如,保守性取代)的肽。表1中涉及的氨基酸位置基于SEQ ID NO:22。

[0222] B组肽。本公开内容特征为分离的肽("B组肽"),包含与表2中所描绘的SEQ ID NO:29-50的任何一个具有足够的同一性或与之相同的氨基酸序列。

[0223] 表2.B组肽的例子

[0224]

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO:
非剪接的 XBP1	188-196	PWILAVLTL	33
非剪接的 XBP1	111-119	KLLLENQLL	5
非剪接的 XBP1	129-137	ENQELRQRL	34
非剪接的 XBP1	12-20	DGTPKVLLL	35
非剪接的 XBP1	104-112	DLEEENQKL	36
非剪接的 XBP1	216-224	SSNALPQSL	37
非剪接的 XBP1	186-194	ISPWILAVL	29
剪接的 XBP1	224-232	VYPEGPSSL	30
剪接的 XBP1	340-348	GYGGSLSPF	38
剪接的 XBP1	347-355	PFSDMSSLL	39
剪接的 XBP1	111-119	KLLLENQLL	5
CD138	265-273	IFAVCLVGF	31
CD138	106-114	VLPEVEPGL	40
CD138	21-29	LPQIVATNL	41
CD138	13-21	LALSLQPAL	42
CD138	245-253	GLLDRKEVL	43
CD138	262-270	VGLIFAVCL	44
CD138	16-24	SLQPALPQI	45
CS1	87-95	GYSLKLSKL	46
CS1	82-90	DFPDGGYSL	47

[0225]

CS1	321-329	TMPDTPRLF	48
CS1	185-193	RWGESDMTF	49
CS1	240-248	LFVLGLFLW	32
CS1	312-320	KMENPHSLL	50

[0226] 优选地,来自B组的分离的肽长度至少为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、25个、30个或35个氨基酸(例如,长度为9个氨基酸和35个氨基酸之间,例如,长度为9-30个氨基酸、9-25个氨基酸、9-20个氨基酸、9-15个氨基酸),并包含与SEQ ID NO:29-50的氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性或与之相同的氨基酸序列。其他优选的肽长度可以至少为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、25个、30个或35个氨基酸(例如,长度为9个氨基酸和35个氨基酸之间,例如,长度为9-30个氨基酸、9-25个氨基酸、9-20个氨基酸、9-15个氨基酸),且包含SEQ ID NO:29-50的氨基酸序列,或SEQ ID NO:29-50的氨基酸序列且具有一个、两个、三个或四个取代的氨基酸序列。取代可以是保守性取代或非保守性取代。

[0227] 来自B组的"非剪接的XBP1"包括表2中描述的那些肽,并指具有来自人类XBP1蛋白的非剪接形式的至少5个(例如,5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个或12个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人类XBP1蛋白的非剪接形式具有261个氨基酸和SEQ ID NO:19的氨基

酸序列,以及来源于SEQ ID NO:19的氨基酸序列且具有不多于一个、两个、三个、四个、五个氨基酸取代(例如,保守性取代)的肽。来自B组的非剪接XBP1肽包括具有来自SEQ ID NO:19的氨基酸序列的肽,所述氨基酸序列包含SEQ ID NO:29和33-37的任何一个的部分或全部,例如,包含SEQ ID NO:29和33-37的任何一个的N-端和/或C-端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个氨基酸的序列。表2中涉及的氨基酸位置基于SEQ ID NO:19。

[0228] 来自B组的“剪接XBP1”肽包括表2中所描述的那些肽,且指具有来自人类XBP1蛋白的剪接形式(XBP1剪接)的至少5个(例如,5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、31个、32个、33个、34个或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人类XBP1蛋白的剪接形式具有376个氨基酸和SEQ ID NO:20的氨基酸序列,以及来源于SEQ ID NO:20的氨基酸序列且具有不多于一个、两个、三个、四个、五个氨基酸取代(例如,保守性取代)的肽。来自B组的剪接XBP1肽包括具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的肽,所述氨基酸序列包含SEQ ID NO:30、38和39中任何一个的部分或全部,例如,包含SEQ ID NO:30、38和39的任何一个的N-端和/或C-端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个氨基酸的序列。表2中提及的氨基酸位置基于SEQ ID NO:20。

[0229] 来自B组的“CD138”肽包括表2中所描绘的那些肽,并指具有来自人类CD138蛋白的至少5个(例如,5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人类CD138蛋白具有310个氨基酸和SEQ ID NO:21的氨基酸序列,以及来源于SEQ ID NO:21的氨基酸序列且具有不多于一个、两个、三个、四个、五个氨基酸取代(例如,保守性取代)的肽。来自B组的CD138肽包括具有来自SEQ ID NO:21的氨基酸序列的肽,所述氨基酸序列包含SEQ ID NO:31和40-45的任何一个的部分或全部,例如,包含SEQ ID NO:31和46-50的任何一个的N-端和/或C-端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个氨基酸的序列。表2中提及的氨基酸位置基于SEQ ID NO:21。

[0230] 来自B组的“CS-1”肽包括表2描述的那些肽,并指具有来自人类CS-1蛋白的至少5个(例如,5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人类CS-1蛋白具有335个氨基酸和SEQ ID NO:22的氨基酸序列,以及来源于SEQ ID NO:22的氨基酸序列且具有不多于一个、两个、三个、四个、五个氨基酸取代(例如,保守性取代)的肽。来自B组的CS1肽包括具有来自SEQ ID NO:22的氨基酸序列的肽,所述氨基酸序列包含SEQ ID NO:32和46-50的任何一个的部分或全部,例如,包含SEQ ID NO:32和46-50的任何一个的N-端和/或C-端的1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个氨基酸的序列。表2中提及的氨基酸位置基于SEQ ID NO:22。

[0231] C组肽。本公开内容特征为分离的肽(“C组肽”),所述肽包含与表3中所描述的SEQ ID NO:51-536的任何一个具有足够的同一性或与之相同的氨基酸序列。

[0232] 表3.C组肽的例子

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO
非剪接的 XBP1	180-194	LSPLQNISPWILAVL	51
非剪接的 XBP1	180-195	LSPLQNISPWILAVLT	52
非剪接的 XBP1	180-196	LSPLQNISPWILAVLTL	53
非剪接的 XBP1	180-197	LSPLQNISPWILAVLTLQ	54
非剪接的 XBP1	180-198	LSPLQNISPWILAVLTLQI	55
非剪接的 XBP1	180-199	LSPLQNISPWILAVLTLQIQ	56
非剪接的 XBP1	180-200	LSPLQNISPWILAVLTLQIQS	57
非剪接的 XBP1	180-201	LSPLQNISPWILAVLTLQIQSL	58
非剪接的 XBP1	180-202	LSPLQNISPWILAVLTLQIQSLI	59
非剪接的 XBP1	180-203	LSPLQNISPWILAVLTLQIQSLIS	60
非剪接的 XBP1	180-204	LSPLQNISPWILAVLTLQIQSLISC	61
非剪接的 XBP1	180-205	LSPLQNISPWILAVLTLQIQSLISCW	62
非剪接的 XBP1	180-206	LSPLQNISPWILAVLTLQIQSLISCWA	63
非剪接的 XBP1	181-194	SPLQNISPWILAVL	64
非剪接的 XBP1	181-195	SPLQNISPWILAVLT	65
非剪接的 XBP1	181-196	SPLQNISPWILAVLTL	66
非剪接的 XBP1	181-197	SPLQNISPWILAVLTLQ	67
非剪接的 XBP1	181-198	SPLQNISPWILAVLTLQI	68
非剪接的 XBP1	181-199	SPLQNISPWILAVLTLQIQ	69
非剪接的 XBP1	181-200	SPLQNISPWILAVLTLQIQS	70
非剪接的 XBP1	181-201	SPLQNISPWILAVLTLQIQSL	71
[0233] 非剪接的 XBP1	181-202	SPLQNISPWILAVLTLQIQSLI	72
非剪接的 XBP1	181-203	SPLQNISPWILAVLTLQIQSLIS	73
非剪接的 XBP1	181-204	SPLQNISPWILAVLTLQIQSLISC	74
非剪接的 XBP1	181-205	SPLQNISPWILAVLTLQIQSLISCW	75
非剪接的 XBP1	181-206	SPLQNISPWILAVLTLQIQSLISCWA	76
非剪接的 XBP1	182-194	PLQNISPWILAVL	77
非剪接的 XBP1	182-195	PLQNISPWILAVLT	78
非剪接的 XBP1	182-196	PLQNISPWILAVLTL	79
非剪接的 XBP1	182-197	PLQNISPWILAVLTLQ	80
非剪接的 XBP1	182-198	PLQNISPWILAVLTLQI	81
非剪接的 XBP1	182-199	PLQNISPWILAVLTLQIQ	82
非剪接的 XBP1	182-200	PLQNISPWILAVLTLQIQS	83
非剪接的 XBP1	182-201	PLQNISPWILAVLTLQIQSL	84
非剪接的 XBP1	182-202	PLQNISPWILAVLTLQIQSLI	85
非剪接的 XBP1	182-203	PLQNISPWILAVLTLQIQSLIS	86
非剪接的 XBP1	182-204	PLQNISPWILAVLTLQIQSLISC	87
非剪接的 XBP1	182-205	PLQNISPWILAVLTLQIQSLISCW	88
非剪接的 XBP1	182-206	PLQNISPWILAVLTLQIQSLISCWA	89
非剪接的 XBP1	183-194	LQNISPWILAVL	90
非剪接的 XBP1	183-195	LQNISPWILAVLT	91
非剪接的 XBP1	183-196	LQNISPWILAVLTL	92
非剪接的 XBP1	183-197	LQNISPWILAVLTLQ	93
非剪接的 XBP1	183-198	LQNISPWILAVLTLQI	94

[0234]

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO
非剪接的 XBP1	183-199	LQNISPWILAVLTLQIQ	95
非剪接的 XBP1	183-200	LQNISPWILAVLTLQIQS	96
非剪接的 XBP1	183-201	LQNISPWILAVLTLQIQSL	97
非剪接的 XBP1	183-202	LQNISPWILAVLTLQIQSLI	98
非剪接的 XBP1	183-203	LQNISPWILAVLTLQIQSLIS	99
非剪接的 XBP1	183-204	LQNISPWILAVLTLQIQSLISC	100
非剪接的 XBP1	183-205	LQNISPWILAVLTLQIQSLISCW	101
非剪接的 XBP1	183-206	LQNISPWILAVLTLQIQSLISCWA	102
非剪接的 XBP1	184-194	QNISPWILAVL	103
非剪接的 XBP1	184-195	QNISPWILAVLT	104
非剪接的 XBP1	184-196	QNISPWILAVLTL	105
非剪接的 XBP1	184-197	QNISPWILAVLTLQ	106
非剪接的 XBP1	184-198	QNISPWILAVLTLQI	107
非剪接的 XBP1	184-199	QNISPWILAVLTLQIQ	108
非剪接的 XBP1	184-200	QNISPWILAVLTLQIQS	109
非剪接的 XBP1	184-201	QNISPWILAVLTLQIQSL	110
非剪接的 XBP1	184-202	QNISPWILAVLTLQIQSLI	111
非剪接的 XBP1	184-203	QNISPWILAVLTLQIQSLIS	112
非剪接的 XBP1	184-204	QNISPWILAVLTLQIQSLISC	113
非剪接的 XBP1	184-205	QNISPWILAVLTLQIQSLISCW	114
非剪接的 XBP1	184-206	QNISPWILAVLTLQIQSLISCWA	115
非剪接的 XBP1	185-194	NISPWILAVL	116
非剪接的 XBP1	185-195	NISPWILAVLT	117
非剪接的 XBP1	185-196	NISPWILAVLTL	118
非剪接的 XBP1	185-197	NISPWILAVLTLQ	119
非剪接的 XBP1	185-198	NISPWILAVLTLQI	120
非剪接的 XBP1	185-199	NISPWILAVLTLQIQ	121
非剪接的 XBP1	185-200	NISPWILAVLTLQIQS	122
非剪接的 XBP1	185-201	NISPWILAVLTLQIQSL	123
非剪接的 XBP1	185-202	NISPWILAVLTLQIQSLI	124
非剪接的 XBP1	185-203	NISPWILAVLTLQIQSLIS	125
非剪接的 XBP1	185-204	NISPWILAVLTLQIQSLISC	126
非剪接的 XBP1	185-205	NISPWILAVLTLQIQSLISCW	127
非剪接的 XBP1	185-206	NISPWILAVLTLQIQSLISCWA	128
非剪接的 XBP1	185-194	YISPWILAVL	129
非剪接的 XBP1	185-195	YISPWILAVLT	130
非剪接的 XBP1	185-196	YISPWILAVLTL	131
非剪接的 XBP1	185-197	YISPWILAVLTLQ	132
非剪接的 XBP1	185-198	YISPWILAVLTLQI	133
非剪接的 XBP1	185-199	YISPWILAVLTLQIQ	134
非剪接的 XBP1	185-200	YISPWILAVLTLQIQS	135
非剪接的 XBP1	185-201	YISPWILAVLTLQIQSL	136
非剪接的 XBP1	185-202	YISPWILAVLTLQIQSLI	137
非剪接的 XBP1	185-203	YISPWILAVLTLQIQSLIS	138
非剪接的 XBP1	185-204	YISPWILAVLTLQIQSLISC	139
非剪接的 XBP1	185-205	YISPWILAVLTLQIQSLISCW	140
非剪接的 XBP1	185-206	YISPWILAVLTLQIQSLISCWA	141
非剪接的 XBP1	186-194	ISPWILAVL	142
非剪接的 XBP1	186-195	ISPWILAVLT	143

[0235]

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO
非剪接的 XBP1	186-196	ISPWILAVLTL	144
非剪接的 XBP1	186-197	ISPWILAVLTLQ	145
非剪接的 XBP1	186-198	ISPWILAVLTLQI	146
非剪接的 XBP1	186-199	ISPWILAVLTLQIQ	147
非剪接的 XBP1	186-200	ISPWILAVLTLQIQS	148
非剪接的 XBP1	186-201	ISPWILAVLTLQIQSL	149
非剪接的 XBP1	186-202	ISPWILAVLTLQIQSLI	150
非剪接的 XBP1	186-203	ISPWILAVLTLQIQSLIS	151
非剪接的 XBP1	186-204	ISPWILAVLTLQIQSLISC	152
非剪接的 XBP1	186-205	ISPWILAVLTLQIQSLISCW	153
非剪接的 XBP1	186-206	ISPWILAVLTLQIQSLISCWA	154
非剪接的 XBP1	187-194	SPWILAVL	155
非剪接的 XBP1	187-195	SPWILAVLT	156
非剪接的 XBP1	187-196	SPWILAVLTL	157
非剪接的 XBP1	187-197	SPWILAVLTLQ	158
非剪接的 XBP1	187-198	SPWILAVLTLQI	159
非剪接的 XBP1	187-199	SPWILAVLTLQIQ	160
非剪接的 XBP1	187-200	SPWILAVLTLQIQS	161
非剪接的 XBP1	187-201	SPWILAVLTLQIQSL	162
非剪接的 XBP1	187-202	SPWILAVLTLQIQSLI	163
非剪接的 XBP1	187-203	SPWILAVLTLQISSLIS	164
非剪接的 XBP1	187-204	SPWILAVLTLQISSLISC	165
非剪接的 XBP1	187-205	SPWILAVLTLQISSLISCW	166
非剪接的 XBP1	187-206	SPWILAVLTLQISSLISCWA	167
非剪接的 XBP1	188-194	PWILAVL	168
非剪接的 XBP1	188-195	PWILAVLT	169
非剪接的 XBP1	188-196	PWILAVLTL	170
非剪接的 XBP1	188-197	PWILAVLTLQ	171
非剪接的 XBP1	188-198	PWILAVLTLQI	172
非剪接的 XBP1	188-199	PWILAVLTLQIQ	173
非剪接的 XBP1	188-200	PWILAVLTLQIQS	174
非剪接的 XBP1	188-201	PWILAVLTLQIQSL	175
非剪接的 XBP1	188-202	PWILAVLTLQIQSLI	176
非剪接的 XBP1	188-203	PWILAVLTLQIQSLIS	177
非剪接的 XBP1	188-204	PWILAVLTLQIQSLISC	178
非剪接的 XBP1	188-205	PWILAVLTLQIQSLISCW	179
非剪接的 XBP1	188-206	PWILAVLTLQIQSLISCWA	180
非剪接的 XBP1	189-194	WILAVL	181
非剪接的 XBP1	189-195	WILAVLT	182
非剪接的 XBP1	189-196	WILAVLTL	183
非剪接的 XBP1	189-197	WILAVLTLQ	184
非剪接的 XBP1	189-198	WILAVLTLQI	185
非剪接的 XBP1	189-199	WILAVLTLQIQ	186
非剪接的 XBP1	189-200	WILAVLTLQIQS	187
非剪接的 XBP1	189-201	WILAVLTLQIQSL	188
非剪接的 XBP1	189-202	WILAVLTLQIQSLI	189
非剪接的 XBP1	189-203	WILAVLTLQIQSLIS	190
非剪接的 XBP1	189-204	WILAVLTLQIQSLISC	191
非剪接的 XBP1	189-205	WILAVLTLQIQSLISCW	192

[0236]

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO
非剪接的 XBP1	189-206	WILAVLTLQIQSLISCWA	193
非剪接的 XBP1	190-194	ILAVL	194
非剪接的 XBP1	190-195	ILAVLT	195
非剪接的 XBP1	190-196	ILAVLTL	196
非剪接的 XBP1	190-197	ILAVLTLQ	197
非剪接的 XBP1	190-198	ILAVLTLQI	198
非剪接的 XBP1	190-199	ILAVLTLQIQ	199
非剪接的 XBP1	190-200	ILAVLTLQIQS	200
非剪接的 XBP1	190-201	ILAVLTLQIQSL	201
非剪接的 XBP1	190-202	ILAVLTLQIQSLI	202
非剪接的 XBP1	190-203	ILAVLTLQIQSLIS	203
非剪接的 XBP1	190-204	ILAVLTLQIQSLISC	204
非剪接的 XBP1	190-205	ILAVLTLQIQSLISCW	205
非剪接的 XBP1	190-206	ILAVLTLQIQSLISCWA	206
CD138	251-268	EVLGGVIAGGLVGLIFAV	207
CD138	251-269	EVLGGVIAGGLVGLIFAVC	208
CD138	251-270	EVLGGVIAGGLVGLIFAVCL	209
CD138	251-271	EVLGGVIAGGLVGLIFAVCLV	210
CD138	251-272	EVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVG	211
CD138	251-273	EVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGF	212
CD138	251-274	EVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFM	213
CD138	251-275	EVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFML	214
CD138	251-276	EVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLY	215
CD138	251-277	EVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYR	216
CD138	251-278	EVLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRM	217
CD138	252-268	VLGGVIAGGLVGLIFAV	218
CD138	252-269	VLGGVIAGGLVGLIFAVC	219
CD138	252-270	VLGGVIAGGLVGLIFAVCL	220
CD138	252-271	VLGGVIAGGLVGLIFAVCLV	221
CD138	252-272	VLGGVIAGGLVGLIFAVCLVG	222
CD138	252-273	VLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGF	223
CD138	252-274	VLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFM	224
CD138	252-275	VLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFML	225
CD138	252-276	VLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLY	226
CD138	252-277	VLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYR	227
CD138	252-278	VLGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRM	228
CD138	253-268	LGGVIAGGLVGLIFAV	229
CD138	253-269	LGGVIAGGLVGLIFAVC	230
CD138	253-270	LGGVIAGGLVGLIFAVCL	231
CD138	253-271	LGGVIAGGLVGLIFAVCLV	232
CD138	253-272	LGGVIAGGLVGLIFAVCLVG	233
CD138	253-273	LGGVIAGGLVGLIFAVCLVGF	234
CD138	253-274	LGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFM	235
CD138	253-275	LGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFML	236
CD138	253-276	LGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLY	237
CD138	253-277	LGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYR	238
CD138	253-278	LGGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRM	239

[0237]

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO
CD138	254-268	GGVIAGGLVGLIFAV	240
CD138	254-269	GGVIAGGLVGLIFAVC	241
CD138	254-270	GGVIAGGLVGLIFAVCL	242
CD138	254-271	GGVIAGGLVGLIFAVCLV	243
CD138	254-272	GGVIAGGLVGLIFAVCLVG	244
CD138	254-273	GGVIAGGLVGLIFAVCLVGF	245
CD138	254-274	GGVIAGGLVGLIFAVCLVGFM	246
CD138	254-275	GGVIAGGLVGLIFAVCLVGFML	247
CD138	254-276	GGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLY	248
CD138	254-277	GGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYR	249
CD138	254-278	GGVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYR M	250
CD138	255-268	GVIAGGLVGLIFAV	251
CD138	255-269	GVIAGGLVGLIFAVC	252
CD138	255-270	GVIAGGLVGLIFAVCL	253
CD138	255-271	GVIAGGLVGLIFAVCLV	254
CD138	255-272	GVIAGGLVGLIFAVCLVG	255
CD138	255-273	GVIAGGLVGLIFAVCLVGF	256
CD138	255-274	GVIAGGLVGLIFAVCLVGFM	257
CD138	255-275	GVIAGGLVGLIFAVCLVGFML	258
CD138	255-276	GVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLY	259
CD138	255-277	GVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYR	260
CD138	255-278	GVIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRM	261
CD138	256-268	VIAGGLVGLIFAV	262
CD138	256-269	VIAGGLVGLIFAVC	263
CD138	256-270	VIAGGLVGLIFAVCL	264
CD138	256-271	VIAGGLVGLIFAVCLV	265
CD138	256-272	VIAGGLVGLIFAVCLVG	266
CD138	256-273	VIAGGLVGLIFAVCLVGF	267
CD138	256-274	VIAGGLVGLIFAVCLVGFM	268
CD138	256-275	VIAGGLVGLIFAVCLVGFML	269
CD138	256-276	VIAGGLVGLIFAVCLVGFMLY	270
CD138	256-277	VIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYR	271
CD138	256-278	VIAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRM	272
CD138	257-268	IAGGLVGLIFAV	273
CD138	257-269	IAGGLVGLIFAVC	274
CD138	257-270	IAGGLVGLIFAVCL	275
CD138	257-271	IAGGLVGLIFAVCLV	276
CD138	257-272	IAGGLVGLIFAVCLVG	277
CD138	257-273	IAGGLVGLIFAVCLVGF	278
CD138	257-274	IAGGLVGLIFAVCLVGFM	279
CD138	257-275	IAGGLVGLIFAVCLVGFML	280
CD138	257-276	IAGGLVGLIFAVCLVGFMLY	281
CD138	257-277	IAGGLVGLIFAVCLVGFMLYR	282
CD138	257-278	IAGGLVGLIFAVCLVGFMLYRM	283
CD138	258-268	AGGLVGLIFAV	284
CD138	258-269	AGGLVGLIFAVC	285
CD138	258-270	AGGLVGLIFAVCL	286
CD138	258-271	AGGLVGLIFAVCLV	287
CD138	258-272	AGGLVGLIFAVCLVG	288
CD138	258-273	AGGLVGLIFAVCLVGF	289
CD138	258-274	AGGLVGLIFAVCLVGFM	290
CD138	258-275	AGGLVGLIFAVCLVGFML	291
CD138	258-276	AGGLVGLIFAVCLVGFMLY	292

[0238]

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO
CD138	258-277	AGGLVGLIFAVCLVGFMLYR	293
CD138	258-278	AGGLVGLIFAVCLVGFMLYRM	294
CD138	259-268	GGLVGLIFAV	295
CD138	259-269	GGLVGLIFAVC	296
CD138	259-270	GGLVGLIFAVCL	297
CD138	259-271	GGLVGLIFAVCLV	298
CD138	259-272	GGLVGLIFAVCLVG	299
CD138	259-273	GGLVGLIFAVCLVGF	300
CD138	259-274	GGLVGLIFAVCLVGFM	301
CD138	259-275	GGLVGLIFAVCLVGFML	302
CD138	259-276	GGLVGLIFAVCLVGFMLY	303
CD138	259-277	GGLVGLIFAVCLVGFMLYR	304
CD138	259-278	GGLVGLIFAVCLVGFMLYRM	305
CD138	260-268	GLVGLIFAV	306
CD138	260-269	GLVGLIFAVC	307
CD138	260-270	GLVGLIFAVCL	308
CD138	260-271	GLVGLIFAVCLV	309
CD138	260-272	GLVGLIFAVCLVG	310
CD138	260-273	GLVGLIFAVCLVGF	311
CD138	260-274	GLVGLIFAVCLVGFM	312
CD138	260-275	GLVGLIFAVCLVGFML	313
CD138	260-276	GLVGLIFAVCLVGFMLY	314
CD138	260-277	GLVGLIFAVCLVGFMLYR	315
CD138	260-278	GLVGLIFAVCLVGFMLYRM	316
CD138	261-268	LVGLIFAV	317
CD138	261-269	LVGLIFAVC	318
CD138	261-270	LVGLIFAVCL	319
CD138	261-271	LVGLIFAVCLV	320
CD138	260-272	LVGLIFAVCLVG	321
CD138	261-273	LVGLIFAVCLVGF	322
CD138	261-274	LVGLIFAVCLVGFM	323
CD138	261-275	LVGLIFAVCLVGFML	324
CD138	261-276	LVGLIFAVCLVGFMLY	325
CD138	261-277	LVGLIFAVCLVGFMLYR	326
CD138	261-278	LVGLIFAVCLVGFMLYRM	327
CD138	262-268	VGLIFAV	328
CD138	262-269	VGLIFAVC	329
CD138	262-270	VGLIFAVCL	330
CD138	262-271	VGLIFAVCLV	331
CD138	262-272	VGLIFAVCLVG	332
CD138	262-273	VGLIFAVCLVGF	333
CD138	262-274	VGLIFAVCLVGFM	334
CD138	262-275	VGLIFAVCLVGFML	335
CD138	262-276	VGLIFAVCLVGFMLY	336
CD138	262-277	VGLIFAVCLVGFMLYR	337
CD138	262-278	VGLIFAVCLVGFMLYRM	338
CD138	263-268	GLIFAV	339
CD138	263-269	GLIFAVC	340
CD138	263-270	GLIFAVCL	341
CD138	263-271	GLIFAVCLV	342
CD138	263-272	GLIFAVCLVG	343
CD138	263-273	GLIFAVCLVGF	344
CD138	263-274	GLIFAVCLVGFM	345
CD138	263-275	GLIFAVCLVGFML	346

[0239]

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO
CD138	263-276	GLIFAVCLVGFMLY	347
CD138	263-277	GLIFAVCLVGFMLYR	348
CD138	263-278	GLIFAVCLVGFMLYRM	349
CD138	264-268	LIFAV	350
CD138	264-269	LIFAVC	351
CD138	264-270	LIFAVCL	352
CD138	264-271	LIFAVCLV	353
CD138	264-272	LIFAVCLVG	354
CD138	264-273	LIFAVCLVGF	355
CD138	264-274	LIFAVCLVGFM	356
CD138	264-275	LIFAVCLVGFML	357
CD138	264-276	LIFAVCLVGFMLY	358
CD138	264-277	LIFAVCLVGFMLYR	359
CD138	264-278	LIFAVCLVGFMLYRM	360
CD138	265-268	IFAV	361
CD138	265-269	IFAVC	362
CD138	265-270	IFAVCL	363
CD138	265-271	IFAVCLV	364
CD138	265-272	IFAVCLVG	365
CD138	265-273	IFAVCLVGF	366
CD138	265-274	IFAVCLVGFM	367
CD138	265-275	IFAVCLVGFML	368
CD138	265-276	IFAVCLVGFMLY	369
CD138	265-277	IFAVCLVGFMLYR	370
CD138	265-278	IFAVCLVGFMLYRM	371
CS1	227-242	VLLCLLLVPLLLSLFV	372
CS1	227-243	VLLCLLLVPLLLSLFVL	373
CS1	227-244	VLLCLLLVPLLLSLFVLG	374
CS1	227-245	VLLCLLLVPLLLSLFVLGL	375
CS1	227-246	VLLCLLLVPLLLSLFVLGLF	376
CS1	227-247	VLLCLLLVPLLLSLFVLGLFL	377
CS1	227-248	VLLCLLLVPLLLSLFVLGLFLW	378
CS1	227-249	VLLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWF	379
CS1	227-250	VLLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFL	380
CS1	227-251	VLLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLK	381
CS1	227-252	VLLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKR	382
CS1	227-253	VLLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKRE	383
CS1	228-242	LLCLLLVPLLLSLFV	384
CS1	228-243	LLCLLLVPLLLSLFVL	385
CS1	228-244	LLCLLLVPLLLSLFVLG	386
CS1	228-245	LLCLLLVPLLLSLFVLGL	387
CS1	228-246	LLCLLLVPLLLSLFVLGLF	388
CS1	228-247	LLCLLLVPLLLSLFVLGLFL	389
CS1	228-248	LLCLLLVPLLLSLFVLGLFLW	390
CS1	228-249	LLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWF	391
CS1	228-250	LLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFL	392
CS1	228-251	LLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLK	393
CS1	228-252	LLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKR	394
CS1	228-253	LLCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKRE	395
CS1	229-242	LCLLLVPLLLSLFV	396
CS1	229-243	LCLLLVPLLLSLFVL	397
CS1	229-244	LCLLLVPLLLSLFVLG	398
CS1	229-245	LCLLLVPLLLSLFVLGL	399

[0240]

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO
CS1	229-246	LCLLLVPLLLSLFVLGLF	400
CS1	229-247	LCLLLVPLLLSLFVLGLFL	401
CS1	229-248	LCLLLVPLLLSLFVLGLFLW	402
CS1	229-249	LCLLLVPLLLSLFVLGLFLWF	403
CS1	229-250	LCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFL	404
CS1	229-251	LCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLK	405
CS1	229-252	LCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKR	406
CS1	229-253	LCLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKRE	407
CS1	230-242	CLLLVPLLLSLFV	408
CS1	230-243	CLLLVPLLLSLFVL	409
CS1	230-244	CLLLVPLLLSLFVLG	410
CS1	230-245	CLLLVPLLLSLFVLGL	411
CS1	230-246	CLLLVPLLLSLFVLGLF	412
CS1	230-247	CLLLVPLLLSLFVLGLFL	413
CS1	230-248	CLLLVPLLLSLFVLGLFLW	414
CS1	230-249	CLLLVPLLLSLFVLGLFLWF	415
CS1	230-250	CLLLVPLLLSLFVLGLFLWFL	416
CS1	230-251	CLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLK	417
CS1	230-252	CLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKR	418
CS1	230-253	CLLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKRE	419
CS1	231-242	LLLVPLLLSLFV	420
CS1	231-243	LLLVPLLLSLFVL	421
CS1	231-244	LLLVPLLLSLFVLG	422
CS1	231-245	LLLVPLLLSLFVLGL	423
CS1	231-246	LLLVPLLLSLFVLGLF	424
CS1	231-247	LLLVPLLLSLFVLGLFL	425
CS1	231-248	LLLVPLLLSLFVLGLFLW	426
CS1	231-249	LLLVPLLLSLFVLGLFLWF	427
CS1	231-250	LLLVPLLLSLFVLGLFLWFL	428
CS1	231-251	LLLVPLLLSLFVLGLFLWFLK	429
CS1	231-252	LLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKR	430
CS1	231-253	LLLVPLLLSLFVLGLFLWFLKRE	431
CS1	232-242	LLVPLLLSLFV	432
CS1	232-243	LLVPLLLSLFVL	433
CS1	232-244	LLVPLLLSLFVLG	434
CS1	232-245	LLVPLLLSLFVLGL	435
CS1	232-246	LLVPLLLSLFVLGLF	436
CS1	232-247	LLVPLLLSLFVLGLFL	437
CS1	232-248	LLVPLLLSLFVLGLFLW	438
CS1	232-249	LLVPLLLSLFVLGLFLWF	439
CS1	232-250	LLVPLLLSLFVLGLFLWFL	440
CS1	232-251	LLVPLLLSLFVLGLFLWFLK	441
CS1	232-252	LLVPLLLSLFVLGLFLWFLKR	442
CS1	232-253	LLVPLLLSLFVLGLFLWFLKRE	443
CS1	233-242	LVPLLLSLFV	444
CS1	233-243	LVPLLLSLFVL	445
CS1	233-244	LVPLLLSLFVLG	446
CS1	233-245	LVPLLLSLFVLGL	447
CS1	233-246	LVPLLLSLFVLGLF	448
CS1	233-247	LVPLLLSLFVLGLFL	449
CS1	233-248	LVPLLLSLFVLGLFLW	450
CS1	233-249	LVPLLLSLFVLGLFLWF	451
CS1	233-250	LVPLLLSLFVLGLFLWFL	452
CS1	233-251	LVPLLLSLFVLGLFLWFLK	453

[0241]

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO
CS1	233-252	LVPLLLSLFVLGLFLWFLKR	454
CS1	233-253	LVPLLLSLFVLGLFLWFLKRE	455
CS1	234-242	VPLLLSLFV	456
CS1	234-243	VPLLLSLFVL	457
CS1	234-244	VPLLLSLFVLG	458
CS1	234-245	VPLLLSLFVLGL	459
CS1	234-246	VPLLLSLFVLGLF	460
CS1	234-247	VPLLLSLFVLGLFL	461
CS1	234-248	VPLLLSLFVLGLFLW	462
CS1	234-249	VPLLLSLFVLGLFLWF	463
CS1	234-250	VPLLLSLFVLGLFLWFL	464
CS1	234-251	VPLLLSLFVLGLFLWFLK	465
CS1	234-252	VPLLLSLFVLGLFLWFLKR	466
CS1	234-253	VPLLLSLFVLGLFLWFLKRE	467
CS1	235-242	PLLLSLFV	468
CS1	235-243	PLLLSLFVL	469
CS1	235-244	PLLLSLFVLG	470
CS1	235-245	PLLLSLFVLGL	471
CS1	235-246	PLLLSLFVLGLF	472
CS1	235-247	PLLLSLFVLGLFL	473
CS1	235-248	PLLLSLFVLGLFLW	474
CS1	235-249	PLLLSLFVLGLFLWF	475
CS1	235-250	PLLLSLFVLGLFLWFL	476
CS1	235-251	PLLLSLFVLGLFLWFLK	477
CS1	235-252	PLLLSLFVLGLFLWFLKR	478
CS1	235-253	PLLLSLFVLGLFLWFLKRE	479
CS1	236-242	LLLSLFV	480
CS1	236-243	LLLSLFVL	481
CS1	236-244	LLLSLFVLG	482
CS1	236-245	LLLSLFVLGL	483
CS1	236-246	LLLSLFVLGLF	484
CS1	236-247	LLLSLFVLGLFL	485
CS1	236-248	LLLSLFVLGLFLW	486
CS1	236-249	LLLSLFVLGLFLWF	487
CS1	236-250	LLLSLFVLGLFLWFL	488
CS1	236-251	LLLSLFVLGLFLWFLK	489
CS1	236-252	LLLSLFVLGLFLWFLKR	490
CS1	236-253	LLLSLFVLGLFLWFLKRE	491
CS1	237-242	LLSLFV	492
CS1	237-243	LLSLFVL	493
CS1	237-244	LLSLFVLG	494
CS1	237-245	LLSLFVLGL	495
CS1	237-246	LLSLFVLGLF	496
CS1	237-247	LLSLFVLGLFL	497
CS1	237-248	LLSLFVLGLFLW	498
CS1	237-249	LLSLFVLGLFLWF	499
CS1	237-250	LLSLFVLGLFLWFL	500
CS1	237-251	LLSLFVLGLFLWFLK	501
CS1	237-252	LLSLFVLGLFLWFLKR	502
CS1	237-253	LLSLFVLGLFLWFLKRE	503
CS1	238-242	LSLFV	504
CS1	238-243	LSLFVL	505
CS1	238-244	LSLFVLG	506
CS1	238-245	LSLFVLGL	507

[0242]

起源蛋白	氨基酸位置	氨基酸序列	SEQ ID NO
CS1	238-246	LSLFVLGLF	508
CS1	238-247	LSLFVLGLFL	509
CS1	238-248	LSLFVLGLFLW	510
CS1	238-249	LSLFVLGLFLWF	511
CS1	238-250	LSLFVLGLFLWFL	512
CS1	238-251	LSLFVLGLFLWFLK	513
CS1	238-252	LSLFVLGLFLWFLKR	514
CS1	238-253	LSLFVLGLFLWFLKRE	515
CS1	239-243	SLFVL	516
CS1	239-244	SLFVLG	517
CS1	239-245	SLFVLGL	518
CS1	239-246	SLFVLGLF	519
CS1	239-247	SLFVLGLFL	520
CS1	239-248	SLFVLGLFLW	521
CS1	239-249	SLFVLGLFLWF	522
CS1	239-250	SLFVLGLFLWFL	523
CS1	239-251	SLFVLGLFLWFLK	524
CS1	239-252	SLFVLGLFLWFLKR	525
CS1	239-253	SLFVLGLFLWFLKRE	526
CS1	240-244	LFVLG	527
CS1	240-245	LFVLGL	528
CS1	240-246	LFVLGLF	529
CS1	240-247	LFVLGLFL	530
CS1	240-248	LFVLGLFLW	531
CS1	240-249	LFVLGLFLWF	532
CS1	240-250	LFVLGLFLWFL	533
CS1	240-251	LFVLGLFLWFLK	534
CS1	240-252	LFVLGLFLWFLKR	535
CS1	240-253	LFVLGLFLWFLKRE	536

[0243] 优选地,来自C组的分离的肽长度为至少9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、25个、30个或35个氨基酸(例如,长度为9个氨基酸和35个氨基酸之间,例如,长度为9-30个氨基酸、9-25个氨基酸、9-20个氨基酸、9-15个氨基酸),且包含与SEQ ID NO:51-536的氨基酸序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%同一性或与之相同的氨基酸序列。其他肽长度可为9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、25个、30个或35个氨基酸(例如,长度为9个氨基酸和35个氨基酸之间,例如,长度为9-30个氨基酸、9-25个氨基酸、9-20个氨基酸、9-15个氨基酸),且包含SEQ ID NO:51-536的氨基酸序列,或SEQ ID NO:51-536的氨基酸序列且具有一个取代、两个取代、三个取代或四个取代的氨基酸序列。取代可以是保守性取代或非保守性取代。

[0244] 来自C组的“非剪接的XBP1”包括表3中描述的那些肽,并指具有来自人类XBP1的非剪接的形式的至少5个(例如,5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人类XBP1蛋白的非剪接形式具有261个氨基酸和SEQ ID NO:19的氨基酸序列,以及来源于SEQ ID NO:19的氨基酸序列且具有不多于一个、两个、三个、四个、五个氨基酸取代(例如,保守性取代)的肽。来自C组的非剪接的XBP1肽包括具有来自SEQ ID NO:19的氨基酸序列的肽,所述氨基酸序列包含SEQ ID NO:51-206的部分或全部。表3中涉及的氨基酸位置基于SEQ ID NO:19。

[0245] 来自C组的“CD138”肽包括表3中所描绘的那些肽,并指具有来自人类CD138蛋白的

至少5个(例如,5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个或35个)连续氨基酸的氨基酸序列,所述人类CD138蛋白具有310个氨基酸和SEQ ID NO:21的氨基酸序列,以及来源于SEQ ID NO:21的氨基酸序列且具有不多于一个、两个、三个、四个、五个氨基酸取代(例如,保守性取代)的肽。来自C组的CD138肽包括具有来自SEQ ID NO:21的氨基酸序列的肽,所述氨基酸序列包含SEQ ID NO:207-371的部分或全部。表3中提及的氨基酸位置基于SEQ ID NO:21。

[0246] 来自C组的"CS-1"肽包括表3描述的那些肽,并指具有来自人类CS-1蛋白的至少5个(例如,5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个或35个)连续氨基酸的氨基酸序列的肽,所述人类CS-1蛋白具有335个氨基酸和SEQ ID NO:22的氨基酸序列,以及来源于SEQ ID NO:22的氨基酸序列且具有不多于一个、两个、三个、四个、五个氨基酸取代(例如,保守性取代)的肽。来自C组的CS1肽包括具有来自SEQ ID NO:22的氨基酸序列的肽,所述氨基酸序列包含SEQ ID NO:372-536的部分或全部。表3中提及的氨基酸位置基于SEQ ID NO:22。

[0247] 肽概述

[0248] 通常利用肽的N端氨基酸和C端氨基酸的残基数目(例如,$XBP1_{118-126}$)提及本文所描述的肽,就像相关序列出现在具有SEQ ID NO:19-22的野生型、全长的成熟人类蛋白中一样。这些肽通常将与具有SEQ ID NO:19-22的野生型、全长的成熟蛋白的对应区段具有相同的序列。然而,应理解,术语"非剪接的XBP1肽"(例如,具有如下氨基酸位置的非剪接的XBP1肽:118-136、185-193、186-194、190-198、193-200或111-119),"剪接的XBP1肽"(例如,具有如下氨基酸位置的剪接的XBP1肽:197-205、194-202、224-232、368-376)、"CD138肽"(例如,具有如下氨基酸位置的CD138肽:256-264、265-273、260-268、5-13或7-15),和CS1肽(例如,具有如下氨基酸位置的CS1肽:236-245、240-248、239-247、232-240或9-17)可以是非人物种的XBP1非剪接的肽、XBP1剪接的肽、CD138或CS-1多肽(各自)的片段。如本领域技术人员所理解的,所述非人多肽的肽片段的N端氨基酸和C端氨基酸的数目不必与人类多肽的对应肽片段中的那些相同。并且,非人多肽的肽片段的长度和/或氨基酸将不必与人类多肽的对应肽片段中的那些相同。本领域技术人员将知晓如何建立来源于非人类的非剪接的XBP1多肽、剪接的XBP1多肽、CD138多肽和CS-1多肽的肽的N和C端氨基酸、长度和氨基酸序列。用于这样做的一个有用的方法是序列比对,和,尤其是,最大同源性序列比对。

[0249] 两个肽序列(例如,SEQ ID NO:1-18和29-536的肽和可能与肽至少66%相同的另一氨基酸序列)之间的百分比同一性可利用多种算法和计算机程序来确定,所述算法和计算机程序包括但不限于,Clustal W(欧洲生物信息研究所(EMBL-EBI),BLAST-Protein(美国国立生物技术信息中心(NCBI)、美国国家卫生研究院)、和PSAlign(University of Texas A&M;Sze等人.(2006)Journal of Computational Biology 13:309-319)。

[0250] 本文还公开了以上描述的人类肽和非人类肽的变体。本文所描述的人类肽和非人类肽的变体可包括具有以下的肽的形式:(i)不多于4(例如,3个、2个或1个)氨基酸取代(例如,保守性或非保守性取代);(ii)末端删除或内部删除;或(iii)末端添加或内部添加,其均在以下详述。

[0251] 本公开内容还以以下的肽为特征,所述肽包括、组成为或组成基本上为:SEQ ID NO:1-18和29-536(如表1-3中所描绘的)中的任一项,但是具有不多于四个(例如,不多于三个、不多于两个或不多于一个)取代的氨基酸序列。取代可以是例如保守性的或非保守性的(如以上所描述的)。

[0252] 保守性的取代包括下组中的取代:缬氨酸、丙氨酸和甘氨酸;亮氨酸、缬氨酸和异亮氨酸;天冬氨酸和谷氨酸;天冬酰胺和谷氨酰胺;丝氨酸、半胱氨酸和苏氨酸;赖氨酸和精氨酸;和苯丙氨酸和酪氨酸。非极性的疏水性氨基酸包括丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和甲硫氨酸。极性中性氨基酸包括甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺和谷氨酰胺。带正电荷的(碱性的)氨基酸包括精氨酸、赖氨酸和组氨酸。带负电荷的(酸性的)氨基酸包括天冬氨酸和谷氨酸。以上提及的极性的、碱性的或酸性的组的一个成员被相同的组的另一成员的任何取代可视作是保守性取代。相对而言,非保守性取代是一个氨基酸被具有不相似的性质的另一氨基酸的取代。

[0253] 在一些实施方案中,任何肽的位置三、四、五、六、七和八的一个或多个(例如,一个、两个、三个、四个或全部五个)不是取代的。在一些实施方案中,任何肽的位置三、四、五、六、七和八的一个或多个与表1-3中的肽的氨基酸相同。

[0254] 特征还在于包含以下的融合蛋白:本文所描述的肽(例如,本文所描述的非剪接的XBP1肽、本文所描述的剪接的XBP1肽、本文所描述的CD138肽和/或本文所描述的CS-1肽)的第一氨基酸序列;和与第一氨基酸序列异源的第二氨基酸序列。

[0255] 肽的第二异源氨基酸序列通常不会(且进行选择以使得不会)不利地影响SEQ ID NO:1-18和29-536中任一项的免疫原性肽在细胞中的生成。预期细胞机器除去肽中的任何另外的序列以生成SEQ ID NO:1-18和29-536中任一项的免疫原性肽,所述肽通过I类或II类MHC分子来呈递以刺激针对XBP1表达癌细胞、CD138表达癌细胞或CS-1表达癌细胞的免疫应答。

[0256] 与第一氨基酸序列“异源”的氨基酸序列或术语“异源氨基酸序列”是除就像其自自然界中存在一样在第一氨基酸序列侧翼的氨基酸序列之外的任何氨基酸序列。例如,人类XBP1中在LLREKTHGL(SEQ ID NO:1)直接侧翼的两个或多个(例如,2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个或20个或更多个)和/或小于20个(例如,19个、18个、17个、16个、15个、14个、13个、12个、11个、10个、9个、8个、7个、6个、5个、4个、3个、2个或1个)羧基端和/或氨基端氨基酸被认为是与SEQ ID NO:1不是异源的。理解的是,包含第一氨基酸序列的融合蛋白可能根本不存在于自然界中,所述第一氨基酸序列与SEQ ID NO:1-18和29-536中任一项的氨基酸序列是小于100%相同的,或含有SEQ ID NO:1-18和29-536中任一项的氨基酸序列中的一个至四个保守性取代。

[0257] 在一些实施方案中,第二氨基酸序列可以是单一氨基酸。理解的是与第一氨基酸序列“异源的”氨基酸,或术语“异源氨基酸”是除就像其在自然界中存在一样在第一氨基酸序列侧翼的氨基酸之外的任何氨基酸。例如,人XBP1中在LLREKTHGL(SEQ ID NO:1)直接侧翼的两个氨基酸被认为与SEQ ID NO:1不是异源的。

[0258] 异源序列可以是例如用于纯化重组蛋白的序列(例如,FLAG、聚组氨酸(例如,六组氨酸)(SEQ ID NO:544)、血凝素(HA)、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)或麦芽糖结合蛋白(MBP))。异源序列还可以是用于做诊断标志物或可检测标志物的蛋白,例如,萤光素酶、绿色荧光蛋

白(GFP)或氯霉素乙酰转移酶(CAT)。在一些实施方案中,融合蛋白可以包含来自另一蛋白的信号序列,诸如KDEL(SEQ ID NO:23)序列或本文所描述的任何其他。在一些实施方案中,融合蛋白可包含免疫球蛋白分子的全部或部分(例如,免疫球蛋白重链恒定区的全部或部分;参见以下)。在一些实施方案中,融合蛋白可包含有用的治疗性多肽或免疫刺激多肽(例如,T辅助表位(例如,PADRE表位或破伤风类毒素通用T辅助细胞表位)或细胞因子或趋化因子的全部或部分)和/或载体(例如,KLH),例如,用于激发免疫应答(例如,用于抗体生成)。在一些实施方案中,融合蛋白可包含一种或多种接头,例如,包含肽序列的接头(参见以下)。融合蛋白还可包含靶向多肽。异源序列可以是不同长度的,且在某些情况下可以是比异源氨基酸所连接的第一氨基酸序列更长的序列。理解的是,包含第一氨基酸序列和与第一氨基酸序列异源的第二氨基酸序列的融合蛋白不会在序列上与天然存在的蛋白相对应。

[0259] 如本文所用的,靶向多肽是将其所连接的部分(例如,第一氨基酸序列)靶向特定的组织(例如,靶向淋巴结)或细胞(例如,靶向抗原呈递细胞或其他免疫细胞)的多肽,或其中在体外时,靶向特定的分离的分子或分子复合物。靶向多肽可以是,例如,抗体(免疫球蛋白)或其抗原结合片段或细胞表面受体的配体。抗体(或其抗原结合片段)可以是,例如,单克隆抗体、多克隆抗体、人源化的抗体、全人抗体、单链抗体、嵌合的抗体或抗体的Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fab'片段、Fv片段或scFv片段。包括Fc区域或是Fc区域(具有或不具有抗原结合区域)的抗体片段还可用于将试剂靶向Fc受体表达细胞(例如,抗原呈递细胞诸如交叉呈递树突状细胞、巨噬细胞、单核细胞或B细胞)。用于细胞表面受体的配体可以是,例如,趋化因子、细胞因子(例如,白细胞介素,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16),或死亡受体配体(例如,FasL或TNFα)。

[0260] 在一些实施方案中,异源序列可以是例如用于将肽递送至细胞或细胞的特定的部分的“转运序列”(例如,内质网或高尔基体细胞器)。转运序列可包括,例如,膜转位序列、运输序列、触角足(antennapedia)序列、环状整合素结合肽和Tat介导的肽,或其修饰的形式。

[0261] 接头(例如,接头肽)可直接或间接地将第一氨基酸序列与一种或多种异源的氨基酸序列相连接。例如,接头可以将第一氨基酸序列与第二氨基酸序列相连接。接头肽可以是,或包含,例如,氨基酸的片段,其中至少四至六个氨基酸是甘氨酸。(参见,例如,Mancebo等人(1990)Mol.Cell.Biol.10:2492-2502)。接头肽还可以是,或包含,六个或更多个(例如,七个、八个、九个、10个、11个或12个或更多个)组氨酸残基。接头肽可以是,或包含,至少一个(例如,一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个或更多个)蛋白酶裂解位点。蛋白酶位点可以是,例如,胰岛素、胰凝乳蛋白酶或Xa因子裂解位点。所述蛋白酶位点可以是有用的,例如,将第一氨基酸序列与异源序列相分离。例如,在包含与聚组氨酸序列(在这种情况下用于纯化)连接的第一氨基酸序列的融合蛋白的表达和纯化之后,可通过敬爱那个融合蛋白与胰岛素相接触而将聚组氨酸序列从第一氨基酸序列去除。

[0262] 可以多种方式将第一氨基酸序列和第二氨基酸序列相互结合。如本文所用的,在两个或更多个原子或分子单元之间相互作用的情况中的“与之结合”包括两个或更多个原子或分子单元(例如,第一氨基酸序列和第二氨基酸序列)的任何共价的或非共价的键合,或物理混合物。共价键的化学性质(共有两个或更多个价电子对的两个原子)是本领域中已知的且包括,例如,二硫键或肽键。非共价键是不涉及共有价电子对的原子或分子之间的化学键。例如,非共价相互作用包括,例如,疏水性相互作用、氢键相互作用、离子键合、范德华

键合或偶极-偶极相互作用。这样的非共价相互作用的例子包括抗体-抗原复合或结合对相互作用(结合对的第一成员和第二成员的相互作用比如链霉亲和素和生物素之间的相互作用)。理解的是,术语“与之结合”(例如,在第一氨基酸序列和第二氨基酸序列的情况下)与术语“包含”共延伸。

[0263] 在一些实施方案中,第一氨基酸序列和第二氨基酸序列可由单一核酸序列所编码(且作为融合蛋白由之表达)。在一些实例中,第一氨基酸序列和第二氨基酸序列可由两个或更多个(例如,三个、四个、五个或六个或更多个)不同的核酸序列所编码。例如,第一氨基酸序列可由第一核酸序列所编码,和第二氨基酸序列可由第二核酸序列所编码(参见以下的“用于产生肽的核酸和方法”)。

[0264] 当单独地表达或产生时,可利用任何数目的已知化学交联接头将第一氨基酸序列和第二氨基酸序列交联在一起。所述化学交联接头的例子是经由包括“受阻的”二硫键的键连接两个氨基酸残基的那些。在这些键中,交联单元中的二硫键通过(二硫键的任一侧的受阻基团的)还原受保护,所述还原例如通过还原的谷胱甘肽或酶二硫还原酶的作用而进行。一种适宜的化学交联物,4-琥珀酰亚胺氧羰基-α-甲基-α-(2-吡啶二硫代)甲苯(SMPT),利用氨基酸序列之一上的末端赖氨酸和另外的氨基酸上的末端半胱氨酸在两个氨基酸序列之间形成所述的键。异源双功能试剂通过每个氨基酸序列上的不同的偶联部分来交联。以这种方式,所得的“二聚体”将是异源二聚体(包含第一氨基酸序列和第二氨基酸序列的肽)而非同源二聚体或同源二聚体和异源二聚体的混合物(例如,两个第一氨基酸序列或两个第二氨基酸序列)。因此,第一氨基酸序列上的偶联部分可以是半胱氨酸残基和另外氨基酸上为赖氨酸残基。其他有用的交联物包括,但不限于,连接两个氨基基团(例如,N-5-叠氮-2-硝基苯甲酸琥珀酰亚胺酯)、两个巯基基团(例如,1,4-二-马来酰亚胺基丁烷)、氨基基团和巯基基团(例如,间-马来酰亚胺苯甲酰-N-羟基丁二酰亚胺酯)、氨基和羧基(例如,4-[对-叠氮水杨酰胺基]丁胺),和精氨酸的侧链中存在的氨基和guanadium基团的化学物(例如,对-叠氮苯基乙二醛一水合物)。

[0265] 偶联部分将优选地在每个氨基酸序列的末端(C或N)。如上所示,它们可以是每个氨基酸序列上的半胱氨酸残基或一个氨基酸序列上的半胱氨酸和另一氨基酸序列上的赖氨酸。其中它们是两个半胱氨酸残基、交联可受,例如,将氨基酸序列暴露于氧化条件的影响。

[0266] 融合蛋白可包含第一氨基酸序列和第二氨基酸序列或融合蛋白可包含多于一个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个或更多个)另外的异源氨基酸序列。另外的异源氨基酸序列可以在第一氨基酸序列的氨基末端和/或羧基末端的侧翼或与之连接。

[0267] 在要连接多于两个的氨基酸序列的情况中,氨基酸序列的至少一个可具有多于一个交联部分。例如,第一氨基酸序列可在氨基末端和羧基末端处具有交联部分。所述多聚体可解释为“顺序地(sequentially)”。因此,每个氨基酸序列与下一个连接从而链中的末端氨基酸序列仅具有参与结构域间(剂间)键合的一个残基,而“内部”氨基酸序列具有参与结构域间键合的两个部分。可选地,可将一个氨基酸序列(诸如第一氨基酸序列)与多个(例如,2个、3个、4个或5个)其他氨基酸序列相连接。

[0268] 另外的特征是包含以下的肽组合物:第一组分和第二组分,其中所述第一组分是本文所描述的肽。所述第二组分可以是,例如,异源氨基酸序列(如以上所述的),任何其他

抗原性肽(例如,除本文所描述的那些之外的肽、可检测的标签(参见以下)、治疗剂、诊断剂或预防剂(参见以下))。例如,肽组合物可包含由以下组成或基本上由以下组成的氨基酸序列:SEQ ID NO:1-18和29-536的任何和可检测标签诸如放射性核素。

[0269] 理解的是,在一些实施方案中,本文所描述的肽可在氨基末端和/或羧基末端具有高达200个(例如,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个、21个、22个、23个、24个、25个、26个、27个、28个、29个、30个、31个、32个、33个、34个、35个、36个、37个、38个、39个、40个、41个、42个、43个、44个、45个、46个、47个、48个、49个、50个、55个、60个、65个、70个、75个、80个、85个、90个、95个、100个、110个、120个、130个、140个、150个、160个、170个、180个、190个或200个)异源的氨基酸。

[0270] 本文所描述的肽可与主要组织相容性复合体(MHC)分子(例如,MHC I类分子或MHC II类分子)结合。"主要组织相容性复合体"或"MHC"是在调控负责生理免疫应答的细胞相互作用中起作用的一簇基因。在人类中,已知MHC为HLA复合物(参见,例如,Paul等人,FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY,第三版,Raven Press,New York,(1993)and Stites,等人,IMMUNOLOGY,第八版,Lange Publishing,Los Altos,Calif.(1994))

[0271] 如本文所用的,"HLA超型(supertype)或家族"指基于共有的肽结合特异性而分组的HLA分子的组。将对含有某些氨基酸基序的肽共有一定程度的相似的结合亲和力的HLA I类分子分组为HLA超型。术语HLA超家族、HLA超型家族、HLA家族和HLA xx样分子(其中xx代表特定的HLA类型)是同义的。HLA I类分子的类型包括,例如,HLA-A1、HLA-A2、HLA-A3、HLA-A24、HLA-B7、HLA-B27、HLA-B44、HLA-B58或HLA-B62。所述HLA分子详细描述于美国专利第7,026,443号,其全部内容以其整体通过引用并入本文。

[0272] 肽可以高亲和力或中度亲和力与MHC分子结合。如本文所用的,将肽与HLA I类分子"高亲和力"结合定义为以小于50(例如,45、40、35、30、25、20、15、10、5、1、0.5、0.1或小于0.5)nM的解离常数(K_D)的结合。"中度亲和力"是太与HLA I类分子以约50nM和约500nM(例如,55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、115、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490或500nM)之间的K_D的结合。将肽与HLA II类分子"高亲和力"结合定义为以小于100(例如,95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15、10、5、1、0.5、0.1或小于0.05)nM的K_D的结合。肽对于HLA II类分子的"中度亲和力"是以约100和约1000nM(例如,100、110、115、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990或1000nM)之间的K_D的结合。用于确定肽和MHC的结合亲和力的方法是本领域中已知的并列于所附实施例中。适宜的方法还描述于,例如,美国专利第7,026,443。

[0273] 本文所描述的肽还可与MHC分子相结合,通过T细胞上的抗原特异性T细胞受体来识别。多种适宜的方法可用于确定与MHC分子相结合的肽是否通过T细胞上的T细胞受体所识别。例如,可在抗原呈递细胞存在下将来自正常受试者的外周血淋巴细胞(PBL)与试验肽

在体外一起培养几周的时间。在此期间,对于肽特异性的T细胞变为活化的,且可利用以下来检测:例如,增殖测定(羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(CFSE)测定或^{3}H-胸苷测定)、有限稀释测定、细胞毒性测定(例如,钙黄绿素释放测定)或细胞因子(例如,IFNγ)、淋巴因子测定或^{51}Cr释放测定(参见,例如,Wentworth,P.A.等人,Mol.Immunol.32:603,1995;Celis,E.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91:2105,1994;Tsai,V.等人,J.Immunol.158:1796,1997;Kawashima,I.等人,Human Immunol.59:1,1998,其全部内容以其整体通过引用并入本文)。适宜的体内方法涉及免疫HLA转基因小鼠,其中将佐剂中的肽皮下施用于HLA转基因小鼠,且在免疫几周后,去除脾细胞并在试验肽存在下进行体外培养,持续约一周,并利用例如,^{51}Cr释放测定(参见,例如,Wentworth,P.A.等人,J.Immunol.26:97,1996;Wentworth,P.A.等人,Int.Immunol.8:651,1996;Alexander,J.等人,J.Immunol.159:4753,1997,其每一个的内容以其整体并入本文)检测肽特异性T细胞。适宜的方法列于随后的实施例中。例如,通过肽进行的T细胞的活化(在MHC分子的情况下)可通过IFN-γ细胞因子产生、CD107α脱粒或钙黄绿素释放细胞毒性测定(参见,例如,实施例13和14)。

[0274] 另外,抗原特异性T细胞的直接定量可通过利用可检测标记的MHC复合物染色T细胞来进行,比如本文所描述的MHC分子多聚体组合物的任何一种(参见以下)或HLA-I四聚体(例如,描述于Altman,J.D.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:10330,1993和Altman,J.D.等人.,Science 274:94,1996中,每个的公开内容以其整体通过引用并入本文)。

[0275] 在一些实施方案中,可修饰肽(例如,可取代肽的氨基酸)以调节(例如,增高或降低)肽的一种或多种性质。例如,可取代表1中描绘的肽的一种的一个或多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸以增高肽对于MHC分子的亲和力。在一些实施方案中,可修饰本文所描述的肽的一种的氨基酸(例如,将T细胞受体接触肽的氨基酸残基)以增强T细胞受体和肽之间的结合相互作用(在MHC分子的情况下)。所述修饰的肽通常被称作“改变的肽配体”(参见,例如,Kalergis等人.(2000)JImmunol.165(1):280;Conlon等人.(2002)Science 1801;和国际公开号第WO02070003号,其每个的公开内容以其整体通过引用并入)。

[0276] 用于修饰肽以及确定所述修饰的作用的适宜的方法列于所附实施例中,并描述于,例如,Collins等人.(Immunlogical Reviews(1998)163:151-160,其每一个的公开内容以其整体通过引用并入)。

[0277] 用于产生肽的核酸和方法

[0278] 本公开内容以核酸序列为特征(以及含有核酸序列的核酸载体),和用于产生本文所描述的肽的任何一种的一种或多种(例如,1种、2种、3种、4种、5种、6种、7种、8种、9种、10种、11种、12种、13种或14种)(或本文所描述的融合蛋白)的方法。所述方法可包括以下步骤:任选地,提供包含含有编码本文所描述的肽(或本文所描述的融合蛋白)的任何的一种或多种的核酸序列的核酸载体,所述核酸序列与表达调控序列可操作地连接,并在允许肽(或融合蛋白)的表达的条件下培养细胞。方法还可包括将一种或多种肽(或蛋白)从细胞中或从培养细胞的培养基中分离的步骤。

[0279] 用于构建用来本文所描述的肽(或融合蛋白)的一种或多种的重组表达的核酸序列和载体的适宜的方法是本领域中技术人员熟知的,并描述于,例如,Sambrook等人,分子克隆:实验室手册,第二版,1、2和3卷,Cold Spring Harbor Laboratory Press:Cold Spring Harbor,New York,USA,Nov.1989,其公开内容以其整体通过引用并入。核酸和载体

可用于在包括诸如细菌、酵母或哺乳动物细胞的多种宿主细胞中表达肽(或融合蛋白)。核酸和载体还可用于,例如,体内方法和离体方法中,如以下所描述。

[0280] 可将肽编码序列(或融合蛋白编码序列)与指导由核酸编码的肽(或融合蛋白)的表达的启动子和/或增强子元件可操作地连接。增强子在时间、位置和水平方面提供了表达特异性。与启动子不同,当增强子位于与转录起始位点不同的距离时可发挥功能(若启动子存在)。增强子还可位于转录起始位点的下游或位于相关基因的外显子中。为使编码序列在启动子的调控下,需要将肽的翻译读码框的翻译起始位点置于启动子下游(3')的一个核苷酸和50个核苷酸之间。感兴趣的启动子包括,但不限于,巨细胞病毒hCMV即早基因、SV40腺病毒的早期或晚期启动子、lac系统、trp系统、TAC系统、TRC系统、噬菌体A的主要操纵子和启动子区域、fd包覆蛋白的调控区域、3磷酸甘油激酶的启动子、酸性磷酸酶的启动子和酵母α交配因子的启动子、腺病毒E1b最小启动子或胸苷激酶最小启动子。

[0281] 肽编码序列、融合蛋白编码序列或包含所述序列的载体可包含编码信号肽的前导序列。前导序列可在编码本文所描述的肽或融合蛋白的一种或多种的序列的5'端。信号肽可以紧接给定的肽(或融合蛋白)的N-末端或可通过一个或多个(例如,2个、3个、4个、6个、8个、10个、15个或20个)氨基酸与所述给定蛋白相分离,条件是前导序列与编码肽或融合蛋白的核酸序列在框架中。信号肽,在分泌(除非信号肽指导跨膜蛋白的插入)之前通常从所述肽(或融合蛋白)裂解,在翻译过程中指导其所连接的肽(或融合蛋白)进入到宿主细胞内质网(ER)的腔中,且然后经由分泌囊泡分泌所述肽(或融合蛋白)到宿主细胞的环境中。有用的信号肽包括,例如,细胞因子或甚至因子的天然前导序列,KDEL(SEQ ID NO:23)或描述于,例如,描述于美国专利第5,827,516号中的任何信号序列,其公开内容以其整体通过引用并入。

[0282] 在一些实施方案中,肽编码序列(或融合蛋白编码序列)的5'端可包括非天然的ATG"起始序列"。即,例如,可将ATG序列添加到编码肽(或融合蛋白)的核酸以确保肽(或融合蛋白)正确的转录和翻译。虽然前导序列通常包括ATG起始序列,在其不包含ATG起始序列的实施方案中,可将ATG序列添加到编码前导序列的核酸的5'端。

[0283] 用于构建肽编码序列和表达载体的适宜的方法是本领域技术人员已知的,且描述于,例如,Sambrook等人,Molecular Cloning:A Laboratory Manual Second Edition vol.1,2 and 3.Cold Spring Harbor Laboratory Press:Cold Spring Harbor,New York,USA,Nov.1989,其全部内容以其整体通过引用并入本文。

[0284] 可利用多种方法将重组的载体导入到细胞中,所述方法可(至少部分地)取决于导入核酸的细胞的类型。例如,细菌细胞可利用诸如电穿孔或热休克的方法来转化。用于转染酵母细胞的方法包括,例如,原生质球技术或全细胞氯化锂酵母转化方法(参见,例如,美国专利第4,929,555号;Hinnen等人(1978)Proc.Nat.Acad.Sci.USA 75:1929;Ito等人(1983)J.Bacteriol.153:163;美国专利第4,879,231号;和Sreekrishna等人(1987)Gene 59:115,其全部内容以其整体通过引用并入本文)。动物细胞的转染可以以下为特征,例如,利用磷酸钙、电穿孔、热休克、脂质体或转染试剂诸如FUGENE®或LIPOFECTAMINE®将载体导入到细胞,或通过在溶液中将裸核酸载体与细胞相接触而将载体导入到细胞(参见,例如,Sambrook等人,同上)。

[0285] 可用于本文所描述的肽(或融合蛋白)的小型或大型产生的表达系统包括,但不限

于,利用重组噬菌体DNA、质粒DNA或粘粒DNA表达载体转化的微生物诸如细菌(例如,大肠杆菌(E.coli)和枯草芽孢杆菌(B.subtilis));利用重组酵母表达载体转化的真菌(例如,酵母(例如,酵母(Saccharomyces)和毕赤酵母(Pichia)));利用重组病毒表达载体(例如,杆状病毒(baculovirus))感染的昆虫细胞系统;利用重组病毒表达载体(例如,花椰菜花叶病毒(CaMV)和烟草花叶病毒(TMV))或利用重组质粒表达载体(例如,Ti质粒)感染的植物细胞系统;或含有包含来源于哺乳动物细胞(例如,金属硫蛋白启动子)或来自哺乳动物病毒(例如,腺病毒晚期启动子、CMV启动子、SV40启动子或牛痘病毒7.5K启动子)的基因组的启动子的重组表达构建体的哺乳动物细胞系统(例如,COS、CHO、BHK、293、VERO、HeLa、MDCK、WI38和NIH 3T3细胞)。还用作宿主细胞的是从利用哺乳动物中直接获得的原代细胞或次生细胞,所述哺乳动物利用质粒载体转染的或利用病毒载体(例如,病毒载体诸如疱疹病毒、逆转录病毒、牛痘病毒、减毒的牛痘病毒、金丝雀痘病毒、腺病毒和腺病毒想过病毒,等)感染。

[0286] 如以上所描述,在本文所描述的肽(或融合蛋白)的任何表达之后,可利用标准技术(参见,Sambrook等人,同上)将肽(或融合蛋白)从培养的细胞中分离,或从培养细胞的培养基中分离。分离蛋白的方法是本领域已知的方法,并包括,例如,液相层析(例如,HPLC)、亲和层析(例如,金属螯合或免疫亲和层析)、离子交换层析、疏水性相互作用层析、沉淀或差异性溶解。

[0287] 可通过标准化学方法诸如FMOC固相合成化学合成较小的肽(例如,具有少于200个(例如,少于175个、少于150个、少于125个、少于100个、少于90个、少于80个、少于70个或少于60个)氨基酸的肽)(参见实施例1)。

[0288] 本文所描述的肽(和融合蛋白)可以是分离的(但不是需要的)。术语“分离的”,当应用于本文所描述的肽(或融合蛋白)的任何时,指已经从其天然伴随的组分(例如,蛋白或其他天然存在的生物分子或有机分子)中分离或纯化的肽及其片段,(或用于组合物、大分子复合物)。理解的是重组分子(例如,重组肽)通常将是“分离的”。通常,当肽占制品中的相同类型的总分子的以重量计至少60%时,例如,样品中的相同类型的总分子的60%,肽(或片段或大分子复合物)是分离的。例如,当肽占制品或样品中的总蛋白的以重量计至少60%时,认为本文所描述的肽是分离的。在一些实施方案中,制品中的分子由制品中的相同类型的总分子的以重量计至少75%、至少90、或至少99%组成。

[0289] 相似地,肽编码序列、融合蛋白编码序列或含有本文所描述的所述序列的载体可以是分离的。当应用于本文所描述的肽编码序列、融合蛋白编码序列或载体的任何时,术语“分离的”指已从天然伴随其的组分(例如,核酸、蛋白或其他天然存在的生物分子或有机分子)中分离或纯化的肽编码序列、融合蛋白编码序列或载体、其片段。理解的是重组分子(例如,重组载体或肽编码序列或融合蛋白编码序列)通常将是“分离的”。通常,当占制品中的相同类型的总分子的以重量计至少60%时,例如,样品中的相同类型的总分子的60%,肽编码序列、融合蛋白编码序列或载体(或其片段)是分离的。例如,当占制品或样品中的总核酸的以重量计至少60%时,则认为本文所描述的肽编码序列或载体是分离的。在一些实施方案中,制品中的分子由制品中的相同类型的总分子的以重量计至少75%、至少90%或至少99%组成。

[0290] 在一些实施方案中,分离的肽、融合蛋白、肽编码序列、融合蛋白编码序列或载体可以是在适宜的条件下冷冻的、冻干的或固定的和贮存的,所述适宜条件允许分子保持活

性(例如,肽与MHC分子诸如MHC I类分子结合的能力,或载体支持细胞中的肽的表达的能力)。

[0291] 肽的另外的加工

[0292] 在本文所描述的肽(或融合蛋白)的任何的表达或合成之后,可对肽(或融合蛋白)进一步加工。另外的加工可包括对肽(或融合蛋白)的化学修饰或酶学修饰,或,在其中修饰的肽(或融合蛋白)的情况下,加工可包括现有的修饰的酶促改变或化学改变,或二者。肽的另外的加工可包括异源氨基酸序列的添加(共价连接或非共价连接),比如,但不限于,以上所描述的任何异源氨基酸序列。酶促处理可涉及在允许修饰肽的条件下将肽与例如,一种或多种蛋白酶、磷酸酶或激酶相接触。酶促处理可涉及将肽与能够使肽糖基化或修饰肽的糖基化的一种或更多种酶(例如,寡糖基转移酶或甘露糖苷酶)相接触。

[0293] 加工可包括例如,将可检测的标签添加到肽。例如,可用以下来可检测地标记肽:酶(例如,辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶)、荧光物质(例如,伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪基胺、荧光素、丹黄酰氯、别藻蓝蛋白(APC)或藻红蛋白)、发光物质(例如,镧系元素或其螯合物)、生物发光物质(例如,荧光素酶、荧光素或水母素),或放射性核素(例如,^{3}H、^{32}P、^{33}P、^{125}I或^{35}S)。

[0294] 加工还可涉及将肽(或融合蛋白)与聚合物(例如,聚(亚烷基)二醇部分诸如聚乙二醇部分)偶联。在一些实施方案中,可在肽上作为N端的位点处将聚合物与肽偶联。在一些实施方案中,肽可包含一个或多个内部氨基酸插入,其提供了可将聚合物与之缀合的内部聚合物缀合位点。

[0295] 药物组合物

[0296] 可将本文所描述的肽、融合蛋白和编码肽或融合蛋白的核酸包含到药物组合物中。所述组合物通常包括一种或多种肽(和/或编码肽的核酸)或药学上可接受的载体。如本文所用的,语言“药学上可接受的载体”包括与药学施用相容的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等离子剂和吸收延迟剂,和类似物。可将一种或多种肽配制为糖浆、酏剂、悬浮液、粉末、颗粒、片剂、胶囊、锭剂、药锭(troche)、水溶液、霜剂、软膏、洗剂、凝胶、乳液等。还可将补充活性化合物(例如,一种或多种化疗剂)包含到组合物中。优选地,组合物包含本文所描述的两种或多种(例如,2种、3种、4种、5种或6种)。组合物还可包括除本文所公开的一种肽之外的免疫原性肽,例如,来自WT1的肽或其衍生物,例如,如本文所描述的。其他免疫原性肽包括,但不限于,来自MUC1的免疫原性肽、来自gp100的免疫原性肽、来自TRP-2的免疫原性肽、来自MAG1的免疫原性肽、来自NY-ESO1的免疫原性肽、来自HER-2的免疫原性肽;和来自AIM2的免疫原性肽。

[0297] 通常将药物组合物配制为与其目的施用途径相容。施用途径的离子包括口服、直肠,和胃肠外,例如,静脉内、肌内、皮内、皮下、吸入、透皮或透膜。用于胃肠外施用的悬浮液的容易可包括以下的组分:灭菌稀释剂诸如注射用水、盐溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂诸如苯甲醇或尼泊金甲酯;抗氧化剂诸如抗坏血酸或重亚硫酸钠;螯合剂诸如乙二胺四乙酸;缓冲液诸如乙酸、柠檬酸或磷酸,和用于调节张力的剂诸如氯化钠或右旋糖。可利用酸或碱调节pH,比如氢氯酸或氢氧化钠。可将组合物封入由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0298] 适用于可注射用途的药物组合物包括用于无菌可注射溶液或分散体的临时制品

的无菌水溶液(其中为水溶的)或分散体和无菌粉末。对于静脉内施用,适宜的载体包括生理盐水、细菌抑制水、Cremophor EL™(BASF,Parsippany,N.J.)或磷酸缓冲液(PBS)。在所有情况下,药物组合物必须是无菌的和必须是达到易于注射(syringability)的程度的流体。它在制备和存储条件下必须稳定,且必须保持对抗微生物例如细菌和真菌的污染活动。载体可以是溶剂或含有以下的分散介质,例如,水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇和类似物)及其适宜的混合物。可通过使用诸如卵磷脂的包衣、在分散体的情况下维持所需的粒径和使用表面活性剂来维持合适的流动性。对微生物污染的预防可通过多种抗菌剂和抗真菌剂来实现,例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫汞撒和类似物。在许多情况下,需要的是在组合物中包括等渗剂,例如,糖、多元醇,比如,甘露醇、山梨糖醇、氯化钠。可注射的组合物的延长的吸收可通过在组合物中包括延长吸收的剂,例如,单硬脂酸铝和明胶。

[0299] 视需要,在过滤灭菌之后,可通过将需要的量的一种或多种肽(或编码肽的一种或多种核酸)与以上所列的一种成分或成分的组合一起包含到适宜的溶剂中来制备无菌的可注射溶液。通常,通过将肽(或融合蛋白或编码肽的核酸)包含如无菌载体中来制备,所述无菌载体包含碱性分散体介质和来自以上所列的那些的所需其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备的方法可包括真空干燥或冻干,其产生活性成分和来自先前无菌过滤的溶液的任何另外的需要的成分的粉末。

[0300] 口服组合物通常包括惰性稀释物或可食用的载体。用于口服治疗施用的目的,可将一种或多种肽(或融合蛋白)与赋形剂相结合,并用于片剂、药锭或胶囊,例如,明胶胶囊的形式。还可利用用作漱口水的流体载体来制备口服组合物。可将药学上相容的结合剂和/或佐剂物质作为组合物的部分包括在内。片剂、丸剂、胶囊、药锭和类似物可包含以下成分中的任何,或相似性质的化合物:粘合剂诸如微晶纤维素、黄耆胶或明胶;赋形剂诸如淀粉或乳糖,崩解剂诸如褐藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂诸如硬脂酸镁、或sterotes;助流剂诸如胶态二氧化硅;增甜剂诸如蔗糖或糖精;调味剂诸如胡椒薄荷、水杨酸甲酯或橙香精。

[0301] 粉末和片剂可包含从1%到95%(w/w)的单独的肽或两种或多种肽的混合物。在某些实施方案中,肽的范围可从约5%至70%(w/w)。适宜的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、云石、糖、半乳糖、胶质、糊精、淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可油、和类似物。术语“制品”意在包括利用封装作为载体的物质来配制肽(或核酸),其提供了胶囊,其中含或不含其他载体的肽被载体所包围,从而所述肽与所述载体结合。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉末、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适宜于口服施用的固体剂量形式。

[0302] 视需要,用于口服施用的水溶液可通过将活性成分溶于水中并添加适宜的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。用于口服施用的含水悬浮液可通过将细分的活性组分分散到含粘性物质的水中来制备,所述粘性物质诸如天然的或合成的橡胶、树脂、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他熟知的悬浮剂。

[0303] 为通过吸入来施用,可将肽以来自含适宜的推进物的加压容器或分配器或喷雾器的气溶胶喷雾的形式来递送,例如,气体诸如二氧化碳。

[0304] 系统施用还可通过透粘膜或透皮方式来进行。对于透膜施用或透皮施用,在制剂

中使用了对于待渗透的阻碍物适合的渗透剂。所述渗透剂通常是本领域中已知的,且包括,例如,用于透粘膜施用的去垢剂、胆汁盐和梭链孢酸衍生物。透粘膜施用可通过使用鼻喷雾或栓剂来实现。对于透皮施用,肽(或融合蛋白或核酸)可配制为本领域中通常已知的软膏、药膏、凝胶或乳膏。

[0305] 还可以将肽以用于直肠递送的栓剂(例如,含常规栓剂基质诸如可可油和其他甘油)或滞留灌肠剂的形式来制备。

[0306] 在一个实施方案中,可利用载体来制备肽(或融合蛋白或核酸),所述载体将保护肽(融合蛋白或核酸)避免从体内快速消失,比如受控的制剂,包括植入物和微囊化递送系统。可使用生物可降解、生物相容性聚合物,诸如乙烯、乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备所述制剂的方法对于本领域技术人员将是明显的。物质还可从商业上获自Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals,Inc。脂质体悬浮液(包括靶向,例如,含针对APC特异性抗原的单克隆抗体的APC的脂质体)可用作药学上可接受的载体。这些可跟进本领域中技术人员已知的方法来制备,例如,如美国专利第4,522,811号中所描述的。

[0307] 可能有利的是以剂量单位形式配制口服或胃肠外组合物以方便施用和剂量的均一。如本文所用的,剂量单位形式指适宜作为用于待治疗的受试者的单一剂量;每个单位含有经计算产生所需疗效的预定量的肽(或融合蛋白或核酸),所述肽与所需的药学载体相结合。剂量单位还可随附使用说明书。

[0308] 可将编码肽(或融合蛋白)的核酸分子插入到载体中并用作基因治疗载体(如以上所描述)。可将基因治疗载体通过例如静脉内注射、局部施用或立体定向注射递送至受试者(参见,例如,Chen,等人.(1994)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91:3054-3057)。基因治疗载体的药学制品可包括可接受的稀释剂中的基因治疗载体,或可包括其中埋入基因递送运载体的缓慢释放基质。可选地,其中完全基因递送载体可从重组细胞中完整的产生,例如,逆转录病毒载体,药学制品可包括产生基因递送系统的一种或多种细胞(参见“离体方法”下的内容)。

[0309] 基因递送运载体的另外的例子包括,但不限于,脂质体、生物相容性聚合物,包括天然聚合物和合成的聚合物;脂蛋白;多肽;多糖;脂多糖;人工病毒包膜;金属颗粒;细菌;病毒诸如杆状病毒、腺病毒和逆转录病毒;抗菌素;粘粒;质粒;真菌载体和通常用于本领域中的其他重组载体,已描述其用于在多种真核宿主和原核宿主中表达,和可用于基因治疗以及用于简单蛋白表达。

[0310] 病毒载体的例子包括逆转录载体、腺病毒载体、腺病毒相关病毒载体、α病毒载体和类似物。包含靶向部分诸如抗体或其片段的脂质体还可用于制备用于向受试者递送的核酸的药物组合物。

[0311] 本文所描述的任何药物组合物和下文所描述的用于施用的所描述一起可包括在容器、包装(pack)或分配器中。

[0312] MHC分子多聚体组合物和使用组合物的方法

[0313] 本公开内容还以包含以下的组合物为特征:(i)以上所描述的任何的肽的一种或多种,和(ii)主要组织相容性复合物(MHC)分子多聚体。多聚体包含两种或多种(例如,三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种或10种或更多种)完整的MHC分子或MHC分子的肽结合

区域。一种或多种肽可于MHC分子多聚体相结合(例如,共价的或非共价地与之结合)。

[0314] 多聚体的MHC分子可以是I类MHC分子(例如,HLA-A分子诸如HLA-A2或HLA-A24分子)或MHC II类分子。MHC分子可以是哺乳动物(例如,啮齿类、非人灵长类、人或本文所描述的任何其他哺乳动物)MHC分子。

[0315] 多聚体中的两种或多种MHC分子(或MHC分子的肽结合区域)可来自相同的MHC分子或来自不同MHC分子。例如,MHC分子多聚体可包含五个MHC分子,其中的三个是相同的MHC分子,和其中的两个与前三个不同。在另一例子中,多聚体的每个MHC分子是不同的。MHC分子的至少一个可与肽的至少一个结合。

[0316] 在一些实施方案中,以上的组合物可包含本文所描述的任何肽的至少两个(例如,两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、10个、11个或15个或更多个)。组合物还可包括除本文所公开的一个之外的免疫原性肽,例如,来自WT1的肽或其衍生物。其他免疫原性肽包括,但不限于,来自MUC1的免疫原性肽、来自gp100的免疫原性肽、来自TRP-2的免疫原性肽、来自MAG1的免疫原性肽、来自NY-ESO1的免疫原性肽、来自HER-2的免疫原性肽;和来自AIM2的免疫原性肽。

[0317] 组合物还可与可检测的标签相结合。例如,多聚体的MHC分子的一种或多种可共价地或非共价地结合于可检测的标签。适宜的可检测的标签(例如,酶、荧光物质、发光物质、生物发光物质或放射性核素)以及用于将可检测的标签与肽或以上所描述的MHC分子连接的方法。

[0318] MHC多聚体组合物可利用以上所描述的肽来生成,如下:在对应的HLA重链和β_2-微球蛋白的存在下将与HLA分子相结合的肽再折叠,以生成三分子复合物。然后将复合物在重链的羧基末端处进行生物素化,位点为先前经基因工程化引入到重链中的位点。然后通过添加链霉亲和素来诱导多聚体形成。

[0319] 因为T细胞受体能够在多种其他肽-MHC复合物中识别特异性的肽-MHC复合物,本文所描述的MHC多聚体组合物可用于,例如,检测不相关的T细胞(参见以下)群中的抗原特异性T细胞。对于所述测定,多聚体通常将为可检测地标记的(参见以上)。

[0320] 例如,多聚体的MHC分子/肽复合物可用于在暴露于免疫原之后关于抗原特异性CTL评估外周血单核细胞的测定。MHC多聚体复合物可用于直接观察抗原特异性CTL(参见,例如,Ogg等人,Science 279:2103-2106,1998;and Altman et al.,Science 174:94-96,1996)并在外周血单核细胞的样品中确定抗原特异性CTL群的频率。在一个例子中,用于使MHC多聚体多聚化的可检测标记的链霉亲和素可用于标记与多聚体的MHC分子/肽复合物结合的T细胞。为此,将利用多聚体处理的细胞暴露于,例如标签(例如,与生物素缀合的荧光团)。然后可容易地将细胞分离或进行检测,例如,利用流式细胞仪。

[0321] 应用

[0322] 本文所描述的肽、融合蛋白(及其药物组合物)、含有组合物的MHC多聚体、试剂盒和制品可用于多种方法中。例如,本文所描述的肽可用于:(i)在受试者中诱导免疫应答(例如,罹患癌症的受试者);(ii)激活培养(例如,中央记忆T细胞和/或效应记忆T细胞)中的T细胞;和/或(iii)治疗或甚至预防癌症。癌症包括,例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、血细胞癌,例如,浆细胞癌诸如多发性骨髓瘤和白细胞诸如AML或CML。本文所描述的肽可用于治疗癌前病症诸如郁积型多发性骨髓瘤。如上所述,包

含组合物的MHC多聚体可用于,例如,检测不相关的T细胞群中的抗原特异性T细胞。

[0323] 虽然肽(或其药物组合物)、含有组合物的MHC多聚体、试剂盒或制品并不意在限于本文所描述的任何特定的实施方案,以下提供了其中可使用这些试剂的示例性的方法。

[0324] 用于诱导免疫应答的方法

[0325] 本公开内容的特征为用于在受试者中诱导免疫应答的多种方法。用于在受试者中诱导免疫应答的方法可包括以下的步骤:向受试者施用一种或多种本文所描述的任何的肽或本文所描述的任何药物组合物。免疫应答可以是$CD8^+$T细胞、$CD4^+$T细胞、细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、T_H1应答、T_H2应答或两种类型应答的组合。

[0326] 以上任何方法还可包括,例如,用于在受试者中治疗或预防(防御)癌症(例如,浆细胞疾患诸如多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症或任何其他表达XBP1、CD138或CS1的癌症)的方法。当本文所用的术语"预防"与用于给定的病症的给定的治疗相关时,它们意为,所治疗的受试者根本不会发生临床上可观察到的水平的病症(例如,受试者不会表现出一种或多种病症的症状,或在癌症的情况下,受试者不会发生可检测水平的癌症)。

[0327] 如本文所用的,术语"治疗/处理"罹患疾患(例如,癌症)的受试者,关于给定疾患的给定治疗而使用,其中所述疾患的至少一种症状被治愈、痊愈、减轻、减缓、改变、矫正、改良或改善。治疗包括施用有效减轻、减缓、改变、矫正、改良、改善或影响疾患或疾患的症状的一定量的组合物。治疗可在受试者中抑制疾患的症状的变坏或恶化,或与不存在其的治疗相比可导致病症发展得更缓慢和/或发展至更低的程度(例如,受试者中更少的症状或更低数目的癌细胞)。例如,若在病症过程中给予治疗,例如,在预期产生病症(晚期癌症)的既定表征的癌症的早期诊断过程中(例如,来自受试者的样品中的少量癌细胞的检测)中给予治疗,并导致受试者经历比所预期的更少的和/或更轻微的病症的症状,将认为治疗已经"治疗了"所述病症。当受试者仅表现出癌症的轻微的明显症状时,治疗可"治疗"癌症(例如,浆细胞疾患诸如多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症)。

[0328] 在一个实施方案中,癌症是本文所描述的癌症。例如,癌症可以是膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色细胞癌))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性骨髓性白血病)、神经和神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),和头和颈癌(例如,鼻咽癌)。

[0329] 通常,可将递送至受试者的肽悬浮于药学上可接受的载体(例如,生理盐水)和口服施用、直肠施用或胃肠外施用,例如,静脉内注射、皮下注射、肌内注射、鞘内注射、腹膜内注射、直肠内注射、阴道内注射、鼻内注射、胃内注射、气管内注射或肺内注射。

[0330] 施用可通过周期性注射药物组合物的丸剂来进行,或通过来自外部储库(reservoir)(例如,IV包)或内部储库(例如,生物可蚀性植入物、生物人工气管或植入的试剂产生细胞的群体)的静脉内或腹膜内施用而是不间断的或是连续的。参见,例如,美国专

利第4,407,957号、第5,798,113号和第5,800,828号,每个以其整体通过引用并入本文。

[0331] 通常,所需的肽或核酸的剂量取决于施用途径的选择;制剂的性质;受试者的疾病的性质或严重度;受试者的免疫状态;受试者的大小、重量、表面积、年龄和性别;正施用的其他药物;和主治医师的判断。

[0332] 用于诱导免疫应答的肽的适宜的剂量范围在每kg受试者0.000001mg至10mg的试剂或抗原性/免疫原性组合物。所需的剂量的宽泛的变化根据不同的试剂盒不同的施用途径的差异效率来预期。例如,鼻施用或直肠施用可能需要比通过静脉内注射的施用更高的剂量。如本领域中熟知,利用用于优化的标准经验程序可调节这些剂量水平中的差异。施用可以是单个的或多个的(例如,2倍、3倍、4倍、6倍、8倍、10倍、20倍、50倍、100倍、150倍或更高倍)。例如,可将肽作为初始免疫来施用,且从而接着施用一次或多次作为加强施用。

[0333] 为了优化疗效(例如,一种或多种肽或编码所述肽的核酸在受试者中诱导免疫应答的效力),可以不同的给药方案首次施用包含肽或核酸的组合物。单位剂量和方案取决于包括以下的因子:例如,哺乳动物的物种、其免疫状态、哺乳动物的体重。

[0334] 施用药物组合物(例如,本文所描述的药物组合物)的频率在技术人员和医疗实践者(例如,医生或护士)的临床判断掌握中。通常,通过可建立最佳施用参数的临床试验建立施用方案。然而,实践者可根据受试者的年龄、健康、体重、性别和医学状态改变所述施用方案。

[0335] 在一些实施方案中,可将药物组合物至少两次(例如,三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次、11次、12次、15次或20次或更多次)施用给受试者。例如,可将药物组合物每月一次施用给受试者,持续三个月;每周一次持续一个月;每隔一周,一年一次,持续三年,一年一次,持续五年;每隔五年一次;每隔十年一次;或每个三年一次,持续一生。

[0336] 在一些实施方案,可将试剂与免疫调节剂一起施用诸如Toll受体配体或佐剂(参见以下)。

[0337] 如本文所定义的,肽或编码肽的核酸的“治疗有效量”是能够在受治疗的受试者中产生免疫应答的肽或核酸的量。肽(即,有效剂量)的治疗有效量包括每千克受试者或样品重量毫克、微克、纳克或皮克量的试剂(例如,约每千克1纳克至约每千克500微克、约每千克1微克至约每千克500毫克、约每千克100微克至约每千克5毫克,或约每千克1毫克至约每千克50微克)。治疗有效量的核酸还包括每千克受试者或样品重量微克、纳克或皮克量的试剂(例如,约每千克1纳克至约每千克500微克、约每千克约1微克至约每千克500微克、约每千克100微克至约每千克约500微克或约每千克1微克至约每千克50微克)。

[0338] 如本文所定义的,肽或编码肽的核酸的“预防有效量”是能够在受治疗的受试者中针对癌细胞(例如,乳腺癌细胞、结肠癌细胞、胰腺癌细胞、前列腺癌细胞、多发性骨髓瘤细胞或Waldenstrom巨球蛋白血症)产生免疫应答的肽或核酸的量,所述免疫应答能够在受试者中预防癌症的发展,或能够实质上降低受试者发生或继续发生癌症的机会(参见以上)。预防有效量的肽(即,有效剂量)包括每千克受试者或样品重量毫克、微克、纳克或皮克量的试剂(例如,约每千克1纳克至约每千克500微克、约每千克1微克至约每千克500毫克、约每千克100微克至约每千克5毫克,或约每千克1毫克至约每千克50微克)。核酸的预防有效量还包括每千克受试者或样品重量微克、纳克或皮克量的试剂(例如,约每千克1纳克至约每千克500微克、约每千克1微克至约每千克500毫克、约每千克100微克至约每千克5毫克,或

约每千克1毫克至约每千克50微克)。

[0339] 受试者可以是能够对于抗原免疫应答的任何动物,比如,但不限于,哺乳动物,例如,人(例如,人类患者)或非人灵长类(例如,黑猩猩、狒狒或猴子)、小鼠、大鼠、兔、豚鼠、沙鼠、仓鼠、马、家畜类型(例如,牛、猪、绵羊或山羊)、狗、猫或鲸鱼。受试者可以是罹患癌症、怀疑罹患癌症或处于发生癌症的风险中的,所述癌症比如多发性骨髓瘤、Waldenstrom巨球蛋白血症,或表达XBP1、CD138或CS-1的任何类型的癌症(例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、白血病,例如,AML或CML)。受试者可以是处于癌症的消退的一种,所述癌症例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病,例如,AML或CML、多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症。

[0340] 方法还可包括以下的步骤:在向受试者施用一种或多种肽(或核酸),确定所述受试者的癌症(例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病或浆细胞疾患诸如多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症)的一种或多种癌细胞表达XBP1、CD138或CS-1。这些蛋白的表达包括mRNA和蛋白表达。用于在细胞中检测蛋白和mRNA表达的方法是本领域中已知的,且包括,例如,用于检测蛋白的酶联免疫吸附测定(ELISA)、Western印迹技术或免疫组织化学技术和用于检测mRNA的逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)或northern印迹技术。(参见,Sambrook等人,同上)。

[0341] 可将肽或组合物与其他已知的疗法一起使用。如本文所用的,“组合”施用意为在受试者罹患疾患的过程中,将两种(或更多种)不同的治疗递送给受试者,例如,在诊断受试者罹患疾患之后和在治愈或消除疾患之前或由于其他原因停止治疗递送两种或更多种治疗。在一些实施方案,当开始递送第二种疗法时,仍发生一种疗法的递送,从而存在施用重叠。这有时称作“同时(simultaneous)”或“同时(concurrent)递送”。在另外的实施方案中,一种疗法的递送在另一种疗法的递送开始之前终结。在任一情况中的一些实施方案中,由于组合施用疗法更有效。例如,第二疗法是更有效的,例如,与在无第一疗法的情况下施用第二疗法时将观察到的相比,利用更少的第二疗法观察到相等的效应,或第二疗法减少症状至更大的程度。在一些实施方案中,递送是这样的:与利用递送一种疗法而无另外的疗法所观察到的相比较,症状或与疾患相关的其他参数的减少更高。两种疗法的作用可以是部分加成的、全部加成的或多于加成的。递送可以是这样的:当递送第二疗法时,所述递送的第一疗法的作用仍是可检测的。

[0342] 另外的疗法可以是,例如,外科手术、一种或多种化疗剂、一种或多种形式的电离辐射,和/或一种或多种免疫调节剂。

[0343] 一种或多种形式的电离辐射可以是γ-照射、X-照射或β-照射。

[0344] 示例性的化疗剂的种类包括,例如,以下所述:

[0345] 烷化剂(包括,但不限于,氮芥、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸盐、亚硝基脲和三嗪):氮芥(Aminouracil Mustard®、Chlorethaminacil®、Demethyldopan®、Desmethyldopan®、Haemanthamine®、Nordopan®、Uracil nitrogenmustard®、Uracillost®、Uracilmostaza®、Uramustin®、Uramustine®)、氮芥(chlormethine)(Mustargen®)、环磷酰胺(Cytoxan®、Neosar®、Clafen®、Endoxan®、Procytox®、Revimmune™)、异环磷酰胺(Mitoxana®)、美法仑(Alkeran®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、溴丙哌嗪(pipobroman)(Amedel®、Vercyte®)、三胺嗪(Hemel®、Hexalen®、Hexastat®)、三乙烯硫代磷胺、替莫唑胺(Temodar®)、噻替派(Thioplex®)、白消安(Busilvex®、Myleran®)、卡氮芥

(BiCNU®)、.环己亚硝脲(CeeNU®)、链脲佐菌素(Zanosar®)和氮烯唑胺(DTIC-Dome®)。

[0346] 抗EGFR抗体(例如,西妥昔单抗(Erbitux®)和帕尼单抗(Vectibix®)。

[0347] 抗HER-2抗体(例如,曲妥单抗(Herceptin®)。

[0348] 抗代谢物(包括,但不限于,叶酸拮抗剂(本文还称作抗叶酸剂)、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂:氨甲喋呤(Rheumatrex®、Trexall®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®、Fluoroplex®)、氟尿苷(FUDF®)、阿糖胞苷(Cytosar-U®、Tarabine PFS)、6-巯基嘌呤(Puri-Nethol®))、6-巯鸟嘌呤(巯代鸟嘌呤Tabloid®)、磷酸氟达拉滨(Fludara®)、喷司他丁(pentostatin)(Nipent®)、培美曲塞(pemetrexed)(Alimta®)、雷替曲塞(raltitrexed)(Tomudex®)、克拉屈滨(cladribine)(Leustatin®)、氯法拉滨(clofarabine)(Clofarex®、Clolar®)、巯基嘌呤(mercaptopurine)(Puri-Nethol®)、卡培他滨(capecitabine)(Xeloda®)、奈拉滨(nelarabine)(Arranon®)、阿扎胞苷(azacitidine)(Vidaza®)和吉西他滨(gemcitabine)(Gemzar®)。优选的抗代谢物包括,例如,5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®、Fluoroplex®)、氟尿苷(FUDF®)、卡培他滨(Xeloda®)、培美曲塞(Alimta®)、雷替曲塞(Tomudex®)和吉西他滨(Gemzar®)。

[0349] 长春花生物碱:长春碱(Velban®、Velsar®)、长春新碱(Vincasar®、Oncovin®)、长春地辛(Eldisine®)、长春瑞滨(Navelbine®)。

[0350] 基于铂的剂:卡铂(Paraplat®、Paraplatin®)、顺铂(Platinol®)、奥沙利铂(Eloxatin®)。

[0351] 蒽环类:道诺霉素(Cerubidine®、Rubidomycin®)、多柔比星(Adriamycin®)、表柔比星(Ellence®)、伊达比星(Idamycin®)、.米托蒽醌(Novantrone®)、戊柔比星(Valstar®)。优选的蒽环类包括道诺霉素(Cerubidine®、Rubidomycin®)和多柔比星(Adriamycin®)。

[0352] 拓扑异构酶抑制剂:托泊替康(Hycamtin®)、伊立替康(Camptosar®)、依托泊苷(Toposar®、VePesid®)、替尼泊苷(Vumon®)、lamellarin D、SN-38、喜树碱。

[0353] 紫杉醇类:paclitaxel(Taxol®)、多西他赛(Taxotere®)、拉洛他赛(larotaxel)、卡巴他赛(cabazitaxel)。

[0354] 埃博霉素:伊沙匹隆(ixabepilone)、埃博霉素B、埃博霉素D、BMS310705、dehydelone、ZK-Epothilone(ZK-EPO)。

[0355] 聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂:(例如,BSI 201,Olaparib(AZD-2281)、ABT-888、AG014699、CEP 9722、MK 4827、KU-0059436(AZD2281)、LT-673、3-氨基苯甲酰胺)。

[0356] 抗生素:放线菌素(Cosmegen®)、博来霉素(Blenoxane®)、羟基脲(Droxia®、Hydrea®)、丝裂霉素(Mitozytrex®、Mutamycin®)。

[0357] 免疫调节剂:来那度胺(Revlimid®)、沙利度胺(Thalomid®)。

[0358] 免疫细胞抗体:阿仑单抗(alemtuzamab)(Campath®)、吉姆单抗(gemtuzumab)(Myelotarg®)、美罗华(rituximab)(Rituxan®)、托西莫单抗(Bexxar®)。

[0359] 干扰素(例如,IFN-α(Alferon®、Roferon-A®、Intron®-A)或IFN-γ(Actimmune®))。

[0360] 白细胞介素:IL-1、IL-2(Proleukin®)、IL-24、IL-6(Sigosix®)、IL-12.

