(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112118863 B
(45)授权公告日 2025.05.30

(21)申请号 201980032574.8
(22)申请日 2019.04.11
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112118863 A
(43)申请公布日 2020.12.22
(30)优先权数据
18305444.4 2018.04.11 EP
PCT/EP2018/077512 2018.10.09 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.11.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/059329 2019.04.11
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/197567 EN 2019.10.17

(73)专利权人 恩特罗姆公司
地址 法国巴黎
(72)发明人 L·切恩 C·邦尼 F·斯特鲁齐
(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事务所(普通合伙) 11413
专利代理师 王春伟 刘继富

(51)Int.Cl.
A61K 39/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 102170901 A,2011.08.31
CN 102892777 A,2013.01.23
审查员 张智贤

权利要求书1页 说明书118页
序列表194页 附图8页

(54)发明名称

用于预防和治疗癌症的抗原肽

(57)摘要

本发明涉及基于抗原的免疫疗法,具体地癌症免疫疗法。具体地,本发明提供了与人肿瘤抗原片段不同但具有氨基酸相似性的抗原肽。本发明进一步提供了包含这种抗原肽的免疫原性化合物、纳米颗粒、细胞和药物组合物以及编码这种抗原肽的核酸。

CN 112118863 B

1.抗原肽,由SEQ ID NO:32所示氨基酸序列组成。

2.纳米颗粒,其负载有根据权利要求1所述的抗原肽。

3.根据权利要求2所述的纳米颗粒,其中所述纳米颗粒负载有佐剂。

4.细胞,其负载有根据权利要求1所述的抗原肽。

5.根据权利要求4所述的细胞,其中所述细胞是抗原呈递细胞。

6.根据权利要求4所述的细胞,其中所述细胞是树突状细胞。

7.核酸,其编码根据权利要求1所述的抗原肽。

8.根据权利要求7所述的核酸,其中所述核酸是DNA分子或RNA分子。

9.根据权利要求7所述的核酸,其中所述核酸选自基因组DNA;cDNA或mRNA。

10.宿主细胞,包括根据权利要求7-9中任一项所述的核酸。

11.根据权利要求10所述的宿主细胞,其中所述核酸是载体。

12.根据权利要求10或11所述的宿主细胞,其中所述宿主细胞是细菌细胞。

13.根据权利要求10或11所述的宿主细胞,其中所述宿主细胞是肠道细菌细胞。

14.药物组合物,包括

-根据权利要求1所述的抗原肽,

-根据权利要求2或3所述的纳米颗粒,

-根据权利要求4-6中任一项所述的细胞,

-根据权利要求7-9中任一项所述的核酸,和/或

-根据权利要求10-13中任一项所述的宿主细胞,

以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或运载体。

15.根据权利要求14所述的药物组合物,进一步包括一种或多种免疫刺激剂。

16.根据权利要求15所述的药物组合物,其中所述免疫刺激剂选自免疫佐剂和抗原呈递细胞。

17.根据权利要求16所述的药物组合物,其中所述抗原呈递细胞是树突状细胞。

18.试剂盒,包括

-根据权利要求1所述的抗原肽,

-根据权利要求2或3所述的纳米颗粒,

-根据权利要求4-6中任一项所述的细胞,

-根据权利要求7-9中任一项所述的核酸,

-根据权利要求10-13中任一项所述的宿主细胞,和/或

-根据权利要求14-17中任一项所述的药物组合物。

19.根据权利要求18所述的试剂盒,进一步包括具有利用所述抗原肽、所述纳米颗粒、所述细胞、所述核酸、所述宿主细胞和/或所述药物组合物预防或治疗癌症的指导的包装插页或说明书。

20.肽-MHC(pMHC)多聚体,包括根据权利要求1所述的抗原肽。

用于预防和治疗癌症的抗原肽

技术领域

[0001] 本发明涉及癌症治疗领域,更具体地通过免疫治疗方法。具体地,本发明提供了可用于癌症免疫治疗的各种肽。

背景技术

[0002] 癌症是全世界主要的死亡原因之一。根据世界卫生组织(WHO)的数据,仅在2012年,全世界报告了1400万例新病例和820万例癌症相关的死亡,并且预计新癌症病例的数量将在接下来的二十年增加约70%。到目前为止,世界每年新病例中超过60%发生在非洲、亚洲以及中南美洲。这些地区也占世界癌症死亡数的70%。在男性中,最常见的五个癌症部位是肺、前列腺、结肠直肠、胃和肝。而在女性中则是乳房、结肠直肠、肺、子宫颈和胃。

[0003] 长期以来,通过手术、放射疗法、细胞毒性化学疗法和内分泌操作来控制癌症,这些通常顺序组合,以最好地控制疾病。然而,这些标准疗法的实际功效的主要限制是其不精确的特异性,这导致治疗导致的正常组织的附随损伤、低治愈率和固有的耐药性。

[0004] 近年来,特别是由于肿瘤和正常细胞的表达谱的巨大进步,癌症疗法的发展有了极大的增加,并且免疫疗法或分子靶向疗法的最新研究和第一批临床结果已经开始改变我们对这种疾病的认识。

[0005] 有前景的抗癌免疫疗法现已成为现实,并且宿主免疫系统可以识别肿瘤抗原的证据已导致抗癌药物的开发,目前该抗癌药物已获得诸如美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)的监管机构批准。各种治疗方法包括:过继性转移离体扩增的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、癌细胞疫苗、免疫刺激性细胞因子及其变体、模式识别受体(PRR)激动剂和靶向肿瘤抗原或免疫检查点的免疫调节单克隆抗体等(Galuzzi et al.,Classification of current anticancer immunotherapies.Oncotarget.2014Dec 30;5(24):12472-508)。

[0006] 不幸的是,相当大百分比的患者仍可在治疗过程中对这些免疫疗法中的一些表现出固有的耐性,或者甚至是获得性耐性。例如,据报道在不可切除性或转移性黑素瘤中利用抗CTLA-4抗体Ipilumumab的三年生存率为约20%(Snyder et al.,Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma.N Engl J Med.2014年12月4日;371(23):2189-2199;Schadendorf et al.,Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma.J Clin Oncol.2015年6月10日;33(17):1889-94),而据报道利用另一检查点抑制剂,靶向PD-1的纳武单抗(Nivolumab)的三年生存率在肾细胞癌(RCC)中为44%,而在非小细胞肺癌(NSCLC)中为18%(Mc Dermott et al.,Survival,Durable Response,and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab.J Clin Oncol.2015年6月20日;33(18):2013-20;Gettinger et al.,Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1Antibody,BMS-936558,ONO-4538)in Patients With

Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer.J Clin Oncol.2015年6月20日;33(18):2004-12)。因此,基本耐药性代表了这些免疫疗法的固定的功效障碍。因此很明显,需要不同的癌症治疗方法来打破这一障碍。

[0007] 很多用这些免疫疗法治疗的对象中缺乏响应可能与抗肿瘤免疫响应缺陷(例如抗原呈递细胞(APC)的抗原呈递缺陷或T细胞的抗原识别缺陷)有关。换句话说,对免疫疗法的阳性响应与免疫系统产生能够识别人癌细胞表达的MHC I类限制性抗原的特定淋巴细胞亚群的能力相关(Kvistborg et al.,Human cancer regression antigens.Curr Opin Immunol.2013年4月;25(2):284-90)。该假说得到了数据的有力支持,表明对肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的过继性转移的响应与输给患者的$CD8^+$ T细胞的数量直接相关(Besser et al.,Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma:intent-to-treat analysis and efficacy after failure to prior immunotherapies.Clin Cancer Res.2013年9月1日;19(17):4792-800)。因此,有效的抗肿瘤响应将取决于免疫反应性肽的呈递和被“训练”以识别这些抗原的足量反应性细胞的存在。

[0008] 基于肿瘤抗原的疫苗接种代表一种独特的癌症治疗方法,由于其可以征募患者自身的免疫系统以特定且持久的方式识别、攻击和消灭肿瘤,引起了相当大的关注。事实上已知肿瘤细胞表达大量易被免疫系统识别的肽抗原。因此,基于这种抗原的疫苗,由于低毒性和低分子量的肿瘤抗原,不仅为提高患者的总体生存率而且为监测免疫响应和制备GMP级产品提供了巨大机会。肿瘤抗原的实例包括由正常沉默基因或过表达基因以及由癌病毒表达的蛋白质转录的蛋白质的副产物(Kvistborg et al.,Human cancer regression antigens.Curr Opin Immunol.2013年4月;25(2):284-90)和由细胞蛋白质的点突变产生的新抗原等。后者特别令人受关注,因为其已显示与用CTLA-4抑制剂治疗的患者的总体生存率增加直接相关(Snyder et al.,Genetic basis for clinical response to CTLA-4blockade in melanoma.N Engl J Med.2014年12月4日;371(23):2189-2199;Brown et al.,Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival.Genome Res.2014年5月;24(5):743-50)。

[0009] 然而,可以开发癌症疫苗所基于的人类肿瘤抗原的数量是有限的。具体地,源自突变的或修饰的自身蛋白的抗原可诱导免疫耐受性和/或不期望的自身免疫副作用。

[0010] 因此,本领域需要确定可以克服该领域中遇到的限制的替代性癌症疗法。

[0011] 本发明的目的是满足上述需求。该目的通过下面提出的主题来实现,具体地本发明和所附权利要求中提供的项目。

发明内容

[0012] 本发明提供具体地以下项目:

[0013] 1.抗原肽,包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:1-580和861-887中任一者所示氨基酸序列。

[0014] 2.根据项目1所述的抗原肽,包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:1-580中任一者所示氨基酸序列。

[0015] 3.根据项目1所述的抗原肽,包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:861-887中任一

者所示氨基酸序列。

[0016] 4.根据项目1或2所述的抗原肽,包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:1-160、162-253和255-580中任一者所示氨基酸序列。

[0017] 5.根据项目2或4所述的抗原肽,其中所述抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、145、193、194、220、221、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。

[0018] 6.根据项目1-5中任一项所述的抗原肽,其中所述抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、193、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。

[0019] 7.根据项目1-6中任一项所述的抗原肽,其中所述抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。

[0020] 8.根据项目1-7中任一项所述的抗原肽,其中所述抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:30、32、87、97和194中任一者所示氨基酸序列。

[0021] 9.根据项目1或2所述的抗原肽,其中所述抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:30、32、194、220、254或255中任一者所示氨基酸序列。

[0022] 10.免疫原性化合物,包括根据项目1-9中任一项所述的抗原肽。

[0023] 11.根据项目10所述的免疫原性化合物,其中所述抗原肽连接至运载体(carrier)分子。

[0024] 12.根据项目11所述的免疫原性化合物,其中所述运载体分子是运载体蛋白或运载体肽。

[0025] 13.根据项目10-12中任一项所述的免疫原性化合物,包括下列或由下列组成:式(I)的多肽

[0026] PepNt-CORE-PepCt (I)

[0027] 其中:

[0028] -"PepNt"由长度在0至500个氨基酸残基之间变化的多肽组成,并且位于式(I)的多肽的N端;

[0029] -CORE由项目1-6中任一项所限定的抗原肽组成;并且

[0030] -"PepCt"由长度在0至500个氨基酸残基之间变化的多肽组成,并且位于式(I)的多肽的C端。

[0031] 14.纳米颗粒,其负载有

[0032] -根据项目1-9中任一项所述的抗原肽中的至少一种,或

[0033] -根据项目10-13中任一项所述的免疫原性化合物中的至少一种;

[0034] 以及任选地负载有佐剂。

[0035] 15.细胞,其负载有根据项目1-9中任一项所述的抗原肽或根据项目10-13中任一项所述的免疫原性化合物。

[0036] 16.根据项15所述的细胞,其中所述细胞是抗原呈递细胞(APC),优选地树突状细胞。

[0037] 17.核酸,其编码根据项目1-9中任一项所述的抗原肽、项目13中所限定的式(I)的多肽、或根据项目10-13中任一项所述的免疫原性化合物,其中所述免疫原性化合物是肽或蛋白质。

[0038] 18.根据项目17所述的核酸,其中所述核酸是DNA分子或RNA分子;优选地选自基因

组DNA;cDNA;siRNA;rRNA;mRNA;反义DNA;反义RNA;核酶;互补RNA和/或DNA序列;有或无表达元件的RNA和/或DNA序列、调控元件和/或启动子;载体(vector);和其组合。

[0039] 19.宿主细胞,包括根据项目17或18所述的核酸。

[0040] 20.根据项目19所述的宿主细胞,其中所述核酸是载体。

[0041] 21.根据项目19或20所述的宿主细胞,其中所述宿主细胞是细菌细胞,优选地肠道细菌细胞。

[0042] 22.药物组合物,包括

[0043] -根据项目1-9中任一项所述的抗原肽,

[0044] -根据项目10-13中任一项所述的免疫原性化合物,

[0045] -根据项目14所述的纳米颗粒,

[0046] -根据项目15或16所述的细胞,

[0047] -根据项目17或18所述的核酸,和/或

[0048] -根据项目19-21中任一项所述的宿主细胞,

[0049] 以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂或运载体。

[0050] 23.根据项目22所述的药物组合物,进一步包括一种或多种免疫刺激剂。

[0051] 24.根据项目23所述的药物组合物,其中所述免疫刺激剂选自免疫佐剂和抗原呈递细胞。

[0052] 25.根据项目24所述的药物组合物,其中所述抗原呈递细胞是树突状细胞。

[0053] 26.根据项目22-25中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包括

[0054] (i)至少两种不同的根据项目1-9中任一项所述的抗原肽;

[0055] (ii)至少两种不同的根据项目10-13中任一项所述的免疫原性化合物;

[0056] (iii)至少两种不同的根据项目14所述的纳米颗粒;和/或

[0057] (iv)至少两种不同的根据项目17或18所述的核酸。

[0058] 27.试剂盒,包括

[0059] -根据项目1-9中任一项所述的抗原肽,

[0060] -根据项目10-13中任一项所述的免疫原性化合物,

[0061] -根据项目14所述的纳米颗粒,

[0062] -根据项目15或16所述的细胞,

[0063] -根据项目17或18所述的核酸,

[0064] -根据项目19-21中任一项所述的宿主细胞,和/或

[0065] -根据项目22-26中任一项所述的药物组合物。

[0066] 28.根据项目27所述的试剂盒,进一步包括具有利用所述抗原肽、所述免疫原性化合物、所述纳米颗粒、所述细胞、所述核酸、所述宿主细胞和/或所述药物组合物预防或治疗癌症的指导的包装插页或说明书。

[0067] 29.根据项目27或28所述的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少两种不同的根据项目1-9中任一项所述的抗原肽。

[0068] 30.根据27或28所述的试剂盒项目,其中所述试剂盒包括至少两种不同的根据项目10-13中任一项所述的免疫原性化合物。

[0069] 31.根据项目27或28所述的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少两种不同的根据项

目14所述的纳米颗粒。

[0070] 32.根据项目27或28所述的试剂盒,其中所述试剂盒包括至少两种不同的根据项目15或16所述的核酸。

[0071] 33.根据项目1-9中任一项所述的抗原肽,

[0072] 根据项目10-13中任一项所述的免疫原性化合物,

[0073] 根据项目14所述的纳米颗粒,

[0074] 根据项目15或16所述的细胞,

[0075] 根据项目17或18所述的核酸,

[0076] 根据项目19-21中任一项所述的宿主细胞,

[0077] 根据项目22-26中任一项所述的药物组合物,或

[0078] 根据项目27-32中任一项所述的试剂盒

[0079] 用于预防和/或治疗癌症。

[0080] 34.根据项目33所述的用途的抗原肽、免疫原性化合物、纳米颗粒、细胞、核酸、宿主细胞、药物组合物或试剂盒,其中所述癌症选自神经胶质瘤、肾癌、皮肤癌,具体地黑素瘤、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、结肠直肠癌、肝癌、胰腺癌、头颈癌、尿路上皮癌和前列腺癌。

[0081] 35.至少两种不同的根据项目1-9中任一项所述的抗原肽的组合,用于预防和/或治疗癌症。

[0082] 36.至少两种不同的根据项目10-13中任一项所述的免疫原性化合物的组合,用于预防和/或治疗癌症。

[0083] 37.至少两种不同的根据项目14所述的纳米颗粒的组合,用于预防和/或治疗癌症。

[0084] 38.至少两种不同的根据项目17或18所述的核酸的组合,用于预防和/或治疗癌症。

[0085] 39.根据项目35-38中任一项所述的用途的组合,其中所述至少两种不同的组分被包括在不同的组合物中。

[0086] 40.根据项目35-38中任一项所述的用途的组合,其中所述至少两种不同的组分被包括在相同的组合物中。

[0087] 41.根据项目35-39中任一项所述的用途的组合,其中所述至少两种不同的组分被通过不同的给予途径给予。

[0088] 42.根据项目35-40中任一项所述的用途的组合,其中所述至少两种不同的组分被通过相同的给予途径给予。

[0089] 43.根据项目35-39、41和42中任一项所述的用途的组合,其中所述至少两种不同的组分被顺序给予。

[0090] 44.根据项目35-42中任一项所述的用途的组合,其中所述至少两种不同的组分被大约同时给予。

[0091] 45.在有需要的对象体内预防和/或治疗癌症或者引起、增强或延长抗肿瘤响应的方法,包括向所述对象给予

[0092] -根据项目1-9中任一项所述的抗原肽,

[0093] -根据项目10-13中任一项所述的免疫原性化合物,

[0094] -根据项目14所述的纳米颗粒,

[0095] -根据项目15或16所述的细胞,

[0096] -根据项目17或18所述的核酸,

[0097] -根据项目19-21中任一项所述的宿主细胞,

[0098] -根据项目22-26中任一项所述的药物组合物,和/或

[0099] -项目35-44中任一项所限定的组合。

[0100] 46.根据项目45所述的方法,其中所述癌症选自神经胶质瘤、肾癌、皮肤癌,具体地黑素瘤、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、结肠直肠癌、肝癌、胰腺癌、头颈癌、尿路上皮癌和前列腺癌。

[0101] 47.肽-MHC(pMHC)多聚体,包括根据项目1-9中任一项所述的抗原肽。

[0102] 本发明和具体地上述项目在下文中被更详细地描述。

[0103] 定义

[0104] 除非本文另有定义,本申请中使用的科学和技术术语将具有本领域普通技术人员通常理解的含义。此外,除非上下文另有要求,本文所用的命名以及细胞和组织培养技术是本领域公知和常用的。

[0105] 这样的技术在诸如Owen等(Kuby Immunology,7th,edition,2013-W.H.Freeman)和Sambrook等(Molecular cloning:A laboratory manual 4th edition,Cold Spring Harbor Laboratory Press-Cold Spring Harbor,NY,USA,2012)的文献中被充分说明。

[0106] 然而,关于贯穿本说明书中不同术语的使用,以下定义更特别适用。

[0107] 术语“肽”、“多肽”、“蛋白质”和这些术语的变型指代包含至少两个氨基酸的肽、寡肽、多肽或蛋白质,该氨基酸彼此连接——优选地通过普通肽键或可选地通过修饰肽键,如例如在同位肽的情况下。术语“(多)肽”指代肽和/或多肽。具体地,术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”指代通过肽键(-NHCO-)连接在一起的任意长度的氨基酸的顺序链。肽、多肽和蛋白质可以在体外和/或体内在细胞中发挥结构和/或功能作用。术语“肽”、“多肽”、“蛋白质”优选地包括尺寸在2至至少约1000个氨基酸残基范围内的氨基酸链。术语“肽”在本文中优选地包含尺寸小于约30个氨基酸的氨基酸链,而术语“多肽”和“蛋白质”优选地包含尺寸为至少30个氨基酸的氨基酸链。术语“多肽”和“蛋白质”在本文中被可互换地使用。在优选的实施方式中,术语“肽”、“多肽”、“蛋白质”还包括“拟肽”,其被定义为包含非肽结构元件的肽类似物,该肽能够模仿或拮抗天然母体肽的生物学作用(一种或多种)。拟肽缺乏典型的肽特征,如酶促裂解的肽键。具体地,肽、多肽或蛋白质除这些氨基酸以外还可以包含遗传密码限定的这20个氨基酸以外的氨基酸,或者其可以由遗传密码限定的这20种氨基酸以外的氨基酸构成。具体地,在本发明的语境中,肽、多肽或蛋白质可以等同由通过本领域技术人员公知的天然过程如翻译后成熟化过程或化学过程修饰的氨基酸构成。这种修饰在文献中被详细介绍。这些修饰可出现在多肽中的任何位置:在肽骨架中、在氨基酸链中或甚至在羧基末端或氨基末端处。具体地,肽或多肽可以是在泛素化之后分支的,或是有或无分支的环状的。这种类型的修饰可以是本领域技术人员公知的天然或合成的翻译后过程的结果。在本发明的语境中,术语“肽”、“多肽”、“蛋白质”具体地还包括修饰的肽、多肽和蛋白质。例如,肽、多肽或蛋白质修饰可包括乙酰化、酰化、ADP-核糖基化、酰胺化、核苷酸或核苷酸衍生物的共价固定、脂质或脂质衍生物的共价固定、磷脂酰肌醇的共价固定、共价或非共价交联、环化、二硫键形成、去甲基化、糖基化——包括PEG化、羟基化、碘化、甲基化、肉豆蔻酰基化、

氧化、蛋白水解过程、磷酸化、异戊二烯化、外消旋化、seneloylation、硫酸化、氨基酸加成如精氨化或泛素化。这样的修饰在文献中被详细描述(Proteins Structure and Molecular Properties(1993)2nd Ed.,T.E.Creighton,New York;Post-translational Covalent Modifications of Proteins(1983)B.C.Johnson,Ed.,Academic Press,New York;Seifter et al.(1990)Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors,Meth.Enzymol.182:626-646;和Rattan et al.,(1992)Protein Synthesis: Post-translational Modifications and Aging,Ann NY Acad Sci,663:48-62)。因此,术语"肽"、"多肽"、"蛋白质"优选包括例如脂肽、脂蛋白、糖肽、糖蛋白等。

[0108] 在优选的实施方式中,(多)肽或蛋白质是"典型"(多)肽或蛋白质,其中"典型"(多)肽或蛋白质通常由选自通过遗传密码限定的20种氨基酸的氨基酸构成,这些氨基酸通过普通肽键相互连接。

[0109] 如本领域公知,肽、多肽和蛋白质可以由核酸编码。术语"核酸"、"核酸分子"、"核酸序列"、"多核苷酸"、"核苷酸序列"在本文中被可互换地使用,并且指代精确接连的天然核苷酸(例如,A、T、G、C和U)或合成核苷酸,即至少两个核苷酸的链。具体地,术语"核酸"、"核酸分子"、"核酸序列"、"多核苷酸"、"核苷酸序列"指代DNA或RNA。核酸优选包含单链的、双链的或部分双链的DNA或RNA,优选地选自基因组DNA(gDNA)、互补DNA(cDNA)、核糖体DNA(rDNA)和所述DNA的转录产物,如RNA。核酸的优选实例包括核糖体RNA(rRNA)、信使RNA(mRNA);反义DNA、反义RNA;互补RNA和/或DNA序列、核酶、有或无表达元件的(互补)RNA/DNA序列、载体;微型基因、基因片段、调控元件、启动子及其组合。核酸(分子)和/或多核苷酸的进一步优选实例包括,例如,重组多核苷酸、载体、寡核苷酸、RNA分子如rRNA、mRNA或转运RNA(tRNA)、或上述DNA分子。因此,优选的是,核酸(分子)是DNA分子或RNA分子;优选地选自gDNA;cDNA;rRNA;mRNA;反义DNA;反义RNA;互补RNA和/或DNA序列;有或无表达元件、调控元件和/或启动子的RNA和/或DNA序列;载体;及其组合。确定可以编码特定氨基酸序列的核苷酸序列是在本领域技术人员的能力范围内的。

[0110] 可以通过本领域中任何已知的方法来制备根据本发明的(多)肽和/或核酸,包括但不限于任何合成方法、任何重组方法、任何离体生成方法等及其任何组合。这种技术在上述文献中被充分说明。

[0111] 如本文所用,术语"抗原肽"指代在其给予的对象中容易诱导/引发、增加、延长或维持免疫响应的肽。具体地,抗原肽是(人)肿瘤抗原的(的片段/表位)的序列变体。换句话说,抗原肽优选地区别于(人)肿瘤抗原(的片段/表位),但是其优选与(人)肿瘤抗原(的片段/表位)具有氨基酸相似性。优选地,由抗原肽诱导/引发、增加、延长或维持的免疫响应(也)针对对应的(人)肿瘤抗原(的片段/表位)。

[0112] 如本文所用,术语"肿瘤抗原"包括肿瘤特异性抗原和肿瘤相关抗原。总体上,术语"肿瘤抗原"或"肿瘤蛋白"在本文中指在肿瘤细胞中并且有时也在正常细胞中产生的抗原物质,并且其在对象中给予后可以可触发免疫响应。在人体中,那些(肿瘤抗原)已被根据其表达模式、功能或遗传起源进行了分类,并且非限制地包括过度表达的自身抗原(如HER2/neu及其变体dHER2、p53、Wilm肿瘤1、Ephrin受体、蛋白酶3、粘蛋白-1、间皮素、EGFR、CD20);睾丸癌(CT)抗原(如MAGE-1、BAGE、GAGE、NY-ESO-1);突变抗原,也称为新抗原(如MUM-1、bcr-abl、ras、b-raf、p53、CDK-4、CDC27、β-连环蛋白、α-肌动蛋白-4(α-actenin-4)的突变

体);组织特异性分化抗原(如黑素瘤抗原Melan A/MART-1、酪氨酸酶、TRP1/pg75、TRP2、gp100和神经节苷脂GM3、GM2、GD2和GD3;前列腺癌抗原PSMA、PSA和PAP);癌病毒(如HPV、EBV)表达的病毒抗原;胎胚抗原(如α-胎蛋白AFP和癌胚抗原CEA);和通用抗原(端区酶、hTERT、生存素(survivin)、mdm-2、CYP-1B1)(Srinivasan和Wolchok,Tumor antigens for cancer immunotherapy:therapeutic potential of xenogeneic DNA vaccines.J Transl Med.2004年4月16日;2(1):12)。因此,人肿瘤抗原是本领域公知的。例如,白介素13受体亚基α-2(IL-13Ra2或IL13RA2)是人体中由IL13RA2基因编码的膜结合蛋白。作为非穷举的方式,IL13RA2被报道为潜在的免疫治疗靶标(见Beard et al.;Clin Cancer Res;72(11);2012)。IL13RA2的高度表达还与结肠直肠癌中的侵袭、肝转移和不良预后相关(Barderas et al.;Cancer Res;72(11);2012)。具体地,根据本发明的抗原肽优选是表1B中所示的肿瘤抗原(的表位/片段)的序列变体,并且可以尤其用于表1B中针对对应的肿瘤抗原概述的疾病中。

[0113] 如本文所用,术语"微生物丛(microbiota)"指代在迄今为止研究的从植物到动物的所有多细胞生物体之中和之上发现的共生微生物。具体地,已经发现微生物丛对于其宿主的免疫系统、激素和代谢稳态是至关重要的。微生物丛包括细菌、古细菌、原生生物、真菌和病毒。因此,"微生物丛序列变体"是在微生物丛中存在的参考序列(具体地人肿瘤抗原的表位/片段)的序列变体(例如,其可以被包含在微生物丛蛋白质中)。"序列变体"一般与参考序列(即(参考)肿瘤抗原的片段/表位)具有至少50%的序列同一性,特别是在序列的全长上。优选地,序列变体与参考序列(即(参考)肿瘤抗原的片段/表位)具有至少60%,优选至少70%,优选至少75%,更优选至少80%,甚至更优选至少85%,还更优选至少90%,特别优选至少95%,最优选至少99%的序列同一性。序列同一性可以如本领域所知来计算,具体地如下所述。优选地,序列变体保留参考序列的特定功能,例如其作为肿瘤表位的功能和/或其引发或维持免疫响应的能力。微生物丛序列变体优选选自细菌序列变体、古细菌序列变体、原生生物序列变体、真菌序列变体和病毒序列变体。更优选地,微生物丛序列变体是细菌序列变体。

[0114] 在解剖学上,微生物丛居于多种组织和生物流体(包括皮肤、结膜、乳腺、阴道、胎盘、精液、子宫、卵泡、肺、唾液、口腔(具体地口腔粘膜)、和胃肠道、具体地肠道)之上或之内。在本发明的语境中,微生物丛序列变体优选是胃肠道微生物丛(居于胃肠道中的微生物)的序列变体,更优选是肠道微生物丛(居于肠道中的微生物)的序列变体。因此,最优选微生物丛序列变体是(人)肠道细菌序列变体(即,居于(人)肠道中的细菌的序列变体)。

[0115] 尽管在很多多细胞生物体之中和之上可以找到微生物丛(迄今为止研究过的从植物到动物的所有多细胞生物体),但在人体之内和之上找到的微生物丛是优选的。这样的微生物丛在本文中被称为"人微生物丛"(其中术语人具体指代微生物丛的定位/居所)。在本发明的语境中,微生物丛序列变体是人微生物丛序列变体。

[0116] 术语"免疫原性化合物"指代包含根据本发明的抗原肽的化合物。"免疫原性化合物"能够在其所给予的对象中诱导/引发、增加、延长或维持针对所述抗原肽的免疫响应。在一些实施方式中,免疫原性化合物包含至少一种抗原肽或可选地包含这种抗原肽的至少一种化合物,其与蛋白质如运载体蛋白连接。

[0117] "运载体蛋白"通常是能够运输货物的蛋白质,如根据本发明的抗原肽。例如,运载

体蛋白可以将其货物穿膜运输。在本发明的语境中,运载体蛋白具体地(还)包括能够引发针对其所连接的抗原肽的免疫响应的肽或多肽。运载体蛋白是本领域已知的。

[0118] 可选地,这种运载体肽或多肽可以以免疫佐剂的形式被共同给予。

[0119] 优选地,本文所述的抗原肽可以被共同给予或例如通过共价或非共价键连接至具有免疫佐剂特性的蛋白质/肽,如提供对CD4+ Th1细胞的刺激。尽管本文所述的抗原肽优选结合MHC I类,但是CD4+辅助(细胞)可以另外用于提供有效的免疫响应。Th1辅助细胞能够维持有效的树突状细胞(DC)激活和特定的CTL激活——通过分泌干扰素-γ(IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白介素-2(IL-2)以及增强共刺激信号在DC和T细胞上的表达(Galaine et al.,Interest of Tumor-Specific CD4 T Helper 1Cells for Therapeutic Anticancer Vaccine.Vaccines(Basel).2015Jun 30;3(3):490-502)。

[0120] 例如,佐剂肽/蛋白可优选不同于本发明的抗原肽。优选地,佐剂肽/蛋白能够恢复免疫记忆或提供非特异性辅助,或者可以是特定的辅助肽。文献中已经描述了几种辅助肽用于提供非特异性T细胞辅助,如破伤风辅助肽、钉形贝血蓝蛋白肽或PADRE肽(Adotévi et al.,Targeting antitumor CD4 helper T cells with universal tumor-reactive helper peptides derived from telomerase for cancer vaccine.Hum Vaccin Immunother.2013年5月;9(5):1073-7、Slingluff CL,The present and future of peptide vaccines for cancer:single or multiple,long or short,alone or in combination?Cancer J.2011年9月-10月;17(5):343-50)。因此,破伤风辅助肽、钉形贝血蓝蛋白肽和PADRE肽是这种佐剂肽/蛋白的优选实例。具体地,本文所述的抗原肽或包含所述抗原肽的多肽可以,例如通过共价或非共价键,与序列MAKTIAYDEEARRGLERGLN(SEQ ID NO:856)的HHD-DR3肽连接。这种肽代表辅助肽(具有免疫佐剂性质)的另一个实例,其在本发明的语境中是优选的。另一个优选的实例是h-pAg T13L(序列:TPPAYRPPNAPIL;SEQ ID NO:860;Bhasin M,Singh H,Raghava GP(2003)MHCBN:a comprehensive database of MHC binding and non-binding peptides.Bioinformatics 19:665-666)。优选的辅助肽的其他实例包括UCP2肽(例如,如WO2013/135553A1或Dosset M,Godet Y,Vauchy C,Beziaud L,Lone YC,Sedlik C,Liard C,Levionnois E,Clerc B,Sandoval F,Daguindau E,Wain-Hobson S,Tartour E,Langlade-Demoyen P,Borg C,Adotévi O:Universal cancerpeptide-basedtherapeuticvaccinebreakstoleranceagainsttelomerase and eradicatesestablishedtumor.Clin Cancer Res.2012年11月15日;18(22):6284-95.doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0896.Epub 2012年10月2日所述)和BIRC5肽(例如,如EP2119726A1或Widenmeyer M,Griesemann H,Stevanović S,Feyerabend S,Klein R,Attig S,Hennenlotter J,Wernet D,Kuprash DV,Sazykin AY,Pascolo S,Stenzl A,Gouttefangeas C,Rammensee HG:Promiscuous survivin peptide induces robust CD4+ T-cell responses in the majority of vaccinated cancer patients.Int J Cancer.2012年7月1日;131(1):140-9.doi:10.1002/ijc.26365.Epub 2011年9月14日所述)。最优选的辅助肽是UCP2肽(氨基酸序列:KSVWSKLQSIGIRQH;SEQ ID NO:859,例如,如WO 2013/135553 A1或Dosset et al.,Clin Cancer Res.2012年11月15日;18(22):6284-95所述。

[0121] 如本文所用,术语“免疫原性组合物”指代能够引发、诱导、增加、延长或维持免疫

响应的组合物,具体地在其被给予哺乳动物时,尤其在其被给予人个体时,引发、诱导、增加、延长或维持免疫响应的组合物。优选地,免疫原性组合物还包含一种或多种免疫佐剂物质。

[0122] “药学上可接受的赋形剂或运载体”在本文中意为改善活性剂的递送、稳定性或生物利用性并且可以被其所给予的对象代谢并且对其所给予的对象无毒的药物级化合物。优选的根据本发明的赋形剂和运载体包括药物产品中常用的任何赋形剂或运载体,如例如水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、右旋糖、甘油、乙醇等以及其组合。在许多情况下,优选在组合物中包括等渗剂,例如糖、多元醇如甘露醇、山梨糖醇、或氯化钠。药学上可接受的赋形剂或运载体可进一步包含少量的辅助物质,如湿润剂或乳化剂或防腐剂。

[0123] “疫苗”在本文中意为能够刺激活体生物的免疫系统从而通过预防或治疗提供针对有害抗原的保护的组合物。预防性疫苗是优选的。优选地,疫苗或疫苗组合物还包含一种或多种免疫佐剂物质。

[0124] 根据本文所述的本发明的不同方面和实施方式,“对象”或“宿主”优选指代哺乳动物,最优选指代人类。所述对象可患有癌症,疑患有癌症,或有患癌风险。

[0125] 如本文所用,术语“癌症”指代恶性肿瘤。具体地,术语“癌症”在本文中指代以细胞不受控制的分裂和这些细胞侵袭其他组织的能力为特征的一类疾病或障碍中的任何成员,所述侵袭通过经由侵袭而直接生长到相邻组织中或通过经由转移而植入远处位点进行。转移被定义为癌细胞通过血流或淋巴系统运输的阶段。其包括食道癌、胃癌、十二指肠癌、小肠癌、阑尾癌、大肠癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、肛门癌、胰腺癌、肝癌、胆囊癌、脾癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、阴道癌、外阴癌、乳腺癌、肺癌、甲状腺癌、胸腺癌、脑癌、神经系统癌、神经胶质瘤、口腔癌、皮肤癌、血液癌、淋巴瘤、眼癌、骨癌、骨髓癌、肌肉癌……在本发明的语境中,黑素瘤、头颈癌、乳腺癌、结肠直肠癌或肾癌(如透明细胞肾细胞癌)是优选的。

[0126] 如本文所用,术语“预防”(“preventing”、“prevention”、“prophylaxis”或“prevent”)总体上意为在疾病或状况发作之前避免或最小化疾病或状况的发作或发展,而术语“治疗”(“treating”、“treatment”或“treat”)包括在疾病或状况发作后减轻、改善或治愈疾病或状况(或疾病或状况的症状)。术语“预防”包括“降低发生的可能性”或“降低复发的可能性”。

[0127] 本文所用的“有效量”或“有效剂量”是提供期望效果的量。出于治疗目的,有效量是足以提供有益或期望的临床结果的量。对于给定应用优选的有效量可以容易由技术人员考虑例如对象的尺寸、年龄、体重、待预防或治疗的疾病/障碍的类型以及自疾病/障碍开始的时间量来确定。在本发明的语境中,就预防或治疗而言,组合物的有效量是足以诱导针对疾病/障碍的体液和/或细胞介导的免疫响应的量。

[0128] 贯穿说明书和所附权利要求书,除非上下文另有说明,术语“包括”以及诸如“包含”和“含有”的变型将被理解为表示包括所陈述的成员、整数或步骤,但不排除任何其他未陈述的成员、整数或步骤。术语“由……组成”是术语“包括”的一种具体实施方式,其中排除任何其他未陈述的成员、整数或步骤。在本发明的语境中,术语“包括”涵盖术语“由……组成”。因此,术语“包括”涵盖“包含”以及“由……组成”,例如,“包含”X的组合物可以仅由X组成,或者可以包括其他内容,例如X+Y。

[0129] 在对本发明进行描述的语境中(特别是在权利要求的语境中)使用的术语“一种”和“一个”及“所述”以及类似的提及应被解释为涵盖单数和复数,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。本文中数值范围的叙述仅旨在用作分别提及落入该范围内的每个单独的数值的简略表示法。除非本文另有说明,各单独的数值都被并入说明书中,如同其在本文中被分别提及一样。说明书中的任何语言都不应被解释为表示任何未主张的要素对于本发明的实践是必需的。

[0130] 词语“基本上”不排除“完全”,例如,“基本上不含”Y的组合物可以完全不含Y。在必要时,本发明的定义可以省略词语“基本上”。

[0131] 数值x相关的术语“约”指代x±10%。

[0132] 其他定义贯穿说明书被提供。

[0133] 通过参考以下详细描述,包括本发明的优选实施方式和本文包括的实施例,可以更容易地理解本发明。

[0134] 详细描述

[0135] 尽管以下详细描述了本发明,但是应当理解,本发明不限于本文描述的具体方法、方案和试剂,因为这些可以改变。还应理解,本文所用的术语并不旨在限制本发明的范围,本发明的范围仅由所附权利要求来限制。除非另有定义,本文中使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员的通常理解相同的含义。

[0136] 在下文中,将描述本发明的要素。这些要素随具体实施方式一起列出,但是,应该理解,其可以以任何方式和任何数量组合以建立另外的实施方式。各种描述的实例和优选实施方式不应被解释为使本发明仅限于明确描述的实施方式。这种描述应被理解为支持和涵盖组合了明确描述的实施方式与任何数量的公开和/或优选的要素的实施方式。此外,除非上下文另有说明,应认为本申请的描述公开了本申请中所有所述要素的任何排列和组合。

[0137] 本发明人已经确定了可以用于诱导针对肿瘤细胞的特异性免疫响应的一组抗原肽。那些抗原肽不同于表1A和表1B所示的人肿瘤抗原(的片段),但与之具有氨基酸相似性。

[0138] 具体地,根据本发明的抗原肽被包含在来自人肠道的共生细菌所产生的多肽和蛋白质中。因此,根据本发明的抗原肽不是人序列,而是细菌序列。不希望受任何具体理论的束缚,发明人认为人类免疫组库(repertoire)包含对细菌肽(被包含在来自肠道的共生细菌所产生的蛋白质中)具有反应性的T细胞克隆,该肽与人肿瘤抗原的片段具有氨基酸相似性。具体地,根据本发明的抗原肽可以比相应的人肽引起更强的免疫响应,因为能够严格识别人肽的T细胞在成熟过程中在识别自身抗原时已被耗尽,而根据本发明的抗原肽不存在这种情况。这可以解释为何本文所述的抗原肽能够诱导免疫响应,并且尤其是T细胞响应——当这些肽被给予(人)个体时。

[0139] 因此,发明人认为,来自肠道的共生细菌所产生的蛋白质能够“模拟”肿瘤抗原,并且可以用于引起针对肿瘤细胞的特异性免疫响应。这些发现提供了共生细菌可能有助于肿瘤细胞消除的进一步证据。

[0140] 可以利用公知的技术来制备本文公开的抗原肽。例如,可以通过重组DNA技术或化学合成来以合成方式制备所述肽。本文公开的肽可以被个体地合成,或作为包含两个或更多个肽(例如,两个或更多个肽,或肽和非肽)的较长多肽而合成。抗原肽可以被分离,即被

纯化以基本上不含其他天然存在的宿主细胞蛋白质及其片段,例如,至少约70%、80%或90%纯化。优选地,根据本发明的抗原肽是分离的抗原肽。

[0141] 根据本发明的抗原肽

[0142] 在第一方面,本发明提供了抗原肽,其包含SEQ ID NO:1-580和861-887中任一者所示氨基酸序列或由其组成。优选地,抗原肽包含SEQ ID NO:1-580中任一者所示氨基酸序列或由其组成。优选抗原肽包含SEQ ID NO:861-887中任一者所示氨基酸序列或由其组成。

[0143] 因此,本发明涉及与肿瘤抗原具有氨基酸相似性的抗原肽。如本文所用,表述"与肿瘤抗原具有氨基酸相似性"具体地指代(参考)人肿瘤抗原如IL13RA2或下文表1A和1B中描述的其他示例性人肿瘤抗原的片段的序列变体。"序列变体"一般与参考序列,即(参考)肿瘤抗原的片段,具有至少50%的序列同一性,具体地在序列的全长上。优选地,序列变体与参考序列,即(参考)肿瘤抗原的片段,具有至少60%,优选至少70%,优选至少75%,更优选至少80%,甚至更优选至少85%,还更优选至少90%,特别优选至少95%,最优选至少99%的序列同一性。序列同一性可以如本领域所知计算,具体地如下所述。优选地,序列变体保留参考序列的特定功能,例如其作为肿瘤表位的功能和/或其引发或维持免疫响应的能力。具体地,氨基酸序列变体具有改变的序列,其中参考序列中的氨基酸中的一个或多个被突变,例如被删除或取代,或一个或多个氨基酸被插入参考氨基酸序列的序列中。例如,具有至少90%同一性的变体序列具有参考序列的每100个氨基酸不超过10个的改变,即删除、插入或取代的任何组合。

[0144] 比较两个或更多个序列的同一性(相似性)的方法是本领域公知的。两个序列的同一性百分比可以例如利用数学算法确定。可用的数学算法的优选但非限制性的实例是Karlin et al.(1993),PNAS USA,90:5873-5877的算法。这样的算法被整合在BLAST程序家族中,例如BLAST或NBLAST程序(另参见Altschul et al.,1990,J.Mol.Biol.215,403-410or Altschul et al.(1997),Nucleic Acids Res,25:3389-3402)——可通过NCBI的万维网主页ncbi.nlm.nih.gov访问,以及FASTA(Pearson(1990),Methods Enzymol.183,63-98;Pearson and Lipman(1988),Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 85,2444-2448)。通过这些程序可以识别与其他序列具有一定程度的同一性的序列。此外,Wisconsin序列分析软件包版本9.1(Devereux et al.,1984,Nucleic Acids Res.,387-395)中可用的程序,例如程序BESTFIT和GAP,也可用于确定两个多核苷酸之间的同一性百分比以及两个(多)肽序列之间的同一性百分比。BESTFIT利用了Smith and Waterman(1981),J.Mol.Biol.147,195-197的"局部同源性"算法,并且发现两个序列之间最佳单个相似区域。

[0145] 一般充当参考序列的、(参考)肿瘤抗原的"片段"优选地包括至少7个,更优选至少8个,最优选(至少)9个氨基酸或10个氨基酸。要理解,(参考)肿瘤抗原(蛋白质)的"片段"不是全长肿瘤抗原(蛋白质)。因此,(参考)肿瘤抗原的"片段"的最大长度可以是全长(参考)肿瘤抗原的95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。在一些实施方式中,(参考)肿瘤抗原的片段的长度不超过(全长)(参考)肿瘤抗原的长度的50%。在其他实施方式中,(参考)肿瘤抗原的片段的长度不超过(全长)(参考)肿瘤抗原的长度的20%或10%。

[0146] 总体上,根据本发明的抗原肽可具有任何长度。优选地,根据本发明的抗原肽的长

度不超过350个氨基酸。例如,根据本发明的抗原肽的最大长度可以是300或250个氨基酸。更优选地,根据本发明的抗原肽的最大长度不超过200个氨基酸,例如,不超过190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14或13个氨基酸。具体地,根据本发明的抗原肽的长度优选地为至多30或25个氨基酸,更优选地至多20或15个氨基酸,其中甚至更优选长度为10或9氨基酸的更小的分子。具体地,抗原肽不是来自肠道的共生细菌所产生的、作为抗原肽来源的全长蛋白质。

[0147] 更总体而言,本发明提供抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原片段的微生物丛序列变体。人肿瘤抗原可选自ACPP、ANKRD30A、AREG、ASCL1,ASCL2、BIRC5、CA9、CCNA1、CCND1、CDH17、CDH6、CDKN2A、CEACAM5、CHI3L1、CHI3L2、COL11A1、CT83、CTCFL、DCT、DMRTA2、EGFR、ERBB2、ERG、ESR1、EZH2、FAP、FLT1、FOXM1、FSIP1、GAL3ST1、GPR143、HES6、IL13RA2、KISS1R、KLHDC8A、KLHL14、KLK4、KRT81、LEMD1、LRRC15、MAGEA1、MAGEA10、MAGEA11、MAGEA12、MAGEA4、MLANA、NKX2-1、NPTX2、PAGE3、PAX2、PCDHB16、PIWIL1、PMEL、PRAME、PTHLH、SEMG1、SERHL2、SLC45A3、SLC6A3、SNX31、SOX11、SPINK1、STEAP1、TBL1Y、TDRD1、TOP2A、TPTE、TRPM8、TYMS、TYR、UPK2、VCAM1、WFDC2、WT1、ZEB1、ZNF165和ZNF280A。

[0148] 具体地,本发明提供了抗原肽,其是人肿瘤抗原片段的微生物丛序列变体,其中人肿瘤抗原片段可以包含SEQ ID NO:580-858和888-895中的任一者或由其组成。下表1A提供了根据本发明的抗原肽及其氨基酸序列和SEQ ID NO以及人肿瘤抗原(在本文中也称为“人参考肽”)的相应片段/表位的概述。表1A还提供了根据本发明的各抗原肽所涉及的肿瘤抗原的信息。SEQ ID NO 1至580和861至887指代根据本发明的抗原肽。

[0149] 表1A.根据本发明的抗原肽

[0150]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
ACPP	FLFLLFFWL	581	VLFLLFFPV	1

[0151]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
ACPP	SLSLGFLFL	582	SMSLGFLSV	2
ACPP	SLSLGFLFL	582	FLSLGFLAV	3
ACPP	LSLGFLFLL	583	LLLGFLFLI	4
ANKRD30A	YTSNDSYIV	584	YLSNDSYRV	5
ANKRD30A	ILIDSGADI	585	GLIDSGAFL	6
ANKRD30A	ILIDSGADI	585	LLIDSGALV	7
ANKRD30A	ILIDSGADI	585	RLIDSGATV	8
ANKRD30A	SLFESSAKI	586	KLFESSAAL	9
ANKRD30A	SLFESSAKI	586	TLFESSAFA	10
ANKRD30A	SLTPLLLSI	587	MLTPLLLGL	11
ANKRD30A	SLTPLLLSI	587	YLTPLLLIL	12
ANKRD30A	SLTPLLLSI	587	IMTPLLLPV	13
ANKRD30A	SLTPLLLSI	587	FMTPLLLCL	14
ANKRD30A	SLTPLLLSI	587	FLTPLLLWL	15
AREG	MSAVILTAV	588	WMAVILTAL	16
AREG	MSAVILTAV	588	VLAVILTAV	17
AREG	ALAAIAAFM	589	VLAAIAAGV	18
AREG	ALAAIAAFM	589	LLAAIAAFL	19
AREG	ALAAIAAFM	589	KLAAIAAAV	20
AREG	ALAAIAAFM	589	ILAAIAAAV	21
AREG	ALAAIAAFM	589	GMAAIAAFL	22
AREG	ALAAIAAFM	589	FLAAIAAVL	23
AREG	ALAAIAAFM	589	ALAAIAALV	24
ASCL1	VSAAFQAGV	590	ALAAFQAGL	25
ASCL2	KLVNLGFQA	591	SLVNLGFSL	26
ASCL2	KLVNLGFQA	591	GLVNLGFAL	27
ASCL2	ELLDFSSWL	592	QLLDFSSSL	28
ASCL2	ELLDFSSWL	592	ILLDFSSVV	29
BIRC5	LTLGEFLKL	593	YTLGEFLYI	30
BIRC5	LTLGEFLKL	593	GLLGEFLQI	31
BIRC5	LTLGEFLKL	593	FMLGEFLKL	32
CA9	AAGDILALV	594	VLGDILALL	33
CA9	AAGDILALV	594	KVGDILALV	34
CA9	ALVFGLLFA	595	NLVFGLLPV	35
CA9	ALVFGLLFA	595	FLVFGLLGL	36
CA9	ALVFGLLFA	595	ALVFGLLRV	37
CA9	FQYEGSLTT	596	GVYEGSLTV	38
CA9	HLSTAFARV	597	VLSTAFALV	39
CA9	HLSTAFARV	597	GLSTAFAAV	40
CA9	HLSTAFARV	597	ALSTAFAVV	41
CA9	LSLLLLVPV	598	MLLLLLVPV	42

[0152]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
CA9	LSLLLLVPV	598	LLLLLLVPV	43
CA9	LSLLLLVPV	598	AILLLLVPV	44
CA9	QLLLSLLLL	599	YLLLSLLRL	45
CA9	QLLLSLLLL	599	FLLLSLLTL	46
CA9	QLLLSLLLL	599	ALLLSLLPL	47
CA9	VQLLLSLLL	600	RLLLLSLLV	48
CA9	VQLLLSLLL	600	KLLLLSLLL	49
CA9	VQLLLSLLL	600	FLLLLSLLI	50
CCNA1	NLAKYVAEL	601	RLAKYVALV	51
CCNA1	LIAAAAFCL	602	LIAAAAFTV	52
CCNA1	LIAAAAFCL	602	GMAAAAFCL	53
CCNA1	LIAAAAFCL	602	GLAAAAFCI	54
CCNA1	LIAAAAFCL	602	FLAAAAFCL	55
CCND1	LLNDRVLRA	603	WLNDRVLQL	56
CDH17	GILLTTLLV	604	KLLLTTLLV	57
CDH17	ILAVVFIRI	605	GMAVVFINV	58
CDH17	ILAVVFIRI	605	GMAVVFIEV	59
CDH17	ILLTTLLVI	606	LLLTTLLAV	60
CDH17	ILLTTLLVI	606	ALLTTLLLV	61
CDH17	ILLTTLLVI	606	ALLTTLLGL	62
CDH17	LVIGIILAV	607	KIIGIILAV	63
CDH6	ALVAILLCI	608	YLVAILLLV	64
CDH6	ALVAILLCI	608	TLVAILLNV	65
CDH6	ALVAILLCI	608	MLVAILLAV	66
CDH6	ALVAILLCI	608	LLVAILLSV	67
CDH6	ALVAILLCI	608	FLVAILLNL	68
CDH6	ALVAILLCI	608	AMVAILLNI	69
CDH6	ALVAILLCI	608	ALVAILLAI	70
CDH6	EMSDVGTFV	609	LLSDVGTLL	71
CDH6	EMSTYLLPV	610	FLSTYLLPM	72
CDH6	FLLEEYTGS	611	ALLEEYTGI	73
CDH6	ILLCIVILL	612	SLLCIVIGL	74
CDH6	ILLCIVILL	612	ILLCIVIGL	75
CDH6	LLVTVVLFA	613	MLVTVVLTV	76
CDH6	LLVTVVLFA	613	MLVTVVLLV	77
CDH6	LLVTVVLFA	613	LLVTVVLPV	78
CDH6	LLVTVVLFA	613	LLVTVVLAV	79
CDH6	LLVTVVLFA	613	KLVTVVLAV	80
CDH6	LLVTVVLFA	613	ILVTVVLGI	81
CDKN2A	AVALVLMLL	614	LMALVLMLV	82
CEACAM5	LLTFWNPPT	615	GLTFWNPNV	83

