



(10) 申请公布号 CN 117321189 A

(43) 申请公布日 2023.12.29

(21) 申请号 202280031807.4

西蒙·施泰纳 佛罗伦萨·萨蒙

(22) 申请日 2022.04.29

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

(30) 优先权数据

21171565.1 2021.04.30 EP

有限责任公司 11258

专利代理师 蒋桂梅

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.27

(51) Int.Cl.

C12N 5/0783 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/061639 2022.04.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/229464 EN 2022.11.03

(71) 申请人 泰根制药有限公司

地址 瑞士洛桑

申请人 路德维格癌症研究所

佛多斯大学医学研究中心

权利要求书4页 说明书80页

序列表82页

(72) 发明人 乔治·库科斯 亚历山大·哈拉里

(54) 发明名称

淋巴细胞的单血管扩增

(57) 摘要

本发明涉及一种淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3+T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且少于10%是对CD45RA、CD57和KLRG1三重阳性的;以及一种用于扩增特异于一种或多种抗原的淋巴细胞群的方法,所述方法包括单一培养阶段。

1. 一种在受控的单一培养器皿中扩增特异于一种或多种抗原的淋巴细胞群的方法,所述方法包括以下步骤:

a) 在所述一种或多种抗原存在下培养来自受试者的组织或血液样品,所述样品已知或怀疑含有淋巴细胞;或者

b) 在所述一种或多种抗原存在下培养淋巴细胞,所述淋巴细胞分离自来自受试者的组织或血液样品;

其中所述淋巴细胞在条件培养基中培养。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述条件培养基是这样的培养基,在所述培养基中监测并且如果需要的话调整以下参数中的至少一种参数:pH、溶解氧(DO)浓度、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度和/或温度。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述条件培养基是这样的培养基,在所述培养基中监测并且如果需要的话调整pH、溶解氧(DO)浓度、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度和温度。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,所述方法包括将所述培养体积调整至所述淋巴细胞的扩增率的步骤。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述培养体积在所述淋巴细胞的扩增期间增加了至少2倍、3倍、4倍、5倍或6倍。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,所述方法包括用所述条件培养基动态培养所述淋巴细胞的步骤。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述组织样品来源于肿瘤,特别地其中所述组织样品是肿瘤样品。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述肿瘤包含至少一种新抗原。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述淋巴细胞包括肿瘤浸润淋巴细胞,特别地其中所述肿瘤浸润淋巴细胞是T细胞。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中将所述一种或多种抗原以肽的形式添加至所述培养基中。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述肽以0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 至10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的浓度添加到所述培养基中。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述培养步骤包括将所述淋巴细胞与抗原呈递细胞(APC)共培养的步骤。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述抗原呈递细胞(APC)经工程化以呈递一种或多种抗原。

14. 根据权利要求12或13所述的方法,其中所述抗原呈递细胞(APC)包括B细胞或者是B细胞。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中所述B细胞是通过单采血液成分法获得的。

16. 根据权利要求14或15所述的方法,其中所述B细胞在添加至所述淋巴细胞之前被激活。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中所述B细胞用IL-4和/或CD40L激活。

18. 根据权利要求12至17中任一项所述的方法,其中所述抗原呈递细胞(APC)经遗传工程化以表达一种或多种转基因。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述遗传工程化的APC已经通过用编码所述一种或多种转基因的核酸转染所述APC获得。

20. 根据权利要求18或19所述的方法,其中所述一种或多种转基因中的至少一种转基因编码免疫调节剂。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述免疫调节剂选自自由以下组成的组:OX40L、4-1BBL、CD80、CD86、CD83、CD70、CD40L、GITR-L、CD127L、CD30L (CD153)、LIGHT、BTLA、ICOS-L (CD275)、SLAM (CD150)、CD662L、白介素-12、白介素-7、白介素-15、白介素-17、白介素-21、白介素-4、Bcl6、BCLXL、BCL-2、MCL1、STAT-5,以及一种或多种信号传导通路(例如JAK/STAT通路、Akt/PKB信号传导通路、BCR信号传导通路和/或BAFF/BAFFR信号传导通路)的激活物。

22. 根据权利要求20或21所述的方法,其中所述免疫调节剂是OX40L、4-1BB和/或白介素12中的一者或多者。

23. 根据权利要求7至22中任一项所述的方法,其中在所述培养步骤之前已经在包含所述淋巴细胞的肿瘤样品中确认了所述一种或多种抗原中的至少一种抗原的存在。

24. 根据权利要求7至23中任一项所述的方法,其中所述一种或多种抗原中的至少一种抗原是新抗原,并且其中已在所述培养步骤之前在包含所述淋巴细胞的所述肿瘤样品中确认所述新抗原的所述存在。

25. 根据权利要求23或24所述的方法,其中在所述肿瘤样品中确认所述一种或多种抗原中的至少一种抗原的所述存在包括对已经从所述肿瘤样品获得的基因组DNA进行测序的步骤。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其中所述方法包括在培养期间激活所述淋巴细胞的步骤。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述激活步骤包括将CD3激动剂添加至所述培养基中。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中在1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天后将所述CD3激动剂添加至所述培养基中。

29. 根据权利要求1至28中任一项所述的方法,其中所述培养基补充有人AB血清和/或IL-2。

30. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中继续所述培养直至所述T细胞群达到至少 10^7 个细胞。

31. 根据权利要求1至30中任一项所述的方法,其中所述培养在大于 0°C 的温度下执行。

32. 根据权利要求1至31中任一项所述的方法,其中在从所述受试者分离之后且在所述培养之前将所述样品或所述淋巴细胞维持在大于 0°C 的温度下。

33. 一种淋巴细胞群,所述淋巴细胞群可通过根据权利要求1至32中任一项所述的方法获得。

34. 一种淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3+T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且少于10%是对CD45RA、CD57和KLRG1三重阳性的。

35. 根据权利要求34所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞特异于一种或多种抗原。

36. 根据权利要求34或35所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的少于15%分泌选自

由以下项组成的组的至少一种蛋白质:TNF- α 、IL-4和IL-5。

37. 根据权利要求34至36中任一项所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分中至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的所述T细胞是CD8⁺T细胞。

38. 根据权利要求34至38中任一项所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分中的至少两种T细胞针对不同的抗原。

39. 根据权利要求38所述的淋巴细胞群,其中至少一种抗原是新抗原。

40. 根据权利要求34至39中任一项所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分包含至少10⁷个T细胞。

41. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求33至40中任一项所述的淋巴细胞群。

42. 根据权利要求41所述的药物组合物,其中所述淋巴细胞悬浮于药理学上可接受的缓冲液中。

43. 根据权利要求42所述的药物组合物,其中所述药理学上可接受的缓冲液包含约0.9%的NaCl和任选地至多15%的DMSO。

44. 根据权利要求33至40中任一项所述的淋巴细胞群或根据权利要求41至43中任一项所述的药物组合物用作药物。

45. 根据权利要求33至40中任一项所述的淋巴细胞群或根据权利要求41至43中任一项所述的药物组合物用于癌症疗法。

46. 根据权利要求45所述用途的淋巴细胞群或药物组合物,其中所述癌症疗法是过继性细胞疗法。

47. 根据权利要求45或46所述用途的淋巴细胞群或药物组合物,其中所述癌症疗法是自体细胞疗法。

48. 一种用于治疗癌症的方法,所述方法包括以下步骤:

a) 提供根据权利要求33至40中任一项所述的淋巴细胞群或根据权利要求41至43中任一项所述的药物组合物;以及

b) 将所述淋巴细胞群或所述药物组合物输注至患有癌症的受试者中。

49. 一种用于治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括以下步骤:

a) 从受试者手术地去除肿瘤或从受试者的肿瘤取活组织检查物;

b) 鉴定在步骤(a)中获得的所述肿瘤样品中的至少一种肿瘤抗原;

c) 用根据权利要求1至32中任一项所述的方法扩增在步骤(a)中获得的所述肿瘤样品中所包含的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞在已经在步骤(b)中被鉴定为存在于所述肿瘤样品中的至少一种肿瘤抗原存在下扩增;

d) 将在步骤(c)中获得的所述经扩增的淋巴细胞输注至所述受试者体内,已从所述受试者获得了所述肿瘤样品。

50. 根据权利要求49所述的方法,其中所述肿瘤抗原是肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原。

51. 根据权利要求48至50中任一项所述的方法,其中所述淋巴细胞包括肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)。

52. 根据权利要求51所述的方法,其中所述TIL特异性地识别一种或多种肿瘤抗原。

53. 根据权利要求52所述的方法,其中至少一种肿瘤抗原是新抗原。

淋巴细胞的单血管扩增

1. 背景技术

[0001] 本发明涉及用于靶向肿瘤免疫疗法(例如过继性T细胞疗法)的淋巴细胞,以及此类细胞的生产方法和包含此类细胞的试剂盒。所述淋巴细胞优选地为人淋巴细胞,例如NK细胞或T细胞,包括CD3⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、CD4⁺ T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞。最优选地,本发明的细胞是原代人T细胞。本发明提供了表现出特定标记物谱(即高CD27/CD28表达和低CD45RA/CD57/KLRG1表达)和对一种或多种确定抗原特异性的健康淋巴细胞群。此类抗原可以是作为包括传染病(例如病毒或细菌感染)和癌症在内的疾病状态的特性的抗原,和/或可以是选自已知新抗原或在从受试者(例如待治疗的患者)获得的样品中鉴定出的新抗原。还提供了包含此类淋巴细胞的药物组合物,该药物组合物特别地用于治疗以抗原或新抗原表达为特征的疾病的方法中。

[0002] 过继性细胞疗法(ACT)(例如T细胞疗法)的使用已被证明是用于包括癌症在内的多种疾病的有效治疗。过继性细胞疗法是一种使用天然存在的抗原特异性淋巴细胞(例如T细胞)或通过遗传工程赋予抗原特异性(例如以表达重组T细胞受体或嵌合抗原受体)的淋巴细胞的强大治疗方法。然而,此类疗法的更广泛开发和使用所面临的具体问题已经是与细胞治疗剂的开发和选择(即在所需量和质量方面具有所需特异性的细胞的选择和扩增)相关联的复杂性和成本。

[0003] 过继性细胞疗法的常见缺陷是要达到足够的细胞数量(大约 10^9 个细胞)通常需要离体扩增细胞数周,和/或涉及使用多个培养阶段,其中细胞通常在各阶段之间冷冻。因此,很大一部分细胞可能因冻融效应而损失;另外,长期培养可能导致T细胞变成终末效应细胞,所述终末效应细胞可能在输注到患者体内后不久在到达靶细胞、组织和/或器官之前死亡。因此,本领域需要更短的扩增方案,所述扩增方案避免冻融循环并产生更年轻和更健康的淋巴细胞群,即未终末分化且包括低比例的终末效应物的抗原特异性T细胞群。

2. 发明内容

[0004] 本发明涉及一种用于体外扩增淋巴细胞,特别是抗原特异性淋巴细胞的改进方法。本发明的方法具有以下优点:可以从受控单一培养器皿中的患者样品实现高细胞数量(例如至少约 10^7 个细胞),而无需在该过程期间将细胞培养物转移至更大的培养器皿。此外,本发明的方法相对于现有方法提供了更快速的细胞扩增。因此,可以获得更年轻的细胞群,所述细胞群的特征在于一小部分的终末效应细胞,以及优选地高干性(stemness)。这些特性允许更年轻的细胞在重新输注后有效增殖,在分化为终末效应细胞之前到达靶细胞、组织或器官。虽然终末效应细胞参与对癌细胞的立即攻击,但是所述更年轻的细胞有望提供持久的反应。

[0005] 本发明涉及以下条目:

[0006] A1. 一种淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少50%是CD27/CD28双阳性的,并且少于10%是对CD45RA、CD57和KLRG1三重阳性的。

[0007] A2. 根据条目A1所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞特异于一种或多种标记物,并且如通过流式细胞术测定的是非KLRG1阳性的。

[0008] A3. 根据条目A1或A2中任一项所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的平均端粒长度为至少5kb、6kb、7kb、8kb、9kb。

[0009] A4. 根据条目A1至A3中任一项所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的少于10%分泌至少一种选自由以下项组成的组的蛋白质:IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-5、颗粒酶B和穿孔素。

[0010] A5. 根据条目A1至A4中任一项所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分中至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的所述T细胞是CD8⁺ T细胞。

[0011] A6. 根据条目A1至A5中任一项所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分中的至少两种T细胞针对不同的抗原。

[0012] A7. 一种用于扩增特异于一种或多种抗原的淋巴细胞群的方法,所述方法包含单一培养阶段,其中所述单一培养阶段包括

[0013] a) 在所述一种或多种抗原存在下培养来自受试者的组织或血液样品,所述样品已知或怀疑含有淋巴细胞;或者

[0014] b) 在所述一种或多种抗原存在下培养T细胞,所述T细胞分离自来自受试者的组织或血液样品;

[0015] 其中持续所述培养,直至所述T细胞群为至少 10×10^8 个细胞,并且其中在所述单一培养阶段期间所述培养在大于0°C的温度下进行。

[0016] A8. 根据条目A7 (a) 或A7 (b) 所述的方法,其中在从所述受试者分离之后并且在所述培养之前将所述样品或所述T细胞维持在大于0°C的温度。

[0017] A9. 根据条目A7或A8所述的方法,其中从所述受试者或所述样品分离或确定所述抗原。

[0018] A10. 根据条目A7至A9中任一项所述的方法,其中所述一种或多种抗原是以0.1 μ g/ml至10 μ g/ml的浓度包含在培养基中的可溶性肽。

[0019] A11. 根据条目A7至A10中任一项所述的方法,其中所述培养包括与经工程化以呈递所述一种或多种抗原的抗原呈递细胞(APC)共培养。

[0020] A12. 根据条目A11所述的方法,其中所述APC包括B细胞。

[0021] A13. 根据条目A12所述的方法,其中所述B细胞被重组工程化以表达所述一种或多种抗原。

[0022] A14. 一种可通过根据条目A7至A13中任一项所述的方法获得的T细胞群。

[0023] A15. 根据条目A1至A6中任一项所述的淋巴细胞群或根据条目A14所述的T细胞群,所述淋巴细胞群或所述T细胞群用作药物。

[0024] B1. 一种用于在受控的单一培养器皿中扩增特异于一种或多种抗原的淋巴细胞群的方法,所述方法包括以下步骤:

[0025] a) 在所述一种或多种抗原存在下培养来自受试者的组织或血液样品,所述样品已知或怀疑含有淋巴细胞;或者

[0026] b) 在所述一种或多种抗原存在下培养淋巴细胞,所述淋巴细胞分离自来自受试者的组织或血液样品;

- [0027] 其中所述淋巴细胞在条件培养基中培养。
- [0028] B2. 根据条目B1所述的方法,其中所述条件培养基是这样的培养基,在所述培养基中监测并且如果需要的话调整以下参数中的至少一种参数:pH、溶解氧(DO)浓度、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度和/或温度。
- [0029] B3. 根据条目B2所述的方法,其中所述条件培养基是这样的培养基,在所述培养基中监测并且如果需要的话调整pH、溶解氧(DO)浓度、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度和温度。
- [0030] B4. 根据条目B1至B3中任一项所述的方法,所述方法包括将所述培养体积调整至所述淋巴细胞的扩增率的步骤。
- [0031] B5. 根据条目B4所述的方法,其中所述培养体积在所述淋巴细胞的扩增期间增加了至少2倍、3倍、4倍、5倍或6倍。
- [0032] B6. 根据条目B1至B5中任一项所述的方法,所述方法包括用所述条件培养基动态培养所述淋巴细胞培养物的步骤。
- [0033] B7. 根据条目B1至B6中任一项所述的方法,其中所述组织样品来源于肿瘤,特别地其中所述组织样品是肿瘤样品。
- [0034] B8. 根据条目B7所述的方法,其中所述肿瘤包含至少一种新抗原。
- [0035] B9. 根据条目B1至B8中任一项所述的方法,其中所述淋巴细胞包括肿瘤浸润淋巴细胞,特别地其中所述肿瘤浸润淋巴细胞是T细胞。
- [0036] B10. 根据条目B1至B9中任一项所述的方法,其中将所述一种或多种抗原以肽的形式添加至所述培养基中。
- [0037] B11. 根据条目B10所述的方法,其中所述肽以0.1 μ g/ml至10 μ g/ml的浓度添加到所述培养基中。
- [0038] B12. 根据条目B1至B11中任一项所述的方法,其中所述培养步骤包括将所述淋巴细胞与抗原呈递细胞(APC)共培养的步骤。
- [0039] B13. 根据条目B12所述的方法,其中所述抗原呈递细胞(APC)经工程化以呈递一种或多种抗原。
- [0040] B14. 根据条目B12或B13所述的方法,其中所述抗原呈递细胞(APC)包括B细胞或者是B细胞。
- [0041] B15. 根据条目B14所述的方法,其中所述B细胞是通过单采血液成分法获得的。
- [0042] B16. 根据条目B14或B15所述的方法,其中在添加淋巴细胞之前激活B细胞。
- [0043] B17. 根据条目B16所述的方法,其中用IL-21、IL-4和/或CD40L激活B细胞。
- [0044] B18. 根据条目B12至B17中任一项所述的方法,其中所述抗原呈递细胞(APC)经遗传工程化以表达一种或多种转基因。
- [0045] B19. 根据条目B18所述的方法,其中所述遗传工程化的APC已经通过用编码所述一种或多种转基因的核酸转染所述APC获得。
- [0046] B20. 根据条目B18或B19所述的方法,其中所述一种或多种转基因中的至少一种转基因编码免疫调节剂。
- [0047] B21. 根据条目B20所述的方法,其中所述免疫调节剂选自自由以下组成的组:OX40L、4-1BBL、CD80、CD86、CD83、CD70、CD40L、GITR-L、CD127L、CD30L(CD153)、LIGHT、BTLA、ICOS-L(CD275)、SLAM(CD150)、CD662L、白介素-12、白介素-7、白介素-15、白介素-17、白介素-21、

白介素-4、Bcl6、Bcl-XL、BCL-2、MCL1、STAT-5,以及一种或多种信号传导通路(例如JAK/STAT通路、Akt/PKB信号传导通路、BCR信号传导通路和/或BAFF/BAFFR信号传导通路)的激活物。

[0048] B22. 根据条目B20或B21所述的方法,其中所述免疫调节剂是OX40L、4-1BBL和/或白介素12中的一者或多者。

[0049] B23. 根据条目B7至B22中任一项所述的方法,其中在所述培养步骤之前已经在包含所述淋巴细胞的肿瘤样品中确认了所述一种或多种抗原中的至少一种抗原的存在。

[0050] B24. 根据条目B7至B23中任一项所述的方法,其中所述一种或多种抗原中的至少一种抗原是新抗原,并且其中在所述培养步骤之前已经在包含所述淋巴细胞的肿瘤样品中确认了所述新抗原的存在。

[0051] B25. 根据条目B23或B24所述的方法,其中在所述肿瘤样品中确认所述一种或多种抗原中的至少一种抗原的所述存在包括对已经从所述肿瘤样品获得的基因组DNA进行测序的步骤。

[0052] B26. 根据条目B1至B25中任一项所述的方法,其中所述方法包括在培养期间激活所述淋巴细胞的步骤。

[0053] B27. 根据条目B26所述的方法,其中所述激活步骤包括将CD3激动剂添加至所述培养基中。

[0054] B28. 根据条目B27所述的方法,其中在培养开始后1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天将CD3激动剂添加至培养基中。

[0055] B29. 根据条目B21至B28中任一项所述的方法,其中所述培养基补充有人AB血清和/或IL-2。

[0056] B30. 根据条目B1至B29中任一项所述的方法,其中继续所述培养直至所述T细胞群达到至少 10^7 个细胞。

[0057] B31. 根据条目B1至B30中任一项所述的方法,其中在所述单一培养阶段期间在大于 0°C 的温度下执行所述培养。

[0058] B32. 根据条目B1至B31中任一项所述的方法,其中在从所述受试者分离之后且在所述培养之前将所述样品或所述淋巴细胞维持在大于 0°C 的温度下。

[0059] B33. 一种淋巴细胞群,所述淋巴细胞群可通过根据条目B1至B32中任一项所述的方法获得。

[0060] B34. 一种淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且少于10%是对CD45RA、CD57和KLRG1三重阳性的。

[0061] B35. 根据条目B34所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞特异于一种或多种抗原。

[0062] B36. 根据条目B34至B36中任一项所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的少于15%分泌至少一种选自由以下项组成的组的蛋白质:TNF- α 、IL-4和IL-5。

[0063] B37. 根据条目B34至B36中任一项所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分中至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的所述T细胞是CD8⁺ T细胞。

[0064] B38. 根据条目B34至B37中任一项所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分中的至少两种T细胞针对不同的抗原。

- [0065] B39. 根据条目B38所述的淋巴细胞群,其中至少一种抗原是新抗原。
- [0066] B40. 根据条目B34至B39中任一项所述的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分包含至少 10^7 个T细胞。
- [0067] B41. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据条目B33至B40中任一项所述的淋巴细胞群。
- [0068] B42. 根据条目B41所述的药物组合物,其中所述淋巴细胞悬浮于药学上可接受的缓冲液中。
- [0069] B43. 根据条目B42所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的缓冲液包含约0.9%的NaCl和任选地至多15%的DMSO。
- [0070] B44. 根据条目B33至B40中任一项所述的淋巴细胞群或根据条目B41至B43中任一项所述的药物组合物用作药物。
- [0071] B45. 根据条目B33至B40中任一项所述的淋巴细胞群或根据条目B41至B43中任一项所述的药物组合物用于癌症疗法。
- [0072] B46. 根据条目B45所述用途的淋巴细胞群或药物组合物,其中所述癌症疗法是过继性细胞疗法。
- [0073] B47. 根据条目B45或B46所述用途的淋巴细胞群或药物组合物,其中所述癌症疗法是自体细胞疗法。
- [0074] B48. 一种用于治疗癌症的方法,所述方法包括以下步骤:
- [0075] a) 提供根据条目B33至B40中任一项所述的淋巴细胞群或根据条目B41至B43中任一项所述的药物组合物;以及
- [0076] b) 将所述淋巴细胞群或所述药物组合物输注至患有癌症的受试者中。
- [0077] B49. 一种用于治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括以下步骤:
- [0078] a) 从受试者手术地去除肿瘤或从受试者的肿瘤取活组织检查物;
- [0079] b) 鉴定在步骤(a)中获得的所述肿瘤样品中的至少一种肿瘤抗原;
- [0080] c) 用根据条目B1至B33中任一项所述的方法扩增在步骤(a)中获得的所述肿瘤样品中所包含的淋巴细胞,其中所述淋巴细胞在已经在步骤(b)中被鉴定为存在于所述肿瘤样品中的至少一种肿瘤抗原存在下扩增;
- [0081] d) 将在步骤(c)中获得的所述经扩增的淋巴细胞输注至所述受试者体内,已从所述受试者获得了所述肿瘤样品。
- [0082] B50. 根据条目B49所述的方法,其中所述肿瘤抗原是肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原。
- [0083] B51. 根据条目B48至B49中任一项所述的方法,其中所述淋巴细胞包括肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)。
- [0084] B52. 根据条目B51所述的方法,其中所述TIL特异性地识别一种或多种肿瘤抗原。
- [0085] B53. 根据条目B52所述的方法,其中至少一种肿瘤抗原是新抗原。
- [0086] 因此,在具体实施方式中,本发明涉及一种淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的并且其中所述T细胞部分的至少50%是CD27和/或CD28阳性的。
- [0087] 也就是说,在某些实施方式中,本发明涉及一种淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含

至少90%的CD3⁺ T细胞。如本文所用,术语“CD3⁺ T细胞”是指一类表达CD3标记物的细胞。如本文所用,“CD3”是指分化簇3,一种由四条不同的链构成的蛋白质复合物。在哺乳动物中,该复合物包含CD3 γ 链、CD3 δ 链和两条CD3 ϵ 链。这些链与被称为T细胞受体(TCR)的分子和 ζ 链缔合,以在T淋巴细胞中生成激活信号。所述TCR、 ζ 链和CD3分子一起构成TCR复合物。

[0088] 在某些实施方式中,所述淋巴细胞群中至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的淋巴细胞是CD3⁺ T细胞。

[0089] 技术人员知道确定细胞群中的CD3⁺ T细胞的百分比的方法。例如,细胞群中的CD3⁺ T细胞的百分比可以使用针对CD3的抗体和/或其他合适的T细胞特异性表面标记物,通过流式细胞术来测定。

[0090] 在某些实施方式中,如通过流式细胞术测定的,所述淋巴细胞群中至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的淋巴细胞是CD3⁺ T细胞和CD45⁺ T细胞。

[0091] 在某些实施方式中,淋巴细胞群可包含至多10%的杂质。

[0092] 在某些实施方式中,所述淋巴细胞群是通过将包含淋巴细胞的患者样品或分离的淋巴细胞与B细胞,特别是抗原呈递B细胞接触获得的。因此,在某些实施方式中,淋巴细胞群可以包括B细胞群。在某些实施方式中,淋巴细胞群包含小于5%、小于4%、小于3%、小于2%或小于1%的B细胞。

[0093] 或者,淋巴细胞群可包含0.1%至5%的B细胞、0.1%至4%的B细胞、0.1%至3%的B细胞、0.1%至2%的B细胞、或0.1%至1%的B细胞。

[0094] 即使淋巴细胞最初是在B细胞存在下培养的,也应当理解的是最终淋巴细胞群可能不含B细胞。这是因为B细胞通常无法在T细胞特异性培养基中长时间段存活。因此,在某些实施方式中,淋巴细胞群由此基本上不含B细胞。也就是说,群体中B细胞的数量可能低于通过流式细胞术得到的定量极限。

[0095] 技术人员知道确定细胞群中的B细胞的百分比的方法。例如,可以使用针对B细胞特异性表面标记物(例如CD19或CD20)的抗体,通过流式细胞术来鉴定B细胞。

[0096] 如本文所用的术语“B细胞”是指一类在与T细胞控制的细胞介导的免疫应答相反的在体液免疫应答中起主要作用的淋巴细胞。B细胞的特征是其外表面上存在B细胞受体(BCR),所述B细胞受体允许B细胞与其特异性抗原结合。B细胞的主要功能是(i)产生针对其所识别的特异性抗原的抗体,(ii)执行抗原呈递细胞(APC)的作用,以及(iii)在激活后通过与其同源抗原相互作用最终发育成记忆B细胞。B细胞是适应性免疫系统的重要部件。术语“B细胞”包括长寿浆细胞和记忆B细胞。如本文所用的术语“长寿浆B细胞”是指主要驻留在骨髓中并持续分泌抗体的B细胞亚型。如本文所用的术语“记忆B细胞”是指在初次感染和通过与其同源抗原相互作用而激活后形成的B细胞亚型,主要驻留在外周淋巴组织中,并且在再次遇到启动抗原时,分化成分泌抗体的细胞(ASC),由此放大抗体反应。在某些实施方式中,B细胞是记忆B细胞。

[0097] 其他杂质可以是包含在淋巴细胞和/或B细胞所源自的样品中的细胞。例如,在某些实施方式中,淋巴细胞源自肿瘤样品。在此类实施方式中,淋巴细胞制备物可包含肿瘤细胞的残余成分。最终淋巴细胞群中肿瘤细胞的丰度可以通过流式细胞术测定,例如通过测定淋巴细胞群中CD45阴性细胞的丰度。替代地或另外,可以通过如在本领域中已知的qPCR

来检测淋巴细胞群中残留的肿瘤细胞。

[0098] 在某些实施方式中,淋巴细胞群包含小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%或小于2%的B细胞(CD19+或CD20+)和/或肿瘤细胞(CD45-)。

[0099] 或者,淋巴细胞群可包含0.1%至10%、0.1%至9%、0.1%至8%、0.1%至7%、0.1%至6%、0.1%至5%、0.1%至4%的B细胞,0.1%至3%、0.1%至2%、或0.1%至1%的B细胞(CD19+或CD20+)和/或肿瘤细胞(CD45-)。

[0100] 根据本发明的淋巴细胞群可进一步包含NK细胞(CD3-、CD56+)和/或NKT细胞(CD3+、CD56+)。在某些实施方式中,因此淋巴细胞群可包含0.1%至10%、0.1%至9%、0.1%至8%、0.1%至7%、0.1%至6%、0.1%至5%、0.1%至4%的B细胞,0.1%至3%、0.1%至2%、或在0.1%至1%的B细胞(CD19+或CD20+)和/或肿瘤细胞(CD45-)和/或NK细胞(CD3-、CD56+)和/或NKT细胞(CD3+、CD56+)。

[0101] 在本发明中,优选的是细胞群中至少70%的CD3+ T细胞是活细胞。确定T细胞的活力的多种方法是本领域中已知的并且是可商购获得的。非限制地,淋巴细胞群中T细胞的活力可以在增殖测定中或通过活/死染色来测定。

[0102] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的CD3+ T细胞是活CD3+ T细胞。

[0103] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中CD3+ T细胞的活力可以使用细胞表面标记物膜联蛋白V(AnnV)和核酸染料7-氨基-放线菌素D(7AAD)或碘化丙啶(PI),通过流式细胞术来测定。活细胞是AnnV和7AAD/PI双阴性的。早期凋亡细胞是AnnV阳性且7AAD/PI阴性的。晚期凋亡细胞是AnnV阳性且7AAD/PI阳性的。死细胞是AnnV阴性且7AAD/PI阳性的。

[0104] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的CD3+ T细胞是AnnV和7AAD/PI双阴性的。

[0105] 膜联蛋白V(Annexin V/annexin V)是膜联蛋白组中的一种细胞蛋白。在流式细胞术中,膜联蛋白V通常用于通过其与磷脂酰丝氨酸结合的能力来检测凋亡细胞,磷脂酰丝氨酸当在质膜外叶上时是细胞凋亡标记物。

[0106] 7-氨基放线菌素D(7-AAD)是一种具有强DNA亲和力的荧光化合物。它在荧光显微法和流式细胞术中用作DNA的荧光标记物。它会在细胞膜完整性丧失时被细胞吸收并嵌合到双链DNA中,对富含GC的区域具有高亲和力,从而使其可用于染色体显带研究。

[0107] 碘化丙啶(或PI)是一种荧光嵌合剂,其可用于对细胞和核酸进行染色。PI通过在几乎没有或没有序列偏好的情况下嵌合在碱基之间而与DNA结合。碘化丙啶在流式细胞术中用作DNA染色剂以评估细胞周期分析中的细胞活力或DNA含量,或在显微术中可视化细胞核和其他含DNA的细胞器。碘化丙啶不是可透膜的,使得可基于膜完整性来区分坏死细胞、凋亡细胞和健康细胞。

[0108] 活力可进一步通过使用细胞计数器,例如但不限于NucleoCounter NC-202来测定。也就是说,在某些实施方式中,如用细胞计数器,特别是用NucleoCounter NC-202所测定的,淋巴细胞群中至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的CD3+ T细胞是有活力的。

[0109] 活力可进一步通过本领域中已知的台盼蓝细胞计数来测定。也就是说,在某些实

施方式中,如通过台盼蓝细胞计数所测定的,淋巴细胞群中至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的CD3+ T细胞是有活力的。

[0110] 应当理解的是,活力将根据其测定方法而不同,特别是由于细胞标记物(例如AnnV)表达的变化。因此,如果可以用至少一种本领域中已知的合适方法,优选地本文所公开的方法中的一种方法实现淋巴细胞群中至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的CD3+ T细胞的活力,就足够了。

[0111] 进一步,优选的是淋巴细胞群中至少50%的CD3+ T细胞是CD27和/或CD28阳性细胞。在某些实施方式中,T细胞部分的至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%是CD27和/或CD28阳性的。优选的是T细胞部分的至少75%是CD27和/或CD28阳性的。

[0112] 或者,淋巴细胞群中至少20%的CD3+ T细胞是CD27和/或CD28阳性细胞。在某些实施方式中,T细胞部分的至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%或至少50%是CD27和/或CD28阳性的。

[0113] CD27是肿瘤坏死因子受体超家族的成员。这种受体是T细胞免疫性的产生和长期维持所必需的。它与配体CD70结合,并在调节B细胞激活和免疫球蛋白合成中发挥关键作用。CD27主要在幼稚、中枢记忆(CM)和效应记忆(EM) T细胞中表达,但不在末端效应(TE) T细胞中表达。

[0114] CD28是T细胞上表达的蛋白质之一,其提供T细胞激活和存活所需的共刺激信号。除了T细胞受体(TCR)之外,通过CD28进行T细胞刺激也可以为各种白介素的产生提供有效信号。与CD27类似,CD28主要在幼稚、中枢记忆(CM)和效应记忆(EM) T细胞中表达,但不在末端效应(TE) T细胞中表达。

[0115] 如上所述,淋巴细胞群中的T细胞优选地包含少量的末端效应T细胞。因此,在某些实施方式中,淋巴细胞群中至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的CD3+ T细胞表达细胞表面标记物CD27。在其他实施方式中,淋巴细胞群中至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的CD3+ T细胞表达细胞表面标记物CD28。在其他实施方式中,淋巴细胞群中至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的CD3+ T细胞表达细胞表面标记物CD27和CD28。

[0116] 技术人员知道确定细胞群中CD27和/或CD28阳性细胞的百分比的方法。例如,细胞群中CD27和/或CD28阳性细胞的百分比可以通过流式细胞术测定。针对CD27和CD28的抗体是本领域中已知的并且是商购可得的。

[0117] 在具体实施方式中,本发明涉及根据本发明的方法,其中所述T细胞部分的小于10%对于选自由以下组成的组的标记物中的至少一种标记物呈阳性:CD45RA、CD57和KLRG1。

[0118] 也就是说,淋巴细胞群中的CD3+ T细胞的特征进一步可在于不存在一种或多种衰老标记物。

[0119] 在某些实施方式中,优选的是淋巴细胞群中小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3+ T细胞是对细胞表面标记物CD45RA呈阳性的。

[0120] 如本文所用,术语“CD45RA”是指分化簇45的同种型RA,或者蛋白酪氨酸磷酸酶受

体C型 (PTPRC)。CD45RA, 优选地与CD57和KLRG1组合, 被广泛接受作为CD8+记忆T细胞终末分化的标记物。优选地使用针对CD45RA的抗体, 通过流式细胞术测定淋巴细胞群中CD45RA阳性细胞的百分比。

[0121] 在某些实施方式中, 优选的是淋巴细胞群中小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3+ T细胞是对细胞表面标记物CD57呈阳性的。

[0122] CD57抗原(或者HNK-1、LEU-7或L2) 常规地用于辨识具有降低的增殖能力和改变的功能性质的终末分化‘衰老’细胞。优选地使用针对CD57的抗体, 通过流式细胞术测定淋巴细胞群中CD57阳性细胞的百分比。

[0123] 在某些实施方式中, 优选的是淋巴细胞群中小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3+ T细胞是对细胞表面标记物KLRG1呈阳性的。

[0124] 杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1 (KLRG1) 是人类中由KLRG1基因编码的蛋白质。KLRG1在NK细胞和经历过抗原的T细胞上表达, 并且已经被认为是衰老的标记物。优选地使用针对KLRG1的抗体, 通过流式细胞术测定淋巴细胞群中KLRG1阳性细胞的百分比。

[0125] 在某些实施方式中, 优选的是淋巴细胞群中小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3+ T细胞是对细胞表面标记物CD45RA、CD57和/或KLRG1中的至少一者呈阳性的。在某些实施方式中, 优选的是淋巴细胞群中小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3+ T细胞是对细胞表面标记物CD45RA、CD57和/或KLRG1中的两者呈阳性的。在某些实施方式中, 优选的是淋巴细胞群中小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3+ T细胞是对细胞表面标记物CD45RA、CD57和/或KLRG1中的所有三者呈阳性的。

[0126] 在某些实施方式中, 优选的是淋巴细胞群中小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3+ T细胞是对细胞表面标记物CD45RA和/或CD57中的至少一者呈阳性的。在某些实施方式中, 优选的是淋巴细胞群中小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3+ T细胞是CD45RA和CD57双阳性的。

[0127] 在某些实施方式中, 优选的是淋巴细胞群中小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3+ T细胞是对细胞表面标记物KLRG1和/或CD57中的至少一者呈阳性的。在某些实施方式中, 优选的是淋巴细胞群中小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3+ T细胞是KLRG1和CD57双阳性的。

[0128] 在某些实施方式中, 淋巴细胞群中大于50%、大于60%、大于70%、大于80%、大于85%、大于90%或大于95%的CD3+ T细胞是对细胞表面标记物CD45RA、CD57和/或KLRG1中的至少一者呈阴性的。在某些实施方式中, 淋巴细胞群中大于50%、大于60%、大于70%、大于80%、大于85%、大于90%或大于95%的CD3+ T细胞是对细胞表面标记物CD45RA、CD57和/或KLRG1中的两者呈阴性的。在某些实施方式中, 淋巴细胞群中大于80%、大于85%、大于90%或大于95%的CD3+ T细胞是CD57和KLRG1双阴性的。在某些实施方式中, 淋巴细胞群中大于80%、大于85%、大于90%或大于95%的CD3+ T细胞是CD45RA、CD57和KLRG1三阴性的。

[0129] 在具体实施方式中, 本发明涉及一种淋巴细胞群, 所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3+ T细胞和少于5%的B细胞, 其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的, 至少50%是CD27/CD28双阳性的, 并且至少80%是CD57和KLRG1双阴性的。

[0130] 在具体实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的平均端粒长度为至少5kb、至少6kb、至少7kb、至少8kb、至少9kb。技术人员知道平均端粒长度取决于起始材料。例如,平均端粒长度取决于已从其获得起始材料的患者的年龄。

[0131] 作为衰老标记物CD45RA、CD57和KLRG1的替代或补充,根据本发明的淋巴细胞群可以基于包含在所述淋巴细胞群中的CD3⁺ T细胞的平均端粒长度来表征。本领域中已知的是复制性衰老的开始受端粒长度调节,所述端粒是在染色体末端处的特化结构,随着每个DNA复制周期逐渐变得更短。端粒缩短超过临界长度会诱导p53介导的生长停滞和衰老。

[0132] 用于确定细胞群的细胞中的平均端粒长度的方法是本领域中已知的,并且例如已经由Huang等人(Scientific Reports第7卷,文章编号:6785(2017))描述。

[0133] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中的CD3⁺ T细胞的特征可以是至少5kb、至少6kb、至少7kb、至少8kb、至少9kb或至少10kb的平均端粒长度。

[0134] 代替基于淋巴细胞群中所包含的CD3⁺ T细胞的所有端粒的平均长度来表征淋巴细胞,CD3⁺ T细胞也可以基于最短20%的端粒的平均长度来表征。也就是说,在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分中最短20%的端粒的平均端粒长度为至少1kb、至少1.5kb、至少2kb、至少2.5kb、至少3kb。

[0135] 在具体实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的小于10%分泌至少一种来自以下组成的组的蛋白质:TNF- α 、IL-4、IL-5、颗粒酶B和穿孔素。

[0136] 在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的小于15%分泌至少一种来自以下组成的组的蛋白质:TNF- α 、IL-4和IL-5。

[0137] 在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的小于10%分泌至少一种来自以下组成的组的蛋白质:TNF- α 、IL-4和IL-5。

[0138] 在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的小于15%分泌TNF- α 并且其中所述T细胞部分的小于10%分泌至少一种来自以下组成的组的蛋白质:IL-4和IL-5。

[0139] 作为衰老标记物CD45RA、CD57和KLRG1的替代或补充,根据本发明的淋巴细胞群可以基于包含在所述淋巴细胞群中的CD3⁺ T细胞的分泌谱来表征。本领域中已知的是终末效应T细胞分泌与分化度较低的T细胞不同的蛋白质。因此,细胞群中细胞的衰老可以基于由所述群中的细胞分泌的蛋白质来确定。

[0140] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中的CD3⁺ T细胞可表征为少于15%的这些CD3⁺ T细胞分泌TNF- α 。在某些实施方式中,淋巴细胞群中的CD3⁺ T细胞可表征为少于1%的这些CD3⁺ T细胞分泌TNF- α 。肿瘤坏死因子(TNF,cachexin或恶病质素;通常称为肿瘤坏死因子 α 或TNF- α)是一种细胞因子—由免疫系统用于细胞信号传导的小蛋白质。TNF- α 主要由末端效应T细胞分泌,而不是由幼稚T细胞和中枢记忆T细胞分泌。

[0141] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中小于15%、小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3⁺ T细胞分泌可检测量的TNF- α 。

[0142] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中的CD3⁺ T细胞可表征为少于15%的这些CD3⁺ T细胞分泌IL-4。在某些实施方式中,淋巴细胞群中的CD3⁺ T细胞可表征为少于10%的这些CD3⁺ T细胞分泌IL-4。白介素4(IL-4)具有许多生物学作用,包括刺激激活的B细胞和T细胞

增殖,以及将B细胞分化成浆细胞。IL-4主要由末端效应T细胞分泌,而不是由幼稚T细胞和中枢记忆T细胞分泌。

[0143] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中小于15%、小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3⁺ T细胞分泌可检测量的IL-4。

[0144] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中的CD3⁺ T细胞可表征为少于15%的这些CD3⁺ T细胞分泌IL-5。在某些实施方式中,淋巴细胞群中的CD3⁺ T细胞可表征为少于10%的这些CD3⁺ T细胞分泌IL-5。通过与白介素-5受体结合,白介素5刺激B细胞生长并增加免疫球蛋白分泌—主要是IgA。它也是嗜酸性粒细胞激活的关键介体。IL-5主要由末端效应T细胞分泌,而不是由幼稚T细胞和中枢记忆T细胞分泌。

[0145] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中小于15%、小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3⁺ T细胞分泌可检测量的IL-5。

[0146] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中的CD3⁺ T细胞可表征为少于10%的这些CD3⁺ T细胞分泌颗粒酶B。颗粒酶B(GrB)是自然杀伤细胞(NK细胞)和细胞毒性T细胞的颗粒中最常见的丝氨酸蛋白酶。它由这些细胞与成孔蛋白穿孔素一起分泌,以介导靶细胞中的凋亡。颗粒酶B主要由末端效应T细胞和效应记忆T细胞分泌,而不是由幼稚T细胞和中枢记忆T细胞分泌。

[0147] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3⁺ T细胞分泌可检测量的颗粒酶B。

[0148] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中的CD3⁺ T细胞可表征为少于10%的这些CD3⁺ T细胞分泌穿孔素。穿孔素是一种存在于细胞毒性T淋巴细胞(CTL)和自然杀伤细胞(NK细胞)的颗粒中的成孔溶细胞蛋白。在去颗粒作用后,穿孔素与靶细胞的质膜结合,并以Ca²⁺依赖性方式寡聚化以在靶细胞上形成孔。所形成的孔允许促凋亡蛋白酶(称为颗粒酶)的家族被动扩散到靶细胞中。穿孔素主要由末端效应T细胞分泌,而不是由幼稚T细胞和中枢记忆T细胞分泌。

[0149] 在某些实施方式中,淋巴细胞群中小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%或小于5%的CD3⁺ T细胞分泌可检测量的穿孔素。

[0150] 在某些实施方式中,细胞群的较大级分可以表达颗粒酶B和/或穿孔素。因此,本文中优选的是,细胞群中所包含的T细胞部分的小于15%,或更优选地小于10%分泌选自由以下组成的组的至少一种蛋白质、至少两种蛋白质或所有蛋白质:TNF- α 、IL-4和IL-5。

[0151] 在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的小于10%分泌至少一种来自自由以下组成的组的蛋白质:TNF- α 、IL-4、IL-5、颗粒酶B和穿孔素。在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的小于10%分泌来自自由以下组成的组的蛋白质中的两种蛋白质:TNF- α 、IL-4、IL-5、颗粒酶B和穿孔素。在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的小于10%分泌来自自由以下组成的组的蛋白质中的三种蛋白质:TNF- α 、IL-4、IL-5、颗粒酶B和穿孔素。在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的小于10%分泌来自自由以下组成的组的蛋白质中的四种蛋白质:TNF- α 、IL-4、IL-5、颗粒酶B和穿孔素。在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的小于10%分泌来自自由以下组成的组的全部蛋白质:TNF- α 、IL-4、IL-5、颗粒酶B和穿孔素。

[0152] 在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的小于10%分泌来自以下组成的组的蛋白质中的至少一种蛋白质:TNF- α 、IL-4和IL-5。在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的小于10%分泌来自以下组成的组的蛋白质中的至少两种蛋白质:TNF- α 、IL-4和IL-5。在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分的小于10%分泌来自以下组成的组的全部蛋白质:TNF- α 、IL-4和IL-5。

[0153] 在本发明中,如果可以在ELISpot测定中鉴定出可检测量的特异性蛋白质,则确定细胞分泌所述蛋白质。酶联免疫斑点(enzyme-linked immunospot, ELISpot)测定是一种高度灵敏的免疫测定,其可在单细胞水平上测量分泌细胞因子的细胞的频率。在此种测定中,在存在或不存在刺激的情况下,在包被有特定捕获抗体的表面上培养细胞。细胞所分泌的蛋白质,例如细胞因子,将被表面上的特异性抗体捕获。在适当的孵育时间后,取出细胞并使用检测抗体以与ELISA所采用的类似工序检测所分泌的分子。检测抗体是生物素化的并且之后是链霉亲和素-酶缀合物,或者所述抗体直接缀合至酶。通过使用具有沉淀而不是可溶性产物的底物,最终结果是表面上可见的斑点。每个斑点对应于单独的分泌细胞因子的细胞。ELISpot测定在细胞因子分泌后立即捕获所述细胞因子的存在,这与因受体结合或蛋白酶降解而偏斜的测量结果形成对比。该测定被认为是可用的最灵敏的细胞测定之一。通常实现的检测限可以是100,000个细胞中1个细胞。该测定的高灵敏度使其特别可用于研究特异性免疫应答中存在的小细胞群。用于测定分泌IFN- γ 、TNF- α 、IL-4、IL-5、颗粒酶B和穿孔素的细胞的百分比的ELISpot测定是本领域中已知的。

[0154] 替代地或另外,这些蛋白质的分泌可以通过流式细胞术来近似。为此,T细胞必须经固定和透化,使得可以使用抗体来对相应蛋白质的细胞内池进行定量。用于对TNF- α 、IL-4、IL-5、颗粒酶B和/或穿孔素的细胞内池进行定量的方法是本领域中已知的。

[0155] 在具体实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分中的至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的T细胞是CD8+ T细胞。

[0156] 也就是说,优选的是淋巴细胞群中的大部分T细胞是CD8+ T细胞。如本文所用,术语“CD8+ T细胞”具有其在本领域中的一般含义并且是指在其表面上表达CD8的T细胞的子集。它们是MHC I类限制性的,并且用作细胞毒性T细胞。“CD8+ T细胞”也被称为细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、T杀伤细胞、溶细胞T细胞或杀伤T细胞。CD8抗原是免疫球蛋白超基因家族的成员,并且是主要组织相容性复合物I类限制性相互作用中的关联识别元件。如本文所用,术语“肿瘤浸润性CD8+ T细胞”是指患者的已离开血流并已迁移至肿瘤中的CD8+T细胞的池。

[0157] 优选地,淋巴细胞群中第二大部分的T细胞是CD4+ T细胞。如本文所用,术语“CD4+ T细胞”是指在其表面上呈递共受体CD4的T细胞。CD4是一种充当T细胞受体(T cell receptor, TCR)的共受体的跨膜糖蛋白,其可以识别特异性抗原。在某些实施方式中,CD4+ T细胞是T辅助细胞。T辅助细胞(TH细胞)在免疫过程中协助其他白血细胞,所述免疫过程包括B细胞成熟为浆细胞和记忆B细胞,以及细胞毒性T细胞和巨噬细胞的激活。当辅助T细胞通过MHC II类分子(其在抗原呈递细胞(APC)的表面上表达)呈递肽抗原时,它们就会变得被激活。一旦被激活,它们就会迅速分裂并分泌称为细胞因子的小蛋白,所述小蛋白调节或协助主动免疫应答。这些细胞可以分化成几种亚型中的一种亚型,所述亚型包括TH1、TH2、

TH3、TH17、TH9或TFH,它们分泌不同的细胞因子以促进不同类型的免疫应答。来自APC的信号传导将T细胞引导至特定亚型中。在某些实施方式中,CD4⁺ T细胞是调节性T细胞。调节性T细胞在抑制免疫应答、预防自体免疫性疾病和口服耐受性方面发挥着重要作用。

[0158] 在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分中至多50%、至多40%、至多30%、至多20%或至多10%的T细胞是CD4⁺ T细胞。

[0159] 在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分中CD8⁺ T细胞与CD4⁺ T细胞的比率为1:1至10:1。在某些实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分中CD8⁺ T细胞与CD4⁺ T细胞的比率为1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1或10:1或大于10:1。

[0160] 技术人员知道确定淋巴细胞群中CD4⁺ T细胞和/或CD8⁺ T细胞的百分比的方法。例如,淋巴细胞群中CD4⁺ T细胞和/或CD8⁺ T细胞的百分比可以分别使用针对CD4和/或CD8的抗体,通过流式细胞术来确定。

[0161] 在具体实施方式中,本发明涉及根据本发明的淋巴细胞群,其中所述T细胞部分中的至少两种T细胞针对不同的抗原。

[0162] 也就是说,淋巴细胞群中所包含的T细胞优选地识别多于一种抗原。获得根据本发明的淋巴细胞群包括使这些淋巴细胞与不同抗原肽的池接触的步骤。因此,预计主要是识别来自抗原池中的抗原的T细胞被扩增。抗原肽池可包含多于50种、多于100种、多于200种、多于300种、多于400种、多于500种或多于1000种不同的抗原肽。因此,在某些实施方式中,淋巴细胞群中所包含的T细胞部分可以包含至少2个、至少5个、至少10个、至少25个、至少50个、至少75个、至少100个、至少150个、至少200个或至少300个T细胞,其中每个T细胞针对不同的抗原。本文提供了可由淋巴细胞群中所包含的T细胞识别的抗原的非限制性示例。

[0163] 优选的是,淋巴细胞群包含许多适用于人类中的过继性细胞转移(ACT)疗法的细胞。也就是说,根据本发明的淋巴细胞群包含至少 10^6 个、 10^7 个、 10^8 个、 10^9 个或 10^{10} 个CD3⁺ T细胞。优选地,根据本发明的淋巴细胞群包含 10^6 个至 10^{10} 个CD3⁺ T细胞,优选地 10^7 个至 10^9 个T细胞。在某些实施方式中,根据本发明的淋巴细胞群包含至少 10×10^8 个T细胞。

[0164] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的同种异体细胞转移的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少50%是CD27/CD28双阳性的,并且小于10%是CD45RA、CD57和KLRG1三阳性的。

[0165] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的同种异体细胞转移的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且小于10%是CD45RA、CD57和KLRG1三阳性的。

[0166] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的过继性细胞转移疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少50%是CD27/CD28双阳性的,并且小于10%是CD45RA和CD57阳性的。

[0167] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的过继性细胞转移疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分

的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且小于10%是CD45RA和CD57阳性的。

[0168] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的过继性细胞转移疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少50%是CD27/CD28双阳性的,并且小于10%是CD57和KLRG1阳性的。

[0169] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的过继性细胞转移疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且小于10%是CD57和KLRG1阳性的。

[0170] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的过继性细胞转移疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少50%是CD27/CD28双阳性的,并且大于80%是CD57和KLRG1阴性的。

[0171] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的过继性细胞转移疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且大于80%是CD57和KLRG1阴性的。

[0172] 优选地,根据本发明的淋巴细胞群适用于自体细胞疗法。自体细胞疗法是一种使用个体细胞的治疗性干预,所述细胞在体外培养和扩增,并重新引入供体体内。这种方法的优点包括最小化与来自所述个体的非自体移植物或细胞相关联的全身免疫反应、生物不相容性和疾病传播的风险。优选的是,根据本发明的淋巴细胞群中所包含的细胞已经通过离体扩增个体的T细胞获得,并且随后被输注回同一个体中。

[0173] 因此,在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的自体细胞疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少50%是CD27/CD28双阳性的,并且小于10%是CD45RA、CD57和KLRG1三阳性的。

[0174] 因此,在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的自体细胞疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且小于10%是CD45RA、CD57和KLRG1三阳性的。

[0175] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的自体细胞疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少50%是CD27/CD28双阳性的,并且小于10%是CD45RA和CD57双阳性的。

[0176] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的自体细胞疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且小于10%是CD45RA和CD57双阳性的。

[0177] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的自体细胞疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3+ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少50%是CD27/CD28双阳性的,并且小于10%是CD57和KLRG1双阳性的。

[0178] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的自体细胞疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3+ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且小于10%是CD57和KLRG1双阳性的。

[0179] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的自体细胞疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3+ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少50%是CD27/CD28双阳性的,并且大于80%是KLRG1和CD57双阴性的。

[0180] 在具体实施方式中,本发明涉及一种用于人类中的自体细胞疗法的淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含至少90%的CD3+ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且大于80%是KLRG1和CD57双阴性的。

[0181] 本发明还提供了用于产生特异于如本文所定义的一种或多种抗原的淋巴细胞群的方法,所述方法包括单一培养阶段,其中所述单一阶段包括(a)在所述一种或多种抗原存在下培养来自受试者的组织或血液样品,所述样品已知或怀疑含有淋巴细胞;或者(b)在所述一种或多种抗原存在下培养淋巴细胞,所述淋巴细胞是从来自受试者的组织或血液样品中分离的。