[0361] HSP90抑制剂(例如,格尔德霉素(geldanamycin)或任何衍生物)。在某些实施方案中,HSP90抑制剂选自格尔德霉素、17-烷氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素("17-AAG")或17-(2-二甲基氨基乙基)氨基-17-脱甲氧格尔德霉素("17-DMAG")。

[0362] 血管生成抑制剂,其包括,但不限于A6(Angstrom Pharmacueticals)、ABT-510

(Abbott Laboratories)、ABT-627(Atrasentan)(Abbott Laboratories/Xinlay)、ABT-869(Abbott Laboratories)、Actimid(CC4047、Pomalidomide)(Celgene Corporation)、AdGVPEDF.11D(GenVec)、ADH-1(Exherin)(Adherex Technologies)、AEE788(Novartis)、AG-013736(Axitinib)(Pfizer)、AG3340(Prinomastat)(Agouron Pharmaceuticals)、AGX1053(AngioGenex)、AGX51(AngioGenex)、ALN-VSP(ALN-VSP 02)(Alnylam Pharmaceuticals)、AMG 386(Amgen)、AMG706(Amgen)、Apatinib(YN968D1)(Jiangsu Hengrui Medicine)、AP23573(Ridaforolimus/MK8669)(Ariad Pharmaceuticals)、AQ4N(Novavea)、ARQ 197(ArQule)、ASA404(Novartis/Antisoma)、Atiprimod(Callisto Pharmaceuticals)、ATN-161(Attenuon)、AV-412(Aveo Pharmaceuticals)、AV-951(Aveo Pharmaceuticals)、Avastin(Bevacizumab)(Genentech)、AZD2171(Cediranib/Recentin)(AstraZeneca)、BAY 57-9352(Telatinib)(Bayer)、BEZ235(Novartis)、BIBF1120(Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals)、BIBW 2992(Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals)、BMS-275291(Bristol-Myers Squibb)、BMS-582664(Brivanib)(Bristol-Myers Squibb)、BMS-690514(Bristol-Myers Squibb)、Calcitriol、CCI-779(Torisel)(Wyeth)、CDP-791(ImClone Systems)、Ceflatonin(Homoharringtonine/HHT)(ChemGenex Therapeutics)、Celebrex(Celecoxib)(Pfizer)、CEP-7055(Cephalon/Sanofi)、CHIR-265(Chiron Corporation)、NGR-TNF、COL-3(Metastat)(Collagenex Pharaceuticals)、Combretastatin(Oxigene)、CP-751,871(Figitumumab)(Pfizer)、CP-547,632(Pfizer)、CS-7017(Daiichi Sankyo Pharma)、CT-322(Angiocept)(Adnexus)、Curcumin、Dalteparin(Fragmin)(Pfizer)、Disulfiram(Antabuse)、E7820(Eisai Limited)、E7080(Eisai Limited)、EMD 121974(Cilengitide)(EMD Pharmaceuticals)、ENMD-1198(EntreMed)、ENMD-2076(EntreMed)、Endostar(Simcere)、Erbitux(ImClone/Bristol-Myers Squibb)、EZN-2208(Enzon Pharmaceuticals)、EZN-2968(Enzon Pharmaceuticals)、GC1008(Genzyme)、Genistein、GSK1363089(Foretinib)(GlaxoSmithKline)、GW786034(Pazopanib)(GlaxoSmithKline)、GT-111(Vascular Biogenics Ltd.)、IMC--1121B(Ramucirumab)(ImClone Systems)、IMC-18F1(ImClone Systems)、IMC-3G3(ImClone LLC)、INCB007839(Incyte Corporation)、INGN 241(Introgen Therapeutics)、Iressa(ZD1839/Gefitinib)、LBH589(Faridak/Panobinostst)(Novartis)、Lucentis(Ranibizumab)(Genentech/Novartis)、LY317615(Enzastaurin)(Eli Lilly和Company)、Macugen(Pegaptanib)(Pfizer)、MEDI522(Abegrin)(MedImmune)、MLN518(Tandutinib)(Millennium)、Neovastat(AE941/Benefin)(Aeterna Zentaris)、Nexavar(Bayer/Onyx)、NM-3(Genzyme Corporation)、Noscapine(Cougar Biotechnology)、NPI-2358(Nereus Pharmaceuticals)、OSI-930(OSI)、Palomid 529(Paloma Pharmaceuticals、Inc.)、Panzem Capsules(2ME2)(EntreMed)、Panzem NCD(2ME2)(EntreMed)、PF-02341066(Pfizer)、PF-04554878(Pfizer)、PI-88(Progen Industries/Medigen Biotechnology)、PKC412(Novartis)、Polyphenon E(Green Tea Extract)(Polypheno E International、Inc)、PPI-2458(Praecis Pharmaceuticals)、PTC299(PTC Therapeutics)、PTK787(Vatalanib)(Novartis)、PXD101(Belinostat)(CuraGen Corporation)、RAD001(Everolimus)(Novartis)、RAF265(Novartis)、

Regorafenib(BAY73-4506)(Bayer)、Revlimid(Celgene)、Retaane(Alcon Research)、SN38(Liposomal)(Neopharm)、SNS-032(BMS-387032)(Sunesis)、SOM230(Pasireotide)(Novartis)、Squalamine(Genaera)、Suramin、Sutent(Pfizer)、Tarceva(Genentech)、TB-403(Thrombogenics)、Tempostatin(Collard Biopharmaceuticals)、Tetrathiomolybdate(Sigma-Aldrich)、TG100801(TargeGen)、Thalidomide(Celgene Corporation)、Tinzaparin Sodium、TKI258(Novartis)、TRC093(Tracon Pharmaceuticals Inc.)、VEGF Trap(Aflibercept)(Regeneron Pharmaceuticals)、VEGF Trap-Eye(Regeneron Pharmaceuticals)、Veglin(VasGene Therapeutics)、Bortezomib(Millennium)、XL184(Exelixis)、XL647(Exelixis)、XL784(Exelixis)、XL820(Exelixis)、XL999(Exelixis)、ZD6474(AstraZeneca)、Vorinostat(Merck)和ZSTK474。

[0363] 抗雄激素,其包括,但不限于尼鲁米特(Nilandron®)和比卡鲁胺(Caxodex®)。

[0364] 抗雌激素,其包括,但不限于他莫西芬(Nolvadex®)、托瑞米芬(Fareston®)、来曲唑(Femara®)、睾内脂(Teslac®)、阿纳托唑(anastrozole)(Arimidex®)、比卡鲁胺(Casodex®)、依西美坦(exemestane)(Aromasin®)、氟他胺(Eulexin®)、氟维司群(fulvestrant)(Faslodex®)、雷洛昔芬(raloxifene)(Evista®、Keoxifene®)和盐酸雷洛昔芬。

[0365] 抗高血钙剂,包括但不限于,硝酸镓(III)水合物(Ganite®)和帕米膦酸二钠(Aredia®)。

[0366] 凋亡诱导剂,包括但不限于,乙醇、2-[[3-(2,3-二氯苯氧基)丙基]氨基-(9Cl)、藤黄酸(gambogic acid)、葸贝素(embelin)和三氧化二砷(Trisenox®)。

[0367] 极光(Aurora)激酶抑制剂,包括但不限于,binucleine 2。

[0368] Bruton酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于土曲霉酸。

[0369] 钙调磷酸酶抑制剂,包括但不限于,氯氰菊酯、溴氰菊酯、氰戊菊酯和酪氨酸磷酸化抑制剂8。

[0370] CaM激酶II抑制剂,包括但不限于,5-异喹啉磺酸、4-[{2S)-2-[(5-异喹啉基磺酰)甲氨基]-3-氧-3-{4-苯基-1-哌嗪基)丙基]苯酯和苯磺酰胺。

[0371] CD45酪氨酸磷酸酶抑制剂,包括但不限于膦酸。

[0372] CDC25磷酸酶抑制剂,包括但不限于,1,4-萘二酮、2,3-双[(2-羟乙基)硫代]-(9Cl)。

[0373] CHK激酶抑制剂,包括但不限于debromohymenialdisine。

[0374] 环氧合酶抑制剂,包括但不限于1H-吲哚-3-乙酰胺、1-(4-氯苯甲酰)-5-甲氧基-2-甲基-N-(2-苯乙基)-(9Cl)、5-烷基取代的2-芳基氨基苯乙酸及其衍生物(例如,塞来考昔(celecoxib)(Celebrex®)、罗非考昔(rofecoxib)(Vioxx®)、艾托考昔(etoricoxib)(Arcoxia®)、罗美昔布(lumiracoxib)(Prexige®)、伐地考昔(valdecoxib)(Bextra®)或5-烷基-2-芳基氨基苯乙酸)。

[0375] cRAF激酶抑制剂,包括但不限于3-(3,5-二溴-4-羟基苯亚甲基)-5-碘-1,3-二羟吲哚-2-酮和苯甲酰胺、3-(二甲氨基)-N-[3-[(4-羟基苯甲酰基)氨基]-4-甲苯基]-(9Cl)。

[0376] 细胞周期蛋白依赖的抑制剂,包括但不限于奥罗莫星(olomoucine)及其衍生物、purvalanol B、roascovitine(Seliciclib®)、靛红、kenpaullone、purvalanol A和靛红-3'-肟。

[0377] 半胱氨酸蛋白酶抑制剂,包括但不限于4-吗啉羧胺、N-[(1S)-3-氟-2-氧-1-(2-苯

乙基)丙基]氨基]-2-氧-1-(苯甲基)乙基]-(9Cl)。

[0378] DNA嵌入剂,包括但不限于光神霉素(Mithracin®)和达托霉素(Cubicin®)。

[0379] DNA链断裂剂,包括但不限于博来霉素(Blenoxane®)。

[0380] E3连接酶抑制剂,包括但不限于N-((3,3,3-三氟-2-三氟甲基)丙酰基)磺胺。

[0381] EGF通路抑制剂,包括但不限于,酪氨酸磷酸化抑制剂46、EKB-569、厄洛替尼(erlotinib)(Tarceva®)、吉非替尼(gefitinib)(Iressa®)、拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb®)和以下中一般性地和具体性地公开的那些化合物:WO 97/02266、EP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0 520 722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、US 5,747,498、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983和WO 96/33980。

[0382] 法呢酰基转移酶抑制剂,包括但不限于A-羟基法呢酰基膦酸、丁酸、2-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2R)-2-氨基-3-巯丙基]氨基]-3-甲苯基]氧]-1-氧代-3-苯丙基]氨基]-4-(甲磺酰基)-1-甲基乙基酯(2S)-(9Cl)和手霉素A(manumycin A)。

[0383] Flk-1激酶抑制剂,包括但不限于2-丙烯酰胺、2-氰基-3-[4-羟基-3,5-双(1-甲基乙基)苯基]-N-(3-苯丙基)-(2E)-(9Cl)。

[0384] 糖原合酶激酶-3(GSK3)抑制剂,包括但不限于,靛红-3'-肟。

[0385] 热休克蛋白90(Hsp90)伴侣蛋白调节剂,包括但不限于AUY922、STA-9090、ATI13387、MCP-3100、IPI-504、IPI-493、SNX-5422、Debio0932、HSP990、DS-2248、PU-H71、17-DMAG(Alvespimycin)和XL888。

[0386] 组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,包括但不限于羟肟酸(SAHA)、[4-(2-氨基-苯羰基)-苄基]-氨基甲酸嘧啶-3-基甲基酯及其衍生物,丁酸、pyroxamide、trichostatin A、oxamflatin、apicidin、缩酚酸肽、depudecin、trapoxin和WO 02/22577中公开的化合物。

[0387] I-kappa B-alpha激酶抑制剂(IKK),包括但不限于2-丙烯腈、3-[(4-甲苯基)磺酰基]-(2E)-(9Cl)。

[0388] 咪唑四嗪酮类,包括但不限于替莫唑胺(Methazolastone®、Temodar®及其衍生物(例如,如US 5,260,291中一般地和具体地公开的)和米托唑胺。

[0389] 胰岛素样生长因子途径抑制剂,比如IGF抑制剂或IGF受体(IGFR1或IGFR2)抑制剂,包括但不限于,小分子抑制剂,例如,OSI-906;抗-IGF抗体或抗-IGFR抗体,例如,AVE-1642、MK-0646、IMC-A12(cixutumab)、R1507、CP-751,871(Figitumumab)。

[0390] 胰岛素酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于羟基-2-萘甲基膦酸。

[0391] c-Jun-N-末端激酶(JNK)抑制剂,包括但不限于吡唑蒽酮和表儿茶素酸酯。

[0392] 分裂素-激活的蛋白酶激酶(MAP)抑制剂,包括但不限于苯磺酰胺、N-[2-[[[3-(4-氯苯基)-2-丙烯基]甲基]氨基]甲基]苯基]-N-(2-羟乙基)-4-甲氧基-(9Cl)。

[0393] MDM2抑制剂,包括但不限于反式-4-碘代-4'-硼基-查耳酮。

[0394] MEK抑制剂,包括但不限于丁二腈、双[氨基[2-氨基苯基)硫代]亚甲基]-(9Cl)。

[0395] MMP抑制剂,包括但不限于放线酰胺素、表儿茶素酸酯、胶原肽模拟物和非肽模拟物抑制剂、四环素衍生物马马司他(marimastat)(Marimastat®)、普啉司他(prinomastat)、incyclinide(Metastat®)、鲨鱼软骨提取物AE-941(Neovastat®)、坦诺司他(Tanomastat)、TAA211、MMI270B或AAJ996。

[0396] mTor抑制剂,包括但不限于雷帕霉素(Rapamune®)及其类似物和衍生物,AP23573

(也称作ridaforolimus、deforolimus或MK-8669)、CCI-779(也称作坦西莫司(temsirolimus))(Torisel®)和SDZ-RAD。

[0397] NGFR酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于酪氨酸磷酸化抑制剂AG 879。

[0398] p38 MAP激酶抑制剂,包括但不限于苯酚、4-[4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)-1H-咪唑-2-基]-(9Cl)和苯酰胺、3-(二甲氨基)-N-[3-[(4-羟基苯甲酰基)氨基]-4-甲苯基]-(9Cl)。

[0399] p56酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于虎刺醛和酪氨酸磷酸化抑制剂46。

[0400] PDGF通路抑制剂,包括但不限于酪氨酸磷酸化抑制剂AG 1296、酪氨酸磷酸化抑制剂9、1,3-丁二烯-1,1,3-三碳腈、2-氨基-4-(1H-吲哚-5-基)-(9Cl)、伊马替尼(imatinib)(Gleevec®)和吉非替尼(gefitinib)(Iressa®)和欧洲专利第0 564 409号和PCT公布第WO 99/03854号中所一般和具体公开的那些化合物。

[0401] 磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂,包括但不限于,渥曼青霉素和二水槲皮素。

[0402] 磷酸酶抑制剂,包括但不限于,斑蝥酸、斑蝥素和、L-亮氨酰胺。

[0403] PKC抑制剂,包括但不限于1-H-吡咯-2,5-二酮、3-[1-[3-(二甲氨基)丙基]-1H-吲哚-3-基]-4-(1H-吲哚-3-基)-(9Cl)、双吲哚马来酰亚胺IX、鞘氨醇、十字孢碱和金丝桃素。

[0404] PKCδ激酶抑制剂,包括但不限于,楸毒素。聚胺合成抑制剂,包括但不限于DMFO。

[0405] 蛋白酶体抑制剂,包括但不限于阿克拉霉素A、胶毒素和硼替佐米(bortezomib)(Velcade®)。

[0406] 蛋白磷酸酶抑制剂,包括但不限于,斑蝥酸、斑蝥素L-对-溴四咪唑草酸盐、2(5H)-呋喃酮、4-羟基-5-(羟甲基)-3-(1-氧代十六烷基)-(5R)-(9Cl)和苄基膦酸。

[0407] 蛋白酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于酪氨酸磷酸化抑制剂Ag 216、酪氨酸磷酸化抑制剂Ag1288、酪氨酸磷酸化抑制剂Ag 1295、格尔德霉素、染料木黄酮(genistein)和7H-吡咯[2,3-d]嘧啶衍生物。

[0408] PTP1B抑制剂,包括但不限于L-亮氨酰胺。

[0409] SRC家族酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于PP1和PP2。

[0410] Syk酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于白皮杉醇。

[0411] Janus(JAK-2和/或JAK-3)酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于酪氨酸磷酸化抑制剂AG 490和2-萘基乙烯基酮。

[0412] 类维生素A类,包括但不限于,异维甲酸(Accutane®、Amnesteem®、Cistane®、Claravis®、Sotret®)和维甲酸(Aberel®、Aknoten®、Avita®、Renova®、Retin-A®、Retin-A MICRO®、Vesanoid®)。RNA聚合酶II延伸抑制剂,包括但不限于5,6-二氯-1-β-D-呋喃核糖基苯并咪唑。

[0413] 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,包括但不限于2-氨基嘌呤。

[0414] 固醇生物合成抑制剂,包括但不限于,角鲨烯环氧化酶和CYP2D6。VEGF通路抑制剂,包括但不限于抗VEGF抗体,例如,贝伐单抗和小分子,例如,舒尼替尼(Sutent®)、索拉非尼(Nexavar®)、ZD6474(也称作凡德他尼)(ZactimaTM)、SU6668、CP-547632、AV-951(tivozanib)和AZD2171(也称作西地尼布)(Recentin™)。

[0415] 例如,一种或多种化疗剂可选自:顺铂、卡铂、甲基苄肼、氮芥、环磷酰胺、喜树碱、阿霉素、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、硝基脲、放线菌素D、道诺红菌素、多柔比星、博来霉素、寡霉素、丝裂霉素、依托泊苷、verampil、鬼臼毒素、他莫昔芬、紫杉醇、沙利度

胺、来那度胺、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、HSP90抑制剂(例如,tenespinmycin)、transplatinum、5-氟尿嘧啶、长春新碱、长春花碱、甲氨蝶呤、或上述任何一个的类似物。免疫调节剂包括,例如,多种趋化因子和细胞因子诸如白细胞介素2(IL-2)、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和白细胞介素12(IL-12)。

[0416] 在一个实施方案中,另外的治疗是一种或多种另外的免疫原性肽,例如,来自WT1或其衍生物的一种或多种免疫原性肽。示例性的WT1免疫原性肽包括,但不限于,WT1类1表位;含有RMFPNAPYL(SEQ ID NO:538)(WT1 126-134)或由其组成的肽;含有YMFPNAPYL(SEQ ID NO:539)或由其组成的肽;含有RSDELVRHHNMHQRNMTKL(SEQ ID NO:540)(WT1 427-445)或由其组成的肽;含有PGCNKRYFKLSHLQMHSRKHTG(SEQ ID NO:541)(WT1 331-352)或由其组成的肽;含有SGQARMFPNAPYLPSCLES(SEQ ID NO:542)(WT1 122-140)或由其组成的肽;和含有SGQAYMFPNAPYLPSCLES(SEQ ID NO:543)或由其组成的肽。其他WT1免疫原性肽描述于美国专利第7,598,221号中,其内容通过引用并入本文。其他免疫原性肽包括,但不限于,来自MUC1的免疫原性肽,来自gp100的免疫原性肽,来自TRP-2的免疫原性肽,来自MAG1的免疫原性肽,来自NY-ESO1的免疫原性肽,来自HER-2的免疫原性肽;和来自AIM2的免疫原性肽。

[0417] 受试者可患有癌症、怀疑患有癌症或处于发生癌症的风险中,所述癌症比如肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病、多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症。“怀疑患有癌症”的受试者是具有癌症的一种或多种症状的受试者。癌症的症状是本领域技术人员熟知的,且通常包括但不限于,疼痛、体重减轻、虚弱、过度疲劳、进食困难、食欲不振、慢性咳嗽、严重呼吸困难、咳血、尿血、便血、反胃、腹满、腹胀呕吐、腹腔液、阴道出血、便秘、腹胀、结肠穿孔、急性腹膜炎(感染、发热、疼痛)、疼痛、吐血、大量出汗、发热、高血压、贫血、腹泻、黄疸、头晕、发冷、肌肉痉挛、吞咽困难等。多发性骨髓瘤的症状具体包括,例如,骨疼痛(例如,在背部或肋)、高血钙、过度口渴或排尿、便秘、恶心、食欲不振、混乱、双腿无力或麻木、体重减轻、或反复感染。Waldenstrom巨球蛋白血症的症状包括,例如,虚弱、淋巴结肿大、重度疲劳、鼻血、体重减轻、神经问题。

[0418] 如本文所用,处于发生癌症的风险中的受试者是具有癌症的易患性的即,发生癌症的遗传易患性,比如肿瘤抑制基因的突变(例如,BRCA1、p53、RB或APC中的突变),已与可导致癌症的条件相接触或目前受可导致癌症的条件的影响的受试者。因此,当受试者与诱变水平或致癌水平的某些化合物(例如,香烟烟雾中的致癌化合物,诸如丙烯醛、4-氨基联苯、芳香胺、苯、苯并{a}蒽、苯并{a}芘、甲醛、肼、钋-210(Radon)、氨基钾酸酯或氯乙烯)相接触时,受试者还可以是“处于发生癌症的”受试者。当受试者与以下相接触时,受试者可以是“处于发生癌症的风险”,例如,大剂量的紫外线或X-照射,或肿瘤发生/相关病毒诸如乳头瘤病毒、EB病毒、乙型肝炎病毒或人T细胞白血病淋巴瘤病毒。此外,当受试者罹患炎症(例如,慢性炎症)时受试者可以是“处于发生癌症的风险”。如果,例如,受试者罹患意义不明的单克隆丙球蛋白病,受试者可以是处于发生多发性骨髓瘤的风险。受试者可以处于发生本文所描述的任何癌症的风险,例如,膀胱癌(包括加速性膀胱癌和转移性膀胱癌)、乳腺癌(例如,雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体阴性乳腺癌、HER-2阳性乳腺癌、HER-2阴性乳腺癌、三重阴性乳腺癌、炎性乳腺癌)、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌(例如,肾细胞癌(例如,乳头状肾细胞癌、透明细胞癌、嫌色细胞癌))、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(包括腺癌、鳞状细胞癌、支气管肺泡癌和大细胞癌))、生殖泌尿道癌,例如卵巢癌(包

括输卵管癌、子宫内膜癌和腹膜癌)、宫颈癌、前列腺癌和睾丸癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌胰腺癌)、胃癌(例如,胃食道癌、胃上部癌或胃下部癌)、胃肠癌(例如,肛门癌或胆管癌)、胆囊癌、甲状腺癌、白血病(例如,急性骨髓性白血病)、神经和神经胶质细胞癌(例如,多形性成胶质细胞瘤),头和颈癌或多发性骨髓瘤。

[0419] 多发性骨髓瘤是血液系统癌症,在美国每年约使45,000人患病。多发性骨髓瘤的特征为骨髓中浆细胞的多病灶增殖和克隆扩增,其可导致骨骼肌失常、血清单克隆丙种球蛋白病、免疫抑制和终末器官后遗症。郁积型多发性骨髓瘤(SMM)患者处于发展成急性多发性骨髓瘤的高风险。虽然使用包括骨髓移植和化疗的疗法来治疗发生急性多发性骨髓瘤的患者,具有这些疾病进程的患者通常具有差的预后。

[0420] 郁积型多发性骨髓瘤(SMM)是无症状的浆细胞增殖疾患,特征为血液和/或尿中骨髓和单克隆蛋白中单克隆浆细胞增殖,而无肾紊乱、高血钙、骨病或贫血。SMM的诊断需要血清单克隆(M)蛋白水平≥3g/dL和/或骨髓克隆浆细胞(BMPC)>10%,和无终末器官损伤(即,高血钙、肾功能不全、贫血或骨病变[CRAB])。虽然是无症状的,SMM与发展为有症状的多发性骨髓瘤(MM)或淀粉样变性的高风险相关联。

[0421] 目前,对于SMM无积极疗法。替代地,采取了"注视"等待方法,在发展为有症状的疾病之后开始治疗。对于大多数患者,以下表明了进程:贫血的增高(血红素低于2g/dL,低于正常的下限或<10g/dL)和/或骨骼肌受累,包括骨病变和/或弥漫性骨质疏松。

[0422] 患有郁积型多发性骨髓瘤的受试者也是处于发生多发性骨髓瘤的风险的受试者。郁积型多发性骨髓瘤可通过增高的单克隆蛋白的水平来确定,所述单克隆蛋白例如来自受试者的尿液或血液中。此外,患有郁积型多发性骨髓瘤的受试者可表现出骨髓中增高的数目的骨髓瘤细胞。目前,已估计SMM占全部新诊断的MM病例的约15%。从诊断到发展为有症状的MM的中位时间的范围从2年至3年,且估计从SMM发展为需要治疗的有症状的MM的年度风险为10%。发展风险决定于1)单克隆蛋白水平≥3g/dL;2)BMPC≥10%;和3)异常血清游离轻链(FLC)比率的存在。如表1中所示,在满足全部三个预后标准的患者中中位进展时间(1.9年)显著短于仅满足这些标准中之一的那些患者(10年)或满足这些标准中之二的那些患者(5.1年)。相似地,在满足全部3种预后标准的那些患者中,5年内患者进展为有症状型MM的比例显著高于那些仅满足这些标准中之一或之二的那些患者(分别为25%和51%)。

[0423] 表4.MM预后

[0424]

风险因素的数目	患者的数目(N)	中位进展时间(年)	5年时进展(%)
1	81	10	25
2	114	5.1	51
3	78	1.9	76

[0425] 来源:Kyle RA,等人,2010。

[0426] 最近的数据已证实SMM的其他预后标准的重要性,包括BMPC的异常表型的存在,由未受累的免疫球蛋白(Ig)同种型的1个或2个的下降以及随时间推移M蛋白是否保持稳定或日趋恶化。在后者的情形下,称作进展SMM,具有血清M蛋白水平渐进性增高的患者与具有稳定的M蛋白的那些患者相比较具有更短的中位进展时间(TTP),分别为1.3年相比3.9年。

[0427] 在一些实施方案中,方法还可包括在向受试者施用本文所描述的肽、核酸或组合物之后确定在受试者中是否发生免疫应答。用于确定受试者中是否发生免疫应答的适宜的方法包括使用免疫测定来检测,例如,对于来自受试者的生物样品中的肽特异性的抗体的存在。例如,在将肽或组合物施用于受试者之后,可从受试者中获得生物样品(例如,血液样品)并检验对于所述肽特异性的抗体的存在。还可通过测定样品中激活的T细胞的存在或量来检测免疫应答。这样的测定包括,例如,增殖测定、有限稀释测定、细胞毒性测定(例如,淋巴因子释放测定或^{51}Cr释放测定(如上所述)。

[0428] 在一些实施方案中,方法还可包括确定受试者是否患有癌症的步骤。用于所述确定的适宜的方法取决于受试者中待检测的癌症的类型,但所述方法是本领域中已知的。所述方法可以是定性的或定量的。例如,当受试者表现出多发性骨髓瘤的两种或更多种症状(诸如本文所描述的那些中的任何种)时,医师可诊断受试者患有多发性骨髓瘤。还可通过测量受试者的尿液中的血钙水平、白细胞或红细胞数目或蛋白的数目来确定受试者患有多发性骨髓瘤。

[0429] 离体方法用于在受试者中诱导免疫应答的体外策略可包括将获自受试者的适宜的APC(例如,树突状细胞、单核细胞或巨噬细胞)与本文所描述的肽或组合物相接触。可选地,可利用编码一种或多种肽的核酸(例如,表达载体)转染细胞并任选地培养一段时间,并在允许所述肽的表达的条件下进行。转染方法将取决于细胞的类型和待转染到细胞中的核酸的类型。(关于上述参见“用于产生肽的核酸和方法”以及Sambrook等人,同上)。在接触或转染之后,将细胞送回至受试者。

[0430] 细胞可以是表达MHC I类或II类分子的任何宽泛的范围。例如,细胞可包括骨髓细胞、巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞、T细胞(例如,T辅助细胞、$CD4^+$细胞、$CD8^+$细胞或细胞毒性T细胞)或B细胞。

[0431] 用于刺激免疫应答的离体方法可包括在体外将T细胞(例如,从受试者中获得的淋巴细胞群中的)与表达结合于本文所描述的肽之一的MHC分子的抗原提呈细胞接触,(在足以激活T细胞的条件下)持续足以激活T细胞的时间。接触之后,将激活的T细胞再导入到从其获得细胞的受试者中。用于生成表达结合于本文所描述的肽之一的MHC分子的APC的方法在本章节上文中叙述。

[0432] 在任何离体方法的一些实施方案中,细胞可获自除受试者之外的相同的物种(同种异体的),可与试剂(或免疫原性/抗原性组合物)相接触并施用于受试者。

[0433] 用于在受试者中产生抗体的方法

[0434] 用于产生对免疫原(例如,本文所描述的任何的肽的一种或多种)特异性的抗体的方法是本领域中已知的,并在以下描述。例如,对于本文所描述的肽特异性的抗体或抗体片段可通过免疫来生成,例如,利用动物,或通过体外方法诸如噬菌体展示。本文所描述的肽的全部或部分可用于生成抗体或抗体片段。

[0435] 可通过利用肽免疫适宜的受试者(例如,兔、山羊、小鼠或其他哺乳动物诸如人)从而用肽制备抗体。适宜的免疫原性制剂可包含,例如,本文所描述的任何的试剂。制剂还可包括佐剂,诸如弗氏完全佐剂或不完全佐剂,明矾、RIBI或类似的免疫刺激剂。佐剂还包括,例如,霍乱毒素(CT)、大肠杆菌(E.coli)热不稳定性毒素(LT)、突变CT(MCT)(Yamamoto等人(1997)J.Exp.Med.185:1203-1210)突变的大肠杆菌热不稳定性毒素(MLT)(Di Tommaso等

人.(1996)Infect.Immunity 64:974-979)、羧甲基纤维素、聚肌苷-胞苷酸和聚-L-赖氨酸双链RNA(例如,聚IC-LC,例如,hiltonol)的组合、水和油乳液(例如,montanide)和蛋白(例如,细胞因子、补体、GCSF、GM-CSF)。MCT和MLT包含相对于亲代分子基本上削弱毒性而不会实质上损害辅助活性的点突变。利用免疫原性肽制剂(例如,本文所描述的任何的试剂)对适宜的受试者进行的免疫诱导多克隆抗肽抗体反应。

[0436] 本文所用的术语抗体指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的具有免疫活性的部分(即,包含与肽(例如,本文所描述的肽)特异性结合的抗原结合位点的分子)。与本文所描述的肽特异性结合的抗体是结合肽但不会实质上结合样品中的其他分子的抗体。免疫球蛋白分子的免疫活性部分的例子包括,例如,F(ab)片段、$F(ab')_2$片段或本文所描述的任何其他抗体片段(参见以下)。

[0437] 抗肽抗体可以是单克隆抗体或多克隆抗体的制剂。如本文所用,术语单克隆抗体指仅包含能够与肽进行免疫应答的一种抗原结合位点的抗体分子群。因此单克隆抗体组合物通常对其免疫应答的特定的肽展现出单一结合亲和力。

[0438] 多克隆抗肽抗体可如以上所述通过利用肽免疫原免疫适宜的受试者来制备。随时间推移,经免疫的受试者中的抗肽抗体滴度可通过标准的技术来监测,比如利用固定的肽进行的酶联免疫吸附测定(ELISA)。若需要,可将针对肽的抗体分子从哺乳动物(例如,从血液)中分离,并通过诸如蛋白A层析的技术进一步纯化以获得IgG级分。在免疫之后适宜的时间,例如,当抗肽抗体滴度最高时,可从受试者中获得产抗体细胞并用于通过标准技术制备单克隆抗体,所述标准计算比如由Kohler and Milstein(1975)Nature 256:495-497最初描述的杂交瘤技术,人B细胞杂交瘤技术(Kozbor等人(1983)Immunol.Today 4:72)或EBV-杂交瘤技术(Cole等人(1985),Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy,Alan R.Liss,Inc.,pp.77-96)。用于融合淋巴细胞和固定的细胞系的许多熟知的方案中的任何可用于生成抗肽单克隆抗体的目的(参见,例如,Current Protocols in Immunology,同上;Galfre等人.(1977)Nature 266:55052;R.H.Kenneth,in Monoclonal Antibodies:A New Dimension In Biological Analyses,Plenum Publishing Corp.,New York,New York(1980);和Lerner(1981)Yale J.Biol.Med.,54:387-402,其每一个的公开内容以其整体通过引用并入本文)。

[0439] 作为制备单克隆抗体分泌杂交瘤的替代方法,可通过利用本文所描述的肽筛查重组组合免疫球蛋白文库(例如,抗体噬菌体展示文库)以分离结合所述肽的免疫球蛋白文库成员,从而鉴定和分离单克隆抗肽抗体。

[0440] 抗肽抗体(例如,单克隆抗体)可用于通过诸如亲和层析或免疫沉淀的技术来分离肽。并且,抗肽抗体可用于在本文所描述的筛查测定中检测肽。抗体可任选地与可检测的标签(诸如本文所描述的那些中的任何)或结合对(例如,链酶亲和素/生物素或亲和素/生物素)的第一或第二成员连接,其第二成员可与可检测的标签缀合。

[0441] 针对靶肽(例如,本文所描述的肽)的非人类抗体还可在非人宿主(例如,啮齿类)中产生,并然后进行同源化,例如,如美国专利第6,602,503号、EP 239 400、美国专利第5,693,761号和美国专利第6,407,213号中所描述,其每一个的公开内容以其整体通过引用并入。

[0442] 选择疗法的方法

[0443] 用于为患有癌症(例如,浆细胞疾患诸如多发性骨髓瘤和/或Waldenstrom巨球蛋白血症或其中表达XBP1、CD138或CS1的任何癌症(例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、白血病诸如AML或CML))或具有癌前病症(例如郁积型多发性骨髓瘤)的受试者选择疗法的方法包括以下步骤:任选地,确定受试者的癌症的一种或多种细胞(例如,浆细胞)表达XBP1;和若一种或多种细胞表达XBP1,选择本文所描述的肽或组合物作为受试者的疗法,所述肽或组合物例如,包含本文所描述的XBP1肽的XBP1肽或组合物。

[0444] 用于为患有癌症的受试者选择疗法的方法可包括以下步骤:任选地,确定受试者的癌症的一种或多种细胞(例如,浆细胞)释放表达CD138;和若一种或多种细胞表达CD138,选择本文所描述的肽或组合物作为受试者的疗法,所述肽或组合物例如,包含本文所描述的CD138肽的CD138肽或组合物。

[0445] 用于为患有癌症的受试者选择疗法的方法可包括以下步骤:任选地,确定受试者的癌症的一种或多种细胞(例如,浆细胞)释放表达CS-1;和若一种或多种细胞表达CS-1,选择本文所描述的肽或组合物作为受试者的疗法,所述肽或组合物例如,包含本文所描述的CS-1肽的CS-1肽或组合物。

[0446] 理解的是,在受试者的癌症的一种或多种细胞(例如,浆细胞)表达XBP1、CD138和CS-1的两种或多种时,可将适宜的肽的组合递送至受试者,例如,经由本文所描述的组合物来进行。例如,在确定受试者的癌症的一种或多种细胞(例如,浆细胞)表达XBP1和CD138时,选择疗法的方法可包括为所述受试者选择以下作为疗法:本文所描述的至少一种XBP1肽和至少一种CD138肽或包含所述肽的组合物。

[0447] 用于确定一种或多种细胞释放表达XBP1、CD138或CS-1的方法是本领域中已知的,并在以上描述。例如,可利用由本文所描述的方法制备的XBP1、CD138或CS-1特异性抗体检验从受试者中获得的生物样品(例如,血液样品或淋巴结组织样品)以检测由细胞(或细胞裂解物)所表达的XBP1、CD138或CS-1多肽的存在或量。(参见,例如,实施例和Sambrook等人,同上)。用于测定生物样品的多肽的存在或量的方法包括,例如,ELISA、免疫组织化学、流式细胞术、蛋白质印迹或点印迹测定。

[0448] 在一些实施方案中,本文所描述的任何的方法还可包括提供来自受试者的生物样品和/或从受试者中获得生物样品的步骤。用于本文所描述的方法的适宜的生物样品包括任何生物流体、细胞、组织或其部分,其包括感兴趣的分析物蛋白(例如,XBP1、CD138或CS-1蛋白)。生物样品可以是,例如,获自受试者(例如,哺乳动物比如人类)或可源自所述受试者的样本。例如,样品可以是通过活组织检查获得的组织切片,或置于或适于组织培养的细胞。生物样品还可以是含细胞的生物流体,比如尿液、血液、血浆、血清、唾液、精液、痰液、脑脊髓液、泪液、粘液或吸出物(例如,肺或乳头吸出物),或吸附到纸上或聚合物基质上的这样的样品。可对生物样品进行进一步分级(若需要),至含有特定细胞类型的级分。例如,可将血液样品分级为血清或含有特定的血细胞类型的级分诸如红细胞或白细胞(淋巴细胞)。若需要,样品可以是来自受试者的样品类型的组合诸如组织和生物流体的组合。

[0449] 生物样品可获自受试者,例如,患有癌症(例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病(例如AML或CML)、多发性骨髓瘤和/或Waldenstrom巨球蛋白血症)、怀疑患有癌症或处于发生癌症的风险的受试者。可应用用于

获得生物样品的任何适宜的方法,虽然示例性的方法包括,例如,放血法、擦拭(例如,口腔擦拭)、吸液法或细针穿刺活检程序。易于进行细针穿刺的组织的非限制性例子包括淋巴结、肺、甲状腺、乳房和肝。样品还可通过,例如,显微镜解剖法(例如,激光捕获显微切割(LCM)或激光显微切割(LDM))、膀胱冲洗、涂片(PAP涂片)或导管灌洗来收集。

[0450] 在例如利用以上所描述的方法在受试者中检测癌症(例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病(例如AML或CML)、多发性骨髓瘤和/或Waldenstrom巨球蛋白血症)或癌前病症例如郁积型多发性骨髓瘤之后,医师(例如,医生)可对于该受试者选择适当的治疗方式,通过例如以下来进行:(i)写出医药处方;(ii)给予(但不一定施用)药物于受试者(例如,当患者在诊室时将处方药的样品交由患者);(iii)与患者交流(语言、书面(处方除外)或电子方式(email、电子发表至安全站点)所建议的或推荐的治疗方式(例如,包含一种或多种本文所描述的肽的疗法);或(iv)为受试者鉴定适宜的治疗方式并向其他医疗渠道传播该信息,例如,通过病历的方式。后者(iv)在例如以下的情形中可能是有用的:一个以上的疗法或治疗剂待通过不同的医师施用于患者。

[0451] 在受试者中检测XBP1、CD138或CS-1之后(利用以上任何方法);和/或为所述受试者选择疗法,医师(例如,医生)可向所述受试者施用适当的治疗方式。用于施用疗法的方法包括以上所详述的本文所描述的一种或多种肽。

[0452] 此外,医师还可选择,开处方和/或施用一种或多种另外的治疗剂以治疗癌症或一种或多种药物以治疗抗癌剂的副作用。用于治疗多发性骨髓瘤和/或Waldenstrom巨球蛋白症的适宜的化疗剂包括,例如,美法仑、环磷酰胺、长春花碱、多柔比星、强的松、地塞米松、蛋白体抑制剂(例如,硼替佐米)、反应停(thalidomide)或来那度胺。

[0453] 抗癌剂的副作用包括,例如,贫血、胃肠症状(例如,反胃、呕吐、腹泻)、白细胞减少症(白细胞数目减少,其可导致感染)、暂时性脱发或血小板减少症(血小板数目减少,其可导致出血)。因此,医生可向受试者开处方或施用化疗剂诸如长春花碱伴随抗贫血药物诸如红细胞生成素α(例如,Procrit®orEpogen®)。

[0454] 制造商的试剂盒和制品

[0455] 本公开内容还以多种试剂盒为特征。试剂盒可包括,例如,本文所描述的任何的肽或组合物(或含有编码一种或多种肽的核酸序列的表达载体)的一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种或10种或更多种);和用于将所述肽或组合物施用于受试者的说明书。试剂盒可包括一种或多种药学上可接受的载体和/或一种或多种免疫刺激剂和/或一种或多种免疫调节剂。免疫刺激剂可以是,例如,T辅助表位、改变的肽配体或佐剂。在一个实施方案中,免疫刺激剂可以是羧甲基纤维素、聚肌苷-胞苷酸和聚-L-赖氨酸双链RNA(例如,聚IC-LC,例如,hiltonol)的组合、水和油乳液(例如,montanide)和蛋白(例如,细胞因子、补体、GCSF、GM-CSF)。在一个实施方案中,免疫调节剂是蛋白,例如,激活免疫系统的抗体(例如,抗CTLA4抗体,例如,易普利姆玛或tremelimumab,抗PD-1抗体、抗PDL-1抗体)、小分子佐剂(例如,沙利度胺或沙利度胺衍生物,例如,来那度胺)。

[0456] 试剂盒还可包含一种或多种治疗剂、诊断剂或预防剂。一种或多种治疗剂、诊断剂或预防剂包括,但不限于:(i)调节炎症反应的剂(例如,阿司匹林,吲哚美辛,布洛芬,甲氧萘丙酸,类固醇,色甘酸钠,或茶碱);(ii)影响肾和/或心血管功能的剂(例如,利尿磺胺,噻

嗪类,阿米洛利(amiloride),螺内酯,卡托普利(captopril),依那普利(enalapril),赖诺普利(lisinopril),硝苯吡啶,异搏定,地高辛,消心痛,多巴酚丁胺,利多卡因,奎尼丁,腺苷,洋地黄,美伐他汀,辛伐他汀,洛伐他汀,或甲羟戊酸);(iii)影响胃肠功能的药物(例如,奥美拉唑(omeprazole)或硫糖铝);(iv)抗生素(例如,四环素、氯林可霉素,两性霉素B,奎宁,甲氧西林,万古霉素,青霉素,阿莫西林,庆大霉素,红霉素,环丙沙星,多西环素,链霉素,庆大霉素,妥布霉素,氯霉素,异烟肼,氟康唑,或金刚烷胺);(v)抗癌剂(例如,环磷酰胺、甲氨蝶呤,氟尿嘧啶,阿糖胞苷,巯嘌呤,长春碱,长春新碱,博来霉素,阿霉素,丝裂霉素C,羟基脲,泼尼松,他莫昔芬,顺铂,或氮烯咪胺);(vi)免疫调节剂(例如,白细胞介素、干扰素(例如,干扰素γ(IFN-γ)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、肿瘤坏死因子α(TNFα)、肿瘤坏死因子β(TNFβ)、环孢霉素、FK506、硫唑嘌呤、类固醇);(ix)对血液和/或血液形成器官起作用的药物(例如,白细胞介素、G-CSF、GM-CSF、促红细胞生成素、肝素、华法林(warfarin)或香豆素);或(vii)激素(例如,生长激素(GH)、促乳素、促黄体生成激素、TSH、ACTH、胰岛素、FSH、CG、抑生长素、雌激素、雄激素、孕酮、促性腺激素释放激素(GnRH)、甲状腺素、三碘甲状腺氨酸);激素拮抗剂;影响钙化和骨转换的剂(例如,钙、磷酸、甲状旁腺激素(PTH)、维生素D、二膦酸盐、降血钙素、氟化物)。

[0457] 另外的特征是包括以下的制造商的制品:容器;和含于该容器中的组合物,其中所述组合物包含用于在哺乳动物(例如,人)中诱导免疫应答的活性成分,其中所述活性成分包含本文所描述的任何肽的一种或多种(例如,两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种或10种或更多种)和其中所述容器具有标签,指示该组合物用于在哺乳动物中诱导免疫应答(例如,本文所描述的任何的哺乳动物)。标签可进一步指示组合物待施用于患有癌症、怀疑患有癌症或处于发生癌症的风险的哺乳动物,所述癌症例如,肺癌、肝癌、胆管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、郁积型多发性骨髓瘤和/或Waldenstrom巨球蛋白血症。可将制造商的制品的组合物干燥或冻干,且其可包括,例如,一种或多种溶液(和/或说明书)以用于溶解干燥的或冻干的组合物。

[0458] 制造商的制品还可包括用于将组合物施用于哺乳动物的说明书(例如,如上所述的)。

[0459] 以下实施例意在阐释而非限制本发明。

实施例

[0460] 实施例1:材料和方法

[0461] 细胞系多发性骨髓瘤细胞系:McCAR、MM1S和U266获自美国典型培养物保藏中心(ATCC;Manassas,VA)。人急性髓系白血病(AML)细胞系ML-2由Y.Matsuo博士,Fujisaki Cell Center,Okayama,Japan惠赠。T2细胞系,其是表达HLA-A2.1分子的人B细胞和T细胞杂交体(Zweerink等人,(1993)J Immunol.150(5):1763-71),由J.Molldrem博士(University of Texas M.D.Anderson Cancer Center,Houston,TX)提供并用作抗原呈递细胞(APC)的来源。K562-A*0201细胞由Karen Anderson(Dana Farber Cancer Institute,Boston,MA)提供并用于免疫监测测定以向CTL呈递单个的肽。多种癌细胞(包括LnCap、VCap、MB231、MCF7、BT474、LS180、SW480、WiDRr、OCI、U937、HEL、UT7、HL60、Nomo1和THP1)获自ATCC。将所有细胞系培养于补充有10%胎牛血清(FCS;BioWhittaker,Walkersville,MD)、100IU/ml青

霉素和100μg/ml链霉素(Gibco-Life Technologies)的RPMI-1640培养基(Gibco-Life Technologies,Rockville,MD)中。

[0462] 试剂与藻红素(PE)缀合的小鼠抗人CD80或CD83单克隆抗体(mAb)购自Immunotech(Hialeigha,FL)。与FITC、PE、PerCP、PerCP-Cy5.5、APC、Pacific Blue、APC-H7或PE-Cy7缀合的小鼠抗人CD3、CD4、CD8、CCR7、CD45RO、CD69、CD107α、IFN-γ和HLA-A2 mAb购自Becton Dickinson(BD)/Pharmingen or BD/Biosciences(San Diego,CA)。重组的人IL-2、IL-4、IFN- 和TNF- 购自R&DSystems(Minneapolis,MN)以及GM-CSF获自Immunex(Seattle,WA)。

[0463] 合成的肽流感病毒蛋白基质肽$_{58-66}$(GILGFVFTL;SEQ ID NO:25)和MAGE-3肽(FLWGPRALV;SEQ ID NO:26)用作对照HLA-A2结合肽。设计了6个天然的非剪接的XBP1肽:XBP1$_{118-126}$(LLREKTHGL;SEQ ID NO:1);XBP1$_{185-193}$(NISPWILAV(SEQ ID NO:2));XBP1$_{190-198}$(ILAVLTLQI(SEQ ID NO:3));XBP1$_{193-201}$(VLTLQIQSL(SEQ ID NO:4));XBP1$_{111-119}$(KLLLENQLL(SEQ ID NO:5));XBP1$_{94-102}$(RMSELEQQV(SEQ ID NO:27));包括SP XBP1$_{197-205}$(GILDNLDPV(SEQ ID NO:7));SP XBP1$_{194-202}$(ILLGILDNL(SEQ ID NO:8));SP XBP1$_{368-376}$(ELFPQLISV(SEQ ID NO:9))的三个天然的剪接的XBP1肽;不规则的XBP1(YISPWILAV(SEQ ID NO:6));和不规则剪接的XBP1(YILDNLDPV(SEQ ID NO:24));和YLFPQLISV(SEQ ID NO:10))肽并检查作为可能的HLA-A2结合肽。如本文所用的,“不规则的”(例如,不规则的肽)指这样的肽的形式:其中已经自野生型或原始序列修饰一种或多种氨基酸以产生比相应的野生型肽更具免疫原性的肽。例如,在以上所述的示例性的不规则肽中,黑体的氨基酸表明自XBP1的野生型序列稀释的的氨基酸。

[0464] 设计了四种天然的CD138肽:CD138$_{256-264}$(VIAGGLVGL(SEQ ID NO:11));CD138$_{260-268}$(GLVGLIFAV(SEQ ID NO:12));CD138$_{5-13}$(ALWLWLCAL(SEQ ID NO:13));和CD138$_{7-15}$(WLWLCALAL(SEQ ID NO:14))并经检查作为可能的HLA-A2结合肽。

[0465] 设计了四种天然的CS1肽:CS1-P1:CS1$_{236-245}$(LLLSLFVLGL(SEQ ID NO:15));CS1-P2:CS1$_{239-247}$(SLFVLGLFL(SEQ ID NO:16));CS1-P3:CS1$_{232-240}$(LLVPLLLSL(SEQ ID NO:17));和CS1-P4:CS1$_{9-17}$(TLIYILWQL(SEQ ID NO:18))(利用三个不同的数据库RANKPEP、BIMAS和NetMHC)并经检查作为可能的HLA-A2结合肽。(参见,例如,Reche等人(2002)Human Immunology63:710-709)。

[0466] 通过标准的FMOC(9-芴基甲基-氧羰基)化学合成了XBP-1和CD138肽(Biosynthesis,Lewisville,TX),利用反相色谱法将其纯化至>85%,并通过质谱法验证分子量。通过New England Peptides LLC合成了CS1肽,具有高于95%的纯度。

[0467] 不规则的XBP1 US$_{185-193}$(YISPWILAV)(SEQ ID NO:6)、不规则的XBP1 SP$_{368-376}$(YLFPQLISV)(SEQ ID NO:10)、天然的CD138$_{260-268}$(GLVGLIFAV)(SEQ ID NO:12)和天然的CS1$_{239-247}$(SLFVLGLFL)(SEQ ID NO:16)肽分别来源于XBP1未剪接(US)、XBP1剪接(SP)、CD138和CS1抗原。选择流感病毒基质蛋白$_{58-66}$(GILGFVFTL)(SEQ ID NO:25)和CMV pp65(NLVPMVATV)(SEQ ID NO:28)作为HLA-A2特异性的对照肽。通过标准的fmoc(9-芴基甲基-氧羰基)化学合成所有肽,利用反相层析将其纯化至>90%,并通过质谱法验证其分子量(Biosynthesis,Lewisville,TX)。将冻干的肽溶解于DMSO(Sigma,St.Louis,MO)中,稀释于AIM-V培养基(Gibco-Life Technologies)并在-140℃下贮存。

[0468] 肽结合测定利用T2细胞系评估了四种HLA-A2肽的混合物(不规则的XBP1

$US_{185-193}$、不规则的XBP1 $SP_{368-376}$、$CD138_{260-268}$和$CS1_{239-247}$)的结合亲和力。在测定中,将T2细胞洗涤三次,重悬于无血清的AIM-V培养基(Gibco-Life Technologies)至$1x10^6$细胞/ml的终浓度,并转移至48孔组织培养板中。利用总肽浓度范围0-50μg/ml的四种肽的混合物加上3μg/ml的人β2微球蛋白(Sigma,St Louis,MO)脉冲(pulse)细胞,并在湿润的空气中在37℃,5% CO_2下孵育。过夜孵育之后,洗涤细胞,用小鼠抗人HLA-A2-FITC mAb在4℃下染色15分钟,并利用FACSCanto™II流式细胞计进行分析(Becton Dickinson,San Jose,CA)。

[0469] 肽稳定性测定随时间检查多重肽混合物的HLA-A2稳定性。在对用多重肽混合物(25μg/ml;6.25μg/ml/肽)脉冲的T2细胞过夜孵育之后,洗涤细胞以去除未结合的肽并用10μg/ml布雷菲德菌素A(Sigma)在37℃和5% CO_2下孵育1小时以封闭新合成的HLA-A2分子的细胞分子表达。在BFA处理后0、2、4、6和14小时,通过用小鼠抗人HLA-A2-FITC mAb染色细胞并通过流式细胞仪进行分析,测量了肽/HLA-A2复合物稳定性。

[0470] 单核细胞来源的成熟树突细胞的生成在Ficoll-Paque™ Plus(Amersham Pharmacia Biotech AB,Uppsala Sweden)上通过标准密度梯度离心从获自HLA-$A2^+$正常个体的leukopaks中分离了外周血单核细胞(PBMC)。为生成树突细胞(DC),在补充有10% FCS的RPMI-1640培养基(Gibco-Life Technologies)中在1,000U/ml GM-CSF和1,000U/ml IL-4存在下将作为粘附细胞级分分离的单核细胞培养7天。每隔一天将新鲜培养基加GM-CSF和IL-4添加到培养物中。第7天,通过添加10%FCS-RPMI中1,000U/ml IFN-α和10ng/ml TNF-α以及新鲜GM-CSF和IL-4并再孵育3天获得成熟的DC(mDC)。

[0471] $CD3^+$T细胞的分离通过利用来自StemCell Technologies(Vancouver,Canada)的EasySep®magnet andRobosep®从非粘附细胞级分中通过负选择获得了$CD3^+$T细胞。简言之,通过经由以针对CD14、CD16、CD19、CD20、CD36、CD56、CD66b、CD123和血型糖蛋白A(glycophorin A)的双特异性四聚体抗体复合物中标记消减非CD3 T细胞(包括B细胞、单核细胞、NK细胞、红细胞系细胞、血小板和嗜碱细胞)完成了T细胞富集。

[0472] 从MM患者的骨髓单核细胞中分离原代$CD138^+$细胞在Ficoll-Paque™ Plus上通过标准密度梯度离心从获自MM患者的骨髓细胞中分离了骨髓单核细胞(BMMC)。利用RoboSep®CD138阳性免疫磁性选择技术(StemCell Technologies)从BMMC中分离了$CD138^+$MM细胞。

[0473] 肽特异性CTL的诱导通过对获自正常HLA-$A2^+$或HLA-A24+供体的CD3+T淋巴细胞进行重复的刺激离体生成了对单独的肽特异性的CTL(肽特异性CTL)或对多个肽特异性的CTL(MP-CTL)(参见图25)。简言之,在潮湿的空气中在37℃和5% CO_2下利用任一单独的肽或不规则的XBP1$US_{185-193}$、不规则的XBP1 $SP_{368-376}$、$CD138_{260-268}$和$CS1_{239-247}$肽的混合物(25μg/ml总肽)脉冲APC(mDC或T2细胞)。收集负载的APC、洗涤,在20Gy下照射并重悬于补充有10%人AB血清的AIM-V培养基中。使用经照射的mp脉冲的mDC,在补充有10%人AB血清的AIM-V培养基中以1:20APC/mp比$CD3^+$T细胞比率引发自体$CD3^+$T细胞。每7天用经照射的APC/mp再刺激培养物,持续总共4个循环以生成对mp特异性的CTL。在第二次刺激后2天向培养中添加IL-2(50U/ml)并补充,直到完成培养。

[0474] XBP1-CTL、CD138-CTL或靶细胞的表型分析在第四次刺激后一周,通过在4℃下用CD3-PacBlue、CD8-APC-H7、CCR7-PeCy7、CD45RO-PE和/或CD69-PerCP mAb染色30分钟,评估MP-CTL和对照细胞的总$CD3^+CD8^+$T细胞或未处理的、效应记忆、和激活的$CD3^+CD8^+$T细胞。染色后,洗涤细胞,用2%低聚甲醛-PBS固定并通过流式细胞仪进行分析。

[0475] Western印迹将来自每个细胞系(U266、McCAR、ML-2和MM1S)的约100 g蛋白裂解物悬浮于Laemmli样品缓冲液(0.1M Tris-HCl缓冲液,pH 6.8,含1%十二烷基硫酸钠(SDS),0.05% -巯基乙醇,10%甘油和0.001%溴酚蓝),煮2分钟,并在80V下进行8-16%梯度的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)2小时(Xcell Surelock Mini Cell,Invitrogen,Carlsbad,CA)。使用蛋白梯状物(已知分子量的蛋白混合物)在凝胶中作为大小标记物以确定肽的分子量(Invitrogen,Carlsbad,CA)。在Tris-甘氨酸缓冲液中在40V下将凝胶电印迹到硝酸纤维素膜(Trans-Blot,0.2微米转移膜,Bio-Rad Laboratories,CA)2小时。通过Ponceau S染色确认蛋白到硝酸纤维素膜上的转移。在磷酸缓冲盐水和含1%BSA的吐温20(PBST)中进行膜与小鼠抗人XBP1抗体或抗人CD138抗体的孵育1小时,期间持续的震荡。用PBST洗涤膜三次并在含3%脱脂奶粉的PBST中在抗小鼠IgG-辣根过氧化物酶缀合物中孵育1小时。洗涤之后,根据产品手册中提供的说明书(Amersham Life Sciences Inc.,Arlington Heights,IL),利用增强的化学发光检测特定的蛋白。

[0476] IFN-γELISA利用来自BD Biosciences(San Diego,CA)的人IFN-γELISA试剂盒测量了与多发性骨髓瘤(MM)细胞(McCAR,MM1S)、急性髓性白血病(AML)细胞(ML-2)或T2细胞(上述)共培养之后XBP1-CTL、CD138-CTL或CS1-CTL的IFN-γ释放(参见图27)。简言之,将作为标准物的纯化的IFN-γ的稀释物或CTL上清物转移到预覆盖单克隆抗人IFN-γ捕捉抗体的96孔板的孔中,在室温下孵育2小时。若干次洗涤之后,将含检测抗体和亲合素-辣根过氧化物酶缀合物的缓冲液添加到每个孔并在室温下孵育1小时。洗涤孔并向每个孔添加辣根过氧化物酶底物溶液并在室温下孵育30分钟。向每个孔添加终止溶液并利用PerkinElmer Wallac Victor2计数器(PerkinElmer,Wellesley,MA)确定450nm处的吸光度。基于IFN-γ标准曲线计算CTL培养上清液中存在的细胞因子的量。

[0477] 通过羧基荧光素二醋酸琥珀酰亚胺酯(CFSE)示踪的细胞增殖在用多发性骨髓瘤(MM)细胞(McCAR,MM1S)、急性髓性白血病(AML)细胞(ML-2)或T2细胞(上述)共培养之后测量了CTL增殖(参见图27和32)。将单独的XBP1-CTL、CD138-CTL、CS1-CTL或多重肽生成的CTL在PBS(Gibco-BRL)中洗涤两次并1x 10^6个细胞/ml的浓度重悬于RPMI-1640培养基中。将DMSO中的5mM贮存液的形式的CFSE(Molecular Probes,Eugene,OR)添加到CTL以得到5μM的终浓度并在避光的CO_2孵箱中在37℃下孵育10分钟。孵育后,将等于CTL细胞的体积5倍的冰冷的PBS的体积(含2%FCS)添加到细胞以淬灭反应。将细胞在冰上孵育5分钟,离心并洗涤三次之后重悬于新鲜的PBS(含2% FCS)。利用RPMI培养基将CFSE标记的T细胞调节至2x10^6细胞/ml的浓度,用2x10^5细胞/ml原代多发性骨髓瘤细胞、MM细胞系、各种癌细胞系或K562-A2细胞(其呈递单独的肽)进行刺激。通过流式细胞仪检查受刺激的CFSE标记的细胞。

[0478] 细胞毒性测定如Roden等人(1999)J.Immunol Methods 226:29-41所描述的,通过钙黄绿素(calcein)释放测定测量了单独的XBP1-CTL、CD138-CTL、CS1-CTL或多重肽生成的CTL的细胞毒性活性。简言之,将靶细胞(3x10^5个细胞)(包括T2、U266细胞、McCAR细胞、ML-2细胞、MM1S细胞系或原代多发性骨髓瘤细胞)在含10mM钙黄绿素-AM(Molecular Probes)的无血清培养基中在37℃下孵育30分钟,在具有5% FCS的PBS中洗涤三次,并在96孔U底微量滴定板中以各种效应物:靶细胞比率与效应细胞(5x10^3细胞/孔)一起孵育(三个重复孔/样品)。在37℃和5% CO_2下孵育平板3小时。孵育之后,通过在1,000rpm下离心5分钟沉淀细胞并将100μl的上清液转移到96孔平底微量滴定板(Nunc)的孔中,并以从细胞释放的荧光的

量测量钙黄绿素释放(利用VICTOR^2-1420多标记物计数(PerkinElmer,Boston,MA))。从去污剂释放的靶细胞计数获得最大钙黄绿素释放,并在没有效应细胞的情况中从靶细胞技术获得自发释放。按以下计算了细胞毒性:%特异性裂解=[(实验释放-自发释放)÷(最大释放-自发释放)]x 100。

[0479] CD107α脱粒测定在与多发性骨髓瘤(MM)细胞(McCAR,MM1S)、急性髓性白血病(AML)细胞(ML-2)或T2细胞(以上)共培养之后测量了CD107α脱粒(参见图27和30)。如由Betts等人(2003)和Mittendorf等人(2005)所描述,在微小改动的情况下(如下所详述),进行了CD107α脱粒测定,其为细胞毒性活性的量度。将利用单独的肽脉冲的原代多发性骨髓瘤细胞、MM细胞系、各种癌细胞系或K562-A2细胞以各种效应物:靶标比率与CTL共培养。将10μl等份的每种CD107α和CD107b(均与可检测的标记物FITC缀合)添加到每个孔,同时添加CD138-CTL。将含细胞的平板在1000rpm下离心5分钟,并在37℃下孵育1小时。孵育后,将布雷菲德菌素A和莫能菌素添加到每个孔并在37℃下再孵育细胞四个小时。收集细胞并洗涤,用荧光染料缀合的抗人MAB染色。洗涤细胞并通过流式细胞仪进行分析。

[0480] CD107α上调和胞内IFN-γ产生在与多发性骨髓瘤(MM)细胞(McCAR,MM1S),急性髓性白血病(AML)细胞(ML-2)或T2细胞(以上)共培养之后,测量CD107α上调和IFN-γ产生(参见图27和30)。用流式细胞仪通过细胞表面标志物和胞内细胞因子染色确定了CD107α脱粒和产IFN-γ的CD8$^+$CTL。简言之,用1x10^{6}刺激细胞(用相应的肽脉冲的HLA-A2$^+$McCAR或U266 MM细胞系或K562-A*0201细胞)刺激1x10^{6}响应细胞(MP-CTL,对照T细胞)。将CD107αmAb添加到培养物中,并将细胞置于37℃,5% CO_2孵育器中。1小时孵育之后,将CD28/CD49d mAb(BD)和蛋白转运抑制剂布雷菲德菌素A(BD)和莫能菌素(BD)添加到细胞培养并再孵育5小时。作为基线对照,在具有CD28/CD49d mAb、布雷菲德菌素A和莫能菌素的培养基中培养MP-CTL,不进行另外的刺激。孵育之后,收获细胞,洗涤,并用CD3-PacBlue和CD8-APC-H7、CCR7-PeCy7、CD45RO-PE和/或CD69-PerCP抗人mAb染色30分钟。然后使细胞透化,利用Cytofix/Cytoperm(BD)固定,并用抗IFN-γFITC mAb染色45分钟以检测胞内细胞因子产生。最后,用Perm/Wash溶液(BD)洗涤细胞,并在2%低聚甲醛中固定,通过流式细胞仪进行捕获。

[0481] IL-2产生测定用流式细胞仪通过细胞表面标志物和胞内细胞因子染色鉴定了CD107α脱粒和产IL-2CD3+CD8+CTL。简言之,在CD107a mAb存在下,用每种特定的刺激物刺激肽特异性CTL或对照T细胞。1小时孵育后,将CD28/CD49d mAb(BD)以及蛋白转移抑制物布雷菲德菌素A和莫能菌素添加到培养物中并再孵育5小时。作为基线对照,在仅具有CD28/CD49d mAb、布雷菲德菌素A和莫能菌素的培养基中培养CTL。孵育后,用CD3-PacBlue和CD8-APC-H7抗人mAb染色细胞,再进行固定/透化并用抗IL-2APC抗人mAb染色以检测胞内细胞因子产生。染色后,用Perm/Wash溶液洗涤三次,在2%低聚甲醛中固定并通过流式细胞仪进行分析。

[0482] 统计学分析结果以平均值±SE来表示。利用未成对学生(Student)t检验比较了组。当$p<0.05$时认为差异是显著的。

[0483] 实施例2:未剪接的XBP1、剪接的XBP1、CD138和CS1特异性肽的多重肽(MP)混合物表现出高HLA-A2结合亲和力和稳定性

[0484] 单独证明了四种免疫原性肽:不规则的XBP1 $US_{185-193}$(YISPWILAV,SEQ ID NO:6)、不规则的XBP1 $SP_{368-376}$(YLFPQLISV,SEQ ID NO:10)、天然的$CD138_{260-268}$(GLVGLIFAV,SEQ ID

NO:12)和天然的$CS1_{239-247}$(SLFVLGLFL,SEQ ID NO:16)(表1)诱导免疫应答。在这里我们将其作为MP混合物来评估。通过用流式细胞仪测量T2细胞的HLA-A2分子的上调评估了MP混合物的HLA-A2特异性结合和稳定性(27)。肽结合测定表明T2细胞上的HLA-A2平均荧光强度(MFI)以剂量依赖的方式(0-50 g/ml)增加,在总肽浓度25μg/ml时达到平稳期(6.25μg/肽/ml;MFI:10,787.33±2,371.71),与最高总肽浓度50μg/ml时相似(MFI:10,889.33±2,888.48)(图1a)。因此,选择25μg/ml(6.25μg/肽/ml)的MP浓度来评估HLA-A2结合稳定性。

[0485] 在肽结合稳定性测定中,用25μg/ml的MP混合物过夜脉冲T2细胞,洗涤以除去未结合的肽,且然后利用布雷菲德菌素A(BFA)进行处理以阻止新合成的HLA-A2分子的细胞表面表达。然后在BFA处理后0、2、4、6或14小时时评估T2细胞的HLA-A2 MFI。流式细胞仪分析表明了直至BFA处理后6小时MP混合物的稳定性得到高度维持(MFI:0小时=9,726.00±1,373.24,2小时=9,132.33±1,435.51,4小时:9,125.33±1,130.62,6小时:8,818.67±413.50)(图1b)。在BFA处理后14小时,MP混合物的HLA-A2特异性亲和力是较低的,但大于(MFI:6,793.67±1,617.01)对照流感病毒基质蛋白(IVMP)$_{58-66}$肽的亲和力(MFI:4,921.33±1,428.16)。基于这些结果,我们确认了MP混合物的高水平的HLA-A2特异性亲和力和稳定性,并继续进一步评估混合物的免疫原性和诱导MM特异性CTL能力。

[0486] 表4:以靶向MM的多重肽评估天然的和不规则的表位

[0487]

TAA	身份	类型	序列
XBP1-未剪接的	$XBP1_{185-193}$	不规则的	YISPWILAV (SEQ ID NO: 6)
XBP1-剪接的	$XBP1\text{-}SP_{368-376}$	不规则的	YLFPQLISV (SEQ ID NO: 10)
CD138	$CD138_{260-268}$	天然的	GLVGLIFAV (SEQ ID NO: 12)
CS1	$CS1_{239-247}$	天然的	SLFVLGLFL (SEQ ID NO: 16)

[0488] 实施例3:多重肽特异性CTL表现出提呈特定T细胞亚型的不同表型

[0489] 通过每周用MP混合物(共25g/ml;6.25g/ml/肽)脉冲的APC刺激HLA-$A2^+$正常供体的T细胞生成了MP-CTL。第四次刺激后一周,评估了所得的MP-CTL的表型和功能活性。流式细胞仪分析显示了相较于对照T细胞培养物(供体1:25%,供体2:25%;图2),MP-CTL含有更高比例的$CD3^+CD8^+$T细胞(供体1:86%,供体2:74%)。我们还观察了MP-CTL中$CD3^+CD8^+$T细胞亚组中的不同的表型变化。效应记忆T细胞(EM:$CD45RO^+CCR7^-/CD3^+CD8^+$)的频率是增加的(供体1:对照5%对比MP-CTL 44%,供体2:对照4%对比MP-CTL 35%),这与未处理T细胞($CD45RO^-CCR7^+/CD3^+CD8^+$)的相应减少有关(供体1:对照74%对比MP-CTL 8%,供体2:对照60%对比MP-CTL 6%)。此外,我们观察了相较于对照T细胞培养物,MP-CTL中的激活的$CD69^+/CD3^+CD8^+$T细胞的频率的增高(供体1:对照3%对比MP-CTL 39%,供体2:对照5%对比MP-CTL 13%;图2)。因此,这些结果表明利用对XBP1、CD138或CS1特异性的MP混合物进行的$CD3^+$T细胞的重复刺激导致了抗原特异性CTL特征性$CD3^+/CD8^+$T细胞亚组的不同表型改变和扩增。

[0490] 实施例4:多重肽特异性CTL包括高比例的响应HLA-$A2^+$ MM细胞产生IFN-γ的$CD8^+$ CTL

[0491] 通过流式细胞仪分析了用HLA-$A2^+$MM细胞系刺激后MP-CTL产生胞内IFN-γ的能

力。响应HLA-A2$^+$MM细胞系,MP-CTL中EM(CD45RO$^+$CCR7$^-$)和激活的(CD69$^+$)CD3$^+$CD8$^+$T细胞产生了IFN-γ(图3)。用McCAR细胞[供体1:对照对比MP-CTL-0%对比4.7% EM细胞,0.8%对比6.1%激活的细胞;供体2:0.2%对比2.7% EM细胞,1%对比3.9%激活的细胞]或U266细胞[供体1:对照对比MP-CTL-0%对比8% EM细胞,0%对比11.2%激活的细胞;供体2:0.4%对比2.9% EM细胞,1.3%对比3.0%激活的细胞]刺激后产IFN-γ细胞的频率是增加的。当用MM细胞系刺激时,MP-CTL中的未处理(CD45RO$^-$CCR7$^+$)CD3$^+$CD8$^+$T细胞显示了最小水平的IFN-γ产生。

[0492] 实施例5:多重肽特异性CTL显示响应HLA-A2$^+$MM细胞的细胞增殖

[0493] 利用CFSE增殖测定分析了MP-CTL的功能。在用HLA-A2$^+$MM原代细胞或细胞系刺激后,在第5天以CFSE标记的MP-CTL(Q1门控的细胞)的荧光的减少测量了MP-CTL增殖(图4)。MP-CTL显示响应获自三个不同的HLA-A2$^+$MM患者的CD138$^+$原代细胞的高水平细胞增殖(增殖细胞:33%、29%或41%)。此外,MP-CTL表现了高水平的响应HLA-A2$^+$MM细胞系的细胞增殖,所述HLA-A2$^+$MM细胞系包括McCAR(增殖细胞:57%)和U266(增殖细胞:49%)。单独的培养基中培养的MP-CTL显示了低水平的增殖(5%)。总之,这些数据表明当用HLA-A2$^+$原代MM细胞或MM细胞系刺激时,MP-CTL通过其增殖能力表现的功能活性。

[0494] 实施例6:多重肽特异性CTL诱导HLA-A2$^+$MM细胞的特异性裂解

[0495] 我们利用4小时钙黄绿素释放测定评估了MP-CTL的细胞毒性活性。评估了从不同的HLA-A2$^+$供体的CD3$^+$T细胞中生成的MP-CTL针对HLA-A2$^+$MM原代细胞或细胞系的细胞毒性活性(图5)。通过MP-CTL([供体A MP-CTL;患者#1:6-29%,患者#2:0-49%],[供体B MP-CTL;患者#1:0-17%,患者#2:0-15%)有效裂解了HLA-A2$^+$原代MM细胞。此外,在不同的效应物:靶细胞比率时,MP-CTL表现了针对U266细胞(供体A MP-CTL:0-85%,供体B MP-CTL:2-44%)和McCAR细胞(供体A MP-CTL:0-13%,供体B MP-CTL:0-79%:)的高水平的细胞毒性活性。相较于MP-CTL,来自相同的供体的对照CD3$^+$T细胞显示了针对HLA-A2$^+$MM原代细胞或细胞系的显著较低水平的细胞毒性。此外,MP-CTL未裂解抗原错配的或MHC错配的肿瘤细胞,包括来自三个不同的MM患者的HLA-A2$^+$乳腺癌细胞系(MCF-7)、HLA-A2$^-$MM细胞系(MM1S)或HLA-A2$^-$原代细胞(数据未显示)。总之,这些数据确认了MP-CTL的HLA-A2限制的和抗原特异性的细胞毒性活性。

[0496] 实施例7:多重肽特异性CTL生成针对每个相关肽的单个免疫应答

[0497] 分析了MP-CTL响应每种相关的肽脱粒(CD107α表达)和产生细胞内IFN-γ的能力,所述相关的肽包括不规则的XBP1 $US_{185-193}$(YISPWILAV)(SEQ ID NO:6)、不规则的XBP1 $SP_{368-376}$(YLFPQLISV)(SEQ ID NO:10)、天然的$CD138_{260-268}$(GLVGLIFAV)(SEQ ID NO:12)和天然的$CS1_{239-247}$(SLFVLGLFL)(SEQ ID NO:16)。通过测量针对用相应的肽刺激K562-A*0201细胞的特异性的MP-CTL应答进行了分析。作为对照,我们使用了无肽脉冲的K562-A*0201细胞或用无关的HLA-A2特异性CMV pp65(NLVPMVATV)肽(SEQ ID NO:28)脉冲的K562-A*0201细胞。图6a显示了来自供体A MP-CTL的肽特异性反应的代表性流式细胞仪分析。MP-CTL显示了高比例的响应XBP1 US(2.7%)、CD138(1.7%)和CS1(12.5%)肽,但不响应XBP1 SP(0.2%)肽的CD107α$^+$IFNγ$^+$/CD3$^+$CD8$^+$T细胞(门控的Q2)。对于无关的CMV pp65肽(0.2%)或无肽对照(0.2%)未观察到反应。利用从三个另外的HLA-A2$^+$供体(供体B、供体C、供体D)生成的MP-CTL关于其响应K562-A*0201细胞的CD107α脱粒或IFN-γ产生进行了另外的分析

(图6b),所述K562-A*0201细胞呈递每种单独的肽。在从这些供体中的每一个中生成的MP-CTL中检测到了针对所有相关肽,但不对无关的CMV pp65肽的特异性反应。然而,在从不同的个体中生成的CTL中,在对每个相关肽的在脱粒和IFN-γ产生方面的特异性反应的水平上检测到了变化。因此,这些研究表明包括XBP1US、XBP1 SP、CD138和CS1表位的MP混合物能够利用能靶向MM细胞上的多种抗原的特异性CTL诱导针对相应肽的应答。

[0498] 实施例8:癌细胞系中的XBP1表达

[0499] 通过流式细胞仪分析了不同的癌细胞系的未剪接的和剪接的XBP1抗原的表达。相对表达水平以加号或减号机还有指示加号数目的数字表示(图7)。

[0500] 实施例9:XBP1-CTL响应HLA-A2+乳腺癌细胞的增殖

[0501] 利用CFSE增殖测定分析了XBP1-CTL响应来自乳腺癌细胞系的刺激细胞的增殖。在用HLA-$A2^+$乳腺癌细胞系MCF-7、HLA-$A2^-$乳腺癌细胞系BT434、HLA-$A2^+$前列腺癌细胞系LnCap,HLA-$A2^-$前列腺癌细胞系VCap和NK敏感型CML K562或无细胞刺激后,在第6天和第7天以CFSE标记的MP-CTL(P3门控的细胞)的荧光减少测量了XBP1-CTL增殖。XBP1-CTL显示了在第6天(图8a)和第7天(图8b)响应HLA-$A2^+$乳腺癌细胞而非充当对照的其它癌细胞系的高水平细胞增殖。

[0502] 实施例10:XBP1-CTL响应HLA-A2+乳腺癌细胞的IFN-γ产生和细胞激活

[0503] 通过流式细胞仪在CD8+T细胞中分析了XBP1-CTL响应乳腺癌细胞系(MB231,MCF-7,BT434)和前列腺癌细胞系(LnCAP,VCap)的IFN-γ表达和CD69上调。在利用HLA-A2+乳腺癌细胞(包括MB231和MCF-7)而非充当对照的其它癌细胞刺激后XBP1-CTL的IFN-γ表达和激活(CD69)增高了(图9)。

[0504] 实施例11:XBP1-CTL响应HLA-A2+乳腺癌细胞系的脱粒(CD107α)

[0505] 分析了XBP1-CTL响应乳腺癌细胞系(MB231、MCF-7、BT434)和前列腺癌细胞系(LnCAP,VCap)的脱粒的能力。通过流式细胞仪在门控的$CD8^+$T细胞中分析了CD107α上调,作为细胞毒性活性的量度。检测到响应HLA-A2+乳腺癌细胞(包括MB231和MCF-7)而非充当对照的其它癌细胞系的显著水平的脱粒(CD107α上调)(图10)。

[0506] 实施例12:XBP1-CTL响应HLA-A2+胰腺癌细胞系和结肠癌细胞系的增殖

[0507] 利用基于CFSE的测定进行了XBP1-CTL响应胰腺癌细胞系和结肠癌细胞系的增殖。在利用HLA-$A2^+$前列腺癌细胞系(LnCap)、HLA-$A2^+$胰腺癌细胞系(8902)、HLA-$A2^-$胰腺癌细胞系(MiaPaca)、HLA-$A2^+$结肠癌细胞系(LS180)和HLA-$A2^-$结肠癌细胞系(WiDr)或无细胞对照刺激后,在第6天以CFSE标记的XBP1-CTL的荧光的减少测量了XBP1-CTL增殖。XBP1-CTL显示响应HLA-$A2^+$胰腺癌细胞系8902和HLA-$A2^+$结肠癌细胞系LS180的更高水平的细胞增殖(图11)。

[0508] 实施例13:响应HLA-A2+胰腺癌细胞系和结肠癌细胞系的XBP1-CTL的IFN-γ产生和脱粒

[0509] 分析了XBP1-CTL响应胰腺癌细胞系或结肠癌细胞系的脱粒和产生IFN-γ的能力。将XBP1-CTL与以下进行孵育:HLA-A2+胰腺癌细胞系(Pan1和PL45),HLA-A2-胰腺癌细胞系(MiaPaca)、HLA-A2+结肠癌细胞系(LS180和SW480),HLA-A2-前列腺癌细胞系(WiDr)或无细胞对照。通过流式细胞仪分析了CD107α和IFN-γ产生。在利用HLA-A2+胰腺癌细胞和HLA-A2+结肠癌细胞而非用其它对照癌细胞的刺激中XBP1-CTL的CD107α上调和IFN-γ产生是增加

的,并且以抗原特异性和HLA-A2限制性方式显示应答(图12)。

[0510] 此外,如通过检索canEvolve(http://www.canevolve.org/AnalysisResults/AnalysisResults.html)和Oncomine(http://www.webcitation.org/getfile?fileid=bcbe297e4085b19933cca759a88e0e2b9fac3b1e)公共数据库所示,发现在来自乳腺癌或结肠癌患者的原代肿瘤细胞中XBP1基因表达相较于来自健康供体的细胞具有显著更高的水平,如以下所示:

[0511] canEvolve

[0512]

系列	肿瘤类型	# 样品			P 值	患者中的实验状态	倍数变化
TCGA-Colon	结肠腺癌	总数 179	正常 24	患者 155	1.69E-12	上调	1.60
TCGA-BRCA	乳腺癌	599	63	536	3.70E-04	上调	1.64

[0513]

[0514] Oncomine

[0515]

系列	肿瘤类型	# 样品			P 值	患者中的实验状态	倍数变化
TCGA-Colon	结肠腺癌	总数 161	正常	患者			
#1.	粘膜腺癌		19	22	1.92E-06	上调	1.91
#2.	腺癌		19	101	0.016	上调	1.23
TCGA-BRCA	乳腺癌	593					
#1.	侵入性小叶癌		61	36	3.45E-07	上调	2.63
#2.	侵入性导管癌		61	392	6.19E-05	上调	1.77
#3.	混合性小叶和导管癌		61	7	1.67E-04	上调	3.67
#4.	导管内筛状癌		61	3	2.86E-04	上调	2.71
#5.	侵入性导管和小叶癌		61	3	0.003	上调	3.04
#6.	侵入性癌		61	76	0.007	上调	1.54

[0516] 实施例14:癌细胞系中的CD138和CS1表达

[0517] 通过流式细胞仪分析了不同的癌细胞系的CD138和CS1抗原表达。对于不同的癌细胞系,用减号或加号以及还用标明CD138(图13)和CS1(图14)表达水平的数字标明了相对的CD138和CS-1表达水平,。

[0518] 实施例15:通过利用XBP1/CD138/CS1肽进行刺激来自郁积型多发性骨髓瘤患者的T细胞中的CD8+CTL的百分比

[0519] 通过流式细胞仪分析了从获自四个HLA-A2+郁积型多发性骨髓瘤患者的T细胞中

生成的多重肽特异性CTL(MP-CTL)的特异性T细胞。从每个患者的T细胞中生成的MP-CTL显示了增高的CD3+CD8+CTL百分比和降低的CD3+CD4+Th细胞百分比(图15)。

[0520] 实施例16:来自郁积型多发性骨髓瘤患者的MP-CTL的增殖

[0521] 利用基于CFSE的测定分析了从两个郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL响应不同的MM细胞系的增殖。在利用HLA-A2$^+$细胞系(McCAR)、HLA-A2$^-$细胞系(MM1S,RPMI)、NK敏感型细胞系(K562)刺激或无刺激中,在第5、6和7天以CFSE标记的MP-CTL(P3门控)的荧光的减少测量了细胞增殖。从两个SMM患者的T细胞中生成的MP-CTL响应HLA-A2$^+$多发性骨髓瘤细胞系McCAR而响应HLA-A2-细胞系或NK敏感型细胞系显示了高水平的细胞增殖,表明了针对多发性骨髓瘤细胞的HLA-A2限制的MP-CTL活性(图16a、b)。

[0522] 实施例17:从郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL的IFN-γ产生

[0523] 分析了从四个郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL响应不同的MM细胞系的IFN-γ产生。在利用HLA-A2+细胞系(McCAR,U266)、HLA-A2-细胞系(MM1S,RPMI)、NK敏感型细胞系(K562)刺激或无任何刺激后,通过流式细胞仪分析了产生。从四个患者中生成的MP-CTL在利用HLA-A2$^+$多发性骨髓瘤细胞系刺激后以HLA-A2限制性方式显示IFN-γ产生的增高(图17a、b)。

[0524] 实施例18:针对骨髓瘤细胞系的从郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL的脱粒(CD107α)

[0525] 分析了从四个郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL响应不同的HLA-A2+和HLA-A2-癌细胞系的脱粒,作为细胞毒性活性的量度。通过测量对U266、McCAR、MM1S、RPMI、K562细胞或无刺激物细胞的MP-CTL特异性反应进行了分析。通过流式细胞仪在门控CD8+T细胞中分析了CD107α上调。从SMM患者中生成的MP-CTL显示响应HLA-A2+MM细胞系、U266细胞系和McCAR细胞系的升高水平的CD107α脱粒。利用从四个SMM患者中生成的MP-CTL确认了针对多发性骨髓瘤细胞的HLA-A2限制的脱粒应答(图18b)。

[0526] 实施例19:来自从郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL的CD3+CD8+CD137+亚组中IFN-γ+CD107α+双重阳性细胞的百分比

[0527] 分析了从郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL的CD3+CD8+CD137+亚组响应呈递单独的肽的K562-A2细胞的脱粒(CD107α表达)和IFN-γ产生。利用流式细胞仪分析了CD3+CD8+

[0528] CD137+亚组中的CD107α和/或IFN-γ表达。从三个SMM患者中生成的MP-CTL表明了肽特异性IFN-γ产生和/或CD107α脱粒的增高的水平(图19a-d)。

[0529] 实施例20:从郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL的表型表征

[0530] 通过流式细胞仪分析了通过总共四次多重肽刺激生成的MP-CTL的未处理中央记忆(CM)、效应记忆(EM)和终末效应(TE)CD8+T亚组。从四个SMM患者生成的MP-CTL显示了增高的EM和TE CD8$^+$细胞的百分比(图20a)。来自SMM患者#2和SMM患者#4的MP-CTL接受了另外三轮的多重肽刺激(总共7个循环的刺激)并通过流式细胞仪进行了分析。另外三个循环的MP刺激导致了EM亚组的进一步扩增(循环4对比循环7)(图20b)。在另外的实验中,评估了来自从三个SMM患者中生成的MP-CTL的EM和TE亚组响应不同的癌细胞系的IFN-γ产生和CD107α上调。相较于TE,来自全部三位患者的MP-CTL中的EM细胞显示了响应HLA-A2+MM细胞系McCAR的IFN-γ+CD107α+双阳性细胞的更高百分比(图20c)。此外,相较于未处理

(CD45RO$^-$CCR7$^+$)CD8$^+$T细胞,CD8$^+$T细胞的记忆(CD45RO$^+$)类型显示针对HLA-A2$^+$多发性骨髓瘤细胞系U266的从四个郁积型多发性骨髓瘤患者中生成的MP-CTL中更高的CD69活化标志物表达,确认了记忆亚组的MP-CTL的更高的抗肿瘤活性(图20d)。

[0531] 实施例21:来自未剪接的XBP1、剪接的XBP1、CD138和CS1的肽以高亲和力结合HLA-A24

[0532] 利用搜索软件SYFPEITHI(MHC配体和肽基序的数据库,Institute for Cell Biology,Department of lmmunology,Heidlberg)分析了非剪接的或剪接的XBP1蛋白的全长序列(参见以上)以预测肽对HLA-A24的特异性,然后用BIMAS程序来选择具有延长的半衰期解离速率的肽。选择了来自非剪接的XBP1的以下的肽作为可能的HLA-A24结合肽:肽1(SEQ ID NO:33),肽2(SEQ ID NO:5)、肽3(SEQ ID NO:34)、肽4(SEQ ID NO:35)、肽5(SEQ ID NO:36)、肽6(SEQ ID NO:37)和肽7(SEQ ID NO:29)。选择了来自剪接的XBP1的以下的肽作为可能的HLA-A24结合肽:肽1(SEQ ID NO:30)、肽2(SEQ ID NO:38)、肽3(SEQ ID NO:39)和肽4(SEQ ID NO:5)。选择了来自CD138的以下的肽作为可能的HLA-A24结合肽:肽1(SEQ ID NO:31)、肽2(SEQ ID NO:40)、肽3(SEQ ID NO:41)、肽4(SEQ ID NO:42)、肽5(SEQ ID NO:43)、肽6(SEQ ID NO:44)和肽7(SEQ ID NO:45)。选择了来自CS1的以下的肽作为可能的HLA-A24结合肽:肽1(SEQ ID NO:46)、肽2(SEQ ID NO:47)、肽3(SEQ ID NO:48)、肽4(SEQ ID NO:49)、肽5(SEQ ID NO:32)和肽6(SEQ ID NO:50)。利用T2肽结合测定在1mg/ml的肽浓度时评价了这些天然的XBP1肽和HIV包膜蛋白$_{583-591}$(SEQ ID NO:537)(其已知为HLA-A24结合肽)的HLA-A24亲和力。以HLA-A24-平均荧光强度(MFI)评估肽的特异性亲和力,所述HLA-A24-平均荧光强度为肽与HLA-A24结合后T2细胞上HLA-A24上调的函数。在所检验的肽中,以下的肽表现出与HIV包膜蛋白$_{583-591}$(SEQ ID NO:537)相当或更高的对HLA-A24的结合亲和力:来自非剪接的XBP1肽4和7、来自剪接的XBP1的肽1、来自CD138的肽1、3和4和来自CS1的肽3和5(图21)。然后在T2肽结合测定中利用较低的肽浓度分析了高亲和力肽的HLA-A24亲和力(图22-24)。基于这些数据,选择了以下四种肽(其包括来自每种蛋白的一种肽)进行进一步研究:来自非剪接的XBP1的肽7(XBP1$_{186-194}$,序列:ISPWILAVL,SEQ IDNO:29),来自剪接的XBP1的肽1(SP XBP1$_{224-232}$,序列:VYPEGPSSL,SEQ ID NO:30),来自CD138的肽3(CD138$_{265-273}$,序列:IFAVCLVGF,SEQ ID NO:31),和来自CS1的肽5

[0533] (CS1$_{240-248}$,序列:LFVLGLFLW,SEQ ID NO:32)。

[0534] 实施例22:通过用XBP1、CD138和CS1肽进行刺激来自两个供体的T细胞中的CD8+CTL的百分比

[0535] 通过流式细胞仪分析了来自两个供体患者的CTL的特异性T细胞。从每个患者的T细胞生成的肽特异性CTL显示了增高的CD8+CTL的百分比(图26)。

[0536] 实施例23:响应HLA-A24+多发性骨髓瘤细胞的肽特异性CTL的IFN-γ产生和细胞激活

[0537] 通过流式细胞仪分析了肽特异性CTL响应HLA-A24$^+$(KMS)和HLA-A24$^-$(OMP1和U266)多发性骨髓瘤细胞系的IFN-γ和CD8的表达。利用HLA-A24+而非用HLA-A24-多发性骨髓瘤细胞刺激后肽特异性CTL的IFN-γ表达是增加的(图28和29)。

[0538] 实施例24:响应HLA-A24+多发性骨髓瘤细胞系的肽特异性CTL的IFN-γ产生和脱粒

[0539] 分析了肽特异性CTL响应多发性骨髓瘤细胞系的脱粒和产生IFN-γ的能力。将肽特异性CTL与HLA-A24^{+}(KMS11)和HLA-A24^{-}(OMP1)多发性骨髓瘤细胞系一起孵育。通过流式细胞仪分析了了CD107α和IFN-γ产生。通过利用HLA-A24+而非用HLA-A24-多发性骨髓瘤细胞刺激增加肽特异性CTL的CD107α上调和IFN-γ产生(图31)。