[0153]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
CHI3L1	KQLLLSAAL	616	FMLLLSAAA	84
CHI3L1	KQLLLSAAL	616	FLLLLSAAL	85
CHI3L1	LLLSAALSA	617	YLLSAALTL	86
CHI3L1	LLLSAALSA	617	YLLSAALTI	87
CHI3L1	LLLSAALSA	617	VLLSAALLL	88
CHI3L1	LLLSAALSA	617	VLLSAALFL	89
CHI3L1	LLLSAALSA	617	SLLSAALTV	90
CHI3L1	LLLSAALSA	617	RLLSAALAL	91
CHI3L1	LLLSAALSA	617	LMLSAALLL	92
CHI3L1	LLLSAALSA	617	LMLSAALCV	93
CHI3L1	LLLSAALSA	617	LMLSAALAV	94
CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALWV	95
CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALTV	96
CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALSV	97
CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALMI	98
CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALLL	99
CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALCV	100
CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALAL	101
CHI3L1	LLLSAALSA	617	KLLSAALSV	102
CHI3L1	LLLSAALSA	617	ILLSAALLL	103
CHI3L1	LLLSAALSA	617	ILLSAALGI	104
CHI3L1	LLLSAALSA	617	FLLSAALVV	105
CHI3L1	LLLSAALSA	617	FLLSAALIL	106
CHI3L1	LLLSAALSA	617	ALLSAALML	107
CHI3L1	LLLSAALSA	617	ALLSAALLV	108
CHI3L1	LLLSAALSA	617	ALLSAALLL	109
CHI3L1	QLAGAMVWA	618	YMAGAMVQL	110
CHI3L1	QLAGAMVWA	618	RMAGAMVPV	111
CHI3L1	QLAGAMVWA	618	RLAGAMVDV	112
CHI3L1	SQTGFVVLV	619	MMTGFVVLM	113
CHI3L1	TLASSETGV	620	YLASSETHV	114
CHI3L2	ILLSIGGYL	621	SMLSIGGYV	115
CHI3L2	HLIYSFASI	622	LLIYSFARV	116
CHI3L2	VLIHELAEA	623	KLIHELAEV	117
CHI3L2	VLIHELAEA	623	ILIHELAHI	118
CHI3L2	SLWAGVVVL	624	HLWAGVVLV	119
COL11A1	WLWDFTVTT	625	RLWDFTVGV	120
CT83	LLASSILCA	626	VLASSILYI	121
CT83	LLASSILCA	626	SLASSILQL	122
CT83	LLASSILCA	626	ALASSILQL	123
CTCFL	KLAVSLAET	627	FLAVSLAPL	124

[0154]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
DCT	ALVGLFVLL	628	ILVGLFVPV	125
DCT	ALVGLFVLL	628	ILVGLFVAV	126
DCT	GLFVLLAFL	629	YLFVLLAGI	127
DCT	GLFVLLAFL	629	SLFVLLAAV	128
DCT	GLFVLLAFL	629	KLFVLLALV	129
DCT	SVYDFFVWL	630	GIYDFFVKV	130
DCT	VVMGTLVAL	631	TIMGTLVSV	131
DCT	VVMGTLVAL	631	RVMGTLVGI	132
DMRTA2	GTAEGLALA	632	TLAEGLALA	133
DMRTA2	GLAAGLGPA	633	FLAAGLGQV	134
EGFR	ALESILHRI	634	VLESILHPV	135
EGFR	ALESILHRI	634	RMESILHEV	136
EGFR	ALLAALCPA	635	ALLAALCYV	137
EGFR	ALLALLAAL	636	YLLALLAWL	138
EGFR	ALLALLAAL	636	VLLALLAEV	139
EGFR	ALLALLAAL	636	SLLALLAFV	140
EGFR	ALLALLAAL	636	RLLALLASV	141
EGFR	ALLALLAAL	636	RLLALLAAV	142
EGFR	ALLALLAAL	636	LLLALLAPV	143
EGFR	ALLALLAAL	636	ALLALLASV	144
EGFR	ILDEAYVMA	637	ILDEAYVRV	145
EGFR	LLLLLVVAL	638	ALLLLVVGV	146
EGFR	MVGALLLLL	639	GLGALLLLV	147
EGFR	NLQEILHGA	640	YMQEILHRL	148
EGFR	SLAVVSLNI	641	TLAVVSLAV	149
EGFR	SLAVVSLNI	641	LLAVVSLFV	150
ERBB2	AVVGILLVV	642	YLVGILLVL	151
ERBB2	AVVGILLVV	642	KVVGILLPI	152
ERBB2	AVVGILLVV	642	ILVGILLVV	153
ERBB2	AVVGILLVV	642	FVVGILLQV	154
ERBB2	ILDEAYVMA	643	ILDEAYVRV	155
ERBB2	LLALLPPGA	644	LLALLPPEV	156
ERBB2	LLALLPPGA	644	LLALLPPEL	157
ERBB2	LLALLPPGA	644	AMALLPPEV	158
ERBB2	LLALLPPGA	644	ALALLPPPV	159
ERBB2	SIISAVVGI	645	ILISAVVGL	160
ERBB2	VVLGVVFGI	646	IVLGVVFGV	161
ERBB2	VVLGVVFGI	646	IILGVVFGL	162
ERG	FLLELLSDS	647	YLLELLSAL	163
ERG	QLWQFLLEL	857	IMWQFLLEL	164
ESR1	ALLDAEPPI	648	YLLDAEPQL	165

[0155]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
ESR1	KITDTLIHL	649	KLTDTLIPL	166
ESR1	KITDTLIHL	649	KLTDTLIEL	167
ESR1	KLLFAPNLL	650	YLLFAPNAV	168
ESR1	KLLFAPNLL	650	FLLFAPNSA	169
ESR1	LLDAEPPIL	651	YLDAEPPAV	170
ESR1	LLNSGVYTF	652	TLNSGVYLI	171
ESR1	LLNSGVYTF	652	KMNSGVYYVI	172
ESR1	LMIGLVWRS	653	LLIGLVWSL	173
ESR1	PLYDLLLEM	654	YLYDLLLTV	174
ESR1	PLYDLLLEM	654	VLYDLLLEV	175
ESR1	PLYDLLLEM	654	TLYDLLLSL	176
ESR1	PLYDLLLEM	654	QLYDLLLVA	177
ESR1	PLYDLLLEM	654	QLYDLLLSL	178
ESR1	PLYDLLLEM	654	GLYDLLLRI	179
ESR1	PLYDLLLEM	654	AVYDLLLEV	180
ESR1	PLYDLLLEM	654	ALYDLLLEV	181
ESR1	QLLLILSHI	655	VLLLILSGV	182
ESR1	QLLLILSHI	655	VLLLILSEV	183
ESR1	QLLLILSHI	655	SLLLILSFV	184
ESR1	QLLLILSHI	655	MLLLILSYL	185
ESR1	QLLLILSHI	655	ILLLILSGI	186
ESR1	QLLLILSHI	655	FLLLILSLL	187
ESR1	QLLLILSHI	655	FLLLILSFL	188
ESR1	RLAQLLLIL	656	SLAQLLLAI	189
ESR1	RLAQLLLIL	656	MLAQLLLTV	190
ESR1	TLIHLMAKA	657	KLIHLMAAV	191
ESR1	VLD 试剂盒 DTL	658	FLD 试剂盒 DLV	192
EZH2	FMVEDETVL	659	FLVEDETVI	193
EZH2	SMFRVLIGT	660	AVFRVLIPV	194
FAP	ATSAVLALL	661	LLSAVLALV	195
FAP	ATSAVLALL	661	LLSAVLALA	196
FAP	ATSAVLALL	661	GISAVLALV	197
FAP	TGWAGGFFV	662	NLWAGGFFL	198
FAP	VLALLVMCI	663	YLALLVMLL	199
FAP	VLALLVMCI	663	LLALLVMAV	200
FAP	VLALLVMCI	663	ALALLVMAV	201
FLT1	ALLSCLLLT	664	TMLSCLLHL	202
FLT1	ALLSCLLLT	664	MLLSCLLFM	203
FLT1	ALLSCLLLT	664	LLLSCLLPL	204
FLT1	ALLSCLLLT	664	LLLSCLLHL	205
FLT1	ALLSCLLLT	664	ILLSCLLLL	206

[0156]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
FLT1	ALLSCLLLT	664	FLLSCLLCL	207
FLT1	ALLSCLLLT	664	ALLSCLLML	208
FLT1	CVAATLFWL	665	YVAATLFAL	209
FLT1	EMYSEIPEI	666	YLYSEIPDI	210
FLT1	KMASTLVVA	667	YMASTLVHL	211
FLT1	KMASTLVVA	667	QMASTLVYL	212
FLT1	SIFDKIYST	668	YQFDKIYSI	213
FLT1	TLFWLLLTL	669	MMFWLLLVV	214
FLT1	VLLWEIFSL	670	GMLWEIFGV	215
FLT1	WLKDGLPAT	671	AMKDGLPEV	216
FOXM1	ILLDISFPG	672	TLLDISFAA	217
FOXM1	ILLDISFPG	672	NMLDISFYL	218
FOXM1	ILLDISFPG	672	WLLDISFPL	861
FOXM1	ILLDISFPG	672	HLLDISFPA	862
FOXM1	ILLDISFPG	672	ELLDISFPA	863
FOXM1	ILLDISFPG	672	VLLDISFEL	864
FOXM1	ILLDISFPG	672	VLLDISFKV	865
FOXM1	ILLDISFPG	672	IMLDISFLL	866
FOXM1	LLDISFPGL	673	ILDISFPLV	219
FOXM1	LLDISFPGL	673	LLDISFPSL	867
FOXM1	LMDLSTTPL	674	LMDLSTTEV	220
FOXM1	LMDLSTTPL	674	LMDLSTTNV	868
FOXM1	RVSSYLVPI	675	RLSSYLVEI	221
FOXM1	RVSSYLVPI	675	MVSSYLVEV	222
FOXM1	RVSSYLVPI	675	KVSSYLVEV	223
FOXM1	RVSSYLVPI	675	MLSSYLVPI	869
FOXM1	RVSSYLVPI	675	LLSSYLVPI	870
FOXM1	RVSSYLVPI	675	FVSSYLVPT	871
FOXM1	SLSKILLDI	676	ILSKILLFA	224
FOXM1	SQLSYSQEV	677	YQLSYSQMV	225
FOXM1	SQLSYSQEV	677	KLLSYSQEL	226
FOXM1	WAAELPFPA	678	KIAELPFPL	227
FOXM1	NLSLHDMFV	888	SLSLHDMFL	872
FOXM1	KMKPLLPRV	889	KLKPLLPWI	873
FOXM1	KMKPLLPRV	889	KLKPLLPFL	874
FOXM1	YLVPIQFPV	890	KVVPIQFPV	875
FOXM1	YLVPIQFPV	890	KIVPIQFPI	876
FOXM1	YMAMIQFAI	891	YQAMIQFLI	877
FSIP1	LLNESETKV	679	YLNESETVL	228
FSIP1	RLVELLKDL	680	MLVELLKKV	229
FSIP1	RLVELLKDL	680	KLVELLKLL	230

[0157]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
FSIP1	RLVELLKDL	680	ALVELLKPL	231
GAL3ST1	GLASTTPEA	681	FLASTTPTA	232
GAL3ST1	RMAREVAAL	682	SLAREVAAV	233
GAL3ST1	RMAREVAAL	682	GMAREVAAV	234
GPR143	FLLSLAFYG	683	WLLSLAFLL	235
GPR143	FLLSLAFYG	683	SLLSLAFSA	236
GPR143	FLLSLAFYG	683	LLLSLAFIL	237
GPR143	ILNPAQGFL	684	KLNPAQGYV	238
GPR143	MAWGLATLL	685	KLWGLATLI	239
GPR143	RLALGLLQL	686	VLALGLLAV	240
GPR143	RLALGLLQL	686	SLALGLLQV	241
GPR143	RLALGLLQL	686	SLALGLLLV	242
GPR143	RLALGLLQL	686	MLALGLLEV	243
GPR143	RLALGLLQL	686	GLALGLLFV	244
GPR143	RLALGLLQL	686	GLALGLLAV	245
GPR143	RLALGLLQL	686	FLALGLLFL	246
GPR143	RLALGLLQL	686	ALALGLLMV	247
HES6	RLLLAGAEV	687	VLLLAGAYV	248
IL13RA2	CLYTFLIST	688	YLYTFLIVL	249
IL13RA2	CLYTFLIST	688	GMYTFLIPM	250
IL13RA2	CLYTFLIST	688	GLYTFLIPM	251
IL13RA2	FLISTTFGC	689	FLISTTFAA	252
IL13RA2	VLLDTNYNL	690	ILLDTNYEI	253
IL13RA2	WLPFGFILI	691	FLPFGFILV	254
IL13RA2	WLPFGFILIL	692	FLPFGFILPV	255
IL13RA2	WLPFGFILIL	692	FMPFGFILPI	878
IL13RA2	WLPFGFILIL	692	FMPFGFILGV	879
IL13RA2	FLISTTFGCT	892	FLISTTFTIN	880
IL13RA2	FLISTTFGCT	892	FMISTTFMRL	881
IL13RA2	FLISTTFGCT	892	QMISTTFGNV	882
IL13RA2	YLYLQWQPPL	893	WLYLQWQPSV	883
IL13RA2	GVLLDTNYNL	894	FVLLDTNYEI	884
IL13RA2	GVLLDTNYNL	894	FILLDTNYEI	885
IL13RA2	FQLQNIVKPL	895	YELQNIVLPI	886
IL13RA2	FQLQNIVKPL	895	FMLQNIVKNL	887
KISS1R	ALYLLPLLA	693	MLYLLPLSL	256
KISS1R	ALYLLPLLA	693	MLYLLPLAL	257
KISS1R	ALYLLPLLA	693	LLYLLPLFL	258
KISS1R	FALYNLLAL	694	SMLYNLLAL	259
KISS1R	FALYNLLAL	694	AMLYNLLAL	260

[0158]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
KISS1R	FALYNLLAL	694	ALLYNLLAL	261
KISS1R	QLFLVLQAL	695	ILFLVLQRV	262
KISS1R	RLVAAVVLL	696	YLVAAVVLL	263
KISS1R	VLAERAGAV	697	YLAERAGHV	264
KISS1R	WLVPLFFAA	698	ILVPLFFTL	265
KISS1R	WLVPLFFAA	698	GLVPLFFAL	266
KISS1R	WLVPLFFAA	698	FLVPLFFVV	267
KISS1R	WLVPLFFAA	698	FLVPLFFLL	268
KISS1R	WLVPLFFAA	698	ALVPLFFAL	269
KISS1R	YLLPLLATC	699	YMLPLLAGA	270
KISS1R	YLLPLLATC	699	YLLPLLALA	271
KISS1R	YLLPLLATC	699	WLLPLLAVV	272
KISS1R	YLLPLLATC	699	WLLPLLACL	273
KISS1R	YLLPLLATC	699	WLLPLLAAL	274
KISS1R	YLLPLLATC	699	TLLPLLAAV	275
KISS1R	YLLPLLATC	699	TLLPLLAAA	276
KISS1R	YLLPLLATC	699	SLLPLLAGV	277
KISS1R	YLLPLLATC	699	RLLPLLAVL	278
KISS1R	YLLPLLATC	699	RLLPLLAAI	279
KISS1R	YLLPLLATC	699	QLLPLLAYV	280
KISS1R	YLLPLLATC	699	LLLPLLAGL	281
KISS1R	YLLPLLATC	699	LLLPLLADL	282
KISS1R	YLLPLLATC	699	LLLPLLAAA	283
KISS1R	YLLPLLATC	699	HVLPLLATV	284
KISS1R	YLLPLLATC	699	HLLPLLAEV	285
KISS1R	YLLPLLATC	699	GLLPLLAKI	286
KISS1R	YLLPLLATC	699	GILPLLATV	287
KLHDC8A	GLSDAVEAL	700	YLSDAVEAV	288
KLHDC8A	MLREAAMGI	701	ILREAAMPV	289
KLHL14	ALIPAPELV	702	FLIPAPESL	290
KLHL14	NLLHGLNLL	703	FLLHGLNLM	291
KLHL14	YVSSLPQPL	704	YMSSLPQGL	292
KLK4	YLILGVAGS	705	YMILGVAMI	293
KLK4	YLILGVAGS	705	VLILGVAAV	294
KLK4	YLILGVAGS	705	SLILGVAAV	295
KLK4	YLILGVAGS	705	ILILGVAGI	296
KRT81	NMDCIIAEI	706	LLDCIIAFL	297
LEMD1	AVLGIFIIV	707	LILGIFISV	298
LEMD1	KLAVLGIFI	708	YLAVLGISL	299
LRRC15	AIAAIVIGI	709	VLAAIVIGV	300
LRRC15	ALACSLAAC	710	LLACSLAML	301

[0159]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
LRRC15	IVIGIVALA	711	FVIGIVALV	302
LRRC15	RIVAVPTPL	712	YVVAVPTPV	303
LRRC15	RIVAVPTPL	712	YIVAVPTPV	304
LRRC15	RIVAVPTPL	712	FIVAVPTPI	305
LRRC15	SLKELSPGI	713	MLKELSPEL	306
LRRC15	SLKELSPGI	713	FLKELSPGL	307
MAGEA1	KVADLVGFL	714	FVADLVGHV	308
MAGEA1	LVLGTLEEV	858	SLLGTLEEL	309
MAGEA10	GMLSDVQSM	715	VMLSDVQSV	310
MAGEA10	GMLSDVQSM	715	RLLSDVQGL	311
MAGEA10	ILILILSIV	716	SLILILSSV	312
MAGEA10	ILILILSIV	716	KLILILSYL	313
MAGEA11	AMDAIFGSL	717	ALDAIFGGV	314
MAGEA11	GLITKAEML	718	FLITKAEEL	315
MAGEA11	GTLEELPAA	719	SLLEELPAL	316
MAGEA11	GTLEELPAA	719	MTLEELPFL	317
MAGEA11	KVLEYIANA	720	IILEYIALL	318
MAGEA12	QLVFGIEVV	721	YMVFGIEGI	319
MAGEA4	AVSSSSPLV	722	SLSSSSPLV	320
MAGEA4	KVDELAHFL	723	KLDELAHFL	321
MAGEA4	KVLEHVVRV	724	FVLEHVVPL	322
MLANA	VILGVLLLI	725	YLLGVLLLL	323
MLANA	VILGVLLLI	725	YILGVLLTA	324
MLANA	VILGVLLLI	725	MLLGVLLLL	325
MLANA	VILGVLLLI	725	MILGVLLFL	326
MLANA	VILGVLLLI	725	LMLGVLLLA	327
MLANA	VILGVLLLI	725	LLLGVLLLL	328
MLANA	VILGVLLLI	725	KLLGVLLLV	329
MLANA	VILGVLLLI	725	IILGVLLAV	330
MLANA	VILGVLLLI	725	FILGVLLSL	331
MLANA	VILGVLLLI	725	ALLGVLLLL	332
MLANA	VILGVLLLI	725	ALLGVLLLA	333
MLANA	VILGVLLLI	725	AILGVLLLV	334
NKX2-1	MTAAGVPQL	726	ILAAGVPEL	335
NKX2-1	SVSDILSPL	727	YVSDILSYV	336
NKX2-1	SVSDILSPL	727	YISDILSYV	337
NKX2-1	SVSDILSPL	727	VISDILSFL	338
NKX2-1	SVSDILSPL	727	SMSDILSRL	339
NKX2-1	SVSDILSPL	727	FVSDILSAA	340
NPTX2	ALLAASVAL	728	WLLAASVTV	341
NPTX2	ALLAASVAL	728	ILLAASVLV	342

[0160]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
NPTX2	ALLAASVAL	728	FLLAASVMM	343
NPTX2	ALLAASVAL	728	ALLAASVLV	344
NPTX2	LLAASVALA	729	LLAASVALL	345
NPTX2	LLAASVALA	729	LLAASVAGV	346
NPTX2	LLAASVALA	729	ILAASVAAV	347
NPTX2	LLAASVALA	729	GLAASVAPV	348
NPTX2	QLLRKVAEL	730	ALLRKVAEV	349
NPTX2	TLPELYAFT	731	SLPELYAWI	350
NPTX2	YLYGKIKKT	732	ILYGKIKYL	351
PAGE3	QVLGLAAYL	733	MLLGLAAFL	352
PAGE3	QVLGLAAYL	733	GLLGLAAFL	353
PAGE3	QVLGLAAYL	733	ALLGLAAFL	354
PAX2	GLDEVKSSL	734	YLDEVKSLV	355
PAX2	GLDEVKSSL	734	YLDEVKSLI	356
PAX2	GLDEVKSSL	734	YLDEVKSIL	357
PAX2	GLDEVKSSL	734	LLDEVKSLV	358
PCDHB16	FVLLSLSGA	735	FILLSLSPV	359
PCDHB16	SLFLFSVLL	736	RLFLFSVLV	360
PCDHB16	SLTVYLVVA	737	ALTVYLVYL	361
PCDHB16	VLLFVAVRL	738	RLLFVAVPI	362
PCDHB16	VLLFVAVRL	738	RLLFVAVGL	363
PCDHB16	VLLFVAVRL	738	FLLFVAVSV	364
PCDHB16	VSSLFLFSV	739	FISLFLFSV	365
PIWIL1	SIAGFVASI	740	LIAGFVALV	366
PMEL	ILLVLMAVV	741	YLLVLMASI	367
PMEL	LIVGILLVL	742	YLVGILLVL	368
PMEL	LIVGILLVL	742	KIVGILLGI	369
PMEL	LIVGILLVL	742	KIVGILLAV	370
PMEL	LIVGILLVL	742	ILVGILLVV	371
PMEL	LIVGILLVL	742	GIVGILLNV	372
PMEL	LIVGILLVL	742	GIVGILLAV	373
PMEL	LMAVVLASL	743	LLAVVLAFV	374
PMEL	LMAVVLASL	743	LLAVVLAAV	375
PMEL	PLLDGTATL	744	GVLDGTATV	376
PMEL	SLADTNSLA	745	ALADTNSYV	377
PMEL	SLADTNSLA	745	ALADTNSYL	378
PMEL	VLQAAIPLT	746	AMQAAIPML	379
PRAME	AVLDGLDVL	747	IVLDGLDLV	380
PRAME	AVLDGLDVL	747	AVLDGLDPV	381
PRAME	QLLALLPSL	748	YLLALLPLL	382
PRAME	QLLALLPSL	748	YLLALLPIL	383

[0161]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
PRAME	QLLALLPSL	748	QLLALLPGV	384
PRAME	QLLALLPSL	748	LLLALLPTV	385
PRAME	RLRELLCEL	749	FLRELLCQL	386
PRAME	VLYPVPLES	750	LLYPVPLGV	387
PTHLH	AVFLLSYAV	751	ALFLLSYTV	388
SEMG1	FVLSLLLIL	752	YVLSLLLTL	389
SEMG1	FVLSLLLIL	752	VLLSLLLIV	390
SEMG1	FVLSLLLIL	752	SLLSLLLIL	391
SEMG1	FVLSLLLIL	752	RLLSLLLVL	392
SEMG1	FVLSLLLIL	752	LVLSLLLLV	393
SEMG1	FVLSLLLIL	752	KLLSLLLVL	394
SEMG1	FVLSLLLIL	752	ILLSLLLVL	395
SEMG1	FVLSLLLIL	752	FTLSLLLTL	396
SEMG1	FVLSLLLIL	752	ALLSLLLIL	397
SEMG1	IIFVLSLLL	753	VLFVLSLFL	398
SEMG1	IIFVLSLLL	753	ILFVLSLQL	399
SEMG1	LILEKQAAV	754	LLLEKQAEV	400
SERHL2	LISELKLAV	755	VLSELKLAV	401
SERHL2	RAIEHVLQV	756	RMIEHVLTV	402
SERHL2	SSFDRLIPL	757	QIFDRLIPI	403
SERHL2	SSFDRLIPL	757	GVFDRLIPI	404
SERHL2	TLKEQFQFV	758	YLKEQFQTL	405
SLC45A3	AILDSAFLL	759	SLLDSAFLL	406
SLC45A3	AISLVFSLV	760	MLSLVFSLI	407
SLC45A3	AISLVFSLV	760	LMSLVFSLV	408
SLC45A3	ALQILPYTL	761	WMQILPYQV	409
SLC45A3	ALTGFTFSA	762	MMTGFTFGV	410
SLC45A3	AQLLLVNLL	763	MLLLLVNLV	411
SLC45A3	CLFGLLTLI	764	VLFGLLTFL	412
SLC45A3	CLFGLLTLI	764	QLFGLLTDV	413
SLC45A3	CLFGLLTLI	764	FLFGLLTMI	414
SLC45A3	CLFGLLTLI	764	FLFGLLTDA	415
SLC45A3	GILLSLFLI	765	TLLLSLFLL	416
SLC45A3	GILLSLFLI	765	FILLSLFML	417
SLC45A3	GLLPPPPAL	766	ILLPPPPVV	418
SLC45A3	GLLTLIFLT	767	VLLTLIFAL	419
SLC45A3	GLLTLIFLT	767	RLLTLIFTL	420
SLC45A3	GLLTLIFLT	767	QLLTLIFYL	421
SLC45A3	GLLTLIFLT	767	LLLTLIFPI	422
SLC45A3	GLLTLIFLT	767	FLLTLIFSL	423
SLC45A3	GLVAIYFAT	768	VMVAIYFTL	424

[0162]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
SLC45A3	NLGALLPRL	769	LLGALLPAV	425
SLC45A3	NLGALLPRL	769	ILGALLPLL	426
SLC45A3	SVAAFPVAA	770	SVAAFPVTV	427
SLC6A3	FLLSLFCVT	771	LLLSLFCLI	428
SLC6A3	FLLSLFCVT	771	KLLSLFCTL	429
SLC6A3	FLLSLFCVT	771	FLLSLFCIA	430
SLC6A3	FSLGVGFGV	772	ILLGVGFGI	431
SLC6A3	FSLGVGFGV	772	ALLGVGFGI	432
SLC6A3	GLIDEFQLL	773	RLIDEFQSV	433
SLC6A3	GMESVITGL	774	FLESVITTV	434
SLC6A3	ILFGVLIEA	775	GLFGVLIGV	435
SLC6A3	ILFGVLIEA	775	AMFGVLISV	436
SLC6A3	KIDFLLSVI	776	FIDFLLSEV	437
SLC6A3	LLFMVIAGM	777	GLFMVIAGV	438
SLC6A3	LLFMVIAGM	777	FLFMVIAFA	439
SLC6A3	LVPYLLFMV	778	HLPYLLFLL	440
SLC6A3	QLTACLVLV	779	TLTACLVGV	441
SNX31	MISEKMVKL	780	MLSEKMVQL	442
SOX11	LMFDLSLNF	781	NLFDLSLVA	443
SOX11	LMFDLSLNF	781	GLFDLSLRV	444
SOX11	LMFDLSLNF	781	ALFDLSLPI	445
SOX17	ALPAVMAGL	782	TLPAVMAEV	446
SOX17	GLAEPQAAA	783	LLAEPQASL	447
SOX17	GLAEPQAAA	783	ILAEPQALV	448
SOX17	GLAEPQAAA	783	FIAEPQAAL	449
SPINK1	GIFLLSALA	784	LLFLLSALL	450
STEAP1	ASLTFLYTL	785	KMLTFLYTA	451
STEAP1	AVLHAIYSL	786	AVLHAIYGV	452
STEAP1	FFFAVLHAI	787	HLFAVLHAV	453
STEAP1	GVIAAIVQL	788	SVIAAIVLV	454
STEAP1	GVIAAIVQL	788	FVIAAIVCV	455
STEAP1	GVIAAIVQL	788	FIIAAIVAV	456
STEAP1	GVIAAIVQL	788	AVIAAIVGV	457
STEAP1	KIAAIIASL	789	YIAAIIAEA	458
STEAP1	KIAAIIASL	789	FVAAIIASL	459
STEAP1	KIAAIIASL	789	FIAAIIAPI	460
STEAP1	LIFKSILFL	790	GLFKSILFL	461
STEAP1	LLLGTIHAL	791	MLLGTIHGV	462
STEAP1	LLSFFFAVL	792	LLSFFFAML	463
STEAP1	LLSFFFAVL	792	LLSFFFAAL	464
STEAP1	LLSFFFAVL	792	FLSFFFAAM	465

[0163]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
STEAP1	MIAVFLPIV	793	FLAVFLPVL	466
STEAP1	SLLLGTIHA	794	SLLLGTILV	467
STEAP1	SLLLGTIHA	794	ILLLGTILL	468
TBL1Y	SLSLIVAVI	795	RLSLIVALV	469
TBL1Y	SLSLIVAVI	795	RLSLIVAFV	470
TDRD1	IISPNLFYA	796	MISPNLFRV	471
TDRD1	LLDHVLIEM	797	LLDHVLIAV	472
TDRD1	VLIDEHLVL	798	RLIDEHLVV	473
TDRD1	YSSEVLEYM	799	TLSEVLEYL	474
TOP2A	ILLRPDTYI	800	FLLRPDTFL	475
TOP2A	LMMTIINLA	801	LMMTIINQV	476
TOP2A	LMMTIINLA	801	LLMTIINQV	477
TOP2A	LMMTIINLA	801	FLMTIINQV	478
TOP2A	QLAGSVAEM	802	RLAGSVAGV	479
TOP2A	QLAGSVAEM	802	KLAGSVAGV	480
TOP2A	SLMMTIINL	803	LLMMTIITV	481
TOP2A	TMLSSLARL	804	AMLSSLAGV	482
TOP2A	YIFTMLSSL	805	YVFTMLSAV	483
TPTE	DLAGVIIEL	806	YLAGVIILI	484
TPTE	DLAGVIIEL	806	MLAGVIIYI	485
TPTE	DLAGVIIEL	806	MLAGVIIGI	486
TPTE	DLAGVIIEL	806	LLAGVIITI	487
TPTE	DLAGVIIEL	806	LLAGVIIGI	488
TPTE	DLAGVIIEL	806	GLAGVIITI	489
TPTE	DLAGVIIEL	806	GLAGVIIAV	490
TPTE	FGLFGVFLV	807	VMLFGVFMV	491
TPTE	FGLFGVFLV	807	VLLFGVFLV	492
TPTE	FGLFGVFLV	807	ILLFGVFMV	493
TPTE	FGLFGVFLV	807	FILFGVFML	494
TPTE	GLFGVFLVL	808	VLFGVFLGV	495
TPTE	GLFGVFLVL	808	GMFGVFLTL	496
TPTE	GLFGVFLVL	808	FLFGVFLAM	497
TPTE	ILDTAIIVI	809	VLDTAIIYI	498
TPTE	ILDTAIIVI	809	KLDTAIIHV	499
TPTE	IVSSFAFGL	810	LISSFAFLV	500
TPTE	IVSSFAFGL	810	LISSFAFLL	501
TPTE	RLLRLIILL	811	FMLRLIINL	502
TPTE	SLAIALFFL	812	ALAIALFPV	503
TPTE	YFWLHTSFI	813	ALWLHTSFA	504
TRPM8	AMFGYTVGT	814	TMFGYTVFL	505
TRPM8	FIAGIVFRL	815	YLAGIVFTL	506

[0164]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
TRPM8	FLLLFAYVL	816	LMLLFAYYL	507
TRPM8	LLFAYVLLM	817	YLFAYVLIV	508
TRPM8	LLFAYVLLM	817	TLFAYVLGL	509
TRPM8	LLLFAYVLL	818	GLLFAYVEV	510
TRPM8	LVLYSLVFV	819	KILYSLVEV	511
TRPM8	NILLVNLLV	820	FLLLVNLLV	512
TRPM8	QIADVIASL	821	VIADVIALL	513
TRPM8	QIADVIASL	821	QIADVIAFL	514
TRPM8	QIADVIASL	821	LVADVIASV	515
TRPM8	QIADVIASL	821	LIADVIALL	516
TRPM8	VLYSLVFVL	822	LLYSLVFFL	517
TRPM8	YLVKINTKA	823	FLVKINTNI	518
TYMS	FLDSLGFST	824	KLDSLGFTL	519
TYMS	FLDSLGFST	824	KLDSLGFSL	520
TYMS	FLDSLGFST	824	FLDSLGFSL	521
TYMS	SLRDEFPLL	825	FMRDEFPDV	522
TYMS	SLRDEFPLL	825	FLRDEFPEA	523
TYMS	VLEELLWFI	826	SMEELLWFV	524
TYR	ALLAGLVSL	827	YLLAGLVLL	525
TYR	ALLAGLVSL	827	YLLAGLVLI	526
TYR	AMVGAVLTA	828	WLVGAVLTL	527
TYR	AMVGAVLTA	828	LLVGAVLTV	528
TYR	AMVGAVLTA	828	ALVGAVLTV	529
TYR	AMVGAVLTA	828	ALVGAVLLV	530
TYR	ISSDYVIPI	829	CLSDYVIPV	531
TYR	LLAGLVSLL	830	KLAGLVSSV	532
TYR	LLSPASFFS	831	GMSPASFFA	533
TYR	MVGAVLTAL	832	ALGAVLTAV	534
TYR	VLTALLAGL	833	YLTALLAEM	535
TYR	VLTALLAGL	833	VLTALLAAV	536
TYR	VLTALLAGL	833	RLTALLAAV	537
TYR	VLTALLAGL	833	GLTALLAPV	538
TYR	VLTALLAGL	833	FLTALLATV	539
UPK2	ALTESLLVA	834	TLTESLLYL	540
UPK2	ALTESLLVA	834	KLTESLLTI	541
UPK2	ALTESLLVA	834	ILTESLLFL	542
UPK2	LLALLSPGA	835	RLALLSPYI	543
UPK2	LVLGFIIAL	836	SILGFIIAA	544
UPK2	LVLGFIIAL	836	LILGFIIAV	545
UPK2	LVLGFIIAL	836	FVLGFIITI	546
UPK2	LVLGFIIAL	836	FILGFIITI	547

[0165]

肿瘤抗原	人参考肽序列	人参考肽 SEQ ID NO.	抗原肽序列	抗原肽 SEQ ID NO.
UPK2	SLSGLLSPA	837	SLSGLLSGV	548
UPK2	SLSGLLSPA	837	FLSGLLSAL	549
UPK2	TLPLILILL	838	ILPLILITV	550
UPK2	VLGFIIALA	839	MLGFIIAFL	551
UPK2	VLGFIIALA	839	LLGFIIAEV	552
UPK2	VLGFIIALA	839	ILGFIIAAV	553
UPK2	VLGFIIALA	839	FLGFIIADV	554
UPK2	VVITVLLSV	840	MIITVLLLV	555
UPK2	VVITVLLSV	840	FIITVLLGL	556
VCAM1	AQIGDSVML	841	YQIGDSVLL	557
VCAM1	FASSLIIPA	842	MLSSLIIPL	558
VCAM1	KSIDGAYTI	843	ILIDGAYTV	559
VCAM1	SILEEGSSV	844	YLLEEGSSV	560
WFDC2	LLFGFTLVS	845	YMFGFTLTM	561
WFDC2	LLFGFTLVS	845	YLFGFTLGM	562
WFDC2	LLFGFTLVS	845	VLFGFTLSI	563
WFDC2	LLFGFTLVS	845	RMFGFTLML	564
WFDC2	LLFGFTLVS	845	LMFGFTLRT	565
WFDC2	LLLFGFTLV	846	YLLFGFTRV	566
WFDC2	RLGPLAAAL	847	VLGPLAALV	567
WFDC2	RLGPLAAAL	847	ILGPLAAWL	568
WT1	DLNALLPAV	848	SLNALLPYV	569
ZEB1	ILIPQVAYT	849	MMIPQVATL	570
ZEB1	ILIPQVAYT	849	MMIPQVATI	571
ZEB1	NLSDIQNVL	850	YLSDIQNAI	572
ZEB1	NLSDIQNVL	850	VMSDIQNRV	573
ZEB1	VQAVVLPTV	851	YQAVVLPGL	574
ZNF165	LVLEQFLTI	852	LLLEQFLSV	575
ZNF165	LVLEQFLTI	852	LLLEQFLAI	576
ZNF165	LVLEQFLTI	852	ALLEQFLTA	577
ZNF165	RISGYISEA	853	GVSGYISPV	578
ZNF280A	AMTDISSLA	854	KLTDISSLV	579
ZNF280A	VLLSNFYYG	855	YLLSNFYTV	580

[0166] 由表1A可知,根据本发明的抗原肽可被根据对应的“人参考肽”和根据对应的肿瘤抗原而分类。

[0167] 在一种实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ACPP(人参考肽)的片段如“FLFLLFFWL”(SEQ ID NO:581)、“SLSLGFLFL”(SEQ ID NO:582)或“LSLGFLFLL”(SEQ ID NO:583)的微生物丛序列变体。在优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ACPP的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:1-4中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是ACPP片段(人参考肽)“FLFLLFFWL”(SEQ ID NO:581)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:1所示氨基酸序列。而且更优

选,根据本发明的抗原肽是ACPP片段(人参考肽)“SLSLGFLFL”(SEQ ID NO:582)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:2或3所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ACPP片段(人参考肽)“LSLGFLFLL”(SEQ ID NO:583)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:4所示氨基酸序列。

[0168] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ANKRD30A(人参考肽)的片段如“YTSNDSYIV”(SEQ ID NO:584)、“ILIDSGADI”(SEQ ID NO:585)、“SLFESSAKI”(SEQ ID NO:586)或“SLTPLLLSI”(SEQ ID NO:587)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ANKRD30A的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:5-15中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是ANKRD30A片段(人参考肽)“YTSNDSYIV”(SEQ ID NO:584)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:5所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ANKRD30A片段(人参考肽)“ILIDSGADI”(SEQ ID NO:585)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:6、7或8所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ANKRD30A片段(人参考肽)“SLFESSAKI”(SEQ ID NO:586)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:9或10所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ANKRD30A片段(人参考肽)“SLTPLLLSI”(SEQ ID NO:587)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:11、12、13、14或15所示氨基酸序列。

[0169] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原AREG(人参考肽)的片段如“MSAVILTAV”(SEQ ID NO:588)或“ALAAIAAFM”(SEQ ID NO:589)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原AREG的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:16-24中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是AREG片段(人参考肽)“MSAVILTAV”(SEQ ID NO:588)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:16或17所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是AREG片段(人参考肽)“ALAAIAAFM”(SEQ ID NO:589)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:18、19、20、21、22、23或24所示氨基酸序列。

[0170] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ASCL1(人参考肽)的片段如“VSAAFQAGV”(SEQ ID NO:590)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ASCL1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:25所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:25所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是ASCL1片段(人参考肽)“VSAAFQAGV”(SEQ ID NO:590)的序列变体。

[0171] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ASCL2(人参考肽)的片段如“KLVNLGFQA”(SEQ ID NO:591)或“ELLDFSSWL”(SEQ ID NO:592)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ASCL2的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:26-29中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是ASCL2片段(人参考肽)“KLVNLGFQA”(SEQ ID NO:591)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:26或27所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ASCL2片段(人参考肽)“ELLDFSSWL”(SEQ ID NO:592)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:28或29所示氨基酸序列。

[0172] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原BIRC5(人参考肽)的片段如

“LTLGEFLKL”(SEQ ID NO:593)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原BIRC5的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:30-32中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是BIRC5片段(人参考肽)“LTLGEFLKL”(SEQ ID NO:593)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:30、31或32所示氨基酸序列。还更优选地,抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:32。

[0173] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CA9(人参考肽)的片段如“AAGDILALV”(SEQ ID NO:594)、“ALVFGLLFA”(SEQ ID NO:595)、“FQYEGSLTT”(SEQ ID NO:596)、“HLSTAFARV”(SEQ ID NO:597)、“LSLLLLVPV”(SEQ ID NO:598)、“QLLLSLLLL”(SEQ ID NO:599)或“VQLLLSLLL”(SEQ ID NO:600)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CA9的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:33-50中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是CA9片段(人参考肽)“AAGDILALV”(SEQ ID NO:594)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:33或34所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CA9片段(人参考肽)“ALVFGLLFA”(SEQ ID NO:595)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:35、36或37所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CA9片段(人参考肽)“FQYEGSLTT”(SEQ ID NO:596)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:38所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CA9片段(人参考肽)“HLSTAFARV”(SEQ ID NO:597)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:39、40或41所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CA9片段(人参考肽)“LSLLLLVPV”(SEQ ID NO:598)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:42、43或44所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CA9片段(人参考肽)“QLLLSLLLL”(SEQ ID NO:599)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:45、46或47所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CA9片段(人参考肽)“VQLLLSLLL”(SEQ ID NO:600)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:48、49或50所示氨基酸序列。

[0174] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CCNA1(人参考肽)的片段如“NLAKYVAEL”(SEQ ID NO:601)或“LIAAAAFCL”(SEQ ID NO:602)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CCNA1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:51-55中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是CCNA1片段(人参考肽)“NLAKYVAEL”(SEQ ID NO:601)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:51所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CCNA1片段(人参考肽)“LIAAAAFCL”(SEQ ID NO:602)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:52、53、54或55所示氨基酸序列。

[0175] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CCND1(人参考肽)的片段如“LLNDRVLRA”(SEQ ID NO:603)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CCND1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:56所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:56所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是CCND1片段(人参考肽)“LLNDRVLRA”(SEQ ID NO:603)的序列变体。

[0176] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH17(人参考肽)的片段如“GILLTTLLV”(SEQ ID NO:604)、“ILAVVFIRI”(SEQ ID NO:605)、“ILLTTLLVI”(SEQ ID NO:606)或“LVIGIILAV”(SEQ ID NO:607)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH17的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:57-63中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是CDH17片段(人参考肽)“GILLTTLLV”(SEQ ID NO:604)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:57所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CDH17片段(人参考肽)“ILAVVFIRI”(SEQ ID NO:605)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:58或59所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CDH17片段(人参考肽)“ILLTTLLVI”(SEQ ID NO:606)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:60、61或62所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CDH17片段(人参考肽)“LVIGIILAV”(SEQ ID NO:607)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:63所示氨基酸序列。

[0177] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH6(人参考肽)的片段如“ALVAILLCI”(SEQ ID NO:608)、“EMSDVGTFV”(SEQ ID NO:609)、“EMSTYLLPV”(SEQ ID NO:610)、“FLLEEYTGS“(SEQ ID NO:611)、“ILLCIVILL”(SEQ ID NO:612)、或“LLVTVVLFA”(SEQ ID NO:613)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH6的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:64-81中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是CDH6片段(人参考肽)“ALVAILLCI”(SEQ ID NO:608)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:64、65、66、67、68、69或70所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CDH6片段(人参考肽)“EMSDVGTFV”(SEQ ID NO:609)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:71所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CDH6片段(人参考肽)“EMSTYLLPV”(SEQ ID NO:610)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:72所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CDH6片段(人参考肽)“FLLEEYTGS“(SEQ ID NO:611)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:73所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CDH6片段(人参考肽)“ILLCIVILL”(SEQ ID NO:612)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:74或75所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CDH6片段(人参考肽)“LLVTVVLFA”(SEQ ID NO:613)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:76、77、78、79、80或81所示氨基酸序列。

[0178] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDKN2A(人参考肽)的片段如“AVALVLMLL”(SEQ ID NO:614)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDKN2A的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:82所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:82所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是CDKN2A片段(人参考肽)“AVALVLMLL”(SEQ ID NO:614)的序列变体。

[0179] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CEACAM5(人参考肽)的片段如“LLTFWNPPT”(SEQ ID NO:615)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CEACAM5的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:

SEQ ID NO:83所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:83所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是CEACAM5片段(人参考肽)“LLTFWNPPT”(SEQ ID NO:615)的序列变体。

[0180] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CHI3L1(人参考肽)的片段如“KQLLLSAAL”(SEQ ID NO:616)、“LLLSAALSA”(SEQ ID NO:617)、“QLAGAMVWA”(SEQ ID NO:618)、“SQTGFVVLV”(SEQ ID NO:619)或“TLASSETGV”(SEQ ID NO:620)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CHI3L1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:84-114中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是CHI3L1片段(人参考肽)“KQLLLSAAL”(SEQ ID NO:616)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:84或85所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CHI3L1片段(人参考肽)“LLLSAALSA”(SEQ ID NO:617)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、或109所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CHI3L1片段(人参考肽)“QLAGAMVWA”(SEQ ID NO:618)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:110,111或112所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CHI3L1片段(人参考肽)“SQTGFVVLV”(SEQ ID NO:619)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:113所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CHI3L1片段(人参考肽)“TLASSETGV”(SEQ ID NO:620)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:114所示氨基酸序列。

[0181] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CHI3L2(人参考肽)的片段如“ILLSIGGYL”(SEQ ID NO:621)、“HLIYSFASI”(SEQ ID NO:622)、“VLIHELAEA”(SEQ ID NO:623)、或“SLWAGVVVL”(SEQ ID NO:624)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CHI3L2的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:115-119中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是CHI3L2片段(人参考肽)“ILLSIGGYL”(SEQ ID NO:621)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:115所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CHI3L2片段(人参考肽)“HLIYSFASI”(SEQ ID NO:622)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:116所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CHI3L2片段(人参考肽)“VLIHELAEA”(SEQ ID NO:623)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:117或118所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是CHI3L2片段(人参考肽)“SLWAGVVVL”(SEQ ID NO:624)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:119所示氨基酸序列。

[0182] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原COL11A1(人参考肽)的片段如“WLWDFTVTT”(SEQ ID NO:625)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原COL11A1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:120所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:120所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是COL11A1片段(人参考肽)“WLWDFTVTT”(SEQ ID NO:625)的序列变体of。

[0183] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CT83(人参考肽)的片段如“LLASSILCA”(SEQ ID NO:626)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明

的抗原肽是肿瘤抗原CT83的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:121-123中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是CT83片段(人参考肽)“LLASSILCA”(SEQ ID NO:626)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:121、122或123所示氨基酸序列。

[0184] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CTCFL(人参考肽)的片段如“KLAVSLAET”(SEQ ID NO:627)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CTCFL的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:124所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:124所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是CTCFL片段(人参考肽)“KLAVSLAET”(SEQ ID NO:627)的序列变体。

[0185] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原DCT(人参考肽)的片段如“ALVGLFVLL”(SEQ ID NO:628)、“GLFVLLAFL”(SEQ ID NO:629)、“SVYDFFVWL”(SEQ ID NO:630)或“VVMGTLVAL”(SEQ ID NO:631)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原DCT的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:125-132中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是DCT片段(人参考肽)“ALVGLFVLL”(SEQ ID NO:628)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:125或126所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是DCT片段(人参考肽)“GLFVLLAFL”(SEQ ID NO:629)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:127、128或129所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是DCT片段(人参考肽)“SVYDFFVWL”(SEQ ID NO:630)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:130所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是DCT片段(人参考肽)“VVMGTLVAL”(SEQ ID NO:631)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:131或132所示氨基酸序列。

[0186] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原DMRTA2(人参考肽)的片段如“GTAEGLALA”(SEQ ID NO:632)或“GLAAGLGPA”(SEQ ID NO:633)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原DMRTA2的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:133-134中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是DMRTA2片段(人参考肽)“GTAEGLALA”(SEQ ID NO:632)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:133所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是DMRTA2片段(人参考肽)“GLAAGLGPA”(SEQ ID NO:633)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:134所示氨基酸序列。

[0187] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原EGFR(人参考肽)的片段如“ALESILHRI”(SEQ ID NO:634)、“ALLAALCPA”(SEQ ID NO:635)、“ALLALLAAL”(SEQ ID NO:636)、“ILDEAYVMA”(SEQ ID NO:637)、“LLLLLVVAL”(SEQ ID NO:638)、“MVGALLLLL”(SEQ ID NO:639)、“NLQEILHGA”(SEQ ID NO:640)或“SLAVVSLNI”(SEQ ID NO:641)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原EGFR的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:135-150中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是EGFR片段(人参考肽)“ALESILHRI”(SEQ ID NO:634)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:135或136所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是EGFR片段(人参考肽)“ALLAALCPA”(SEQ ID NO:635)的序列变

体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:137所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是EGFR片段(人参考肽)“ALLALLAAL”(SEQ ID NO:636)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:138、139、140、141、142、143或144所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是EGFR片段(人参考肽)“ILDEAYVMA”(SEQ ID NO:637)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:145所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是EGFR片段(人参考肽)“LLLLLVVAL”(SEQ ID NO:638)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:146所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是EGFR片段(人参考肽)“MVGALLLLL”(SEQ ID NO:639)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:147所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是EGFR片段(人参考肽)“NLQEILHGA”(SEQ ID NO:640)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:148所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是EGFR片段(人参考肽)“SLAVVSLNI”(SEQ ID NO:641)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:149或150所示氨基酸序列。

[0188] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ERBB2(人参考肽)的片段如“AVVGILLVV”(SEQ ID NO:642)、“ILDEAYVMA”(SEQ ID NO:643)、“LLALLPPGA”(SEQ ID NO:644)、“SIISAVVGI”(SEQ ID NO:645)或“VVLGVVFGI”(SEQ ID NO:646)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ERBB2的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:151-162中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是ERBB2片段(人参考肽)“AVVGILLVV”(SEQ ID NO:642)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:151、152、153或154所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ERBB2片段(人参考肽)“ILDEAYVMA”(SEQ ID NO:643)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:155所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ERBB2片段(人参考肽)“LLALLPPGA”(SEQ ID NO:644)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:156、157、158或159所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ERBB2片段(人参考肽)“SIISAVVGI”(SEQ ID NO:645)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:160所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ERBB2片段(人参考肽)“VVLGVVFGI”(SEQ ID NO:646)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:161或162所示氨基酸序列,具体地抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:162所示氨基酸序列。

[0189] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ERG(人参考肽)的片段如“FLLELLSDS”(SEQ ID NO:647)或“QLWQFLLEL”(SEQ ID NO:857)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ERG的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:163-164中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是ERG片段(人参考肽)“FLLELLSDS”(SEQ ID NO:647)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:163所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ERG片段(人参考肽)“QLWQFLLEL”(SEQ ID NO:857)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:164所示氨基酸序列。

[0190] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH17(人参考肽)的片段的微生物丛序列变体,如在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ESR1的片

段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:165-192中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是ESR1片段(人参考肽)“ALLDAEPPI”(SEQ ID NO:648)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:165所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ESR1片段(人参考肽)“KITDTLIHL”(SEQ ID NO:649)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:166或167所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ESR1片段(人参考肽)“KLLFAPNLL”(SEQ ID NO:650)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:168或169所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ESR1片段(人参考肽)“LLDAEPPIL”(SEQ ID NO:651)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:170所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ESR1片段(人参考肽)“LLNSGVYTF”(SEQ ID NO:652)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:171或172所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ESR1片段(人参考肽)“LMIGLVWRS”(SEQ ID NO:653)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:173所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ESR1片段(人参考肽)“PLYDLLLEM”(SEQ ID NO:654)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:174、175、176、177、178、179、180或181所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ESR1片段(人参考肽)“QLLLILSHI”(SEQ ID NO:655)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:182、183、184、185、186、187或188所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ESR1片段(人参考肽)“RLAQLLLIL”(SEQ ID NO:656)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:189或190所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ESR1片段(人参考肽)“TLIHLMAKA”(SEQ ID NO:657)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:191所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ESR1片段(人参考肽)“VLD试剂盒DTL”(SEQ ID NO:658)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:192所示氨基酸序列。

[0191] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH17(人参考肽)的片段的微生物丛序列变体,如在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原EZH2的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:193-194中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是EZH2片段(人参考肽)“FMVEDETVL”(SEQ ID NO:659)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:193所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是EZH2片段(人参考肽)“SMFRVLIGT”(SEQ ID NO:660)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:194所示氨基酸序列。