[0182] 在某些实施方式中,所述培养持续直至获得至少 10×10^8 个细胞的所述T细胞群。在所述单一培养阶段期间,淋巴细胞和/或T细胞群始终维持在大于 0°C 的温度下。

[0183] 在某些实施方式中,所述培养持续直至获得至少 1×10^7 个细胞的所述T细胞群。在所述单一培养阶段期间,淋巴细胞和/或T细胞群始终维持在大于 0°C 的温度下。

[0184] 在某些实施方式中,包含淋巴细胞和/或T细胞群的样品在从受试者中分离后和培养前维持在大于 0°C 的温度下。然而,应当理解的是,冷冻样品也可以用于本发明的方法中。

[0185] 用于自体肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的先前扩增方案由两个阶段组成。在REP前的初始阶段中,将TIL扩增3-5周。在随后的REP阶段中,将在REP前阶段中获得的TIL快速扩展另外两周。在预REP阶段与REP阶段之间,TIL通常被冷冻保存。这种长培养时段(包括任选的冷冻保存步骤)的缺点是最终产品中的大部分淋巴细胞是终末效应细胞,它们在输注到患者体内后迅速死亡。

[0186] 因此,本发明的目的是建立用于淋巴细胞的扩增方案,使用所述扩增方案可以在两周至八周内,优选地在两周至六周内,更优选地在两周至四周内达到高细胞数(10^7 个细胞或更多),而不需要冷冻保存步骤。因此,在优选实施方式中,在整个培养过程中淋巴细胞保持在大于 0°C 的温度下。

[0187] 本发明的方法的特征在于在“条件培养基”中培养细胞。也就是说,在整个过程中对培养基的某些参数进行监测,并在必要时将其调整至预定值。在本发明方法的整个过程中监测和/或调整的合适的培养基参数在本文别处公开。这样,就可以在整个过程中维持最

佳生长条件。

[0188] 本发明的方法的特征进一步在于其包括“动态培养”步骤。动态培养要求将细胞在连续流动的培养基中培养。动态培养包括循环(其中将条件培养基在生长室中循环)和灌注(其中用新鲜培养基替换来自生长室的培养基)。

[0189] 从样品(例如包含淋巴细胞和/或T细胞)扩增所需T细胞群的方法包括将一种或多种抗原呈递给待培养的样品内的T细胞。所述抗原可以通过本领域已知的和/或本文所述的适合诱导特异性识别所述一种或多种抗原的T细胞的扩增的任何手段来呈递。作为示例性非限制性示例,一种或多种可溶性抗原可以在培养基中连续提供(例如以维持稳态浓度或期望的浓度范围)或可以被包含达小于整个培养阶段的一个或多个特定时段。还可以在培养阶段的一个或多个离散时间点引入可溶性抗原。另外地或可替代地,可溶性抗原可以在培养期间由抗原呈递细胞(APC)呈递给淋巴细胞样品和/或T细胞,如本文中所公开。优选的是,APC是B细胞。可以通过本领域中已知的或本文所述的任何手段对APC进行工程化以呈递一种或多种所需抗原。替代地或另外,可以通过本领域已知的或本文所述的任何手段使APC与抗原肽接触。

[0190] 在某些实施方式中,在培养步骤中添加的一种或多种抗原包含在肿瘤样品中。也就是说,肿瘤样品本身可以同时充当淋巴细胞来源和抗原来源。在此类实施方式中,肿瘤样品可以在不存在抗原肽的情况下与APC共培养。

[0191] APC可被重组工程化以瞬时或组成型地表达一种或多种感兴趣的抗原。重组工程化可以通过本领域中已知的或本文所述的任何手段来实现,并且优选地通过使用病毒载体进行转导或使用质粒或mRNA进行转染来实现。

[0192] 然而,本文中优选的是使APC,特别是B细胞与已化学合成的抗原肽接触,如下文更详细描述。

[0193] 抗原可以是表征疾病或癌症的一种或多种已知抗原,或者可以通过评定患者样品以确定一种或多种新抗原来确定。为此,可以通过活检收集患者细胞,并通过质谱法或scRNAseq进行分析以鉴定新抗原。然后可以使用专有算法分析可从这些方法获得的序列,以鉴定和选择相关的新抗原。

[0194] 淋巴细胞群、分离的淋巴细胞和/或它们的生产和使用方法不仅被提供作为用于治疗疾病的工具(例如用作药物或用于药物的开发和制备),而且还将被理解为具有作为用于研究疾病疗法的模型系统的适用性。因此,虽然如本文所公开的本发明的淋巴细胞优选地是人淋巴细胞,更优选地是原代人淋巴细胞(例如包括NK细胞和T细胞),并且最优选地是原代人T细胞(例如包括CD3⁺ T细胞、CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、 γ δ T细胞),但是还提供了源自淋巴细胞细胞系(无论是人类来源还是非人类来源的)的淋巴细胞以及作为非人类来源的原代细胞的淋巴细胞,例如但不限于原代细胞淋巴细胞和来源于小鼠、大鼠、猴子、猿、猫和狗的淋巴细胞。

[0195] 在更优选的原代人淋巴细胞中,最优选的是原代人T细胞。因此,本发明还提供了原代人T细胞群,所述原代人T细胞群的特征为至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少50%是CD27/CD28双阳性的,并且少于10%是CD45RA、CD57和KLRG1三阳性的。

[0196] 或者,本发明还提供了原代人T细胞群,所述原代人T细胞群的特征为至少90%的

CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且少于10%是CD45RA、CD57和KLRG1三阳性的。

[0197] 进一步,本发明还提供了原代人T细胞群,所述原代人T细胞群特征为至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少50%是CD27/CD28双阳性的,并且大于80%是CD57和KLRG1双阳性的。

[0198] 进一步,本发明还提供了原代人T细胞群,所述原代人T细胞群特征为至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少20%是CD27/CD28双阳性的,并且大于80%是CD57和KLRG1双阳性的。

[0199] 本文所提供的或根据本文所提供的方法产生的淋巴细胞群,无论是否为人且无论是否为原代,都可以包含本领域中已知的或本文描述为已知或据信可用于过继细胞疗法和/或已知或据信可用于体外或体内模型系统中的任何淋巴细胞类别或亚类。本发明所涵盖的淋巴细胞类别的非限制性示例包括淋巴细胞群,所述淋巴细胞群包含T细胞(包括CD3⁺ T细胞、CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、 γ δ T细胞、不变T细胞)以及B细胞、巨噬细胞和NK细胞以及它们的组合。

[0200] 本文所提供的和/或用于其生产方法中的细胞群(例如APC,优选地B细胞)包括经遗传工程化的细胞,所述经遗传工程化的细胞可以是直接遗传工程化的细胞,即已直接经受遗传工程化方法的细胞,或者可以是衍生自此类工程化细胞的细胞,例如直接遗传工程化的细胞的子细胞或子代。可以使用任何合适的遗传工程方法,包括但不限于脂质转染、CRISPR/CAS、磷酸钙转染、睡美人转座子、PEG介导的转染、以及用病毒载体(例如慢病毒载体)转导。外源核酸分子可以作为线性分子和/或环状分子(例如质粒、极微质粒或mRNA)引入细胞中。在非限制性实施方式中,本发明的淋巴细胞群内的淋巴细胞中的一种或多种淋巴细胞可经工程化以表达一种或多种免疫调节剂,例如OX40L、4-1BBL、CD80、CD86、CD83、CD70、CD40L、GITR-L、CD127L、CD30L(CD153)、LIGHT、BTLA、ICOS-L(CD275)、SLAM(CD150)、CD662L、白介素-12、白介素-7、白介素-15、白介素-17、白介素-21、白介素-4、Bcl6、Bcl-XL、BCL-2、MCL1、STAT-5,和/或一种或多种信号传导通路(例如JAK/STAT通路、Akt/PBK信号传导通路、BCR信号传导通路和/或BAFF/BAFFR信号传导通路)的激活物。类似地,本文所公开的方法中使用的一种或多种APC可经工程化以表达一种或多种已知抗原或一种或多种从患者样品测定的新抗原。

[0201] 优选的是,APC,特别是B细胞,经工程化以表达免疫调节剂OX40L、4-1BB和/或白介素-12中的一者或多者。

[0202] 在某些实施方式中,APC,特别是B细胞,经工程化以表达OX40L和4-1BB。

[0203] 在某些实施方式中,APC,特别是B细胞,经工程化以表达OX40L和白介素-12。

[0204] 在某些实施方式中,APC,特别是B细胞,经工程化以表达4-1BB和白介素-12。

[0205] 在某些实施方式中,APC,特别是B细胞,经工程化以表达OX40L、4-1BB和白介素-12。

[0206] 编码上述免疫调节剂的核酸可以通过本领域中已知和/或本文所公开的任何方法引入APC,特别是B细胞中。优选地,借助于转染将编码上述免疫调节剂的mRNA引入APC,特别是B细胞中以瞬时表达所编码的蛋白质。

[0207] 本发明的淋巴细胞和淋巴细胞群,优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,

最优选地原代人T细胞,预期用于疗法中并且可以是自体的(即,细胞所来源于的供体和受体是同一受试者)或可能是同种异体的(即,细胞所来源于的供体与受体不同)。在自体的情况下,可以使用如本领域中已知或本文所述的任何合适的来源,包括但不限于肿瘤环境,无论是实体(例如对于肿瘤浸润淋巴细胞(TIL))还是循环肿瘤细胞;和外周血(例如对于PBMC)。优选地,淋巴细胞群中的淋巴细胞已经通过离体扩增TIL获得。

[0208] 在细胞是同种异体的情况下,可以对它们进行进一步的遗传工程化或制备,使得它们不是同种异体反应性的。如本领域所理解的,并且如本文所使用的,非同种异体反应性表示细胞已经工程化(例如,遗传工程化),使得它们不能被识别为或识别同种异体细胞(外来来源的细胞)。类似地,本发明的经遗传工程化的淋巴细胞可以另外地或替代地工程化以防止其自身被受体的免疫系统识别。作为这方面的非限制性示例,本发明的淋巴细胞可以具有内源主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的破坏或缺失。此类细胞可能已经减少或消除了内源性MHC的表达,从而防止或减少了受体的针对自体细胞的免疫系统的激活。

[0209] 如本领域中所理解的,此类非同种异体反应性细胞不能与外源宿主的细胞反应。因此,来源于第三方供体的非同种异体反应性细胞可能变得通用,即不依赖于受体。如上所述,非同种异体反应性细胞还可以包含另外的工程化,使得它们不能引发免疫应答和/或不能被受体的免疫系统识别,从而防止它们被排斥。此类为非同种异体反应性和/或不能引发免疫应答或被受体的免疫系统识别的细胞也可被称为“现成的”细胞,如本领域已知的。可以通过本领域已知的或本文所述的任何手段使淋巴细胞为非同种异体反应性的和/或不能引发免疫系统或被免疫系统识别。在非限制性示例中,在T细胞的情境下,当与未修饰的对照细胞相比时,非同种异体反应性细胞可以具有减少或消除的内源T细胞受体(TCR)表达。此类非同种异体反应性T细胞可包含参与自我识别的经修饰或缺失的基因,例如但不限于编码TCR的组分(包括例如 α 链和/或 β 链)的那些基因。类似地,当与未修饰的对照细胞相比时,本文所公开的经遗传工程化的淋巴细胞可以另外地或替代地具有减少或消除的内源MHC表达。此类淋巴细胞可包含本领域已知或本文所述用于最小化或消除抗原呈递,特别是以避免受体中的免疫原性监督和消除的任何修饰或基因缺失。如所指出的,任选地避免免疫监督的非同种异体反应性细胞在本领域中被广泛称为“现成的”细胞,并且所述术语在本文中可互换地使用。此类非同种异体反应性/现成的白细胞可以从储库获得。如本领域已知的或本文所述的用于降低或消除同种异体反应性(即,使细胞为非同种异体反应性的)和/或降低或消除自身抗原呈递(即,防止它们引发免疫应答或被受体的免疫系统识别)的遗传修饰可以在本发明的情境中的任何其他遗传工程化之前、同时或之后执行。

[0210] 本发明还涵盖可通过本文所公开的任何方法可获得的淋巴细胞群,优选地人淋巴细胞。

[0211] 本发明提供了一种用于治疗疾病的免疫治疗方法,所述方法包括使用本文所公开的细胞或细胞群。因此,提供了如本文所述用作药物的淋巴细胞群(优选地人白细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞)。本发明还以药物组合物的形式提供了在药学上可接受的载体内的如本文所公开的淋巴细胞群。如本文所公开的药物和药物组合物尤其可用于过继细胞疗法。

[0212] 本发明的淋巴细胞群、药物和/或药物组合物可用于治疗癌症,而不管肿瘤类型如

何,以及用于治疗病毒性疾病、细菌性疾病例如结核病(包括抗生素抗性疾病)和寄生虫病。

[0213] 本发明的淋巴细胞群、药物和/或药物组合物可以与抗肿瘤剂或免疫调节剂组合使用,所述抗肿瘤剂或免疫调节剂为例如但不限于阿扎胞苷、卡培他滨、卡莫氟、克拉屈滨、氟达拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、巯基嘌呤、奈拉滨、喷司他丁、替加氟、硫鸟嘌呤、甲氨蝶呤、培美曲塞、雷替曲塞、羟基脲、伊立替康、托泊替康、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、米托蒽醌、戊柔比星、依托泊苷、替尼泊苷、卡巴他赛、多西紫杉醇、紫杉醇、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨、苯达莫司汀、白消安、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、福莫司汀、异环磷酰胺、洛莫司汀、美法仑、链脲霉素、替莫唑胺、卡铂、顺铂、奈达铂、奥沙利铂、六甲蜜胺、博莱霉素、硼替佐米、更生霉素、雌氮芥、伊沙匹隆、丝裂霉素、阿仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、地诺单抗、吉妥单抗奥佐米星、替伊莫单抗、易普利姆玛单抗、纳武单抗、奥法木单抗、帕尼单抗、帕博利珠单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、阿法替尼、阿柏西普、阿西替尼、伯舒替尼、克唑替尼、达沙替尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、尼罗替尼、帕唑帕尼、帕纳替尼、瑞戈非尼、鲁索替尼、索拉非尼、舒尼替尼、凡德他尼、依维莫司、替西罗莫司、阿利维A酸、蓓萨罗丁、异维甲酸、他米巴罗汀、维甲酸、来那度胺、泊马度胺、沙利度胺、帕比司他、罗米地辛、丙戊酸盐、伏立诺他、阿那格雷、三氧化二砷、天门冬酰胺酶、BCG疫苗、地尼白介素、维莫非尼、戈舍瑞林、托瑞米芬、氟维司群、比卡鲁胺、恩杂鲁胺、阿帕他胺、达洛鲁胺、阿那曲唑、来曲唑、地加瑞克、阿比特龙、非格司亭、莫拉司亭、聚乙二醇非格司亭、利培非格司亭、巴拉格司亭(balugrastim)、左醋美沙朵、干扰素 γ 、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 β -1a、聚乙二醇干扰素 α -2b、聚乙二醇干扰素 β -1a、罗普干扰素 α -2v、他索纳明、组胺二盐酸盐、米伐木肽、普乐沙福、西普鲁塞-T、dasiprotimut-T、muronab-CD3、霉酚酸、西罗莫司、来氟米特、依法利珠单抗、那他珠单抗、阿巴西普、依库珠单抗、奥法妥木单抗、芬戈莫德、艾曲波帕、托法替尼、特立氟胺、阿普斯特、维多珠单抗、巴瑞克替尼、奥扎莫德、乌帕替尼、非戈替尼、依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、培赛利珠单抗、戈利木单抗、伐地考昔、阿那白滞素、利纳西普、乌司奴单抗、托珠单抗、卡那单抗、苏金单抗、洛匹那韦、利托那韦、帕达鲁单抗、依奇珠单抗、沙利姆单抗、他克莫司、伏环孢素、沙利度胺、氨甲蝶呤、来那度胺、吡非尼酮、泊马度胺、富马酸二甲酯、darvadstrocel。如本文所用,与本发明的淋巴细胞群、药物和/或药物组合物的组合并不表明淋巴细胞疗法和一种或多种另外的药物需要一起施用,例如在同一输注中。组合包括以任何次序伴随和顺序施用。组合还包括投配方案,其中将一种或多种药剂在例如数天、数周或数月的时间范围内多次施用,而另一种或多种药剂仅施用一次或根据不同的投配方案施用。组合包括其中有目的地施用药剂,使得治疗效应至少在某种程度上重叠的任何方案。

3. 具体实施方式

[0214] 3.1 用于免疫疗法的淋巴细胞

[0215] 本发明特别涉及一种淋巴细胞群(优选人淋巴细胞,更优选原代人淋巴细胞,最优选原代人T细胞),所述淋巴细胞群的特征为至少90%的CD3⁺ T细胞和少于5%的B细胞,其中所述T细胞部分的至少70%是有活力的,至少50%是CD27/CD28双阳性的,并且少于10%是CD45RA、CD57和KLRG1三阳性的。如本文所用的关于细胞或细胞群的术语“原代”和类似术

语对应于它们在本领域中通常理解的含义,即指已经直接从活组织(即,活组织检查物,例如肿瘤样品或血液样品)或从受试者获得的细胞,所述细胞尚未在培养中传代,或已在培养物中传代并维持但没有永生化。优选的是,原代细胞是原代人淋巴细胞。原代细胞已经经历了非常少的群体倍增(如果有的话)。

[0216] 根据本发明的淋巴细胞群可以包含如本文所述或本领域已知适合使用,特别是在过继性细胞疗法中使用的任何淋巴细胞类、亚类或它们的混合物。然而,应当认识到,本发明的方法还可以适用于疗法之外的用途,例如筛选方法和/或模型系统,例如用于体外测定或体内动物模型。淋巴细胞(其可以是原代淋巴细胞或来源于细胞系)的非限制性示例包括NK细胞、炎性T淋巴细胞、细胞毒性T淋巴细胞、辅助T淋巴细胞、CD4⁺ T淋巴细胞、CD8⁺ T淋巴细胞、 γ δ T淋巴细胞、不便T淋巴细胞、NK淋巴细胞、B淋巴细胞和巨噬细胞。

[0217] 本文中优选的是淋巴细胞群中所包含的至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%的CD3⁺ T细胞是CD8⁺ T细胞。

[0218] 3.2代谢表征

[0219] 可分析淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞)在扩增后的一种或多种表型标记物的表达。在一些实施方式中,标记物选自TCRab(即TCR. α ./ β)、CD57、CD28、CD4、CD27、CD56、CD8a、CD45RA、CD8a、CCR7、CD4、CD3、CD38、CD45RA、和HLA-DR中的一者或多者。在一些实施方式中,检查一种、两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、十种、十一种、十二种、十三种或十四种标记物的表达。

[0220] 可分析淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞)的一种或多种调节标记物的表达。在一些实施方式中,所述调节标记物选自CD137、CD8a、Lag3、CD4、CD3、PD-1、TIM-3、CD69、CD8a、TIGIT、CD4、CD3、KLRG1和CD154中的一者或多者。

[0221] 优选地,分析淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞)的一种或多种表型标记物和一种或多种调节标记物的表达。因此,可以分析淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞)的TCRab(即TCR. α ./ β .)、CD57、CD28、CD4、CD27、CD56、CD8a、CD45RA、CD8a、CCR7、CD4、CD3、CD38、CD45RA、HLA-DR、CD137、CD8a、Lag3、CD4、CD3、PD-1、TIM-3、CD69、CD8a、TIGIT、CD4、CD3、KLRG1和CD154中的一者或多者的表达。优选的是,淋巴细胞群中所包含的至少50%的CD3⁺ T细胞是CD27/CD28双阳性的,并且淋巴细胞群中所包含的小于10%的CD3⁺ T细胞是CD45RA、CD57和KLRG1三阳性的。

[0222] 或者,优选的是淋巴细胞群中所包含的至少50%的CD3⁺ T细胞是CD27/CD28双阳性的,并且所述淋巴细胞群中所包含的大于80%的CD3⁺ T细胞是CD57和KLRG1双阴性的。

[0223] 优选地,通过流式细胞术测定淋巴细胞群中所包含的CD3⁺ T细胞的细胞表面上的上述标记物的存在。

[0224] 如本文所用,术语“流式细胞术”是指这样的测定,在所述测定中通过以下方式测定样品中材料(例如,包含特定标记物的淋巴细胞)的比例:标记所述材料(例如,通过将标记的抗体与材料结合),使含有所述材料的流体流穿过光束,通过一系列滤光器和镜子将从所述样品发射的光分离成组成波长,以及检测光。

[0225] 多种流式细胞仪是可商购的,包括例如Becton Dickinson FACScan and

FACScaliber(BD Biosciences,Mountain View,CA)。可用于FACS分析的抗体在商业上广泛可得。

[0226] 在一些实施方式中,淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞)的活力为至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少98%。淋巴细胞的活力可通过本领域已知的方法,例如上文所公开的方法中的任何一种方法测定。

[0227] 可以评估淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞)响应于用抗CD3抗体(例如OKT3)刺激或与自体肿瘤消化物共培养或用抗原和/或新抗原肽刺激的干扰素- γ (IFN- γ)分泌。技术人员知道抗原肽和/或新抗原肽必须以MHC依赖性方式呈递。

[0228] 在一些实施方式中,通过IFN-伽马(IFN- γ)分泌来测量TIL健康。在一些实施方式中,IFN- γ 分泌指示经扩增群体内的活性T细胞。在一些实施方式中,采用用于IFN- γ 产量的效力测定。IFN- γ 产量是细胞毒性潜力的另一种度量。IFN- γ 产量可以通过测定根据本文的方法所提供和所产生的淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞)的培养基中细胞因子IFN- γ 的水平来测量,可以在用针对CD3、CD28和/或CD137/4-1BB的抗体刺激后进行分析。来自这些受刺激的淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞)的培养基中的IFN- γ 水平可以通过测量IFN- γ 释放来测定。在一些实施方式中,相对于扩增之前样品中的对应细胞,IFN- γ 分泌增加了一倍、两倍、三倍、四倍、或五倍或更多。

[0229] 在一些实施方式中,端粒长度可以用作细胞活力和/或细胞功能的度量。在一些实施方式中,令人惊奇的是,与使用除本文所提供的方法之外的方法制备的淋巴细胞群相比,通过本发明产生的淋巴细胞群中的端粒长度相同。多种方法已用于测量基因组DNA和细胞学制备物中端粒的长度。端粒限制性片段(telomere restriction fragment,TRF)分析是用于测量端粒长度的金标准。然而,TRF的主要限制是需要大量DNA。本发明可以采用两种广泛使用的用于测量端粒长度的技术,即荧光原位杂交(例如FISH;Agilent Technologies,Santa Clara,CA)和定量PCR。在一些实施方式中,最初收获的样品的淋巴细胞(或其任何亚群,例如T细胞)与扩增后的淋巴细胞和/或T细胞群之间端粒长度没有变化。

[0230] 3.3淋巴细胞来源

[0231] 本文所述的原代淋巴细胞可以从多种组织来源分离和/或获得,所述组织来源包括但不限于从血液样品分离的外周血单核细胞、骨髓、淋巴结组织、脐带血、胸腺组织、来自感染部位的组织、腹水、胸腔积液、脾组织,和/或通过本领域中已知的或本文所述的任何方法所测定的肿瘤。优选的是,在本发明的方法中使用的(例如用于生成淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞)的)分离的细胞和/或样品获自和/或分离自来源于无论是实体的还是循环的(例如用于分离TIL)的肿瘤样品的群,或来源于受感染的组织(例如具有病毒、细菌或寄生虫感染的组织)。用于从患者或从供体分离/获得特定淋巴细胞群的方法是本领域中众所周知的,并且包括作为第一步,例如,分离/获得已知或预期含有此类细胞的供体或患者样品。

[0232] 例如,可以从患者肿瘤样品获得淋巴细胞(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞(包括TIL)),然后扩增成更大的群体。此类扩增的细胞和/或

群体可以在扩增之后任选地冷冻保存以在施用之前存储和处置。

[0233] 可以使用本领域已知的方法获得患者肿瘤样品,通常经由手术切除、穿刺活检或用于获得含有肿瘤和淋巴细胞的混合物的样品的其他手段。一般来说,肿瘤样品可以来自任何实体瘤,包括原发性肿瘤、侵袭性肿瘤或转移性肿瘤。肿瘤样品还可以是液体肿瘤,例如从血液恶性肿瘤获得的肿瘤。实体瘤可以是任何癌症类型,包括但不限于乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、结直肠癌、肺癌、脑癌、肾癌、胃癌和皮肤癌(包括但不限于鳞状细胞癌、基底细胞癌和黑素瘤)。最优选的是,样品已知或怀疑含有T细胞,特别是TIL。在一些实施方式中,有用的TIL获自恶性黑素瘤肿瘤,因为已报道这些肿瘤具有特别高水平的淋巴细胞,特别是TIL。

[0234] 术语“实体瘤”是指通常不包含囊肿或液体区域的异常组织团块。实体瘤可以是良性的或恶性的。术语“实体瘤癌症”是指恶性、肿瘤性或癌性的实体瘤。实体瘤癌症包括但不限于肉瘤、癌和淋巴瘤,例如肺癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、直肠癌和膀胱癌。在一些实施方式中,所述癌症选自宫颈癌、头颈癌(包括例如头颈鳞状细胞癌(HNSCC))、胶质母细胞瘤、卵巢癌、肉瘤、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌和非小细胞肺癌。实体瘤的组织结构包括包含实质(癌细胞)和支持基质细胞(癌细胞分散在所述支持基质细胞中)的相互依赖的组织区室,这可以提供支持微环境。

[0235] 在已经分离/获得样品后,可以在允许所需细胞类别、亚类或具有所需特异性的细胞优先生长和扩增的条件下培养所需细胞,例如人淋巴细胞和/或T细胞(例如TIL)。具体地,所述方法允许分离/获得维持干性并表现出低末端效应细胞百分比的群体,此类群体已知在本领域中能够增加复制和/或高细胞杀伤活性。此类细胞的特征在于CD27和CD28的高表达,CD45RA、CD57和KLRG1的低表达,以及TNF- α 、IL-4、IL-5和任选的颗粒酶B和穿孔素的低分泌,如本文别处所公开。

[0236] 3.4 抗原特异性

[0237] 本发明提供了一种用于生成具有确定的特异性,即具有针对表达特定抗原的细胞的靶向杀伤活性的淋巴细胞(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞(例如TIL))的方法。如本领域已知的,淋巴细胞应答,特别是T细胞应答,依赖于T细胞受体对肽的识别,特别是在MHC复合物的情境下。因此,本发明提供用于在所需反应所针对的肽存在下培养淋巴细胞群。例如,肽可以是与疾病相关联的已知抗原和/或可以是在待治疗的受试者中确定的抗原,例如通过分析肿瘤样品或感染组织样品所确定的新抗原。可以将包含淋巴细胞和/或淋巴细胞培养物的样品暴露于2种至300种的肽(无论是作为可溶性肽还是如本文所述的由抗原呈递细胞(APC)呈递的)。

[0238] 待与淋巴细胞(或包含淋巴细胞的样品)一起包含在培养物中的肽可以是可溶形式。在使用可溶性肽的情况下,它们可以以0.1微摩尔至10微摩尔、0.5微摩尔至5微摩尔或1微摩尔至2微摩尔的浓度与淋巴细胞一起培养。替代地或另外地,如本领域已知的,培养物中的肽可由APC呈递。

[0239] 本文优选的是将抗原肽添加到培养物中,使得它们可以由B细胞以MHC依赖性方式呈递给淋巴细胞。优选地,添加至淋巴细胞的肽的长度为9个氨基酸至35个氨基酸、9个氨基酸至30个氨基酸、9个氨基酸至25个氨基酸。在某些实施方式中,添加至淋巴细胞的抗原肽是由MHC I类分子呈递的肽。此类肽的长度通常为9个至12个氨基酸。在某些实施方式中,添

加至淋巴细胞的抗原肽是由MHC II类分子呈递的肽。此类肽的长度通常为13个至25个氨基酸。在某些实施方式中,添加至淋巴细胞的抗原肽可以由MHC I类或MHC II类分子呈递的肽的混合物。此类肽的长度可为9个至25个氨基酸。然而,添加到培养物中的肽也可以是较长的肽,所述肽被APC摄取并加工成可以以MHC依赖性方式展示的较短的肽。

[0240] 本文方法中使用的APC的非限制性示例包括B细胞。已知B细胞会响应于所呈递的抗原而刺激特定的淋巴细胞群,特别是T细胞(包括TIL)。APC,例如B细胞,可以来自同种异体来源(来自一名或多名供体的一次或多次单采血液成分法)或自体,如本文所述。可以根据本领域中已知的方法从冷冻或新鲜的单采血液成分中取得APC。在B细胞的情境下,它们可能使用LOVO(Fresenius Kabi)、Prodigy(Miltenyi biotec)、EKKO(Millipore,Sigma)设备或其他细胞分离技术进行选择。例如,可以使用抗体CD40包被的珠粒(Miltenyi Biotec和/或Adipogen)来激活APC,特别是B细胞。可以用mRNA处理自体或同种异体APC以表达如本文所公开的抗原。此外,可以在含有所取得的肽序列的核苷酸序列存在下培养APC,可以用培养物中的TIL或T细胞进行相同的转导。

[0241] APC,例如B细胞,可以通过本领域中已知或本文所述的任何手段进行工程化以呈递所需抗原,例如用肽包被或通过重组技术工程化以表达和加工抗原来在MHC的情境下在细胞表面处呈递。在非限制性示例中,APC可以孵育并扩增0-4天,或者立即转染和/或在静态培养物或生物反应器中扩增长达4天,然后与已知或据信含有白细胞的样品一起进行培养。用于培养APC的生物反应器包括但不限于ADVA(来自ADVA Biotech);WAVE生物反应器(Cytiva)、Grex(Wilson Wolf)、Ori生物反应器(Ori)和Cocoon(Lonza)。或者,APC也可以在透气培养袋中培养。在B细胞的情境下,可以通过测试CD20+细胞来评定质量。在具体实施方式中,B细胞培养物中85%或更多的细胞是CD20+。

[0242] 在某些实施方式中,B细胞是在添加至淋巴细胞之前制备的。最初,可以借助于细胞选择从PBMC中获得B细胞。优选地通过单采血液成分法获得PBMC。当B细胞(或任何其他类型的APC)用于制备用于自体细胞疗法的淋巴细胞群时,需要从与淋巴细胞相同的患者获得B细胞。

[0243] 用于从PBMC分离B细胞的试剂盒是本领域中已知的并且是商购可得的。分离的B细胞优选地在添加至淋巴细胞之前激活。优选地,将B细胞激活0-20天、0-15天、0-12天、0-10天、0-7天、0-5天或0-2天。在某些实施方式中,B细胞可激活1-48小时、8-48小时或12-36小时。例如,B细胞的活化可通过使B细胞与IL-4和/或CD40L接触来实现。进一步,B细胞可以在IL-21存在下被激活。

[0244] 当转染APC以表达感兴趣的抗原时,其可以通过本领域中已知的任何手段,包括但不限于电穿孔、PEG、脂转染或Crispr Cas执行。APC可以替代地或另外地经转染以表达免疫调节剂,例如OX40L、4-1BBL、CD80、CD86、CD83、CD70、CD40L、GITR-L、CD127L、CD30L(CD153)、LIGHT、BTLA、ICOS-L(CD275)、SLAM(CD150)、CD662L、白介素-12、白介素-7、白介素-15、白介素-17、白介素-21、白介素-4、Bcl6、Bcl-XL、BCL-2、MCL1或STAT-5。替代地或另外地,可以用至少一种信号传导通路(例如JAK/STAT通路、Akt/PI3K AKT信号传导通路、BCR信号传导通路、或BAFF/BAFFR信号传导通路)的一种或多种激活剂来转染APC。

[0245] 在非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:1所示的人OX40L:

MVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCDFYLISLKGYP

[0246] SQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDKVYLVNVTDTNTSLDDFHVNGG
ELILIHQNPGEFCVL;

[0247] 或由SEQ ID NO:2所示的DNA序列编码:

ATGGTATCACATCGGTATCCTCGAATTCAAAGTATCAAAGTACAATTTACCGAAT
ATAAGAAGGAGAAAGGTTTCATCCTCACTTCCCAAAGGAGGATGAAATCATGAAGG
TGCAGAACAACTCAGTCATCATCAACTGTGATGGGTTTTATCTCATCTCCCTGAAGGG

[0248] CTACTTCTCCCAGGAAGTCAACATTAGCCTCATTACCAGAAGGATGAGGAGCCCCTC
TTCCA ACTGAAGAAGGTCAGGTCTGTCAACTCCTTGATGGTGGCCTCTCTGACTTACA
AAGACAAAGTCTACTTGAATGTGACCACTGACAATACCTCCCTGGATGACTTCCATGT
GAATGGCGGAGAACTGATTCTTATCCATCAAAATCCTGGTGAATTCTGTGTCCTTTGA。

[0249] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:3所示的鼠0X40L:

MEGEGVQPLDENLENGSRPRFKWKKTLRLVVSIGIKGAGMLLCFIYVCLQLSSSPAK
DPPIQRLRGAVTRCEDGQLFISSYKNEYQTMEVQNNSVVIKCDGLYIILKGSFFQEVKID

[0250] HFREDHNPISIPMLNDGRRIVFTVVASLAFKDKVYLVNAPDTLCEHLQINDGELIVVQLT
PGYCAPEGSYHSTVNQVPL;

[0251] 或由SEQ ID NO:4所示的DNA序列编码:

ATGGAAGGGGAAGGGGTCAACCCCTGGATGAGAATCTGGAAAACGGATCAAG
GCCAAGATTCAAGTGGAAGAAGACGCTAAGGCTGGTGGTCTCTGGGATCAAGGGAGC
AGGGATGCTTCTGTGCTTCATCTATGTCTGCCTGCAACTCTCTTCCTCTCCGGCAAAGG
ACCCTCCAATCCAAAGACTCAGAGGAGCAGTTACCAGATGTGAGGATGGGCAACTAT

[0252] TCATCAGCTCATAACAAGAATGAGTATCAA ACTATGGAGGTGCAGAACAATTCGGTTG
TCATCAAGTGCGATGGGCTTTATATCATCTACCTGAAGGGCTCCTTTTTCCAGGAGGT
CAAGATTGACCTTCATTTCCGGGAGGATCATAATCCCATCTCTATTCCAATGCTGAAC
GATGGTCGAAGGATTGTCTTCACTGTGGTGGCCTCTTTGGCTTTCAAAGATAAAGTTT
ACCTGACTGTAAATGCTCCTGATACTCTCTGCGAACACCTCCAGATAAATGATGGGGGA
GCTGATTGTTGTCCAGCTAACGCCTGGATACTGTGCTCCTGAAGGATCTTACCACAGC
[0253] ACTGTGAACCAAGTACCACTGTGA。

[0254] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:5所示的人4-1BBL:

MEYASDASLDPEAPWPPAPRARACRVLPWALVAGLLLLLLLLAAACAVFLACPWAY
 SGARASPGSAASPRLREGPELSPDDPAGLLDLRQGMFAQLVAQNVLIDGPLSWYSDPGL
 [0255] AGVSLTGGLSYKEDTKELVVAKAGVYYVFFQLELRVAVAGEGSGSVSLALHLQPLRSAA
 GAAALALTVDLPPASSEARNSAFGFQGRLLHLSAGQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGA
 TVLGLFRVTPEIPAGLPSRSE;

[0256] 或由SEQ ID NO:6所示的DNA序列编码:

ATGGAATACGCCTCTGACGCTTCACTGGACCCCGAAGCCCCGTGGCCTCCCGCGC
 CCCGCGCTCGCGCCTGCCGCGTACTGCCTTGGGCCCTGGTCGCGGGGCTGCTGCTGCT
 GCTGCTGCTCGCTGCCGCTGCGCCGTCTTCCTCGCTGCCCTGGGCCGTGTCGGG
 GCTCGCGCCTCGCCCGGCTCCGCGGCCAGCCGAGACTCCGCGAGGGTCCCGAGCTT
 TCGCCCGACGATCCCGCCGGCCTCTTGGACCTGCGGCAGGGCATGTTTGCAGCTGG
 TGGCCAAAATGTTCTGCTGATCGATGGGCCCTGAGCTGGTACAGTGACCCAGGCCT
 GGCAGGCGTGTCCCTGACGGGGGGCCTGAGCTACAAAGAGGACACGAAGGAGCTGG
 [0257] TGGTGGCCAAGGCTGGAGTCTACTATGTCTTCTTTCAACTAGAGCTGCGGCGCGTGGT
 GGCCGGCGAGGGCTCAGGCTCCGTTTCACTTGCCTGCACCTGCAGCCACTGCGCTCT
 GCTGCTGGGGCCGCCCTGGCTTTGACCGTGGACCTGCCACCCGCCCTCCTCCGAGG
 CTCGGAACCTCGGCCTTCGGTTTCCAGGGCCGCTTGTGACCTGAGTGCCGGCCAGCG
 CCTGGGCGTCCATCTTCACTGAGGCCAGGGCACGCCATGCCTGGCAGCTTACCCA
 GGGCGCCACAGTCTTGGGACTCTCCGGGTGACCCCGAAATCCAGCCGGACTCCCT
 TCACCGAGGTCCGAATAA。

[0258] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:7所示的鼠4-1BBL:

MDQHTLDVEDTADARHPAGTSCPSDAALLRDTGLLADAALLSDTVRPTNAALPTDA
 AYPVNVDRDREAAWPPALNFCRHPKLYGLVALVLLLLIAACVPIFTRTEPRPALTITTS
 NLGTRENNADQVTPVSHIGCPNTTQQGSPVFAKLLAKNQASLCNTTLNWHSDGAGSSY
 [0259] LSQGLRYEEDKKELVVDSPGLYYVFLELKLSPFTNTGHKVQGWVSLVLQAKPVDDFD
 NLALTVELFPCSMENKLVDRSWSQLLLLKAGHRLSVGLRAYLHGAQDAYRDWELSYPN
 TTSFGLFLVKPDNPWE;

[0260] 或由SEQ ID NO:8所示的DNA序列编码:

ATGGACCAGCACACACTTGATGTGGAGGATACCGCGGATGCCAGACATCCAGCA
 GGTACTTCGTGCCCTCGGATGCGGCGCTCCTCAGAGATACCGGGCTCCTCGCGGACG
 CTGCGCTCCTCTCAGATACTGTGCGCCCCACAAATGCCGCGCTCCCCACGGATGCTGC
 CTACCCTGCGGTTAATGTTTCGGGATCGCGAGGCCGCGTGGCCGCCTGCACTGAACTTC
 TGTTCGCGCCACCCAAAGCTCTATGGCCTAGTCGCTTTGGTTTTGCTGCTTCTGATCGC
 CGCCTGTGTTCTATCTTCACCCGCACCGAGCCTCGGCCAGCGCTCACAATCACCACC
 TCGCCCAACCTGGGTACCCGAGAGAATAATGCAGACCAGGTCACCCCTGTTCCAC
 ATTGGCTGCCCAACACTACACAACAGGGCTCTCCTGTGTTTCGCCAAGCTACTGGCTA
 [0261] AAAACCAAGCATCGTTGTGCAATACAACCTCTGAACTGGCACAGCCAAGATGGAGCTG
 GGAGCTCATACTATCTCAAGGTCTGAGGTACGAAGAAGACAAAAAGGAGTTGGTGG
 TAGACAGTCCCGGGCTCTACTACGTATTTTTGGAAGTGAAGCTCAGTCCAACATTAC
 AAACACAGGCCACAAGGTGCAGGGCTGGGTCTCTCTTGTGTTTGAAGCAAAGCCTCA
 GGTAGATGACTTTGACAACCTTGCCCTGACAGTGGAAGTGTTCCTTGCTCCATGGAG
 AACAAAGTTAGTGGACCGTTCCTGGAGTCAACTGTTGCTCCTGAAGGCTGGCCACCGCC
 TCAGTGTGGGTCTGAGGGCTTATCTGCATGGAGCCCAGGATGCATACAGAGACTGGG
 AGCTGTCTTATCCCAACACCACCAGCTTTGGACTCTTCTTGTGAAACCCGACAACCC
 ATGGGAATGA。

[0262] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID N0:9所示的人CD80:

MEVPPAPRSFLCRALCLFPRVFAEAVTADSEVLEERQKRLPYVPEPYYPESGWDR
 LRELFGKDEQQRISKDLANICKTAATAGIIGWVYGGIPAFIHAQQYIEQSQAIEYHNRFD
 [0263] AVQSAHRAATRGRFYRWRGWRTAVFVTIFNTVNTSLNVYRNKDALSHFVIAGAVTG
 SLFRINVGLRGLVAGGIIGALLGTPVGGLLMAFQKYSGETVQERKQKDRKALHELKLEE
 WKGRLQVTEHLPEKIESSLQEDEPENDAKKIEALLNLPNPSVIDKQDKD;

[0264] 或由SEQ ID N0:10所示的DNA序列编码:

ATGGAGGTGCCGCCACCGGCACCGCGGAGCTTTCTCTGTAGAGCATTGTGCCTAT
 TTCCCGAGTCTTTGCTGCCGAAGCTGTGACTGCCGATTCGGAAGTCCTTGAGGAGCG
 [0265] TCAGAAGCGGCTTCCTACGTCCAGAGCCCTATTACCCGGAATCTGGATGGGACCG
 CCTCCGGGAGCTGTTTGGCAAAGATGAACAGCAGAGAATTTCAAAGGACCTTGCTAA
 TATCTGTAAGACGGCAGCTACAGCAGGCATCATTGGCTGGGTGTATGGGGGAATACC

[0266] AGCTTTTATTCATGCTAAACAACAATACATTGAGCAGAGCCAGGCAGAAATTTATCAT
 AACCGGTTTGTATGCTGTGCAATCTGCACATCGTGTGCCACACGAGGCTTCATTCGTT
 ATGGCTGGCGCTGGGGTTGGAGAACTGCAGTGTGTTGTGACTATATCAACACAGTGA
 AACTAGTCTGAATGTATACCGAAATAAAGATGCCTTAAGCCATTTTGTAATTGCAGG
 AGCTGTCACGGGAAGTCTTTTTAGGATAAACGTAGGCCTGCGTGGCCTGGTGGCTGGT
 GGCATAATTGGAGCCTTGCTGGGCACTCCTGTAGGAGGCCTGCTGATGGCATTTCAGA
 AGTACTCTGGTGAGACTGTTTCAGGAAAGAAAACAGAAGGATCGAAAGGCACTCCATG
 AGCTAAAAGTGAAGAGTGGAAAGGCAGACTACAAGTTACTGAGCACCTCCCTGAGA
 AAATTGAAAGTAGTTTACAGGAAGATGAACCTGAGAATGATGCTAAGAAAATTGAAG
 CACTGCTAAACCTTCCTAGAAACCCTTCAGTAATAGATAAAACAAGACAAGGACTGA 。

[0267] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:11所示的鼠CD80:

[0268] MACNCQLMQDTPLLKFPCPRLILLFVLLIRLSQVSSDVDEQLSKSVKDKVLLPCRYNS
 PHEDESEDRIYWQKHDKVVLVSVIAGKLVWPEYKNRTLYDNTTYSLIILGLVLSDRGTYS
 CVVQKKERGTYEVKHLALVKLSIKADFSTPNITESGNPSADTKRITCFASGGFPKPRFSWL
 ENGRELPGINTTISQDPESELYTISSQLDFNTTRNHTIKCLIKYGDAHVSEDFTWEKPPEDPP
 DSKNTLVLFAGFGAVITVVVIVVVIKCFCKHRSCFRRNEASRETNNSLTFGPEEALAEQT
 VFL;

[0269] 或由SEQ ID NO:12所示的DNA序列编码:

[0270] ATGGCTTGCAATTGTCAGTTGATGCAGGATACACCACTCCTCAAGTTTCCATGTC
 CAAGGCTCATTCTTCTCTTTGTGCTGCTGATTCGTCTTTCACAAGTGTCTTCAGATGTT
 GATGAACAACACTGTCCAAGTCAGTGAAAGATAAGGTATTGCTGCCTTGCCGTTACAAC
 TCTCCTCATGAAGATGAGTCTGAAGACCGAATCTACTGGCAAAAACATGACAAAGTG
 GTGCTGTCTGTCATTGCTGGGAAACTAAAAGTGTGGCCCGAGTATAAGAACCGGACT
 TTATATGACAACACTACCTACTCTTATCATCCTGGGCCTGGTCCTTTCAGACCGGG
 GCACATACAGCTGTGTCGTTCAAAAGAAGGAAAGAGGAACGTATGAAGTTAAACACT
 TGGCTTTAGTAAAGTTGTCCATCAAAGCTGACTTCTCTACCCCAACATAACTGAGTC
 TGGAAACCCATCTGCAGACACTAAAAGGATTACCTGCTTTGCTTCCGGGGTTTCCCA
 AAGCCTCGCTTCTCTTGGTTGGAAAATGGAAGAGAATTACCTGGCATCAATACGACA
 ATTTCCAGGATCCTGAATCTGAATTGTACACCATTAGTAGCCAACACTAGATTTCAATA
 CGACTCGCAACCACACCATTAAGTGTCTCATTAAATATGGAGATGCTCACGTGTCAGA

GGACTTCACCTGGGAAAAACCCCAAGACCCTCCTGATAGCAAGAACAACACTTGT
GCTCTTTGGGGCAGGATTCGGCGCAGTAATAACAGTCGTCGTCATCGTTGTCATCATC
[0271] AAATGCTTCTGTAAACACAGAAGCTGTTTCAGAAGAAATGAGGCAAGCAGAGAAAC
AAACAACAGCCTTACCTTCGGGCCTGAAGAAGCATTAGCTGAACAGACCGTCTTCCTT。

[0272] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:13所示的人CD86:

MGRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVLNFSQP
EIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKMSVLLRRTKNSTIEYDGVMQKSQDNVTELYDVSI
[0273] SLSVSPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELEDPPPPDHIPWITAVLPTVIICVMVFCLI
LWKWKKKKRPRNSYKCGTNTMERESEQTKKREKIHIPERSDEAQRVFKSSKTSSCDKS
DTCF;

[0274] 或由SEQ ID NO:14所示的DNA序列编码:

ATGGGCCGCACAAGTTTTGATTCGGACAGTTGGACCCTGAGACTTCACAATCTTC
AGATCAAGGACAAGGGCTTGTATCAATGTATCATCCATCACAAAAGCCACAGGAA
TGATTCGCATCCACCAGATGAATTCTGAACTGTCAGTGCTTGCTAACTTCAGTCAACC
TGAAATAGTACCAATTTCTAATATAACAGAAAATGTGTACATAAATTTGACCTGCTCA
TCTATACACGGTTACCCAGAACCTAAGAAGATGAGTGTTTTGCTAAGAACCAAGAAT
TCAACTATCGAGTATGATGGTGTATGCAGAAATCTCAAGATAATGTCACAGAACTGT
[0275] ACGACGTTTCCATCAGCTTGTCTGTTTCATTCCCTGATGTTACGAGCAATATGACCATC
TTCTGTATTCTGGAACTGACAAGACGCGGCTTTTATCTTCACCTTTCTCTATAGAGCT
TGAGGACCCTCAGCCTCCCCAGACCACATTCCTTGGATTACAGCTGTACTTCCAACA
GTTATTATATGTGTGATGGTTTTCTGTCTAATTCTATGGAAATGGAAGAAGAAGAAGC
GGCCTCGCAACTCTTATAAATGTGGAACCAACACAATGGAGAGGGAAGAGAGTGAA
CAGACCAAGAAAAGAGAAAAAATCCATATACCTGAAAGATCTGATGAAGCCCAGCG
TGTTTTTAAAAGTTTCGAAGACATCTTCATGCGACAAAAGTGATACATGTTTTTAA。

[0276] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:15所示的鼠CD86:

MDPRCTMGLAILIFVTVLLISDAVSVETQAYFNGTAYLPCPFTKAQNISLSELVVFQW
DQKLVLYEHYLGTEKLDVNAKYLGRTSFDRNNWTLRLHNVQIKDMGSYDCFIQKKPP
[0277] TGSILQQTLTELSVIANFSEPEIKLAQNVGTGNSGINLTCTSKQGHPKPKKMYFLITNSTNEY
GDNMQISQDNVTELSISNSLSLSPDGVWHMTVVCVLETESMKISSKPLNFTQEFPSPQT
YWKEITASVTVALLLVMLLIIVCHKKPNQPSRPSNTASKLERDSNADRETINLKELEPQIAS
[0278] AKPNAE;

[0279] 或由SEQ ID NO:16所示的DNA序列编码:

ATGGACCCAGATGCACCATGGGCTTGGCAATCCTTATCTTTGTGACAGTCTTGC
TGATCTCAGATGCTGTTTTCCGTGGAGACGCAAGCTTATTTCAATGGGACTGCATATCT
GCCGTGCCATTTACAAAGGCTCAAAACATAAGCCTGAGTGAGCTGGTAGTATTTTG
GCAGGACCAGCAAAAGTTGGTTCTGTACGAGCACTATTTGGGCACAGAGAACTTGA
TAGTGTGAATGCCAAGTACCTGGGCCGCACGAGCTTTGACAGGAACAACCTGGACTCT
ACGACTTCACAATGTTTCAGATCAAGGACATGGGCTCGTATGATTGTTTTATACAAAA
AAGCCACCCACAGGATCAATTATCCTCCAACAGACATTAACAGAACTGTCAGTGATC
GCCAACTTCAGTGAACCTGAAATAAACTGGCTCAGAATGTAACAGGAAATTCTGGC
[0280] ATAAATTTGACCTGCACGTCTAAGCAAGGTCACCCGAAACCTAAGAAGATGTATTTTC
TGATAACTAATTCAACTAATGAGTATGGTGATAACATGCAGATATCACAAGATAATG
TCACAGAACTGTTTCAGTATCTCCAACAGCCTCTCTCTTTCATTCCCGGATGGTGTGTG
GCATATGACCGTTGTGTGTGTTCTGGAAACGGAGTCAATGAAGATTTCCCTCCAAACCT
CTCAATTTCACTCAAGAGTTTCCATCTCCTCAAACGTATTGGAAGGAGATTACAGCTT
CAGTTACTGTGGCCCTCCTCCTTGTGATGCTGCTCATCATTGTATGTCACAAGAAGCC
GAATCAGCCTAGCAGGCCAGCAACACAGCCTCTAAGTTAGAGCGGGATAGTAACGC
TGACAGAGAGACTATCAACCTGAAGGAACTTGAACCCCAAATTGCTTCAGCAAAACC
AAATGCAGAGTGA。

[0281] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:17所示的人CD83:

METPQEDHLRGQHYHQKQNGSFDAPNERPYSKIRNTTSCNSGTYRCTLQDPDGQ

[0282] RNLSGKVILRVTGCPAQRKEETFKKYRAEIVLLLALVIFYLTLIIFTCKFARLQSIFPDFSKA
GMERAFLPVTSPNKHLGLVTPHKTELV;

[0283] 或由SEQ ID NO:18所示的DNA序列编码:

ATGGAGACACCCAGGAAGACCACCTCAGGGGACAGCACTATCATCAGAAGGG
GCAAAATGGTTCTTTCGACGCCCCAATGAAAGGCCCTATTCCCTGAAGATCCGAAA

[0284] CACTACCAGCTGCAACTCGGGACATACAGGTGCACTCTGCAGGACCCGGATGGGCA
GAGAAACCTAAGTGGAAGGTGATCTTGAGAGTGACAGGATGCCCTGCACAGCGTAA
AGAAGAGACTTTTAAGAAATACAGAGCGGAGATTGTCTTGCTGCTGGCTCTGGTTATT
TTCTACTTAACACTCATATTTTCACTTGTAAGTTTGCACGGCTACAGAGTATCTTCCC

[0285] AGATTTTCTAAAGCTGGCATGGAACGAGCTTTTCTCCAGTTACCTCCCCAAATAAG
CATTTAGGGCTAGTGACTCCTCACAAGACAGAACTGGTATGA。

[0286] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:19所示的鼠CD83:

[0287] MSQGLQLLFLGCACSLAPAMAMREVTVACSETADLPCTAPWDPQLSYAVSWAKVS
ESGTESVELPESKQNSSFEAPRRRAYSLTIQNTTICSSGTYRCALQELGGQRNLSGTVVLK
VTGCPKEATESTFRKYRAEAVLLFSLVVFYLTLLIIFTCKFARLQSFIPDISKPGTEQAFLPVT
SPSKHLGPVTLPKTETV;

[0288] 或由SEQ ID NO:20所示的DNA序列编码:

ATGTCGCAAGGCCTCCAGCTCCTGTTTCTAGGCTGCGCCTGCAGCCTGGCACCCG
CGATGGCGATGCGGGAGGTGACGGTGGCTTGCTCCGAGACCGCCGACTGCCTTGCA
CAGCGCCCTGGGACCCGCAGCTCTCCTATGCAGTGTCTGGGCCAAGGTCTCCGAGA
GTGGCACTGAGAGTGTGGAGCTCCCGGAGAGCAAGCAAAACAGCTCCTTCGAGGCC
CCAGGAGAAGGGCCTATTCCCTGACGATCCAAAACACTACCATCTGCAGCTCGGGCA
[0289] CCTACAGGTGTGCCCTGCAGGAGCTCGGAGGGCAGCGCAACTTGAGCGGCACCGTGG
TTCTGAAGGTGACAGGATGCCCAAGGAAGCTACAGAGTCAACTTTCAGGAAGTACA
GGGCAGAAGCTGTGTTGCTCTTCTCTCTGGTTGTTTTCTACCTGACACTCATCATTTTC
ACCTGCAAATTTGCACGACTACAAAGCATTTTCCCAGATATTTCTAAACCTGGTACGG
AACAAGCTTTTCTTCCAGTCACCTCCCAAGCAAACATTTGGGGCCAGTGACCCTTCC
TAAGACAGAAACGGTATGA。

[0290] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:21所示的人CD70:

MPEEGSGCSVRRRPYGCVLRAALVPLVAGLVICLVVCIQRFAQAQQQLPLESLGWD
VAELQLNHTGPQQDPRLYWQGGPALGRSFLHGPELDKGQLRIHRDGIYMVHIQVTLAICS
[0291] STTASRHHPTTLAVGICSPASRSISLLRLSFHQGLFGFWNWGLKVKCFLRHLIWTAHCFIPL
TQLVFMQALQSWRNHHCSHFTDEENRGVNR;

[0292] 或由SEQ ID NO:22所示的DNA序列编码:

ATGCCGGAGGAGGGTTCGGGCTGCTCGGTGCGGCGCAGGCCCTATGGGTGCGTC
CTGCGGGCTGCTTTGGTCCCATTGGTTCGCGGGCTTGGTGATCTGCCTCGTGGTGTGCA
[0293] TCCAGCGCTTCGCACAGGCTCAGCAGCAGCTGCCGCTCGAGTCACTTGGGTGGGACG
TAGCTGAGCTGCAGCTGAATCACACAGGACCTCAGCAGGACCCCAGGCTATACTGGC

- AGGGGGGCCAGCACTGGGCCGCTCCTTCCTGCATGGACCAGAGCTGGACAAGGGGC
 AGCTACGTATCCATCGTGATGGCATCTACATGGTACACATCCAGGTGACGCTGGCCAT
 CTGCTCCTCCACGACGGCCTCCAGGCACCACCCACCACCTGGCCGTGGGAATCTGC
 [0294] TCTCCCGCCTCCCGTAGCATCAGCCTGCTGCGTCTCAGCTTCCACCAAGGGCTTTTTG
 GATTTTGGAACTGGGGACTCAAAGTCAAGTGCTTCTTACGGCATTTAATATGGACTGC
 AACTGTTTTATCCATTA ACTCAGCTCGTGTCATGCAAGCCCTACAAAGCTGGAGG
 AATCATCATTGTTCCCATTTACAGATGAGGAAAACAGAGGCGTAAACCGTTGA。
- [0295] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:23所示的鼠CD70:
 MPEEGRPCPWVRWSGTAFQRQWPWLLLVFITVFCCWFHCSGLLSKQQRLLHPE
 PHTAELQLNLTVPRKDPTLRWGAGPALGRSFTHGPELEEGHLRIHQDGLYRLHIQVTLAN
 [0296] CSSPGSTLQHRATLAVGICSPA AHGISLLRGRFGQDCTVALQRLTYLVHGDVLCNTLPL
 LPSRNADETFFGVQWICP;
- [0297] 或由SEQ ID NO:24所示的DNA序列编码:
 ATGCCGGAGGAAGGTCGCCCTTGCCCTGGGTTGCTGGAGCGGGACCGCGTTC
 CAGCGCCAATGGCCATGGCTGCTGCTGGTGGTGTATTACTGTGTTTTGCTGTTGGTT
 TCATTGTAGCGGACTACTCAGTAAGCAGCAACAGAGGCTGCTGGAGCACCTGAGCC
 GCACACAGCTGAGTTACAGCTGAATCTCACAGTTCCTCGGAAGGACCCACACTGCG
 CTGGGGAGCAGGCCAGCCTTGGAAGGTCTTCACACACGGACCAGAGCTGGAGGA
 [0298] GGGCCATCTGCGTATCCATCAAGATGGCCTCTACAGGCTGCATATCCAGGTGACTG
 GCCAACTGCTCTTCCCAGGCAGCACCTGCAGCACAGGGCCACCCTGGCTGTGGGC
 ATCTGCTCCCCGCTGCGCACGGCATCAGCTTGCTGCGTGGGCGCTTTGGACAGGACT
 GTACAGTGGCATTACAGCGCCTGACATACCTGGTCCACGGAGATGTCCTCTGTACCAA
 CCTCACCTGCCTCTGCTGCCGTCCCGCAACGCTGATGAGACCTTCTTTGGAGTTCAG
 TGGATATGCCCTTGA。
- [0299] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:25所示的人IL7/CD127:
 MTILGTTFGMVFSLLQVVSGESGYAQN GDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTC
 [0300] AFEDPDVNITNLEFEICGALVEVKCLNFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCK
 KIDLTIVKPEAPFDLSVYREGANDFVVFNTSHLQKKYVKVLMHDVA YRQEKDENK
 WTHVNLSTKLTLQRKLQPAAMY EIKVRSIPDH YFKGFWSEWSPSYFRTPEINN SGLS
 [0301] LSYGPVSPHIRRLWNIFVRNQEK;
- [0302] 或由SEQ ID NO:26所示的DNA序列编码:

ATGACAATTCTAGGTACAACCTTTTGGCATGGTTTTTTCTTACTTCAAGTCGTTTC
 TGGAGAAAGTGGCTATGCTCAAAATGGAGACTTGGGAAGATGCAGAACTGGATGACTA
 CTCATTCTCATGCTATAGCCAGTTGGAAGTGAATGGATCGCAGCACTCACTGACCTGT
 GCTTTTGAGGACCCAGATGTCAACATCACCAATCTGGAATTTGAAATATGTGGGGCCC
 TCGTGGAGGTAAAGTGCCTGAATTTTCAGGAAACTACAAGAGATATATTTTCATCGAGA
 CAAAGAAATCCTTACTGATTGGAAAGAGCAATATATGTGTGAAGGTTGGAGAAAAGA
 GTCTAACCTGCAAAAAAATAGACCTAACCACTATAGTTAAACCTGAGGCTCCTTTTGA
 [0303] CCTGAGTGTCTGCTATCGGGAAGGAGCCAATGACTTTGTGGTGACATTTAATACATCA
 CACTTGCAAAGAAGTATGTAAAAGTTTTAATGCACGATGTAGCTTACCGCCAGGAA
 AAGGATGAAAACAAATGGACGCATGTGAATTTATCCAGCACAAAGCTGACACTCCTG
 CAGAGAAAGCTCCAACCGGCAGCAATGTATGAGATTAAAGTTCGATCCATCCCTGAT
 CACTATTTTAAAGGCTTCTGGAGTGAATGGAGTCCAAGTTATTACTTCAGAACTCCAG
 AGATCAATAATAGCTCAGGATTAAGCCTATCGTATGGCCCAGTCTCCCCGATCATAAG
 AAGACTCTGGAACATCTTTGTAAGAAACCAAGAAAAGTGA。

[0304] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:27所示的鼠IL7/CD127:

MMALGRAFAIVFLIQAVSGESGNAQDGDLEDADADDHSFWCHSQLEVDGSQHLL
 TCAFNDSDINTANLEFQICGALLRVKCLTLNKLQDIYFIKTSEFLIGSSNICVKLGQKNLT
 [0305] CKNMAINTIVKAEAPSDLKVVYRKEANDFLVTFNAPHLKKKYLKKVKHDVAYRPARGE
 SNWTHVSLFHTRTTIPQRKLRPKAMYIEIKVRSIPHNDYFKGFWSEWSPSSTFETPEPKNQG
 GWDPVLPVSVTILSLFSVLLVILAHVLWKKRIKPVVWPSLPDHKKTLEQL;

[0306] 或由SEQ ID NO:28所示的DNA序列编码:

ATGATGGCTCTGGGTAGAGCTTTCGCTATAGTTTTCTGCTTAATCAAGCTGTTTC
 TGGAGAAAGTGGAAATGCCCAGGATGGAGACCTAGAAGATGCAGACGCGGACGATC
 [0307] ACTCCTTCTGGTGCCACAGCCAGTTGGAAGTGGATGGAAGTCAACATTTATTGACTTG
 TGCTTTTAATGACTCAGACATCAACACAGCTAATCTGGAATTTCAAATATGTGGGGCT
 CTTTACGAGTGAAATGCCTAACTCTTAACAAGCTGCAAGATATATATTTTATAAAGA

- CATCAGAATTCTTACTGATTGGTAGCAGCAATATATGTGTGAAGCTTGGACAAAAGA
ATTTAACTTGCAAAAATATGGCTATAAACACAATAGTTAAAGCCGAGGCTCCCTCTG
ACCTGAAAGTCGTTTATCGCAAAGAAGCAAATGATTTTTTGGTGACATTTAATGCACC
TCACTTGAAAAAGAAATATTTAAAAAAAGTAAAGCATGATGTGGCCTACCGCCCAGC
AAGGGGTGAAAGCAACTGGACGCATGTATCTTTATTCCACACAAGAACAACAATCCC
[0308] ACAGAGAAAACACTACGACCAAAAGCAATGTATGAAATCAAAGTCCGATCCATTCCCCA
TAACGATTACTTCAAAGGCTTCTGGAGCGAGTGGAGTCCAAGTTCTACCTTCGAAACT
CCAGAACCCAAGAATCAAGGAGGATGGGATCCTGTCTTGCCAAGTGTACCATTCTG
AGTTTGTCTCTGTGTTTTTGTGGTCATCTTAGCCCATGTGCTATGGAAAAAAGGAT
TAAACCTGTCGTATGGCCTAGTCTCCCCGATCATAAGAAAACCTCTGGAACAACCTATAG。
[0309] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID N0:29所示的人CD30L:
MDPGLQQALNGMAPPDGTAMHVPAGSVASHLGTTSRSYFYLTATLALCLVFTVAT
[0310] IMVLVVQRTDSIPNSPDNVPLKGGNCSEDLILKRAPFKKSWAYLQVAKHLNKTCLSW
NKDGILHGVRYQDGNLVIQFPDYCGMILHSHSTLDSGKGHCLETLPQ;
[0311] 或由SEQ ID N0:30所示的DNA序列编码:
ATGGACCCAGGGCTGCAGCAAGCACTCAACGGAATGGCCCCCTCTGGAGACACA
GCCATGCATGTGCCGGCGGGCTCCGTGGCCAGCCACCTGGGGACCACGAGCCGCAGC
TATTTCTATTTGACCACAGCCACTCTGGCTCTGTGCCCTGTCTTCACGGTGGCCACTAT
TATGGTGTGGTTCGTTTCAGAGGACGGACTCCATTTCCAACTCACCTGACAACGTCCCC
[0312] CTCAAAGGAGGAAATTGCTCAGAAGACCTCTTATGTATCCTGAAAAGGGCTCCATTC
AAGAAGTCATGGGCCTACCTCCAAGTGGCAAAGCATCTAAACAAAACCAAGTTGTCT
TGGAACAAAGATGGCATTCTCCATGGAGTCAGATATCAGGATGGGAATCTGGTGATC
CAATTCCTGATTACTGTGGCATGATCCTCCACCATTCACTCTACCCTGGACTCTG
GGAAGGGACACTGCTGCCTTGAAACTCTACAACCCTGA。
[0313] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID N0:31所示的鼠CD30L:
MEPGLQQAGSCGAPSPDPAMQVQPGSVASPWRSTRPWRSTRSYFYLSSTALVCLV
VAVAILLVLVVQKDDSTPNTTEKAPLKGGNCSEDLFCTLKSTPSKSWAYLQVSKHLNNT
[0314] KLSWNEDGTIHLIYQDGNLIVQFPGLYFIVCQLQFLVQCSNHSVDLTLQLLINSKIKKQT
LVTVCESGVQSKNIYQNLSQLLLHYLQVNSTISVRVDNFQYVD;
[0315] 或由SEQ ID N0:32所示的DNA序列编码:

ATGGAGCCAGGGCTGCAACAAGCAGGCAGCTGTGGGGCTCCTTCCCCTGACCCA
GCCATGCAGGTGCAGCCCGGCTCGGTAGCCAGCCCCTGGAGAAGCACGAGGCCCTGG
AGAAGCACAAGTCGCAGCTACTTCTACCTCAGCACCACCGCACTGGTGTGCCTTGTTG
TGGCAGTGGCGATCATTCTGGTACTGGTAGTCCAGAAAAAGGACTCCACTCCAAATA
CAACTGAGAAGGCCCCCTTAAAGGAGGAAATTGCTCAGAGGATCTCTTCTGTACCC
TGAAAAGTACTCCATCCAAGAAGTCATGGGCCTACCTCCAAGTGTCAAAGCATCTCA
[0316] ACAATACCAAACCTGTCATGGAACGAAGATGGCACCATCCACGGACTCATATAACCAGG
ACGGGAACCTGATAGTCCAATTCCTGGCTTGTACTTCATCGTTTGCCAACTGCAGTT
CCTCGTGCAGTGCTCAAATCATTCTGTGGACCTGACATTGCAGCTCCTCATCAATTCC
AAGATCAAAAAGCAGACGTTGGTAACAGTGTGTGAGTCTGGAGTTCAGAGTAAGAAC
ATCTACCAGAATCTCTCTCAGTTTTTGCTGCATTACTTACAGGTCAACTCTACCATATC
AGTCAGGGTGGATAATTTCCAGTATGTGGATACAAACACTTTCCTCTTGATAATGTG
CTATCCGTCTTCTTATATAGTAGCTCAGACTGA。

[0317] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:33所示的人LIGHT:

MEPPGDWGWPPPWRSTPKTDVLRVLVLYLTLFLGAPCYAPALPSCKEDEYPVGSECCPKC
SPGYRVKEACGELTGTVCEPCPPGTYIAHLNGLSKCLQCQMCDPAMGLRASRNCSTEN
[0318] AVCGCSPGHFCIVQDGDHCAACRAYATSSPGQRVQKGGTESQD TLCQNCPPGTFSPNGT
LEECQHQT KCSWLVT KAGAGTSSHWVWWFLSGSLVIVIVCSTVGLIICVRRRKPR;

[0319] 或由SEQ ID NO:34所示的DNA序列编码:

ATGGAGCCTCCTGGAGACTGGGGCCTCCTCCCTGGAGATCCACCCCCAAAACC
GACGTCTTGAGGCTGGTGCTGTATCTCACCTTCCTGGGAGCCCCCTGCTACGCCCCAG
CTCTGCCGTCCTGCAAGGAGGACGAGTACCCAGTGGGCTCCGAGTGCTGCCCAAGT
GCAGTCCAGGTTATCGTGTGAAGGAGGCCTGCGGGGAGCTGACGGGCACAGTGTGTG
AACCTGCCCTCCAGGCACCTACATTGCCACCTCAATGGCCTAAGCAAGTGTCTGCA
[0320] GTGCCAAATGTGTGACCCAGCCATGGGCCTGCGCGGAGCCGGA ACTGCTCCAGGAC
AGAGAACGCCGTGTGTGGCTGCAGCCAGGCCACTTCTGCATCGTCCAGGACGGGGA
CCACTGCGCCGCGTGCCGCGCTTACGCCACCTCCAGCCCGGGCCAGAGGGTGCAGAA
GGGAGGCACCGAGAGTCAGGACACCCTGTGT CAGAACTGCCCCCCGGGGACCTTCTC
TCCAATGGGACCCTGGAGGAATGTCAGCACCAGACCAAGTGCAGCTGGCTGGTGAC
GAAGGCCGGAGCTGGGACCAGCAGCTCCC ACTGGGTATGGTGGTTTCTCTCAGGGAG

- [0321] CCTCGTCATCGTCATTGTTTGTCCACAGTTGGCCTAATCATATGTGTGAAAAGAAGA
AAGCCAAGGG。
- [0322] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:35所示的鼠LIGHT:
MESVVQPSVFVVDGQTDIPFRRLEQNHRRRRCGTVQVSLALVLLLGAGLATQGWFL
LRLHQRLGDIVAHLDPDGGKGSWEKLIQDQRSHQANPAAHLTGANASLIGIGPLLWETRL
- [0323] GLAFLRGLTYHDGALVTMEPGYVVYVYSKVQLSGVGCPOGLANGLPITHGLYKRTRSRYPK
ELELLVSRRSPCGRANSSRVWWDSSFLGGVVHLEAGEEVVVRVPGNRLVRPRDGTRSYF
GAFMV;
- [0324] 或由SEQ ID NO:36所示的DNA序列编码:
ATGGAGAGTGTGGTACAGCCTTCAGTGTTTGTGGTGGATGGACAGACGGACATC
CCATTCAGGCGGCTGGAACAGAACCACCGGAGACGGCGCTGTGGCACTGTCCAGGTC
AGCCTGGCCCTGGTGCTGCTGCTAGGTGCTGGGCTGGCCACTCAGGGCTGGTTTCTCC
TGAGACTGCATCAACGTCTTGGAGACATAGTAGCTCATCTGCCAGATGGAGGCAAAG
GCTCCTGGGAGAAGCTGATACAAGATCAACGATCTCACCAGGCCAACCCAGCAGCAC
ATCTTACAGGAGCCAACGCCAGCTTGATAGGTATTGGTGGACCTCTGTTATGGGAGA
CACGACTTGGCCTGGCCTTCTTGAGGGGCTTGACGTATCATGATGGGGCCCTGGTGAC
CATGGAGCCCGGTTACTACTATGTGTACTCCAAAGTGCAGCTGAGCGGCGTGGGCTG
CCCCAGGGGCTGGCCAATGGCCTCCCATCACCATGGACTATACAAGCGCACATC
CCGCTACCCGAAGGAGTTAGAACTGCTGGTCAGTCGGCGGTCACCCTGTGGCCGGGC
CAACAGCTCCCGAGTCTGGTGGGACAGCAGCTTCCTGGGCGGCGTGGTACATCTGGA
GGCTGGGGAAGAGGTGGTGGTCCGCGTGCCTGGAAACCGCCTGGTCAGACCACGTGA
CGGCACCAGGTCCTATTTCCGGAGCTTTCATGGTCTGA。
- [0325] CACGACTTGGCCTGGCCTTCTTGAGGGGCTTGACGTATCATGATGGGGCCCTGGTGAC
CATGGAGCCCGGTTACTACTATGTGTACTCCAAAGTGCAGCTGAGCGGCGTGGGCTG
CCCCAGGGGCTGGCCAATGGCCTCCCATCACCATGGACTATACAAGCGCACATC
CCGCTACCCGAAGGAGTTAGAACTGCTGGTCAGTCGGCGGTCACCCTGTGGCCGGGC
CAACAGCTCCCGAGTCTGGTGGGACAGCAGCTTCCTGGGCGGCGTGGTACATCTGGA
GGCTGGGGAAGAGGTGGTGGTCCGCGTGCCTGGAAACCGCCTGGTCAGACCACGTGA
CGGCACCAGGTCCTATTTCCGGAGCTTTCATGGTCTGA。
- [0326] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:37所示的人BTLA:
MKTLPAMLGTGKLFVWFVFLIPYLDIWNHGHKESCDVQLYIKRQSEHSILAGDPFELEC
PVKYCANRPHVTWCKLNGTTCVKLEDRQTSWKEEKNIFFILHFEPVLPNDNGSYRCSAN
- [0327] FQSNLIESHSTTLYVTDVKSASERPSKDEMASRPWLLYRLLPLGGLPLLITTCFCLFCCLRR
HQGKQNELSDTAGREINLVDAHLKSEQTEASTRQNSQVLLSETGIYDNDPDLCFRMQEGS
EVYSNPCLEENKPGIVYASLNHNSVIGPNSRLARNVKEAPTEYASICVRS;
- [0328] 或由SEQ ID NO:38所示的DNA序列编码:

ATGAAGACATTGCCTGCCATGCTTGGAAGTGGGAAATTATTTGGGTCTTCTTCTT
 AATCCCATATCTGGACATCTGGAACATCCATGGGAAAGAATCATGTGATGTACAGCT
 TTATATAAAGAGACAATCTGAACACTCCATCTTAGCAGGAGATCCCTTTGAACTAGA
 ATGCCCTGTGAAATACTGTGCTAACAGGCCTCATGTGACTTGGTGCAAGCTCAATGGA
 ACAACATGTGTAAAACCTGAAGATAGACAAACAAGTTGGAAGGAAGAGAAGAACAT
 TTCATTTTTATTCTACATTTTGAACCAGTGCTTCCTAATGACAATGGGTCATACCGCT
 GTTCTGCAAATTTTCAGTCTAATCTCATTGAAAGCCACTCAACAACCTTTTATGTGAC
 [0329] AGATGTAAAAAGTGCCTCAGAACGACCCTCCAAGGACGAAATGGCAAGCAGACCCT
 GGCTCCTGTATCGTTTACTTCCTTTGGGGGGATTGCCTCTACTCATCACTACCTGTTTC
 TGCCTGTTCTGCTGCCTGAGAAGGCACCAAGGAAAGCAAAATGAACTCTCTGACACA
 GCAGGAAGGGAAATTAACCTGGTTGATGCTCACCTTAAGAGTGAGCAAACAGAAGCA
 AGCACCAGGCAAAATCCCAAGTACTGCTATCAGAACTGGAATTTATGATAATGAC
 CCTGACCTTTGTTTCAGGATGCAGGAAGGGTCTGAAGTTTATTCTAATCCATGCCTGG
 AAGAAAACAAACCAGGCATTGTTTATGCTTCCCTGAACCATTCTGTCATTGGACCGAA
 CTCAAGACTGGCAAGAAATGTAAAAGAAGCACCAACAGAATATGCATCCATATGTGT
 GAGGAGTTAA。

[0330] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:39所示的鼠BTLA:

MKTVPAMLGTPRLFREFFILHLGLWSILCEKATKRNDDECPVQLTITRNSKQSARTGE
 LFKIQCPVKYCVHRPNVTWCKHNGTICVPLEVSPQLYTSWEENQSVPVFVLHFKPIHLS
 [0331] NGSYSCSTNFNSQVINSHSVTIHV TERTQNSSEHPLIISDIPDATNASGPSTMEERPGRTWLL
 YTLLPLGALLLLLACVCLLCFLKRIQGKEKKPSDLAGRDTNLVDIPASSRTNHQALPSGTG
 IYDNDPWSSMQDESELTISLQSERNNQGIVYASLNHCVIGRNPRQENNMQEAPTEYASICV
 RS;

[0332] 或由SEQ ID NO:40所示的DNA序列编码:

ATGAAGACAGTGCCTGCCATGCTTGGAAGTGGGAAATTATTTGGGTCTTCTTCTT
 TCCTCCATCTGGGCCTCTGGAGCATCCTTTGTGAGAAAGCTACTAAGAGGAATGATGA
 AGAGTGTCCAGTGCAACTTACTATTACGAGGAATTCCAAACAGTCTGCCAGGACAGG
 [0333] AGAGTTATTTAAAATTCAATGTCTGTGAAATACTGTGTTTATAGACCTAATGTGACT
 TGGTGTAAAGCACAAATGGAACAATCTGTGTACCCCTTGAGGTTAGCCCTCAGCTATACA
 CTAGTTGGGAAGAAAATCAATCAGTTCCGGTTTTTGTCTCCACTTTAAACCAATACA

TCTCAGTGATAATGGGTTCGTATAGCTGTTCTACAACTTCAATTCTCAAGTTATTAAT
AGCCATTGAGTAACCATCCATGTGACAGAAAGGACTCAAACTCTTCAGAACACCCA
CTAATAATATCTGACATCCCAGATGCCACCAATGCCTCAGGACCATCCACCATGGAA
GAGAGGCCAGGCAGGACTTGGCTGCTTTACACCTTGCTTCCTTTGGGGGCATTGCTTC
TGCTCCTTGCCGTGTGTCTGCCTGCTCTGCTTTCTGAAAAGGATCCAAGGGAAAGAAAA
[0334] GAAGCCTTCTGACTTGGCAGGAAGGGACACTAACCTGGTTGATATTCCAGCCAGTTCC
AGGACAAATCACCAAGCACTGCCATCAGGAACTGGAATTTATGATAATGATCCCTGG
TCTAGCATGCAGGATGAATCTGAATTGACAATTAGCTTGCAATCAGAGAGAAACAAC
CAGGGCATTGTTTATGCTTCTTTGAACCATTGTGTTATTGGAAGGAATCCAAGACAGG
AAAACAACATGCAGGAGGCACCCACAGAATATGCATCCATTTGTGTGAGAAGTTAA 。
[0335] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:41所示的人ICOS-L:
MRLGSPGLLFLLFSSLRADTQEKEVRAMVGSDELSCACPEGSRFDLNDVYVYWQT
SESKTVVTYHIPQNSSLENVDSRYRNRALMSPAGMLRGDFSLRFLNVTPQDEQKFHCLVL
SQSLGFQEVLVSEVTLHVAANFSVPVVSAPHSPSQDELFTCTSINGYPRPNVYWINKTDN
[0336] SLLDQALQNDTVFLNMRGLYDVVSVLRIARTPSVNIGCCIEENVLLQQNLTVGSQTGNDIG
ERDKITENPVSTGEKNAATWSILAVLCLLVVVAIGAIGWVCRDRCLQHSYAGAWAVSPET
ELTESWNLLLLLS;
[0337] 或由SEQ ID NO:42所示的DNA序列编码:
ATGCGGCTGGGCAGTCCTGGACTGCTCTTCTGCTCTTCAGCAGCCTTCGAGCTG
ATACTCAGGAGAAGGAAGTCAGAGCGATGGTAGGCAGCGACGTGGAGCTCAGCTGC
GCTTGCCCTGAAGGAAGCCGTTTTGATTTAAATGATGTTTACGTATATTGGCAAACCA
GTGAGTCGAAAACCGTGGTGACCTACCACATCCCACAGAACAGCTCCTTGAAAACG
TGGACAGCCGCTACCGGAACCGAGCCCTGATGTCACCGGCCGGCATGCTGCGGGGCG
ACTTCTCCCTGCGCTTGTCAACGTCACCCCCAGGACGAGCAGAAGTTTCACTGCCT
[0338] GGTGTTGAGCCAATCCCTGGGATTCCAGGAGGTTTTGAGCGTTGAGGTTACACTGCAT
GTGGCAGCAAACCTCAGCGTGCCCGTCGTCAGCGCCCCCACAGCCCCTCCAGGAT
GAGCTCACCTTCACGTGTACATCCATAAACGGCTACCCAGGCCCAACGTGTACTGG
ATCAATAAGACGGACAACAGCCTGCTGGACCAGGCTCTGCAGAATGACACCGTCTTC
TTGAACATGCGGGGCTTGTATGACGTGGTCAGCGTGCTGAGGATCGCACGGACCCCC
AGCGTGAACATTGGCTGCTGCATAGAGAACGTGCTTCTGCAGCAGAACCTGACTGTC

GGCAGCCAGACAGGAAATGACATCGGAGAGAGAGACAAGATCACAGAGAATCCAGT
 CAGTACCGGGCGAGAAAAACGCGGCCACGTGGAGCATCCTGGCTGTCCTGTGCCTGCT
 [0339] TGTGGTCGTGGCGGTGGCCATAGGCTGGGTGTGCAGGGACCGATGCCTCCAACACAG
 CTATGCAGGTGCCTGGGCTGTGAGTCCGGAGACAGAGCTCACTGAATCCTGGAACCT
 GCTCCTTCTGCTCTCGTGA。

[0340] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:43所示的鼠ICOS-L:

CPCFVSLGTRQPVWKKLHVSSGFFSGLGLFLLLLSSLCAASAETEVGAMVGSNVVLS
 CIDPHRRHFNLISGLYVYWQIENPEVSVTYLPLYPKSPGINVDSSYKNRGHLSLDSMKQGNF
 SLYLKNVTPQDTQEFTCRVFMNTATELVKILEEVRLRVAANFSTPVISTSDSSNPGQERT
 [0341] YTCMSKNGYPEPNLYWINTTDSLIDTALQNNVYLNKLGLYDVISTLRLPWTSRQDVLC
 CVENVALHQNITSISQAESFTGNNTKNPQETHNNEKVLVLPVLAFLAAAFVSFIYRTR
 PHRSYTGPKTVQLELTDTWAPVPYQDYLPYLMSPCLKTRGLP;

[0342] 或由SEQ ID NO:44所示的DNA序列编码:

GTGTCCCTGTTTTGTGTCCTTGGGAACCAGGCAGCCTGTTTGGGAAGAAGCTCCAT
 GTTTCTAGCGGGTTCTTTTCTGGTCTTGGTCTGTTCTTGCTGCTGTTGAGCAGCCTCTG
 TGCTGCCTCTGCAGAGACTGAAGTCGGTGCAATGGTGGGCAGCAATGTGGTGCTCAG
 CTGCATTGACCCCCACAGACGCCATTTCAACTTGAGTGGTCTGTATGTCTATTGGCAA
 ATCGAAAACCCAGAAGTTTCGGTGACTTACTACCTGCCTTACAAGTCTCCAGGGATCA
 ATGTGGACAGTTCCTACAAGAACAGGGGCCATCTGTCCCTGGACTCCATGAAGCAGG
 GTAACCTTCTCTGTACCTGAAGAATGTCACCCCTCAGGATACCCAGGAGTTCACATG
 CCGGGTATTTATGAATACAGCCACAGAGTTAGTCAAGATCTTGGAAGAGGTGGTCAG
 [0343] GCTGCGTGTGGCAGCAAACCTTCAGTACACCTGTCATCAGCACCTCTGATAGCTCCAAC
 CCGGGCCAGGAACGTACCTACACCTGCATGTCCAAGAATGGCTACCCAGAGCCCAAC
 CTGTATTGGATCAACACAACGGACAATAGCCTAATAGACACGGCTCTGCAGAATAAC
 ACTGTCTACTTGAACAAGTTGGGCCTGTATGATGTAATCAGCACATTAAGGCTCCCTT
 GGACATCTCGTGGGGATGTTCTGTGCTGCGTAGAGAATGTGGCTCTCCACCAGAACAT
 CACTAGCATTAGCCAGGCAGAAAGTTTCACTGGAAATAACACAAAGAACCCACAGGA
 AACCCACAATAATGAGTTAAAAGTCCTTGTCCCCGTCTTGCTGTACTGGCGGCAGCG
 GCATTCGTTTCCTTCATCATATACAGACGCACGCGTCCCCACCGAAGCTATACAGGAC
 CCAAGACTGTACAGCTTGAACCTTACAGACACTTGGGCTCCCGTCCCCTACCAGGACTA
 [0344] TTTGATTCCAAGATATTTGATGTCTCCATGCCTCAAAACACGTGGTTTACCATAA。

[0345] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:45所示的人CD150:

[0346] MDPKGLLSLTFVLFSLAFGASYGTGGRMMNCPKILRQLGSKVLLPLTYERINKSMN
 KSIHIVVTMAKSLENSVENKIVSLDPSEAGPPRYLGDRYKFYLENLTLGIRESRKEDEGWY
 LMTLEKNVSVQRFCLQLRLYEQVSTPEIKVLNKTQENGTCTLILGCTVEKGDHVAYSWSSE
 KAGTHPLNPANSSHLLSLTLGPQHADNIYICTVSNPISNNSQTFSPWPGCRTDPSETKPWA
 VYAGLLGGVIMILIMVVILQLRRRGKTNHYQTTVEKKSLTIYAQVQKPGPLQKKLDSFPA
 QDPCTTIYVAATEPVPEVQETNSITVYASVTLPE;

[0347] 或由SEQ ID NO:46所示的DNA序列编码:

ATGGATCCCAAGGGGCTCCTCTCCTTGACCTTCGTGCTGTTTCTCTCCCTGGCTTT
 TGGGGCAAGCTACGGAACAGGTGGGCGCATGATGAACTGCCCAAAGATTCTCCGGCA
 GTTGGGAAGCAAAGTGCTGCTGCCCTGACATATGAAAGGATAAATAAGAGCATGAA
 CAAAAGCATCCACATTGTCGTCACAATGGCAAAATCACTGGAGAACAGTGTCGAGAA
 CAAAATAGTGTCTCTTGATCCATCCGAAGCAGGCCCTCCACGTTATCTAGGAGATCGC
 TACAAGTTTTATCTGGAGAATCTCACCTGGGGATACGGGAAAGCAGGAAGGAGGAT
 GAGGGATGGTACCTTATGACCCTGGAGAAAAATGTTTCAGTTCAGCGCTTTTGCCTGC
 AGTTGAGGCTTTATGAGCAGGTCTCCACTCCAGAAATTAAGTTTTAAACAAGACCC
 AGGAGAACGGGACCTGCACCTTGATACTGGGCTGCACAGTGGAGAAGGGGGACCAT
 GTGGCTTACAGCTGGAGTGAAAAGGCGGGCACCCACCCACTGAACCCAGCCAACAGC
 TCCCACCTCCTGTCCCTCACCTCGGCCCCAGCATGCTGACAATATCTACATCTGCA
 CCGTGAGCAACCCTATCAGCAACAATTCCCAGACCTTCAGCCCGTGGCCCGGATGCA
 GGACAGACCCCTCAGAAACAAAACCATGGGCAGTGTATGCTGGGCTGTTAGGGGGTG
 TCATCATGATTCTCATCATGGTGGTAATACTACAGTTGAGAAGAAGAGGTAAAACGA
 ACCATTACCAGACAACAGTGGAAAAAAAAAGCCTTACGATCTATGCCAAGTCCAGA
 AACCAGGTCCTCTTCAGAAGAACTTGACTCCTTCCCAGCTCAGGACCCTTGCACCAC
 CATATATGTTGCTGCCACAGAGCCTGTCCCAGAGTCTGTCCAGGAAACAAATTCCATC
 ACAGTCTATGCTAGTGTGACACTTCCAGAGAGCTGA。

[0349] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:47所示的鼠CD150:

MDPKGSLSWRILLFLSLAFELSYGTGGGVMDCPVILQKLGQDTWLPLTNEHQINKSV
 NKSVRILVTMATSPGSKSNKKIVSFDLSKGSYPDHLEDGYHFQSKNLSLKILGNRRESEG
 WYLVSVVEENVSVQQFCKQLKLYEQVSPPEIKVLNKTQENENGTCSLLLACTVKKGDHVT
 [0350] YSWSD EAGTHLLSRANRSHLLHITLSNQHQDSIYNCTASNPVSSISRFTNLSSQACKQESS
 ESSPWMQYTLVPLGVVIFILVFTAIIIMMKRQGKSNHCQPPVEEKSLTIYAQVQKSGPQEK
 KLHDALTDQDPCTTIYVAATEPAPESVQEPNPTTVYASVTLPE;

[0351] 或由SEQ ID NO:48所示的DNA序列编码:

ATGGATCCCAAAGGATCCCTTTCCTGGAGAATACTTCTGTTTCTCTCCCTGGCTTT
 TGAGTTGAGCTACGGAACAGGTGGAGGTGTGATGGATTGCCAGTGATTCTCCAGAA
 GCTGGGACAGGACACGTGGCTGCCCTGACGAATGAACATCAGATAAATAAGAGCGT
 GAACAAAAGTGTCCGCATCCTCGTCACCATGGCGACGTCCCAGGAAGCAAATCCAA
 CAAGAAAATTGTGTCTTTTGATCTCTCTAAAGGGAGCTATCCAGATCACCTGGAGGAT
 GGCTACCACTTTCAATCAAAAAACCTGAGCCTGAAGATCCTCGGGAACAGGCGGGAG
 AGTGAAGGATGGTACTTGGTGAGCGTGGAGGAGAACGTTTCTGTTTCAGCAATTCTGC
 AAGCAGCTGAAGCTTTATGAACAGGTCTCCCCTCCAGAGATTAAAGTGCTAAACAAA
 ACCCAGGAGAACGAGAATGGGACCTGCAGCTTGCTGTTGGCCTGCACAGTGAAGAAA
 [0352] GGGGACCATGTGACTTACAGCTGGAGTGATGAGGCAGGCACCCACCTGCTGAGCCGA
 GCCAACCGCTCCCACCTCCTGCACATCACTCTTAGCAACCAGCATCAAGACAGCATCT
 ACAACTGCACCGCAAGCAACCCTGTCAGCAGTATCTCTAGGACCTTCAACCTATCATC
 GCAAGCATGCAAGCAGGAATCCTCCTCAGAATCGAGTCCATGGATGCAATATACTCT
 TGTACCACTGGGGGTCTTATAATCTTCATCCTGGTTTTACGGCAATAATAATGATG
 AAAAGACAAGGTAAATCAAATCACTGCCAGCCACCAGTGGAAGAAAAAAGCCTTAC
 TATTTATGCCCAAGTACAGAAATCAGGGCCTCAAGAGAAGAACTTCATGATGCCCT
 AACAGATCAGGACCCCTGCACAACCATTTATGTGGCTGCCACAGAGCCTGCCCCAGA
 GTCTGTCCAGGAACCAAACCCACACAGTTTATGCCAGTGTGACACTGCCAGAGAG
 CTGA。

[0353] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:49所示的人IL-12:

MWPPGSASQPPSPAAATGLHPAARPVSLQCRLSMCPARLLLVA TLVLLDHL SLAR
 [0354] NLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMA
 LCLSSYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQK
 [0355] SSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS;

[0356] 或由SEQ ID NO:50所示的DNA序列编码:

ATGTGGCCCCCTGGGTCAGCCTCCCAGCCACCGCCCTCACCTGCCGCGGCCACAG
GTCTGCATCCAGCGGCTCGCCCTGTGTCCCTGCAGTGCCGGCTCAGCATGTGTCCAGC
GCGCAGCCTCCTCCTTGTGGCTACCCTGGTCCTCCTGGACCACCTCAGTTTGGCCAGA
AACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCAAA
ACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCAGAAGAATGAGAGTTGCCTAAATTCCA
GAGAGACCTCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCTTTTAT
[0357] GATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTATTTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTC
AAGACCATGAATGCAAAGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTAGATCAA
AACATGCTGGCAGTTATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACT
GTGCCACAAAAATCCTCCCTTGAAGAACCGGATTTTTATAAACTAAAATCAAGCTCT
GCATACTTCTTCATGCTTTCAGAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTA
TCTGAATGCTTCCTAA。

[0358] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:51所示的鼠IL-12:

MCPQKLTISWFAIVLLVSPLMAMWELEKD VYVVEVDWTPDAPGETVNLCTDTP EED
DITWTS DQRHGVIGSGKLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENG IWSTEIL
KNFKNK TFLKCEAPNYSGRFTCSWL VQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKV
[0359] TLDQRDY EKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQNKYENYSTSFFIRDI IKPDPPKNL
QMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLEK
TSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCR VRS;

[0360] 或由SEQ ID NO:52所示的DNA序列编码:

ATGTGTCCTCAGAAGCTAACCATCTCCTGGTTTGCCATCGTTTTGCTGGTGTCTCC
ACTCATGGCCATGTGGGAGCTGGAGAAAGACGTTTATGTTGTAGAGGTGGACTGGAC
TCCCGATGCCCCTGGAGAAACAGTGAACCTCACCTGTGACACGCCTGAAGAAGATGA
[0361] CATCACCTGGACCTCAGACCAGAGACATGGAGTCATAGGCTCTGGAAAGACCCTGAC
CATCACTGTCAAAGAGTTTCTAGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACAAAGGAGGCGA
GACTCTGAGCCACTCACATCTGCTGCTCCACAAGAAGGAAAATGGAATTTGGTCCAC
TGAAATTTTAAAAAATTTCAAAAACAAGACTTTCCTGAAGTGTGAAGCACCAAATTA

CTCCGGACGGTTCACGTGCTCATGGCTGGTGCAAAGAAACATGGACTTGAAGTTCAA
CATCAAGAGCAGTAGCAGTTCCTGACTCTCGGGCAGTGACATGTGGAATGGCGTC
TCTGTCTGCAGAGAAGGTCACACTGGACCAAAGGGACTATGAGAAGTATTCAGTGTG
CTGCCAGGAGGATGTCACCTGCCCAACTGCCGAGGAGACCCTGCCATTGAACTGGC
GTTGGAAGCACGGCAGCAGAATAAATATGAGAACTACAGCACCAGCTTCTTCATCAG
[0362] GGACATCATCAAACCAGACCCGCCAAGAACTTGCAGATGAAGCCTTTGAAGAACTC
ACAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACTCCTGGAGCACTCCCCATTCCCTACTTC
TCCCTCAAGTTCTTTGTTTGAATCCAGCGCAAGAAAGAAAAGATGAAGGAGACAGAG
GAGGGGTGTAACCAGAAAGGTGCGTTCCTCGTAGAGAAGACATCTACCGAAGTCCAA
TGCAAAGGCGGGAATGTCTGCGTGCAAGCTCAGGATCGCTATTACAATTCCTCATGC
AGCAAGTGGGCATGTGTTCCCTGCAGGGTCCGATCCTAG。

[0363] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:53所示的人IL-7:

MFHVSFRYIFGLPPLILVLLPVASSDCDIEGKDQKQYESVLMVSIQLLDSMKEIGSN

[0364] CLNNEFNFFKRHICDANKVKGRKPAALGEAQPTKSLEENKSLKEQKLNLDLFLKRLLE
IKTCWNKILMGTKEH;

[0365] 或由SEQ ID NO:54所示的DNA序列编码:

ATGTTCCATGTTTCTTTTAGGTATATCTTTGGACTTCCTCCCCTGATCCTTGTCTG
TTGCCAGTAGCATCATCTGATTGTGATATTGAAGGTAAAGATGGCAAACAATATGAG
AGTGTCTAATGGTCAGCATCGATCAATTATTGGACAGCATGAAAGAAATTGGTAGC
AATTGCCTGAATAATGAATTTAACTTTTTTAAAAGACATATCTGTGATGCTAATAAGG
[0366] TTAAAGGAAGAAAACCAGCTGCCCTGGGTGAAGCCCAACCAACAAAGAGTTTGGAA
GAAAATAAATCTTTAAAGGAACAGAAAAAACTGAATGACTTGTGTTTCTAAAGAGA
CTATTACAAGAGATAAAAACTTGTGGAATAAAATTTTGATGGGCACTAAAGAACAC
TG。

[0367] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:55所示的鼠IL-7:

MFHVSFRYIFGIPPLILVLLPVTSSSECHIKDKEGKAYESVLMISIDELDKMTGTDSNCP

[0368] NNEPNFRKHVCDDTKEAAFLNRAARKLKQFLKMNISEEFNVHLLTVSQTQTLVNCTS
KEEKNVKEQKKNDAFLKRLLEIKTCWNKILKGS;

[0369] 或由SEQ ID NO:56所示的DNA序列编码:

ATGTTCCATGTTTCTTTTAGATATATCTTTGGAATTCCTCCACTGATCCTTGTTCTG
 CTGCCTGTCACATCATCTGAGTGCCACATTAAGACAAAGAAGGTAAAGCATATGAG
 AGTGTACTGATGATCAGCATCGATGAATTGGACAAAATGACAGGAACTGATAGTAAT
 TGCCCGAATAATGAACCAAACCTTTTTTAGAAAACATGTATGTGATGATACAAAGGAA
 [0370] GCTGCTTTTCTAAATCGTGCTGCTCGCAAGTTGAAGCAATTTCTTAAAATGAATATCA
 GTGAAGAATTCAATGTCCACTTACTAACAGTATCACAAGGCACACAAACACTGGTGA
 ACTGCACAAGTAAGGAAGAAAAAACGTAAAGGAACAGAAAAAGAATGATGCATGT
 TTCCTAAAGAGACTACTGAGAGAAATAAAAACTTGTGGAATAAAATTTTGAAGGGC
 AGTATATAA。

[0371] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:57所示的人IL-15:

MRISKPHLRISISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAAGLPKTEANWVNVISDLKKI

[0372] EDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLILANNSL
 SSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS;

[0373] 或由SEQ ID NO:58所示的DNA序列编码:

ATGAGAATTTGAAACACATTTGAGAAGTATTTCCATCCAGTGCTACTTGTGTT
 TACTTCTAAACAGTCATTTTCTAACTGAAGCTGGCATTTCATGTCTTCATTTGGGCTGT
 TTCAGTGCAGGGCTTCCTAAACAGAAGCCAACCTGGGTGAATGTAATAAGTGATTG
 AAAAAAATTGAAGATCTTATTCAATCTATGCATATTGATGCTACTTTATATACGGAAA
 [0374] GTGATGTTACCCAGTTGCAAAGTAACAGCAATGAAGTGCTTTCTCTGGAGTTACA
 AGTTATTTCACTTGAGTCCGGAGATGCAAGTATTCATGATACAGTAGAAAATCTGATC
 ATCCTAGCAAACAACAGTTTGTCTTCTAATGGGAATGTAACAGAATCTGGATGCAAA
 GAATGTGAGGAACTGGAGGAAAAAATATTAAGAATTTTGCAGAGTTTGTACAT
 ATTGTCCAAATGTTTCATCAACACTTCTTGA。

[0375] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:59所示的人IL-17:

MDWPHNLLFLLTISIFLGLGQPRSPKSKRKQGQGRPGPLAPGPHQVPLDLVSRMKPYA

[0376] RMEEYERNIEEMVAQLRNSSELAQRKCEVNLQLWMSNKRSLSPWGYSINHDPRIKVDLP
 EARCLCLGCVNPFTMQEDRSMVSVFVSQVPVRRRLCPPPPRTGPCRQRAVMEIIVGCT
 CIF;

[0377] 或由SEQ ID NO:60所示的DNA序列编码:

ATGGACTGGCCTCACAACTGCTGTTTCTTCTTACCATTTCATCTTCCTGGGGCT
GGGCCAGCCCAGGAGCCCCAAAAGCAAGAGGAAGGGGCAAGGGCGGCCTGGGCCCC
TGGCCCCTGGCCCTCACCAGGTGCCACTGGACCTGGTGTACCGGATGAAACCGTATG
CCCGCATGGAGGAGTATGAGAGGAACATCGAGGAGATGGTGGCCCAGCTGAGGAAC
AGCTCAGAGCTGGCCCAGAGAAAGTGTGAGGTCAACTTGCAGCTGTGGATGTCCAAC
[0378] AAGAGGAGCCTGTCTCCCTGGGGCTACAGCATCAACCACGACCCAGCCGTATCCCC
GTGGACCTGCCGGAGGCACGGTGCCTGTGTCTGGGCTGTGTGAACCCCTTACCATGC
AGGAGGACCGCAGCATGGTGTGAGCGTGCCGGTGTTCAGCCAGGTTCTGTGCGCCGCC
GCCTCTGCCCGCCACCGCCCCGCACAGGGCCTTGCCGCCAGCGCGCAGTCATGGAGA
CCATCGCTGTGGGCTGCACCTGCATCTTCTGA。

[0379] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID N0:61所示的鼠IL-17:

MSPGRASSVSLMLLLLLSLAATVKAAAIIPQSSACPNTTEAKDFLQNVKVNKVFNSL
[0380] GAKVSSRRPSDYLNRSTSPWTLHRNEDPDRYPSVIWEAQCRHQRCVNAEGKLDHHMNS
VLIQEQEILVLKREPESCPFTFRVEKMLVGVGCTCVASIVRQAA;

[0381] 或由SEQ ID N0:62所示的DNA序列编码:

ATGAGTCCAGGGAGAGCTTCATCTGTGTCTCTGATGCTGTTGCTGCTGCTGAGCC
TGGCGGCTACAGTGAAGGCAGCAGCGATCATCCCTCAAAGCTCAGCGTGTCCAAACA
CTGAGGCCAAGGACTTCCTCCAGAATGTGAAGGTCAACCTCAAAGTCTTTAACTCCCT
TGGCGCAAAGTGAGCTCCAGAAGGCCCTCAGACTACCTCAACCGTTCCACGTCACC
[0382] CTGGACTCTCACCGCAATGAAGACCCTGATAGATATCCCTCTGTGATCTGGGAAGCT
CAGTGCCGCCACCAGCGCTGTGTCAATGCGGAGGGAAAGCTGGACCACCACATGAAT
TCTGTTCTCATCCAGCAAGAGATCCTGGTCCTGAAGAGGGAGCCTGAGAGCTGCCCT
TCACTTTCAGGGTCGAGAAGATGCTGGTGGGTGTGGGCTGCACCTGCGTGGCCTCGAT
TGTCCGCCAGGCAGCCTAA。

[0383] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID N0:63所示的人IL-21:

MRSSPGNMERIVICLMVIFLGLVHKSSSQGDRHMIRMRLIDIVDQLKNYVNDLV
[0384] PEFLPAPEDVETNCEWSAFSCFQKAQLKSANTGNNERIINVSIIKLLKRKPPSTNAGRRQKH
RLTCPSCDSYEKKPPKEFLERFKSLLQKMIHQHLSSRTHGSEDS;

[0385] 或由SEQ ID N0:64所示的DNA序列编码:

ATGAGATCCAGTCCTGGCAACATGGAGAGGATTGTCATCTGTCTGATGGTCATCT
 TCTTGGGGACACTGGTCCACAAATCAAGCTCCCAAGGTCAAGATCGCCACATGATTA
 GAATGCGTCAACTTATAGATATTGTTGATCAGCTGAAAAATTATGTGAATGACTTGGT
 CCCTGAATTTCTGCCAGCTCCAGAAGATGTAGAGACAAACTGTGAGTGGTCAGCTTTT
 [0386] TCCTGCTTTCAGAAGGCCCAACTAAAGTCAGCAAATACAGGAAACAATGAAAGGATA
 ATCAATGTATCAATTA AAAAGCTGAAGAGGAAACCACCTTCCACAAATGCAGGGAGA
 AGACAGAAACACAGACTAACATGCCCTTCATGTGATTCTTATGAGAAAAACCACCC
 AAAGAATTCCTAGAAAGATTCAAATCACTTCTCCAAAAGATGATTCATCAGCATCTGT
 CCTCTAGAACACACGGAAGTGAAGATTCCTGA。

[0387] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID N0:65所示的鼠IL-21:

MERTLVCLVVIFLGTVAHKSSPQGPDRLLRHLRHLIDIVEQLKIYENDLDPPELLSAPQD
 [0388] VKGHCEHA AFACFQKAKLKPSNPGNNKTFIIDLVAQLRRRLPARRGGKKQKHIKCPSCD
 SYEK RTPKEFLERLKWLLQKMIHQHLS;

[0389] 或由SEQ ID N0:66所示的DNA序列编码:

ATGGAGAGGACCCTTGTCTGTCTGGTAGTCATCTTCTTGGGGACAGTGGCCCATATA
 AATCAAGCCCCAAGGGCCAGATCGCCTCCTGATTAGACTTCGTACCTTATTGACAT
 TGTTGAACAGCTGAAAATCTATGAAAATGACTTGGATCCTGAACTTCTATCAGCTCCA
 CAAGATGTAAAGGGGCACTGTGAGCATGCAGCTTTTGCCTGTTTTCAGAAGGCCAAA
 [0390] CTCAAGCCATCAAACCCTGGAAACAATAAGACATTCATCATTGACCTCGTGGCCAG
 CTCAGGAGGAGGCTGCCTGCCAGGAGGGGAGGAAAGAAACAGAAGCACATAGCTAA
 ATGCCCTTCTGTGATTTCGTATGAGAAAAGGACACCCAAAGAATTCCTAGAAAGACT
 AAAATGGCTCCTTCAAAGATGATTCATCAGCATCTCTCCTAG。

[0391] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID N0:67所示的人IL-1:

MKVLLRLICFIALLISSLEADKCKEREKILVSSANEIDVRPCPLNPNEHKGTITWYK
 DDSKTPVSTEQASRIHQHKEKLWFVPAKVEDSGHYCVVRNSSYCLRIKISAKFVENEPN
 LCYNAQAIFKQKLPVAGDGLVCPYMEFFKNENNELPKLQWYKDCKPLLLDNIHFSGVK
 [0392] DRLIVMNVAEKHRGNYTCHASYTYLGKQYPITRVIEFITLEENKPTRPVIVSPANETMEVD
 LGSQIQLICNVTGQLSDIAYKWNGSVIDEDDPVLGEDYYSVENPANKRRSTLITVLNISE
 IESRFYKHPFTCFKNTHGIDAAYIQLIYPVTNFQKHMIGICVTLTVIIVCSVFIYKIFKIDIV
 LWYRDSCYDFLPIKASDGKTYDAYILYPKTVGEGSTSDCDIFVKVLPEVLEKQCGYKLF
 [0393] YGRDDYVGEGMCMVMEQSKGLLL;

[0394] 或由SEQ ID N0:68所示的DNA序列编码:

ATGAAAGTGTTACTCAGACTTATTTGTTTCATAGCTCTACTGATTTCCTTCTCTGGA
 GGCTGATAAATGCAAGGAACGTGAAGAAAAATAATTTTAGTGTCATCTGCAAATGA
 AATTGATGTTTCGTCCCTGTCCTCTTAACCCAAATGAACACAAAGGCACTATAACTTGG
 TATAAAGATGACAGCAAGACACCTGTATCTACAGAACAAGCCTCCAGGATTCATCAA
 CACAAAGAGAAACTTTGGTTTGTTCCTGCTAAGGTGGAGGATTCAGGACATTACTATT
 GCGTGGTAAGAAATTCATCTTACTGCCTCAGAATTAATAAGTGCAAAATTTGTGGA
 GAATGAGCCTAACTTATGTTATAATGCACAAGCCATATTTAAGCAGAACTACCCGTT
 GCAGGAGACGGAGGACTTGTGTGCCCTTATATGGAGTTTTTTAAAAATGAAAATAAT
 GAGTTACCTAAATTACAGTGGTATAAGGATTGCAAACCTCTACTTCTTGACAATATAC
 ACTTTAGTGGAGTCAAAGATAGGCTCATCGTGATGAATGTGGCTGAAAAGCATAGAG
 GGAACTATACTTGTGCATGCATCCTACACATACTTGGGCAAGCAATATCCTATTACCCG
 [0395] GGTAATAGAATTTATTACTCTAGAGGAAAACAAACCCACAAGGCCTGTGATTGTGAG
 CCCAGCTAATGAGACAATGGAAGTAGACTTGGGATCCCAGATACAATTGATCTGTAA
 TGTCACCGGCCAGTTGAGTGACATTGCTTACTGGAAGTGAATGGGTCAGTAATTGAT
 GAAGATGACCCAGTGCTAGGGGAAGACTATTACAGTGTGGAAAATCCTGCAAACAAA
 AGAAGGAGTACCCTCATCACAGTGCTTAATATATCGGAAATTGAAAGTAGATTTTATA
 AACATCCATTTACCTGTTTTGCCAAGAATACACATGGTATAGATGCAGCATATATCCA
 GTTAATATATCCAGTCACTAATTTCCAGAAGCACATGATTGGTATATGTGTCACGTTG
 ACAGTCATAATTGTGTGTTCTGTTTTTCATCTATAAAATCTTCAAGATTGACATTGTGCT
 TTGGTACAGGGATTCCTGCTATGATTTTCTCCCAATAAAAGCTTCAGATGGAAAGACC
 TATGACGCATATATACTGTATCCAAAGACTGTTGGGGAAGGGTCTACCTCTGACTGTG
 ATATTTTTGTGTTTAAAGTCTTGCCTGAGGTCTTGGAAAAACAGTGTGGATATAAGCT
 GTTCATTTATGGAAGGGATGACTACGTTGGGGAAGGTATGTGTGTAATGGAACAGAG
 TAAAGGCTTATTGTTGTAA。

[0396] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:69所示的鼠IL-1:

MENMKVLLGLICLMVPLLSLEIDVCTEYPNQIVLFLSVNEIDIRKCPLTPNKMHGDTII
 [0397] WYKNDSKTPISADRDSRIHQNEHLWFVPAKVEDSGYYYCIVRNSTYCLKTKVTVTVLE

NDPGLCYSTQATFPQRLHIAGDGLVCPYVSYFKDENNELPEVQWYKNCKPLLLDNVSFF
GVKDKLLVRNVAEEHRGDYICRMSYTFRGKQYPVTRVIQFITIDENKRDRPVILSPRNETI
EADPGSMIQLICNVGTGQFSDLVYWKWNGSEIEWNDPFLAEDYQFVEHPSTKRKYTLITL
[0398] NISEVKSQFYRYPFICVVKNTNIFESAHVQLIYPVPDFKKNYLIGGFILTATIVCCVCIYKVF
KVDIVLWYRDSCSGFLPSKASDGKTYDAYILYPKTLGEGSFSDLDTFVFKLLPEVLEGQFG
YKLFYGRDDYVGEDTIEVTNENVKKSRRLLIILVRDMGGFSWLGQSSEEQIAIYNALIQEG
IKIVLLELEKIQDYEKMPDSIQFIKQKHGVICWSGDFQERPQSAKTRFWKNLRYQMPAQR
RSPLSKHRLTLDPVRDTKEKLPAATHLPLG;

[0399] 或由SEQ ID NO:70所示的DNA序列编码:

ATGGAGAATATGAAAGTGCTACTGGGGCTCATTTGTCTCATGGTGCCTCTGCTGT
CGCTGGAGATTGACGTATGTACAGAATATCCAAATCAGATCGTTTTGTTTTATCTGT
AAATGAAATTGATATTCGCAAGTGTCTCTTACTCCAAATAAAATGCACGGCGACAC
CATAATTTGGTACAAGAATGACAGCAAGACCCCCATATCAGCGGACC GGACTCCAG
GATTCATCAGCAGAATGAACATCTTTGGTTTGTACCTGCCAAGGTGGAGGACTCAGG
ATATTACTATTGTATAGTAAGAACTCAACTTACTGCCTCAAACTAAAGTAACCGTA
ACTGTGTTAGAGAATGACCCTGGCTTGTGTTACAGCACACAGGCCACCTTCCCACAGC
GGCTCCACATTGCCGGGGATGGAAGTCTTGTGTGCCCTTATGTGAGTTATTTAAAGA
TGAAAATAATGAGTTACCCGAGGTCCAGTGGTATAAGAAGTGTAAACCTCTGCTTCTT
GACAACGTGAGCTTCTTCGGAGTAAAAGATAAACTGTTGGTGAGGAATGTGGCTGAA
[0400] GAGCACAGAGGGGACTATATATGCCGTATGTCCTATACGTTCCGGGGGAAGCAATAT
CCGGTCACACGAGTAATACAATTTATCACAATAGATGAAAACAAGAGGGACAGACCT
GTTATCCTGAGCCCTCGGAATGAGACGATCGAAGCTGACCCAGGATCAATGATACAA
CTGATCTGCAACGTCACGGGCCAGTTCTCAGACCTTGTCTACTGGAAGTGGAATGGAT
CAGAAATTGAATGGAATGATCCATTTCTAGCTGAAGACTATCAATTTGTGGAACATCC
TTCAACCAAAAAGAAAATACACACTCATTACAACACTTAACATTCAGAAGTTAAAAG
CCAGTTTTATCGCTATCCGTTTATCTGTGTTGTTAAGAACACAAATATTTTGAGTCGG
CGCATGTGCAGTTAATATACCCAGTCCCTGACTTCAAGAATTACCTCATCGGGGGCTT
TATCATCCTCACGGCTACAATTGTATGCTGTGTGTGCATCTATAAAGTCTTCAAGGT
GACATAGTGCTTTGGTACAGGGACTCCTGCTCTGGTTTTCTTCTTCAAAGCTTCAG
ATGGAAGACATACGATGCCTATATTCTTTATCCCAAGACCCTGGGAGAGGGGTCCTT

[0401] CTCAGACTTAGATACTTTTGTTTTAAACTGTTGCCTGAGGTCTTGGAGGGACAGTTTG
 GATACAAGCTGTTCAATTTATGGAAGGGATGACTATGTTGGAGAAGATAACCATCGAGG
 TTAATAATGAAAATGTAAAGAAAAGCAGGAGGCTGATTATCATTCTAGTGAGAGATA
 TGGGAGGCTTCAGCTGGCTGGGCCAGTCATCTGAAGAGCAAATAGCCATATACAATG
 CTCTCATCCAGGAAGGAATTAATAATCGTCCTGCTTGAGTTGGAGAAAATCCAAGACT
 ATGAGAAAATGCCAGATTCTATTCAGTTCATTAAGCAGAAACACGGAGTCATTTGCT
 GGTCAGGAGACTTTCAAGAAAGACCACAGTCTGCAAAGACCAGGTTCTGGAAAAACT
 TAAGATACCAGATGCCAGCCCAACGGAGATCACCATTGTCTAAACACCGCTTACTAA
 CCCTGGATCCTGTGCGGGACACTAAGGAGAAAAGTCCCGGCAGCAACACACTTACCAC
 TCGGCTAG。

[0402] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:71所示的人BCL-6:

MGSPAPEGALGYVREFTRHSSDVLGNLNLRLRGILTDTVLLVGGQPLRAHKAVLI
 ACSGFFYSIFRGRAGVGVVDVLSLPGGPEARGFAPLLDFMYTSRLRLSPATAPAVLAAATY
 LQMEHVVQACHRFIQASYEPLGISLRPLEAEPPTPPTAPPPGSPRRSEGHDPDPPTESRSCSQ
 GPPSPASDPKACNWKYKYIVLNSQASQAGSLVGERSSGQPCPQARLPSGDEASSSSSSSS
 SSSSEEGPIPGPQSRLSPTAATVQFKCGAPASTPYLLTSQAQDTSGSPSERARPLPGSEFFSC
 QNCEAVAGCSSGLDSLVPGDEDKPYKCQLCRSSFRYKGNLASHRTVHTGEKPYHCSICG
 ARFNRPANLKTSHRIHSGEKPYKCETCGSRFVQVAHLRAHVLIHTGEKPYPCPTCGTRFR
 HLQTLKSHVRIHTGEKPYHCDPCGLHFRHKSQRLHLRQKHGAATNTKVHYHILGGP;

[0404] 或由SEQ ID NO:72所示的DNA序列编码:

ATGGGTTCCCCCGCCCGCCCGGAGGGAGCGCTGGGCTACGTCCGCGAGTTCCTACT
 CGCCACTCCTCCGACGTGCTGGGCAACCTCAACGAGCTGCGCCTGCGCGGGATCCTC
 ACTGACGTCACGCTGCTGGTTGGCGGGCAACCCCTCAGAGCACACAAGGCAGTTCTC
 ATCGCCTGCAGTGGCTTCTTCTATTCAATTTTCCGGGGCCGTGCGGGAGTCGGGGGTGG
 ACGTGCTCTCTGCCCCGGGGTCCCGAAGCGAGAGGCTTCGCCCTCTATTGGACTT
 CATGTACACTTCGCGCCTGCGCCTCTCTCCAGCCACTGCACCAGCAGTCTTAGCGGCC
 GCCACCTATTTGCAGATGGAGCACGTGGTCCAGGCATGCCACCGCTTCATCCAGGCC
 AGCTATGAACCTCTGGGCATCTCCCTGCGCCCCCTGGAAGCAGAACCCCAACACCC
 CCAACGGCCCCCTCCACCAGGTAGTCCCAGGCGCTCCGAAGGACACCCAGACCCACCT
 ACTGAATCTCGAAGCTGCAGTCAAGGCCCCCCCAGTCCAGCCAGCCCTGACCCCAAG

GCCTGCAACTGGAAAAAGTACAAGTACATCGTGCTAAACTCTCAGGCCTCCCAAGCA
 GGGAGCCTGGTCGGGGAGAGAAGTTCTGGTCAACCTTGCCCCAAGCCAGGCTCCCC
 AGTGAGACGAGGCCTCCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGTGAAGAAGG
 ACCATTCTGGTCCCCAGAGCAGGCTCTCTCCAAGTCTGCTGCCACTGTGCAGTTCAA
 TGTGGGGCTCCAGCCAGTACCCCCTACCTCCTCACATCCCAGGCTCAAGACACCTCTG
 GATCACCTCTGAACGGGCTCGTCCACTACCGGGAAGTGAATTTTTTCAGCTGCCAGAA
 CTGTGAGGCTGTGGCAGGGTGCTCATCGGGGCTGGACTCCTTGGTTCTGGGGACGA
 AGACAAACCCTATAAGTGTGAGCTGTGCCGGTCTTCGTTCCGCTACAAGGGCAACCTT
 [0406] GCCAGTCATCGTACAGTGCACACAGGGGAAAAGCCTTACCACTGCTCAATCTGCGGA
 GCCCGTTTTAACCGGCCAGCAAACCTGAAAACGCACAGCCGCATCCATTGGGAGAG
 AAGCCGTATAAGTGTGAGACGTGCGGCTCGCGCTTTGTACAGGTGGCACATCTGCGG
 GCGCACGTGCTGATCCACACCGGGGAGAAGCCCTACCCTTGCCCTACCTGCGGAACC
 CGCTCCGCCACCTGCAGACCCTCAAGAGCCACGTTTCGCATCCACACCGGAGAGAAG
 CCTTACCACTGCGACCCCTGTGGCTGCATTTCCGGCACAAGAGTCAACTGCGGCTGC
 ATCTGCGCCAGAAACACGGAGCTGCTACCAACACCAAAGTGCCTACCACATTCTCG
 GGGGGCCCTAG。

[0407] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:73所示的鼠BCL-6:

MASPADSCIQFTRHASDVLLNLNRLRSRDILTDVVIVVSREQFRAHKTVLMACSGLF
 YSIFTDQLKCNLSVINLDPEISPEGFCILLDFMYTSRLNLREGNIMAVMTTAMYLQMEHV
 DTCRKFIKASEAEMAPALKPPREEFLNSRMLMPHDIMAYRGREVVENNMPLRNTPGCES
 RAFAPPLYSGLSTPPASYPMYSHLPLSTFLFSDEELRDAPRMPVANPFPKERALPCDSARQ
 VPNEYSRPAMEVSPSLCHSNIYSPKEAVPEEARS DIHYSVPEGPKPAVPSARNAPYFPCDK
 ASKEEERPSEDEIALHFEPNAPLNRKGLVSPQSPQKSDCQPNSPTESSKNACILQASG
 [0408] SPPAKSPTDPKACNWKYKFIVLNSLNQNAKPEGSEQAELGRLSPRAYPAPPACQPPMEP
 ANLDLQSPTKLSASGEDSTIPQASRLNNLVNRS LAGSPRSSSESHSPLYMHPPKCTSCGSQS
 PQHTEMCLHTAGPTFPEEMGETQSEYSDSSCENGTFFCNECDCRFSEEASLKRHTLQTHS
 DKPYKCDRCQASFRYKGNLASHKTVHTGKPYRCNICGAQFNRPANLKTHTRIHSGEKP
 YKCETCGARFVQVAHLRAHVLIHTGKPYPCICGTRFRHLQTLKSHLRIHTGKPYHCE
 KCNLHFRHKSQRLRLHLRQKHGAITNTKVQYRVSAADLPELPKAC;

[0409] 或由SEQ ID NO:74所示的DNA序列编码:

ATGGCCTCCCCGGCTGACAGCTGTATCCAGTTTACCCGGCACGCTAGTGATGTTCTTCTCAACCTTAATCGCCTCCGGAGTCGGGACATCTTGACGGACGTTGTCATCGTGGTGAGCCGTGAGCAGTTTAGAGCCCATAAGACAGTGCTCATGGCCTGCAGCGGCCTGTTCTACAGTATCTTCACTGACCAGTTGAAATGCAACCTTAGTGTAATCAATCTAGATCCTGAAATCAGCCCTGAGGGGTTTTGCATCCTCCTGGACTTCATGTACACATCTAGGCTCAACCTGAGGGAAGGCAATATCATGGCGGTGATGACCACAGCCATGTACCTGCAGATGGAGCATGTTGTGACACATGCAGGAAGTTCATCAAGGCCAGTGAAGCAGAAATGGCCCCTGCACTTAAACCTCCCCGTGAAGAGTTCCTGAACAGCCGGATGCTGATGCCCCATGACATCATGGCCTACCGAGGTCTGTGAGGTCTGTGGAGAACAATATGCCACTGAGAAATATCCCAGGCTGTGAGAGCAGAGCTTTTGTCTCCTCTGTACAGTGGCCTGTCAACACCAACAGCCTCTTATCCCATGTACAGCCATCTCCCGCTCAGCACCTTCTCTCTCTGATGAGGAGCTCCGAGATGCCCCCGAATGCCTGTGGCCAACCCTTTTCCCAAGGAGCGTGCCTCCCCTGCGACAGTGCCAGGCAAGTCCCTAATGAGTATAGCAGGCCAGCCATGGAGGTGTCCCCCAGTTTGTGTACACAGCAACATCTACTCGCCCAAGGAGGCAGTCCCAGAGGAGCTCGGAGTGACATACTACAGTGTGCCTGAGGGCCCCAAGCCTGCTGTCCCCTCTGCTCGGAATGCTCCATACTTCCCCTGTGACAAAGCCAGCAAAGAAGAAGAGAGACCTTCTTCGGAGGATGAGATTGCCCTGCATTTTCGAGCCCCCAATGCACCCTTGAACCGGAAGGGTCTGGTTAGTCCCCAGAGTCCCCAGAAATCCGACTGCCAGCCCAACTCACCCACAGAGTCCTGCAGCAGCAAGAACGCCTGCATCCTTCAGGCCTCTGGCTCTCCGCAGCCAAGAGCCCCACTGACCCGAAAGCCTGCAACTGGAAGAAGTATAAGTTCATCGTTCTCAACAGCCTCAATCAGAATGCCAAACCCGAGGGCTCTGAGCAGGCAGAGCTGGGTCGCCTCTCCCCTCGAGCCTACCCTGCACCCGCCGCTTGCCAGCCGCCTATGGAGCCCGCGAACCTTGATCTCCAGTCCCCGACCAAGCTCAGTGCCAGTGGGGAGGACTCTACCATCCCCCAAGCCAGCCGGCTCAATAATCTCGTGAACAGGTCCCTGGCAGGCTCCCCCGAAGCAGCAGTGAGAGTCACTCACCCTCTACATGCACCCCCAAAGTGCACATCTGCGGCTCTCAGTCCCCACAGCATAACAGAGATGTGCCTCCATACTGCTGGGCCACGTCCCCGGAGGAGATGGGGGAAACCCAGTCAGAGTATTCGGATTCTAGCTGTGAGAATGGACCTTCTTCTGCAACGAATGTGACTGCCGTTTCTCTGAGGAGGCCTCGCTCAAGAGGCACACGCTGCAGACGCACAGTGACAAACCATACAAATGTGATCGCTGCCAGGCCTCTTCCGCTACAAGGGCAACCTCGCCAGCCACAAGACTGTCCACACGGGTGAGAAACC

[0410]

CTATCGCTGTAACATTTGTGGAGCGCAGTTCAATCGGCCAGCCAACCTGAAGACCCA
CACTCGAATTCACCTCTGGAGAAAAGCCCTACAAATGTGAAACCTGTGGGGCCAGGTT
TGTTCAAGTGGCCACCTCCGTGCCACGTGCTCATCCACACTGGAGAGAAGCCGTAC
CCCTGTGAAATCTGTGGCACTCGCTTCCGGCACCTTCAGACTCTGAAGAGCCATCTGC
[0411] GCATCCACACAGGAGAGAAACCTTACCATTGTGAGAAGTGTAACCTGCACTTTCGTC
ACAAAAGCCAACCTGCGACTTCATTTGCGCCAGAAGCACGGCGCCATCACCAACACCA
AGGTGCAATACCGCGTGTCCGGCCGCTGACCTGCCTCCGGAGCTCCCCAAAGCCTGCT
GA。

[0412] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:75所示的人BCLXL:

MSQSNRELVVDFLSYKLSQKGYWSQFSDVEENRTEAPEGTESEMETPSAINGNPSW
HLADSPAVNGATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRYRRAFSDLTSQLHITPG
[0413] TAYQSFEQVVNELFRDGVNWGRIVAFPSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIAAWMATYLN
DHLEPWIQENGGWDTFVELYGNNAAESRKGQERFNRFWFLTGMTVAGVVLLGSLFSRK ;

[0414] 或由SEQ ID NO:76所示的DNA序列编码:

ATGTCTCAGAGCAACCGGGAGCTGGTGGTTGACTTCTCTCCTACAAGCTTTC
AGAAAGGATACAGCTGGAGTCAGTTTAGTGATGTGGAAGAGAACAGGACTGAGGCC
CCAGAAGGGACTGAATCGGAGATGGAGACCCCCAGTGCCATCAATGGCAACCCATCC
TGGCACCTGGCAGACAGCCCCGCGGTGAATGGAGCCACTGGCCACAGCAGCAGTTTG
GATGCCCGGGAGGTGATCCCCATGGCAGCAGTAAAGCAAGCGCTGAGGGAGGCAGG
CGACGAGTTTGAAGTGCAGTACCGGCGGGCATTAGTGACCTGACATCCCAGCTCCA
[0415] CATCACCCAGGGACAGCATATCAGAGCTTGAACAGGTAGTGAATGAACTCTTCCG
GGATGGGGTAAACTGGGGTCGCATTGTGGCCTTTTTCTCCTTCGGCGGGGCACTGTGC
GTGGAAGCGTAGACAAGGAGATGCAGGTATTGGTGAGTCGGATCGCAGCTTGGATG
GCCACTTACCTGAATGACCACCTAGAGCCTTGGATCCAGGAGAACGGCGGCTGGGAT
ACTTTTGTGGAAGTCTATGGGAACAATGCAGCAGCCGAGAGCCGAAAGGGCCAGGAA
CGCTTCAACCGCTGGTTCCTGACGGGCATGACTGTGGCCGGCGTGGTTCTGCTGGGCT
CACTCTCAGTCGGAAATGA。

[0416] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:77所示的鼠BCLXL:

MSQSNRELVVDFLSYKLSQKGYWSQFSDVEENRTEAPEETEAEERETPSAINGNPSW
[0417] HLADSPAVNGATGHSSSLDAREVIPMAAVKQALREAGDEFELRYRRAFSDLTSQLHITPG

[0418] TAYQSFEQVVNELFRDGVNWGRIVAFFSFGGALCVESVDKEMQVLVSRIASWMATYLN
DHLEPWIQENGGWDTFVDLYGNNAEAESRKGQERFNRFWFLTGMTVAGVVLLGSLFSRK ;

[0419] 或由SEQ ID NO:78所示的DNA序列编码:

ATGTCTCAGAGCAACCGGGAGCTGGTGGTCGACTTTCTCTCTCTACAAGCTTTCCC
AGAAAGGATACAGCTGGAGTCAGTTTAGTGATGTCGAAGAGAATAGGACTGAGGCC
CAGAAGAACTGAAGCAGAGAGGGAGACCCCCAGTGCCATCAATGGCAACCCATCC
TGGCACCTGGCGGATAGCCCGGCCGTGAATGGAGCCACTGGCCACAGCAGCAGTTTG
GATGCGCGGGAGGTGATTCCCATGGCAGCAGTGAAGCAAGCGCTGAGAGAGGCAGG
CGATGAGTTTGAAGTGCAGTACCGGAGAGCGTTCAGTGATCTAACATCCCAGCTTCC
[0420] ATAACCCAGGGACCGCGTATCAGAGCTTTGAGCAGGTAGTGAATGAACTCTTTCCG
GATGGAGTAACTGGGGTCGCATCGTGGCCTTTTTCTCCTTTGGCGGGGCACTGTGCG
TGAAAGCGTAGACAAGGAGATGCAGGTATTGGTGAGTCGGATTGCAAGTTGGATGG
CCACCTATCTGAATGACCACCTAGAGCCTTGGATCCAGGAGAACGGCGGCTGGGACA
CTTTGTGGATCTCTACGGGAACAATGCAGCAGCCGAGAGCCGGAAAGGCCAGGAGC
GCTTCAACCGCTGGTTCCTGACGGGCATGACTGTGGCTGGTGTGGTTCTGCTGGGCTC
ACTCTTCAGTCGGAAGTGA。

[0421] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:79所示的人BCL 2:

MAHAGRTGYDNREIVMKYIHYKLSQRGYEWDAGDVGAAPPGAAPAPGIFSSQPGH
TPHPAASRDPVARTSPLQTPAAPGAAAGPALSPPVHLTLRQAGDDFSRRYRRDFAEM
[0422] SSQLHLTPFTARGRFATVVEELFRDGVNWGRIVAFFEFGGVMCVESVNREMSPLVDNIAL
WMTEYLNRLHHTWIQDNGGWDAFVELYGPSMRPLFDFSWLSLKTLLSLA;

[0423] 或由SEQ ID NO:80所示的DNA序列编码:

ATGGCGCACGCTGGGAGAACAGGGTACGATAACCGGGAGATAGTGATGAAGTA
CATCCATTATAAGCTGTGCGCAGAGGGGCTACGAGTGGGATGCGGGAGATGTGGGCGC
CGCGCCCCGGGGGCCCGCCCCGCACCGGGCATCTTCTCCTCCAGCCGGGCACAC
GCCCCATCCAGCCGCATCCCGGGACCCGGTCCAGGACCTCGCCGCTGCAGACCCC
[0424] GGCTGCCCCGGCGCCCGCGGGCCTGCGCTCAGCCCGGTGCCACCTGTGGTCCA
CCTGACCCTCCGCCAGGCCGGCGACGACTTCTCCCGCCGCTACCGCCGCGACTTCGCC
GAGATGTCCAGCCAGCTGCACCTGACGCCCTTACCGCGCGGGGACGCTTTGCCACG
GTGGTGGAGGAGCTCTTCAGGGACGGGGTGAAGTGGGGGAGGATTGTGGCCTTCTTT

GAGTTCGGTGGGGTCATGTGTGTGGAGAGCGTCAACCGGGAGATGTCCGCCCTGGTG
GACAACATCGCCCTGTGGATGACTGAGTACCTGAACCGGCACCTGCACACCTGGATC
[0425] CAGGATAACGGAGGCTGGGATGCCTTTGTGGAAGTGTACGGCCCCAGCATGCGGCCT
CTGTTTGATTTCTCCTGGCTGTCTCTGAAGACTCTGCTCAGTTTGGCCCTGGTGGGAGC
TTGCATCACCTGGGTGCCTATCTGGGCCACAAGTGA。

[0426] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID N0:81所示的鼠BCL 2:

MAQAGRTGYDNREIVMKYIHYKLSQRGYEWDAGDADAAPLGAAPTPGIFSFQPESN
PMPAVHRDMAARTSPLRPLVATAGPALSPVPPVVHLTLRRAGDDFSRRYRRDFAEMSSQ
[0427] LHLTPFTARGRFATVVEELFRDGVNWGRIVAFFEFGGVMCVESVNREMSPLVDNIALWM
TEYLNRLHHTWIQDNGGWDAFVELYGPSMRPLDFSWLSLKTLL;

[0428] 或由SEQ ID N0:82所示的DNA序列编码:

ATGGCGCAAGCCGGGAGAACAGGGTATGATAACCGGGAGATCGTGATGAAGTA
CATAATTATAAGCTGTCACAGAGGGGCTACGAGTGGGATGCTGGAGATGCGGACGC
GGCGCCCCTGGGGGCTGCCCCACCCCTGGCATCTTCTCCTTCCAGCCTGAGAGCAAC
CCAATGCCCGCTGTGCACCGGGACATGGCTGCCAGGACGTCTCCTCTCAGGCCCTCG
TTGCCACCGCTGGGCCTGCGCTCAGCCCTGTGCCACCTGTGGTCCATCTGACCCTCCG
CCGGGCTGGGGATGACTTCTCTCGTCGCTACCGTCGTGACTTCGCAGAGATGTCCAGT
[0429] CAGCTGCACCTGACGCCCTTACCGCGAGGGGACGCTTGGCCACGGTGGTGGAGGAA
CTCTTCAGGGATGGGGTGAAGTGGGGGAGGATTGTGGCCTTCTTTGAGTTCGGTGGGG
TCATGTGTGTGGAGAGCGTCAACAGGGAGATGTCACCCCTGGTGGACAACATCGCCC
TGTGGATGACTGAGTACCTGAACCGGCATCTGCACACCTGGATCCAGGATAACGGAG
GCTGGGATGCCTTTGTGGAAGTATATGGCCCCAGCATGCGACCTCTGTTTGATTTCTC
CTGGCTGTCTCTGAAGACCCTGCTCAGCCTGGCCCTGGTCGGGGCCTGCATCACTCTG
GGTGCATACCTGGGCCACAAGTGA。

[0430] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID N0:83所示的人MCL1:

MFGLKRNAVIGLNLYCGGAGLGAGSGGATRPGGRLLATEKEASARREIGGGEAGAV
IGGSAGASPPSTLTPDSRRVARPPPIGAEVPDVTATPARLLFFAPTRRAAPLEEMEAPAAD
[0431] AIMSPEEELDGYEPEPLGKRPAVLPLELVGESGNNSTDGSLPSTPPPAEEEEDELYRQSL
EISRYLREQATGAKDTKPMGRSGATSRKALETLLRVGDGVQRNHETAFQGMLRKLDIK
NEDDVKSLSRVMIHVFSQDVTNWGRIVTLISFGAFVAKHLKTINQESCIEPLAESITDVLVR
[0432] TKRDWLVKQRGWDGFVEFFHVEDLEGGIRNVLLAFAGVAGVAGLAYLIR;

[0433] 或由SEQ ID N0:84所示的DNA序列编码:

ATGTTTGGCCTCAAAAGAAACGCGGTAATCGGACTCAACCTCTACTGTGGGGGG
 GCCGGCTTGGGGGGCCGGCAGCGGCGGCCACCCGCCGGGAGGGGCGACTTTTGGCT
 ACGGAGAAGGAGGCCTCGGCCCGGCAGAGATAGGGGGAGGGGAGGCCGGCGCGGT
 GATTGGCGGAAGCGCCGGCGCAAGCCCCCGTCCACCCTCACGCCAGACTCCCGGAG
 GGTCGCGCGGCCGCCGCCATTGGCGCCGAGGTCCCCGACGTCACCGCGACCCCCGC
 GAGGCTGCTTTTCTTCGCGCCCACCCGCCGCGCGGCGCCGCTTGAGGAGATGGAAGC
 CCCGGCCGCTGACGCCATCATGTCGCCCGAAGAGGAGCTGGACGGGTACGAGCCGGA
 GCCTCTCGGGAAGCGGCCGGCTGTCTGCCGCTGCTGGAGTTGGTCGGGGGAATCTGG
 TAATAACACCAGTACGGACGGGTCACTACCCTCGACGCCGCCAGCAGAGGAGGA
 [0434] GGAGGACGAGTTGTACCGGCAGTCGCTGGAGATTATCTCTCGGTACCTTCGGGAGCA
 GGCCACCGGCGCCAAGGACACAAAGCCAATGGGCAGGTCTGGGGCCACCAGCAGGA
 AGGCGCTGGAGACCTTACGACGGGTGGGGATGGCGTGCAGCGCAACCACGAGACG
 GCCTTCCAAGGCATGCTTCGGAAACTGGACATCAAAAACGAAGACGATGTGAAATCG
 TTGTCTCGAGTGATGATCCATGTTTTTCAGCGACGGCGTAACAAACTGGGGCAGGATTG
 TGACTCTCATTTCTTTTGGTGCTTTGTGGCTAAACACTTGAAGACCATAAACCAAGA
 AAGCTGCATCGAACCATTAGCAGAAAGTATCACAGACGTTCTCGTAAGGACAAAACG
 GGACTGGCTAGTTAAACAAAGAGGCTGGGATGGGTTTGTGGAGTTCTTCCATGTAGA
 GGACCTAGAAGGTGGCATCAGGAATGTGCTGCTGGCTTTTGCAGGTGTTGCTGGAGT
 AGGAGCTGGTTTGGCATATCTAATAAGATAG。

[0435] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:85所示的鼠MCL 1:

MFGLRRNAVIGLNLYCGGASLGAGGGSPAGARLVAEEAKARREGGGEAALLPGAR
 VVARPPPVGAE PDVTASAERRLHKSPGLLAVPPEEMAASAAAIVSPEEELDGCEPEAIG
 KRPAVLPLLERVSEAAKSSGADGSLPSTPPPPEEEEDDLRQSLEIISRYLREQATGSKDSK
 [0436] PLGEAGAAGRRALETLRVGDGVQRNHETAFQGMLRKLDIKNEGDVKSFSRVMVHVK
 DGVTNWGRIVTLISFGAFVAKHLKSVNQESFIEPLAETITDVLVVRTKRDWLVKQRGWDGF
 VEFFHVQDLEGGIRNVLLAFAGVAGVGAGLAYLIR;

[0437] 或由SEQ ID NO:86所示的DNA序列编码:

ATGTTTGGCCTGCGGAGAAACGCGGTCATCGGCTTGAACCTGTACTGCGGCGGC
GCCAGCCTCGGCGCGGGCGGCGGTTCTCCGGCAGGGGCGCGCCTGGTGGCCGAGGAG
GCCAAGGCGCGGCGCGAGGGGGGAGGGGAGGCCGCCCTGCTGCCCGGCGCGCGGGT
GGTCGCCCGGCCGCCGCCCGTGGGCGCCGAGGACCCCGACGTCACCGCGTCGGCCGA
AAGGCGGCTGCATAAGTCGCCCGGCCCTCTCGCCGTGCCGCCCGAGGAGATGGCCGC
GTCGGCCGCCGCCCATCGTGTCTCCGGAGGAGGAACTGGACGGCTGCGAGCCGGA
GGCCATCGGCAAGCGCCCGGCCGTGCTGCCCTCCTGGAGCGCGTGAGCGAGGCGGC
CAAGAGCTCCGGGGCCGACGGCTCTCTGCCCTCCACGCCGCCGCCCGCCCGAGGAGGA
AGAGGACGACCTATAACCGCCAGTCGCTGGAGATCATCTCGCGTACTTGCGGGAGCA
[0438] GGCACCGGCTCCAAGGACTCGAAGCCTCTGGGCGAGGCGGGCGCGGGCGGGCCGGA
GAGCGCTGGAGACCCTGCGGCGCGTGGGCGACGGCGTGCAGCGCAACCACGAGACG
GCCTCCAGGGCATGCTCCGGAAACTGGACATTA AAAACGAAGGCGATGT TAAATCT
TTTTCTCGAGTAATGGTCCATGTTTTCAAAGATGGCGTAACAACTGGGGCAGGATTG
TGA CTCTTATTTCTTTTCGGTGCCTTTGTGGCCAAACACTTAAAGAGCGTAAACCAAGA
AAGCTTCATCGAACCATTAGCAGAACTATCACAGATGTTCTTGTAAGGACGAAACG
GGACTGGCTTGTCAAACAAAGAGGCTGGGATGGGTTTGTGGAGTTCTTCCACGTACA
GGACCTAGAAGGCGGCATCAGAAATGTGCTGCTGGCTTTTGC GGGTGT TGTGCTGGAGT
AGGGGCTGGTCTGGCATATCTAATAAGATAG。

[0439] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID N0:87所示的人IL-2:

MYRMQLLSICIALSLALVTNSAPTSSSTKKQTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLT
[0440] RMLTFKFYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKG
SETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT;

[0441] 或由SEQ ID N0:88所示的DNA序列编码:

ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGC ACTTGT CACAA
ACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACA ACTGGAGCATT TAC
TGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAA ACTCAC
[0442] CAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCT
TCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAG
CAAAA ACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTG
GAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACC

[0443] ATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGA
CTTGA。

[0444] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:89所示的鼠IL-2:

MYSMQLASCVTLLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQ

[0445] ELLSRMENYRNKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLED
AENFISNIRVTVVKLKGSDNTECFQDDES;

[0446] 或由SEQ ID NO:90所示的DNA序列编码:

ATGTACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTACATTGACACTTGTGCTCCTTGTC
ACAGCGCACCCACTTCAAGCTCCACTTCAAGCTCTACAGCGGAAGCACAGCAGCAGC
AGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCACCTGGAGCAGCTGTTGATGGACCTACAG
GAGCTCCTGAGCAGGATGGAGAATTACAGGAACCTGAAACTCCCCAGGATGCTCACC
TTCAAATTTTACTTGCCCAAGCAGGCCACAGAATTGAAAGATCTTCAGTGCCTAGAAG
ATGAACTTGGACCTCTGCGGCATGTTCTGGATTTGACTCAAAGCAAAGCTTTCAATT
GGAAGATGCTGAGAATTCATCAGCAATATCAGAGTAACTGTTGTAAAATAAAGGG
CTCTGACAACACATTTGAGTGCCAATTCGATGATGAGTCAGCAACTGTGGTGGACTTT
CTGAGGAGATGGATAGCCTTCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAATAA。

[0448] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:91所示的人CD40L:

MIETYNQTSRPSAATGLPISMKIFMYLLTVFLITQMIGSALFAVYLHRRLDKIEDERNL
HEDFVFMKTIQRCNTGERSLSLLNCEEIKSQFEGFVKDIMLNKEETKKENSFEMQKGDQN

[0449] PQIAAHVISEASSKTTSVLQWAEKGYTMSNNLVTLENGKQLTVKRQGLYIYAQVTEFC
SNREASSQAPFIASLCLKSPGRFERILLRAANTHSSAKPCGQQSIHLGGVFELQPGASVFN
VTDPSQVSHGTGFTSFGLLKL;

[0450] 或由SEQ ID NO:92所示的DNA序列编码:

ATGATCGAAACATAACAACAACTTCTCCCCGATCTGCGGCCACTGGACTGCCCA
TCAGCATGAAAATTTTTATGTATTTACTTACTGTTTTTCTTATCACCCAGATGATTGGG
TCAGCACTTTTTGCTGTGTATCTTCATAGAAGGTTGGACAAGATAGAAGATGAAAGG
AATCTTCATGAAGATTTTGTATTCATGAAAACGATACAGAGATGCAACACAGGAGAA
AGATCCTTATCCTTACTGAACTGTGAGGAGATTAAGCCAGTTTGAAGGCTTTGTGA
AGGATATAATGTAAACAAAGAGGAGACGAAGAAAGAAAACAGCTTTGAAATGCAA
AAAGGTGATCAGAATCCTCAAATTGCGGCACATGTCATAAGTGAGGCCAGCAGTAAA

ACAACATCTGTGTTACAGTGGGCTGAAAAAGGATACTACACCATGAGCAACAACCTG
 GTAACCCTGGAAAATGGGAAACAGCTGACCGTTAAAAGACAAGGACTCTATTATATC
 TATGCCCAAGTCACCTTCTGTTCCAATCGGGAAGCTTCGAGTCAAGCTCCATTTATAG
 [0452] CCAGCCTCTGCCTAAAGTCCCCCGGTAGATTCGAGAGAATCTTACTCAGAGCTGCAA
 ATACCCACAGTTCCGCCAAACCTTGCGGGCAACAATCCATTCACTTGGGAGGAGTATT
 TGAATTGCAACCAGGTGCTTCGGTGTGGTCAATGTGACTGATCCAAGCCAAGTGAGC
 CATGGCACTGGCTTCACGTCCTTTGGCTTACTCAAACCTCTGA。

[0453] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:93所示的鼠CD40L:

MIETYSQSPRSVATGLPASMKIFMYLLTVFLITQMIGSVLFAVYLHRRDLKVEEEVN
 LHEDFVFIKCLKRCNKGEGLSLLNCEEMRRQFEDLVKDITLNKEEKENSFEMQRGDED

[0454] PQIAAHVVSEANSNAASVLQWAKKGYTMMKSNLVMLENGKQLTVKREGLYYVYTQVT
 FCSNREPSSQRPFIVGLWLKPSGSRILLKAANTHSSSQLCEQQSVHLGGVFELQAGASV
 FVNVTEASQVIHRVGFSSFGLLKL;

[0455] 或由SEQ ID NO:94所示的DNA序列编码:

ATGATAGAAACATACAGCCAACCTTCCCCCAGATCCGTGGCAACTGGACTTCCA
 GCGAGCATGAAGATTTTTATGTATTTACTTACTGTTTTCTTATCACCCAAATGATTGG
 ATCTGTGCTTTTGTGTGTATCTTCATAGAAGATTGGATAAGGTCGAAGAGGAAGTA
 AACCTTCATGAAGATTTTGTATTCATAAAAAAGCTAAAGAGATGCAACAAAGGAGAA
 GGATCTTTATCCTTGCTGAACTGTGAGGAGATGAGAAGGCAATTTGAAGACCTTGTC
 AGGATATAACGTAAACAAAGAAGAGAAAAAAGAAAACAGCTTTGAAATGCAAAGA
 GGTGATGAGGATCCTCAAATTGCAGCACACGTTGTAAGCGAAGCCAACAGTAATGCA
 [0456] GCATCCGTTCTACAGTGGGCCAAGAAAGGATATTATACCATGAAAAGCAACTTGGTA
 ATGCTTGAAAATGGGAAACAGCTGACGGTTAAAAGAGAAGGACTCTATTATGTCTAC
 ACTCAAGTCACCTTCTGCTCTAATCGGGAGCCTTCGAGTCAACGCCCATTCATCGTCG
 GCCTCTGGCTGAAGCCCAGCAGTGGATCTGAGAGAATCTTACTCAAGGCGGCAAATA
 CCCACAGTTCCTCCAGCTTTGCGAGCAGCAGTCTGTTCACTTGGGCGGAGTGTTTGA
 ATTACAAGCTGGTGCTTCTGTGTTTGTCAACGTGACTGAAGCAAGCCAAGTGATCCAC
 AGAGTTGGCTTCTCATCTTTTGGCTTACTCAAACCTCTGA。

[0457] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:95所示的人GITR-L:

- MCLSHLENMPLSHSRTQGAQRSSWKLWLFCSI VMLLFLCSFSWLIFLQLETAKEPC
- [0458] MAKFGPLPSKWQMASSEPPCVNKVSDWKLEILQNGLYLIYGQVAPNANYNDVAPFEVRL
YKNKDMIQTLTNKSKIQNVGGTYELHVGDTIDLI;
- [0459] 或由SEQ ID NO:96所示的DNA序列编码:
ATGTGTTTGAGCCACTTGGA AAAATATGCCTTTAAGCCATTCAAGAACTCAAGGAG
CTCAGAGATCATCCTGGAAGCTGTGGCTCTTTTGCTCAATAGTTATGTTGCTATTTCTT
TGCTCCTTCAGTTGGCTAATCTTTATTTTTCTCCAATTAGAGACTGCTAAGGAGCCCTG
TATGGCTAAGTTTGGACCATTACCCTCAA AATGGCAAATGGCATCTTCTGAACCTCCT
TGCGTGAATAAGGTGTCTGACTGGAAGCTGGAGATACTTCAGAATGGCTTATATTTAA
- [0460] TTTATGGCCAAGTGGCTCCCAATGCAA ACTACAATGATGTAGCTCCTTTTGAGGTGCG
GCTGTATAAAAACAAAGACATGATACAAACTCTAACAAACAAATCTAAAATCCAAAA
TGTAGGAGGGACTTATGAATTGCATGTTGGGGACACCATAGACTTGATATTCAACTCT
GAGCATCAGGTTCTAAAAAATAATACATACTGGGGTATCATTTTACTAGCAAATCCCC
AATTCATCTCCTAG。
- [0461] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:97所示的鼠GITR-L:
MEEMPLRESSPQRAERCKKSWLLCIVALLMLLCSLGTLIYTSLKPTAIESCMVKFEL
- [0462] SSSKWHMTSPKPHCVNTTSDGKILQSGTYLIYGQVIPVDKKYIKDNAPFVVQIYKKN
VLQTLMNDFQILPIGGVYELHAGDNIYLFNSKDHIQKTNTYWGII;
- [0463] 或由SEQ ID NO:98所示的DNA序列编码:
ATGGAGGAAATGCCTTTGAGAGAATCAAGTCCTCAAAGGGCAGAGAGGTGCAA
GAAGTCATGGCTCTTGTGCATAGTGGCTCTGTTACTGATGTTGCTCTGTTCTTTGGGTA
CACTGATCTATACTTCACTCAAGCCAACTGCCATCGAGTCCTGCATGGTTAAGTTTGA
ACTATCATCCTCAA AATGGCACATGACATCTCCCAAACCTCACTGTGTGAATACGACA
TCTGATGGGAAGCTGAAGATACTGCAGAGTGGCACATATTTAATCTACGGCCAAGTG
- [0464] ATTCCTGTGGATAAGAAATACATAAAAGACAATGCCCCCTTCGTAGTACAGATATAT
AAAAAGAATGATGTCCTACAAACTCTAATGAATGATTTCAAATCTTGCCTATAGGAG
GGGTTTATGAACTGCATGCTGGAGATAACATATATCTGAAGTTCAACTCTAAAGACC
ATATTCAGAAA ACTAACACATACTGGGGGATCATCTTAATGCCTGATCTACCATT CAT
CTCTTAG。
- [0465] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:99所示的人CD66a:

MGHLSAPLHRVRVPWQGLLLTASLLTFWNPPTTAQLTTESMPFNVAEGKEVLLLH
 NLPQQLFGYSWYKGERVDGNRQIVGYAIGTQQATPGPANSGRETIYPNASLLIQNVNQND
 TGFYTLQVIKSDLVNEEATGQFHVYPELPKPSISSNNSNPVEDKDAVAFTCEPETQDITYL
 [0466] WWINNQSLPVSRLQLSNGNRTLTLSSVTRNDTGPYECEIQNPVSANRSDPVTLNVTYGP
 DTPTISPSDITYRPGANLSLSCYAASNPPAQYSWLINGTFQQSTQELFIPNITVNNSGSYTC
 HANNSVTGCNRRTTVKTIIVTELSPVVAKPQIKASKTTVTGDKDSVNLTCSTNDTGISIRWF
 FKNQSLPSSERMKLSQGNNTLSINPVKREDAGTYWCEVFNPIKSNQSDPIMLNVNYNALP
 QENGLSPGAIAGIVIGVVALVALIAVALACFLHFGKTGSSGPLQ;

[0467] 或由SEQ ID NO:100所示的DNA序列编码:

ATGGGGCACCTCTCAGCCCCACTTCACAGAGTGC GTGTACCCTGGCAGGGGCTTC
 TGCTCACAGCCTCACTTCTAACCTTCTGGAACCCGCCACCCTGCCAGCTCACTAC
 TGAATCCATGCCATTCAATGTTGCAGAGGGGAAGGAGGTTCTTCTCCTTGTCCACAAT
 CTGCCCCAGCAACTTTTTGGCTACAGCTGGTACAAAGGGGAAAGAGTGGATGGCAAC
 CGTCAAATTGTAGGATATGCAATAGGAACTCAACAAGCTACCCCAGGGCCCGCAAAC
 AGCGGTCGAGAGACAATATACCCCAATGCATCCCTGCTGATCCAGAACGTCACCCAG
 AATGACACAGGATTCTACACCCTACAAGTCATAAAGTCAGATCTTGTGAATGAAGAA
 GCAACTGGACAGTTCATGTATACCCGGAGCTGCCCAAGCCCTCCATCTCCAGCAAC
 AACTCCAACCCTGTGGAGGACAAGGATGCTGTGGCCTTCACCTGTGAACCTGAGACT
 CAGGACACAACCTACCTGTGGTGGATAAACAATCAGAGCCTCCCGGTCAGTCCCAGG
 [0468] CTGCAGCTGTCCAATGGCAACAGGACCCTCACTCTACTCAGTGT CACAAGGAATGAC
 ACAGGACCCTATGAGTGTGAAATACAGAACCAGTGAGTGCGAACCGCAGTGACCCA
 GTCACCTTGAATGTCACCTATGGCCCGGACACCCACCATTTCCTTCAGACACCT
 ATTACCGTCCAGGGGCAAACCTCAGCCTCTCCTGCTATGCAGCCTCTAACCCACCTGC
 ACAGTACTCCTGGCTTATCAATGGAACATTCCAGCAAAGCACACAAGAGCTCTTTATC
 CCTAACATCACTGTGAATAATAGTGGATCCTATAACCTGCCACGCCAATAACTCAGTCA
 CTGGCTGCAACAGGACCACAGTCAAGACGATCATAGTCACTGAGCTAAGTCCAGTAG
 TAGCAAAGCCCCAAATCAAAGCCAGCAAGACCACAGTCACAGGAGATAAGGACTCT
 GTGAACCTGACCTGCTCCACAAATGACACTGGAATCTCCATCCGTTGGTTCTTCAAAA
 ACCAGAGTCTCCCGTCCTCGGAGAGGATGAAGCTGTCCAGGGCAACACCACCCTCA
 GCATAAACCTGTCAAGAGGGAGGATGCTGGGACGTATTGGTGTGAGGTCTTCAACC

[0469] CAATCAGTAAGAACCAAAGCGACCCCATCATGCTGAACGTAACTATAATGCTCTAC
 CACAAGAAAATGGCCTCTCACCTGGGGCCATTGCTGGCATTGTGATTGGAGTAGTGG
 CCCTGGTTGCTCTGATAGCAGTAGCCCTGGCATGTTTTCTGCATTTTCGGGAAGACCGG
 CAGCTCAGGACCACTCCAATGA。

[0470] 在另一非限制性示例中,APC可以表达如SEQ ID NO:101所示的鼠CD66a:

MELASAHHLKGVPPWGLLLTASLLASWSPATTAEVETIEAVPPQVAEDNNVLLLVH
 NLPLALGAFAWYKGNNTAIDKEIARFV PNSNMNFTGQAYSGREIYSNGSLLFQMITMKD
 MGVYTLDMTDENYRRTQATVRFHVHPILLKPNITSNNSNPVEGDDSVSLTCDSTDPDNI
 NYLWSRNGESLSEGDRKLSEGNRTLTLNVTNRNDTGPYVCETRNPSVNRSDPFSLNIIY
 [0471] GPDTPII SPDIYLHPGSNLNLSCHAASNPPAQYFWLINEKPHASSQELFIPNITNNSGTYT
 CFVNNSVTGLSRITVKNITVLEPVTQPFLQVTNTTVKELDSVTLTCLSNDIGANIQWLFNS
 QSLQLTERMTLSQNN SILRIDPIKREDAGEYQCEISNPVSVRRSNSIKLDIIFDPTQGGLSDG
 AIAGIVIGVVAGVALIAGLAYFLYSRKS GSGSF;

[0472] 或由SEQ ID NO:102所示的DNA序列编码:

ATGGAGCTGGCCTCAGCACATCTCCACAAAGGGCAGGTTCCCTGGGGAGGACTA
 CTGCTCACAGCCTCACTTTTAGCCTCCTGGAGCCCTGCCACCACTGCTGAAGTCACCA
 TTGAGGCTGTGCCGCCCCAGGTTGCTGAAGACAACAATGTTCTTCTACTTGTTCACAA
 TCTGCCCCTGGCGCTTGGAGCCTTTGCCTGGTACAAGGGAAACACTACGGCTATAGAC
 AAAGAAATTGCACGATTTGTACCAAATAGTAATATGAATTTACGGGGCAAGCATAAC
 AGCGGCAGAGAGATAATATACAGCAATGGATCCCTGCTCTTCCAAATGATCACCATG
 AAGGATATGGGAGTCTACACACTAGATATGACAGATGAAA ACTATCGTCGTACTCAG
 GCGACTGTGCGATTT CATGTACACCCCATATTATTAAAGCCCAACATCACAAGCAACA
 [0473] ACTCCAATCCCGTGGAGGGTGACGACTCCGTATCATT AACCTGTGACTCTTACACTGA
 CCCTGATAATATAAACTACCTGTGGAGCAGAAATGGTGAAAGCCTTTCAGAAGGTGA
 CAGGCTGAAGCTGTCTGAGGGCAACAGGACTCTCACTTTACTCAATGTCACGAGGAA
 TGACACAGGACCCTATGTGTGTGAAACCCGGAATCCAGTGAGTGTCAACCGAAGTGA
 CCCATTCAGCCTGAACATTATCTATGGTCCGGACACCCCGATTATATCCCCCTCAGAT
 ATTTATTTGCATCCAGGGTCAAACCTCAACCTCTCCTGCCATGCAGCCTCTAACCAC
 CTGCACAGTACTTTTGGCTTATCAATGAGAAGCCCCATGCATCCTCCCAAGAGCTCTT
 TATCCCAACATCACTACTAATAATAGCGGAACCTATACCTGCTTCGTCAATAACTCT

GTCACTGGCCTCAGTAGGACCACAGTCAAGAACATTACAGTCCTTGAGCCAGTGACT
 CAGCCCTTCCTCCAAGTCACCAACACCACAGTCAAAGAAGTACTAGACTCTGTGACCCTG
 ACCTGCTTGTCGAATGACATTGGAGCCAACATCCAGTGGCTCTTCAATAGCCAGAGTC
 TTCAGCTCACAGAGAGAATGACACTCTCCAGAACAACAGCATCCTCAGAATAGACC
 [0474] CTATTAAGAGGGAAGATGCCGGCGAGTATCAGTGTGAAATCTCGAATCCAGTCAGCG
 TCAGGAGGAGCAACTCAATCAAGCTGGACATAATATTTGACCCAACACAAGGAGGCC
 TCTCAGATGGCGCCATTGCTGGCATCGTGATTGGAGTTGTGGCTGGGGTGGCTCTAAT
 AGCAGGGCTGGCATATTTCTCTATTCCAGGAAGTCTGGCGGATCTGGCTCCTTCTGA。

[0475] 在具体实施方式中,APC,特别是B细胞,已被工程化以表达编码OX40L (SEQ ID NO:1)、4-1BB (SEQ ID NO:5)和/或IL-12 (SEQ ID NO:49)的核酸。在具体实施方式中,APC,特别是B细胞,已被工程化以表达编码OX40L (SEQ ID NO:1)、4-1BB (SEQ ID NO:5)和/或IL-12 (SEQ ID NO:49)中的至少两者的核酸。在具体实施方式中,APC,特别是B细胞,已被工程化以表达编码OX40L (SEQ ID NO:1)、4-1BB (SEQ ID NO:5)和IL-12 (SEQ ID NO:49)的核酸。在某些实施方式中,编码OX40L (SEQ ID NO:1)、4-1BB (SEQ ID NO:5)和/或IL-12 (SEQ ID NO:49)的核酸是在与淋巴细胞接触之前已转染至经扩增的B细胞中的mRNA。