[0540] 实施例25:响应HLA-A24+多发性骨髓瘤细胞的肽特异性CTL的增殖

[0541] 利用CFSE增殖测定分析了肽特异性CTL响应来自多发性骨髓瘤细胞的刺激的增殖。在用HLA-A24^{+}多发性骨髓瘤细胞系KMS11或HLA-A24^{-}多发性骨髓瘤细胞系OMP1刺激后或无刺激,在第6天和第8天以CFSE标记的MP-CTL(P3门控细胞)的荧光的减少测量了肽特异性CTL增殖。肽特异性CTL响应HLA-A24^{+}多发性骨髓瘤细胞而非HLA-A24^{-}多发性骨髓瘤细胞在第6天(图33a)和第8天(图33b)显示了高水平的细胞产生。

[0542] 实施例26:响应HLA-A24+多发性骨髓瘤细胞的肽特异性CTL的IL-2产生

[0543] 通过流式细胞仪分析了肽特异性CTL响应来自多发性骨髓瘤细胞的刺激的IL-2产生。在用HLA-A24+多发性骨髓瘤细胞系KMS11或HLA-A24-多发性骨髓瘤细胞系OMP1和U266刺激后或无刺激测量了肽特异性CTL增殖的IL-2产生。肽特异性CTL响应HLA-A24^{+}多发性骨髓瘤细胞而非HLA-A24^{-}多发性骨髓瘤细胞显示了高水平的IL-2产生(图34)。

[0544] 实施例27:响应HLA-A24+结肠癌细胞的肽特异性CTL的IFN-γ产生和细胞激活

[0545] 通过流式细胞仪分析了来自两个供体的肽特异性CTL响应HLA-A24+(SW480)和HLA-A24-(WiDr和LS180)结肠癌细胞系的IFN-γ和CD8的表达。通过流式细胞仪分析了CD8和IFN-γ表达。利用HLA-A24+结肠癌细胞而非HLA-A24-结肠癌细胞进行刺激后肽特异性CTL的IFN-γ表达是增加的(图35和37)。

[0546] 实施例28:响应HLA-A24+结肠癌细胞肽的特异性CTL的IFN-γ产生和脱粒

[0547] 分析了肽特异性CTL响应HLA-A24+(SW480)和HLA-A24-(WiDr和LS180)结肠癌细胞系的脱粒和产生IFN-γ的能力。通过流式细胞仪分析了CD107α和IFN-γ产生。通过利用HLA-A24+而非HLA-A24-结肠癌细胞刺激肽增加特异性CTL的CD107α上调和IFN-γ产生(图36和38)。

[0548] 实施例29:响应各种量的HLA-A24+结肠癌细胞的CD138-CTL中的IFN-γ和IL-2的脱粒和产生

[0549] 在CTL与肿瘤细胞为5:1、1:1和1:5的比率时,分析了CD138-CTL响应HLA-A24+(SW480)和HLA-A24-(LS180)结肠癌细胞的脱粒和产生IFN-γ和IL-2的能力。在利用HLA-A24+结肠癌细胞(图39a)而非HLA-A24-结肠癌细胞刺激后在较高比率的CTL比肿瘤细胞时,脱粒、IFN-γ产生和IL-2产生表现出实质性增高(图39b)。

[0550] 实施例30:HLA-A24特异性CD138肽特异性CTL响应HLA-A24+结肠癌细胞和多发性骨髓瘤细胞的细胞激活、IFN-γ和脱粒

[0551] 分析了来自两个供体的肽特异性CTL响应HLA-A24+结肠癌(SW480)和多发性骨髓瘤(KMS11)的CD8表达、脱粒和IFN-γ产生。来自两个供体的剪接的XBP1-CTL和CD138-CTL显示了响应结肠癌细胞的增高的激活、IFN-γ产生和脱粒(图40和41)。来自供体A的未剪接的XBP1-CTL响应结肠癌细胞显示了增高的激活、IFN-γ产生和脱粒,而在来自供体B的未剪接的XBP1-CTL中响应多发性骨髓瘤细胞的这些效应更强了(图40和41)。

[0552] 实施例31:响应HLA-A24+胰腺癌细胞肽的特异性CD138-CTL的IFN-γ产生和细胞

激活

[0553] 通过流式细胞仪分析了来自供体B的肽特异性CTL响应HLA-A24+(8902和PL45)和HLA-A24-(MiaPaca)结肠癌细胞系的IFN-γ和CD8的表达。通过流式细胞仪分析了CD8和IFN-γ表达。在利用HLA-A24+胰腺癌细胞而非HLA-A24-胰腺癌细胞刺激后增高了肽特异性CTL的IFN-γ表达(图42)。

[0554] 实施例32:响应不同量的HLA-A24+胰腺癌细胞的CD138-CTL中IFN-γ和IL-2的脱粒和产生

[0555] 在CTL比肿瘤细胞的1:1和1:5比率时,对CD138-CTL分析了其响应HLA-A24+(Panc1)胰腺癌细胞的脱粒和产生IFN-γ和IL-2的能力。在CTL比肿瘤细胞的1:1比率时,脱粒、IFN-γ产生和IL-2产生是更高的(图43)。

[0556] 实施例33:利用不规则的未剪接的$XBP1_{184-192}$(YISPWILAV)(SEQ ID NO:6)肽和不规则的剪接的XBP1 $SP_{196-204}$(YLFPQLISV)(SEQ ID NO: 10)肽诱导功能活性的记忆细胞

[0557] 利用不规则的未剪接的$XBP1_{184-192}$肽(YISPWILAV)(SEQ ID NO:6)和不规则的剪接的$XBP1SP_{196-204}$(YLFPQLISV)肽(SEQ ID NO:10)的混合物诱导的细胞毒性T淋巴细胞(CTL)包含中央记忆(CM)和效应记忆(EM)$CD8^+$T细胞两者(图44、45和46),它们可识别并靶向肿瘤细胞上的特异性XBP1抗原。在记忆CTL亚组中,XBP1肽特异性的CTL(XBP1-CTL)响应乳腺癌细胞系(MB231;图47)、结肠癌细胞系(LS180;图48)或胰腺癌细胞系(Panc1;图49)表现出高水平的细胞增殖。总体上,与中央记忆CTL相比,效应记忆CTL具有更高水平的响应不同肿瘤细胞系的细胞增殖(图47、48和49)。相比之下,中央记忆CTL相较于效应记忆CTL响应HLA-$A2^+$乳腺癌细胞系(MB231,MCF7)、结肠癌细胞系(LS180,SW480)和胰腺癌细胞系(Panc1,PL45)诱导了更高水平的IFN-γ产生、IL-2产生和细胞毒性活性(图50、51、52、53、54、55)。T-bet和Eomes是效应T细胞和记忆T细胞中发现的关键性转录调控子,它们具有与抗肿瘤活性相关的作用。XBP1-CTL记忆细胞表现出高水平的T-bet表达(图56、57、58)和Eomes表达(图62、63、64)。响应乳腺癌细胞系、结肠癌细胞系和胰腺癌细胞系,$T\text{-}bet^+$(图59、60、61)和$Eome^+$(图65、66、67)细胞表现出高水平的IFN-γ产生。评估了XBP1-CTL中的记忆细胞的针对乳腺癌细胞系、结肠癌细胞系和胰腺癌细胞系的粒酶B(抗肿瘤细胞毒性活性的指示物)的上调。相较于非记忆细胞,记忆细胞显示了更高水平的粒酶上调(图68)。此外,粒酶+XPB1-CTL还响应乳腺癌细胞、结肠癌细胞或胰腺癌细胞产生了IFN-γ(图69、70、71)。因此,利用不规则的未剪接的XBP1184-192肽(YISPWILAV)(SEQ ID NO:6)和不规则的剪接的XBP1 SP196-204肽(YLFPQLISV)(SEQ ID NO:10)的混合物诱导的CTL包含中央记忆和效应记忆CD8+T细胞两者,且XBP1-CTL的那些记忆细胞针对乳腺癌细胞、结肠癌细胞和胰腺癌细胞表现出抗肿瘤活性。

[0558] 实施例34:来那度胺处理增高了XBP1-CTL中记忆细胞亚组的总数和功能

[0559] 用来那度胺(5μM持续5天)处理后XBP1肽特异性的CTL中的记忆CD8+T细胞的数目增高了(图72)。该观察与XBP1-CTL中的非记忆性$CD8^+$T细胞的下降相一致。在用来那度胺处理后分别检测到中央记忆CD 8^+T细胞或中央记忆$CD3^+CD8^+$T细胞的频率的一致的增高或略微的增高(图73)。此外,用来那度胺处理后在XBP1-CTL上,T细胞激活和其他免疫学功能的关键标志物(即,CD40L、CD69、CD38)是增加的(图74)。通过用来那度胺进行处理,XBP1-CTL的总$CD3^+CD8^+$T细胞、中央记忆$CD3^+CD8^+$T细胞和效应记忆$CD3^+CD8^+$T细胞响应乳腺癌细胞

(MB231;图75、76)、胰腺癌细胞(Panc1;图77、78)或结肠癌细胞(SW480;图79、80)表现出增高水平的T-bet表达/IFN-γ产生和Eomes表达/IFN-g产生。利用来那度胺处理的记忆XBP1-CTL相较于单独的XBP1 CTL针对乳腺癌细胞(MB231;图81)、胰腺癌细胞(Panc1;图82)或结肠癌细胞(SW480;图83)具有增高的多功能免疫应答(细胞毒性和IFN-γ产生)。因此,这些结果提供了证据:通过用来那度胺进行的CTL的处理,增强了利用不规则的未剪接的$XBP1_{184-192}$肽(YISPWILAV)(SEQ ID NO:6)和不规则的剪接的XBP1 $SP_{196-204}$肽(YLFPQLISV)(SEQ ID NO:10)的混合物诱导的CTL的抗活性。

[0560] 其他实施方案

[0561] 虽然已结合详细的说明描述了本发明,前述的说明意在阐释而非限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求书的范围所限定。其他方面、优点和修改方式在以下权利要求书的范围中。

[0562] 本发明具体涉及:

[0563] 1.一种药物组合物,其包含本文所描述的非剪接的XBP1肽、本文所描述的剪接的XBP1肽、本文所描述的CD138肽和本文所描述的CS-1肽,和任选地药学上可接受的载体。

[0564] 2.如项1所述的药物组合物,其中所述非剪接的XBP1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。

[0565] 3.如项1所述的药物组合物,其中所述剪接的XBP1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

[0566] 4.如项1所述的药物组合物,其中所述CD138肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列。

[0567] 5.如项1所述的药物组合物,其中所述非剪接的CS-1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[0568] 6.如项1所述的药物组合物,其中所述非剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:6的氨基酸序列组成。

[0569] 7.如项1所述的药物组合物,其中所述剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:10的氨基酸序列组成。

[0570] 8.如项1所述的药物组合物,其中所述CD138肽由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成。

[0571] 9.如项1所述的药物组合物,其中所述CS-1肽由SEQ ID NO:16的氨基酸序列组成。

[0572] 10.如项1所述的药物组合物,其中所述非剪接的XBP1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;所述剪接的XBP1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;所述CD138长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列;和所述CS-1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[0573] 11.如项1所述的药物组合物,其中所述非剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:6的氨基酸序列组成;所述剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:10的氨基酸序列组成;所述CD138肽由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成;和所述CS-1肽由SEQ ID NO:16的氨基酸序列组成。

[0574] 12.如前述项中任一项所述的药物组合物,其还包含一种或多种免疫刺激剂或免疫调节剂。

[0575] 13.如项12的药物组合物,其中所述免疫刺激剂选自以下:包含羧甲基纤维素、聚肌苷酸-聚胞苷酸和聚L赖氨酸双链RNA(例如,聚IC-LC,例如,Hiltonol)的佐剂、包含水和油乳液(例如,Montanide)的佐剂,和包含蛋白(例如,细胞因子、GCSF、GM-CSF)的佐剂。

[0576] 14.如项12所述的药物组合物,其中所述免疫调节剂选自激活免疫系统的抗体(例如,抗CTLA4抗体,例如,易普利姆玛(ipilimumab)或Tremelimumab);抗PD-1抗体、抗PDL-1抗体、小分子佐剂(例如,沙利度胺(thalidomide)或沙利度胺衍生物,例如,来那度胺(lenalidomide))。

[0577] 15.一种试剂盒,其包含项1-14中任一项的组合物和用于将所述组合物施用于受试者的说明书。

[0578] 16.如项15所述的试剂盒,其还包含一种或多种药学上可接受的载体。

[0579] 17.如项15或16所述的试剂盒,其还包含一种或多种免疫刺激剂和/或免疫调节剂。

[0580] 18.如项15-17中任一项所述的试剂盒,其中受试者罹患癌症,例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、白血病(例如,AML或CML)、多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症。

[0581] 19.如项15-17中任一项所述的试剂盒,其中所述受试者罹患郁积型多发性骨髓瘤。

[0582] 20.一种制品,其包含:容器和含于所述容器内的项1-14中任一项所述的组合物。

[0583] 21.如项20所述的制品,其中所述容器具有指示所述组合物用于在哺乳动物中诱导免疫应答的标签。

[0584] 22.如项20所述的制品,其中所述容器具有指示所述组合物用于治疗癌症的标签,所述癌症例如乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、白血病(例如,AML或CML)、多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症。

[0585] 23.如项20所述的制品,其中所述容器具有指示所述组合物用于治疗郁积型多发性骨髓瘤的标签。

[0586] 24.如项20-23中任一项所述的制品,其还包含用于将所述组合物施用于所述哺乳动物的说明书。

[0587] 25.一种用于在受试者中诱导免疫应答的方法,所述方法包括向受试者递送项1-14中任一项所述的组合物。

[0588] 26.如项25所述的方法,其还包含在将所述组合物递送到所述受试者之后,确定所述受试者中是否发生免疫应答。

[0589] 27.如项25或26所述的方法,其中所述受试者是人。

[0590] 28.如项25-27中任一项所述的方法,其中所述受试者罹患或怀疑罹患乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、白血病(例如,AML或CML)、多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症。

[0591] 29.如项25-27中任一项所述的方法,其中所述受试者罹患郁积型多发性骨髓瘤。

[0592] 30.如项28所述的方法,其还包含确定一种或多种癌症细胞是否表达XBP1、CD138或CS1。

[0593] 31.如项28或30所述的方法,其中所述受试者处于自癌症的消退中,所述癌症例如乳腺癌、结肠癌、白血病(例如,AML或CML)、多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症。

[0594] 32.如项25-31中任一项所述的方法,其包括与另外的治疗组合施用所述组合物,所述另外的治疗例如一种或多种化疗剂,一种或多种形式的电离辐射或一种或多种免疫治疗剂。

[0595] 33.如项25-31中任一项所述的方法,其还包含向所述受试者施用一种或多种免疫刺激剂和/或免疫调节剂。

[0596] 34.如项33所述的方法,其中所述免疫刺激剂选自以下:包含羧甲基纤维素、聚肌苷酸-聚胞苷酸和聚L赖氨酸双链RNA(例如,聚IC-LC,例如,hiltonol)的佐剂、包含水和油乳液(例如,montanide)的佐剂,和包含蛋白(例如,细胞因子、GCSF、GM-CSF)的佐剂。

[0597] 35.如项33所述的方法,其中所述免疫调节剂选自激活免疫系统的抗体(例如,抗CTLA4抗体,例如,易普利姆玛或tremelimumab;抗PD-1抗体、抗PDL-1抗体)、小分子佐剂(例如,沙利度胺或沙利度胺衍生物,例如来那度胺)。

[0598] 36.一种用于治疗癌症(例如,乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、白血病(例如,AML或CML)、多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症)的方法,所述方法包括:向受试者施用项1-14中任一项所述的任何一种或多种组合物,其中所述受试者罹患罹患或有风险形成癌症,所述癌症例如乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、白血病(例如,AML或CML)、多发性骨髓瘤或Waldenstrom巨球蛋白血症。

[0599] 37.如项36所述的方法,其还包含向受试者施用一种或多种免疫刺激剂和/或免疫调节剂。

[0600] 38.如项37所述的方法,其中所述免疫刺激剂选自以下:包含羧甲基纤维素、聚肌苷酸-聚胞苷酸和聚L赖氨酸双链RNA(例如,聚IC-LC,例如,hiltonol)的佐剂、包含水和油乳液(例如,montanide)的佐剂,和包含蛋白(例如,细胞因子、GCSF、GM-CSF)的佐剂。

[0601] 39.如项37所述的方法,其中所述免疫调节剂选自激活免疫系统的抗体(例如,抗CTLA4抗体,例如,易普利姆玛或tremelimumab;抗PD-1抗体、抗PDL-1抗体)、小分子佐剂(例如,沙利度胺或沙利度胺衍生物,例如,来那度胺)。

[0602] 40.一种用于治疗郁积型多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括:向受试者施用项1-14中任一项所述的任何一种或多种组合物,其中所述受试者罹患郁积型多发性骨髓瘤。

[0603] 41.如项40所述的方法,其还包含向所述受试者施用一种或多种免疫刺激剂和/或免疫调节剂。

[0604] 42.如项41所述的方法,其中所述免疫刺激剂选自包含羧甲基纤维素、聚肌苷酸-聚胞苷酸和聚L赖氨酸双链RNA(例如,聚IC-LC,例如,hiltonol)的佐剂、包含水和油乳液(例如,montanide)的佐剂,和包含蛋白(例如,细胞因子、GCSF、GM-CSF)的佐剂。

[0605] 43.如项41所述的方法,其中所述免疫调节剂选自激活免疫系统的抗体(例如,抗CTLA4抗体,例如,易普利姆玛或tremelimumab;抗PD-1抗体、抗PDL-1抗体)、小分子佐剂(例如,沙利度胺或沙利度胺衍生物,例如,来那度胺)。

[0606] 44.一种在受试者中治疗乳腺癌的方法,所述方法包括施用本文所描述的非剪接的XBP1肽,本文所描述的剪接的XBP1肽、本文所描述的CD138肽和本文所描述的CS-1肽中的一种或多种,从而治疗罹患乳腺癌的受试者。

[0607] 45.如项44所述的方法,其中所述非剪接的XBP1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。

[0608] 46.如项44所述的方法,其中所述剪接的XBP1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

[0609] 47.如项44所述的方法,其中所述CD138肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列。

[0610] 48.如项44所述的方法,其中所述CS-1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[0611] 49.如项44所述的方法,其中所述非剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:6的氨基酸序列组成。

[0612] 50.如项44所述的方法,其中所述剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:10的氨基酸序列组成。

[0613] 51.如项44所述的方法,其中所述CD138肽由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成。

[0614] 52.如项44所述的方法,其中所述CS-1肽由SEQ ID NO:16的氨基酸序列组成。

[0615] 53.一种在受试者中治疗结肠癌的方法,所述方法包括施用本文所描述的非剪接的XBP1肽,本文所描述的剪接的XBP1肽、本文所描述的CD138肽和本文所描述的CS-1肽中的一种或多种,从而治疗罹患结肠癌的受试者。

[0616] 54.如项53所述的方法,其中所述非剪接的XBP1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。

[0617] 55.如项53所述的方法,其中所述剪接的XBP1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

[0618] 56.如项53所述的方法,其中所述CD138肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列。

[0619] 57.如项53所述的方法,其中所述CS-1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[0620] 58.如项53所述的方法,其中所述非剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:6的氨基酸序列组成。

[0621] 59.如项53所述的方法,其中所述剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:10的氨基酸序列组成。

[0622] 60.如项53所述的方法,其中所述CD138肽由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成。

[0623] 61.如项53所述的方法,其中所述CS-1肽由SEQ ID NO:16的氨基酸序列组成。

[0624] 62.一种在受试者中治疗胰腺癌的方法,所述方法包括施用本文所描述的非剪接的XBP1肽,本文所描述的剪接的XBP1肽、本文所描述的CD138肽和本文所描述的CS-1肽中的一种或多种,从而治疗罹患乳腺癌的受试者。

[0625] 63.如项62所述的方法,其中所述非剪接的XBP1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。

[0626] 64.如项62所述的方法,其中所述剪接的XBP1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

[0627] 65.如项62所述的方法,其中所述CD138肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列。

[0628] 66.如项62所述的方法,其中所述CS-1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID

NO:16的氨基酸序列。

[0629] 67.如项62所述的方法,其中所述非剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:6的氨基酸序列组成。

[0630] 68.如项58所述的方法,其中所述剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:10的氨基酸序列组成。

[0631] 69.如项62所述的方法,其中所述CD138肽由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成。

[0632] 70.如项62所述的方法,其中所述CS-1肽由SEQ ID NO:16的氨基酸序列组成。

[0633] 71.一种在受试者中治疗白血病(例如,AML)的方法,所述方法包括施用本文所描述的非剪接的XBP1肽,本文所描述的剪接的XBP1肽、本文所描述的CD138肽和本文所描述的CS-1肽中的一种或多种,从而治疗罹患白血病的受试者。

[0634] 72.如项71所述的方法,其中所述非剪接的XBP1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。

[0635] 73.如项71所述的方法,其中所述剪接的XBP1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列。

[0636] 74.如项71所述的方法,其中所述CD138肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列。

[0637] 75.如项71所述的方法,其中所述CS-1肽长度为35个氨基酸或更少,且包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[0638] 76.如项71所述的方法,其中所述非剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:6的氨基酸序列组成。

[0639] 77.如项71所述的方法,其中所述剪接的XBP1肽由SEQ ID NO:10的氨基酸序列组成。

[0640] 78.如项71所述的方法,其中所述CD138肽由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成。

[0641] 79.如项71所述的方法,其中所述CS-1肽由是SEQ ID NO:16的氨基酸序列组成。

[0001] 序列表

[0002] <110> 达纳-法伯癌症研究所股份有限公司

[0003] <120> XBP1、CD138和CS1肽、包括所述肽的药物组合物及使用所述肽和组合物的方法

[0004] <130> 02017-7001WO

[0005] <140> PCT/US2013/068582

[0006] <141> 2013-11-05

[0007] <150> 61/790,780

[0008] <151> 2013-03-15

[0009] <150> 61/722,446

[0010] <151> 2012-11-05

[0011] <160> 544

[0012] <170> PatentIn version 3.5

[0013] <210> 1

[0014] <211> 9

[0015] <212> PRT

[0016] <213> 人

[0017] <400> 1

[0018] Leu Leu Arg Glu Lys Thr His Gly Leu

[0019] 1 5

[0020] <210> 2

[0021] <211> 9

[0022] <212> PRT

[0023] <213> 人

[0024] <400> 2

[0025] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val

[0026] 1 5

[0027] <210> 3

[0028] <211> 9

[0029] <212> PRT

[0030] <213> 人

[0031] <400> 3

[0032] Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[0033] 1 5

[0034] <210> 4

[0035] <211> 9

[0036] <212> PRT

[0037] <213> 人

[0038] <400> 4

[0039] Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu

[0040] 1 5

[0041] <210> 5

[0042] <211> 9

[0043] <212> PRT

[0044] <213> 人

[0045] <400> 5

[0046] Lys Leu Leu Leu Glu Asn Gln Leu Leu

[0047] 1 5

[0048] <210> 6

[0049] <211> 9

[0050] <212> PRT

[0051] <213> 人

[0052] <400> 6

[0053] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val

[0054] 1 5

[0055] <210> 7

[0056] <211> 9

[0057] <212> PRT

[0058] <213> 人

[0059] <400> 7

[0060] Gly Ile Leu Asp Asn Leu Asp Pro Val

[0061] 1 5

[0062] <210> 8

[0063] <211> 9

[0064] <212> PRT

[0065] <213> 人

[0066] <400> 8

[0067] Ile Leu Leu Gly Ile Leu Asp Asn Leu

[0068] 1 5

[0069] <210> 9

[0070] <211> 9

[0071] <212> PRT

[0072] <213> 人

[0073] <400> 9

[0074] Glu Leu Phe Pro Gln Leu Ile Ser Val

[0075] 1 5

[0076] <210> 10

[0077] <211> 9

[0078] <212> PRT

[0079] <213> 人

[0080] <400> 10

[0081] Tyr Leu Phe Pro Gln Leu Ile Ser Val

[0082] 1 5

[0083] <210> 11

[0084] <211> 9

[0085] <212> PRT

[0086] <213> 人

[0087] <400> 11

[0088] Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu

[0089] 1 5

[0090] <210> 12

[0091] <211> 9

[0092] <212> PRT

[0093] <213> 人

[0094] <400> 12

[0095] Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val

[0096] 1 5

[0097] <210> 13

[0098] <211> 9

[0099] <212> PRT

[0100] <213> 人

[0101] <400> 13

[0102] Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu

[0103] 1 5

[0104] <210> 14

[0105] <211> 9

[0106] <212> PRT

[0107] <213> 人

[0108] <400> 14

[0109] Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu

[0110] 1 5

[0111] <210> 15

[0112] <211> 10

[0113] <212> PRT

[0114] <213> 人

[0115] <400> 15

[0116] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu
[0117] 1 5 10
[0118] <210> 16
[0119] <211> 9
[0120] <212> PRT
[0121] <213> 人
[0122] <400> 16
[0123] Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu
[0124] 1 5
[0125] <210> 17
[0126] <211> 9
[0127] <212> PRT
[0128] <213> 人
[0129] <400> 17
[0130] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu
[0131] 1 5
[0132] <210> 18
[0133] <211> 9
[0134] <212> PRT
[0135] <213> 人
[0136] <400> 18
[0137] Thr Leu Ile Tyr Ile Leu Trp Gln Leu
[0138] 1 5
[0139] <210> 19
[0140] <211> 261
[0141] <212> PRT
[0142] <213> 人
[0143] <400> 19
[0144] Met Val Val Val Ala Ala Ala Pro Asn Pro Ala Asp Gly Thr Pro Lys
[0145] 1 5 10 15
[0146] Val Leu Leu Leu Ser Gly Gln Pro Ala Ser Ala Ala Gly Ala Pro Ala
[0147] 20 25 30
[0148] Gly Gln Ala Leu Pro Leu Met Val Pro Ala Gln Arg Gly Ala Ser Pro
[0149] 35 40 45
[0150] Glu Ala Ala Ser Gly Gly Leu Pro Gln Ala Arg Lys Arg Gln Arg Leu
[0151] 50 55 60
[0152] Thr His Leu Ser Pro Glu Glu Lys Ala Leu Arg Arg Lys Leu Lys Asn
[0153] 65 70 75 80
[0154] Arg Val Ala Ala Gln Thr Ala Arg Asp Arg Lys Lys Ala Arg Met Ser

[0155] 85 90 95

[0156] Glu Leu Glu Gln Gln Val Val Asp Leu Glu Glu Glu Asn Gln Lys Leu

[0157] 100 105 110

[0158] Leu Leu Glu Asn Gln Leu Leu Arg Glu Lys Thr His Gly Leu Val Val

[0159] 115 120 125

[0160] Glu Asn Gln Glu Leu Arg Gln Arg Leu Gly Met Asp Ala Leu Val Ala

[0161] 130 135 140

[0162] Glu Glu Glu Ala Glu Ala Lys Gly Asn Glu Val Arg Pro Val Ala Gly

[0163] 145 150 155 160

[0164] Ser Ala Glu Ser Ala Ala Leu Arg Leu Arg Ala Pro Leu Gln Gln Val

[0165] 165 170 175

[0166] Gln Ala Gln Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala

[0167] 180 185 190

[0168] Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp Ala Phe Trp

[0169] 195 200 205

[0170] Thr Thr Trp Thr Gln Ser Cys Ser Ser Asn Ala Leu Pro Gln Ser Leu

[0171] 210 215 220

[0172] Pro Ala Trp Arg Ser Ser Gln Arg Ser Thr Gln Lys Asp Pro Val Pro

[0173] 225 230 235 240

[0174] Tyr Gln Pro Pro Phe Leu Cys Gln Trp Gly Arg His Gln Pro Ser Trp

[0175] 245 250 255

[0176] Lys Pro Leu Met Asn

[0177] 260

[0178] <210> 20

[0179] <211> 376

[0180] <212> PRT

[0181] <213> 人

[0182] <400> 20

[0183] Met Val Val Val Ala Ala Ala Pro Asn Pro Ala Asp Gly Thr Pro Lys

[0184] 1 5 10 15

[0185] Val Leu Leu Leu Ser Gly Gln Pro Ala Ser Ala Ala Gly Ala Pro Ala

[0186] 20 25 30

[0187] Gly Gln Ala Leu Pro Leu Met Val Pro Ala Gln Arg Gly Ala Ser Pro

[0188] 35 40 45

[0189] Glu Ala Ala Ser Gly Gly Leu Pro Gln Ala Arg Lys Arg Gln Arg Leu

[0190] 50 55 60

[0191] Thr His Leu Ser Pro Glu Glu Lys Ala Leu Arg Arg Lys Leu Lys Asn

[0192] 65 70 75 80

[0193] Arg Val Ala Ala Gln Thr Ala Arg Asp Arg Lys Lys Ala Arg Met Ser

[0194] 85 90 95

[0195] Glu Leu Glu Gln Gln Val Val Asp Leu Glu Glu Glu Asn Gln Lys Leu

[0196] 100 105 110

[0197] Leu Leu Glu Asn Gln Leu Leu Arg Glu Lys Thr His Gly Leu Val Val

[0198] 115 120 125

[0199] Glu Asn Gln Glu Leu Arg Gln Arg Leu Gly Met Asp Ala Leu Val Ala

[0200] 130 135 140

[0201] Glu Glu Glu Ala Glu Ala Lys Gly Asn Glu Val Arg Pro Val Ala Gly

[0202] 145 150 155 160

[0203] Ser Ala Glu Ser Ala Ala Gly Ala Gly Pro Val Val Thr Pro Pro Glu

[0204] 165 170 175

[0205] His Leu Pro Met Asp Ser Gly Gly Ile Asp Ser Ser Asp Ser Glu Ser

[0206] 180 185 190

[0207] Asp Ile Leu Leu Gly Ile Leu Asp Asn Leu Asp Pro Val Met Phe Phe

[0208] 195 200 205

[0209] Lys Cys Pro Ser Pro Glu Pro Ala Ser Leu Glu Glu Leu Pro Glu Val

[0210] 210 215 220

[0211] Tyr Pro Glu Gly Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Leu Ser Leu Ser Val

[0212] 225 230 235 240

[0213] Gly Thr Ser Ser Ala Lys Leu Glu Ala Ile Asn Glu Leu Ile Arg Phe

[0214] 245 250 255

[0215] Asp His Ile Tyr Thr Lys Pro Leu Val Leu Glu Ile Pro Ser Glu Thr

[0216] 260 265 270

[0217] Glu Ser Gln Ala Asn Val Val Val Lys Ile Glu Glu Ala Pro Leu Ser

[0218] 275 280 285

[0219] Pro Ser Glu Asn Asp His Pro Glu Phe Ile Val Ser Val Lys Glu Glu

[0220] 290 295 300

[0221] Pro Val Glu Asp Asp Leu Val Pro Glu Leu Gly Ile Ser Asn Leu Leu

[0222] 305 310 315 320

[0223] Ser Ser Ser His Cys Pro Lys Pro Ser Ser Cys Leu Leu Asp Ala Tyr

[0224] 325 330 335

[0225] Ser Asp Cys Gly Tyr Gly Gly Ser Leu Ser Pro Phe Ser Asp Met Ser

[0226] 340 345 350

[0227] Ser Leu Leu Gly Val Asn His Ser Trp Glu Asp Thr Phe Ala Asn Glu

[0228] 355 360 365

[0229] Leu Phe Pro Gln Leu Ile Ser Val

[0230] 370 375

[0231] <210> 21

[0232] <211> 310

[0233] <212> PRT

[0234] <213> 人

[0235] <400> 21

[0236] Met Arg Arg Ala Ala Leu Trp Leu Trp Leu Cys Ala Leu Ala Leu Ser

[0237] 1 5 10 15

[0238] Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu Pro Pro Glu

[0239] 20 25 30

[0240] Asp Gln Asp Gly Ser Gly Asp Asp Ser Asp Asn Phe Ser Gly Ser Gly

[0241] 35 40 45

[0242] Ala Gly Ala Leu Gln Asp Ile Thr Leu Ser Gln Gln Thr Pro Ser Thr

[0243] 50 55 60

[0244] Trp Lys Asp Thr Gln Leu Leu Thr Ala Ile Pro Thr Ser Pro Glu Pro

[0245] 65 70 75 80

[0246] Thr Gly Leu Glu Ala Thr Ala Ala Ser Thr Ser Thr Leu Pro Ala Gly

[0247] 85 90 95

[0248] Glu Gly Pro Lys Glu Gly Glu Ala Val Val Leu Pro Glu Val Glu Pro

[0249] 100 105 110

[0250] Gly Leu Thr Ala Arg Glu Gln Glu Ala Thr Pro Arg Pro Arg Glu Thr

[0251] 115 120 125

[0252] Thr Gln Leu Pro Thr Thr His Gln Ala Ser Thr Thr Thr Ala Thr Thr

[0253] 130 135 140

[0254] Ala Gln Glu Pro Ala Thr Ser His Pro His Arg Asp Met Gln Pro Gly

[0255] 145 150 155 160

[0256] His His Glu Thr Ser Thr Pro Ala Gly Pro Ser Gln Ala Asp Leu His

[0257] 165 170 175

[0258] Thr Pro His Thr Glu Asp Gly Gly Pro Ser Ala Thr Glu Arg Ala Ala

[0259] 180 185 190

[0260] Glu Asp Gly Ala Ser Ser Gln Leu Pro Ala Ala Glu Gly Ser Gly Glu

[0261] 195 200 205

[0262] Gln Asp Phe Thr Phe Glu Thr Ser Gly Glu Asn Thr Ala Val Val Ala

[0263] 210 215 220

[0264] Val Glu Pro Asp Arg Arg Asn Gln Ser Pro Val Asp Gln Gly Ala Thr

[0265] 225 230 235 240

[0266] Gly Ala Ser Gln Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu Gly Gly Val

[0267] 245 250 255

[0268] Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

[0269] 260 265 270

[0270] Phe Met Leu Tyr Arg Met Lys Lys Lys Asp Glu Gly Ser Tyr Ser Leu

[0271] 275 280 285

[0272] Glu Glu Pro Lys Gln Ala Asn Gly Gly Ala Tyr Gln Lys Pro Thr Lys
[0273] 290 295 300
[0274] Gln Glu Glu Phe Tyr Ala
[0275] 305 310
[0276] <210> 22
[0277] <211> 335
[0278] <212> PRT
[0279] <213> 人
[0280] <400> 22
[0281] Met Ala Gly Ser Pro Thr Cys Leu Thr Leu Ile Tyr Ile Leu Trp Gln
[0282] 1 5 10 15
[0283] Leu Thr Gly Ser Ala Ala Ser Gly Pro Val Lys Glu Leu Val Gly Ser
[0284] 20 25 30
[0285] Val Gly Gly Ala Val Thr Phe Pro Leu Lys Ser Lys Val Lys Gln Val
[0286] 35 40 45
[0287] Asp Ser Ile Val Trp Thr Phe Asn Thr Thr Pro Leu Val Thr Ile Gln
[0288] 50 55 60
[0289] Pro Glu Gly Gly Thr Ile Ile Val Thr Gln Asn Arg Asn Arg Glu Arg
[0290] 65 70 75 80
[0291] Val Asp Phe Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Leu Lys
[0292] 85 90 95
[0293] Lys Asn Asp Ser Gly Ile Tyr Tyr Val Gly Ile Tyr Ser Ser Ser Leu
[0294] 100 105 110
[0295] Gln Gln Pro Ser Thr Gln Glu Tyr Val Leu His Val Tyr Glu His Leu
[0296] 115 120 125
[0297] Ser Lys Pro Lys Val Thr Met Gly Leu Gln Ser Asn Lys Asn Gly Thr
[0298] 130 135 140
[0299] Cys Val Thr Asn Leu Thr Cys Cys Met Glu His Gly Glu Glu Asp Val
[0300] 145 150 155 160
[0301] Ile Tyr Thr Trp Lys Ala Leu Gly Gln Ala Ala Asn Glu Ser His Asn
[0302] 165 170 175
[0303] Gly Ser Ile Leu Pro Ile Ser Trp Arg Trp Gly Glu Ser Asp Met Thr
[0304] 180 185 190
[0305] Phe Ile Cys Val Ala Arg Asn Pro Val Ser Arg Asn Phe Ser Ser Pro
[0306] 195 200 205
[0307] Ile Leu Ala Arg Lys Leu Cys Glu Gly Ala Ala Asp Asp Pro Asp Ser
[0308] 210 215 220
[0309] Ser Met Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu
[0310] 225 230 235 240

[0311] Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu Arg Gln Glu
[0312] 245 250 255
[0313] Glu Tyr Ile Glu Glu Lys Lys Arg Val Asp Ile Cys Arg Glu Thr Pro
[0314] 260 265 270
[0315] Asn Ile Cys Pro His Ser Gly Glu Asn Thr Glu Tyr Asp Thr Ile Pro
[0316] 275 280 285
[0317] His Thr Asn Arg Thr Ile Leu Lys Glu Asp Pro Ala Asn Thr Val Tyr
[0318] 290 295 300
[0319] Ser Thr Val Glu Ile Pro Lys Lys Met Glu Asn Pro His Ser Leu Leu
[0320] 305 310 315 320
[0321] Thr Met Pro Asp Thr Pro Arg Leu Phe Ala Tyr Glu Asn Val Ile
[0322] 325 330 335
[0323] <210> 23
[0324] <211> 4
[0325] <212> PRT
[0326] <213> 未知
[0327] <220>
[0328] <223> 未知物的描述:"KDEL" 基序
[0329] 肽
[0330] <400> 23
[0331] Lys Asp Glu Leu
[0332] 1
[0333] <210> 24
[0334] <211> 9
[0335] <212> PRT
[0336] <213> 人
[0337] <400> 24
[0338] Tyr Ile Leu Asp Asn Leu Asp Pro Val
[0339] 1 5
[0340] <210> 25
[0341] <211> 9
[0342] <212> PRT
[0343] <213> 流感病毒
[0344] <400> 25
[0345] Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
[0346] 1 5
[0347] <210> 26
[0348] <211> 9
[0349] <212> PRT

[0350] <213> 流感病毒

[0351] <400> 26

[0352] Phe Leu Trp Gly Pro Arg Ala Leu Val

[0353] 1 5

[0354] <210> 27

[0355] <211> 9

[0356] <212> PRT

[0357] <213> 人

[0358] <400> 27

[0359] Arg Met Ser Glu Leu Glu Gln Gln Val

[0360] 1 5

[0361] <210> 28

[0362] <211> 9

[0363] <212> PRT

[0364] <213> 人

[0365] <400> 28

[0366] Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

[0367] 1 5

[0368] <210> 29

[0369] <211> 9

[0370] <212> PRT

[0371] <213> 人

[0372] <400> 29

[0373] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu

[0374] 1 5

[0375] <210> 30

[0376] <211> 9

[0377] <212> PRT

[0378] <213> 人

[0379] <400> 30

[0380] Val Tyr Pro Glu Gly Pro Ser Ser Leu

[0381] 1 5

[0382] <210> 31

[0383] <211> 9

[0384] <212> PRT

[0385] <213> 人

[0386] <400> 31

[0387] Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe

[0388] 1 5

[0389] <210> 32

[0390] <211> 9

[0391] <212> PRT

[0392] <213> 人

[0393] <400> 32

[0394] Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp

[0395] 1 5

[0396] <210> 33

[0397] <211> 9

[0398] <212> PRT

[0399] <213> 人

[0400] <400> 33

[0401] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0402] 1 5

[0403] <210> 34

[0404] <211> 9

[0405] <212> PRT

[0406] <213> 人

[0407] <400> 34

[0408] Glu Asn Gln Glu Leu Arg Gln Arg Leu

[0409] 1 5

[0410] <210> 35

[0411] <211> 9

[0412] <212> PRT

[0413] <213> 人

[0414] <400> 35

[0415] Asp Gly Thr Pro Lys Val Leu Leu Leu

[0416] 1 5

[0417] <210> 36

[0418] <211> 9

[0419] <212> PRT

[0420] <213> 人

[0421] <400> 36

[0422] Asp Leu Glu Glu Glu Asn Gln Lys Leu

[0423] 1 5

[0424] <210> 37

[0425] <211> 9

[0426] <212> PRT

[0427] <213> 人

[0428] <400> 37

[0429] Ser Ser Asn Ala Leu Pro Gln Ser Leu

[0430] 1 5

[0431] <210> 38

[0432] <211> 9

[0433] <212> PRT

[0434] <213> 人

[0435] <400> 38

[0436] Gly Tyr Gly Gly Ser Leu Ser Pro Phe

[0437] 1 5

[0438] <210> 39

[0439] <211> 9

[0440] <212> PRT

[0441] <213> 人

[0442] <400> 39

[0443] Pro Phe Ser Asp Met Ser Ser Leu Leu

[0444] 1 5

[0445] <210> 40

[0446] <211> 9

[0447] <212> PRT

[0448] <213> 人

[0449] <400> 40

[0450] Val Leu Pro Glu Val Glu Pro Gly Leu

[0451] 1 5

[0452] <210> 41

[0453] <211> 9

[0454] <212> PRT

[0455] <213> 人

[0456] <400> 41

[0457] Leu Pro Gln Ile Val Ala Thr Asn Leu

[0458] 1 5

[0459] <210> 42

[0460] <211> 9

[0461] <212> PRT

[0462] <213> 人

[0463] <400> 42

[0464] Leu Ala Leu Ser Leu Gln Pro Ala Leu

[0465] 1 5

[0466] <210> 43

[0467] <211> 9

[0468] <212> PRT

[0469] <213> 人

[0470] <400> 43

[0471] Gly Leu Leu Asp Arg Lys Glu Val Leu

[0472] 1 5

[0473] <210> 44

[0474] <211> 9

[0475] <212> PRT

[0476] <213> 人

[0477] <400> 44

[0478] Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu

[0479] 1 5

[0480] <210> 45

[0481] <211> 9

[0482] <212> PRT

[0483] <213> 人

[0484] <400> 45

[0485] Ser Leu Gln Pro Ala Leu Pro Gln Ile

[0486] 1 5

[0487] <210> 46

[0488] <211> 9

[0489] <212> PRT

[0490] <213> 人

[0491] <400> 46

[0492] Gly Tyr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Leu

[0493] 1 5

[0494] <210> 47

[0495] <211> 9

[0496] <212> PRT

[0497] <213> 人

[0498] <400> 47

[0499] Asp Phe Pro Asp Gly Gly Tyr Ser Leu

[0500] 1 5

[0501] <210> 48

[0502] <211> 9

[0503] <212> PRT

[0504] <213> 人

[0505] <400> 48

[0506] Thr Met Pro Asp Thr Pro Arg Leu Phe

[0507] 1 5

[0508] <210> 49

[0509] <211> 9

[0510] <212> PRT

[0511] <213> 人

[0512] <400> 49

[0513] Arg Trp Gly Glu Ser Asp Met Thr Phe

[0514] 1 5

[0515] <210> 50

[0516] <211> 9

[0517] <212> PRT

[0518] <213> 人

[0519] <400> 50

[0520] Lys Met Glu Asn Pro His Ser Leu Leu

[0521] 1 5

[0522] <210> 51

[0523] <211> 15

[0524] <212> PRT

[0525] <213> 人

[0526] <400> 51

[0527] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu

[0528] 1 5 10 15

[0529] <210> 52

[0530] <211> 16

[0531] <212> PRT

[0532] <213> 人

[0533] <400> 52

[0534] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0535] 1 5 10 15

[0536] <210> 53

[0537] <211> 17

[0538] <212> PRT

[0539] <213> 人

[0540] <400> 53

[0541] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0542] 1 5 10 15

[0543] Leu

[0544] <210> 54

[0545] <211> 18

[0546] <212> PRT

[0547] <213> 人

[0548] <400> 54

[0549] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0550] 1 5 10 15

[0551] Leu Gln

[0552] <210> 55

[0553] <211> 19

[0554] <212> PRT

[0555] <213> 人

[0556] <400> 55

[0557] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0558] 1 5 10 15

[0559] Leu Gln Ile

[0560] <210> 56

[0561] <211> 20

[0562] <212> PRT

[0563] <213> 人

[0564] <400> 56

[0565] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0566] 1 5 10 15

[0567] Leu Gln Ile Gln

[0568] 20

[0569] <210> 57

[0570] <211> 21

[0571] <212> PRT

[0572] <213> 人

[0573] <400> 57

[0574] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0575] 1 5 10 15

[0576] Leu Gln Ile Gln Ser

[0577] 20

[0578] <210> 58

[0579] <211> 22

[0580] <212> PRT

[0581] <213> 人

[0582] <400> 58

[0583] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0584] 1 5 10 15

[0585] Leu Gln Ile Gln Ser Leu

[0586] 20

[0587] <210> 59

[0588] <211> 23

[0589] <212> PRT

[0590] <213> 人

[0591] <400> 59

[0592] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0593] 1 5 10 15

[0594] Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile

[0595] 20

[0596] <210> 60

[0597] <211> 24

[0598] <212> PRT

[0599] <213> 人

[0600] <400> 60

[0601] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0602] 1 5 10 15

[0603] Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser

[0604] 20

[0605] <210> 61

[0606] <211> 25

[0607] <212> PRT

[0608] <213> 人

[0609] <400> 61

[0610] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0611] 1 5 10 15

[0612] Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys

[0613] 20 25

[0614] <210> 62

[0615] <211> 26

[0616] <212> PRT

[0617] <213> 人

[0618] <400> 62

[0619] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0620] 1 5 10 15

[0621] Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp

[0622] 20 25

[0623] <210> 63

[0624] <211> 27

[0625] <212> PRT

[0626] <213> 人

[0627] <400> 63

[0628] Leu Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0629] 1 5 10 15

[0630] Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp Ala

[0631] 20 25

[0632] <210> 64

[0633] <211> 14

[0634] <212> PRT

[0635] <213> 人

[0636] <400> 64

[0637] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu

[0638] 1 5 10

[0639] <210> 65

[0640] <211> 15

[0641] <212> PRT

[0642] <213> 人

[0643] <400> 65

[0644] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0645] 1 5 10 15

[0646] <210> 66

[0647] <211> 16

[0648] <212> PRT

[0649] <213> 人

[0650] <400> 66

[0651] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0652] 1 5 10 15

[0653] <210> 67

[0654] <211> 17

[0655] <212> PRT

[0656] <213> 人

[0657] <400> 67

[0658] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0659] 1 5 10 15

[0660] Gln

[0661] <210> 68

[0662] <211> 18

[0663] <212> PRT

[0664] <213> 人

[0665] <400> 68

[0666] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0667] 1 5 10 15

[0668] Gln Ile

[0669] <210> 69

[0670] <211> 19

[0671] <212> PRT

[0672] <213> 人

[0673] <400> 69

[0674] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0675] 1 5 10 15

[0676] Gln Ile Gln

[0677] <210> 70

[0678] <211> 20

[0679] <212> PRT

[0680] <213> 人

[0681] <400> 70

[0682] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0683] 1 5 10 15

[0684] Gln Ile Gln Ser

[0685] 20

[0686] <210> 71

[0687] <211> 21

[0688] <212> PRT

[0689] <213> 人

[0690] <400> 71

[0691] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0692] 1 5 10 15

[0693] Gln Ile Gln Ser Leu

[0694] 20

[0695] <210> 72

[0696] <211> 22

[0697] <212> PRT

[0698] <213> 人

[0699] <400> 72

[0700] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0701] 1 5 10 15

[0702] Gln Ile Gln Ser Leu Ile

[0703] 20

[0704] <210> 73

[0705] <211> 23

[0706] <212> PRT

[0707] <213> 人

[0708] <400> 73

[0709] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0710] 1 5 10 15

[0711] Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser

[0712] 20

[0713] <210> 74

[0714] <211> 24

[0715] <212> PRT

[0716] <213> 人

[0717] <400> 74

[0718] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0719] 1 5 10 15

[0720] Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys

[0721] 20

[0722] <210> 75

[0723] <211> 25

[0724] <212> PRT

[0725] <213> 人

[0726] <400> 75

[0727] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0728] 1 5 10 15

[0729] Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp

[0730] 20 25

[0731] <210> 76

[0732] <211> 26

[0733] <212> PRT

[0734] <213> 人

[0735] <400> 76

[0736] Ser Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0737] 1 5 10 15

[0738] Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp Ala

[0739] 20 25

[0740] <210> 77

[0741] <211> 13

[0742] <212> PRT

[0743] <213> 人

[0744] <400> 77

[0745] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu

[0746] 1 5 10

[0747] <210> 78

[0748] <211> 14

[0749] <212> PRT

[0750] <213> 人

[0751] <400> 78

[0752] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0753] 1 5 10

[0754] <210> 79

[0755] <211> 15

[0756] <212> PRT

[0757] <213> 人

[0758] <400> 79

[0759] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0760] 1 5 10 15

[0761] <210> 80

[0762] <211> 16

[0763] <212> PRT

[0764] <213> 人

[0765] <400> 80

[0766] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[0767] 1 5 10 15

[0768] <210> 81

[0769] <211> 17

[0770] <212> PRT

[0771] <213> 人

[0772] <400> 81

[0773] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[0774] 1 5 10 15

[0775] Ile

[0776] <210> 82

[0777] <211> 18

[0778] <212> PRT

[0779] <213> 人

[0780] <400> 82

[0781] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[0782] 1 5 10 15

[0783] Ile Gln

[0784] <210> 83

[0785] <211> 19

[0786] <212> PRT

[0787] <213> 人

[0788] <400> 83

[0789] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[0790] 1 5 10 15

[0791] Ile Gln Ser

[0792] <210> 84

[0793] <211> 20

[0794] <212> PRT

[0795] <213> 人

[0796] <400> 84

[0797] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[0798] 1 5 10 15

[0799] Ile Gln Ser Leu

[0800] 20

[0801] <210> 85

[0802] <211> 21

[0803] <212> PRT

[0804] <213> 人

[0805] <400> 85

[0806] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[0807] 1 5 10 15

[0808] Ile Gln Ser Leu Ile

[0809] 20

[0810] <210> 86

[0811] <211> 22

[0812] <212> PRT

[0813] <213> 人

[0814] <400> 86

[0815] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[0816] 1 5 10 15

[0817] Ile Gln Ser Leu Ile Ser

[0818] 20

[0819] <210> 87

[0820] <211> 23

[0821] <212> PRT

[0822] <213> 人

[0823] <400> 87

[0824] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[0825] 1 5 10 15

[0826] Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys

[0827] 20

[0828] <210> 88

[0829] <211> 24

[0830] <212> PRT

[0831] <213> 人

[0832] <400> 88

[0833] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[0834] 1 5 10 15

[0835] Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp

[0836] 20

[0837] <210> 89

[0838] <211> 25

[0839] <212> PRT

[0840] <213> 人

[0841] <400> 89

[0842] Pro Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[0843] 1 5 10 15

[0844] Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp Ala

[0845] 20 25

[0846] <210> 90

[0847] <211> 12

[0848] <212> PRT

[0849] <213> 人

[0850] <400> 90

[0851] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu

[0852] 1 5 10

[0853] <210> 91

[0854] <211> 13

[0855] <212> PRT

[0856] <213> 人

[0857] <400> 91

[0858] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0859] 1 5 10

[0860] <210> 92

[0861] <211> 14

[0862] <212> PRT

[0863] <213> 人

[0864] <400> 92

[0865] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0866] 1 5 10

[0867] <210> 93

[0868] <211> 15

[0869] <212> PRT

[0870] <213> 人

[0871] <400> 93

[0872] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[0873] 1 5 10 15

[0874] <210> 94

[0875] <211> 16

[0876] <212> PRT

[0877] <213> 人

[0878] <400> 94

[0879] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[0880] 1 5 10 15

[0881] <210> 95

[0882] <211> 17

[0883] <212> PRT

[0884] <213> 人

[0885] <400> 95

[0886] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[0887] 1 5 10 15

[0888] Gln

[0889] <210> 96

[0890] <211> 18

[0891] <212> PRT

[0892] <213> 人

[0893] <400> 96

[0894] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[0895] 1 5 10 15

[0896] Gln Ser

[0897] <210> 97

[0898] <211> 19

[0899] <212> PRT

[0900] <213> 人

[0901] <400> 97

[0902] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[0903] 1 5 10 15

[0904] Gln Ser Leu

[0905] <210> 98

[0906] <211> 20

[0907] <212> PRT

[0908] <213> 人

[0909] <400> 98

[0910] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[0911] 1 5 10 15

[0912] Gln Ser Leu Ile

[0913] 20

[0914] <210> 99

[0915] <211> 21

[0916] <212> PRT

[0917] <213> 人

[0918] <400> 99

[0919] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[0920] 1 5 10 15

[0921] Gln Ser Leu Ile Ser

[0922] 20

[0923] <210> 100

[0924] <211> 22

[0925] <212> PRT

[0926] <213> 人

[0927] <400> 100

[0928] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[0929] 1 5 10 15

[0930] Gln Ser Leu Ile Ser Cys

[0931] 20

[0932] <210> 101

[0933] <211> 23

[0934] <212> PRT

[0935] <213> 人

[0936] <400> 101

[0937] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[0938] 1 5 10 15

[0939] Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp

[0940] 20

[0941] <210> 102

[0942] <211> 24

[0943] <212> PRT

[0944] <213> 人

[0945] <400> 102

[0946] Leu Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[0947] 1 5 10 15

[0948] Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp Ala

[0949] 20

[0950] <210> 103

[0951] <211> 11

[0952] <212> PRT

[0953] <213> 人

[0954] <400> 103

[0955] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu

[0956] 1 5 10

[0957] <210> 104

[0958] <211> 12

[0959] <212> PRT

[0960] <213> 人

[0961] <400> 104

[0962] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[0963] 1 5 10

[0964] <210> 105

[0965] <211> 13

[0966] <212> PRT

[0967] <213> 人

[0968] <400> 105

[0969] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[0970] 1 5 10

[0971] <210> 106

[0972] <211> 14

[0973] <212> PRT

[0974] <213> 人

[0975] <400> 106

[0976] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[0977] 1 5 10

[0978] <210> 107

[0979] <211> 15

[0980] <212> PRT

[0981] <213> 人

[0982] <400> 107

[0983] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[0984] 1 5 10 15

[0985] <210> 108

[0986] <211> 16

[0987] <212> PRT

[0988] <213> 人

[0989] <400> 108

[0990] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln

[0991] 1 5 10 15

[0992] <210> 109

[0993] <211> 17

[0994] <212> PRT

[0995] <213> 人

[0996] <400> 109

[0997] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln

[0998] 1 5 10 15

[0999] Ser

[1000] <210> 110

[1001] <211> 18

[1002] <212> PRT

[1003] <213> 人

[1004] <400> 110

[1005] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln

[1006] 1 5 10 15

[1007] Ser Leu

[1008] <210> 111

[1009] <211> 19

[1010] <212> PRT

[1011] <213> 人

[1012] <400> 111

[1013] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln
[1014] 1 5 10 15
[1015] Ser Leu Ile
[1016] <210> 112
[1017] <211> 20
[1018] <212> PRT
[1019] <213> 人
[1020] <400> 112
[1021] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln
[1022] 1 5 10 15
[1023] Ser Leu Ile Ser
[1024] 20
[1025] <210> 113
[1026] <211> 21
[1027] <212> PRT
[1028] <213> 人
[1029] <400> 113
[1030] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln
[1031] 1 5 10 15
[1032] Ser Leu Ile Ser Cys
[1033] 20
[1034] <210> 114
[1035] <211> 22
[1036] <212> PRT
[1037] <213> 人
[1038] <400> 114
[1039] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln
[1040] 1 5 10 15
[1041] Ser Leu Ile Ser Cys Trp
[1042] 20
[1043] <210> 115
[1044] <211> 23
[1045] <212> PRT
[1046] <213> 人
[1047] <400> 115
[1048] Gln Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln
[1049] 1 5 10 15
[1050] Ser Leu Ile Ser Cys Trp Ala
[1051] 20

[1052] <210> 116
[1053] <211> 10
[1054] <212> PRT
[1055] <213> 人
[1056] <400> 116
[1057] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu
[1058] 1 5 10
[1059] <210> 117
[1060] <211> 11
[1061] <212> PRT
[1062] <213> 人
[1063] <400> 117
[1064] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr
[1065] 1 5 10
[1066] <210> 118
[1067] <211> 12
[1068] <212> PRT
[1069] <213> 人
[1070] <400> 118
[1071] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu
[1072] 1 5 10
[1073] <210> 119
[1074] <211> 13
[1075] <212> PRT
[1076] <213> 人
[1077] <400> 119
[1078] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln
[1079] 1 5 10
[1080] <210> 120
[1081] <211> 14
[1082] <212> PRT
[1083] <213> 人
[1084] <400> 120
[1085] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile
[1086] 1 5 10
[1087] <210> 121
[1088] <211> 15
[1089] <212> PRT
[1090] <213> 人

[1091] <400> 121

[1092] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln

[1093] 1 5 10 15

[1094] <210> 122

[1095] <211> 16

[1096] <212> PRT

[1097] <213> 人

[1098] <400> 122

[1099] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser

[1100] 1 5 10 15

[1101] <210> 123

[1102] <211> 17

[1103] <212> PRT

[1104] <213> 人

[1105] <400> 123

[1106] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser

[1107] 1 5 10 15

[1108] Leu

[1109] <210> 124

[1110] <211> 18

[1111] <212> PRT

[1112] <213> 人

[1113] <400> 124

[1114] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser

[1115] 1 5 10 15

[1116] Leu Ile

[1117] <210> 125

[1118] <211> 19

[1119] <212> PRT

[1120] <213> 人

[1121] <400> 125

[1122] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser

[1123] 1 5 10 15

[1124] Leu Ile Ser

[1125] <210> 126

[1126] <211> 20

[1127] <212> PRT

[1128] <213> 人

[1129] <400> 126

[1130] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser
[1131] 1 5 10 15
[1132] Leu Ile Ser Cys
[1133] 20
[1134] <210> 127
[1135] <211> 21
[1136] <212> PRT
[1137] <213> 人
[1138] <400> 127
[1139] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser
[1140] 1 5 10 15
[1141] Leu Ile Ser Cys Trp
[1142] 20
[1143] <210> 128
[1144] <211> 22
[1145] <212> PRT
[1146] <213> 人
[1147] <400> 128
[1148] Asn Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser
[1149] 1 5 10 15
[1150] Leu Ile Ser Cys Trp Ala
[1151] 20
[1152] <210> 129
[1153] <211> 10
[1154] <212> PRT
[1155] <213> 人
[1156] <400> 129
[1157] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu
[1158] 1 5 10
[1159] <210> 130
[1160] <211> 11
[1161] <212> PRT
[1162] <213> 人
[1163] <400> 130
[1164] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr
[1165] 1 5 10
[1166] <210> 131
[1167] <211> 12
[1168] <212> PRT

[1169] <213> 人

[1170] <400> 131

[1171] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[1172] 1 5 10

[1173] <210> 132

[1174] <211> 13

[1175] <212> PRT

[1176] <213> 人

[1177] <400> 132

[1178] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[1179] 1 5 10

[1180] <210> 133

[1181] <211> 14

[1182] <212> PRT

[1183] <213> 人

[1184] <400> 133

[1185] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[1186] 1 5 10

[1187] <210> 134

[1188] <211> 15

[1189] <212> PRT

[1190] <213> 人

[1191] <400> 134

[1192] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln

[1193] 1 5 10 15

[1194] <210> 135

[1195] <211> 16

[1196] <212> PRT

[1197] <213> 人

[1198] <400> 135

[1199] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser

[1200] 1 5 10 15

[1201] <210> 136

[1202] <211> 17

[1203] <212> PRT

[1204] <213> 人

[1205] <400> 136

[1206] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser

[1207] 1 5 10 15

[1208] Leu
[1209] <210> 137
[1210] <211> 18
[1211] <212> PRT
[1212] <213> 人
[1213] <400> 137
[1214] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser
[1215] 1 5 10 15
[1216] Leu Ile
[1217] <210> 138
[1218] <211> 19
[1219] <212> PRT
[1220] <213> 人
[1221] <400> 138
[1222] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser
[1223] 1 5 10 15
[1224] Leu Ile Ser
[1225] <210> 139
[1226] <211> 20
[1227] <212> PRT
[1228] <213> 人
[1229] <400> 139
[1230] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser
[1231] 1 5 10 15
[1232] Leu Ile Ser Cys
[1233] 20
[1234] <210> 140
[1235] <211> 21
[1236] <212> PRT
[1237] <213> 人
[1238] <400> 140
[1239] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser
[1240] 1 5 10 15
[1241] Leu Ile Ser Cys Trp
[1242] 20
[1243] <210> 141
[1244] <211> 22
[1245] <212> PRT
[1246] <213> 人

[1247] <400> 141

[1248] Tyr Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser

[1249] 1 5 10 15

[1250] Leu Ile Ser Cys Trp Ala

[1251] 20

[1252] <210> 142

[1253] <211> 9

[1254] <212> PRT

[1255] <213> 人

[1256] <400> 142

[1257] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu

[1258] 1 5

[1259] <210> 143

[1260] <211> 10

[1261] <212> PRT

[1262] <213> 人

[1263] <400> 143

[1264] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[1265] 1 5 10

[1266] <210> 144

[1267] <211> 11

[1268] <212> PRT

[1269] <213> 人

[1270] <400> 144

[1271] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu

[1272] 1 5 10

[1273] <210> 145

[1274] <211> 12

[1275] <212> PRT

[1276] <213> 人

[1277] <400> 145

[1278] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln

[1279] 1 5 10

[1280] <210> 146

[1281] <211> 13

[1282] <212> PRT

[1283] <213> 人

[1284] <400> 146

[1285] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile

[1286] 1 5 10

[1287] <210> 147

[1288] <211> 14

[1289] <212> PRT

[1290] <213> 人

[1291] <400> 147

[1292] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln

[1293] 1 5 10

[1294] <210> 148

[1295] <211> 15

[1296] <212> PRT

[1297] <213> 人

[1298] <400> 148

[1299] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser

[1300] 1 5 10 15

[1301] <210> 149

[1302] <211> 16

[1303] <212> PRT

[1304] <213> 人

[1305] <400> 149

[1306] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu

[1307] 1 5 10 15

[1308] <210> 150

[1309] <211> 17

[1310] <212> PRT

[1311] <213> 人

[1312] <400> 150

[1313] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu

[1314] 1 5 10 15

[1315] Ile

[1316] <210> 151

[1317] <211> 18

[1318] <212> PRT

[1319] <213> 人

[1320] <400> 151

[1321] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu

[1322] 1 5 10 15

[1323] Ile Ser

[1324] <210> 152

[1325] <211> 19
[1326] <212> PRT
[1327] <213> 人
[1328] <400> 152
[1329] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu
[1330] 1 5 10 15
[1331] Ile Ser Cys
[1332] <210> 153
[1333] <211> 20
[1334] <212> PRT
[1335] <213> 人
[1336] <400> 153
[1337] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu
[1338] 1 5 10 15
[1339] Ile Ser Cys Trp
[1340] 20
[1341] <210> 154
[1342] <211> 21
[1343] <212> PRT
[1344] <213> 人
[1345] <400> 154
[1346] Ile Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu
[1347] 1 5 10 15
[1348] Ile Ser Cys Trp Ala
[1349] 20
[1350] <210> 155
[1351] <211> 8
[1352] <212> PRT
[1353] <213> 人
[1354] <400> 155
[1355] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu
[1356] 1 5
[1357] <210> 156
[1358] <211> 9
[1359] <212> PRT
[1360] <213> 人
[1361] <400> 156
[1362] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr
[1363] 1 5

[1364] <210> 157
[1365] <211> 10
[1366] <212> PRT
[1367] <213> 人
[1368] <400> 157
[1369] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu
[1370] 1 5 10
[1371] <210> 158
[1372] <211> 11
[1373] <212> PRT
[1374] <213> 人
[1375] <400> 158
[1376] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln
[1377] 1 5 10
[1378] <210> 159
[1379] <211> 12
[1380] <212> PRT
[1381] <213> 人
[1382] <400> 159
[1383] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile
[1384] 1 5 10
[1385] <210> 160
[1386] <211> 13
[1387] <212> PRT
[1388] <213> 人
[1389] <400> 160
[1390] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln
[1391] 1 5 10
[1392] <210> 161
[1393] <211> 14
[1394] <212> PRT
[1395] <213> 人
[1396] <400> 161
[1397] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser
[1398] 1 5 10
[1399] <210> 162
[1400] <211> 15
[1401] <212> PRT
[1402] <213> 人

[1403] <400> 162

[1404] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu

[1405] 1 5 10 15

[1406] <210> 163

[1407] <211> 16

[1408] <212> PRT

[1409] <213> 人

[1410] <400> 163

[1411] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile

[1412] 1 5 10 15

[1413] <210> 164

[1414] <211> 17

[1415] <212> PRT

[1416] <213> 人

[1417] <400> 164

[1418] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Ile

[1419] 1 5 10 15

[1420] Ser

[1421] <210> 165

[1422] <211> 18

[1423] <212> PRT

[1424] <213> 人

[1425] <400> 165

[1426] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Ile

[1427] 1 5 10 15

[1428] Ser Cys

[1429] <210> 166

[1430] <211> 19

[1431] <212> PRT

[1432] <213> 人

[1433] <400> 166

[1434] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Ile

[1435] 1 5 10 15

[1436] Ser Cys Trp

[1437] <210> 167

[1438] <211> 20

[1439] <212> PRT

[1440] <213> 人

[1441] <400> 167

[1442] Ser Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Ser Ser Leu Ile
[1443] 1 5 10 15
[1444] Ser Cys Trp Ala
[1445] 20
[1446] <210> 168
[1447] <211> 7
[1448] <212> PRT
[1449] <213> 人
[1450] <400> 168
[1451] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu
[1452] 1 5
[1453] <210> 169
[1454] <211> 8
[1455] <212> PRT
[1456] <213> 人
[1457] <400> 169
[1458] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr
[1459] 1 5
[1460] <210> 170
[1461] <211> 9
[1462] <212> PRT
[1463] <213> 人
[1464] <400> 170
[1465] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu
[1466] 1 5
[1467] <210> 171
[1468] <211> 10
[1469] <212> PRT
[1470] <213> 人
[1471] <400> 171
[1472] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln
[1473] 1 5 10
[1474] <210> 172
[1475] <211> 11
[1476] <212> PRT
[1477] <213> 人
[1478] <400> 172
[1479] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile
[1480] 1 5 10

[1481] <210> 173
[1482] <211> 12
[1483] <212> PRT
[1484] <213> 人
[1485] <400> 173
[1486] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln
[1487] 1 5 10
[1488] <210> 174
[1489] <211> 13
[1490] <212> PRT
[1491] <213> 人
[1492] <400> 174
[1493] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser
[1494] 1 5 10
[1495] <210> 175
[1496] <211> 14
[1497] <212> PRT
[1498] <213> 人
[1499] <400> 175
[1500] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu
[1501] 1 5 10
[1502] <210> 176
[1503] <211> 15
[1504] <212> PRT
[1505] <213> 人
[1506] <400> 176
[1507] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile
[1508] 1 5 10 15
[1509] <210> 177
[1510] <211> 16
[1511] <212> PRT
[1512] <213> 人
[1513] <400> 177
[1514] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser
[1515] 1 5 10 15
[1516] <210> 178
[1517] <211> 17
[1518] <212> PRT
[1519] <213> 人

[1520] <400> 178

[1521] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser

[1522] 1 5 10 15

[1523] Cys

[1524] <210> 179

[1525] <211> 18

[1526] <212> PRT

[1527] <213> 人

[1528] <400> 179

[1529] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser

[1530] 1 5 10 15

[1531] Cys Trp

[1532] <210> 180

[1533] <211> 19

[1534] <212> PRT

[1535] <213> 人

[1536] <400> 180

[1537] Pro Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser

[1538] 1 5 10 15

[1539] Cys Trp Ala

[1540] <210> 181

[1541] <211> 6

[1542] <212> PRT

[1543] <213> 人

[1544] <400> 181

[1545] Trp Ile Leu Ala Val Leu

[1546] 1 5

[1547] <210> 182

[1548] <211> 7

[1549] <212> PRT

[1550] <213> 人

[1551] <400> 182

[1552] Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr

[1553] 1 5

[1554] <210> 183

[1555] <211> 8

[1556] <212> PRT

[1557] <213> 人

[1558] <400> 183

[1559] Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu
[1560] 1 5
[1561] <210> 184
[1562] <211> 9
[1563] <212> PRT
[1564] <213> 人
[1565] <400> 184
[1566] Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln
[1567] 1 5
[1568] <210> 185
[1569] <211> 10
[1570] <212> PRT
[1571] <213> 人
[1572] <400> 185
[1573] Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile
[1574] 1 5 10
[1575] <210> 186
[1576] <211> 11
[1577] <212> PRT
[1578] <213> 人
[1579] <400> 186
[1580] Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln
[1581] 1 5 10
[1582] <210> 187
[1583] <211> 12
[1584] <212> PRT
[1585] <213> 人
[1586] <400> 187
[1587] Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser
[1588] 1 5 10
[1589] <210> 188
[1590] <211> 13
[1591] <212> PRT
[1592] <213> 人
[1593] <400> 188
[1594] Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu
[1595] 1 5 10
[1596] <210> 189
[1597] <211> 14

[1598] <212> PRT
[1599] <213> 人
[1600] <400> 189
[1601] Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile
[1602] 1 5 10
[1603] <210> 190
[1604] <211> 15
[1605] <212> PRT
[1606] <213> 人
[1607] <400> 190
[1608] Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser
[1609] 1 5 10 15
[1610] <210> 191
[1611] <211> 16
[1612] <212> PRT
[1613] <213> 人
[1614] <400> 191
[1615] Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys
[1616] 1 5 10 15
[1617] <210> 192
[1618] <211> 17
[1619] <212> PRT
[1620] <213> 人
[1621] <400> 192
[1622] Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys
[1623] 1 5 10 15
[1624] Trp
[1625] <210> 193
[1626] <211> 18
[1627] <212> PRT
[1628] <213> 人
[1629] <400> 193
[1630] Trp Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys
[1631] 1 5 10 15
[1632] Trp Ala
[1633] <210> 194
[1634] <211> 5
[1635] <212> PRT
[1636] <213> 人

[1637] <400> 194
[1638] Ile Leu Ala Val Leu
[1639] 1 5
[1640] <210> 195
[1641] <211> 6
[1642] <212> PRT
[1643] <213> 人
[1644] <400> 195
[1645] Ile Leu Ala Val Leu Thr
[1646] 1 5
[1647] <210> 196
[1648] <211> 7
[1649] <212> PRT
[1650] <213> 人
[1651] <400> 196
[1652] Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu
[1653] 1 5
[1654] <210> 197
[1655] <211> 8
[1656] <212> PRT
[1657] <213> 人
[1658] <400> 197
[1659] Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln
[1660] 1 5
[1661] <210> 198
[1662] <211> 9
[1663] <212> PRT
[1664] <213> 人
[1665] <400> 198
[1666] Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile
[1667] 1 5
[1668] <210> 199
[1669] <211> 10
[1670] <212> PRT
[1671] <213> 人
[1672] <400> 199
[1673] Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln
[1674] 1 5 10
[1675] <210> 200

[1676] <211> 11
[1677] <212> PRT
[1678] <213> 人
[1679] <400> 200
[1680] Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser
[1681] 1 5 10
[1682] <210> 201
[1683] <211> 12
[1684] <212> PRT
[1685] <213> 人
[1686] <400> 201
[1687] Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu
[1688] 1 5 10
[1689] <210> 202
[1690] <211> 13
[1691] <212> PRT
[1692] <213> 人
[1693] <400> 202
[1694] Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile
[1695] 1 5 10
[1696] <210> 203
[1697] <211> 14
[1698] <212> PRT
[1699] <213> 人
[1700] <400> 203
[1701] Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser
[1702] 1 5 10
[1703] <210> 204
[1704] <211> 15
[1705] <212> PRT
[1706] <213> 人
[1707] <400> 204
[1708] Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys
[1709] 1 5 10 15
[1710] <210> 205
[1711] <211> 16
[1712] <212> PRT
[1713] <213> 人
[1714] <400> 205

[1715] Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp
[1716] 1 5 10 15
[1717] <210> 206
[1718] <211> 17
[1719] <212> PRT
[1720] <213> 人
[1721] <400> 206
[1722] Ile Leu Ala Val Leu Thr Leu Gln Ile Gln Ser Leu Ile Ser Cys Trp
[1723] 1 5 10 15
[1724] Ala
[1725] <210> 207
[1726] <211> 18
[1727] <212> PRT
[1728] <213> 人
[1729] <400> 207
[1730] Glu Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe
[1731] 1 5 10 15
[1732] Ala Val
[1733] <210> 208
[1734] <211> 19
[1735] <212> PRT
[1736] <213> 人
[1737] <400> 208
[1738] Glu Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe
[1739] 1 5 10 15
[1740] Ala Val Cys
[1741] <210> 209
[1742] <211> 20
[1743] <212> PRT
[1744] <213> 人
[1745] <400> 209
[1746] Glu Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe
[1747] 1 5 10 15
[1748] Ala Val Cys Leu
[1749] 20
[1750] <210> 210
[1751] <211> 21
[1752] <212> PRT
[1753] <213> 人

[1754] <400> 210
[1755] Glu Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe
[1756] 1 5 10 15
[1757] Ala Val Cys Leu Val
[1758] 20
[1759] <210> 211
[1760] <211> 22
[1761] <212> PRT
[1762] <213> 人
[1763] <400> 211
[1764] Glu Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe
[1765] 1 5 10 15
[1766] Ala Val Cys Leu Val Gly
[1767] 20
[1768] <210> 212
[1769] <211> 23
[1770] <212> PRT
[1771] <213> 人
[1772] <400> 212
[1773] Glu Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe
[1774] 1 5 10 15
[1775] Ala Val Cys Leu Val Gly Phe
[1776] 20
[1777] <210> 213
[1778] <211> 24
[1779] <212> PRT
[1780] <213> 人
[1781] <400> 213
[1782] Glu Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe
[1783] 1 5 10 15
[1784] Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met
[1785] 20
[1786] <210> 214
[1787] <211> 25
[1788] <212> PRT
[1789] <213> 人
[1790] <400> 214
[1791] Glu Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe
[1792] 1 5 10 15

[1793] Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu
[1794] 20 25
[1795] <210> 215
[1796] <211> 26
[1797] <212> PRT
[1798] <213> 人
[1799] <400> 215
[1800] Glu Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe
[1801] 1 5 10 15
[1802] Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr
[1803] 20 25
[1804] <210> 216
[1805] <211> 27
[1806] <212> PRT
[1807] <213> 人
[1808] <400> 216
[1809] Glu Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe
[1810] 1 5 10 15
[1811] Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg
[1812] 20 25
[1813] <210> 217
[1814] <211> 28
[1815] <212> PRT
[1816] <213> 人
[1817] <400> 217
[1818] Glu Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe
[1819] 1 5 10 15
[1820] Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg Met
[1821] 20 25
[1822] <210> 218
[1823] <211> 17
[1824] <212> PRT
[1825] <213> 人
[1826] <400> 218
[1827] Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala
[1828] 1 5 10 15
[1829] Val
[1830] <210> 219
[1831] <211> 18

[1832] <212> PRT
[1833] <213> 人
[1834] <400> 219
[1835] Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala
[1836] 1 5 10 15
[1837] Val Cys
[1838] <210> 220
[1839] <211> 19
[1840] <212> PRT
[1841] <213> 人
[1842] <400> 220
[1843] Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala
[1844] 1 5 10 15
[1845] Val Cys Leu
[1846] <210> 221
[1847] <211> 20
[1848] <212> PRT
[1849] <213> 人
[1850] <400> 221
[1851] Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala
[1852] 1 5 10 15
[1853] Val Cys Leu Val
[1854] 20
[1855] <210> 222
[1856] <211> 21
[1857] <212> PRT
[1858] <213> 人
[1859] <400> 222
[1860] Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala
[1861] 1 5 10 15
[1862] Val Cys Leu Val Gly
[1863] 20
[1864] <210> 223
[1865] <211> 22
[1866] <212> PRT
[1867] <213> 人
[1868] <400> 223
[1869] Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala
[1870] 1 5 10 15

[1871] Val Cys Leu Val Gly Phe
[1872] 20
[1873] <210> 224
[1874] <211> 23
[1875] <212> PRT
[1876] <213> 人
[1877] <400> 224
[1878] Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala
[1879] 1 5 10 15
[1880] Val Cys Leu Val Gly Phe Met
[1881] 20
[1882] <210> 225
[1883] <211> 24
[1884] <212> PRT
[1885] <213> 人
[1886] <400> 225
[1887] Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala
[1888] 1 5 10 15
[1889] Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu
[1890] 20
[1891] <210> 226
[1892] <211> 25
[1893] <212> PRT
[1894] <213> 人
[1895] <400> 226
[1896] Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala
[1897] 1 5 10 15
[1898] Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr
[1899] 20 25
[1900] <210> 227
[1901] <211> 26
[1902] <212> PRT
[1903] <213> 人
[1904] <400> 227
[1905] Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala
[1906] 1 5 10 15
[1907] Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg
[1908] 20 25
[1909] <210> 228

[1910] <211> 27
[1911] <212> PRT
[1912] <213> 人
[1913] <400> 228
[1914] Val Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala
[1915] 1 5 10 15
[1916] Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg Met
[1917] 20 25
[1918] <210> 229
[1919] <211> 16
[1920] <212> PRT
[1921] <213> 人
[1922] <400> 229
[1923] Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[1924] 1 5 10 15
[1925] <210> 230
[1926] <211> 17
[1927] <212> PRT
[1928] <213> 人
[1929] <400> 230
[1930] Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[1931] 1 5 10 15
[1932] Cys
[1933] <210> 231
[1934] <211> 18
[1935] <212> PRT
[1936] <213> 人
[1937] <400> 231
[1938] Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[1939] 1 5 10 15
[1940] Cys Leu
[1941] <210> 232
[1942] <211> 19
[1943] <212> PRT
[1944] <213> 人
[1945] <400> 232
[1946] Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[1947] 1 5 10 15
[1948] Cys Leu Val

[1949] <210> 233
[1950] <211> 20
[1951] <212> PRT
[1952] <213> 人
[1953] <400> 233
[1954] Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[1955] 1 5 10 15
[1956] Cys Leu Val Gly
[1957] 20
[1958] <210> 234
[1959] <211> 21
[1960] <212> PRT
[1961] <213> 人
[1962] <400> 234
[1963] Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[1964] 1 5 10 15
[1965] Cys Leu Val Gly Phe
[1966] 20
[1967] <210> 235
[1968] <211> 22
[1969] <212> PRT
[1970] <213> 人
[1971] <400> 235
[1972] Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[1973] 1 5 10 15
[1974] Cys Leu Val Gly Phe Met
[1975] 20
[1976] <210> 236
[1977] <211> 23
[1978] <212> PRT
[1979] <213> 人
[1980] <400> 236
[1981] Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[1982] 1 5 10 15
[1983] Cys Leu Val Gly Phe Met Leu
[1984] 20
[1985] <210> 237
[1986] <211> 24
[1987] <212> PRT

[1988] <213> 人

[1989] <400> 237

[1990] Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val

[1991] 1 5 10 15

[1992] Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr

[1993] 20

[1994] <210> 238

[1995] <211> 25

[1996] <212> PRT

[1997] <213> 人

[1998] <400> 238

[1999] Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val

[2000] 1 5 10 15

[2001] Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg

[2002] 20 25

[2003] <210> 239

[2004] <211> 26

[2005] <212> PRT

[2006] <213> 人

[2007] <400> 239

[2008] Leu Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val

[2009] 1 5 10 15

[2010] Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg Met

[2011] 20 25

[2012] <210> 240

[2013] <211> 15

[2014] <212> PRT

[2015] <213> 人

[2016] <400> 240

[2017] Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val

[2018] 1 5 10 15

[2019] <210> 241

[2020] <211> 16

[2021] <212> PRT

[2022] <213> 人

[2023] <400> 241

[2024] Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys

[2025] 1 5 10 15

[2026] <210> 242

[2027] <211> 17
[2028] <212> PRT
[2029] <213> 人
[2030] <400> 242
[2031] Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2032] 1 5 10 15
[2033] Leu
[2034] <210> 243
[2035] <211> 18
[2036] <212> PRT
[2037] <213> 人
[2038] <400> 243
[2039] Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2040] 1 5 10 15
[2041] Leu Val
[2042] <210> 244
[2043] <211> 19
[2044] <212> PRT
[2045] <213> 人
[2046] <400> 244
[2047] Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2048] 1 5 10 15
[2049] Leu Val Gly
[2050] <210> 245
[2051] <211> 20
[2052] <212> PRT
[2053] <213> 人
[2054] <400> 245
[2055] Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2056] 1 5 10 15
[2057] Leu Val Gly Phe
[2058] 20
[2059] <210> 246
[2060] <211> 21
[2061] <212> PRT
[2062] <213> 人
[2063] <400> 246
[2064] Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2065] 1 5 10 15

[2066] Leu Val Gly Phe Met
[2067] 20
[2068] <210> 247
[2069] <211> 22
[2070] <212> PRT
[2071] <213> 人
[2072] <400> 247
[2073] Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2074] 1 5 10 15
[2075] Leu Val Gly Phe Met Leu
[2076] 20
[2077] <210> 248
[2078] <211> 23
[2079] <212> PRT
[2080] <213> 人
[2081] <400> 248
[2082] Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2083] 1 5 10 15
[2084] Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr
[2085] 20
[2086] <210> 249
[2087] <211> 24
[2088] <212> PRT
[2089] <213> 人
[2090] <400> 249
[2091] Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2092] 1 5 10 15
[2093] Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg
[2094] 20
[2095] <210> 250
[2096] <211> 25
[2097] <212> PRT
[2098] <213> 人
[2099] <400> 250
[2100] Gly Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2101] 1 5 10 15
[2102] Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg Met
[2103] 20 25
[2104] <210> 251

[2105] <211> 14
[2106] <212> PRT
[2107] <213> 人
[2108] <400> 251
[2109] Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[2110] 1 5 10
[2111] <210> 252
[2112] <211> 15
[2113] <212> PRT
[2114] <213> 人
[2115] <400> 252
[2116] Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2117] 1 5 10 15
[2118] <210> 253
[2119] <211> 16
[2120] <212> PRT
[2121] <213> 人
[2122] <400> 253
[2123] Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu
[2124] 1 5 10 15
[2125] <210> 254
[2126] <211> 17
[2127] <212> PRT
[2128] <213> 人
[2129] <400> 254
[2130] Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu
[2131] 1 5 10 15
[2132] Val
[2133] <210> 255
[2134] <211> 18
[2135] <212> PRT
[2136] <213> 人
[2137] <400> 255
[2138] Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu
[2139] 1 5 10 15
[2140] Val Gly
[2141] <210> 256
[2142] <211> 19
[2143] <212> PRT

[2144] <213> 人

[2145] <400> 256

[2146] Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu

[2147] 1 5 10 15

[2148] Val Gly Phe

[2149] <210> 257

[2150] <211> 20

[2151] <212> PRT

[2152] <213> 人

[2153] <400> 257

[2154] Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu

[2155] 1 5 10 15

[2156] Val Gly Phe Met

[2157] 20

[2158] <210> 258

[2159] <211> 21

[2160] <212> PRT

[2161] <213> 人

[2162] <400> 258

[2163] Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu

[2164] 1 5 10 15

[2165] Val Gly Phe Met Leu

[2166] 20

[2167] <210> 259

[2168] <211> 22

[2169] <212> PRT

[2170] <213> 人

[2171] <400> 259

[2172] Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu

[2173] 1 5 10 15

[2174] Val Gly Phe Met Leu Tyr

[2175] 20

[2176] <210> 260

[2177] <211> 23

[2178] <212> PRT

[2179] <213> 人

[2180] <400> 260

[2181] Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu

[2182] 1 5 10 15

[2183] Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg
[2184] 20
[2185] <210> 261
[2186] <211> 24
[2187] <212> PRT
[2188] <213> 人
[2189] <400> 261
[2190] Gly Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu
[2191] 1 5 10 15
[2192] Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg Met
[2193] 20
[2194] <210> 262
[2195] <211> 13
[2196] <212> PRT
[2197] <213> 人
[2198] <400> 262
[2199] Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[2200] 1 5 10
[2201] <210> 263
[2202] <211> 14
[2203] <212> PRT
[2204] <213> 人
[2205] <400> 263
[2206] Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2207] 1 5 10
[2208] <210> 264
[2209] <211> 15
[2210] <212> PRT
[2211] <213> 人
[2212] <400> 264
[2213] Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu
[2214] 1 5 10 15
[2215] <210> 265
[2216] <211> 16
[2217] <212> PRT
[2218] <213> 人
[2219] <400> 265
[2220] Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val
[2221] 1 5 10 15

[2222] <210> 266
[2223] <211> 17
[2224] <212> PRT
[2225] <213> 人
[2226] <400> 266
[2227] Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val
[2228] 1 5 10 15
[2229] Gly
[2230] <210> 267
[2231] <211> 18
[2232] <212> PRT
[2233] <213> 人
[2234] <400> 267
[2235] Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val
[2236] 1 5 10 15
[2237] Gly Phe
[2238] <210> 268
[2239] <211> 19
[2240] <212> PRT
[2241] <213> 人
[2242] <400> 268
[2243] Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val
[2244] 1 5 10 15
[2245] Gly Phe Met
[2246] <210> 269
[2247] <211> 20
[2248] <212> PRT
[2249] <213> 人
[2250] <400> 269
[2251] Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val
[2252] 1 5 10 15
[2253] Gly Phe Met Leu
[2254] 20
[2255] <210> 270
[2256] <211> 21
[2257] <212> PRT
[2258] <213> 人
[2259] <400> 270
[2260] Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val

[2261] 1 5 10 15
[2262] Gly Phe Met Leu Tyr
[2263] 20
[2264] <210> 271
[2265] <211> 22
[2266] <212> PRT
[2267] <213> 人
[2268] <400> 271
[2269] Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val
[2270] 1 5 10 15
[2271] Gly Phe Met Leu Tyr Arg
[2272] 20
[2273] <210> 272
[2274] <211> 23
[2275] <212> PRT
[2276] <213> 人
[2277] <400> 272
[2278] Val Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val
[2279] 1 5 10 15
[2280] Gly Phe Met Leu Tyr Arg Met
[2281] 20
[2282] <210> 273
[2283] <211> 12
[2284] <212> PRT
[2285] <213> 人
[2286] <400> 273
[2287] Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[2288] 1 5 10
[2289] <210> 274
[2290] <211> 13
[2291] <212> PRT
[2292] <213> 人
[2293] <400> 274
[2294] Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2295] 1 5 10
[2296] <210> 275
[2297] <211> 14
[2298] <212> PRT
[2299] <213> 人

[2300] <400> 275

[2301] Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu

[2302] 1 5 10

[2303] <210> 276

[2304] <211> 15

[2305] <212> PRT

[2306] <213> 人

[2307] <400> 276

[2308] Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val

[2309] 1 5 10 15

[2310] <210> 277

[2311] <211> 16

[2312] <212> PRT

[2313] <213> 人

[2314] <400> 277

[2315] Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

[2316] 1 5 10 15

[2317] <210> 278

[2318] <211> 17

[2319] <212> PRT

[2320] <213> 人

[2321] <400> 278

[2322] Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

[2323] 1 5 10 15

[2324] Phe

[2325] <210> 279

[2326] <211> 18

[2327] <212> PRT

[2328] <213> 人

[2329] <400> 279

[2330] Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

[2331] 1 5 10 15

[2332] Phe Met

[2333] <210> 280

[2334] <211> 19

[2335] <212> PRT

[2336] <213> 人

[2337] <400> 280

[2338] Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

[2339] 1 5 10 15

[2340] Phe Met Leu

[2341] <210> 281

[2342] <211> 20

[2343] <212> PRT

[2344] <213> 人

[2345] <400> 281

[2346] Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

[2347] 1 5 10 15

[2348] Phe Met Leu Tyr

[2349] 20

[2350] <210> 282

[2351] <211> 21

[2352] <212> PRT

[2353] <213> 人

[2354] <400> 282

[2355] Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

[2356] 1 5 10 15

[2357] Phe Met Leu Tyr Arg

[2358] 20

[2359] <210> 283

[2360] <211> 22

[2361] <212> PRT

[2362] <213> 人

[2363] <400> 283

[2364] Ile Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

[2365] 1 5 10 15

[2366] Phe Met Leu Tyr Arg Met

[2367] 20

[2368] <210> 284

[2369] <211> 11

[2370] <212> PRT

[2371] <213> 人

[2372] <400> 284

[2373] Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val

[2374] 1 5 10

[2375] <210> 285

[2376] <211> 12

[2377] <212> PRT

[2378] <213> 人

[2379] <400> 285

[2380] Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys

[2381] 1 5 10

[2382] <210> 286

[2383] <211> 13

[2384] <212> PRT

[2385] <213> 人

[2386] <400> 286

[2387] Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu

[2388] 1 5 10

[2389] <210> 287

[2390] <211> 14

[2391] <212> PRT

[2392] <213> 人

[2393] <400> 287

[2394] Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val

[2395] 1 5 10

[2396] <210> 288

[2397] <211> 15

[2398] <212> PRT

[2399] <213> 人

[2400] <400> 288

[2401] Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

[2402] 1 5 10 15

[2403] <210> 289

[2404] <211> 16

[2405] <212> PRT

[2406] <213> 人

[2407] <400> 289

[2408] Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe

[2409] 1 5 10 15

[2410] <210> 290

[2411] <211> 17

[2412] <212> PRT

[2413] <213> 人

[2414] <400> 290

[2415] Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe

[2416] 1 5 10 15

[2417] Met
[2418] <210> 291
[2419] <211> 18
[2420] <212> PRT
[2421] <213> 人
[2422] <400> 291
[2423] Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe
[2424] 1 5 10 15
[2425] Met Leu
[2426] <210> 292
[2427] <211> 19
[2428] <212> PRT
[2429] <213> 人
[2430] <400> 292
[2431] Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe
[2432] 1 5 10 15
[2433] Met Leu Tyr
[2434] <210> 293
[2435] <211> 20
[2436] <212> PRT
[2437] <213> 人
[2438] <400> 293
[2439] Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe
[2440] 1 5 10 15
[2441] Met Leu Tyr Arg
[2442] 20
[2443] <210> 294
[2444] <211> 21
[2445] <212> PRT
[2446] <213> 人
[2447] <400> 294
[2448] Ala Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe
[2449] 1 5 10 15
[2450] Met Leu Tyr Arg Met
[2451] 20
[2452] <210> 295
[2453] <211> 10
[2454] <212> PRT
[2455] <213> 人

[2456] <400> 295

[2457] Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val

[2458] 1 5 10

[2459] <210> 296

[2460] <211> 11

[2461] <212> PRT

[2462] <213> 人

[2463] <400> 296

[2464] Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys

[2465] 1 5 10

[2466] <210> 297

[2467] <211> 12

[2468] <212> PRT

[2469] <213> 人

[2470] <400> 297

[2471] Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu

[2472] 1 5 10

[2473] <210> 298

[2474] <211> 13

[2475] <212> PRT

[2476] <213> 人

[2477] <400> 298

[2478] Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val

[2479] 1 5 10

[2480] <210> 299

[2481] <211> 14

[2482] <212> PRT

[2483] <213> 人

[2484] <400> 299

[2485] Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

[2486] 1 5 10

[2487] <210> 300

[2488] <211> 15

[2489] <212> PRT

[2490] <213> 人

[2491] <400> 300

[2492] Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe

[2493] 1 5 10 15

[2494] <210> 301

[2495] <211> 16
[2496] <212> PRT
[2497] <213> 人
[2498] <400> 301
[2499] Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met
[2500] 1 5 10 15
[2501] <210> 302
[2502] <211> 17
[2503] <212> PRT
[2504] <213> 人
[2505] <400> 302
[2506] Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met
[2507] 1 5 10 15
[2508] Leu
[2509] <210> 303
[2510] <211> 18
[2511] <212> PRT
[2512] <213> 人
[2513] <400> 303
[2514] Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met
[2515] 1 5 10 15
[2516] Leu Tyr
[2517] <210> 304
[2518] <211> 19
[2519] <212> PRT
[2520] <213> 人
[2521] <400> 304
[2522] Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met
[2523] 1 5 10 15
[2524] Leu Tyr Arg
[2525] <210> 305
[2526] <211> 20
[2527] <212> PRT
[2528] <213> 人
[2529] <400> 305
[2530] Gly Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met
[2531] 1 5 10 15
[2532] Leu Tyr Arg Met
[2533] 20

[2534] <210> 306
[2535] <211> 9
[2536] <212> PRT
[2537] <213> 人
[2538] <400> 306
[2539] Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[2540] 1 5
[2541] <210> 307
[2542] <211> 10
[2543] <212> PRT
[2544] <213> 人
[2545] <400> 307
[2546] Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2547] 1 5 10
[2548] <210> 308
[2549] <211> 11
[2550] <212> PRT
[2551] <213> 人
[2552] <400> 308
[2553] Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu
[2554] 1 5 10
[2555] <210> 309
[2556] <211> 12
[2557] <212> PRT
[2558] <213> 人
[2559] <400> 309
[2560] Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val
[2561] 1 5 10
[2562] <210> 310
[2563] <211> 13
[2564] <212> PRT
[2565] <213> 人
[2566] <400> 310
[2567] Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly
[2568] 1 5 10
[2569] <210> 311
[2570] <211> 14
[2571] <212> PRT
[2572] <213> 人