[0192] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH17(人参考肽)的片段的微生物丛序列变体,如在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原FAP的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:195-201中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是FAP片段(人参考肽)“ATSAVLALL”(SEQ ID NO:661)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:195、196或197所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FAP片段(人参考肽)“TGWAGGFFV”(SEQ ID NO:662)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:198所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FAP片段(人参考肽)“VLALLVMCI”(SEQ ID NO:663)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:199、200或201所示氨基酸序列。

[0193] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH17(人参考肽)的片段的微生物丛序列变体,如在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原FLT1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:202-216中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是FLT1片段(人参考肽)“ALLSCLLLT”(SEQ ID NO:664)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:202、203、204、205、206、207或208所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FLT1片段(人参考肽)“CVAATLFWL”(SEQ ID NO:665)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:209所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FLT1片段(人参考肽)“EMYSEIPEI”(SEQ ID NO:666)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:210所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FLT1片段(人参考肽)“KMASTLVVA”(SEQ ID NO:667)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:211或212所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FLT1片段(人参考肽)“SIFDKIYST”(SEQ ID NO:668)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:213所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FLT1片段(人参考肽)“TLFWLLLTL”(SEQ ID NO:669)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:214所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FLT1片段(人参考肽)“VLLWEIFSL”(SEQ ID NO:670)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:215所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FLT1片段(人参考肽)“WLKDGLPAT”(SEQ ID NO:671)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:216所示氨基酸序列。

[0194] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH17(人参考肽)的片段的微生物丛序列变体,如在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原FOXM1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:217-227和861-877中任一者所示氨基酸序列,例如如SEQ ID NO:217-227中任一者所示。更优选地,根据本发明的抗原肽是FOXM1片段(人参考肽)“ILLDISFPG”(SEQ ID NO:672)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:217或218所示氨基酸序列。作为FOXM1片段(人参考肽)“ILLDISFPG”(SEQ ID NO:672)的序列变体的根据本发明的抗原肽的进一步实例包括如下抗原肽:包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:861、862、863、864、865或866所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FOXM1片段(人参考肽)“LLDISFPGL”(SEQ ID NO:673)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:219所示氨基酸序列。作为FOXM1片段(人参考肽)“LLDISFPGL”(SEQ ID NO:673的序列变体的根据本发明的抗原肽的另一实例包括如下抗原肽:包括SEQ ID NO:867所示氨基酸序列或由其组成。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FOXM1片段(人参考肽)“LMDLSTTPL”(SEQ ID NO:674)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:220所示氨基酸序列。作为FOXM1片段(人参考肽)“LMDLSTTPL”(SEQ ID NO:674)的序列变体的根据本发明的抗原肽的另一实例包括如下抗原肽:包括SEQ ID NO:868所示氨基酸序列或由其组成的。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FOXM1片段(人参考肽)“RVSSYLVPI”(SEQ ID NO:675)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:221、222或223所示氨基酸序列。作为FOXM1片段(人参考肽)“RVSSYLVPI”(SEQ ID NO:675)的序列变体的根据本发明的抗原肽的进一步实例包括如

下抗原肽:包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:869、870或871所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FOXM1片段(人参考肽)“SLSKILLDI”(SEQ ID NO:676)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:224所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FOXM1片段(人参考肽)“SQLSYSQEV”(SEQ ID NO:677)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:225或226所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FOXM1片段(人参考肽)“WAAELPFPA”(SEQ ID NO:678)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:227所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FOXM1片段(人参考肽)“NLSLHDMFV”(SEQ ID NO:888)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:872所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FOXM1片段(人参考肽)“KMKPLLPRV”(SEQ ID NO:889)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:873或874所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FOXM1片段(人参考肽)“YLVPIQFPV”(SEQ ID NO:890)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:875或876所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FOXM1片段(人参考肽)“YMAMIQFAI”(SEQ ID NO:891)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:877所示氨基酸序列。还更优选地,抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:32。

[0195] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH17(人参考肽)的片段的微生物丛序列变体,如在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原FSIP1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:228-231中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是FSIP1片段(人参考肽)“LLNESETKV”(SEQ ID NO:679)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:228所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是FSIP1片段(人参考肽)“RLVELLKDL”(SEQ ID NO:680)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:229、230或231所示氨基酸序列。

[0196] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原GAL3ST1(人参考肽)的片段如“GLASTTPEA”(SEQ ID NO:681)或“RMAREVAAL”(SEQ ID NO:682)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原GAL3ST1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:232-234中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是GAL3ST1片段(人参考肽)“GLASTTPEA”(SEQ ID NO:681)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:232所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是GAL3ST1片段(人参考肽)“RMAREVAAL”(SEQ ID NO:682)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:233或234所示氨基酸序列。

[0197] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原GPR143(人参考肽)的片段如“FLLSLAFYG”(SEQ ID NO:683)、“ILNPAQGFL”(SEQ ID NO:684)、“MAWGLATLL”(SEQ ID NO:685)或“RLALGLLQL”(SEQ ID NO:686)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原GPR143的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:235-247中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是GPR143片段(人参考肽)“FLLSLAFYG”(SEQ ID NO:683)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:235、236或237所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是GPR143片段(人参考肽)“ILNPAQGFL”(SEQ ID NO:684)的序列变体,如包括下列或由下列

组成的抗原肽:SEQ ID NO:238所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是GPR143片段(人参考肽)“MAWGLATLL”(SEQ ID NO:685)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:239所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是GPR143片段(人参考肽)“RLALGLLQL”(SEQ ID NO:686)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:240、241、242、243、245、246或247所示氨基酸序列。

[0198] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原HES6(人参考肽)的片段如“RLLLAGAEV”(SEQ ID NO:687)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原HES6的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:248所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:248所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是HES6片段(人参考肽)“RLLLAGAEV”(SEQ ID NO:687)的序列变体。

[0199] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH17(人参考肽)的片段的微生物丛序列变体,如在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原IL13RA2的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:249-255中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是IL13RA2片段(人参考肽)“CLYTFLIST”(SEQ ID NO:688)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:249、250或251所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是IL13RA2片段(人参考肽)“FLISTTFGC”(SEQ ID NO:689)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:252所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是IL13RA2片段(人参考肽)“VLLDTNYNL”(SEQ ID NO:690)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:253所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是IL13RA2片段(人参考肽)“WLPFGFILI”(SEQ ID NO:691)或“WLPFGFILIL”(SEQ ID NO:692)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:254或255所示氨基酸序列,具体地包括SEQ ID NO:255所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽。作为IL13RA2片段(人参考肽)“WLPFGFILIL”(SEQ ID NO:692)的序列变体的根据本发明的抗原肽的进一步实例包括如下抗原肽:包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:878或879所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是IL13RA2片段(人参考肽)“FLISTTFGCT”(SEQ ID NO:892)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:880、881或882所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是IL13RA2片段(人参考肽)“YLYLQWQPPL”(SEQ ID NO:893)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:883所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是IL13RA2片段(人参考肽)“GVLLDTNYNL”(SEQ ID NO:894)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:884或885所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是IL13RA2片段(人参考肽)“FQLQNIVKPL”(SEQ ID NO:895)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:886或887所示氨基酸序列。还更优选地,抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:255。

[0200] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原KISS1R(人参考肽)的片段如“ALYLLPLLA”(SEQ ID NO:693)、“FALYNLLAL”(SEQ ID NO:694)、“QLFLVLQAL”(SEQ ID NO:695)、“RLVAAVVLL”(SEQ ID NO:696)、“VLAERAGAV”(SEQ ID NO:697)、“WLVPLFFAA”(SEQ ID NO:698)或“YLLPLLATC”(SEQ ID NO:699)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原KISS1R的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原

肽:SEQ ID NO:256-287中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是KISS1R片段(人参考肽)“ALYLLPLLA”(SEQ ID NO:693)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:256、257或258所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是KISS1R片段(人参考肽)“FALYNLLAL”(SEQ ID NO:694)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:259、260或261所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是KISS1R片段(人参考肽)“QLFLVLQAL”(SEQ ID NO:695)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:262所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是KISS1R片段(人参考肽)“RLVAAVVLL”(SEQ ID NO:696)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:263所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是KISS1R片段(人参考肽)“VLAERAGAV”(SEQ ID NO:697)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:264所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是KISS1R片段(人参考肽)“WLVPLFFAA”(SEQ ID NO:698)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:266、267、268或269所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是KISS1R片段(人参考肽)“YLLPLLATC”(SEQ ID NO:699)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286或287所示氨基酸序列。

[0201] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原KLHDC8A(人参考肽)的片段如“GLSDAVEAL”(SEQ ID NO:700)或“MLREAAMGI”(SEQ ID NO:701)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原KLHDC8A的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:288-289中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是KLHDC8A片段(人参考肽)“GLSDAVEAL”(SEQ ID NO:700)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:288所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是KLHDC8A片段(人参考肽)“MLREAAMGI”(SEQ ID NO:701)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:289所示氨基酸序列。

[0202] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原KLHL14(人参考肽)的片段如“ALIPAPELV”(SEQ ID NO:702)、“NLLHGLNLL”(SEQ ID NO:703)或“YVSSLPQPL”(SEQ ID NO:704)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原KLHL14的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:290-292中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是KLHL14片段(人参考肽)“ALIPAPELV”(SEQ ID NO:702)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:290所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是KLHL14片段(人参考肽)“NLLHGLNLL”(SEQ ID NO:703)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:291所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是KLHL14片段(人参考肽)“YVSSLPQPL”(SEQ ID NO:704)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:292所示氨基酸序列。

[0203] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原KLK4(人参考肽)的片段如“YLILGVAGS”(SEQ ID NO:705)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原KLK4的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:293-296中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是KLK4片段(人参考肽)“YLILGVAGS”(SEQ ID NO:705)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID

NO:293、294、295或296所示氨基酸序列。

[0204] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原KRT81(人参考肽)的片段如“NMDCIIAEI”(SEQ ID NO:706)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原KRT81的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:297所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:297所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是KRT81片段(人参考肽)“NMDCIIAEI”(SEQ ID NO:706)的序列变体。

[0205] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原LEMD1(人参考肽)的片段如“AVLGIFIIV”(SEQ ID NO:707)或“KLAVLGIFI”(SEQ ID NO:708)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原LEMD1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:298-299中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是LEMD1片段(人参考肽)“AVLGIFIIV”(SEQ ID NO:707)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:298所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是LEMD1片段(人参考肽)“KLAVLGIFI”(SEQ ID NO:708)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:299所示氨基酸序列。

[0206] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原LRRC15(人参考肽)的片段如“AIAAIVIGI”(SEQ ID NO:709)、ALACSLAAC”(SEQ ID NO:710)、“IVIGIVALA”(SEQ ID NO:711)、“RIVAVPTPL”(SEQ ID NO:712)或“SLKELSPGI”(SEQ ID NO:713)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原LRRC15的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:300-307中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是LRRC15片段(人参考肽)“AIAAIVIGI”(SEQ ID NO:709)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:300所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是LRRC15片段(人参考肽)“ALACSLAAC”(SEQ ID NO:710)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:301所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是LRRC15片段(人参考肽)“IVIGIVALA”(SEQ ID NO:711)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:302所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是LRRC15片段(人参考肽)“RIVAVPTPL”(SEQ ID NO:712)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:303、304或305所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是LRRC15片段(人参考肽)“SLKELSPGI”(SEQ ID NO:713)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:306或307所示氨基酸序列。

[0207] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原MAGEA1(人参考肽)的片段如“KVADLVGFL”(SEQ ID NO:714)或“LVLGTLEEV”(SEQ ID NO:858)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原MAGEA1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:308-309中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是MAGEA1片段(人参考肽)“KVADLVGFL”(SEQ ID NO:714)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:308所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是MAGEA1片段(人参考肽)“LVLGTLEEV”(SEQ ID NO:858)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:309所示氨基酸序列。

[0208] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原MAGEA4(人参考肽)的片段如“AVSSSSPLV”(SEQ ID NO:722)、“KVDELAHFL”(SEQ ID NO:723)或“KVLEHVVRV”(SEQ ID NO:

724)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原MAGEA4的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:320-322中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是MAGEA4片段(人参考肽)“AVSSSSPLV”(SEQ ID NO:722)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:320所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是MAGEA4片段(人参考肽)“KVDELAHFL”(SEQ ID NO:723)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:321所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是MAGEA4片段(人参考肽)“KVLEHVVRV”(SEQ ID NO:724)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:322所示氨基酸序列。

[0209] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原MAGEA10(人参考肽)的片段如“GMLSDVQSM”(SEQ ID NO:715)或“ILILILSIV”(SEQ ID NO:716)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原MAGEA10的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:310-313中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是MAGEA10片段(人参考肽)“GMLSDVQSM”(SEQ ID NO:715)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:310或311所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是MAGEA10片段(人参考肽)“ILILILSIV”(SEQ ID NO:716)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:312或313所示氨基酸序列。

[0210] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原MAGEA11(人参考肽)的片段如“AMDAIFGSL”(SEQ ID NO:717)、“GLITKAEML”(SEQ ID NO:718)、“GTLEELPAA”(SEQ ID NO:719)或“KVLEYIANA”(SEQ ID NO:720)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原MAGEA11的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:314-318中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是MAGEA11片段(人参考肽)“AMDAIFGSL”(SEQ ID NO:717)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:314所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是MAGEA11片段(人参考肽)“GLITKAEML”(SEQ ID NO:718)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:315所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是MAGEA11片段(人参考肽)“GTLEELPAA”(SEQ ID NO:719)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:316或317所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是MAGEA11片段(人参考肽)“KVLEYIANA”(SEQ ID NO:720)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:318所示氨基酸序列。

[0211] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原MAGEA12(人参考肽)的片段如“QLVFGIEVV”(SEQ ID NO:721)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原MAGEA12的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:319所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:319所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是MAGEA12片段(人参考肽)“QLVFGIEVV”(SEQ ID NO:721)的序列变体。

[0212] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原MLANA(人参考肽)的片段如“VILGVLLLI”(SEQ ID NO:725)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原MLANA的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:323-334中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是MLANA片段(人参考肽)“VILGVLLLI”(SEQ ID NO:725)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ

ID NO:323、324、325、326、327、328、329。330、331、332、333或334所示氨基酸序列。

[0213] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原NKX2-1(人参考肽)的片段如“MTAAGVPQL”(SEQ ID NO:726)或“SVSDILSPL”(SEQ ID NO:727)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原NKX2-1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:335-340中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是NKX2-1片段(人参考肽)“MTAAGVPQL”(SEQ ID NO:726)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:335所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是NKX2-1片段(人参考肽)“SVSDILSPL”(SEQ ID NO:727)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:336、337、338、339或340所示氨基酸序列。

[0214] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原NPTX2(人参考肽)的片段如ALLAASVAL”(SEQ ID NO:728)、“LLAASVALA”(SEQ ID NO:729)、“QLLRKVAEL”(SEQ ID NO:730)、“TLPELYAFT”(SEQ ID NO:731)或“YLYGKIKKT”(SEQ ID NO:732)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原NPTX2的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:341-351中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是NPTX2片段(人参考肽)“ALLAASVAL”(SEQ ID NO:728)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:341、342、343或344所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是NPTX2片段(人参考肽)“LLAASVALA”(SEQ ID NO:729)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:345、346、347或348所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是NPTX2片段(人参考肽)“QLLRKVAEL”(SEQ ID NO:730)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:349所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是NPTX2片段(人参考肽)“TLPELYAFT”(SEQ ID NO:731)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:350所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是NPTX2片段(人参考肽)“YLYGKIKKT”(SEQ ID NO:732)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:351所示氨基酸序列。

[0215] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH17(人参考肽)的片段的微生物丛序列变体,如在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原PAGE3的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:352-354中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是PAGE3片段(人参考肽)“QVLGLAAYL”(SEQ ID NO:733)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:352、353或354所示氨基酸序列。

[0216] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH17(人参考肽)的片段的微生物丛序列变体,如在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原PAX2的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:355-358中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是PAX2片段(人参考肽)“GLDEVKSSL”(SEQ ID NO:734)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:355、356、357或358所示氨基酸序列。

[0217] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原CDH17(人参考肽)的片段的微生物丛序列变体,如在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原PCDHB16的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:359-365中任一者所示氨

基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是PCDHB16片段(人参考肽)“FVLLSLSGA”(SEQ ID NO:735)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:359所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是PCDHB16片段(人参考肽)“SLFLFSVLL”(SEQ ID NO:736)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:360所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是PCDHB16片段(人参考肽)“SLTVYLVVA”(SEQ ID NO:737)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:361所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是PCDHB16片段(人参考肽)“VLLFVAVRL”(SEQ ID NO:738)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:362、363或364所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是PCDHB16片段(人参考肽)“VSSLFLFSV”(SEQ ID NO:739)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:365所示氨基酸序列。

[0218] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原PIWIL1(人参考肽)的片段如“SIAGFVASI”(SEQ ID NO:740)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原PIWIL1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:366所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:366所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是PIWIL1片段(人参考肽)“SIAGFVASI”(SEQ ID NO:740)的序列变体。

[0219] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原PMEL(人参考肽)的片段如“ILLVLMAVV”(SEQ ID NO:741)、“LIVGILLVL”(SEQ ID NO:742)、“LMAVVLASL”(SEQ ID NO:743)、“PLLDGTATL”(SEQ ID NO:744)、“SLADTNSLA”(SEQ ID NO:745)或“VLQAAIPLT”(SEQ ID NO:746)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原PMEL的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:367-379中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是PMEL片段(人参考肽)“ILLVLMAVV”(SEQ ID NO:741)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:367所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是PMEL片段(人参考肽)“LIVGILLVL”(SEQ ID NO:742)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:368、369、370、371、372或373所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是PMEL片段(人参考肽)“LMAVVLASL”(SEQ ID NO:743)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:374或375所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是PMEL片段(人参考肽)“PLLDGTATL”(SEQ ID NO:744)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:376所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是PMEL片段(人参考肽)“SLADTNSLA”(SEQ ID NO:745)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:377或378所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是PMEL片段(人参考肽)“VLQAAIPLT”(SEQ ID NO:746)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:379所示氨基酸序列。

[0220] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原PRAME(人参考肽)的片段如“AVLDGLDVL”(SEQ ID NO:747)、“QLLALLPSL”(SEQ ID NO:748),“RLRELLCEL”(SEQ ID NO:749)或“VLYPVPLES”(SEQ ID NO:750)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原PRAME的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:380-387中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是PRAME片段(人参考肽)“AVLDGLDVL”(SEQ ID NO:747)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原

肽:SEQ ID NO:380或381所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是PRAME片段(人参考肽)“QLLALLPSL”(SEQ ID NO:748)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:382、383、384或385所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是PRAME片段(人参考肽)“RLRELLCEL”(SEQ ID NO:749)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:386所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是PRAME片段(人参考肽)“VLYPVPLES”(SEQ ID NO:750)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:387所示氨基酸序列。

[0221] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原PTHLH(人参考肽)的片段如AVFLLSYAV”(SEQ ID NO:751)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原PTHLH的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:388所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:388所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是PTHLH片段(人参考肽)“AVFLLSYAV”(SEQ ID NO:751)的序列变体of。

[0222] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SEMG1(人参考肽)的片段如“FVLSLLLIL”(SEQ ID NO:752)、“IIFVLSLLL”(SEQ ID NO:753)或“LILEKQAAV”(SEQ ID NO:754)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SEMG1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:389-400中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是SEMG1片段(人参考肽)“FVLSLLLIL”(SEQ ID NO:752)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:389、390、391、392、393、394、395、396或397所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SEMG1片段(人参考肽)“IIFVLSLLL”(SEQ ID NO:753)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:398或399所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SEMG1片段(人参考肽)“LILEKQAAV”(SEQ ID NO:754)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:400所示氨基酸序列。

[0223] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SERHL2(人参考肽)的片段如“LISELKLAV”(SEQ ID NO:755)、“RAIEHVLQV”(SEQ ID NO:756)、“SSFDRLIPL”(SEQ ID NO:757)或“TLKEQFQFV”(SEQ ID NO:758)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SERHL2的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:401-405中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是SERHL2片段(人参考肽)“LISELKLAV”(SEQ ID NO:755)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:401所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SERHL2片段(人参考肽)“RAIEHVLQV”(SEQ ID NO:756)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:402所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SERHL2片段(人参考肽)“SSFDRLIPL”(SEQ ID NO:757)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:403或404所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SERHL2片段(人参考肽)“TLKEQFQFV”(SEQ ID NO:758)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:405所示氨基酸序列。

[0224] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SLC45A3(人参考肽)的片段如“AILDSAFLL”(SEQ ID NO:759)、“AISLVFSLV”(SEQ ID NO:760)、“ALQILPYTL”(SEQ ID NO:761)、“ALTGFTFSA”(SEQ ID NO:762)、“AQLLLVNLL”(SEQ ID NO:763)、“CLFGLLTLI”(SEQ

ID NO:764)、“GILLSLFLI”(SEQ ID NO:765)、“GLLPPPPAL”(SEQ ID NO:766)、“GLLTLIFLT”(SEQ ID NO:767)、“GLVAIYFAT”(SEQ ID NO:768)、“NLGALLPRL”(SEQ ID NO:769)或“SVAAFPVAA”(SEQ ID NO:770)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SLC45A3的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:406-427中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是SLC45A3片段(人参考肽)“AILDSAFLL”(SEQ ID NO:759)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:406所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC45A3片段(人参考肽)“AISLVFSLV”(SEQ ID NO:760)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:407或408所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC45A3片段(人参考肽)“ALQILPYTL”(SEQ ID NO:761)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:409所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC45A3片段(人参考肽)“ALTGFTFSA”(SEQ ID NO:762)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:410所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC45A3片段(人参考肽)“AQLLLVNLL”(SEQ ID NO:763)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:411所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC45A3片段(人参考肽)“CLFGLLTLI”(SEQ ID NO:764)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:412、413、414或415所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC45A3片段(人参考肽)“GILLSLFLI”(SEQ ID NO:765)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:416或417所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC45A3片段(人参考肽)“GLLPPPPAL”(SEQ ID NO:766)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:418所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC45A3片段(人参考肽)“GLLTLIFLT”(SEQ ID NO:767)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:419、420、421、422或423所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC45A3片段(人参考肽)“GLVAIYFAT”(SEQ ID NO:768)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:424所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC45A3片段(人参考肽)“NLGALLPRL”(SEQ ID NO:769)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:425或426所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC45A3片段(人参考肽)“SVAAFPVAA”(SEQ ID NO:770)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:427所示氨基酸序列。

[0225] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SLC6A3(人参考肽)的片段如“FLLSLFCVT”(SEQ ID NO:771)、“FSLGVGFGV”(SEQ ID NO:772)、“GLIDEFQLL”(SEQ ID NO:773)、“GMESVITGL”(SEQ ID NO:774)、“ILFGVLIEA”(SEQ ID NO:775)、“KIDFLLSVI”(SEQ ID NO:776)、“LLFMVIAGM”(SEQ ID NO:777)、“LVPYLLFMV”(SEQ ID NO:778)或“QLTACLVLV”(SEQ ID NO:779)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SLC6A3的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:428-441中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是SLC6A3片段(人参考肽)“FLLSLFCVT”(SEQ ID NO:771)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:428、429或430所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC6A3片段(人参考肽)“FSLGVGFGV”(SEQ ID NO:772)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ

ID NO:431或432所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC6A3片段(人参考肽)“GLIDEFQLL”(SEQ ID NO:773)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:433所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC6A3片段(人参考肽)“GMESVITGL”(SEQ ID NO:774)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:434所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC6A3片段(人参考肽)“ILFGVLIEA”(SEQ ID NO:775)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:435或436所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC6A3片段(人参考肽)“KIDFLLSVI”(SEQ ID NO:776)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:437所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC6A3片段(人参考肽)“LLFMVIAGM”(SEQ ID NO:777)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:438或439所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC6A3片段(人参考肽)“LVPYLLFMV”(SEQ ID NO:778)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:440所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SLC6A3片段(人参考肽)“QLTACLVLV”(SEQ ID NO:779)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:441所示氨基酸序列。

[0226] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SNX31(人参考肽)的片段如“MISEKMVKL”(SEQ ID NO:780)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SNX31的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:442所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:442所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是SNX31片段(人参考肽)“MISEKMVKL”(SEQ ID NO:780)的序列变体。

[0227] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SOX11(人参考肽)的片段如“LMFDLSLNF”(SEQ ID NO:781)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SOX11的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:443-445中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是SOX11片段(人参考肽)“LMFDLSLNF”(SEQ ID NO:781)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:443、444或445所示氨基酸序列。

[0228] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SOX17(人参考肽)的片段如“ALPAVMAGL”(SEQ ID NO:782)或“GLAEPQAAA”(SEQ ID NO:783)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SOX17的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:446-449中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是SOX17片段(人参考肽)“ALPAVMAGL”(SEQ ID NO:782)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:446所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是SOX17片段(人参考肽)“GLAEPQAAA”(SEQ ID NO:783)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:447、448或449所示氨基酸序列。

[0229] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SPINK1(人参考肽)的片段如“GIFLLSALA”(SEQ ID NO:784)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原SPINK1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:450所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:450所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是SPINK1片段(人参考肽)“GIFLLSALA”(SEQ ID NO:784)的序列变体。

[0230] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原STEAP1(人参考肽)的片段如“ASLTFLYTL”(SEQ ID NO:785)、“AVLHAIYSL”(SEQ ID NO:786)、“FFFAVLHAI”(SEQ ID NO:787)、“GVIAAIVQL”(SEQ ID NO:788)、“KIAAIIASL”(SEQ ID NO:789)、“LIFKSILFL”(SEQ ID NO:790)、“LLLGTIHAL”(SEQ ID NO:791)、“LLSFFFAVL”(SEQ ID NO:792)、“MIAVFLPIV”(SEQ ID NO:793)或“SLLLGTIHA”(SEQ ID NO:794)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原STEAP1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:451-468中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是STEAP1片段(人参考肽)“ASLTFLYTL”(SEQ ID NO:785)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:451所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是STEAP1片段(人参考肽)“AVLHAIYSL”(SEQ ID NO:786)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:452所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是STEAP1片段(人参考肽)“FFFAVLHAI”(SEQ ID NO:787)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:453所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是STEAP1片段(人参考肽)“GVIAAIVQL”(SEQ ID NO:788)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:454、455、456或457所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是STEAP1片段(人参考肽)“KIAAIIASL”(SEQ ID NO:789)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:458、459或460所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是STEAP1片段(人参考肽)“LIFKSILFL”(SEQ ID NO:790)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:461所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是STEAP1片段(人参考肽)“LLLGTIHAL”(SEQ ID NO:791)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:462所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是STEAP1片段(人参考肽)“LLSFFFAVL”(SEQ ID NO:792)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:463、464或465所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是STEAP1片段(人参考肽)“MIAVFLPIV”(SEQ ID NO:793)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:466所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是STEAP1片段(人参考肽)“SLLLGTIHA”(SEQ ID NO:794)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:467或468所示氨基酸序列。

[0231] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TBL1Y(人参考肽)的片段如“SLSLIVAVI”(SEQ ID NO:795)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TBL1Y的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:469-470中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是TBL1Y片段(人参考肽)“SLSLIVAVI”(SEQ ID NO:795)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:469或470所示氨基酸序列。

[0232] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TDRD1(人参考肽)的片段如“IISPNLFYA”(SEQ ID NO:796)、“LLDHVLIEM”(SEQ ID NO:797)、“VLIDEHLVL”(SEQ ID NO:798)、“YSSEVLEYM”(SEQ ID NO:799)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TDRD1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:471-474中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是TDRD1片段(人参考肽)“IISPNLFYA”(SEQ ID NO:796)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原

肽:SEQ ID NO:471所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TDRD1片段(人参考肽)“LLDHVLIEM”(SEQ ID NO:797)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:472所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TDRD1片段(人参考肽)“VLIDEHLVL”(SEQ ID NO:798)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:473所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TDRD1片段(人参考肽)“YSSEVLEYM”(SEQ ID NO:799)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:474所示氨基酸序列。

[0233] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TOP2A(人参考肽)的片段如“ILLRPDTYI”(SEQ ID NO:800)、“LMMTIINLA”(SEQ ID NO:801)、“QLAGSVAEM”(SEQ ID NO:802)、“SLMMTIINL”(SEQ ID NO:803)、“TMLSSLARL”(SEQ ID NO:804)或“YIFTMLSSL”(SEQ ID NO:805)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TOP2A的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:475-483中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是TOP2A片段(人参考肽)“ILLRPDTYI”(SEQ ID NO:800)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:475所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TOP2A片段(人参考肽)“LMMTIINLA”(SEQ ID NO:801)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:476、477或478所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TOP2A片段(人参考肽)“QLAGSVAEM”(SEQ ID NO:802)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:479或480所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TOP2A片段(人参考肽)“SLMMTIINL”(SEQ ID NO:803)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:481所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TOP2A片段(人参考肽)“TMLSSLARL”(SEQ ID NO:804)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:482所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TOP2A片段(人参考肽)“YIFTMLSSL”(SEQ ID NO:805)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:483所示氨基酸序列。

[0234] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TPTE(人参考肽)的片段如DLAGVIIEL”(SEQ ID NO:806)、“FGLFGVFLV”(SEQ ID NO:807)、“GLFGVFLVL”(SEQ ID NO:808)、“ILDTAIIVI”(SEQ ID NO:809)、“IVSSFAFGL”(SEQ ID NO:810)、“RLLRLIILL”(SEQ ID NO:811)、“SLAIALFFL”(SEQ ID NO:812)或“YFWLHTSFI”(SEQ ID NO:813)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TPTE的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:484-504中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是TPTE片段(人参考肽)“DLAGVIIEL”(SEQ ID NO:806)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:484、485、486、487、488、489或490所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TPTE片段(人参考肽)“FGLFGVFLV”(SEQ ID NO:807)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:491、492、493或494所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TPTE片段(人参考肽)“GLFGVFLVL”(SEQ ID NO:808)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:495、496或497所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TPTE片段(人参考肽)“ILDTAIIVI”(SEQ ID NO:809)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID

NO:498或499所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TPTE片段(人参考肽)“IVSSFAFGL”(SEQ ID NO:810)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:500或501所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TPTE片段(人参考肽)“RLLRLIILL”(SEQ ID NO:811)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:502所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TPTE片段(人参考肽)“SLAIALFFL”(SEQ ID NO:812)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:503所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TPTE片段(人参考肽)“YFWLHTSFI”(SEQ ID NO:813)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:504所示氨基酸序列。

[0235] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TRPM8(人参考肽)的片段如“AMFGYTVGT”(SEQ ID NO:814)、“FIAGIVFRL”(SEQ ID NO:815)、“FLLLFAYVL”(SEQ ID NO:816)、“LLFAYVLLM”(SEQ ID NO:817)、“LLLFAYVLL”(SEQ ID NO:818)、“LVLYSLVFV”(SEQ ID NO:819)、“NILLVNLLV”(SEQ ID NO:820)、“QIADVIASL”(SEQ ID NO:821)、“VLYSLVFVL”(SEQ ID NO:822)或“YLVKINTKA”(SEQ ID NO:823)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TRPM8的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:505-518中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是TRPM8片段(人参考肽)“AMFGYTVGT”(SEQ ID NO:814)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:505所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TRPM8片段(人参考肽)“FIAGIVFRL”(SEQ ID NO:815)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:506所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TRPM8片段(人参考肽)“FLLLFAYVL”(SEQ ID NO:816)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:507所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TRPM8片段(人参考肽)“LLFAYVLLM”(SEQ ID NO:817)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:508或509所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TRPM8片段(人参考肽)“LLLFAYVLL”(SEQ ID NO:818)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:510所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TRPM8片段(人参考肽)“LVLYSLVFV”(SEQ ID NO:819)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:511所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TRPM8片段(人参考肽)“NILLVNLLV”(SEQ ID NO:820)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:512所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TRPM8片段(人参考肽)“QIADVIASL”(SEQ ID NO:821)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:513、514、515或516所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TRPM8片段(人参考肽)“VLYSLVFVL”(SEQ ID NO:822)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:517所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TRPM8片段(人参考肽)“YLVKINTKA”(SEQ ID NO:823)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:518所示氨基酸序列。

[0236] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TYMS(人参考肽)的片段如“FLDSLGFST”(SEQ ID NO:824)、“SLRDEFPLL”(SEQ ID NO:825)或“VLEELLWFI”(SEQ ID NO:826)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TYMS

的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:519-524中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是TYMS片段(人参考肽)“FLDSLGFST”(SEQ ID NO:824)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:519、520或521所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TYMS片段(人参考肽)“SLRDEFPLL”(SEQ ID NO:825)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:所示氨基酸序列in SEQ ID NO:522或523。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TYMS片段(人参考肽)“VLEELLWFI”(SEQ ID NO:826)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:524所示氨基酸序列。

[0237] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TYR(人参考肽)的片段如“ALLAGLVSL”(SEQ ID NO:827)、“AMVGAVLTA”(SEQ ID NO:828)、“ISSDYVIPI”(SEQ ID NO:829)、“LLAGLVSLL”(SEQ ID NO:830)、“LLSPASFFS”(SEQ ID NO:831)、“MVGAVLTAL”(SEQ ID NO:832)或“VLTALLAGL”(SEQ ID NO:833)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原TYR的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:525-539中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是TYR片段(人参考肽)“ALLAGLVSL”(SEQ ID NO:827)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:525或526所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TYR片段(人参考肽)“AMVGAVLTA”(SEQ ID NO:828)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:527、528、529或530所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TYR片段(人参考肽)“ISSDYVIPI”(SEQ ID NO:829)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:531所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TYR片段(人参考肽)“LLAGLVSLL”(SEQ ID NO:830)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:532所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TYR片段(人参考肽)“LLSPASFFS”(SEQ ID NO:831)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:533所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TYR片段(人参考肽)“MVGAVLTAL”(SEQ ID NO:832)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:534所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是TYR片段(人参考肽)“VLTALLAGL”(SEQ ID NO:833)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:535、536、537、538或539所示氨基酸序列。

[0238] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原UPK2(人参考肽)的片段如“ALTESLLVA”(SEQ ID NO:834)、“LLALLSPGA”(SEQ ID NO:835)、“LVLGFIIAL”(SEQ ID NO:836)、“SLSGLLSPA”(SEQ ID NO:837)、“TLPLILILL”(SEQ ID NO:838)、“VLGFIIALA”(SEQ ID NO:839)或“VVITVLLSV”(SEQ ID NO:840)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原UPK2的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:540-556中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是UPK2片段(人参考肽)“ALTESLLVA”(SEQ ID NO:834)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:540、541或542所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是UPK2片段(人参考肽)“LLALLSPGA”(SEQ ID NO:835)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:543所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是UPK2片段(人参考肽)“LVLGFIIAL”(SEQ ID NO:836)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:544、545、546或547所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是UPK2片段

(人参考肽)“SLSGLLSPA”(SEQ ID NO:837)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:548或549所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是UPK2片段(人参考肽)“TLPLILILL”(SEQ ID NO:838)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:550所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是UPK2片段(人参考肽)“VLGFIIALA”(SEQ ID NO:839)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:551、552、553或554所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是UPK2片段(人参考肽)“VVITVLLSV”(SEQ ID NO:840)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:555或556所示氨基酸序列。

[0239] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原VCAM1(人参考肽)的片段如“AQIGDSVML”(SEQ ID NO:841)、“FASSLIIPA”(SEQ ID NO:842)、“KSIDGAYTI”(SEQ ID NO:843)或“SILEEGSSV”(SEQ ID NO:844)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原VCAM1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:557-560中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是VCAM1片段(人参考肽)“AQIGDSVML”(SEQ ID NO:841)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:557所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是VCAM1片段(人参考肽)“FASSLIIPA”(SEQ ID NO:842)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:558所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是VCAM1片段(人参考肽)“KSIDGAYTI”(SEQ ID NO:843)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:559所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是VCAM1片段(人参考肽)“SILEEGSSV”(SEQ ID NO:844)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:560所示氨基酸序列。

[0240] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原WFDC2(人参考肽)的片段如“LLFGFTLVS”(SEQ ID NO:845)、“LLLFGFTLV”(SEQ ID NO:846)或“RLGPLAAAL”(SEQ ID NO:847)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原WFDC2的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:561-568中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是WFDC2片段(人参考肽)“LLFGFTLVS”(SEQ ID NO:845)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:561、562、563、564或565所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是WFDC2片段(人参考肽)“LLLFGFTLV”(SEQ ID NO:846)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:566所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是WFDC2片段(人参考肽)“RLGPLAAAL”(SEQ ID NO:847)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:567或568所示氨基酸序列。

[0241] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原WT1(人参考肽)的片段如“DLNALLPAV”(SEQ ID NO:848)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原WT1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:569所示氨基酸序列。即,根据本发明的包括SEQ ID NO:569所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽是WT1片段(人参考肽)“DLNALLPAV”(SEQ ID NO:848)的序列变体。

[0242] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ZEB1(人参考肽)的片段如“ILIPQVAYT”(SEQ ID NO:849)、“NLSDIQNVL”(SEQ ID NO:850)或“VQAVVLPTV”(SEQ ID NO:

851)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ZEB1的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:570-574中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是ZEB1片段(人参考肽)“ILIPQVAYT”(SEQ ID NO:849)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:570或571所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ZEB1片段(人参考肽)“NLSDIQNVL”(SEQ ID NO:850)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:572或573所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ZEB1片段(人参考肽)“VQAVVLPTV”(SEQ ID NO:851)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:574所示氨基酸序列。

[0243] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ZNF165(人参考肽)的片段如“LVLEQFLTI”(SEQ ID NO:852)或“RISGYISEA”(SEQ ID NO:853)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ZNF165的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:575-578中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是ZNF165片段(人参考肽)“LVLEQFLTI”(SEQ ID NO:852)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:575、576或577所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ZNF165片段(人参考肽)“RISGYISEA”(SEQ ID NO:853)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:578所示氨基酸序列。

[0244] 在另一实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ZNF280A(人参考肽)的片段如“AMTDISSLA”(SEQ ID NO:854)或“VLLSNFYYG”(SEQ ID NO:855)的微生物丛序列变体。在另一优选实施方式中,根据本发明的抗原肽是肿瘤抗原ZNF280A的片段的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:579-580中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽是ZNF280A片段(人参考肽)“AMTDISSLA”(SEQ ID NO:854)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:579所示氨基酸序列。而且更优选,根据本发明的抗原肽是ZNF280A片段(人参考肽)“VLLSNFYYG”(SEQ ID NO:855)的序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:580所示氨基酸序列。

[0245] 优选地,根据本发明的抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:1-160、162-253和255-580中任一者所示氨基酸序列。更优选地,根据本发明的抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、145、193、194、220、221、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。还更优选地,根据本发明的抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、193、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。还更优选地,根据本发明的抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。最优选地,根据本发明的抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:30、32、87、97和194中任一者所示氨基酸序列。

[0246] 此外,特别优选根据本发明的抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:30、32、194、220、254或255中任一者所示氨基酸序列。最优选地,根据本发明的抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:30或32所示氨基酸序列。最优选地,根据本发明的抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:194或220所示氨基酸序列。最优选地,根据本发明的抗原肽包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:254或255所示氨基酸序列。

[0247] 如本文的实例所示,根据本发明的具体抗原肽允许产生针对其自身的强免疫响应的增强,并且最重要的是,允许产生针对肿瘤抗原中包含的与其具有氨基酸相似性的肽的

强免疫响应,即使肿瘤抗原中包含的人参考肽可能具有耐受原性。

[0248] 有利地,根据本发明的抗原肽可以是免疫原性化合物的形式,具体地用于预防或治疗癌症。

[0249] 包含根据本发明的抗原肽的免疫原性化合物

[0250] 在进一步方面,本发明还提供了免疫原性化合物,其包括如上所述根据本发明的抗原肽。具体地,上述抗原肽的优选实施方式也适用于根据本发明的免疫原性化合物。例如,免疫原性化合物中包括的抗原肽优选地包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:1至580和861至887中任一者所示氨基酸序列,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:1至580中任一者所示氨基酸序列。例如,更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:1-160,162-253和255-580中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、145、193、194、220、221、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、193、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,最优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、87、97和194中任一者所示氨基酸序列。例如,特别优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、194、220、254或255中任一者所示氨基酸序列。而且优选其组合,即,免疫原性化合物包括不同的根据本发明的抗原肽。

[0251] 如本文所用,术语“免疫原性化合物”是指能够诱导、增加、延长或维持免疫响应的化合物,具体地当向哺乳动物给予时并且尤其是向人个体给予时诱导、增加、延长或维持免疫应答的化合物。

[0252] 总体上,术语“免疫原性化合物”包括包含根据本发明的抗原肽的所有种类的化合物。例如,根据本发明的抗原肽可以与运载体分子连接,或者根据本发明的抗原肽可以被包含在多肽或蛋白质中(该多肽或蛋白质可以“单独地”存在,即不与任何其他化合物连接,或包含抗原肽的多肽或蛋白质可与运载体分子)。

[0253] 优选地,根据本发明的免疫原性化合物包含抗原肽和运载体分子,具体地其中抗原肽(或包含抗原肽的多肽或蛋白质)与运载体分子连接。优选的运载体分子是运载体蛋白或运载体肽。根据一个优选的实施方式,如上限定的抗原肽或包含所述抗原肽的多肽/蛋白例如通过共价或非共价键与运载体蛋白或运载体肽连接。可选地,本文所述的这种运载体蛋白质或运载体肽可以以免疫佐剂的形式被(单独地)共同给予(即,不作为“免疫原性化合物”,而是作为共同给予/联合疗法,如下文所述)。

[0254] 运载体分子也可以是脂质或脂质样部分。在这种情况下,免疫原性化合物可以是脂肽。如本文所用,术语“脂肽”是指包含与肽部分共价连接的脂质或脂质样部分的分子。总体上,“脂质”可溶于非极性溶剂,但通常“脂质”不(或不易)溶于水。脂质或类脂质部分的实例包括但不限于脂肪酸、蜡、固醇、甘油单酸酯、甘油二酸酯、甘油三酸酯和磷脂。脂质可以是脂肪酸、甘油脂质、甘油磷脂、鞘脂、固醇脂质、异戊烯醇(prenol)脂质、糖脂或多聚乙酰。优选地,脂质是脂肪酸或其衍生物(包括甘油单酸酯、甘油二酸酯、甘油三酸酯和磷脂)。脂肪酸通常包含以羧基为末端的烃链。脂肪酸可以是饱和的或不饱和的。脂肪酸可以附接至

官能团,例如含有氧、卤素、氮或硫的官能团。优选的脂肪酸是饱和或不饱和的长链脂肪酸,例如具有14个碳原子的肉豆蔻酸($CH_3(CH_2)_{12}COOH$)或具有16个碳原子的棕榈酸($CH_3(CH_2)_{14}COOH$),以及磷脂,例如磷脂酰甘油(PG)。

[0255] 优选地,本文所述的抗原肽或包含该抗原肽的多肽/蛋白质可以被共同给予或例如通过共价或非共价键连接至具有免疫佐剂性质的蛋白质/肽,如提供CD4+ Th1细胞的刺激。尽管本文所述的抗原肽优选结合MHC I类,但是CD4+辅助表位可以另外用于提供有效的免疫响应。Th1辅助细胞能够通过分泌干扰素-γ(IFN-g)、肿瘤坏死因子-α(TNF-a)和白介素-2(IL-2)和增强共刺激信号在DC和T细胞上的表达来维持有效的树突状细胞(DC)激活和特定的CTL激活(Galaine et al.,Interest of Tumor-Specific CD4 T Helper 1Cells for Therapeutic Anticancer Vaccine.Vaccines(Basel).2015年6月30日;3(3):490-502)。

[0256] 例如,佐剂肽/蛋白可以优选地是恢复免疫记忆或提供非特异性辅助的非肿瘤抗原,或者可以是特定的肿瘤源辅助肽。文献中已经描述了几种辅助肽用于提供非特异性T细胞辅助,如破伤风辅助肽、钉形贝血蓝蛋白肽或PADRE肽(Adotévi et al.,Targeting antitumor CD4 helper T cells with universal tumor-reactive helper peptides derived from telomerase for cancer vaccine.Hum Vaccin Immunother.2013年5月;9(5):1073-7,Slingluff CL,The present and future of peptide vaccines for cancer:single or multiple,long or short,alone or in combination?Cancer J.2011年9月-10月;17(5):343-50)。因此,破伤风辅助肽、钉形贝血蓝蛋白肽和PADRE肽是这种佐剂肽/蛋白的优选实例。此外,优选特定的肿瘤源辅助肽。特定的肿瘤源辅助肽通常由MHC II类,具体地由HLA-DR、HLA-DP或HLA-DQ呈递。特定的肿瘤源辅助肽可以是共享的过度表达的肿瘤抗原如HER2、NY-ESO-1、hTERT或IL13RA2的序列的片段。这种片段的长度优选为至少10个氨基酸,更优选至少11个氨基酸,甚至更优选至少12个氨基酸,最优选至少13个氨基酸。具体地,优选具有13至24个氨基酸的长度的共享的过表达的肿瘤抗原如HER2、NY-ESO-1,hTERT或IL13RA2的片段。优选的片段与MHC II类结合,并且因此可以用IEDB的MHC II类结合预测工具(免疫表位数据库和分析资源;由National Institutes of Health in the Department of Health and Human Services的部门,National Institute of Allergy and Infectious Diseases的约定支持;URL:http://www.iedb.org/;http://tools.iedb.org/mhcii/)确定。优选地,佐剂肽/蛋白可以是序列MAKTIAYDEEARRGLERGLN(SEQ ID NO:856)的HHD-DR3肽。另一个优选的实例是h-pAg T13L(序列:TPPAYRPPNAPIL;SEQ ID NO:860;Bhasin M,Singh H,Raghava GP(2003)MHCBN:a comprehensive database of MHC binding and non-binding peptides.Bioinformatics 19:665-666)。优选的佐剂肽/蛋白(具体地辅助肽)的其他实例包括UCP2肽(例如,如WO 2013/135553 A1或Dosset et al.Clin Cancer Res.2012年11月15日;18(22):6284-9所述)和BIRC5肽(例如,如EP2119726A1或Widenmeyer et al.Int J Cancer.2012年7月1日;131(1):140-9所述)。最优选的辅助肽是UCP2肽(氨基酸序列:KSVWSKLQSIGIRQH;SEQ ID NO:859,例如如WO 2013/135553A1或Dosset et al.,Clin Cancer Res.2012Nov 15;18(22):6284-95所述)。

[0257] 还优选根据本发明的免疫原性化合物是包含根据本发明的抗原肽的多肽或蛋白质。优选地,这种蛋白质或多肽是重组蛋白质或多肽,例如融合蛋白。术语“重组”是指其在

自然界中不存在。

[0258] 在优选的实施方式中,根据本发明的免疫原性化合物包含式(I)的多肽或由其组成

[0259] PepNt-CORE-PepCt (I)

[0260] 其中:

[0261] -"PepNt"由长度在0至500个氨基酸残基之间变化的多肽组成,并且位于式(I)的多肽的N端;

[0262] -CORE由如上限定的根据本发明的抗原肽组成;并且

[0263] -"PepCt"由长度在0至500个氨基酸残基之间变化的多肽组成,并且位于式(I)的多肽的C端。

[0264] 例如,免疫原性化合物可包括式(Ia)或(Ib)的多肽或由其组成

[0265] PepNt-CORE (Ia);或

[0266] CORE-PepCt (Ib)

[0267] 其中"PepNt"和"PepCt"和"CORE"如上限定。

[0268] 优选地,式(I)、(Ia)或(Ib)的多肽是融合肽或融合蛋白,具体地重组融合肽或蛋白。

[0269] 还优选如上限定的多肽或免疫原性化合物包括9至1000个氨基酸;其包括9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67?68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900和1000个氨基酸。因此,"PepNt"和"PepCt"的长度,若适用,可据此限定。

[0270] 因此,"PepNt"和"PepCt",如上限定,可包括0至500个氨基酸残基;其包括0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、250、300、350、400、450,和500个氨基酸残基。

[0271] 用于生成本发明的免疫原性化合物(如包括连接至运载体分子的式(I)的多肽或由其组成的免疫原性化合物)的运载体分子的类型完全在本领域技术人员的公知范围内。具体地,运载体分子的功能是提供细胞因子辅助(或T细胞辅助),以增强针对肿瘤抗原的免疫响应。

[0272] 优选地,抗原肽连接至运载体分子,具体地连接至运载体蛋白,优选地通过共价或非共价键。肽任选地结合的运载体分子可选自多种已知的运载体。用于疫苗用途的运载体分子的实例包括蛋白质,如人或牛血清白蛋白和钉形贝血蓝蛋白肽(KLH)和脂肪酸。式(I)的抗原肽可共价连接的运载体分子的其他实施方式包括细菌毒素或类毒素,例如白喉、霍乱、大肠杆菌(E.coli)热不稳定或破伤风类毒素、脑膜炎奈瑟菌(N.meningitidis)外膜蛋白(欧洲专利申请号EP0372501)、合成肽(欧洲专利申请号EP0378881和EP0427347)、热激蛋

白(PCT申请号WO93/17712)、百日咳蛋白(PCT申请号WO98/58668)、流感嗜血杆菌(H.influenzae)的蛋白D(PCT申请号WO00/56360)和艰难梭菌(C.difficile)的毒素A或B(国际专利申请WO00/61761)。

[0273] 更优选地,运载体蛋白或运载体肽是具有免疫佐剂性质的蛋白质/肽,如提供CD4+ Th1细胞的刺激,如本文所述。其优选的实例是恢复免疫记忆或提供非特异性辅助的非肿瘤抗原,或者可以是特定的肿瘤源辅助肽,如破伤风辅助肽、钉形贝血蓝蛋白肽或PADRE肽。另一个优选的实例是特定肿瘤源辅助肽,其可以由MHC II类,具体地由HLA-DR、HLA-DP或HLA-DQ呈递,如共享的过表达的肿瘤抗原的片段,例如HER2、NY-ESO-1、hTERT或IL13RA2,如上所述。在优选的实施方式中,运载体蛋白或运载体肽是具有免疫佐剂性质的蛋白质/肽,可以是HHD-DR3运载体肽MAKXIAYDEEARRGLERGLN(SEQ ID NO:856)。具体地,“PepNt”和/或“PepCt”可以对应于运载体蛋白或运载体肽,如HHD-DR3运载体肽MAKTIAYDEEARRGLERGLN(SEQ ID NO:856)。另一个优选的实例是h-pAg T13L(序列:TPPAYRPPNAPIL;SEQ ID NO:860;Bhasin M,Singh H,Raghava GP(2003)MHCBN:a comprehensive database of MHC binding and non-binding peptides.Bioinformatics19:665-666)。优选的运载体蛋白/肽(具体地辅助肽)的其他实例包括UCP2肽(例如,如WO 2013/135553 A1或Dosset et al.,Clin Cancer Res.2012年11月15日;18(22):6284-95所述)和BIRC5肽(例如,如EP2119726A1或Widenmeyer et al.,Int J Cancer.2012年7月1日;131(1):140-9所述)。最优选的辅助肽是UCP2肽(氨基酸序列:KSVWSKLQSIGIRQH;SEQ ID NO:859)。

[0274] 此外,在根据式(I)、(Ia)或(Ib)的多肽中,“PepNt”和/或“PepCt”可以优选地对应于具有免疫佐剂性质的这种蛋白质/肽,如提供CD4+ Th1细胞的刺激,如本文所述。

[0275] 此外,免疫原性化合物可以包含与本发明的抗原肽的N端或与包含所述抗原肽的多肽/蛋白质的N端共价连接的具有免疫佐剂性质的这种蛋白质/肽或由其组成,如提供与本文所述的CD4+ Th1细胞的刺激。

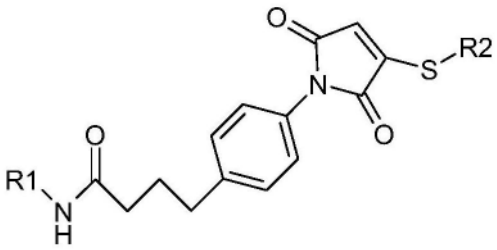
[0276] 优选地,抗原肽根据本发明(或包括所述抗原肽的多肽/蛋白质)通过连接体部分共价结合至运载体分子。