[0476] 在某些实施方式中,APC培养物应为至少50%的B细胞,其中在B细胞培养物本身中或在与白细胞(例如T细胞)共培养期间具有可检测的细胞因子分泌。

[0477] 3.5扩增培养和培养基

[0478] 淋巴细胞培养是扩增培养,即选择性地扩增那些特异于(例如,由受试者的肿瘤或受感染组织的样品表达的)所需抗原的所需淋巴细胞类别或亚类(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞(包括TIL))。扩增可以在本领域中已知或本文所述的任何合适的生物反应器中执行,所述生物反应器包括但不限于GREX (Wilson Wolff)、Cytiva Wave生物反应器、Ori (Ori Biotech)、Cocoon (Lonza)和ADVA (ADVA Biotech)。为了选择和收获细胞,也可以使用设备,例如ADVA (ADVA Biotech)、LOVO (Fresenius Kabi)、EKKO (Millipore Sigma)、Sepia (Cytiva)、Elite、Miltenyi Prodigy或类似的细胞选择设备。

[0479] 本文中优选的是本发明的方法在“受控的单一培养器皿”中执行。也就是说,从患者来源的样品到最终细胞群的整个扩增方案优选地在单一培养器皿内执行,而无需一旦细胞培养物的体积增加就将培养物转移至更大的器皿。

[0480] 在本发明中,单一培养器皿优选是生物反应器的生长室。所述生长室可以具有允许在整个过程中调整细胞培养物的体积的形状。在某些实施方式中,生长室具有倒圆锥体形状或朝向生长室的底部渐缩的任何其他形状。具有此类形状的生长室允许以相对较小的体积进行初始培养。与此同时,这种生长室提供了将初始培养体积增加数倍,从而允许初始细胞群广泛扩增,而无需切换到更大的器皿的可能性。

[0481] 本文中优选的是所述单一培养器皿是“受控的”。如果培养器皿中的培养基的至少一个参数可以被监测并且如果需要的话可以进行调整,则培养器皿是受控的。优选地,可以在根据本发明的受控单一培养器皿中监测和调整本文所公开的培养基的参数中的一个或

多个参数。

[0482] 本领域中已知或本文所述的任何合适的细胞培养基均可用于扩增。非限制性实施方式包括市售培养基,例如PRIME-XV(Irvine Scientific)、X-Vivo(Lonza)、Excellerate(R&D Systems)、CTS Optimizer(Thermo Fisher)、LymphoOne T细胞培养基(Takara)、Stemline、ATCC培养基(LGC Standards)和ImmunoCult TM-XF T细胞扩增培养基。扩增培养基可以含有IL-2或变体IL2,在非限制性实施方式中,所述变体版本包括以下突变中的任何单独突变或突变组合:M1(Q22V、Q126A、I129D、S130G)、M2(L18N、Q126Y、S136R、M3 Q13Y、Q126Y、I129D、S1230R)和/或M4(L18N、Q22V、T123A、S130R)。另外,IL-2变体可以是W0 2011/063770或US 8,759,486中所公开的任何IL-2变体,所述专利文献以引用方式完全并入本文。

[0483] 培养基可进一步包含0.5g/l至20g/l的葡萄糖、包括MEM维生素混合物在内的另外的维生素、谷氨酰胺、Pluronic和一种或多种有丝分裂剂,包括但不限于植物凝集素(PHA)、伴刀豆球蛋白A(ConA)、美洲商陆有丝分裂原(PWM)、欧亚瑞香素(Mzn)和/或十四烷酰基佛波醇乙酸酯(TPA)。

[0484] 优选地,将淋巴细胞在ADVA生物反应器,特别是ADVA X3生物反应器中培养。

[0485] 培养基可以在相较于肿瘤细胞和其他细胞来说有利于淋巴细胞(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞(包括(TIL))生长的条件下含有IL-2或其变体。在一些实施方式中,IL是重组人IL-2(rhIL-2)。培养基可包含约5,000IU/mL至约9,000IU/mL的IL-2、约6,000IU/mL至约8,000IU/mL的IL-2、或约6,000IU/mL至约7,000IU/mL的IL-2。培养基可包含约10,000IU/mL的IL-2、约9,000IU/mL的IL-2、约8,000IU/mL的IL-2、约7,000IU/mL的IL-2、约6000IU/mL的IL-2、约5,000IU/mL的IL-2、约4,000IU/mL、约3,000IU/mL的IL-2、或约1,000IU/mL的IL-2。优选地,在整个培养过程中向培养基补充IL-2或其活性变体。优选地,将IL-2或其活性变体添加至培养基中至终浓度为约3000IU/mL。

[0486] 另外或替代地,培养基可以包含人AB血清(hAB)。培养基可包含约1%至约20%的hAB、约4%至约18%的hAB、约6%至约15%的hAB、或约8%至约12%的hAB的终浓度。培养基可包含约2.5%的hAB、约5%的hAB、约7.5%的hAB、约10%的hAB、约12.5%的hAB、约15%的hAB、约17.5%的hAB、或约20%的hAB。可以使用hAB替代品,例如人血清(huS)或血小板裂解物(hPL)来代替hAB,或者可以使用本领域中已知的任何合成hAB变体。

[0487] 另外地或替代地,培养基可包含IL-15。培养基可包含约100IU/mL至约500IU/mL的IL-15、约100IU/mL至约400IU/mL的IL-15、约100IU/mL至约300IU/mL的IL-15、或约100IU/mL至约200IU/mL的IL-15。培养基可包含约500IU/mL的IL-15、约400IU/mL的IL-15、约300IU/mL的IL-15、约200IU/mL的IL-15、约180IU/mL的IL-15、约160IU/mL的IL-15、约140IU/mL的IL-15、约120IU/mL的IL-15、或约100IU/mL的IL-15。

[0488] 另外地或替代地,培养基可包含IL-21。培养基可包含约0.5IU/mL至约20IU/mL的IL-21、约0.5IU/mL至约15IU/mL的IL-21、0.5IU/mL至约12IU/mL的IL-21、约0.5IU/mL至约10IU/mL的IL-21、约0.5IU/mL至约5IU/mL的IL-21、或约0.5IU/mL至约1IU/mL的IL-21。培养基可包含约20IU/mL、约15IU/mL、约12IU/mL、约10IU/mL、约5IU/mL、约4IU/mL、约3IU/mL、约2IU/mL、约1IU/mL、或约0.5IU/mL的IL-21。

[0489] 本文中优选的是培养物中的APC经遗传工程化以产生IL-12。然而,代替使用经遗

传工程化的APC,还可以将IL-12作为任何合适浓度的补充剂添加到培养基中以支持淋巴细胞的扩增。

[0490] 细胞培养基还可以包含一种或多种TNFRSF激动剂。在一些实施方式中,TNFRSF激动剂包括4-1BB激动剂,其在非限制性示例中可以是乌瑞芦单抗、乌托鲁单抗、EU-101或其融合蛋白、片段、衍生物、变体或生物类似物;所述TNSFR激动剂还可以包含本文列出的和/或本领域已知的激动剂的组合。TNFRSF激动剂可以以足以在细胞培养基中达到浓度为0.1 μ g/mL至100 μ g/mL、或20 μ g/mL至40 μ g/mL的浓度添加。

[0491] 优选的是,本发明的方法包括以下模式:

[0492] a) 分批模式:在此步骤期间,将肿瘤样品与APC以分批模式共培养。在此静态扩增步骤期间,不发生或仅发生了非常有限的淋巴细胞扩增。优选地,在扩增引发步骤期间监测和控制pH和溶解氧(DO)浓度,并在必要时进行调整。

[0493] b) 补料分批模式:一旦淋巴细胞在分批培养中扩增,就会观察到培养基组成的变化。特别地,培养基中的葡萄糖浓度会下降,并且乳酸将积累。为了将葡萄糖和乳酸盐浓度维持在规定范围内,将新鲜培养基(含有葡萄糖且不含乳酸盐)进料到生长室中以增大培养基中的葡萄糖浓度并降低乳酸盐浓度。在补料分批模式期间,优选的是监测培养基的pH、DO浓度、葡萄糖浓度和乳酸盐浓度,并且如果需要的话进行调整。由于在分批补料模式下添加了培养基,所以培养体积会增加。优选地继续补料分批模式,直至达到生物反应器的限定体积。

[0494] c) 循环模式:一旦达到生物反应器的规定体积,培养基就会循环进/出生长室。也就是说,可以将培养基从生长室中取出,然后循环回到生长室中。在循环模式期间,优选的是监测培养基的pH、DO浓度、葡萄糖浓度和乳酸盐浓度。如果需要的话,可将pH和DO浓度调整至规定值。优选地执行循环模式,直到葡萄糖和/或乳酸盐浓度将超出预定的可接受范围。

[0495] d) 输注模式:一旦葡萄糖和/或乳酸盐浓度不再处于预定的可接受范围内,生物反应器就将切换到输注模式。也就是说,将生长培养基不断地或逐步地从生长室移至废弃物中,与此同时添加新鲜的培养基。在输注模式期间,优选的是监测培养基的pH、DO浓度、葡萄糖浓度和乳酸盐浓度。如果需要的话,可将pH和DO浓度调整至规定值。可以通过调整输注速率来微调葡萄糖和乳酸盐浓度。

[0496] 在第一步中,在生物反应器的生长室中的分批模式期间培养肿瘤样品达1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天的时段。在此期间,肿瘤样品中所包含的TIL将迁移出肿瘤样品。然而,应当理解的是,淋巴细胞还可以在分批模式期间至少在一定程度上扩增,例如通过由APC激活。本文优选的是,在同一生物反应器中的后续扩增步骤之前直接执行分批模式。然而,如果在将肿瘤样品添加到生物反应器之前处理肿瘤样品,则也可以省略或缩短分批模式。例如,可以酶促消化肿瘤片段,然后将所获得的TIL转移至生物反应器中用于扩增步骤。

[0497] 分批模式优选在分批培养中执行,也就是说,在此步骤期间不向细胞添加新鲜培养基。然而,优选的是,在批量模式期间调节和监测pH和溶解氧水平,并且如果需要的话将其维持在预定范围内。

[0498] 优选地,APC和/或至少一种抗原在分批模式期间与肿瘤样品一起添加到生长室

中。然而,APC和/或抗原也可以在稍后的时间点添加至TIL。

[0499] 优选地,在添加激活抗CD3抗体之前将APC和抗原添加至生长室中的肿瘤样品中。优选地,在激活抗CD3抗体之前至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天将APC和任选的抗原添加到肿瘤样品中。

[0500] 在优选的实施方式中,将淋巴细胞与抗原呈递细胞(APC),特别是与B细胞共培养。淋巴细胞和APC可以以允许淋巴细胞充分利用MHC呈递的抗原肽的比率混合。

[0501] 进一步,已知APC,特别是B细胞会分泌可以激活T细胞并由此触发T细胞扩增的细胞因子。因此,淋巴细胞和APC可以以一定比率混合,所述比率允许充分利用APC分泌的细胞因子和对淋巴细胞的共刺激。

[0502] 在某些实施方式中,将B细胞与已知或怀疑含有淋巴细胞,特别是TIL的肿瘤片段一起培养。特别地,优选的是使一个大小为1-3mm³的肿瘤片段与约1×10⁴个、5×10⁴个、10×10⁴个、25×10⁴个、50×10⁴个、75×10⁴个、100×10⁴个、250×10⁴个、500×10⁴个、750×10⁴个或1000×10⁴个、2500×10⁴个、5000×10⁴个、7500×10⁴个、10000×10⁴个B细胞接触。在特别优选的实施方式中,使一个大小为1-3mm³的肿瘤片段与约10⁵-10⁷个B细胞,更优选与约10⁶个B细胞接触。

[0503] 在某些实施方式中,将10个至1000个大小为1-3mm³的肿瘤片段添加到培养物中。在某些实施方式中,将25个至500个,优选地50个至250个,更优选地50个至150个,最优选地50个至100个大小为1-3mm³的肿瘤片段添加至培养物中。

[0504] 或者,B细胞可以与分离的淋巴细胞,特别是分离的T细胞一起培养。在某些实施方式中,可以通过本领域中已知的任何方法从血液中分离T细胞。在某些实施方式中,T细胞可以是已经例如通过肿瘤样品的酶促消化而从肿瘤样品分离的肿瘤浸润淋巴细胞。在某些实施方式中,培养物中T细胞与B细胞的初始比率为约1:10000、1:9000、1:8000、1:7000、1:6000、1:5000、1:4000、1:3000、1:2000、1:1000、1:900、1:800、1:700、1:600、1:500、1:400、1:300、1:200、1:100、1:90、1:80、1:70、1:60、1:50、1:40、1:30、1:20、1:10、1:9、1:8、1:7、1:6、1:5、1:4、1:3、1:2或1:1。优选地,T细胞与B细胞的初始比率为1:10000至1:100,更优选地1:3000至1:300。

[0505] 在初始滞后后期后,生长室中的淋巴细胞在展示合适抗原的抗原呈递细胞的存在下开始扩增。本文中优选的是,一旦淋巴细胞开始扩增,就基于淋巴细胞的扩增速率调整生长培养基的组成和/或体积(从分批模式转变为补料分批模式)。为此,需要连续监测培养基的某些参数。

[0506] 分批模式之后是补料分批模式,在所述补料分批模式期间将新鲜培养基添加到生长室中,目的是调整和/或维持生长室中的培养基的组成。为此,需要监测生长室中培养基的一个或多个参数,并在需要时将其调整至预定范围或值。所述参数包括但不限于pH、溶解氧(DO)浓度、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度、谷氨酰胺浓度、谷氨酸盐浓度和温度。本文中优选的是通过向生长室添加新鲜培养基来调整葡萄糖和乳酸盐以及任选的谷氨酸盐和/或谷氨酰胺的浓度。pH和/或F0可以通过调整生长室的顶部空间中的氧气和/或二氧化碳水平来调节。培养基的温度可以用加热元件调整。

[0507] 当在补料分批模式期间将新鲜培养基添加到生长室时,优选的是将新鲜培养基添加到生长室的底部附近,使得进入生长室的新鲜培养基将与淋巴细胞直接接触。优选地,用

膜或穿孔屏障将淋巴细胞从生长室底部附近的入口分离。

[0508] 补料分批模式最终将导致培养体积增大。由于新鲜培养基添加到生长室的速率取决于营养物(即葡萄糖)的消耗和/或代谢产物(即乳酸盐)的产生,所以补料分批模式期间细胞培养物的体积与淋巴细胞的扩增率相关。因此,在某些实施方式中,根据本发明的方法包括根据生长室中淋巴细胞的扩增率调整培养基的体积的步骤。

[0509] 在某些实施方式中,培养物体积在补料分批模式期间将增大至少2倍、3倍、4倍、5倍或6倍。优选地,执行补料分批模式,直至达到生长室的最大体积或限定体积。

[0510] 一旦生长室中达到限定的细胞培养物体积,例如生长室的最大体积,就可以将生物反应器设置为循环模式。也就是说,可以将培养基从生长室中取出和添加回生长室中。优选地,在生长室中的培养基表面附近取出培养基并添加回生长室的底部,使得将沿着生长室中的淋巴细胞创建培养基流。

[0511] 在循环模式期间,优选的是监测与补料分批模式期间相同的参数。由于培养达到其最终体积,因此不能添加新鲜培养基形式的营养物。然而,可以在循环模式期间调整pH(借助于CO₂)、DO(借助于O₂)和温度(借助于加热元件)。

[0512] 需要注意的是,执行循环主要为了减少新鲜培养基的消耗。然而,可以省略循环模式,并且代替地补料分批模式之后可以直接是输注模式。

[0513] 在最终输注模式期间,将培养基不断地或逐步地从生长室中取出并用新鲜培养基替换。对于循环方式,优选在生长室中的培养基表面附近取出所使用的培养基,并将新鲜培养基添加到生长室的底部,使得其将与生长室中的淋巴细胞接触。

[0514] 在输注模式期间,优选的是监测与上文针对补料分批模式和循环模式所公开的相同的参数。输注率可以根据营养物(即葡萄糖)的消耗或代谢产物(即乳酸盐)的形成来调整。

[0515] 本文优选的是生物反应器包括调节室,所述调节室经由至少一个出口连接到生长室。也就是说,可以将培养基从调节室添加到生长室中。优选地,调节室进一步包括至少一个入口,来自生长室的培养基可通过所述入口被泵送到调节室中。经由至少一个入口和至少一个出口连接到生长室的调节室可以用于在生长室中循环培养基。

[0516] 调节室可用于在分批补料模式、循环模式和/或输注模式期间将培养基添加至生长室之前调整所述培养基的温度。此外,在将经调节的培养基添加至生长室之前,可以在调节室中调整所使用的培养基的一种或多种参数。

[0517] 调节室和/或生长室优选地包括允许监测培养基的一种或多种参数的一个或多个传感器。也就是说,调节室可包括传感器以监测选自以下的至少一种培养基参数:pH、溶解氧(DO)浓度、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度、谷氨酰胺浓度、谷氨酸盐浓度和温度。然而,生物反应器还可以包括分析单元,在所述分析单元中测定培养基的一种或多种参数。分析单元可以连接到生长室,使得培养基可以持续地或以限定的时间间隔从生长室转移到分析单元。在某些实施方式中,用本领域已知的任何合适的方法在分析单元中测量葡萄糖和乳酸盐浓度,以及任选的谷氨酸盐/谷氨酰胺浓度。

[0518] 对于培养基的每种参数,可以定义可接受的范围。然后针对每个单独的参数,监测生长室中的培养基是否在所述参数的预定可接受范围内。可以持续地监测某些参数,例如pH、dO或温度。然而,诸如葡萄糖或乳酸盐浓度的其他参数的确定可能更耗时,并且因此可

以以一定的间隔执行。例如但非限制,可以每分钟、每5分钟、每10分钟、每15分钟、每30分钟或每60分钟测定某些参数。

[0519] 淋巴细胞的扩增导致培养基组分(例如葡萄糖、谷氨酸盐或谷氨酰胺)的消耗以及培养基中代谢产物(例如乳酸盐或铵)的积累。培养基组成的这些变化可能导致一个或多个参数不再落在预定的可接受范围内或超过预定阈值。如果是这种情况,则补充生长室中的培养基,使得每种参数将再次在可接受的范围内。

[0520] 应当理解的是,用于上述方法的生物反应器至少配备有连接到新鲜培养基供应源和废物容器的生长室,并且进一步包括必要的泵以将新鲜培养基添加到生长室并从生长室去除用过的培养基。

[0521] 然而,本文中优选的是,用于上述方法的生物反应器进一步包括调节室和必要的泵以在生长室与调节室之间循环培养基。将需要另外的泵来将生长室和/或调节室连接至新鲜培养基供应源和/或废物容器。进一步,生长室和/或调节室可配备有合适的传感器以在整个过程中监测培养基的参数。用于如上所述的淋巴细胞单步扩增的合适装置是本领域中已知的,并且包括但不限于ADVA X3生物反应器。此外,如W02021/148878中所公开的生物反应器可以用于根据本发明的方法。W02021/148878以引用方式完全并入本文。

[0522] 生长室是适合用于培养淋巴细胞,特别是T细胞的室。本文中优选的是,生长室适合于通过循环和/或输注模式培养淋巴细胞,即生长室包括至少一个用于向生长室添加新鲜培养基或条件培养基的入口和至少一个用于从生长室取出培养基的出口(到废物容器或到调节室)。

[0523] 优选地,可以通过其将新鲜培养基或条件培养基添加到生长室的入口位于生长室的底部附近,并且出口位于生长室的顶部部分处,使得培养基可以从生长室中的培养基表面附近取出。将培养基添加到生长室的底部并从生长室的顶部取出将产生沿着淋巴细胞的培养基流,从而有效地为淋巴细胞提供营养。

[0524] 在某些实施方式中,生长室可包括在生长室的顶部部分中的多个出口,其中所述出口布置在不同的高度处。具有多个在不同高度处的出口允许生长室可以填充有不同体积的培养基,与此同时仍然能够去除生长室中的培养基表面附近的培养基。

[0525] 优选地,细胞通过穿孔屏障与生长室底部处的入口分开。可以在本发明的方法中用于培养淋巴细胞的生长室公开于W02018037402中,该专利以引用方式完全并入本文。

[0526] 当向淋巴细胞提供再循环的、循环的培养基时,优选的是生物反应器包括调节室,在所述调节室中可以根据预定参数调整培养基的组成。调节室优选地包括一个或多个入口,通过所述入口可以补充调节室中的培养基。进一步,调节室可包括一个或多个传感器以监测调节室中的培养基的参数。进一步,调节室可包括搅拌器以促进调节室中的培养基与补充剂的混合。为了将培养基维持在预定温度,调节室可以进一步包括加热元件。

[0527] 如上所述,生物反应器可以包括多个传感器以监测培养基中的参数。传感器优选地位于生长室和/或调节室中。替代地或另外地,一个或多个传感器还可以位于生长室与调节室之间的连接部中和/或位于连接到生长室和/或调节室的分析单元中。

[0528] 条件培养基可以基于适合于培养淋巴细胞的任何培养基。具体地,条件生长培养基可以基于适合于培养T细胞的任何培养基。具体地,条件生长培养基可以基于本文所公开的任何T细胞培养基。

[0529] 在某些实施方式中,条件培养基维持在限定的pH范围下。用于测量流体的pH的传感器是本领域中众所周知的并且通常用于生物反应器中。根据本发明的条件生长培养基优选地维持在6至8,优选地6.5至7.5,更优选地7.0至7.4的pH范围下。维持培养基中的pH可以通过用酸或碱滴定培养基来实现,或者更优选地,通过调整生长室和/或调节室中的CO₂浓度来实现。

[0530] 在某些实施方式中,在条件生长培养基中维持限定的溶解氧(DO)浓度。用于测量流体中的溶解氧浓度的传感器或探针是本领域中众所周知的并且通常用于生物反应器中。根据本发明的条件生长培养基优选地维持在10%至100%的DO,优选地20%至90%的DO、更优选地30%至80%的DO范围内的DO浓度下。可以通过将空气或氧气喷射到培养基中来实现维持培养基中的DO浓度。

[0531] 在某些实施方式中,在条件生长培养基中维持限定的葡萄糖浓度。用于持续地测量流体中的葡萄糖浓度的传感器或方法是本领域中已知的并且通常用于生物反应器中。根据本发明的条件生长培养基优选地维持在0.5g/L葡萄糖至10g/L葡萄糖,优选地1g/L葡萄糖至8g/L葡萄糖、更优选地2g/L葡萄糖至6g/L葡萄糖范围内的葡萄糖浓度下。维持培养基中的葡萄糖浓度可以通过向培养基中添加浓葡萄糖溶液来实现。然而,在本发明中,优选的是通过用新鲜培养基补充培养基来维持培养基中的葡萄糖浓度。

[0532] 在某些实施方式中,在条件生长培养基中维持限定的谷氨酸盐浓度。用于持续地测量流体中的谷氨酸盐浓度的传感器或方法是本领域中已知的并且通常用于生物反应器中。维持培养基中的谷氨酸盐浓度可以通过向培养基中添加浓谷氨酸盐溶液来实现。然而,在本发明中,优选的是通过用新鲜培养基补充培养基来维持培养基中的谷氨酸盐浓度。

[0533] 在某些实施方式中,在条件生长培养基中维持限定的谷氨酰胺浓度。用于持续地测量流体中的谷氨酰胺浓度的传感器或方法是本领域中已知的并且通常用于生物反应器中。维持培养基中的谷氨酰胺浓度可以通过向培养基中添加浓谷氨酰胺溶液来实现。然而,在本发明中,优选的是通过用新鲜培养基补充培养基来维持培养基中的谷氨酰胺浓度。

[0534] 在某些实施方式中,在条件生长培养基中维持限定的乳酸盐浓度。用于持续地测量流体中的乳酸盐浓度的传感器或方法是本领域中已知的并且通常用于生物反应器中。优选地调节根据本发明的培养基,使得乳酸盐浓度维持在低于15mM g/L乳酸盐,优选地10mM g/L乳酸盐,更优选地5mM g/L乳酸盐。将培养基中的乳酸盐浓度维持低于限定阈值可以通过用新鲜培养基稀释培养基来实现。

[0535] 在某些实施方式中,将条件生长培养基维持在限定温度下。用于持续地测量流体的温度的传感器是本领域中已知的并且通常用于生物反应器中。根据本发明的培养基优选地维持在范围为35℃至39℃,优选地36℃至38℃,更优选地36.5℃至37.5℃的温度下。将培养基的温度维持在限定的范围内可以通过包含在生物反应器内的加热装置来实现。

[0536] 虽然可以在生长室中补充生长培养基,但优选的是在调节室中补充生长培养基以防止淋巴细胞与高度浓缩的补充物之间的直接接触。然而,优选的是通过调整生长室的顶部空间中CO₂和O₂的组成来直接调整生长室中的DO和pH。

[0537] 在某些实施方式中,条件培养基是其中参数pH、DO、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度、谷氨酸盐浓度、谷氨酰胺浓度和/或温度中的至少一者维持在本文所公开的限定范围内的培养基。

[0538] 在某些实施方式中,条件培养基是其中参数pH、D0、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度、谷氨酸盐浓度、谷氨酰胺浓度和/或温度中的至少两者维持在本文所公开的限定范围内的培养基。

[0539] 在某些实施方式中,条件培养基是其中参数pH、D0、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度、谷氨酸盐浓度、谷氨酰胺浓度和/或温度中的至少三者维持在本文所公开的限定范围内的培养基。

[0540] 在某些实施方式中,条件培养基是其中参数pH、D0、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度、谷氨酸盐浓度、谷氨酰胺浓度和/或温度中的至少四者维持在本文所公开的限定范围内的培养基。

[0541] 在某些实施方式中,条件培养基是其中参数pH、D0、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度、谷氨酸盐浓度、谷氨酰胺浓度和/或温度中的至少五者维持在本文所公开的限定范围内的培养基。

[0542] 在某些实施方式中,条件培养基是其中参数pH、D0、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度、谷氨酸盐浓度、谷氨酰胺浓度和/或温度中的至少六者维持在本文所公开的限定范围内的培养基。

[0543] 在某些实施方式中,条件培养基是其中全部参数pH、D0、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度、谷氨酸盐浓度、谷氨酰胺浓度和温度维持在本文所公开的限定范围内的培养基。

[0544] 在某些实施方式中,条件培养基是其中所有参数pH、D0、葡萄糖浓度、乳酸盐浓度和温度维持在本文所公开的限定范围内的培养基。

[0545] 应当注意的是,可以在条件生长培养基中控制另外的参数。另外参数和用于确定上述参数的合适的探针/方法总结于Reyes等人,Processes 2022,10,189.<https://doi.org/10.3390/pr10020189>中,该文献以引用方式完全并入本文。

[0546] 应当指出的是,在操作本申请的生物反应器和生物反应器系统期间,液体,例如生长培养基可以通过输注(不断地更换培养基进入和废物排出)、通过循环(通过再循环不断地更换培养基)、或通过补料分批(向生长培养基中添加特定营养物)来供应。

[0547] 本文中优选的是,在扩增阶段期间,用条件培养基输注淋巴细胞。也就是说,在扩增阶段期间,向淋巴细胞供应条件培养基,与此同时从生物反应器中取出生长培养基。优选地,如WO 2018/037402中所公开的那样执行淋巴细胞的输注,所述文献以引用方式完全并入本文。

[0548] 淋巴细胞的扩增需要激活信号的存在。在本发明的方法中,优选的是淋巴细胞最初由与淋巴细胞共培养的抗原呈递细胞(APC)的群体激活。本文中优选的是将淋巴细胞与APC共培养达1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天的时段。APC优选地是本文所公开的激活的B细胞。

[0549] 应当理解的是,大多数APC在T细胞培养基中只能存活有限的天数。因此,优选的是在该过程期间向淋巴细胞添加另外的激活剂。

[0550] 在某些实施方式中,激活剂是抗CD3抗体。具有激活淋巴细胞,特别是T细胞的潜力的任何抗CD3抗体都可以用于本发明的方法中。优选地,抗CD3抗体OKT-3用于激活培养中的淋巴细胞。

[0551] 细胞培养基可以补充有单独的OKT-3抗体组分或OKT-3抗体组分与本文所公开的

细胞因子中的一种或多种细胞因子的组合。培养基可包含终浓度为约0.1ng/mL、约0.5ng/mL、约1ng/mL、约2.5ng/mL、约5ng/mL、约7.5ng/mL、约10ng/mL、约15ng/mL、约20ng/mL、约25ng/mL、约30ng/mL、约35ng/mL、约40ng/mL、约50ng/mL、约60ng/mL、约70ng/mL、约80ng/mL、约90ng/mL、约100ng/mL、约200ng/mL、约500ng/mL、或约1 μ g/mL的OKT-3抗体。所述细胞培养基可包含0.1ng/mL至1ng/mL、1ng/mL至5ng/mL、5ng/mL至10ng/mL、10ng/mL至20ng/mL、20ng/mL至30ng/mL、30ng/mL至40ng/mL、40ng/mL至50ng/mL、或50ng/mL至100ng/mL的OKT-3抗体。在一些实施方式中,细胞培养基不包含OKT-3抗体。在优选实施方式中,将OKT-3抗体添加至培养基中以获得约100ng/mL的终浓度。

[0552] 本文中优选的是在添加APC之后将抗CD3抗体,特别是OKT-3抗体添加到细胞培养物中。优选地,在淋巴细胞已在APC存在下培养了至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天后,将抗CD3抗体,特别是OKT-3抗体添加至培养物中。在特别优选的实施方式中,在淋巴细胞已在APC存在下培养了8-12天,甚至更优选地9-11天、最优选地10天后,将抗CD3抗体,特别是OKT-3抗体添加至培养物中。

[0553] 在某些实施方式中,在将抗CD3抗体,特别是OKT-3抗体添加到培养物中之前,首先将淋巴细胞与B细胞和肽池一起培养8-12天,甚至更优选地9-11天,最优选地10天。

[0554] 在某些实施方式中,可以将例如抗CD3抗体的激活剂以多于一次添加到淋巴细胞中。也就是说,在某些实施方式中,可以将抗CD3抗体,例如OKT-3两次添加至淋巴细胞,其中所述第二剂量的抗体是在第一天后1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天给予的。在某些实施方式中,可以将抗CD3抗体,例如OKT-3多次添加至淋巴细胞,例如以1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天或10天的间隔。

[0555] 扩增阶段可能持续5天至35天。扩增阶段可以是5天至30天、5天至25天、5天至20天、或5天至15天。在某些实施方式中,扩增阶段不超过15天。在某些实施方式中,扩增阶段可以是25天至50天、25天至45天、25天至40天、或25天至35天。进一步优选的是,包含淋巴细胞和/或T细胞的样品在扩增之前已经维持在大于0 $^{\circ}$ C,并且在整个扩增过程中维持在高于0 $^{\circ}$ C。

[0556] 也就是说,优选的是,一旦从来源获得,进行扩增的细胞和/或T细胞的样品在任何时候都不冷冻,直到达到期望的产率,优选地至少 1×10^7 个细胞。可以在如本文所解释的条件下继续扩增,直至获得至少 1×10^7 个、 5×10^7 个、 10×10^7 个、 15×10^7 个、 20×10^7 个、 25×10^7 个、 30×10^7 个、 35×10^7 个、 40×10^7 个、 45×10^7 个、 50×10^7 个、 55×10^7 个、 60×10^7 个、 65×10^7 个、 70×10^7 个、 75×10^7 个、 80×10^7 个、 85×10^7 个、 90×10^7 个、 95×10^7 个、或至少 100×10^7 个T细胞。优选地,在如本文所解释的条件下继续扩增直至获得至少 10×10^8 个T细胞。

[0557] 如本文所述,培养物还可以包含如本领域已知的饲养细胞,所述饲养细胞可以是自体或同种异体细胞,例如B细胞、树突细胞、T细胞、巨噬细胞和/或PBMC。也可以用培养基中的细胞因子替换饲养细胞。饲养细胞可以在培养开始前或扩增培养的任何一天添加。扩增的最终产率是优选地 1×10^7 个至 1000×10^7 个,更优选地 10×10^7 个至 1000×10^7 个靶细胞(例如T细胞)。在优选实施方式中,扩增后的群体是至少90%的CD3+,包含至少15%与所需抗原(例如从患者中回收/鉴定出的新抗原)反应的细胞,包含大多数的CD8+细胞,并且至少具有70%的活力。进一步优选的是,至少一半响应于新抗原肽刺激的T细胞在患者中产生持久的反应。为此,可以从患者取得外周淋巴细胞,并在ELISpot测定中在新抗原存在下进行

测试。

[0558] 特定的淋巴细胞群可以与样品和/或培养物的其他组分分离。用于从样品中分离所需细胞的特定群体的方法是已知的,并且包括但不限于例如用于从来自患者或来自供体的外周血样品获得T细胞的白细胞去除术;使用FACSORT设备从样品中分离/获得特定群体;以及手动或通过使用显微操纵器从包含活白细胞的新鲜活检标本中选择特定群体(参见例如,Dudley, Immunother. 26 (2003), 332-342; Robbins, Clin. Oncol. 29 (2011), 917-924; Leisegang, J. Mol. Med. 86 (2008), 573-58)。术语“新鲜活检标本”是指已经或待通过手术或任何其他已知手段从受试者取出和/或分离的组织样品(例如肿瘤组织、感染组织、或血液样品)。

[0559] 如本领域中众所周知的,还可以分离/获得和培养/选择白细胞的一种或多种特定亚群,例如作为最优的T细胞。此类方法包括但不限于分离和培养亚群,例如淋巴细胞的CD3⁺、CD28⁺、CD4⁺、CD8⁺和 $\gamma\delta$ 亚类,以及分离和培养其他原代淋巴细胞群,例如NK T细胞、B细胞或巨噬细胞。此类选择方法可包括阳性和/或阴性选择技术,例如其中将样品与抗体和/或细胞因子的特定组合一起孵育以选择所需的亚群。技术人员可以使用本领域中众所周知的方法容易地调整选择培养基的组分和/或选择的方法和长度。在相对于其他细胞类型存在或预期较少所需细胞的任何情况下,可以使用较长的孵育时间来分离所需群体,例如从肿瘤组织或免疫受损个体中分离肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)。技术人员还将认识到,在所公开的方法中可以使用多轮选择。

[0560] 所需群体的富集也可以通过阴性选择来实现,例如用针对阴性选择的细胞所特有的表面标记物的抗体组合来实现。在非限制性示例中,可以使用经由阴性磁性免疫粘附或流式细胞术进行的细胞分选和/或选择,所述阴性磁性免疫粘附或流式细胞术使用针对阴性选择的细胞上存在的细胞表面标记物的单克隆抗体的混合物。例如,为了通过阴性选择富集CD4⁺细胞,可以使用通常包括特异于例如CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR和CD8的抗体的单克隆抗体混合物。本文所公开的方法还涵盖从待扩增或以其他方式包含在培养物中的群体中去除调节性免疫细胞,例如CD25⁺ T细胞。此类方法包括使用抗CD25抗体或其片段,或CD25结合配体(例如IL-2)。

[0561] 如本文所公开的白细胞和/或白细胞群的供体和/或受体,包括待用同种异体或自体白细胞治疗的受试者,可以是其中可引发免疫应答的任何活生物体(例如,哺乳动物)。如本文所用的供体和/或受体的示例括人、狗、猫、小鼠、大鼠、猴和猿,以及它们的转基因物种,并且优选地是人。

[0562] 3.6 抗原和新抗原

[0563] 在本发明中,优选的是淋巴细胞群中所包含的T细胞特异性地识别一种或多种预定抗原。这可以通过在培养过程期间将淋巴细胞暴露于预定抗原来实现,所述暴露将促进特异性识别这些抗原的T细胞的扩增。

[0564] 如上面更详细地公开的,抗原优选地由抗原呈递细胞,特别是B细胞呈递给淋巴细胞。本文公开了用于实现由APC呈递特定抗原的方法,并且包括APC的遗传工程化或向APC添加合成的肽。或者,可以将均质化的肿瘤样品添加到APC中。

[0565] 新抗原由肿瘤细胞的体细胞突变产生,并且因此仅在肿瘤细胞中表达,而在正常细胞中不表达。由于正常细胞不表达新抗原,因此免疫系统将新抗原视为非自身的。因此,

靶向新抗原并不容易诱导自体免疫。因此,新抗原是治疗性癌症疫苗和基于T细胞的癌症免疫疗法的理想靶标。通过利用新抗原的免疫活性,可以根据肿瘤细胞突变的情况设计合成新抗原药物,以达到治疗效应。

[0566] 在具体实施方式中,所呈递的抗原是通过对待治疗患者的肿瘤或外周血细胞或其他潜在抗原来源(例如肿瘤样品或受感染组织的样品)进行测序而取得并通过相关算法鉴定出的新抗原。此类算法是本领域中众所周知的并且包括例如Neon (Neon Therapeutics) 和Achilles (Achilles Therapeutics)。肿瘤样品中新抗原的鉴定已公开于但不限于WO 2017/106638、WO 2011/143656、WO 2017/011660、WO 2018/213803或WO 2021/116714中,这些专利以引用方式完全并入本文。

[0567] 可在根据本发明的方法中使用的新抗原肽公开于WO 2016/187508中,该专利以引用方式完全并入本文。

[0568] 在根据本发明的方法中,优选的是使淋巴细胞,优选地APC与化学合成肽的池接触。

[0569] 化学合成肽的池可以针对将用淋巴细胞群治疗的受试者专门设计。例如,肽池可以包含已知与受试者所患的特定类型的癌症相关联的多种抗原肽和/或新抗原肽。

[0570] 或者,肽池可以针对患有癌症的受试者进行个性化。也就是说,肽池可以包含已被鉴定为存在于受试者的肿瘤中的抗原肽和/或新抗原肽。

[0571] 肽池还可包含“已知”和“个性化的”抗原肽和/或新抗原肽的混合物。

[0572] 优选的是化学合成肽的池由新抗原肽组成或包含新抗原肽。进一步优选的是,化学合成肽的池中所包含的新抗原肽已经在相同受试者(已从其获得了用于培养过程的淋巴细胞)的肿瘤样品中被鉴定出。

[0573] 所鉴定出的新抗原是长度为6个氨基酸至20个氨基酸或9个氨基酸至25个氨基酸的肽。或者,可以将负载有新抗原肽的完整MHC复合物(最大大小为45KDa)与细胞群接触。在某些实施方式中,本发明还涵盖如本文所述的抗原(无论是已知的还是根据本发明的方法鉴定的)用于吸引和取得外周免疫细胞(包括T细胞、B细胞、NK细胞或巨噬细胞)的用途。

[0574] 在某些实施方式中,新抗原不是单独鉴定出的,而是通过将样品,特别是肿瘤或感染组织的封装样品添加到淋巴细胞培养物中来呈递的。

[0575] 3.7遗传工程

[0576] 本文所公开的方法中使用的一种或多种细胞可以是遗传工程化的,例如淋巴细胞(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞(包括(TIL))、饲养细胞和/或APC(例如B细胞),使得其呈递所需抗原,所述抗原适合于刺激和/或激活特异于所述抗原的T细胞。经遗传工程化的淋巴细胞可以瞬时或稳定地表达所编码的多肽。所述表达可以是组成型的或构成性(constitutional)的,取决于本领域已知的所使用的系统。编码核酸可以或不可以稳定地整合到经工程化的细胞的基因组中。

[0577] 用于对细胞(例如饲养细胞和/或一种或多种APC,例如B细胞)进行遗传工程化以表达感兴趣的多肽的方法是本领域中已知的,并且通常可分为物理、化学和生物学方法。针对给定细胞类型和预期用途的适当方法可以由技术人员使用公知常识容易地确定。通过引入编码感兴趣的多肽的核酸分子/序列(例如,在表达载体中)对细胞进行遗传工程化的此类方法包括但不限于化学和电穿孔方法、磷酸钙方法、阳离子脂质方法和脂质体方法。待转

导的核酸分子/序列可以通过使用市售转染试剂和/或通过本领域已知或本文所述的任何合适的方法常规且高效地转导。除了用包含或由DNA序列组成的核酸分子对细胞进行遗传工程化的方法之外,本文所公开的方法还可以用mRNA转染来执行。“mRNA转染”是指本领域技术人员众所周知的瞬时表达感兴趣的蛋白质的方法。

[0578] 用于将多核苷酸引入宿主细胞的物理方法包括磷酸钙沉淀、脂质转染、粒子轰击、显微注射、电穿孔等;参见例如,Sambrook等人,2012,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第1-4卷,Cold Spring Harbor Press,NY。

[0579] 用于将感兴趣的多核苷酸引入宿主细胞的生物学方法包括使用DNA和RNA载体。病毒载体,特别是逆转录病毒载体,已成为用于将基因插入哺乳动物细胞的最广泛使用的方法。因此,逆转录病毒载体优选用于本文所公开的方法和细胞中。病毒载体可以来源于多种不同的病毒,包括但不限于慢病毒、痘病毒、单纯疱疹病毒I、腺病毒和腺相关病毒;参见例如美国专利号5,350,674和5,585,362。用于转导T细胞的合适逆转录病毒载体的非限制性示例包括SAMEN CMV/SRa (Clay等人,J. Immunol. 163 (1999), 507-513)、LZRS-id3-IHRES (Heemskerk等人,J. Exp. Med. 186 (1997), 1597-1602)、FeLV (Neil等人,Nature 308 (1984), 814-820)、SAX (Kantoff等人,Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83 (1986), 6563-6567)、pDOL (Desiderio,J. Exp. Med. 167 (1988), 372-388)、N2 (Kasid等人,Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990), 473-477)、LNL6 (Tiberghien等人,Blood 84 (1994), 1333-1341)、pZipNEO (Chen等人,J. Immunol. 153 (1994), 3630-3638)、LASN (Mullen等人,Hum. Gene Ther. 7 (1996), 1123-1129)、pG1XsNa (Taylor等人,J. Exp. Med. 184 (1996), 2031-2036)、LCNX (Sun等人,Hum. Gene Ther. 8 (1997), 1041-1048)、SFG (Gallardo等人,Blood 90 (1997), 952-957)、HMB-Hb-Hu (Vieillard等人,Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94 (1997), 11595-11600)、pMV7 (Cochlovius等人,Cancer Immunol. Immunother. 46 (1998), 61-66)、pSTITCH (Weitjens等人,Gene Ther 5 (1998), 1195-1203)、pLZR (Yang等人,Hum. Gene Ther. 10 (1999), 123-132)、pBAG (Wu等人,Hum. Gene Ther. 10 (1999), 977-982)、rKat. 43.267bn (Gilham等人,J. Immunother. 25 (2002), 139-151)、pLGSN (Engels等人,Hum. Gene Ther. 14 (2003), 1155-1168)、pMP71 (Engels等人,Hum. Gene Ther. 14 (2003), 1155-1168)、pGCSAM (Morgan等人,J. Immunol. 171 (2003), 3287-3295)、pMSGV (Zhao等人,J. Immunol. 174 (2005), 4415-4423)、或pMX (de Witte等人,J. Immunol. 181 (2008), 5128-5136)。最优选的是慢病毒载体。用于转导T细胞的合适慢病毒载体的非限制性示例是例如PL-SIN慢病毒载体 (Hotta等人,Nat Methods. 6 (2009), 370-376)、p156RRL-sinPPT-CMV-GFP-PRE/NheI (Campeau等人,PLoS One 4 (2009), e6529)、pCMVR8.74 (Addgene目录号:22036)、FUGW (Lois等人,Science 295 (2002), 868-872)、pLVX-EF1 (Addgene目录号:64368)、pLVE (Brunger等人,Proc Natl Acad Sci U S A 111 (2014), E798-806)、pCDH1-MCS1-EF1 (Hu等人,Mol Cancer Res. 7 (2009), 1756-1770)、pSLIK (Wang等人,Nat Cell Biol. 16 (2014), 345-356)、pLJM1 (Solomon等人,Nat Genet. 45 (2013), 1428-30)、pLX302 (Kang等人,Sci Signal. 6 (2013), rs13)、pHR-IG (Xie等人,JCereb Blood Flow Metab. 33 (2013), 1875-85)、pRRLSIN (Addgene目录号:62053)、pLS (Miyoshi等人,J Virol. 72 (1998), 8150-8157)、pLL3.7 (Lazebnik等人,J Biol Chem. 283 (2008), 11078-82)、FRIG (Raissi等人,Mol Cell Neurosci. 57 (2013), 23-32)、

pWPT (Ritz-Laser等人, *Diabetologia*. 46 (2003) , 810-821)、pBOB (Marr等人, *J Mol Neurosci*. 22 (2004) , 5-11)、和pLEX (Addgene目录号: 27976)。

[0580] 用于将多核苷酸引入宿主细胞的化学方法包括胶体分散体系, 例如大分子复合物、纳米胶囊、微球、珠粒和基于脂质的体系, 包括水包油乳液、胶束、混合胶束和脂质体。用作体外和体内递送运载体的示例性胶体体系是脂质体 (例如, 人工膜囊泡)。其他现有最先进的核酸靶向递送方法是可用的, 例如用靶向纳米粒子或其他合适的亚微米大小的递送系统递送多核苷酸。

[0581] 无论使用何种方法将外源核酸引入宿主细胞 (例如淋巴细胞 (优选地人淋巴细胞, 更优选地原代人淋巴细胞, 最优选地原代人T细胞 (包括 (TIL))、饲养细胞和/或APC (例如B细胞)), 为了确认重组DNA序列在靶细胞中的存在 (即, 确认细胞已经根据本文所公开的方法进行遗传工程化), 可以执行多种测定。此类测定包括例如本领域技术人员众所周知的“分子生物学”测定, 例如Southern和Northern印迹、RT-PCR和PCR; “生化”测定, 例如检测特定多肽的存在或不存在, 例如通过免疫学手段 (ELISA和/或蛋白质印迹) 或通过本文所述的测定来鉴定细胞是否表现出与工程化的多肽相关联的性质或活性, 即用于评定淋巴细胞 (更优选地人原代淋巴细胞, 例如NK细胞或T细胞) 是否表现出CCR8活性的测定。此类测定还被认为适用于测试内源表达的蛋白质的表达和/或内源活性, 例如用于评定内源功能和/或基于所述内源功能的群体分选。

[0582] 本发明的细胞可以用核酸分子工程化, 以表达怀疑或已知用于过继性淋巴细胞疗法的其他多肽, 例如用编码外源性T细胞受体、特异于感兴趣的肿瘤的嵌合抗原受体 (CAR)、外源性细胞因子受体 (该序列相对于内源/野生型序列可以经修饰或不经修饰)、和/或具有相对于野生型序列被修饰的序列的内源细胞因子受体 (即经修饰的内源细胞因子受体) 的核酸序列。替代地或另外地, 本发明的群体中的T细胞中的一种或多种T细胞可以进一步经遗传修饰以破坏内源T细胞受体的表达, 使得其不表达或与缺乏此类修饰的T细胞相比以降低的水平表达。

[0583] 如本文所用, “外源T细胞受体”或“外源TCR”是指这样的TCR, 所述TCR的序列被引入可能或可能不内源表达TCR的淋巴细胞 (优选地人淋巴细胞, 更优选地原代人淋巴细胞, 最优选地原代人T细胞 (包括 (TIL)) 中。外源TCR在免疫效应细胞上的表达可以赋予对特定表位或抗原 (例如, 优先存在于癌细胞或其他致病细胞的表面上的表位或抗原) 的特异性。此类外源性T细胞受体可包含 α 链和 β 链, 或者替代地可包含 γ 链和 δ 链。可用于本发明的外源TCR可以对任何感兴趣的抗原或表位具有特异性。

[0584] 本发明的淋巴细胞群 (优选地人淋巴细胞, 更优选地原代人淋巴细胞, 最优选地原代人T细胞 (包括 (TIL)) 可经进一步修饰以表达如本领域中已知的嵌合抗原受体 (也称为“CAR”)。嵌合抗原受体 (CAR) 是本领域中众所周知的, 并且是指赋予或移植抗原特异性到淋巴细胞 (例如, 最优选地人原代T细胞) 上的工程化的受体。CAR通常包含结合细胞外配体的结构域或部分, 以及细胞内结构域, 所述细胞内结构域包含一个或多个转导淋巴细胞 (例如, T细胞) 活激活所需信号的刺激性结构域。在一些实施方式中, 结合细胞外配体的结构域或部分可以是衍生自单克隆抗体 (cFv) 的单链可变片段的形式, 其提供针对特定表位或抗原 (例如, 与癌症相关联, 例如优先地在癌细胞或其他致病细胞的表面上表达的表位或抗原) 的特异性。结合细胞外配体的结构域可以特异于任何感兴趣的抗原或表位具有特异性。

细胞内刺激结构域通常包含非TCR T细胞刺激/激动受体的细胞内结构域信号传导结构域。此类细胞质信号传导结构域可包括例如但不限于CD3 ζ 、CD28、4-1BB、OX40或它们的组合的细胞内信号传导结构域。嵌合抗原受体可进一步包含另外的结构元件,包括经由铰链或间隔序列连接至结合细胞外配体的结构域的跨膜结构域。

[0585] 本发明的淋巴细胞群中的一种或多种淋巴细胞(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞(包括(TIL))可经遗传修饰以表达一种或多种另外的外源性细胞因子受体(其可具有野生型序列或可具有相对于内源/野生型序列经修饰的氨基酸序列)和/或具有相对于内源序列经修饰的序列的一种或多种内源细胞因子受体。如本文所用,“外源细胞因子受体”是指其序列被引入不内源地表达受体的淋巴细胞(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞(包括(TIL))的基因组中的细胞因子受体。类似地,“内源性细胞因子受体”是指其序列被引入到内源地表达该受体的此类淋巴细胞的基因组中的受体。所引入的外源或内源细胞因子受体可以经修饰以改变通常在其内源环境中表现出的受体的功能。例如,已知受体的显性失活突变与配体结合,但是所述配体-受体相互作用不会引发通常与这种相互作用相关联的内源活性。外源细胞因子受体(经修饰或未修饰)和/或经修饰的内源受体的表达可以赋予淋巴细胞通常不表现出的配体特异性活性,或者在显性失活修饰的情况下,可以充当配体沉降器来结合细胞因子并防止和/或降低配体特异性活性。

[0586] 3.8非同种异体反应性T细胞

[0587] 通过本文所述的方法可获得的淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞(例如TIL))可用作药物,例如用于治疗癌症。它们和基于它们的用途的治疗可以是自体免疫疗法的一部分或同种异体免疫疗法的一部分。如本领域所理解的,在免疫治疗方法的情境中,“自体”是指治疗中所使用的群体来源来自待治疗的患者,淋巴细胞的供体和免疫疗法(即,细胞转移)的受体是相同的情况。在免疫治疗方法的情境中,“同种异体”是指用于免疫疗法的淋巴细胞或淋巴细胞群的来源源自与患者相关的遗传上不同的供体的情况。

[0588] 本发明的和/或可通过本文所公开的方法获得的淋巴细胞群可以在扩增之前、期间或之后进行遗传修饰,使得它们可以用于同种异体治疗。如本领域已知的,这不仅是为了促进适当的移植,而且是为了最小化不期望的移植物抗宿主免疫反应。在本发明的情境中,此类非同种异体反应性工程化可以与本文的其他遗传工程化方法组合主动执行,例如,在遗传工程化方法之前、同时或之后(例如用于表达外源性T细胞受体和/或CAR)和/或在扩增之前、期间或之后的任何时间发生。因此,本发明的方法可以包括从供体获取已知或怀疑包含淋巴细胞(特别是T细胞(优选地TIL))的样品并灭活其参与MHC识别的基因的步骤,如本领域众所周知的。此类方法通常依赖于内源TCR的破坏。TCR包含两条肽链 α 和 β ,它们装配以形成异二聚体,所述异二聚体进一步与CD3转导亚基缔合以形成细胞表面上存在的T细胞受体复合物。TCR的每条 α 链和 β 链均由免疫球蛋白样N末端可变(V)和恒定(C)区、疏水性跨膜结构域和短胞质区组成。对于免疫球蛋白分子, α 链和 β 链的可变区是通过V(D)J重组生成的,从而在T细胞群内产生多种抗原特异性。然而,与识别完整抗原的免疫球蛋白相反,T细胞被与MHC分子相关联的经加工的肽片段激活,从而为T细胞识别抗原引入了额外维度,被称为MHC限制。通过T细胞受体识别供体与受体之间的MHC差异,会导致T细胞增殖和移植物

抗宿主免疫反应的潜在发展,所述移植物抗宿主免疫反应在严重时可表现为移植物抗宿主病(GVHD)。众所周知的是,TCR的正常表面表达取决于复合物的所有七种组分的协调合成和装配。TCR α 或TCR β 基因(以及因此所表达的肽)的失活可导致T细胞表面的TCR消除,从而阻止同种异体抗原(以及因此GVHD)的识别,从而使细胞成为非同种异体的。

[0589] 或者,非同种异体反应性工程化方法可以单独进行,例如以建立通用的、独立于患者的来源或细胞,例如,如可以从制备的细胞的保藏处购买,并且随后可以根据本文所公开的方法扩增的。因此,本发明还涵盖淋巴细胞(即,现成的淋巴细胞),优选地原代淋巴细胞的用途,所述淋巴细胞购自保藏处和/或已经被工程化以用于表达本文所公开的一种或多种期望的肽,例如工程化以表达外源TCR或CAR。因此,本文所公开的方法适用于原代淋巴细胞(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞(包括(TIL)),所述原代淋巴细胞是非同种异体的,即“现成的”原代人淋巴细胞。