[2573] <400> 311

[2574] Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe

[2575] 1 5 10

[2576] <210> 312

[2577] <211> 15

[2578] <212> PRT

[2579] <213> 人

[2580] <400> 312

[2581] Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met

[2582] 1 5 10 15

[2583] <210> 313

[2584] <211> 16

[2585] <212> PRT

[2586] <213> 人

[2587] <400> 313

[2588] Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu

[2589] 1 5 10 15

[2590] <210> 314

[2591] <211> 17

[2592] <212> PRT

[2593] <213> 人

[2594] <400> 314

[2595] Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu

[2596] 1 5 10 15

[2597] Tyr

[2598] <210> 315

[2599] <211> 18

[2600] <212> PRT

[2601] <213> 人

[2602] <400> 315

[2603] Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu

[2604] 1 5 10 15

[2605] Tyr Arg

[2606] <210> 316

[2607] <211> 19

[2608] <212> PRT

[2609] <213> 人

[2610] <400> 316

[2611] Gly Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu

[2612] 1 5 10 15

[2613] Tyr Arg Met

[2614] <210> 317

[2615] <211> 8

[2616] <212> PRT

[2617] <213> 人

[2618] <400> 317

[2619] Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val

[2620] 1 5

[2621] <210> 318

[2622] <211> 9

[2623] <212> PRT

[2624] <213> 人

[2625] <400> 318

[2626] Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys

[2627] 1 5

[2628] <210> 319

[2629] <211> 10

[2630] <212> PRT

[2631] <213> 人

[2632] <400> 319

[2633] Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu

[2634] 1 5 10

[2635] <210> 320

[2636] <211> 11

[2637] <212> PRT

[2638] <213> 人

[2639] <400> 320

[2640] Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val

[2641] 1 5 10

[2642] <210> 321

[2643] <211> 12

[2644] <212> PRT

[2645] <213> 人

[2646] <400> 321

[2647] Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

[2648] 1 5 10

[2649] <210> 322

[2650] <211> 13

[2651] <212> PRT
[2652] <213> 人
[2653] <400> 322
[2654] Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe
[2655] 1 5 10
[2656] <210> 323
[2657] <211> 14
[2658] <212> PRT
[2659] <213> 人
[2660] <400> 323
[2661] Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met
[2662] 1 5 10
[2663] <210> 324
[2664] <211> 15
[2665] <212> PRT
[2666] <213> 人
[2667] <400> 324
[2668] Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu
[2669] 1 5 10 15
[2670] <210> 325
[2671] <211> 16
[2672] <212> PRT
[2673] <213> 人
[2674] <400> 325
[2675] Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr
[2676] 1 5 10 15
[2677] <210> 326
[2678] <211> 17
[2679] <212> PRT
[2680] <213> 人
[2681] <400> 326
[2682] Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr
[2683] 1 5 10 15
[2684] Arg
[2685] <210> 327
[2686] <211> 18
[2687] <212> PRT
[2688] <213> 人
[2689] <400> 327

[2690] Leu Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr
[2691] 1 5 10 15
[2692] Arg Met
[2693] <210> 328
[2694] <211> 7
[2695] <212> PRT
[2696] <213> 人
[2697] <400> 328
[2698] Val Gly Leu Ile Phe Ala Val
[2699] 1 5
[2700] <210> 329
[2701] <211> 8
[2702] <212> PRT
[2703] <213> 人
[2704] <400> 329
[2705] Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2706] 1 5
[2707] <210> 330
[2708] <211> 9
[2709] <212> PRT
[2710] <213> 人
[2711] <400> 330
[2712] Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu
[2713] 1 5
[2714] <210> 331
[2715] <211> 10
[2716] <212> PRT
[2717] <213> 人
[2718] <400> 331
[2719] Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val
[2720] 1 5 10
[2721] <210> 332
[2722] <211> 11
[2723] <212> PRT
[2724] <213> 人
[2725] <400> 332
[2726] Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly
[2727] 1 5 10
[2728] <210> 333

[2729] <211> 12
[2730] <212> PRT
[2731] <213> 人
[2732] <400> 333
[2733] Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe
[2734] 1 5 10
[2735] <210> 334
[2736] <211> 13
[2737] <212> PRT
[2738] <213> 人
[2739] <400> 334
[2740] Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met
[2741] 1 5 10
[2742] <210> 335
[2743] <211> 14
[2744] <212> PRT
[2745] <213> 人
[2746] <400> 335
[2747] Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu
[2748] 1 5 10
[2749] <210> 336
[2750] <211> 15
[2751] <212> PRT
[2752] <213> 人
[2753] <400> 336
[2754] Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr
[2755] 1 5 10 15
[2756] <210> 337
[2757] <211> 16
[2758] <212> PRT
[2759] <213> 人
[2760] <400> 337
[2761] Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg
[2762] 1 5 10 15
[2763] <210> 338
[2764] <211> 17
[2765] <212> PRT
[2766] <213> 人
[2767] <400> 338

[2768] Val Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg
[2769] 1 5 10 15
[2770] Met
[2771] <210> 339
[2772] <211> 6
[2773] <212> PRT
[2774] <213> 人
[2775] <400> 339
[2776] Gly Leu Ile Phe Ala Val
[2777] 1 5
[2778] <210> 340
[2779] <211> 7
[2780] <212> PRT
[2781] <213> 人
[2782] <400> 340
[2783] Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2784] 1 5
[2785] <210> 341
[2786] <211> 8
[2787] <212> PRT
[2788] <213> 人
[2789] <400> 341
[2790] Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu
[2791] 1 5
[2792] <210> 342
[2793] <211> 9
[2794] <212> PRT
[2795] <213> 人
[2796] <400> 342
[2797] Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val
[2798] 1 5
[2799] <210> 343
[2800] <211> 10
[2801] <212> PRT
[2802] <213> 人
[2803] <400> 343
[2804] Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly
[2805] 1 5 10
[2806] <210> 344

[2807] <211> 11
[2808] <212> PRT
[2809] <213> 人
[2810] <400> 344
[2811] Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe
[2812] 1 5 10
[2813] <210> 345
[2814] <211> 12
[2815] <212> PRT
[2816] <213> 人
[2817] <400> 345
[2818] Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met
[2819] 1 5 10
[2820] <210> 346
[2821] <211> 13
[2822] <212> PRT
[2823] <213> 人
[2824] <400> 346
[2825] Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu
[2826] 1 5 10
[2827] <210> 347
[2828] <211> 14
[2829] <212> PRT
[2830] <213> 人
[2831] <400> 347
[2832] Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr
[2833] 1 5 10
[2834] <210> 348
[2835] <211> 15
[2836] <212> PRT
[2837] <213> 人
[2838] <400> 348
[2839] Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg
[2840] 1 5 10 15
[2841] <210> 349
[2842] <211> 16
[2843] <212> PRT
[2844] <213> 人
[2845] <400> 349

[2846] Gly Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg Met
[2847] 1 5 10 15
[2848] <210> 350
[2849] <211> 5
[2850] <212> PRT
[2851] <213> 人
[2852] <400> 350
[2853] Leu Ile Phe Ala Val
[2854] 1 5
[2855] <210> 351
[2856] <211> 6
[2857] <212> PRT
[2858] <213> 人
[2859] <400> 351
[2860] Leu Ile Phe Ala Val Cys
[2861] 1 5
[2862] <210> 352
[2863] <211> 7
[2864] <212> PRT
[2865] <213> 人
[2866] <400> 352
[2867] Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu
[2868] 1 5
[2869] <210> 353
[2870] <211> 8
[2871] <212> PRT
[2872] <213> 人
[2873] <400> 353
[2874] Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val
[2875] 1 5
[2876] <210> 354
[2877] <211> 9
[2878] <212> PRT
[2879] <213> 人
[2880] <400> 354
[2881] Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly
[2882] 1 5
[2883] <210> 355
[2884] <211> 10

[2885] <212> PRT
[2886] <213> 人
[2887] <400> 355
[2888] Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe
[2889] 1 5 10
[2890] <210> 356
[2891] <211> 11
[2892] <212> PRT
[2893] <213> 人
[2894] <400> 356
[2895] Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met
[2896] 1 5 10
[2897] <210> 357
[2898] <211> 12
[2899] <212> PRT
[2900] <213> 人
[2901] <400> 357
[2902] Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu
[2903] 1 5 10
[2904] <210> 358
[2905] <211> 13
[2906] <212> PRT
[2907] <213> 人
[2908] <400> 358
[2909] Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr
[2910] 1 5 10
[2911] <210> 359
[2912] <211> 14
[2913] <212> PRT
[2914] <213> 人
[2915] <400> 359
[2916] Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg
[2917] 1 5 10
[2918] <210> 360
[2919] <211> 15
[2920] <212> PRT
[2921] <213> 人
[2922] <400> 360
[2923] Leu Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg Met

[2924] 1 5 10 15

[2925] <210> 361

[2926] <211> 4

[2927] <212> PRT

[2928] <213> 人

[2929] <400> 361

[2930] Ile Phe Ala Val

[2931] 1

[2932] <210> 362

[2933] <211> 5

[2934] <212> PRT

[2935] <213> 人

[2936] <400> 362

[2937] Ile Phe Ala Val Cys

[2938] 1 5

[2939] <210> 363

[2940] <211> 6

[2941] <212> PRT

[2942] <213> 人

[2943] <400> 363

[2944] Ile Phe Ala Val Cys Leu

[2945] 1 5

[2946] <210> 364

[2947] <211> 7

[2948] <212> PRT

[2949] <213> 人

[2950] <400> 364

[2951] Ile Phe Ala Val Cys Leu Val

[2952] 1 5

[2953] <210> 365

[2954] <211> 8

[2955] <212> PRT

[2956] <213> 人

[2957] <400> 365

[2958] Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly

[2959] 1 5

[2960] <210> 366

[2961] <211> 9

[2962] <212> PRT

[2963] <213> 人

[2964] <400> 366

[2965] Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe

[2966] 1 5

[2967] <210> 367

[2968] <211> 10

[2969] <212> PRT

[2970] <213> 人

[2971] <400> 367

[2972] Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met

[2973] 1 5 10

[2974] <210> 368

[2975] <211> 11

[2976] <212> PRT

[2977] <213> 人

[2978] <400> 368

[2979] Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu

[2980] 1 5 10

[2981] <210> 369

[2982] <211> 12

[2983] <212> PRT

[2984] <213> 人

[2985] <400> 369

[2986] Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr

[2987] 1 5 10

[2988] <210> 370

[2989] <211> 13

[2990] <212> PRT

[2991] <213> 人

[2992] <400> 370

[2993] Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg

[2994] 1 5 10

[2995] <210> 371

[2996] <211> 14

[2997] <212> PRT

[2998] <213> 人

[2999] <400> 371

[3000] Ile Phe Ala Val Cys Leu Val Gly Phe Met Leu Tyr Arg Met

[3001] 1 5 10

[3002] <210> 372
[3003] <211> 16
[3004] <212> PRT
[3005] <213> 人
[3006] <400> 372
[3007] Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3008] 1 5 10 15
[3009] <210> 373
[3010] <211> 17
[3011] <212> PRT
[3012] <213> 人
[3013] <400> 373
[3014] Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3015] 1 5 10 15
[3016] Leu
[3017] <210> 374
[3018] <211> 18
[3019] <212> PRT
[3020] <213> 人
[3021] <400> 374
[3022] Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3023] 1 5 10 15
[3024] Leu Gly
[3025] <210> 375
[3026] <211> 19
[3027] <212> PRT
[3028] <213> 人
[3029] <400> 375
[3030] Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3031] 1 5 10 15
[3032] Leu Gly Leu
[3033] <210> 376
[3034] <211> 20
[3035] <212> PRT
[3036] <213> 人
[3037] <400> 376
[3038] Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3039] 1 5 10 15
[3040] Leu Gly Leu Phe

[3041] 20

[3042] <210> 377

[3043] <211> 21

[3044] <212> PRT

[3045] <213> 人

[3046] <400> 377

[3047] Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val

[3048] 1 5 10 15

[3049] Leu Gly Leu Phe Leu

[3050] 20

[3051] <210> 378

[3052] <211> 22

[3053] <212> PRT

[3054] <213> 人

[3055] <400> 378

[3056] Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val

[3057] 1 5 10 15

[3058] Leu Gly Leu Phe Leu Trp

[3059] 20

[3060] <210> 379

[3061] <211> 23

[3062] <212> PRT

[3063] <213> 人

[3064] <400> 379

[3065] Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val

[3066] 1 5 10 15

[3067] Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe

[3068] 20

[3069] <210> 380

[3070] <211> 24

[3071] <212> PRT

[3072] <213> 人

[3073] <400> 380

[3074] Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val

[3075] 1 5 10 15

[3076] Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu

[3077] 20

[3078] <210> 381

[3079] <211> 25

[3080] <212> PRT
[3081] <213> 人
[3082] <400> 381
[3083] Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3084] 1 5 10 15
[3085] Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys
[3086] 20 25
[3087] <210> 382
[3088] <211> 26
[3089] <212> PRT
[3090] <213> 人
[3091] <400> 382
[3092] Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3093] 1 5 10 15
[3094] Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg
[3095] 20 25
[3096] <210> 383
[3097] <211> 27
[3098] <212> PRT
[3099] <213> 人
[3100] <400> 383
[3101] Val Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3102] 1 5 10 15
[3103] Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu
[3104] 20 25
[3105] <210> 384
[3106] <211> 15
[3107] <212> PRT
[3108] <213> 人
[3109] <400> 384
[3110] Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3111] 1 5 10 15
[3112] <210> 385
[3113] <211> 16
[3114] <212> PRT
[3115] <213> 人
[3116] <400> 385
[3117] Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu
[3118] 1 5 10 15

[3119] <210> 386
[3120] <211> 17
[3121] <212> PRT
[3122] <213> 人
[3123] <400> 386
[3124] Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu
[3125] 1 5 10 15
[3126] Gly
[3127] <210> 387
[3128] <211> 18
[3129] <212> PRT
[3130] <213> 人
[3131] <400> 387
[3132] Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu
[3133] 1 5 10 15
[3134] Gly Leu
[3135] <210> 388
[3136] <211> 19
[3137] <212> PRT
[3138] <213> 人
[3139] <400> 388
[3140] Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu
[3141] 1 5 10 15
[3142] Gly Leu Phe
[3143] <210> 389
[3144] <211> 20
[3145] <212> PRT
[3146] <213> 人
[3147] <400> 389
[3148] Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu
[3149] 1 5 10 15
[3150] Gly Leu Phe Leu
[3151] 20
[3152] <210> 390
[3153] <211> 21
[3154] <212> PRT
[3155] <213> 人
[3156] <400> 390
[3157] Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu

[3158] 1 5 10 15

[3159] Gly Leu Phe Leu Trp

[3160] 20

[3161] <210> 391

[3162] <211> 22

[3163] <212> PRT

[3164] <213> 人

[3165] <400> 391

[3166] Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu

[3167] 1 5 10 15

[3168] Gly Leu Phe Leu Trp Phe

[3169] 20

[3170] <210> 392

[3171] <211> 23

[3172] <212> PRT

[3173] <213> 人

[3174] <400> 392

[3175] Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu

[3176] 1 5 10 15

[3177] Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu

[3178] 20

[3179] <210> 393

[3180] <211> 24

[3181] <212> PRT

[3182] <213> 人

[3183] <400> 393

[3184] Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu

[3185] 1 5 10 15

[3186] Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys

[3187] 20

[3188] <210> 394

[3189] <211> 25

[3190] <212> PRT

[3191] <213> 人

[3192] <400> 394

[3193] Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu

[3194] 1 5 10 15

[3195] Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg

[3196] 20 25

[3197] <210> 395
[3198] <211> 26
[3199] <212> PRT
[3200] <213> 人
[3201] <400> 395
[3202] Leu Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu
[3203] 1 5 10 15
[3204] Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu
[3205] 20 25
[3206] <210> 396
[3207] <211> 14
[3208] <212> PRT
[3209] <213> 人
[3210] <400> 396
[3211] Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3212] 1 5 10
[3213] <210> 397
[3214] <211> 15
[3215] <212> PRT
[3216] <213> 人
[3217] <400> 397
[3218] Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu
[3219] 1 5 10 15
[3220] <210> 398
[3221] <211> 16
[3222] <212> PRT
[3223] <213> 人
[3224] <400> 398
[3225] Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly
[3226] 1 5 10 15
[3227] <210> 399
[3228] <211> 17
[3229] <212> PRT
[3230] <213> 人
[3231] <400> 399
[3232] Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly
[3233] 1 5 10 15
[3234] Leu
[3235] <210> 400

[3236] <211> 18

[3237] <212> PRT

[3238] <213> 人

[3239] <400> 400

[3240] Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[3241] 1 5 10 15

[3242] Leu Phe

[3243] <210> 401

[3244] <211> 19

[3245] <212> PRT

[3246] <213> 人

[3247] <400> 401

[3248] Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[3249] 1 5 10 15

[3250] Leu Phe Leu

[3251] <210> 402

[3252] <211> 20

[3253] <212> PRT

[3254] <213> 人

[3255] <400> 402

[3256] Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[3257] 1 5 10 15

[3258] Leu Phe Leu Trp

[3259] 20

[3260] <210> 403

[3261] <211> 21

[3262] <212> PRT

[3263] <213> 人

[3264] <400> 403

[3265] Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[3266] 1 5 10 15

[3267] Leu Phe Leu Trp Phe

[3268] 20

[3269] <210> 404

[3270] <211> 22

[3271] <212> PRT

[3272] <213> 人

[3273] <400> 404

[3274] Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[3275] 1 5 10 15

[3276] Leu Phe Leu Trp Phe Leu

[3277] 20

[3278] <210> 405

[3279] <211> 23

[3280] <212> PRT

[3281] <213> 人

[3282] <400> 405

[3283] Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[3284] 1 5 10 15

[3285] Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys

[3286] 20

[3287] <210> 406

[3288] <211> 24

[3289] <212> PRT

[3290] <213> 人

[3291] <400> 406

[3292] Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[3293] 1 5 10 15

[3294] Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg

[3295] 20

[3296] <210> 407

[3297] <211> 25

[3298] <212> PRT

[3299] <213> 人

[3300] <400> 407

[3301] Leu Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[3302] 1 5 10 15

[3303] Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu

[3304] 20 25

[3305] <210> 408

[3306] <211> 13

[3307] <212> PRT

[3308] <213> 人

[3309] <400> 408

[3310] Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val

[3311] 1 5 10

[3312] <210> 409

[3313] <211> 14

[3314] <212> PRT
[3315] <213> 人
[3316] <400> 409
[3317] Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu
[3318] 1 5 10
[3319] <210> 410
[3320] <211> 15
[3321] <212> PRT
[3322] <213> 人
[3323] <400> 410
[3324] Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly
[3325] 1 5 10 15
[3326] <210> 411
[3327] <211> 16
[3328] <212> PRT
[3329] <213> 人
[3330] <400> 411
[3331] Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu
[3332] 1 5 10 15
[3333] <210> 412
[3334] <211> 17
[3335] <212> PRT
[3336] <213> 人
[3337] <400> 412
[3338] Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu
[3339] 1 5 10 15
[3340] Phe
[3341] <210> 413
[3342] <211> 18
[3343] <212> PRT
[3344] <213> 人
[3345] <400> 413
[3346] Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu
[3347] 1 5 10 15
[3348] Phe Leu
[3349] <210> 414
[3350] <211> 19
[3351] <212> PRT
[3352] <213> 人

[3353] <400> 414
[3354] Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu
[3355] 1 5 10 15
[3356] Phe Leu Trp
[3357] <210> 415
[3358] <211> 20
[3359] <212> PRT
[3360] <213> 人
[3361] <400> 415
[3362] Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu
[3363] 1 5 10 15
[3364] Phe Leu Trp Phe
[3365] 20
[3366] <210> 416
[3367] <211> 21
[3368] <212> PRT
[3369] <213> 人
[3370] <400> 416
[3371] Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu
[3372] 1 5 10 15
[3373] Phe Leu Trp Phe Leu
[3374] 20
[3375] <210> 417
[3376] <211> 22
[3377] <212> PRT
[3378] <213> 人
[3379] <400> 417
[3380] Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu
[3381] 1 5 10 15
[3382] Phe Leu Trp Phe Leu Lys
[3383] 20
[3384] <210> 418
[3385] <211> 23
[3386] <212> PRT
[3387] <213> 人
[3388] <400> 418
[3389] Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu
[3390] 1 5 10 15
[3391] Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg

[3392] 20

[3393] <210> 419

[3394] <211> 24

[3395] <212> PRT

[3396] <213> 人

[3397] <400> 419

[3398] Cys Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu

[3399] 1 5 10 15

[3400] Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu

[3401] 20

[3402] <210> 420

[3403] <211> 12

[3404] <212> PRT

[3405] <213> 人

[3406] <400> 420

[3407] Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val

[3408] 1 5 10

[3409] <210> 421

[3410] <211> 13

[3411] <212> PRT

[3412] <213> 人

[3413] <400> 421

[3414] Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu

[3415] 1 5 10

[3416] <210> 422

[3417] <211> 14

[3418] <212> PRT

[3419] <213> 人

[3420] <400> 422

[3421] Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[3422] 1 5 10

[3423] <210> 423

[3424] <211> 15

[3425] <212> PRT

[3426] <213> 人

[3427] <400> 423

[3428] Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu

[3429] 1 5 10 15

[3430] <210> 424

[3431] <211> 16
[3432] <212> PRT
[3433] <213> 人
[3434] <400> 424
[3435] Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe
[3436] 1 5 10 15
[3437] <210> 425
[3438] <211> 17
[3439] <212> PRT
[3440] <213> 人
[3441] <400> 425
[3442] Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe
[3443] 1 5 10 15
[3444] Leu
[3445] <210> 426
[3446] <211> 18
[3447] <212> PRT
[3448] <213> 人
[3449] <400> 426
[3450] Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe
[3451] 1 5 10 15
[3452] Leu Trp
[3453] <210> 427
[3454] <211> 19
[3455] <212> PRT
[3456] <213> 人
[3457] <400> 427
[3458] Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe
[3459] 1 5 10 15
[3460] Leu Trp Phe
[3461] <210> 428
[3462] <211> 20
[3463] <212> PRT
[3464] <213> 人
[3465] <400> 428
[3466] Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe
[3467] 1 5 10 15
[3468] Leu Trp Phe Leu
[3469] 20

[3470] <210> 429
[3471] <211> 21
[3472] <212> PRT
[3473] <213> 人
[3474] <400> 429
[3475] Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe
[3476] 1 5 10 15
[3477] Leu Trp Phe Leu Lys
[3478] 20
[3479] <210> 430
[3480] <211> 22
[3481] <212> PRT
[3482] <213> 人
[3483] <400> 430
[3484] Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe
[3485] 1 5 10 15
[3486] Leu Trp Phe Leu Lys Arg
[3487] 20
[3488] <210> 431
[3489] <211> 23
[3490] <212> PRT
[3491] <213> 人
[3492] <400> 431
[3493] Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe
[3494] 1 5 10 15
[3495] Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu
[3496] 20
[3497] <210> 432
[3498] <211> 11
[3499] <212> PRT
[3500] <213> 人
[3501] <400> 432
[3502] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3503] 1 5 10
[3504] <210> 433
[3505] <211> 12
[3506] <212> PRT
[3507] <213> 人
[3508] <400> 433

[3509] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu
[3510] 1 5 10
[3511] <210> 434
[3512] <211> 13
[3513] <212> PRT
[3514] <213> 人
[3515] <400> 434
[3516] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly
[3517] 1 5 10
[3518] <210> 435
[3519] <211> 14
[3520] <212> PRT
[3521] <213> 人
[3522] <400> 435
[3523] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu
[3524] 1 5 10
[3525] <210> 436
[3526] <211> 15
[3527] <212> PRT
[3528] <213> 人
[3529] <400> 436
[3530] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe
[3531] 1 5 10 15
[3532] <210> 437
[3533] <211> 16
[3534] <212> PRT
[3535] <213> 人
[3536] <400> 437
[3537] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu
[3538] 1 5 10 15
[3539] <210> 438
[3540] <211> 17
[3541] <212> PRT
[3542] <213> 人
[3543] <400> 438
[3544] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu
[3545] 1 5 10 15
[3546] Trp
[3547] <210> 439

[3548] <211> 18
[3549] <212> PRT
[3550] <213> 人
[3551] <400> 439
[3552] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu
[3553] 1 5 10 15
[3554] Trp Phe
[3555] <210> 440
[3556] <211> 19
[3557] <212> PRT
[3558] <213> 人
[3559] <400> 440
[3560] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu
[3561] 1 5 10 15
[3562] Trp Phe Leu
[3563] <210> 441
[3564] <211> 20
[3565] <212> PRT
[3566] <213> 人
[3567] <400> 441
[3568] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu
[3569] 1 5 10 15
[3570] Trp Phe Leu Lys
[3571] 20
[3572] <210> 442
[3573] <211> 21
[3574] <212> PRT
[3575] <213> 人
[3576] <400> 442
[3577] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu
[3578] 1 5 10 15
[3579] Trp Phe Leu Lys Arg
[3580] 20
[3581] <210> 443
[3582] <211> 22
[3583] <212> PRT
[3584] <213> 人
[3585] <400> 443
[3586] Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu

[3587] 1 5 10 15

[3588] Trp Phe Leu Lys Arg Glu

[3589] 20

[3590] <210> 444

[3591] <211> 10

[3592] <212> PRT

[3593] <213> 人

[3594] <400> 444

[3595] Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val

[3596] 1 5 10

[3597] <210> 445

[3598] <211> 11

[3599] <212> PRT

[3600] <213> 人

[3601] <400> 445

[3602] Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu

[3603] 1 5 10

[3604] <210> 446

[3605] <211> 12

[3606] <212> PRT

[3607] <213> 人

[3608] <400> 446

[3609] Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[3610] 1 5 10

[3611] <210> 447

[3612] <211> 13

[3613] <212> PRT

[3614] <213> 人

[3615] <400> 447

[3616] Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu

[3617] 1 5 10

[3618] <210> 448

[3619] <211> 14

[3620] <212> PRT

[3621] <213> 人

[3622] <400> 448

[3623] Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe

[3624] 1 5 10

[3625] <210> 449

[3626] <211> 15
[3627] <212> PRT
[3628] <213> 人
[3629] <400> 449
[3630] Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu
[3631] 1 5 10 15
[3632] <210> 450
[3633] <211> 16
[3634] <212> PRT
[3635] <213> 人
[3636] <400> 450
[3637] Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp
[3638] 1 5 10 15
[3639] <210> 451
[3640] <211> 17
[3641] <212> PRT
[3642] <213> 人
[3643] <400> 451
[3644] Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp
[3645] 1 5 10 15
[3646] Phe
[3647] <210> 452
[3648] <211> 18
[3649] <212> PRT
[3650] <213> 人
[3651] <400> 452
[3652] Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp
[3653] 1 5 10 15
[3654] Phe Leu
[3655] <210> 453
[3656] <211> 19
[3657] <212> PRT
[3658] <213> 人
[3659] <400> 453
[3660] Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp
[3661] 1 5 10 15
[3662] Phe Leu Lys
[3663] <210> 454
[3664] <211> 20

[3665] <212> PRT
[3666] <213> 人
[3667] <400> 454
[3668] Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp
[3669] 1 5 10 15
[3670] Phe Leu Lys Arg
[3671] 20
[3672] <210> 455
[3673] <211> 21
[3674] <212> PRT
[3675] <213> 人
[3676] <400> 455
[3677] Leu Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp
[3678] 1 5 10 15
[3679] Phe Leu Lys Arg Glu
[3680] 20
[3681] <210> 456
[3682] <211> 9
[3683] <212> PRT
[3684] <213> 人
[3685] <400> 456
[3686] Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3687] 1 5
[3688] <210> 457
[3689] <211> 10
[3690] <212> PRT
[3691] <213> 人
[3692] <400> 457
[3693] Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu
[3694] 1 5 10
[3695] <210> 458
[3696] <211> 11
[3697] <212> PRT
[3698] <213> 人
[3699] <400> 458
[3700] Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly
[3701] 1 5 10
[3702] <210> 459
[3703] <211> 12

[3704] <212> PRT
[3705] <213> 人
[3706] <400> 459
[3707] Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu
[3708] 1 5 10
[3709] <210> 460
[3710] <211> 13
[3711] <212> PRT
[3712] <213> 人
[3713] <400> 460
[3714] Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe
[3715] 1 5 10
[3716] <210> 461
[3717] <211> 14
[3718] <212> PRT
[3719] <213> 人
[3720] <400> 461
[3721] Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu
[3722] 1 5 10
[3723] <210> 462
[3724] <211> 15
[3725] <212> PRT
[3726] <213> 人
[3727] <400> 462
[3728] Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp
[3729] 1 5 10 15
[3730] <210> 463
[3731] <211> 16
[3732] <212> PRT
[3733] <213> 人
[3734] <400> 463
[3735] Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe
[3736] 1 5 10 15
[3737] <210> 464
[3738] <211> 17
[3739] <212> PRT
[3740] <213> 人
[3741] <400> 464
[3742] Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe

[3743] 1 5 10 15
[3744] Leu
[3745] <210> 465
[3746] <211> 18
[3747] <212> PRT
[3748] <213> 人
[3749] <400> 465
[3750] Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe
[3751] 1 5 10 15
[3752] Leu Lys
[3753] <210> 466
[3754] <211> 19
[3755] <212> PRT
[3756] <213> 人
[3757] <400> 466
[3758] Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe
[3759] 1 5 10 15
[3760] Leu Lys Arg
[3761] <210> 467
[3762] <211> 20
[3763] <212> PRT
[3764] <213> 人
[3765] <400> 467
[3766] Val Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe
[3767] 1 5 10 15
[3768] Leu Lys Arg Glu
[3769] 20
[3770] <210> 468
[3771] <211> 8
[3772] <212> PRT
[3773] <213> 人
[3774] <400> 468
[3775] Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val
[3776] 1 5
[3777] <210> 469
[3778] <211> 9
[3779] <212> PRT
[3780] <213> 人
[3781] <400> 469

[3782] Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu
[3783] 1 5
[3784] <210> 470
[3785] <211> 10
[3786] <212> PRT
[3787] <213> 人
[3788] <400> 470
[3789] Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly
[3790] 1 5 10
[3791] <210> 471
[3792] <211> 11
[3793] <212> PRT
[3794] <213> 人
[3795] <400> 471
[3796] Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu
[3797] 1 5 10
[3798] <210> 472
[3799] <211> 12
[3800] <212> PRT
[3801] <213> 人
[3802] <400> 472
[3803] Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe
[3804] 1 5 10
[3805] <210> 473
[3806] <211> 13
[3807] <212> PRT
[3808] <213> 人
[3809] <400> 473
[3810] Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu
[3811] 1 5 10
[3812] <210> 474
[3813] <211> 14
[3814] <212> PRT
[3815] <213> 人
[3816] <400> 474
[3817] Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp
[3818] 1 5 10
[3819] <210> 475
[3820] <211> 15

[3821] <212> PRT
[3822] <213> 人
[3823] <400> 475
[3824] Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe
[3825] 1 5 10 15
[3826] <210> 476
[3827] <211> 16
[3828] <212> PRT
[3829] <213> 人
[3830] <400> 476
[3831] Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu
[3832] 1 5 10 15
[3833] <210> 477
[3834] <211> 17
[3835] <212> PRT
[3836] <213> 人
[3837] <400> 477
[3838] Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu
[3839] 1 5 10 15
[3840] Lys
[3841] <210> 478
[3842] <211> 18
[3843] <212> PRT
[3844] <213> 人
[3845] <400> 478
[3846] Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu
[3847] 1 5 10 15
[3848] Lys Arg
[3849] <210> 479
[3850] <211> 19
[3851] <212> PRT
[3852] <213> 人
[3853] <400> 479
[3854] Pro Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu
[3855] 1 5 10 15
[3856] Lys Arg Glu
[3857] <210> 480
[3858] <211> 7
[3859] <212> PRT

[3860] <213> 人

[3861] <400> 480

[3862] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val

[3863] 1 5

[3864] <210> 481

[3865] <211> 8

[3866] <212> PRT

[3867] <213> 人

[3868] <400> 481

[3869] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu

[3870] 1 5

[3871] <210> 482

[3872] <211> 9

[3873] <212> PRT

[3874] <213> 人

[3875] <400> 482

[3876] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[3877] 1 5

[3878] <210> 483

[3879] <211> 10

[3880] <212> PRT

[3881] <213> 人

[3882] <400> 483

[3883] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu

[3884] 1 5 10

[3885] <210> 484

[3886] <211> 11

[3887] <212> PRT

[3888] <213> 人

[3889] <400> 484

[3890] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe

[3891] 1 5 10

[3892] <210> 485

[3893] <211> 12

[3894] <212> PRT

[3895] <213> 人

[3896] <400> 485

[3897] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu

[3898] 1 5 10

[3899] <210> 486
[3900] <211> 13
[3901] <212> PRT
[3902] <213> 人
[3903] <400> 486
[3904] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp
[3905] 1 5 10
[3906] <210> 487
[3907] <211> 14
[3908] <212> PRT
[3909] <213> 人
[3910] <400> 487
[3911] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe
[3912] 1 5 10
[3913] <210> 488
[3914] <211> 15
[3915] <212> PRT
[3916] <213> 人
[3917] <400> 488
[3918] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu
[3919] 1 5 10 15
[3920] <210> 489
[3921] <211> 16
[3922] <212> PRT
[3923] <213> 人
[3924] <400> 489
[3925] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys
[3926] 1 5 10 15
[3927] <210> 490
[3928] <211> 17
[3929] <212> PRT
[3930] <213> 人
[3931] <400> 490
[3932] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys
[3933] 1 5 10 15
[3934] Arg
[3935] <210> 491
[3936] <211> 18
[3937] <212> PRT

[3938] <213> 人

[3939] <400> 491

[3940] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys

[3941] 1 5 10 15

[3942] Arg Glu

[3943] <210> 492

[3944] <211> 6

[3945] <212> PRT

[3946] <213> 人

[3947] <400> 492

[3948] Leu Leu Ser Leu Phe Val

[3949] 1 5

[3950] <210> 493

[3951] <211> 7

[3952] <212> PRT

[3953] <213> 人

[3954] <400> 493

[3955] Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu

[3956] 1 5

[3957] <210> 494

[3958] <211> 8

[3959] <212> PRT

[3960] <213> 人

[3961] <400> 494

[3962] Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[3963] 1 5

[3964] <210> 495

[3965] <211> 9

[3966] <212> PRT

[3967] <213> 人

[3968] <400> 495

[3969] Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu

[3970] 1 5

[3971] <210> 496

[3972] <211> 10

[3973] <212> PRT

[3974] <213> 人

[3975] <400> 496

[3976] Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe

[3977] 1 5 10

[3978] <210> 497

[3979] <211> 11

[3980] <212> PRT

[3981] <213> 人

[3982] <400> 497

[3983] Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu

[3984] 1 5 10

[3985] <210> 498

[3986] <211> 12

[3987] <212> PRT

[3988] <213> 人

[3989] <400> 498

[3990] Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp

[3991] 1 5 10

[3992] <210> 499

[3993] <211> 13

[3994] <212> PRT

[3995] <213> 人

[3996] <400> 499

[3997] Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe

[3998] 1 5 10

[3999] <210> 500

[4000] <211> 14

[4001] <212> PRT

[4002] <213> 人

[4003] <400> 500

[4004] Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu

[4005] 1 5 10

[4006] <210> 501

[4007] <211> 15

[4008] <212> PRT

[4009] <213> 人

[4010] <400> 501

[4011] Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys

[4012] 1 5 10 15

[4013] <210> 502

[4014] <211> 16

[4015] <212> PRT

[4016] <213> 人

[4017] <400> 502

[4018] Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg

[4019] 1 5 10 15

[4020] <210> 503

[4021] <211> 17

[4022] <212> PRT

[4023] <213> 人

[4024] <400> 503

[4025] Leu Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg

[4026] 1 5 10 15

[4027] Glu

[4028] <210> 504

[4029] <211> 5

[4030] <212> PRT

[4031] <213> 人

[4032] <400> 504

[4033] Leu Ser Leu Phe Val

[4034] 1 5

[4035] <210> 505

[4036] <211> 6

[4037] <212> PRT

[4038] <213> 人

[4039] <400> 505

[4040] Leu Ser Leu Phe Val Leu

[4041] 1 5

[4042] <210> 506

[4043] <211> 7

[4044] <212> PRT

[4045] <213> 人

[4046] <400> 506

[4047] Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly

[4048] 1 5

[4049] <210> 507

[4050] <211> 8

[4051] <212> PRT

[4052] <213> 人

[4053] <400> 507

[4054] Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu

[4055] 1 5

[4056] <210> 508

[4057] <211> 9

[4058] <212> PRT

[4059] <213> 人

[4060] <400> 508

[4061] Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe

[4062] 1 5

[4063] <210> 509

[4064] <211> 10

[4065] <212> PRT

[4066] <213> 人

[4067] <400> 509

[4068] Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu

[4069] 1 5 10

[4070] <210> 510

[4071] <211> 11

[4072] <212> PRT

[4073] <213> 人

[4074] <400> 510

[4075] Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp

[4076] 1 5 10

[4077] <210> 511

[4078] <211> 12

[4079] <212> PRT

[4080] <213> 人

[4081] <400> 511

[4082] Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe

[4083] 1 5 10

[4084] <210> 512

[4085] <211> 13

[4086] <212> PRT

[4087] <213> 人

[4088] <400> 512

[4089] Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu

[4090] 1 5 10

[4091] <210> 513

[4092] <211> 14

[4093] <212> PRT

[4094] <213> 人

[4095] <400> 513

[4096] Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys

[4097] 1 5 10

[4098] <210> 514

[4099] <211> 15

[4100] <212> PRT

[4101] <213> 人

[4102] <400> 514

[4103] Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg

[4104] 1 5 10 15

[4105] <210> 515

[4106] <211> 16

[4107] <212> PRT

[4108] <213> 人

[4109] <400> 515

[4110] Leu Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu

[4111] 1 5 10 15

[4112] <210> 516

[4113] <211> 5

[4114] <212> PRT

[4115] <213> 人

[4116] <400> 516

[4117] Ser Leu Phe Val Leu

[4118] 1 5

[4119] <210> 517

[4120] <211> 6

[4121] <212> PRT

[4122] <213> 人

[4123] <400> 517

[4124] Ser Leu Phe Val Leu Gly

[4125] 1 5

[4126] <210> 518

[4127] <211> 7

[4128] <212> PRT

[4129] <213> 人

[4130] <400> 518

[4131] Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu

[4132] 1 5

[4133] <210> 519
[4134] <211> 8
[4135] <212> PRT
[4136] <213> 人
[4137] <400> 519
[4138] Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe
[4139] 1 5
[4140] <210> 520
[4141] <211> 9
[4142] <212> PRT
[4143] <213> 人
[4144] <400> 520
[4145] Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu
[4146] 1 5
[4147] <210> 521
[4148] <211> 10
[4149] <212> PRT
[4150] <213> 人
[4151] <400> 521
[4152] Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp
[4153] 1 5 10
[4154] <210> 522
[4155] <211> 11
[4156] <212> PRT
[4157] <213> 人
[4158] <400> 522
[4159] Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe
[4160] 1 5 10
[4161] <210> 523
[4162] <211> 12
[4163] <212> PRT
[4164] <213> 人
[4165] <400> 523
[4166] Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu
[4167] 1 5 10
[4168] <210> 524
[4169] <211> 13
[4170] <212> PRT
[4171] <213> 人

[4172] <400> 524

[4173] Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys

[4174] 1 5 10

[4175] <210> 525

[4176] <211> 14

[4177] <212> PRT

[4178] <213> 人

[4179] <400> 525

[4180] Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg

[4181] 1 5 10

[4182] <210> 526

[4183] <211> 15

[4184] <212> PRT

[4185] <213> 人

[4186] <400> 526

[4187] Ser Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu

[4188] 1 5 10 15

[4189] <210> 527

[4190] <211> 5

[4191] <212> PRT

[4192] <213> 人

[4193] <400> 527

[4194] Leu Phe Val Leu Gly

[4195] 1 5

[4196] <210> 528

[4197] <211> 6

[4198] <212> PRT

[4199] <213> 人

[4200] <400> 528

[4201] Leu Phe Val Leu Gly Leu

[4202] 1 5

[4203] <210> 529

[4204] <211> 7

[4205] <212> PRT

[4206] <213> 人

[4207] <400> 529

[4208] Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe

[4209] 1 5

[4210] <210> 530

[4211] <211> 8
[4212] <212> PRT
[4213] <213> 人
[4214] <400> 530
[4215] Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu
[4216] 1 5
[4217] <210> 531
[4218] <211> 9
[4219] <212> PRT
[4220] <213> 人
[4221] <400> 531
[4222] Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp
[4223] 1 5
[4224] <210> 532
[4225] <211> 10
[4226] <212> PRT
[4227] <213> 人
[4228] <400> 532
[4229] Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe
[4230] 1 5 10
[4231] <210> 533
[4232] <211> 11
[4233] <212> PRT
[4234] <213> 人
[4235] <400> 533
[4236] Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu
[4237] 1 5 10
[4238] <210> 534
[4239] <211> 12
[4240] <212> PRT
[4241] <213> 人
[4242] <400> 534
[4243] Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys
[4244] 1 5 10
[4245] <210> 535
[4246] <211> 13
[4247] <212> PRT
[4248] <213> 人
[4249] <400> 535

[4250] Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg
[4251] 1 5 10
[4252] <210> 536
[4253] <211> 14
[4254] <212> PRT
[4255] <213> 人
[4256] <400> 536
[4257] Leu Phe Val Leu Gly Leu Phe Leu Trp Phe Leu Lys Arg Glu
[4258] 1 5 10
[4259] <210> 537
[4260] <211> 9
[4261] <212> PRT
[4262] <213> Human immunodeficiency virus
[4263] <400> 537
[4264] Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu Leu
[4265] 1 5
[4266] <210> 538
[4267] <211> 9
[4268] <212> PRT
[4269] <213> 人
[4270] <400> 538
[4271] Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
[4272] 1 5
[4273] <210> 539
[4274] <211> 9
[4275] <212> PRT
[4276] <213> 人
[4277] <400> 539
[4278] Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
[4279] 1 5
[4280] <210> 540
[4281] <211> 19
[4282] <212> PRT
[4283] <213> 人
[4284] <400> 540
[4285] Arg Ser Asp Glu Leu Val Arg His His Asn Met His Gln Arg Asn Met
[4286] 1 5 10 15
[4287] Thr Lys Leu
[4288] <210> 541

[4289] <211> 22
[4290] <212> PRT
[4291] <213> 人
[4292] <400> 541
[4293] Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His
[4294] 1 5 10 15
[4295] Ser Arg Lys His Thr Gly
[4296] 20
[4297] <210> 542
[4298] <211> 19
[4299] <212> PRT
[4300] <213> 人
[4301] <400> 542
[4302] Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Ser Cys
[4303] 1 5 10 15
[4304] Leu Glu Ser
[4305] <210> 543
[4306] <211> 19
[4307] <212> PRT
[4308] <213> 人
[4309] <400> 543
[4310] Ser Gly Gln Ala Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro Ser Cys
[4311] 1 5 10 15
[4312] Leu Glu Ser
[4313] <210> 544
[4314] <211> 6
[4315] <212> PRT
[4316] <213> 人工序列
[4317] <220>
[4318] <223> 人工序列的描述:合成的
[4319] 6xHis标签
[4320] <400> 544
[4321] His His His His His His
[4322] 1 5

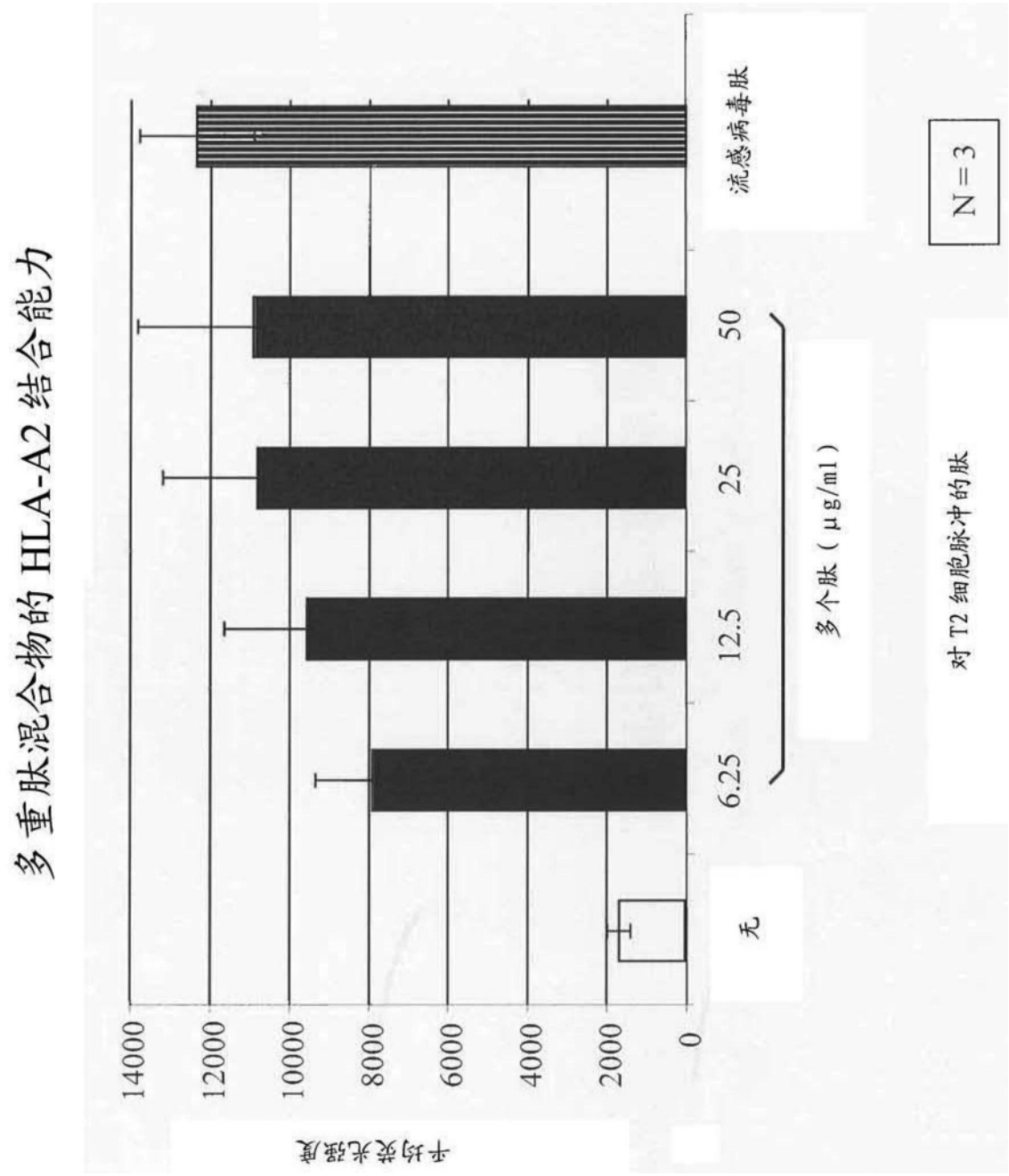

多重肽混合物的 HLA-A2 结合能力
平均荧光强度
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
无
6.25
12.5
25
50
多个肽（μg/ml）
流感病毒肽
N = 3
对 T2 细胞脉冲的肽

图1a

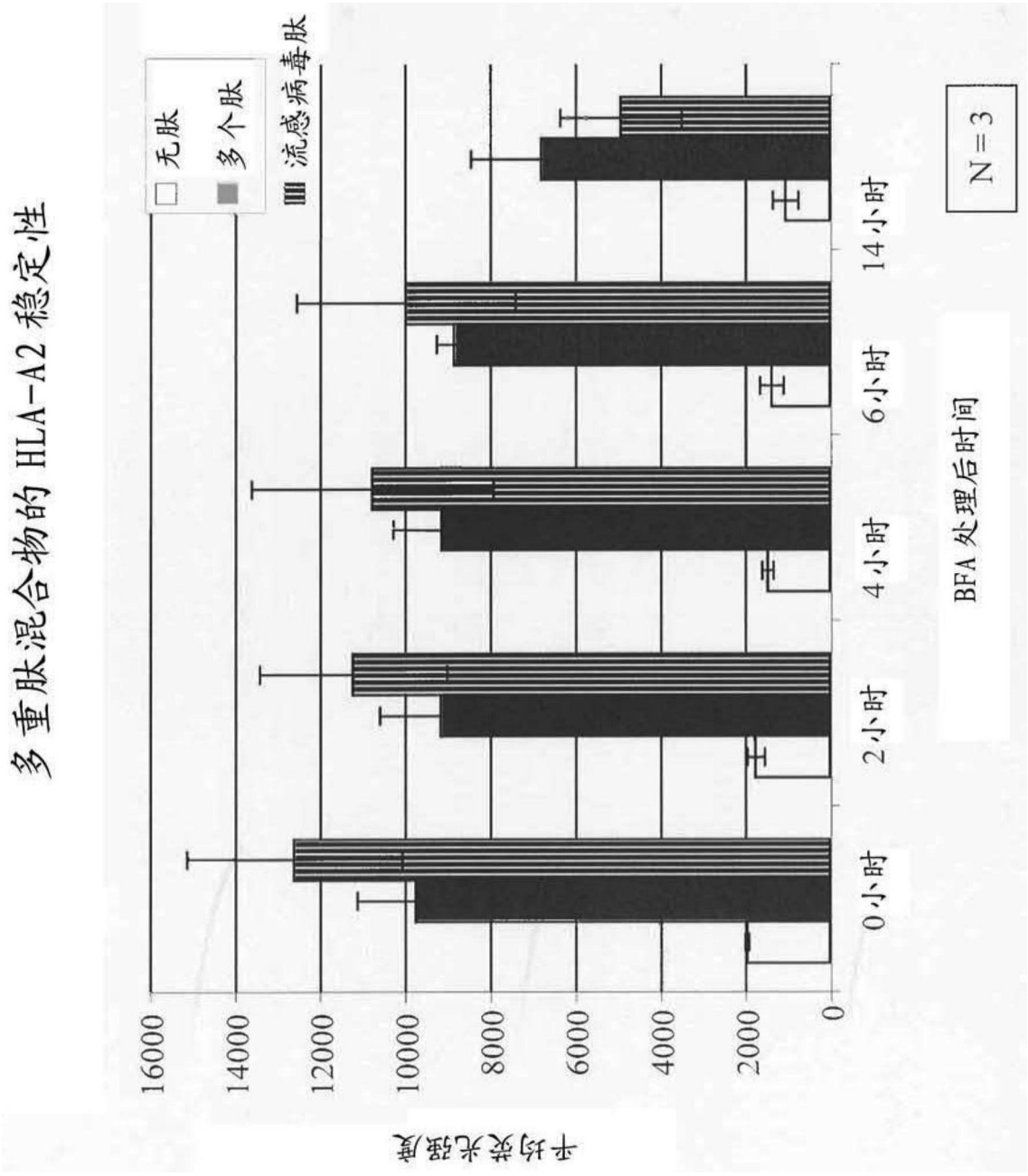

多重肽混合物的 HLA-A2 稳定性
无肽
多个肽
流感病毒肽
平均荧光强度
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
0小时
2小时
4小时
6小时
14小时
BFA 处理后时间
N = 3

图1b

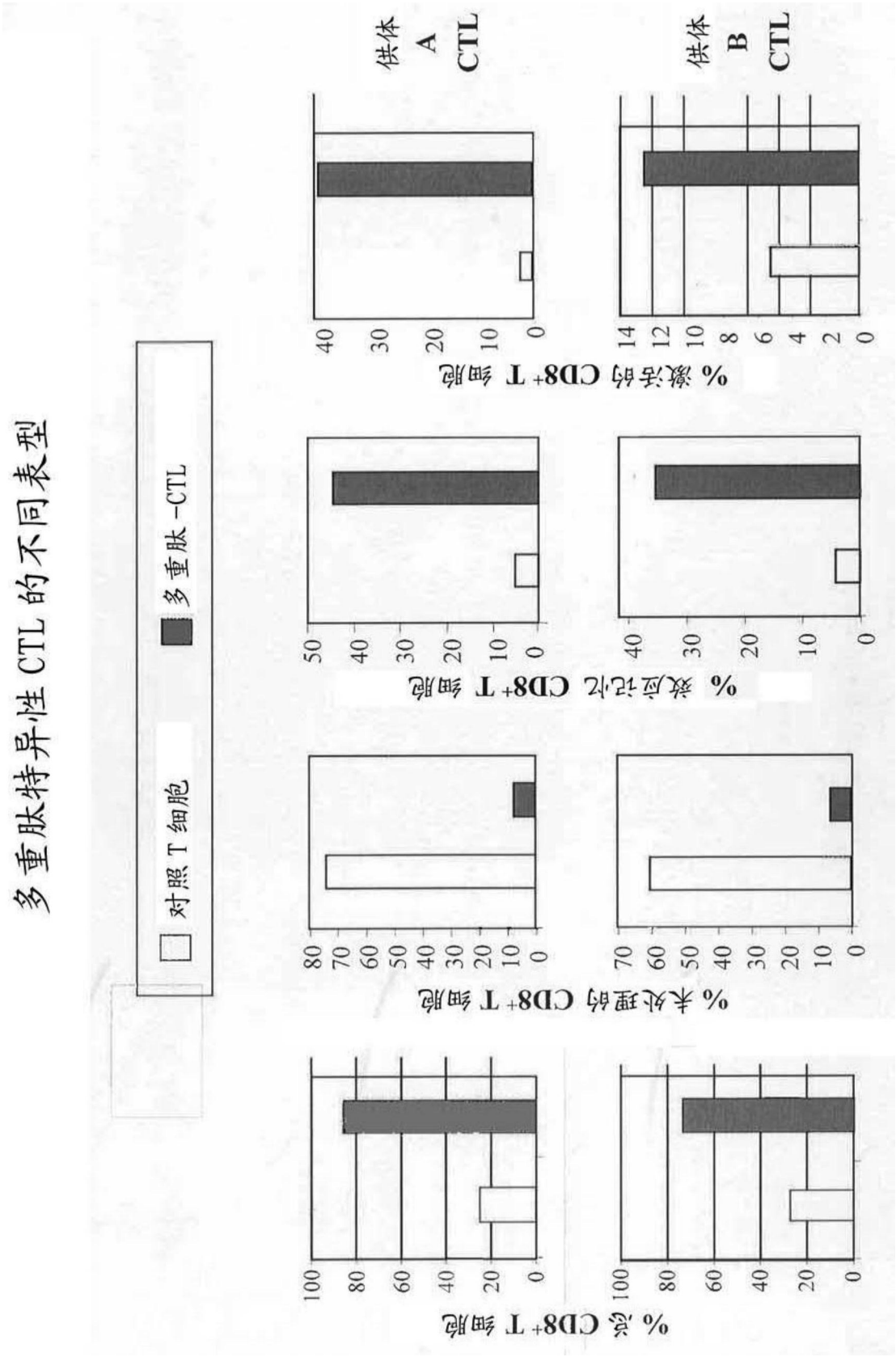

多重肽特异性 CTL 的不同表型
对照 T 细胞
多重肽 -CTL
% 杀 CD8+ T 细胞
% 未处理的 CD8+ T 细胞
% 效应记忆 CD8+ T 细胞
% 激活的 CD8+ T 细胞
供体 A CTL
供体 B CTL

图2

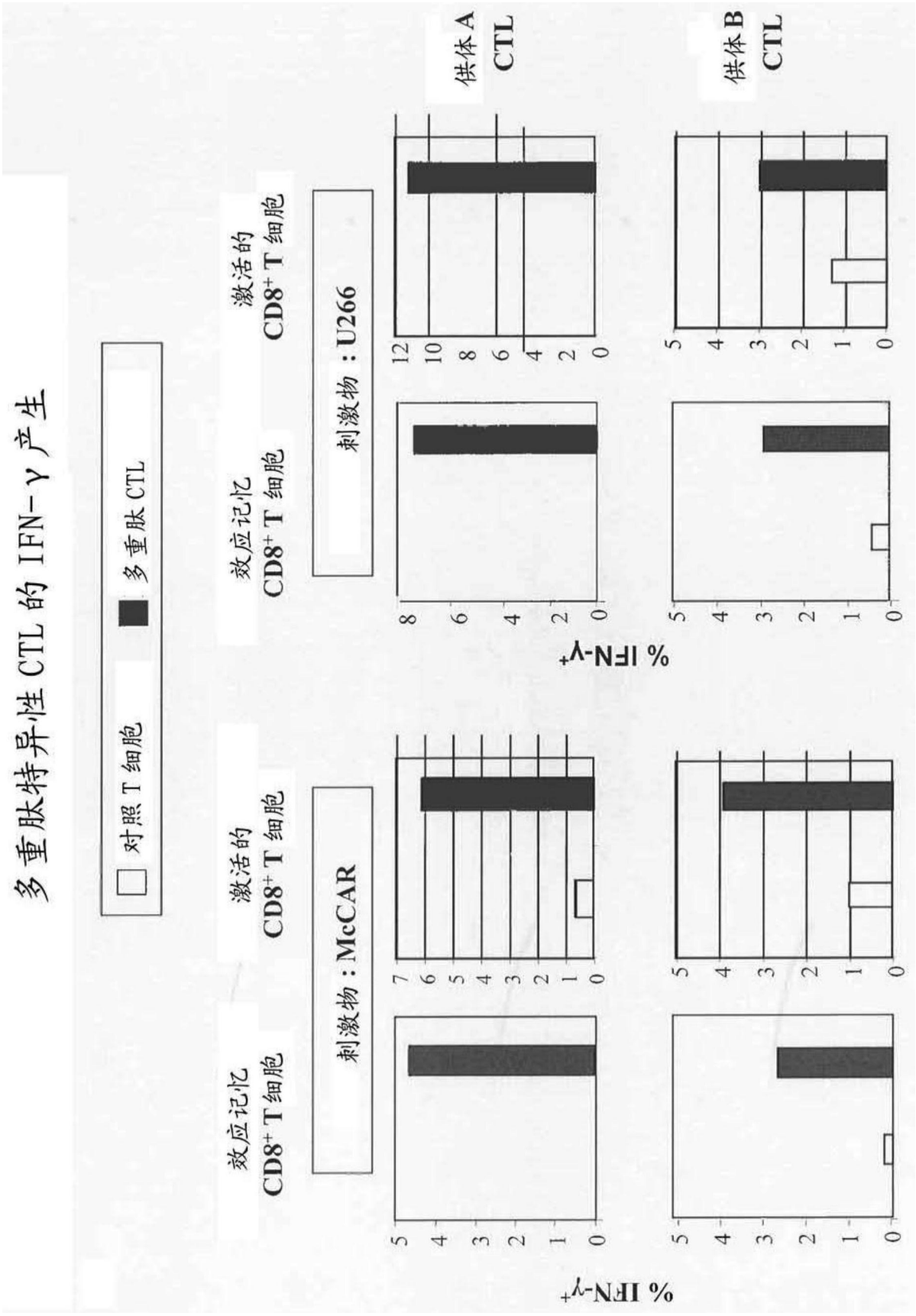

多重肽特异性 CTL 的 IFN-γ 产生
对照 T 细胞
多重肽 CTL
效应记忆 CD8+ T 细胞
激活的 CD8+ T 细胞
刺激物：McCAR
刺激物：U266
供体 A CTL
供体 B CTL
% IFN-γ+

图3

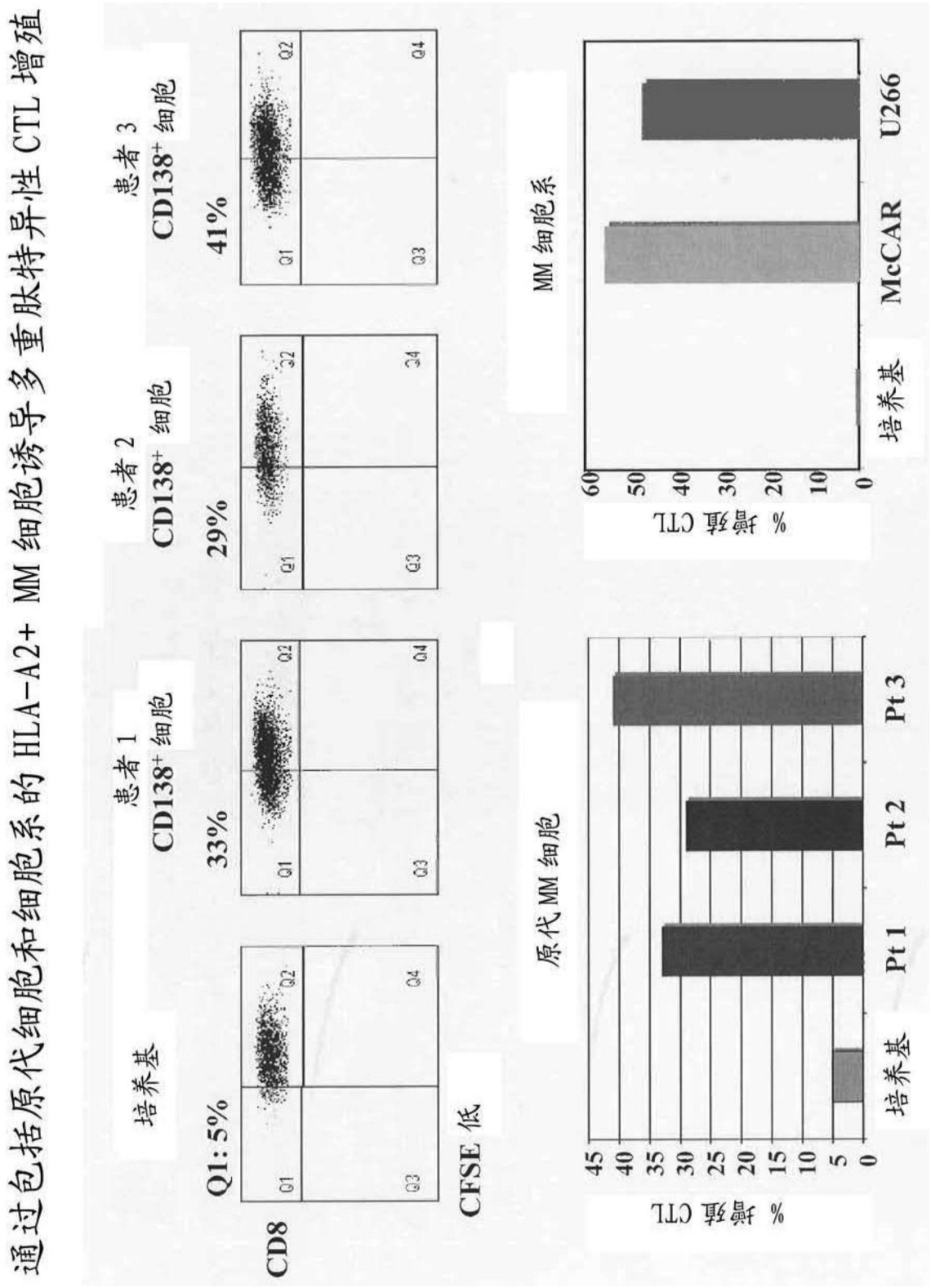

通过包括原代细胞和细胞系的 HLA-A2+ MM 细胞诱导多重肽特异性 CTL 增殖
患者 1
患者 2
患者 3
培养基
CD138+ 细胞
CD138+ 细胞
CD138+ 细胞
Q1: 5%
33%
29%
41%
CD8
CFSE 低
Q1
Q2
Q3
Q4
原代 MM 细胞
MM 细胞系
% 增殖 CTL
培养基
Pt 1
Pt 2
Pt 3
培养基
McCAR
U266

图4

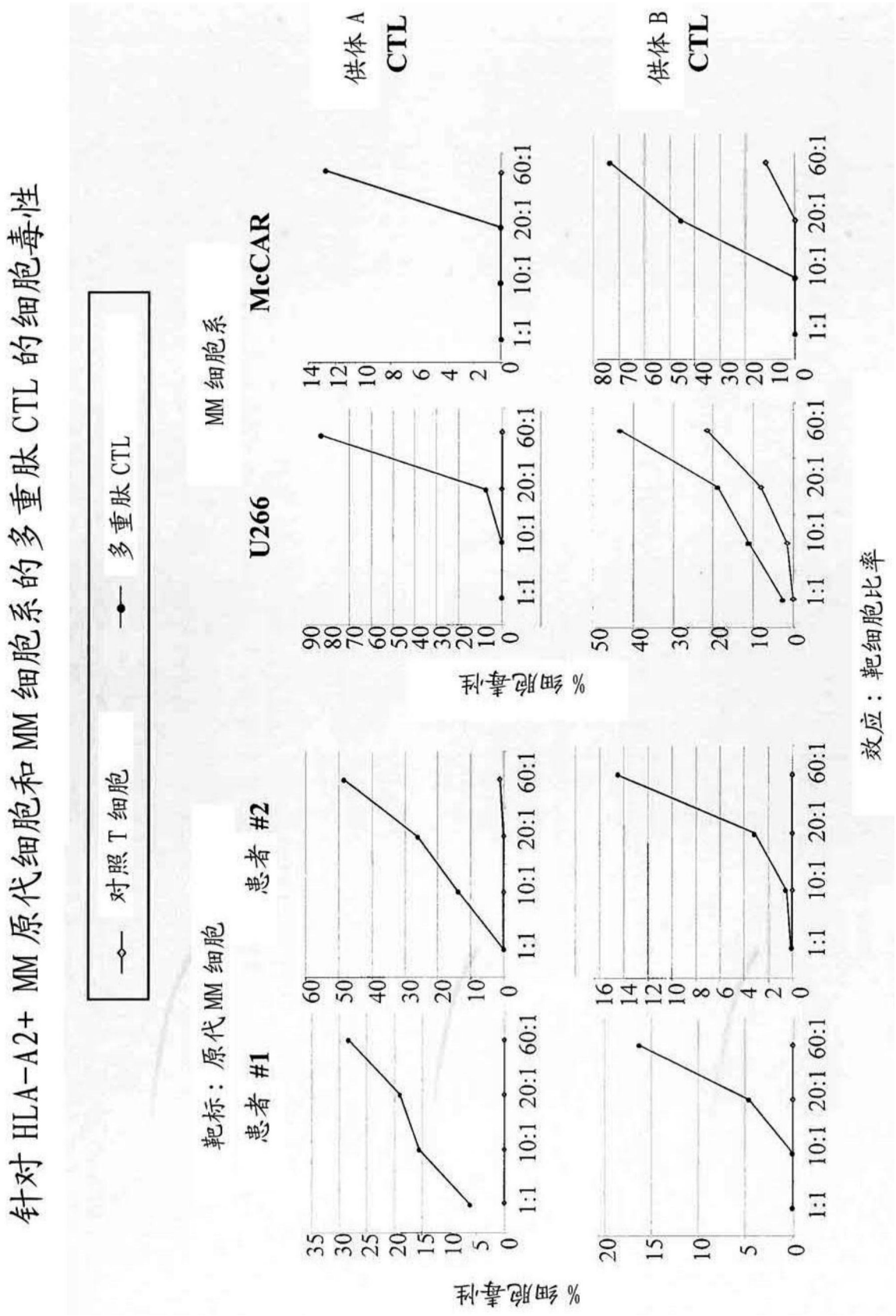

针对 HLA-A2+ MM 原代细胞和 MM 细胞系的多重肽 CTL 的细胞毒性
对照 T 细胞
多重肽 CTL
靶标：原代 MM 细胞
MM 细胞系
患者 #1
患者 #2
U266
McCAR
供体 A
CTL
供体 B
CTL
% 细胞毒性
效应：靶细胞比率
1:1 10:1 20:1 60:1

图5

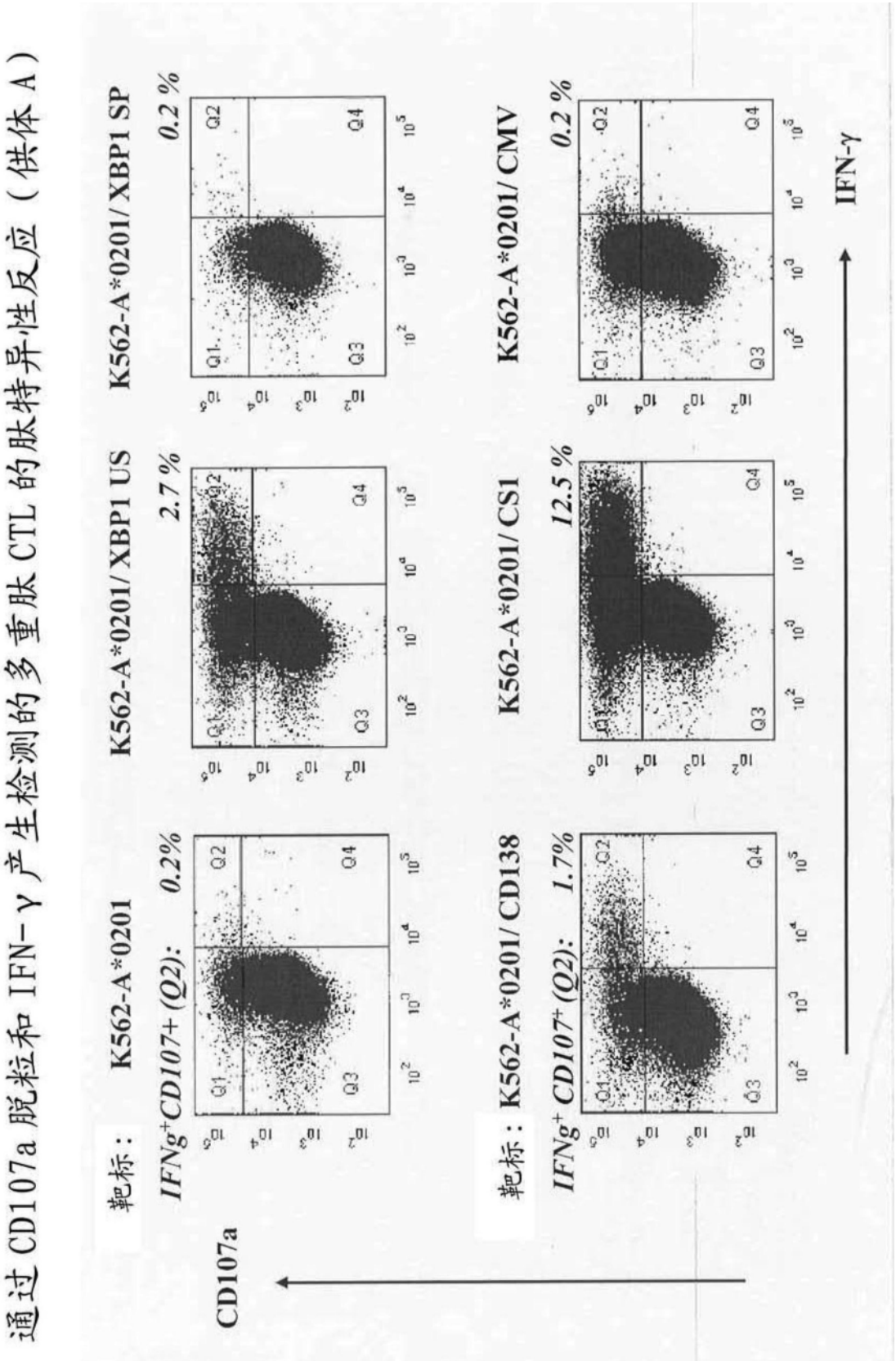

通过 CD107a 脱粒和 IFN-γ 产生检测的多重肽 CTL 的肽特异性反应（供体 A）
靶标：
K562-A*0201
IFNg+CD107+ (Q2):
0.2%
K562-A*0201/ XBP1 US
2.7 %
K562-A*0201/ XBP1 SP
0.2 %
靶标：
K562-A*0201/ CD138
IFNg+ CD107+ (Q2):
1.7%
K562-A*0201/ CS1
12.5 %
K562-A*0201/ CMV
0.2 %
CD107a
IFN-γ
Q1
Q2
Q3
Q4

图6a

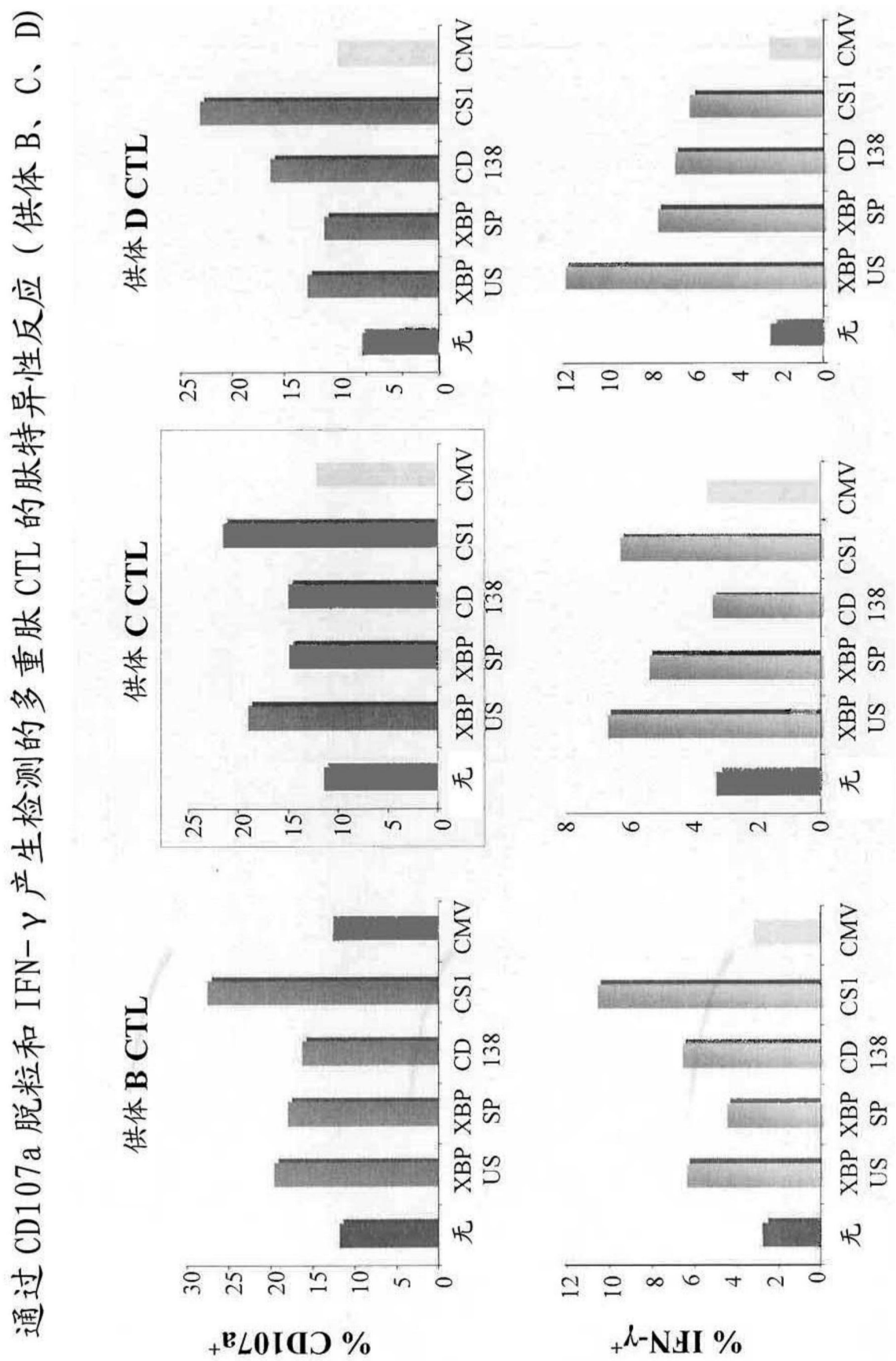

通过 CD107a 脱粒和 IFN-γ 产生检测的多重肽 CTL 的肽特异性反应（供体 B、C、D）
供体 B CTL
供体 C CTL
供体 D CTL
% CD107a+
% IFN-γ+
无 XBP US XBP SP CD 138 CS1 CMV

图6b

癌细胞系上的相对 XBP1 表达水平

癌症类型	细胞系	未剪切的 XBP1	剪切的 XBP1
前列腺癌	LnCap	-	-
	Vcap	-	-
多发性骨髓瘤	MM1S	++	++
	U266	+++	++++
	McCAR	+	+++
乳腺癌	MB231	++	+++++
	MCF7	+++	+++++
	BT474	+++	+++++
结肠癌	LS180	++++	+++++
	SW480	++	++++
	WiDr	+	+++++
胰腺癌	897881	++++	+++++
	MiaPaca	+++	++++++
	Panc1	+++	++++
	8902	++	+++
	PL45	+	++++
	mPanc96	+	++
AML	OCI	+	++
	U937	+	++
	HEL	++	+++
	UT7	+++	+++++
	Nomo1	+	++
CML	K562-A2	++	+++

癌症类型	细胞系	未剪切的 XBP1	剪切的 XBP1
前列腺癌	LnCap	0	0
	Vcap	0	0
多发性骨髓瘤	MM1S	2	2
	U266	3	4
	McCAR	1	3
乳腺癌	MB231	2	5
	MCF7	3	5
	BT474	3	5
结肠癌	LS180	4	5
	SW480	2	4
	WiDr	1	5
胰腺癌	897881	4	5
	MiaPaca	3	5
	Panc1	3	4
	8902	2	3
	PL45	1	4
	mPanc96	1	2
AML	OCI	1	2
	U937	1	2
	HEL	2	3
	UT7	3	5
	Nomo1	1	2
CML	K562-A2	2	3

通过流式细胞仪测量

图7

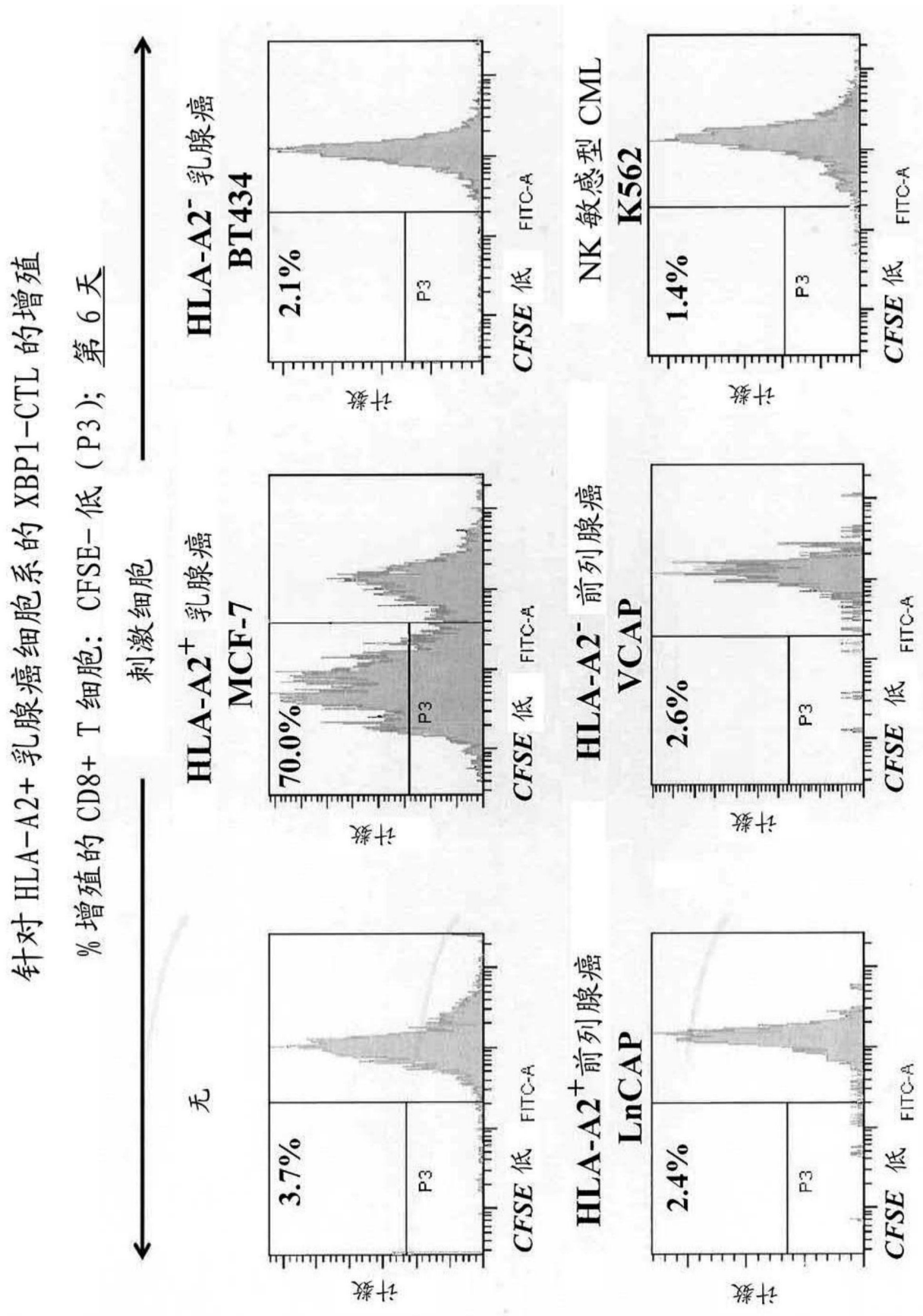

针对 HLA-A2+ 乳腺癌细胞系的 XBP1-CTL 的增殖
% 增殖的 CD8+ T 细胞：CFSE- 低（P3）；第 6 天
刺激细胞
无
HLA-A2+ 乳腺癌
MCF-7
HLA-A2- 乳腺癌
BT434
NK 敏感型 CML
K562
HLA-A2+前列腺癌
LnCAP
HLA-A2- 前列腺癌
VCAP
3.7%
70.0%
2.1%
2.4%
2.6%
1.4%
P3
计数
CFSE 低
FITC-A

图8a

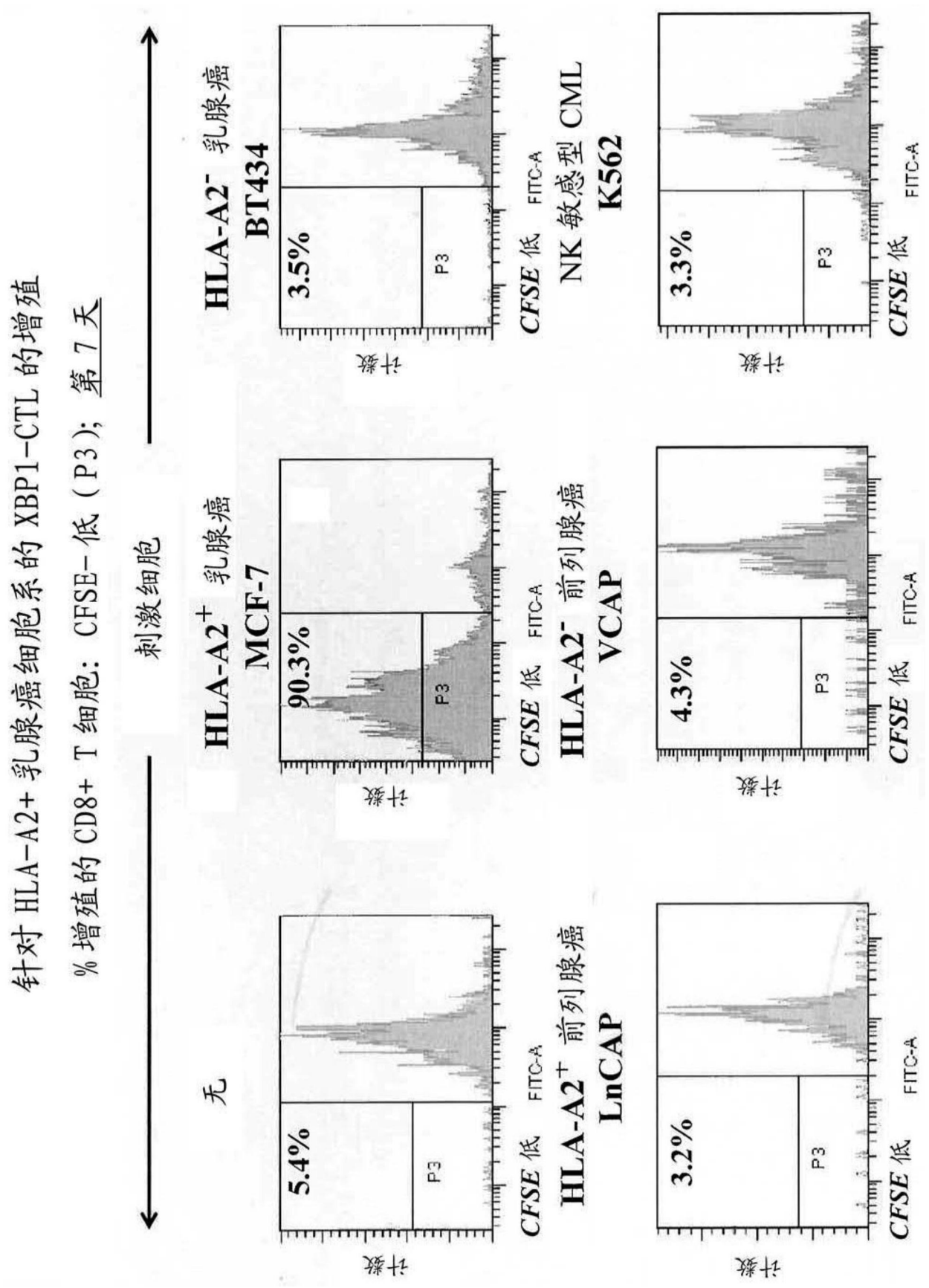

针对 HLA-A2+ 乳腺癌细胞系的 XBP1-CTL 的增殖
% 增殖的 CD8+ T 细胞：CFSE- 低（P3）；第 7 天
刺激细胞
无
HLA-A2+ 乳腺癌
MCF-7
HLA-A2- 乳腺癌
BT434
HLA-A2+ 前列腺癌
LnCAP
HLA-A2- 前列腺癌
VCAP
NK 敏感型 CML
K562
5.4%
90.3%
3.5%
3.2%
4.3%
3.3%
P3
计数
CFSE 低
FITC-A

图8b

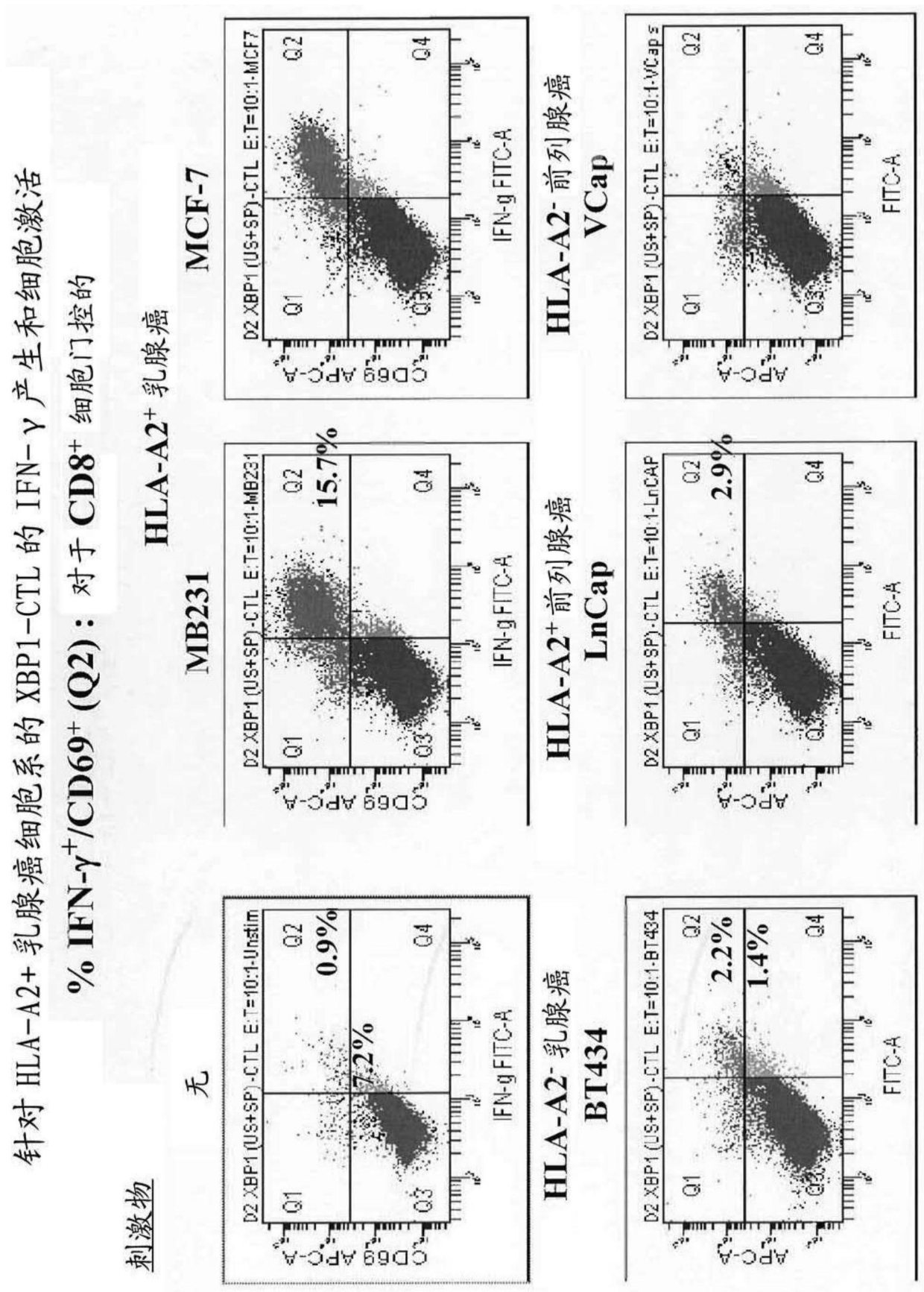

针对 HLA-A2+ 乳腺癌细胞系的 XBP1-CTL 的 IFN-γ 产生和细胞激活
% IFN-γ+/CD69+ (Q2)：对于 CD8+ 细胞门控的
刺激物
无
HLA-A2+ 乳腺癌
MB231
MCF-7
HLA-A2- 乳腺癌
BT434
HLA-A2+ 前列腺癌
LnCap
HLA-A2- 前列腺癌
VCap
0.9%
7.2%
15.7%
2.2%
1.4%
2.9%
IFN-g FITC-A
FITC-A

图9

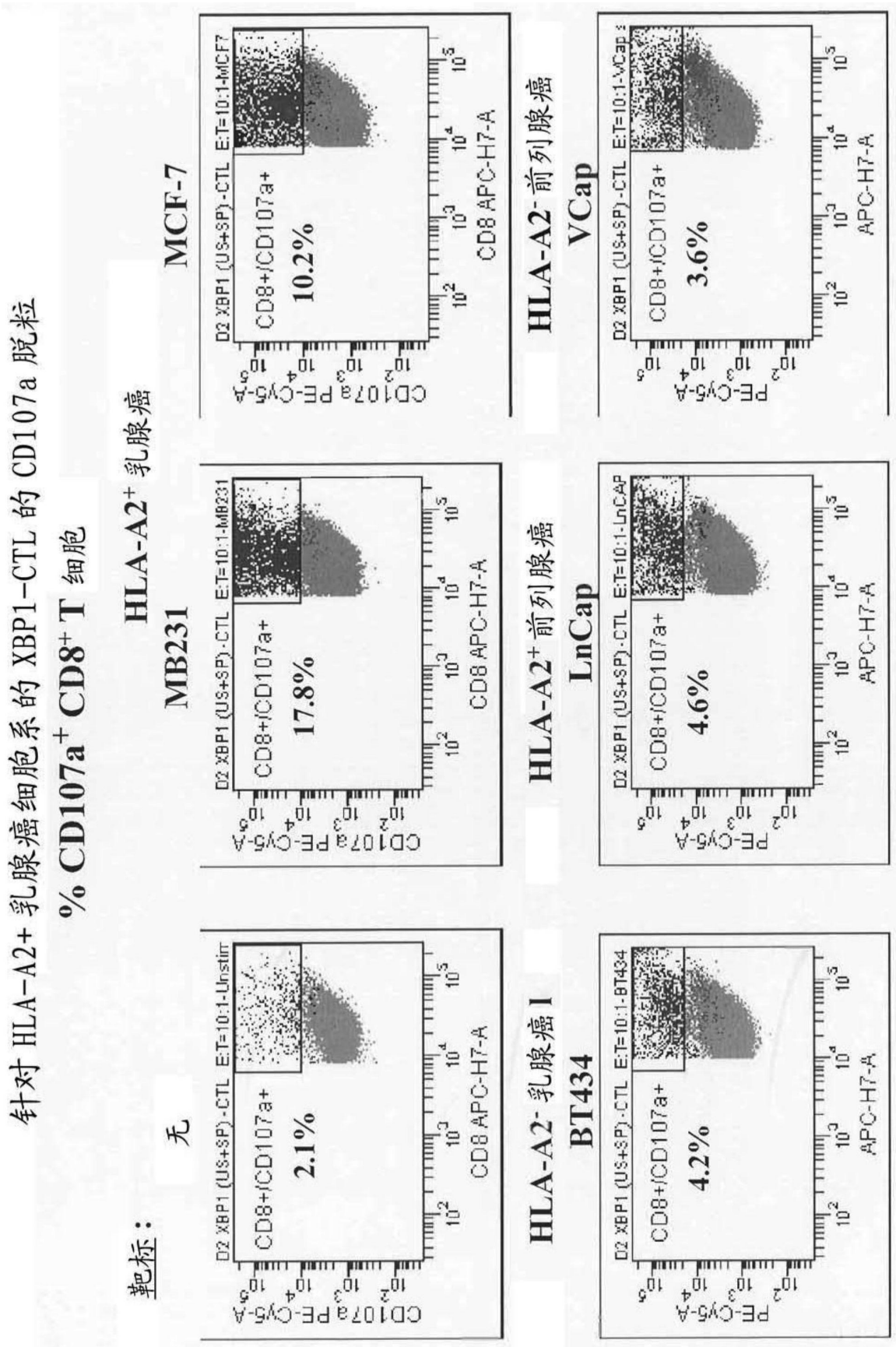

针对 HLA-A2+ 乳腺癌细胞系的 XBP1-CTL 的 CD107a 脱粒
% CD107a+ CD8+ T 细胞
靶标：
无
HLA-A2+ 乳腺癌
MB231
MCF-7
HLA-A2+ 前列腺癌
LnCap
VCap
HLA-A2- 乳腺癌 1
BT434
HLA-A2- 前列腺癌
D2 XBP1 (US+SP)-CTL E:T=10:1-Unstim
D2 XBP1 (US+SP)-CTL E:T=10:1-MB231
D2 XBP1 (US+SP)-CTL E:T=10:1-MCF7
D2 XBP1 (US+SP)-CTL E:T=10:1-LnCAP
D2 XBP1 (US+SP)-CTL E:T=10:1-BT434
D2 XBP1 (US+SP)-CTL E:T=10:1-VCap
CD8+/CD107a+
2.1%
17.8%
10.2%
4.6%
4.2%
3.6%
CD107a PE-Cy5-A
PE-Cy5-A
CD8 APC-H7-A
APC-H7-A