[0277] 优选的连接体试剂(agent)包括名为GMBS、磺基-GMBS、SMPB和磺基-SMPB的连接体试剂。

[0278] 在如上限定的免疫原性化合物的一些实施方式中,连接体试剂选自GMBS(N-[γ-马来酰亚胺基丁酰基-氧]琥珀酰亚胺酯),磺基-GMBS(N-[γ-马来酰亚胺基丁酰基-氧]磺基琥珀酰亚胺酯),SMPB(4-[p-马来酰亚胺基苯基]丁酸琥珀酰亚胺酯)和磺基-SMPB(4-[p-马来酰亚胺基苯基]丁酸磺基琥珀酰亚胺酯)。

[0279] 总体上用连接体试剂和更具体用选自GMBS、磺基-GMBS、SMPB和磺基-SMPB的连接体试剂缀合两个蛋白质的方法是本领域技术人员公知的。示例性地,这种方案被公开于Pierce公司(Illinois,USA)的公众可得的传单。GMBS、磺基-GMBS、SMPB和磺基-SMPB由包含N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)酯基和马来酰亚胺基双异官能连接体试剂组成。利用GMBS、磺基-GMBS、SMPB或磺基-SMPB进行的缀合涂层通过两步程序进行。在第一步中,使含胺蛋白质与若干摩尔倍数过量的连接体试剂在pH 7-9下反应形成酰胺键,然后除去过量的未反应的连接体试剂——通常通过脱盐或透析。在第二步中,添加含巯基的分子(例如式(I)的肽)以与已附接至第一蛋白质的马来酰亚胺基在pH 6.5-7.5下反应以形成稳定的硫醚键。

[0280] 利用SMPB或磺基-SMPB作为连接体试剂以使根据本发明的抗原肽(或包括所述抗原肽的多肽/蛋白质,如式(I)的多肽)共价连接至含胺的运载体蛋白产生下式(II)的缀合物:

[0281] 

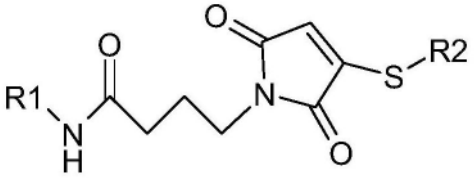
(II),

[0282] 其中:

[0283] -R1由含胺的运载体蛋白的一个反应性基团组成,并且其中其所附接的NH基团源自(i)位于含胺运载体蛋白的N端的α氨基或(ii)含胺运载体蛋白的赖氨酸(K)氨基酸残基的侧链氨基;并且

[0284] -R2由根据本发明的抗原肽(或包含所述抗原肽的多肽/蛋白质,如式(I)的多肽)组成,并且其中其所附接的硫(S)原子源自位于式(I)的肽的N端或C端的半胱氨酸残基的巯基(SH)基团。在一些实施方式中,巯基部分可以是非天然氨基酸的一部分,或存在于式(I)的肽的末端的任何其他分子。

[0285] 利用GMBS或磺基-GMBS作为连接体试剂以使根据本发明的抗原肽(或包括所述抗原肽的多肽/蛋白质,如式(I)的多肽)共价连接至含胺的运载体蛋白(具体地CRM197运载体蛋白)产生下式(III)的缀合物:

[0286] 

(III),

[0287] 其中:

[0288] -R1由含胺的运载体蛋白的一个反应性基团组成,并且其中其所附接的NH基团源自(i)位于含胺运载体蛋白的N端的α氨基或(ii)含胺运载体蛋白的赖氨酸(K)氨基酸残基的侧链氨基;并且

[0289] -R2由根据本发明的抗原肽(或包含所述抗原肽的多肽/蛋白质,如式(I)的多肽)组成,并且其中其所附接的硫(S)原子源自位于式(I)的肽的N端或C端的半胱氨酸残基的巯基(SH)基团。在一些实施方式中,巯基部分可以是非天然氨基酸的一部分,或存在于式(I)的肽的末端的任何其他分子。

[0290] 包括抗原肽的肽-MHC(pMHC)多聚体

[0291] 在进一步方面,本发明还提供了包括根据本发明的抗原肽的肽-MHC(pMHC)多聚体。

[0292] 如本文所用,术语“肽-MHC多聚体”(pMHC)是指由负载有本发明抗原肽的主要组织相容性复合物(MHC)蛋白质亚基构成的稳定的多聚体复合物。总体上,“MHC多聚体”是MHC分子的寡聚形式。MHC分子的主要功能是结合至抗原。根据本发明,所述抗原是根据本发明的抗原肽。因此,“装载”有本发明的抗原肽的MHC蛋白复合物通常意为本发明的抗原肽与一种

或多种MHC蛋白结合。本发明的“肽-MHC多聚体”(pMHC)包括但不限于肽-MHC二聚体、三聚体、四聚体、五聚体、六聚体、七聚体或八聚体。MHC四聚体和五聚体是优选的。术语“主要组织相容性复合物”(MHC)是上位命名,意在涵盖在包括人白细胞抗原(HLA)在内的不同物种中描述的组织相容性抗原系统。在人类中,存在编码MHC I类分子的三种遗传基因座:HLA-A、HLA-B和HLA-C。HLA-A*01、HLA-A*02和HLA-A*11是可以由这些基因座表达的不同MHC I类等位基因的实例。

[0293] 在本发明的一种实施方式中,pMHC多聚体是肽/MHC I类多聚体。在另一具体实施方式中,pMHC多聚体是对应于MHC I类/肽多聚体的HLA。因此,pMHC多聚体可以是选自HLA-A-肽多聚体、HLA-B-肽多聚体、HLA-C-肽多聚体、HLA-E-肽多聚体、MICA-肽多聚体和MICB-肽多聚体的HLA-肽多聚体。

[0294] 获得pHMC多聚体的方法是本领域已知的,并且被描述于例如WO96/26962和WO01/18053中,其通过引用并入本文。

[0295] 除了MHC分子和本发明的抗原肽之外,pMHC还可包含其他组分,如多聚化剂和/或标记(例如,用于可视化)。标记的实例包括但不限于荧光标记,例如荧光标记。荧光标记的蛋白质,如链霉亲和素。荧光标记包括别藻蓝蛋白(APC)、藻红蛋白(PE)、R-藻红蛋白(R-PE)和异硫氰酸荧光素(FITC)。优选的标记是生物素。

[0296] 在本发明的一种实施方式中,所述pMHC多聚体可用于使如上所述的MHC I类肽复合物或对应于MHC I类/肽复合物的HLA的特异性T细胞群体可视化。例如,pMHC多聚体可以是其中MHC的重链被生物素化的多聚体,其允许与链霉亲和素组合成四聚体。这样的pMHC四聚体对适当的TCR-载体T淋巴细胞具有增加的亲合力,并且因此可以用于通过免疫荧光可视化反应性群体。在本发明的另一实施方式中,所述pMHC多聚体可用于通过筛选(在流式细胞术中或通过免疫磁性筛选)如上所述pMHC复合物的特异性T细胞群体而进行的检测和/或分离。

[0297] 负载有抗原肽或免疫原性化合物的细胞

[0298] 在进一步方面,本发明还提供了细胞,其负载有如上所述根据本发明的抗原肽或包括根据本发明的抗原肽的免疫原性化合物。具体地,上述抗原肽的优选实施方式也适用于根据本发明的这种细胞。例如,负载至细胞的抗原肽或负载至细胞的免疫原性化合物中包括的抗原肽优选地包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:1至580和861至887中任一者所示氨基酸序列,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:1至580中任一者所示氨基酸序列。例如,更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:1-160、162-253和255-580中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、145、193、194、220、221、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、193、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,最优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、87、97和194中任一者所示氨基酸序列。例如,特别优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、194、220、254或255中任一者所示氨基酸序列。而且优选其组合,即,负载有不同的根据本发明的抗原肽(或对应的免疫

原性化合物(一种或多种))的细胞。

[0299] 优选的负载有根据本发明的抗原肽或根据本发明的免疫原性化合物的细胞是抗原呈递细胞(APC),更优选地树突状细胞(DC)。

[0300] APC特别受关注,因为其主要功能是处理抗原并将其呈递在免疫系统T细胞的细胞表面上,从而在体内启动和调节T细胞响应。在本发明的语境中,优选的是,APC负载有根据本发明的抗原肽(一种或多种)和/或免疫原性化合物(一种或多种)。这可以通过使APC在体外暴露于所述抗原肽(一种或多种)和/或免疫原性化合物(一种或多种)来完成(如Rizzo MM,Alaniz L,Mazzolini G.Ex vivo loading of autologous dendritic cells with tumor antigens.Methods Mol Biol.2014;1139:41-4;Rolinski J,Hus I.Breaking immunotolerance of tumors:a new perspective for dendritic cell therapy.J Immunotoxicol.2014年10月;11(4):311-8)。

[0301] 优选的根据本发明的APC是树突状细胞(DC)。将至少一种根据本发明的抗原肽或免疫原性化合物与DC组合确实是有利的,因为那是最有效的APC并且据报道在癌症患者中经常是功能缺陷性的。本领域技术人员可以容易地从健康的相容性供体(即DC是HLA相关的)或患者本身获得DC——只要其是功能性的(即DC是自体的),例如通过从外周血直接分离或通过自外周血细胞(如CD14+单核细胞或CD34+造血前体)衍生(Figdor CG,de Vries IJ,Lesterhuis WJ,Melief CJ.Dendritic cell immunotherapy:mapping the way.Nat Med.2004年5月;10(5):475-80)。实际上DC可以通过其表面标记物(如S100、p55、CD83和/或OX62)与外周血的其他细胞区分,并且因此可以基于这些标记物利用本领域公知的细胞培养技术被分离和纯化。

[0302] 编码该抗原肽的核酸和包括该核酸的宿主细胞

[0303] 在进一步方面,本发明还提供了核酸,其编码根据本发明的抗原肽、上文限定的式(I)的多肽、或根据本发明的免疫原性化合物,其中所述免疫原性化合物是肽或蛋白质。具体地,上述抗原肽的优选实施方式也适用于根据本发明的这种核酸。例如,核酸编码的抗原肽优选地包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:1至580和861至887中任一者所示氨基酸序列,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:1至580中任一者所示氨基酸序列。例如,更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:1-160、162-253和255-580中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、145、193、194、220、221、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、193、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,最优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、87、97和194中任一者所示氨基酸序列。例如,特别优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、194、220、254或255中任一者所示氨基酸序列。而且优选其组合,即,编码不同的根据本发明的抗原肽的核酸。

[0304] 核酸优选地包括单链的、双链的或部分双链的核酸,优选地选自gDNA、cDNA、RNA、反义DNA、反义RNA、有或无表达元件的互补RNA/DNA序列、微型基因、基因片段、调控元件、启动子和其组合。核酸(分子)和/或多核苷酸的进一步优选实例包括,例如,重组多核苷酸、载

体、寡核苷酸、RNA分子如rRNA、mRNA或tRNA、或DNA分子,如上所述。因此优选核酸(分子)是DNA分子或RNA分子;优选地选自gDNA;cDNA;rRNA;mRNA;反义DNA;反义RNA;互补RNA和/或DNA序列;有或无表达元件的RNA和/或DNA序列,调控元件,和/或启动子;载体;和其组合。

[0305] 在治疗、诊断、试剂和生物学测定领域中,无论是体外、体内、原位还是离体,能够在细胞内递送核酸,例如核糖核酸(RNA),如导致核酸的细胞内翻译和目的编码肽的产生,都受到很大关注。特别重要的是非整合性多核苷酸的递送和功能。因此,优选不整合到宿主染色体中的核酸,如mRNA。总体上,可以优化核酸,如mRNA,以表达本发明的抗原肽,例如通过本领域已知的方法,如密码子优化。另外,可以修饰核酸,例如,以增强其稳定性,延长其寿命和/或增加本发明的抗原肽的表达。因此,优选优化的或修饰的编码根据本发明的抗原肽的mRNA(mmRNA)。mmRNA在其功能和/或结构设计特征方面区别于野生型mRNA,以用于mRNA的最佳递送和/或用于本发明的抗原肽的最佳表达(例如,如WO2013/151672A2、WO2013/101690A1、WO2013/052523A,其通过引用并入本文)。总体上,核酸可以被"裸"递送或与运载体(例如,阳离子运载体)结合。阳离子运载体(带正电荷)通常容易与带负电荷的核酸结合。运载体可以是任何种类的任何运载体,包括例如聚合物、蛋白质、脂质和纳米颗粒。阳离子脂质和纳米颗粒(具体地,脂质纳米颗粒,LNP)优选用于核酸递送。因此,本发明还提供与运载体(例如脂质,具体地阳离子脂质或LNP)结合的本文所述的核酸。

[0306] 在一些实施方式中,核酸分子可以是载体。术语"载体",如在本发明的语境中所述,指代核酸分子,优选地人工核酸分子,即自然界中不存在的核酸分子。本发明语境中的载体适于含并或含有期望的核酸序列。这样的载体可以是储存载体、表达载体、克隆载体、转移载体等。储存载体是允许方便地储存核酸分子的载体。因此,该载体可以包含例如对应于根据本发明的所需抗原肽的序列。表达载体可用于产生表达产物,如RNA(例如mRNA)、或肽、多肽或蛋白质。例如,表达载体可以包含载体的一段序列转录所需的序列,如启动子序列。克隆载体通常是包含克隆位点的载体,其可用于将核酸序列并入到载体中。克隆载体可以是例如质粒载体或噬菌体载体。转移载体可以是适于将核酸分子转移到细胞或生物体中的载体,例如病毒载体。在本发明的语境中,载体可以是例如RNA载体或DNA载体。优选地,载体是DNA分子。例如,在本申请意义上的载体包括克隆位点、选择标记物如抗生素抗性因子、和适合于载体倍增的序列如复制起点。优选地,在本申请语境中的载体是质粒载体。优选地,在本申请语境中的载体是表达载体。优选的载体是用于在细菌细胞中表达的载体。更优选地,载体可用于在所谓的"活细菌疫苗载体"中表达,其中活细菌细胞(如细菌或细菌孢子,例如内生孢子、外生孢子或微生物胞囊)可以充当疫苗。其优选实例被描述于da Silva et al.,Live bacterial vaccine vectors:an overview;Braz J Microbiol.2015年3月4日;45(4):1117-29。

[0307] 编码根据本发明的抗原肽的核酸可以是裸核酸的形式,或克隆到质粒或病毒载体中的核酸的形式(Tregoning and Kinnear,Using Plasmids as DNA Vaccines for Infectious Diseases.Microbiol Spectr.2014年12月;2(6).doi:10.1128/microbiolspec.PLAS-0028-2014),后者尤其优选。适当的根据本发明的病毒载体的实例非限制地包括逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒(AAV)、疱疹病毒和痘病毒载体。利用本领域中的标准重组技术,将核酸克隆到质粒或病毒载体中在本领域技术人员的能力范围内。

[0308] 在进一步方面,本发明还提供了宿主细胞,其包括根据本发明的核酸。而且优选其

组合,即,包括不同的根据本发明的核酸(例如编码不同的根据本发明的抗原肽)的宿主细胞。

[0309] 优选地,宿主细胞中包括的核酸优选是载体。优选地,宿主细胞是细菌细胞。这种宿主细胞可优选地用于产生根据本发明的抗原肽或根据本发明的免疫原性化合物。另外,这种宿主细胞还可以是疫苗中的活性组分。

[0310] 优选地,宿主细胞是细菌细胞,更优选肠道细菌细胞。术语"肠道细菌细胞"指代居于(人)肠道中的细菌。

[0311] 这样的细菌宿主细胞可以充当"活细菌疫苗载体",其中活细菌细胞(如细菌或细菌孢子,例如内生孢子、外生孢子或微生物胞囊)可以充当疫苗。其优选实例被描述于da Silva et al.,Live bacterial vaccine vectors:an overview;Braz J Microbiol.2015年3月4日;45(4):1117-29。

[0312] 细菌细胞(如细菌或细菌孢子,例如内生孢子、外生孢子或微生物胞囊),具体地(完整)肠道细菌物种。可以是有利的,因为其具有比其包含的(多)肽或核酸引起更大免疫响应的潜力。

[0313] 可选地,根据本发明的细菌细胞,具体地肠道细菌,可以是益生菌的形式,即活肠道细菌,其因此可由于其可以提供的健康益处而用作食品添加剂。其可以例如以颗粒、丸剂或胶囊被冻干,或直接与乳制品混合食用。

[0314] 包括抗原肽或免疫原性化合物的纳米颗粒

[0315] 在进一步方面,本发明还提供了包括下列的纳米颗粒,具体地负载有下列纳米颗粒:

[0316] -至少一种根据本发明的抗原肽,或

[0317] -至少一种根据本发明的免疫原性化合物;

[0318] 并且该纳米颗粒任选地负载有佐剂。

[0319] 具体地,上述抗原肽的优选实施方式也适用于根据本发明的这种纳米颗粒。例如,负载至纳米颗粒的抗原肽或免疫原性化合物中包括的负载至纳米颗粒的抗原肽优选地包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:1至580和861至887中任一者所示氨基酸序列,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:1至580中任一者所示氨基酸序列。例如,更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:1-160、162-253和255-580中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、145、193、194、220、221、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、193、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,最优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、87、97和194中任一者所示氨基酸序列。例如,特别优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、194、220、254或255中任一者所示氨基酸序列。而且优选其组合,即,负载有不同的根据本发明的抗原肽(或对应的免疫原性化合物(一种或多种))的纳米颗粒。

[0320] 纳米颗粒,具体地用作疫苗,是本领域已知的,并且被描述于例如Shao et al.,

Nanoparticle-based immunotherapy for cancer,ACS Nano 2015,9(1):16-30;Zhao et al.,Nanoparticle vaccines,Vaccine 2014,32(3):327-37;和Gregory et al.,Vaccine delivery using nanoparticles,Front Cell Infect Microbiol.2013,3:13,doi:10.3389/fcimb.2013.00013.eCollection 2013,Review。具体地,纳米颗粒用于递送抗原肽(或包含抗原肽的免疫原性化合物/多肽/蛋白质/核酸),并且可以任选地还充当佐剂。抗原肽(包含抗原肽的免疫原性化合物/多肽/蛋白质/核酸)通常被包封在纳米颗粒内,或与纳米颗粒的表面连接/结合(装饰到其上)(“外衣”)。与常规方法相比,纳米颗粒可以保护有效载荷(抗原/佐剂)免受周围生物环境的影响,增加半衰期,最小化全身毒性,促进向APC的递送,或甚至直接引发TAA特异性T细胞的激活。优选地,纳米颗粒的尺寸(直径)不大于300nm,更优选不大于200nm,最优选不大于100nm。这样的纳米颗粒被充分地规避吞噬细胞摄取,在循环中具有高度结构完整性和长循环时间,能够积聚在肿瘤生长的位点,并且能够深入渗透到肿瘤块中。

[0321] 纳米颗粒的实例包括聚合物纳米颗粒,如聚乙二醇(PEG)和聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)(PLGA);无机纳米颗粒,如金纳米颗粒、氧化铁珠、氧化铁氧化锌纳米颗粒、碳纳米管和介孔二氧化硅纳米颗粒;脂质体,如阳离子脂质体;免疫刺激复合物(ISCOM);病毒样颗粒(VLP);和自组装蛋白。

[0322] 聚合物纳米颗粒是基于/包含聚合物如聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLG)、聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚(γ-谷氨酸)(g-PGA)、聚(乙二醇)(PEG)和聚苯乙烯的纳米颗粒。聚合物纳米颗粒可包陷(entrap)抗原(例如,抗原肽或包含其的(多)肽),或结合/缀合至抗原(例如,抗原肽或包含其的(多)肽)。聚合物纳米颗粒可用于递送至某些细胞,或通过其缓慢的生物降解速率维持抗原释放。例如,g-PGA纳米颗粒可用于包封疏水性抗原。聚苯乙烯纳米颗粒可以与各种抗原缀合,因为其可以用各种官能团进行表面修饰。诸如聚(L-乳酸)(PLA)、PLGA、PEG的聚合物以及诸如多糖的天然聚合物也可以用于合成水凝胶纳米颗粒,水凝胶纳米颗粒是一类纳米尺寸的亲水三维聚合物网络。纳米凝胶具有有利的性质,包括灵活的筛孔尺寸、大面积的多价缀合、高水含量和高抗原负载能力。因此,优选的纳米颗粒是纳米凝胶,如壳聚糖纳米凝胶。优选的聚合物纳米颗粒是基于/包含PEG和PLGA的纳米颗粒。

[0323] 无机纳米颗粒是基于/包含无机物质的纳米颗粒,并且这种纳米颗粒的实例包括金纳米颗粒、氧化铁珠、氧化铁氧化锌纳米颗粒、碳纳米颗粒(例如,碳纳米管)和介孔二氧化硅纳米颗粒。无机纳米颗粒提供了刚性结构和可控的合成。例如,金纳米颗粒可以容易地以不同形状生产,如球形、棒形、立方体形。无机纳米颗粒可以被表面修饰,例如用碳水化合物。碳纳米颗粒提供了良好的生物相容性,并且可以例如作为纳米管或(介孔)球生产。例如,可以将多个拷贝的根据本发明的抗原肽(或包含其的(多)肽)缀合到碳纳米颗粒(例如碳纳米管)上。介孔碳纳米颗粒被优选用于口服给予。基于二氧化硅的纳米颗粒(SiNP)也是优选的。SiNP具有生物相容性,并且在选择性肿瘤靶向和疫苗递送中显示出卓越的性质。SiNP表面上丰富的硅烷醇基团可用于进一步修饰,以引入另外的功能,如细胞识别、特定生物分子的吸收、与细胞相互作用的改善以及细胞摄取的增强。介孔二氧化硅纳米颗粒是特别优选的。

[0324] 脂质体通常由磷脂如1,2-二油酰基-3-三甲基丙烷铵(DOTAP)形成。总体上,阳离

子脂质体是优选的。脂质体用磷脂双层壳和水性核心自组装。脂质体可以作为单层囊泡(具有一个磷脂双层)或多层囊泡(具有数个同心的磷脂壳,该磷脂壳被水层隔开)生成。因此,抗原可以被包封在核心中或不同层/壳之间。优选的脂质体系统是那些被批准用于人类的脂质体系统,如Inflexal® V和Epaxal®。

[0325] 免疫刺激复合物(ISCOM)是大约40nm(直径)的笼状颗粒,其是包含胶体皂苷的胶团,例如由皂苷佐剂Quil-A、胆固醇、磷脂和(多)肽抗原(如抗原肽或包含其的多肽)制成。这些球形颗粒可以通过非极性相互作用而捕捉抗原。两种类型的ISCOM已被描述,其均由胆固醇、磷脂(通常为磷脂酰乙醇胺或磷脂酰胆碱)和皂苷(如Quil-A)组成。

[0326] 病毒样颗粒(VLP)是通过生物相容性衣壳蛋白的自组装形成的自组装纳米颗粒。由于天然优化的纳米颗粒大小和重复的结构顺序,VLP可以诱导有效的免疫响应。VLP可以源自各种病毒,尺寸范围为20nm至800nm,通常在20-150nm范围内。VLP可以被工程化以表达其他肽或蛋白质——通过将这些肽/蛋白质融合至颗粒或通过表达多种抗原。另外,抗原可以被化学联接到病毒表面上以产生生物缀合物VLP。

[0327] 自组装蛋白的实例包括铁蛋白和主要穹窿蛋白(MVP)。铁蛋白是可以自组装成近球形的10nm结构的蛋白质。96个MVP单元可以自组装成桶形的穹窿纳米颗粒,尺寸约为40nm宽和70nm长。通过自组装过程将遗传地融合有最小相互作用结构域的抗原在与MVP混合时可以被封装到穹窿纳米颗粒中。因此,可以将抗原(如根据本发明的抗原肽或包含其的多肽)与自组装蛋白或其片段/结构域(如MVP的最小相互作用结构域)融合。因此,本发明还提供了融合蛋白,其包含自组装蛋白(或其片段/结构域)和根据本发明的抗原肽。

[0328] 总体上,纳米颗粒(NP)的优选实例包括氧化铁珠、聚苯乙烯微球、聚(γ-谷氨酸)(g-PGA)NP、氧化铁-氧化锌NP、阳离子化明胶NP、普朗尼克稳定化的聚(硫化丙烯)(PPS)NP、PLGA NP、(阳离子)脂质体、(pH响应性)聚合物胶团、PLGA、癌细胞膜包被的PLGA、脂质-磷酸钙(LCP)NP、脂质体-鱼精蛋白-透明质酸(LPH)NP、聚苯乙烯乳胶珠、磁珠、右旋糖酐铁颗粒和量子点纳米晶体。

[0329] 优选地,纳米颗粒还包含佐剂,例如toll样受体(TLR)激动剂。由此,可以将抗原肽(包含抗原肽的免疫原性化合物/多肽/蛋白质/核酸)与佐剂一起递送至例如抗原呈递细胞(APC),如树突状细胞(DC)。佐剂可以被纳米颗粒包封,或结合/缀合至纳米颗粒的表面,优选类似于抗原肽。

[0330] 特别优选的佐剂是聚肌苷酸:聚胞苷酸(也称为"聚I:C")和/或其衍生物聚-ICLC。聚I:C是错配的双链RNA,其中一条链是肌苷酸聚合物,另一条是胞苷酸聚合物。聚I:C是已知与Toll样受体3(TLR3)相互作用的免疫刺激剂。聚I:C在结构上类似于双链RNA,其是TLR3的"天然"刺激剂。因此,聚I:C可以被认为是合成的双链RNA类似物。聚-ICLC是羧甲基纤维素、聚肌苷酸-聚胞苷酸和聚-L-赖氨酸双链RNA的合成复合物。类似于聚I:C,聚-ICLC也是TLR3的配体。聚I:C和聚-ICLC通常刺激细胞毒性细胞因子的释放。聚-ICLC的优选实例是Hiltonol®。

[0331] 药物组合物

[0332] 在进一步方面,本发明还提供了药物组合物,其包括下列至少一种:

[0333] -本文所述的根据本发明的抗原肽,

[0334] -本文所述的根据本发明的免疫原性化合物,

[0335] -本文所述的根据本发明的纳米颗粒,

[0336] -本文所述的根据本发明的细胞,

[0337] -本文所述的根据本发明的核酸,和/或

[0338] -本文所述的根据本发明的宿主细胞,

[0339] 以及任选地一种或多种药学上可接受的赋形剂或运载体。

[0340] 具体地,上述抗原肽的优选实施方式也适用于根据本发明的这种药物组合物。例如,药物组合物中包括的抗原肽或药物组合物所包括的免疫原性化合物、纳米颗粒、细胞、核酸或宿主细胞中的任一种中包括的抗原肽优选地包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:1至580和861至887中任一者所示氨基酸序列,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:1至580中任一者所示氨基酸序列。例如,更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:1-160、162-253和255-580中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、145、193、194、220、221、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、193、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,最优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、87、97和194中任一者所示氨基酸序列。例如,特别优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、194、220、254或255中任一者所示氨基酸序列。

[0341] 而且优选其组合,即,包括不同的根据本发明的抗原肽的药物组合物。例如,药物组合物可包括

[0342] (i)至少两种不同的根据本发明的抗原肽;

[0343] (ii)至少两种不同的根据本发明的免疫原性化合物;

[0344] (iii)至少两种不同的根据本发明的纳米颗粒;和/或

[0345] (iv)至少两种不同的根据本发明的核酸。

[0346] 因此,本发明提供药物组合物,其包括(至少)一种本文所述的根据本发明的抗原肽。另外,本发明还提供了药物组合物,其包括(至少)一种本文所述的根据本发明的免疫原性化合物。另外,本发明还提供了药物组合物,其包括(至少)一种本文所述的根据本发明的纳米颗粒。另外,本发明还提供了药物组合物,其包括(至少)一种本文所述的根据本发明的细胞。另外,本发明还提供了药物组合物,其包括(至少)一种本文所述的根据本发明的核酸。另外,本发明还提供了药物组合物,其包括(至少)一种本文所述的根据本发明的宿主细胞。

[0347] 优选地,药物组合物包括至少两种不同的根据本发明的抗原肽。

[0348] 具体地,本发明提供了药物组合物,该药物组合物包括根据本发明的第一抗原肽,其包括人肿瘤抗原BIRC5的片段的微生物丛序列变体或由其组成;和根据本发明的第二抗原肽,其包括人肿瘤抗原FOXM1的片段的微生物丛序列变体或由其组成。优选地,第一抗原肽包括下列或由下列组成:BIRC5片段(人参考肽)“LTLGEFLKL”(SEQ ID NO:593)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:30、31或32所示氨基酸序列;

并且第二抗原肽包括下列或由下列组成:FOXM1片段(人参考肽)“LMDLSTTPL”(SEQ ID NO:674)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:220或868所示氨基酸序列。还更优选地,药物组合物包括:包括SEQ ID NO:32或由其组成的抗原肽:和包括SEQ ID NO:220或由其组成的抗原肽。

[0349] 具体地,本发明还提供了药物组合物,该药物组合物包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原BIRC5的片段的微生物丛序列变体;和根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:肿瘤抗原IL13RA2的片段微生物丛序列变体。优选地,第一抗原肽包括下列或由下列组成:BIRC5片段(人参考肽)“LTLGEFLKL”(SEQ ID NO:593)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:30、31或32所示氨基酸序列,并且第二抗原肽包括下列或由下列组成:IL13RA2片段(人参考肽)“WLPFGFILI”(SEQ ID NO:691)或“WLPFGFILIL”(SEQ ID NO:692)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:254、255、878或879所示氨基酸序列。还更优选地,药物组合物包括:包括SEQ ID NO:32或由其组成的抗原肽和包括SEQ ID NO:255或由其组成的抗原肽。

[0350] 具体地,本发明还提供了药物组合物,该药物组合物包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原FOXM1的片段的微生物丛序列变体;和根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原IL13RA2的片段的微生物丛序列变体。优选地,第一抗原肽包括下列或由下列组成:FOXM1片段(人参考肽)“LMDLSTTPL”(SEQ ID NO:674)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:220或868所示氨基酸序列,并且第二抗原肽包括下列或由下列组成:IL13RA2片段(人参考肽)“WLPFGFILI”(SEQ ID NO:691)或“WLPFGFILIL”(SEQ ID NO:692)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:254、255、878或879所示氨基酸序列。还更优选地,药物组合物包括:包括SEQ ID NO:220或由其组成的抗原肽:和包括SEQ ID NO:255或由其组成的抗原肽。

[0351] 更优选地,药物组合物包括至少三种不同的根据本发明的抗原肽。

[0352] 具体地,本发明还提供了药物组合物,该药物组合物包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原BIRC5的片段的微生物丛序列变体;根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原FOXM1的片段微生物丛序列变体;和根据本发明的第三抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原IL13RA2的片段的微生物丛序列变体。优选地,第一抗原肽包括下列或由下列组成:BIRC5片段(人参考肽)“LTLGEFLKL”(SEQ ID NO:593)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:30、31或32所示氨基酸序列;第二抗原肽包括下列或由下列组成:FOXM1片段(人参考肽)“LMDLSTTPL”(SEQ ID NO:674)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:220或868所示氨基酸序列;并且第三抗原肽包括下列或由下列组成:IL13RA2片段(人参考肽)“WLPFGFILI”(SEQ ID NO:691)或“WLPFGFILIL”(SEQ ID NO:692)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:254、255、878或879所示氨基酸序列。还更优选地,药物组合物包括:包括SEQ ID NO:30所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽、包括SEQ ID NO:220所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽、和包括SEQ ID NO:255所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽。

[0353] 应当理解,药物组合物还可以包含——代替上述抗原肽优选组合——本发明的免疫原性化合物的相应组合、本发明的纳米颗粒的相应组合或本发明的核酸的相应组合。

[0354] 优选地,药物组合物还包括一种或多种药学上可接受的赋形剂或运载体。

[0355] 本发明的药物组合物可以是适合本发明的目的的任何形式。例如,所述组合物可以是适合于肠胃外、肠内或局部给予的形式,如液体混悬液、固体剂型(颗粒、丸剂、胶囊或片剂)或糊剂或凝胶。出于预期目的选择合适形式的组合物在本领域技术人员的能力范围内。

[0356] 根据本发明的组合物可还包括其他活性剂,例如可增强抗原肽或免疫原性化合物的效果的那种。可选地,组合物可不包括任何其他活性剂(即,根据本发明的抗原肽、根据本发明的免疫原性化合物、根据本发明的纳米颗粒、根据本发明的细胞、根据本发明的核酸、和/或根据本发明的宿主细胞)。

[0357] 本文限定的药物组合物优选是免疫原性组合物,即能够诱导、增加、延长或维持免疫响应的组合物。这可通过所述组合物中包括的根据本发明的抗原肽或根据本发明的免疫原性化合物实现。优选地,药物组合物还包括一种或多种免疫佐剂物质。药物组合物,具体地免疫原性组合物,在本说明书中还可被称为"疫苗组合物"。

[0358] 优选地,药物组合物还包括至少一种免疫刺激剂,具体地以增加、增强、延长或维持抗原肽介导的免疫响应。优选的根据本发明的免疫刺激剂非限制地包括免疫佐剂、抗原呈递细胞,和其组合。优选地,免疫刺激剂是免疫佐剂或抗原呈递细胞(APC)。

[0359] 优选地,免疫刺激剂是免疫佐剂。一些免疫佐剂能够利于和延长抗原与免疫系统之间的相互作用的持续时间,而其他则能够募集和激活天然免疫性细胞从而诱导适应性响应。属于前一类的佐剂非限制地包括矿物化合物,如明矾、氢氧化铝、磷酸铝、磷酸钙氢氧化物;和以及油基乳液,如石蜡油、淀粉油、弗氏完全/不完全佐剂(FCA/FIA)、皂苷(例如来自植物皂树(Quillaja)、大豆、美远志(Polygala senega))。属于后一类的佐剂非限制地包括免疫刺激性复合物(ISCOM),如细胞因子(例如GM-CSF;IL-1、IL-2、IL6、IL8或IL12的白介素;肿瘤坏死因子(TNF),如TNFα或TNFβ;干扰素IFNS,如IFNα、IFNβ、IFNγ或IFNδ等);toll样受体(TLR)的配体,如咪喹莫特(imiquimod)、雷西莫德(resiquimod)或MPL;外来体,如源自树突状细胞(DC)或肿瘤细胞的外来体;细菌产物,例如热激蛋白(HSP,如gp96、hsp90、hsp70、钙网织蛋白、hsp110、hsp170)、病原相关分子模式(PAMP)、海藻糖二分枝酸酯(TDM)、胞壁酰二肽(MDP)、多糖(PLS)(如多糖K)。

[0360] 更优选地,免疫佐剂是具有免疫佐剂性质的蛋白质/肽,如提供对CD4+ Th1细胞的刺激,如本文所述。其优选实例是恢复免疫记忆或提供非特异性辅助的非肿瘤抗原,或者可以是特定肿瘤源辅助肽,如破伤风辅助肽、钉形贝血蓝蛋白肽或PADRE肽,如本文所述。另一优选实例是特定肿瘤源辅助肽,其可以由MHC II,具体地由HLA-DR、HLA-DP或HLA-DQ呈递,如共享的过表达的肿瘤抗原的片段,例如HER2、NY-ESO-1、hTERT或IL13RA2。具体地,免疫佐剂可以是序列MAKTIAYDEEARRGLERGLN(SEQ ID NO:856)的HHD-DR3肽。该肽代表辅助肽(具有免疫佐剂性质)的另一实例,其在本发明的语境中是优选的。另一优选实例是h-pAg T13L(序列:TPPAYRPPNAPIL;SEQ ID NO:860;Bhasin M,Singh H,Raghava GP(2003)MHCBN:a comprehensive database of MHC binding and non-binding peptides.Bioinformatics 19:665-666)。优选的免疫佐剂(具体地,辅助肽)的其他实例包括UCP2肽(例如,如WO 2013/

135553 A1或Dosset et al.,.Clin Cancer Res.2012年11月15日;18(22):6284-95所述)和BIRC5肽(例如,如EP2119726A1或Widenmeyer et al.,Int J Cancer.2012年7月1日;131(1):140-9所述)。最优选的辅助肽是UCP2肽(氨基酸序列:KSVWSKLQSIGIRQH;SEQ ID NO:859)。

[0361] 优选地,药物组合物包括至少两种不同的根据本发明的抗原肽和辅助肽,优选地UCP2肽(SEQ ID NO:859)。

[0362] 优选地,药物组合物包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原BIRC5的片段的微生物丛序列变体;根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原FOXM1的片段的微生物丛序列变体;和辅助肽,优选地UCP2肽(SEQ ID NO:859)。更优选地,药物组合物包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:BIRC5片段(人参考肽)“LTLGEFLKL”(SEQ ID NO:593)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:30、31或32所示氨基酸序列;根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:FOXM1片段(人参考肽)“LMDLSTTPL”(SEQ ID NO:674)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:220或868所示氨基酸序列;和辅助肽,优选地UCP2肽(SEQ ID NO:859)。还更优选地,药物组合物包括:包括SEQ ID NO:32或由其组成的抗原肽;包括SEQ ID NO:220或由其组成的抗原肽;和UCP2辅助肽(SEQ ID NO:859)。

[0363] 还优选的是,药物组合物包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原BIRC5的片段的微生物丛序列变体;根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原IL13RA2的片段的微生物丛序列变体;和辅助肽,优选地UCP2肽(SEQ ID NO:859)。更优选地,药物组合物包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:BIRC5片段(人参考肽)“LTLGEFLKL”(SEQ ID NO:593)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:30、31或32所示氨基酸序列;根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:肿瘤抗原IL13RA2片段(人参考肽)“WLPFGFILI”(SEQ ID NO:691)或“WLPFGFILIL”(SEQ ID NO:692)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:254、255、878或879所示氨基酸序列;和辅助肽,优选地UCP2肽(SEQ ID NO:859)。还更优选地,药物组合物包括:包括SEQ ID NO:32或由其组成的抗原肽;包括SEQ ID NO:255或由其组成的抗原肽;和UCP2辅助肽(SEQ ID NO:859)。

[0364] 还优选的是,药物组合物包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原FOXM1的片段的微生物丛序列变体;根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:肿瘤抗原IL13RA2的片段的微生物丛序列变体;和辅助肽,优选地UCP2肽(SEQ ID NO:859)。更优选地,药物组合物包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:FOXM1片段(人参考肽)“LMDLSTTPL”(SEQ ID NO:674)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:220或868所示氨基酸序列;根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:IL13RA2片段(人参考肽)“WLPFGFILI”(SEQ ID NO:691)或“WLPFGFILIL”(SEQ ID NO:692)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:254、255、878或879所示氨基酸序列;和辅助肽,优选地UCP2肽(SEQ ID NO:859)。还更优选地,药物组合物包括:包括SEQ ID NO:220或由其组成的抗原肽;包括SEQ ID NO:255或由其组成的抗原肽;和UCP2辅助肽(SEQ ID NO:859)。

[0365] 更优选地,药物组合物包括至少三种不同的根据本发明的抗原肽和辅助肽,优选地UCP2肽(SEQ ID NO:859)。

[0366] 具体地,药物组合物可包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原BIRC5的片段的微生物丛序列变体;根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原FOXM1的片段的微生物丛序列变体;根据本发明的第三抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原IL13RA2的片段的微生物丛序列变体;和辅助肽,优选地UCP2肽(SEQ ID NO:859)。还更优选地,药物组合物包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:BIRC5片段(人参考肽)“LTLGEFLKL”(SEQ ID NO:593)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:30、31或32所示氨基酸序列;根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:FOXM1片段(人参考肽)“LMDLSTTPL”(SEQ ID NO:674)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:220或868所示氨基酸序列;根据本发明的第三抗原肽,其包括下列或由下列组成:IL13RA2片段(人参考肽)“WLPFGFILI”(SEQ ID NO:691)或“WLPFGFILIL”(SEQ ID NO:692)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:254、255、878或879所示氨基酸序列;和辅助肽,优选地UCP2肽(SEQ ID NO:859)。还更优选地,药物组合物包括:包括SEQ ID NO:30所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽;包括SEQ ID NO:220所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽;包括SEQ ID NO:255所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽;和辅助肽,优选地UCP2肽(SEQ ID NO:859)。

[0367] 特别优选的免疫佐剂是聚肌苷酸:聚胞苷酸(也称为“聚I:C”)和/或其衍生物聚-ICLC。聚I:C是错配的双链RNA,其中一条链是肌苷酸的聚合物,另一条是胞苷酸的聚合物。聚I:C是已知与Toll样受体3(TLR3)相互作用的免疫刺激剂。聚I:C在结构上类似于双链RNA,其是TLR3的“天然”刺激剂。因此,聚I:C可以被认为是合成的双链RNA类似物。聚-ICLC是羧甲基纤维素、聚肌苷酸-聚胞苷酸和聚-L-赖氨酸双链RNA的合成复合物。类似于聚I:C,聚-ICLC是TLR3的配体。聚I:C和聚-ICLC通常刺激细胞毒性细胞因子的释放。聚-ICLC的优选实例是Hiltonol®。

[0368] 最优选地,佐剂是Montanide,如Montanide ISA 51 VG和/或Montanide ISA 720 VG。当与水基抗原介质混合时,这些佐剂可提供稳定的油包水乳液。Montanide ISA 51 VG基于甘露糖单油酸酯表面活性剂和矿物油的混合物,而Montanide ISA 720VG采用非矿物油(Aucouturier J,Dupuis L,Deville S,Ascarateil S,Ganne V.Montanide ISA720 and 51:a new generation of water in oil emulsions as adjuvants for human vaccines.Expert Rev Vaccines.2002年6月;1(1):111-8;Ascarateil S,Puget A,Koziol M-E.Safety data of Montanide ISA 51 VG and Montanide ISA 720 VG,two adjuvants dedicated to human therapeutic vaccines.Journal for Immunotherapy of Cancer.2015;3(Suppl 2):P428.doi:10.1186/2051-1426-3-S2-P428)。

[0369] 还优选的是,免疫刺激剂是抗原呈递细胞(APC)。APC也特别受关注,因为其主要功能是处理抗原并将其呈递在免疫系统的T细胞的细胞表面上,从而在体内启动和调节T细胞响应。在本发明的组合物中,优选的是,APC负载有根据本发明的抗原肽(一种或多种)和/或免疫原性化合物(一种或多种),这可以通过在体外使APC暴露于所述抗原肽(一种或多种)和/或免疫原性化合物(一种或多种)来完成(Rizzo et al.,Methods Mol Biol.2014;

1139:41-4;Rolinski and Hus,J Immunotoxicol.2014年10月;11(4):311-8)。

[0370] 优选地,APC是树突状细胞(DC)。DC是最有效的APC,并且据报道在癌症患者中经常是功能缺陷性的。DC可以被本领域技术人员容易地从健康的相容性供体(即树突状细胞是HLA相关的)或患者本身获得——只要其是功能性的(即,DC是自体的),例如通过直接从外周血分离,或通过自外周血细胞如CD14+单核细胞或CD34+造血前体衍生(Emens等,2008)。事实上DC可以通过其表面标记物(如S100、p55、CD83和/或OX62)与外周血的其他细胞区分,并且因此可以基于所述标记物利用本领域公知的细胞培养技术被分离和纯化。

[0371] 根据优选的实施方式,药物组合物可以进一步包含至少一种抗癌治疗剂。因此,所述治疗剂优选能够预防和/或治疗与根据本发明的抗原肽所用于的相同类型的癌症。优选地,抗癌治疗剂选自抗体、肿瘤细胞溶解物、化学治疗剂、放射治疗剂、免疫检查点调节剂及其组合。

[0372] 抗体在癌症治疗中特别有利,因为其可以与癌细胞表面上的特定抗原结合,从而将治疗导向肿瘤(即,这些被称为肿瘤靶向抗体),或阻断在癌症中失调的免疫检查点(即,这些在本文中称为免疫调节抗体)。后者类型的抗体的目的是抑制癌症免疫抗性,这对于肿瘤抗原特异性T细胞可被显著地观察到。事实上,如本领域中公知,在正常生理条件下,免疫检查点对于维持自我耐受(即预防自身免疫)至关重要,并且在免疫系统对病原性感染作出响应时保护组织免受损害。但是,在癌症中,免疫检查点表达可失调,作为免疫抗性的重要机制。就PD-L1检查点而言,所述抗性已在黑素瘤、卵巢癌、肺癌、胶质母细胞瘤、乳腺癌和胰腺癌中被观察到了(Konishi et al.,B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1expression.Clin Cancer Res.2004年8月1日;10(15):5094-100;Ghebeh et al.,The B7-H1(PD-L1)T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma:correlation with important high-risk prognostic factors.Neoplasia.2006年3月;8(3):190-8;Hino et al.,Tumor cell expression of programmed cell death-1ligand 1is a prognostic factor for malignant melanoma.Cancer.2010年4月1日;116(7):1757-66)。免疫检查点的其他实例非限制地包括PD-L2、PD-1、CD80、CD86,CTLA-4、B7H3、B7H4、PVR、TIGIT、GAL9、LAG-3、GITR、CD137、TIM3、VISTA、VISTA-R(Pico de Coaña et al.,Checkpoint blockade for cancer therapy:revitalizing a suppressed immune system.Trends Mol Med.2015年8月;21(8):482-91;Pardoll DM.The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.Nat Rev Cancer.2012年3月22日;12(4):252-64)。

[0373] 抗体通常以裸单克隆抗体(即,非缀合)或与具有细胞毒性或放射性的其他分子缀合的形式用于上述目的。

[0374] 在癌症免疫疗法中使用的公知单克隆肿瘤靶向抗体的实例非限制地包括阿来珠单抗(alemtuzumab)(慢性淋巴细胞性白血病)、贝伐单抗(bevacizumab)(结肠直肠癌、多形胶质母细胞瘤、宫颈癌、肺癌、肾癌)、本妥昔单抗(brentuximab)/vedotin(淋巴瘤)、blinatumumab(急性成淋巴细胞性白血病)、卡妥索单抗(catumaxomab)(EPCAM+癌症中的恶性腹水)、西妥昔单抗(cetuximab)(头颈癌、结肠直肠癌)、地诺单抗(denosumab)(乳腺癌、前列腺癌和骨癌)、吉妥单抗(Gemtuzumab)/奥唑米星(ozogamicin)(急性髓性白血病)、替

伊莫单抗(ibritumomab)/tiuxetan(非霍奇金淋巴瘤)、帕尼单抗(panitumumab)(结肠直肠癌)、帕妥珠单抗(pertuzumab)(乳腺癌)、奥比妥珠单抗(obinutuzumab)(慢性淋巴细胞性白血病)、奥法木单抗(ofatumumab)(慢性淋巴细胞性白血病)、奥匹单抗(opilimumab)(黑素瘤)、拉莫西单抗(ramucirumab)(胃癌和胃-食管癌)、利妥昔单抗(rituximab)(慢性淋巴细胞性白血病和非霍奇金淋巴瘤)、西妥昔单抗(siltuximab)(多中心卡特曼病(multicentric's Catsleman病))、托西单抗(tositumomab)(非霍奇金淋巴瘤)和曲妥珠单抗(trastuzumab)(乳腺癌、胃癌和胃-食管癌);而免疫调节抗体的实例非限制地包括伊匹单抗(ipilimumab)(黑素瘤)——其阻断CTLA4依赖性免疫检查点、纳武单抗(nivolumab)(黑素瘤、肺癌)和派姆单抗(prembrolizubmab)(黑素瘤)——二者均阻断PDCD1依赖性免疫检查点、以及MPDL3280A、MEDI4736、MEDI0680和MSB0010718C——全部均阻断PD-L1依赖性免疫检查点(Sharma and Allison,The future of immune checkpoint therapy.Science.2015年4月3日;348(6230):56-61)。

[0375] 用于癌症免疫疗法的其他抗体已被描述于Buquéet al.,Trial Watch:Immunomodulatory monoclonal antibodies for oncological indications.Oncoimmunology.2015年3月2日;4(4):e1008814.eCollection 2015年4月;Redman et al.,Mechanisms of action of therapeutic antibodies for cancer.Mol Immunol.2015年10月;67(2Pt A):28-45;Simpson and Caballero,Monoclonal antibodies for the therapy of cancer MC Proc.2014;8(Suppl 4):O6以及抗体学会网站(European Union or United States批准或审查中的治疗性单克隆抗体列表,在网站链接http://www.antibodysociety.org/news/approved_mabs.php上可获得)。

[0376] 肿瘤细胞溶解物也可以与根据本发明的抗原肽(一种或多种)组合。通过呈递内源肽-MHC复合物,以及经由可以加工和呈递所述溶解物所递送的抗原的宿主树突状细胞(DC),肿瘤细胞确实能够引发免疫响应。从而可以增加针对可以诱导免疫响应的抗原的范围。肿瘤细胞溶解物可以通过用热激和/或化学处理来处理肿瘤细胞而容易地获得,并且可以是自体的(即,从患者分离)或同种异体的(即,从另一受试者分离)。

[0377] 标准化学治疗药物和放射治疗剂无需在本文被进一步描述,因为其已被广泛描述于文献中,尤其Baskar等(Baskar et al.,Cancer and radiation therapy:current advances and future directions.Int J Med Sci.2012;9(3):193-9)、Paci等(Paci et al.,Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1--cytotoxics.Eur J Cancer.2014Aug;50(12):2010-9)和Widmer等(Widmer et al.,Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two--targeted therapies.Eur J Cancer.2014Aug;50(12):2020-36)。这种药物和试剂的列表也在cancer.gov网站(http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs)上可得。

[0378] 优选地,用于与本文限定的抗原肽组合的免疫检查点调节剂是一种或多种免疫检查点分子的活化剂或抑制剂,该免疫检查点分子选自下列:CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CD40、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM-3、VISTA、CEACAM1、GARP、PS、CSF1R、CD94/NKG2A、TDO、GITR、TNFR和/或FasR/DcR3;或其一种或多种配体的活化剂或抑制剂。

[0379] 更优选地,免疫检查点调节剂是(共)刺激性检查点分子的活化剂或抑制性检查点

分子的抑制剂或其组合。因此,免疫检查点调节剂更优选地是(i)CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR和/或ICOS的活化剂或(ii)A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CD40、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、PDL-1、PD-L2、TIM-3、VISTA、CEACAM1、GARP、PS、CSF1R、CD94/NKG2A、TDO、TNFR和/或FasR/DcR3的抑制剂。

[0380] 还更优选地,免疫检查点调节剂是抑制性检查点分子的抑制剂(但优选地不是刺激性检查点分子的抑制剂)。因此,免疫检查点调节剂还更优选地是A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、PDL-1、PD-L2、TIM-3、VISTA、CEACAM1、GARP、PS、CSF1R、CD94/NKG2A、TDO、TNFR和/或DcR3或其配体的抑制剂。

[0381] 还优选的是,免疫检查点调节剂是刺激性或共刺激性检查点分子的活化剂(但优选地不是抑制性检查点分子的活化剂)。因此,免疫检查点调节剂更优选地是CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR和/或ICOS或其配体的活化剂。

[0382] 还更优选的是,免疫检查点调节剂是CD40通路、IDO通路、LAG3通路、CTLA-4通路和/或PD-1通路的调节剂。具体地,免疫检查点调节剂优选地是CD40、LAG3、CTLA-4、PD-L1、PD-L2、PD-1和/或IDO的调节剂,更优选地免疫检查点调节剂是CTLA-4、PD-L1、PD-L2、PD-1、LAG3、和/或IDO的抑制剂或CD40的活化剂,还更优选地免疫检查点调节剂是CTLA-4、PD-L1、PD-1、LAG3和/或IDO的抑制剂,还更优选地免疫检查点调节剂是LAG3、CTLA-4和/或PD-1的抑制剂,最优选地免疫检查点调节剂是CTLA-4和/或PD-1的抑制剂。