[0590] 以类似的方式,本发明的淋巴细胞群或可通过本文所公开的方法获得的淋巴细胞群可以在扩增之前、同时或之后进一步工程化,以消除或降低引发免疫应答的能力,和/或以消除或减少被宿主免疫系统识别。这是为了尽量最小化或消除宿主抗移植物免疫反应。与非同种异体反应工程化一样,可以在如本文所公开的任何其他工程化方法之前、同时或之后进行细胞工程化以降低或消除对宿主免疫系统的易感性(和/或引发宿主免疫反应的能力)。作为非限制性示例性实施方式,可以通过减少或消除内源主要组织相容性复合物的表达来执行细胞工程化,以减少或消除对宿主免疫系统的易感性(和/或引发宿主免疫反应的能力)。

[0591] 3.9药物组合物

[0592] 在具体实施方式中,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含根据本发明的淋巴细胞群。

[0593] 本发明的淋巴细胞群旨在用于人类中的过继性细胞转移(ACT)疗法。也就是说,淋巴细胞群中所包含的细胞优选地悬浮在适合注射到人体中的液体中。用于悬浮淋巴细胞群中所包含的细胞的合适液体包括但不限于药学上可接受的缓冲液。

[0594] 在某些实施方式中,药学上可接受的缓冲液可以是氯化钠缓冲液。在某些实施方式中,药学上可接受的缓冲液可以是0.9% NaCl缓冲液。在某些实施方式中,药学上可接受的缓冲液可以补充有至少5%、10%、15%或20% DMSO以允许冷冻淋巴细胞群。在某些实施方式中,药学上可接受的缓冲液可包含0%至15%的DMSO。也就是说,药学上可接受的缓冲液可包含0.9%的NaCl和0%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%或15%的DMSO。

[0595] 优选的是药物组合物基本上不含细菌污染物,特别是支原体。细菌/支原体的不存在可以用本领域已知的装置或试剂盒来测试,例如但不限于用BacTec装置和/或MycoSeq试剂盒。此外,优选的是所述药物组合物基本上不含内毒素。

[0596] 术语“药物”与术语“药物组合物”可互换使用,并且涉及适合施用于患者,优选地人类患者的组合物。因此,本发明提供了一种淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞(包括TIL)——其可以或可以不进一步经遗传工程化以表达一种或多种期望的肽或受体),所述淋巴细胞群用作药物;以及产生用于此类用途的此类淋巴细胞群的方法。所述药物/药物组合物可以施用于同种异体受体,即与捐献T细胞的

个体不同的受体,或施用于自体受者,即其中受体患者也捐献了T细胞。或者,药物/药物组合可包含非同种异体淋巴细胞(如本领域已知的“现成的”淋巴细胞)。无论患者的物种如何,供体和受体(患者)都是同一物种。优选的是,患者/受体是人。

[0597] 在根据本发明的药物制剂的制备中,扩增的淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞(包括(TIL))通常与药学上可接受的载体赋形剂和/或稀释剂混合,并将所得组合物施用于受试者。当然,载体在与制剂中的任何其他成分相容并且不能对受试者或工程化的细胞有害的意义上必须是可接受的。合适的药物载体的示例是本领域中众所周知的并且包括磷酸盐缓冲的盐水溶液、水、乳液(例如油/水乳液)、各种类型的润湿剂、无菌溶液等。载体可以是与受体的血液等渗的溶液。包含此类载体的组合物可以通过众所周知的常规方法配制。本发明的药物组合物可进一步包含一种或多种可用于治疗受试者的疾病的另外的药剂。本发明的药物组合物可进一步包含已知有利于淋巴细胞功能或活性的生物分子,包括但不限于细胞因子(例如IL-2、IL-7、IL-15和/或IL-21),所述生物分子促进体内细胞增殖和移植。本发明的淋巴细胞群可以在与一种或多种另外的试剂或生物分子相同的组合物中施用,或者,可以在单独的组合物中共施用。

[0598] 本文所述的药物组合物可以与化学治疗剂组合使用。示例性化学治疗剂包括蒽环霉素(例如,多柔比星(例如,脂质体多柔比星))、长春花生物碱(例如,长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨)、烷基化剂(例如,环磷酰胺、氮烯咪胺、美法仑、异环磷酰胺、替莫唑胺)、免疫细胞抗体(例如,阿仑单抗、吉妥珠单抗、利妥昔单抗、奥法木单抗、托西莫单抗、本妥昔单抗)、抗代谢物(包括例如叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂(例如,氟达拉滨))、mTOR抑制剂、TNFR糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白(GITR)激动剂、蛋白酶体抑制剂(例如,阿克那霉素A、胶霉毒素或硼替佐米)、免疫调节剂(例如沙利度胺或沙利度胺衍生物(例如,来那度胺))。

[0599] 被考虑用于联合疗法的一般化疗药物包括阿那曲唑、比卡鲁胺、硫酸博莱霉素、白消安、卡培他滨、N4-戊氧羰基-5-脱氧-5-氟胞苷、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、阿糖胞苷脂质体注射剂、达卡巴嗪、更生霉素、盐酸柔红霉素、枸橼酸柔红霉素脂质体注射剂、地塞米松、多西紫杉醇、盐酸多柔比星、依托泊苷、氟达拉滨磷酸酯、5-氟尿嘧啶、氟他胺、替扎西他滨、吉西他滨、羟基脲(Hydraea.RTM.)、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、L-天冬酰胺酶、亚叶酸钙、美法仑、6-巯基嘌呤、氨甲蝶呤、米托蒽醌、mylotarg、紫杉醇、钇90/MX-DTPA、喷司他丁、枸橼酸他莫昔芬、替尼泊苷、6-巯鸟嘌呤、噻替派、替拉扎明、盐酸托泊替康、长春花碱、长春新碱和长春瑞滨。

[0600] 与本发明的淋巴细胞群组合使用的抗癌剂包括但不限于蒽环霉素;烷基化剂;抗代谢药;抑制钙依赖性磷酸酶钙调神经蛋白或p70S6激酶FK506)或抑制p70S6激酶的药物;mTOR抑制剂;免疫调节剂;蒽环霉素;长春花生物碱;蛋白体抑制剂;GITR激动剂;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;CDK4激酶抑制剂;BTK抑制剂;MKN激酶抑制剂;DGK激酶抑制剂;或者溶瘤病毒。

[0601] 示例性抗代谢物包括但不限于嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂):氨甲蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、氟达拉滨磷酸酯、喷司他丁、培美曲塞、雷替曲塞、克拉屈滨、氟达拉滨、阿扎胞苷、地西他滨和吉西他滨。

[0602] 示例性的烷基化剂包括但不限于氮芥、乌拉莫司汀、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸盐、亚硝基脲、三氮烯、氯甲碱、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、三亚乙基蜜胺、三亚乙基硫代磷胺、替莫唑胺、噻替哌、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲佐菌素、达卡巴嗪、奥沙利铂、替莫唑胺、更生霉素、美法仑、六甲蜜胺、卡莫司汀、苯达莫司汀、白消安、卡铂、洛莫司汀、顺铂、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、六甲蜜胺、异环磷酰胺、泼尼莫司汀、丙卡巴肼、二氯甲基二乙胺、链脲佐菌素、噻替哌、环磷酰胺和苯达莫司汀盐酸盐。

[0603] 3.10治疗应用

[0604] 本发明的淋巴细胞群或可通过本文所公开的方法获得的淋巴细胞群(优选地人淋巴细胞群,更优选地原代人淋巴细胞,最优选地原代人T细胞(包括(TIL))预期用作治疗疾病,包括但不限于癌症或癌前病症的药物。如本文所用的术语“癌症”或“增殖性疾病”意指以本领域已知的不受调节的细胞生长或复制为特征的任何疾病、病症、性状、基因型或表型。因为癌症/增殖性疾病或癌前病症的特性特征与本文所公开的方法无关,即淋巴细胞群被特异性地扩增以对所需抗原(例如特定癌症的新抗原)具有选择性,因此,可以根据本文所公开的方法并用本文所公开的淋巴细胞群治疗的癌症/增殖性疾病包括所有类型的肿瘤、淋巴瘤和癌。

[0605] 此类癌症的非限制性示例包括结直肠癌、脑癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、乳腺癌、肾癌、鼻咽癌、肝细胞癌、黑色素瘤、皮肤癌、口腔癌、头颈癌、食管癌、胃癌、宫颈癌、膀胱癌、淋巴瘤、慢性或急性白血病(例如B、T和髓源性白血病)、肉瘤、肺癌和多重耐药性癌症。

[0606] 本文使用术语“治疗”等一般地意指获得所需的药理学和/或生理学效应。该效应就完全或部分预防疾病或其症状而言可以是预防性的,和/或就部分或完全治愈疾病或病症和/或归因于所述疾病或病症的副作用而言可以是治疗性的。如本文所用的术语“治疗”涵盖对受试者中的疾病或病症的任何治疗,并且包括:(a)预防和/或改善可能易患增殖性疾病(优选癌症)的受试者中发生该疾病;(b)抑制疾病,即阻止其发展,例如抑制癌症进展;(c)缓解疾病,即引起疾病消退,例如抑制癌症;和/或(d)预防、抑制或缓解与所述疾病或病症相关联的任何症状或不利影响。优选地,如本文所使用的术语“治疗”涉及已经表现出的疾患的医学干预,例如所诊断的癌症的治疗。

[0607] 治疗或疗法(即,包括使用包含本文所公开的淋巴细胞群或可通过本文所公开的方法获得的淋巴细胞群的药物/药物组合物)可单独施用或与本领域已知的针对特定疾病或病症的适当治疗方案组合施用。此类方案的非限制性示例包括但不限于施用止痛药、施用化疗剂、治疗性放射,以及疾病、病症或其症状的手术处置。因此,本文所公开的治疗方案涵盖施用如本文所公开的或可通过本文所公开的方法获得的淋巴细胞群,以及没有、有一种或多于一种适合治疗或预防如本文所述或如本领域已知的疾病、病症或其症状的治疗方案。与其他已知疗法“组合”施用或“一起”使用涵盖在本文所公开的或本领域已知的任何联合疗法之前、期间、之后或同时施用本发明的药物/药物组合物。本文所公开的药物组合物/药物可以在活动性疾病期间、或在缓解期或较不活动性疾病期间单独施用与其他疗法或治疗组合施用。

[0608] 当组合施用时,本发明的淋巴细胞群或可通过本发明的方法获得的淋巴细胞群可以以高于、低于或相同于其中每种疗法或药剂将单独使用(例如作为单一疗法)的量或剂量的量或剂量施用。在某些实施方式中,淋巴细胞疗法和/或至少一种另外的药剂或疗法的施

用量或剂量比单独使用的对应疗法或药剂的量或剂量更低(例如,至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。

[0609] 本发明的和/或可通过本文所公开的方法获得的淋巴细胞群还可被赋予对用作本文所述或本领域已知的护理标准的化疗药物的耐药性。预期将这种耐药性工程化到本发明的淋巴细胞群体中有助于在正在经受化疗或免疫抑制的患者体内选择和扩增这种工程化的淋巴细胞。

[0610] 本发明的淋巴细胞群和/或可通过本文所公开的方法获得的淋巴细胞群在施用于患者后可经历稳健的体内T细胞扩增,并可在体液中持续延长的时间量,优选地一周,更优选地2周,甚至更优选地至少一个月。本发明的和/或可通过本文所公开的方法获得的淋巴细胞群还可以另外用允许细胞治疗的潜在控制的安全开关进行工程化。这种具有细胞疗法潜在用途的安全开关是本领域中已知的,并且包括(但不限于)对细胞进行工程化以表达允许抗体耗尽的靶标(例如,截短的EGFR;Paszkiewicz等人,J Clin Invest 126(2016), 4262-4272)、引入小分子抑制剂的人工靶标(例如,HSV-TK;Liang等人,Nature 563(2018), 701-704)和引入诱导型细胞死亡基因(例如,icaspase;Minakawa等人,Methods Mol Biol 1895(2019), 57-73)。

[0611] 根据本发明的淋巴细胞群的施用可以以任何方便的方式进行,包括通过气溶胶吸入、注射、摄入、输液、植入或移植。本文所述的药物和组合物可以皮下地、皮内地、肿瘤内地、结节内地、髓内地、肌内地、通过静脉内或淋巴内注射、或腹膜内地施用。本发明的淋巴细胞、药物和/或组合物优选地通过静脉内注射施用。

[0612] 剂量方案将由主治医师和临床因素确定。正如医学领域所众所周知的,任何一名患者的剂量取决于许多因素,包括患者的体型、体表面积、年龄、待施用的具体化合物、性别、施用时间和途径、一般健康状况以及同时施用的其他药物。例如,本发明的和/或可通过本文所公开的方法获得的淋巴细胞群可以以 10^4 个T细胞/kg体重至 10^{10} 个T细胞/kg体重,优选地 10^5 个T细胞/kg体重至 10^6 个T细胞/kg体重的剂量施用于受试者。在本发明的情境中,淋巴细胞可以以某种方式施用,使得通过以约 10^5 个T细胞/kg体重至 10^6 个T细胞/kg体重的受试者剂量开始,然后增加至 10^{10} 个T细胞/kg体重的剂量,来执行待施用的T细胞的成比例放大。细胞或细胞群可以以一个或多个剂量施用。

[0613] 在具体实施方式中,本发明涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括以下步骤:

[0614] a) 提供根据本发明的淋巴细胞群或根据本发明的药物组合物;以及

[0615] b) 将所述淋巴细胞群或所述药物组合物输注至患有癌症的受试者中。

[0616] 本文中优选的是,根据本发明的淋巴细胞群或药物组合物用于自体细胞疗法,特别是用于治疗癌症。也就是说,本文中优选的是包含在根据本发明的淋巴细胞群或药物组合物中的淋巴细胞是通过扩增已从患有癌症的受试者获得的淋巴细胞样品获得的。随后,淋巴细胞群,优选地以药物组合物的形式,可以被输注回同一受试者体内。

[0617] 当用于自体细胞疗法时,优选的是所述淋巴细胞组合物中的淋巴细胞特异性地攻击受试者的肿瘤。为此,需要淋巴细胞群中的至少部分淋巴细胞识别受试者的肿瘤中存在的抗原。为了确保淋巴细胞群中的至少部分淋巴细胞识别受试者的肿瘤中存在的抗原,优选的是在先前已鉴定为存在于受试者的肿瘤中的抗原肽的存在下扩增淋巴细胞。

[0618] 也就是说,在一个具体实施方式中,本发明涉及一种治疗受试者的癌症的方法,所

述方法包括以下步骤:

[0619] a) 从受试者手术地去除肿瘤或从受试者的肿瘤取活组织检查物;

[0620] b) 鉴定在步骤(a)中获得的所述肿瘤样品中的至少一种肿瘤抗原;

[0621] c) 用根据本发明的方法扩增在步骤(a)中获得的肿瘤样品中的淋巴细胞,其中至少在步骤(b)中已鉴定为存在于肿瘤样品中的抗原存在下扩增淋巴细胞;

[0622] d) 将扩增的淋巴细胞输注至已从其获得肿瘤样品的受试者体内。

[0623] 如本说明书通篇使用的术语“肿瘤抗原”是指与正常或非肿瘤细胞相比,由肿瘤细胞独特或差异表达的抗原,而无论是在细胞内还是在肿瘤细胞表面上(优选在肿瘤细胞表面上)。举例来说,肿瘤抗原可以存在于肿瘤细胞之中或之上,并且通常不存在于正常细胞或非肿瘤细胞之中或之上(例如,仅由有限数量的正常组织(例如睾丸和/或胎盘)表达),或者肿瘤细胞之中或之上存在的肿瘤抗原的量可以比正常或非肿瘤细胞之中或之上的肿瘤抗原的量更大,或者肿瘤抗原可以以与正常或非肿瘤细胞之中或之上发现的形式不同的形式存在于肿瘤细胞之中或之上。因此,该术语包括肿瘤特异性抗原(TSA),包括肿瘤特异性膜抗原、肿瘤相关抗原(TAA),包括肿瘤相关膜抗原、肿瘤上的胚胎抗原、生长因子受体、生长因子配体等。该术语还包括癌症/睾丸(CT)抗原。

[0624] 肿瘤抗原的示例包括但不限于 β -人绒毛膜促性腺激素(β HCG)、糖蛋白100(gp100/Pmel17)、癌胚抗原(CEA)、酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白1(gp75/TRP-1)、酪氨酸酶相关蛋白2(TRP-2)、NY-BR-1、NY-CO-58、NY-ESO-1、MN/gp250、个体基因型(idiotypes)、端粒酶、滑膜肉瘤X断点2(SSX2)、粘蛋白1(MUC1)、黑素瘤相关抗原(MAGE)家族的抗原、高分子量黑素瘤相关抗原(HMW-MAA)、T细胞识别的黑素瘤抗原1(MART1)、维尔姆斯肿瘤基因1(WT1)、HER2/neu、间皮素(MSLN)、甲胎蛋白(AFP)、癌抗原125(CA-125)以及ras或p53的异常形式(另请参见WO2016187508A2)。肿瘤抗原还可以是受试者特异性的(例如受试者特异性新抗原;参见例如美国专利9,115,402;以及国际专利申请公开号WO 2016/100977、WO 2014/168874、WO 2015/085233和WO 2015/095811)

[0625] 在优选实施方式中,用于治疗癌症的淋巴细胞群包含Neo-TIL。Neo-TIL是肿瘤浸润淋巴细胞,优选地T细胞,其特异性识别新抗原。Neo-TIL可以通过将肿瘤样品或从肿瘤样品获得的T细胞与新抗原肽接触来特异性扩增,如本文更详细描述。优选地,已在接受包含Neo-TIL的淋巴细胞群的患者中证实了新抗原的存在。

[0626] 在本发明的前述详细描述中,公开了许多单独的元件、表征特征、技术和/或步骤。容易认识到,这些中的每一种不仅在单独考虑或使用时有益处,而且在彼此组合考虑和使用时也具有益处。因此,为了避免过度重复和冗余的段落,本说明书不再重申每种可能的组合和排列。然而,无论是否明确记载,应当理解的是此类组合完全在当前公开的主题的范围内。

[0627] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语旨在具有与本领域普通技术人员通常理解的含义。本文所采用的技术旨在指本领域通常理解的技术,包括那些技术的变化或对本领域技术人员来说显而易见的等效技术的替代。

[0628] 4. 实施例

[0629] 4.1B细胞的制备

[0630] 从冷冻单采血液成分法样品中获得B细胞。在解冻后,洗涤单采血液成分法样品并

使用商业B细胞分离试剂盒分离B细胞。然后通过添加IL-4 (终浓度:200IU/ml) 和CD40L (终浓度:1mg/ml) 激活所分离的B细胞。

[0631] 在激活步骤之后和与T淋巴细胞接触之前,用编码4-1BB、OX40L和IL-12的mRNA转染B细胞。为此,将B细胞和mRNA混合,并使用电穿孔装置和合适的电穿孔缓冲液转染细胞。

[0632] 将电穿孔的B细胞重悬于补充有200 μ g/mL的Pen-Strep和10%的人AB血清(hABS)的培养基中。重悬的B细胞可存储或直接用作抗原呈递细胞(APC),以用于扩增T淋巴细胞。

[0633] 目的是制备40mL体积中的 100×10^6 个B细胞。

[0634] 4.2肿瘤样品的制备

[0635] 将肿瘤标本(新鲜或冷冻保存)切成小片段(1-3mm³)。目的是在50mL补充培养基中制备60个肿瘤片段。

[0636] 或者,用商业试剂盒解离肿瘤样品(包括肿瘤样品的酶促消化步骤),并在补充培养基中制备所获得的淋巴细胞。

[0637] 4.3肽溶液的制备

[0638] 制备化学合成肽的储备溶液(包含2种至100种长度为9个至25个氨基酸的不同肽的肽文库)。目标是100 μ g/mL的肽储备液浓度,溶解在20% DMSO中。

[0639] 4.4T淋巴细胞的扩增

[0640] 将60个肿瘤片段或等同物以及电穿孔的B细胞在适当的培养基中接种到ADVA生物反应器(ADVA biotechnology)中。

[0641] - 100×10^6 个B细胞在40mL补充有200 μ g/mL的Pen-Strep和10%的人AB血清(hABS)的培养基中(参见第4.1节)。

[0642] -60个肿瘤片段(1-2mm³) 在50mL补充有200 μ g/mL的Pen-Strep、10%的hABS和6000iU/mL的IL-2的培养基中(参见第4.2节)。

[0643] 将B细胞和肿瘤片段在ADVA X3生物反应器中以分批模式培养1天。(如果需要的话,监测pH和dO,并在生长室的顶部空间调整CO₂/O₂。24h后,将肽添加至ADVA X3生物反应器中。

[0644] 继续分批模式,与此同时监测pH、dO、葡萄糖和乳酸盐浓度。通过添加新鲜培养基来增加培养体积,以将四个参数保持在范围内。

[0645] 第10天:激活淋巴细胞(+/-5天)

[0646] -添加15mL包含抗CD3抗体OKT3的激活培养基,以获得培养物中100ng/mL的最终OKT3浓度。

[0647] 随后,每3天添加IL-2,以保持高IL-2浓度。

[0648] 基于pH、DO、葡萄糖和乳酸盐浓度继续增加培养基。根据工艺参数,从补料分批模式切换到循环模式,最后切换到输注模式。

[0649] 使用ADVA X3收获细胞,更换培养基并为最终制剂准备细胞。所配制的细胞被分配/等分并冷冻存储直至分析。

序列表

<110> 泰根制药有限公司 (Tigen Pharma SA)

<120> 淋巴细胞的单血管扩增

<130> AE1570 PCT BS

<150> EP21 171 565.1

<151> 2021-04-30

<160> 102

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 133

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> OX40L

<400> 1

```

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

```

<210> 2

<211> 402

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

	180	185	190	
Asn Gln Val Pro Leu				
	195			
<210>	4			
<211>	597			
<212>	DNA			
<213>	小家鼠 (Mus musculus)			
<220>				
<223>	OX40L			
<400>	4			
atggaagggg aaggggttca acccctggat gagaatctgg aaaacggatc aaggccaaga				60
ttcaagtgga agaagacgct aaggetggtg gtctctggga tcaaggagc agggatgctt				120
ctgtgcttca tctatgtctg cctgcaactc tcttctctc cggcaaagga cctccaatc				180
caaagactca gaggagcagt taccagatgt gaggatgggc aactattcat cagctcatac				240
aagaatgagt atcaaaactat ggaggtgcag aacaattcgg ttgtcatcaa gtgcgatggg				300
ctttatatca tctacctgaa gggetccttt ttccaggagg tcaagattga ctttcatttc				360
cgggaggatc ataatcccat ctctattcca atgctgaacg atggtcgaag gattgtcttc				420
actgtggtgg cctctttggc tttcaaagat aaagtttacc tgactgtaaa tgctcctgat				480
actctctgcg aacacctcca gataaatgat ggggagctga ttgttgcca gctaacgctt				540
ggatactgtg ctctgaagg atcttaccac agcactgtga accaagtacc actgtga				597
<210>	5			
<211>	254			
<212>	PRT			
<213>	智人 (Homo sapiens)			
<220>				
<223>	4-1BBL			
<400>	5			
Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro				
1	5	10	15	
Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val				
	20	25	30	
Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe				
	35	40	45	
Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser				
	50	55	60	
Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp				
65	70	75	80	
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val				
	85	90	95	

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 100 105 110
 Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 115 120 125
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 130 135 140
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 165 170 175
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 180 185 190
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 195 200 205
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 210 215 220
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 225 230 235 240
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 245 250

- <210> 6
- <211> 765
- <212> DNA
- <213> 智人 (Homo sapiens)
- <220>
- <223> 4-1BBL
- <400> 6

atggaatacgc cctctgacgc ttcactggac cccgaagccc cgtggcctcc cgcgccccgc 60
 gctcgcgcct gccgcgtact gccttgggcc ctggtcgcgg ggctgctgct gctgctgctg 120
 ctcgctgccg cctgcgcegt ctctctcgcc tgcccctggg ccgtgtccgg ggctcgcgcc 180
 tcgccccggt ccgcggccag cccgagactc cgcgagggtc ccgagctttc gcccgacgat 240
 cccgccggcc tcttggacct gcggcagggc atgtttgcgc agctggtggc ccaaaatggt 300
 ctgctgatcg atgggccct gagctggtac agtgaccag gctggcagg cgtgtccctg 360
 acggggggcc tgagctacaa agaggacacg aaggagctgg tgggtggcaa ggctggagtc 420
 tactatgtct tctttcaact agagctgcgg cgcgtggtgg ccggcgaggg ctcaggctcc 480
 gtttcaactg cgctgcacct gcagccactg cgctctgctg ctggggccgc cgccctggct 540
 ttgaccgtgg acctgccacc cgctctctcc gaggtcggga actcggcctt cggtttccag 600
 ggccgcttgc tgcacctgag tgccggccag cgctggggcg tccatcttca cactgaggcc 660
 agggcacgcc atgcctggca gcttaccag ggcgccacag tcttgggact cttccgggtg 720

acccccgaaa tcccagccgg actcccttca ccgaggtcgg aataa 765
 <210> 7
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 <220>
 <223> 4-1BBL
 <400> 7
 Met Asp Gln His Thr Leu Asp Val Glu Asp Thr Ala Asp Ala Arg His
 1 5 10 15
 Pro Ala Gly Thr Ser Cys Pro Ser Asp Ala Ala Leu Leu Arg Asp Thr
 20 25 30
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Ala Leu Leu Ser Asp Thr Val Arg Pro Thr
 35 40 45
 Asn Ala Ala Leu Pro Thr Asp Ala Ala Tyr Pro Ala Val Asn Val Arg
 50 55 60
 Asp Arg Glu Ala Ala Trp Pro Pro Ala Leu Asn Phe Cys Ser Arg His
 65 70 75 80
 Pro Lys Leu Tyr Gly Leu Val Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Ile Ala
 85 90 95
 Ala Cys Val Pro Ile Phe Thr Arg Thr Glu Pro Arg Pro Ala Leu Thr
 100 105 110
 Ile Thr Thr Ser Pro Asn Leu Gly Thr Arg Glu Asn Asn Ala Asp Gln
 115 120 125
 Val Thr Pro Val Ser His Ile Gly Cys Pro Asn Thr Thr Gln Gln Gly
 130 135 140
 Ser Pro Val Phe Ala Lys Leu Leu Ala Lys Asn Gln Ala Ser Leu Cys
 145 150 155 160
 Asn Thr Thr Leu Asn Trp His Ser Gln Asp Gly Ala Gly Ser Ser Tyr
 165 170 175
 Leu Ser Gln Gly Leu Arg Tyr Glu Glu Asp Lys Lys Glu Leu Val Val
 180 185 190
 Asp Ser Pro Gly Leu Tyr Tyr Val Phe Leu Glu Leu Lys Leu Ser Pro
 195 200 205
 Thr Phe Thr Asn Thr Gly His Lys Val Gln Gly Trp Val Ser Leu Val
 210 215 220
 Leu Gln Ala Lys Pro Gln Val Asp Asp Phe Asp Asn Leu Ala Leu Thr
 225 230 235 240
 Val Glu Leu Phe Pro Cys Ser Met Glu Asn Lys Leu Val Asp Arg Ser

	245	250	255
Trp Ser Gln Leu	Leu Leu Leu Lys	Ala Gly His Arg	Leu Ser Val Gly
	260	265	270
Leu Arg Ala Tyr	Leu His Gly Ala	Gln Asp Ala Tyr	Arg Asp Trp Glu
	275	280	285
Leu Ser Tyr Pro	Asn Thr Thr Ser	Phe Gly Leu Phe	Leu Val Lys Pro
	290	295	300
Asp Asn Pro Trp	Glu		

305

<210> 8

<211> 930

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>

<223> 4-1BBL

<400> 8

atggaccagc acacacttga tgtggaggat accgcggatg ccagacatcc agcaggtact	60
tcgtgcccct cggatgcggc gtcctcaga gataccgggc tctcgcgga cgctgcgctc	120
ctctcagata ctgtgcgccc cacaaatgcc gcgctcccca cggatgctgc ctaccctgcg	180
gttaatgttc gggatcgcga ggccgcgtgg ccgcctgcac tgaacttctg ttcccgccac	240
ccaaagctct atggcctagt cgctttggtt ttgctgcttc tgatcgcgcg ctgtgttctt	300
atcttcaccc gcaccgagcc tcggccagcg ctcaaatca ccacctgcc caacctgggt	360
acccgagaga ataatgcaga ccagtcacc cctgtttccc acattggctg cccaacact	420
acacaacagg gctctcctgt gttcgccaag ctactggcta aaaaccaagc atcgttgtgc	480
aatacaactc tgaactggca cagccaagat ggagctggga gtcatact atctcaaggt	540
ctgaggtacg aagaagacaa aaaggagttg gtggtagaca gtcccgggct ctactacgta	600
tttttggaac tgaagctcag tccaacattc acaaacacag gccacaaggt gcagggctgg	660
gtctctcttg ttttgcaagc aaagcctcag gtagatgact ttgacaactt ggccctgaca	720
gtggaactgt tcccttgctc catggagaac aagttagtgg accgttctg gagtcaactg	780
ttgctcctga aggctggcca ccgctcagt gtgggtctga gggttatct gcatggagcc	840
caggatgcat acagagactg ggagctgtct tateccaaca ccaccagctt tggactcttt	900
cttgtgaaac ccgacaacce atgggaatga	930

<210> 9

<211> 285

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> CD80

<400> 9

Met Glu Val Pro Pro Pro Ala Pro Arg Ser Phe Leu Cys Arg Ala Leu
 1 5 10 15
 Cys Leu Phe Pro Arg Val Phe Ala Ala Glu Ala Val Thr Ala Asp Ser
 20 25 30
 Glu Val Leu Glu Glu Arg Gln Lys Arg Leu Pro Tyr Val Pro Glu Pro
 35 40 45
 Tyr Tyr Pro Glu Ser Gly Trp Asp Arg Leu Arg Glu Leu Phe Gly Lys
 50 55 60
 Asp Glu Gln Gln Arg Ile Ser Lys Asp Leu Ala Asn Ile Cys Lys Thr
 65 70 75 80
 Ala Ala Thr Ala Gly Ile Ile Gly Trp Val Tyr Gly Gly Ile Pro Ala
 85 90 95
 Phe Ile His Ala Lys Gln Gln Tyr Ile Glu Gln Ser Gln Ala Glu Ile
 100 105 110
 Tyr His Asn Arg Phe Asp Ala Val Gln Ser Ala His Arg Ala Ala Thr
 115 120 125
 Arg Gly Phe Ile Arg Tyr Gly Trp Arg Trp Gly Trp Arg Thr Ala Val
 130 135 140
 Phe Val Thr Ile Phe Asn Thr Val Asn Thr Ser Leu Asn Val Tyr Arg
 145 150 155 160
 Asn Lys Asp Ala Leu Ser His Phe Val Ile Ala Gly Ala Val Thr Gly
 165 170 175
 Ser Leu Phe Arg Ile Asn Val Gly Leu Arg Gly Leu Val Ala Gly Gly
 180 185 190
 Ile Ile Gly Ala Leu Leu Gly Thr Pro Val Gly Gly Leu Leu Met Ala
 195 200 205
 Phe Gln Lys Tyr Ser Gly Glu Thr Val Gln Glu Arg Lys Gln Lys Asp
 210 215 220
 Arg Lys Ala Leu His Glu Leu Lys Leu Glu Glu Trp Lys Gly Arg Leu
 225 230 235 240
 Gln Val Thr Glu His Leu Pro Glu Lys Ile Glu Ser Ser Leu Gln Glu
 245 250 255
 Asp Glu Pro Glu Asn Asp Ala Lys Lys Ile Glu Ala Leu Leu Asn Leu
 260 265 270
 Pro Arg Asn Pro Ser Val Ile Asp Lys Gln Asp Lys Asp
 275 280 285
 <210> 10
 <211> 858
 <212> DNA

<213> 智人 (<i>Homo sapiens</i>)	
<220>	
<223> CD80	
<400> 10	
atggaggtgc cgccaccggc accgcggagc tttctctgta gagcattgtg cctatttccc	60
cgagtctttg ctgccgaagc tgtgactgcc gattcgggaag tccttgagga gcgtcagaag	120
cggcttccct acgtcccaga gccctattac ccggaatctg gatgggaccg cctccgggag	180
ctgtttggca aagatgaaca gcagagaatt tcaaaggacc ttgctaatat ctgtaagacg	240
gcagctacag caggcatcat tggctgggtg tatgggggaa taccagcttt tattcatgct	300
aaacaacaat acattgagca gagccaggca gaaatttatac ataaccggtt tgatgctgtg	360
caatctgcac atcgtgctgc cacacgagge ttcattegtt atggctggcg ctggggttgg	420
agaactgcag tgtttgtgac tatattcaac acagtgaaca ctagtctgaa tgtataccga	480
aataaagatg ccttaagcca ttttghtaatt gcaggagctg tcacgggaag tctttttagg	540
ataaacgtag gcctgcgtgg cctggtggct ggtggcataa ttggagcctt gctgggcact	600
cctgtaggag gcctgctgat ggcatttcag aagtactctg gtgagactgt tcaggaaaga	660
aaacagaagg atcgaaaggc actccatgag ctaaaactgg aagagtggaa aggcagacta	720
caagttactg agcacctccc tgagaaaatt gaaagtagtt tacaggaaga tgaacctgag	780
aatgatgcta agaaaattga agcactgcta aaccttecta gaaacccttc agtaatagat	840
aaacaagaca aggactga	858
<210> 11	
<211> 306	
<212> PRT	
<213> 小家鼠 (<i>Mus musculus</i>)	
<220>	
<223> CD80	
<400> 11	
Met Ala Cys Asn Cys Gln Leu Met Gln Asp Thr Pro Leu Leu Lys Phe	
1 5 10 15	
Pro Cys Pro Arg Leu Ile Leu Leu Phe Val Leu Leu Ile Arg Leu Ser	
20 25 30	
Gln Val Ser Ser Asp Val Asp Glu Gln Leu Ser Lys Ser Val Lys Asp	
35 40 45	
Lys Val Leu Leu Pro Cys Arg Tyr Asn Ser Pro His Glu Asp Glu Ser	
50 55 60	
Glu Asp Arg Ile Tyr Trp Gln Lys His Asp Lys Val Val Leu Ser Val	
65 70 75 80	
Ile Ala Gly Lys Leu Lys Val Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Leu	
85 90 95	
Tyr Asp Asn Thr Thr Tyr Ser Leu Ile Ile Leu Gly Leu Val Leu Ser	

100	105	110	
Asp Arg Gly Thr Tyr Ser Cys Val Val Gln Lys Lys Glu Arg Gly Thr			
115	120	125	
Tyr Glu Val Lys His Leu Ala Leu Val Lys Leu Ser Ile Lys Ala Asp			
130	135	140	
Phe Ser Thr Pro Asn Ile Thr Glu Ser Gly Asn Pro Ser Ala Asp Thr			
145	150	155	160
Lys Arg Ile Thr Cys Phe Ala Ser Gly Gly Phe Pro Lys Pro Arg Phe			
165	170	175	
Ser Trp Leu Glu Asn Gly Arg Glu Leu Pro Gly Ile Asn Thr Thr Ile			
180	185	190	
Ser Gln Asp Pro Glu Ser Glu Leu Tyr Thr Ile Ser Ser Gln Leu Asp			
195	200	205	
Phe Asn Thr Thr Arg Asn His Thr Ile Lys Cys Leu Ile Lys Tyr Gly			
210	215	220	
Asp Ala His Val Ser Glu Asp Phe Thr Trp Glu Lys Pro Pro Glu Asp			
225	230	235	240
Pro Pro Asp Ser Lys Asn Thr Leu Val Leu Phe Gly Ala Gly Phe Gly			
245	250	255	
Ala Val Ile Thr Val Val Val Ile Val Val Ile Ile Lys Cys Phe Cys			
260	265	270	
Lys His Arg Ser Cys Phe Arg Arg Asn Glu Ala Ser Arg Glu Thr Asn			
275	280	285	
Asn Ser Leu Thr Phe Gly Pro Glu Glu Ala Leu Ala Glu Gln Thr Val			
290	295	300	
Phe Leu			
305			
<210> 12			
<211> 918			
<212> DNA			
<213> 小家鼠 (Mus musculus)			
<220>			
<223> CD80			
<400> 12			
atggcttgca attgtcagtt gatgcaggat acaccactcc tcaagtttcc atgtccaagg			60
ctcattcttc tctttgtget gctgattcgt ctttcacaag tgtcttcaga tgttgatgaa			120
caactgtcca agtcagttaa agataaggta ttgctgcctt gccgttataa ctctctcat			180
gaagatgagt ctgaagaccg aatctactgg caaaaacatg acaaagtggg gctgtctgtc			240
attgctggga aactaaaagt gtggccccgag tataagaacc ggactttata tgacaacact			300

acctactctc ttatcatcct gggcctggtc ctttcagacc ggggcacata cagctgtgtc 360
gttcaaaaga aggaaagagg aacgtatgaa gttaaact tggctttagt aaagttgtcc 420
atcaaagctg acttctctac cccaacata actgagtctg gaaaccatc tgcagacact 480
aaaaggatta cctgctttgc ttccgggggt ttcccaaagc ctcgcttctc ttggttgaa 540
aatggaagag aattacctgg catcaatacg acaatttccc aggatcctga atctgaattg 600
tacaccatta gtagccaact agatttcaat acgactcgca accacacat taagtgtctc 660
attaaatatg gagatgctca cgtgtcagag gacttcacct gggaaaaacc cccagaagac 720
cctcctgata gcaagaacac acttgtgtc tttggggcag gattcggcgc agtaataaca 780
gtcgtcgtca tcggtgtcat catcaaatgc ttctgtaagc acagaagctg tttcagaaga 840
aatgaggcaa gcagagaaac aaacaacagc cttacctcg ggctgaaga agcattagct 900
gaacagaccg tcttcett 918

<210> 13

<211> 247

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> CD86

<400> 13

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

	165	170	175
Cys Val Met Val Phe Cys Leu Ile Leu Trp Lys Trp Lys Lys Lys Lys			
	180	185	190
Arg Pro Arg Asn Ser Tyr Lys Cys Gly Thr Asn Thr Met Glu Arg Glu			
	195	200	205
Glu Ser Glu Gln Thr Lys Lys Arg Glu Lys Ile His Ile Pro Glu Arg			
	210	215	220
Ser Asp Glu Ala Gln Arg Val Phe Lys Ser Ser Lys Thr Ser Ser Cys			
225	230	235	240
Asp Lys Ser Asp Thr Cys Phe			
	245		

<210> 14

<211> 744

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> CD86

<400> 14

atgggccgca caagtttga ttcggacagt tggaccctga gacttcacaa tcttcagatc	60
aaggacaagg gcttgtatca atgtatcatc catcacaaaa agcccacagg aatgattcgc	120
atccaccaga tgaattctga actgtcagtg cttgctaact tcagtcaacc tgaaatagta	180
ccaatttcta atataacaga aatgtgtac ataaattga cctgctcatc tatacacggt	240
taccagaac ctaagaagat gagtgtttg ctaagaacca agaattcaac tatcgagtat	300
gatggtgtta tgcagaaatc tcaagataat gtcacagaac tgtacgacgt ttccatcagc	360
ttgtctgttt cattccctga tgttacgagc aatatgacca tcttctgtat tctggaaact	420
gacaagacgc ggcttttatac ttcaccttc tctatagagc ttgaggacc tcagcctccc	480
ccagaccaca ttccttggat tacagctgta cttccaacag ttatttatatg tgtgatggtt	540
ttctgtctaa ttctatggaa atggaagaag aagaagcggc ctcgcaactc ttataaatgt	600
ggaaccaaca caatggagag ggaagagagt gaacagacca agaaaagaga aaaaatccat	660
atacctgaaa gatctgatga agcccagcgt gtttttaaaa gttcgaagac atcttcatgc	720
gacaaaagtg atacatgttt ttaa	744

<210> 15

<211> 309

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>

<223> CD86

<400> 15

Met Asp Pro Arg Cys Thr Met Gly Leu Ala Ile Leu Ile Phe Val Thr

1	5	10	15
Val Leu Leu Ile Ser Asp Ala Val Ser Val Glu Thr Gln Ala Tyr Phe			
	20	25	30
Asn Gly Thr Ala Tyr Leu Pro Cys Pro Phe Thr Lys Ala Gln Asn Ile			
	35	40	45
Ser Leu Ser Glu Leu Val Val Phe Trp Gln Asp Gln Gln Lys Leu Val			
	50	55	60
Leu Tyr Glu His Tyr Leu Gly Thr Glu Lys Leu Asp Ser Val Asn Ala			
65	70	75	80
Lys Tyr Leu Gly Arg Thr Ser Phe Asp Arg Asn Asn Trp Thr Leu Arg			
	85	90	95
Leu His Asn Val Gln Ile Lys Asp Met Gly Ser Tyr Asp Cys Phe Ile			
	100	105	110
Gln Lys Lys Pro Pro Thr Gly Ser Ile Ile Leu Gln Gln Thr Leu Thr			
	115	120	125
Glu Leu Ser Val Ile Ala Asn Phe Ser Glu Pro Glu Ile Lys Leu Ala			
	130	135	140
Gln Asn Val Thr Gly Asn Ser Gly Ile Asn Leu Thr Cys Thr Ser Lys			
145	150	155	160
Gln Gly His Pro Lys Pro Lys Lys Met Tyr Phe Leu Ile Thr Asn Ser			
	165	170	175
Thr Asn Glu Tyr Gly Asp Asn Met Gln Ile Ser Gln Asp Asn Val Thr			
	180	185	190
Glu Leu Phe Ser Ile Ser Asn Ser Leu Ser Leu Ser Phe Pro Asp Gly			
	195	200	205
Val Trp His Met Thr Val Val Cys Val Leu Glu Thr Glu Ser Met Lys			
	210	215	220
Ile Ser Ser Lys Pro Leu Asn Phe Thr Gln Glu Phe Pro Ser Pro Gln			
225	230	235	240
Thr Tyr Trp Lys Glu Ile Thr Ala Ser Val Thr Val Ala Leu Leu Leu			
	245	250	255
Val Met Leu Leu Ile Ile Val Cys His Lys Lys Pro Asn Gln Pro Ser			
	260	265	270
Arg Pro Ser Asn Thr Ala Ser Lys Leu Glu Arg Asp Ser Asn Ala Asp			
	275	280	285
Arg Glu Thr Ile Asn Leu Lys Glu Leu Glu Pro Gln Ile Ala Ser Ala			
	290	295	300
Lys Pro Asn Ala Glu			
305			

<210> 16	
<211> 930	
<212> DNA	
<213> 小家鼠 (<i>Mus musculus</i>)	
<220>	
<223> CD86	
<400> 16	
atggacccca gatgcacccat gggcttggca atcettatct ttgtgacagt cttgctgatac	60
tcagatgctg tttccgtgga gacgcaagct tatttcaatg ggactgcata tctgccgtgc	120
ccatttacaaggctcaaaa cataagcctg agtgagctgg tagtattttg gcaggaccag	180
caaaaagttgg ttctgtacga gcaactattg ggcacagaga aacttgatag tgtgaatgcc	240
aagtacctgg gccgcaagc ctttgacagg aacaactgga ctctacgact tcacaatggt	300
cagatcaagg acatgggctc gtatgattgt tttatacaaa aaaagccacc cacaggatca	360
attatcctcc aacagacatt aacagaactg tcagtgatcg ccaacttcag tgaacctgaa	420
ataaaaactgg ctcagaatgt aacaggaaat tctggcataa atttgacctg cacgtctaag	480
caaggtcacc cgaaacctaa gaagatgtat tttctgataa ctaattcaac taatgagtat	540
ggatgataaca tgcagatata acaagataat gtcacagaac tgttcagtat ctccaacagc	600
ctctctcttt cattcccgga tgggtgtgtg catatgaccg ttgtgtgtgt tctggaaacg	660
gagtcaatga agatttcctc caaacctctc aatttcaact aagagtttcc atctctctca	720
acgtattgga aggagattac agcttcagtt actgtggccc tctccttgt gatgctgctc	780
atcattgtat gtcacaagaa gccgaatcag cctagcagge ccagcaacac agcctctaag	840
ttagagcggg atagtaacgc tgacagagag actatcaacc tgaaggaact tgaaccccaa	900
attgcttcag caaaaccaa tgcagagtga	930
<210> 17	
<211> 146	
<212> PRT	
<213> 智人 (<i>Homo sapiens</i>)	
<220>	
<223> CD83	
<400> 17	
Met Glu Thr Pro Gln Glu Asp His Leu Arg Gly Gln His Tyr His Gln	
1 5 10 15	
Lys Gly Gln Asn Gly Ser Phe Asp Ala Pro Asn Glu Arg Pro Tyr Ser	
20 25 30	
Leu Lys Ile Arg Asn Thr Thr Ser Cys Asn Ser Gly Thr Tyr Arg Cys	
35 40 45	
Thr Leu Gln Asp Pro Asp Gly Gln Arg Asn Leu Ser Gly Lys Val Ile	
50 55 60	
Leu Arg Val Thr Gly Cys Pro Ala Gln Arg Lys Glu Glu Thr Phe Lys	

Val Ser Trp Ala Lys Val Ser Glu Ser Gly Thr Glu Ser Val Glu Leu
 50 55 60
 Pro Glu Ser Lys Gln Asn Ser Ser Phe Glu Ala Pro Arg Arg Arg Ala
 65 70 75 80
 Tyr Ser Leu Thr Ile Gln Asn Thr Thr Ile Cys Ser Ser Gly Thr Tyr
 85 90 95
 Arg Cys Ala Leu Gln Glu Leu Gly Gly Gln Arg Asn Leu Ser Gly Thr
 100 105 110
 Val Val Leu Lys Val Thr Gly Cys Pro Lys Glu Ala Thr Glu Ser Thr
 115 120 125
 Phe Arg Lys Tyr Arg Ala Glu Ala Val Leu Leu Phe Ser Leu Val Val
 130 135 140
 Phe Tyr Leu Thr Leu Ile Ile Phe Thr Cys Lys Phe Ala Arg Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Ile Phe Pro Asp Ile Ser Lys Pro Gly Thr Glu Gln Ala Phe Leu
 165 170 175
 Pro Val Thr Ser Pro Ser Lys His Leu Gly Pro Val Thr Leu Pro Lys
 180 185 190
 Thr Glu Thr Val
 195

<210> 20

<211> 591

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>

<223> CD83

<400> 20

atgtcgcaag gcctccagct cctgtttcta ggctgcgcct gcagcctggc acccgcgatg 60
 gcgatgcggg aggtgacggt ggcttgctcc gagaccgccg acttgccttg cacagcgccc 120
 tgggaccgc agctctccta tgcagtgtcc tgggccaagg tctccgagag tggcactgag 180
 agtgtggagc tcccggagag caagcaaac agctccttcg aggccccag gagaagggcc 240
 tattccctga cgatecaaaa cactaccate tgcagctcgg gcacctacag gtgtgccttg 300
 caggagctcg gagggcagcg caacttgagc ggcaccgtgg ttctgaaggt gacaggatgc 360
 cccaaggaag ctacagagtc aactttcagg aagtacaggg cagaagctgt gttgctcttc 420
 tctctggttg ttttctacct gacaactc attttcacct gcaaatttgc acgactacaa 480
 agcattttcc cagatatttc taaacctggt acggaacaag cttttcttcc agtcacctcc 540
 ccaagcaaac atttggggcc agtgaccctt cctaagacag aaacggtatg a 591

<210> 21

<211> 208

<212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <220>
 <223> CD70
 <400> 21
 Met Pro Glu Glu Gly Ser Gly Cys Ser Val Arg Arg Arg Pro Tyr Gly
 1 5 10 15
 Cys Val Leu Arg Ala Ala Leu Val Pro Leu Val Ala Gly Leu Val Ile
 20 25 30
 Cys Leu Val Val Cys Ile Gln Arg Phe Ala Gln Ala Gln Gln Gln Leu
 35 40 45
 Pro Leu Glu Ser Leu Gly Trp Asp Val Ala Glu Leu Gln Leu Asn His
 50 55 60
 Thr Gly Pro Gln Gln Asp Pro Arg Leu Tyr Trp Gln Gly Gly Pro Ala
 65 70 75 80
 Leu Gly Arg Ser Phe Leu His Gly Pro Glu Leu Asp Lys Gly Gln Leu
 85 90 95
 Arg Ile His Arg Asp Gly Ile Tyr Met Val His Ile Gln Val Thr Leu
 100 105 110
 Ala Ile Cys Ser Ser Thr Thr Ala Ser Arg His His Pro Thr Thr Leu
 115 120 125
 Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ser Arg Ser Ile Ser Leu Leu Arg
 130 135 140
 Leu Ser Phe His Gln Gly Leu Phe Gly Phe Trp Asn Trp Gly Leu Lys
 145 150 155 160
 Val Lys Cys Phe Leu Arg His Leu Ile Trp Thr Ala His Cys Phe Ile
 165 170 175
 Pro Leu Thr Gln Leu Val Phe Met Gln Ala Leu Gln Ser Trp Arg Asn
 180 185 190
 His His Cys Ser His Phe Thr Asp Glu Glu Asn Arg Gly Val Asn Arg
 195 200 205

<210> 22

<211> 627

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> CD70

<400> 22

atgccggagg agggttcggg ctgctcgggtg cggcgcaggc cctatgggtg cgtcctgcgg

60

gctgctttgg tccattggt cgcgggcttg gtgatctgcc tcgtggtgtg catccagcgc 120
 ttcgcacagg ctgagcagca gctgccgctc gagtcaactg ggtgggacgt agctgagctg 180
 cagctgaatc acacaggacc tcagcaggac cccaggctat actggcaggg gggcccagca 240
 ctgggcccgt cttcctgca tggaccagag ctggacaagg ggcagctacg tatccatcgt 300
 gatggcatct acatggtaca catccagggtg acgctggcca tctgctcctc cagcagggcc 360
 tccaggcacc accccaccac cctggccgtg ggaatctgct ctcccgcctc ccgtagcatc 420
 agcctgctgc gtctcagctt ccaccaaggg ctttttggat tttggaactg gggactcaaa 480
 gtcaagtgct tcttacggca tttaatatgg actgcacact gttttatccc attaactcag 540
 ctcgtgttca tgcaagcct acaaagctgg aggaatcadc attgttccca tttcacagat 600
 gaggaaaaca gaggcgtaaa ccgttga 627

<210> 23

<211> 195

<212> PRT

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> CD70

<400> 23

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

Leu	Leu	Pro	Ser	Arg	Asn	Ala	Asp	Glu	Thr	Phe	Phe	Gly	Val	Gln	Trp	
			180					185					190			
Ile	Cys	Pro														
		195														
<210>	24															
<211>	588															
<212>	DNA															
<213>	小家鼠 (Mus musculus)															
<220>																
<223>	CD70															
<400>	24															
atgccggagg	aaggtcgccc	ttgcccctgg	gttcgctgga	gcgggaccgc	gttccagcgc											60
caatggccat	ggctgctgct	ggtggtgttt	attactgtgt	tttgctgttg	gtttcattgt											120
agcggactac	tcagtaagca	gcaacagagg	ctgctggagc	accctgagcc	gcacacagct											180
gagttacagc	tgaatctcac	agttcctcgg	aaggacceca	cactgcgctg	gggagcaggc											240
ccagccttgg	gaaggtcctt	cacacacgga	ccagagctgg	aggaggcca	tctgcgtatc											300
catcaagatg	gcctctacag	gctgcataatc	caggtgacac	tggccaactg	ctcttcccca											360
ggcagcacc	tgcagcacag	ggccaccctg	gctgtgggca	tctgctcccc	cgctgcgcac											420
ggcatcagct	tgctgcgtgg	gcgctttgga	caggactgta	cagtggcatt	acagcgcctg											480
acatacctgg	tccacggaga	tgtcctctgt	accaacctca	ccctgcctct	gctgcccgtcc											540
cgcaacgctg	atgagacctt	ctttggagtt	cagtggatat	gccttga												588
<210>	25															
<211>	261															
<212>	PRT															
<213>	智人 (Homo sapiens)															
<220>																
<223>	IL7/CD127															
<400>	25															
Met	Thr	Ile	Leu	Gly	Thr	Thr	Phe	Gly	Met	Val	Phe	Ser	Leu	Leu	Gln	
1			5					10					15			
Val	Val	Ser	Gly	Glu	Ser	Gly	Tyr	Ala	Gln	Asn	Gly	Asp	Leu	Glu	Asp	
			20					25					30			
Ala	Glu	Leu	Asp	Asp	Tyr	Ser	Phe	Ser	Cys	Tyr	Ser	Gln	Leu	Glu	Val	
			35				40					45				
Asn	Gly	Ser	Gln	His	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Phe	Glu	Asp	Pro	Asp	Val	
			50			55					60					
Asn	Ile	Thr	Asn	Leu	Glu	Phe	Glu	Ile	Cys	Gly	Ala	Leu	Val	Glu	Val	
65			70							75				80		
Lys	Cys	Leu	Asn	Phe	Arg	Lys	Leu	Gln	Glu	Ile	Tyr	Phe	Ile	Glu	Thr	