图10

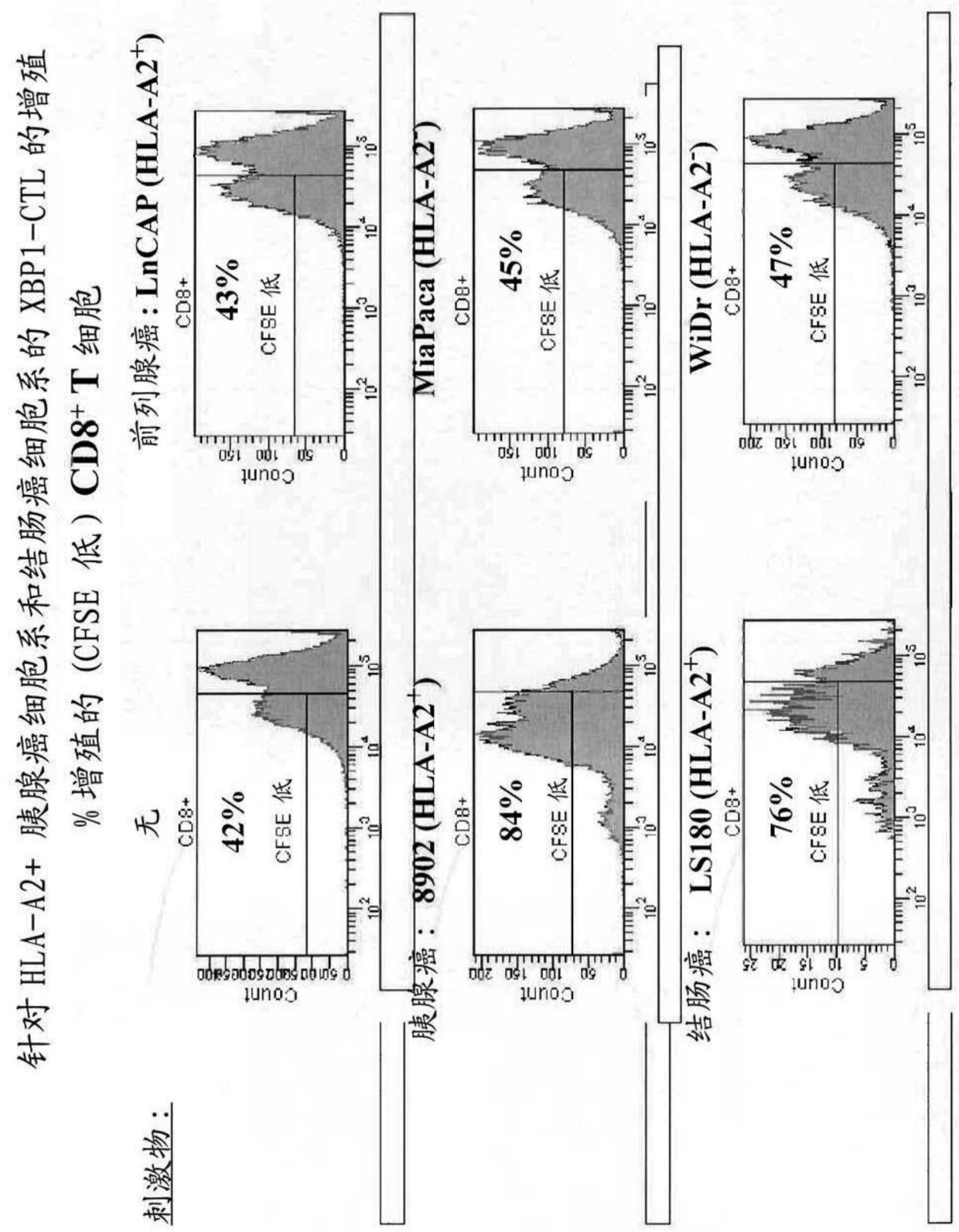

针对 HLA-A2+ 胰腺癌细胞系和结肠癌细胞系的 XBP1-CTL 的增殖
% 增殖的 (CFSE 低) CD8+ T 细胞
刺激物：
无
前列腺癌：LnCAP (HLA-A2+)
胰腺癌： 8902 (HLA-A2+)
MiaPaca (HLA-A2-)
结肠癌： LS180 (HLA-A2+)
WiDr (HLA-A2-)
CD8+
CFSE 低
Count
42%
43%
84%
45%
76%
47%

图11

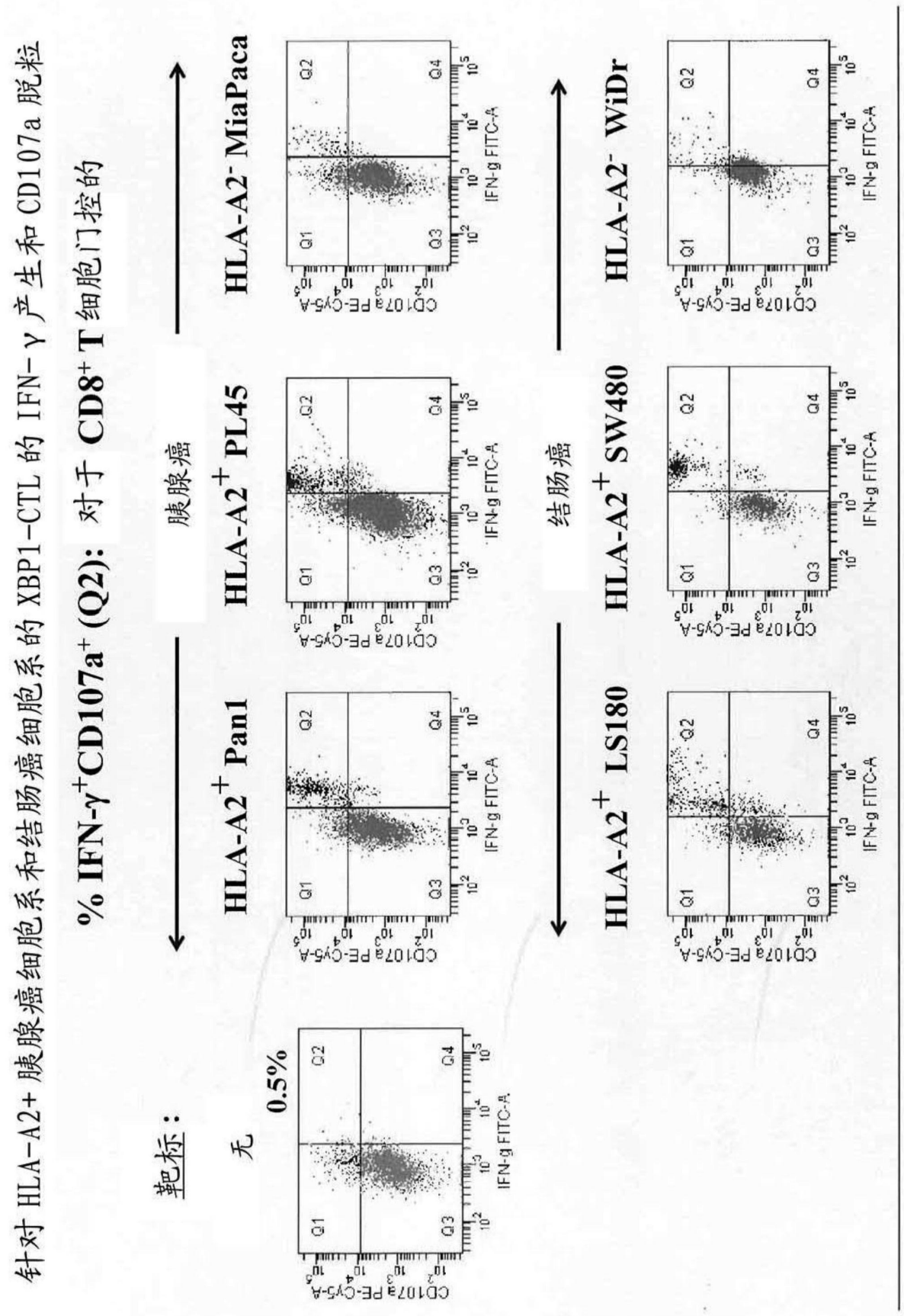

针对 HLA-A2+ 胰腺癌细胞系和结肠癌细胞系的 XBP1-CTL 的 IFN-γ 产生和 CD107a 脱粒
% IFN-γ+CD107a+ (Q2): 对于 CD8+ T 细胞门控的
靶标：
无
0.5%
胰腺癌
结肠癌
HLA-A2+ Pan1
HLA-A2+ PL45
HLA-A2- MiaPaca
HLA-A2+ LS180
HLA-A2+ SW480
HLA-A2- WiDr
Q1
Q2
Q3
Q4
CD107a PE-Cy5-A
IFN-g FITC-A

图12

癌细胞系上的相对 CD138 表达

癌症类型	细胞系	CD138	
多发性骨髓瘤	MM1S	++	2
	U266	++	2
	RPMI	+++++	5
	INA6	++	2
乳腺癌	MB231	+++++	5
	MCF7	+++++	5
	BT474	+++++	5
前列腺癌	LnCap	++++	4
	Vcap	+++++	5
结肠癌	LS180	+++++	5
	SW480	+	1
	WiDr	++++	4

癌症类型	细胞系	CD138	
胰腺癌	897881	++	2
	MiaPaca	+++	3
	Panc1	+++	3
	8902	++	2
	PL45	++++++	5
	mPanc96	++++++	5
AML	OCI	+	1
	U937	-	0
	HEL	+	1
	UT7	-	0
	HL60	++	2
	Nomo1	-	0
	THP1	+	1

通过流式细胞仪测量

图13

癌细胞系上的相对 CS-1 表达

癌症类型	细胞系	CS-1
多发性骨髓瘤	MM1S	+++
	U266	+
	RPMI	+
乳腺癌	MB231	+
	MCF7	+
	BT474	++
前列腺癌	LnCap	-
	Vcap	+
结肠癌	LS180	+
	SW480	-
	WiDr	-

癌症类型	细胞系	CS-1
AML	OCI	+++++
	U937	+++++
	HEL	-
	UT7	-
	HL60	++
	Nomo1	+++++
	THP1	+++

通过流式细胞仪测量

3
1
1
1
1
2
0
1
1
0
0

图14

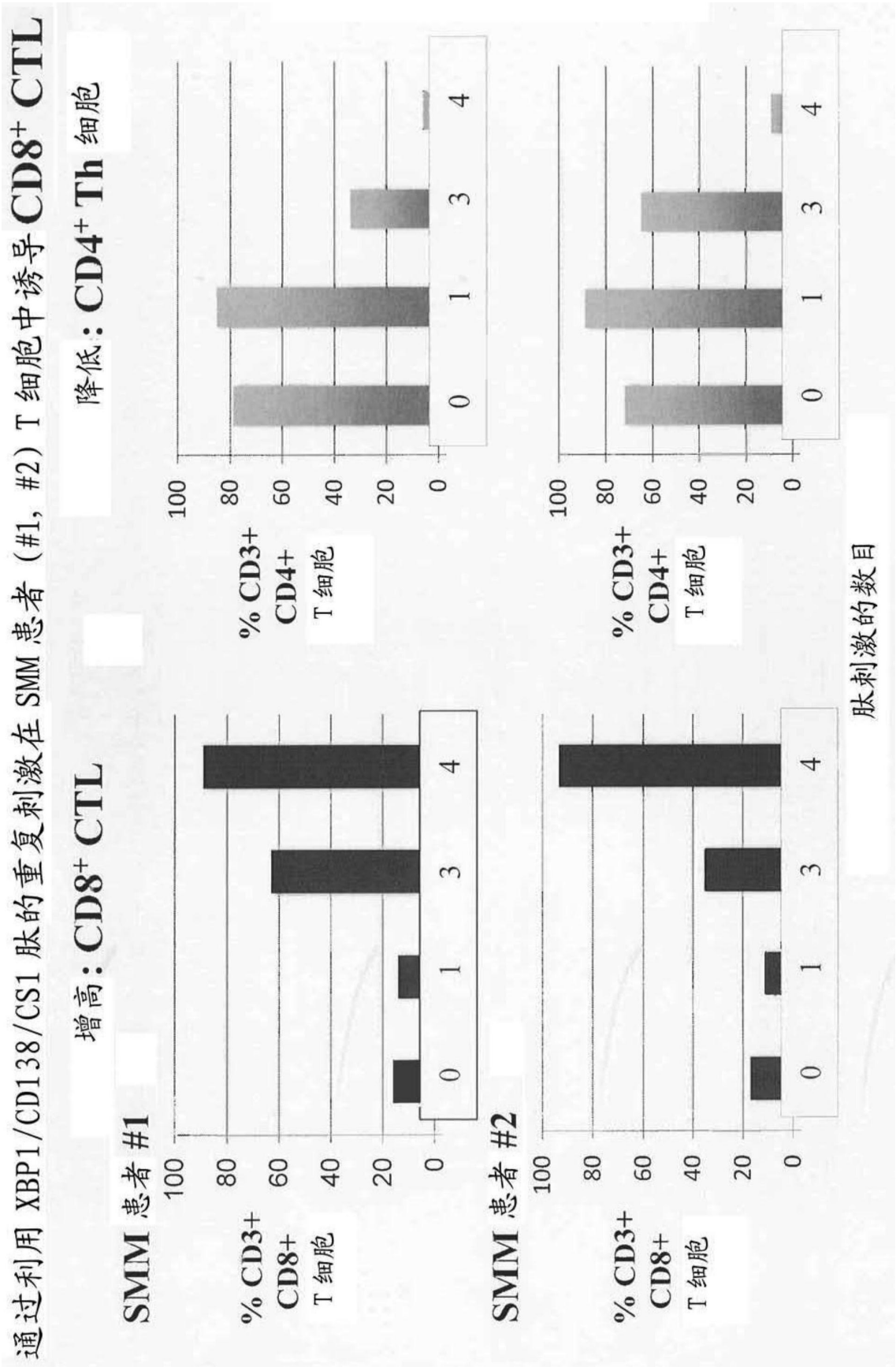

通过利用 XBP1/CD138/CS1 肽的重复刺激在 SMM 患者（#1，#2）T 细胞中诱导 CD8+ CTL
增高：CD8+ CTL
降低：CD4+ Th 细胞
SMM 患者 #1
SMM 患者 #2
% CD3+ CD8+ T 细胞
% CD3+ CD4+ T 细胞
100
80
60
40
20
0
0
1
3
4
肽刺激的数目

图15a

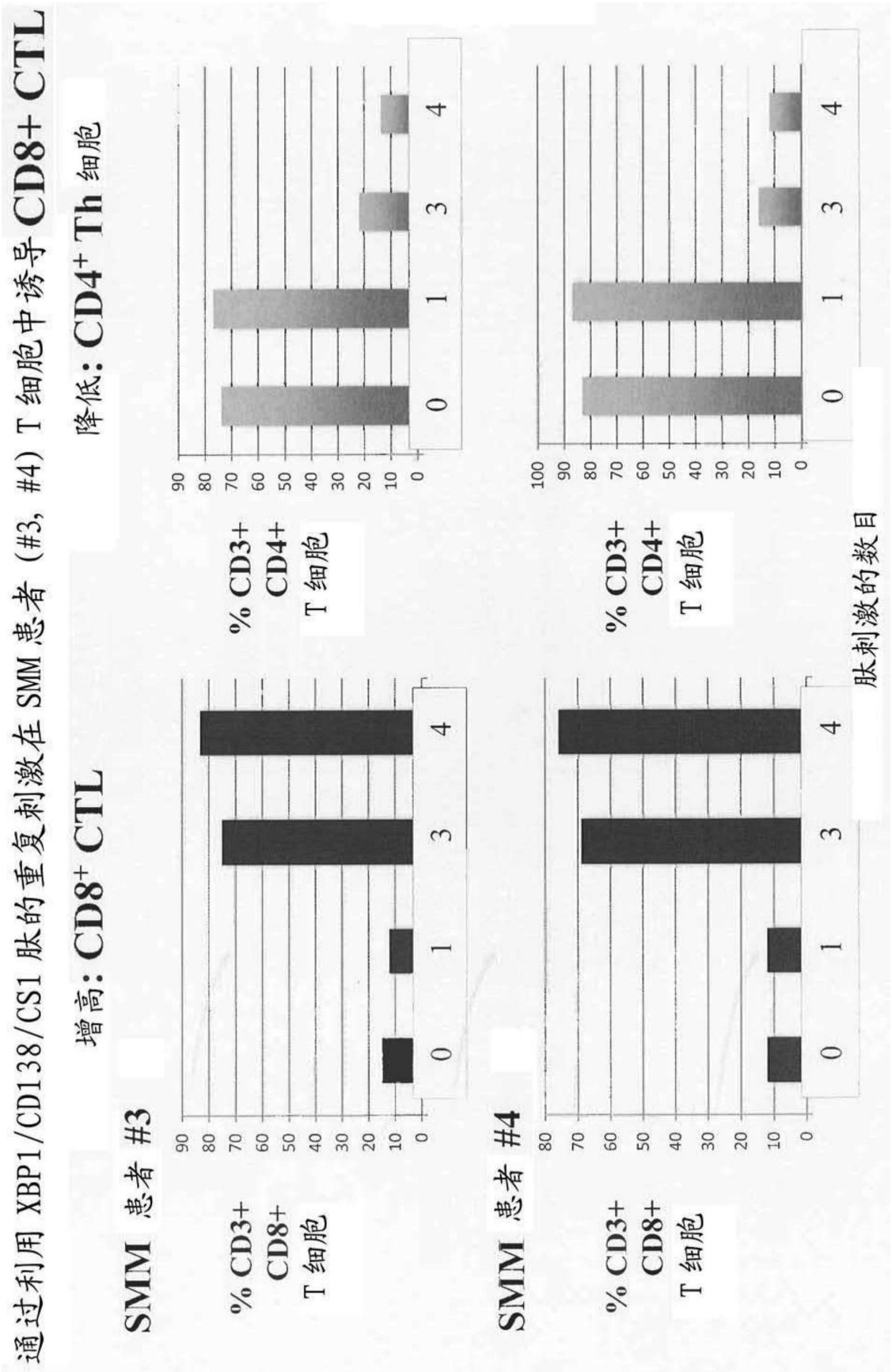

通过利用 XBP1/CD138/CS1 肽的重复刺激在 SMM 患者（#3, #4）T 细胞中诱导 CD8+ CTL
增高：CD8+ CTL
降低：CD4+ Th 细胞
SMM 患者 #3
SMM 患者 #4
% CD3+ CD8+ T 细胞
% CD3+ CD4+ T 细胞
肽刺激的数目

图15b

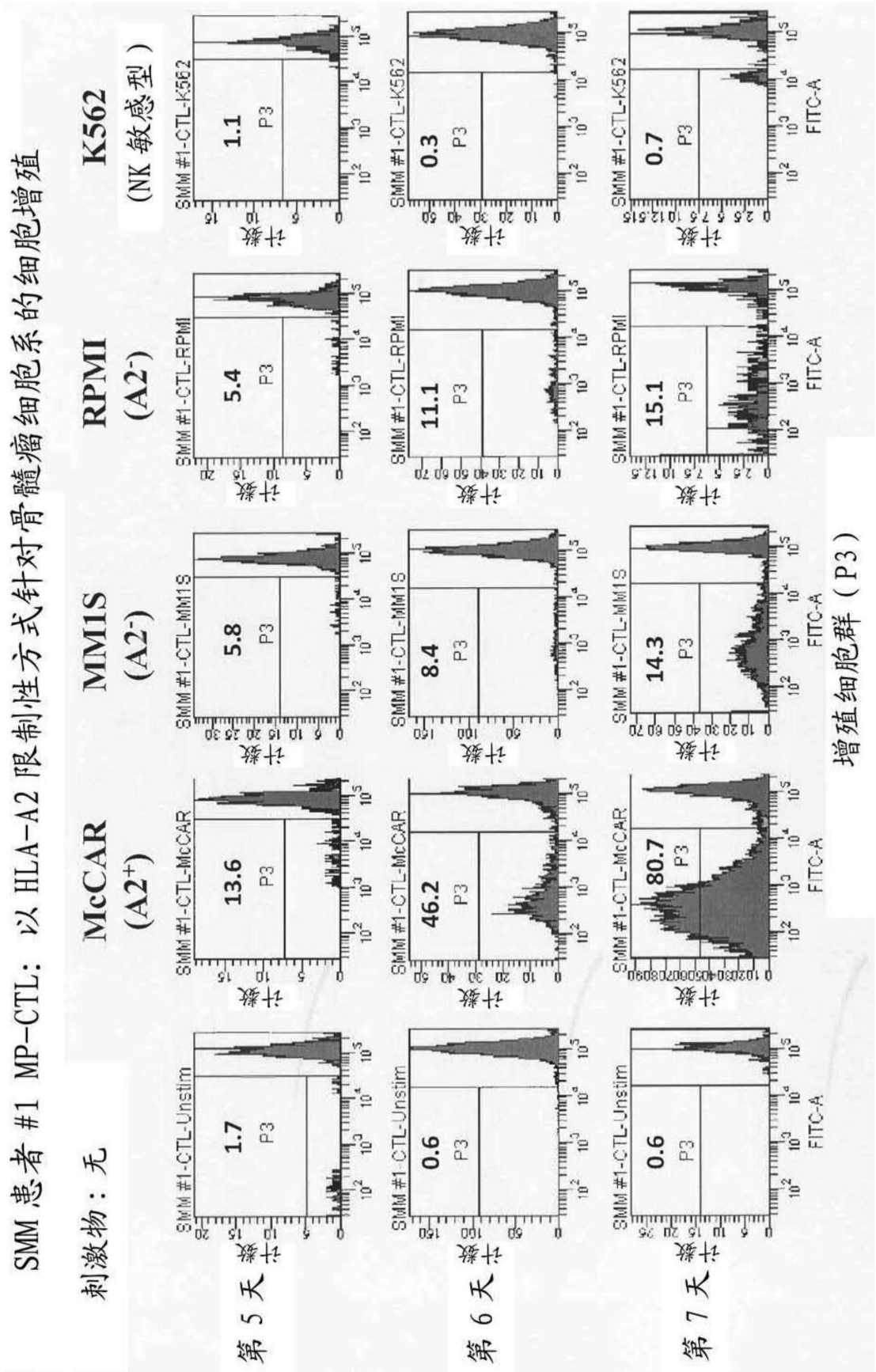

SMM 患者 #1 MP-CTL：以 HLA-A2 限制性方式针对骨髓瘤细胞系的细胞增殖
刺激物：无
McCAR (A2+)
MM1S (A2-)
RPMI (A2-)
K562 (NK 敏感型)
第 5 天
第 6 天
第 7 天
SMM #1-CTL-Unstim
SMM #1-CTL-McCAR
SMM #1-CTL-MM1S
SMM #1-CTL-RPMI
SMM #1-CTL-K562
1.7
13.6
5.8
5.4
1.1
0.6
46.2
8.4
11.1
0.3
0.6
80.7
14.3
15.1
0.7
P3
计数
FITC-A
增殖细胞群（P3）

图16a

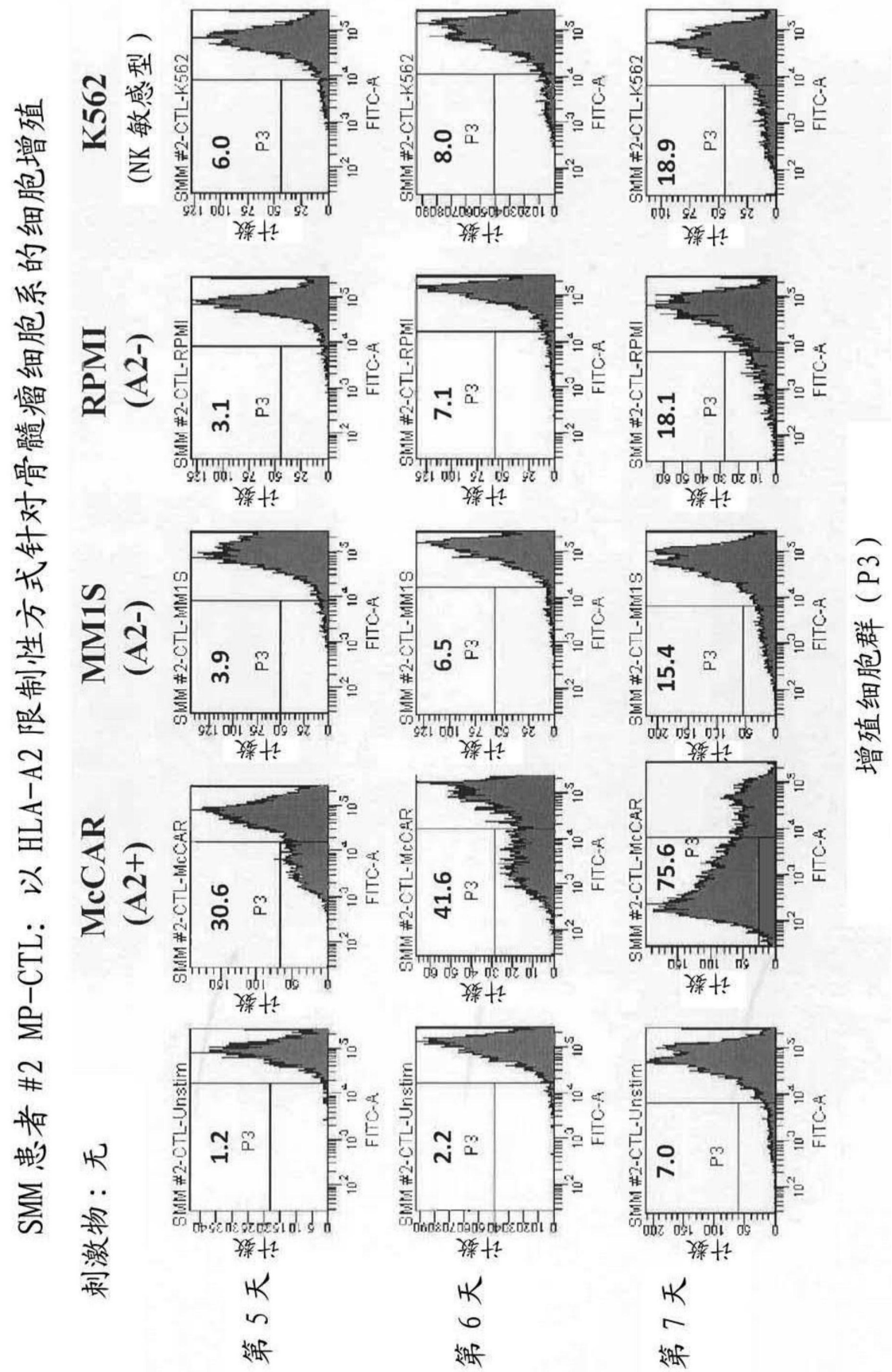

SMM 患者 #2 MP-CTL：以 HLA-A2 限制性方式针对骨髓瘤细胞系的细胞增殖
刺激物：无
McCAR (A2+)
MM1S (A2-)
RPMI (A2-)
K562 (NK 敏感型)
第 5 天
第 6 天
第 7 天
SMM #2-CTL-Unstim
SMM #2-CTL-McCAR
SMM #2-CTL-MM1S
SMM #2-CTL-RPMI
SMM #2-CTL-K562
1.2
30.6
3.9
3.1
6.0
2.2
41.6
6.5
7.1
8.0
7.0
75.6
15.4
18.1
18.9
P3
计数
FITC-A
增殖细胞群（P3）

图16b

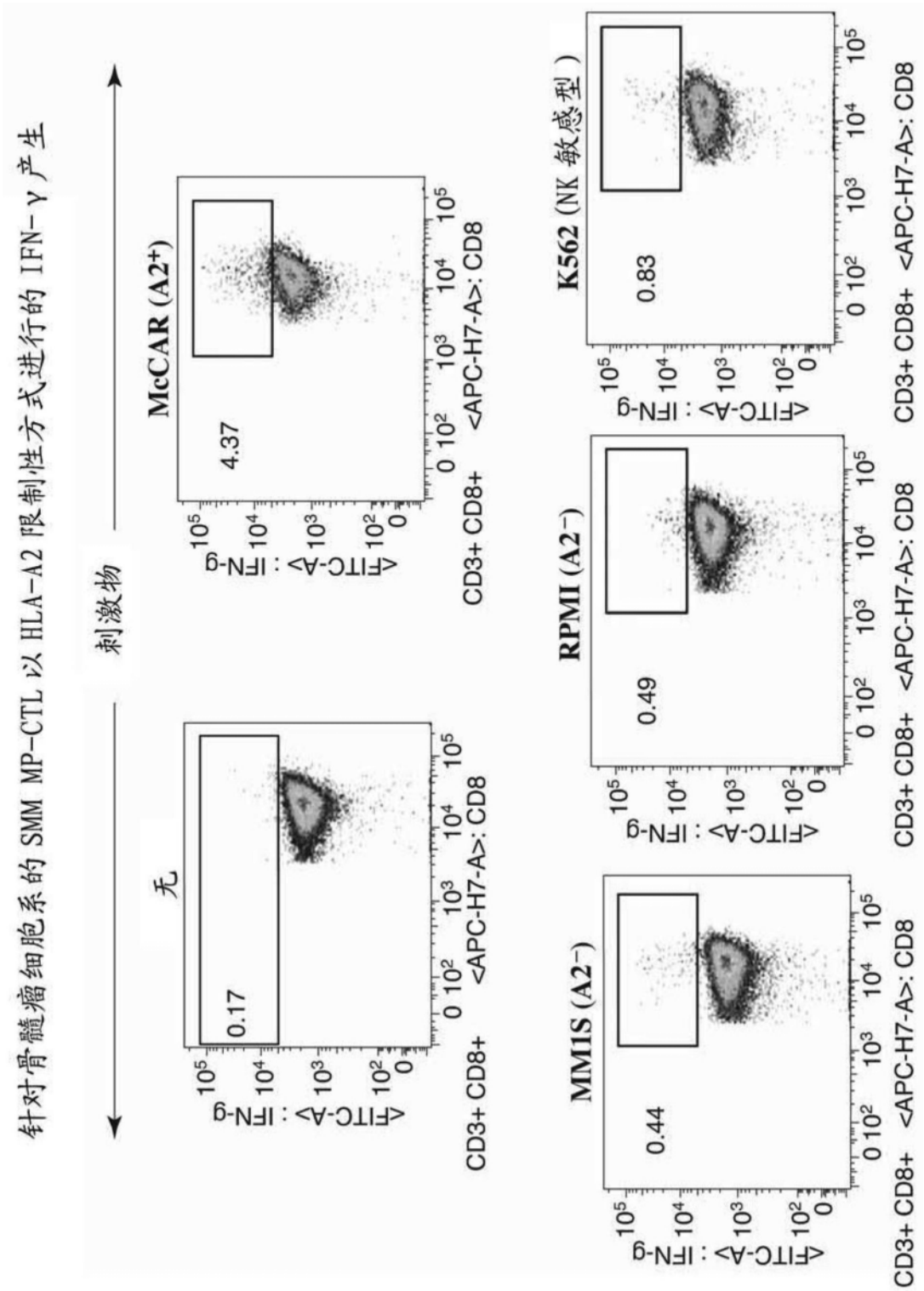

针对骨髓瘤细胞系的 SMM MP-CTL 以 HLA-A2 限制性方式进行的 IFN-γ 产生
刺激物
无
McCAR (A2+)
K562 (NK 敏感型)
RPMI (A2−)
MM1S (A2−)
0.17
4.37
0.83
0.49
0.44
CD3+ CD8+ <APC-H7-A>: CD8
<FITC-A>: IFN-g

图17a

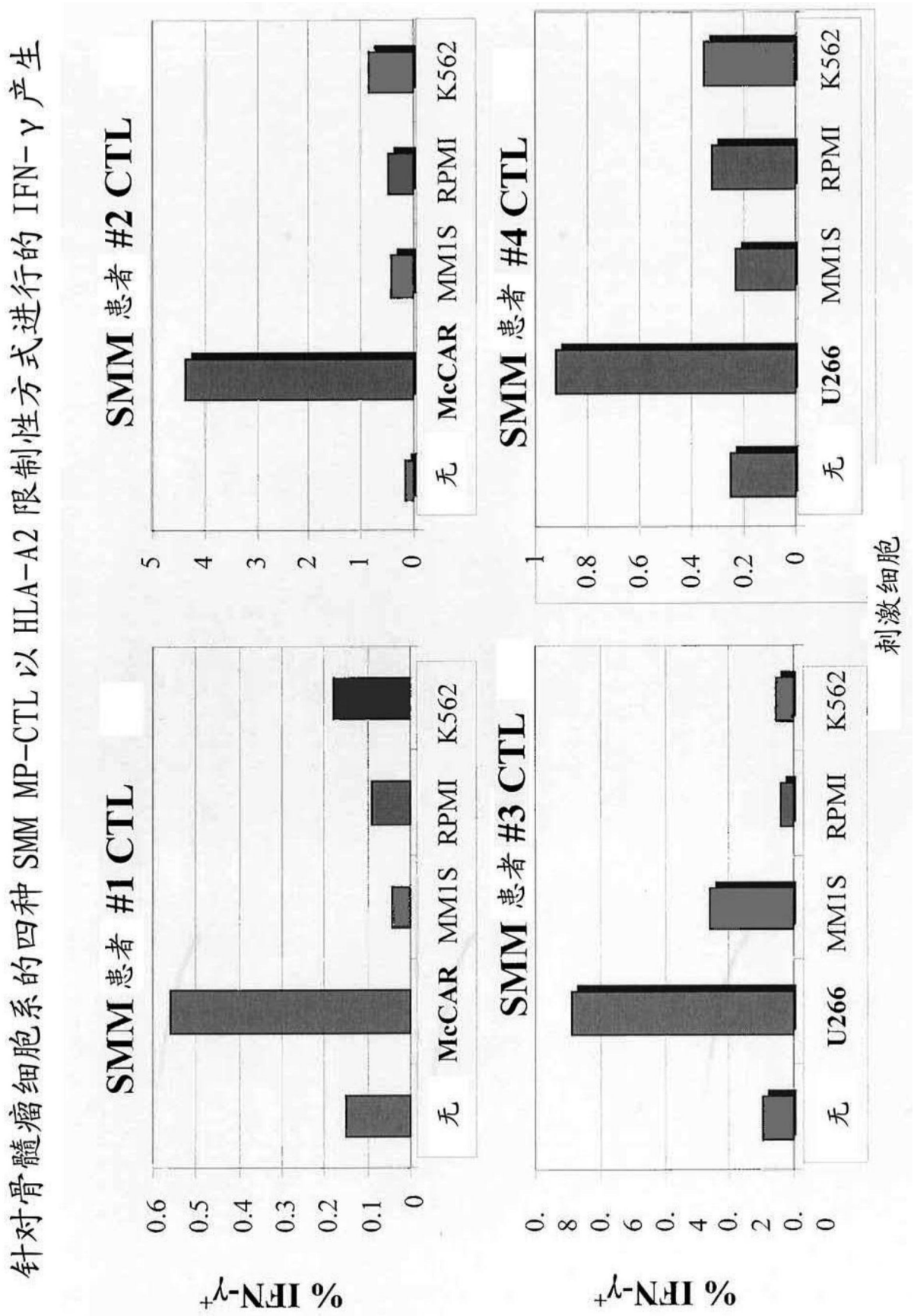

针对骨髓瘤细胞系的四种 SMM MP-CTL 以 HLA-A2 限制性方式进行的 IFN-γ 产生
SMM 患者 #1 CTL
SMM 患者 #2 CTL
SMM 患者 #3 CTL
SMM 患者 #4 CTL
% IFN-γ+
无 McCAR MM1S RPMI K562
无 U266 MM1S RPMI K562
刺激细胞

图17b

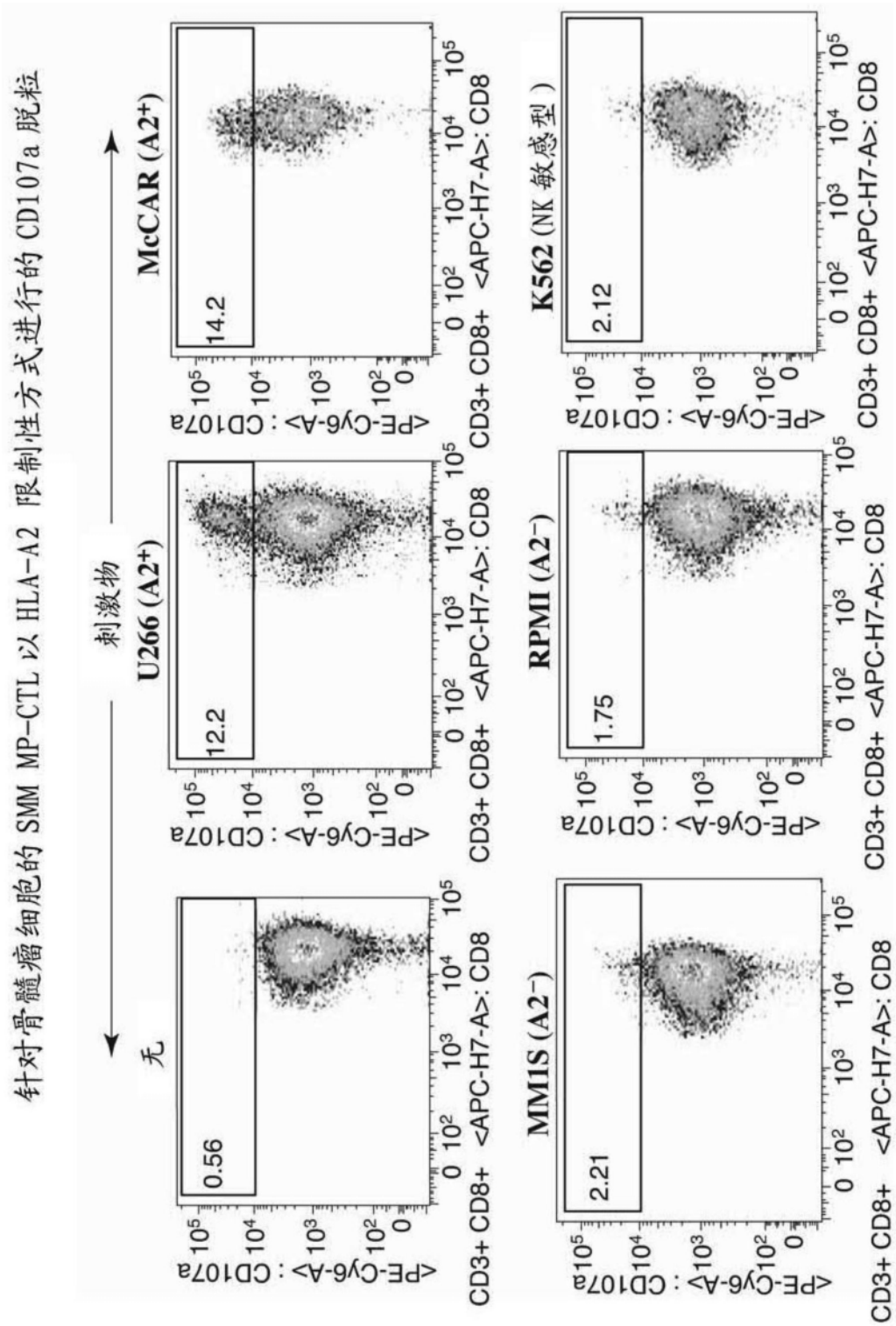

针对骨髓瘤细胞的 SMM MP-CTL 以 HLA-A2 限制性方式进行的 CD107a 脱粒
刺激物
无
U266 (A2+)
McCAR (A2+)
MM1S (A2−)
RPMI (A2−)
K562 (NK 敏感型)
0.56
12.2
14.2
2.21
1.75
2.12
<PE-Cy6-A> : CD107a
CD3+ CD8+ <APC-H7-A>: CD8

图18a

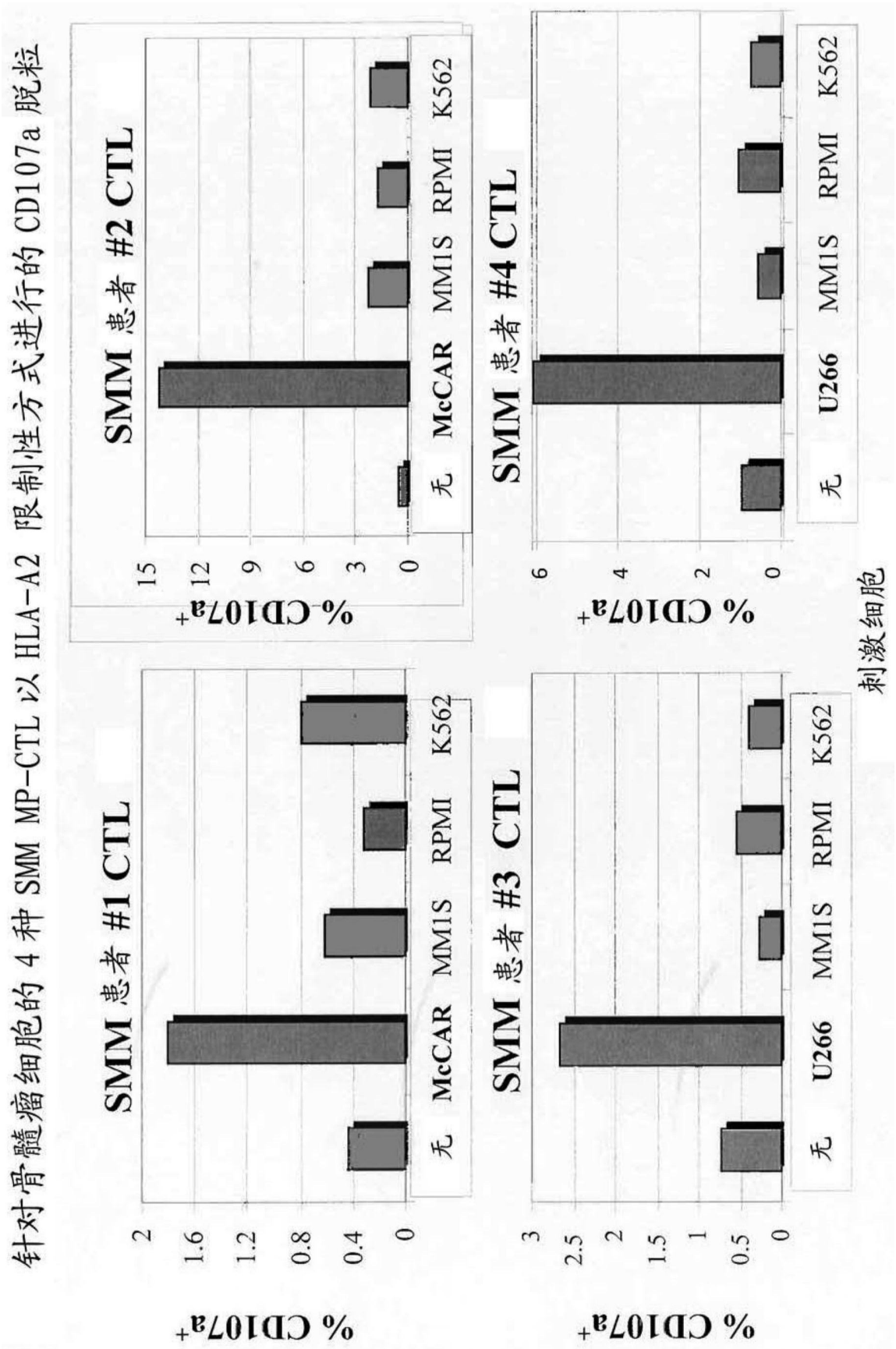

针对骨髓瘤细胞的 4 种 SMM MP-CTL 以 HLA-A2 限制性方式进行的 CD107a 脱粒
SMM 患者 #1 CTL
SMM 患者 #2 CTL
SMM 患者 #3 CTL
SMM 患者 #4 CTL
% CD107a+
无 McCAR MM1S RPMI K562
无 U266 MM1S RPMI K562
刺激细胞

图18b

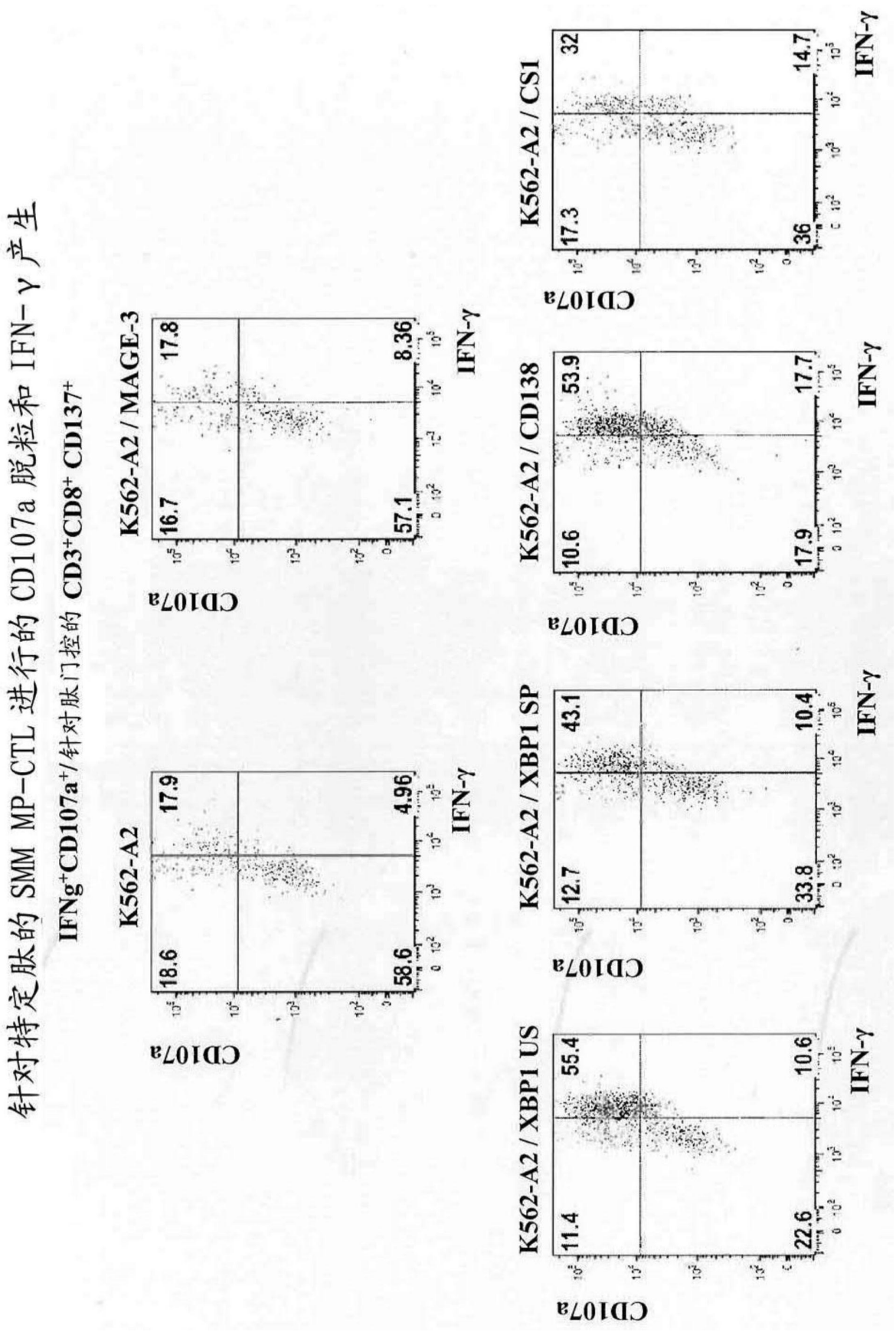

针对特定肽的 SMM MP-CTL 进行的 CD107a 脱粒和 IFN-γ 产生
IFNg+CD107a+/针对肽门控的 CD3+CD8+ CD137+
K562-A2
18.6
17.9
58.6
4.96
K562-A2 / MAGE-3
16.7
17.8
57.1
8.36
K562-A2 / CS1
17.3
32
36
14.7
K562-A2 / CD138
10.6
53.9
17.9
17.7
K562-A2 / XBP1 SP
12.7
43.1
33.8
10.4
K562-A2 / XBP1 US
11.4
55.4
22.6
10.6
CD107a
IFN-γ

图19a

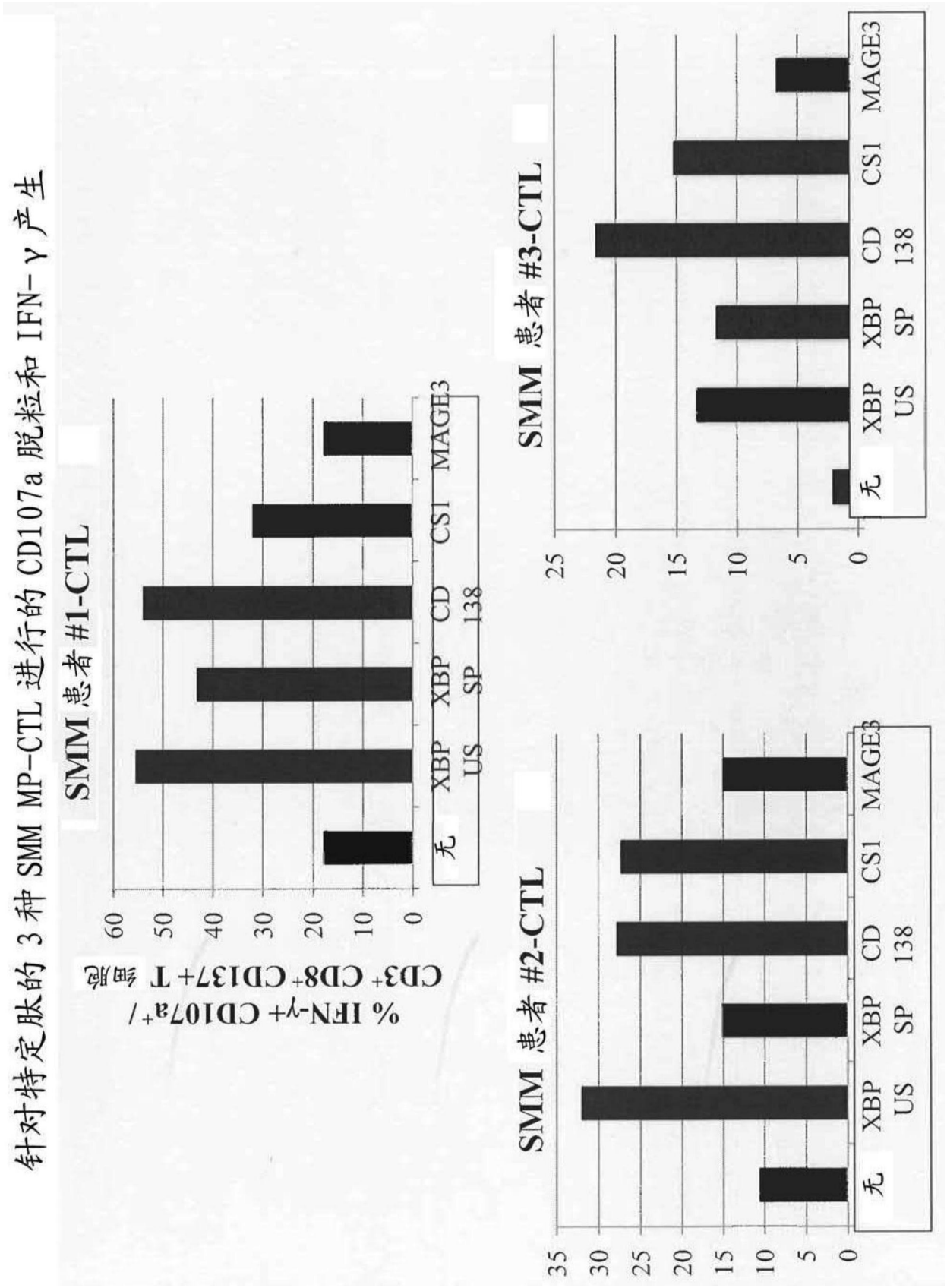

针对特定肽的 3 种 SMM MP-CTL 进行的 CD107a 脱粒和 IFN-γ 产生
SMM 患者 #1-CTL
SMM 患者 #2-CTL
SMM 患者 #3-CTL
% IFN-γ+ CD107a+/ CD3+ CD8+ CD137+ T 细胞
无 XBP US XBP SP CD 138 CS1 MAGE3

图19b

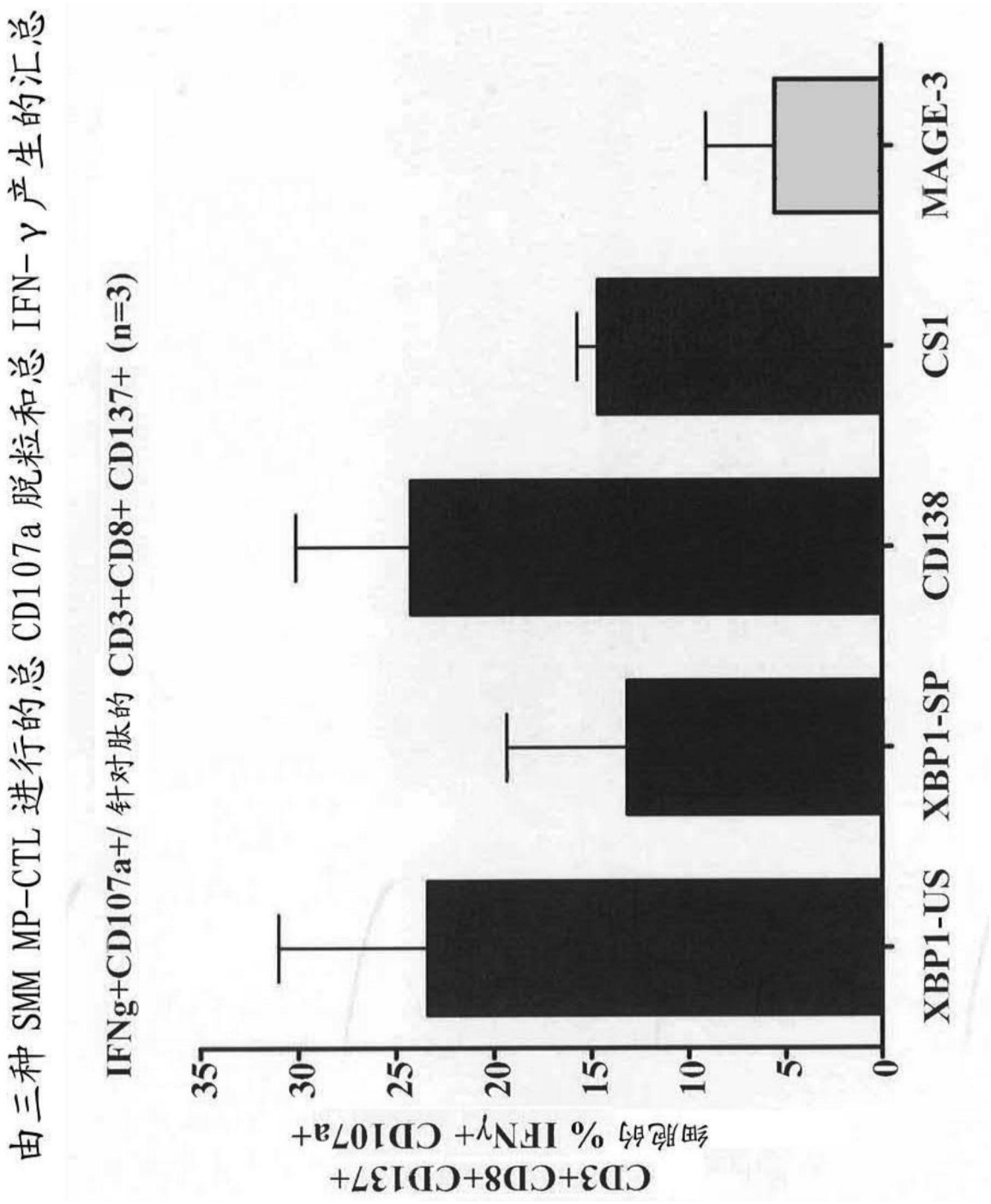

由三种 SMM MP-CTL 进行的总 CD107a 脱粒和总 IFN-γ 产生的汇总
IFNg+CD107a+/ 针对肽的 CD3+CD8+ CD137+ (n=3)
CD3+CD8+CD137+ 细胞的 % IFNγ+ CD107a+
35
30
25
20
15
10
5
0
XBP1-US
XBP1-SP
CD138
CS1
MAGE-3

图19c

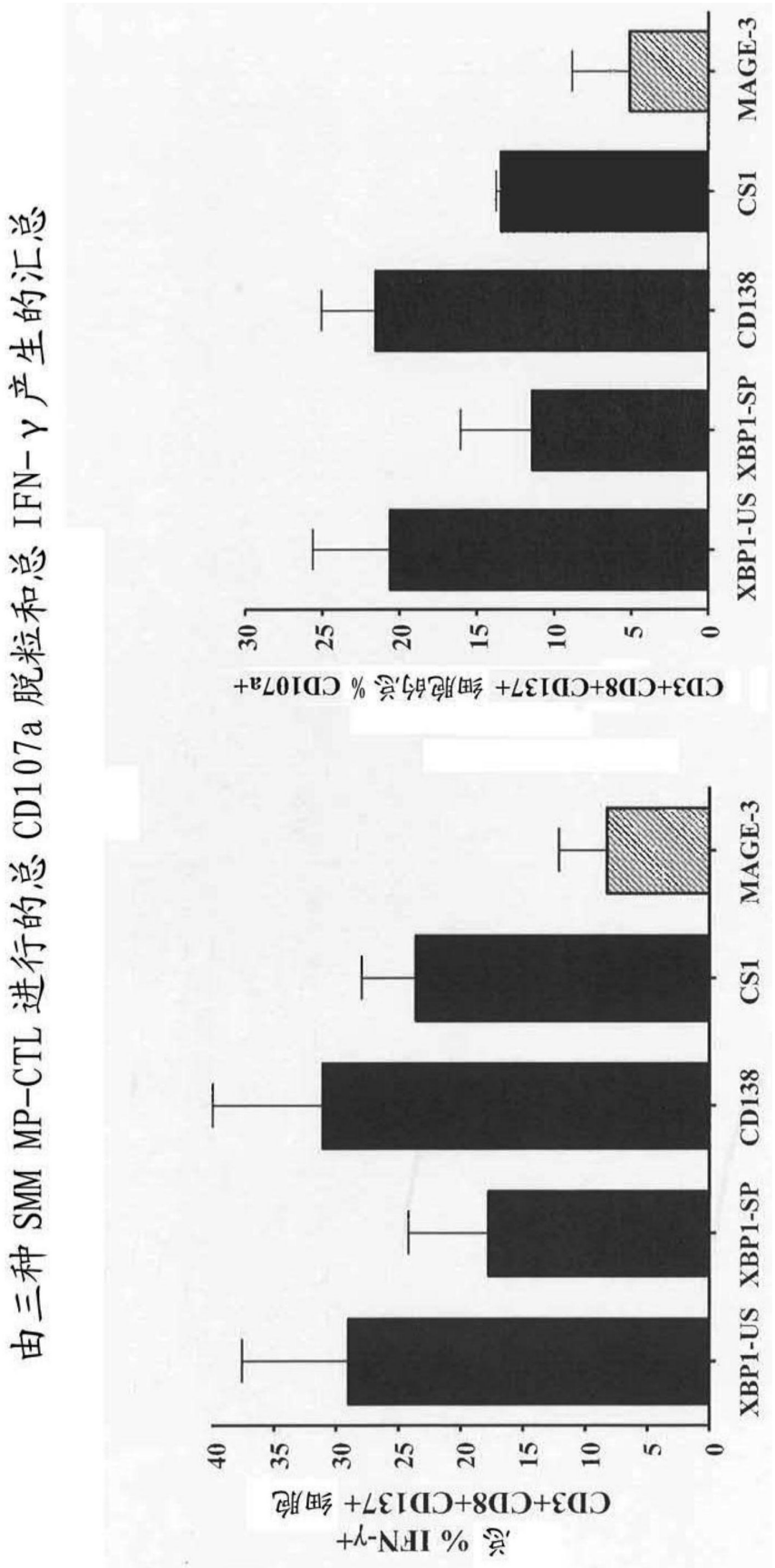

由三种 SMM MP-CTL 进行的总 CD107a 脱粒和总 IFN-γ 产生的汇总
CD3+CD8+CD137+ 细胞的总 % IFN-γ+
CD3+CD8+CD137+ 细胞的总 % CD107a+
0
5
10
15
20
25
30
35
40
XBP1-US
XBP1-SP
CD138
CS1
MAGE-3

图19d

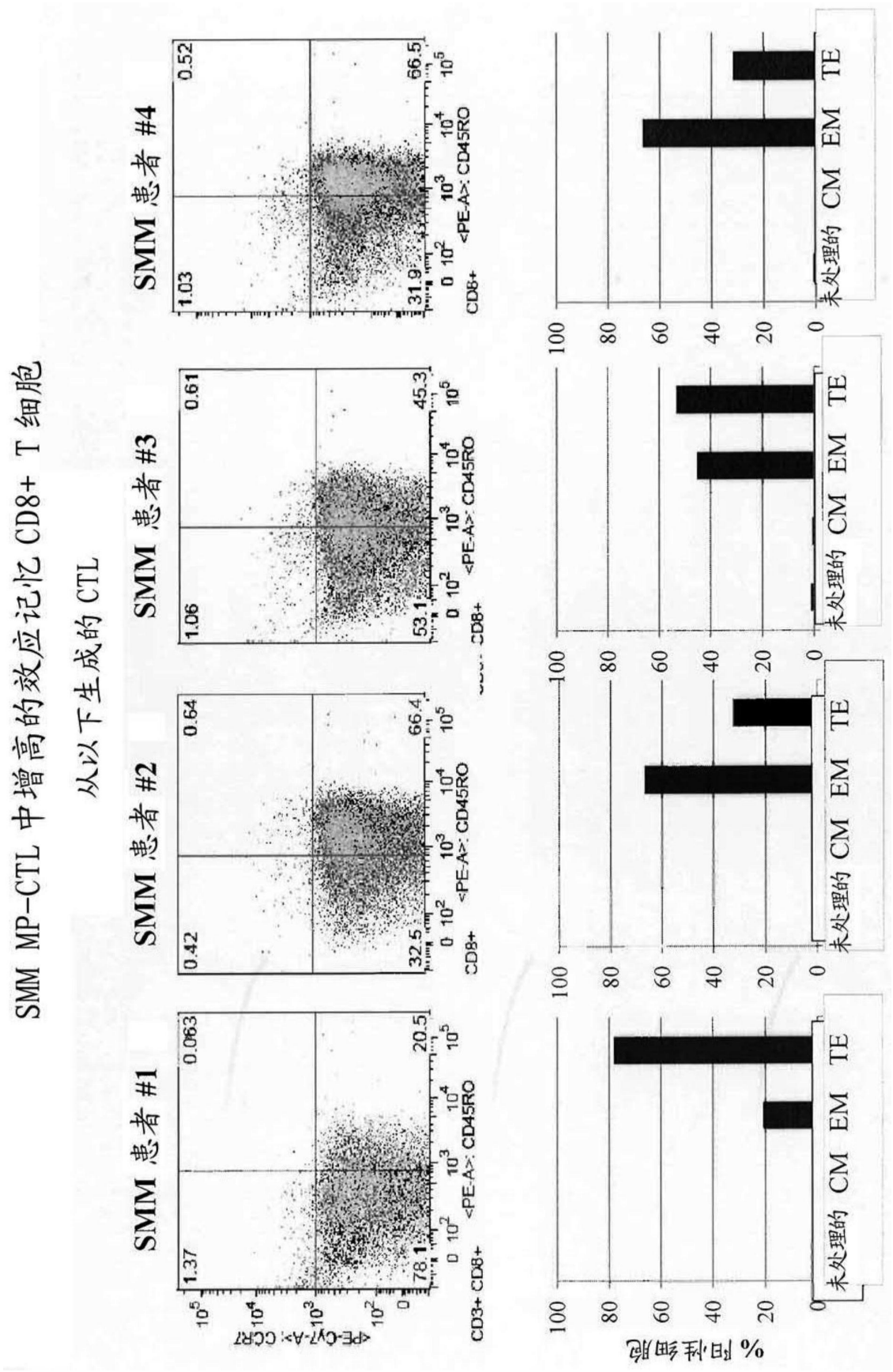

SMM MP-CTL 中增高的效应记忆 CD8+ T 细胞
从以下生成的 CTL
SMM 患者 #1
SMM 患者 #2
SMM 患者 #3
SMM 患者 #4
CD3+ CD8+
CD8+
<PE-Cy7-A>: CCR7
<PE-A>: CD45RO
0.063
20.5
78.1
1.37
0.64
66.4
32.5
0.42
0.61
45.3
53.1
1.06
0.52
66.5
31.9
1.03
% 阳性细胞
未处理的 CM EM TE

图20a

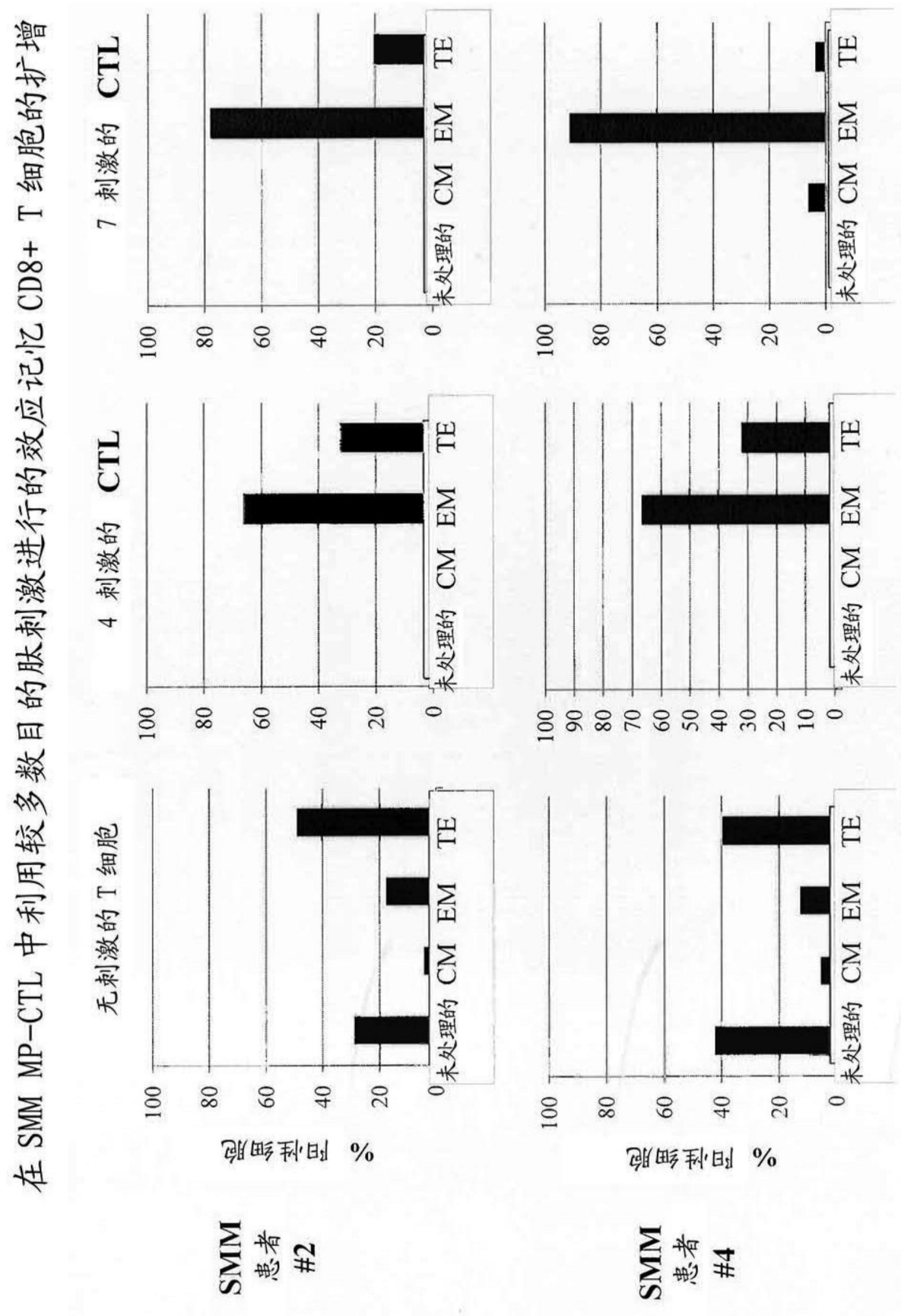

在 SMM MP-CTL 中利用较多数目的肽刺激进行的效应记忆 CD8+ T 细胞的扩增
无刺激的 T 细胞
4 刺激的 CTL
7 刺激的 CTL
SMM 患者 #2
SMM 患者 #4
% 阳性细胞
未处理的 CM EM TE

图20b

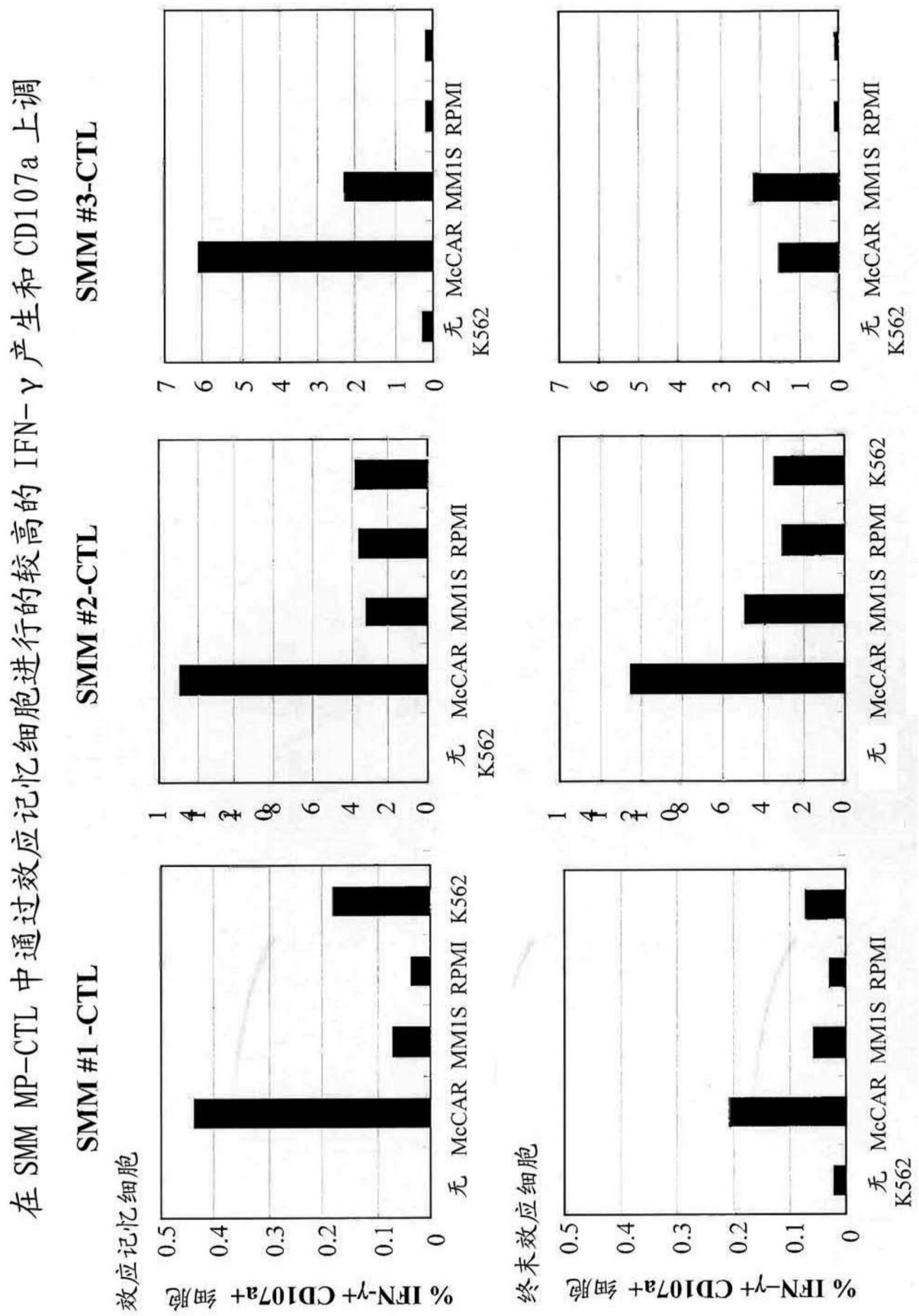

在 SMM MP-CTL 中通过效应记忆细胞进行的较高的 IFN-γ 产生和 CD107a 上调
SMM #1 -CTL
SMM #2-CTL
SMM #3-CTL
效应记忆细胞
终末效应细胞
% IFN-γ+ CD107a+ 细胞
无
McCAR MM1S RPMI K562

图20c

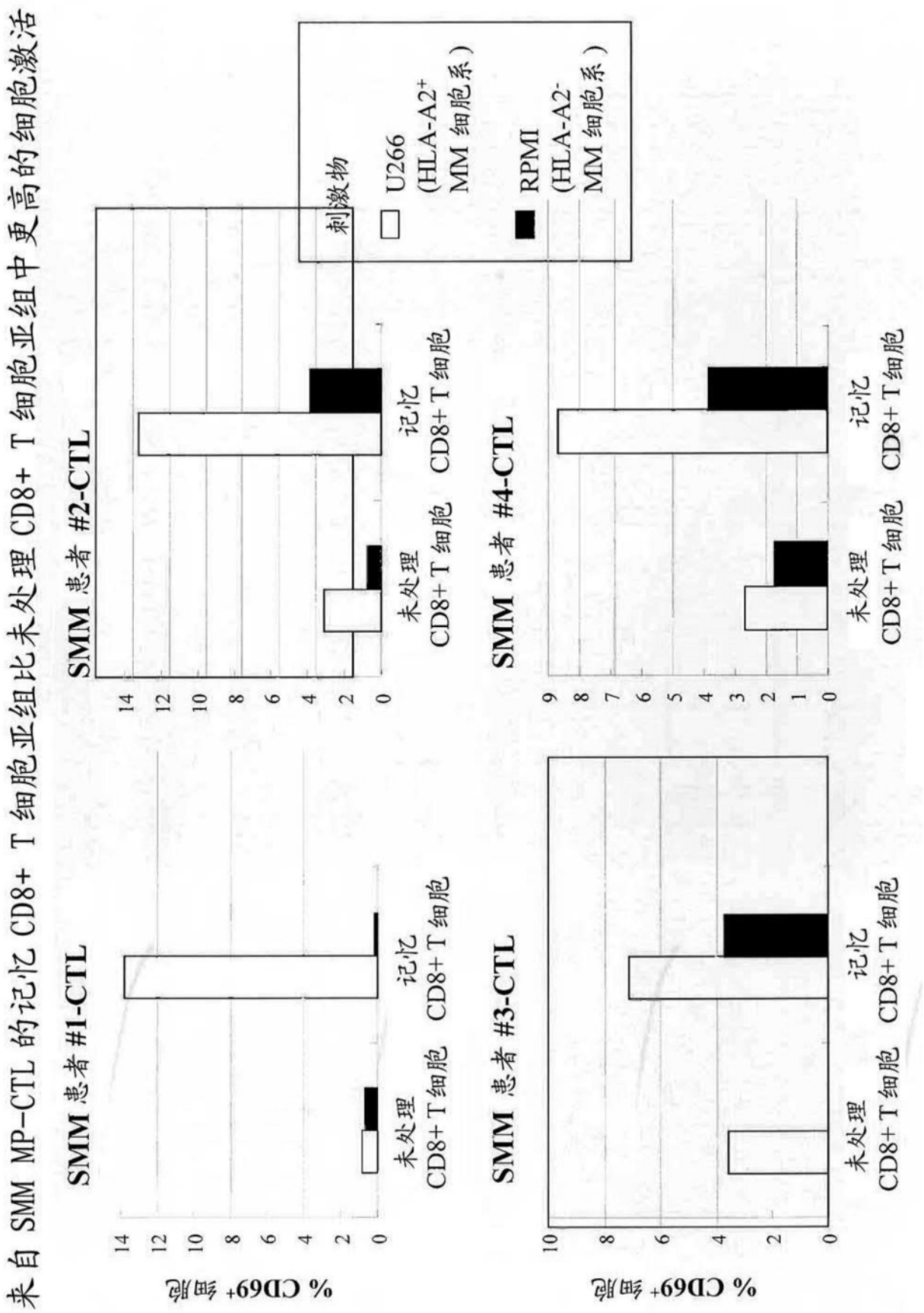

来自 SMM MP-CTL 的记忆 CD8+ T 细胞亚组比未处理 CD8+ T 细胞亚组中更高的细胞激活
SMM 患者 #1-CTL
SMM 患者 #2-CTL
SMM 患者 #3-CTL
SMM 患者 #4-CTL
% CD69+ 细胞
未处理 CD8+ T 细胞
记忆 CD8+ T 细胞
刺激物
U266 (HLA-A2+ MM 细胞系)
RPMI (HLA-A2- MM 细胞系)

图20d

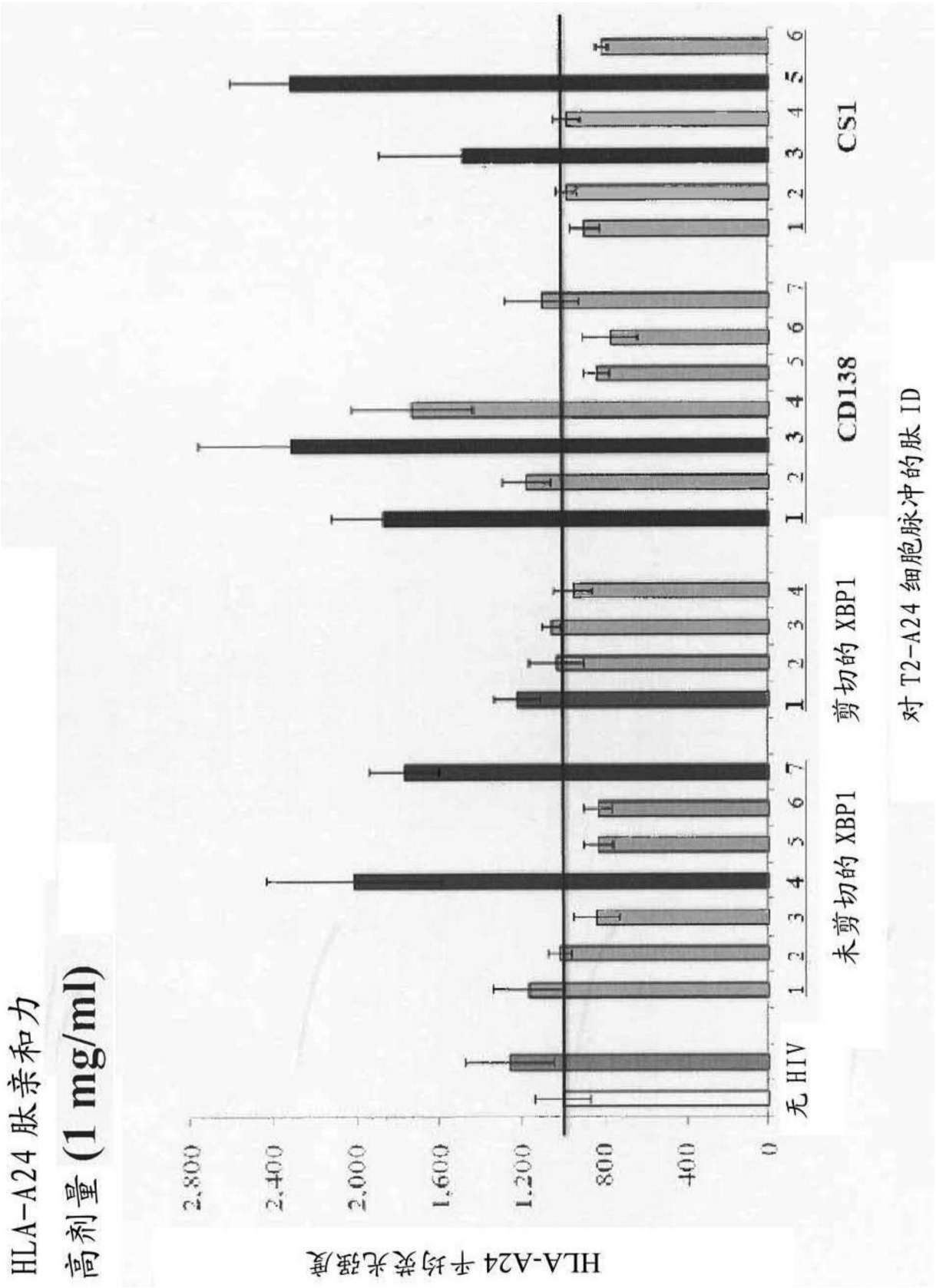

HLA-A24 肽亲和力
高剂量 (1 mg/ml)
HLA-A24 平均荧光强度
2,800
2,400
2,000
1,600
1,200
800
400
0
无 HIV
未剪切的 XBP1
剪切的 XBP1
CD138
CS1
对 T2-A24 细胞脉冲的肽 ID

图21

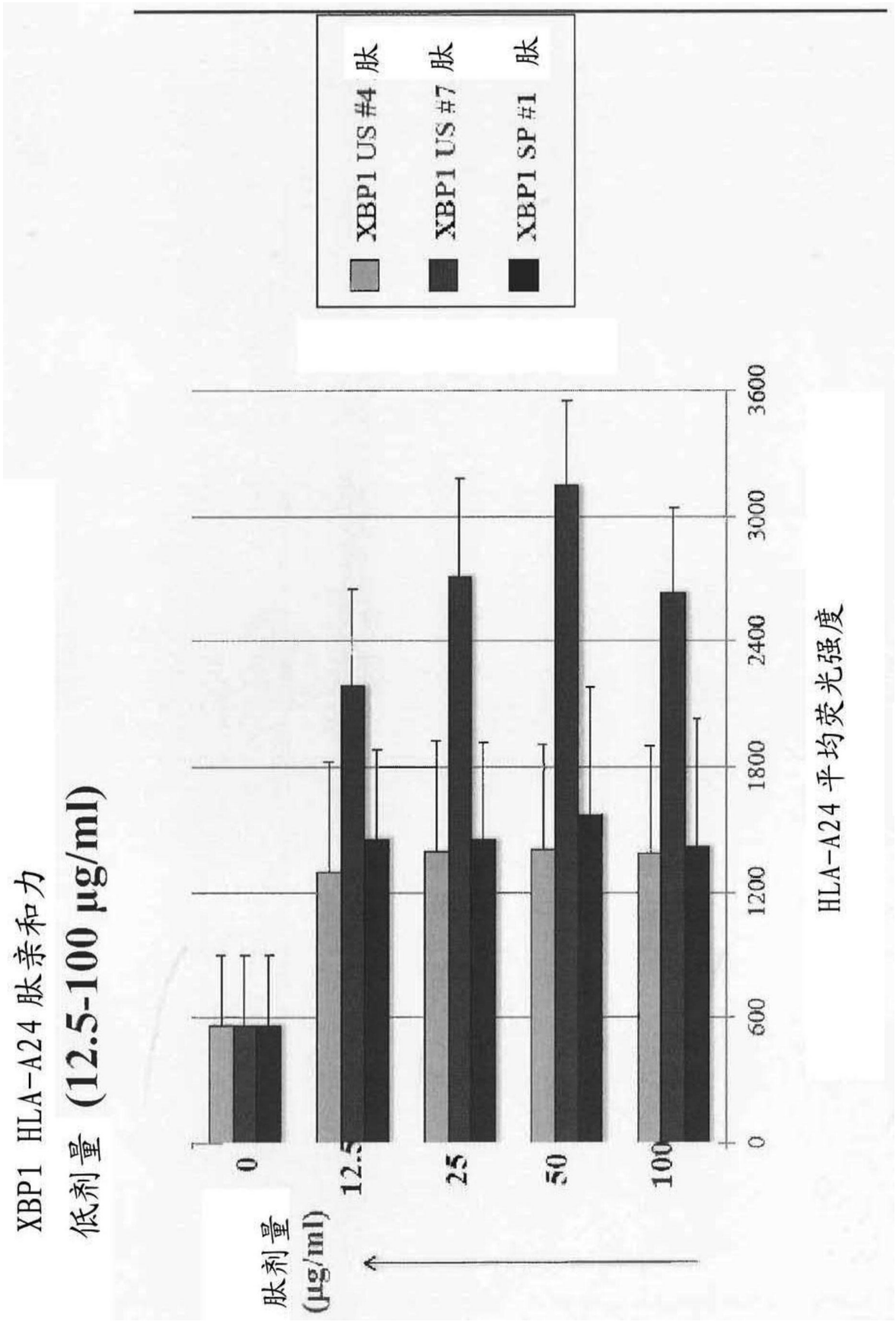

XBP1 HLA-A24 肽亲和力
低剂量 (12.5-100 μg/ml)
XBP1 US #4 肽
XBP1 US #7 肽
XBP1 SP #1 肽
肽剂量 (μg/ml)
0
12.5
25
50
100
0
600
1200
1800
2400
3000
3600
HLA-A24 平均荧光强度

图22

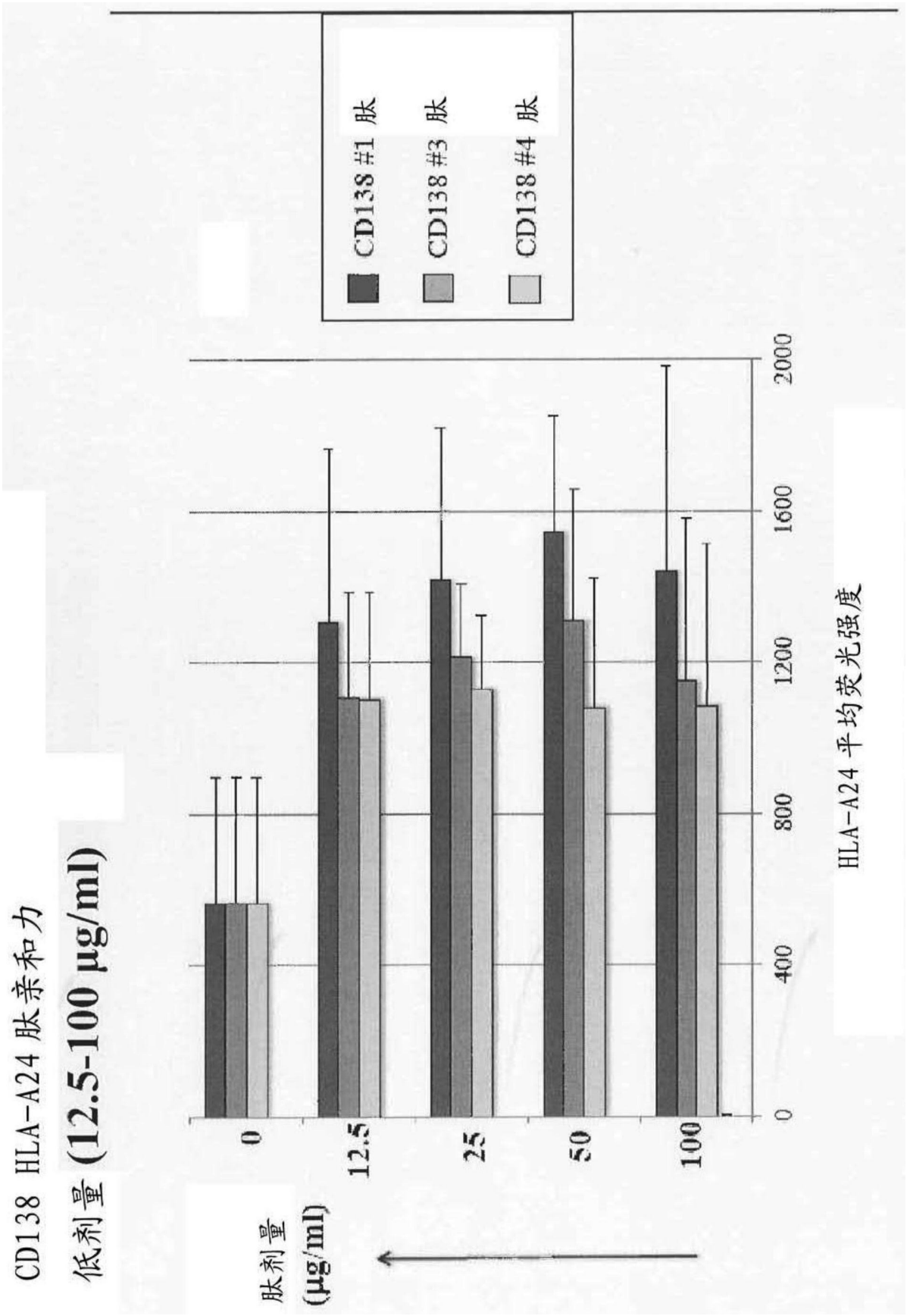

CD138 HLA-A24 肽亲和力
低剂量 (12.5-100 μg/ml)
CD138 #1 肽
CD138 #3 肽
CD138 #4 肽
肽剂量 (μg/ml)
0
12.5
25
50
100
0
400
800
1200
1600
2000
HLA-A24 平均荧光强度

图23

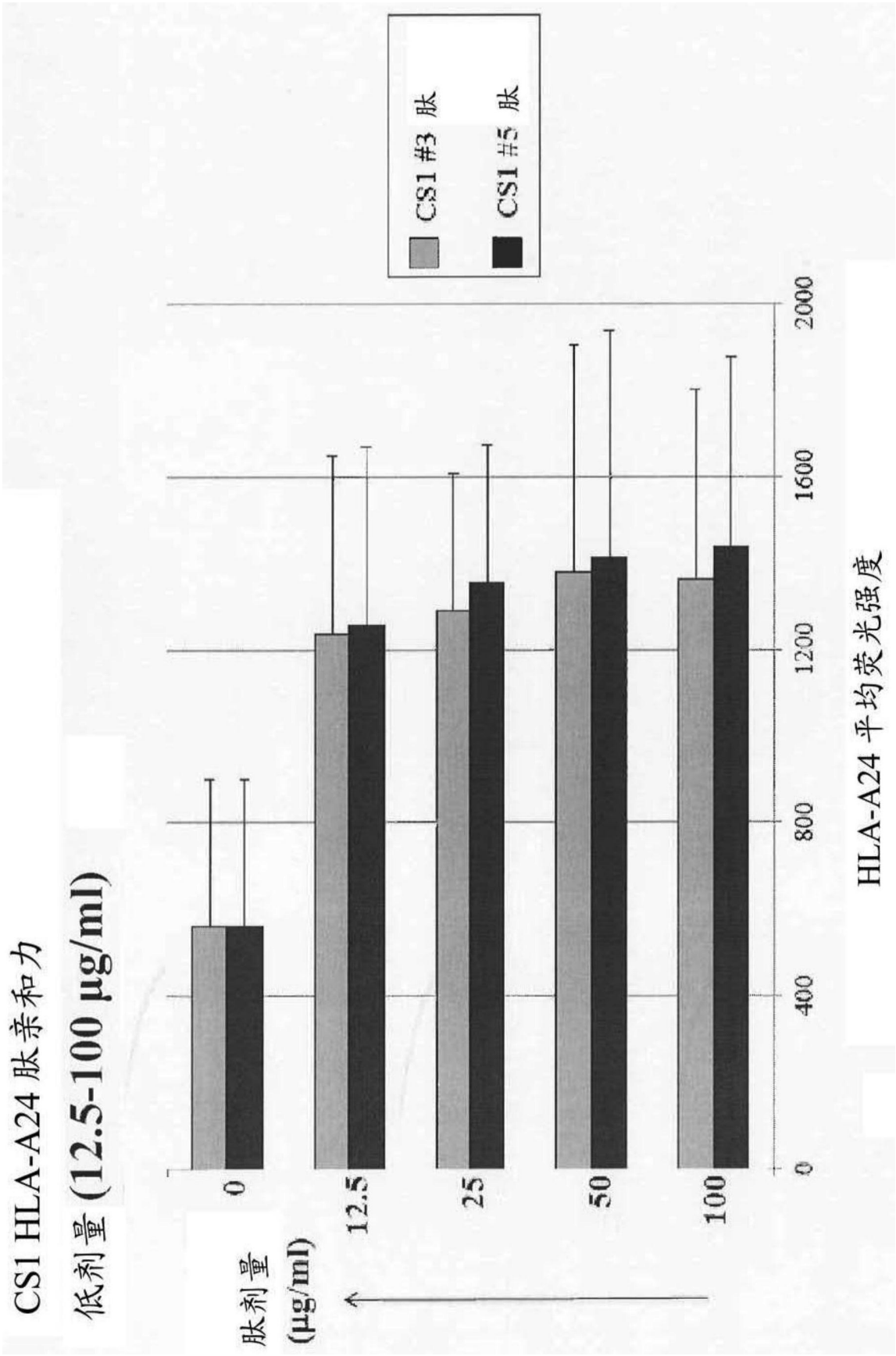

CS1 HLA-A24 肽亲和力
低剂量 (12.5-100 μg/ml)
CS1 #3 肽
CS1 #5 肽
肽剂量 (μg/ml)
0
12.5
25
50
100
0
400
800
1200
1600
2000
HLA-A24 平均荧光强度