[0383] 因此,用于与抗原肽组合的检查点调节剂可选自CTLA-4通路或PD-1通路的已知调节剂。优选地,用于与本文限定的抗原肽组合的检查点调节剂可选自CTLA-4通路或PD-1通路的已知调节剂。特别优选地,免疫检查点调节剂是PD-1抑制剂。CTLA-4通路或PD-1通路的优选抑制剂包括单克隆抗体Yervoy®(伊匹单抗;Bristol Myers Squibb)和替西木单抗(Tremelimumab)(Pfizer/MedImmune)以及Opdivo®(纳武单抗;Bristol Myers Squibb)、Keytruda®(派姆单抗(Pembrolizumab),也称帕博利珠单抗(Lambrolizumab)或MK-3475;Merck)、Imfinzi®(德瓦鲁单抗(Durvalumab),也称MEDI4736;MedImmune/AstraZeneca)、Tecentriq®(阿特朱单抗(Atezolizumab),也称MPDL3280A;Roche/Genentech)、Pidilizumab(CT-011;CureTech)、MEDI0680(AMP-514;AstraZeneca)、Bavencio®(阿维鲁单抗(Avelumab);Merck KGaA/Pfizer,也称MSB-0010718C)、MIH1(Affymetrix)、LY3300054(Eli Lilly)和Spartalizumab(也称PDR001;Novartis)。更优选的检查点抑制剂包括CTLA-4抑制剂Yervoy®(伊匹单抗;Bristol Myers Squibb)和替西木单抗(Pfizer/MedImmune)以及PD-1抑制剂Opdivo®(纳武单抗;Bristol Myers Squibb)、Keytruda®(派姆单抗;Merck)、Pidilizumab(CT-011;CureTech)、MEDI0680(AMP-514;AstraZeneca)、AMP-224(PD-L2Fc融合蛋白;MedImmune)。

[0384] 还优选的是,用于与本文限定的抗原肽组合的免疫检查点调节剂选自派姆单抗、伊匹单抗、纳武单抗、阿特朱单抗、德瓦鲁单抗、替西木单抗、阿维鲁单抗、Spartalizumab、LAG525(抗LAG-3单克隆抗体)、Epacadostat(也称INCB24360;IDO抑制剂)、Varlilumab(抗CD27单克隆抗体)、Urelumab(抗CD137单克隆抗体)、AMP-224和CM-24(抗CEACAM1单克隆抗

体)。

[0385] 选择适于本发明的目的的免疫抗癌治疗剂在本领域普通技术人员的能力范围内。例如,如果希望预防或治疗黑素瘤,则可优选使用黑素瘤细胞的溶解物和/或抗体伊匹单抗连同合适的抗原肽。可以通过以下选择合适的抗原肽:(i)选择本领域已知的和/或本文表1B所述的适于某种癌症类型的肿瘤抗原,以及(ii)选择上述(例如表1A)适于所选肿瘤抗原的根据本发明的抗原肽。

[0386] 抗癌治疗剂也可以与本发明的组合物组合给予,同时地、分开地或相继地。如果组合物和治疗剂以分开的或相继的方式被给予,则其可以以不同的药物形式给予。

[0387] 因此,在另一方面,本发明涉及本发明的组合物和至少一种如上所述的抗癌治疗剂,作为用于同时、分开或相继给予的组合制剂。换句话说,本发明提出了本发明的组合物和至少一种如上所述的抗癌治疗剂的组合应用,用于同时、分开或相继给予。

[0388] 多部分试剂盒(Kits-of-parts)

[0389] 在进一步方面,本发明还提供了多部分试剂盒(在本文中也称为“试剂盒”),其包括下列至少一种:

[0390] -本文所述的根据本发明的抗原肽,

[0391] -本文所述的根据本发明的免疫原性化合物,

[0392] -本文所述的根据本发明的纳米颗粒,

[0393] -本文所述的根据本发明的细胞,

[0394] -本文所述的根据本发明的核酸,

[0395] -本文所述的根据本发明的宿主细胞,和/或

[0396] -本文所述的根据本发明的药物组合物。

[0397] 具体地,上述抗原肽的优选实施方式也适用于根据本发明的这种试剂盒。例如,试剂盒中包括的抗原肽或试剂盒中包括的免疫原性化合物、纳米颗粒、细胞、核酸、宿主细胞或药物组合物中的任意种中包括的抗原肽优选地包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:1至580和861至887中任一者所示氨基酸序列,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:1至580中任一者所示氨基酸序列。例如,更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:1-160、162-253和255-580中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、145、193、194、220、221、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、193、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,最优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、87、97和194中任一者所示氨基酸序列。例如,特别优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、194、220、254或255中任一者所示氨基酸序列。

[0398] 而且优选其组合,即,包括不同的根据本发明的抗原肽的试剂盒。具体地,本发明的多部分试剂盒可包括所述组分中的多于一种,例如2、3、4、5、6、7、8、9或10种不同的组分。例如,根据本发明的多部分试剂盒可包括至少两种(例如2、3、4、5、6、7、8、9、或10种)不同的免疫原性化合物、至少两种(例如2、3、4、5、6、7、8、9、或10种)不同的抗原肽、至少两种(例如

2、3、4、5、6、7、8、9、或10种)不同的纳米颗粒、至少两种(例如2、3、4、5、6、7、8、9、或10种)不同的细胞、至少两种(例如2、3、4、5、6、7、8、9、或10种)不同的核酸、至少两种(例如2、3、4、5、6、7、8、9、或10种)不同的宿主细胞、和/或至少两种(例如2、3、4、5、6、7、8、9、或10种)不同的药物组合物。优选地,上述多部分试剂盒包括的这种不同的组分的区别在于根据本发明的抗原肽,例如一个组分涉及第一抗原肽,并且一个组分涉及第二抗原肽(不同于第一抗原肽)。例如,试剂盒可包括至少两种不同的根据本发明的免疫原性化合物。例如,试剂盒可包括至少两种不同的根据本发明的抗原肽。例如,试剂盒可包括至少两种不同的根据本发明的纳米颗粒。例如,试剂盒可包括至少两种不同的根据本发明的核酸。

[0399] 试剂盒中包括的根据本发明的抗原肽的优选组合对应于上述药物组合物中包括的根据本发明的抗原肽的优选组合。

[0400] 因此,本发明提供了试剂盒,其包括(至少一种)本文所述的根据本发明的抗原肽。另外,本发明还提供了试剂盒,其包括(至少一种)本文所述的根据本发明的免疫原性化合物。另外,本发明还提供了试剂盒,其包括(至少一种)本文所述的根据本发明的纳米颗粒。另外,本发明还提供了试剂盒,其包括(至少一种)本文所述的根据本发明的细胞。另外,本发明还提供了试剂盒,其包括(至少一种)本文所述的根据本发明的核酸。另外,本发明还提供了试剂盒,其包括(至少一种)本文所述的根据本发明的宿主细胞。

[0401] 多部分试剂盒的各种组分可被封装在一个或多个容器中。上述组分可被以冻干或干燥形式提供或溶解在适当的缓冲剂中。试剂盒还可包括另外的试剂,包括,例如,防腐剂、生长介质、和/或用于上述组分储存和/或重构的缓冲剂、洗涤溶液等。

[0402] 因此,本发明提供了试剂盒,其包括至少两种,优选地三种,不同的本文所述的根据本发明的抗原肽(或上述免疫原性化合物、纳米颗粒、核酸、细胞等,其在抗原肽方面不同),和任选地辅助肽,如UCP2肽,和/或佐剂,如MONTANIDE ISA 51。不同的抗原肽(或上述免疫原性化合物、纳米颗粒、核酸、细胞等,其在抗原肽方面不同)可被容纳在相同相同或不同容器中。例如,试剂盒可包括(单一)容器,其包含本文所述的第一抗原肽和本文所述的第二抗原肽。所述(单一)容器可另外还包括辅助肽,如UCP2。任选地,(单一)容器中包含第一和第二抗原肽(和任选地辅助肽)可被一起配制,例如注射用水和/或二甲基亚砜(DMSO)。另外,试剂盒可包括进一步的容器(不同于包含抗原肽的容器),其包含佐剂,例如MONTANIDE ISA 51。

[0403] 因此优选试剂盒包括

[0404] (i)第一小瓶,包括一种或多种本发明的抗原肽(例如,至少200或300μg各抗原肽),和任选地辅助肽,如UCP2(例如,至少200或300μg辅助肽),其任选地在注射用水和二甲基亚砜(DMSO)中;和

[0405] (ii)第二小瓶,包括MONTANIDE ISA 51(例如,至少0.4或0.5ml)。

[0406] 另外,试剂盒可包括一个或多个(例如,2或3个)注射器,例如无硅和无橡胶注射器。试剂盒还可包括连接器,如I型连接器。

[0407] 这种连接器的非限制性实例是:

[0408] Green Peptide(日本)研发的I型连接器,

[0409] Didanorm(法国)的连接器,编号DIDRACDLLFT,

[0410] Promepla(摩纳哥)的I型连接器(编号:ODG0015ST),和

[0411] Smiths medical(US)的I型连接器(编号:MX494)。

[0412] 注射器优选地适于MONTANIDE,即,无硅和无橡胶(即,柱塞上无任何橡胶头),并且优选地而且无胶乳。这种注射器的非限制性实例是:

[0413] 2ml INKJET(编号:4606701V,来自B-Braun,德国),

[0414] 5ml INKJET(编号:4606710V,来自B-Braun,德国),

[0415] 2ml Norm-Ject(编号:4020.000V0,来自Henke Sass Wolf GMBH,德国),和

[0416] 5ml Norm-Ject(编号:4050.000V0,来自Henke Sass Wolf GMBH,德国)。

[0417] 例如,试剂盒可包括(i)第一小瓶,包括至少300μg本发明的抗原肽(或两种或三种抗原肽,各至少300μg),和任选地至少300μg UCP2,被配制在注射用水和二甲基亚砜(DMSO)中;(ii)第二小瓶,包括至少0,5ml MONTANIDE ISA 51;(iii)两个无硅和无橡胶注射器;和(iv)I型连接器。

[0418] 任选地,试剂盒还可包括注射用水小瓶和/或小瓶适配器。无菌针也可被包括在内,例如用于在获得乳液后对患者进行疫苗接种。试剂盒中的注射器可以是例如2ml注射器。

[0419] 在一种具体实施方式中,试剂盒包括三种不同的根据本发明的抗原肽、UCP2肽和MONTANIDE ISA 51,其中所述试剂盒包括(i)第一小瓶,包括至少300μg的所述三种本发明的抗原肽中的每一种、至少300μg UCP2(SEQ ID NO:859),被配制在注射用水和DMSO中;(ii)第二小瓶,包括至少0,5ml MONTANIDE ISA 51,(iii)两个无硅和无橡胶注射器;和(iv)I型连接器。试剂盒中包括的所述三种本发明的抗原肽优选地是包括SEQ ID NO:32所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽、包括SEQ ID NO:220所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽、和包括SEQ ID NO:255所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽。

[0420] 另外,根据本发明的多部分试剂盒可任选地包含使用说明。因此,优选的是,试剂盒包括具有通过使用根据本发明的免疫原性化合物、根据本发明的抗原肽、根据本发明的纳米颗粒、根据本发明的细胞、根据本发明的核酸、根据本发明的宿主细胞、或根据本发明的药物组合物预防或治疗癌症的指导的包装插页或说明书。

[0421] 还优选的是,除上述任何组分外,试剂盒还包括本文所述的抗癌治疗剂。

[0422] 另外,本发明还提供了用于治疗、预防和/或稳定化癌症的疫苗接种试剂盒,其包括本文所述的药物组合物或本文所述的疫苗和在预防和/或治疗癌症时所述药物组合物或所述疫苗的使用说明。

[0423] 医学处理和用途

[0424] 如上所述,本发明的组合物可特别有效用于治疗用途,尤其用于针对具体肿瘤抗原/蛋白质引发特定免疫响应,例如预防或治疗有此需要的患者中的癌症。

[0425] 鉴于此,本发明提供了

[0426] -本文所述的根据本发明的抗原肽,

[0427] -本文所述的根据本发明的免疫原性化合物,

[0428] -本文所述的根据本发明的纳米颗粒,

[0429] -本文所述的根据本发明的细胞,

[0430] -本文所述的根据本发明的核酸,

[0431] -本文所述的根据本发明的宿主细胞,

[0432] -本文所述的根据本发明的药物组合物,或

[0433] -本文所述的根据本发明的试剂盒,

[0434] 用于预防和/或治疗癌症。

[0435] 具体地,上述抗原肽的优选实施方式也适用于根据本发明的在预防和/或治疗癌症中的用途。例如,用于预防和/或治疗癌症的抗原肽或用于预防和/或治疗癌症的免疫原性化合物、纳米颗粒、细胞、核酸、宿主细胞或药物组合物中的任一种中包括的抗原肽优选地包括下列或由下列组成:SEQ ID NO:1至580和861至887中任一者所示氨基酸序列,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:1至580中任一者所示氨基酸序列。例如,更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:1-160、162-253和255-580中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、145、193、194、220、221、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、193、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,还更优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、31、32、87、97、194、220、255、521和524中任一者所示氨基酸序列。例如,最优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、87、97和194中任一者所示氨基酸序列。例如,特别优选包括下列或由下列组成的根据本发明的抗原肽:SEQ ID NO:30、32、194、220、254或255中任一者所示氨基酸序列。

[0436] 而且优选其组合,即,不同的根据本发明的抗原肽,用于预防和/或治疗癌症。具体地,多于一种上述组分可用于预防和/或治疗癌症。例如,至少两种不同的抗原肽、至少两种不同的免疫原性化合物、至少两种不同的纳米颗粒、至少两种不同的细胞、至少两种不同的核酸、至少两种不同的宿主细胞、和/或至少两种不同的药物组合物可用于预防和/或治疗癌症。优选地,上述用于预防和/或治疗癌症的这种不同的组分的区别在于根据本发明的抗原肽,例如一个组分涉及第一抗原肽,并且一个组分涉及第二抗原肽(不同于第一抗原肽)。例如,至少两种不同的根据本发明的免疫原性化合物可用于预防和/或治疗癌症。例如,至少两种不同的根据本发明的抗原肽可用于预防和/或治疗癌症。例如,至少两种不同的根据本发明的纳米颗粒可用于预防和/或治疗癌症。例如,至少两种不同的根据本发明的核酸可用于预防和/或治疗癌症。

[0437] 因此,本发明提供(至少一种)本文所述的根据本发明的抗原肽,用于预防和/或治疗癌症。另外,本发明还提供了(至少一种)本文所述的根据本发明的免疫原性化合物,用于预防和/或治疗癌症。另外,本发明还提供了(至少一种)本文所述的根据本发明的纳米颗粒,用于预防和/或治疗癌症。另外,本发明还提供了(至少一种)本文所述的根据本发明的细胞,用于预防和/或治疗癌症。另外,本发明还提供了(至少一种)本文所述的根据本发明的核酸,用于预防和/或治疗癌症。另外,本发明还提供了(至少一种)本文所述的根据本发明的宿主细胞,用于预防和/或治疗癌症。另外,本发明还提供了(至少一种)本文所述的根据本发明的药物组合物,用于预防和/或治疗癌症。另外,本发明还提供了本文所述的根据本发明的试剂盒,用于预防和/或治疗癌症。

[0438] 因此,本发明还提供了在有需要的对象体内预防和/或治疗癌症或者引起、增强或延长抗肿瘤响应的方法,包括向所述对象给予

[0439] -根据本发明的抗原肽,

[0440] -根据本发明的免疫原性化合物，

[0441] -根据本发明的纳米颗粒，

[0442] -根据本发明的细胞，

[0443] -根据本发明的核酸，

[0444] -根据本发明的宿主细胞，

[0445] -根据本发明的药物组合物，

[0446] -根据本发明所述的试剂盒，或

[0447] -根据本发明的组合，如本文所述。

[0448] 优选地，待预防和/或治疗的癌症选自神经胶质瘤、肾癌、皮肤癌——具体地黑素瘤、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、结肠直肠癌、肝癌、胰腺癌、头颈癌、尿路上皮癌和前列腺癌。

[0449] 另外，本发明提供用于在对象中引发或提高依赖于$CD8^+$细胞毒性T细胞的针对一个或多个表位的免疫响应的方法，其中所述方法包括给予所述对象下列任一种：

[0450] -根据本发明的抗原肽，

[0451] -根据本发明的免疫原性化合物，

[0452] -根据本发明的纳米颗粒，

[0453] -根据本发明的细胞，

[0454] -根据本发明的核酸，

[0455] -根据本发明的宿主细胞，

[0456] -根据本发明的药物组合物，

[0457] -根据本发明所述的试剂盒，或

[0458] -根据本发明的组合，如本文所述。

[0459] 依赖于$CD8^+$响应的免疫响应可通过评价炎性响应、促炎性细胞因子响应来确定，包括IFN-γ、TNF-α和IL-2mRNA或蛋白质中的一种或多种的表达相对于给予本发明化合物前的水平增加。其还可通过给予本发明化合物后的抗原特异性T细胞的频率或绝对数量的增加来测量，该频率或绝对数量的增加通过HLA-肽多聚体染色、ELISPOT测定、和迟发型超敏性测试来测量。其还可通过依赖于抗原特异性T辅助细胞的抗原特异性血清抗体的增加被间接测量。

[0460] 本发明还提供了用于在对象中引发或提高被多种MHC I类分子限制的针对一个或多个抗原或抗原表位的免疫响应的方法，其中所述方法包括给予所述对象下列任一种：

[0461] -根据本发明的抗原肽，

[0462] -根据本发明的免疫原性化合物，

[0463] -根据本发明的纳米颗粒，

[0464] -根据本发明的细胞，

[0465] -根据本发明的核酸，

[0466] -根据本发明的宿主细胞，

[0467] -根据本发明的药物组合物，

[0468] -根据本发明所述的试剂盒，或

[0469] -根据本发明的组合，如本文所述。

[0470] 本文所述的用于在对象中引发或提高被多种MHC I类分子的针对多个表位的免疫

响应的方法可通过评价细胞因子响应来确定,包括在用结合至抗原呈递细胞上的离散MHC I类分子的个体肽体外刺激T细胞后IFN-γ、TNF-α和IL-2mRNA或蛋白质中的一种或多种的表达相对于给予本发明化合物前的水平的增加。MHC I类分子的限制还可通过利用表达MHC I类分子的抗原呈递细胞、或通过利用MHC I类阻断抗体来验证。其还可通过在给予本发明化合物后抗原特异性T细胞频率或绝对数量的增加来测量,通过HLA-肽多聚体染色,利用与MHC I类分子组装的多聚体来测量。

[0471] 因此,在另一方面,本发明还提供了

[0472] -根据本发明的抗原肽,

[0473] -根据本发明的免疫原性化合物,

[0474] -根据本发明的纳米颗粒,

[0475] -根据本发明的细胞,

[0476] -根据本发明的核酸,

[0477] -根据本发明的宿主细胞,

[0478] -根据本发明的药物组合物,

[0479] -根据本发明所述的试剂盒,或

[0480] -根据本发明的组合,如本文所述,

[0481] 用作药物。

[0482] 本发明更具体地涉及如上限定的组合物,用作疫苗以进行免疫治疗。另外,

[0483] -根据本发明的抗原肽,

[0484] -根据本发明的免疫原性化合物,

[0485] -根据本发明的纳米颗粒,

[0486] -根据本发明的细胞,

[0487] -根据本发明的核酸,

[0488] -根据本发明的宿主细胞,

[0489] -根据本发明的药物组合物,

[0490] -根据本发明所述的试剂盒,或

[0491] -根据本发明的组合,如本文所述,

[0492] 可用作疫苗,具体地用于(癌症)免疫治疗。

[0493] 如在本发明的语境中所述,术语“疫苗”指代提供先天性和/或适应性免疫的(生物学)制剂,一般针对具体的疾病,优选癌症。因此,疫苗具体地支持待治疗对象的免疫系统的先天性和/或适应性免疫响应。例如,根据本发明的抗原肽一般在待治疗患者中导致或支持适应性免疫响应。

[0494] 在本发明的语境中,疫苗(组合物)可诱导针对肿瘤抗原的特定免疫响应,并且因此优选地用于预防或治疗癌症。用于预防或治疗癌症的疫苗还可被称为“癌症疫苗”。

[0495] 因此,在优选实施方式中,本发明涉及如上限定的组合物,用于预防和/或治疗有此需要的对象中的癌症。更优选地,本发明涉及本发明的组合物用于制备预防或治疗有此需要的对象中的癌症的药物的应用。换句话说,本发明涉及用于预防或治疗有此需要的对象中的癌症的方法,包括向所述对象给予有效量的本发明的组合物。

[0496] 优选地待通过本文所述的

[0497] -根据本发明的抗原肽，

[0498] -根据本发明的免疫原性化合物，

[0499] -根据本发明的纳米颗粒，

[0500] -根据本发明的细胞，

[0501] -根据本发明的核酸，

[0502] -根据本发明的宿主细胞，

[0503] -根据本发明的药物组合物，

[0504] -根据本发明所述的试剂盒，或

[0505] -根据本发明的组合

[0506] 预防和/或治疗的癌症涉及本文所述的抗原肽的(参考)肿瘤抗原。即，适当的抗原肽可通过以下来选择：(i)选择本领域已知的和/或本文表1B(下文)所述的适于某种癌症类型的肿瘤抗原；和(ii)选择上述(例如表1A)适于所选肿瘤抗原的根据本发明的抗原肽。本领域技术人员将容易理解，本发明的抗原肽可基于待预防或治疗癌症的属性和/或所述癌症中涉及的人基因/人肿瘤抗原来选择。

[0507] 因此，癌症的优选实例显示在下表1B中。具体地，根据本发明的抗原肽是表1B所示肿瘤抗原的片段的序列变体，并且可被具体地用于表1B中针对相应肿瘤抗原概述的疾病。

[0508] 表1B：肿瘤抗原和相关治疗适应症的列表

[0509]

肿瘤抗原	全称肿瘤抗原	肿瘤抗原相关的癌症
ACPP	酸性磷酸酶，前列腺	ACPP 相关的疾病包括前列腺癌、卵巢癌和前列腺腺瘤
ANKRD30A	锚定蛋白重复结构域 30A	ANKRD30A 相关的疾病包括乳腺癌
AREG	双调蛋白	AREG 相关的疾病包括结肠直肠癌
ASCL1	无刚毛鳞甲（achaete-scute）家族 bHLH 转录因子 1	ASCL1 相关的疾病包括神经胶质瘤和肺癌
ASCL2	无刚毛鳞甲家族 bHLH 转录因子 2	ASCL2 相关的疾病包括结肠直肠癌和胃癌
BIRC5	含杆状病毒（baculoviral）IAP 重复序列蛋白 5	BIRC5 相关的疾病包括神经胶质瘤、肾癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、结肠直肠癌和头颈癌
CA9	碳酸酐酶 9	CA9 相关的疾病包括肾癌
CCNA1	细胞周期蛋白 A1	CCNA1 相关的疾病包括卵巢癌和头颈癌
CCND1	细胞周期蛋白 D1	CCND1 相关的疾病包括肾癌，皮肤癌和乳腺癌
CDH17	钙粘蛋白 17	CDH17 相关的疾病包括结肠直肠癌、胰腺癌和胃癌
CDH6	钙粘蛋白 6	CDH6 相关的疾病包括肾癌和卵巢癌
CDKN2A	细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A	CDKN2A 相关的疾病包括神经胶质瘤、皮肤癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、头颈癌和胃癌
CEACAM5	癌胚抗原相关细胞粘着分子 5	CEACAM5 相关的疾病包括肠癌、结肠直肠癌、脐尿管癌、胃肠癌和胰腺癌
CHI3L1	壳多糖酶 3 样蛋白 1	CHI3L1 相关的疾病包括神经胶质瘤和肾癌
CHI3L2	壳多糖酶 3 样蛋白 2	CHI3L2 相关的疾病包括神经胶质瘤
COL11A1	胶原型 XI α1 链	COL11A1 相关的疾病包括乳腺癌和胰腺癌
CT83	癌症/睾丸抗原 83	CT83 相关的疾病包括肺癌和胃癌
CTCFL	CCCTC 结合因子样蛋白	CTCFL 相关的疾病包括皮肤癌和卵巢癌
DCT	多巴色素互变异构酶	DCT 相关的疾病包括皮肤癌
DMRTA2	DMRT 样家族 A2	DMRTA2 相关的疾病包括神经胶质瘤
EGFR	表皮生长因子受体	EGFR 相关的疾病包括多种癌症，包括神经胶质瘤、肾癌、肺癌、头颈癌和尿路上皮癌

[0510]

肿瘤抗原	全称肿瘤抗原	肿瘤抗原相关的癌症
ERBB2	erb-b2 受体酪氨酸激酶 2	ERBB2 相关的疾病包括多种癌症，包括乳腺癌、神经胶质瘤、尿路上皮癌和卵巢癌
ERG	ERG，ETS 转录因子	ERG 相关的疾病包括前列腺癌
ESR1	雌激素受体 1	ESR1 相关的疾病包括乳腺癌
EZH2	zeste 2 多梳抑制性复合物 2 亚单位的增强子	EZH2 相关的疾病包括多种形式的癌症，包括肺癌、成淋巴细胞瘤、神经胶质瘤、肾癌、皮肤癌、卵巢癌、乳腺癌、结肠直肠癌、头颈癌、胃癌、尿路上皮癌和前列腺癌
FAP	成纤维细胞激活蛋白 α	FAP 相关的疾病包括肺癌、结肠直肠癌、胰腺癌和头颈癌
FLT1	fms 相关酪氨酸激酶 1	FLT1 相关的疾病包括肾癌
FOXM1	叉头盒 M1	FOXM1 相关的疾病包括多种类型的癌症，包括神经胶质瘤、肾癌、皮肤癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、结肠直肠癌和头颈癌
FSIP1	纤维鞘相互作用蛋白 1	FSIP1 相关的疾病包括乳腺癌
GAL3ST1	半乳糖-3-O-磺基转移酶 1	GAL3ST1 相关的疾病包括肾癌
GPR143	G 蛋白偶联受体 143	GPR143 相关的疾病包括皮肤癌
HES6	hes 家族 bHLH 转录因子 6	HES6 相关的疾病包括各种癌症，包括神经胶质瘤、肾癌、皮肤癌、肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌和胰腺癌
IL13RA2	白介素 13 受体亚单位 α2	IL13RA2 相关的疾病包括结肠直肠癌、卵巢癌、睾丸癌症、肾细胞癌、前列腺癌、神经胶质瘤、皮肤癌、头颈癌、星形细胞瘤、黑素瘤、胰腺癌和乳腺癌转移
KISS1R	KISS1 受体	KISS1R 相关的疾病包括肾癌
KLHDC8A	含 kelch 结构域蛋白 8A	KLHDC8A 相关的疾病包括神经胶质瘤
KLHL14	kelch 样家族成员 14	KLHL14 相关的疾病包括卵巢癌
KLK4	血管舒缓素相关肽酶 4	KLK4 相关的疾病包括前列腺癌
KRT81	角蛋白 81	KRT81 相关的疾病包括乳腺癌
LEMD1	含 LEM 结构域蛋白 1	LEMD1 相关的疾病包括肺癌、卵巢癌、结肠直肠癌和胰腺癌
LRRC15	含富亮氨酸重复序列蛋白 15	LRRC15 相关的疾病包括乳腺癌
MAGEA1	MAGE 家族成员 A1	MAGEA1 相关的疾病包括黑素瘤和肝血管瘤、非小细胞肺癌、胃癌、头颈癌和黑素瘤

[0511]

肿瘤抗原	全称肿瘤抗原	肿瘤抗原相关的癌症
MAGEA4	MAGE 家族成员 A4	MAGEA4 相关的疾病包括黑素瘤和睾丸白血病、甲状腺癌、乳腺癌，包括雌激素受体阴性乳腺癌和非小细胞肺癌
MAGEA10	MAGE 家族成员 A10	MAGEA10 相关的疾病包括神经胶质瘤和肺癌
MAGEA11	MAGE 家族成员 A11	MAGEA11 相关的疾病包括皮肤癌、肺癌和结肠直肠癌
MAGEA12	MAGE 家族成员 A12	MAGEA12 相关的疾病包括皮肤癌
MLANA	黑素-A	MLANA 相关的疾病包括黑素瘤
NKX2-1	NK2 同源盒（homeobox）1	NKX2-1 相关的疾病包括肺癌
NPTX2	神经元正五聚蛋白 2	NPTX2 相关的疾病包括肾癌
PAGE3	PAGE 家族成员 3	PAGE3 相关的疾病包括多种类型的癌症，包括神经胶质瘤、肾癌、皮肤癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、结肠直肠癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、尿路上皮癌、前列腺癌和头颈癌
PAX2	成对盒 2	PAX2 相关的疾病包括肾癌
PCDHB16	原钙粘蛋白 β16	PCDHB16 相关的疾病包括神经胶质瘤、肾癌和乳腺癌
PIWIL1	piwi 样 RNA 介导的基因沉默 1	PIWIL1 相关的疾病包括结肠直肠癌和胃癌
PMEL	前黑素体蛋白质	PMEL 相关的疾病包括黑素瘤
PRAME	黑素瘤中优先表达的抗原	PRAME 相关的疾病包括皮肤癌
PTHLH	甲状旁腺激素样激素	PTHLH 相关的疾病包括乳腺癌
SEMG1	精胶蛋白（semenogelin）1	SEMG1 相关的疾病包括前列腺癌
SERHL2	丝氨酸水解酶样 2	SERHL2 相关的疾病包括乳腺癌
SLC45A3	溶质运载体家族 45 成员 3	SLC45A3 相关的疾病包括前列腺癌
SLC6A3	溶质运载体家族 6 成员 3	SLC6A3 相关的疾病包括肾癌
SNX31	sorting nexin 31	SNX31 相关的疾病包括尿路上皮癌
SOX11	SRY 盒 11	SOX11 相关的疾病包括神经胶质瘤
SOX17	SRY 盒 17	SOX17 相关的疾病包括卵巢癌
SPINK1	丝氨酸肽酶抑制剂，Kazal 型 1	SPINK1 相关的疾病包括胰腺癌
STEAP1	STEAP 家族成员 1	STEAP1 相关的疾病包括前列腺癌
TBL1Y	转导蛋白 β 样 1 Y 连接蛋白	TBL1Y 相关的疾病包括前列腺癌

[0512]

肿瘤抗原	全称肿瘤抗原	肿瘤抗原相关的癌症
TDRD1	含 tudor 结构域蛋白 1	TDRD1 相关的疾病包括前列腺癌
TOP2A	DNA 拓扑异构酶 II α	TOP2A 相关的疾病包括肺癌和乳腺癌
TPTE	具有张力蛋白同源性的跨膜磷酸酶	TPTE 相关的疾病包括皮肤癌、肺癌和乳腺癌
TRPM8	瞬时受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 8	TRPM8 相关的疾病包括前列腺癌
TYMS	胸苷酸合成酶	TYMS 相关的疾病包括神经胶质瘤、肾癌和皮肤癌
TYR	酪氨酸酶	TYR 相关的疾病包括皮肤癌和黑素瘤
UPK2	尿路斑块蛋白（uroplakin）2	UPK2 相关的疾病包括肾癌
VCAM1	血管细胞粘着分子 1	VCAM1 相关的疾病包括肾癌
WFDC2	WAP 四-二硫核心结构域 2	WFDC2 相关的疾病包括卵巢癌
WT1	Wilms 肿瘤 1	WT1 相关的疾病包括神经胶质瘤、肾癌和卵巢癌
ZEB1	锌指 E 盒结合同源盒 1	ZEB1 相关的疾病包括神经胶质瘤
ZNF165	锌指蛋白 165	ZNF165 相关的疾病包括胰腺癌
ZNF280A	锌指蛋白 280A	ZNF280A 相关的疾病包括包括神经胶质瘤、皮肤癌、肺癌和卵巢癌

[0513] 总体上，本发明的抗原肽可被“裸露”给予或以根据本发明的免疫原性化合物、根据本发明的其负载细胞、根据本发明的纳米颗粒、根据本发明的核酸、根据本发明的宿主细胞和/或根据本发明的药物组合物的形式给予。

[0514] 在优选实施方式中，其可以以诸如肠道细菌物种的微生物的形式被给予。完整肠道细菌物种也可以是有利的，因为其比其所含的（多）肽或核酸具有触发更大免疫响应的潜力。可选地，根据本发明的肠道细菌可以是益生菌的形式，即活肠道细菌形式，其可因此用作食品添加剂，基于其可提供的健康益处。其可以例如被冻干成颗粒、丸剂或胶囊，或直接与乳制品混合食用。

[0515] 给予方法是本领域技术人员公知的。关于本发明的组合物，其可以被直接给予对象、患病器官（即局部给予）或全身给予性（即肠内或肠胃外给予），或甚至离体施用于源自对象或人细胞系的细胞，该细胞随后被给予对象，或甚至在体外使用以选择源自对象的免疫细胞的亚群，该亚群然后被再给予所述对象。肠内给予包括口服和直肠给予，以及通过胃饲管、十二指肠饲管或胃造口术的给予，而肠胃外给予包括皮下、静脉内、肌内、动脉内、皮内、骨内、脑内和鞘内注射等。给予方法通常取决于组合物中存在的抗原肽（一种或多种）和/或免疫原性化合物（一种或多种），以及待治疗的癌症的类型和所述组合物中可包含的其他活性剂。例如，如果免疫原性化合物是如上限定的核酸则给予优选是肌内或皮内注射，如果所述核酸被克隆到病毒载体中则口服/鼻部给予是特别优选的。可选地，如果抗原肽

和/或免疫原性化合物是如上限定的(多)肽或其如本文所述被负载在纳米颗粒中/上,则给予优选是肌内、皮内或口服给予。然而,还可选地,如果抗原肽和/或免疫原性化合物以如上所限定的肠道细菌形式递送,尤其是如果肠道细菌是益生菌形式,则给予优选是口服给予。

[0516] 本发明的抗原肽、免疫原性化合物和根据核酸可进一步被包封,从而促进其给予有此需要的对象。例如,这些可被包封到肽纳米运载体(如果免疫原性化合物是核酸或(多)肽,则是优选的),病毒体(如果免疫原性化合物是核酸或(多)肽,则是优选的)、或脂质系运载体系统如脂质体-聚阳离子-DNA复合物(如果免疫原是核酸或(多)肽,则是优选的)中(Trovato M,De Berardinis P.Novel antigen delivery systems.World J Virol.2015年8月12日;4(3):156-68;Saade F,Petrovsky N.Technologies for enhanced efficacy of DNA vaccines.Expert Rev Vaccines.2012年2月;11(2):189-209;Li et al.,Peptide Vaccine:Progress and Challenges.Vaccines(Basel).2014年7月2日;2(3):515-36)。

[0517] 组合物还可被给予多于一次,从而实现期望的效果。在优选实施方式中,所述组合物被反复给予,至少两次,和优选地多于两次。这可经长时间段完成,如在第一次给予后每周、每隔一周、每月、每年、或数年,以确保对象被适当地免疫化。

[0518] 组合疗法

[0519] 根据本发明的抗原肽、根据本发明的免疫原性化合物、根据本发明的纳米颗粒、根据本发明的细胞、根据本发明的核酸、根据本发明的宿主细胞、和根据本发明的药物组合物的给予,具体地在根据本发明的方法和用途中,可单独进行或与可用于治疗和/或预防癌症的助剂如抗癌治疗剂组合进行。

[0520] 所述治疗剂因此优选地能够预防和/或治疗与根据本发明的抗原肽所用相同类型的癌症。特别优选的根据本发明抗癌治疗剂非限制地包括抗体、肿瘤细胞溶解物、化学治疗剂、放射治疗剂、免疫检查点调节剂和其组合。

[0521] 抗体在癌症治疗中特别有利,因为其可以与癌细胞表面上的特定抗原结合,从而将治疗导向肿瘤(即,这些被称为肿瘤靶向抗体),或阻断在癌症中失调的免疫检查点(即,这些在本文中称为免疫调节抗体)。后者类型的抗体的目的是抑制癌症免疫抗性,这尤其可针对肿瘤抗原特异性T细胞被观察到。事实上,如本领域中公知,在正常生理条件下,免疫检查点对于维持自我耐受(即预防自身免疫)至关重要,并且在免疫系统对病原感染作出响应应时保护组织免受损害。但是,在癌症中,免疫检查点表达可失调,作为免疫抗性的重要机制。就PD-L1检查点而言,所述抗性已尤其在黑素瘤、卵巢癌、肺癌、胶质母细胞瘤、乳腺癌和胰腺癌中被观察到(Konishi et al.,B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1expression.Clin Cancer Res.2004年8月1日;10(15):5094-100;Ghebeh et al.,The B7-H1(PD-L1)T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma:correlation with important high-risk prognostic factors.Neoplasia.2006年3月;8(3):190-8;Hino et al.,Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1is a prognostic factor for malignant melanoma.Cancer.2010Apr 1;116(7):1757-66)。免疫检查点的其他实例非限制地包括PD-L2、PD-1、CD80、CD86,CTLA4、B7H3、B7H4、PVR、TIGIT、GAL9、LAG-3、GITR、CD137、TIM3、VISTA、VISTA-R(Pico de Coaña et al.,Checkpoint blockade for cancer

therapy:revitalizing a suppressed immune system.Trends Mol Med.2015年8月;21(8):482-91;Pardoll DM1.The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.Nat Rev Cancer.2012年3月22日;12(4):252-64)。

[0522] 抗体通常以裸单克隆抗体的形式(即非缀合)或与具有细胞毒性或放射性的其他分子缀合的形式用于上述目的。

[0523] 在癌症免疫疗法中使用的公知单克隆肿瘤靶向抗体的实例非限制地包括阿来珠单抗(慢性淋巴细胞性白血病)、贝伐单抗(结肠直肠癌、多形胶质母细胞瘤、宫颈癌、肺癌、肾癌)、本妥昔单抗/vedotin(淋巴瘤)、blinatumumab(急性成淋巴细胞性白血病)、卡妥索单抗(EPCAM+癌症中的恶性腹水)、西妥昔单抗(头颈癌、结肠直肠癌)、地诺单抗(乳腺癌、前列腺癌和骨癌)、吉妥单抗/奥唑米星(急性髓性白血病)、替伊莫单抗/tiuxetan(非霍奇金淋巴瘤)、帕尼单抗(结肠直肠癌)、帕妥珠单抗(乳腺癌)、奥比妥珠单抗(慢性淋巴细胞性白血病)、奥法木单抗(慢性淋巴细胞性白血病)、奥匹单抗(黑素瘤)、拉莫西单抗(胃癌和胃-食管癌)、利妥昔单抗(慢性淋巴细胞性白血病和非霍奇金淋巴瘤)、西妥昔单抗(多中心卡特曼病)、托西单抗(非霍奇金淋巴瘤)和曲妥珠单抗(乳腺癌、胃癌和胃-食管癌);而免疫调节抗体的实例非限制地包括伊匹单抗(黑素瘤)——其阻断CTLA4依赖性免疫检查点、纳武单抗(黑素瘤、肺癌)和派姆单抗(黑素瘤)——二者均阻断PDCD1依赖性免疫检查点、以及MPDL3280A、MEDI4736、MEDI0680和MSB0010718C——全部均阻断PD-L1依赖性免疫检查点(Sharma and Allison,The future of immune checkpoint therapy.Science.2015年4月3日;348(6230):56-61)。

[0524] 用于癌症免疫疗法的其他抗体已被描述于Buquéet al.,Trial Watch:Immunomodulatory monoclonal antibodies for oncological indications.Oncoimmunology.2015年3月2日;4(4):e1008814.eCollection 2015年4月;Redman et al.,Mechanisms of action of therapeutic antibodies for cancer.Mol Immunol.2015年10月;67(2Pt A):28-45;和Simpson and Caballero,Monoclonal antibodies for the therapy of cancer MC Proc.2014;8(Suppl 4):06以及抗体学会网站(European Union or United States批准或审查中的治疗性单克隆抗体列表,在网站链接http://www.antibodysociety.org/news/approved_mabs.php上可获得)。

[0525] 肿瘤细胞溶解物也可以与根据本发明的抗原肽(一种或多种)组合。肿瘤细胞事实上能够引发免疫响应——通过呈递内源肽-MHC复合物,以及经由可以加工并呈递所述溶解物所递送的抗原的宿主树突状细胞(DC)。可诱导免疫响应的抗原的范围因而增加。肿瘤细胞溶解物可以通过用热激和/或化学处理来处理肿瘤细胞而容易地获得,并且可以是自体的(即,从患者分离)或同种异体的(即,从另一对象分离)。

[0526] 标准化学治疗药物和放射治疗剂无需在本文被进一步描述,因为其已被广泛描述于文献中,尤其Baskar等(Baskar et al.,Cancer and radiation therapy:current advances and future directions.Int J Med Sci.2012;9(3):193-9)、Paci等(Paci et al.,Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1--cytotoxics.Eur J Cancer.2014Aug;50(12):2010-9)和Widmer等(Widmer et al.,Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two--targeted therapies.Eur J Cancer.2014Aug;50(12):2020-36)。这种药物和试剂的列表也在

cancer.gov网站(http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs)上可得。

[0527] 优选地,用于与本文限定的抗原肽组合的免疫检查点调节剂是一种或多种免疫检查点分子的活化剂或抑制剂,该免疫检查点分子选自CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CD40、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM-3、VISTA、CEACAM1、GARP、PS、CSF1R、CD94/NKG2A、TDO、GITR、TNFR和/或FasR/DcR3;或其一种或多种配体的活化剂或抑制剂。

[0528] 更优选地,免疫检查点调节剂是(共)刺激性检查点分子的活化剂或抑制性检查点分子的抑制剂或其组合。因此,免疫检查点调节剂更优选地是(i)CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR和/或ICOS的活化剂或(ii)A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CD40、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、PDL-1、PD-L2、TIM-3、VISTA、CEACAM1、GARP、PS、CSF1R、CD94/NKG2A、TDO、TNFR和/或FasR/DcR3的抑制剂。

[0529] 还更优选地,免疫检查点调节剂是抑制性检查点分子的抑制剂(但优选不是刺激性检查点分子的抑制剂)。因此,免疫检查点调节剂还更优选地是A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、PDL-1、PD-L2、TIM-3、VISTA、CEACAM1、GARP、PS、CSF1R、CD94/NKG2A、TDO、TNFR和/或DcR3或其配体的抑制剂。

[0530] 还优选的是,免疫检查点调节剂是刺激性或共刺激性检查点分子的活化剂(但优选地不是抑制性检查点分子的活化剂)。因此,免疫检查点调节剂更优选地是CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITR和/或ICOS或其配体的活化剂。

[0531] 还更优选的是,免疫检查点调节剂是CD40通路、IDO通路、LAG3通路、CTLA-4通路和/或PD-1通路的调节剂。具体地,免疫检查点调节剂优选地是CD40、LAG3、CTLA-4、PD-L1、PD-L2、PD-1和/或IDO的调节剂,更优选地免疫检查点调节剂是CTLA-4、PD-L1、PD-L2、PD-1、LAG3、和/或IDO的抑制剂或CD40的活化剂,还更优选地免疫检查点调节剂是CTLA-4、PD-L1、PD-1、LAG3和/或IDO的抑制剂,还更优选地免疫检查点调节剂是LAG3、CTLA-4和/或PD-1的抑制剂,和最优选地免疫检查点调节剂是CTLA-4和/或PD-1的抑制剂。

[0532] 因此,用于与抗原肽组合的检查点调节剂可选自CTLA-4通路或PD-1通路的已知调节剂。优选地,用于与本文限定的抗原肽组合的检查点调节剂可选自CTLA-4通路或PD-1通路的已知调节剂。特别优选地,免疫检查点调节剂是PD-1抑制剂。CTLA-4通路和PD-1通路的优选抑制剂包括单克隆抗体Yervoy® (伊匹单抗;Bristol Myers Squibb)和替西木单抗(Pfizer/Medlmmune)以及Opdivo® (纳武单抗;Bristol Myers Squibb)、Keytruda® (派姆单抗;也称帕博利珠单抗或MK-3475;Merck)、Imfinzi® (德瓦鲁单抗,也称MEDI4736;Medlmmune/AstraZeneca)、Tecentriq® (阿特朱单抗,也称MPDL3280A;Roche/Genentech)、Pidilizumab(CT-011;CureTech)、MEDI0680(AMP-514;AstraZeneca)、Bavencio® (阿维鲁单抗;Merck KGaA/Pfizer,也称MSB-0010718C)、MIH1(Affymetrix)、LY3300054(Eli Lilly)和Spartalizumab(也称PDR001;Novartis)。更优选的检查点抑制剂包括CTLA-4抑制剂Yervoy® (伊匹单抗;Bristol Myers Squibb)和替西木单抗(Pfizer/Medlmmune)以及PD-1抑制剂Opdivo® (纳武单抗;Bristol Myers Squibb)、Keytruda® (派姆单抗;Merck)、

Pidilizumab(CT-011;CureTech)、MEDI0680(AMP-514;AstraZeneca)、AMP-224(PD-L2Fc融合蛋白;Medlmmune)。

[0533] 还优选的是,用于与本文限定的抗原肽组合的免疫检查点调节剂选自派姆单抗、伊匹单抗、纳武单抗、阿特朱单抗、MEDI4736、替西木单抗、阿维鲁单抗、Spartalizumab、LAG525(抗LAG3单克隆抗体)、Epacadostat(原INCB24360;IDO抑制剂)、Varlilumab(抗CD27单克隆抗体)、Urelumab(抗CD137单克隆抗体)、AMP-224和CM-24(抗CEACAM1单克隆抗体)。

[0534] 选择适于本发明的目的的免疫抗癌治疗剂在本领域普通技术人员的能力范围内。例如,如果希望预防或治疗黑素瘤,则可优选使用黑素瘤细胞的溶解物和/或抗体伊匹单抗,连同对应的本文限定的根据本发明的抗原肽。

[0535] 抗癌治疗剂还可与根据本发明的抗原肽、根据本发明的免疫原性化合物、根据本发明的纳米颗粒、根据本发明的细胞、根据本发明的核酸、根据本发明的宿主细胞、或根据本发明的药物组合物结合给予,如本文所述大约同时或顺序,以及以相同或不同药物形式。因此,本发明提出了本发明的组合物和上述至少一种抗癌治疗剂的组合应用,用于本文所述的同时的、分开的或顺序的给予。

[0536] 此外,本发明还涉及至少两种不同的根据本发明的抗原肽的组合,例如用于预防和/或治疗癌症。此外,本发明还涉及至少两种不同的根据本发明的免疫原性化合物的组合,例如用于预防和/或治疗癌症。此外,本发明还涉及至少两种不同的根据本发明的纳米颗粒的组合,例如用于预防和/或治疗癌症。此外,本发明还涉及至少两种不同的根据本发明的核酸的组合,例如用于预防和/或治疗癌症。

[0537] 因此,根据优选的实施方式,至少两种根据本发明的抗原肽可被组合给予,例如在相同药物组合物中。例如,至少3种抗原肽、至少4种抗原肽、至少5种抗原肽、至少6种抗原肽、至少7种抗原肽、至少8种抗原肽、至少9种抗原肽、至少10种抗原肽、至少11种抗原肽、至少12种抗原肽、至少13种抗原肽、至少14种抗原肽、至少15种抗原肽、至少20种抗原肽、至少25种抗原肽、至少50种抗原肽、至少100种抗原肽、至少500种抗原肽、至少1000种抗原肽、或至少1500种抗原肽被组合给予,例如在相同药物组合物中。选择适于预期目的的抗原肽和/或免疫原性化合物的组合在本领域技术人员的能力范围内。例如,如果希望预防或治疗涉及根据表1B的基因所编码的肿瘤抗原的黑素瘤,可选择表1A所述的对应抗原肽的任何组合。

[0538] 在特别优选的实施方式中,两种不同的根据本发明的抗原肽(例如,涉及相同癌症类型和/或相同参考抗原)被组合。例如,

[0539] (i)至少两种不同的根据本发明的免疫原性化合物;

[0540] (ii)至少两种不同的根据本发明的抗原肽;

[0541] (iii)至少两种不同的根据本发明的纳米颗粒;或

[0542] (iv)至少两种不同的根据本发明的核酸

[0543] 可被组合。

[0544] 例如,本发明提供下列的组合:

[0545] (i)根据本发明的第一抗原肽,和

[0546] (ii)根据本发明的第二抗原肽(不同与第一(抗原肽)),

[0547] 优选地用于预防和/或治疗癌症。

[0548] 例如,本发明提供下列的组合:

[0549] (i)根据本发明的免疫原性化合物,其包括据本发明的第一抗原肽,和

[0550] (ii)根据本发明的免疫原性化合物,其包括根据本发明的第二抗原肽(不同于第一(抗原肽)),

[0551] 优选地用于预防和/或治疗癌症。

[0552] 例如,本发明提供下列的组合

[0553] (i)根据本发明的纳米颗粒,其包括根据本发明的第一抗原肽,和

[0554] (ii)根据本发明的纳米颗粒,其包括根据本发明的第二抗原肽(不同于第一(抗原肽))

[0555] 优选地用于预防和/或治疗癌症。

[0556] 例如,本发明提供下列的组合

[0557] (i)根据本发明的核酸,其包括编码根据本发明的第一抗原肽的多核苷酸,和

[0558] (ii)根据本发明的核酸,其包括编码根据本发明的第二抗原肽(不同于第一(抗原肽))的多核苷酸

[0559] 优选地用于预防和/或治疗癌症。

[0560] 另外,根据本发明的抗原肽还可与对应的(人)肿瘤抗原表位(如上文关于肽"家族"所述)组合。因此,非常有效抵抗肿瘤的T细胞克隆的选择被获得/支持。具体地,根据本发明的抗原肽和对应的(人)肿瘤抗原表位可被共同给予。这种共同给予可以是大约同时的(同时)或顺序的,其中在顺序给予时优选的是,根据本发明的抗原肽先被给予并且对应的(人)肿瘤抗原表位然后被给予。具体地,根据本发明的抗原肽可先被给予,并且对应的(人)肿瘤抗原表位可用作(再)加强((re)boost)。例如,根据SEQ ID NO:30、31或32的抗原肽可与根据SEQ ID NO:593的参考肽组合。在另一实例中,根据SEQ ID NO:87或97的抗原肽可与根据SEQ ID NO:617的参考肽组合。在另一实例中,根据SEQ ID NO:145的抗原肽可与根据SEQ ID NO:637的参考肽组合。在另一实例中,根据SEQ ID NO:193的抗原肽可与根据SEQ ID NO:659的参考肽组合。在另一实例中,根据SEQ ID NO:194的抗原肽可与根据SEQ ID NO:660的参考肽组合。在另一实例中,根据SEQ ID NO:221的抗原肽可与根据SEQ ID NO:675的参考肽组合。在另一实例中,的抗原肽根据SEQ ID NO:220可与根据SEQ ID NO:674的参考肽组合。在另一实例中,根据SEQ ID NO:255的抗原肽可与根据SEQ ID NO:691的参考肽组合。在另一实例中,根据SEQ ID NO:524的抗原肽可与根据SEQ ID NO:826的参考肽组合。在另一实例中,根据SEQ ID NO:521的抗原肽可与根据SEQ ID NO:824的参考肽组合。

[0561] 将被组合的肽,如(a)根据本发明的抗原肽和对应的(人)肿瘤抗原表位或(b)两种不同的根据本发明的抗原肽,可被如下给予:

[0562] -在相同的根据本发明的免疫原性化合物中或不同的根据本发明的免疫原性化合物中,

[0563] -(被负载)在相同的根据本发明的纳米颗粒中或不同的根据本发明的纳米颗粒中,

[0564] -(被负载)在相同的根据本发明的细胞中或不同的根据本发明的细胞中,

[0565] -被相同的根据本发明的核酸或被不同的根据本发明的核酸(编码),

[0566] -被相同的根据本发明的宿主细胞或被不同的根据本发明的宿主细胞(表达),或

[0567] -(被包括在)在相同的根据本发明的药物组合物中或不同的根据本发明的药物组合物中。

[0568] 在下文中,其可被称为(用于根据本发明的用途的组合的)“两种不同的组分”。总体上,在组合的语境下的表述“两种不同的组分”——例如用于根据本发明的用途(组合疗法)——指代

[0569] (1)第一组分,如本文所述的根据本发明的抗原肽、本文所述的根据本发明的免疫原性化合物、本文所述的根据本发明的纳米颗粒、本文所述的根据本发明的细胞、本文所述的根据本发明的核酸、本文所述的根据本发明的宿主细胞、或本文所述的根据本发明的药物组合物;和