85	90	95
Lys Lys Phe Leu Leu Ile Gly Lys Ser Asn Ile Cys Val Lys Val Gly		
100	105	110
Glu Lys Ser Leu Thr Cys Lys Lys Ile Asp Leu Thr Thr Ile Val Lys		
115	120	125
Pro Glu Ala Pro Phe Asp Leu Ser Val Val Tyr Arg Glu Gly Ala Asn		
130	135	140
Asp Phe Val Val Thr Phe Asn Thr Ser His Leu Gln Lys Lys Tyr Val		
145	150	155
Lys Val Leu Met His Asp Val Ala Tyr Arg Gln Glu Lys Asp Glu Asn		
165	170	175
Lys Trp Thr His Val Asn Leu Ser Ser Thr Lys Leu Thr Leu Leu Gln		
180	185	190
Arg Lys Leu Gln Pro Ala Ala Met Tyr Glu Ile Lys Val Arg Ser Ile		
195	200	205
Pro Asp His Tyr Phe Lys Gly Phe Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Tyr		
210	215	220
Tyr Phe Arg Thr Pro Glu Ile Asn Asn Ser Ser Gly Leu Ser Leu Ser		
225	230	235
Tyr Gly Pro Val Ser Pro Ile Ile Arg Arg Leu Trp Asn Ile Phe Val		
245	250	255
Arg Asn Gln Glu Lys		
260		

<210> 26

<211> 786

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> IL7/CD127

<400> 26

atgacaattc taggtacaac ttttggcatg gttttttctt tacttcaagt cgtttctgga	60
gaaagtggct atgctcaaaa tggagacttg gaagatgcag aactggatga ctactcattc	120
tcatgctata gccagttgga agtgaatgga tgcgagcact cactgacctg tgcttttgag	180
gaccagatg tcaacatcac caatctggaa tttgaaatat gtggggcct cgtggaggta	240
aagtgctga atttcaggaa actacaagag atatatttca tcgagacaaa gaaattctta	300
ctgattggaa agagcaatat atgtgtgaag gttggagaaa agagtctaac ctgcaaaaaa	360
atagacctaa ccactatagt taaacctgag gctccttttg acctgagtgt cgtctatcgg	420
gaaggagcca atgactttgt ggtgacattt aatacatcac acttgcaaaa gaagtatgta	480
aaagttttta tgcacgatgt agcttaccgc caggaaaagg atgaaaaca atggacgcat	540

```

gtgaatttat ccagcacaaa gctgacactc ctgcagagaa agctccaacc ggcagcaatg      600
tatgagatta aagttcgatc catccctgat cactatttta aaggcttctg gagtgaatgg      660
agtccaagtt attacttcag aactccagag atcaataata gctcaggatt aagcctatcg      720
tatggcccag tctccccgat cataagaaga ctctggaaca tctttgtaag aaaccaagaa      780
aagtga                                          786
<210> 27
<211> 286
<212> PRT
<213> 小家鼠 (Mus musculus)
<220>
<223> IL7/CD127
<400> 27
Met Met Ala Leu Gly Arg Ala Phe Ala Ile Val Phe Cys Leu Ile Gln
1           5           10           15
Ala Val Ser Gly Glu Ser Gly Asn Ala Gln Asp Gly Asp Leu Glu Asp
           20           25           30
Ala Asp Ala Asp Asp His Ser Phe Trp Cys His Ser Gln Leu Glu Val
           35           40           45
Asp Gly Ser Gln His Leu Leu Thr Cys Ala Phe Asn Asp Ser Asp Ile
           50           55           60
Asn Thr Ala Asn Leu Glu Phe Gln Ile Cys Gly Ala Leu Leu Arg Val
65           70           75           80
Lys Cys Leu Thr Leu Asn Lys Leu Gln Asp Ile Tyr Phe Ile Lys Thr
           85           90           95
Ser Glu Phe Leu Leu Ile Gly Ser Ser Asn Ile Cys Val Lys Leu Gly
           100          105          110
Gln Lys Asn Leu Thr Cys Lys Asn Met Ala Ile Asn Thr Ile Val Lys
           115          120          125
Ala Glu Ala Pro Ser Asp Leu Lys Val Val Tyr Arg Lys Glu Ala Asn
           130          135          140
Asp Phe Leu Val Thr Phe Asn Ala Pro His Leu Lys Lys Lys Tyr Leu
145           150          155          160
Lys Lys Val Lys His Asp Val Ala Tyr Arg Pro Ala Arg Gly Glu Ser
           165          170          175
Asn Trp Thr His Val Ser Leu Phe His Thr Arg Thr Thr Ile Pro Gln
           180          185          190
Arg Lys Leu Arg Pro Lys Ala Met Tyr Glu Ile Lys Val Arg Ser Ile
           195          200          205
Pro His Asn Asp Tyr Phe Lys Gly Phe Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser

```

210	215	220
Ser Thr Phe Glu Thr Pro Glu Pro Lys Asn Gln Gly Gly Trp Asp Pro		
225	230	235
Val Leu Pro Ser Val Thr Ile Leu Ser Leu Phe Ser Val Phe Leu Leu		240
	245	250
Val Ile Leu Ala His Val Leu Trp Lys Lys Arg Ile Lys Pro Val Val		255
	260	265
Trp Pro Ser Leu Pro Asp His Lys Lys Thr Leu Glu Gln Leu		270
	275	280
		285

<210> 28

<211> 861

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>

<223> IL7/CD127

<400> 28

```

atgatggctc tgggtagagc tttcgtata gttttctgct taattcaagc tgtttctgga      60
gaaagtggaa atgccagga tggagaccta gaagatgcag acgcggacga tcactccttc      120
tggtgccaca gccagttgga agtggatgga agtcaacatt tattgacttg tgcttttaat      180
gactcagaca tcaacacagc taatctggaa tttcaaatat gtggggctct tttacgagtg      240
aaatgcctaa ctcttaacaa gctgcaagat atatatttta taaagacatc agaattctta      300
ctgattggta gcagcaatat atgtgtgaag cttggacaaa agaatttaac ttgcaaaaat      360
atggctataa acacaatagt taaagccgag gtcacctctg acctgaaagt cgtttatcgc      420
aaagaagcaa atgatttttt ggtgacattt aatgcacctc acttgaaaaa gaaatattta      480
aaaaaagtaa agcatgatgt ggcctaccgc ccagcaaggg gtgaaagcaa ctggacgcat      540
gtatctttat tccacacaag aacaacaatc ccacagagaa aactacgacc aaaagcaatg      600
tatgaaatca aagtccgac cattccccat aacgattact tcaaaggctt ctggagcgag      660
tggagtccaa gttctacctt cgaactcca gaaccaaga atcaaggagg atgggatcct      720
gtcttgccaa gtgtcaccat tctgagtttg ttctctgtgt ttttgttggt catcttagcc      780
catgtgctat ggaaaaaaag gattaaacct gtcgtatggc ctagtctccc cgatcataag      840
aaaactctgg aacaactata g                                             861
    
```

<210> 29

<211> 164

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> CD30L

<400> 29

Met Asp Pro Gly Leu Gln Gln Ala Leu Asn Gly Met Ala Pro Pro Gly

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

<210> 30

<211> 495

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> CD30L

<400> 30

atggaccag ggctgcagca agcactcaac ggaatggccc ctctggaga cacagccatg	60
catgtgccgg cgggctccgt ggccagccac ctggggacca cgagccgcag ctatttctat	120
ttgaccacag ccaactctggt tctgtgctt gtcttcacgg tggccactat tatggtgttg	180
gtcgttcaga ggacggactc cattcccaac tcacctgaca acgtcccct caaaggagga	240
aattgctcag aagacctctt atgtatctg aaaagggtc cattcaagaa gtcattggcc	300
tacctcaag tggcaaagca tctaaacaaa accaagttgt cttggaaca agatggcatt	360
ctccatggag tcagatatca ggatgggaat ctggtgatec aattccctga ttactgtggc	420
atgatcctcc accattcaca ctctacctg gactctggga aggacactg ctgccttgaa	480
actctacaac cctga	495

<210> 31

<211> 220

<212> PRT

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> CD30L

<400> 31

```

Met Glu Pro Gly Leu Gln Gln Ala Gly Ser Cys Gly Ala Pro Ser Pro
1           5           10           15
Asp Pro Ala Met Gln Val Gln Pro Gly Ser Val Ala Ser Pro Trp Arg
           20           25           30
Ser Thr Arg Pro Trp Arg Ser Thr Ser Arg Ser Tyr Phe Tyr Leu Ser
           35           40           45
Thr Thr Ala Leu Val Cys Leu Val Val Ala Val Ala Ile Ile Leu Val
           50           55           60
Leu Val Val Gln Lys Lys Asp Ser Thr Pro Asn Thr Thr Glu Lys Ala
65           70           75           80
Pro Leu Lys Gly Gly Asn Cys Ser Glu Asp Leu Phe Cys Thr Leu Lys
           85           90           95
Ser Thr Pro Ser Lys Lys Ser Trp Ala Tyr Leu Gln Val Ser Lys His
           100          105          110
Leu Asn Asn Thr Lys Leu Ser Trp Asn Glu Asp Gly Thr Ile His Gly
           115          120          125
Leu Ile Tyr Gln Asp Gly Asn Leu Ile Val Gln Phe Pro Gly Leu Tyr
           130          135          140
Phe Ile Val Cys Gln Leu Gln Phe Leu Val Gln Cys Ser Asn His Ser
145           150          155          160
Val Asp Leu Thr Leu Gln Leu Leu Ile Asn Ser Lys Ile Lys Lys Gln
           165          170          175
Thr Leu Val Thr Val Cys Glu Ser Gly Val Gln Ser Lys Asn Ile Tyr
           180          185          190
Gln Asn Leu Ser Gln Phe Leu Leu His Tyr Leu Gln Val Asn Ser Thr
           195          200          205
Ile Ser Val Arg Val Asp Asn Phe Gln Tyr Val Asp
           210          215          220

```

<210> 32

<211> 720

<212> DNA

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> CD30L

<400> 32

atggagccag ggctgcaaca agcaggcagc tgtggggctc cttcccctga cccagccatg 60
 caggtgcagc ccggctcggg agccagcccc tggagaagca cgaggccctg gagaagcaca 120
 agtcgcagct acttctacct cagcaccacc gcaactggtg gccttggtgt ggcagtggcg 180
 atcattctgg tactggtagt ccagaaaaag gactccactc caaatacaac tgagaaggcc 240
 ccccttaaag gaggaaattg ctcaaggat ctcttctgta ccctgaaaag tactccatcc 300
 aagaagtcat gggcctacct ccaagtgtca aagcatctca acaatacaaa actgtcatgg 360
 aacgaagatg gcaccatcca cggactcata taccaggacg ggaacctgat agtccaattc 420
 cctggcttgt acttcatcgt ttgccaactg cagttcctcg tgcagtgtc aaatcattct 480
 gtggacctga cattgcagct cctcatcaat tccaagatca aaaagcagac gttggtaaca 540
 gtgtgtgagt ctggagtca gagtaagaac atctaccaga atctctctca gtttttgctg 600
 cattaactac aggtcaactc taccatatca gtcagggtgg ataatttcca gtatgtggat 660
 acaaacactt tccctcttga taatgtgeta tccgtcttct tatatagtag ctcagactga 720

<210> 33

<211> 231

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> 轻

<400> 33

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

Leu Cys Gln Asn Cys Pro Pro Gly Thr Phe Ser Pro Asn Gly Thr Leu
 165 170 175
 Glu Glu Cys Gln His Gln Thr Lys Cys Ser Trp Leu Val Thr Lys Ala
 180 185 190
 Gly Ala Gly Thr Ser Ser Ser His Trp Val Trp Trp Phe Leu Ser Gly
 195 200 205
 Ser Leu Val Ile Val Ile Val Cys Ser Thr Val Gly Leu Ile Ile Cys
 210 215 220
 Val Lys Arg Arg Lys Pro Arg
 225 230

<210> 34

<211> 694

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> LIGHT

<400> 34

atggagcctc ctggagactg ggggcctcct ccctggagat ccacccccaa aaccgacgtc 60
 ttgaggctgg tgctgtatct caccttctcg ggagccccct gctacgcccc agctctgccg 120
 tcttgcaagg aggacgagta cccagtgggc tccgagtget gcccgaagtg cagtccaggt 180
 tatcgtgtga aggaggcctg cggggagctg acgggcacag tgtgtgaacc ctgccctcca 240
 ggcacctaca ttgccacact caatggccta agcaagtgtc tgcagtgcca aatgtgtgac 300
 ccagccatgg gcctgcgcgc gagccggaac tgctccagga cagagaacgc cgtgtgtggc 360
 tgcagcccag gccacttctg catcgtccag gacggggacc actgcgccgc gtgccgcgct 420
 tacgccacct ccagcccggg ccagagggtg cagaaggagag gcaccgagag tcaggacacc 480
 ctgtgtcaga actgcccccc ggggaccttc tctccaatg ggaccctgga ggaatgtcag 540
 caccagacca agtgcagctg gctggtgacg aaggccggag ctgggaccag cagctcccac 600
 tgggtatggt ggtttctctc agggagcctc gtcatcgtca ttgtttgctc cacagttggc 660
 ctaatcatat gtgtgaaaag aagaaagcca aggg 694

<210> 35

<211> 239

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>

<223> LIGHT

<400> 35

Met Glu Ser Val Val Gln Pro Ser Val Phe Val Val Asp Gly Gln Thr
 1 5 10 15
 Asp Ile Pro Phe Arg Arg Leu Glu Gln Asn His Arg Arg Arg Arg Cys

gccagcttga taggtattgg tggacctctg ttatgggaga cacgacttgg cctggccttc 360
 ttgaggggct tgacgtatca tgatggggcc ctggtgacca tggagcccgg ttactactat 420
 gtgtactcca aagtgcagct gagcggcgtg ggctgcccc aggggctggc caatggcctc 480
 cccatcacc atggactata caagcgaca tcccgtacc cgaaggagtt agaactgctg 540
 gtcagtcggc ggtcaccctg tggccgggccc aacagctccc gagtctggtg ggacagcagc 600
 ttcttgggcg gcgtgtgaca tctggaggct ggggaagagg tgggtgtccg cgtgcctgga 660
 aaccgcctgg tcagaccacg tgacggcacc aggtcctatt tcggagcttt catggtctga 720

<210> 37

<211> 289

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> BTLA

<400> 37

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

195	200	205
Glu Ala Ser Thr Arg Gln Asn Ser Gln Val Leu Leu Ser Glu Thr Gly		
210	215	220
Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Asp Leu Cys Phe Arg Met Gln Glu Gly Ser		
225	230	235
Glu Val Tyr Ser Asn Pro Cys Leu Glu Glu Asn Lys Pro Gly Ile Val		
	245	250
Tyr Ala Ser Leu Asn His Ser Val Ile Gly Pro Asn Ser Arg Leu Ala		
	260	265
Arg Asn Val Lys Glu Ala Pro Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Cys Val Arg		
275	280	285

Ser

<210> 38

<211> 870

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> BTLA

<400> 38

```

atgaagacat tgcctgcat gcttgaact gggaaattat tttgggtctt cttcttaatc      60
ccatatctgg acatctggaa catccatggg aaagaatcat gtgatgtaca gctttatata      120
aagagacaat ctgaacactc catcttagca ggagatcctt ttgaactaga atgccctgtg      180
aaatactgtg ctaacaggcc tcatgtgact tgggtgcaagc tcaatggaac aacatgtgta      240
aaacttgaag atagacaaac aagttggaag gaagagaaga acatttcatt tttcattcta      300
cattttgaac cagtgttcc taatgacaat gggtcatacc gctgttctgc aaatthtcag      360
tctaacttca ttgaaagcca ctcaacaact ctttatgtga cagatgtaaa aagtgcctca      420
gaacgaccct ccaaggacga aatggcaagc agaccctggc tcctgtatcg tttacttctt      480
ttggggggat tgcctctact catcactacc tgtttctgcc tgttctgctg cctgagaagg      540
caccaaggaa agcaaaatga actctctgac acagcaggaa gggaaattaa cctggttgat      600
gctcacctta agagtgagca aacagaagca agcaccaggc aaaattccca agtactgcta      660
tcagaaactg gaatthtatga taatgaccct gacctttggt tcaggatgca ggaagggtct      720
gaagtttatt ctaatccatg cctggaagaa aacaaaccag gcattgttta tgcttcctg      780
aaccattctg tcattggacc gaactcaaga ctggcaagaa atgtaaaaga agcaccaaca      840
gaatatgcat ccatatgtgt gaggagttaa                                     870
    
```

<210> 39

<211> 305

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>

<223> BTLA

<400> 39

Met Lys Thr Val Pro Ala Met Leu Gly Thr Pro Arg Leu Phe Arg Glu
 1 5 10 15
 Phe Phe Ile Leu His Leu Gly Leu Trp Ser Ile Leu Cys Glu Lys Ala
 20 25 30
 Thr Lys Arg Asn Asp Glu Glu Cys Pro Val Gln Leu Thr Ile Thr Arg
 35 40 45
 Asn Ser Lys Gln Ser Ala Arg Thr Gly Glu Leu Phe Lys Ile Gln Cys
 50 55 60
 Pro Val Lys Tyr Cys Val His Arg Pro Asn Val Thr Trp Cys Lys His
 65 70 75 80
 Asn Gly Thr Ile Cys Val Pro Leu Glu Val Ser Pro Gln Leu Tyr Thr
 85 90 95
 Ser Trp Glu Glu Asn Gln Ser Val Pro Val Phe Val Leu His Phe Lys
 100 105 110
 Pro Ile His Leu Ser Asp Asn Gly Ser Tyr Ser Cys Ser Thr Asn Phe
 115 120 125
 Asn Ser Gln Val Ile Asn Ser His Ser Val Thr Ile His Val Thr Glu
 130 135 140
 Arg Thr Gln Asn Ser Ser Glu His Pro Leu Ile Ile Ser Asp Ile Pro
 145 150 155 160
 Asp Ala Thr Asn Ala Ser Gly Pro Ser Thr Met Glu Glu Arg Pro Gly
 165 170 175
 Arg Thr Trp Leu Leu Tyr Thr Leu Leu Pro Leu Gly Ala Leu Leu Leu
 180 185 190
 Leu Leu Ala Cys Val Cys Leu Leu Cys Phe Leu Lys Arg Ile Gln Gly
 195 200 205
 Lys Glu Lys Lys Pro Ser Asp Leu Ala Gly Arg Asp Thr Asn Leu Val
 210 215 220
 Asp Ile Pro Ala Ser Ser Arg Thr Asn His Gln Ala Leu Pro Ser Gly
 225 230 235 240
 Thr Gly Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Trp Ser Ser Met Gln Asp Glu Ser
 245 250 255
 Glu Leu Thr Ile Ser Leu Gln Ser Glu Arg Asn Asn Gln Gly Ile Val
 260 265 270
 Tyr Ala Ser Leu Asn His Cys Val Ile Gly Arg Asn Pro Arg Gln Glu
 275 280 285
 Asn Asn Met Gln Glu Ala Pro Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Cys Val Arg

290	295	300	
Ser			
305			
<210> 40			
<211> 918			
<212> DNA			
<213> 小家鼠 (Mus musculus)			
<220>			
<223> BTLA			
<400> 40			
atgaagacag	tgccatgcat	gcttgggact	ctcggttat ttaggaatt cttcatcctc 60
catctgggcc	tctggagcat	cctttgtgag	aaagctacta agaggaatga tgaagagtgt 120
ccagtgaac	ttactattac	gaggaattcc	aaacagtctg ccaggacagg agagttattt 180
aaaattcaat	gtcctgtgaa	atactgtggt	catagaccta atgtgacttg gtgtaagcac 240
aatggaacaa	tctgtgtacc	ccttgagggt	agcctcagc tatacactag ttggaagaa 300
aatcaatcag	ttccggtttt	tgttctccac	tttaaaccaa tacatctcag tgataatggg 360
tcgtatagct	gttctacaaa	cttcaattct	caagttatta atagccattc agtaaccatc 420
catgtgacag	aaaggactca	aaactcttca	gaacacccac taataatata tgacatccca 480
gatgccacca	atgcctcagg	accatccacc	atggaagaga gccaggcag gacttggctg 540
ctttacacct	tgcttccttt	gggggcattg	cttctgctcc ttgcctgtgt ctgcctgctc 600
tgctttctga	aaaggatcca	agggaaagaa	aagaagcctt ctgacttggc aggaagggac 660
actaacctgg	ttgatattcc	agccagttcc	aggacaaatc accaagcact gccatcagga 720
actggaatth	atgataatga	tcctgtgtct	agcatgcagg atgaatctga attgacaatt 780
agcttgcaat	cagagagaaa	caaccagggc	attgtttatg cttctttgaa ccattgtggt 840
attggaagga	atccaagaca	ggaaaacaac	atgcaggagg cacccacaga atatgcatcc 900
atthgtgtga	gaagttaa		918
<210> 41			
<211> 309			
<212> PRT			
<213> 智人 (Homo sapiens)			
<220>			
<223> ICOS-L			
<400> 41			
Met Arg Leu Gly Ser Pro Gly Leu Leu Phe Leu Leu Phe Ser Ser Leu			
1	5	10	15
Arg Ala Asp Thr Gln Glu Lys Glu Val Arg Ala Met Val Gly Ser Asp			
	20	25	30
Val Glu Leu Ser Cys Ala Cys Pro Glu Gly Ser Arg Phe Asp Leu Asn			
	35	40	45

Asp Val Tyr Val Tyr Trp Gln Thr Ser Glu Ser Lys Thr Val Val Thr
 50 55 60
 Tyr His Ile Pro Gln Asn Ser Ser Leu Glu Asn Val Asp Ser Arg Tyr
 65 70 75 80
 Arg Asn Arg Ala Leu Met Ser Pro Ala Gly Met Leu Arg Gly Asp Phe
 85 90 95
 Ser Leu Arg Leu Phe Asn Val Thr Pro Gln Asp Glu Gln Lys Phe His
 100 105 110
 Cys Leu Val Leu Ser Gln Ser Leu Gly Phe Gln Glu Val Leu Ser Val
 115 120 125
 Glu Val Thr Leu His Val Ala Ala Asn Phe Ser Val Pro Val Val Ser
 130 135 140
 Ala Pro His Ser Pro Ser Gln Asp Glu Leu Thr Phe Thr Cys Thr Ser
 145 150 155 160
 Ile Asn Gly Tyr Pro Arg Pro Asn Val Tyr Trp Ile Asn Lys Thr Asp
 165 170 175
 Asn Ser Leu Leu Asp Gln Ala Leu Gln Asn Asp Thr Val Phe Leu Asn
 180 185 190
 Met Arg Gly Leu Tyr Asp Val Val Ser Val Leu Arg Ile Ala Arg Thr
 195 200 205
 Pro Ser Val Asn Ile Gly Cys Cys Ile Glu Asn Val Leu Leu Gln Gln
 210 215 220
 Asn Leu Thr Val Gly Ser Gln Thr Gly Asn Asp Ile Gly Glu Arg Asp
 225 230 235 240
 Lys Ile Thr Glu Asn Pro Val Ser Thr Gly Glu Lys Asn Ala Ala Thr
 245 250 255
 Trp Ser Ile Leu Ala Val Leu Cys Leu Leu Val Val Val Ala Val Ala
 260 265 270
 Ile Gly Trp Val Cys Arg Asp Arg Cys Leu Gln His Ser Tyr Ala Gly
 275 280 285
 Ala Trp Ala Val Ser Pro Glu Thr Glu Leu Thr Glu Ser Trp Asn Leu
 290 295 300
 Leu Leu Leu Leu Ser
 305
 <210> 42
 <211> 930
 <212> DNA
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <220>

<223> ICOS-L
 <400> 42
 atgcggctgg gcagtcctgg actgctcttc ctgctcttca gcagccttcg agctgatact 60
 caggagaagg aagtcagagc gatggtaggc agcgacgtgg agctcagctg cgcttgcctt 120
 gaaggaagcc gttttgattt aatgatggtt tacgtatatt ggcaaaccag tgagtcgaaa 180
 accgtgggtga cctaccacat cccacagaac agctccttgg aaaacgtgga cagccgctac 240
 cggaaccgag ccctgatgtc accggccggc atgctgcggg gcgacttctc cctgcgcttg 300
 ttcaacgtca cccccagga cgagcagaag tttcactgcc tgggtgtgag ccaatccctg 360
 ggattccagg aggttttgag cgttgagggtt aactgcatg tggcagcaaa cttcagcgtg 420
 cccgtcgtca gcgcccccca cagccctec caggatgagc tcaccttac gtgtacatcc 480
 ataaacggct accccaggcc caacgtgtac tggatcaata agacggacaa cagcctgctg 540
 gaccaggctc tgcagaatga caccgtcttc ttgaacatgc ggggcttgta tgacgtggtc 600
 agcgtgctga ggatcgcacg gacccccagc gtgaacattg gctgctgcat agagaacgtg 660
 cttctgcagc agaacctgac tgtcggcagc cagacaggaa atgacatcgg agagagagac 720
 aagatcacag agaatccagt cagtaccggc gagaaaaacg cggccacgtg gagcatcctg 780
 gctgtcctgt gcctgcttgt ggtcgtggcg gtggccatag gctgggtgtg cagggaccga 840
 tgccccaac acagctatgc aggtgcctgg gctgtgagtc cggagacaga gctcactgaa 900
 tcttgaacc tgctccttct gctctcgtga 930

<210> 43

<211> 343

<212> PRT

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> ICOS-L

<400> 43

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

Lys Gln Gly Asn Phe Ser Leu Tyr Leu Lys Asn Val Thr Pro Gln Asp
 115 120 125
 Thr Gln Glu Phe Thr Cys Arg Val Phe Met Asn Thr Ala Thr Glu Leu
 130 135 140
 Val Lys Ile Leu Glu Glu Val Val Arg Leu Arg Val Ala Ala Asn Phe
 145 150 155 160
 Ser Thr Pro Val Ile Ser Thr Ser Asp Ser Ser Asn Pro Gly Gln Glu
 165 170 175
 Arg Thr Tyr Thr Cys Met Ser Lys Asn Gly Tyr Pro Glu Pro Asn Leu
 180 185 190
 Tyr Trp Ile Asn Thr Thr Asp Asn Ser Leu Ile Asp Thr Ala Leu Gln
 195 200 205
 Asn Asn Thr Val Tyr Leu Asn Lys Leu Gly Leu Tyr Asp Val Ile Ser
 210 215 220
 Thr Leu Arg Leu Pro Trp Thr Ser Arg Gly Asp Val Leu Cys Cys Val
 225 230 235 240
 Glu Asn Val Ala Leu His Gln Asn Ile Thr Ser Ile Ser Gln Ala Glu
 245 250 255
 Ser Phe Thr Gly Asn Asn Thr Lys Asn Pro Gln Glu Thr His Asn Asn
 260 265 270
 Glu Leu Lys Val Leu Val Pro Val Leu Ala Val Leu Ala Ala Ala Ala
 275 280 285
 Phe Val Ser Phe Ile Ile Tyr Arg Arg Thr Arg Pro His Arg Ser Tyr
 290 295 300
 Thr Gly Pro Lys Thr Val Gln Leu Glu Leu Thr Asp Thr Trp Ala Pro
 305 310 315 320
 Val Pro Tyr Gln Asp Tyr Leu Ile Pro Arg Tyr Leu Met Ser Pro Cys
 325 330 335
 Leu Lys Thr Arg Gly Leu Pro
 340

<210> 44

<211> 1033

<212> DNA

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> ICOS-L

<400> 44

gtgtccctgt tttgtgtcct tgggaaccag gcagcctggt tggagaagc tccatgtttc 60
 tagcgggttc ttttctggtc ttggtctggt cttgctgctg ttgagcagcc tctgtgctgc 120

ctctgcagag actgaagtcg gtgcaatggt gggcagcaat gtggtgctca gctgcattga 180
 cccccacaga cgccatttca acttgagtgg tctgtatgtc tattggcaaa tcgaaaaccc 240
 agaagtttcg gtgacttact acctgcctta caagtctcca gggatcaatg tggacagttc 300
 ctacaagaac aggggccatc tgtccctgga ctccatgaag cagggtaact tctctctgta 360
 cctgaagaat gtcacccctc aggataccca ggagttcaca tgccgggtat ttatgaatac 420
 agccacagag ttagtcaaga tcttggaga ggtggtcagg ctgctgtggt cagcaaactt 480
 cagtacacct gtcatcagca cctctgatag ctccaacccg ggccaggaac gtacctacac 540
 ctgcatgtcc aagaatggct acccagagcc caacctgtat tggatcaaca caacggacaa 600
 tagcctaata gacacggctc tgcagaataa cactgtctac ttgaacaagt tgggcctgta 660
 tgatgtaatc agcacattaa ggtcccttg gacatctcgt ggggatgttc tgtgctgcgt 720
 agagaatgtg gctctccacc agaacatcac tagcattagc caggcagaaa gtttactgg 780
 aaataacaca aagaacccac aggaaacca caataatgag ttaaaagtcc ttgtccccgt 840
 ccttgctgta ctggcggcag cggcattcgt ttcttctc atatacagac gcacgcgtcc 900
 ccaccgaagc tatacaggac ccaagactgt acagcttgaa cttacagaca cttgggctcc 960
 cgtcccctac caggactatt tgattccaag atatttgatg tctccatgcc tcaaaacag 1020
 tggtttacca taa 1033

<210> 45

<211> 335

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> CD150

<400> 45

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

Gln Arg Phe Cys Leu Gln Leu Arg Leu Tyr Glu Gln Val Ser Thr Pro			
130	140		
Glu Ile Lys Val Leu Asn Lys Thr Gln Glu Asn Gly Thr Cys Thr Leu			
145	150	155	160
Ile Leu Gly Cys Thr Val Glu Lys Gly Asp His Val Ala Tyr Ser Trp			
165	170	175	
Ser Glu Lys Ala Gly Thr His Pro Leu Asn Pro Ala Asn Ser Ser His			
180	185	190	
Leu Leu Ser Leu Thr Leu Gly Pro Gln His Ala Asp Asn Ile Tyr Ile			
195	200	205	
Cys Thr Val Ser Asn Pro Ile Ser Asn Asn Ser Gln Thr Phe Ser Pro			
210	215	220	
Trp Pro Gly Cys Arg Thr Asp Pro Ser Glu Thr Lys Pro Trp Ala Val			
225	230	235	240
Tyr Ala Gly Leu Leu Gly Gly Val Ile Met Ile Leu Ile Met Val Val			
245	250	255	
Ile Leu Gln Leu Arg Arg Arg Gly Lys Thr Asn His Tyr Gln Thr Thr			
260	265	270	
Val Glu Lys Lys Ser Leu Thr Ile Tyr Ala Gln Val Gln Lys Pro Gly			
275	280	285	
Pro Leu Gln Lys Lys Leu Asp Ser Phe Pro Ala Gln Asp Pro Cys Thr			
290	295	300	
Thr Ile Tyr Val Ala Ala Thr Glu Pro Val Pro Glu Ser Val Gln Glu			
305	310	315	320
Thr Asn Ser Ile Thr Val Tyr Ala Ser Val Thr Leu Pro Glu Ser			
325	330	335	

<210> 46

<211> 1008

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> CD150

<400> 46

atggatccca aggggtcct ctccttgacc ttctgtctgt ttctctcct ggcttttggg	60
gcaagctacg gaacaggtgg gcgcatgatg aactgcecaa agattctccg gcagttggga	120
agcaaagtgc tgctgccct gacatatgaa aggataaata agagcatgaa caaagcatc	180
cacattgtcg tcacaatggc aaaatcactg gagaacagtg tcgagaaca aatagtgtct	240
cttgatccat ccgaagcagg ccctccacgt tatctaggag atcgctacaa gttttatctg	300
gagaatctca ccctggggat acgggaaagc aggaaggagg atgagggatg gtaccttatg	360

accctggaga aaaatgtttc agttcagcgc ttttgccctgc agttgaggct ttatgagcag 420
 gtctccactc cagaaattaa agttttaaac aagaccagg agaacgggac ctgcaccttg 480
 atactgggct gcacagtgga gaagggggac catgtggctt acagctggag tgaaaaggcg 540
 ggcacccacc cactgaacct agccaacagc tcccacctcc tgtccctcac cctcgcccc 600
 cagcatgctg acaatatcta catctgcacc gtgagcaacc ctatcagcaa caattcccag 660
 accttcagcc cgtggcccgg atgcaggaca gaccctcag aaacaaaacc atgggcagtg 720
 tatgtggggc tgtaggggg tgatcatatg attctcatca tggtaggtaat actacagttg 780
 agaagaagag gtaaaacgaa ccattaccag acaacagtgg aaaaaaaaaag ccttacgatc 840
 tatgcccaag tccagaaacc aggtcctctt cagaagaaac ttgactcctt cccagctcag 900
 gacccttgca ccaccatata tgttctgccc acagagcctg tcccagagtc tgtccaggaa 960
 acaaatcca tcacagtcta tgctagtgtg acattccag agagctga 1008

<210> 47
 <211> 343
 <212> PRT
 <213> 小家鼠 (*Mus musculus*)
 <220>
 <223> CD150
 <400> 47

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

	165		170		175
Tyr Ser Trp	Ser Asp Glu Ala Gly	Thr His Leu Leu Ser	Arg Ala Asn		
	180		185		190
Arg Ser His	Leu Leu His Ile Thr	Leu Ser Asn Gln His	Gln Asp Ser		
	195		200		205
Ile Tyr Asn	Cys Thr Ala Ser Asn	Pro Val Ser Ser	Ile Ser Arg Thr		
	210		215		220
Phe Asn Leu	Ser Ser Gln Ala Cys	Lys Gln Glu Ser	Ser Ser Glu Ser		
225		230		235	240
Ser Pro Trp	Met Gln Tyr Thr	Leu Val Pro Leu	Gly Val Val Ile Ile		
	245		250		255
Phe Ile Leu	Val Phe Thr Ala Ile	Ile Ile Met Met	Lys Arg Gln Gly Lys		
	260		265		270
Ser Asn His	Cys Gln Pro Pro	Val Glu Glu Lys	Ser Leu Thr Ile Tyr		
	275		280		285
Ala Gln Val	Gln Lys Ser Gly Pro	Gln Glu Lys Lys	Leu His Asp Ala		
	290		295		300
Leu Thr Asp	Gln Asp Pro Cys Thr	Thr Thr Ile Tyr	Val Ala Ala Thr Glu		
305		310		315	320
Pro Ala Pro	Glu Ser Val Gln Glu	Pro Asn Pro Thr	Thr Val Tyr Ala		
	325		330		335
Ser Val Thr	Leu Pro Glu Ser				
	340				

<210> 48

<211> 1032

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>

<223> CD150

<400> 48

atggatccca aaggatccct ttctggaga atacttctgt ttctctccct ggcttttgag	60
ttgagctacg gaacaggtgg aggtgtgatg gattgccag tgattctcca gaagctggga	120
caggacacgt ggctgccct gacgaatgaa catcagataa ataagagcgt gaacaaaagt	180
gtccgcaccc tcgtcaccat ggcgacgtcc ccaggaagca aatccaacaa gaaaattgtg	240
tcttttgatc tctctaaagg gagctatcca gatcacctgg aggatggcta ccactttcaa	300
tcaaaaaaac tgagcctgaa gatcctcggg aacaggcggg agagtgaagg atgggtacttg	360
gtgagcgtgg aggagaacgt ttctgttcag caattctgca agcagctgaa gctttatgaa	420
caggtctccc ctccagagat taaagtgcta aacaaaacc aggagaacga gaatgggacc	480
tgcagcttgc tgttggcctg cacagtgaag aaaggggacc atgtgactta cagctggagt	540

gatgaggcag gcacccacct gctgagccga gccaacctcct cccacctcct gcacatcact 600
cttagcaacc agcatcaaga cagcatctac aactgcaccg caagcaaccc tgtcagcagt 660
atctctagga cttcaacct atcatcgcaa gcatgcaagc aggaatcctc ctcagaatcg 720
agtccatgga tgcaatatac tcttgtacca ctgggggtcg ttataatctt catcctggtt 780
ttcacggcaa taataatgat gaaaagacaa ggtaaataca atcactgcca gccaccagtg 840
gaagaaaaaa gccttactat ttatgcccga gtacagaaat cagggcctca agagaagaaa 900
cttcatgatg ccctaacaga tcaggacccc tgcacaacca tttatgtggc tgccacagag 960
cctgccccag agtctgtcca ggaaccaaac cccaccacag tttatgccag tgtgacactg 1020
ccagagagct ga 1032

<210> 49

<211> 215

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> IL-12

<400> 49

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

	180	185	190	
Ile Leu Leu His Ala Phe Arg	Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val			
	195	200	205	
Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser				
	210	215		
<210> 50				
<211> 648				
<212> DNA				
<213> 智人 (Homo sapiens)				
<220>				
<223> IL-12				
<400> 50				
atgtggcccc ctgggtcagc ctcccagcca ccgccctcac ctgccgcggc cacaggtctg				60
catccagcgg ctgcacctgt gtcctgcag tgccggctca gcatgtgtcc agcgcgcagc				120
ctcctccttg tggtaccct ggtcctcctg gaccacctca gtttggccag aaacctcccc				180
gtggccactc cagaccagg aatgttccca tgccttcacc actccccaaa cctgctgagg				240
gccgtcagca acatgtcca gaagaatgag agttgcctaa attccagaga gacctcttc				300
ataactaatg ggagttgcct ggccctcaga aagacctctt ttatgatggc cctgtgcctt				360
agtagtattt atgaagactt gaagatgtac caggtggagt tcaagacat gaatgcaaag				420
cttctgatgg atcctaagag gcagatcttt ctagatcaaa acatgctggc agttattgat				480
gagctgatgc aggccctgaa tttcaacagt gagactgtgc cacaaaaatc ctcccttgaa				540
gaaccggatt ttataaaac taaaatcaag ctctgcatac ttcttcatgc tttcagaatt				600
cgggcagtga ctattgatag agtgatgagc tatctgaatg cttcctaa				648
<210> 51				
<211> 335				
<212> PRT				
<213> 小家鼠 (Mus musculus)				
<220>				
<223> IL-12				
<400> 51				
Met Cys Pro Gln Lys Leu Thr Ile Ser Trp Phe Ala Ile Val Leu Leu				
1	5	10	15	
Val Ser Pro Leu Met Ala Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val				
	20	25	30	
Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu				
	35	40	45	
Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln				
	50	55	60	
Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys				

65	70	75	80
Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr			
	85	90	95
Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp			
	100	105	110
Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys			
	115	120	125
Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln			
	130	135	140
Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Pro			
145	150	155	160
Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys			
	165	170	175
Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln			
	180	185	190
Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu			
	195	200	205
Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser			
	210	215	220
Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln			
225	230	235	240
Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro			
	245	250	255
Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val			
	260	265	270
Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys			
	275	280	285
Asn Gln Lys Gly Ala Phe Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln			
	290	295	300
Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn			
305	310	315	320
Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser			
	325	330	335

<210> 52

<211> 1008

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>

<223> IL-12

<400> 52
atgtgtcctc agaagctaac catctcctgg tttgccatcg ttttgctggt gtctccactc 60
atggccatgt gggagctgga gaaagacgtt tatgtttag aggtggactg gactcccgat 120
gcccttgag aacagtgaa cctcacctgt gacacgcctg aagaagatga catcacctgg 180
acctcagacc agagacatgg agtcataggc tctggaaaga ccctgacat cactgtcaaa 240
gagtttctag atgctggcca gtacacctgc cacaaaggag gcgagactct gagccactca 300
catctgctgc tccacaagaa ggaaaatgga atttggtcca ctgaaatfff aaaaaatttc 360
aaaaacaaga ctttcctgaa ggtgaagca ccaattact cggacggtt cacgtgctca 420
tggtggtgc aaagaaacat ggacttgaag ttcaacatca agagcagtag cagttcccct 480
gactctcggg cagtacatg tggaatggcg tctctgtctg cagagaaggt cacactggac 540
caaagggact atgagaagta ttcagtgtcc tgccaggagg atgtcacctg cccaactgcc 600
gaggagacc tgcccattga actggcggtg gaagcacggc agcagaataa atatgagaac 660
tacagacca gcttcttcat caggacatc atcaaaccag acccgccca gaacttgcag 720
atgaagcctt tgaagaactc acaggtggag gtcagctggg agtaccctga ctctggagc 780
actccccatt cctacttctc cctcaagttc tttgttcgaa tccagcga gaaagaaaag 840
atgaaggaga cagaggagg gtgtaaccag aaaggtgcgt tcctcgtaga gaagacatct 900
accgaagtcc aatgcaaagg cggaatgtc tgcgtgcaag ctcaggatcg ctattacaat 960
tcctcatgca gcaagtgggc atgtgttccc tgcagggtcc gatcctag 1008

<210> 53

<211> 133

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> IL-7

<400> 53

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

Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys Trp Asn Lys Ile Leu Met
 115 120 125
 Gly Thr Lys Glu His
 130
 <210> 54
 <211> 401
 <212> DNA
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <220>
 <223> IL-7
 <400> 54
 atgttccatg tttcttttag gtatatcttt ggacttctc cctgatcct tgttctgttg 60
 ccagtagcat catctgattg tgatattgaa ggtaaagatg gcaaacaata tgagagtgtt 120
 ctaatggcca gcatcgatca attattggac agcatgaaag aattggttag caattgcctg 180
 aataatgaat ttaacttttt taaaagacat atctgtgatg ctaataaggt taaaggaaga 240
 aaaccagctg ccctgggtga agcccaacca acaaagagtt tggaagaaaa taaatcttta 300
 aaggaacaga aaaaactgaa tgacttgtgt ttctaaaga gactattaca agagataaaa 360
 acttgttgga ataaaatttt gatgggcact aaagaacact g 401
 <210> 55
 <211> 154
 <212> PRT
 <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 <220>
 <223> IL-7
 <400> 55
 Met Phe His Val Ser Phe Arg Tyr Ile Phe Gly Ile Pro Pro Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Val Leu Leu Pro Val Thr Ser Ser Glu Cys His Ile Lys Asp Lys
 20 25 30
 Glu Gly Lys Ala Tyr Glu Ser Val Leu Met Ile Ser Ile Asp Glu Leu
 35 40 45
 Asp Lys Met Thr Gly Thr Asp Ser Asn Cys Pro Asn Asn Glu Pro Asn
 50 55 60
 Phe Phe Arg Lys His Val Cys Asp Asp Thr Lys Glu Ala Ala Phe Leu
 65 70 75 80
 Asn Arg Ala Ala Arg Lys Leu Lys Gln Phe Leu Lys Met Asn Ile Ser
 85 90 95
 Glu Glu Phe Asn Val His Leu Leu Thr Val Ser Gln Gly Thr Gln Thr
 100 105 110

Leu Val Asn Cys Thr Ser Lys Glu Glu Lys Asn Val Lys Glu Gln Lys
 115 120 125
 Lys Asn Asp Ala Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Arg Glu Ile Lys Thr
 130 135 140
 Cys Trp Asn Lys Ile Leu Lys Gly Ser Ile
 145 150
 <210> 56
 <211> 465
 <212> DNA
 <213> 小家鼠 (*Mus musculus*)
 <220>
 <223> IL-7
 <400> 56
 atgttccatg tttcttttag atatatcttt ggaattcctc cactgatcct tgttctgctg 60
 cctgtcacat catctgagtg ccacattaaa gacaaagaag gtaaagcata tgagagtgta 120
 ctgatgatca gcatc gatga attggacaaa atgacaggaa ctgatagtaa ttgcccgaat 180
 aatgaaccaa acttttttag aaaacatgta tgtgatgata caaaggaagc tgcttttcta 240
 aatcgtgctg ctcgcaagtt gaagcaattt cttaaatga atatcagtga agaattcaat 300
 gtccacttac taacagtatc acaaggcaca caaactgga tgaactgcac aagtaaggaa 360
 gaaaaaacg taaaggaaca gaaaaagaat gatgcatggt tcctaaagag actactgaga 420
 gaaataaaaa cttgttgtaa taaaatttg aaggcgagta tataa 465
 <210> 57
 <211> 162
 <212> PRT
 <213> 智人 (*Homo sapiens*)
 <220>
 <223> IL-15
 <400> 57
 Met Arg Ile Ser Lys Pro His Leu Arg Ser Ile Ser Ile Gln Cys Tyr
 1 5 10 15
 Leu Cys Leu Leu Leu Asn Ser His Phe Leu Thr Glu Ala Gly Ile His
 20 25 30
 Val Phe Ile Leu Gly Cys Phe Ser Ala Gly Leu Pro Lys Thr Glu Ala
 35 40 45
 Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
 50 55 60
 Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
 65 70 75 80
 Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

	85	90	95	
Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu				
	100	105	110	
Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val				
	115	120	125	
Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile				
	130	135	140	
Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn				
145	150	155	160	
Thr Ser				
<210> 58				
<211> 489				
<212> DNA				
<213> 智人 (Homo sapiens)				
<220>				
<223> IL-15				
<400> 58				
atgagaattt cgaaccaca ttgagaagt atttccatcc agtgctactt gtgtttactt				60
ctaaacagtc attttctaac tgaagctggc attcatgtct tcattttggg ctgtttcagt				120
gcagggcttc ctaaacacaga agccaactgg gtgaatgtaa taagtgattt gaaaaaatt				180
gaagatctta ttcaatctat gcatattgat gctactttat atacggaaag tgatgttcac				240
cccagttgca aagtaacagc aatgaagtgc tttctcttgg agttacaagt tatttcactt				300
gagtcgag atgcaagtat tcatgataca gtagaaaatc tgatcatcct agcaacaac				360
agtttgtcct ctaatgggaa tgtaacagaa tctggatgca aagaatgtga ggaactggag				420
gaaaaaata ttaaagaatt ttgcagagt ttgtacata ttgtccaat gttcatcaac				480
acttcttga				489
<210> 59				
<211> 180				
<212> PRT				
<213> 智人 (Homo sapiens)				
<220>				
<223> IL-17				
<400> 59				
Met Asp Trp Pro His Asn Leu Leu Phe Leu Leu Thr Ile Ser Ile Phe				
1	5	10	15	
Leu Gly Leu Gly Gln Pro Arg Ser Pro Lys Ser Lys Arg Lys Gly Gln				
	20	25	30	
Gly Arg Pro Gly Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Gln Val Pro Leu Asp				
	35	40	45	

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

<210> 60

<211> 543

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> IL-17

<400> 60

atggactggc ctcacaacct gctgtttctt cttaccattt ccatcttcct ggggctgggc 60
 cagcccagga gccccaaaag caagaggaag gggcaagggc ggccctgggcc cctggcccct 120
 ggccctcacc aggtgccact ggacctggtg tcacggatga aaccgtatgc ccgcatggag 180
 gagtatgaga ggaacatcga ggagatggtg gccagctga ggaacagctc agagctggcc 240
 cagagaaaagt gtgaggtaa cttgcagctg tggatgtcca acaagaggag cctgtctccc 300
 tggggctaca gcatcaacca cgaccccagc cgtatccccg tggacctgcc ggaggcacgg 360
 tgcctgtgtc tgggtgtgt gaacccttc accatgcagg aggaccgcag catggtgagc 420
 gtgccggtgt tcagccaggt tctgtgctc cgccgctct gcccgccacc gccccgaca 480
 gggccttgcc gccagcgcgc agtcatggag accatcgtg tgggctgcac ctgcatcttc 540
 tga 543

<210> 61

<211> 158

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>

<223> IL-17

<400> 61

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

<210> 62

<211> 477

<212> DNA

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> IL-17

<400> 62

atgagtccag ggagagcttc atctgtgtct ctgatgctgt tgctgctgct gaggcctggcg 60
 gctacagtga aggcagcagc gatcaccct caaagctcag cgtgtccaaa cactgaggcc 120
 aaggacttcc tccagaatgt gaaggtcaac ctcaaagtct ttaactcct tggcgcaaaa 180
 gtgagctcca gaaggccctc agaactactc aaccgttcca cgtcaccctg gactctccac 240
 cgcaatgaag accctgatag atatcctct gtgatctggg aagctcagtg ccgccaccag 300
 cgctgtgtca atgcggaggg aaagctggac caccacatga attctgttct catccagcaa 360
 gagatcctgg tcttgaagag ggagcctgag agctgccctc tcaacttcag ggtcgagaag 420
 atgctggtgg gtgtgggctg cacctgcgtg gcctcgattg tccgccaggc agcctaa 477

<210> 63

<211> 162
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)
 <220>
 <223> IL-21
 <400> 63
 Met Arg Ser Ser Pro Gly Asn Met Glu Arg Ile Val Ile Cys Leu Met
 1 5 10 15
 Val Ile Phe Leu Gly Thr Leu Val His Lys Ser Ser Ser Gln Gly Gln
 20 25 30
 Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln
 35 40 45
 Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro
 50 55 60
 Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln
 65 70 75 80
 Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile
 85 90 95
 Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala
 100 105 110
 Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr
 115 120 125
 Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu
 130 135 140
 Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu
 145 150 155 160
 Asp Ser

<210> 64

<211> 489

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> IL-21

<400> 64

atgagatcca gtcctggcaa catggagagg attgtcatct gtctgatggt catcttcttg 60
 gggacactgg tccacaaatc aagctcccaa ggteaagatc gccacatgat tagaatgcgt 120
 caacttatag atattgttga tcagctgaaa aattatgtga atgacttggt ccctgaattt 180
 ctgccagctc cagaagatgt agagacaaac tgtgagtggc cagctttttc ctgctttcag 240
 aaggcccaac taaagtcagc aaatacagga aacaatgaaa ggataatcaa tgtatcaatt 300

aaaaagctga agaggaaacc accttcaca aatgcagga gaagacagaa acacagacta 360
 acatgccctt catgtgattc ttatgagaaa aaaccacca aagaattcct agaaagattc 420
 aaatcacttc tccaaaagat gattcatcag catctgtcct ctagaacaca cggaagtga 480
 gattcctga 489

<210> 65

<211> 146

<212> PRT

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> IL-21

<400> 65

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

Leu Ser

145

<210> 66

<211> 441

<212> DNA

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> IL-21

<400> 66

atggagagga cccttgctg tctgtagtc atcttcttg ggacagtgg ccataaatca 60

agcccccaag ggccagatcg cctcctgatt agacttcgtc accttattga cattgttgaa 120
 cagctgaaaa tctatgaaaa tgacttggat cctgaacttc tatcagctcc acaagatgta 180
 aaggggcact gtgagcatgc agcttttgcc tgttttcaga aggccaaact caagccatca 240
 aaccctggaa acaataagac attcatcatt gacctcgtgg cccagctcag gaggaggctg 300
 cctgccagga ggggaggaaa gaaacagaag cacatagcta aatgcccttc ctgtgattcg 360
 tatgagaaaa ggacacccaa agaattccta gaaagactaa aatggctcct tcaaaagatg 420
 attcatcagc atctctccta g 441

<210> 67

<211> 447

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> IL-1

<400> 67

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

195	200	205
Ile Thr Arg Val Ile Glu Phe	Ile Thr Leu Glu Glu Asn Lys Pro Thr	
210	215	220
Arg Pro Val Ile Val Ser Pro Ala Asn Glu Thr Met Glu Val Asp Leu		
225	230	235
Gly Ser Gln Ile Gln Leu Ile Cys Asn Val Thr Gly Gln Leu Ser Asp		
245	250	255
Ile Ala Tyr Trp Lys Trp Asn Gly Ser Val Ile Asp Glu Asp Asp Pro		
260	265	270
Val Leu Gly Glu Asp Tyr Tyr Ser Val Glu Asn Pro Ala Asn Lys Arg		
275	280	285
Arg Ser Thr Leu Ile Thr Val Leu Asn Ile Ser Glu Ile Glu Ser Arg		
290	295	300
Phe Tyr Lys His Pro Phe Thr Cys Phe Ala Lys Asn Thr His Gly Ile		
305	310	315
Asp Ala Ala Tyr Ile Gln Leu Ile Tyr Pro Val Thr Asn Phe Gln Lys		
325	330	335
His Met Ile Gly Ile Cys Val Thr Leu Thr Val Ile Ile Val Cys Ser		
340	345	350
Val Phe Ile Tyr Lys Ile Phe Lys Ile Asp Ile Val Leu Trp Tyr Arg		
355	360	365
Asp Ser Cys Tyr Asp Phe Leu Pro Ile Lys Ala Ser Asp Gly Lys Thr		
370	375	380
Tyr Asp Ala Tyr Ile Leu Tyr Pro Lys Thr Val Gly Glu Gly Ser Thr		
385	390	395
Ser Asp Cys Asp Ile Phe Val Phe Lys Val Leu Pro Glu Val Leu Glu		
405	410	415
Lys Gln Cys Gly Tyr Lys Leu Phe Ile Tyr Gly Arg Asp Asp Tyr Val		
420	425	430
Gly Glu Gly Met Cys Val Met Glu Gln Ser Lys Gly Leu Leu Leu		
435	440	445