图24

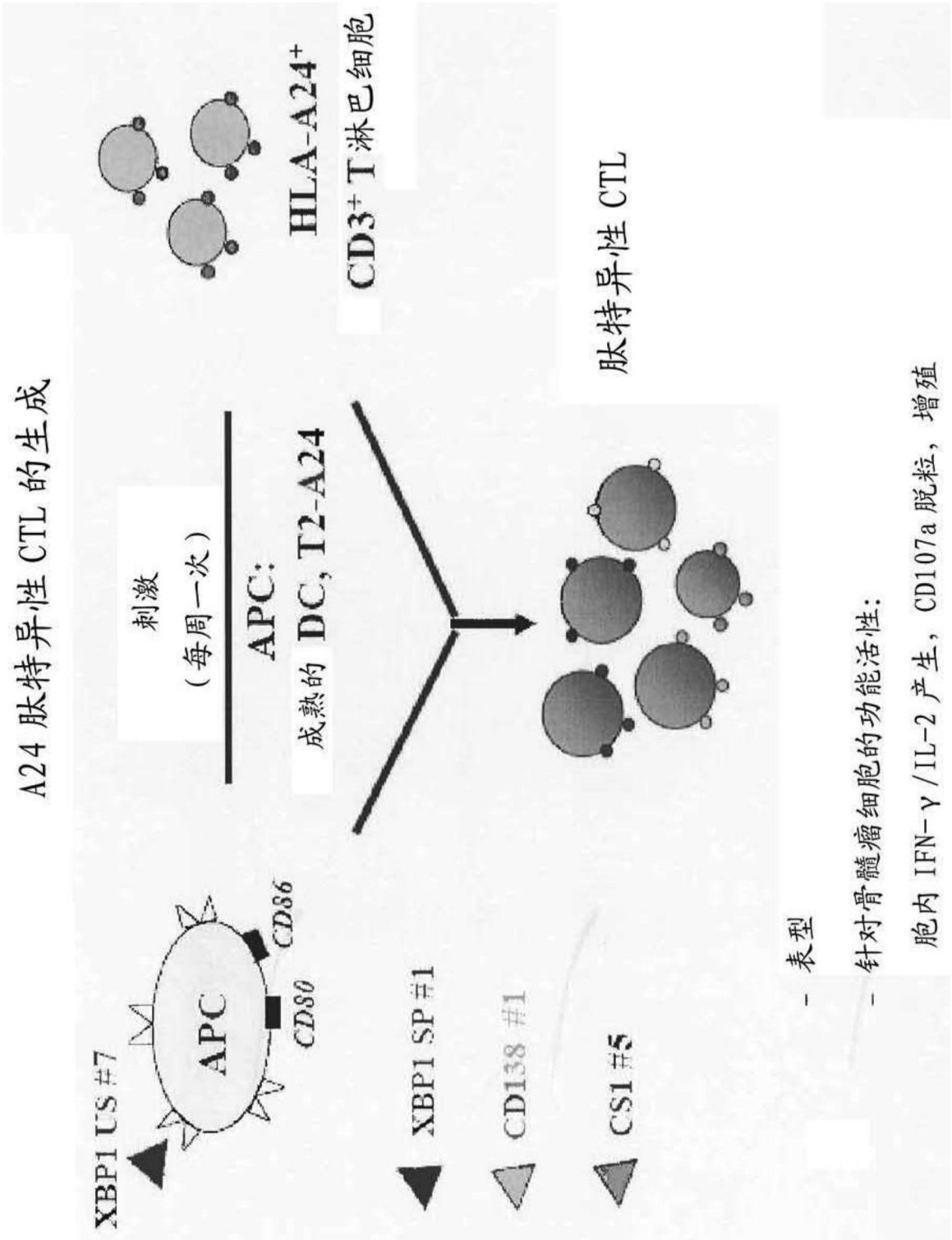

A24 肽特异性 CTL 的生成
刺激
（每周一次）
APC:
成熟的 DC, T2-A24
CD3+ T淋巴细胞
HLA-A24+
肽特异性 CTL
XBP1 US #7
APC
CD86
CD80
XBP1 SP #1
CD138 #1
CS1 #5
- 表型
- 针对骨髓瘤细胞的功能活性：
胞内 IFN-γ/IL-2 产生，CD107a 脱粒，增殖

图25

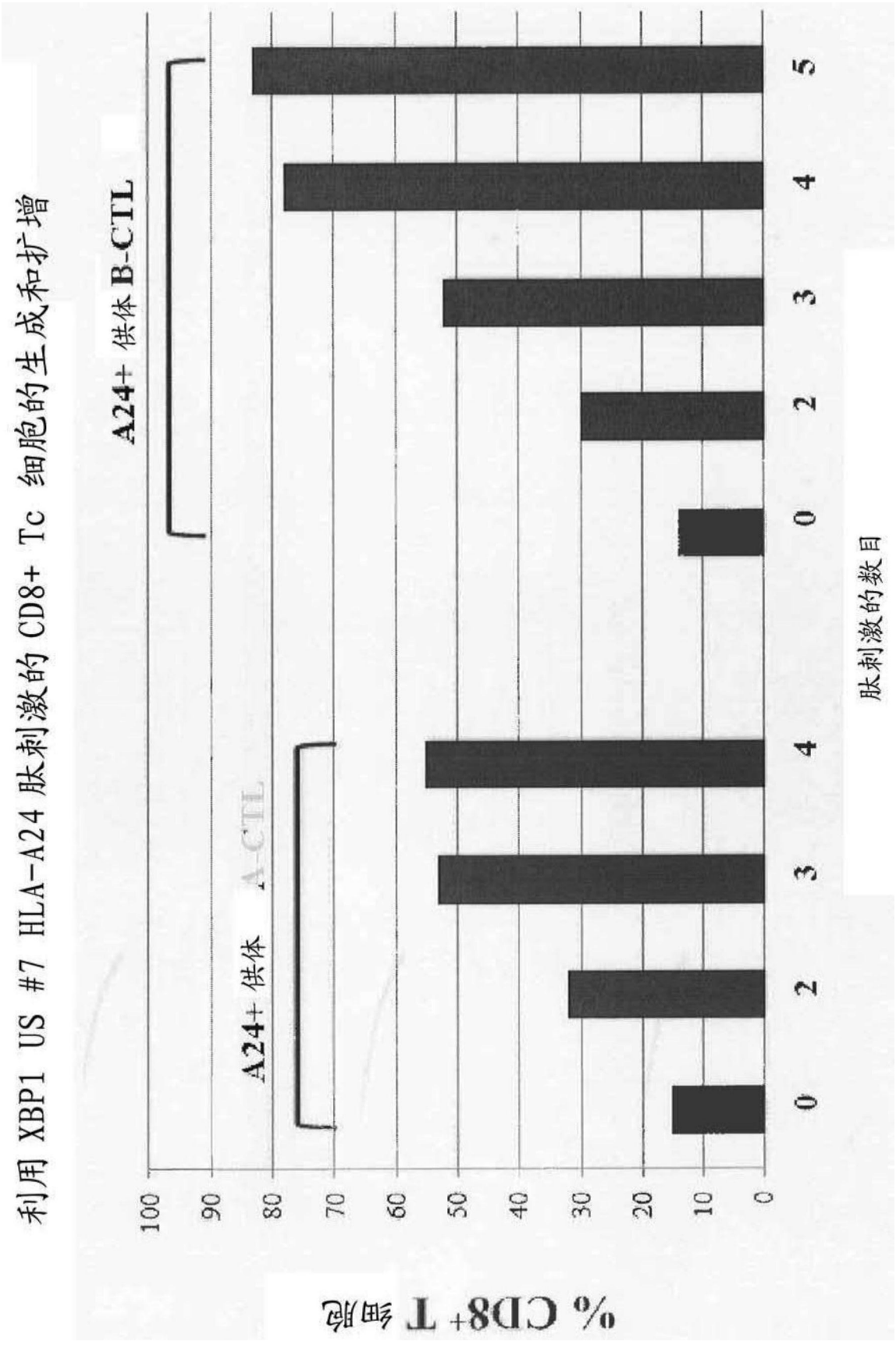

利用 XBP1 US #7 HLA-A24 肽刺激的 CD8+ Tc 细胞的生成和扩增
A24+ 供体 B-CTL
A24+ 供体 A-CTL
% CD8+ T 细胞
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
3
4
0
2
3
4
5
肽刺激的数目

图26a

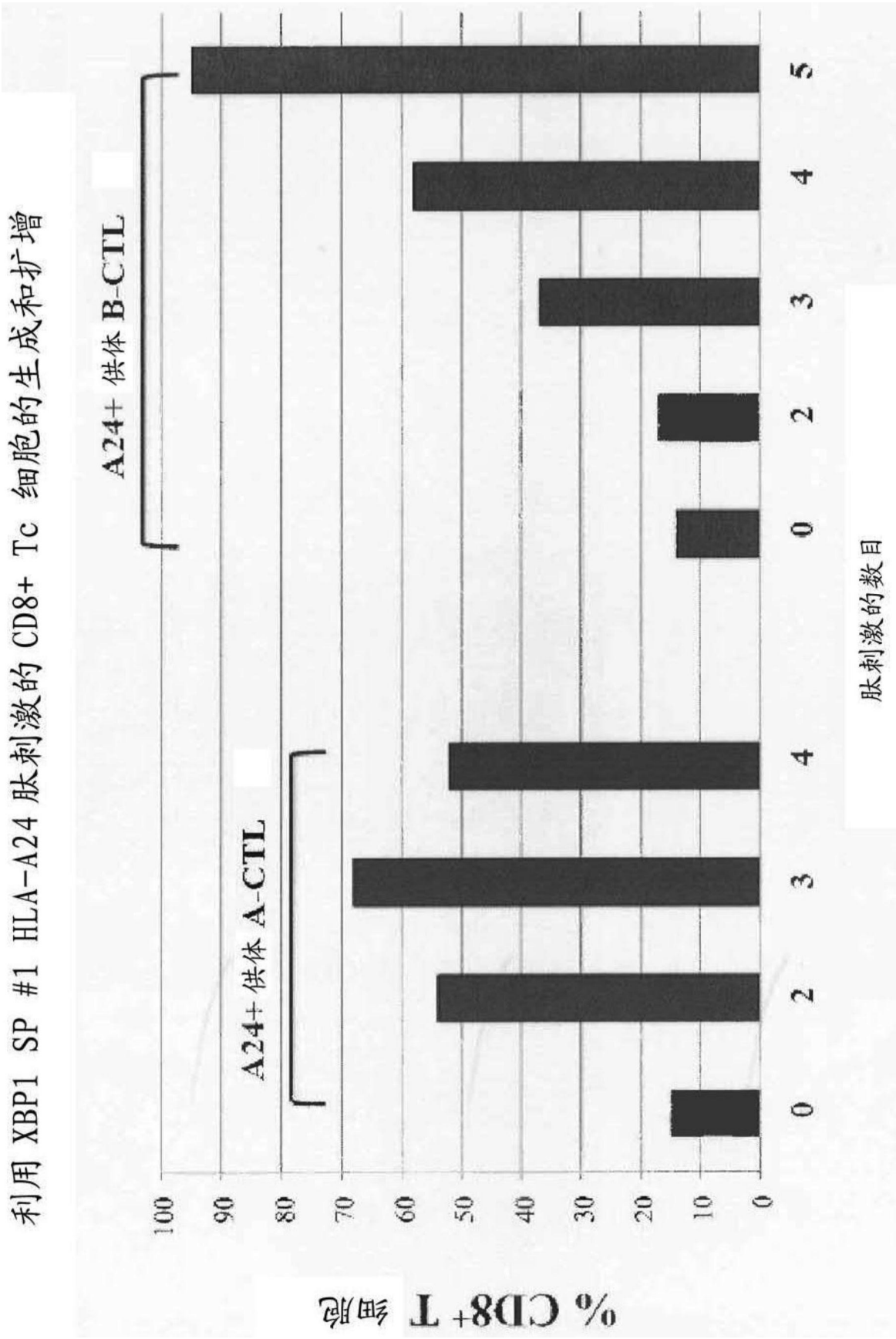

利用 XBP1 SP #1 HLA-A24 肽刺激的 CD8+ Tc 细胞的生成和扩增
A24+ 供体 B-CTL
A24+ 供体 A-CTL
% CD8+ T 细胞
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
3
4
0
2
3
4
5
肽刺激的数目

图26b

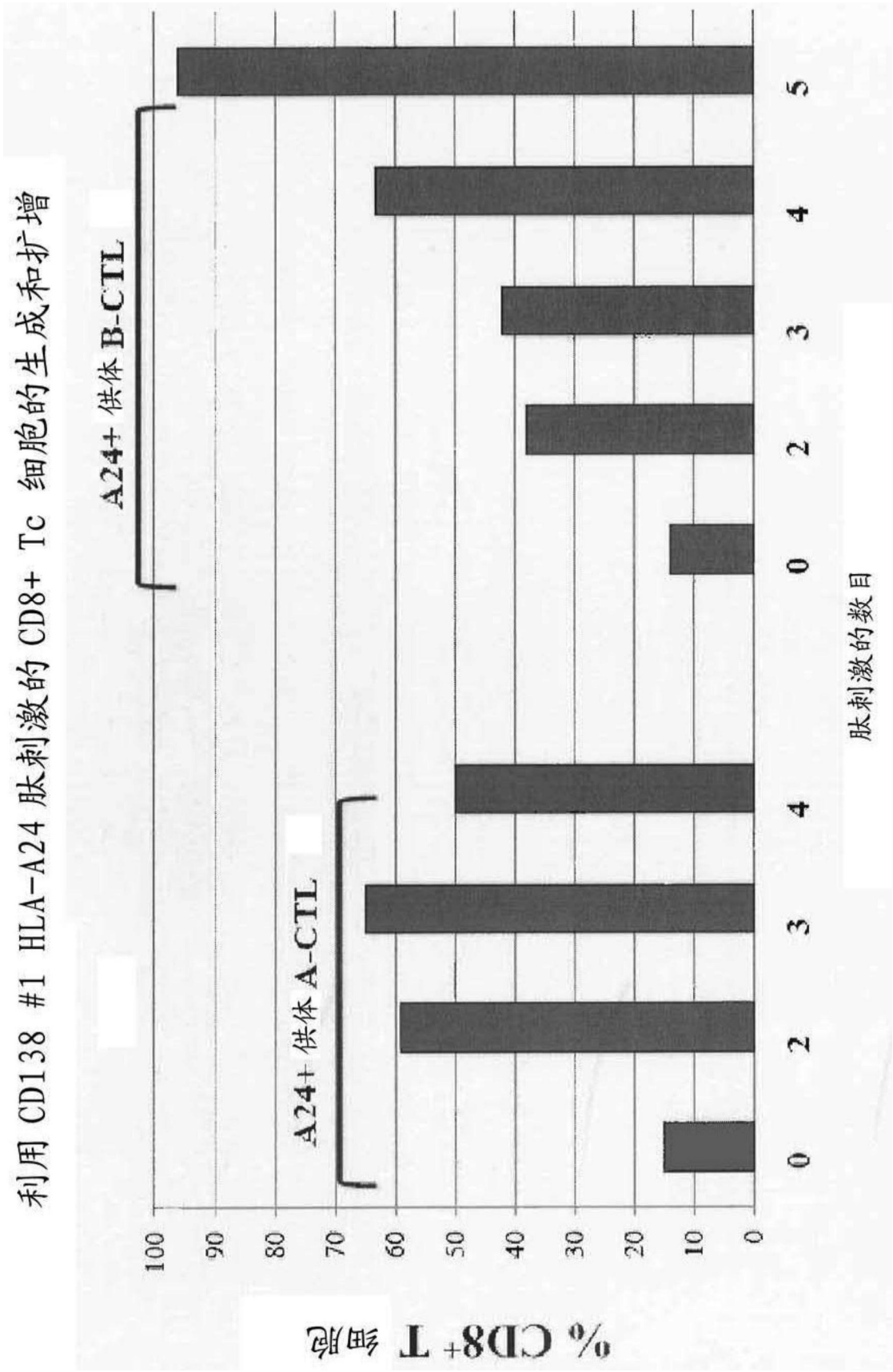

利用 CD138 #1 HLA-A24 肽刺激的 CD8+ Tc 细胞的生成和扩增
A24+ 供体 B-CTL
A24+ 供体 A-CTL
% CD8+ T 细胞
肽刺激的数目
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
2
3
4
0
2
3
4
5

图26c

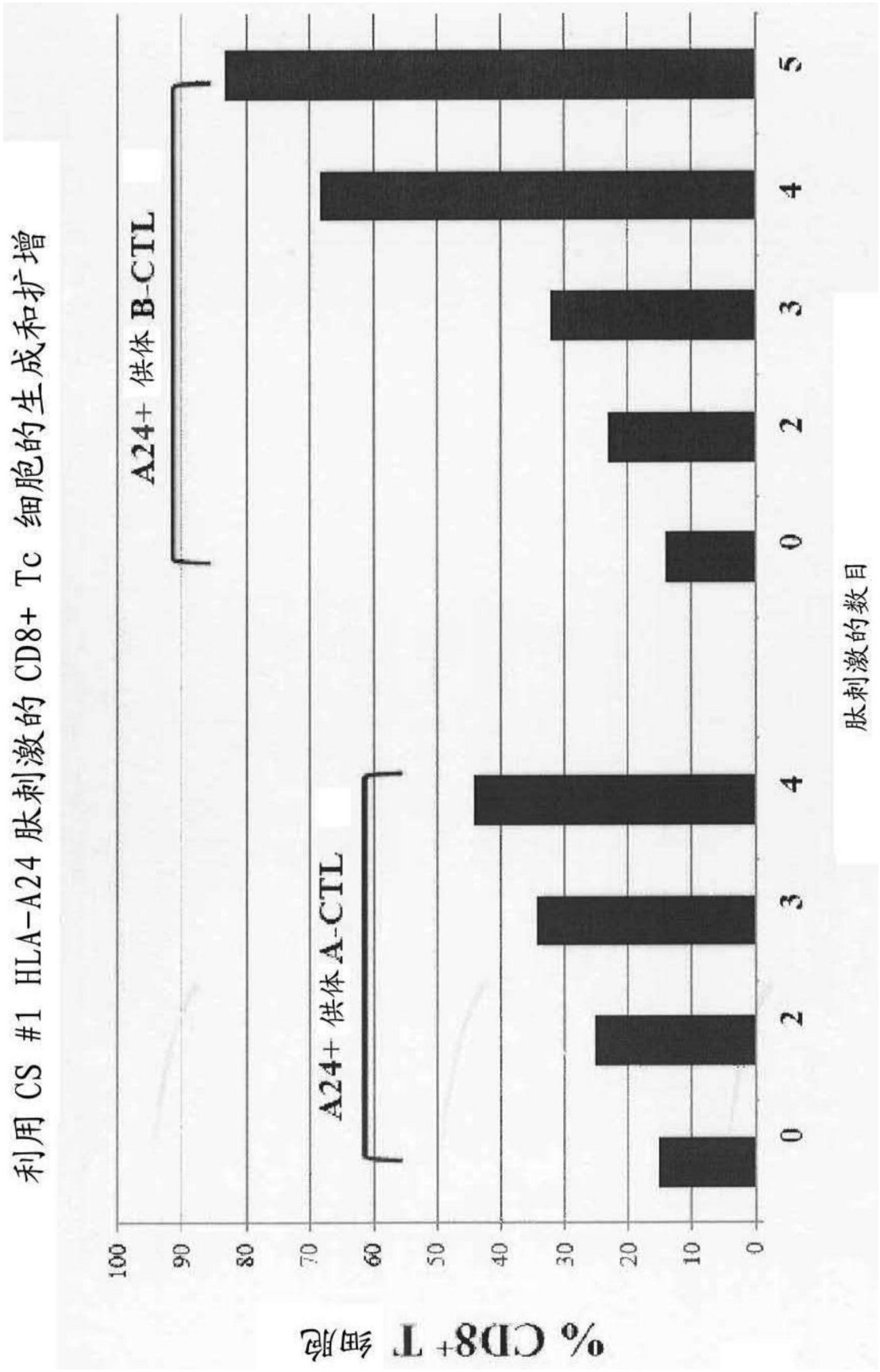

利用 CS #1 HLA-A24 肽刺激的 CD8+ Tc 细胞的生成和扩增
A24+ 供体 B-CTL
A24+ 供体 A-CTL
% CD8+ T 细胞
肽刺激的数目
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0
2
3
4
0
2
3
4
5

图26d

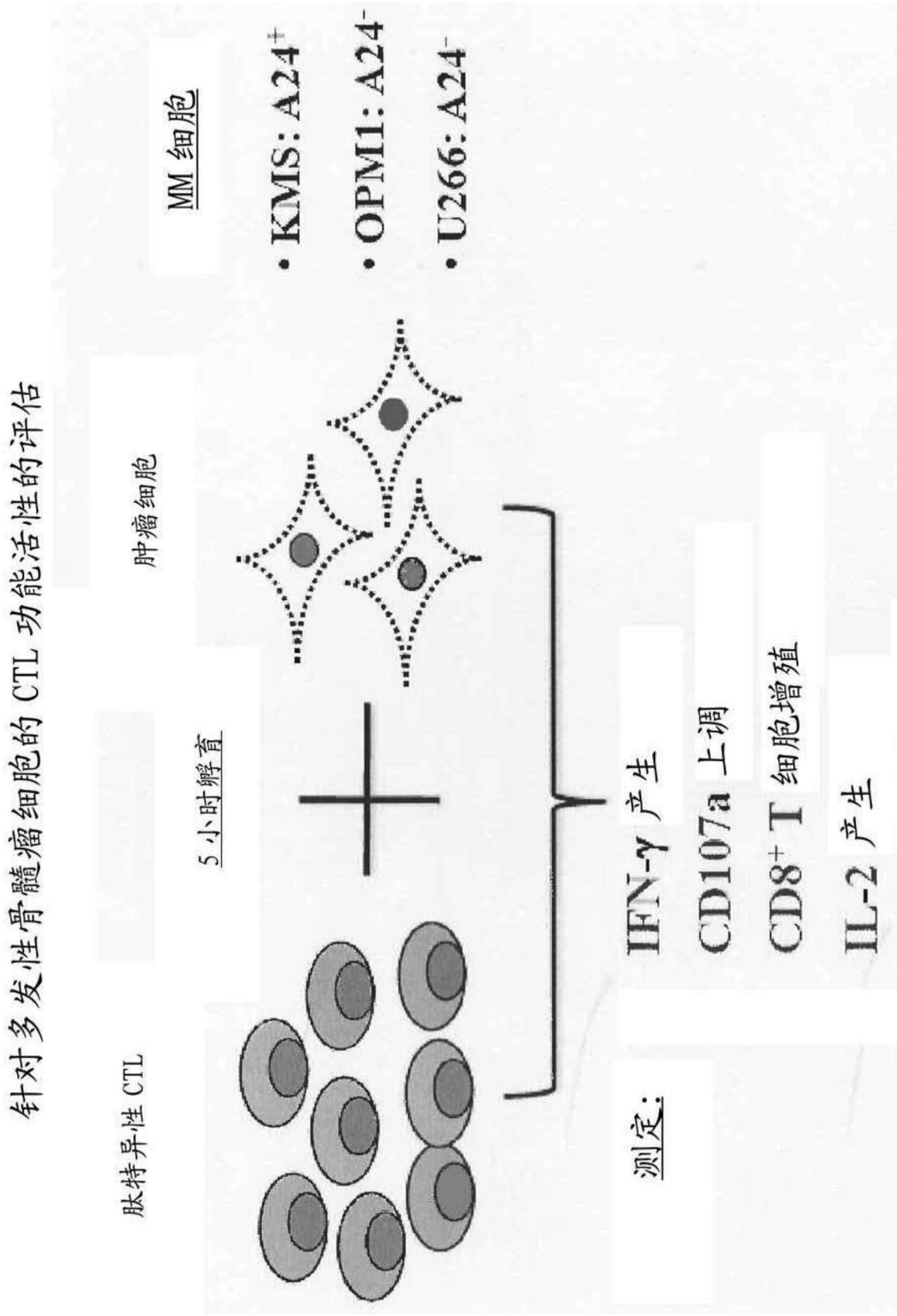

针对多发性骨髓瘤细胞的 CTL 功能活性的评估
肽特异性 CTL
肿瘤细胞
MM 细胞
• KMS: A24+
• OPM1: A24-
• U266: A24-
5 小时孵育
测定:
IFN-γ 产生
CD107a 上调
CD8+ T 细胞增殖
IL-2 产生

图27

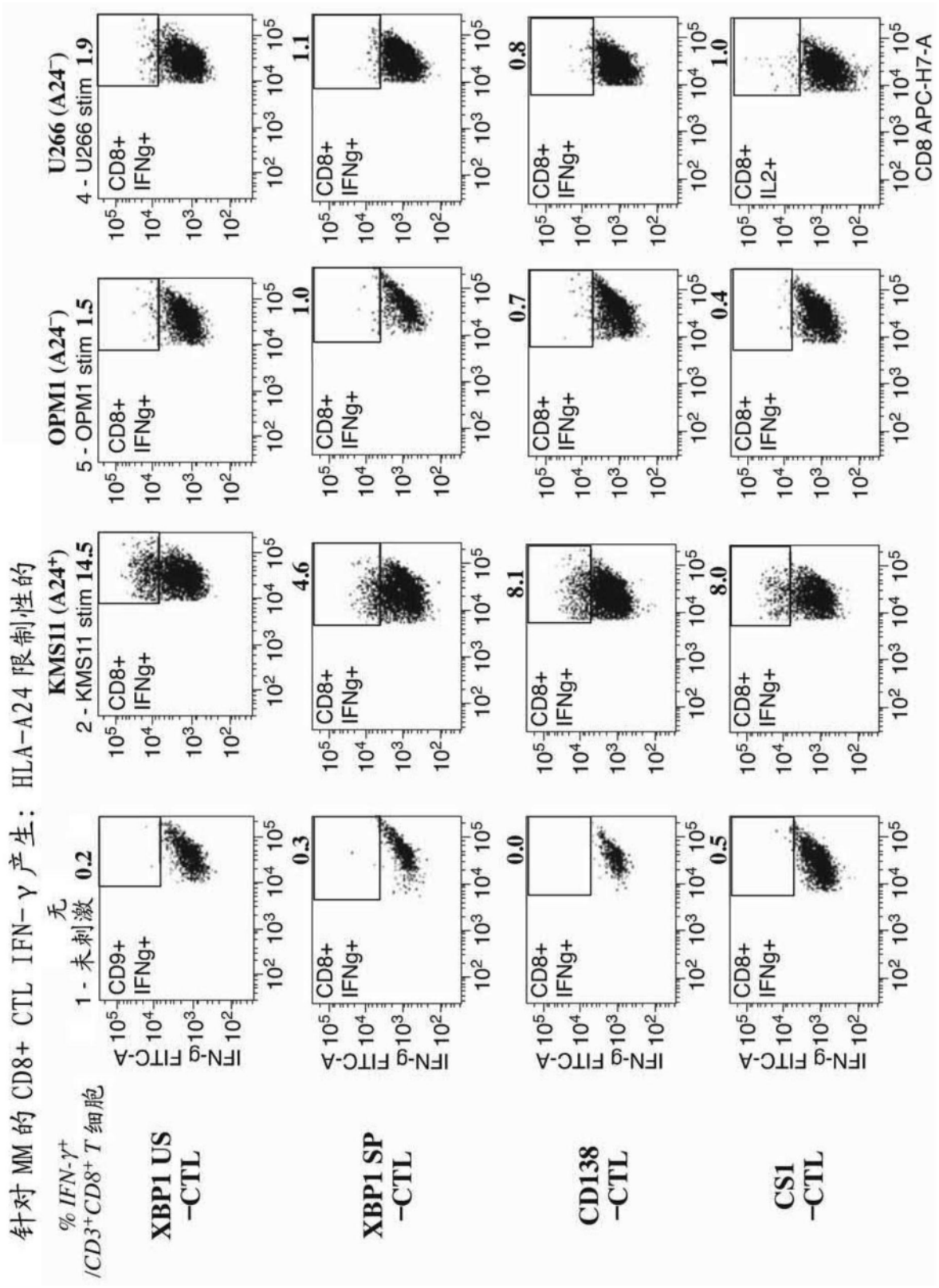

针对 MM 的 CD8+ CTL IFN-γ 产生：HLA-A24 限制性的
% IFN-γ+ /CD3+CD8+ T 细胞
1 - 未刺激 无
2 - KMS11 stim 14.5
4 - U266 stim 1.9
5 - OPM1 stim 1.5
KMS11 (A24+)
U266 (A24-)
OPM1 (A24-)
XBP1 US –CTL
XBP1 SP –CTL
CD138 –CTL
CS1 –CTL
0.2
0.3
4.6
1.1
0.0
8.1
0.8
0.5
8.0
1.0
1.0
0.7
0.4
CD9+ IFNg+
CD8+ IFNg+
CD8+ IL2+
IFN-g FITC-A
CD8 APC-H7-A

图28

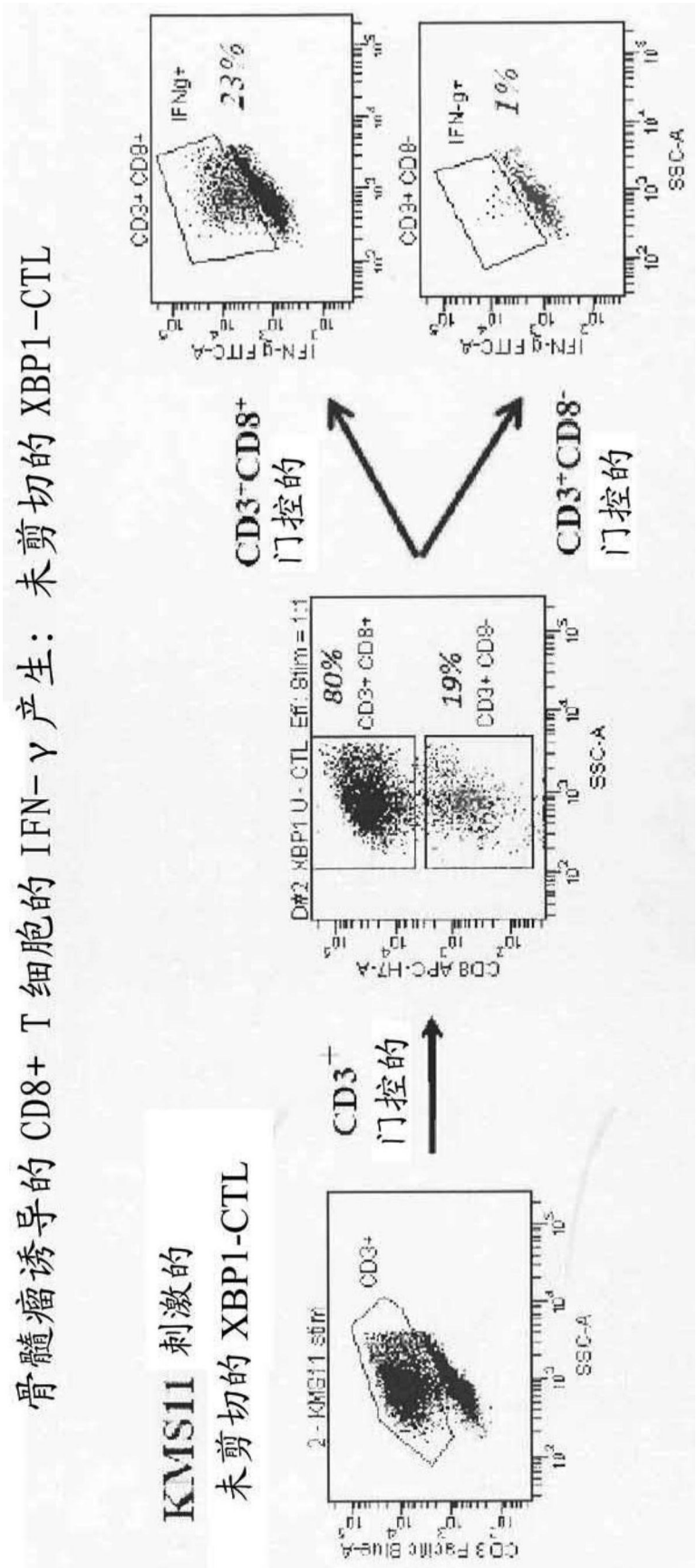

骨髓瘤诱导的 CD8+ T 细胞的 IFN-γ 产生：未剪切的 XBP1-CTL
KMS11 刺激的
未剪切的 XBP1-CTL
CD3+
门控的
CD3+CD8+
门控的
CD3+CD8-
门控的
2 - KMS11 stim
CD3+
SSC-A
D#2 XBP1 U - CTL Eff: Stim = 1:1
80%
CD3+ CD8+
19%
CD3+ CD8-
IFNg+
23%
IFN-gr
1%

图29a

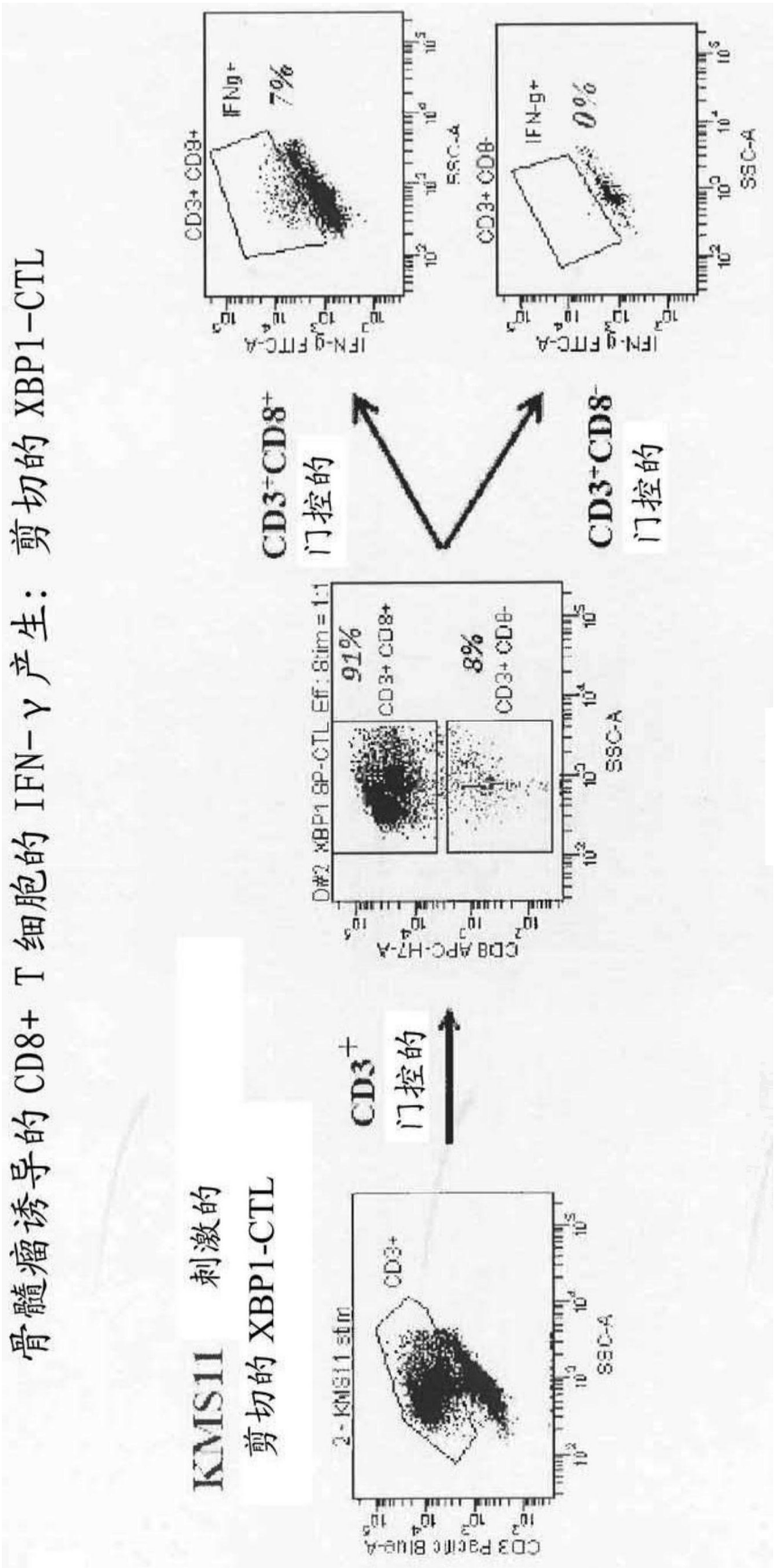

骨髓瘤诱导的 CD8+ T 细胞的 IFN-γ 产生：剪切的 XBP1-CTL
KMS11 刺激的
剪切的 XBP1-CTL
2-KMS11 stim
CD3+
SSC-A
CD3 Pacific Blue-A
CD3+
门控的
D#2 XBP1 8P-CTL Eff:Stim=1:1
91%
CD3+ CD8+
8%
CD3+ CD8-
CD8 APC-H7-A
SSC-A
CD3+CD8+
门控的
CD3+CD8-
门控的
CD3+ CD8+
IFNg+
7%
IFN-g FITC-A
SSC-A
CD3+ CD8-
IFN-g+
0%
IFN-g FITC-A
SSC-A

图29b

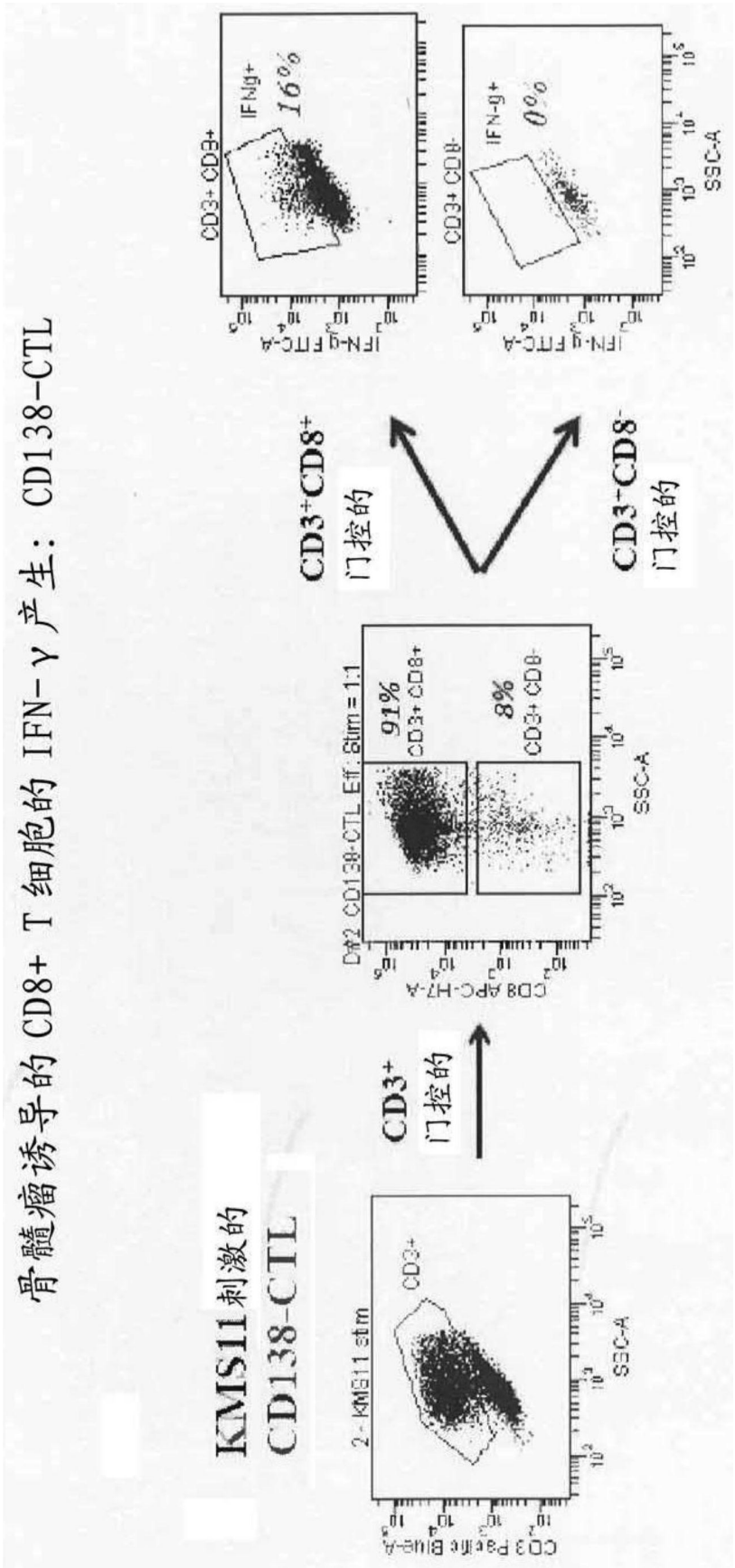

骨髓瘤诱导的 CD8+ T 细胞的 IFN-γ 产生：CD138-CTL
KMS11刺激的
CD138-CTL
CD3+
门控的
CD3+CD8+
门控的
CD3+CD8-
门控的
2-KMS11 stim
CD3+
CD3 Pacific Blue-A
SSC-A
D#2 CD138-CTL Eff.:Stim=1:1
91%
CD3+ CD8+
8%
CD3+ CD8-
CD8 APC-H7-A
SSC-A
CD3+ CD8+
IFNg+
16%
IFN-g FITC-A
CD3+ CD8-
IFN-g+
0%
IFN-g FITC-A
SSC-A

图29c

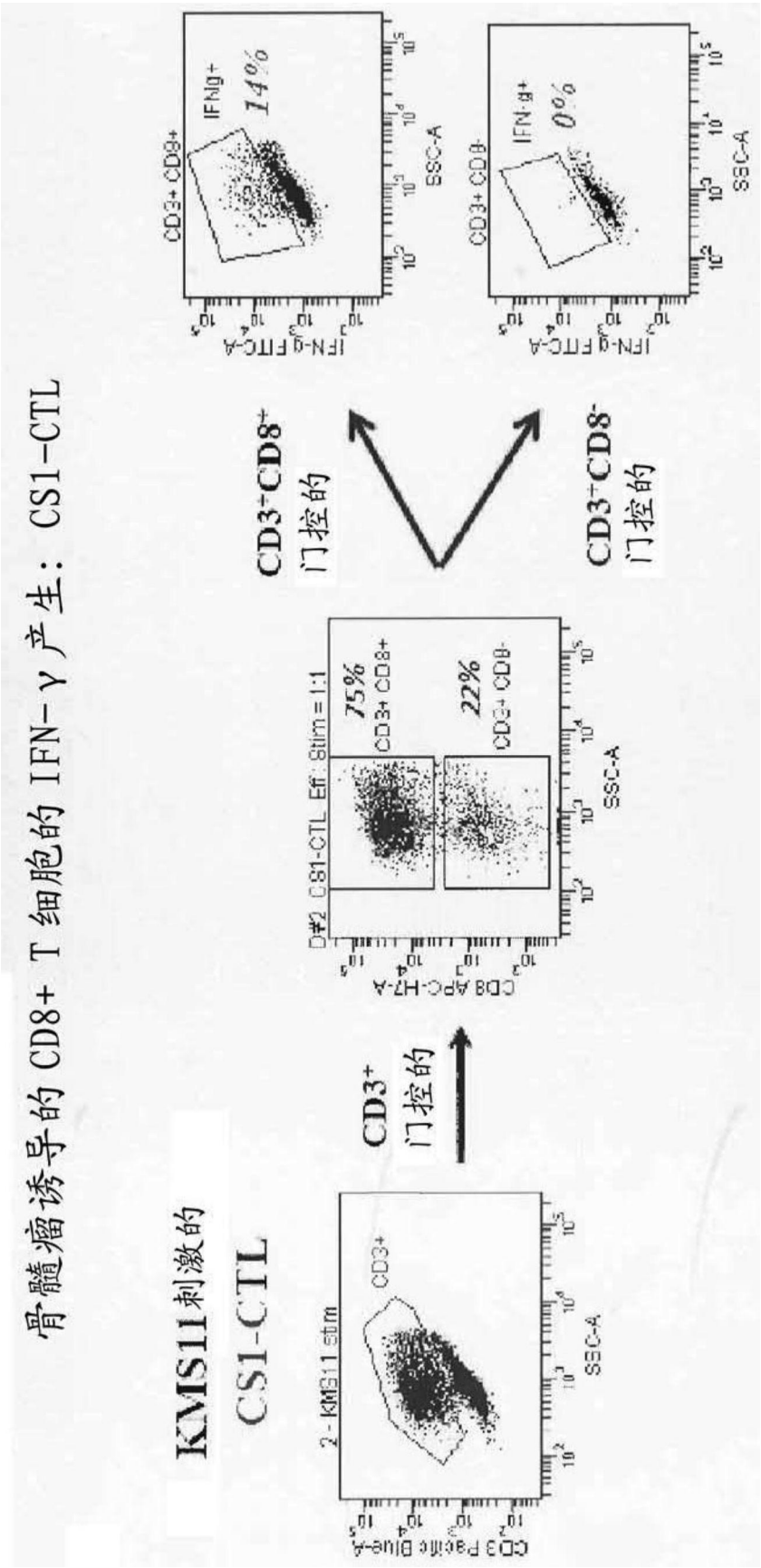

骨髓瘤诱导的 CD8+ T 细胞的 IFN-γ 产生：CS1-CTL
KMS11刺激的
CS1-CTL
2 - KMS11 stim
CD3+
SSC-A
CD3+
门控的
D#2 CS1-CTL Eff: Stim = 1:1
75%
CD3+ CD8+
22%
CD3+ CD8-
SSC-A
CD3+CD8+
门控的
CD3+CD8-
门控的
CD3+ CD8+
IFNg+
14%
IFN-g FITC-A
SSC-A
CD3+ CD8-
IFN-g+
0%
IFN-g FITC-A
SSC-A

图29d

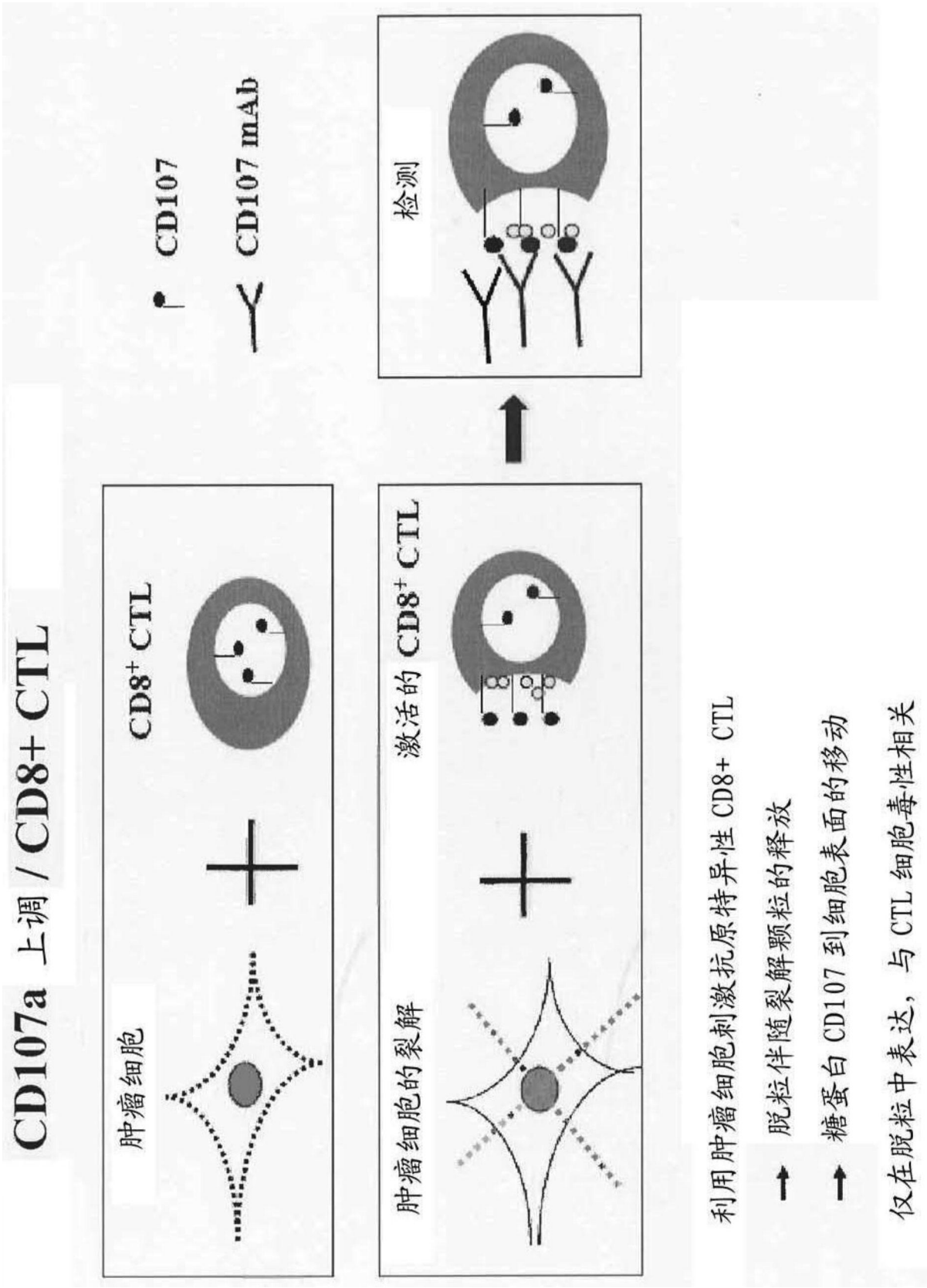

CD107a 上调 / CD8+ CTL
肿瘤细胞
CD8+ CTL
肿瘤细胞的裂解
激活的 CD8+ CTL
检测
CD107
CD107 mAb
利用肿瘤细胞刺激抗原特异性 CD8+ CTL
脱粒伴随裂解颗粒的释放
糖蛋白 CD107 到细胞表面的移动
仅在脱粒中表达，与 CTL 细胞毒性相关

图30

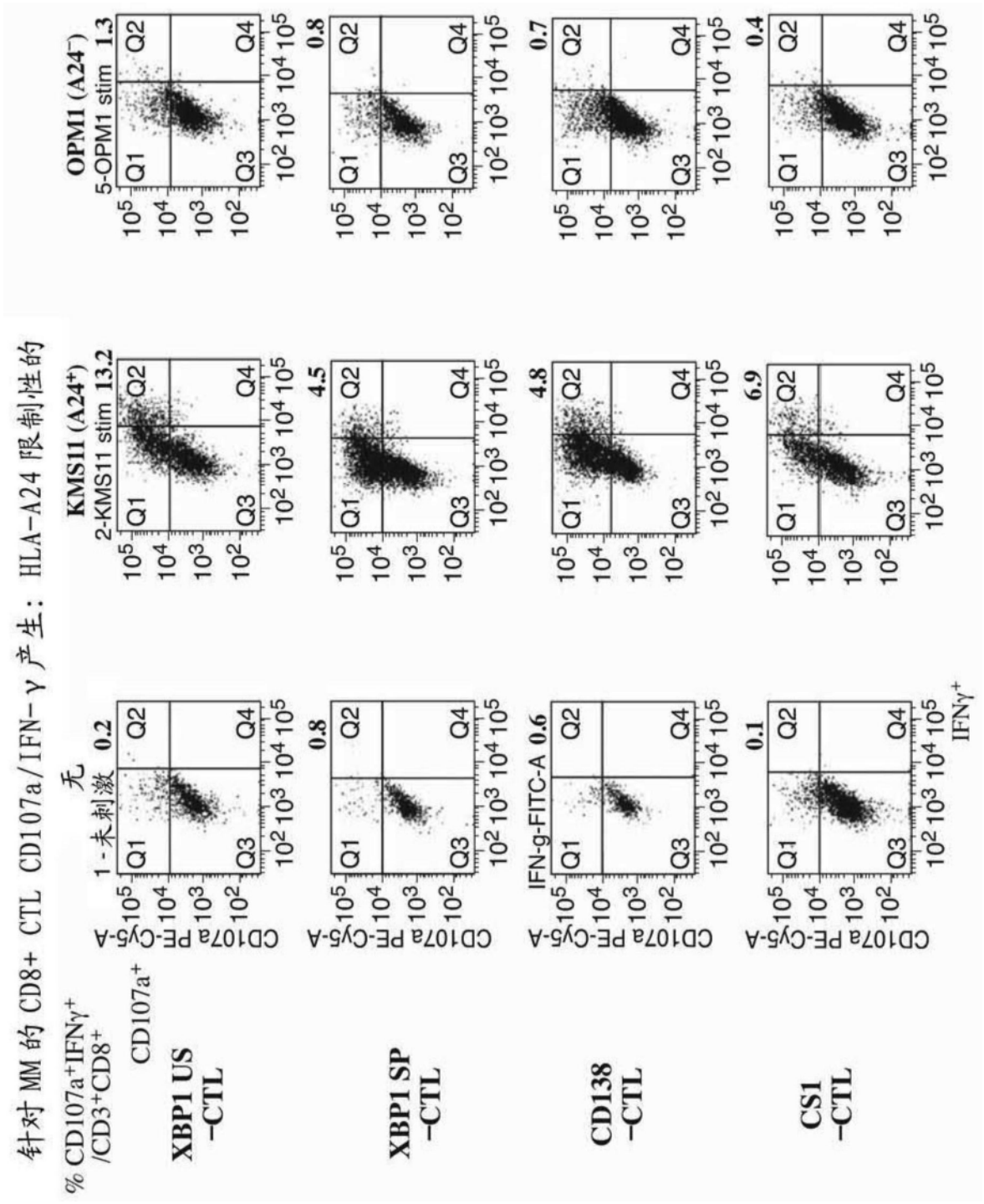

针对 MM 的 CD8+ CTL CD107a/IFN-γ 产生：HLA-A24 限制性的
% CD107a+IFNγ+ /CD3+CD8+
CD107a+
XBP1 US −CTL
XBP1 SP −CTL
CD138 −CTL
CS1 −CTL
无
1-未刺激 0.2
2-KMS11 stim 13.2
5-OPM1 stim 1.3
KMS11 (A24+)
OPM1 (A24−)
0.8
4.5
0.8
4.8
0.7
6.9
0.4
0.1
IFN-g-FITC-A 0.6
CD107a PE-Cy5-A
IFNγ+
Q1
Q2
Q3
Q4

图31

响应于骨髓瘤细胞的 CD8+ CTL 的增殖
肽特异性 CTL
用 CFSE 标记
6 或 8 天孵育
骨髓瘤细胞
（经照射的）
• KMS11: A24+
• OPM1: A24-
细胞分裂的监测和定量
- 羧基荧光素二乙酸琥珀酰亚胺酯（CFSE）的稳定掺入
- 在子代细胞中检测荧光标记的连续下降

图32

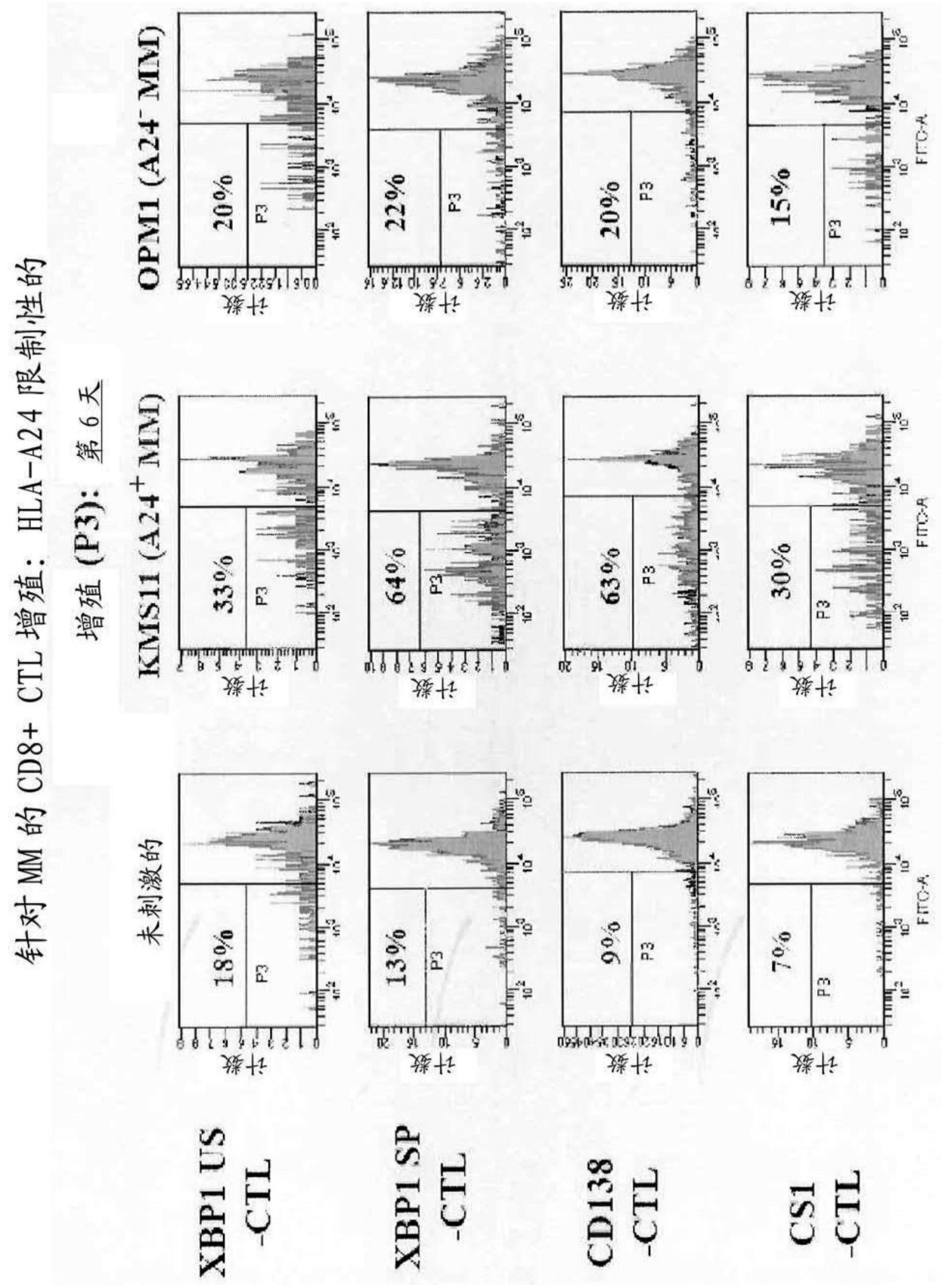

针对 MM 的 CD8+ CTL 增殖：HLA-A24 限制性的
增殖 (P3)：第 6 天
未刺激的
KMS11 (A24+ MM)
OPM1 (A24- MM)
XBP1 US -CTL
XBP1 SP -CTL
CD138 -CTL
CS1 -CTL
18%
33%
20%
13%
64%
22%
9%
63%
20%
7%
30%
15%
P3
计数
FITC-A

图33a

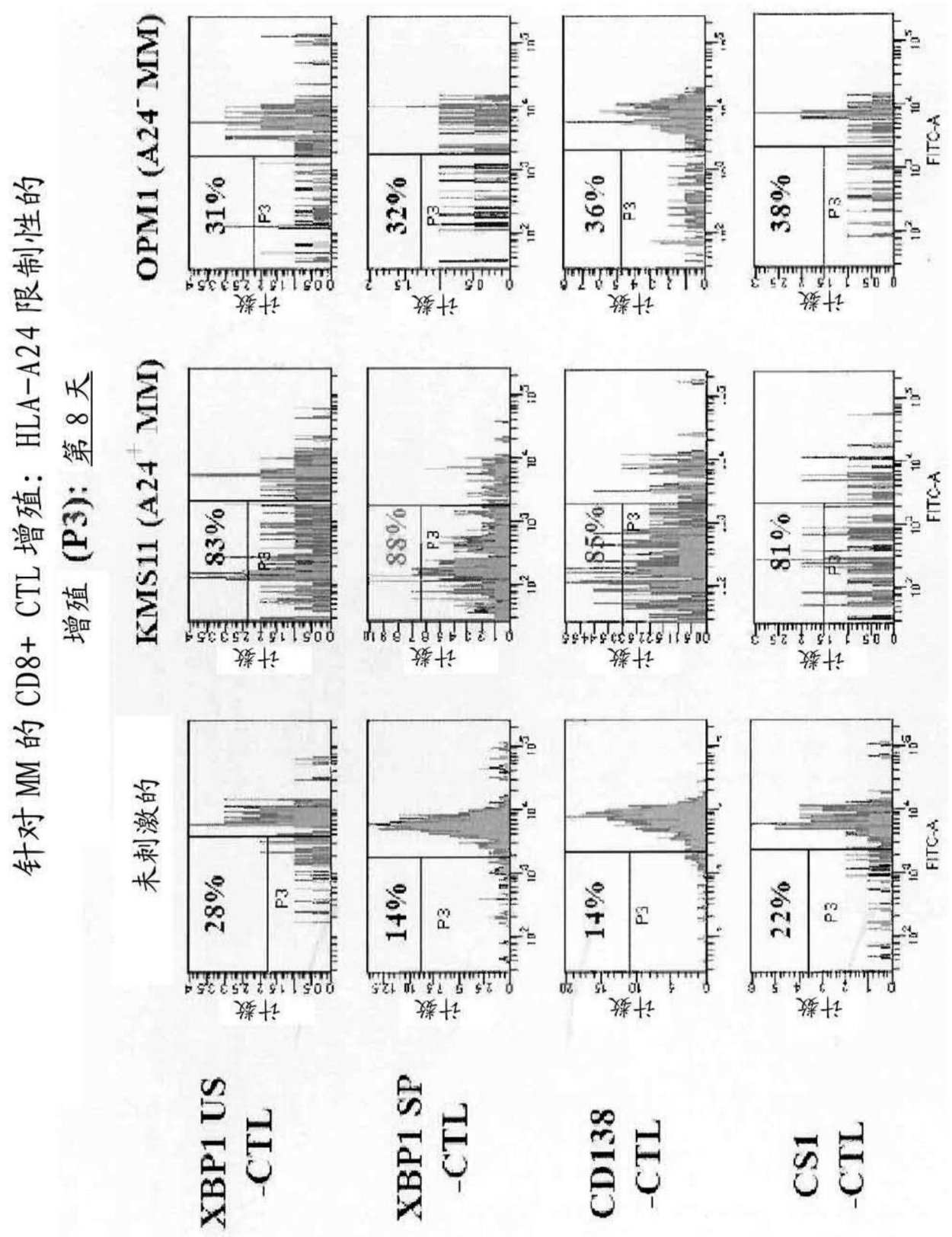

针对 MM 的 CD8+ CTL 增殖：HLA-A24 限制性的
增殖 (P3)：第 8 天
未刺激的
KMS11 (A24+ MM)
OPM1 (A24- MM)
XBP1 US -CTL
XBP1 SP -CTL
CD138 -CTL
CS1 -CTL
28%
83%
31%
14%
88%
32%
14%
85%
36%
22%
81%
38%
P3
计数
FITC-A

图33b

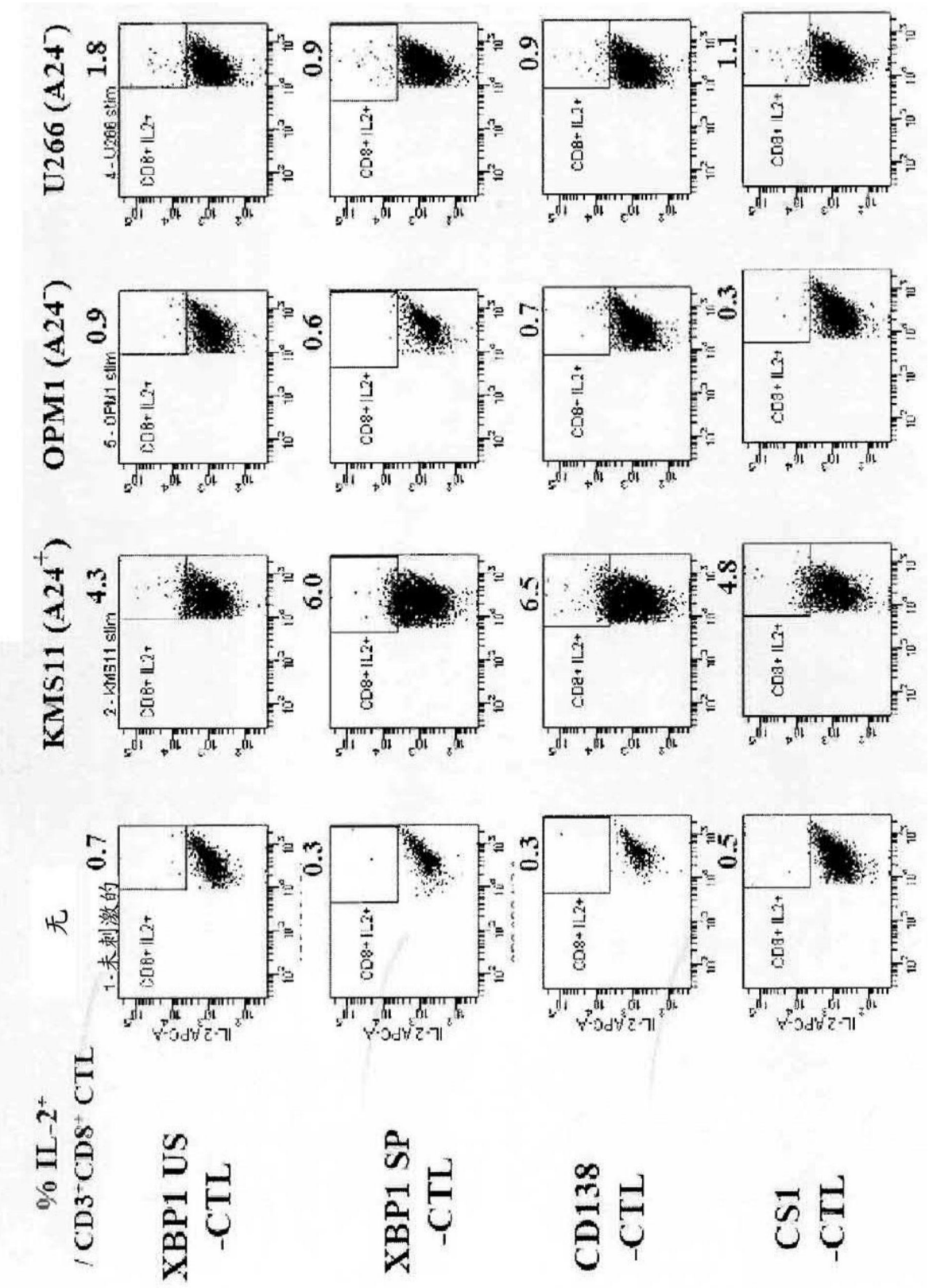

针对 MM 的 CD8+ CTL IL-2: HLA-A24 限制性的
% IL-2+ / CD3+CD8+ CTL
无
KMS11 (A24+)
OPM1 (A24-)
U266 (A24-)
1-未刺激的 0.7
2-KMS11 stim 4.3
5-OPM1 stim 0.9
4-U266 stim 1.8
XBP1 US -CTL
XBP1 SP -CTL
CD138 -CTL
CS1 -CTL
0.3
6.0
0.6
0.9
0.3
6.5
0.7
0.9
0.5
4.8
0.3
1.1
CD8+ IL2+
CD8+ IL3+
IL-2 APC-A

图34

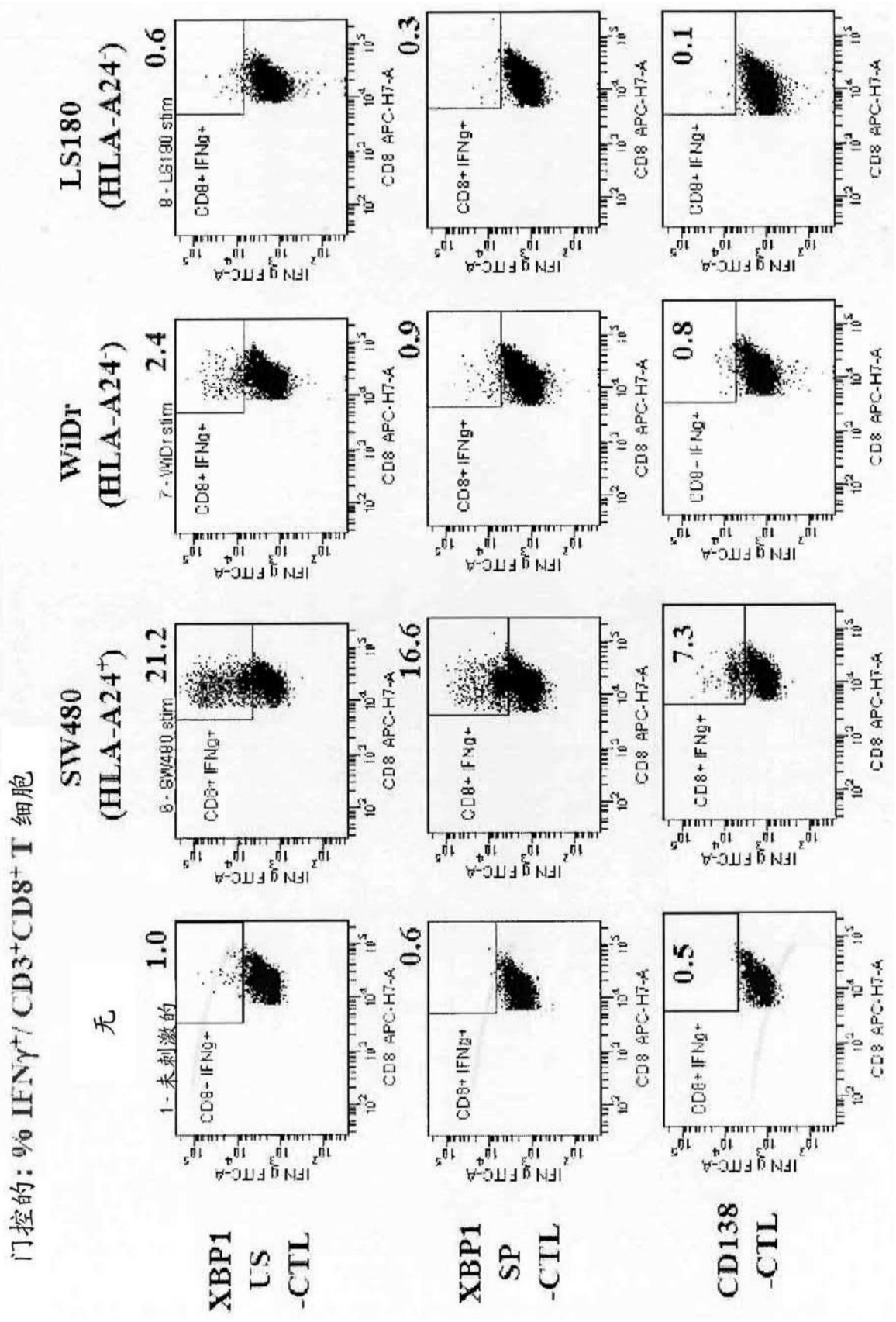

供体 A CTL：针对 HLA-A24+ 结肠癌的 IFN-γ 产生
门控的：% IFNγ+/ CD3+CD8+ T 细胞
无
SW480 (HLA-A24+)
WiDr (HLA-A24-)
LS180 (HLA-A24-)
XBP1 US -CTL
XBP1 SP -CTL
CD138 -CTL
1-未刺激的
8-SW480 stim
7-WiDr stim
8-LS180 stim
1.0
21.2
2.4
0.6
0.6
16.6
0.9
0.3
0.5
7.3
0.8
0.1
CD8+ IFNg+
CD8 APC-H7-A
IFN g FITC-A

图35

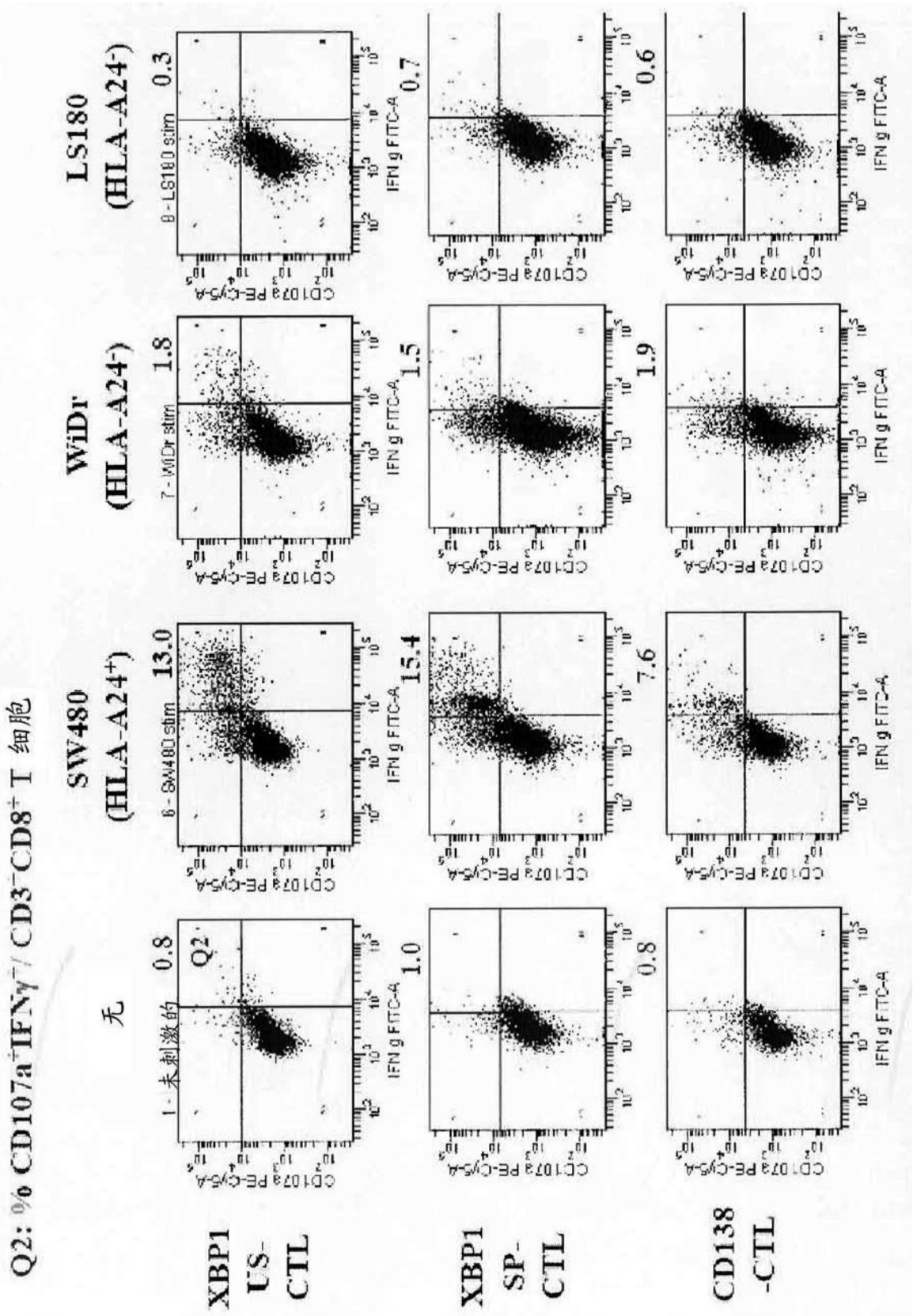

供体 A CTL：针对 A24+ 结肠癌的 CD107a+/IFN-γ产生
Q2：% CD107a+IFNγ+/ CD3-CD8+ T 细胞
无
SW480 (HLA-A24+)
WiDr (HLA-A24-)
LS180 (HLA-A24-)
1 - 未刺激的
6 - SW480 stim
7 - WiDr stim
8 - LS180 stim
Q2
0.8
13.0
1.8
0.3
1.0
15.4
1.5
0.7
0.8
7.6
1.9
0.6
XBP1 US-CTL
XBP1 SP-CTL
CD138 -CTL
CD107a PE-Cy5-A
IFN g FITC-A

图36

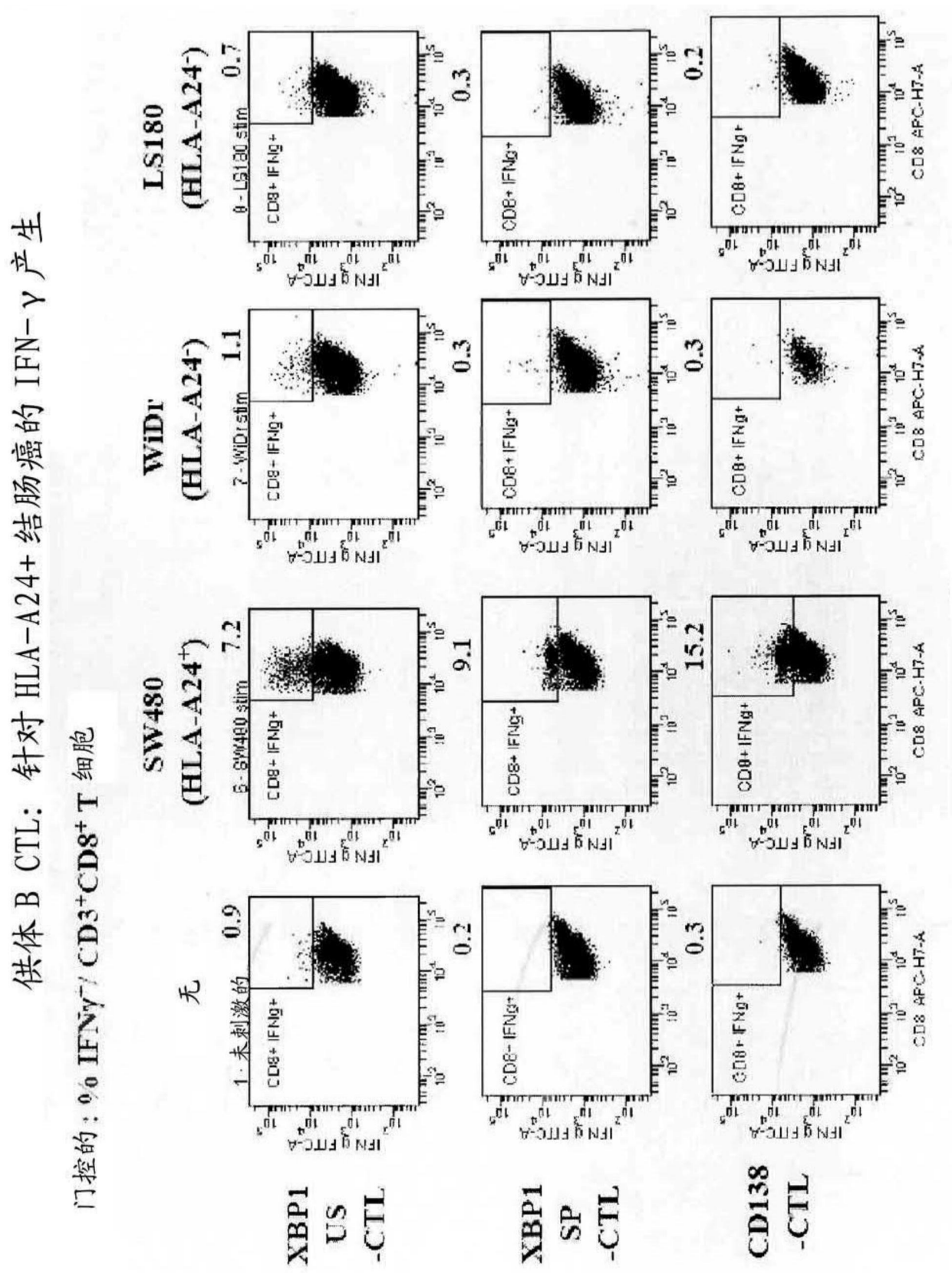

供体 B CTL：针对 HLA-A24+ 结肠癌的 IFN-γ 产生
门控的：% IFNγ+/ CD3+CD8+ T 细胞
无
SW480 (HLA-A24+)
WiDr (HLA-A24-)
LS180 (HLA-A24-)
XBP1 US -CTL
XBP1 SP -CTL
CD138 -CTL
1 · 未刺激的
5 · SW480 stim
7 · WiDr stim
8 · LS180 stim
CD8+ IFNg+
CD8- IFNg+
IFN g FITC-A
CD8 APC-H7-A
0.9
7.2
1.1
0.7
0.2
9.1
0.3
0.3
0.3
15.2
0.3
0.2

图37

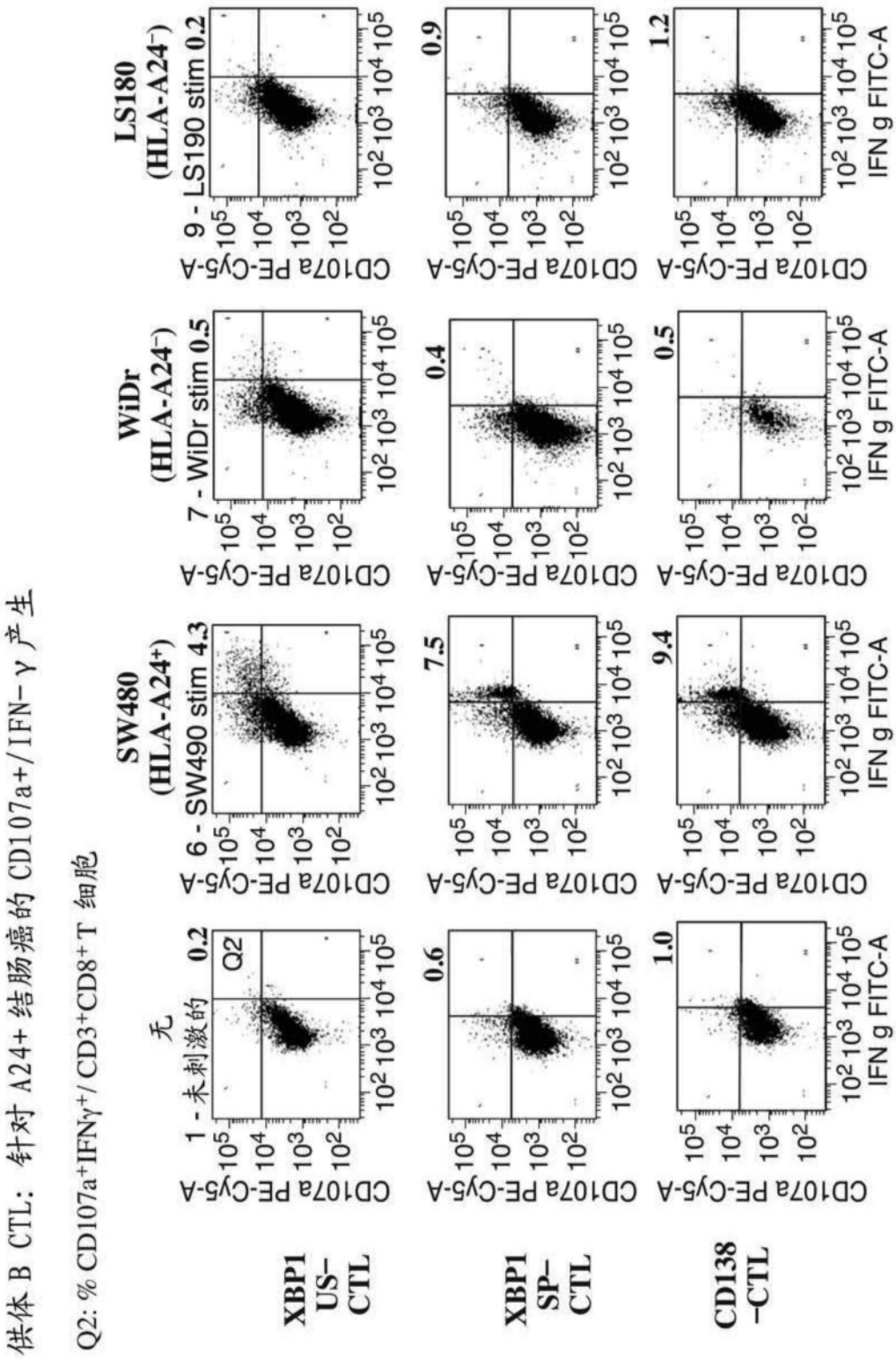

供体 B CTL：针对 A24+ 结肠癌的 CD107a+/IFN-γ 产生
Q2: % CD107a+IFNγ+/ CD3+CD8+ T 细胞
SW480 (HLA-A24+)
WiDr (HLA-A24-)
LS180 (HLA-A24-)
1 - 未刺激的 无
6 - SW490 stim 4.3
7 - WiDr stim 0.5
9 - LS190 stim 0.2
XBP1 US-CTL
XBP1 SP-CTL
CD138 -CTL
Q2
0.2
0.6
1.0
7.5
0.4
0.5
9.4
0.9
1.2
CD107a PE-Cy5-A
IFN g FITC-A

图38

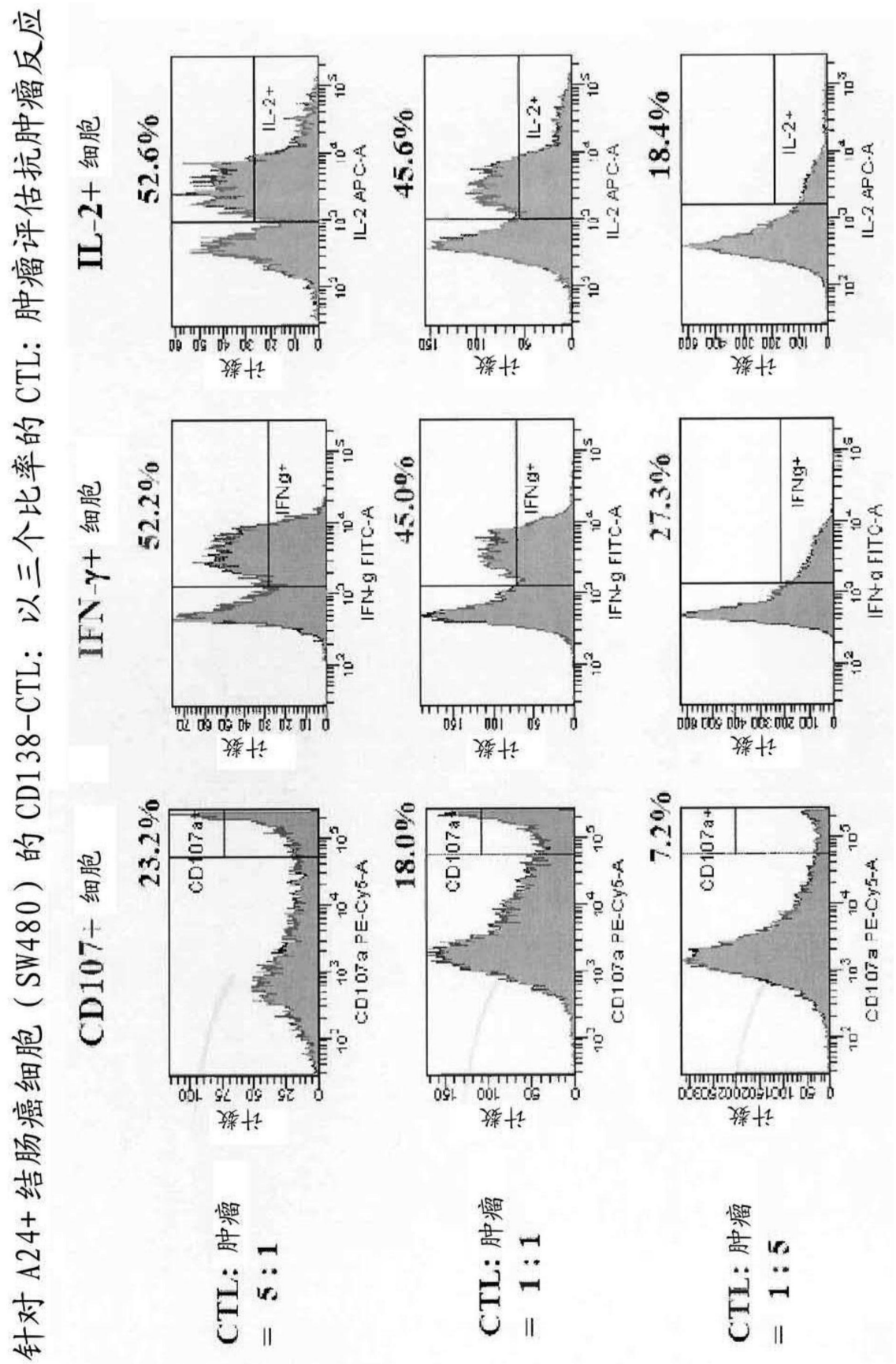

针对 A24+ 结肠癌细胞（SW480）的 CD138-CTL：以三个比率的 CTL：肿瘤评估抗肿瘤反应
CD107+ 细胞
IFN-γ+ 细胞
IL-2+ 细胞
CTL：肿瘤 = 5：1
CTL：肿瘤 = 1：1
CTL：肿瘤 = 1：5
23.2%
52.2%
52.6%
18.0%
45.0%
45.6%
7.2%
27.3%
18.4%
CD107a PE-Cy5-A
IFN-g FITC-A
IL-2 APC-A
计数

图39a

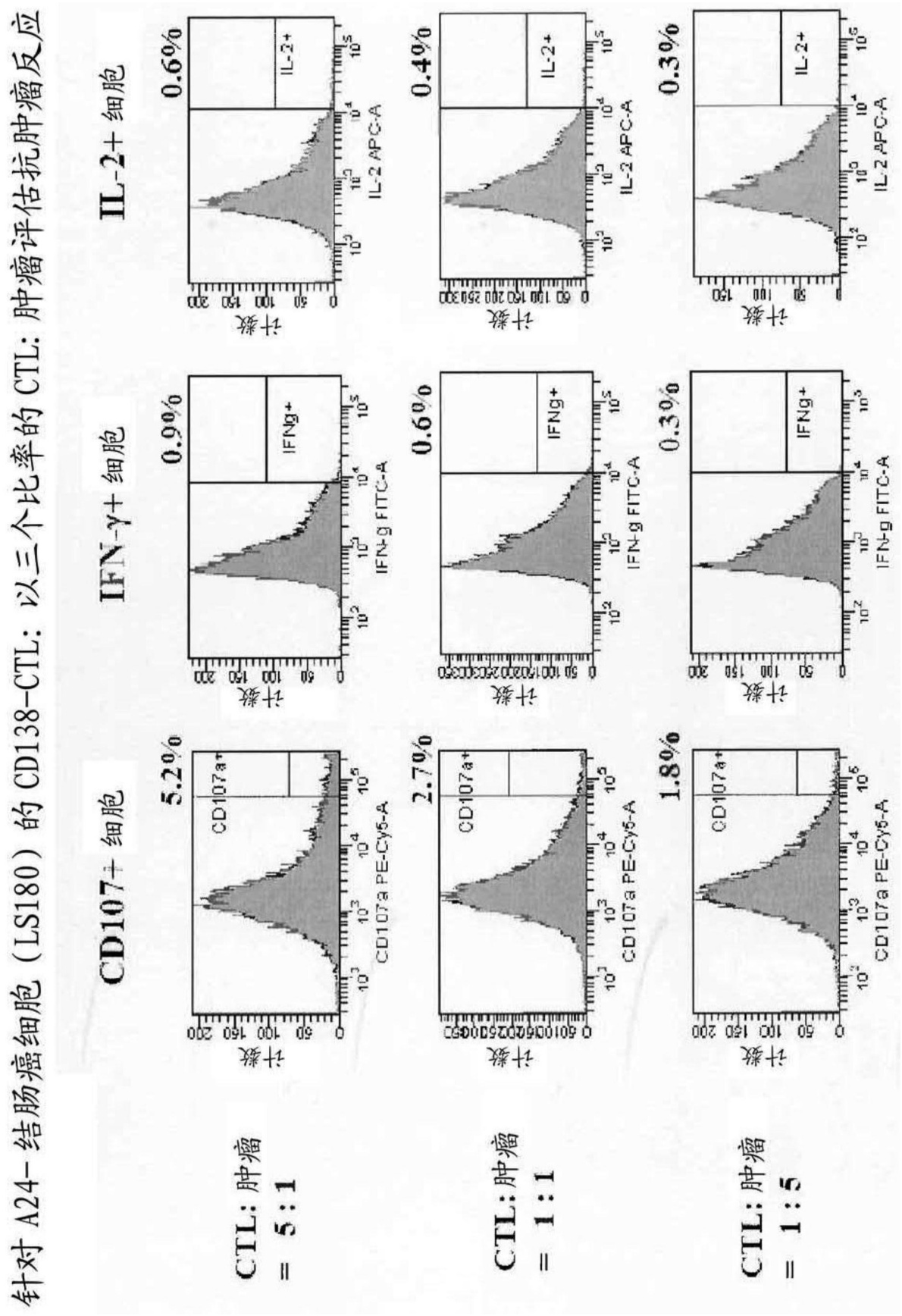

针对 A24- 结肠癌细胞（LS180）的 CD138-CTL：以三个比率的 CTL：肿瘤评估抗肿瘤反应
CD107+ 细胞
IFN-γ+ 细胞
IL-2+ 细胞
CTL：肿瘤 = 5：1
CTL：肿瘤 = 1：1
CTL：肿瘤 = 1：5
5.2%
0.9%
0.6%
2.7%
0.6%
0.4%
1.8%
0.3%
0.3%
CD107a PE-Cy5-A
IFN-g FITC-A
IL-2 APC-A
计数