[0570] (2)第二组分(其不同于第一组分),如上述抗癌治疗剂、不同的本文所述的根据本发明的抗原肽、不同的本文所述的根据本发明的免疫原性化合物、不同的本文所述的根据本发明的纳米颗粒、不同的本文所述的根据本发明的细胞、不同的本文所述的根据本发明的核酸、不同的本文所述的根据本发明的宿主细胞、不同的本文所述的根据本发明的药物组合物、或任何形式(“裸露型”、作为本文所述的免疫原性化合物、作为本文所述的纳米颗粒、作为本文所述的(宿主)细胞、作为本文所述的核酸或作为本文所述的药物组合物)的一种或多种人肿瘤抗原(的片段)。

[0571] 因此,所述“两种不同的组分”,在本文在用于根据本发明的用途的组合(组合疗法)的语境中被提到时,优选地是在待预防和/或治疗疾病(癌症)语境中的活性组分。换句话说,至少两种不同的组分中的每一种,如果被分开给予(不如本文所述组合),也可有效用于预防和/或治疗所述癌症——虽然组合(即组合给予)一般增强其预防和/或治疗效果(如免疫响应),具体地以协同方式。

[0572] 因此,本发明还提供了(至少)两种不同的本文所述的根据本发明的抗原肽的组合。在此语境下,所述(至少)两种不同抗原肽可以是任何形式,例如,“裸露型”,被包括在免疫原性化合物、纳米颗粒、(药物)组合物或其负载细胞中,或被核酸(例如,载体)编码。因此,所述(至少)两种不同抗原肽可被包括在(至少)两种不同的组分(待组合)中。在优选实施方式中,根据本发明的组合的所述至少两种不同的组分是至少不同的根据本发明的抗原肽(以任何形式,例如被包括在免疫原性化合物、纳米颗粒、细胞、药物组合物中、被核酸编码等)。

[0573] 优选地,用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分涉及相同类型的癌症,例如此癌症相关的相同或不同抗原和/或此癌症相关抗原内的相同或不同(参考)表位。更优选地,所述至少两种不同的组分涉及相同的肿瘤抗原。

[0574] 在某些实施方式中,用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分被包括在相同或不同组合物中。在某些实施方式中,用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分通过相同或不同给予途径被给予。在某些实施方式中,用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分被大约同时(同时)或顺序给予。

[0575] 优选地,用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分被大约同时给予。较总体而言,优选的是,第一组分与第二组分大约同时被给予,其中用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分优选地以相同形式(即,在相同类型的制剂中,例如,作为纳米颗粒、作为药物组合物等)被给予。

[0576] “大约同时”,如本文所用,具体地意为同时给予或在紧接第一组分的给予后第二组分被给予或在紧接第二组分的给予后第一组分被给予。技术人员理解,“紧接……后”包括准备第二给予所需的时间——具体地暴露和消毒第二给予位置以及适当准备“给予装置”(例如,注射器、泵等)所需的时间。同时给予还包括第一组分和第二组分的给予时段重叠的情况或例如一个组分经较长时段如30min、1h、2h或更长被给予(例如输液),而另一组分在这种长时间段期间的一定时间时被给予的情况。如果采用不同的给予途径和/或不同的给予位点,则第一组分和第二组分的大约同时给予是特别优选的。

[0577] 还优选的是,用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分被顺序给予。较总体而言,优选的是,第一组分和第二组分被顺序给予,其中用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分优选地以相同形式(即,在相同类型的制剂中,例如,作为纳米颗粒、作为药物组合物等)被给予。

[0578] 这意味着第一组分在第二组分之前或之后被给予。在顺序给予时,第一组分的给予和第二组分的给予之间的时间优选地不超过一周,更优选地不超过3天,还更优选地不超过2天,和最优选地不超过24h。特别优选的是,第一组分和第二组分在同一天被给予,其中第一组分的给予和第二组分的给予之间的时间优选地不超过6小时,更优选地不超过3小时,还更优选地不超过2小时,和最优选地不超过1h。

[0579] 优选地,第一组分和第二组分被通过相同的给予途径给予。较总体而言,优选的是,第一组分和第二组分被通过相同的给予途径给予,其中用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分优选地以相同形式(即,在相同类型的制剂中,例如,作为纳米颗粒、作为药物组合物等)被给予。

[0580] 还优选的是,用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分被通过不同的给予途径给予。较总体而言,优选的是,第一组分和第二组分被通过不同的给予途径给予,其中用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分优选地以相同形式(即,在相同类型的制剂中,例如,作为纳米颗粒、作为药物组合物等)被给予。

[0581] 优选地,用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分被包括在相同的组合物中。较总体而言,优选的是,第一组分和第二组分被包括在相同的组合物中,其中用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分优选地以相同形式(即,在相同类型的制剂中,例如,作为纳米颗粒等)被给予。

[0582] 还优选的是,用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分被包括在不同的组合物中。较总体而言,优选的是,第一组分和第二组分被包括在不同的组合物中,其中用于根据本发明的用途的组合的所述至少两种不同的组分优选地以相同形式(即,在相同类型的制剂中,例如,作为纳米颗粒等)被给予。

[0583] 具体地,本发明提供了组合,例如用于预防和/或治疗癌症,该组合包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原BIRC5的片段的微生物从序列变体;和根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原FOXM1的片段的微生物从序列变体。优选地,第一抗原肽包括下列或由下列组成:BIRC5片段(人参考肽)“LTLGEFLKL”(SEQ ID NO:593)的微生物从序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:30、31或32所示氨基酸序列,并且第二抗原肽包括下列或由下列组成:FOXM1片段(人参考肽)“LMDLSTTPL”(SEQ ID NO:674)的微生物从序列变体,如包括下列或由下列组

成的抗原肽:SEQ ID NO:220或868所示氨基酸序列。还更优选地,该组合,例如用于预防和/或治疗癌症,包括:包括SEQ ID NO:32或由其组成的抗原肽和包括SEQ ID NO:220或由其组成的抗原肽。

[0584] 具体地,本发明还提供了组合,例如用于预防和/或治疗癌症,该组合包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原BIRC5的片段的微生物丛序列变体;和根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:肿瘤抗原IL13RA2的片段的微生物丛序列变体。优选地,第一抗原肽包括下列或由下列组成:BIRC5片段(人参考肽)"LTLGEFLKL"(SEQ ID NO:593)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:30、31或32所示氨基酸序列,并且第二抗原肽包括下列或由下列组成:IL13RA2片段(人参考肽)"WLPFGFILI"(SEQ ID NO:691)或"WLPFGFILIL"(SEQ ID NO:692)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:254、255、878或879所示氨基酸序列。还更优选地,该组合,例如用于预防和/或治疗癌症,包括:包括SEQ ID NO:32或由其组成的抗原肽和包括SEQ ID NO:255或由其组成的抗原肽。

[0585] 具体地,本发明还提供了组合,例如用于预防和/或治疗癌症,该组合包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原FOXM1的片段的微生物丛序列变体;和根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原IL13RA2的片段的微生物丛序列变体。优选地,第一抗原肽包括下列或由下列组成:FOXM1片段(人参考肽)"LMDLSTTPL"(SEQ ID NO:674)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:220或868所示氨基酸序列,并且第二抗原肽包括下列或由下列组成:IL13RA2片段(人参考肽)"WLPFGFILI"(SEQ ID NO:691)或"WLPFGFILIL"(SEQ ID NO:692)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:254、255、878或879所示氨基酸序列。还更优选地,该组合,例如用于预防和/或治疗癌症,包括:包括SEQ ID NO:220或由其组成的抗原肽和包括SEQ ID NO:255或由其组成的抗原肽。

[0586] 更优选地,根据本发明的组合(例如用于预防和/或治疗癌症)包括至少三种不同的上述组分,具体地至少三种不同的根据本发明的抗原肽。上文关于两种不同组分的组合的描述因此适用于三种不同组分。

[0587] 因此,本发明还提供了组合,例如用于预防和/或治疗癌症,该组合包括根据本发明的第一抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原BIRC5的片段的微生物丛序列变体;根据本发明的第二抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原FOXM1的片段的微生物丛序列变体;和根据本发明的第三抗原肽,其包括下列或由下列组成:人肿瘤抗原IL13RA2的片段的微生物丛序列变体。优选地,第一抗原肽包括下列或由下列组成:BIRC5片段(人参考肽)"LTLGEFLKL"(SEQ ID NO:593)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:30、31或32所示氨基酸序列;第二抗原肽包括下列或由下列组成:FOXM1片段(人参考肽)"LMDLSTTPL"(SEQ ID NO:674)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:220或868所示氨基酸序列;并且第三抗原肽包括下列或由下列组成:IL13RA2片段(人参考肽)"WLPFGFILI"(SEQ ID NO:691)或"WLPFGFILIL"(SEQ ID NO:692)的微生物丛序列变体,如包括下列或由下列组成的抗原肽:SEQ ID NO:254、255、878或879所示氨基酸序列。还更优选地,该组合,例如用于预防和/或治疗癌症,包括:包括SEQ ID NO:30所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽、包括SEQ ID NO:220所示氨基酸

序列或由其组成的抗原肽、和包括SEQ ID NO:255所示氨基酸序列或由其组成的抗原肽。

[0588] 要理解,该组合,例如用于预防和/或治疗癌症,还可包含————代替上述抗原肽优选组合——本发明的免疫原性化合物的相应组合、本发明的纳米颗粒的相应组合、或本发明的核酸的相应组合。

附图说明

[0589] 在下文中,将给出附图的简要描述。附图意在更详细地示例本发明。然而,其无意以任何方式限制本发明的主题。

[0590] 图1:显示实施例2的抗原肽IL13RA2-B和IL13RA2-L的体外亲和力,与对应的人IL13RA2表位IL13RA2-H相比。

[0591] 图2:显示实施例2的抗原肽BIRC5-B1、BIRC5-B2和BIRC5-B3的体外亲和力。

[0592] 图3:显示实施例2的体外亲和力,(A)抗原肽EZH2-B,与对应的人EZH2表位EZH2-H相比;和(B)抗原肽EZH2-B2,与对应的人EZH2表位EZH2-H2相比。

[0593] 图4:显示实施例2的体外亲和力,(A)抗原肽TYMS-B,与对应的人TYMS表位TYMS-H相比;和(B)抗原肽TYMS-B2,与对应的人TYMS表位TYMS-H2相比。

[0594] 图5:显示实施例2的体外亲和力,(A)抗原肽FOXM1-B,与对应的人FOXM1表位FOXM1-H相比;和(B)抗原肽FOXM1-B2,与对应的人FOXM1表位FOXM1-H2相比。

[0595] 图6:显示实施例2的抗原肽CHI3L1-B和CHI3L1-B3的体外亲和力,与对应的人CHI3L1表位CHI3L1-H相比。

[0596] 图7:显示实施例3的免疫化方案的示意图。d:天。

[0597] 图8:显示实施例3的用如图所示的抗原肽疫苗接种的小鼠的ELISPOT结果(BIRC5-H、BIRC5-B1、BIRC5-B2、BIRC5-B3、FOXM1-H2、FOXM1-B2、EZH2-H2、EZH2-B2、IL13RA2-H、IL13RA2-B。显示了各组的斑点形成细胞(SFC)的标准化数量。各点表示一个个体/小数的平均值。

[0598] 图9:显示实施例4的用如图所示的抗原肽IL13R2A-Las疫苗接种的HLA-A2转基因小鼠的ELISPOT结果和与人对应肽IL13RA2-H的交叉反应性。显示了各组的斑点形成细胞(SFC)的标准化数量。

[0599] 图10:显示实施例5的用如图所示的抗原肽BIRC5-B1疫苗接种的HLA-A2转基因小鼠的ELISPOT结果和与人对应肽BIRC5-H的交叉反应性。显示了各组的斑点形成细胞(SFC)的标准化数量。

[0600] 图11:显示实施例6的用如图所示的抗原肽FOXM1-B2疫苗接种的HLA-A2转基因小鼠的ELISPOT结果和与人对应肽FOXM1-H2的交叉反应性。显示了各组的斑点形成细胞(SFC)的标准化数量。

[0601] 图12:显示实施例8的抗原肽IL13RA2-B和IL13RA2-L的体外亲和力,与对应人IL13RA2表位IL13RA2-H,与对比肽1A9V,和与阳性对照HIV相比。

[0602] 图13:显示实施例9的抗原肽BIRC5-B1的体外亲和力,与对应人BIRC5表位BIRC5-H,与对比肽2M,和与阳性对照HIV相比。

具体实施方式

[0603] 实施例

[0604] 在下文中,展示示例本发明各种实施方式和方面的具体实施例。然而,本发明的范围不受限于本文所述的具体实施方式。以下制剂和实例被给出以使本领域技术人员能够更清楚地理解和实践本发明。但是,本发明的范围不受示例性实施方式的限制,其仅意图作为本发明的单个方面的示例,并且功能等同的方法在本发明的范围之内。事实上,除本文所述的那些外,基于本文的前文描述、附图和以下实施例,本发明的各种变型对于本领域技术人员而言也将显而易见。所有这种变型都落入所附权利要求的范围内。

[0605] 实施例1:抗原肽与人肽相比具有优越的结合亲和力。

[0606] 计算机模拟(在硅片上,in silico)预测本发明的示例抗原肽和对应的人肿瘤抗原(人参考肽)片段与MHC I类的结合亲和力。

[0607] 这种预测已通过利用NetMHC 4.0服务器(http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC/)并且如Andreatta M,Nielsen MGapped sequence alignment using artificial neural networks:application to the MHC class I system.Bioinformatics(2016)2月15日;32(4):511-7所述获得。这种方法生成主要组织相容性复合物(MHC)的高准确度预测:肽结合,具体地长度为8-11个氨基酸的肽。

[0608] 下表2显示了结果,即关于肽-MHC I类结合的预测的信息。

[0609]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
ACPP	581	7.84	1	6.81
ACPP	582	70.75	2	19.02
ACPP	582	70.75	3	8.76
ACPP	583	186.03	4	5.16
ANKRD30A	584	94.32	5	6.03
ANKRD30A	585	210.49	6	17.64
ANKRD30A	585	210.49	7	11.20
ANKRD30A	585	210.49	8	22.76
ANKRD30A	586	19.65	9	7.27
ANKRD30A	586	19.65	10	12.28
ANKRD30A	587	27.61	11	13.89
ANKRD30A	587	27.61	12	17.81
ANKRD30A	587	27.61	13	4.93
ANKRD30A	587	27.61	14	7.60
ANKRD30A	587	27.61	15	6.72
AREG	588	638.46	16	34.31
AREG	588	638.46	17	19.29
AREG	589	55.99	18	12.69
AREG	589	55.99	19	16.12
AREG	589	55.99	20	8.29
AREG	589	55.99	21	11.08
AREG	589	55.99	22	15.31
AREG	589	55.99	23	12.64
AREG	589	55.99	24	12.77
ASCL1	590	1467.39	25	18.36
ASCL2	591	102.76	26	29.90
ASCL2	591	102.76	27	51.07
ASCL2	592	80.88	28	11.95

[0610]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
ASCL2	592	80.88	29	5.31
BIRC5	593	1413.34	30	17.18
BIRC5	593	1413.34	31	48.50
BIRC5	593	1413.34	32	5.40
CA9	594	261.09	33	17.82
CA9	594	261.09	34	28.33
CA9	595	105.51	35	22.38
CA9	595	105.51	36	9.88
CA9	595	105.51	37	40.34
CA9	596	44.01	38	21.18
CA9	597	83.40	39	20.04
CA9	597	83.40	40	22.39
CA9	597	83.40	41	37.70
CA9	598	639.25	42	6.03
CA9	598	639.25	43	11.77
CA9	598	639.25	44	44.14
CA9	599	250.07	45	17.99
CA9	599	250.07	46	13.94
CA9	599	250.07	47	28.39
CA9	600	926.80	48	38.72
CA9	600	926.80	49	50.95
CA9	600	926.80	50	19.91
CCNA1	601	23.44	51	7.14
CCNA1	602	125.47	52	19.85
CCNA1	602	125.47	53	19.59
CCNA1	602	125.47	54	29.54
CCNA1	602	125.47	55	4.69
CCND1	603	146.91	56	39.32
CDH17	604	256.56	57	19.45
CDH17	605	176.80	58	25.52
CDH17	605	176.80	59	13.81
CDH17	606	55.58	60	8.96
CDH17	606	55.58	61	10.34
CDH17	606	55.58	62	18.19
CDH17	607	31.40	63	10.43
CDH6	608	70.52	64	5.24
CDH6	608	70.52	65	18.50
CDH6	608	70.52	66	7.58
CDH6	608	70.52	67	10.94
CDH6	608	70.52	68	8.93

[0611]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
CDH6	608	70.52	69	27.51
CDH6	608	70.52	70	45.84
CDH6	609	149.17	71	31.98
CDH6	610	20.01	72	4.27
CDH6	611	106.71	73	16.73
CDH6	612	19.90	74	11.85
CDH6	612	19.90	75	12.92
CDH6	613	85.54	76	12.49
CDH6	613	85.54	77	14.18
CDH6	613	85.54	78	11.69
CDH6	613	85.54	79	26.76
CDH6	613	85.54	80	13.91
CDH6	613	85.54	81	64.63
CDKN2A	614	609.17	82	13.54
CEACAM5	615	126.68	83	17.05
CHI3L1	616	374.26	84	14.77
CHI3L1	616	374.26	85	13.27
CHI3L1	617	49.46	86	6.69
CHI3L1	617	49.46	87	7.55
CHI3L1	617	49.46	88	43.85
CHI3L1	617	49.46	89	20.12
CHI3L1	617	49.46	90	11.41
CHI3L1	617	49.46	91	38.08
CHI3L1	617	49.46	92	21.15
CHI3L1	617	49.46	93	12.59
CHI3L1	617	49.46	94	8.44
CHI3L1	617	49.46	95	10.00
CHI3L1	617	49.46	96	11.72
CHI3L1	617	49.46	97	8.56
CHI3L1	617	49.46	98	53.90
CHI3L1	617	49.46	99	33.87
CHI3L1	617	49.46	100	17.70
CHI3L1	617	49.46	101	29.51
CHI3L1	617	49.46	102	6.12
CHI3L1	617	49.46	103	31.73
CHI3L1	617	49.46	104	27.90
CHI3L1	617	49.46	105	6.00
CHI3L1	617	49.46	106	15.57
CHI3L1	617	49.46	107	47.62
CHI3L1	617	49.46	108	13.60

[0612]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
CHI3L1	617	49.46	109	35.37
CHI3L1	618	184.90	110	5.98
CHI3L1	618	184.90	111	5.46
CHI3L1	618	184.90	112	46.78
CHI3L1	619	89.58	113	30.62
CHI3L1	620	116.85	114	11.40
CHI3L2	621	71.53	115	18.40
CHI3L2	622	62.20	116	16.60
CHI3L2	623	33.99	117	5.25
CHI3L2	623	33.99	118	24.67
CHI3L2	624	14.03	119	7.34
COL11A1	625	8.14	120	2.73
CT83	626	39.72	121	6.47
CT83	626	39.72	122	18.16
CT83	626	39.72	123	19.51
CTCFL	627	202.12	124	5.50
DCT	628	67.88	125	9.23
DCT	628	67.88	126	19.60
DCT	629	33.01	127	8.70
DCT	629	33.01	128	14.83
DCT	629	33.01	129	11.42
DCT	630	24.75	130	10.84
DCT	631	53.11	131	10.04
DCT	631	53.11	132	75.39
DMRTA2	632	560.82	133	15.32
DMRTA2	633	121.55	134	6.77
EGFR	634	262.29	135	12.94
EGFR	634	262.29	136	18.28
EGFR	635	13.68	137	4.03
EGFR	636	12.26	138	3.81
EGFR	636	12.26	139	4.70
EGFR	636	12.26	140	4.18
EGFR	636	12.26	141	5.65
EGFR	636	12.26	142	6.77
EGFR	636	12.26	143	3.75
EGFR	636	12.26	144	4.99
EGFR	637	61.00	145	11.98
EGFR	638	93.43	146	23.35
EGFR	639	226.82	147	25.04
EGFR	640	78.07	148	4.72

[0613]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
EGFR	641	116.72	149	45.62
EGFR	641	116.72	150	20.54
ERBB2	642	271.92	151	17.06
ERBB2	642	271.92	152	73.58
ERBB2	642	271.92	153	31.31
ERBB2	642	271.92	154	23.78
ERBB2	643	61.00	155	11.98
ERBB2	644	78.48	156	7.26
ERBB2	644	78.48	157	17.51
ERBB2	644	78.48	158	8.66
ERBB2	644	78.48	159	5.60
ERBB2	645	112.27	160	14.20
ERBB2	646	43.79	161	10.47
ERBB2	646	43.79	162	17.29
ERG	647	131.75	163	3.21
ERG	857	19.28	164	6.61
ESR1	648	8.71	165	5.96
ESR1	649	74.42	166	4.99
ESR1	649	74.42	167	7.11
ESR1	650	44.48	168	5.98
ESR1	650	44.48	169	17.96
ESR1	651	87.59	170	5.52
ESR1	652	1197.89	171	15.76
ESR1	652	1197.89	172	16.48
ESR1	653	150.15	173	4.45
ESR1	654	353.62	174	2.20
ESR1	654	353.62	175	2.89
ESR1	654	353.62	176	5.67
ESR1	654	353.62	177	31.36
ESR1	654	353.62	178	8.16
ESR1	654	353.62	179	8.17
ESR1	654	353.62	180	7.28
ESR1	654	353.62	181	2.81
ESR1	655	255.96	182	23.09
ESR1	655	255.96	183	15.10
ESR1	655	255.96	184	13.13
ESR1	655	255.96	185	11.02
ESR1	655	255.96	186	59.71
ESR1	655	255.96	187	17.37
ESR1	655	255.96	188	9.52

[0614]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
ESR1	656	131.20	189	32.95
ESR1	656	131.20	190	6.68
ESR1	657	126.34	191	5.67
ESR1	658	159.50	192	5.57
EZH2	659	20.00	193	25.28
EZH2	660	63.82	194	22.39
FAP	661	512.58	195	10.02
FAP	661	512.58	196	42.73
FAP	661	512.58	197	47.13
FAP	662	1616.20	198	7.97
FAP	663	106.57	199	11.88
FAP	663	106.57	200	17.55
FAP	663	106.57	201	17.08
FLT1	664	63.37	202	10.87
FLT1	664	63.37	203	9.10
FLT1	664	63.37	204	5.89
FLT1	664	63.37	205	12.69
FLT1	664	63.37	206	12.60
FLT1	664	63.37	207	5.18
FLT1	664	63.37	208	15.58
FLT1	665	227.40	209	7.81
FLT1	666	112.02	210	6.16
FLT1	667	42.43	211	4.48
FLT1	667	42.43	212	13.08
FLT1	668	44.22	213	3.66
FLT1	669	24.87	214	5.44
FLT1	670	5.89	215	3.18
FLT1	671	558.96	216	20.59
FOXM1	672	36.15	217	5.22
FOXM1	672	36.15	218	2.79
FOXM1	672	36.15	861	2.42
FOXM1	672	36.15	862	4.16
FOXM1	672	36.15	863	15.79
FOXM1	672	36.15	864	2.99
FOXM1	672	36.15	865	2.98
FOXM1	672	36.15	866	2.92
FOXM1	673	46.25	219	13.40
FOXM1	673	46.25	867	34.24
FOXM1	674	26.60	220	15.68
FOXM1	674	26.60	868	29.42

[0615]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
FOXM1	675	53.72	221	7.72
FOXM1	675	53.72	222	7.03
FOXM1	675	53.72	223	11.75
FOXM1	675	53.72	869	3.16
FOXM1	675	53.72	870	4.76
FOXM1	675	53.72	871	34.60
FOXM1	676	203.88	224	43.00
FOXM1	677	31.23	225	7.56
FOXM1	677	31.23	226	6.92
FOXM1	678	144.91	227	5.90
FOXM1	888	48.87	872	48.49
FOXM1	889	35.91	873	64.21
FOXM1	889	35.91	874	25.70
FOXM1	890	2.22	875	9.69
FOXM1	890	2.22	876	15.82
FOXM1	891	3.73	877	17.91
FSIP1	679	70.88	228	21.67
FSIP1	680	602.51	229	19.24
FSIP1	680	602.51	230	51.70
FSIP1	680	602.51	231	36.16
GAL3ST1	681	71.36	232	8.07
GAL3ST1	682	133.28	233	25.02
GAL3ST1	682	133.28	234	35.65
GPR143	683	27.67	235	8.90
GPR143	683	27.67	236	9.55
GPR143	683	27.67	237	21.93
GPR143	684	345.70	238	74.50
GPR143	685	274.36	239	12.76
GPR143	686	108.41	240	21.48
GPR143	686	108.41	241	26.02
GPR143	686	108.41	242	20.01
GPR143	686	108.41	243	5.57
GPR143	686	108.41	244	15.06
GPR143	686	108.41	245	24.30
GPR143	686	108.41	246	6.35
GPR143	686	108.41	247	30.08
HES6	687	66.43	248	39.04
IL13RA2	688	132.87	249	5.99
IL13RA2	688	132.87	250	10.47

[0616]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
IL13RA2	688	132.87	251	15.64
IL13RA2	689	45.46	252	3.78
IL13RA2	690	7.76	253	5.35
IL13RA2	691	171.06	254	8.49
IL13RA2	692	78.00	255	3.77
IL13RA2	692	78.00	878	4.82
IL13RA2	692	78.00	879	3.97
IL13RA2	892	44.03	880	28.67
IL13RA2	892	44.03	881	10.01
IL13RA2	892	44.03	882	31.65
IL13RA2	893	8.37	883	17.68
IL13RA2	894	117.95	884	13.66
IL13RA2	894	117.95	885	13.66
IL13RA2	895	137.80	886	23.34
IL13RA2	895	137.80	887	31.28
KISS1R	693	143.54	256	20.53
KISS1R	693	143.54	257	28.11
KISS1R	693	143.54	258	44.06
KISS1R	694	141.98	259	12.78
KISS1R	694	141.98	260	14.02
KISS1R	694	141.98	261	21.16
KISS1R	695	237.51	262	41.96
KISS1R	696	80.71	263	12.37
KISS1R	697	148.34	264	20.84
KISS1R	698	23.99	265	14.74
KISS1R	698	23.99	266	16.42
KISS1R	698	23.99	267	4.30
KISS1R	698	23.99	268	5.23
KISS1R	698	23.99	269	14.10
KISS1R	699	76.87	270	4.08
KISS1R	699	76.87	271	4.99
KISS1R	699	76.87	272	8.08
KISS1R	699	76.87	273	13.54
KISS1R	699	76.87	274	9.53
KISS1R	699	76.87	275	5.96
KISS1R	699	76.87	276	23.28
KISS1R	699	76.87	277	4.61
KISS1R	699	76.87	278	25.31
KISS1R	699	76.87	279	13.98

[0617]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
KISS1R	699	76.87	280	4.72
KISS1R	699	76.87	281	9.40
KISS1R	699	76.87	282	32.74
KISS1R	699	76.87	283	16.73
KISS1R	699	76.87	284	72.01
KISS1R	699	76.87	285	6.18
KISS1R	699	76.87	286	20.88
KISS1R	699	76.87	287	18.73
KLHDC8A	700	35.26	288	3.46
KLHDC8A	701	172.00	289	35.47
KLHL14	702	17.84	290	7.70
KLHL14	703	34.68	291	8.63
KLHL14	704	77.24	292	16.82
KLK4	705	270.66	293	10.04
KLK4	705	270.66	294	19.56
KLK4	705	270.66	295	15.44
KLK4	705	270.66	296	38.82
KRT81	706	21.85	297	10.20
LEMD1	707	136.71	298	15.87
LEMD1	708	88.07	299	25.93
LRRC15	709	82.50	300	6.46
LRRC15	710	1001.18	301	21.72
LRRC15	711	259.30	302	9.78
LRRC15	712	258.37	303	11.59
LRRC15	712	258.37	304	7.37
LRRC15	712	258.37	305	18.92
LRRC15	713	145.27	306	22.64
LRRC15	713	145.27	307	13.47
MAGEA1	714	165.35	308	20.56
MAGEA1	858	59.75	309	17.40
MAGEA10	715	94.39	310	7.76
MAGEA10	715	94.39	311	32.14
MAGEA10	716	98.71	312	17.05
MAGEA10	716	98.71	313	15.58
MAGEA11	717	102.07	314	43.72
MAGEA11	718	455.06	315	13.01
MAGEA11	719	324.53	316	4.07
MAGEA11	719	324.53	317	7.58
MAGEA11	720	27.38	318	9.42

[0618]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
MAGEA12	721	243.84	319	9.58
MAGEA4	722	257.20	320	12.43
MAGEA4	723	60.75	321	5.71
MAGEA4	724	16.67	322	4.57
MLANA	725	114.10	323	5.47
MLANA	725	114.10	324	20.46
MLANA	725	114.10	325	9.29
MLANA	725	114.10	326	15.44
MLANA	725	114.10	327	20.04
MLANA	725	114.10	328	19.83
MLANA	725	114.10	329	5.48
MLANA	725	114.10	330	21.30
MLANA	725	114.10	331	9.05
MLANA	725	114.10	332	19.05
MLANA	725	114.10	333	32.71
MLANA	725	114.10	334	26.26
NKX2-1	726	138.71	335	5.30
NKX2-1	727	54.26	336	3.57
NKX2-1	727	54.26	337	2.92
NKX2-1	727	54.26	338	31.31
NKX2-1	727	54.26	339	16.53
NKX2-1	727	54.26	340	32.65
NPTX2	728	23.10	341	9.27
NPTX2	728	23.10	342	10.16
NPTX2	728	23.10	343	17.81
NPTX2	728	23.10	344	11.59
NPTX2	729	39.51	345	18.64
NPTX2	729	39.51	346	8.01
NPTX2	729	39.51	347	7.87
NPTX2	729	39.51	348	5.76
NPTX2	730	106.32	349	12.85
NPTX2	731	268.65	350	34.09
NPTX2	732	408.67	351	25.81
PAGE3	733	379.62	352	8.32
PAGE3	733	379.62	353	19.22
PAGE3	733	379.62	354	16.27
PAX2	734	99.81	355	5.65
PAX2	734	99.81	356	11.74
PAX2	734	99.81	357	26.27
PAX2	734	99.81	358	19.79

[0619]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
PCDHB16	735	205.70	359	7.64
PCDHB16	736	53.23	360	23.60
PCDHB16	737	413.71	361	25.77
PCDHB16	738	234.89	362	50.41
PCDHB16	738	234.89	363	97.85
PCDHB16	738	234.89	364	6.18
PCDHB16	739	452.03	365	5.49
PIWIL1	740	51.24	366	16.50
PMEL	741	40.34	367	9.19
PMEL	742	483.91	368	17.06
PMEL	742	483.91	369	101.71
PMEL	742	483.91	370	29.33
PMEL	742	483.91	371	31.31
PMEL	742	483.91	372	79.31
PMEL	742	483.91	373	73.91
PMEL	743	27.82	374	13.22
PMEL	743	27.82	375	20.06
PMEL	744	322.67	376	35.49
PMEL	745	146.77	377	10.60
PMEL	745	146.77	378	17.17
PMEL	746	226.06	379	21.42
PRAME	747	282.46	380	14.96
PRAME	747	282.46	381	11.11
PRAME	748	8.33	382	2.65
PRAME	748	8.33	383	3.77
PRAME	748	8.33	384	4.71
PRAME	748	8.33	385	3.34
PRAME	749	175.38	386	46.71
PRAME	750	626.66	387	7.06
PTHLH	751	47.35	388	9.23
SEMG1	752	43.54	389	15.12
SEMG1	752	43.54	390	15.08
SEMG1	752	43.54	391	30.58
SEMG1	752	43.54	392	28.77
SEMG1	752	43.54	393	29.87
SEMG1	752	43.54	394	13.74
SEMG1	752	43.54	395	24.69
SEMG1	752	43.54	396	23.53
SEMG1	752	43.54	397	34.57
SEMG1	753	306.98	398	44.52

[0620]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
SEMG1	753	306.98	399	83.94
SEMG1	754	58.73	400	9.85
SERHL2	755	125.11	401	21.05
SERHL2	756	238.87	402	3.98
SERHL2	757	133.08	403	20.14
SERHL2	757	133.08	404	17.25
SERHL2	758	125.30	405	69.45
SLC45A3	759	13.80	406	4.22
SLC45A3	760	528.37	407	111.79
SLC45A3	760	528.37	408	51.45
SLC45A3	761	119.20	409	38.29
SLC45A3	762	11.94	410	2.83
SLC45A3	763	963.46	411	17.62
SLC45A3	764	37.99	412	7.52
SLC45A3	764	37.99	413	26.14
SLC45A3	764	37.99	414	4.86
SLC45A3	764	37.99	415	10.47
SLC45A3	765	147.42	416	29.12
SLC45A3	765	147.42	417	21.68
SLC45A3	766	53.08	418	20.75
SLC45A3	767	29.75	419	7.15
SLC45A3	767	29.75	420	7.33
SLC45A3	767	29.75	421	5.53
SLC45A3	767	29.75	422	3.97
SLC45A3	767	29.75	423	2.84
SLC45A3	768	166.51	424	14.86
SLC45A3	769	127.11	425	7.72
SLC45A3	769	127.11	426	15.75
SLC45A3	770	655.74	427	46.76
SLC6A3	771	38.06	428	22.35
SLC6A3	771	38.06	429	11.72
SLC6A3	771	38.06	430	17.36
SLC6A3	772	54.47	431	15.80
SLC6A3	772	54.47	432	16.20
SLC6A3	773	13.67	433	6.53
SLC6A3	774	197.36	434	8.04
SLC6A3	775	10.25	435	5.46
SLC6A3	775	10.25	436	3.85
SLC6A3	776	674.92	437	7.48
SLC6A3	777	77.72	438	11.66

[0621]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
SLC6A3	777	77.72	439	9.25
SLC6A3	778	64.33	440	39.26
SLC6A3	779	39.85	441	15.82
SNX31	780	107.98	442	11.01
SOX11	781	250.95	443	34.11
SOX11	781	250.95	444	4.54
SOX11	781	250.95	445	3.62
SOX17	782	45.00	446	13.91
SOX17	783	628.41	447	64.48
SOX17	783	628.41	448	20.94
SOX17	783	628.41	449	80.99
SPINK1	784	683.89	450	62.86
STEAP1	785	294.89	451	4.18
STEAP1	786	46.06	452	15.04
STEAP1	787	220.39	453	7.44
STEAP1	788	549.08	454	49.18
STEAP1	788	549.08	455	11.72
STEAP1	788	549.08	456	5.65
STEAP1	788	549.08	457	43.68
STEAP1	789	27.88	458	10.31
STEAP1	789	27.88	459	13.27
STEAP1	789	27.88	460	5.52
STEAP1	790	43.73	461	12.06
STEAP1	791	11.48	462	3.54
STEAP1	792	114.85	463	71.35
STEAP1	792	114.85	464	45.04
STEAP1	792	114.85	465	24.30
STEAP1	793	17.41	466	5.58
STEAP1	794	108.68	467	14.56
STEAP1	794	108.68	468	38.72
TBL1Y	795	266.17	469	47.46
TBL1Y	795	266.17	470	24.18
TDRD1	796	25.66	471	9.56
TDRD1	797	39.35	472	8.52
TDRD1	798	49.63	473	23.68
TDRD1	799	518.24	474	9.97
TOP2A	800	111.32	475	14.85
TOP2A	801	8.69	476	3.98
TOP2A	801	8.69	477	4.60
TOP2A	801	8.69	478	2.56

[0622]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
TOP2A	802	209.11	479	16.24
TOP2A	802	209.11	480	8.73
TOP2A	803	13.42	481	7.20
TOP2A	804	22.95	482	4.92
TOP2A	805	9.84	483	7.56
TPTE	806	463.88	484	4.68
TPTE	806	463.88	485	3.96
TPTE	806	463.88	486	6.26
TPTE	806	463.88	487	13.78
TPTE	806	463.88	488	11.78
TPTE	806	463.88	489	15.72
TPTE	806	463.88	490	6.82
TPTE	807	288.31	491	4.57
TPTE	807	288.31	492	5.24
TPTE	807	288.31	493	5.23
TPTE	807	288.31	494	8.96
TPTE	808	48.59	495	8.16
TPTE	808	48.59	496	14.63
TPTE	808	48.59	497	12.62
TPTE	809	51.09	498	10.30
TPTE	809	51.09	499	7.49
TPTE	810	98.14	500	13.70
TPTE	810	98.14	501	44.96
TPTE	811	26.77	502	5.21
TPTE	812	14.61	503	5.25
TPTE	813	655.75	504	29.36
TRPM8	814	22.11	505	3.85
TRPM8	815	6.88	506	2.87
TRPM8	816	17.00	507	8.54
TRPM8	817	20.72	508	3.08
TRPM8	817	20.72	509	6.82
TRPM8	818	97.59	510	16.59
TRPM8	819	27.88	511	9.89
TRPM8	820	396.02	512	8.37
TRPM8	821	64.07	513	24.24
TRPM8	821	64.07	514	27.93
TRPM8	821	64.07	515	11.79
TRPM8	821	64.07	516	18.44
TRPM8	822	13.38	517	4.54
TRPM8	823	80.70	518	19.78

[0623]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
TYMS	824	17.03	519	14.15
TYMS	824	17.03	520	11.59
TYMS	824	17.03	521	4.57
TYMS	825	104.14	522	21.32
TYMS	825	104.14	523	25.31
TYMS	826	10.01	524	3.45
TYR	827	7.58	525	3.75
TYR	827	7.58	526	3.96
TYR	828	89.30	527	57.36
TYR	828	89.30	528	20.14
TYR	828	89.30	529	19.81
TYR	828	89.30	530	23.50
TYR	829	172.53	531	3.17
TYR	830	22.89	532	6.48
TYR	831	454.20	533	20.88
TYR	832	239.36	534	18.48
TYR	833	42.36	535	11.41
TYR	833	42.36	536	14.65
TYR	833	42.36	537	16.03
TYR	833	42.36	538	7.40
TYR	833	42.36	539	4.75
UPK2	834	107.50	540	9.06
UPK2	834	107.50	541	12.77
UPK2	834	107.50	542	9.19
UPK2	835	62.49	543	12.45
UPK2	836	46.89	544	42.83
UPK2	836	46.89	545	10.01
UPK2	836	46.89	546	10.53
UPK2	836	46.89	547	7.26
UPK2	837	27.00	548	12.89
UPK2	837	27.00	549	6.74
UPK2	838	366.36	550	54.32
UPK2	839	210.79	551	22.97
UPK2	839	210.79	552	16.83
UPK2	839	210.79	553	26.98
UPK2	839	210.79	554	17.24
UPK2	840	50.83	555	16.79
UPK2	840	50.83	556	14.52
VCAM1	841	612.18	557	32.28
VCAM1	842	97.02	558	4.32

[0624]

肿瘤抗原	人参考肽 SEQ ID NO.	人参考肽结合亲和力预测（nM）	抗原肽 SEQ ID NO.	抗原肽结合亲和力预测（nM）
VCAM1	843	593.47	559	3.12
VCAM1	844	207.18	560	5.51
WFDC2	845	397.49	561	4.56
WFDC2	845	397.49	562	5.04
WFDC2	845	397.49	563	7.54
WFDC2	845	397.49	564	8.54
WFDC2	845	397.49	565	39.96
WFDC2	846	10.86	566	4.19
WFDC2	847	265.28	567	50.35
WFDC2	847	265.28	568	114.90
WT1	848	450.86	569	3.26
ZEB1	849	44.34	570	9.16
ZEB1	849	44.34	571	10.63
ZEB1	850	246.22	572	7.49
ZEB1	850	246.22	573	30.71
ZEB1	851	58.11	574	20.17
ZNF165	852	107.27	575	4.35
ZNF165	852	107.27	576	11.00
ZNF165	852	107.27	577	18.48
ZNF165	853	375.88	578	29.16
ZNF280A	854	88.70	579	7.54
ZNF280A	855	340.56	580	2.32

[0625] 表2:肽-MHC I类结合的计算机模拟预测。

[0626] 各根据本发明的抗原肽和人参考肽的预测结合亲和力之间的比较揭示了根据本发明的抗原肽的优越结合亲和力。

[0627] 实施例2:抗原肽对HLA-A*0201等位基因具有优越的亲和力。

[0628] 然后,体外确认各种所选抗原肽和对应人肿瘤抗原(人参考肽)片段对HLA-A*0201等位基因的结合亲和力。即,将序列SEQ ID NO:32(《FMLGEFLKL》,在本文中也称为BIRC5-B1);SEQ ID NO:30(《YTLGEFLYI》,在本文中也称为BIRC5-B2);和SEQ ID NO:31(《GLLGEFLQI》,在本文中也称为BIRC5-B3)的抗原肽与源自BIRC5(《LTLGEFLKL》,SEQ ID NO:593,在本文中也称为BIRC5-H)的对应参考人肽进行比较。另外,序列SEQ ID NO:97(《LLLSAALSV》,在本文中也称为CHI3L1 B);和SEQ ID NO:87(《YLLSAALTI》,在本文中也称为CHI3L1 B3)的抗原肽与源自CHI3L1(《LLLSAALSA》,SEQ ID NO:617,在本文中也称为CHI3L1 H)的对应参考人肽进行比较。另外,将序列SEQ ID NO:145(《ILDEAYVRV》,在本文中也称为EGFR-B)的抗原肽与源自EGFR(《ILDEAYVMA》,SEQ ID NO:637,在本文中也称为EGFR-H)的对应参考人肽进行比较。另外,将序列SEQ ID NO:193(《FLVEDETVI》,在本文中也称为EZH2-B)和序列SEQ ID NO:194(《AVFRVLIPV》,在本文中也称为EZH2-B2)的抗原肽与源自EZH2(分别为《FMVEDETVL》,SEQ ID NO:659,在本文中也称为EZH2-H和《SMFRVLIGT》,SEQ ID

NO:660,在本文中也称为EZH2-H2)的对应参考人肽进行比较。另外,将序列SEQ ID NO:221(《RLSSYLVEI》,在本文中也称为FOXM1-B)和序列SEQ ID NO:220(《LMDLSTTEV》,在本文中也称为FOXM1-B2)的抗原肽与源自FOXM1(分别为《RVSSYLVPI》,SEQ ID NO:675,在本文中也称为FOXM1-H和《LMDLSTTPL》,SEQ ID NO:674,在本文中也称为FOXM1-H2)的对应参考人肽进行比较。另外,将序列SEQ ID NO:254(《FLPFGFILV》,在本文中也称为IL13RA2-B)和序列SEQ ID NO:255(《FLPFGFILPV》,在本文中也称为IL13RA2-L)的抗原肽与源自IL13RA2(《WLPFGFILI》,SEQ ID NO:691,在本文中也称为IL13RA2-H)的对应参考人肽进行比较。另外,将序列SEQ ID NO:524(《SMEELLWFV》,在本文中也称为TYMS-B)和序列SEQ ID NO:521(《FLDSLGFSL》,在本文中也称为TYMS-B2)的抗原肽与源自TYMS(分别为《VLEELLWFI》,SEQ ID NO:826,在本文中也称为TYMS-H,和《FLDSLGFST》,SEQ ID NO:824,在本文中也称为TYMS-H2)的对应参考人肽进行比较。

[0629] A.材料和方法

[0630] A1.测量肽与T2细胞系的亲和力。

[0631] 实验方案类似于针对HLA-A*0201呈递的肽进行验证的方案(Tourdot et al.,A general strategy to enhance immunogenicity of low-affinity HLA-A2.1-associated peptides:implication in the identification of cryptic tumor epitopes.Eur J Immunol.2000年12月;30(12):3411-21)。肽的亲和力测量用表达HLA-A*0201分子但TAP1/2阴性并且不能呈递内源肽的人肿瘤细胞T2实现。

[0632] T2细胞(2.10^5个细胞/孔)与从100μM至1.5625μM递减浓度的肽一起在补充有100ng/μl人β2m的AIMV培养基中于37℃培育16个小时。然后将细胞洗涤两次,并用偶联至PE的抗HLA-A2抗体(克隆BB7.2,BD Pharmagen)标记。

[0633] 分析通过FACS(Guava Easy Cyte)实现。

[0634] 对于各肽浓度,将目标肽相关标记的几何平均值从背景噪声减去,并作为对于100μM浓度的参考肽HIV pol 589-597获得的HLA-A*0202标记的几何平均值的百分比报告。然后如下确定相对亲和力:

[0635] 相对亲和力=诱导HLA-A*0201的20%表达的各肽浓度/诱导HLA-A*0201的20%表达的参考肽浓度。

[0636] A2.肽的增溶

[0637] 通过考虑氨基酸组成使各肽增溶。对于不包括任何半胱氨酸、甲硫氨酸或色氨酸的肽,DMSO的添加可以上至总体积的10%。其他肽悬浮于水或PBS pH7.4中。

[0638] B.结果

[0639] 下表3显示了不同浓度的各肽获得的T2细胞的平均相对荧光强度值(数据相对于HIV肽的荧光平均值标准化,即数值100等同于HIV肽观察到的最佳结合):

[0640]

肽		肽浓度（μM）					
名称	SEQ ID NO.	100	50	25	6,25	3,125	1,5625
BIRC5-H	593	35,6	18,9	9,8	10,8	1,4	1,7
BIRC5-B1	32	117,0	77,1	61,7	36,1	22,3	1,9
BIRC5-B2	30	58,0	54,4	29,6	9,0	6,6	nd
BIRC5-B3	31	35,0	29,8	20,9	nd	8,9	9,4
CHI3L1 H	617	11,2	14,5	4,9	4,4	1,0	-1,9
CHI3L1 B	97	58,9	85,0	45,3	44,0	23,9	13,5
CHI3L1 B3	87	76,9	108,0	36,7	30,2	14,3	2,5
EGFR-H	637	87,4	107,4	91,5	33,7	28,6	12,0
EGFR-B	145	70,3	66,7	53,2	29,2	22,7	12,7
EZH2-H	659	95,4	66,0	40,7	10,6	0,7	0,0
EZH2-B	193	94,9	82,6	53,9	28,9	14,4	5,5
EZH2-H2	660	78,2	nd	13,3	0,0	0,0	0,0
EZH2-B2	194	112,4	nd	74,8	0,5	0,0	0,0
FOXM1-H	675	83,8	30,7	10,5	0,0	0,0	0,0
FOXM1-B	221	47,5	21,3	7,6	0,0	0,0	0,0
FOXM1-H2	674	77,6	62,5	65,4	19,7	0,9	5,3
FOXM1-B2	220	105,0	91,5	98,2	33,5	12,7	7,2
IL13RA2-H	691	26,5	14,2	11,2	9,6	3,7	3,0
IL13RA2-B	254	128,4	112,7	86,5	40,8	15,7	14,8
IL13RA2-L	255	107,7	85,5	77,3	30,4	19,8	13,3
TYMS H	826	50,2	40,4	38,1	26,6	15,3	8,6
TYMS B	524	80,9	65,7	49,3	36,0	30,4	15,9
TYMS H2	824	50,6	37,2	32,5	6,1	4,5	1,6
TYMS B2	521	71,3	62,0	61,1	27,5	21,5	10,7

[0641] 表3。

[0642] 下表4总结了诱导20％HLA-A2表达所需的各测试肽的浓度和体外结合亲和力。

[0643]

肽	SEQ ID NO	诱导 20% HLA-A2 表达的肽浓度（μM）	体外结合亲和力
BIRC5-H	593	53,0	16,1
BIRC5-B1	32	2,7	0,8
BIRC5-B2	30	14,7	4,5
BIRC5-B3	31	22,9	7,0
CHI3L1 H	617	ND	ND
CHI3L1 B	97	3,6	0,9
CHI3L1 B3	87	8,6	2,2
EGFR-H	637	2,8	0,2
EGFR-B	145	3,1	0,2
EZH2-H	659	13,3	1,1
EZH2-B	193	8,8	0,7
EZH2-H2	660	39,2	7,8
EZH2-B2	194	8,3	1,7

[0644]

FOXM1-H	675	37,6	3,7
FOXM1-B	221	46,7	4,6
FOXM1-H2	674	12,6	2,5
FOXM1-B2	220	6,7	1,3
IL13RA2-H	691	ND	ND
IL13RA2-B	254	2,9	0,3
IL13RA2-L	255	3,2	0,3
TYMS H	826	4,1	0,3
TYMS B	524	1,1	0,1
TYMS H2	824	9,5	0,8
TYMS B2	521	2,7	0,2

[0645] 表4.ND-未确定

[0646] 另外,图1-6示例了所选实例的结果,即抗原肽IL13RA2-B和IL13RA2-L,与对应的人IL13RA2片段IL13RA2-H相比(图1);抗原肽BIRC5-B1,BIRC5-B2和BIRC5-B3,与对应的人BIRC5片段BIRC5-H相比(图2);抗原肽EZH2-B,与对应的人EZH2片段EZH2-H相比(图3A),和抗原肽EZH2-B2,与对应的人EZH2片段EZH2-H2相比(图3B);抗原肽TYMS-B,与对应的人TYMS片段TYMS-H相比(图4A),和抗原肽TYMS-B2,与对应的人TYMS片段TYMS-H2相比(图4B);抗原肽FOXM1-B,与对应的人FOXM1片段FOXM1-H相比(图5A),和抗原肽FOXM1-B2,与对应的人FOXM1片段FOXM1-H2相比(图5B);和抗原肽CHI3L1-B和CHI3L1-B3,与对应的人CHI3L1片段CHI3L1-H相比(图6)。

[0647] 总之,结果显示,根据本发明的抗原肽显示对HLA-A*0201的结合亲和力与对应的人肿瘤抗原片段至少相似。在多数情况下,根据本发明的抗原肽所观察到的结合亲和力强于对应的人表位。在不束缚于任何理论的情况下,假定根据本发明的抗原肽的这种强结合亲和力反映了其引起免疫响应的能力(即,其免疫原性)。

[0648] 实施例3:在ELISPOT-IFNγ测定中,用根据本发明的抗原肽疫苗接种小鼠诱导了提高的T细胞响应。

[0649] A.材料和方法

[0650] A.1小鼠模型

[0651] 免疫化方案显示在图7中。简言之,将HLA-A2人源化小鼠(HLA-A2(CB6F1-Tg(HLA-A*0201/H2-K^b)A*0201)随机分配(基于小鼠性别和年龄)至实验组,其中各组用与相同辅助肽(h-pAg T13L;序列:TPPAYRPPNAPIL;SEQ ID NO:860;Bhasin M,Singh H,Raghava GP(2003)MHCBN:a comprehensive database of MHC binding and non-binding peptides.Bioinformatics 19:665-666)(如下表5概述)组合的特定疫苗接种肽(vacc-pAg)免疫化。将vacc-pAg成对进行比较(第1组vs.第2组,第1组vs.第3组;第1组vs.第4组;第5组vs.第6组;第7组vs.第8组;第9组vs.第10组)。因此,每一波比较一种肽的天然和优化形式。

[0652] 表5.实验组组合物。h-pAg:'辅助'肽;vacc-pAg:疫苗接种肽。加强(boost)注射数在括号中显示。

[0653]

组	肽(vacc-pAg)	辅助肽(h-Ag)	初免(prime)	加强	动物数量
1	BIRC5-H (100μg)	T13L (150 μg)	+	+(1X)	5
2	BIRC5-B1 (100μg)	T13L (150 μg)	+	+(1X)	5
3	BIRC5-B2 (100μg)	T13L (150 μg)	+	+(1X)	5
4	BIRC5-B3 (100μg)	T13L (150 μg)	+	+(1X)	5
5	FOXM1-H2 (100μg)	T13L (150 μg)	+	+(1X)	5
6	FOXM1-B2 (100μg)	T13L (150 μg)	+	+(1X)	5
7	EZH2-H2 (100μg)	T13L (150 μg)	+	+(1X)	5
8	EZH2-B2 (100μg)	T13L (150 μg)	+	+(1X)	5
9	IL13RA2-H (100μg)	T13L (150 μg)	+	+(1X)	5
10	IL13RA2-B (100μg)	T13L (150 μg)	+	+(1X)	5

[0654] 肽被如下提供:

[0655] • vacc-pAg:BIRC5-H、BIRC5-B1、BIRC5-B2、BIRC5-B3、FOXM1-H2、FOXM1-B2、EZH2-H2、EZH2-B2、IL13RA2-H和IL13RA2-B;全部以4mg/ml(4mM)浓度生成和提供;

[0656] • h-pAg:T13L;Eurogentec批号1713334,以10mg/mL浓度重悬浮于纯蒸馏水中

[0657] 在第0天(d0)用初免注射,并且在d14用加强注射,对动物进行免疫化。各小鼠在尾基(tail base)处用100μL油基乳液s.c.注射,该油基乳液包含:

[0658] • 100μg vacc-pAg(25μL的4mg/mL原液/小鼠);

[0659] • 150μg h-pAg(15μL的10mg/mL原液/小鼠);

[0660] • 10μL PBS,以达到总体积50μL(每小鼠);

[0661] • 不完全弗氏佐剂(IFA),以1:1(v:v)比例添加(50μL/小鼠)。

[0662] 对于各vacc-pAg制备单独的乳液,如下:将IFA试剂加入15mL管中的vacc-pAg/h-pAg/PBS混合物,并在涡旋下混合反复1min周期,直到形成稠乳液。

[0663] A.2分析

[0664] 加强注射后7天(即,在第21天),对动物实施安乐死并获得脾脏。通过机械破坏器官,然后进行70μm过滤和Ficoll密度梯度纯化来制备脾细胞。

[0665] 将脾细胞立即用于ELISPOT-IFNγ测定(表6)。一式三份重复实验条件,每孔总共

使用2*105个脾细胞,并在存在vacc-pAg(10μM)、离子霉素(Ionomycin)(0.1μM)加PMA(1μM)或仅培养基的情况下进行培养,以评估其分泌IFNγ的能力。按照制造商的说明使用商品ELISPOT-IFNγ试剂盒(Diaclone Kit Mujrine IFNγELISpot),并且在培育约19小时后进行测定。

[0666] 表6.ELISPOT-IFNγ测定的设置。

[0667]

组	刺激	孔数	动物	合计
1	BIRC5-H（10μM）	3	5	15
	离子霉素（0,1μM）PMA 1μM）	3	5	15
	培养基	3	5	15
2	BIRC5-B1（10μM）	3	5	15
	离子霉素（0,1μM）PMA 1μM）	3	5	15
	Medium	3	5	15
3	BIRC5-B2（10μM）	3	5	15
	离子霉素（0,1μM）PMA 1μM）	3	5	15
	培养基	3	5	15
4	BIRC5-B3（10μM）	3	5	15
	离子霉素（0,1μM）PMA 1μM）	3	5	15
	培养基	3	5	15
5	FOXM1-H2（10μM）	3	5	15
	离子霉素（0,1μM）PMA 1μM）	3	5	15
	培养基	3	5	15
6	FOXM1-B2（10μM）	3	5	15
	离子霉素（0,1μM）PMA 1μM）	3	5	15
	培养基	3	5	15
7	EZH2-H2（10μM）	3	5	15
	离子霉素（0,1μM）PMA 1μM）	3	5	15
	培养基	3	5	15
8	EZH2-B2（10μM）	3	5	15
	离子霉素（0,1μM）PMA 1μM）	3	5	15
	培养基	3	5	15
9	IL13RA2-H（10μM）	3	5	15
	离子霉素（0,1μM）PMA 1μM）	3	5	15
	培养基	3	5	15
10	IL13RA2-B（10μM）	3	5	15
	离子霉素（0,1μM）PMA 1μM）	3	5	15
	培养基	3	5	15

[0668] 在CTL ELISpot读取器上对斑点进行计数。使用Prism-5软件(GraphPad Software Inc.)进行数据绘图和统计分析。

[0669] B.结果

[0670] 这些实验总共使用了50只HLA-A2(CB6F1-Tg(LA-A*0201/H2-K^b)*0201)小鼠。在实验开始日,所有小鼠的年龄为6至9周。雄性和雌性都被用于研究。最多每笼容纳成组5只动物。在处死时,通过流式细胞术分析脾T细胞群,显示大部分属于CD4+ T细胞亚群。

[0671] 在铺板并与适当的刺激一起培育后,显示并计数产生IFNy的细胞。然后将数据标准化为每50×10^3T细胞总数的特定斑点数(减去在“仅培养基”条件下获得的平均计数)。

[0672] 接下来,将各个平均值(从一式三份获得)用于作图组平均值。由于T细胞的功能性能力可因个体而异,因此数据也被表示为每个个体的离子霉素加PMA响应的百分比(参见图8)。

[0673] 总的来说,与相应的人参考表位(BIRC5-H、FOXM1-H2、EZH2-H2和IL13RA2-H)相比,用根据本发明的抗原肽(BIRC5-B1、BIRC5-B2、BIRC5-B3、FOXM1-B2、EZH2-B2和IL13RA2-B)进行的疫苗接种在ELISPOT-IFNy测定中诱导了提高的T细胞响应。

[0674] 实施例4:HLA-A2转基因小鼠中IL13R2A-L的免疫原性和与对应的人肽的交叉反应性。

[0675] A.材料和方法

[0676] 在不同组的表达人HLA-A2和HLA-DR3 MHC并且缺少鼠H-2I类和II类MHC的雄性和雌性HHD DR3小鼠中测试了本发明的抗原肽IL13RA2-L(SEQ ID NO:255)和对应的人参考肽IL13RA2-H(SEQ ID NO:691)。在第0天和第14天,对5只小鼠(雄性和雌性)的组皮下注射100μg IL13RA2-L(SEQ ID NO:255)或IL13RA2-H(SEQ ID NO:691)、150μg辅助肽(DR3))和IFA。在第21天,对小鼠实施安乐死,并准备脾细胞,并在体外用IL13RA2-L或人对应肽IL13RA2-H刺激,以评估其分泌IFN-γ的能力,如通过ELISpot评估。伴刀豆球蛋白A(ConA)用作阳性对照。

[0677] B.结果

[0678] 斑点形成单元(SFC)的数量(相对于CD8细胞的数量标准化)显示在图9中。显示了用IL13RA2-L免疫化的小鼠的结果。结果显示,用IL13RA2-L进行的小鼠免疫化允许诱导T细胞,该T细胞能够在用IL13RA2-L或人对应肽挑战后强烈反应。因此,IL13RA2-L具有强免疫原性,并且能够驱动针对对应人肽的有效免疫响应。如预期般,用人对应肽IL13RA2-H进行的小鼠免疫化不会在用IL13RA2-L或人对应肽IL13RA2-H挑战后诱导免疫响应(数据未显示)。

[0679] 这些结果在表达人HLA-A2和HLA-DR1 MHC且缺乏鼠H-2I类和II类MHC的HHD DR1小鼠(5只小鼠的组)中得到了证实。

[0680] 实施例5:HLA-A2转基因小鼠中BIRC5-B1的免疫原性和与对应的人肽的交叉反应性。

[0681] A.材料和方法

[0682] 在不同组的表达人HLA-A2和HLA的雄性和雌性HLA-DR3 MHC并且缺乏鼠H-2I类和II类MHC的雄性和雌性HHD-DR3小鼠中测试了本发明的抗原肽BIRC5-B1(SEQ ID NO:32)和对应的人肽BIRC5-H(SEQ ID NO:593)。在第0天和第14天,对5只小鼠(雄性和雌性)的组皮下注射100μg BIRC5-B1或BIRC5-H、150μg辅助肽(DR3)和IFA。在第21天,对小鼠实施安乐死,并准备脾细胞并在体外用BIRC5-B1或人肽BIRC5-H刺激以评估其分泌IFN-γ的能力,如通过ELISpot评估。ConA用作阳性对照。

[0683] B.结果

[0684] SFC的数量(相对于CD8细胞的数量标准化)显示在图10中。显示了用BIRC5-B1免疫化的小鼠的结果。结果显示,用BIRC5-B1进行的小鼠免疫化允许诱导T细胞,该T细胞能够在用BIRC5-B1或人对应肽BIRC5-H挑战后强烈反应。因此,BIRC5-B1具有强免疫原性,并且能够驱动针对人对应肽的有效免疫响应。用人对应肽BIRC5-H进行的小鼠免疫化不会诱导针

对BIRC5-B1或人对应肽的任何免疫响应(数据未显示)。

[0685] 这些结果在表达人HLA-A2和F1LA-DR1 MHC且缺乏鼠H-2I类和II类MHC的HHD DR1小鼠(5只小鼠的组)中得到了确认。

[0686] 实施例6:HLA-A2转基因小鼠中FOXM1-B2的免疫原性和与对应的人肽的交叉反应性。

[0687] A.材料和方法

[0688] 在不同组的表达人HLA-A2和HLA-DR3 MHC并且缺少鼠H-2I类和II类MHC的雄性和雌性HHD DR3小鼠中测试了本发明的抗原肽FOXM1-B2(SEQ ID NO:220)和对应人肽FOXM1-H2(SEQ ID NO:674)。在第0天和第14天,对5只小鼠(雄性和雌性)的组皮下注射100μg FOXM1-B2或FOXM1-H2、150μg辅助肽(DR3)和IFA。在第21天,对小鼠实施安乐死,并准备脾细胞,并在体外用FOXM1-B2或人对应肽FOXM1-H2刺激,以评估其分泌IFN-γ的能力,如通过ELISpot评估。ConA被用作阳性对照。

[0689] B.结果

[0690] SFC的数量(相对于CD8细胞的数量标准化)显示在图11中。显示了用FOXM1-B2免疫化的小鼠的结果。结果显示,用FOXM1-B2进行的小鼠免疫化允许诱导T细胞,该T细胞能够在用FOXM1-B2或人对应肽挑战后强烈反应。因此,FOXM1-B2具有强免疫原性,并且能够驱动针对人对应肽FOXM1-H2的有效免疫响应。用人对应肽FOXM1-H2进行的小鼠免疫化不会诱导针对FOXM1-B2或人对应肽的免疫响应(数据未显示)。

[0691] 这些结果在表达人HLA-A2和HLA-DR1 MHC且缺乏鼠H-2I类和II类MHC的HHD DR1小鼠(5只小鼠的组)中得到了确认。

[0692] 总之,在HHD DR3和HHD DR1小鼠中进行的实施例4至6中描述的这些免疫原性研究表明,本发明的这三种抗原肽IL13RA2-L、BIRC5-B1和FOXM1-B2诱导了强免疫响应。在HHD DR3和HHD DR1小鼠中显示了针对对应的人肽产生的针对IL13RA2-L、BIRC5-B1和FOXM1-B2的T细胞的交叉反应性。

[0693] 因此,这些结果提供了实验证据,表明基于抗原的免疫疗法能够提高体内T细胞响应,并且根据本发明的抗原肽对于该目的特别有效。

[0694] 实施例7:IL13RA2-B性对HLA-A*0201等位基因具有优越的亲和力。

[0695] 此实施例提供了证据表明如SEQ ID NO:254(FLPFGFILV,在本文中也称为IL13RA2-B)所示的本发明的抗原肽对HLA-A*0201等位基因的亲和力高于源自自IL13RA2的对应参考人肽(IL13RA2-H,WLPFGFILI,SEQ ID NO:691)的其他序列变体。在此实验中,将序列SEQ ID NO:254的抗原肽(IL13RA2-B)与下列进行比较:

[0696] —对比肽“1A9V”(SEQ ID NO:896),如Eguchi Junichi et al.,2006,Identification of interleukin-13receptor alpha 2peptide analogues capable of inducing improved antiglioma CTL responses.Cancer Research 66(11):5883-5891所述,其中SEQ ID NO:691的第1位的色氨酸被丙氨酸取代(1A),并且SEQ ID NO:691的第9位的异亮氨酸被缬氨酸取代(9V);

[0697] —肽“1I9A”(SEQ ID NO:897),其中SEQ ID NO:691的第1位的色氨酸被异亮氨酸取代(1I),并且SEQ ID NO:691的第9位的异亮氨酸被丙氨酸取代(9A);和

[0698] —肽“1F9M”(SEQ ID NO:898),其中SEQ ID NO:691的第1位的色氨酸被苯丙氨酸

取代(1F),并且SEQ ID NO:691的第9位的异亮氨酸被甲硫氨酸取代(9M)。

[0699] A.材料和方法

[0700] 实验方案、材料和方法对应于实施例2中概述的那些,唯一的区别是使用了上述(多)肽。

[0701] B.结果

[0702] 获得了以下体外结合亲和力:

[0703]

肽	体外结合亲和力
IL13RA2-B(SEQ ID NO:254)	0.49
1A9V(SEQ ID NO:896)	3.06
1I9A(SEQ ID NO:897)	2.22
1F9M(SEQ ID NO:898)	2.62

[0704] 表7。

[0705] 因此,根据本发明的抗原肽(IL13RA2-B;SEQ ID NO:254)对HLA-A*0201的结合亲和力显著高于所有其他测试肽,而肽“1A9V”,如Eguchi Junichi et al.,2006,Identification of interleukin-13receptor alpha 2peptide analogues capable of inducing improved antiglioma CTL responses.Cancer Research 66(11):5883-5891所述,显示出测试肽的最低亲和力。

[0706] 实施例8:IL13RA2-L对HLA-A*0201等位基因具有优越的亲和力。

[0707] 此实施例提供了证据表明SEQ ID NO:255所示的本发明的抗原肽(在本文中也称为IL13RA2-L)对HLA-A*0201等位基因具有与SEQ ID NO:254(FLPFGFILV,在本文中也称为IL13RA2-B)所示本发明的抗原肽相似的高亲和力,并且其亲和力高于源自IL13RA2的对应参考人肽(IL13RA2-H,WLPFGFILI,SEQ ID NO:691)及其其他序列变体。在此实验中,将序列SEQ ID NO:255的抗原肽(IL13RA2-L)与下列进行比较

[0708] —对比肽“1A9V”(SEQ ID NO:896),如Eguchi Junichi et al.,2006,Identification of interleukin-13receptor alpha 2peptide analogues capable of inducing improved antiglioma CTL responses.Cancer Research 66(11):5883-5891所述,其中SEQ ID NO:691的第1位的色氨酸被丙氨酸取代(1A),并且SEQ ID NO:691的第9位的异亮氨酸被缬氨酸取代(9V);

[0709] —SEQ ID NO:254所示的本发明的抗原肽(IL13RA2-B);

[0710] —对应的参考人肽IL13RA2-H(SEQ ID NO:691);和

[0711] —阳性对照(HIV)。

[0712] A.材料和方法

[0713] 实验方案、材料和方法对应于实施例2中概述的那些,唯一的区别是使用了上述(多)肽。

[0714] B.结果

[0715] 获得了以下体外结合亲和力:

[0716]

肽	SEQ ID NO	诱导 20% HLA-A2 表达的肽浓度（μM）	体外结合亲和力
IL13RA2-H	691	ND	ND
IL13RA2-B	254	2,9	0,3
IL13RA2-L	255	3,2	0,3
1A9V	896	36,5	3,6

[0717] 表8。

[0718] 因此,根据本发明的抗原肽(IL13RA2-B;SEQ ID NO:254和IL13RA2-L;SEQ ID NO:255)显示出对HLA-A*0201的结合亲和力显著高于对应的人表位(IL13RA2-H)和对比肽“1A9V”,如Eguchi Junichi et al.,2006,Identification of interleukin-13receptor alpha 2peptide analogues capable of inducing improved antiglioma CTL responses.Cancer Research 66(11):5883-5891所述。具体地,抗原肽IL13RA2-L(SEQ ID NO:255)显示出对HLA-A*0201的强结合亲和力,即在100μM下最大HIV pol 589-597结合活性为69%;在。25μM下为96%;并且在6.25μM下为43%。结果还显示在图12中。

[0719] 实施例9:BIRC5-B1对HLA-A*0201等位基因具有优越的亲和力。

[0720] 此实施例提供了证据表明SEQ ID NO:32所示的本发明的抗原肽(在本文中也称为BIRC5-B1)的亲和力显著高于源自BIRC5的对应参考人肽(BIRC5-H,SEQ ID NO:593)及其对比序列变体(“2M”;SEQ ID NO:899)。在此实验中,将序列SEQ ID NO:32的抗原肽(BIRC5-B1)与下列进行比较:

[0721] —肽“2M”(LMLGEFLKL;SEQ ID NO:899),其中EQ ID NO:593的第2位的苏氨酸被甲硫氨酸取代(2M);

[0722] —对应的参考人肽BIRC5-H(SEQ ID NO:593);和

[0723] —阳性对照(HIV)。

[0724] A.材料和方法

[0725] 实验方案、材料和方法对应于实施例2中概述的那些,唯一的区别是使用了上述(多)肽。

[0726] B.结果

[0727] 获得了以下体外结合亲和力:

[0728]

肽	SEQ ID NO	诱导 20% HLA-A2 表达的肽浓度（μM）	体外结合亲和力
BIRC5-H	593	95,9	112,82
BIRC5-B1	32	1,24	1,46
2M	899	2,87	3,38
HIV		0,85	1,00

[0729] 表9。

[0730]

肽		肽浓度（μM）			
名称	SEQ ID NO.	100	10	1	0,1
HIV		100	84,725	22,14	2,405
BIRC5-H	593	20,545	3,515	0	0
BIRC5-B	32	101,845	65,06	17,42	1,07
2M	899	75,22	48,465	8,37	0,76

[0731] 表10。

[0732] 总之,根据本发明的抗原肽(BIRC5-B1;SEQ ID NO:32)显示对HLA-A*0201的体外结合亲和力显著高于对应的人表位(BIRC5-H)和对比肽“2M”。结果还显示在图13中。

[0001] 序列表

[0002] <110> 恩特罗姆公司

[0003] <120> 用于预防和治疗癌症的抗原肽

[0004] <130> EB01P011WO1

[0005] <150> EP18305444

[0006] <151> 2018-04-11

[0007] <150> PCT/EP2018/077512

[0008] <151> 2018-10-09

[0009] <160> 899

[0010] <170> PatentIn version 3.5

[0011] <210> 1

[0012] <211> 9

[0013] <212> PRT

[0014] <213> 人工序列

[0015] <220>

[0016] <223> 肽

[0017] <400> 1

[0018] Val Leu Phe Leu Leu Phe Phe Pro Val

[0019] 1 5

[0020] <210> 2

[0021] <211> 9

[0022] <212> PRT

[0023] <213> 人工序列

[0024] <220>

[0025] <223> 肽

[0026] <400> 2

[0027] Ser Met Ser Leu Gly Phe Leu Ser Val

[0028] 1 5

[0029] <210> 3

[0030] <211> 9

[0031] <212> PRT

[0032] <213> 人工序列

[0033] <220>

[0034] <223> 肽

[0035] <400> 3

[0036] Phe Leu Ser Leu Gly Phe Leu Ala Val

[0037] 1 5

[0038] <210> 4

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

[0078] <220>

[0079] <223> 肽

[0080] <400> 8

[0081] Arg Leu Ile Asp Ser Gly Ala Thr Val

[0082] 1 5

[0083] <210> 9

[0084] <211> 9

[0085] <212> PRT

[0086] <213> 人工序列

[0087] <220>

[0088] <223> 肽

[0089] <400> 9

[0090] Lys Leu Phe Glu Ser Ser Ala Ala Leu

[0091] 1 5

[0092] <210> 10

[0093] <211> 9

[0094] <212> PRT

[0095] <213> 人工序列

[0096] <220>

[0097] <223> 肽

[0098] <400> 10

[0099] Thr Leu Phe Glu Ser Ser Ala Phe Ala

[0100] 1 5

[0101] <210> 11

[0102] <211> 9

[0103] <212> PRT

[0104] <213> 人工序列

[0105] <220>

[0106] <223> 肽

[0107] <400> 11

[0108] Met Leu Thr Pro Leu Leu Leu Gly Leu

[0109] 1 5

[0110] <210> 12

[0111] <211> 9

[0112] <212> PRT

[0113] <213> 人工序列

[0114] <220>

[0115] <223> 肽

[0116] <400> 12

[0117] Tyr Leu Thr Pro Leu Leu Leu Ile Leu

[0118] 1 5

[0119] <210> 13

[0120] <211> 9

[0121] <212> PRT

[0122] <213> 人工序列

[0123] <220>

[0124] <223> 肽

[0125] <400> 13

[0126] Ile Met Thr Pro Leu Leu Leu Pro Val

[0127] 1 5

[0128] <210> 14

[0129] <211> 9

[0130] <212> PRT

[0131] <213> 人工序列

[0132] <220>

[0133] <223> 肽

[0134] <400> 14

[0135] Phe Met Thr Pro Leu Leu Leu Cys Leu

[0136] 1 5

[0137] <210> 15

[0138] <211> 9

[0139] <212> PRT

[0140] <213> 人工序列

[0141] <220>

[0142] <223> 肽

[0143] <400> 15

[0144] Phe Leu Thr Pro Leu Leu Leu Trp Leu

[0145] 1 5

[0146] <210> 16

[0147] <211> 9

[0148] <212> PRT

[0149] <213> 人工序列

[0150] <220>

[0151] <223> 肽

[0152] <400> 16

[0153] Trp Met Ala Val Ile Leu Thr Ala Leu

[0154] 1 5

[0155] <210> 17

[0156] <211> 9

[0157] <212> PRT

[0158] <213> 人工序列

[0159] <220>

[0160] <223> 肽

[0161] <400> 17

[0162] Val Leu Ala Val Ile Leu Thr Ala Val

[0163] 1 5

[0164] <210> 18

[0165] <211> 9

[0166] <212> PRT

[0167] <213> 人工序列

[0168] <220>

[0169] <223> 肽

[0170] <400> 18

[0171] Val Leu Ala Ala Ile Ala Ala Gly Val

[0172] 1 5

[0173] <210> 19

[0174] <211> 9

[0175] <212> PRT

[0176] <213> 人工序列

[0177] <220>

[0178] <223> 肽

[0179] <400> 19

[0180] Leu Leu Ala Ala Ile Ala Ala Phe Leu

[0181] 1 5

[0182] <210> 20

[0183] <211> 9

[0184] <212> PRT

[0185] <213> 人工序列

[0186] <220>

[0187] <223> 肽

[0188] <400> 20

[0189] Lys Leu Ala Ala Ile Ala Ala Ala Val

[0190] 1 5

[0191] <210> 21

[0192] <211> 9

[0193] <212> PRT

[0194] <213> 人工序列

[0195] <220>

[0196] <223> 肽

[0197] <400> 21

[0198] Ile Leu Ala Ala Ile Ala Ala Ala Val

[0199] 1 5

[0200] <210> 22

[0201] <211> 9

[0202] <212> PRT

[0203] <213> 人工序列

[0204] <220>

[0205] <223> 肽

[0206] <400> 22

[0207] Gly Met Ala Ala Ile Ala Ala Phe Leu

[0208] 1 5

[0209] <210> 23

[0210] <211> 9

[0211] <212> PRT

[0212] <213> 人工序列

[0213] <220>

[0214] <223> 肽

[0215] <400> 23

[0216] Phe Leu Ala Ala Ile Ala Ala Val Leu

[0217] 1 5

[0218] <210> 24

[0219] <211> 9

[0220] <212> PRT

[0221] <213> 人工序列

[0222] <220>

[0223] <223> 肽

[0224] <400> 24

[0225] Ala Leu Ala Ala Ile Ala Ala Leu Val

[0226] 1 5

[0227] <210> 25

[0228] <211> 9

[0229] <212> PRT

[0230] <213> 人工序列

[0231] <220>

[0232] <223> 肽

[0233] <400> 25

[0234] Ala Leu Ala Ala Phe Gln Ala Gly Leu

[0235] 1 5

[0236] <210> 26

[0237] <211> 9

[0238] <212> PRT

[0239] <213> 人工序列

[0240] <220>

[0241] <223> 肽

[0242] <400> 26

[0243] Ser Leu Val Asn Leu Gly Phe Ser Leu

[0244] 1 5

[0245] <210> 27

[0246] <211> 9

[0247] <212> PRT

[0248] <213> 人工序列

[0249] <220>

[0250] <223> 肽

[0251] <400> 27

[0252] Gly Leu Val Asn Leu Gly Phe Ala Leu

[0253] 1 5

[0254] <210> 28

[0255] <211> 9

[0256] <212> PRT

[0257] <213> 人工序列

[0258] <220>

[0259] <223> 肽

[0260] <400> 28

[0261] Gln Leu Leu Asp Phe Ser Ser Ser Leu

[0262] 1 5

[0263] <210> 29

[0264] <211> 9

[0265] <212> PRT

[0266] <213> 人工序列

[0267] <220>

[0268] <223> 肽

[0269] <400> 29

[0270] Ile Leu Leu Asp Phe Ser Ser Val Val

[0271] 1 5

[0272] <210> 30

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

[0312] <220>

[0313] <223> 肽

[0314] <400> 34

[0315] Lys Val Gly Asp Ile Leu Ala Leu Val

[0316] 1 5

[0317] <210> 35

[0318] <211> 9

[0319] <212> PRT

[0320] <213> 人工序列

[0321] <220>

[0322] <223> 肽

[0323] <400> 35

[0324] Asn Leu Val Phe Gly Leu Leu Pro Val

[0325] 1 5

[0326] <210> 36

[0327] <211> 9

[0328] <212> PRT

[0329] <213> 人工序列

[0330] <220>

[0331] <223> 肽

[0332] <400> 36

[0333] Phe Leu Val Phe Gly Leu Leu Gly Leu

[0334] 1 5

[0335] <210> 37

[0336] <211> 9

[0337] <212> PRT

[0338] <213> 人工序列

[0339] <220>

[0340] <223> 肽

[0341] <400> 37

[0342] Ala Leu Val Phe Gly Leu Leu Arg Val

[0343] 1 5

[0344] <210> 38

[0345] <211> 9

[0346] <212> PRT

[0347] <213> 人工序列

[0348] <220>

[0349] <223> 肽

[0350] <400> 38

[0351] Gly Val Tyr Glu Gly Ser Leu Thr Val
[0352] 1 5
[0353] <210> 39
[0354] <211> 9
[0355] <212> PRT
[0356] <213> 人工序列
[0357] <220>
[0358] <223> 肽
[0359] <400> 39
[0360] Val Leu Ser Thr Ala Phe Ala Leu Val
[0361] 1 5
[0362] <210> 40
[0363] <211> 9
[0364] <212> PRT
[0365] <213> 人工序列
[0366] <220>
[0367] <223> 肽
[0368] <400> 40
[0369] Gly Leu Ser Thr Ala Phe Ala Ala Val
[0370] 1 5
[0371] <210> 41
[0372] <211> 9
[0373] <212> PRT
[0374] <213> 人工序列
[0375] <220>
[0376] <223> 肽
[0377] <400> 41
[0378] Ala Leu Ser Thr Ala Phe Ala Val Val
[0379] 1 5
[0380] <210> 42
[0381] <211> 9
[0382] <212> PRT
[0383] <213> 人工序列
[0384] <220>
[0385] <223> 肽
[0386] <400> 42
[0387] Met Leu Leu Leu Leu Leu Val Pro Val
[0388] 1 5
[0389] <210> 43

[0390] <211> 9
[0391] <212> PRT
[0392] <213> 人工序列
[0393] <220>
[0394] <223> 肽
[0395] <400> 43
[0396] Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Pro Val
[0397] 1 5
[0398] <210> 44
[0399] <211> 9
[0400] <212> PRT
[0401] <213> 人工序列
[0402] <220>
[0403] <223> 肽
[0404] <400> 44
[0405] Ala Ile Leu Leu Leu Leu Val Pro Val
[0406] 1 5
[0407] <210> 45
[0408] <211> 9
[0409] <212> PRT
[0410] <213> 人工序列
[0411] <220>
[0412] <223> 肽
[0413] <400> 45
[0414] Tyr Leu Leu Leu Ser Leu Leu Arg Leu
[0415] 1 5
[0416] <210> 46
[0417] <211> 9
[0418] <212> PRT
[0419] <213> 人工序列
[0420] <220>
[0421] <223> 肽
[0422] <400> 46
[0423] Phe Leu Leu Leu Ser Leu Leu Thr Leu
[0424] 1 5
[0425] <210> 47
[0426] <211> 9
[0427] <212> PRT
[0428] <213> 人工序列

[0429] <220>

[0430] <223> 肽

[0431] <400> 47

[0432] Ala Leu Leu Leu Ser Leu Leu Pro Leu

[0433] 1 5

[0434] <210> 48

[0435] <211> 9

[0436] <212> PRT

[0437] <213> 人工序列

[0438] <220>

[0439] <223> 肽

[0440] <400> 48

[0441] Arg Leu Leu Leu Leu Ser Leu Leu Val

[0442] 1 5

[0443] <210> 49

[0444] <211> 9

[0445] <212> PRT

[0446] <213> 人工序列

[0447] <220>

[0448] <223> 肽

[0449] <400> 49

[0450] Lys Leu Leu Leu Leu Ser Leu Leu Leu

[0451] 1 5

[0452] <210> 50

[0453] <211> 9

[0454] <212> PRT

[0455] <213> 人工序列

[0456] <220>

[0457] <223> 肽

[0458] <400> 50

[0459] Phe Leu Leu Leu Leu Ser Leu Leu Ile

[0460] 1 5

[0461] <210> 51

[0462] <211> 9

[0463] <212> PRT

[0464] <213> 人工序列

[0465] <220>

[0466] <223> 肽

[0467] <400> 51

[0468] Arg Leu Ala Lys Tyr Val Ala Leu Val
[0469] 1 5
[0470] <210> 52
[0471] <211> 9
[0472] <212> PRT
[0473] <213> 人工序列
[0474] <220>
[0475] <223> 肽
[0476] <400> 52
[0477] Leu Ile Ala Ala Ala Ala Phe Thr Val
[0478] 1 5
[0479] <210> 53
[0480] <211> 9
[0481] <212> PRT
[0482] <213> 人工序列
[0483] <220>
[0484] <223> 肽
[0485] <400> 53
[0486] Gly Met Ala Ala Ala Ala Phe Cys Leu
[0487] 1 5
[0488] <210> 54
[0489] <211> 9
[0490] <212> PRT
[0491] <213> 人工序列
[0492] <220>
[0493] <223> 肽
[0494] <400> 54
[0495] Gly Leu Ala Ala Ala Ala Phe Cys Ile
[0496] 1 5
[0497] <210> 55
[0498] <211> 9
[0499] <212> PRT
[0500] <213> 人工序列
[0501] <220>
[0502] <223> 肽
[0503] <400> 55
[0504] Phe Leu Ala Ala Ala Ala Phe Cys Leu
[0505] 1 5
[0506] <210> 56

[0507] <211> 9
[0508] <212> PRT
[0509] <213> 人工序列
[0510] <220>
[0511] <223> 肽
[0512] <400> 56
[0513] Trp Leu Asn Asp Arg Val Leu Gln Leu
[0514] 1 5
[0515] <210> 57
[0516] <211> 9
[0517] <212> PRT
[0518] <213> 人工序列
[0519] <220>
[0520] <223> 肽
[0521] <400> 57
[0522] Lys Leu Leu Leu Thr Thr Leu Leu Val
[0523] 1 5
[0524] <210> 58
[0525] <211> 9
[0526] <212> PRT
[0527] <213> 人工序列
[0528] <220>
[0529] <223> 肽
[0530] <400> 58
[0531] Gly Met Ala Val Val Phe Ile Asn Val
[0532] 1 5
[0533] <210> 59
[0534] <211> 9
[0535] <212> PRT
[0536] <213> 人工序列
[0537] <220>
[0538] <223> 肽
[0539] <400> 59
[0540] Gly Met Ala Val Val Phe Ile Glu Val
[0541] 1 5
[0542] <210> 60
[0543] <211> 9
[0544] <212> PRT
[0545] <213> 人工序列

[0546] <220>

[0547] <223> 肽

[0548] <400> 60

[0549] Leu Leu Leu Thr Thr Leu Leu Ala Val

[0550] 1 5

[0551] <210> 61

[0552] <211> 9

[0553] <212> PRT

[0554] <213> 人工序列

[0555] <220>

[0556] <223> 肽

[0557] <400> 61

[0558] Ala Leu Leu Thr Thr Leu Leu Leu Val

[0559] 1 5

[0560] <210> 62

[0561] <211> 9

[0562] <212> PRT

[0563] <213> 人工序列

[0564] <220>

[0565] <223> 肽

[0566] <400> 62

[0567] Ala Leu Leu Thr Thr Leu Leu Gly Leu

[0568] 1 5

[0569] <210> 63

[0570] <211> 9

[0571] <212> PRT

[0572] <213> 人工序列

[0573] <220>

[0574] <223> 肽

[0575] <400> 63

[0576] Lys Ile Ile Gly Ile Ile Leu Ala Val

[0577] 1 5

[0578] <210> 64

[0579] <211> 9

[0580] <212> PRT

[0581] <213> 人工序列

[0582] <220>

[0583] <223> 肽

[0584] <400> 64

[0585] Tyr Leu Val Ala Ile Leu Leu Leu Val
[0586] 1 5
[0587] <210> 65
[0588] <211> 9
[0589] <212> PRT
[0590] <213> 人工序列
[0591] <220>
[0592] <223> 肽
[0593] <400> 65
[0594] Thr Leu Val Ala Ile Leu Leu Asn Val
[0595] 1 5
[0596] <210> 66
[0597] <211> 9
[0598] <212> PRT
[0599] <213> 人工序列
[0600] <220>
[0601] <223> 肽
[0602] <400> 66
[0603] Met Leu Val Ala Ile Leu Leu Ala Val
[0604] 1 5
[0605] <210> 67
[0606] <211> 9
[0607] <212> PRT
[0608] <213> 人工序列
[0609] <220>
[0610] <223> 肽
[0611] <400> 67
[0612] Leu Leu Val Ala Ile Leu Leu Ser Val
[0613] 1 5
[0614] <210> 68
[0615] <211> 9
[0616] <212> PRT
[0617] <213> 人工序列
[0618] <220>
[0619] <223> 肽
[0620] <400> 68
[0621] Phe Leu Val Ala Ile Leu Leu Asn Leu
[0622] 1 5
[0623] <210> 69

[0624] <211> 9
[0625] <212> PRT
[0626] <213> 人工序列
[0627] <220>
[0628] <223> 肽
[0629] <400> 69
[0630] Ala Met Val Ala Ile Leu Leu Asn Ile
[0631] 1 5
[0632] <210> 70
[0633] <211> 9
[0634] <212> PRT
[0635] <213> 人工序列
[0636] <220>
[0637] <223> 肽
[0638] <400> 70
[0639] Ala Leu Val Ala Ile Leu Leu Ala Ile
[0640] 1 5
[0641] <210> 71
[0642] <211> 9
[0643] <212> PRT
[0644] <213> 人工序列
[0645] <220>
[0646] <223> 肽
[0647] <400> 71
[0648] Leu Leu Ser Asp Val Gly Thr Leu Leu
[0649] 1 5
[0650] <210> 72
[0651] <211> 9
[0652] <212> PRT
[0653] <213> 人工序列
[0654] <220>
[0655] <223> 肽
[0656] <400> 72
[0657] Phe Leu Ser Thr Tyr Leu Leu Pro Met
[0658] 1 5
[0659] <210> 73
[0660] <211> 9
[0661] <212> PRT
[0662] <213> 人工序列

[0663] <220>

[0664] <223> 肽

[0665] <400> 73

[0666] Ala Leu Leu Glu Glu Tyr Thr Gly Ile

[0667] 1 5

[0668] <210> 74

[0669] <211> 9

[0670] <212> PRT

[0671] <213> 人工序列

[0672] <220>

[0673] <223> 肽

[0674] <400> 74

[0675] Ser Leu Leu Cys Ile Val Ile Gly Leu

[0676] 1 5

[0677] <210> 75

[0678] <211> 9

[0679] <212> PRT

[0680] <213> 人工序列

[0681] <220>

[0682] <223> 肽

[0683] <400> 75

[0684] Ile Leu Leu Cys Ile Val Ile Gly Leu

[0685] 1 5

[0686] <210> 76

[0687] <211> 9

[0688] <212> PRT

[0689] <213> 人工序列

[0690] <220>

[0691] <223> 肽

[0692] <400> 76

[0693] Met Leu Val Thr Val Val Leu Thr Val

[0694] 1 5

[0695] <210> 77

[0696] <211> 9

[0697] <212> PRT

[0698] <213> 人工序列

[0699] <220>

[0700] <223> 肽

[0701] <400> 77

[0702] Met Leu Val Thr Val Val Leu Leu Val
[0703] 1 5
[0704] <210> 78
[0705] <211> 9
[0706] <212> PRT
[0707] <213> 人工序列
[0708] <220>
[0709] <223> 肽
[0710] <400> 78
[0711] Leu Leu Val Thr Val Val Leu Pro Val
[0712] 1 5
[0713] <210> 79
[0714] <211> 9
[0715] <212> PRT
[0716] <213> 人工序列
[0717] <220>
[0718] <223> 肽
[0719] <400> 79
[0720] Leu Leu Val Thr Val Val Leu Ala Val
[0721] 1 5
[0722] <210> 80
[0723] <211> 9
[0724] <212> PRT
[0725] <213> 人工序列
[0726] <220>
[0727] <223> 肽
[0728] <400> 80
[0729] Lys Leu Val Thr Val Val Leu Ala Val
[0730] 1 5
[0731] <210> 81
[0732] <211> 9
[0733] <212> PRT
[0734] <213> 人工序列
[0735] <220>
[0736] <223> 肽
[0737] <400> 81
[0738] Ile Leu Val Thr Val Val Leu Gly Ile
[0739] 1 5
[0740] <210> 82

[0741] <211> 9
[0742] <212> PRT
[0743] <213> 人工序列
[0744] <220>
[0745] <223> 肽
[0746] <400> 82
[0747] Leu Met Ala Leu Val Leu Met Leu Val
[0748] 1 5
[0749] <210> 83
[0750] <211> 9
[0751] <212> PRT
[0752] <213> 人工序列
[0753] <220>
[0754] <223> 肽
[0755] <400> 83
[0756] Gly Leu Thr Phe Trp Asn Pro Asn Val
[0757] 1 5
[0758] <210> 84
[0759] <211> 9
[0760] <212> PRT
[0761] <213> 人工序列
[0762] <220>
[0763] <223> 肽
[0764] <400> 84
[0765] Phe Met Leu Leu Leu Ser Ala Ala Ala
[0766] 1 5
[0767] <210> 85
[0768] <211> 9
[0769] <212> PRT
[0770] <213> 人工序列
[0771] <220>
[0772] <223> 肽
[0773] <400> 85
[0774] Phe Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala Leu
[0775] 1 5
[0776] <210> 86
[0777] <211> 9
[0778] <212> PRT
[0779] <213> 人工序列

[0780] <220>
[0781] <223> 肽
[0782] <400> 86
[0783] Tyr Leu Leu Ser Ala Ala Leu Thr Leu
[0784] 1 5
[0785] <210> 87
[0786] <211> 9
[0787] <212> PRT
[0788] <213> 人工序列
[0789] <220>
[0790] <223> 肽
[0791] <400> 87
[0792] Tyr Leu Leu Ser Ala Ala Leu Thr Ile
[0793] 1 5
[0794] <210> 88
[0795] <211> 9
[0796] <212> PRT
[0797] <213> 人工序列
[0798] <220>
[0799] <223> 肽
[0800] <400> 88
[0801] Val Leu Leu Ser Ala Ala Leu Leu Leu
[0802] 1 5
[0803] <210> 89
[0804] <211> 9
[0805] <212> PRT
[0806] <213> 人工序列
[0807] <220>
[0808] <223> 肽
[0809] <400> 89
[0810] Val Leu Leu Ser Ala Ala Leu Phe Leu
[0811] 1 5
[0812] <210> 90
[0813] <211> 9
[0814] <212> PRT
[0815] <213> 人工序列
[0816] <220>
[0817] <223> 肽
[0818] <400> 90

[0819] Ser Leu Leu Ser Ala Ala Leu Thr Val
[0820] 1 5
[0821] <210> 91
[0822] <211> 9
[0823] <212> PRT
[0824] <213> 人工序列
[0825] <220>
[0826] <223> 肽
[0827] <400> 91
[0828] Arg Leu Leu Ser Ala Ala Leu Ala Leu
[0829] 1 5
[0830] <210> 92
[0831] <211> 9
[0832] <212> PRT
[0833] <213> 人工序列
[0834] <220>
[0835] <223> 肽
[0836] <400> 92
[0837] Leu Met Leu Ser Ala Ala Leu Leu Leu
[0838] 1 5
[0839] <210> 93
[0840] <211> 9
[0841] <212> PRT
[0842] <213> 人工序列
[0843] <220>
[0844] <223> 肽
[0845] <400> 93
[0846] Leu Met Leu Ser Ala Ala Leu Cys Val
[0847] 1 5
[0848] <210> 94
[0849] <211> 9
[0850] <212> PRT
[0851] <213> 人工序列
[0852] <220>
[0853] <223> 肽
[0854] <400> 94
[0855] Leu Met Leu Ser Ala Ala Leu Ala Val
[0856] 1 5
[0857] <210> 95

[0858] <211> 9

[0859] <212> PRT

[0860] <213> 人工序列

[0861] <220>

[0862] <223> 肽

[0863] <400> 95

[0864] Leu Leu Leu Ser Ala Ala Leu Trp Val

[0865] 1 5

[0866] <210> 96

[0867] <211> 9

[0868] <212> PRT

[0869] <213> 人工序列

[0870] <220>

[0871] <223> 肽

[0872] <400> 96

[0873] Leu Leu Leu Ser Ala Ala Leu Thr Val

[0874] 1 5

[0875] <210> 97

[0876] <211> 9

[0877] <212> PRT

[0878] <213> 人工序列

[0879] <220>

[0880] <223> 肽

[0881] <400> 97

[0882] Leu Leu Leu Ser Ala Ala Leu Ser Val

[0883] 1 5

[0884] <210> 98

[0885] <211> 9

[0886] <212> PRT

[0887] <213> 人工序列

[0888] <220>

[0889] <223> 肽

[0890] <400> 98

[0891] Leu Leu Leu Ser Ala Ala Leu Met Ile

[0892] 1 5

[0893] <210> 99

[0894] <211> 9

[0895] <212> PRT

[0896] <213> 人工序列

[0897] <220>

[0898] <223> 肽

[0899] <400> 99

[0900] Leu Leu Leu Ser Ala Ala Leu Leu Leu

[0901] 1 5

[0902] <210> 100

[0903] <211> 9

[0904] <212> PRT

[0905] <213> 人工序列

[0906] <220>

[0907] <223> 肽

[0908] <400> 100

[0909] Leu Leu Leu Ser Ala Ala Leu Cys Val

[0910] 1 5

[0911] <210> 101

[0912] <211> 9

[0913] <212> PRT

[0914] <213> 人工序列

[0915] <220>

[0916] <223> 肽

[0917] <400> 101

[0918] Leu Leu Leu Ser Ala Ala Leu Ala Leu

[0919] 1 5

[0920] <210> 102

[0921] <211> 9

[0922] <212> PRT

[0923] <213> 人工序列

[0924] <220>

[0925] <223> 肽

[0926] <400> 102

[0927] Lys Leu Leu Ser Ala Ala Leu Ser Val

[0928] 1 5

[0929] <210> 103

[0930] <211> 9

[0931] <212> PRT

[0932] <213> 人工序列

[0933] <220>

[0934] <223> 肽

[0935] <400> 103

[0936] Ile Leu Leu Ser Ala Ala Leu Leu Leu

[0937] 1 5

[0938] <210> 104

[0939] <211> 9

[0940] <212> PRT

[0941] <213> 人工序列

[0942] <220>

[0943] <223> 肽

[0944] <400> 104

[0945] Ile Leu Leu Ser Ala Ala Leu Gly Ile

[0946] 1 5

[0947] <210> 105

[0948] <211> 9

[0949] <212> PRT

[0950] <213> 人工序列

[0951] <220>

[0952] <223> 肽

[0953] <400> 105

[0954] Phe Leu Leu Ser Ala Ala Leu Val Val

[0955] 1 5

[0956] <210> 106

[0957] <211> 9

[0958] <212> PRT

[0959] <213> 人工序列

[0960] <220>

[0961] <223> 肽

[0962] <400> 106

[0963] Phe Leu Leu Ser Ala Ala Leu Ile Leu

[0964] 1 5

[0965] <210> 107

[0966] <211> 9

[0967] <212> PRT

[0968] <213> 人工序列

[0969] <220>

[0970] <223> 肽

[0971] <400> 107

[0972] Ala Leu Leu Ser Ala Ala Leu Met Leu

[0973] 1 5

[0974] <210> 108

[0975] <211> 9
[0976] <212> PRT
[0977] <213> 人工序列
[0978] <220>
[0979] <223> 肽
[0980] <400> 108
[0981] Ala Leu Leu Ser Ala Ala Leu Leu Val
[0982] 1 5
[0983] <210> 109
[0984] <211> 9
[0985] <212> PRT
[0986] <213> 人工序列
[0987] <220>
[0988] <223> 肽
[0989] <400> 109
[0990] Ala Leu Leu Ser Ala Ala Leu Leu Leu
[0991] 1 5
[0992] <210> 110
[0993] <211> 9
[0994] <212> PRT
[0995] <213> 人工序列
[0996] <220>
[0997] <223> 肽
[0998] <400> 110
[0999] Tyr Met Ala Gly Ala Met Val Gln Leu
[1000] 1 5
[1001] <210> 111
[1002] <211> 9
[1003] <212> PRT
[1004] <213> 人工序列
[1005] <220>
[1006] <223> 肽
[1007] <400> 111
[1008] Arg Met Ala Gly Ala Met Val Pro Val
[1009] 1 5
[1010] <210> 112
[1011] <211> 9
[1012] <212> PRT
[1013] <213> 人工序列

[1014] <220>
[1015] <223> 肽
[1016] <400> 112
[1017] Arg Leu Ala Gly Ala Met Val Asp Val
[1018] 1 5
[1019] <210> 113
[1020] <211> 9
[1021] <212> PRT
[1022] <213> 人工序列
[1023] <220>
[1024] <223> 肽
[1025] <400> 113
[1026] Met Met Thr Gly Phe Val Val Leu Met
[1027] 1 5
[1028] <210> 114
[1029] <211> 9
[1030] <212> PRT
[1031] <213> 人工序列
[1032] <220>
[1033] <223> 肽
[1034] <400> 114
[1035] Tyr Leu Ala Ser Ser Glu Thr His Val
[1036] 1 5
[1037] <210> 115
[1038] <211> 9
[1039] <212> PRT
[1040] <213> 人工序列
[1041] <220>
[1042] <223> 肽
[1043] <400> 115
[1044] Ser Met Leu Ser Ile Gly Gly Tyr Val
[1045] 1 5
[1046] <210> 116
[1047] <211> 9
[1048] <212> PRT
[1049] <213> 人工序列
[1050] <220>
[1051] <223> 肽
[1052] <400> 116

[1053] Leu Leu Ile Tyr Ser Phe Ala Arg Val
[1054] 1 5
[1055] <210> 117
[1056] <211> 9
[1057] <212> PRT
[1058] <213> 人工序列
[1059] <220>
[1060] <223> 肽
[1061] <400> 117
[1062] Lys Leu Ile His Glu Leu Ala Glu Val
[1063] 1 5
[1064] <210> 118
[1065] <211> 9
[1066] <212> PRT
[1067] <213> 人工序列
[1068] <220>
[1069] <223> 肽
[1070] <400> 118
[1071] Ile Leu Ile His Glu Leu Ala His Ile
[1072] 1 5
[1073] <210> 119
[1074] <211> 9
[1075] <212> PRT
[1076] <213> 人工序列
[1077] <220>
[1078] <223> 肽
[1079] <400> 119
[1080] His Leu Trp Ala Gly Val Val Leu Val
[1081] 1 5
[1082] <210> 120
[1083] <211> 9
[1084] <212> PRT
[1085] <213> 人工序列
[1086] <220>
[1087] <223> 肽
[1088] <400> 120
[1089] Arg Leu Trp Asp Phe Thr Val Gly Val
[1090] 1 5
[1091] <210> 121

[1092] <211> 9
[1093] <212> PRT
[1094] <213> 人工序列
[1095] <220>
[1096] <223> 肽
[1097] <400> 121
[1098] Val Leu Ala Ser Ser Ile Leu Tyr Ile
[1099] 1 5
[1100] <210> 122
[1101] <211> 9
[1102] <212> PRT
[1103] <213> 人工序列
[1104] <220>
[1105] <223> 肽
[1106] <400> 122
[1107] Ser Leu Ala Ser Ser Ile Leu Gln Leu
[1108] 1 5
[1109] <210> 123
[1110] <211> 9
[1111] <212> PRT
[1112] <213> 人工序列
[1113] <220>
[1114] <223> 肽
[1115] <400> 123
[1116] Ala Leu Ala Ser Ser Ile Leu Gln Leu
[1117] 1 5
[1118] <210> 124
[1119] <211> 9
[1120] <212> PRT
[1121] <213> 人工序列
[1122] <220>
[1123] <223> 肽
[1124] <400> 124
[1125] Phe Leu Ala Val Ser Leu Ala Pro Leu
[1126] 1 5
[1127] <210> 125
[1128] <211> 9
[1129] <212> PRT
[1130] <213> 人工序列

[1131] <220>
[1132] <223> 肽
[1133] <400> 125
[1134] Ile Leu Val Gly Leu Phe Val Pro Val
[1135] 1 5
[1136] <210> 126
[1137] <211> 9
[1138] <212> PRT
[1139] <213> 人工序列
[1140] <220>
[1141] <223> 肽
[1142] <400> 126
[1143] Ile Leu Val Gly Leu Phe Val Ala Val
[1144] 1 5
[1145] <210> 127
[1146] <211> 9
[1147] <212> PRT
[1148] <213> 人工序列
[1149] <220>
[1150] <223> 肽
[1151] <400> 127
[1152] Tyr Leu Phe Val Leu Leu Ala Gly Ile
[1153] 1 5
[1154] <210> 128
[1155] <211> 9
[1156] <212> PRT
[1157] <213> 人工序列
[1158] <220>
[1159] <223> 肽
[1160] <400> 128
[1161] Ser Leu Phe Val Leu Leu Ala Ala Val
[1162] 1 5
[1163] <210> 129
[1164] <211> 9
[1165] <212> PRT
[1166] <213> 人工序列
[1167] <220>
[1168] <223> 肽
[1169] <400> 129

[1170] Lys Leu Phe Val Leu Leu Ala Leu Val
[1171] 1 5
[1172] <210> 130
[1173] <211> 9
[1174] <212> PRT
[1175] <213> 人工序列
[1176] <220>
[1177] <223> 肽
[1178] <400> 130
[1179] Gly Ile Tyr Asp Phe Phe Val Lys Val
[1180] 1 5
[1181] <210> 131
[1182] <211> 9
[1183] <212> PRT
[1184] <213> 人工序列
[1185] <220>
[1186] <223> 肽
[1187] <400> 131
[1188] Thr Ile Met Gly Thr Leu Val Ser Val
[1189] 1 5
[1190] <210> 132
[1191] <211> 9
[1192] <212> PRT
[1193] <213> 人工序列
[1194] <220>
[1195] <223> 肽
[1196] <400> 132
[1197] Arg Val Met Gly Thr Leu Val Gly Ile
[1198] 1 5
[1199] <210> 133
[1200] <211> 9
[1201] <212> PRT
[1202] <213> 人工序列
[1203] <220>
[1204] <223> 肽
[1205] <400> 133
[1206] Thr Leu Ala Glu Gly Leu Ala Leu Ala
[1207] 1 5
[1208] <210> 134

[1209] <211> 9
[1210] <212> PRT
[1211] <213> 人工序列
[1212] <220>
[1213] <223> 肽
[1214] <400> 134
[1215] Phe Leu Ala Ala Gly Leu Gly Gln Val
[1216] 1 5
[1217] <210> 135
[1218] <211> 9
[1219] <212> PRT
[1220] <213> 人工序列
[1221] <220>
[1222] <223> 肽
[1223] <400> 135
[1224] Val Leu Glu Ser Ile Leu His Pro Val
[1225] 1 5
[1226] <210> 136
[1227] <211> 9
[1228] <212> PRT
[1229] <213> 人工序列
[1230] <220>
[1231] <223> 肽
[1232] <400> 136
[1233] Arg Met Glu Ser Ile Leu His Glu Val
[1234] 1 5
[1235] <210> 137
[1236] <211> 9
[1237] <212> PRT
[1238] <213> 人工序列
[1239] <220>
[1240] <223> 肽
[1241] <400> 137
[1242] Ala Leu Leu Ala Ala Leu Cys Tyr Val
[1243] 1 5
[1244] <210> 138
[1245] <211> 9
[1246] <212> PRT
[1247] <213> 人工序列