<210> 68

<211> 1344

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> IL-1

<400> 68

atgaaagtgt tactcagact tatttgtttc atagctctac tgatttcttc tctggaggct

60

gataaatgca aggaacgtga agaaaaaata attttagtgt catctgcaaa tgaattgat 120
 gttcgtccct gtcctcttaa cccaaatgaa cacaaaggca ctataacttg gtataaagat 180
 gacagcaaga cacctgtatc tacagaacaa gcctccagga ttcatcaaca caaagagaaa 240
 ctttggtttg ttctgctaa ggtggaggat tcaggacatt actattgcgt ggtaagaaat 300
 tcatcttact gcctcagaat taaaataagt gcaaaatttg tggagaatga gcctaactta 360
 tgttataatg cacaagccat atttaagcag aaactaccg ttgcaggaga cggaggactt 420
 gtgtgccctt atatggagtt ttttaaaaat gaaaataatg agttaccta attacagtgg 480
 tataaggatt gcaaacctct acttcttgac aatatacact ttagtggagt caaagatagg 540
 ctcatcgtga tgaatgtggc tgaaaagcat agagggaact atacttgtca tgcactctac 600
 acatacttgg gcaagcaata tcctattacc cgggtaatag aatttattac tctagaggaa 660
 aacaaacca caaggcctgt gattgtgagc ccagctaatg agacaatgga agtagacttg 720
 ggatcccaga tacaattgat ctgtaatgtc accggccagt tgagtgacat tgcttactgg 780
 aagtggaatg ggtcagtaat tgatgaagat gaccagtcg taggggaaga ctattacagt 840
 gtggaaaatc ctgcaaacaa aagaaggagt accctcatca cagtgcctaa tatatcgaa 900
 attgaaagta gattttataa acatccattt acctgttttg ccaagaatac acatggtata 960
 gatgcagcat atatccagtt aatatacca gtcactaatt tccagaagca catgattggt 1020
 atatgtgtca cgttgacagt cataatttg tgttctgttt tcactataa aatcttcaag 1080
 attgacattg tgctttggta cagggattcc tgctatgatt ttctccaat aaaagcttca 1140
 gatggaaaga cctatgacgc atataactg tatccaaaga ctggtgggga agggctctacc 1200
 tctgactgtg atatttttgt gtttaaagtc ttgcctgagg tcttgaaaa acagtgtgga 1260
 tataagctgt tcatttatgg aagggatgac tacgttgggg aaggtatgtg tgtaatgaa 1320
 cagagtaaag gcttattggt gtaa 1344

<210> 69

<211> 576

<212> PRT

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> IL-1

<400> 69

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

385	390	395	400
Gly Ser Phe Ser Asp Leu Asp Thr Phe Val Phe Lys Leu Leu Pro Glu			
	405	410	415
Val Leu Glu Gly Gln Phe Gly Tyr Lys Leu Phe Ile Tyr Gly Arg Asp			
	420	425	430
Asp Tyr Val Gly Glu Asp Thr Ile Glu Val Thr Asn Glu Asn Val Lys			
	435	440	445
Lys Ser Arg Arg Leu Ile Ile Ile Leu Val Arg Asp Met Gly Gly Phe			
	450	455	460
Ser Trp Leu Gly Gln Ser Ser Glu Glu Gln Ile Ala Ile Tyr Asn Ala			
465	470	475	480
Leu Ile Gln Glu Gly Ile Lys Ile Val Leu Leu Glu Leu Glu Lys Ile			
	485	490	495
Gln Asp Tyr Glu Lys Met Pro Asp Ser Ile Gln Phe Ile Lys Gln Lys			
	500	505	510
His Gly Val Ile Cys Trp Ser Gly Asp Phe Gln Glu Arg Pro Gln Ser			
	515	520	525
Ala Lys Thr Arg Phe Trp Lys Asn Leu Arg Tyr Gln Met Pro Ala Gln			
	530	535	540
Arg Arg Ser Pro Leu Ser Lys His Arg Leu Leu Thr Leu Asp Pro Val			
545	550	555	560
Arg Asp Thr Lys Glu Lys Leu Pro Ala Ala Thr His Leu Pro Leu Gly			
	565	570	575

<210> 70

<211> 1731

<212> DNA

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> IL-1

<400> 70

atggagaata taaaagtgtct actggggctc atttgtctca tgggtgcctct gctgtcgctg	60
gagattgacg tatgtacaga atatccaaat cagatcgttt tgtttttatc tgtaaataaa	120
attgatattc gcaagtgtcc tcttactcca aataaaatgc acggcgacac cataatttgg	180
tacaagaatg acagcaagac ccccatatca gcggaccggg actccaggat tcatcagcag	240
aatgaacatc tttggtttgt acctgccaag gtggaggact caggatatta ctattgtata	300
gtaagaaact caacttactg cctcaaaact aaagtaaccg taactgtgtt agagaatgac	360
cctggcttgt gttacagcac acaggccacc ttcccacagc ggctccacat tgccggggat	420
ggaagtcttg tgtgccctta tgtgagttat tttaaagatg aaaataatga gttaccggag	480
gtccagtggg ataagaactg taaacctctg cttcttgaca acgtgagctt cttcggagta	540

aaagataaac tgttgggtgag gaatgtggct gaagagcaca gaggggacta tatatgccgt 600
 atgtcctata cggtccgggg gaagcaatat ccggtcacac gagtaataca atttatcaca 660
 atagatgaaa acaagaggga cagacctgtt atcctgagcc ctcggaatga gacgatcgaa 720
 gctgaccag gatcaatgat acaactgatc tgcaacgtca cgggccagtt ctgagacctt 780
 gtctactgga agtggaatgg atcagaaatt gaatggaatg atccatttct agctgaagac 840
 tatcaatttg tggaacatcc ttcaacaaa agaaaataca cactcattac aacacttaac 900
 atttcagaag ttaaaagcca gttttatcgc tatccgttta tctgtgttgt taagaacaca 960
 aatatttttg agtcggcgca tgtgcagtta atataccag tccctgactt caagaattac 1020
 ctcatcgggg gctttatcat cctcacggct acaattgtat gctgtgtgtg catctataaa 1080
 gtcttcaagg ttgacatagt gctttgttac agggactcct gctctggttt tcttccttca 1140
 aaagcttcag atggaaagac atacgatgcc tatattcttt atccaagac cctgggagag 1200
 gggtccttct cagacttaga tacttttgtt tttaaactgt tgctgaggt cttggaggga 1260
 cagtttgat acaagctgtt catttatgga agggatgact atgttgaga agataccatc 1320
 gaggttacta atgaaaatgt aaagaaaagc aggaggctga ttatcattct agtgagagat 1380
 atgggaggct tcagctggct gggccagtca tctgaagagc aatagccat atacaatgct 1440
 ctcatccagg aaggaattaa aatcgtcctg cttgagttgg agaaaatcca agactatgag 1500
 aaaatgccag attctattca gttcattaag cagaaacag gagtcatctg ctggtcagga 1560
 gactttcaag aaagaccaca gtctgcaaag accagttct ggaaaaactt aagataccag 1620
 atgccagccc aacggagatc accattgtct aaacaccgct tactaacctt ggatcctgtg 1680
 cgggacacta aggagaaact gccggcagca acacacttac cactcggcta g 1731

<210> 71

<211> 479

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> BCL-6

<400> 71

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

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

	405		410		415	
Cys Gly Thr Arg Phe Arg His Leu Gln Thr Leu Lys Ser His Val Arg						
	420		425		430	
Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr His Cys Asp Pro Cys Gly Leu His						
	435		440		445	
Phe Arg His Lys Ser Gln Leu Arg Leu His Leu Arg Gln Lys His Gly						
	450		455		460	
Ala Ala Thr Asn Thr Lys Val His Tyr His Ile Leu Gly Gly Pro						
465		470		475		
<210> 72						
<211> 1440						
<212> DNA						
<213> 智人 (Homo sapiens)						
<220>						
<223> BCL-6						
<400> 72						
atgggttccc ccgccgcccc ggagggagcg ctgggctacg tccgcgagtt cactcgccac						60
tcttccgacg tgctgggcaa cctcaacgag ctgcgcctgc gcgggatcct cactgacgtc						120
acgctgctgg ttggcgggca acccctcaga gcacacaagg cagtttcat cgctgcagt						180
ggcttcttct attcaatttt ccggggccgt gcgggagtcg gggtaggacgt gctctctctg						240
cccggggggtc ccgaagcgag aggcttcgcc cctctattgg acttcatgta cacttcgcgc						300
ctgcgcctct ctccagccac tgcaccagca gtcttagcgg ccgccaccta tttgcagatg						360
gagcacgtgg tccaggcatg ccaccgctt atccaggcca gctatgaacc tctgggcatc						420
tccctgcgcc ccctggaagc agaaccccc aacccccaa cggcccctcc accaggtagt						480
cccaggcgct ccgaaggaca cccagacca cctactgaat ctggaagctg cagtcaaggc						540
ccccccagtc cagccagccc tgacccaag gcttgcaact ggaaaaagta caagtacatc						600
gtgctaaact ctcaggcctc ccaagcaggg agcctggctg gggagagaag ttctgggtcaa						660
ccttgcccc aagccaggct cccagtgga gacgaggcct ccagcagcag cagcagcagc						720
agcagcagca gtgaagaagg accattcct gtccccaga gcaggctctc tccaactgct						780
gccactgtgc agttcaaatg tggggctcca gccagtacc cctacctct cacatcccag						840
gctcaagaca cctctggatc accctctgaa cgggctcgtc cactaccggg aagtgaattt						900
ttcagctgcc agaactgtga ggctgtggca ggggtctcat cggggctgga ctcttggtt						960
cctggggacg aagacaaacc ctataagtgt cagctgtgcc ggtcttcgtt ccgctacaag						1020
ggcaaccttg ccagtcctcg tacagtgcac acaggggaaa agccttacca ctgctcaatc						1080
tgcggagccc gttttaaccg gccagcaaac ctgaaaacgc acagccgat ccattcggga						1140
gagaagccgt ataagtgtga gacgtgcggc tcgcgctttg tacaggtggc acatctgcgg						1200
gcgcacgtgc tgatccacac cggggagaag ccctaccctt gcctacctg cggaaccgc						1260
ttccgccacc tgcagaccct caagagccac gttcgcctcc acaccggaga gaagccttac						1320
cactgcgacc cctgtggcct gcatttccgg cacaagagtc aactgcggct gcctctgcgc						1380

cagaaacacg gagctgctac caacaccaaa gtgcactacc acattctcgg ggggcctag 1440
 <210> 73
 <211> 707
 <212> PRT
 <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 <220>
 <223> BCL-6
 <400> 73
 Met Ala Ser Pro Ala Asp Ser Cys Ile Gln Phe Thr Arg His Ala Ser
 1 5 10 15
 Asp Val Leu Leu Asn Leu Asn Arg Leu Arg Ser Arg Asp Ile Leu Thr
 20 25 30
 Asp Val Val Ile Val Val Ser Arg Glu Gln Phe Arg Ala His Lys Thr
 35 40 45
 Val Leu Met Ala Cys Ser Gly Leu Phe Tyr Ser Ile Phe Thr Asp Gln
 50 55 60
 Leu Lys Cys Asn Leu Ser Val Ile Asn Leu Asp Pro Glu Ile Ser Pro
 65 70 75 80
 Glu Gly Phe Cys Ile Leu Leu Asp Phe Met Tyr Thr Ser Arg Leu Asn
 85 90 95
 Leu Arg Glu Gly Asn Ile Met Ala Val Met Thr Thr Ala Met Tyr Leu
 100 105 110
 Gln Met Glu His Val Val Asp Thr Cys Arg Lys Phe Ile Lys Ala Ser
 115 120 125
 Glu Ala Glu Met Ala Pro Ala Leu Lys Pro Pro Arg Glu Glu Phe Leu
 130 135 140
 Asn Ser Arg Met Leu Met Pro His Asp Ile Met Ala Tyr Arg Gly Arg
 145 150 155 160
 Glu Val Val Glu Asn Asn Met Pro Leu Arg Asn Thr Pro Gly Cys Glu
 165 170 175
 Ser Arg Ala Phe Ala Pro Pro Leu Tyr Ser Gly Leu Ser Thr Pro Pro
 180 185 190
 Ala Ser Tyr Pro Met Tyr Ser His Leu Pro Leu Ser Thr Phe Leu Phe
 195 200 205
 Ser Asp Glu Glu Leu Arg Asp Ala Pro Arg Met Pro Val Ala Asn Pro
 210 215 220
 Phe Pro Lys Glu Arg Ala Leu Pro Cys Asp Ser Ala Arg Gln Val Pro
 225 230 235 240
 Asn Glu Tyr Ser Arg Pro Ala Met Glu Val Ser Pro Ser Leu Cys His

	245	250	255
Ser Asn Ile Tyr Ser Pro Lys Glu Ala Val Pro Glu Glu Ala Arg Ser			
	260	265	270
Asp Ile His Tyr Ser Val Pro Glu Gly Pro Lys Pro Ala Val Pro Ser			
	275	280	285
Ala Arg Asn Ala Pro Tyr Phe Pro Cys Asp Lys Ala Ser Lys Glu Glu			
	290	295	300
Glu Arg Pro Ser Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu His Phe Glu Pro Pro			
305	310	315	320
Asn Ala Pro Leu Asn Arg Lys Gly Leu Val Ser Pro Gln Ser Pro Gln			
	325	330	335
Lys Ser Asp Cys Gln Pro Asn Ser Pro Thr Glu Ser Cys Ser Ser Lys			
	340	345	350
Asn Ala Cys Ile Leu Gln Ala Ser Gly Ser Pro Pro Ala Lys Ser Pro			
	355	360	365
Thr Asp Pro Lys Ala Cys Asn Trp Lys Lys Tyr Lys Phe Ile Val Leu			
	370	375	380
Asn Ser Leu Asn Gln Asn Ala Lys Pro Glu Gly Ser Glu Gln Ala Glu			
385	390	395	400
Leu Gly Arg Leu Ser Pro Arg Ala Tyr Pro Ala Pro Pro Ala Cys Gln			
	405	410	415
Pro Pro Met Glu Pro Ala Asn Leu Asp Leu Gln Ser Pro Thr Lys Leu			
	420	425	430
Ser Ala Ser Gly Glu Asp Ser Thr Ile Pro Gln Ala Ser Arg Leu Asn			
	435	440	445
Asn Leu Val Asn Arg Ser Leu Ala Gly Ser Pro Arg Ser Ser Ser Glu			
	450	455	460
Ser His Ser Pro Leu Tyr Met His Pro Pro Lys Cys Thr Ser Cys Gly			
465	470	475	480
Ser Gln Ser Pro Gln His Thr Glu Met Cys Leu His Thr Ala Gly Pro			
	485	490	495
Thr Phe Pro Glu Glu Met Gly Glu Thr Gln Ser Glu Tyr Ser Asp Ser			
	500	505	510
Ser Cys Glu Asn Gly Thr Phe Phe Cys Asn Glu Cys Asp Cys Arg Phe			
	515	520	525
Ser Glu Glu Ala Ser Leu Lys Arg His Thr Leu Gln Thr His Ser Asp			
	530	535	540
Lys Pro Tyr Lys Cys Asp Arg Cys Gln Ala Ser Phe Arg Tyr Lys Gly			
545	550	555	560

Asn Leu Ala Ser His Lys Thr Val His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Arg
565 570 575
Cys Asn Ile Cys Gly Ala Gln Phe Asn Arg Pro Ala Asn Leu Lys Thr
580 585 590
His Thr Arg Ile His Ser Gly Glu Lys Pro Tyr Lys Cys Glu Thr Cys
595 600 605
Gly Ala Arg Phe Val Gln Val Ala His Leu Arg Ala His Val Leu Ile
610 615 620
His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Pro Cys Glu Ile Cys Gly Thr Arg Phe
625 630 635 640
Arg His Leu Gln Thr Leu Lys Ser His Leu Arg Ile His Thr Gly Glu
645 650 655
Lys Pro Tyr His Cys Glu Lys Cys Asn Leu His Phe Arg His Lys Ser
660 665 670
Gln Leu Arg Leu His Leu Arg Gln Lys His Gly Ala Ile Thr Asn Thr
675 680 685
Lys Val Gln Tyr Arg Val Ser Ala Ala Asp Leu Pro Pro Glu Leu Pro
690 695 700

Lys Ala Cys

705

<210> 74

<211> 2124

<212> DNA

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> BCL-6

<400> 74

atggcctccc cggtgacag ctgtatccag tttaccggc acgctagtga tgttcttctc 60
aaccttaatc gcctccggag tcgggacatc ttgacggacg ttgtcatcgt ggtgagccgt 120
gagcagttta gagcccataa gacagtgtc atggcctgca gggcctgtt ctacagtatc 180
ttcactgacc agttgaaatg caaccttagt gtaatcaatc tagatcctga aatcagccct 240
gaggggtttt gcatcctcct ggacttcatg tacacateta ggctcaacct gaggaaggc 300
aatatcatgg cggatgatgac cacagccatg tacctgcaga tggagcatgt tgtcgacaca 360
tgcaggaagt tcatcaaggc cagtgaagca gaaatggccc ctgcacttaa acctccccgt 420
gaagagttcc tgaacagccg gatgetgatg ccccatgaca tcatggccta ccgaggtcgt 480
gaggtcgtgg agaacaatat gccactgaga aatactccc ggtgtgagag cagagctttt 540
gctcctcctc tgtacagtgg cctgtcaaca ccaccagcct cttatcccat gtacagccat 600
ctcccgetca gcaccttctt cttctctgat gaggagctcc gagatgcccc ccgaatgcct 660
gtggccaacc cttttcccaa ggagcgtgcc ctcccctgcg acagtgccag gcaagtcct 720

aatgagtata gcaggccagc catggaggtg tccccagtt tgtgtcacag caacatctac 780
tcgcccgaagg aggcagtccc agaggaggct cggagtgaca tacactacag tgtgcctgag 840
ggccccaagc ctgctgtccc ttctgctcgg aatgctccat acttcccctg tgacaaagcc 900
agcaaagaag aagagagacc ttcttcggag gatgagattg cctgcattt cgagccccc 960
aatgcaccct tgaaccggaa gggctctggtt agtccccaga gtccccagaa atccgactgc 1020
cagcccgaact cacccacaga gtccctgcagc agcaagaacg cctgcatcct tcaggcctct 1080
ggctctccgc cagccaagag ccccaactgac ccgaaagcct gcaactggaa gaagtataag 1140
ttcatcgttc tcaacagcct caatcagaat gccaaaccg agggctctga gcaggcagag 1200
ctgggtcgcc tctcccctcg agcctaccct gcaccgccg cttgccagcc gcctatggag 1260
cccgcgaacc ttgatctcca gtccccgacc aagctcagtg ccagtgggga ggactctacc 1320
atcccccaag ccagccgget caataatctc gtgaacaggt cctggcagg ctcccccca 1380
agcagcagtg agagtcactc accactctac atgcacccc caaagtgcac atcctgcggc 1440
tctcagtcac cacagcatac agagatgtgc ctccatactg ctgggcccac gttcccggag 1500
gagatggggg aaaccagtc agagtattcg gattctagct gtgagaatgg gaccttcttc 1560
tgcaacgaat gtgactgccg tttctctgag gaggctcgc tcaagaggca cacgctgcag 1620
acgcacagtg acaaaccata caaatgtgat cgctgccagg cctccttccg ctacaagggc 1680
aacctcgcca gccacaagac tgtccacacg ggtgagaaac cctatcgctg taacatttgt 1740
ggagcgcagt tcaatcggcc agccaacctg aagaccaca ctcgaattca ctctggagaa 1800
aagccctaca aatgtgaaac ctgtggggcc aggtttgttc aggtggcca cctccgtgcc 1860
cacgtgctca tccacactgg agagaagccg taccctgtg aatctgtgg cactcgcttc 1920
cggcaccttc agactctgaa gagccatctg cgcattcaca caggagagaa acctaccat 1980
tgtgagaagt gtaacctgca cttctgtcac aaaagccaac tgcgacttca tttgcgccag 2040
aagcacggcg ccatcaccaa caccaaggtg caataccgcg tgctggccgc tgacctgcct 2100
ccggagctcc ccaaagcctg ctga 2124

<210> 75

<211> 233

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> BCLXL

<400> 75

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

gccgagagcc gaaagggcca ggaacgcttc aaccgctggt tcctgacggg catgactgtg 660
 gccggcgtgg ttctgctggg ctcactcttc agtcggaaat ga 702
 <210> 77
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> 小家鼠 (Mus musculus)
 <220>
 <223> BCLXL
 <400> 77
 Met Ser Gln Ser Asn Arg Glu Leu Val Val Asp Phe Leu Ser Tyr Lys
 1 5 10 15
 Leu Ser Gln Lys Gly Tyr Ser Trp Ser Gln Phe Ser Asp Val Glu Glu
 20 25 30
 Asn Arg Thr Glu Ala Pro Glu Glu Thr Glu Ala Glu Arg Glu Thr Pro
 35 40 45
 Ser Ala Ile Asn Gly Asn Pro Ser Trp His Leu Ala Asp Ser Pro Ala
 50 55 60
 Val Asn Gly Ala Thr Gly His Ser Ser Ser Leu Asp Ala Arg Glu Val
 65 70 75 80
 Ile Pro Met Ala Ala Val Lys Gln Ala Leu Arg Glu Ala Gly Asp Glu
 85 90 95
 Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Arg Ala Phe Ser Asp Leu Thr Ser Gln Leu
 100 105 110
 His Ile Thr Pro Gly Thr Ala Tyr Gln Ser Phe Glu Gln Val Val Asn
 115 120 125
 Glu Leu Phe Arg Asp Gly Val Asn Trp Gly Arg Ile Val Ala Phe Phe
 130 135 140
 Ser Phe Gly Gly Ala Leu Cys Val Glu Ser Val Asp Lys Glu Met Gln
 145 150 155 160
 Val Leu Val Ser Arg Ile Ala Ser Trp Met Ala Thr Tyr Leu Asn Asp
 165 170 175
 His Leu Glu Pro Trp Ile Gln Glu Asn Gly Gly Trp Asp Thr Phe Val
 180 185 190
 Asp Leu Tyr Gly Asn Asn Ala Ala Ala Glu Ser Arg Lys Gly Gln Glu
 195 200 205
 Arg Phe Asn Arg Trp Phe Leu Thr Gly Met Thr Val Ala Gly Val Val
 210 215 220
 Leu Leu Gly Ser Leu Phe Ser Arg Lys
 225 230

<210> 78	
<211> 702	
<212> DNA	
<213> 小家鼠 (<i>Mus musculus</i>)	
<220>	
<223> BCLXL	
<400> 78	
atgtctcaga gcaaccggga gctggtggtc gactttctct cctacaagct ttcccagaaa	60
ggatacagct ggagtcagtt tagtgatgtc gaagagaata ggactgaggc cccagaagaa	120
actgaagcag agagggagac ccccagtgcc atcaatggca acccatcctg gcacctggcg	180
gatagcccgg ccgtgaatgg agccaactggc cacagcagca gtttgatgac gcgggaggtg	240
attcccatgg cagcagtga gcaagcgtg agagaggcag gcgatgagtt tgaactgcgg	300
taccggagag cgttcagtga tctaacatcc cagcttcaca taaccccagg gaccgcgtat	360
cagagctttg agcaggtagt gaatgaactc tttcgggatg gagtaaactg gggtcgcac	420
gtggcctttt tctcctttgg cggggcactg tgcgtggaaa gcgtagacaa ggagatgcag	480
gtattggtga gtcggattgc aagttgatg gccacctatc tgaatgacca cctagagcct	540
tggatccagg agaacggcgg ctgggacact tttgtgatc tctacgggaa caatgcagca	600
gccgagagcc ggaaaggcca ggagcgttc aaccgctggt tcctgacggg catgactgtg	660
gctggtgtgg ttctgctggg ctcactcttc agtcggaagt ga	702
<210> 79	
<211> 224	
<212> PRT	
<213> 智人 (<i>Homo sapiens</i>)	
<220>	
<223> BCL 2	
<400> 79	
Met Ala His Ala Gly Arg Thr Gly Tyr Asp Asn Arg Glu Ile Val Met	
1 5 10 15	
Lys Tyr Ile His Tyr Lys Leu Ser Gln Arg Gly Tyr Glu Trp Asp Ala	
20 25 30	
Gly Asp Val Gly Ala Ala Pro Pro Gly Ala Ala Pro Ala Pro Gly Ile	
35 40 45	
Phe Ser Ser Gln Pro Gly His Thr Pro His Pro Ala Ala Ser Arg Asp	
50 55 60	
Pro Val Ala Arg Thr Ser Pro Leu Gln Thr Pro Ala Ala Pro Gly Ala	
65 70 75 80	
Ala Ala Gly Pro Ala Leu Ser Pro Val Pro Pro Val Val His Leu Thr	
85 90 95	
Leu Arg Gln Ala Gly Asp Asp Phe Ser Arg Arg Tyr Arg Arg Asp Phe	

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

<210> 80

<211> 720

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> BCL 2

<400> 80

```

atggcgcacg ctgggagaac aggttacgat aaccgggaga tagtgatgaa gtacatccat      60
tataagctgt cgcagagggg ctacgagtgg gatgcggggag atgtgggagc cgcgccccccg      120
ggggccgccc cgcaccggg catcttctcc tcccagcccc ggcacacgcc ccatccagcc      180
gcatccccggg acccggtcgc caggacctcg ccgctgcaga ccccggtgc ccccggcgcc      240
gccgcggggc ctgcgctcag cccggtgcca cctgtgttcc acctgacct ccgccaggcc      300
ggcgacgact tctcccgcc ctaccgccgc gacttcgccg agatgtccag ccagctgcac      360
ctgacgccct tcaccgcgcg gggacgctt gccacggtg tggaggagct cttcagggac      420
ggggtgaact gggggaggat tgtggcctt tttgagttcg gtggggtcat gtgtgtggag      480
agcgtcaacc gggagatgtc gccctggtg gacaacatcg cctgtggat gactgagtac      540
ctgaaccggc acctgcacac ctggatccag gataacggag gctgggatgc ctttgtggaa      600
ctgtacggcc ccagcatgeg gcctctgtt gatttctct ggctgtctct gaagactctg      660
ctcagtttgg ccctggtggg agettgcate acctgggtg cctatctggg ccacaagtga      720

```

<210> 81

<211> 218

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>


```

ggggctgccc ccaccctgg catcttctcc ttccagcctg agagcaaccc aatgcccgct      180
gtgcaccggg acatggctgc caggacgtct cctctcaggc ccctcgttgc caccgctggg      240
cctgcgctca gccctgtgcc acctgtggtc catctgacce tccgccgggc tgggatgac      300
ttctctcgtc gctaccgtcg tgacttcgca gagatgtcca gtcagctgca cctgacgccc      360
ttcaccgcga ggggacgctt tgccacggtg gtggaggaac tcttcagga tggggtgaac      420
tgggggagga ttgtggcctt ctttgagttc gttggggtca tgtgtgtgga gacgctcaac      480
agggagatgt caccctggtt ggacaacatc gcctgtgga tgactgagta cctgaaccgg      540
catctgcaca cctggatcca ggataacgga ggctgggatg cttttgtgga actatatggc      600
cccagcatgc gacctctgtt tgatttctcc tggtgtctc tgaagaccct gctcagcctg      660
gccctggtcg gggcctgcat cactctgggt gcatacctgg gccacaagtg a              711

```

<210> 83

<211> 350

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> MCL1

<400> 83

```

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

```

Gln Ser Leu Glu Ile Ile Ser Arg Tyr Leu Arg Glu Gln Ala Thr Gly
 180 185 190
 Ala Lys Asp Thr Lys Pro Met Gly Arg Ser Gly Ala Thr Ser Arg Lys
 195 200 205
 Ala Leu Glu Thr Leu Arg Arg Val Gly Asp Gly Val Gln Arg Asn His
 210 215 220
 Glu Thr Ala Phe Gln Gly Met Leu Arg Lys Leu Asp Ile Lys Asn Glu
 225 230 235 240
 Asp Asp Val Lys Ser Leu Ser Arg Val Met Ile His Val Phe Ser Asp
 245 250 255
 Gly Val Thr Asn Trp Gly Arg Ile Val Thr Leu Ile Ser Phe Gly Ala
 260 265 270
 Phe Val Ala Lys His Leu Lys Thr Ile Asn Gln Glu Ser Cys Ile Glu
 275 280 285
 Pro Leu Ala Glu Ser Ile Thr Asp Val Leu Val Arg Thr Lys Arg Asp
 290 295 300
 Trp Leu Val Lys Gln Arg Gly Trp Asp Gly Phe Val Glu Phe Phe His
 305 310 315 320
 Val Glu Asp Leu Glu Gly Gly Ile Arg Asn Val Leu Leu Ala Phe Ala
 325 330 335
 Gly Val Ala Gly Val Gly Ala Gly Leu Ala Tyr Leu Ile Arg
 340 345 350

<210> 84

<211> 1053

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> MCL1

<400> 84

atgtttggcc tcaaaagaaa cgcgtaate ggactcaacc tctactgtgg gggggccggc 60
 ttgggggccc gcagcggcgg cgccaccgc ccgggagggc gacttttggc tacggagaag 120
 gaggcctcgg cccggcgaga gataggggga ggggaggccg gcgcggtgat tggcggaagc 180
 gccggcgcaa gcccccgtc caccctcag ccagactccc ggagggtcgc gcggccgccc 240
 ccattggcg ccgaggtccc cgacgtcacc gcgacccccg cgaggctgct tttcttcgcg 300
 cccaccgccc gcgcggcgcc gcttgaggag atggaagccc cgcccgtga cgccatcatg 360
 tcgccgaag aggagctgga cgggtacgag ccggagcctc tcgggaagcg gccggtgtc 420
 ctgccgctgc tggagtgtg cggggaatct ggtaataaca ccagtacgga cgggtcacta 480
 ccctcgacgc cgccgccagc agaggaggag gaggacgagt tgtaccgca gtcgctggag 540
 attatctctc ggtaccttcg ggagcaggcc accggcgcca aggacacaaa gccaatgggc 600

aggtctgggg ccaccagcag gaaggcgcgtg gagaccttac gacgggttgg ggatggcgtg 660
 cagcgcaacc acgagacggc cttccaaggc atgcttcgga aactggacat caaaaacgaa 720
 gacgatgtga aatcgttgtc tcgagtgatg atccatgttt tcagcgacgg cgtaacaaac 780
 tggggcagga ttgtgactct catttctttt ggtgcctttg tggctaaaca cttgaagacc 840
 ataaaccaag aaagctgcat cgaaccatta gcagaaagta tcacagacgt tctcgtaagg 900
 acaaaaacggg actggctagt taaacaaaga ggctgggatg ggtttgtgga gttcttccat 960
 gtagaggacc tagaaggtgg catcaggaat gtgctgctgg cttttgcagg tgttgctgga 1020
 gtaggagctg gtttggcata tctaataaga tag 1053

<210> 85

<211> 331

<212> PRT

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> MCL 1

<400> 85

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

Thr Leu Arg Arg Val Gly Asp Gly Val Gln Arg Asn His Glu Thr Ala			
195	200	205	
Phe Gln Gly Met Leu Arg Lys Leu Asp Ile Lys Asn Glu Gly Asp Val			
210	215	220	
Lys Ser Phe Ser Arg Val Met Val His Val Phe Lys Asp Gly Val Thr			
225	230	235	240
Asn Trp Gly Arg Ile Val Thr Leu Ile Ser Phe Gly Ala Phe Val Ala			
	245	250	255
Lys His Leu Lys Ser Val Asn Gln Glu Ser Phe Ile Glu Pro Leu Ala			
	260	265	270
Glu Thr Ile Thr Asp Val Leu Val Arg Thr Lys Arg Asp Trp Leu Val			
	275	280	285
Lys Gln Arg Gly Trp Asp Gly Phe Val Glu Phe Phe His Val Gln Asp			
	290	295	300
Leu Glu Gly Gly Ile Arg Asn Val Leu Leu Ala Phe Ala Gly Val Ala			
305	310	315	320
Gly Val Gly Ala Gly Leu Ala Tyr Leu Ile Arg			
	325	330	

<210> 86

<211> 996

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>

<223> MCL1

<400> 86

atgtttggcc tgcggagaaa cgcggtcatc ggcttgaacc tgtactgcgg cggcgccagc	60
ctcggcgcg ggcggcggttc tccggcaggg gcgcgcctgg tggccgagga ggccaaggcg	120
cggcgcgagg ggggagggga ggccgccctg ctgcccggcg cgcgggtggt cgcccggccg	180
ccgcccgtgg gcgcccagga ccccacgtc accgcgtcgg ccgaaaggcg gctgcataag	240
tcgcccggcc tcctcgccgt gccgcccag gagatggccg cgtcggccgc cgccgccatc	300
gtgtctccgg aggaggaact ggacggctgc gagccggagg ccatcggcaa gcgcccggcc	360
gtgctgcccc tcctggagcg cgtgagcgag gcggccaaga gctccggggc cgacggctct	420
ctgccctcca cgccgccgcc gcccgaggag gaagaggacg acctataccg ccagtcgctg	480
gagatcatct cgcgctaact gcgggagcag gcgaccggt ccaaggactc gaagcctctg	540
ggcgaggcgg gcgcggcggg ccggagagcg ctggagacc tgcggcgcgt gggcgacggc	600
gtgcagcgca accacgagac ggccttccag ggcattgctc ggaaactgga cattaanaac	660
gaaggcgatg ttaaactctt ttctcgagta atggtccatg ttttcaaga tggcgtaaca	720
aactggggca ggattgtgac tcttatttct ttcggtgct ttgtggccaa aacttaag	780
agcgtaaacc aagaaagctt catcgaacca ttagcagaaa ctatcacaga tgttcttcta	840

aggacgaaac gggactggct tgtcaacaa agaggctggg atgggtttgt ggagttcttc 900
cacgtacagg acctagaagg cggcatcaga aatgtgctgc tggcttttgc ggggtgttgct 960
ggagtagggg ctggctctggc atatctaata agatag 996

<210> 87

<211> 153

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> IL-2

<400> 87

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
145 150

<210> 88

<211> 462

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> IL-2

<400> 88

atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120

ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
 acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
 gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300
 agaccaggagg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
 acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
 tggattacct tttgtcaaag catcatctca aactgactt ga 462

<210> 89

<211> 146

<212> PRT

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> IL-2

<400> 89

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

Glu Ser

145

<210> 90

<211> 510

<212> DNA

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> IL-2

<400> 90
atgtacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60
gcacccactt caagctccac ttcaagctct acagcggag cacagcagca gcagcagcag 120
cagcagcagc agcagcagca cctggagcag ctgttgatgg acctacagga gctcctgagc 180
aggatggaga attacaggaa cctgaaactc cccaggatgc tcaccttcaa attttacttg 240
cccaagcagg ccacagaatt gaaagatctt cagtgcctag aagatgaact tggacctctg 300
cggcatgttc tggatttgac tcaaagcaaa agctttcaat tggaagatgc tgagaatttc 360
atcagcaata tcagagtaac tgttgtaaaa ctaaagggtc ctgacaacac atttgagtg 420
caattcgatg atgagtcagc aactgtggtg gactttctga ggagatggat agccttctgt 480
caaagcatca tctcaacaag cctcaataa 510

<210> 91

<211> 261

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> CD40L

<400> 91

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

Phe Cys Ser Asn Arg Glu Ala Ser Ser Gln Ala Pro Phe Ile Ala Ser
 180 185 190
 Leu Cys Leu Lys Ser Pro Gly Arg Phe Glu Arg Ile Leu Leu Arg Ala
 195 200 205
 Ala Asn Thr His Ser Ser Ala Lys Pro Cys Gly Gln Gln Ser Ile His
 210 215 220
 Leu Gly Gly Val Phe Glu Leu Gln Pro Gly Ala Ser Val Phe Val Asn
 225 230 235 240
 Val Thr Asp Pro Ser Gln Val Ser His Gly Thr Gly Phe Thr Ser Phe
 245 250 255
 Gly Leu Leu Lys Leu
 260

- <210> 92
- <211> 786
- <212> DNA
- <213> 智人 (Homo sapiens)
- <220>
- <223> CD40L
- <400> 92

atgatcgaaa catacaacca aacttctccc cgatctgcgg ccaactggact gcccatcagc 60
 atgaaaattt ttatgtattt acttactggt tttcttatca cccagatgat tgggtcagca 120
 ctttttgctg tgtatcttca tagaagggtg gacaagatag aagatgaaag gaatcttcat 180
 gaagattttg tattcatgaa aacgatacag agatgcaaca caggagaaag atccttatcc 240
 ttactgaact gtgaggagat taaaagccag tttgaaggct ttgtgaagga tataatgtta 300
 aacaaagagg agacgaagaa agaaaacagc tttgaaatgc aaaaagggtga tcagaatcct 360
 caaattgcgg cacatgtcat aagtgaggcc agcagtaaaa caacatctgt gttacagtgg 420
 gctgaaaaag gatactacac catgagcaac aacttggtaa ccctggaaaa tgggaaacag 480
 ctgaccgtta aaagacaagg actctattat atctatgccc aagtcacctt ctgttccaat 540
 cgggaagctt cgagtcaagc tccatttata gccagcctct gcctaaagtc ccccggtaga 600
 ttcgagagaa tcttactcag agctgcaaat acccacagtt ccgccaacc ttgcgggcaa 660
 caatccattc acttgggagg agtatttgaa ttgcaaccag gtgcttcggg gtttgtcaat 720
 gtgactgatc caagccaagt gagccatggc actggettea cgtcctttgg cttactcaaa 780
 ctctga 786

- <210> 93
- <211> 260
- <212> PRT
- <213> 小家鼠 (Mus musculus)
- <220>
- <223> CD40L

<400> 93

Met Ile Glu Thr Tyr Ser Gln Pro Ser Pro Arg Ser Val Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 Leu Pro Ala Ser Met Lys Ile Phe Met Tyr Leu Leu Thr Val Phe Leu
 20 25 30
 Ile Thr Gln Met Ile Gly Ser Val Leu Phe Ala Val Tyr Leu His Arg
 35 40 45
 Arg Leu Asp Lys Val Glu Glu Glu Val Asn Leu His Glu Asp Phe Val
 50 55 60
 Phe Ile Lys Lys Leu Lys Arg Cys Asn Lys Gly Glu Gly Ser Leu Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Asn Cys Glu Glu Met Arg Arg Gln Phe Glu Asp Leu Val Lys
 85 90 95
 Asp Ile Thr Leu Asn Lys Glu Glu Lys Lys Glu Asn Ser Phe Glu Met
 100 105 110
 Gln Arg Gly Asp Glu Asp Pro Gln Ile Ala Ala His Val Val Ser Glu
 115 120 125
 Ala Asn Ser Asn Ala Ala Ser Val Leu Gln Trp Ala Lys Lys Gly Tyr
 130 135 140
 Tyr Thr Met Lys Ser Asn Leu Val Met Leu Glu Asn Gly Lys Gln Leu
 145 150 155 160
 Thr Val Lys Arg Glu Gly Leu Tyr Tyr Val Tyr Thr Gln Val Thr Phe
 165 170 175
 Cys Ser Asn Arg Glu Pro Ser Ser Gln Arg Pro Phe Ile Val Gly Leu
 180 185 190
 Trp Leu Lys Pro Ser Ser Gly Ser Glu Arg Ile Leu Leu Lys Ala Ala
 195 200 205
 Asn Thr His Ser Ser Ser Gln Leu Cys Glu Gln Gln Ser Val His Leu
 210 215 220
 Gly Gly Val Phe Glu Leu Gln Ala Gly Ala Ser Val Phe Val Asn Val
 225 230 235 240
 Thr Glu Ala Ser Gln Val Ile His Arg Val Gly Phe Ser Ser Phe Gly
 245 250 255
 Leu Leu Lys Leu
 260

<210> 94

<211> 783

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

	85	90	95	
Pro Val Asp Lys Lys Tyr Ile Lys Asp Asn Ala Pro Phe Val Val Gln				
	100	105	110	
Ile Tyr Lys Lys Asn Asp Val Leu Gln Thr Leu Met Asn Asp Phe Gln				
	115	120	125	
Ile Leu Pro Ile Gly Gly Val Tyr Glu Leu His Ala Gly Asp Asn Ile				
	130	135	140	
Tyr Leu Lys Phe Asn Ser Lys Asp His Ile Gln Lys Thr Asn Thr Tyr				
145	150	155	160	
Trp Gly Ile Ile				
<210> 98				
<211> 522				
<212> DNA				
<213> 小家鼠 (<i>Mus musculus</i>)				
<220>				
<223> GITR-L				
<400> 98				
atggaggaaa tgcctttgag agaatcaagt cctcaaaggg cagagaggtg caagaagtca				60
tggctcttgt gcatagtggc tctgttactg atgttgcctt gttctttggg tacactgatc				120
tataacttcac tcaagccaac tgccatcgag tcttgcattg ttaagtttga actatcatcc				180
tcaaaatggc acatgacatc tcccaaact cactgtgtga atacgacatc tgatgggaag				240
ctgaagatac tgcagagtgg cacatattta atctacggcc aagtgattcc tgttgataag				300
aaatacataa aagacaatgc ccccttcgta gtacagatat ataaaaagaa tgatgtccta				360
caaaactctaa tgaatgattt tcaaactctg cctataggag gggtttatga actgcatgct				420
ggagataaca tatactctgaa gttcaactct aaagaccata ttcagaaaac taacacatac				480
tgggggatca tcttaatgcc tgatctacca ttcatctctt ag				522
<210> 99				
<211> 464				
<212> PRT				
<213> 智人 (<i>Homo sapiens</i>)				
<220>				
<223> CD66a				
<400> 99				
Met Gly His Leu Ser Ala Pro Leu His Arg Val Arg Val Pro Trp Gln				
1	5	10	15	
Gly Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr				
	20	25	30	
Thr Ala Gln Leu Thr Thr Glu Ser Met Pro Phe Asn Val Ala Glu Gly				
	35	40	45	

Lys Glu Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Gln Gln Leu Phe Gly
 50 55 60
 Tyr Ser Trp Tyr Lys Gly Glu Arg Val Asp Gly Asn Arg Gln Ile Val
 65 70 75 80
 Gly Tyr Ala Ile Gly Thr Gln Gln Ala Thr Pro Gly Pro Ala Asn Ser
 85 90 95
 Gly Arg Glu Thr Ile Tyr Pro Asn Ala Ser Leu Leu Ile Gln Asn Val
 100 105 110
 Thr Gln Asn Asp Thr Gly Phe Tyr Thr Leu Gln Val Ile Lys Ser Asp
 115 120 125
 Leu Val Asn Glu Glu Ala Thr Gly Gln Phe His Val Tyr Pro Glu Leu
 130 135 140
 Pro Lys Pro Ser Ile Ser Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Asp Lys
 145 150 155 160
 Asp Ala Val Ala Phe Thr Cys Glu Pro Glu Thr Gln Asp Thr Thr Tyr
 165 170 175
 Leu Trp Trp Ile Asn Asn Gln Ser Leu Pro Val Ser Pro Arg Leu Gln
 180 185 190
 Leu Ser Asn Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Ser Val Thr Arg Asn
 195 200 205
 Asp Thr Gly Pro Tyr Glu Cys Glu Ile Gln Asn Pro Val Ser Ala Asn
 210 215 220
 Arg Ser Asp Pro Val Thr Leu Asn Val Thr Tyr Gly Pro Asp Thr Pro
 225 230 235 240
 Thr Ile Ser Pro Ser Asp Thr Tyr Tyr Arg Pro Gly Ala Asn Leu Ser
 245 250 255
 Leu Ser Cys Tyr Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Ser Trp Leu
 260 265 270
 Ile Asn Gly Thr Phe Gln Gln Ser Thr Gln Glu Leu Phe Ile Pro Asn
 275 280 285
 Ile Thr Val Asn Asn Ser Gly Ser Tyr Thr Cys His Ala Asn Asn Ser
 290 295 300
 Val Thr Gly Cys Asn Arg Thr Thr Val Lys Thr Ile Ile Val Thr Glu
 305 310 315 320
 Leu Ser Pro Val Val Ala Lys Pro Gln Ile Lys Ala Ser Lys Thr Thr
 325 330 335
 Val Thr Gly Asp Lys Asp Ser Val Asn Leu Thr Cys Ser Thr Asn Asp
 340 345 350
 Thr Gly Ile Ser Ile Arg Trp Phe Phe Lys Asn Gln Ser Leu Pro Ser

355	360	365
Ser Glu Arg Met Lys Leu	Ser Gln Gly Asn Thr	Thr Leu Ser Ile Asn
370	375	380
Pro Val Lys Arg Glu Asp	Ala Gly Thr Tyr Trp	Cys Glu Val Phe Asn
385	390	395
Pro Ile Ser Lys Asn Gln	Ser Asp Pro Ile Met	Leu Asn Val Asn Tyr
405	410	415
Asn Ala Leu Pro Gln Glu	Asn Gly Leu Ser Pro	Gly Ala Ile Ala Gly
420	425	430
Ile Val Ile Gly Val Val	Ala Leu Val Ala Leu	Ile Ala Val Ala Leu
435	440	445
Ala Cys Phe Leu His Phe	Gly Lys Thr Gly Ser	Ser Gly Pro Leu Gln
450	455	460

<210> 100

<211> 1395

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>

<223> CD66a

<400> 100

```

atggggcacc tctcagcccc acttcacaga gtgcgtgtac cctggcaggg gtttctgctc      60
acagcctcac ttctaacctt ctggaaccgg cccaccactg cccagctcac tactgaatcc      120
atgccattca atgttgcaaga ggggaaggag gtttcttctc ttgtccacaa tctgccccag      180
caactttttg gctacagctg gtacaaaggg gaaagagtgg atggcaaccg tcaaattgta      240
ggatatgcaa taggaactca acaagctacc ccagggcccc caaacagcgg tcgagagaca      300
atatacccca atgcatccct gctgatccag aacgtcacc agaatgacac aggattctac      360
accctacaag tcataaagtc agatcttgtg aatgaagaag cacttggaaca gttccatgta      420
taccgggagc tgcccaagcc ctccatctcc agcaacaact ccaaccctgt ggaggacaag      480
gatgctgtgg ccttcacctg tgaacctgag actcaggaca caacctacct gtggtggata      540
aacaatcaga gcctcccggg cagtcccagg ctgcagctgt ccaatggcaa caggaccctc      600
actctactca gtgtcacaag gaatgacaca ggacctatg agtgtgaaat acagaaccca      660
gtgagtgcga accgcagtga cccagtcacc ttgaatgtea cctatggccc ggacaccccc      720
accatttccc cttcagacac ctattaccgt ccaggggcaa acctcagcct ctctgctat      780
gcagcctcta acccactgc acagtactcc tggettata atggaacatt ccagcaaagc      840
acacaagagc tctttatccc taacatact gtgaataata gtggatccta tacctgccac      900
gccaataact cagtcactgg ctgcaacagg accacagtea agacgatcat agtcactgag      960
ctaagtccag tagtagcaaa gcccacaatc aaagccagca agaccacagt cacaggagat     1020
aaggactctg tgaacctgac ctgctccaca aatgacactg gaatctccat ccgttggttc     1080
ttcaaaaacc agagtctccc gtccctcgag aggatgaagc tgtcccaggg caacaccacc     1140

```

ctcagcataa accctgtcaa gagggaggat gctgggacgt attggtgtga ggtcttcaac 1200
 ccaatcagta agaaccaaag cgaccccatc atgctgaacg taaactataa tgctctacca 1260
 caagaaaatg gcctctcacc tggggccatt gctggcattg tgattggagt agtggccctg 1320
 gttgctctga tagcagtagc cctggcatgt tttctgcatt tcgggaagac cggcagctca 1380
 ggaccactcc aatga 1395

<210> 101

<211> 458

<212> PRT

<213> 小家鼠 (*Mus musculus*)

<220>

<223> CD66a

<400> 101

Met Glu Leu Ala Ser Ala His Leu His Lys Gly Gln Val Pro Trp Gly
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Leu Thr Ala Ser Leu Leu Ala Ser Trp Ser Pro Ala Thr
 20 25 30
 Thr Ala Glu Val Thr Ile Glu Ala Val Pro Pro Gln Val Ala Glu Asp
 35 40 45
 Asn Asn Val Leu Leu Leu Val His Asn Leu Pro Leu Ala Leu Gly Ala
 50 55 60
 Phe Ala Trp Tyr Lys Gly Asn Thr Thr Ala Ile Asp Lys Glu Ile Ala
 65 70 75 80
 Arg Phe Val Pro Asn Ser Asn Met Asn Phe Thr Gly Gln Ala Tyr Ser
 85 90 95
 Gly Arg Glu Ile Ile Tyr Ser Asn Gly Ser Leu Leu Phe Gln Met Ile
 100 105 110
 Thr Met Lys Asp Met Gly Val Tyr Thr Leu Asp Met Thr Asp Glu Asn
 115 120 125
 Tyr Arg Arg Thr Gln Ala Thr Val Arg Phe His Val His Pro Ile Leu
 130 135 140
 Leu Lys Pro Asn Ile Thr Ser Asn Asn Ser Asn Pro Val Glu Gly Asp
 145 150 155 160
 Asp Ser Val Ser Leu Thr Cys Asp Ser Tyr Thr Asp Pro Asp Asn Ile
 165 170 175
 Asn Tyr Leu Trp Ser Arg Asn Gly Glu Ser Leu Ser Glu Gly Asp Arg
 180 185 190
 Leu Lys Leu Ser Glu Gly Asn Arg Thr Leu Thr Leu Leu Asn Val Thr
 195 200 205
 Arg Asn Asp Thr Gly Pro Tyr Val Cys Glu Thr Arg Asn Pro Val Ser

210	215	220
Val Asn Arg Ser Asp Pro Phe Ser Leu Asn Ile Ile Tyr Gly Pro Asp		
225	230	235
Thr Pro Ile Ile Ser Pro Ser Asp Ile Tyr Leu His Pro Gly Ser Asn		
	245	250
Leu Asn Leu Ser Cys His Ala Ala Ser Asn Pro Pro Ala Gln Tyr Phe		
	260	265
Trp Leu Ile Asn Glu Lys Pro His Ala Ser Ser Gln Glu Leu Phe Ile		
	275	280
Pro Asn Ile Thr Thr Asn Asn Ser Gly Thr Tyr Thr Cys Phe Val Asn		
290	295	300
Asn Ser Val Thr Gly Leu Ser Arg Thr Thr Val Lys Asn Ile Thr Val		
305	310	315
Leu Glu Pro Val Thr Gln Pro Phe Leu Gln Val Thr Asn Thr Thr Val		
	325	330
Lys Glu Leu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Leu Ser Asn Asp Ile Gly		
	340	345
Ala Asn Ile Gln Trp Leu Phe Asn Ser Gln Ser Leu Gln Leu Thr Glu		
	355	360
Arg Met Thr Leu Ser Gln Asn Asn Ser Ile Leu Arg Ile Asp Pro Ile		
370	375	380
Lys Arg Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Gln Cys Glu Ile Ser Asn Pro Val		
385	390	395
Ser Val Arg Arg Ser Asn Ser Ile Lys Leu Asp Ile Ile Phe Asp Pro		
	405	410
Thr Gln Gly Gly Leu Ser Asp Gly Ala Ile Ala Gly Ile Val Ile Gly		
	420	425
Val Val Ala Gly Val Ala Leu Ile Ala Gly Leu Ala Tyr Phe Leu Tyr		
	435	440
Ser Arg Lys Ser Gly Gly Ser Gly Ser Phe		
450	455	

<210> 102

<211> 1377

<212> DNA

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<220>

<223> CD66a

<400> 102

atggagctgg cctcagcaca tctccacaaa gggcaggttc cctggggagg actactgctc

60

acagcctcac ttttagcctc ctggagccct gccaccactg ctgaagtcac cattgaggct	120
gtgccgcccc aggttgctga agacaacaat gttettctac ttgttcacaa tctgccctg	180
gcgcttggag cctttgcctg gtacaaggga aacactacgg ctatagacaa agaaattgca	240
cgatttgtag caaatagtaa tatgaatttc acggggcaag catacagcgg cagagagata	300
atatacagca atggatccct gctcttccaa atgatcacca tgaaggatat gggagtctac	360
acactagata tgacagatga aaactatcgt cgtactcagg cgactgtgcg atttcatgta	420
caccccatat tattaaagcc caacatcaca agcaacaact ccaatcccgt ggagggtgac	480
gactccgtat cattaacctg tgactcttac actgacctg ataataaaa ctacctgtgg	540
agcagaaatg gtgaaagcct ttcagaagggt gacaggctga agctgtctga gggcaacagg	600
actctcactt tactcaatgt cacgaggaat gacacaggac cctatgtgtg tgaaacccgg	660
aatccagtga gtgtcaaccg aagtgacca ttcagcctga acattatcta tggtcggac	720
accccgatta tatccccctc agatatttat ttgcatccag ggtcaaacct caacctctcc	780
tgccatgcag cctctaacc cctgcacag tacttttggc ttatcaatga gaagccccat	840
gcatcctccc aagagctctt tatccccaac atcactacta ataatagcgg aacctatacc	900
tgcttcgtca ataactctgt cactggcctc agtaggacca cagtcaagaa cattacagtc	960
cttgagccag tgactcagcc cttctccaa gtcaccaaca ccacagtcaa agaactagac	1020
tctgtgacct tgacctgctt gtcgaatgac attggagcca acatccagtg gctcttcaat	1080
agccagagtc ttcagctcac agagagaatg aactctccc agaacaacag catcctcaga	1140
atagacccta ttaagaggga agatgccggc gagtatcagt gtgaaatctc gaatccagtc	1200
agcgtcagga ggagcaactc aatcaagctg gacataatat ttgacccaac acaaggaggc	1260
ctctcagatg gcgccattgc tggcatcgtg attggagttg tggctggggt ggctctaata	1320
gcagggctgg catatttctt ctattccagg aagtctggcg gatctggctc cttctga	1377