图39b

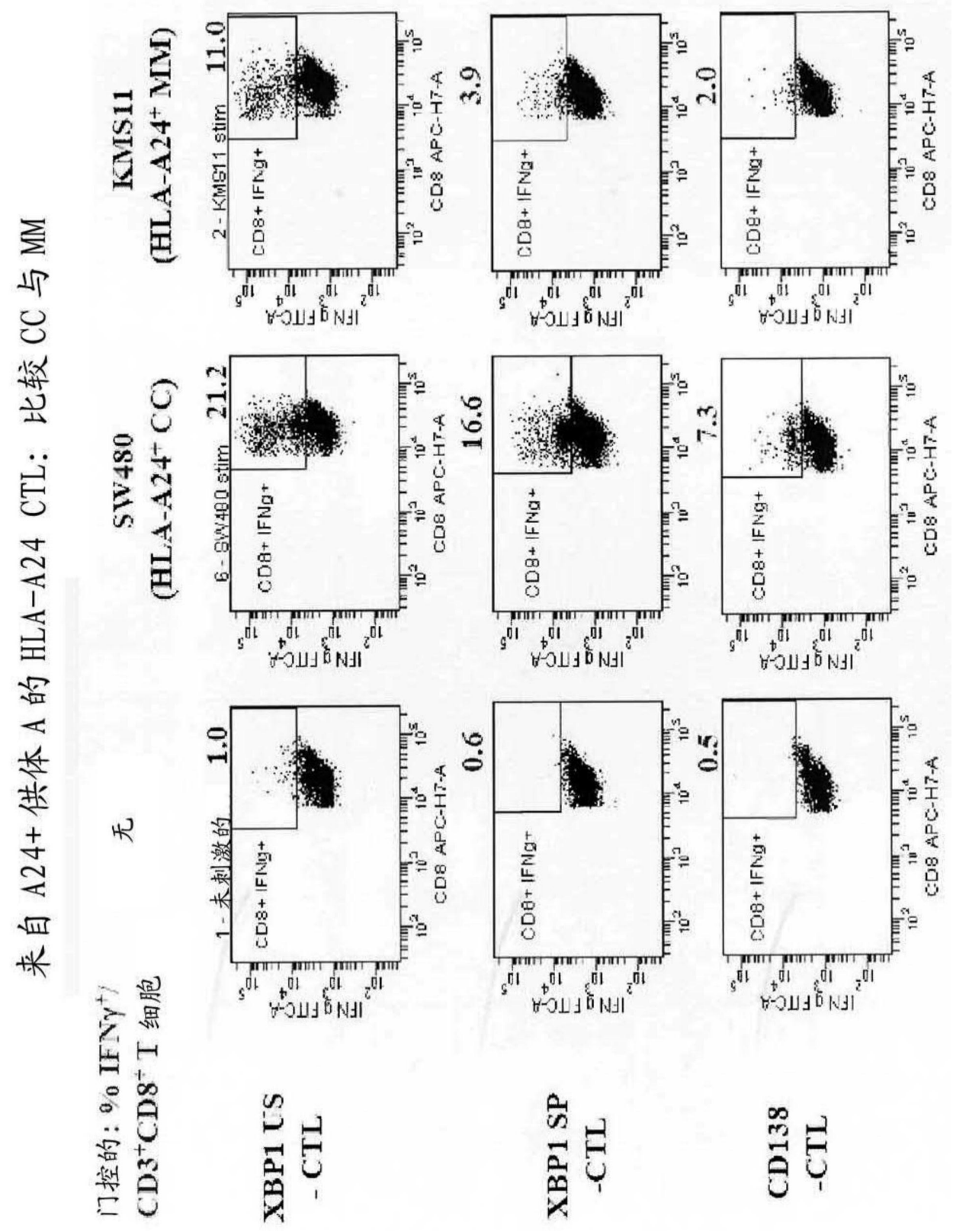

来自 A24+ 供体 A 的 HLA-A24 CTL：比较 CC 与 MM
门控的：% IFNγ+/
CD3+CD8+ T 细胞
无
SW480
(HLA-A24+ CC)
KMS11
(HLA-A24+ MM)
1 - 未刺激的
1.0
6 - SW480 stim
21.2
2 - KMS11 stim
11.0
0.6
16.6
0.5
7.3
3.9
2.0
XBP1 US
- CTL
XBP1 SP
-CTL
CD138
-CTL
CD8+ IFNg+
IFN g FITC-A
CD8 APC-H7-A

图40a

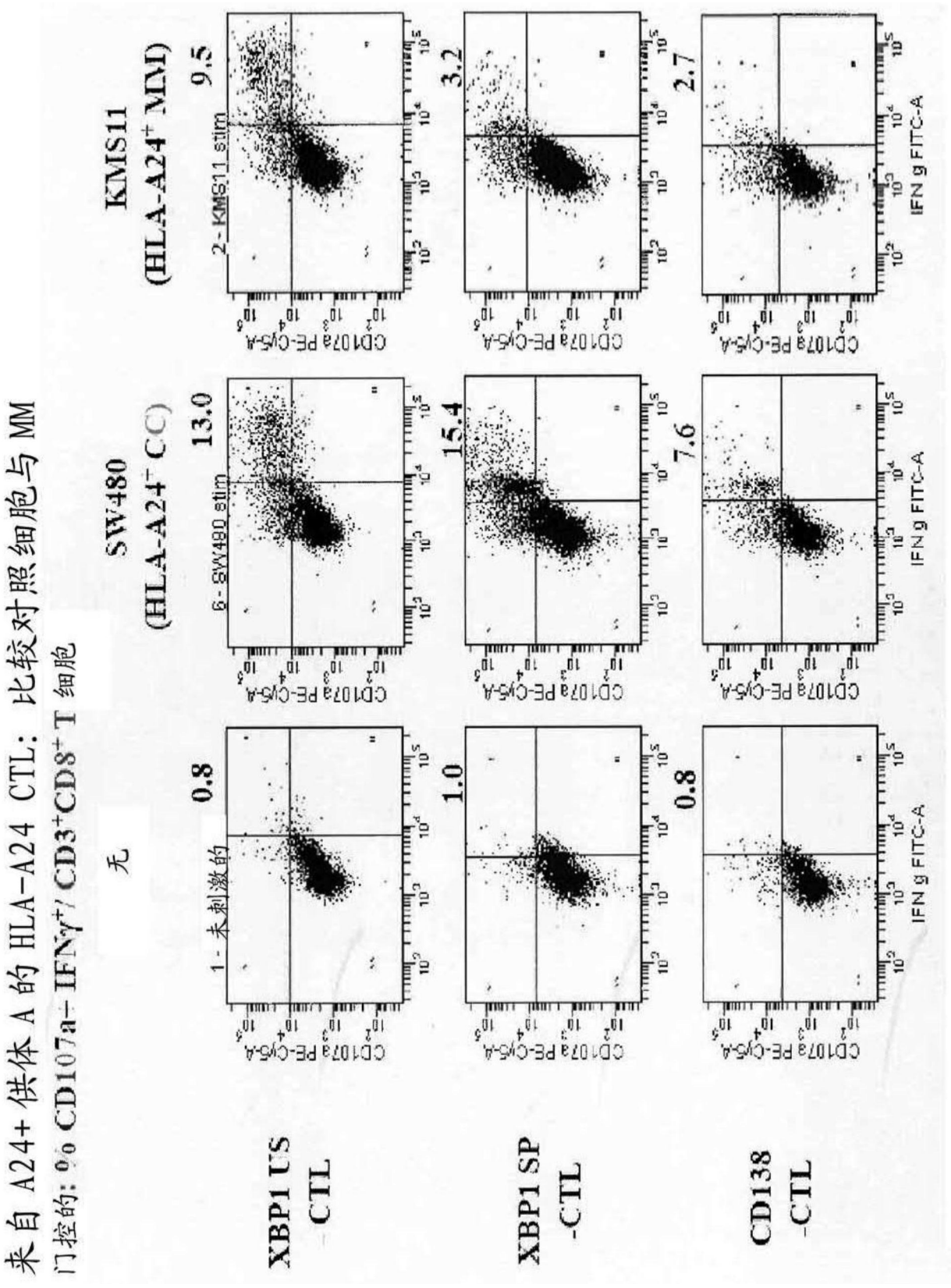

来自 A24+ 供体 A 的 HLA-A24 CTL：比较对照细胞与 MM
门控的：% CD107a+ IFNγ+/ CD3+CD8+ T 细胞
无
SW480
(HLA-A24+ CC)
KMS11
(HLA-A24+ MM)
1 - 未刺激的
6 - SW480 stim
2 - KMS11 stim
0.8
13.0
9.5
1.0
15.4
3.2
0.8
7.6
2.7
XBP1 US -CTL
XBP1 SP -CTL
CD138 -CTL
CD107a PE-Cy5-A
IFN g FITC-A

图40b

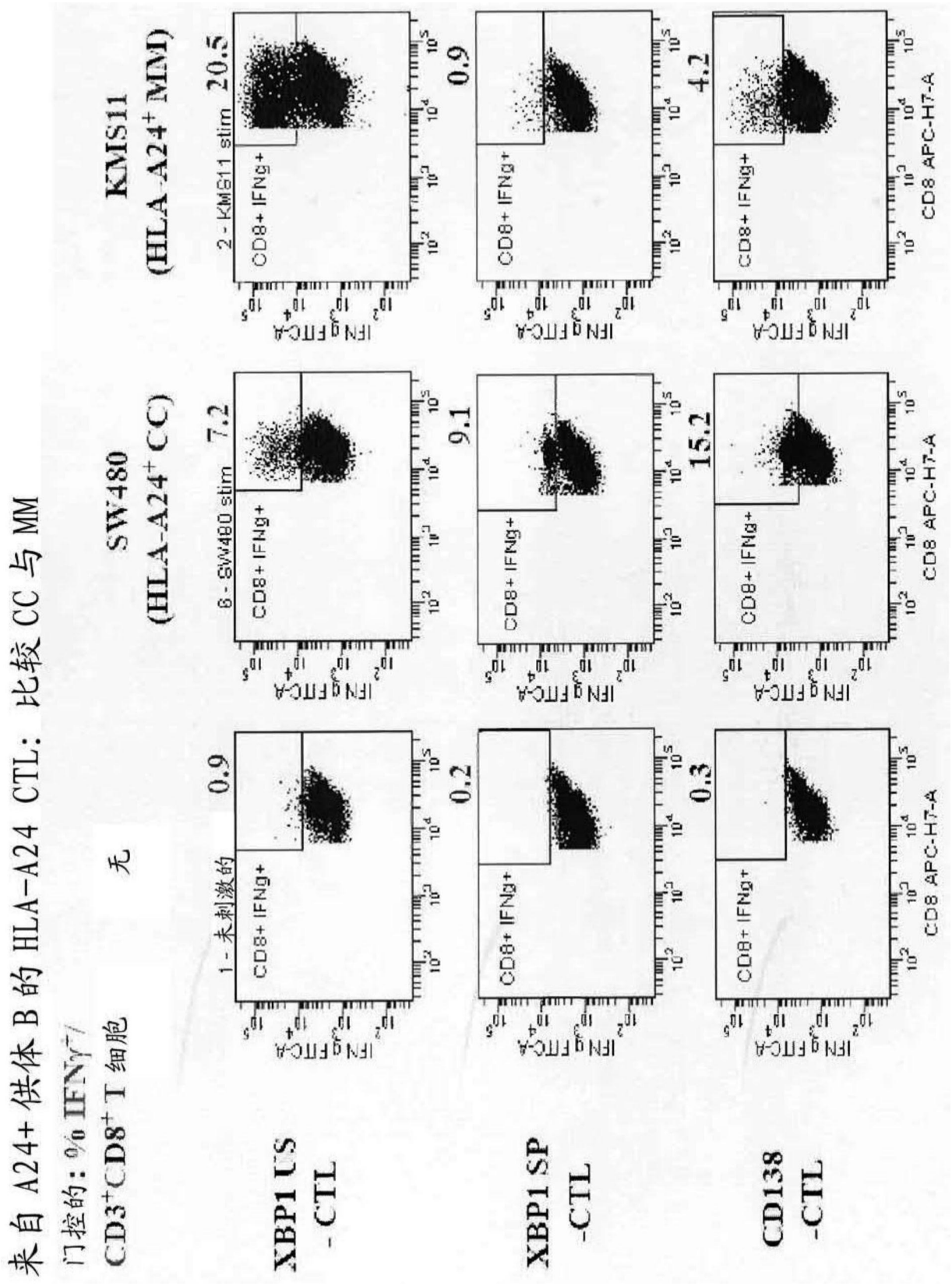

来自 A24+供体 B 的 HLA-A24 CTL：比较 CC 与 MM
门控的：% IFNγ+/
CD3+CD8+ T 细胞
无
SW480
(HLA-A24+ CC)
KMS11
(HLA-A24+ MM)
1 - 未刺激的
6 - SW480 stim
2 - KMS11 stim
CD8+ IFNg+
IFN g FITC-A
CD8 APC-H7-A
0.9
7.2
20.5
0.2
9.1
0.9
0.3
15.2
4.2
XBP1 US -CTL
XBP1 SP -CTL
CD138 -CTL

图41a

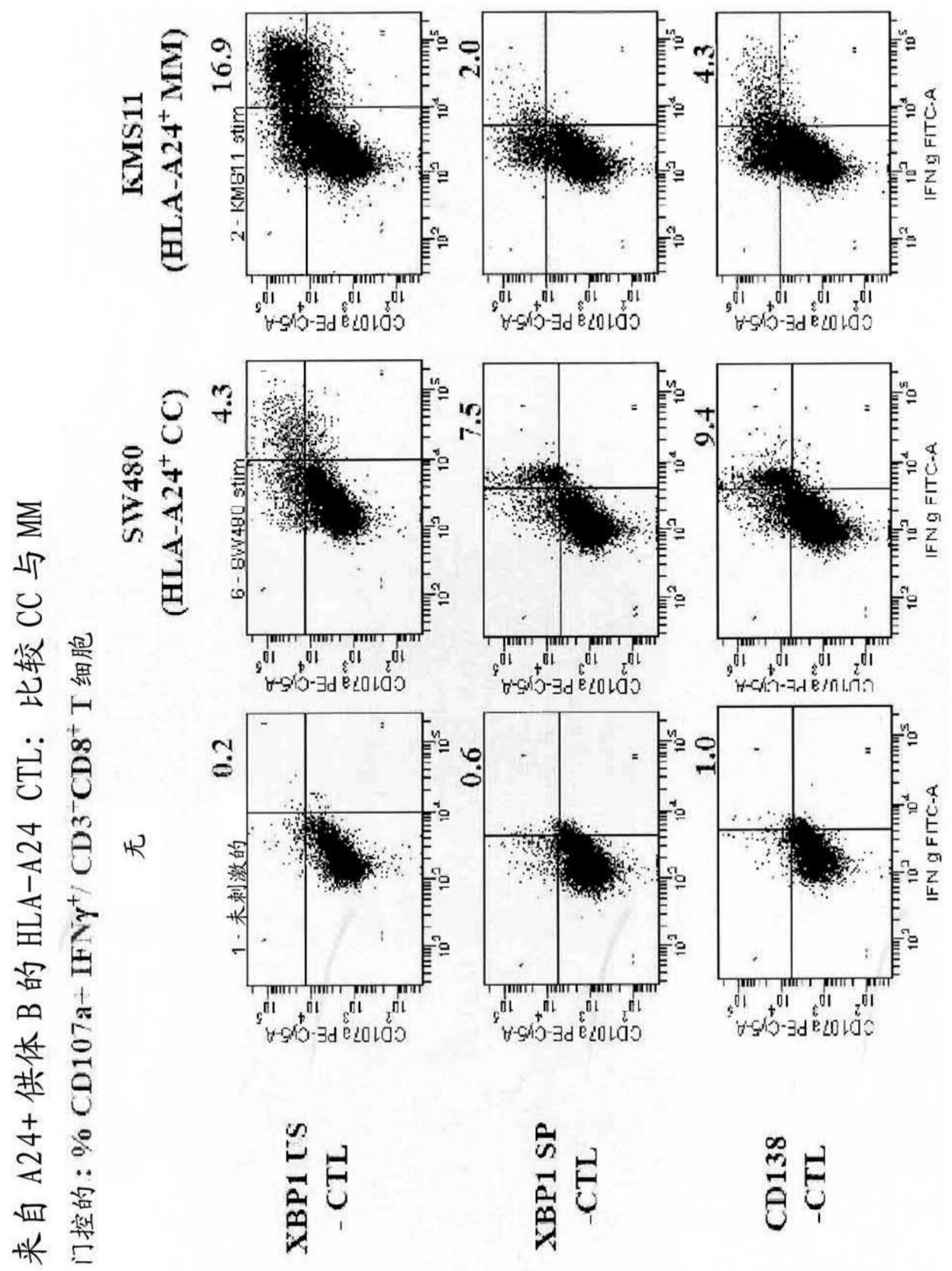

来自 A24+ 供体 B 的 HLA-A24 CTL：比较 CC 与 MM
门控的：% CD107a+ IFNγ+/ CD3+CD8+ T 细胞
无
SW480
(HLA-A24+ CC)
KMS11
(HLA-A24+ MM)
1 - 未刺激的
6 - SW480 stim
2 - KMS11 stim
0.2
4.3
16.9
0.6
7.5
2.0
1.0
9.4
4.3
XBP1 US -CTL
XBP1 SP -CTL
CD138 -CTL
CD107a PE-Cy5-A
IFN g FITC-A

图41b

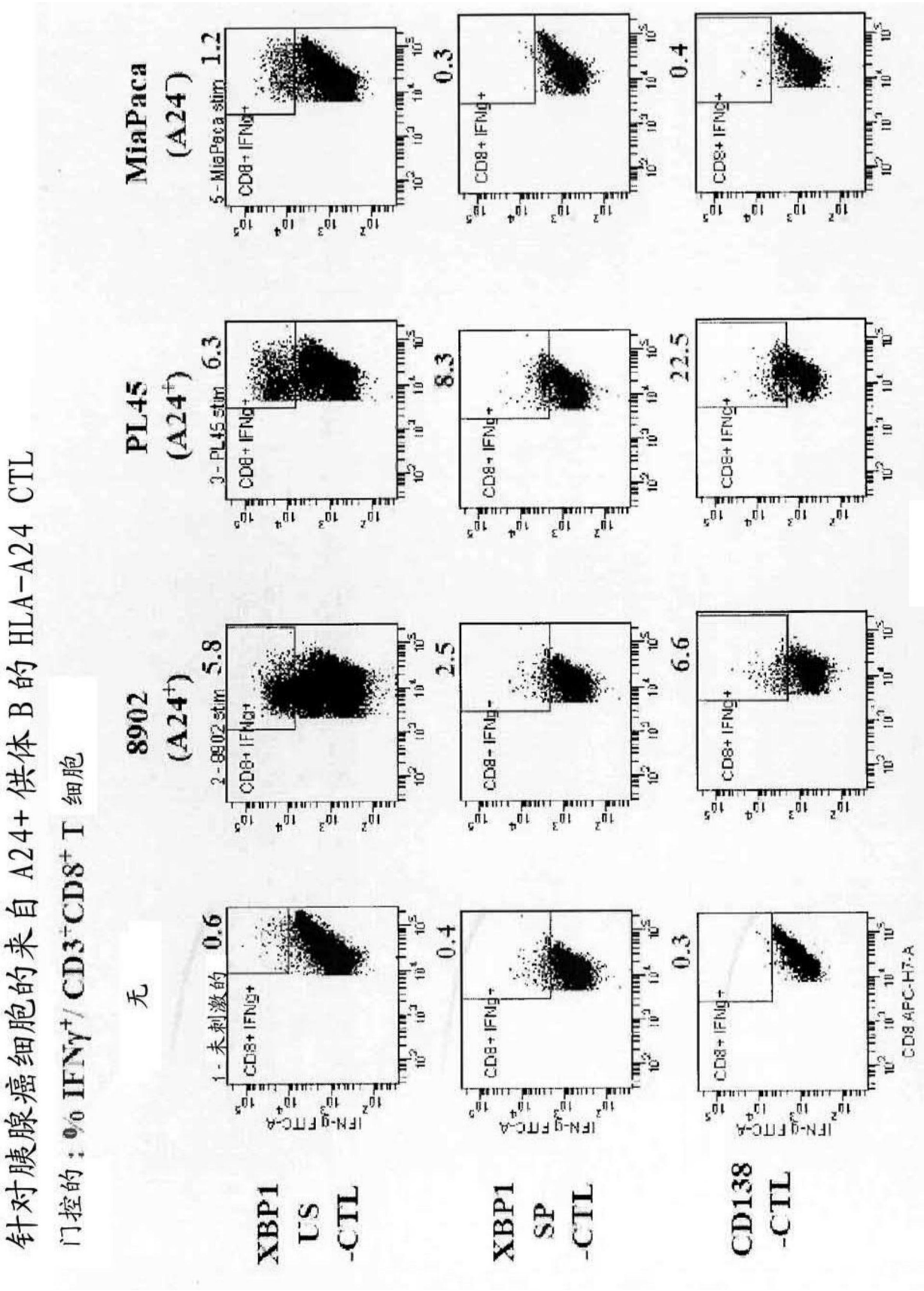

针对胰腺癌细胞的来自 A24+ 供体 B 的 HLA-A24 CTL
门控的：% IFNγ+/ CD3+CD8+ T 细胞
无
8902 (A24+)
PL45 (A24+)
MiaPaca (A24)
1-未刺激的 0.6
2-8902 stim 5.8
3-PL45 stim 6.3
5-MiaPaca stim 1.2
0.4
2.5
8.3
0.3
0.3
6.6
22.5
0.4
XBP1 US -CTL
XBP1 SP -CTL
CD138 -CTL
CD8+ IFNg+
CD8- IFNg+
IFN-g FITC-A
CD8 APC-H7-A

图42

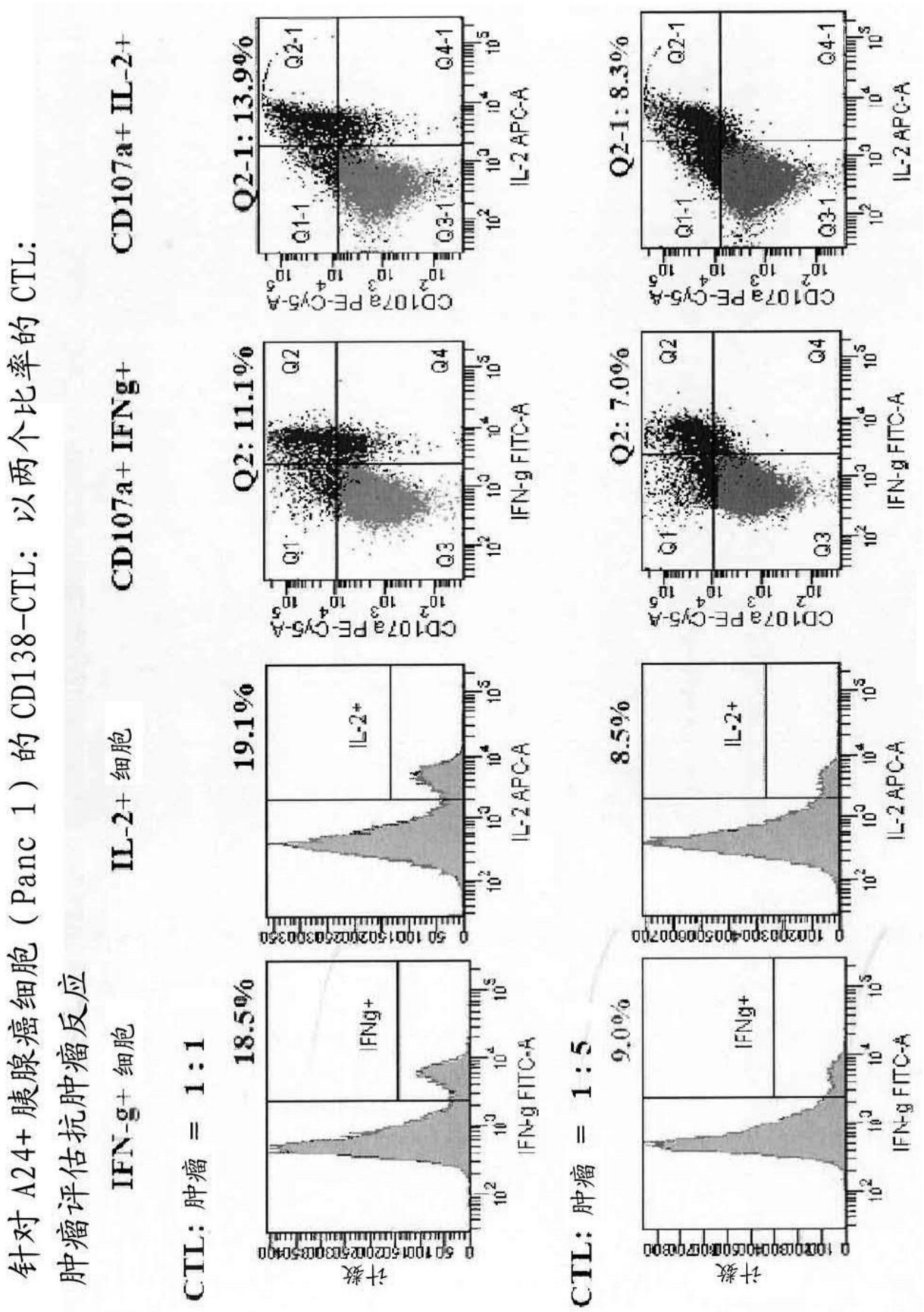

针对 A24+ 胰腺癌细胞（Panc 1）的 CD138-CTL：以两个比率的 CTL：
肿瘤评估抗肿瘤反应
IFN-g+ 细胞
IL-2+ 细胞
CD107a+ IFNg+
CD107a+ IL-2+
CTL：肿瘤 = 1 : 1
CTL：肿瘤 = 1 : 5
18.5%
19.1%
Q2: 11.1%
Q2-1: 13.9%
9.0%
8.5%
Q2: 7.0%
Q2-1: 8.3%
IFNg+
IL-2+
Q1
Q2
Q3
Q4
Q1-1
Q2-1
Q3-1
Q4-1
计数
IFN-g FITC-A
IL-2 APC-A
CD107a PE-Cy5-A

图43

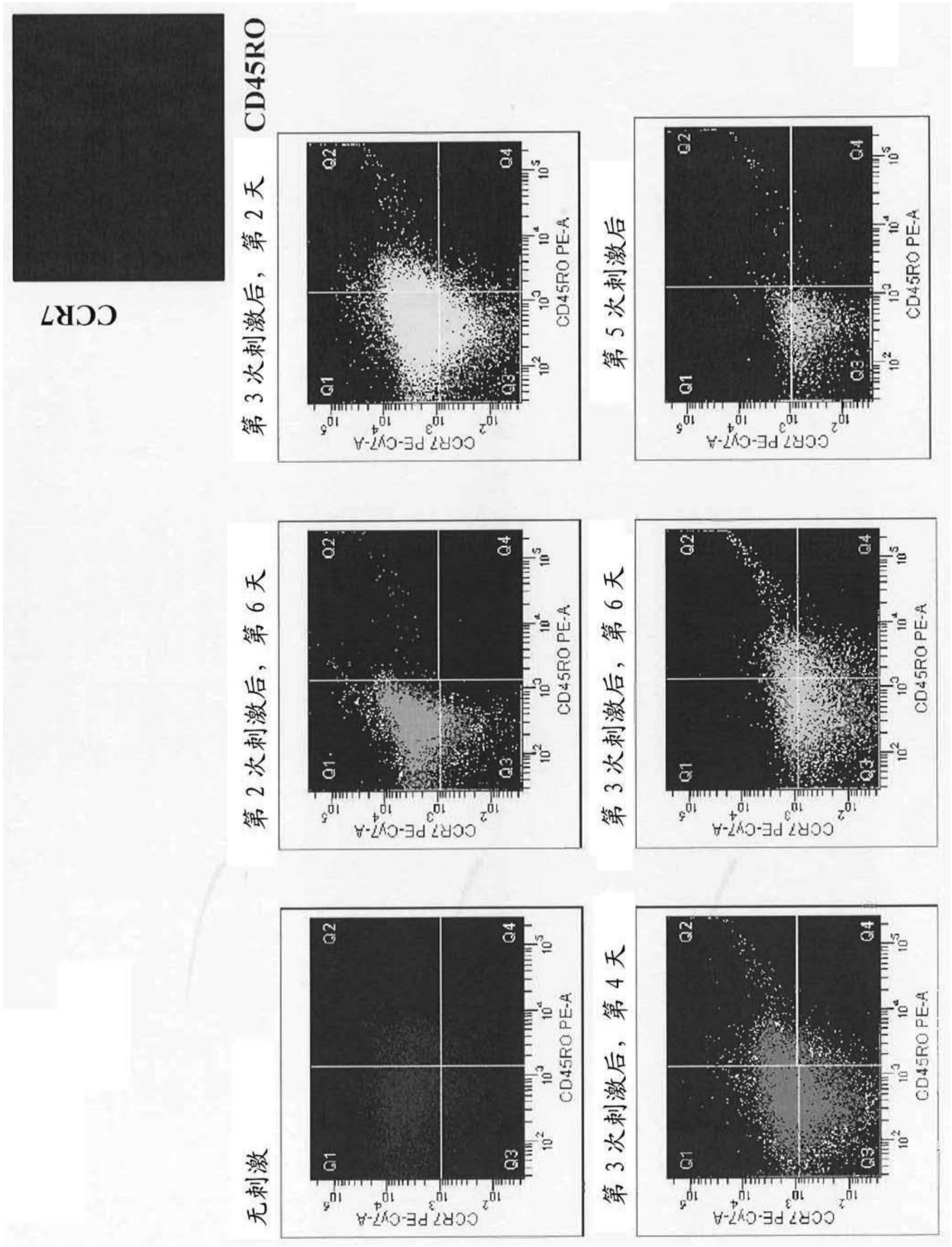

CCR7
CD45RO
无刺激
第 2 次刺激后，第 6 天
第 3 次刺激后，第 2 天
第 5 次刺激后
第 3 次刺激后，第 4 天
第 3 次刺激后，第 6 天
Q1
Q2
Q3
Q4
CCR7 PE-CY7-A
CD45RO PE-A

图44

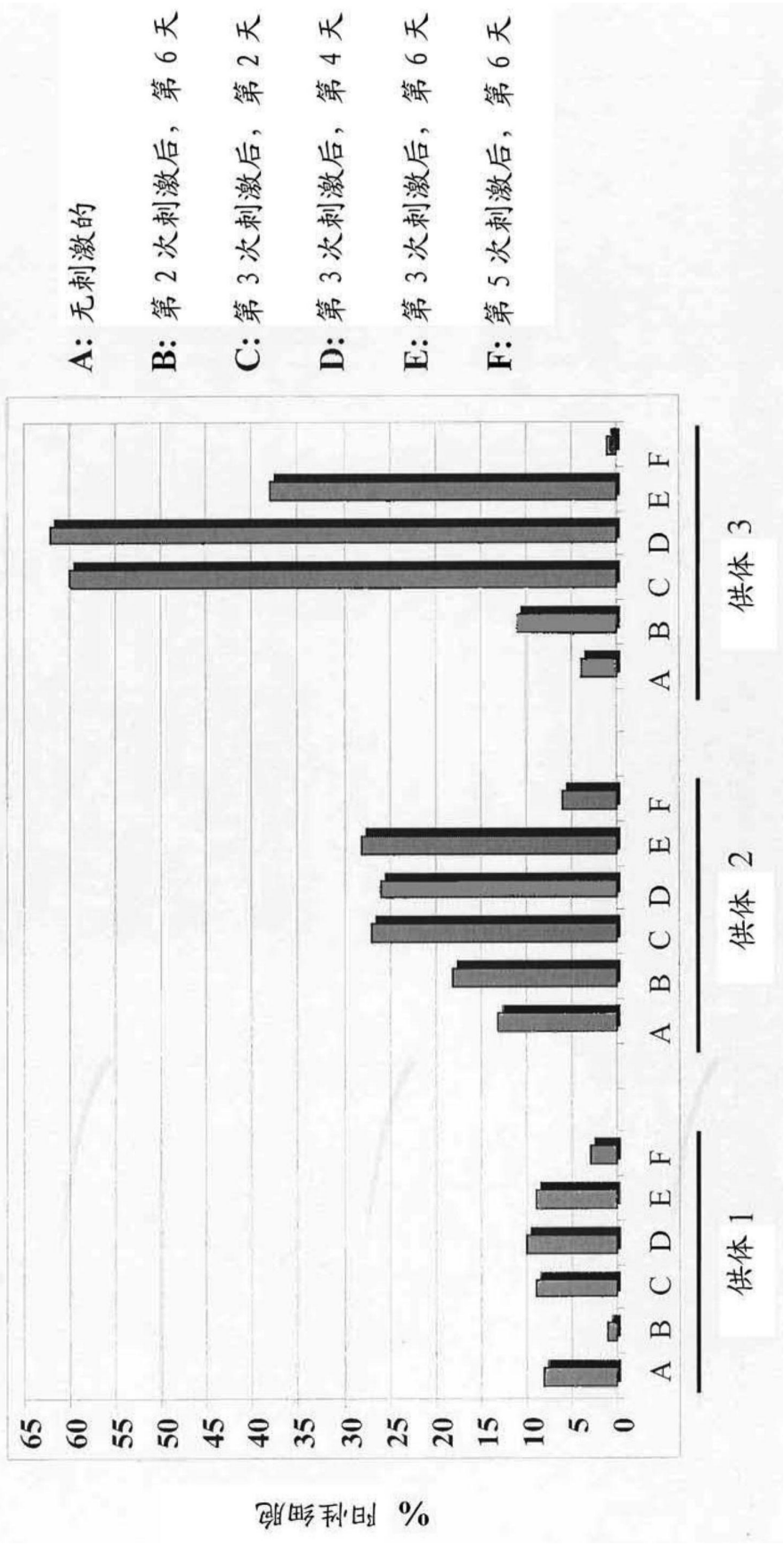

A: 无刺激的
B: 第 2 次刺激后，第 6 天
C: 第 3 次刺激后，第 2 天
D: 第 3 次刺激后，第 4 天
E: 第 3 次刺激后，第 6 天
F: 第 5 次刺激后，第 6 天
% 阳性细胞
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
A B C D E F
A B C D E F
A B C D E F
供体 1
供体 2
供体 3

图45

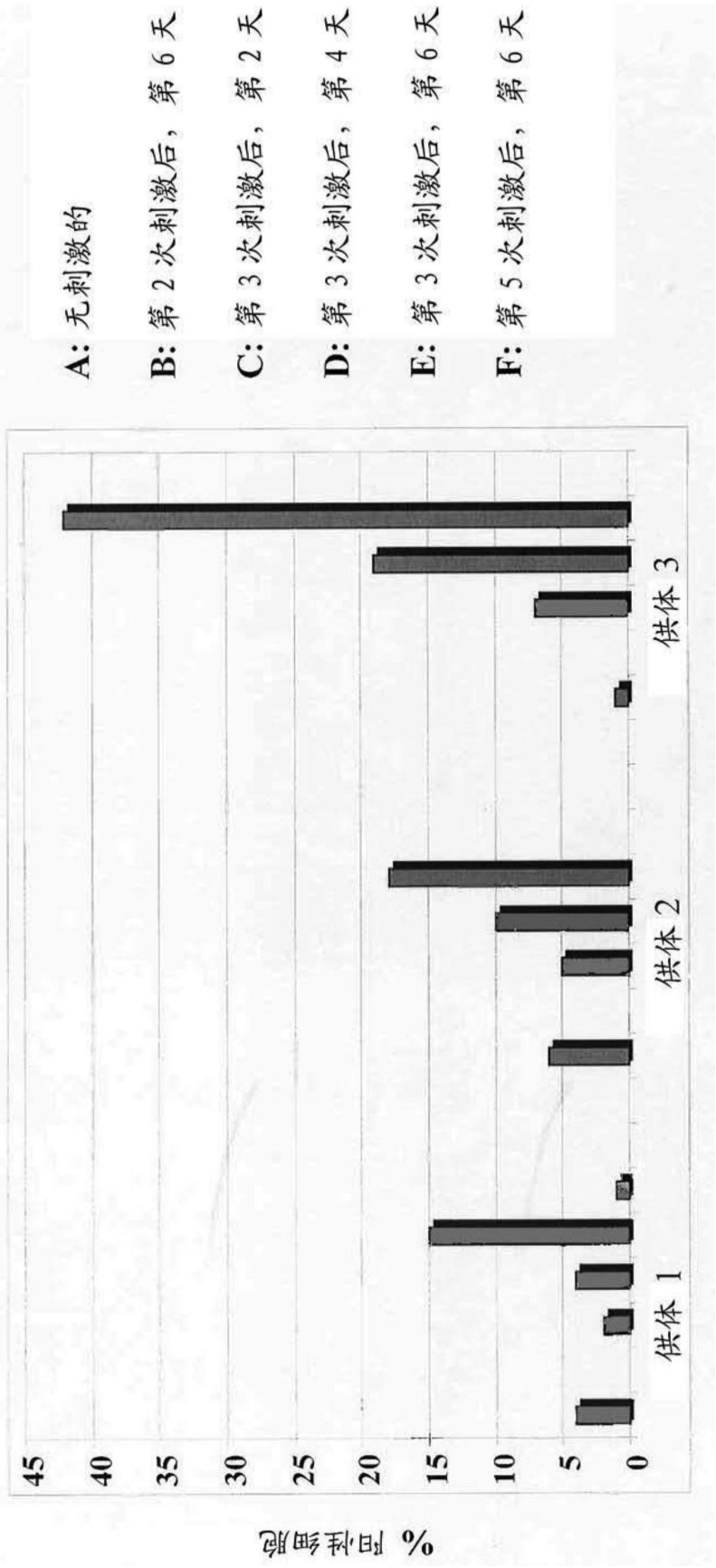

A: 无刺激的
B: 第 2 次刺激后，第 6 天
C: 第 3 次刺激后，第 2 天
D: 第 3 次刺激后，第 4 天
E: 第 3 次刺激后，第 6 天
F: 第 5 次刺激后，第 6 天
% 阳性细胞
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
供体 1
供体 2
供体 3

图46

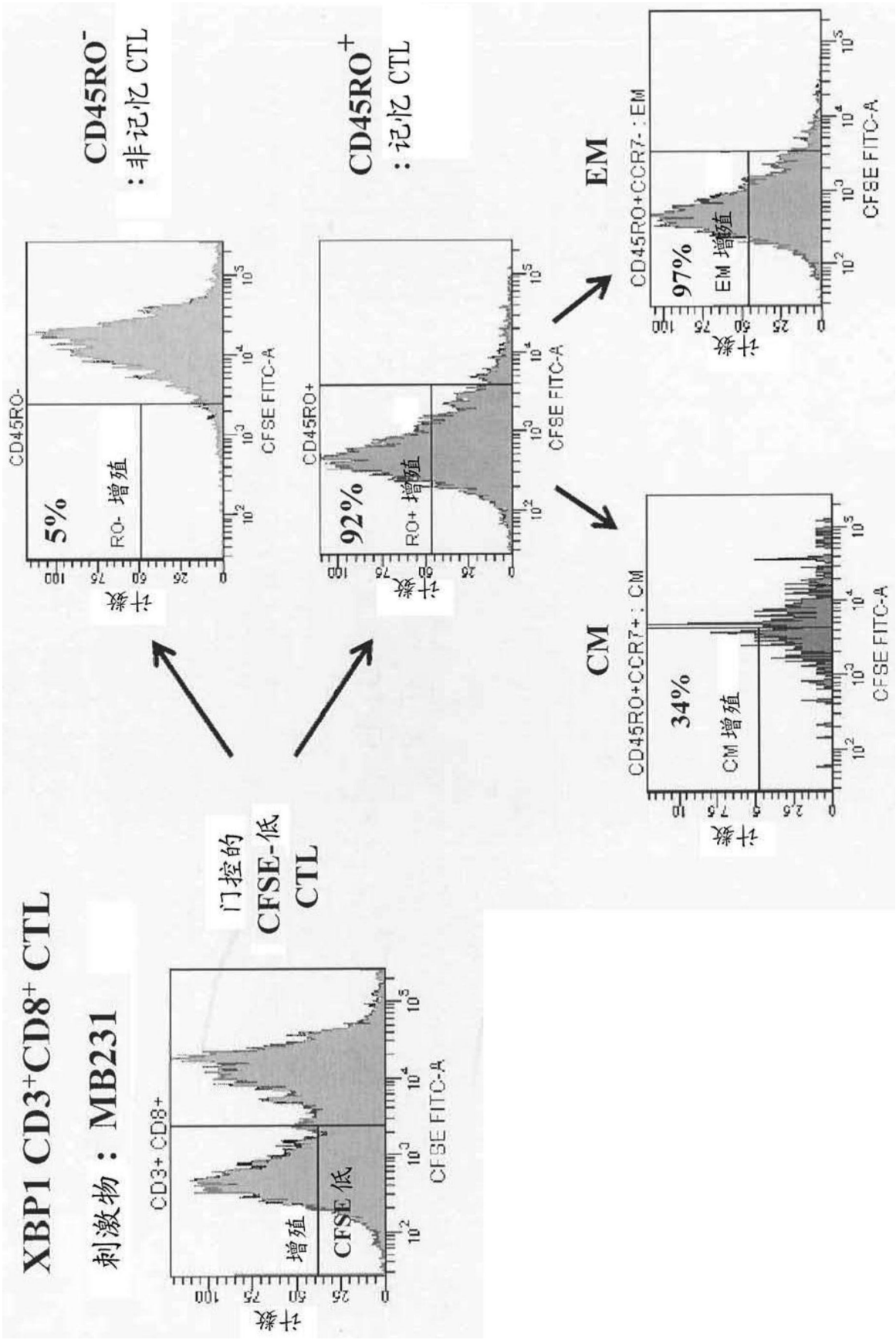

XBP1 CD3+CD8+ CTL
刺激物：MB231
CD3+ CD8+
增殖
CFSE 低
CFSE FITC-A
计数
门控的
CFSE-低
CTL
CD45RO-
：非记忆 CTL
CD45RO-
5%
RO- 增殖
CFSE FITC-A
计数
CD45RO+
：记忆 CTL
CD45RO+
92%
RO+ 增殖
CFSE FITC-A
计数
CM
CD45RO+CCR7+: CM
34%
CM 增殖
CFSE FITC-A
计数
EM
CD45RO+CCR7-: EM
97%
EM 增殖
CFSE FITC-A
计数

图47

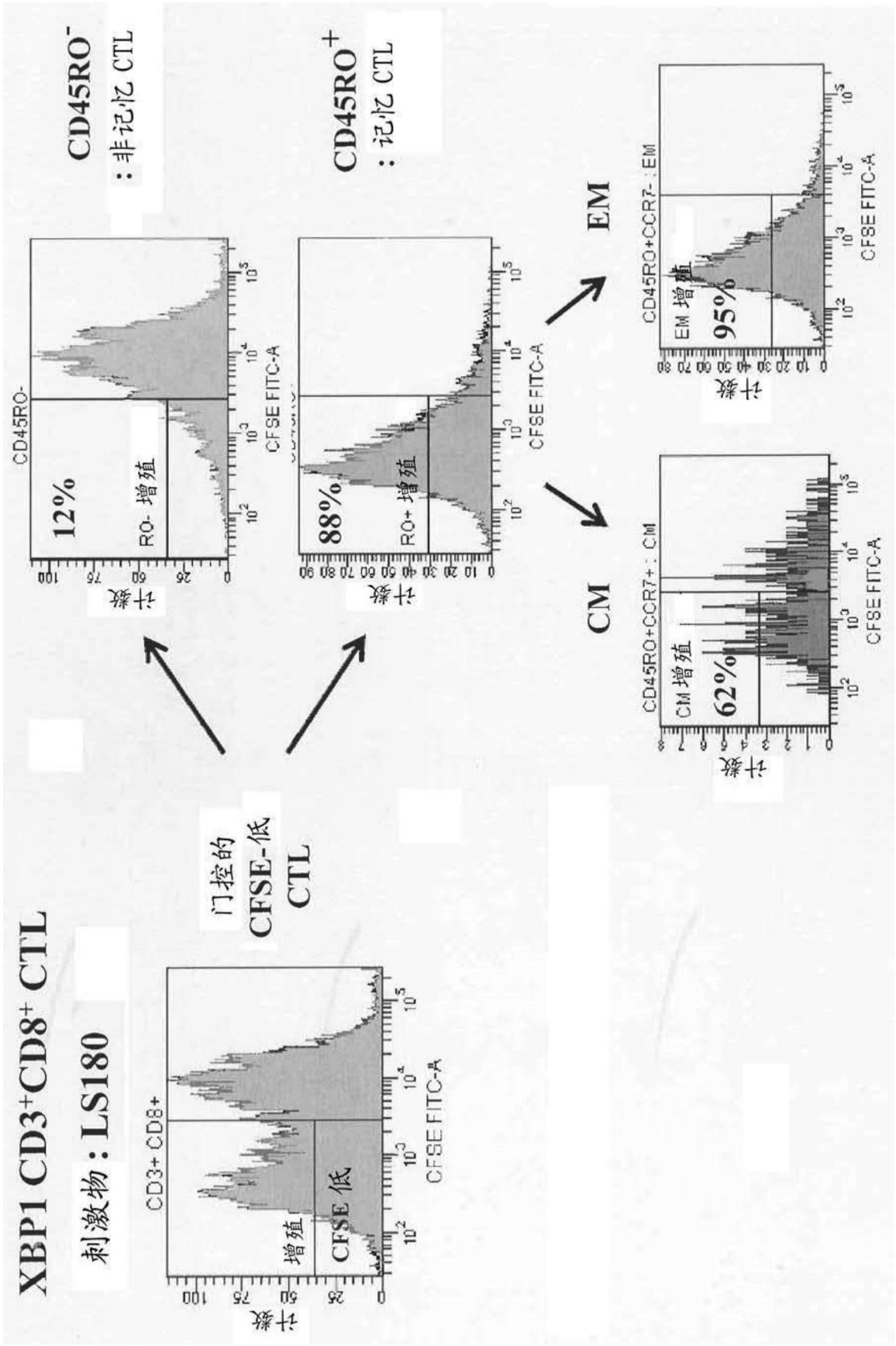

XBP1 CD3+CD8+ CTL
刺激物：LS180
CD3+ CD8+
增殖
CFSE 低
CFSE FITC-A
计数
门控的
CFSE-低
CTL
CD45RO-
：非记忆 CTL
12%
RO- 增殖
CD45RO+
：记忆 CTL
88%
RO+ 增殖
CM
EM
CD45RO+CCR7+：CM
CM 增殖
62%
CD45RO+CCR7-：EM
EM 增殖
95%

图48

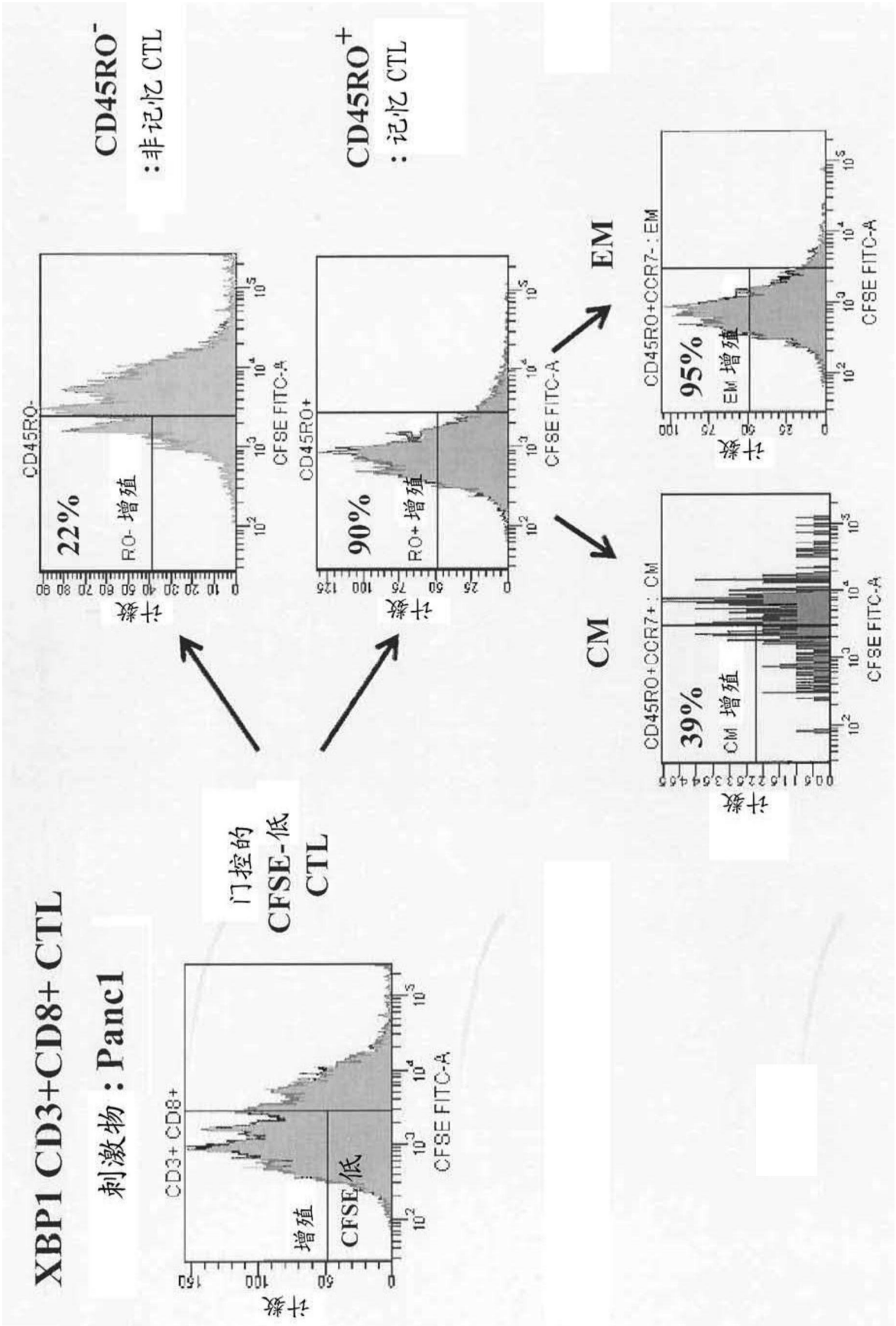

XBP1 CD3+CD8+ CTL
刺激物：Panc1
CD3+ CD8+
增殖
CFSE低
CFSE FITC-A
计数
门控的
CFSE-低
CTL
CD45RO-
22%
RO- 增殖
CD45RO+
90%
RO+ 增殖
CD45RO-
：非记忆 CTL
CD45RO+
：记忆 CTL
CM
EM
CD45RO+CCR7+: CM
39%
CM 增殖
CD45RO+CCR7-: EM
95%
EM 增殖

图49

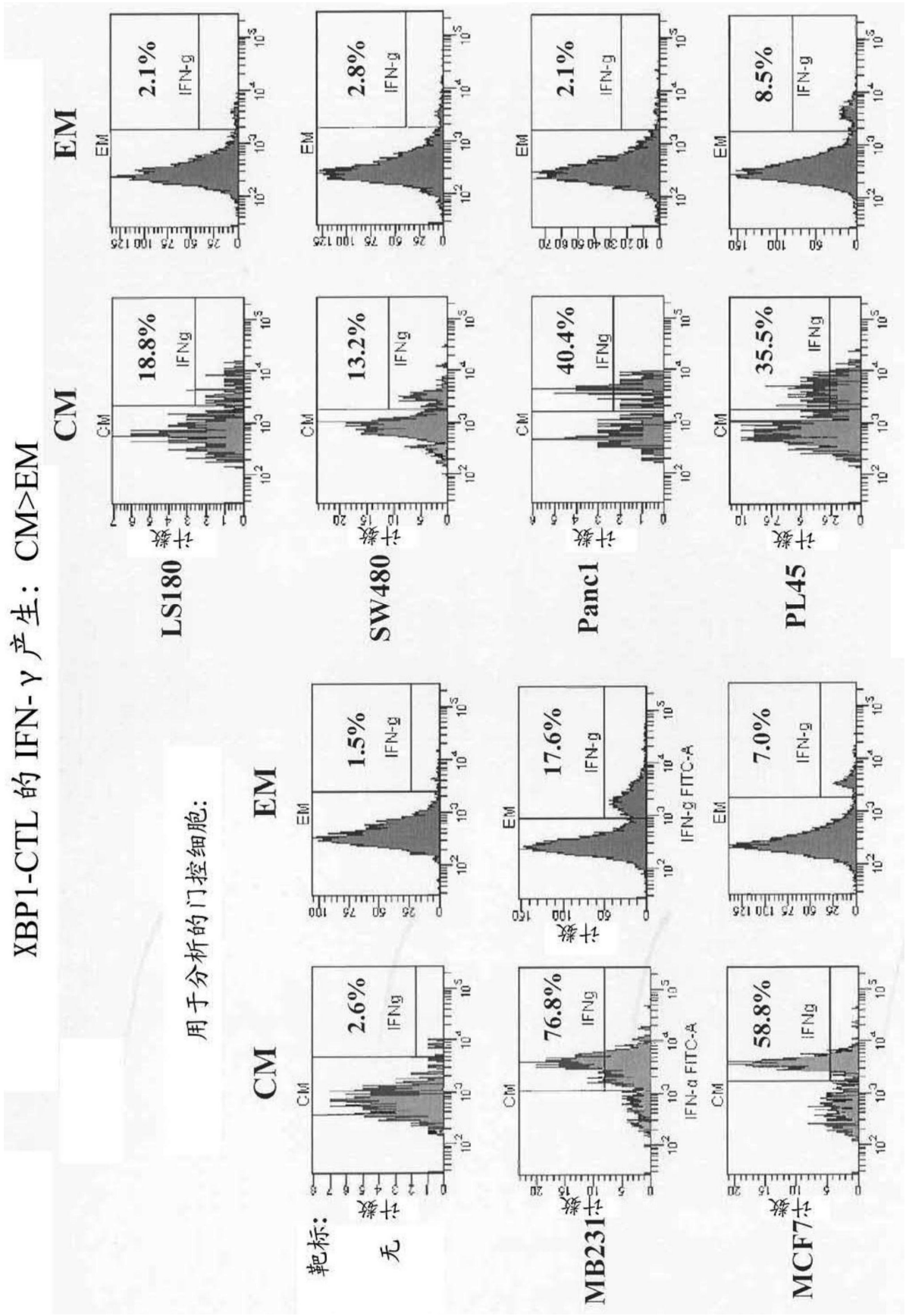

XBP1-CTL 的 IFN-γ 产生：CM>EM
用于分析的门控细胞：
CM
EM
靶标：
无
MB231
MCF7
LS180
SW480
Panc1
PL45
2.6%
76.8%
58.8%
1.5%
17.6%
7.0%
18.8%
13.2%
40.4%
35.5%
2.1%
2.8%
2.1%
8.5%
IFNg
IFN-g
计数
IFN-α FITC-A
IFN-g FITC-A

图50

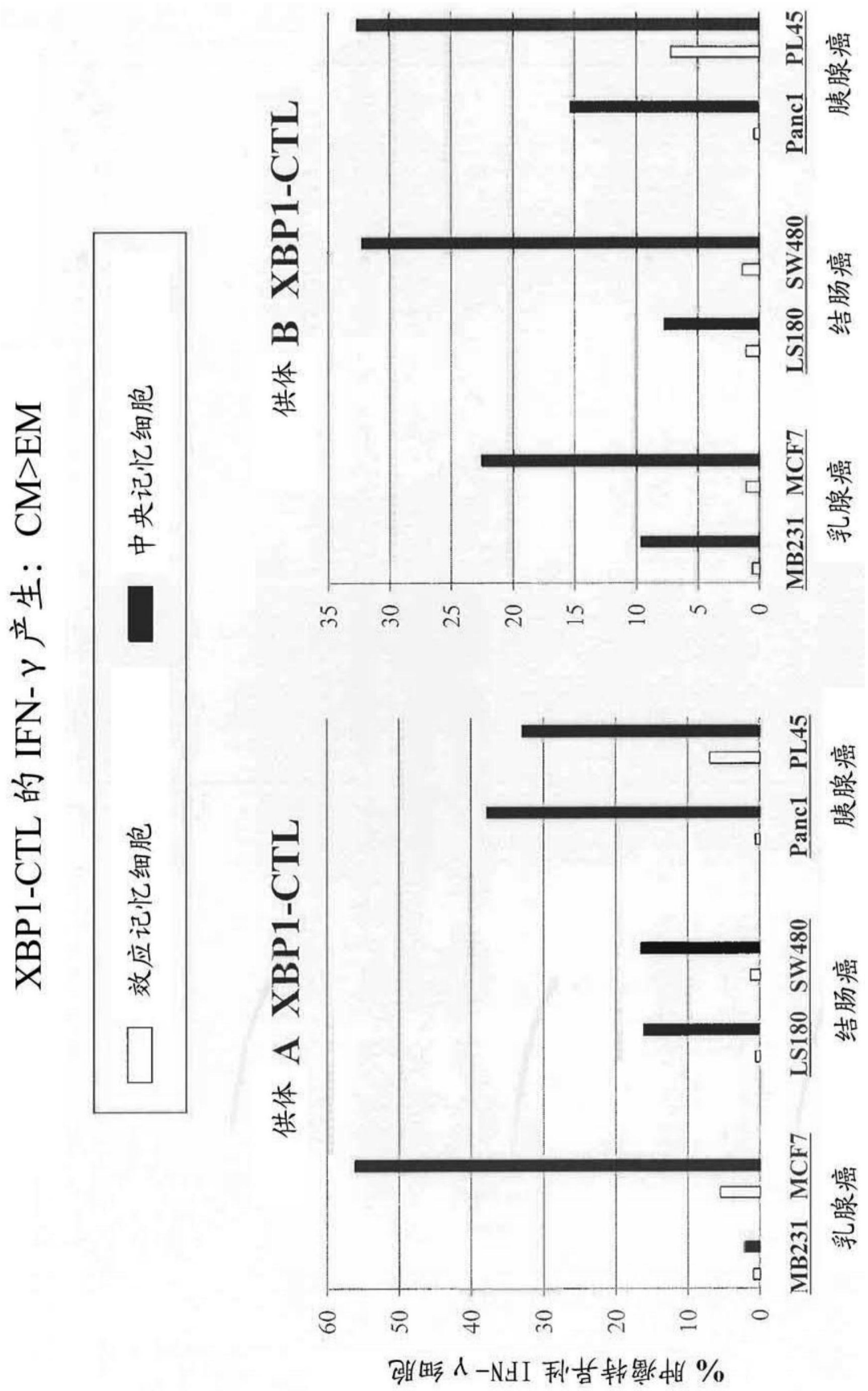

XBP1-CTL 的 IFN-γ 产生： CM>EM
效应记忆细胞
中央记忆细胞
供体 A XBP1-CTL
供体 B XBP1-CTL
% 肿瘤特异性 IFN-γ 细胞
0
10
20
30
40
50
60
0
5
10
15
20
25
30
35
MB231 MCF7 LS180 SW480 Panc1 PL45
乳腺癌 结肠癌 胰腺癌

图51

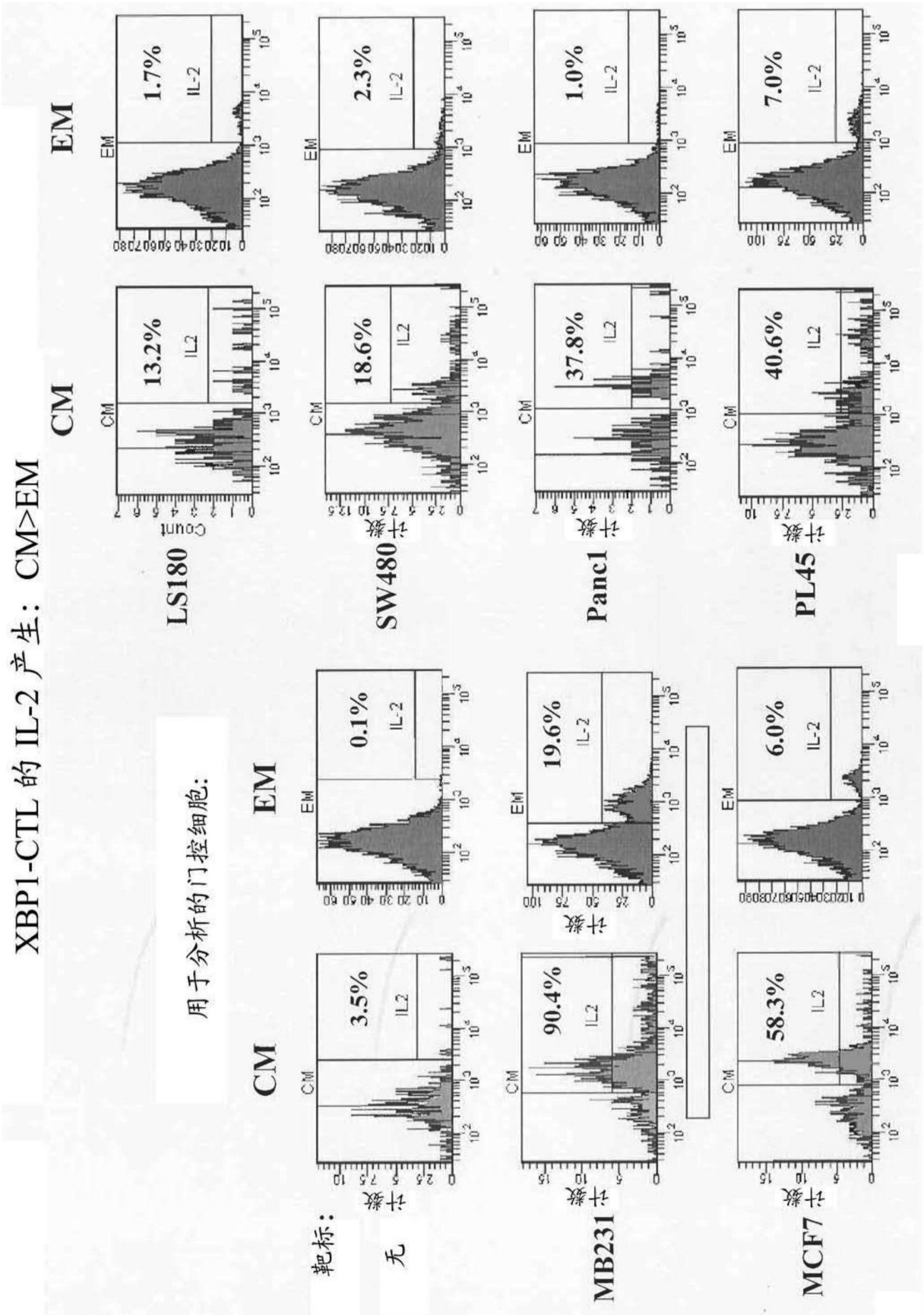

XBP1-CTL 的 IL-2 产生：CM>EM
用于分析的门控细胞：
CM
EM
靶标：
无
MB231
MCF7
LS180
SW480
Panc1
PL45
3.5%
90.4%
58.3%
0.1%
19.6%
6.0%
13.2%
18.6%
37.8%
40.6%
1.7%
2.3%
1.0%
7.0%
IL-2
计数
Count

图52

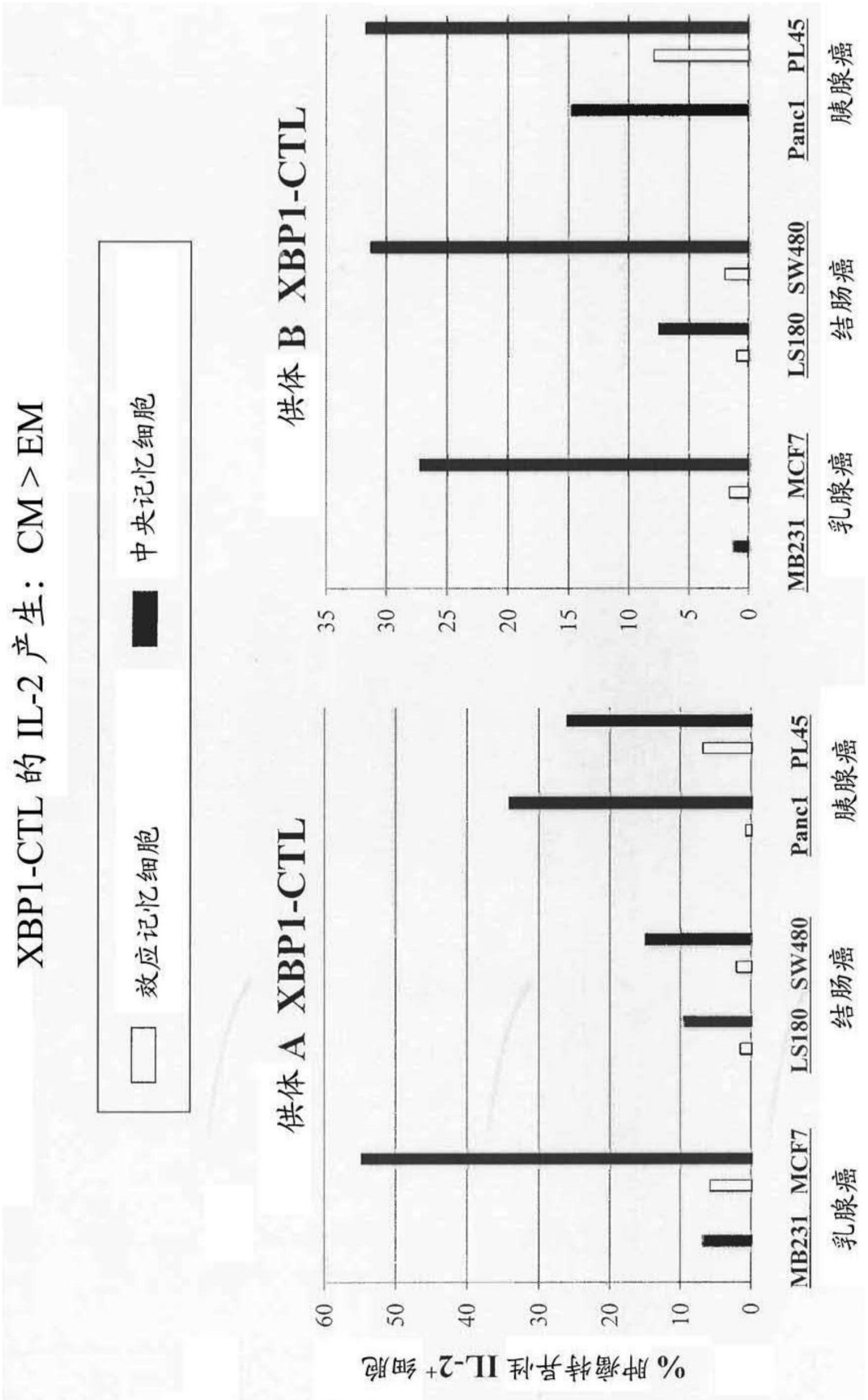

XBP1-CTL 的 IL-2 产生：CM > EM
效应记忆细胞
中央记忆细胞
供体 A XBP1-CTL
供体 B XBP1-CTL
% 肿瘤特异性 IL-2+ 细胞
0
10
20
30
40
50
60
0
5
10
15
20
25
30
35
MB231 MCF7 乳腺癌
LS180 SW480 结肠癌
Panc1 PL45 胰腺癌

图53

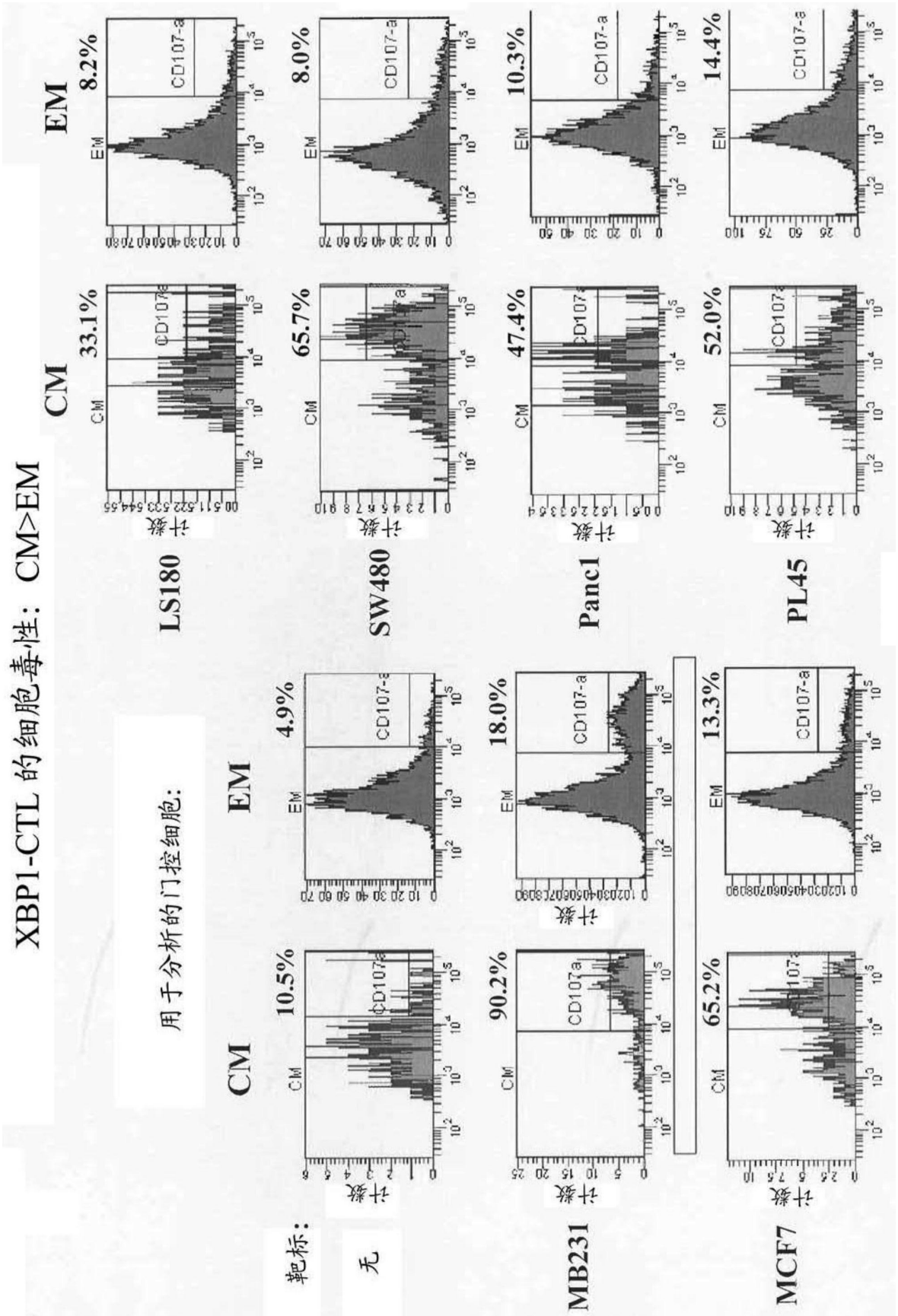

XBP1-CTL 的细胞毒性：CM>EM
用于分析的门控细胞：
靶标：
无
CM
EM
LS180
SW480
Panc1
PL45
MB231
MCF7
33.1%
8.2%
65.7%
8.0%
47.4%
10.3%
52.0%
14.4%
10.5%
4.9%
90.2%
18.0%
65.2%
13.3%
CD107-a
计数

图54

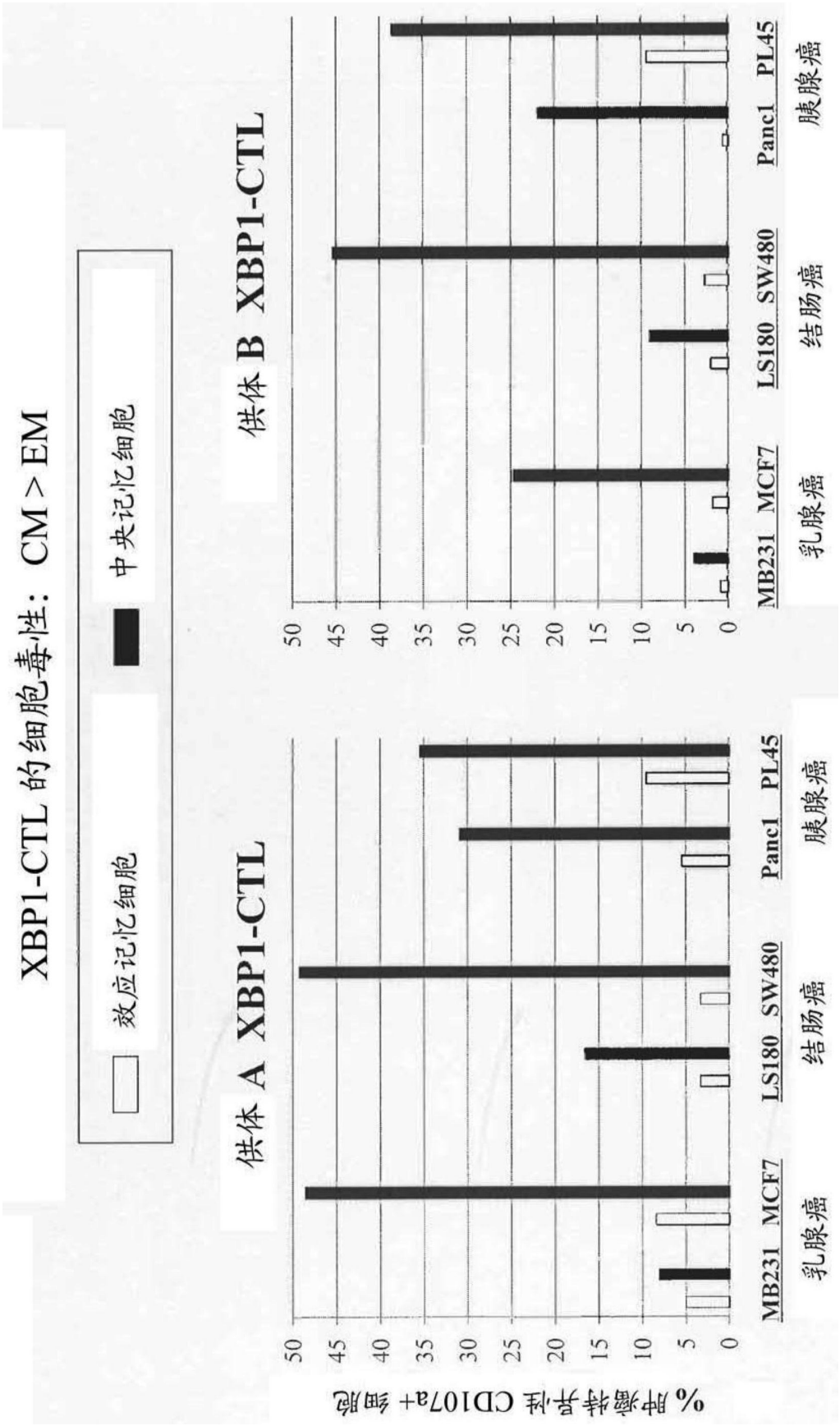

XBP1-CTL 的细胞毒性：CM > EM
效应记忆细胞
中央记忆细胞
供体 A XBP1-CTL
供体 B XBP1-CTL
% 肿瘤特异性 CD107a+ 细胞
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
MB231 MCF7 乳腺癌
LS180 SW480 结肠癌
Panc1 PL45 胰腺癌

图55

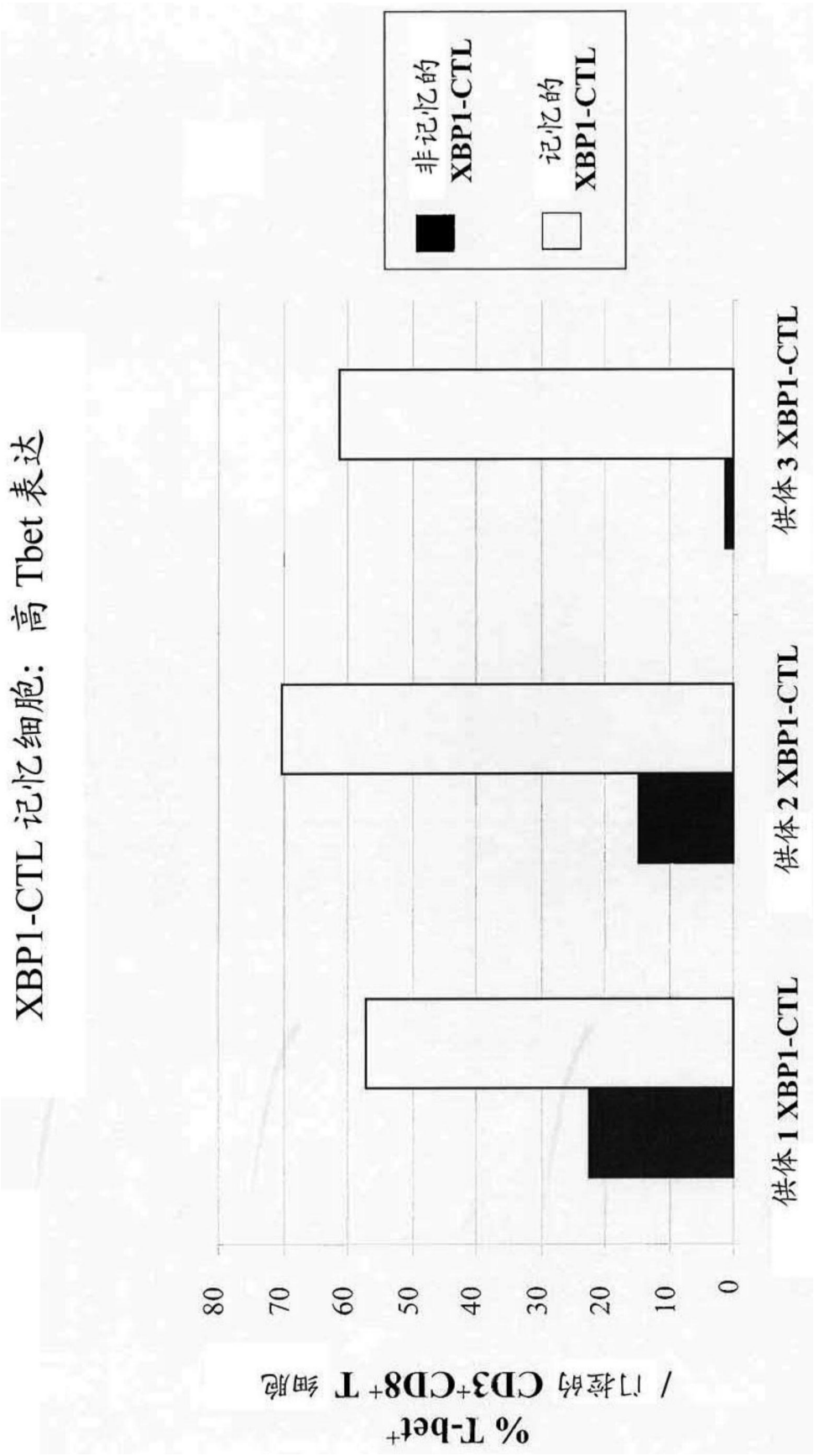

XBP1-CTL 记忆细胞：高 Tbet 表达
% T-bet+ / 门控的 CD3+CD8+ T 细胞
0
10
20
30
40
50
60
70
80
非记忆的 XBP1-CTL
记忆的 XBP1-CTL
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图56

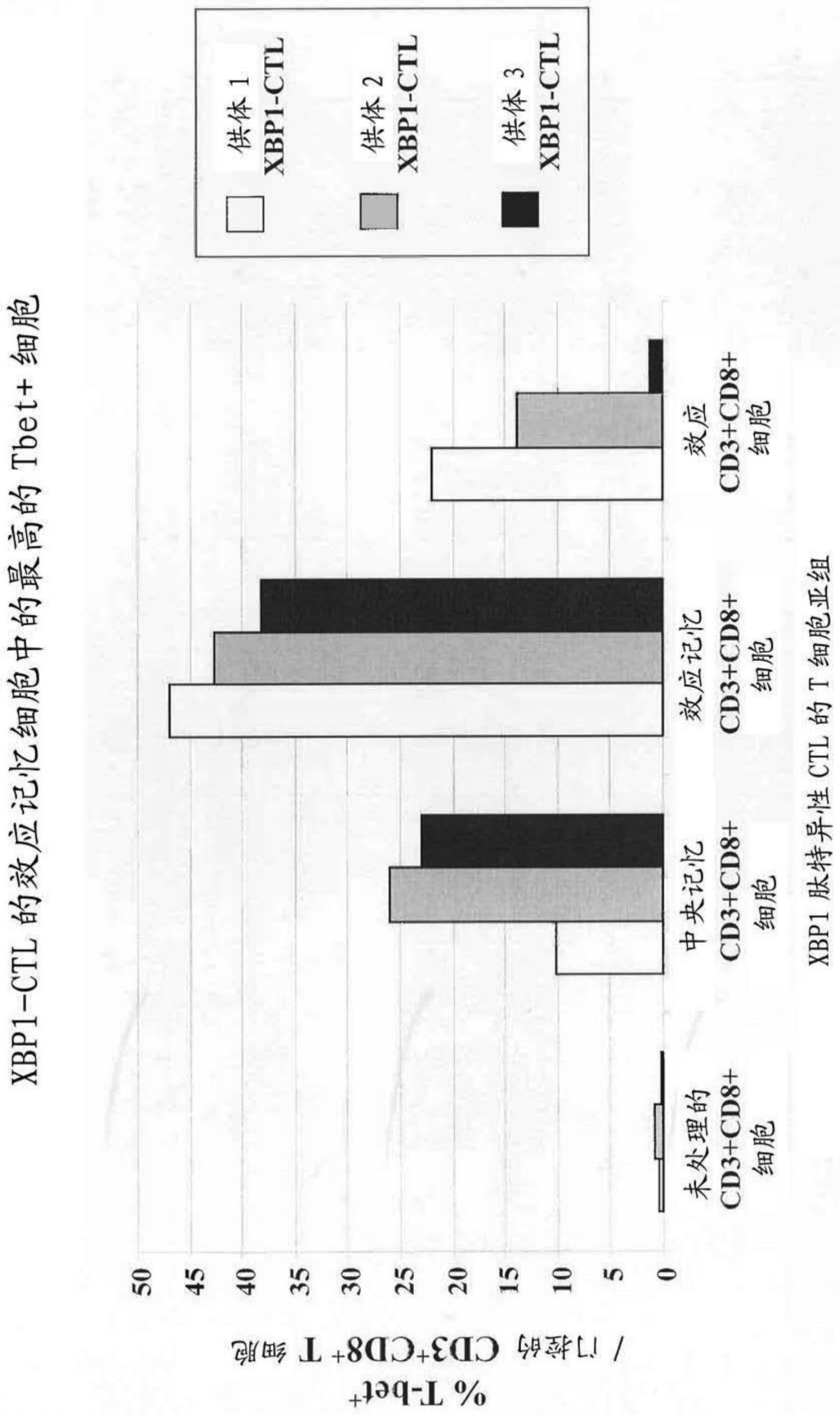

XBP1-CTL 的效应记忆细胞中的最高的 Tbet+ 细胞
% T-bet+ / 门控的 CD3+CD8+ T 细胞
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL
未处理的 CD3+CD8+ 细胞
中央记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应 CD3+CD8+ 细胞
XBP1 肽特异性 CTL 的 T 细胞亚组

图57

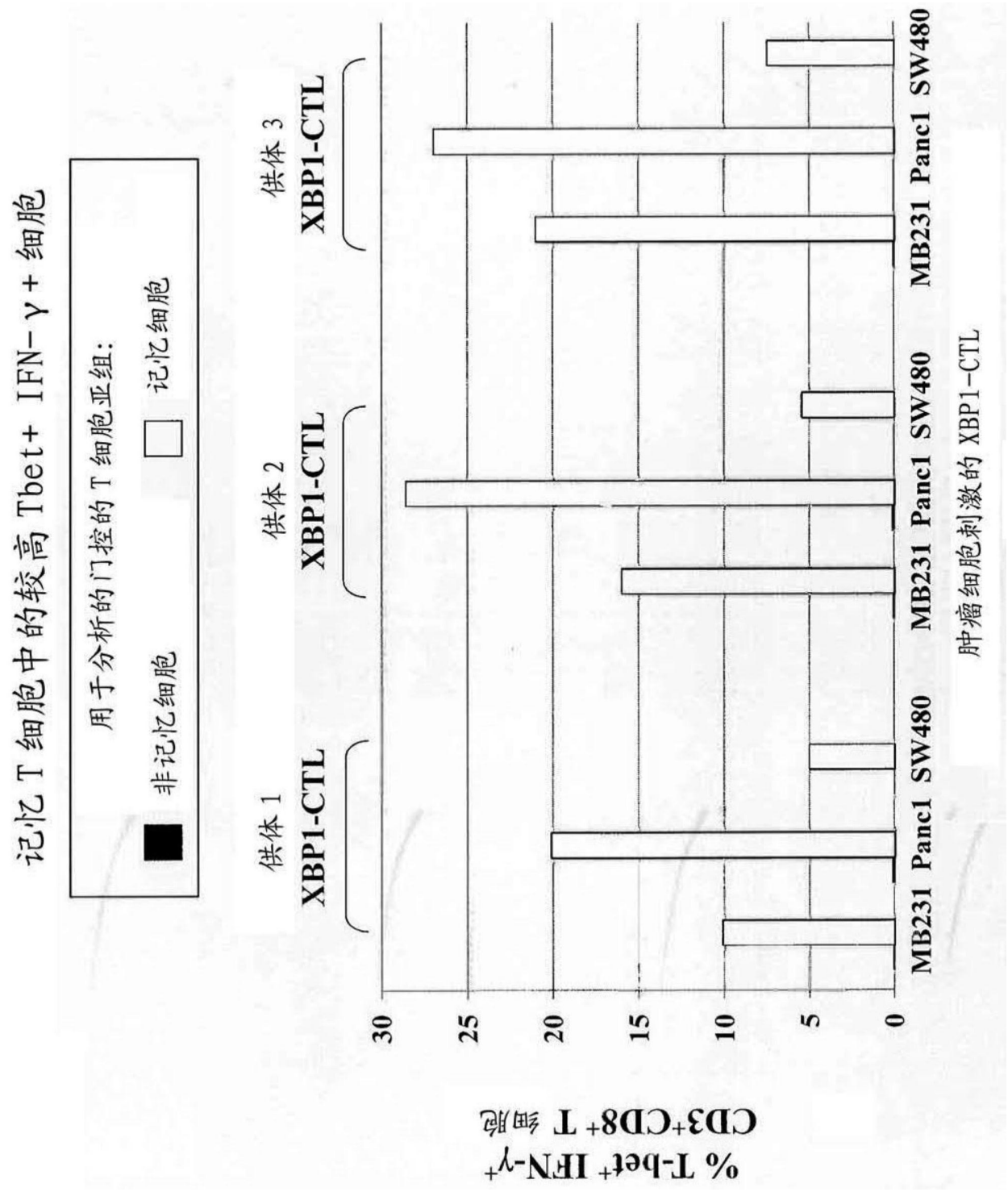

记忆 T 细胞中的较高 Tbet+ IFN-γ+ 细胞
用于分析的门控的 T 细胞亚组:
非记忆细胞
记忆细胞
% T-bet+ IFN-γ+
CD3+CD8+ T 细胞
30
25
20
15
10
5
0
供体 1
供体 2
供体 3
XBP1-CTL
XBP1-CTL
XBP1-CTL
MB231 Panc1 SW480
MB231 Panc1 SW480
MB231 Panc1 SW480
肿瘤细胞刺激的 XBP1-CTL

图58

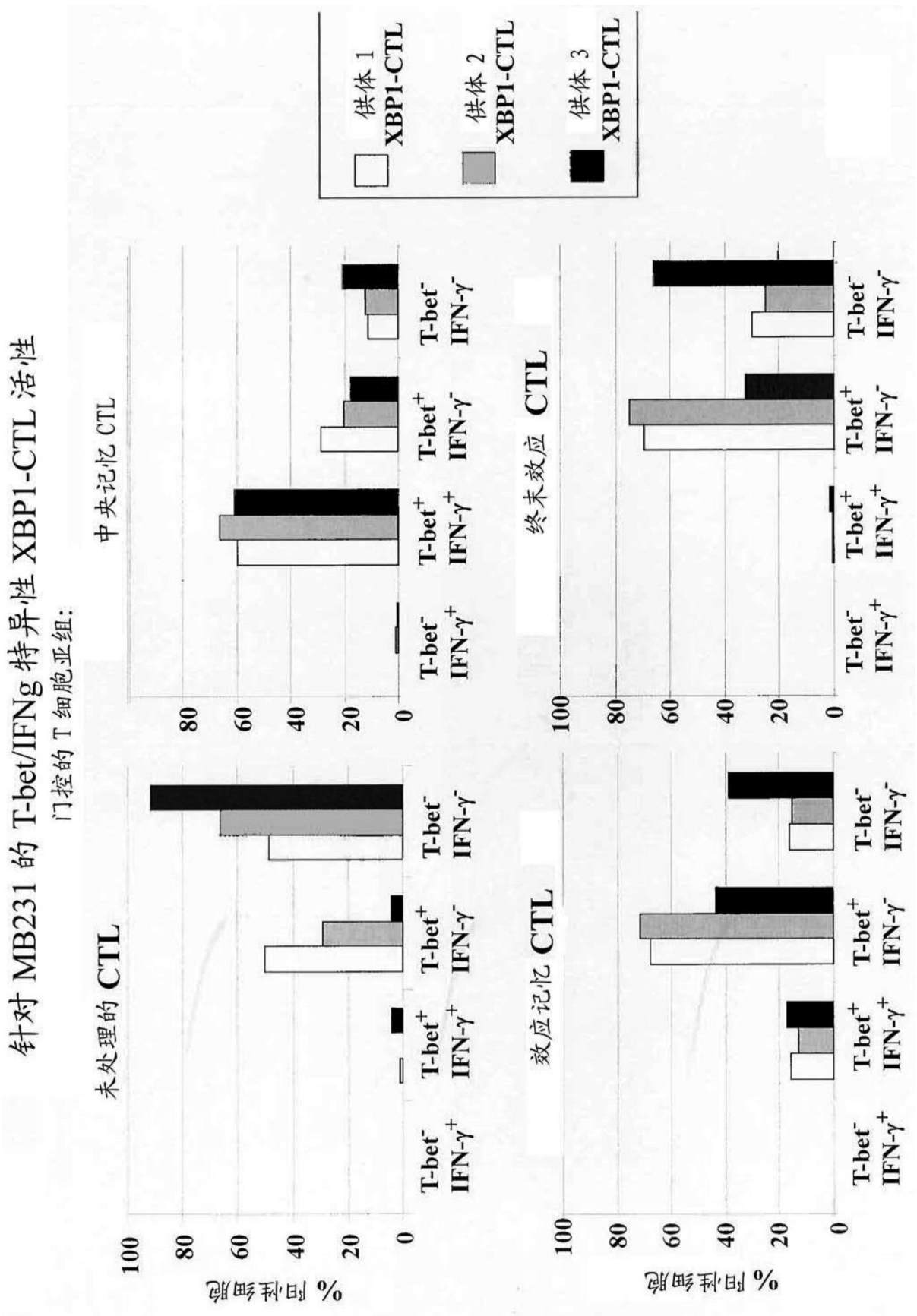

针对 MB231 的 T-bet/IFNg 特异性 XBP1-CTL 活性
门控的 T 细胞亚组:
未处理的 CTL
中央记忆 CTL
效应记忆 CTL
终末效应 CTL
% 阳性细胞
0
20
40
60
80
100
T-bet- IFN-γ+
T-bet+ IFN-γ+
T-bet+ IFN-γ-
T-bet- IFN-γ-
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图59

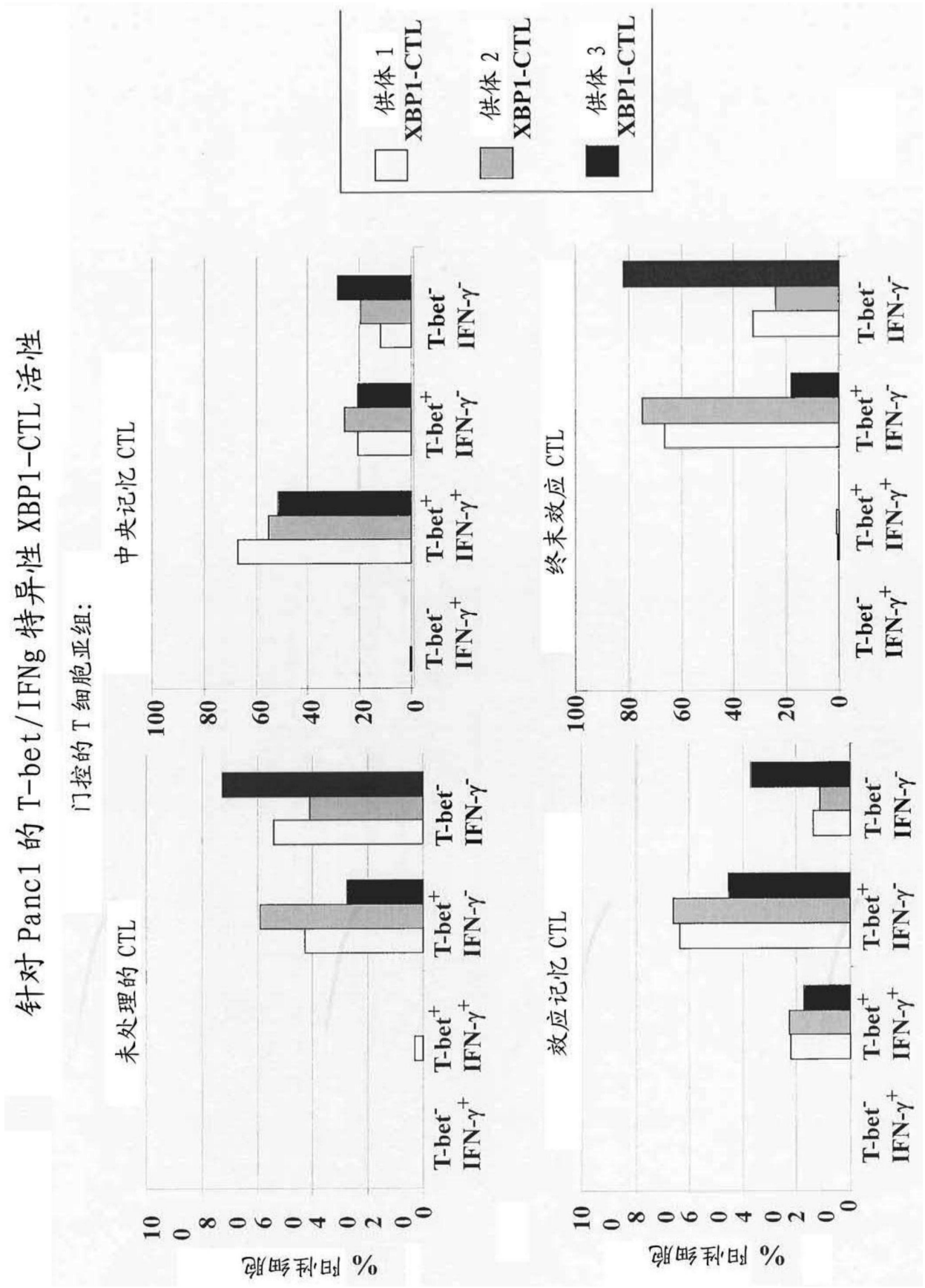

针对 Panc1 的 T-bet/IFNg 特异性 XBP1-CTL 活性
门控的 T 细胞亚组:
未处理的 CTL
中央记忆 CTL
效应记忆 CTL
终末效应 CTL
% 阳性细胞
T-bet⁻ IFN-γ⁺
T-bet⁺ IFN-γ⁺
T-bet⁺ IFN-γ⁻
T-bet⁻ IFN-γ⁻
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图60

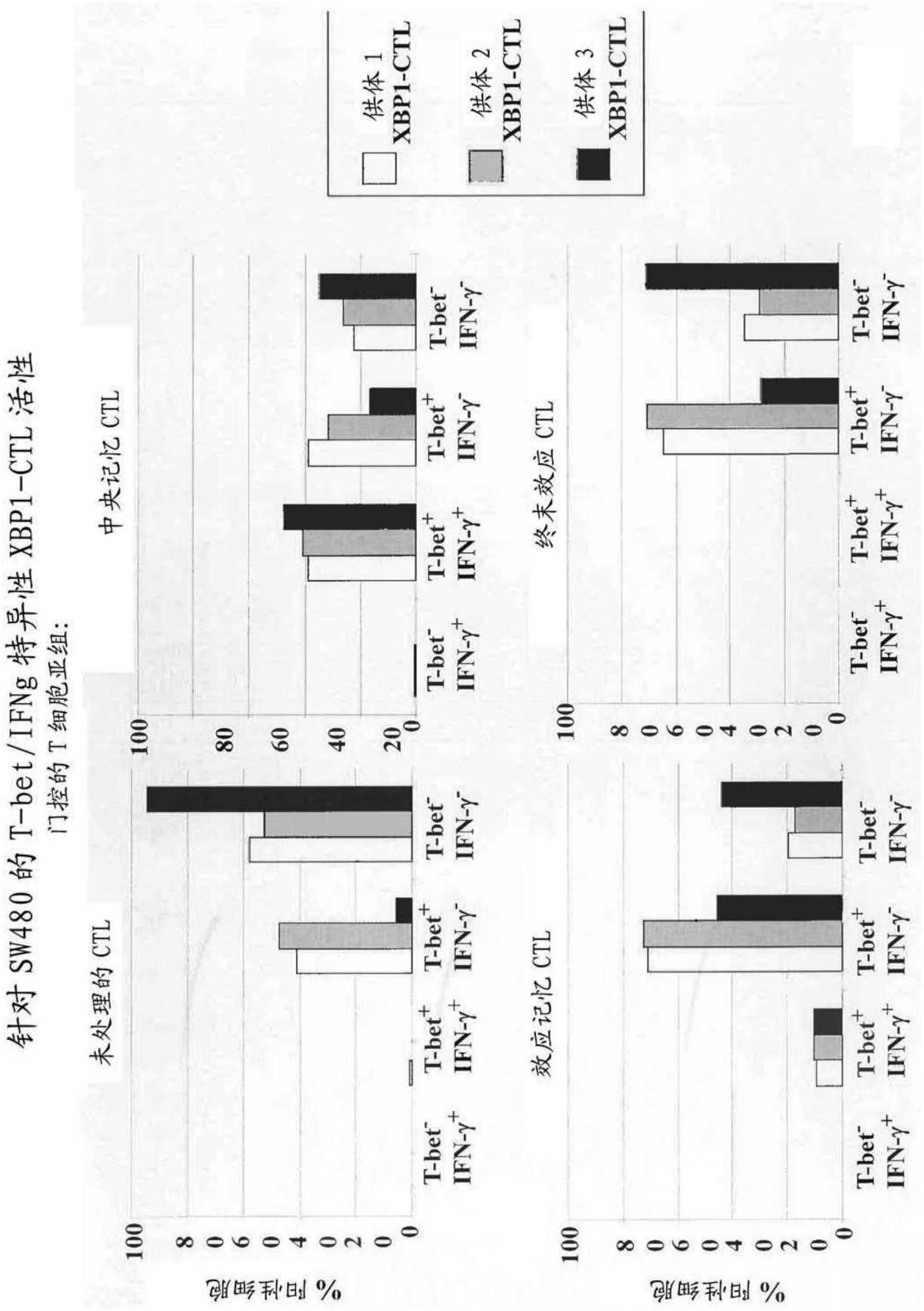

针对 SW480 的 T-bet/IFNg 特异性 XBP1-CTL 活性
门控的 T 细胞亚组:
未处理的 CTL
中央记忆 CTL
效应记忆 CTL
终末效应 CTL
% 阳性细胞
T-bet- IFN-γ+
T-bet+ IFN-γ+
T-bet+ IFN-γ-
T-bet- IFN-γ-
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图61

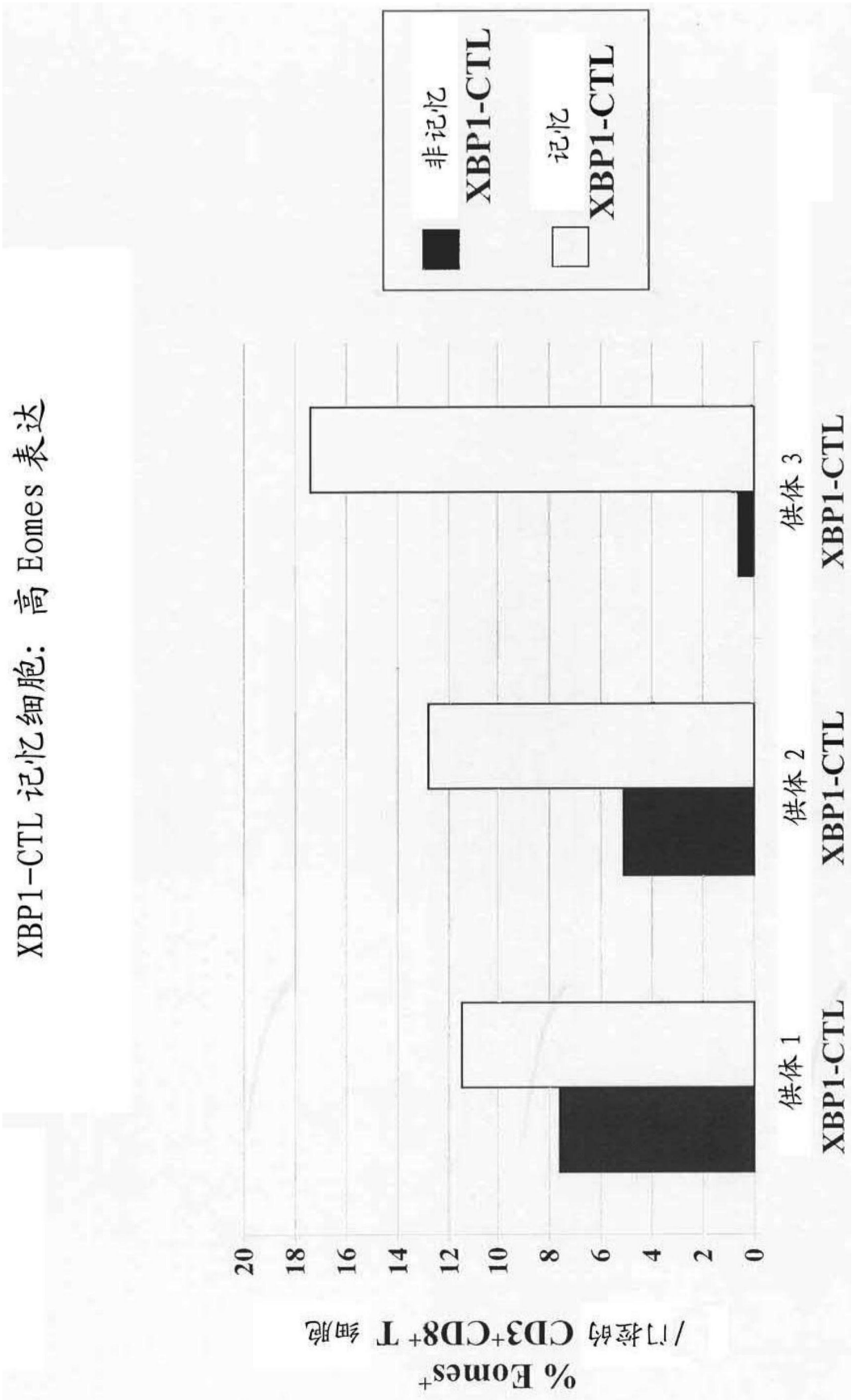

XBP1-CTL 记忆细胞：高 Eomes 表达
% Eomes+ /门控的 CD3+CD8+ T 细胞
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
非记忆 XBP1-CTL
记忆 XBP1-CTL
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图62

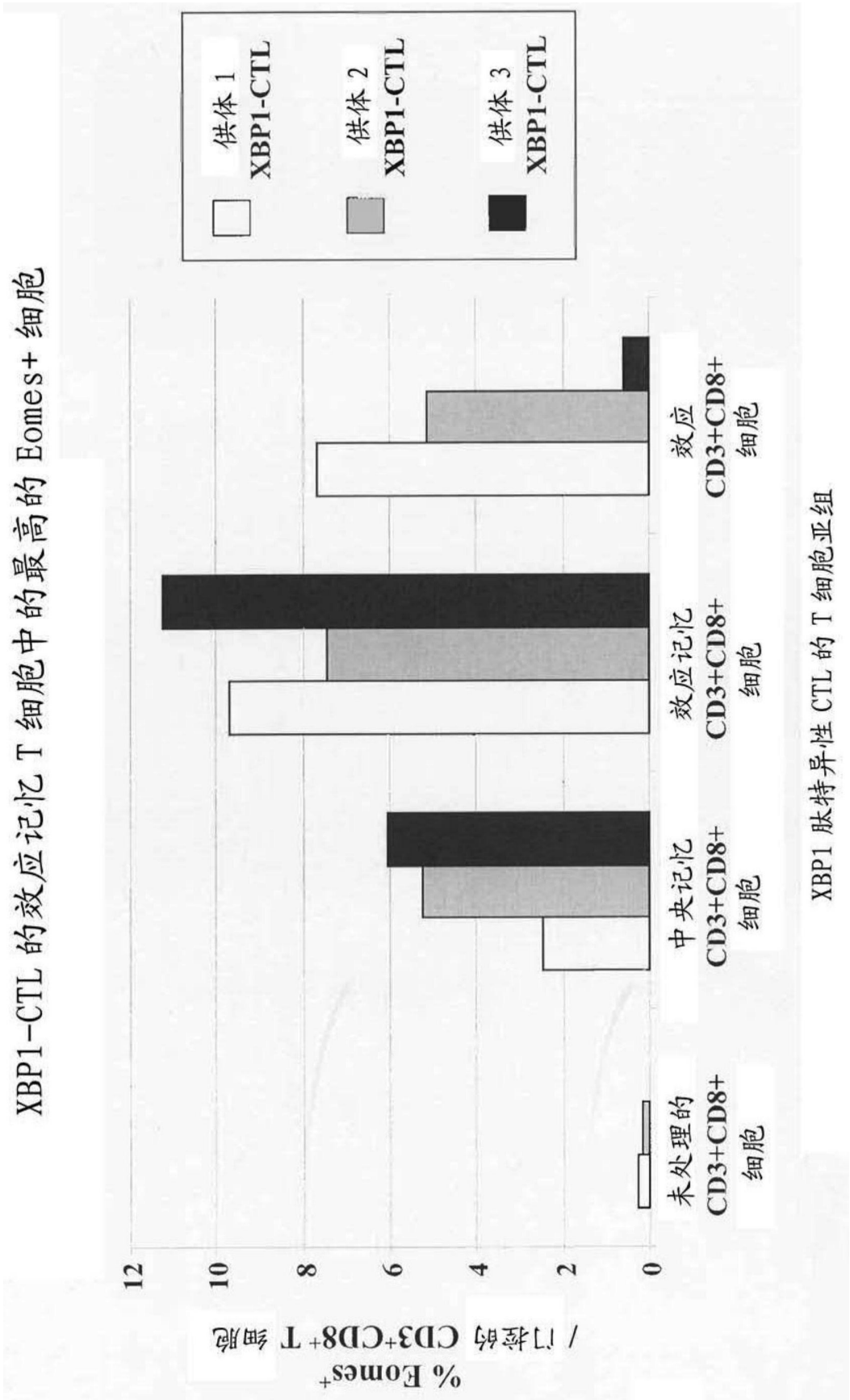

XBP1-CTL 的效应记忆 T 细胞中的最高的 Eomes+ 细胞
% Eomes+ 门控的 CD3+CD8+ T 细胞
0
2
4
6
8
10
12
未处理的 CD3+CD8+ 细胞
中央记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应 CD3+CD8+ 细胞
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL
XBP1 肽特异性 CTL 的 T 细胞亚组

图63

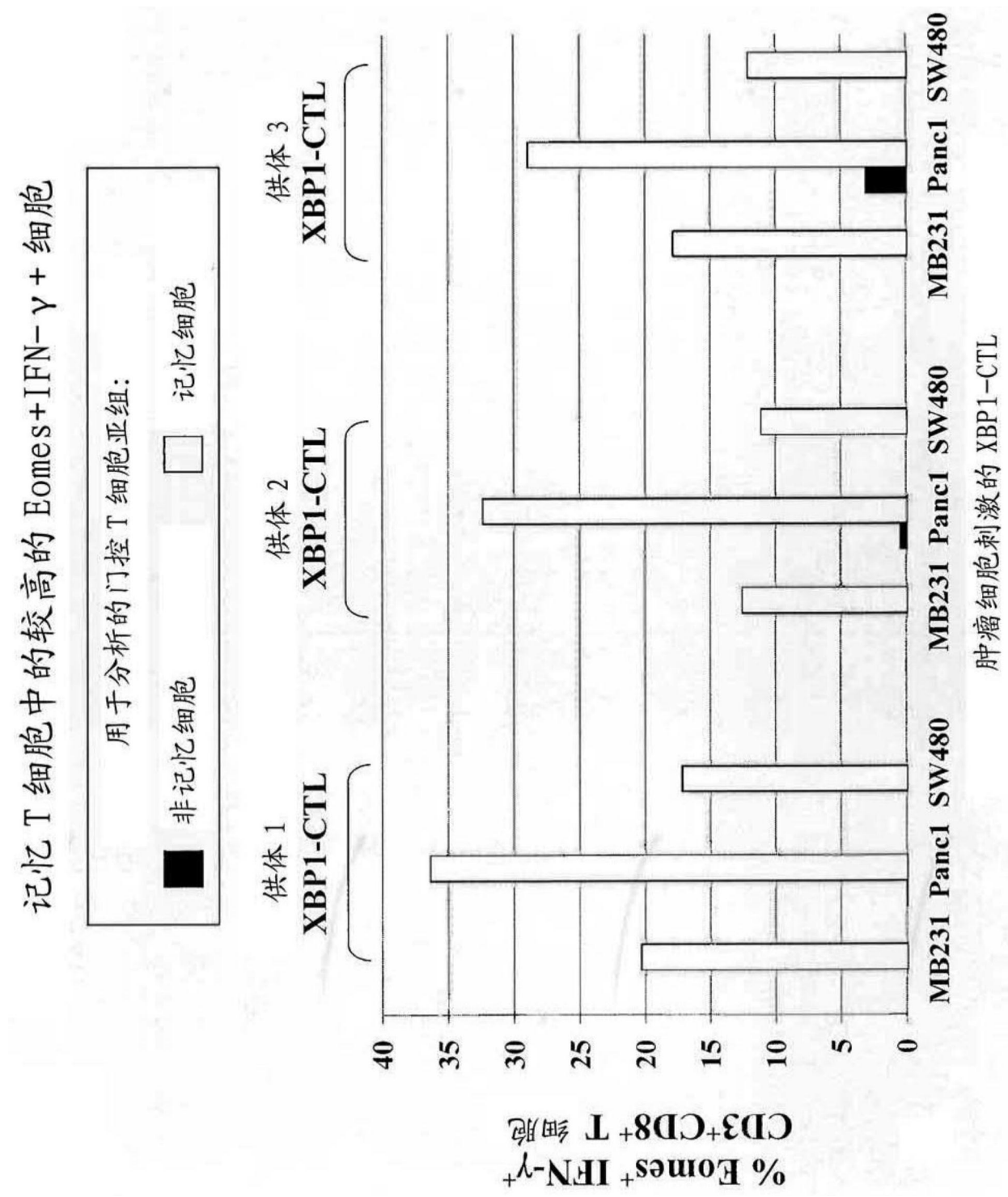

记忆 T 细胞中的较高的 Eomes+IFN-γ+ 细胞
用于分析的门控 T 细胞亚组:
非记忆细胞
记忆细胞
供体 1
XBP1-CTL
供体 2
XBP1-CTL
供体 3
XBP1-CTL
MB231 Panc1 SW480
MB231 Panc1 SW480
MB231 Panc1 SW480
肿瘤细胞刺激的 XBP1-CTL
% Eomes+ IFN-γ+
CD3+CD8+ T 细胞
40
35
30
25
20
15
10
5
0

图64

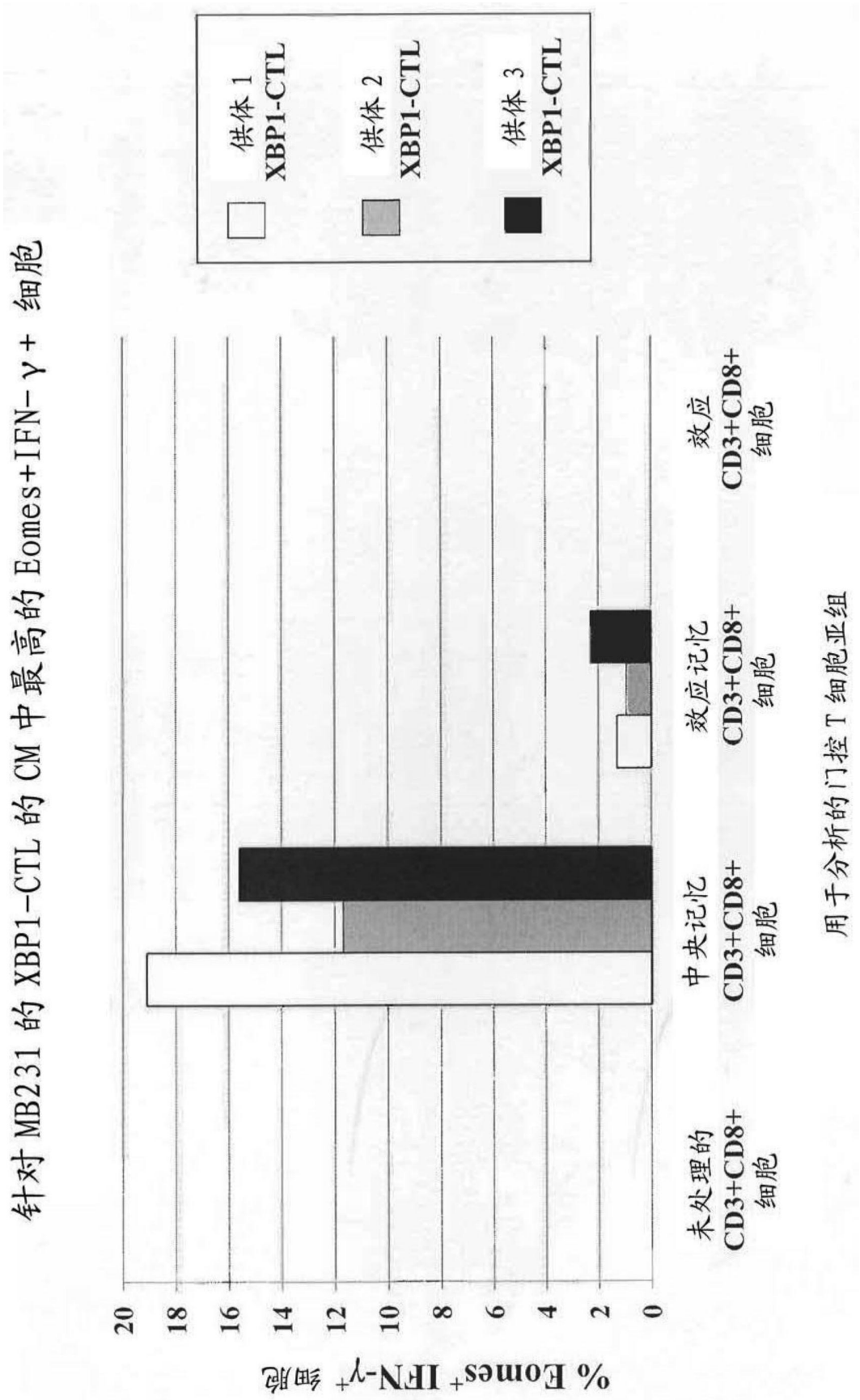

针对 MB231 的 XBP1-CTL 的 CM 中最高的 Eomes+IFN-γ+ 细胞
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL
% Eomes+ IFN-γ+ 细胞
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
未处理的 CD3+CD8+ 细胞
中央记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应 CD3+CD8+ 细胞
用于分析的门控 T 细胞亚组

图65

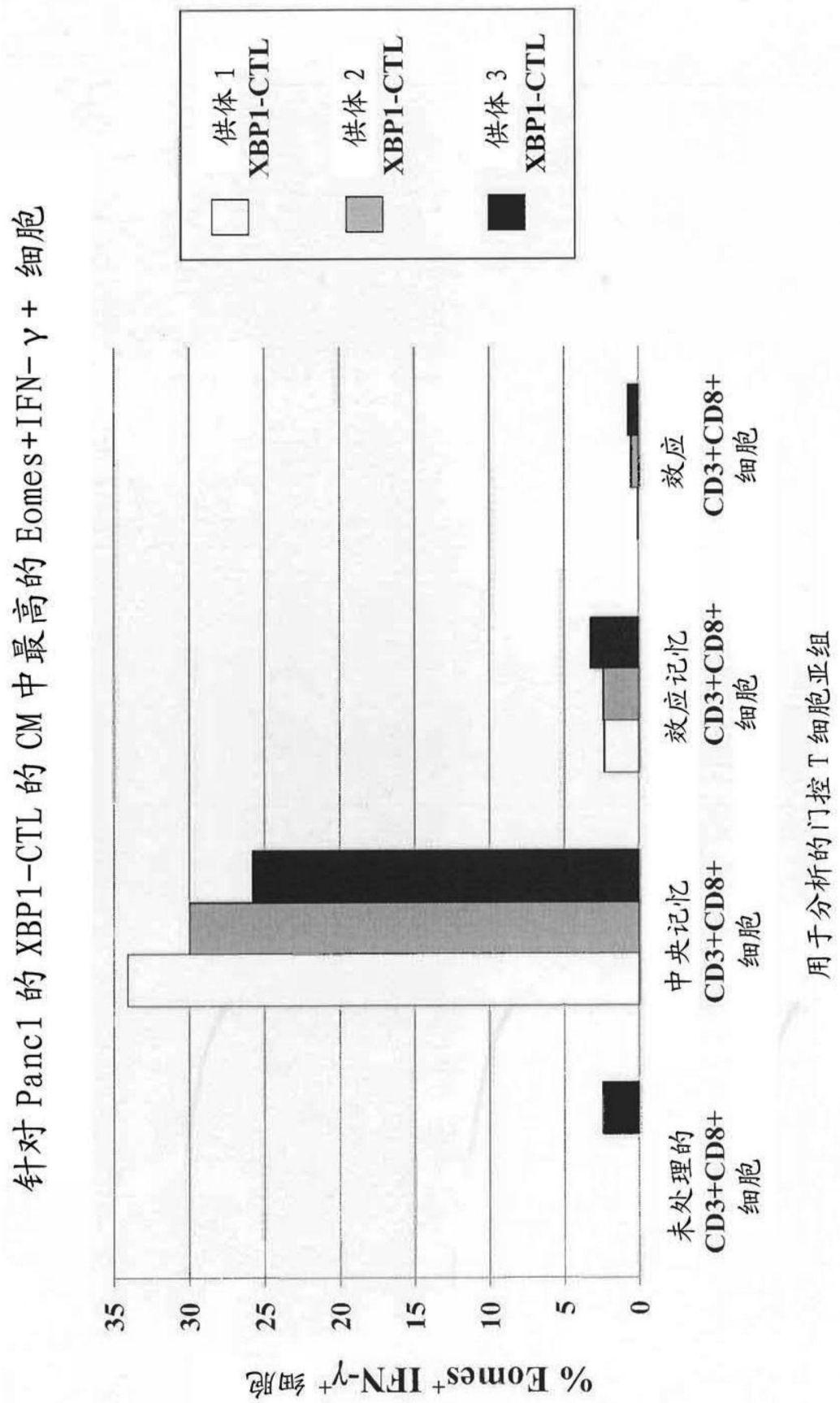

针对 Panc1 的 XBP1-CTL 的 CM 中最高的 Eomes+IFN-γ+ 细胞
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL
% Eomes+ IFN-γ+ 细胞
35
30
25
20
15
10
5
0
未处理的 CD3+CD8+ 细胞
中央记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应 CD3+CD8+ 细胞
用于分析的门控 T 细胞亚组

图66

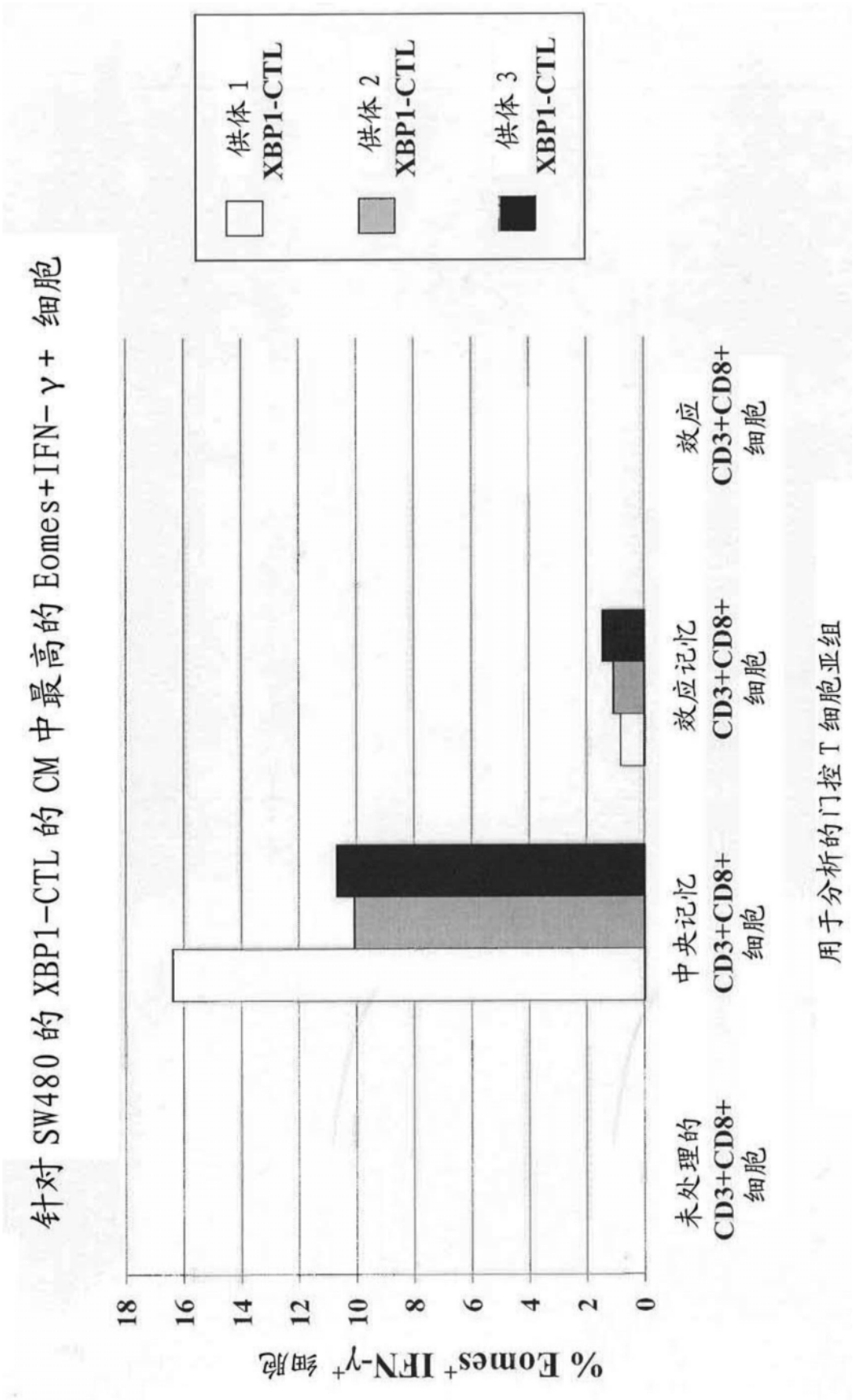

针对 SW480 的 XBP1-CTL 的 CM 中最高的 Eomes+IFN-γ+ 细胞
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL
% Eomes+ IFN-γ+ 细胞
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
未处理的 CD3+CD8+ 细胞
中央记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应 CD3+CD8+ 细胞
用于分析的门控 T 细胞亚组

图67

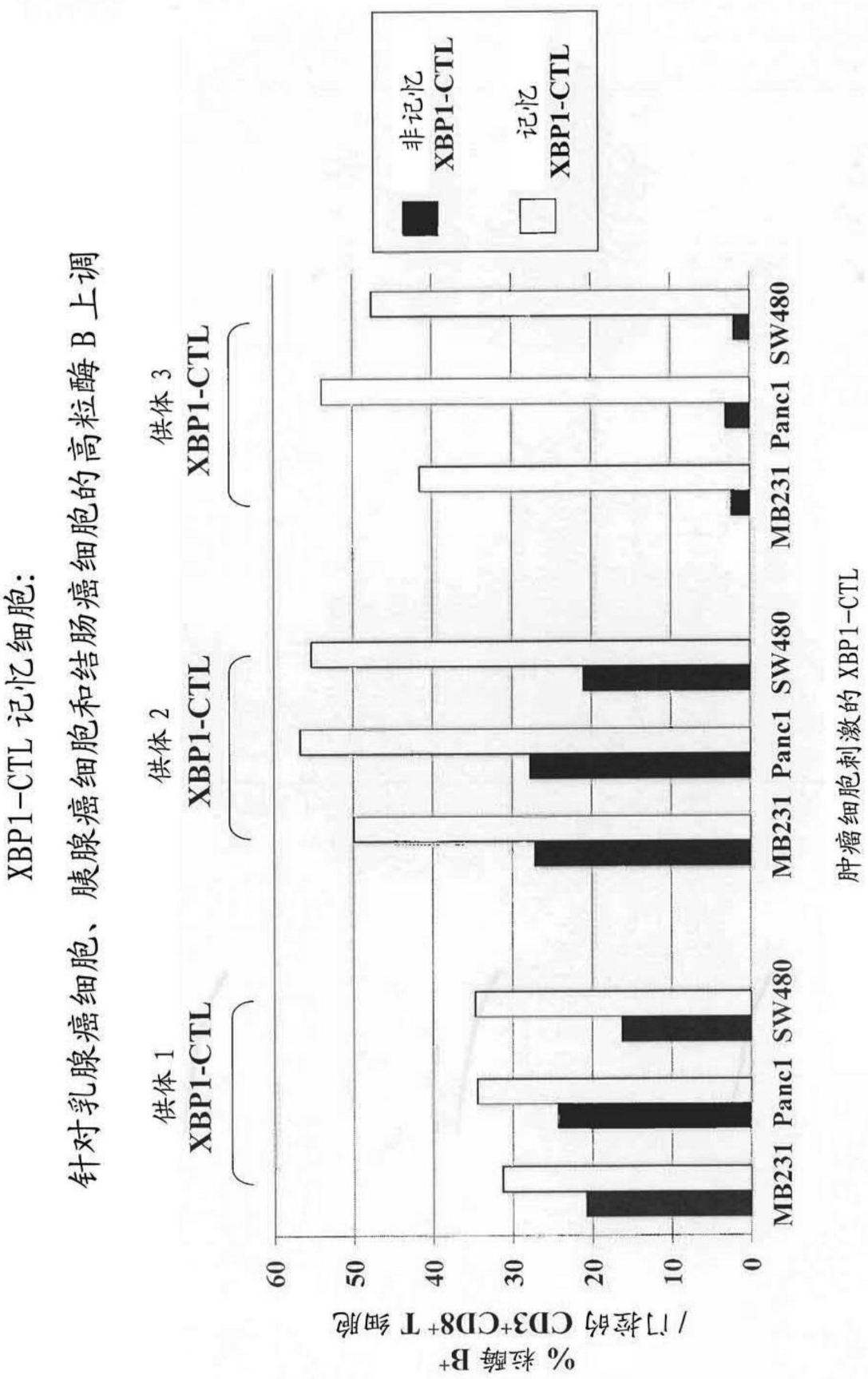

XBP1-CTL 记忆细胞:
针对乳腺癌细胞、胰腺癌细胞和结肠癌细胞的高粒酶 B 上调
供体 1
XBP1-CTL
供体 2
XBP1-CTL
供体 3
XBP1-CTL
非记忆 XBP1-CTL
记忆 XBP1-CTL
% 粒酶 B+ / 门控的 CD3+CD8+ T 细胞
60
50
40
30
20
10
0
MB231 Panc1 SW480 MB231 Panc1 SW480 MB231 Panc1 SW480
肿瘤细胞刺激的 XBP1-CTL

图68

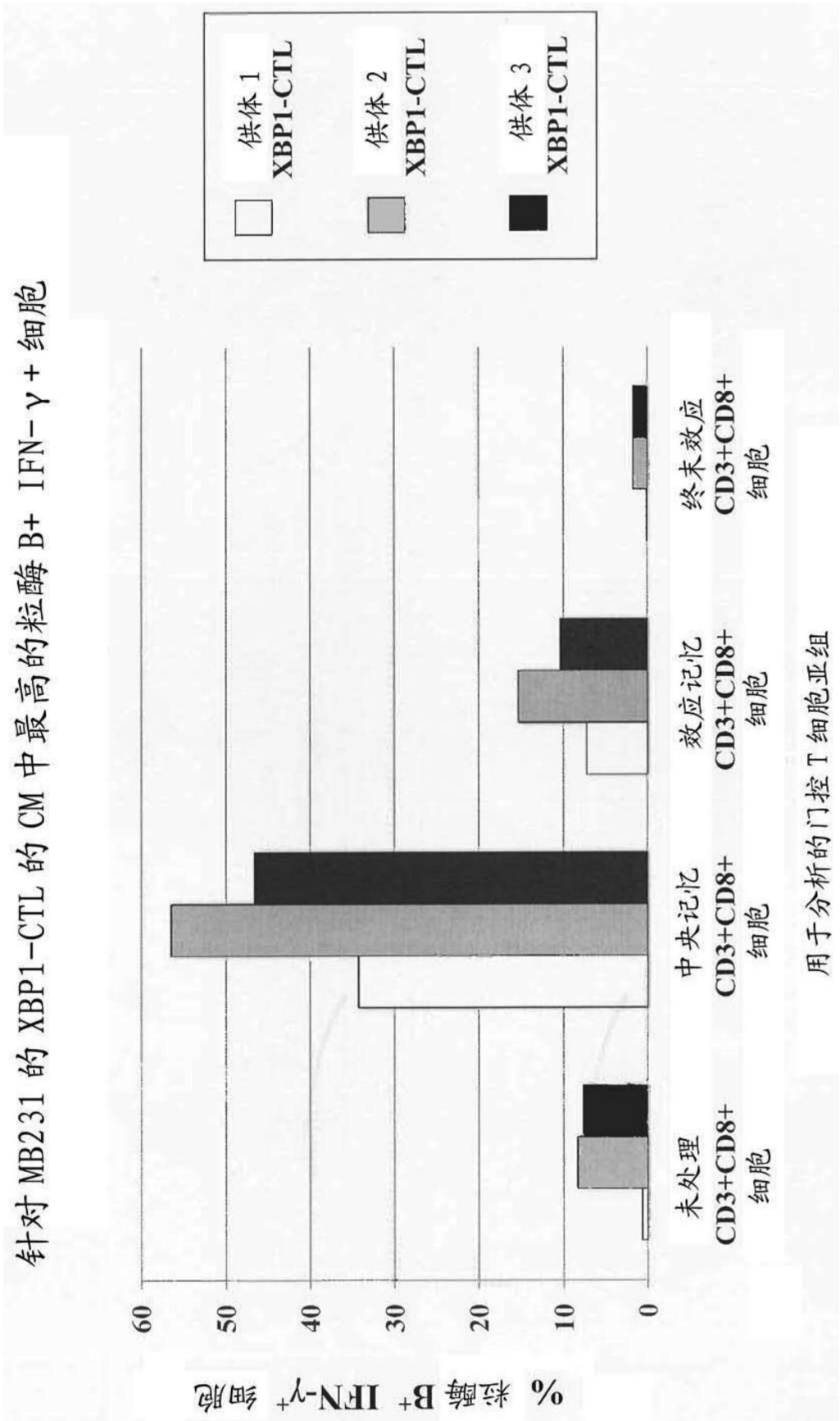

针对 MB231 的 XBP1-CTL 的 CM 中最高的粒酶 B+ IFN-γ+ 细胞
% 粒酶 B+ IFN-γ+ 细胞
60
50
40
30
20
10
0
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL
未处理 CD3+CD8+ 细胞
中央记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应记忆 CD3+CD8+ 细胞
终末效应 CD3+CD8+ 细胞
用于分析的门控 T 细胞亚组

图69

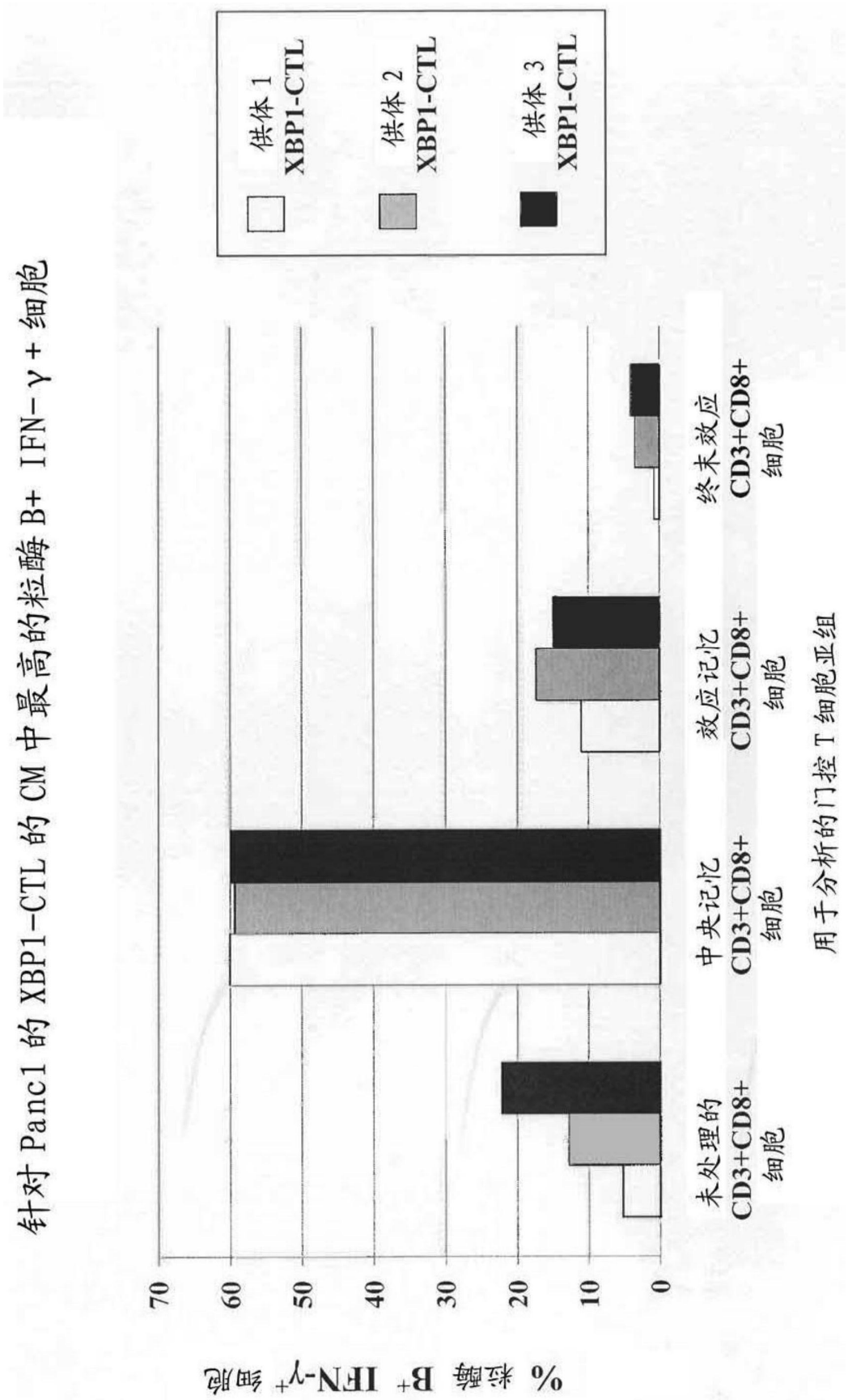

针对 Panc1 的 XBP1-CTL 的 CM 中最高的粒酶 B+ IFN-γ+ 细胞
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL
% 粒酶 B+ IFN-γ+ 细胞
0
10
20
30
40
50
60
70
未处理的 CD3+CD8+ 细胞
中央记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应记忆 CD3+CD8+ 细胞
终末效应 CD3+CD8+ 细胞
用于分析的门控 T 细胞亚组

图70

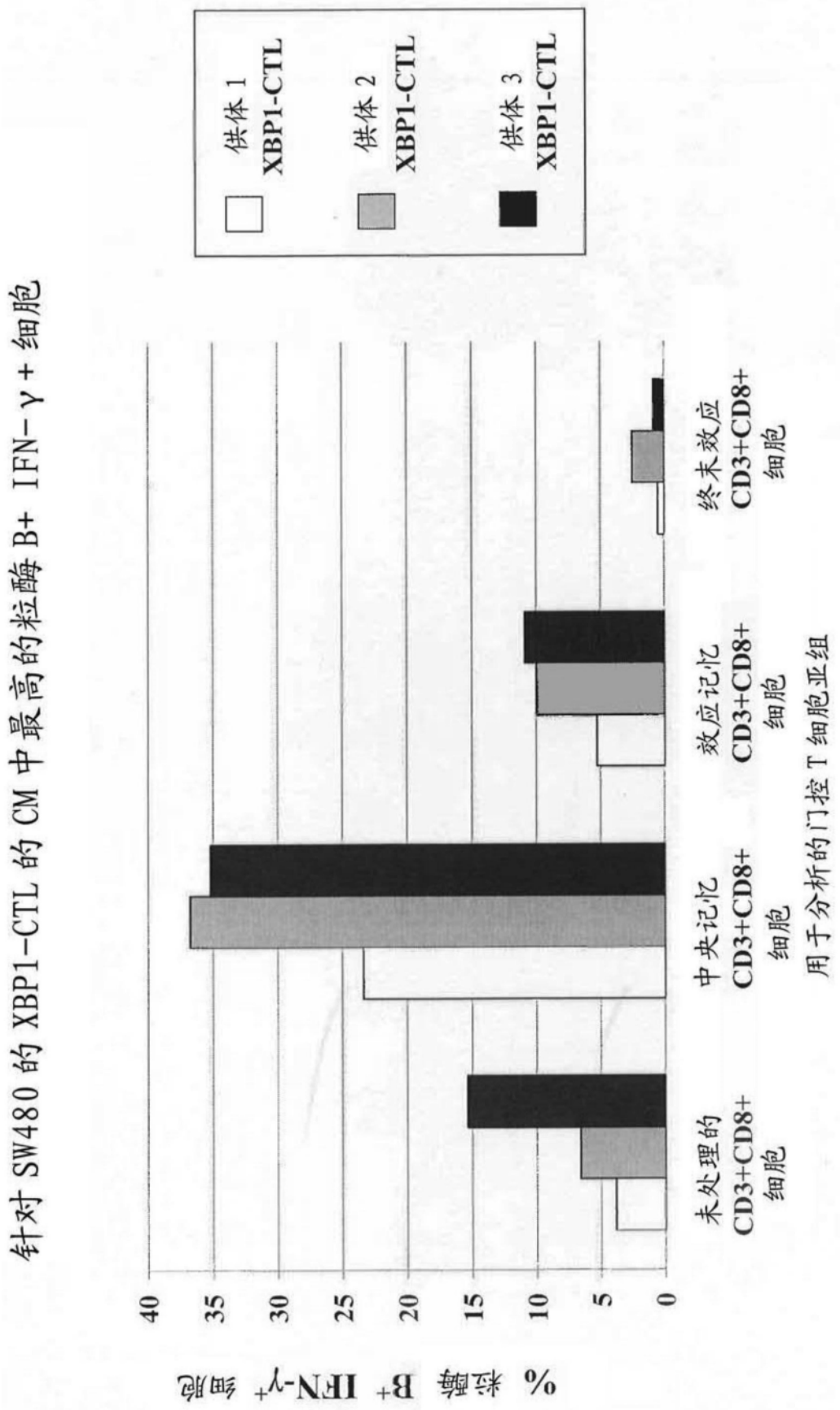

针对 SW480 的 XBP1-CTL 的 CM 中最高的粒酶 B+ IFN-γ+ 细胞
% 粒酶 B+ IFN-γ+ 细胞
40
35
30
25
20
15
10
5
0
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL
未处理的 CD3+CD8+ 细胞
中央记忆 CD3+CD8+ 细胞
效应记忆 CD3+CD8+ 细胞
终末效应 CD3+CD8+ 细胞
用于分析的门控 T 细胞亚组

图71

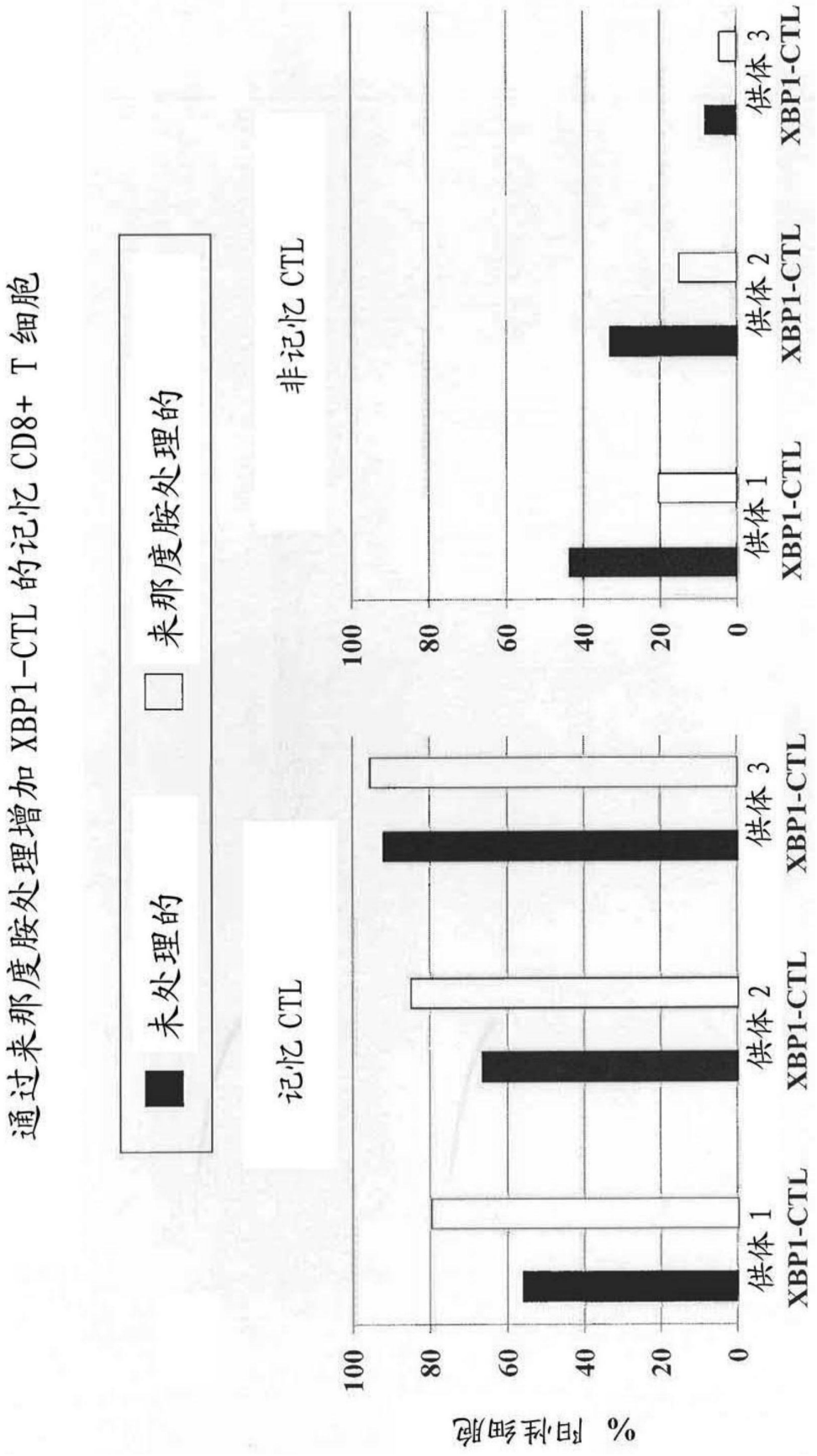

通过来那度胺处理增加 XBP1-CTL 的记忆 CD8+ T 细胞
未处理的
来那度胺处理的
记忆 CTL
非记忆 CTL
% 阳性细胞
100
80
60
40
20
0
供体 1
供体 2
供体 3
XBP1-CTL

图72

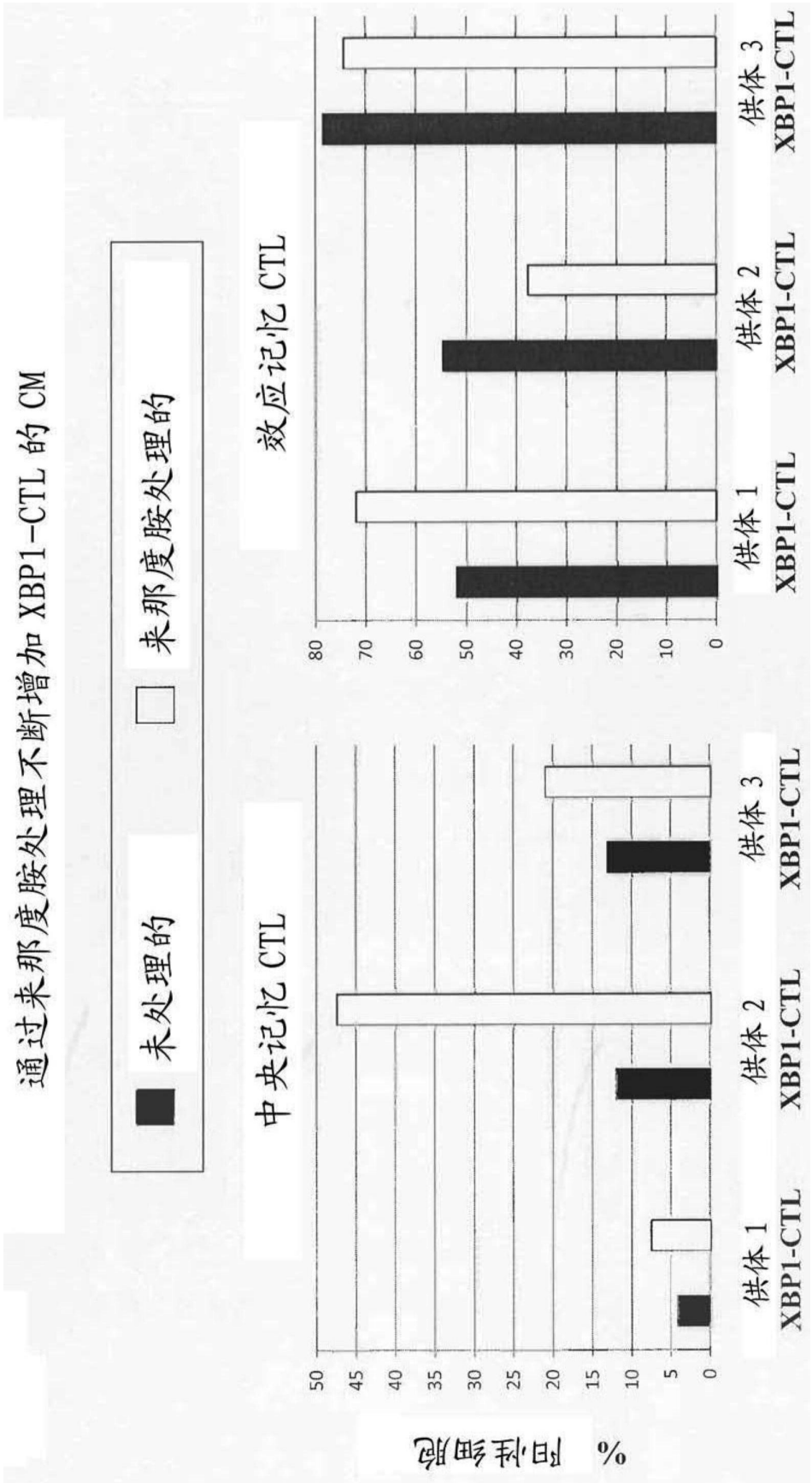

通过来那度胺处理不断增加 XBP1-CTL 的 CM
未处理的
来那度胺处理的
中央记忆 CTL
效应记忆 CTL
% 阳性细胞
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
0
10
20
30
40
50
60
70
80
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图73

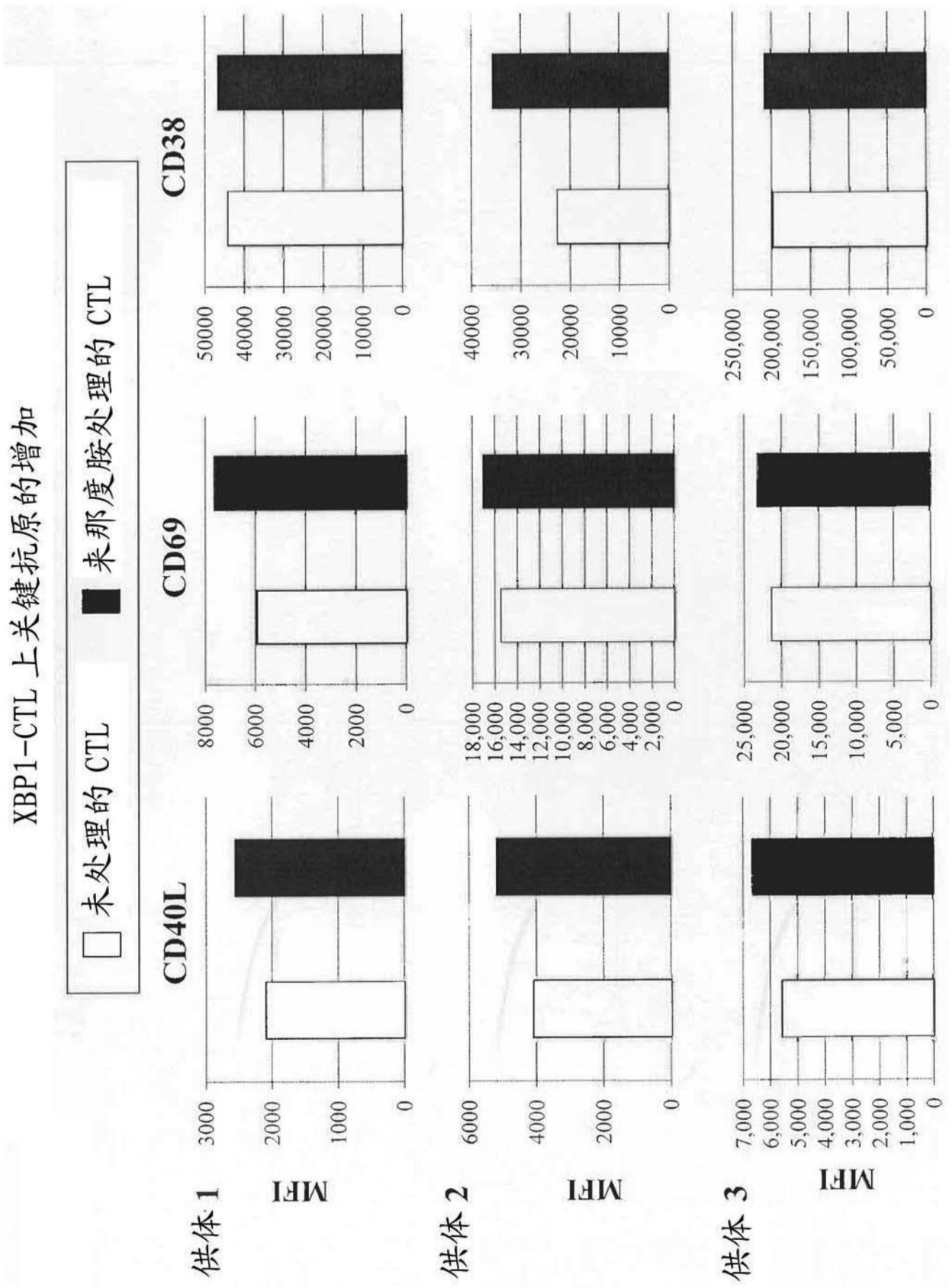

XBP1-CTL 上关键抗原的增加
未处理的 CTL
来那度胺处理的 CTL
CD40L
CD69
CD38
MFI
供体 1
供体 2
供体 3

图74

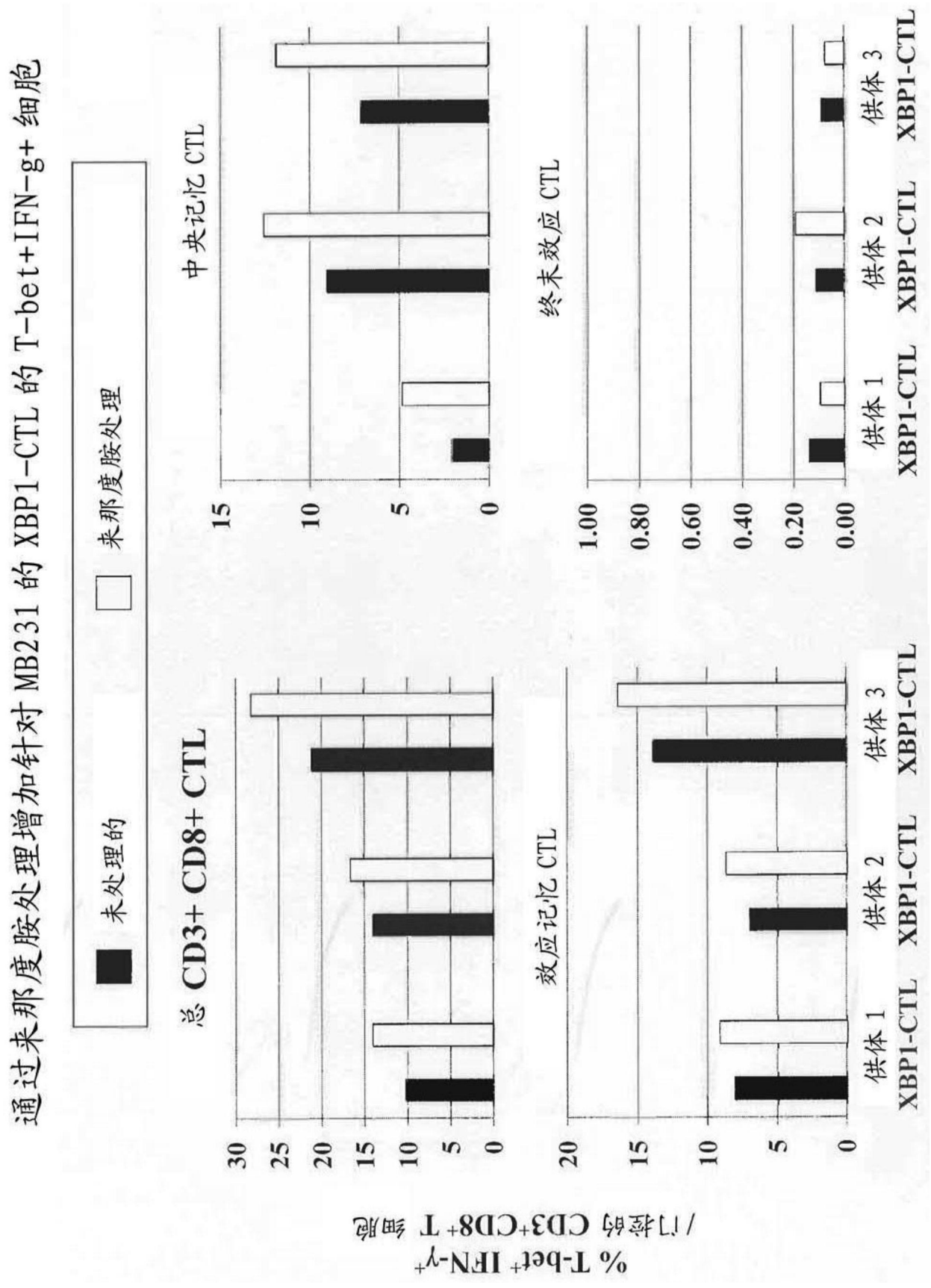

通过来那度胺处理增加针对 MB231 的 XBP1-CTL 的 T-bet+IFN-g+ 细胞
未处理的
来那度胺处理
总 CD3+ CD8+ CTL
中央记忆 CTL
效应记忆 CTL
终末效应 CTL
% T-bet+ IFN-γ+ /门控的 CD3+CD8+ T 细胞
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图75

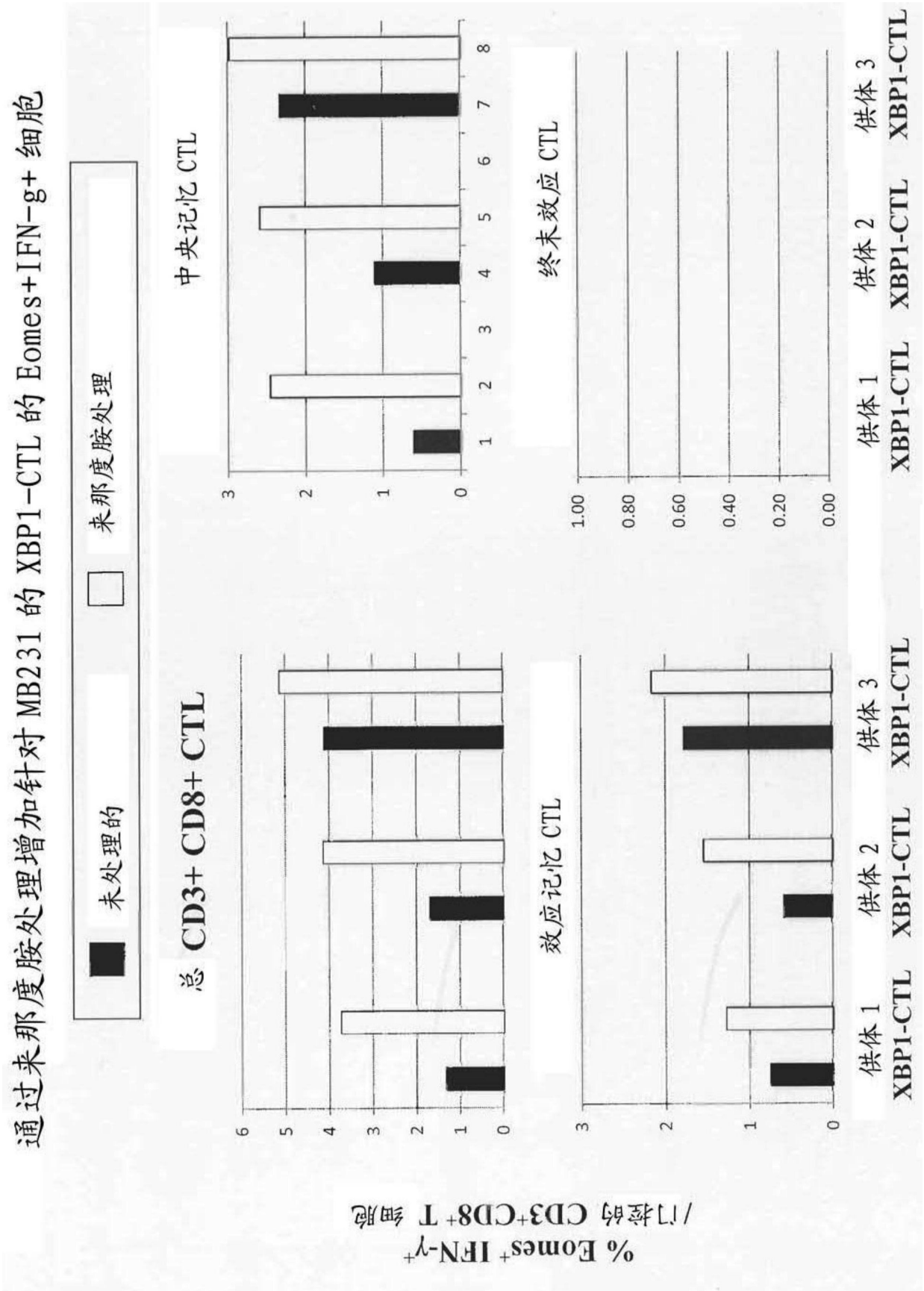

通过来那度胺处理增加针对MB231的XBP1-CTL的Eomes+IFN-g+细胞
未处理的
来那度胺处理
总 CD3+ CD8+ CTL
中央记忆 CTL
效应记忆 CTL
终末效应 CTL
% Eomes+ IFN-γ+
门控的 CD3+CD8+ T 细胞
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图76

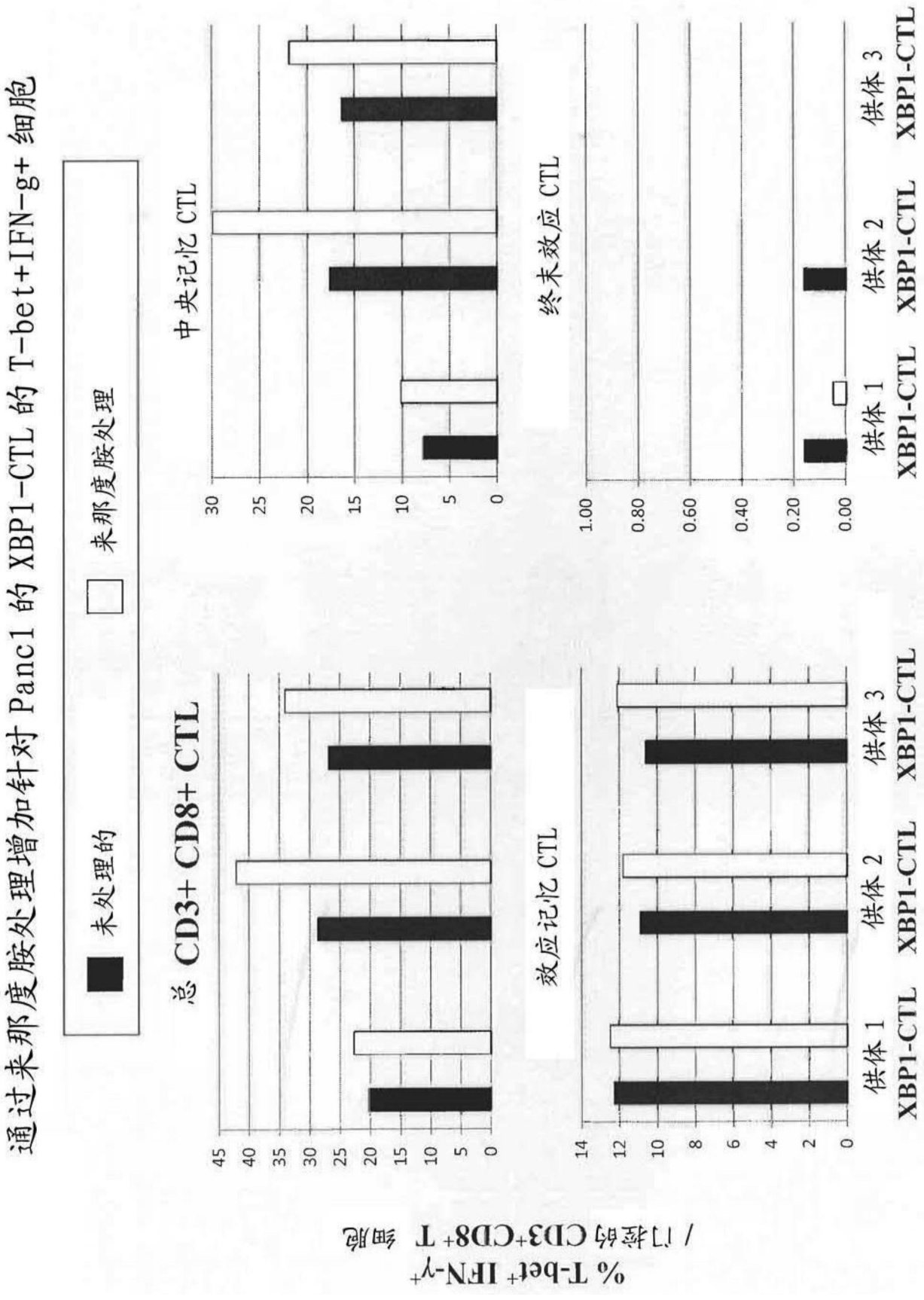

通过来那度胺处理增加针对 Panc1 的 XBP1-CTL 的 T-bet+IFN-g+ 细胞
未处理的
来那度胺处理
总 CD3+ CD8+ CTL
中央记忆 CTL
效应记忆 CTL
终末效应 CTL
% T-bet+ IFN-γ+ / 门控的 CD3+CD8+ T 细胞
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图77

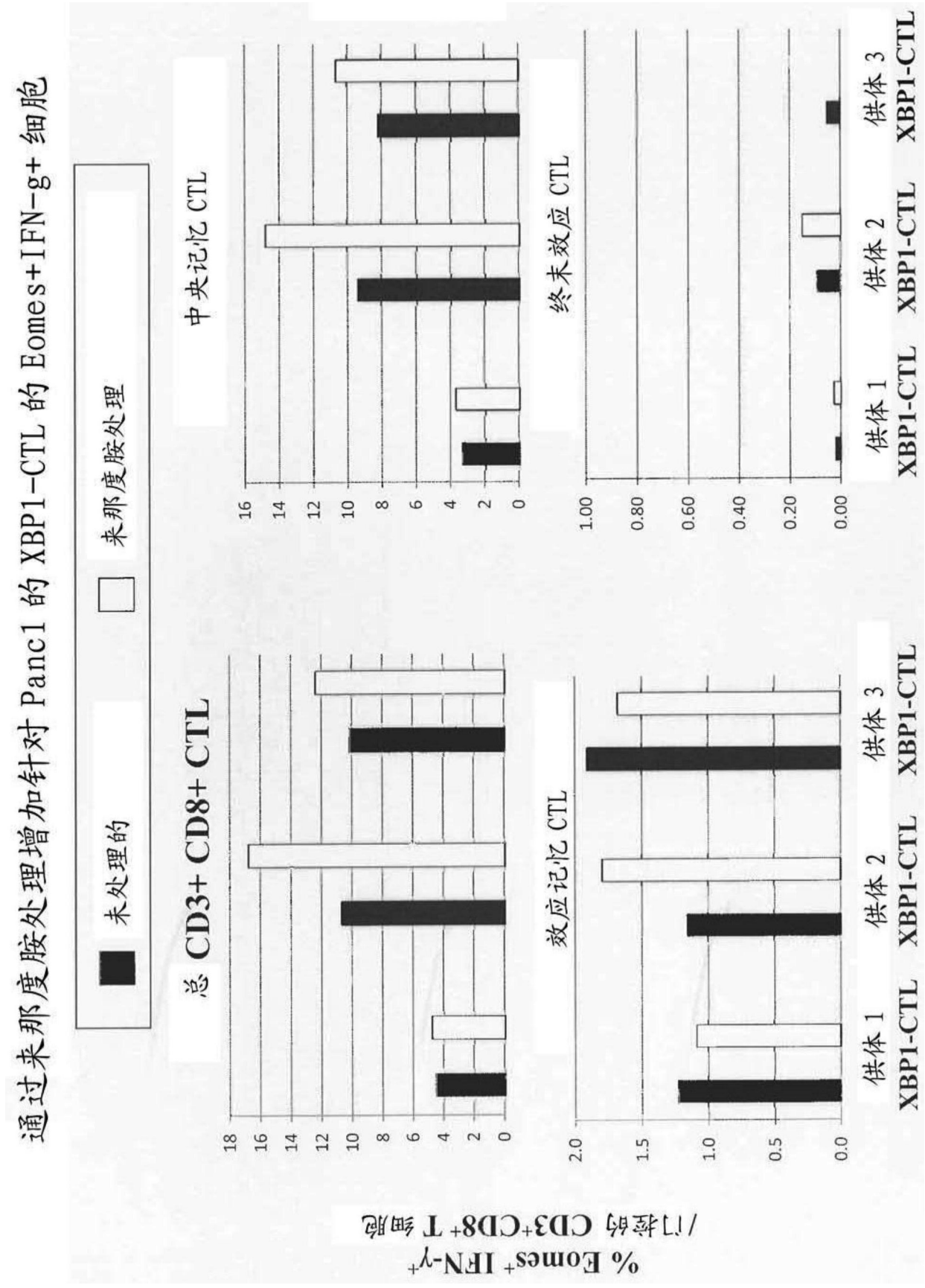

通过来那度胺处理增加针对 Panc1 的 XBP1-CTL 的 Eomes+IFN-g+ 细胞
未处理的
来那度胺处理
总 CD3+ CD8+ CTL
中央记忆 CTL
效应记忆 CTL
终末效应 CTL
% Eomes+ IFN-γ+ /门控的 CD3+CD8+ T 细胞
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图78

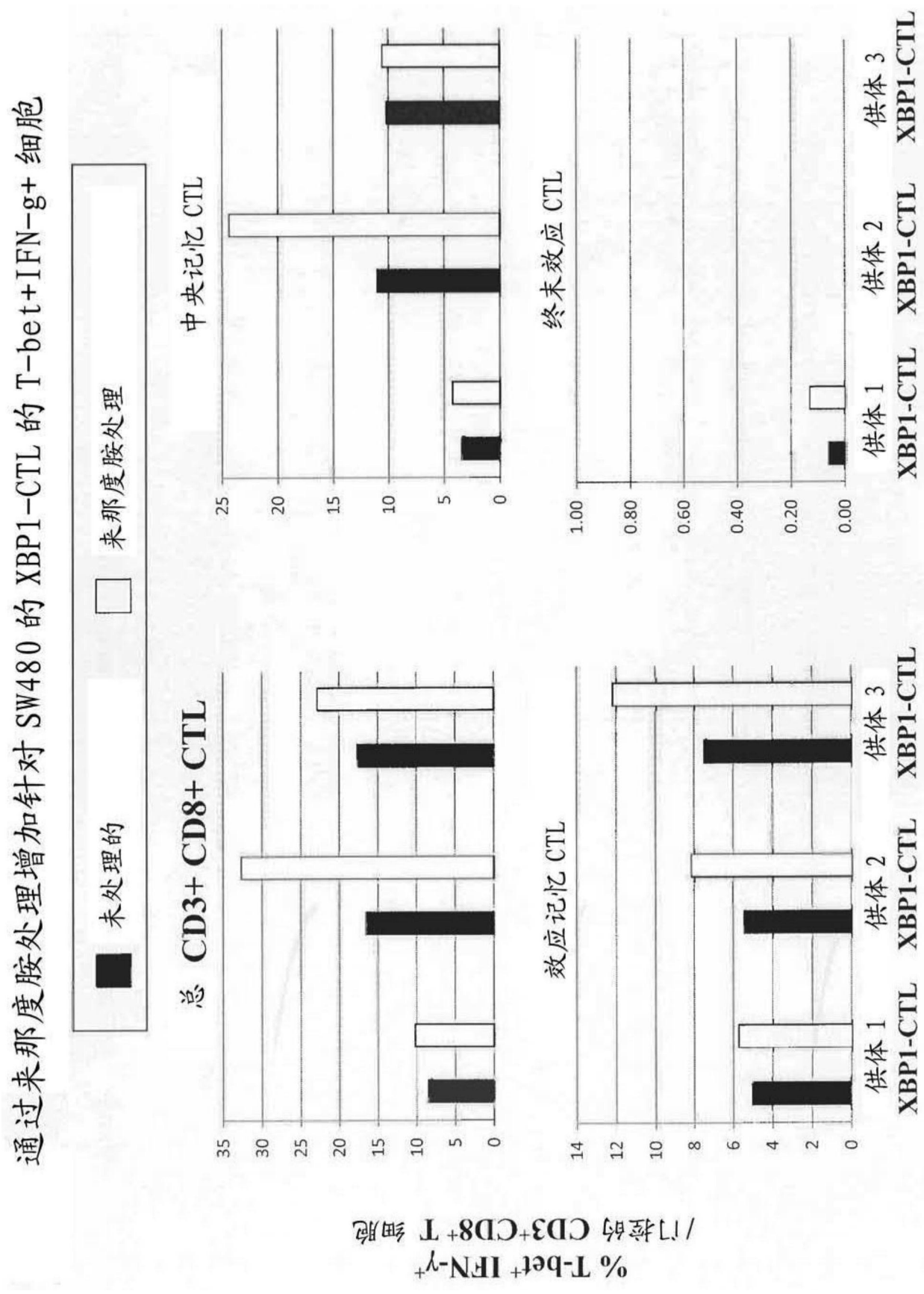

通过来那度胺处理增加针对 SW480 的 XBP1-CTL 的 T-bet+IFN-g+ 细胞
未处理的
来那度胺处理
总 CD3+ CD8+ CTL
中央记忆 CTL
效应记忆 CTL
终末效应 CTL
% T-bet+ IFN-γ+
/门控的 CD3+CD8+ T 细胞
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图79

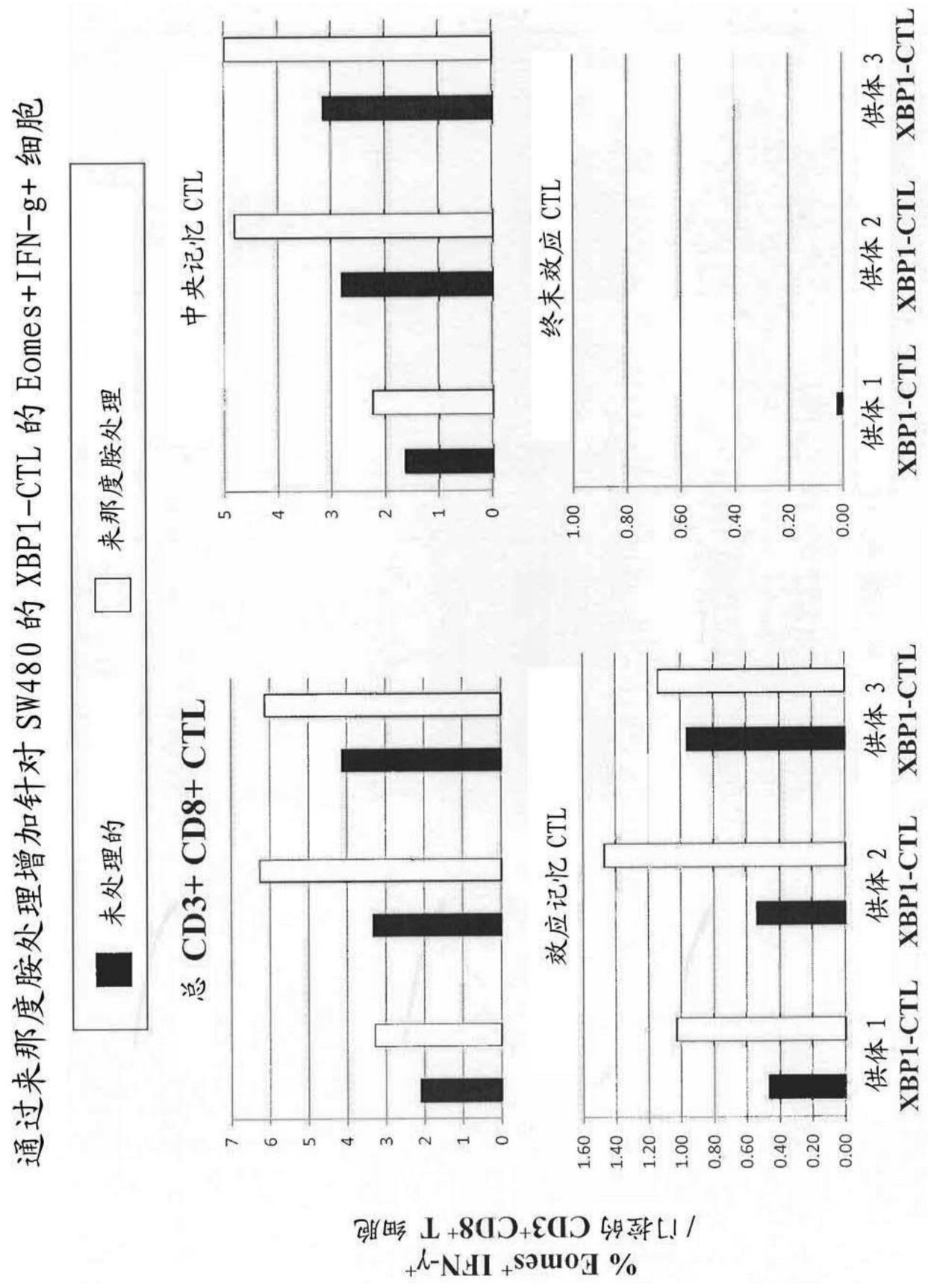

通过来那度胺处理增加针对 SW480 的 XBP1-CTL 的 Eomes+IFN-g+ 细胞
未处理的
来那度胺处理
总 CD3+ CD8+ CTL
中央记忆 CTL
效应记忆 CTL
终末效应 CTL
% Eomes+ IFN-γ+
门控的 CD3+CD8+ T 细胞
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图80

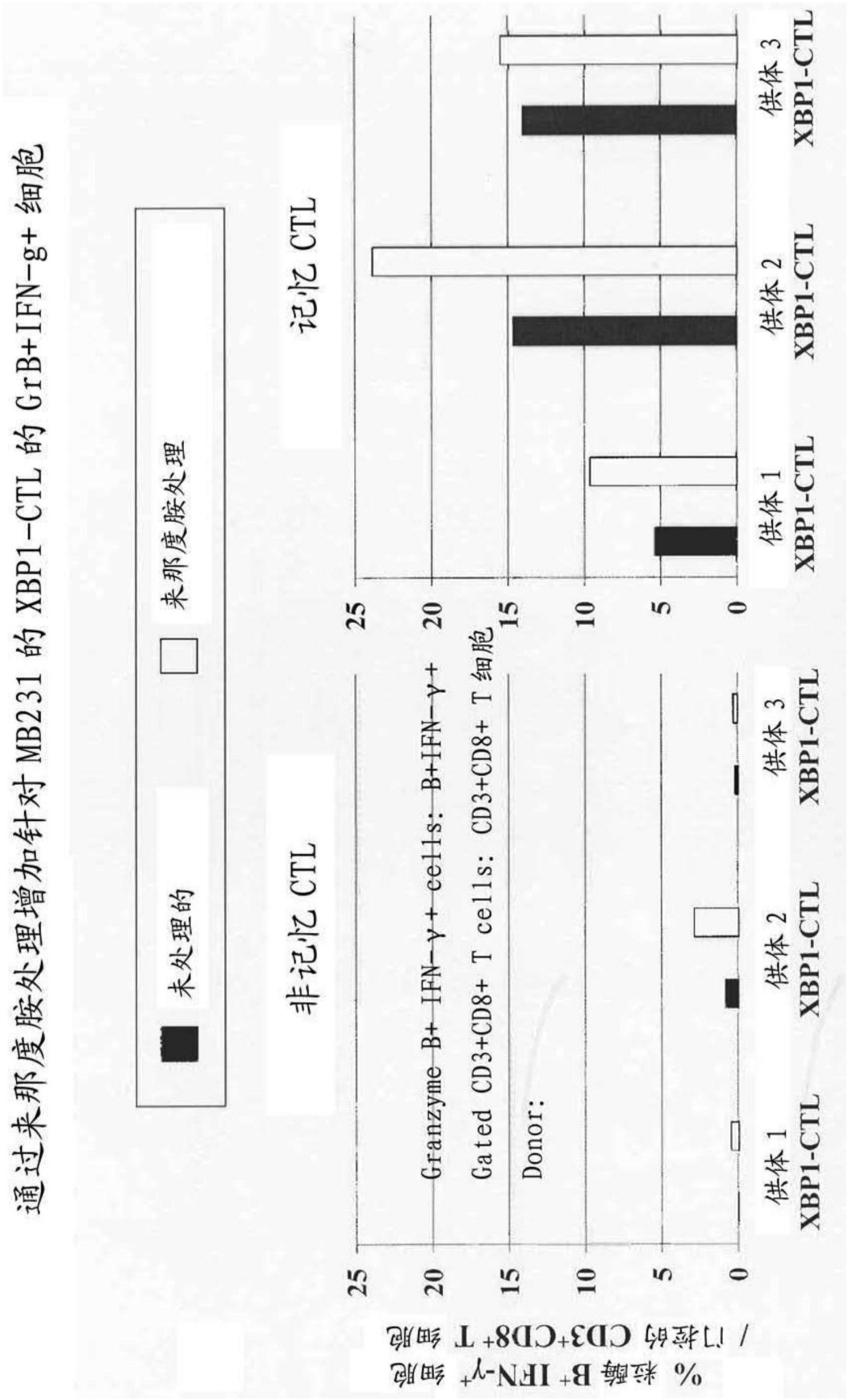

通过来那度胺处理增加针对 MB231 的 XBP1-CTL 的 GrB+IFN-g+ 细胞
未处理的
来那度胺处理
非记忆 CTL
记忆 CTL
% 颗粒酶 B+ IFN-γ+ 细胞
/ 门控的 CD3+CD8+ T 细胞
Granzyme B+ IFN-γ+ cells: B+IFN-γ+
Gated CD3+CD8+ T cells: CD3+CD8+ T 细胞
Donor:
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL
0
5
10
15
20
25

图81

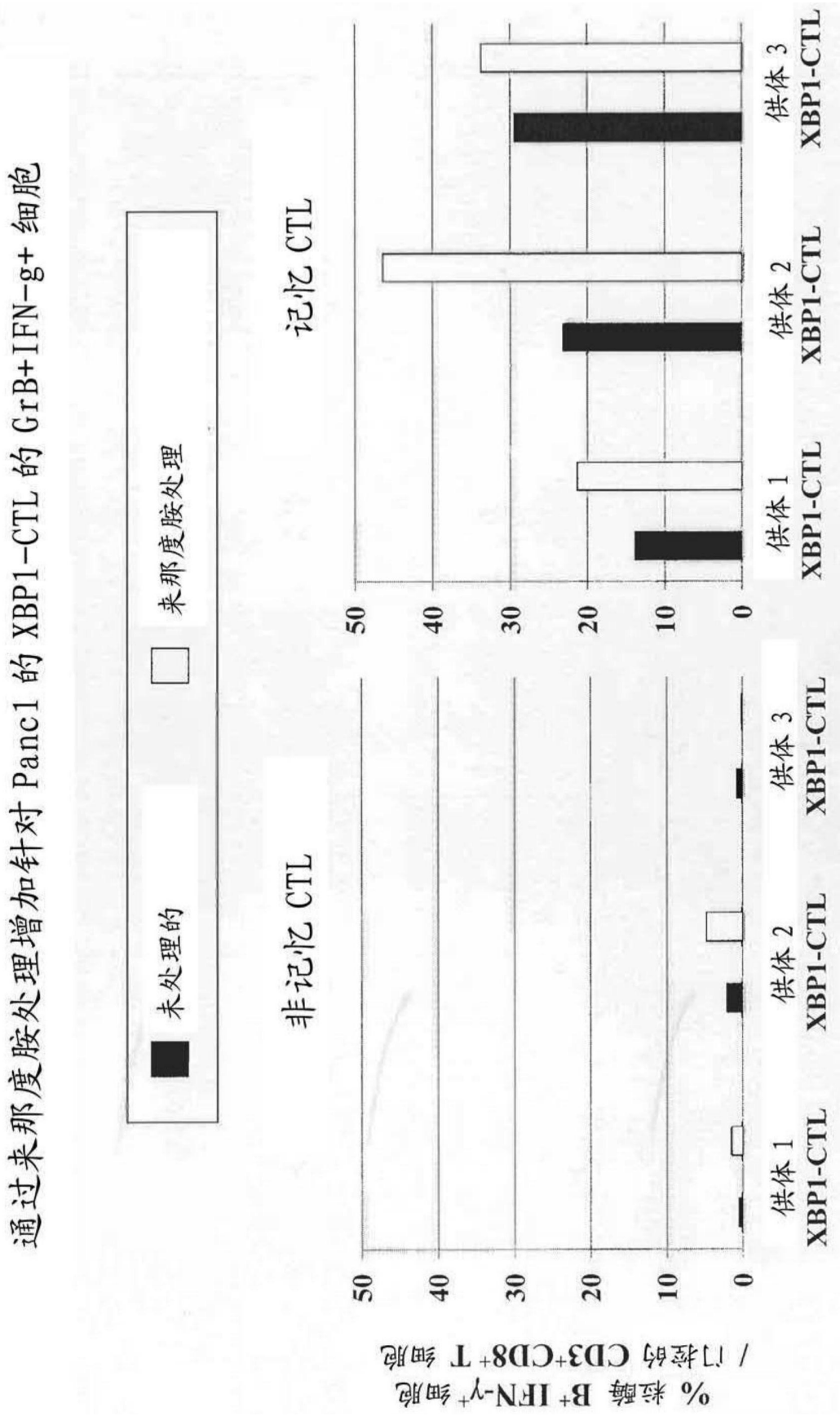

通过来那度胺处理增加针对 Panc1 的 XBP1-CTL 的 GrB+IFN-g+ 细胞
未处理的
来那度胺处理
非记忆 CTL
记忆 CTL
% 粒酶 B+ IFN-γ+ 细胞
/ 门控的 CD3+CD8+ T 细胞
50
40
30
20
10
0
供体 1
供体 2
供体 3
XBP1-CTL
XBP1-CTL
XBP1-CTL

图82

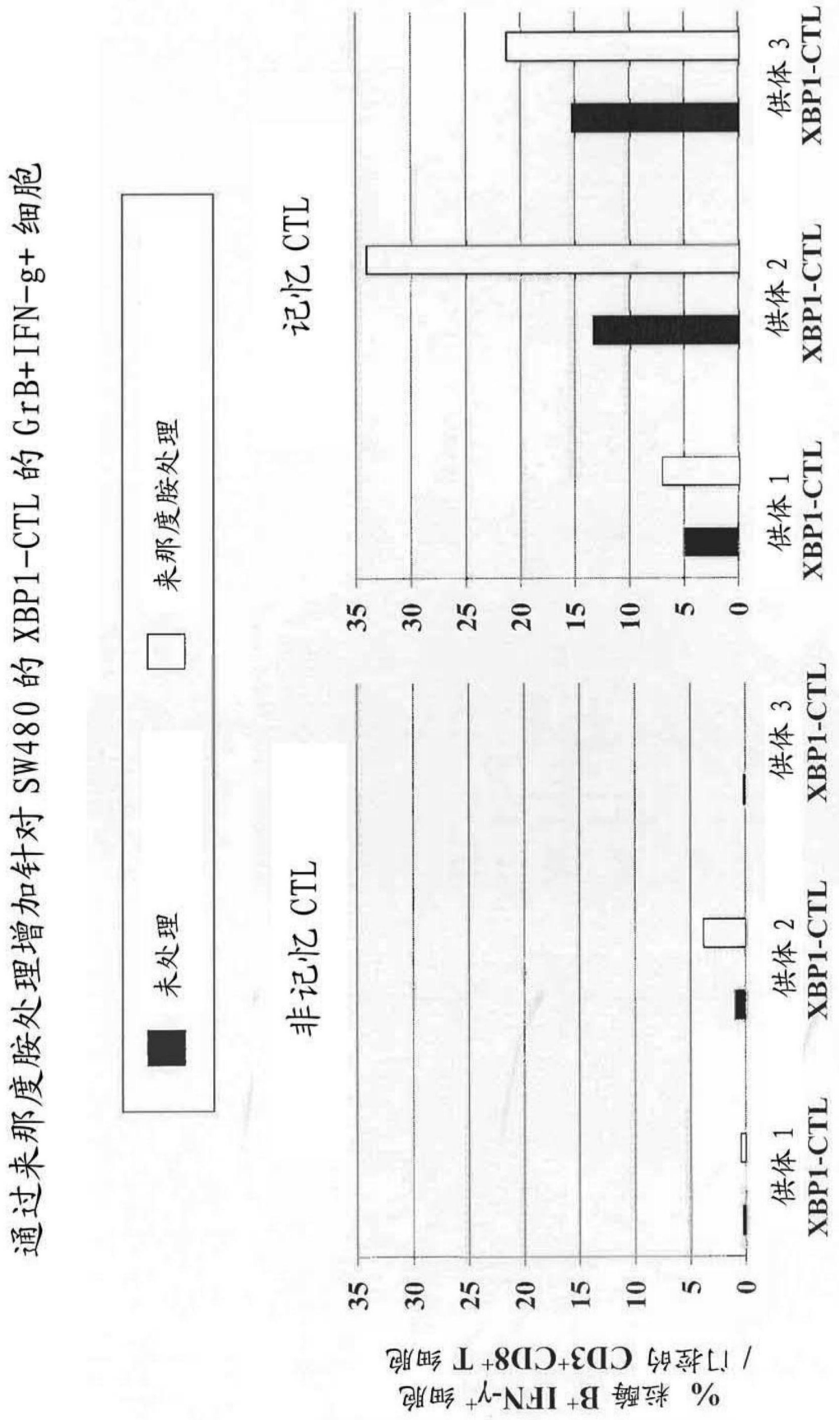

通过来那度胺处理增加针对 SW480 的 XBP1-CTL 的 GrB+IFN-g+ 细胞
未处理
来那度胺处理
非记忆 CTL
记忆 CTL
% 粒酶 B+ IFN-γ+ 细胞
/ 门控的 CD3+CD8+ T 细胞
35
30
25
20
15
10
5
0
供体 1 XBP1-CTL
供体 2 XBP1-CTL
供体 3 XBP1-CTL

图83