[1248] <220>
[1249] <223> 肽
[1250] <400> 138
[1251] Tyr Leu Leu Ala Leu Leu Ala Trp Leu
[1252] 1 5
[1253] <210> 139
[1254] <211> 9
[1255] <212> PRT
[1256] <213> 人工序列
[1257] <220>
[1258] <223> 肽
[1259] <400> 139
[1260] Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Glu Val
[1261] 1 5
[1262] <210> 140
[1263] <211> 9
[1264] <212> PRT
[1265] <213> 人工序列
[1266] <220>
[1267] <223> 肽
[1268] <400> 140
[1269] Ser Leu Leu Ala Leu Leu Ala Phe Val
[1270] 1 5
[1271] <210> 141
[1272] <211> 9
[1273] <212> PRT
[1274] <213> 人工序列
[1275] <220>
[1276] <223> 肽
[1277] <400> 141
[1278] Arg Leu Leu Ala Leu Leu Ala Ser Val
[1279] 1 5
[1280] <210> 142
[1281] <211> 9
[1282] <212> PRT
[1283] <213> 人工序列
[1284] <220>
[1285] <223> 肽
[1286] <400> 142

[1287] Arg Leu Leu Ala Leu Leu Ala Ala Val
[1288] 1 5
[1289] <210> 143
[1290] <211> 9
[1291] <212> PRT
[1292] <213> 人工序列
[1293] <220>
[1294] <223> 肽
[1295] <400> 143
[1296] Leu Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro Val
[1297] 1 5
[1298] <210> 144
[1299] <211> 9
[1300] <212> PRT
[1301] <213> 人工序列
[1302] <220>
[1303] <223> 肽
[1304] <400> 144
[1305] Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala Ser Val
[1306] 1 5
[1307] <210> 145
[1308] <211> 9
[1309] <212> PRT
[1310] <213> 人工序列
[1311] <220>
[1312] <223> 肽
[1313] <400> 145
[1314] Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Arg Val
[1315] 1 5
[1316] <210> 146
[1317] <211> 9
[1318] <212> PRT
[1319] <213> 人工序列
[1320] <220>
[1321] <223> 肽
[1322] <400> 146
[1323] Ala Leu Leu Leu Leu Val Val Gly Val
[1324] 1 5
[1325] <210> 147

[1326] <211> 9
[1327] <212> PRT
[1328] <213> 人工序列
[1329] <220>
[1330] <223> 肽
[1331] <400> 147
[1332] Gly Leu Gly Ala Leu Leu Leu Leu Val
[1333] 1 5
[1334] <210> 148
[1335] <211> 9
[1336] <212> PRT
[1337] <213> 人工序列
[1338] <220>
[1339] <223> 肽
[1340] <400> 148
[1341] Tyr Met Gln Glu Ile Leu His Arg Leu
[1342] 1 5
[1343] <210> 149
[1344] <211> 9
[1345] <212> PRT
[1346] <213> 人工序列
[1347] <220>
[1348] <223> 肽
[1349] <400> 149
[1350] Thr Leu Ala Val Val Ser Leu Ala Val
[1351] 1 5
[1352] <210> 150
[1353] <211> 9
[1354] <212> PRT
[1355] <213> 人工序列
[1356] <220>
[1357] <223> 肽
[1358] <400> 150
[1359] Leu Leu Ala Val Val Ser Leu Phe Val
[1360] 1 5
[1361] <210> 151
[1362] <211> 9
[1363] <212> PRT
[1364] <213> 人工序列

[1365] <220>
[1366] <223> 肽
[1367] <400> 151
[1368] Tyr Leu Val Gly Ile Leu Leu Val Leu
[1369] 1 5
[1370] <210> 152
[1371] <211> 9
[1372] <212> PRT
[1373] <213> 人工序列
[1374] <220>
[1375] <223> 肽
[1376] <400> 152
[1377] Lys Val Val Gly Ile Leu Leu Pro Ile
[1378] 1 5
[1379] <210> 153
[1380] <211> 9
[1381] <212> PRT
[1382] <213> 人工序列
[1383] <220>
[1384] <223> 肽
[1385] <400> 153
[1386] Ile Leu Val Gly Ile Leu Leu Val Val
[1387] 1 5
[1388] <210> 154
[1389] <211> 9
[1390] <212> PRT
[1391] <213> 人工序列
[1392] <220>
[1393] <223> 肽
[1394] <400> 154
[1395] Phe Val Val Gly Ile Leu Leu Gln Val
[1396] 1 5
[1397] <210> 155
[1398] <211> 9
[1399] <212> PRT
[1400] <213> 人工序列
[1401] <220>
[1402] <223> 肽
[1403] <400> 155

[1404] Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Arg Val
[1405] 1 5
[1406] <210> 156
[1407] <211> 9
[1408] <212> PRT
[1409] <213> 人工序列
[1410] <220>
[1411] <223> 肽
[1412] <400> 156
[1413] Leu Leu Ala Leu Leu Pro Pro Glu Val
[1414] 1 5
[1415] <210> 157
[1416] <211> 9
[1417] <212> PRT
[1418] <213> 人工序列
[1419] <220>
[1420] <223> 肽
[1421] <400> 157
[1422] Leu Leu Ala Leu Leu Pro Pro Glu Leu
[1423] 1 5
[1424] <210> 158
[1425] <211> 9
[1426] <212> PRT
[1427] <213> 人工序列
[1428] <220>
[1429] <223> 肽
[1430] <400> 158
[1431] Ala Met Ala Leu Leu Pro Pro Glu Val
[1432] 1 5
[1433] <210> 159
[1434] <211> 9
[1435] <212> PRT
[1436] <213> 人工序列
[1437] <220>
[1438] <223> 肽
[1439] <400> 159
[1440] Ala Leu Ala Leu Leu Pro Pro Pro Val
[1441] 1 5
[1442] <210> 160

[1443] <211> 9
[1444] <212> PRT
[1445] <213> 人工序列
[1446] <220>
[1447] <223> 肽
[1448] <400> 160
[1449] Ile Leu Ile Ser Ala Val Val Gly Leu
[1450] 1 5
[1451] <210> 161
[1452] <211> 9
[1453] <212> PRT
[1454] <213> 人工序列
[1455] <220>
[1456] <223> 肽
[1457] <400> 161
[1458] Ile Val Leu Gly Val Val Phe Gly Val
[1459] 1 5
[1460] <210> 162
[1461] <211> 9
[1462] <212> PRT
[1463] <213> 人工序列
[1464] <220>
[1465] <223> 肽
[1466] <400> 162
[1467] Ile Ile Leu Gly Val Val Phe Gly Leu
[1468] 1 5
[1469] <210> 163
[1470] <211> 9
[1471] <212> PRT
[1472] <213> 人工序列
[1473] <220>
[1474] <223> 肽
[1475] <400> 163
[1476] Tyr Leu Leu Glu Leu Leu Ser Ala Leu
[1477] 1 5
[1478] <210> 164
[1479] <211> 9
[1480] <212> PRT
[1481] <213> 人工序列

[1482] <220>
[1483] <223> 肽
[1484] <400> 164
[1485] Ile Met Trp Gln Phe Leu Leu Glu Leu
[1486] 1 5
[1487] <210> 165
[1488] <211> 9
[1489] <212> PRT
[1490] <213> 人工序列
[1491] <220>
[1492] <223> 肽
[1493] <400> 165
[1494] Tyr Leu Leu Asp Ala Glu Pro Gln Leu
[1495] 1 5
[1496] <210> 166
[1497] <211> 9
[1498] <212> PRT
[1499] <213> 人工序列
[1500] <220>
[1501] <223> 肽
[1502] <400> 166
[1503] Lys Leu Thr Asp Thr Leu Ile Pro Leu
[1504] 1 5
[1505] <210> 167
[1506] <211> 9
[1507] <212> PRT
[1508] <213> 人工序列
[1509] <220>
[1510] <223> 肽
[1511] <400> 167
[1512] Lys Leu Thr Asp Thr Leu Ile Glu Leu
[1513] 1 5
[1514] <210> 168
[1515] <211> 9
[1516] <212> PRT
[1517] <213> 人工序列
[1518] <220>
[1519] <223> 肽
[1520] <400> 168

[1521] Tyr Leu Leu Phe Ala Pro Asn Ala Val
[1522] 1 5
[1523] <210> 169
[1524] <211> 9
[1525] <212> PRT
[1526] <213> 人工序列
[1527] <220>
[1528] <223> 肽
[1529] <400> 169
[1530] Phe Leu Leu Phe Ala Pro Asn Ser Ala
[1531] 1 5
[1532] <210> 170
[1533] <211> 9
[1534] <212> PRT
[1535] <213> 人工序列
[1536] <220>
[1537] <223> 肽
[1538] <400> 170
[1539] Tyr Leu Asp Ala Glu Pro Pro Ala Val
[1540] 1 5
[1541] <210> 171
[1542] <211> 9
[1543] <212> PRT
[1544] <213> 人工序列
[1545] <220>
[1546] <223> 肽
[1547] <400> 171
[1548] Thr Leu Asn Ser Gly Val Tyr Leu Ile
[1549] 1 5
[1550] <210> 172
[1551] <211> 9
[1552] <212> PRT
[1553] <213> 人工序列
[1554] <220>
[1555] <223> 肽
[1556] <400> 172
[1557] Lys Met Asn Ser Gly Val Tyr Val Ile
[1558] 1 5
[1559] <210> 173

[1560] <211> 9
[1561] <212> PRT
[1562] <213> 人工序列
[1563] <220>
[1564] <223> 肽
[1565] <400> 173
[1566] Leu Leu Ile Gly Leu Val Trp Ser Leu
[1567] 1 5
[1568] <210> 174
[1569] <211> 9
[1570] <212> PRT
[1571] <213> 人工序列
[1572] <220>
[1573] <223> 肽
[1574] <400> 174
[1575] Tyr Leu Tyr Asp Leu Leu Leu Thr Val
[1576] 1 5
[1577] <210> 175
[1578] <211> 9
[1579] <212> PRT
[1580] <213> 人工序列
[1581] <220>
[1582] <223> 肽
[1583] <400> 175
[1584] Val Leu Tyr Asp Leu Leu Leu Glu Val
[1585] 1 5
[1586] <210> 176
[1587] <211> 9
[1588] <212> PRT
[1589] <213> 人工序列
[1590] <220>
[1591] <223> 肽
[1592] <400> 176
[1593] Thr Leu Tyr Asp Leu Leu Leu Ser Leu
[1594] 1 5
[1595] <210> 177
[1596] <211> 9
[1597] <212> PRT
[1598] <213> 人工序列

[1599] <220>
[1600] <223> 肽
[1601] <400> 177
[1602] Gln Leu Tyr Asp Leu Leu Leu Val Ala
[1603] 1 5
[1604] <210> 178
[1605] <211> 9
[1606] <212> PRT
[1607] <213> 人工序列
[1608] <220>
[1609] <223> 肽
[1610] <400> 178
[1611] Gln Leu Tyr Asp Leu Leu Leu Ser Leu
[1612] 1 5
[1613] <210> 179
[1614] <211> 9
[1615] <212> PRT
[1616] <213> 人工序列
[1617] <220>
[1618] <223> 肽
[1619] <400> 179
[1620] Gly Leu Tyr Asp Leu Leu Leu Arg Ile
[1621] 1 5
[1622] <210> 180
[1623] <211> 9
[1624] <212> PRT
[1625] <213> 人工序列
[1626] <220>
[1627] <223> 肽
[1628] <400> 180
[1629] Ala Val Tyr Asp Leu Leu Leu Glu Val
[1630] 1 5
[1631] <210> 181
[1632] <211> 9
[1633] <212> PRT
[1634] <213> 人工序列
[1635] <220>
[1636] <223> 肽
[1637] <400> 181

[1638] Ala Leu Tyr Asp Leu Leu Leu Glu Val
[1639] 1 5
[1640] <210> 182
[1641] <211> 9
[1642] <212> PRT
[1643] <213> 人工序列
[1644] <220>
[1645] <223> 肽
[1646] <400> 182
[1647] Val Leu Leu Leu Ile Leu Ser Gly Val
[1648] 1 5
[1649] <210> 183
[1650] <211> 9
[1651] <212> PRT
[1652] <213> 人工序列
[1653] <220>
[1654] <223> 肽
[1655] <400> 183
[1656] Val Leu Leu Leu Ile Leu Ser Glu Val
[1657] 1 5
[1658] <210> 184
[1659] <211> 9
[1660] <212> PRT
[1661] <213> 人工序列
[1662] <220>
[1663] <223> 肽
[1664] <400> 184
[1665] Ser Leu Leu Leu Ile Leu Ser Phe Val
[1666] 1 5
[1667] <210> 185
[1668] <211> 9
[1669] <212> PRT
[1670] <213> 人工序列
[1671] <220>
[1672] <223> 肽
[1673] <400> 185
[1674] Met Leu Leu Leu Ile Leu Ser Tyr Leu
[1675] 1 5
[1676] <210> 186

[1677] <211> 9
[1678] <212> PRT
[1679] <213> 人工序列
[1680] <220>
[1681] <223> 肽
[1682] <400> 186
[1683] Ile Leu Leu Leu Ile Leu Ser Gly Ile
[1684] 1 5
[1685] <210> 187
[1686] <211> 9
[1687] <212> PRT
[1688] <213> 人工序列
[1689] <220>
[1690] <223> 肽
[1691] <400> 187
[1692] Phe Leu Leu Leu Ile Leu Ser Leu Leu
[1693] 1 5
[1694] <210> 188
[1695] <211> 9
[1696] <212> PRT
[1697] <213> 人工序列
[1698] <220>
[1699] <223> 肽
[1700] <400> 188
[1701] Phe Leu Leu Leu Ile Leu Ser Phe Leu
[1702] 1 5
[1703] <210> 189
[1704] <211> 9
[1705] <212> PRT
[1706] <213> 人工序列
[1707] <220>
[1708] <223> 肽
[1709] <400> 189
[1710] Ser Leu Ala Gln Leu Leu Leu Ala Ile
[1711] 1 5
[1712] <210> 190
[1713] <211> 9
[1714] <212> PRT
[1715] <213> 人工序列

[1716] <220>
[1717] <223> 肽
[1718] <400> 190
[1719] Met Leu Ala Gln Leu Leu Leu Thr Val
[1720] 1 5
[1721] <210> 191
[1722] <211> 9
[1723] <212> PRT
[1724] <213> 人工序列
[1725] <220>
[1726] <223> 肽
[1727] <400> 191
[1728] Lys Leu Ile His Leu Met Ala Ala Val
[1729] 1 5
[1730] <210> 192
[1731] <211> 9
[1732] <212> PRT
[1733] <213> 人工序列
[1734] <220>
[1735] <223> 肽
[1736] <400> 192
[1737] Phe Leu Asp Lys Ile Thr Asp Leu Val
[1738] 1 5
[1739] <210> 193
[1740] <211> 9
[1741] <212> PRT
[1742] <213> 人工序列
[1743] <220>
[1744] <223> 肽
[1745] <400> 193
[1746] Phe Leu Val Glu Asp Glu Thr Val Ile
[1747] 1 5
[1748] <210> 194
[1749] <211> 9
[1750] <212> PRT
[1751] <213> 人工序列
[1752] <220>
[1753] <223> 肽
[1754] <400> 194

[1755] Ala Val Phe Arg Val Leu Ile Pro Val
[1756] 1 5
[1757] <210> 195
[1758] <211> 9
[1759] <212> PRT
[1760] <213> 人工序列
[1761] <220>
[1762] <223> 肽
[1763] <400> 195
[1764] Leu Leu Ser Ala Val Leu Ala Leu Val
[1765] 1 5
[1766] <210> 196
[1767] <211> 9
[1768] <212> PRT
[1769] <213> 人工序列
[1770] <220>
[1771] <223> 肽
[1772] <400> 196
[1773] Leu Leu Ser Ala Val Leu Ala Leu Ala
[1774] 1 5
[1775] <210> 197
[1776] <211> 9
[1777] <212> PRT
[1778] <213> 人工序列
[1779] <220>
[1780] <223> 肽
[1781] <400> 197
[1782] Gly Ile Ser Ala Val Leu Ala Leu Val
[1783] 1 5
[1784] <210> 198
[1785] <211> 9
[1786] <212> PRT
[1787] <213> 人工序列
[1788] <220>
[1789] <223> 肽
[1790] <400> 198
[1791] Asn Leu Trp Ala Gly Gly Phe Phe Leu
[1792] 1 5
[1793] <210> 199

[1794] <211> 9
[1795] <212> PRT
[1796] <213> 人工序列
[1797] <220>
[1798] <223> 肽
[1799] <400> 199
[1800] Tyr Leu Ala Leu Leu Val Met Leu Leu
[1801] 1 5
[1802] <210> 200
[1803] <211> 9
[1804] <212> PRT
[1805] <213> 人工序列
[1806] <220>
[1807] <223> 肽
[1808] <400> 200
[1809] Leu Leu Ala Leu Leu Val Met Ala Val
[1810] 1 5
[1811] <210> 201
[1812] <211> 9
[1813] <212> PRT
[1814] <213> 人工序列
[1815] <220>
[1816] <223> 肽
[1817] <400> 201
[1818] Ala Leu Ala Leu Leu Val Met Ala Val
[1819] 1 5
[1820] <210> 202
[1821] <211> 9
[1822] <212> PRT
[1823] <213> 人工序列
[1824] <220>
[1825] <223> 肽
[1826] <400> 202
[1827] Thr Met Leu Ser Cys Leu Leu His Leu
[1828] 1 5
[1829] <210> 203
[1830] <211> 9
[1831] <212> PRT
[1832] <213> 人工序列

[1833] <220>
[1834] <223> 肽
[1835] <400> 203
[1836] Met Leu Leu Ser Cys Leu Leu Phe Met
[1837] 1 5
[1838] <210> 204
[1839] <211> 9
[1840] <212> PRT
[1841] <213> 人工序列
[1842] <220>
[1843] <223> 肽
[1844] <400> 204
[1845] Leu Leu Leu Ser Cys Leu Leu Pro Leu
[1846] 1 5
[1847] <210> 205
[1848] <211> 9
[1849] <212> PRT
[1850] <213> 人工序列
[1851] <220>
[1852] <223> 肽
[1853] <400> 205
[1854] Leu Leu Leu Ser Cys Leu Leu His Leu
[1855] 1 5
[1856] <210> 206
[1857] <211> 9
[1858] <212> PRT
[1859] <213> 人工序列
[1860] <220>
[1861] <223> 肽
[1862] <400> 206
[1863] Ile Leu Leu Ser Cys Leu Leu Leu Leu
[1864] 1 5
[1865] <210> 207
[1866] <211> 9
[1867] <212> PRT
[1868] <213> 人工序列
[1869] <220>
[1870] <223> 肽
[1871] <400> 207

[1872] Phe Leu Leu Ser Cys Leu Leu Cys Leu
[1873] 1 5
[1874] <210> 208
[1875] <211> 9
[1876] <212> PRT
[1877] <213> 人工序列
[1878] <220>
[1879] <223> 肽
[1880] <400> 208
[1881] Ala Leu Leu Ser Cys Leu Leu Met Leu
[1882] 1 5
[1883] <210> 209
[1884] <211> 9
[1885] <212> PRT
[1886] <213> 人工序列
[1887] <220>
[1888] <223> 肽
[1889] <400> 209
[1890] Tyr Val Ala Ala Thr Leu Phe Ala Leu
[1891] 1 5
[1892] <210> 210
[1893] <211> 9
[1894] <212> PRT
[1895] <213> 人工序列
[1896] <220>
[1897] <223> 肽
[1898] <400> 210
[1899] Tyr Leu Tyr Ser Glu Ile Pro Asp Ile
[1900] 1 5
[1901] <210> 211
[1902] <211> 9
[1903] <212> PRT
[1904] <213> 人工序列
[1905] <220>
[1906] <223> 肽
[1907] <400> 211
[1908] Tyr Met Ala Ser Thr Leu Val His Leu
[1909] 1 5
[1910] <210> 212

[1911] <211> 9
[1912] <212> PRT
[1913] <213> 人工序列
[1914] <220>
[1915] <223> 肽
[1916] <400> 212
[1917] Gln Met Ala Ser Thr Leu Val Tyr Leu
[1918] 1 5
[1919] <210> 213
[1920] <211> 9
[1921] <212> PRT
[1922] <213> 人工序列
[1923] <220>
[1924] <223> 肽
[1925] <400> 213
[1926] Tyr Gln Phe Asp Lys Ile Tyr Ser Ile
[1927] 1 5
[1928] <210> 214
[1929] <211> 9
[1930] <212> PRT
[1931] <213> 人工序列
[1932] <220>
[1933] <223> 肽
[1934] <400> 214
[1935] Met Met Phe Trp Leu Leu Leu Val Val
[1936] 1 5
[1937] <210> 215
[1938] <211> 9
[1939] <212> PRT
[1940] <213> 人工序列
[1941] <220>
[1942] <223> 肽
[1943] <400> 215
[1944] Gly Met Leu Trp Glu Ile Phe Gly Val
[1945] 1 5
[1946] <210> 216
[1947] <211> 9
[1948] <212> PRT
[1949] <213> 人工序列

[1950] <220>
[1951] <223> 肽
[1952] <400> 216
[1953] Ala Met Lys Asp Gly Leu Pro Glu Val
[1954] 1 5
[1955] <210> 217
[1956] <211> 9
[1957] <212> PRT
[1958] <213> 人工序列
[1959] <220>
[1960] <223> 肽
[1961] <400> 217
[1962] Thr Leu Leu Asp Ile Ser Phe Ala Ala
[1963] 1 5
[1964] <210> 218
[1965] <211> 9
[1966] <212> PRT
[1967] <213> 人工序列
[1968] <220>
[1969] <223> 肽
[1970] <400> 218
[1971] Asn Met Leu Asp Ile Ser Phe Tyr Leu
[1972] 1 5
[1973] <210> 219
[1974] <211> 9
[1975] <212> PRT
[1976] <213> 人工序列
[1977] <220>
[1978] <223> 肽
[1979] <400> 219
[1980] Ile Leu Asp Ile Ser Phe Pro Leu Val
[1981] 1 5
[1982] <210> 220
[1983] <211> 9
[1984] <212> PRT
[1985] <213> 人工序列
[1986] <220>
[1987] <223> 肽
[1988] <400> 220

[1989] Leu Met Asp Leu Ser Thr Thr Glu Val
[1990] 1 5
[1991] <210> 221
[1992] <211> 9
[1993] <212> PRT
[1994] <213> 人工序列
[1995] <220>
[1996] <223> 肽
[1997] <400> 221
[1998] Arg Leu Ser Ser Tyr Leu Val Glu Ile
[1999] 1 5
[2000] <210> 222
[2001] <211> 9
[2002] <212> PRT
[2003] <213> 人工序列
[2004] <220>
[2005] <223> 肽
[2006] <400> 222
[2007] Met Val Ser Ser Tyr Leu Val Glu Val
[2008] 1 5
[2009] <210> 223
[2010] <211> 9
[2011] <212> PRT
[2012] <213> 人工序列
[2013] <220>
[2014] <223> 肽
[2015] <400> 223
[2016] Lys Val Ser Ser Tyr Leu Val Glu Val
[2017] 1 5
[2018] <210> 224
[2019] <211> 9
[2020] <212> PRT
[2021] <213> 人工序列
[2022] <220>
[2023] <223> 肽
[2024] <400> 224
[2025] Ile Leu Ser Lys Ile Leu Leu Phe Ala
[2026] 1 5
[2027] <210> 225

[2028] <211> 9
[2029] <212> PRT
[2030] <213> 人工序列
[2031] <220>
[2032] <223> 肽
[2033] <400> 225
[2034] Tyr Gln Leu Ser Tyr Ser Gln Met Val
[2035] 1 5
[2036] <210> 226
[2037] <211> 9
[2038] <212> PRT
[2039] <213> 人工序列
[2040] <220>
[2041] <223> 肽
[2042] <400> 226
[2043] Lys Leu Leu Ser Tyr Ser Gln Glu Leu
[2044] 1 5
[2045] <210> 227
[2046] <211> 9
[2047] <212> PRT
[2048] <213> 人工序列
[2049] <220>
[2050] <223> 肽
[2051] <400> 227
[2052] Lys Ile Ala Glu Leu Pro Phe Pro Leu
[2053] 1 5
[2054] <210> 228
[2055] <211> 9
[2056] <212> PRT
[2057] <213> 人工序列
[2058] <220>
[2059] <223> 肽
[2060] <400> 228
[2061] Tyr Leu Asn Glu Ser Glu Thr Val Leu
[2062] 1 5
[2063] <210> 229
[2064] <211> 9
[2065] <212> PRT
[2066] <213> 人工序列

[2067] <220>
[2068] <223> 肽
[2069] <400> 229
[2070] Met Leu Val Glu Leu Leu Lys Lys Val
[2071] 1 5
[2072] <210> 230
[2073] <211> 9
[2074] <212> PRT
[2075] <213> 人工序列
[2076] <220>
[2077] <223> 肽
[2078] <400> 230
[2079] Lys Leu Val Glu Leu Leu Lys Leu Leu
[2080] 1 5
[2081] <210> 231
[2082] <211> 9
[2083] <212> PRT
[2084] <213> 人工序列
[2085] <220>
[2086] <223> 肽
[2087] <400> 231
[2088] Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys Pro Leu
[2089] 1 5
[2090] <210> 232
[2091] <211> 9
[2092] <212> PRT
[2093] <213> 人工序列
[2094] <220>
[2095] <223> 肽
[2096] <400> 232
[2097] Phe Leu Ala Ser Thr Thr Pro Thr Ala
[2098] 1 5
[2099] <210> 233
[2100] <211> 9
[2101] <212> PRT
[2102] <213> 人工序列
[2103] <220>
[2104] <223> 肽
[2105] <400> 233

[2106] Ser Leu Ala Arg Glu Val Ala Ala Val
[2107] 1 5
[2108] <210> 234
[2109] <211> 9
[2110] <212> PRT
[2111] <213> 人工序列
[2112] <220>
[2113] <223> 肽
[2114] <400> 234
[2115] Gly Met Ala Arg Glu Val Ala Ala Val
[2116] 1 5
[2117] <210> 235
[2118] <211> 9
[2119] <212> PRT
[2120] <213> 人工序列
[2121] <220>
[2122] <223> 肽
[2123] <400> 235
[2124] Trp Leu Leu Ser Leu Ala Phe Leu Leu
[2125] 1 5
[2126] <210> 236
[2127] <211> 9
[2128] <212> PRT
[2129] <213> 人工序列
[2130] <220>
[2131] <223> 肽
[2132] <400> 236
[2133] Ser Leu Leu Ser Leu Ala Phe Ser Ala
[2134] 1 5
[2135] <210> 237
[2136] <211> 9
[2137] <212> PRT
[2138] <213> 人工序列
[2139] <220>
[2140] <223> 肽
[2141] <400> 237
[2142] Leu Leu Leu Ser Leu Ala Phe Ile Leu
[2143] 1 5
[2144] <210> 238

[2145] <211> 9
[2146] <212> PRT
[2147] <213> 人工序列
[2148] <220>
[2149] <223> 肽
[2150] <400> 238
[2151] Lys Leu Asn Pro Ala Gln Gly Tyr Val
[2152] 1 5
[2153] <210> 239
[2154] <211> 9
[2155] <212> PRT
[2156] <213> 人工序列
[2157] <220>
[2158] <223> 肽
[2159] <400> 239
[2160] Lys Leu Trp Gly Leu Ala Thr Leu Ile
[2161] 1 5
[2162] <210> 240
[2163] <211> 9
[2164] <212> PRT
[2165] <213> 人工序列
[2166] <220>
[2167] <223> 肽
[2168] <400> 240
[2169] Val Leu Ala Leu Gly Leu Leu Ala Val
[2170] 1 5
[2171] <210> 241
[2172] <211> 9
[2173] <212> PRT
[2174] <213> 人工序列
[2175] <220>
[2176] <223> 肽
[2177] <400> 241
[2178] Ser Leu Ala Leu Gly Leu Leu Gln Val
[2179] 1 5
[2180] <210> 242
[2181] <211> 9
[2182] <212> PRT
[2183] <213> 人工序列

[2184] <220>
[2185] <223> 肽
[2186] <400> 242
[2187] Ser Leu Ala Leu Gly Leu Leu Leu Val
[2188] 1 5
[2189] <210> 243
[2190] <211> 9
[2191] <212> PRT
[2192] <213> 人工序列
[2193] <220>
[2194] <223> 肽
[2195] <400> 243
[2196] Met Leu Ala Leu Gly Leu Leu Glu Val
[2197] 1 5
[2198] <210> 244
[2199] <211> 9
[2200] <212> PRT
[2201] <213> 人工序列
[2202] <220>
[2203] <223> 肽
[2204] <400> 244
[2205] Gly Leu Ala Leu Gly Leu Leu Phe Val
[2206] 1 5
[2207] <210> 245
[2208] <211> 9
[2209] <212> PRT
[2210] <213> 人工序列
[2211] <220>
[2212] <223> 肽
[2213] <400> 245
[2214] Gly Leu Ala Leu Gly Leu Leu Ala Val
[2215] 1 5
[2216] <210> 246
[2217] <211> 9
[2218] <212> PRT
[2219] <213> 人工序列
[2220] <220>
[2221] <223> 肽
[2222] <400> 246

[2223] Phe Leu Ala Leu Gly Leu Leu Phe Leu
[2224] 1 5
[2225] <210> 247
[2226] <211> 9
[2227] <212> PRT
[2228] <213> 人工序列
[2229] <220>
[2230] <223> 肽
[2231] <400> 247
[2232] Ala Leu Ala Leu Gly Leu Leu Met Val
[2233] 1 5
[2234] <210> 248
[2235] <211> 9
[2236] <212> PRT
[2237] <213> 人工序列
[2238] <220>
[2239] <223> 肽
[2240] <400> 248
[2241] Val Leu Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Val
[2242] 1 5
[2243] <210> 249
[2244] <211> 9
[2245] <212> PRT
[2246] <213> 人工序列
[2247] <220>
[2248] <223> 肽
[2249] <400> 249
[2250] Tyr Leu Tyr Thr Phe Leu Ile Val Leu
[2251] 1 5
[2252] <210> 250
[2253] <211> 9
[2254] <212> PRT
[2255] <213> 人工序列
[2256] <220>
[2257] <223> 肽
[2258] <400> 250
[2259] Gly Met Tyr Thr Phe Leu Ile Pro Met
[2260] 1 5
[2261] <210> 251

[2262] <211> 9
[2263] <212> PRT
[2264] <213> 人工序列
[2265] <220>
[2266] <223> 肽
[2267] <400> 251
[2268] Gly Leu Tyr Thr Phe Leu Ile Pro Met
[2269] 1 5
[2270] <210> 252
[2271] <211> 9
[2272] <212> PRT
[2273] <213> 人工序列
[2274] <220>
[2275] <223> 肽
[2276] <400> 252
[2277] Phe Leu Ile Ser Thr Thr Phe Ala Ala
[2278] 1 5
[2279] <210> 253
[2280] <211> 9
[2281] <212> PRT
[2282] <213> 人工序列
[2283] <220>
[2284] <223> 肽
[2285] <400> 253
[2286] Ile Leu Leu Asp Thr Asn Tyr Glu Ile
[2287] 1 5
[2288] <210> 254
[2289] <211> 9
[2290] <212> PRT
[2291] <213> 人工序列
[2292] <220>
[2293] <223> 肽
[2294] <400> 254
[2295] Phe Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu Val
[2296] 1 5
[2297] <210> 255
[2298] <211> 10
[2299] <212> PRT
[2300] <213> 人工序列

[2301] <220>
[2302] <223> 肽
[2303] <400> 255
[2304] Phe Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu Pro Val
[2305] 1 5 10
[2306] <210> 256
[2307] <211> 9
[2308] <212> PRT
[2309] <213> 人工序列
[2310] <220>
[2311] <223> 肽
[2312] <400> 256
[2313] Met Leu Tyr Leu Leu Pro Leu Ser Leu
[2314] 1 5
[2315] <210> 257
[2316] <211> 9
[2317] <212> PRT
[2318] <213> 人工序列
[2319] <220>
[2320] <223> 肽
[2321] <400> 257
[2322] Met Leu Tyr Leu Leu Pro Leu Ala Leu
[2323] 1 5
[2324] <210> 258
[2325] <211> 9
[2326] <212> PRT
[2327] <213> 人工序列
[2328] <220>
[2329] <223> 肽
[2330] <400> 258
[2331] Leu Leu Tyr Leu Leu Pro Leu Phe Leu
[2332] 1 5
[2333] <210> 259
[2334] <211> 9
[2335] <212> PRT
[2336] <213> 人工序列
[2337] <220>
[2338] <223> 肽
[2339] <400> 259

[2340] Ser Met Leu Tyr Asn Leu Leu Ala Leu
[2341] 1 5
[2342] <210> 260
[2343] <211> 9
[2344] <212> PRT
[2345] <213> 人工序列
[2346] <220>
[2347] <223> 肽
[2348] <400> 260
[2349] Ala Met Leu Tyr Asn Leu Leu Ala Leu
[2350] 1 5
[2351] <210> 261
[2352] <211> 9
[2353] <212> PRT
[2354] <213> 人工序列
[2355] <220>
[2356] <223> 肽
[2357] <400> 261
[2358] Ala Leu Leu Tyr Asn Leu Leu Ala Leu
[2359] 1 5
[2360] <210> 262
[2361] <211> 9
[2362] <212> PRT
[2363] <213> 人工序列
[2364] <220>
[2365] <223> 肽
[2366] <400> 262
[2367] Ile Leu Phe Leu Val Leu Gln Arg Val
[2368] 1 5
[2369] <210> 263
[2370] <211> 9
[2371] <212> PRT
[2372] <213> 人工序列
[2373] <220>
[2374] <223> 肽
[2375] <400> 263
[2376] Tyr Leu Val Ala Ala Val Val Leu Leu
[2377] 1 5
[2378] <210> 264

[2379] <211> 9
[2380] <212> PRT
[2381] <213> 人工序列
[2382] <220>
[2383] <223> 肽
[2384] <400> 264
[2385] Tyr Leu Ala Glu Arg Ala Gly His Val
[2386] 1 5
[2387] <210> 265
[2388] <211> 9
[2389] <212> PRT
[2390] <213> 人工序列
[2391] <220>
[2392] <223> 肽
[2393] <400> 265
[2394] Ile Leu Val Pro Leu Phe Phe Thr Leu
[2395] 1 5
[2396] <210> 266
[2397] <211> 9
[2398] <212> PRT
[2399] <213> 人工序列
[2400] <220>
[2401] <223> 肽
[2402] <400> 266
[2403] Gly Leu Val Pro Leu Phe Phe Ala Leu
[2404] 1 5
[2405] <210> 267
[2406] <211> 9
[2407] <212> PRT
[2408] <213> 人工序列
[2409] <220>
[2410] <223> 肽
[2411] <400> 267
[2412] Phe Leu Val Pro Leu Phe Phe Val Val
[2413] 1 5
[2414] <210> 268
[2415] <211> 9
[2416] <212> PRT
[2417] <213> 人工序列

[2418] <220>
[2419] <223> 肽
[2420] <400> 268
[2421] Phe Leu Val Pro Leu Phe Phe Leu Leu
[2422] 1 5
[2423] <210> 269
[2424] <211> 9
[2425] <212> PRT
[2426] <213> 人工序列
[2427] <220>
[2428] <223> 肽
[2429] <400> 269
[2430] Ala Leu Val Pro Leu Phe Phe Ala Leu
[2431] 1 5
[2432] <210> 270
[2433] <211> 9
[2434] <212> PRT
[2435] <213> 人工序列
[2436] <220>
[2437] <223> 肽
[2438] <400> 270
[2439] Tyr Met Leu Pro Leu Leu Ala Gly Ala
[2440] 1 5
[2441] <210> 271
[2442] <211> 9
[2443] <212> PRT
[2444] <213> 人工序列
[2445] <220>
[2446] <223> 肽
[2447] <400> 271
[2448] Tyr Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu Ala
[2449] 1 5
[2450] <210> 272
[2451] <211> 9
[2452] <212> PRT
[2453] <213> 人工序列
[2454] <220>
[2455] <223> 肽
[2456] <400> 272

[2457] Trp Leu Leu Pro Leu Leu Ala Val Val
[2458] 1 5
[2459] <210> 273
[2460] <211> 9
[2461] <212> PRT
[2462] <213> 人工序列
[2463] <220>
[2464] <223> 肽
[2465] <400> 273
[2466] Trp Leu Leu Pro Leu Leu Ala Cys Leu
[2467] 1 5
[2468] <210> 274
[2469] <211> 9
[2470] <212> PRT
[2471] <213> 人工序列
[2472] <220>
[2473] <223> 肽
[2474] <400> 274
[2475] Trp Leu Leu Pro Leu Leu Ala Ala Leu
[2476] 1 5
[2477] <210> 275
[2478] <211> 9
[2479] <212> PRT
[2480] <213> 人工序列
[2481] <220>
[2482] <223> 肽
[2483] <400> 275
[2484] Thr Leu Leu Pro Leu Leu Ala Ala Val
[2485] 1 5
[2486] <210> 276
[2487] <211> 9
[2488] <212> PRT
[2489] <213> 人工序列
[2490] <220>
[2491] <223> 肽
[2492] <400> 276
[2493] Thr Leu Leu Pro Leu Leu Ala Ala Ala
[2494] 1 5
[2495] <210> 277

[2496] <211> 9
[2497] <212> PRT
[2498] <213> 人工序列
[2499] <220>
[2500] <223> 肽
[2501] <400> 277
[2502] Ser Leu Leu Pro Leu Leu Ala Gly Val
[2503] 1 5
[2504] <210> 278
[2505] <211> 9
[2506] <212> PRT
[2507] <213> 人工序列
[2508] <220>
[2509] <223> 肽
[2510] <400> 278
[2511] Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Val Leu
[2512] 1 5
[2513] <210> 279
[2514] <211> 9
[2515] <212> PRT
[2516] <213> 人工序列
[2517] <220>
[2518] <223> 肽
[2519] <400> 279
[2520] Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Ala Ile
[2521] 1 5
[2522] <210> 280
[2523] <211> 9
[2524] <212> PRT
[2525] <213> 人工序列
[2526] <220>
[2527] <223> 肽
[2528] <400> 280
[2529] Gln Leu Leu Pro Leu Leu Ala Tyr Val
[2530] 1 5
[2531] <210> 281
[2532] <211> 9
[2533] <212> PRT
[2534] <213> 人工序列

[2535] <220>
[2536] <223> 肽
[2537] <400> 281
[2538] Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ala Gly Leu
[2539] 1 5
[2540] <210> 282
[2541] <211> 9
[2542] <212> PRT
[2543] <213> 人工序列
[2544] <220>
[2545] <223> 肽
[2546] <400> 282
[2547] Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ala Asp Leu
[2548] 1 5
[2549] <210> 283
[2550] <211> 9
[2551] <212> PRT
[2552] <213> 人工序列
[2553] <220>
[2554] <223> 肽
[2555] <400> 283
[2556] Leu Leu Leu Pro Leu Leu Ala Ala Ala
[2557] 1 5
[2558] <210> 284
[2559] <211> 9
[2560] <212> PRT
[2561] <213> 人工序列
[2562] <220>
[2563] <223> 肽
[2564] <400> 284
[2565] His Val Leu Pro Leu Leu Ala Thr Val
[2566] 1 5
[2567] <210> 285
[2568] <211> 9
[2569] <212> PRT
[2570] <213> 人工序列
[2571] <220>
[2572] <223> 肽
[2573] <400> 285

[2574] His Leu Leu Pro Leu Leu Ala Glu Val
[2575] 1 5
[2576] <210> 286
[2577] <211> 9
[2578] <212> PRT
[2579] <213> 人工序列
[2580] <220>
[2581] <223> 肽
[2582] <400> 286
[2583] Gly Leu Leu Pro Leu Leu Ala Lys Ile
[2584] 1 5
[2585] <210> 287
[2586] <211> 9
[2587] <212> PRT
[2588] <213> 人工序列
[2589] <220>
[2590] <223> 肽
[2591] <400> 287
[2592] Gly Ile Leu Pro Leu Leu Ala Thr Val
[2593] 1 5
[2594] <210> 288
[2595] <211> 9
[2596] <212> PRT
[2597] <213> 人工序列
[2598] <220>
[2599] <223> 肽
[2600] <400> 288
[2601] Tyr Leu Ser Asp Ala Val Glu Ala Val
[2602] 1 5
[2603] <210> 289
[2604] <211> 9
[2605] <212> PRT
[2606] <213> 人工序列
[2607] <220>
[2608] <223> 肽
[2609] <400> 289
[2610] Ile Leu Arg Glu Ala Ala Met Pro Val
[2611] 1 5
[2612] <210> 290

[2613] <211> 9
[2614] <212> PRT
[2615] <213> 人工序列
[2616] <220>
[2617] <223> 肽
[2618] <400> 290
[2619] Phe Leu Ile Pro Ala Pro Glu Ser Leu
[2620] 1 5
[2621] <210> 291
[2622] <211> 9
[2623] <212> PRT
[2624] <213> 人工序列
[2625] <220>
[2626] <223> 肽
[2627] <400> 291
[2628] Phe Leu Leu His Gly Leu Asn Leu Met
[2629] 1 5
[2630] <210> 292
[2631] <211> 9
[2632] <212> PRT
[2633] <213> 人工序列
[2634] <220>
[2635] <223> 肽
[2636] <400> 292
[2637] Tyr Met Ser Ser Leu Pro Gln Gly Leu
[2638] 1 5
[2639] <210> 293
[2640] <211> 9
[2641] <212> PRT
[2642] <213> 人工序列
[2643] <220>
[2644] <223> 肽
[2645] <400> 293
[2646] Tyr Met Ile Leu Gly Val Ala Met Ile
[2647] 1 5
[2648] <210> 294
[2649] <211> 9
[2650] <212> PRT
[2651] <213> 人工序列

[2652] <220>
[2653] <223> 肽
[2654] <400> 294
[2655] Val Leu Ile Leu Gly Val Ala Ala Val
[2656] 1 5
[2657] <210> 295
[2658] <211> 9
[2659] <212> PRT
[2660] <213> 人工序列
[2661] <220>
[2662] <223> 肽
[2663] <400> 295
[2664] Ser Leu Ile Leu Gly Val Ala Ala Val
[2665] 1 5
[2666] <210> 296
[2667] <211> 9
[2668] <212> PRT
[2669] <213> 人工序列
[2670] <220>
[2671] <223> 肽
[2672] <400> 296
[2673] Ile Leu Ile Leu Gly Val Ala Gly Ile
[2674] 1 5
[2675] <210> 297
[2676] <211> 9
[2677] <212> PRT
[2678] <213> 人工序列
[2679] <220>
[2680] <223> 肽
[2681] <400> 297
[2682] Leu Leu Asp Cys Ile Ile Ala Phe Leu
[2683] 1 5
[2684] <210> 298
[2685] <211> 9
[2686] <212> PRT
[2687] <213> 人工序列
[2688] <220>
[2689] <223> 肽
[2690] <400> 298

[2691] Leu Ile Leu Gly Ile Phe Ile Ser Val
[2692] 1 5
[2693] <210> 299
[2694] <211> 9
[2695] <212> PRT
[2696] <213> 人工序列
[2697] <220>
[2698] <223> 肽
[2699] <400> 299
[2700] Tyr Leu Ala Val Leu Gly Ile Ser Leu
[2701] 1 5
[2702] <210> 300
[2703] <211> 9
[2704] <212> PRT
[2705] <213> 人工序列
[2706] <220>
[2707] <223> 肽
[2708] <400> 300
[2709] Val Leu Ala Ala Ile Val Ile Gly Val
[2710] 1 5
[2711] <210> 301
[2712] <211> 9
[2713] <212> PRT
[2714] <213> 人工序列
[2715] <220>
[2716] <223> 肽
[2717] <400> 301
[2718] Leu Leu Ala Cys Ser Leu Ala Met Leu
[2719] 1 5
[2720] <210> 302
[2721] <211> 9
[2722] <212> PRT
[2723] <213> 人工序列
[2724] <220>
[2725] <223> 肽
[2726] <400> 302
[2727] Phe Val Ile Gly Ile Val Ala Leu Val
[2728] 1 5
[2729] <210> 303

[2730] <211> 9
[2731] <212> PRT
[2732] <213> 人工序列
[2733] <220>
[2734] <223> 肽
[2735] <400> 303
[2736] Tyr Val Val Ala Val Pro Thr Pro Val
[2737] 1 5
[2738] <210> 304
[2739] <211> 9
[2740] <212> PRT
[2741] <213> 人工序列
[2742] <220>
[2743] <223> 肽
[2744] <400> 304
[2745] Tyr Ile Val Ala Val Pro Thr Pro Val
[2746] 1 5
[2747] <210> 305
[2748] <211> 9
[2749] <212> PRT
[2750] <213> 人工序列
[2751] <220>
[2752] <223> 肽
[2753] <400> 305
[2754] Phe Ile Val Ala Val Pro Thr Pro Ile
[2755] 1 5
[2756] <210> 306
[2757] <211> 9
[2758] <212> PRT
[2759] <213> 人工序列
[2760] <220>
[2761] <223> 肽
[2762] <400> 306
[2763] Met Leu Lys Glu Leu Ser Pro Glu Leu
[2764] 1 5
[2765] <210> 307
[2766] <211> 9
[2767] <212> PRT
[2768] <213> 人工序列

[2769] <220>
[2770] <223> 肽
[2771] <400> 307
[2772] Phe Leu Lys Glu Leu Ser Pro Gly Leu
[2773] 1 5
[2774] <210> 308
[2775] <211> 9
[2776] <212> PRT
[2777] <213> 人工序列
[2778] <220>
[2779] <223> 肽
[2780] <400> 308
[2781] Phe Val Ala Asp Leu Val Gly His Val
[2782] 1 5
[2783] <210> 309
[2784] <211> 9
[2785] <212> PRT
[2786] <213> 人工序列
[2787] <220>
[2788] <223> 肽
[2789] <400> 309
[2790] Ser Leu Leu Gly Thr Leu Glu Glu Leu
[2791] 1 5
[2792] <210> 310
[2793] <211> 9
[2794] <212> PRT
[2795] <213> 人工序列
[2796] <220>
[2797] <223> 肽
[2798] <400> 310
[2799] Val Met Leu Ser Asp Val Gln Ser Val
[2800] 1 5
[2801] <210> 311
[2802] <211> 9
[2803] <212> PRT
[2804] <213> 人工序列
[2805] <220>
[2806] <223> 肽
[2807] <400> 311

[2808] Arg Leu Leu Ser Asp Val Gln Gly Leu
[2809] 1 5
[2810] <210> 312
[2811] <211> 9
[2812] <212> PRT
[2813] <213> 人工序列
[2814] <220>
[2815] <223> 肽
[2816] <400> 312
[2817] Ser Leu Ile Leu Ile Leu Ser Ser Val
[2818] 1 5
[2819] <210> 313
[2820] <211> 9
[2821] <212> PRT
[2822] <213> 人工序列
[2823] <220>
[2824] <223> 肽
[2825] <400> 313
[2826] Lys Leu Ile Leu Ile Leu Ser Tyr Leu
[2827] 1 5
[2828] <210> 314
[2829] <211> 9
[2830] <212> PRT
[2831] <213> 人工序列
[2832] <220>
[2833] <223> 肽
[2834] <400> 314
[2835] Ala Leu Asp Ala Ile Phe Gly Gly Val
[2836] 1 5
[2837] <210> 315
[2838] <211> 9
[2839] <212> PRT
[2840] <213> 人工序列
[2841] <220>
[2842] <223> 肽
[2843] <400> 315
[2844] Phe Leu Ile Thr Lys Ala Glu Glu Leu
[2845] 1 5
[2846] <210> 316

[2847] <211> 9
[2848] <212> PRT
[2849] <213> 人工序列
[2850] <220>
[2851] <223> 肽
[2852] <400> 316
[2853] Ser Leu Leu Glu Glu Leu Pro Ala Leu
[2854] 1 5
[2855] <210> 317
[2856] <211> 9
[2857] <212> PRT
[2858] <213> 人工序列
[2859] <220>
[2860] <223> 肽
[2861] <400> 317
[2862] Met Thr Leu Glu Glu Leu Pro Phe Leu
[2863] 1 5
[2864] <210> 318
[2865] <211> 9
[2866] <212> PRT
[2867] <213> 人工序列
[2868] <220>
[2869] <223> 肽
[2870] <400> 318
[2871] Ile Ile Leu Glu Tyr Ile Ala Leu Leu
[2872] 1 5
[2873] <210> 319
[2874] <211> 9
[2875] <212> PRT
[2876] <213> 人工序列
[2877] <220>
[2878] <223> 肽
[2879] <400> 319
[2880] Tyr Met Val Phe Gly Ile Glu Gly Ile
[2881] 1 5
[2882] <210> 320
[2883] <211> 9
[2884] <212> PRT
[2885] <213> 人工序列

[2886] <220>
[2887] <223> 肽
[2888] <400> 320
[2889] Ser Leu Ser Ser Ser Ser Pro Leu Val
[2890] 1 5
[2891] <210> 321
[2892] <211> 9
[2893] <212> PRT
[2894] <213> 人工序列
[2895] <220>
[2896] <223> 肽
[2897] <400> 321
[2898] Lys Leu Asp Glu Leu Ala His Phe Leu
[2899] 1 5
[2900] <210> 322
[2901] <211> 9
[2902] <212> PRT
[2903] <213> 人工序列
[2904] <220>
[2905] <223> 肽
[2906] <400> 322
[2907] Phe Val Leu Glu His Val Val Pro Leu
[2908] 1 5
[2909] <210> 323
[2910] <211> 9
[2911] <212> PRT
[2912] <213> 人工序列
[2913] <220>
[2914] <223> 肽
[2915] <400> 323
[2916] Tyr Leu Leu Gly Val Leu Leu Leu Leu
[2917] 1 5
[2918] <210> 324
[2919] <211> 9
[2920] <212> PRT
[2921] <213> 人工序列
[2922] <220>
[2923] <223> 肽
[2924] <400> 324

[2925] Tyr Ile Leu Gly Val Leu Leu Thr Ala
[2926] 1 5
[2927] <210> 325
[2928] <211> 9
[2929] <212> PRT
[2930] <213> 人工序列
[2931] <220>
[2932] <223> 肽
[2933] <400> 325
[2934] Met Leu Leu Gly Val Leu Leu Leu Leu
[2935] 1 5
[2936] <210> 326
[2937] <211> 9
[2938] <212> PRT
[2939] <213> 人工序列
[2940] <220>
[2941] <223> 肽
[2942] <400> 326
[2943] Met Ile Leu Gly Val Leu Leu Phe Leu
[2944] 1 5
[2945] <210> 327
[2946] <211> 9
[2947] <212> PRT
[2948] <213> 人工序列
[2949] <220>
[2950] <223> 肽
[2951] <400> 327
[2952] Leu Met Leu Gly Val Leu Leu Leu Ala
[2953] 1 5
[2954] <210> 328
[2955] <211> 9
[2956] <212> PRT
[2957] <213> 人工序列
[2958] <220>
[2959] <223> 肽
[2960] <400> 328
[2961] Leu Leu Leu Gly Val Leu Leu Leu Leu
[2962] 1 5
[2963] <210> 329

[2964] <211> 9
[2965] <212> PRT
[2966] <213> 人工序列
[2967] <220>
[2968] <223> 肽
[2969] <400> 329
[2970] Lys Leu Leu Gly Val Leu Leu Leu Val
[2971] 1 5
[2972] <210> 330
[2973] <211> 9
[2974] <212> PRT
[2975] <213> 人工序列
[2976] <220>
[2977] <223> 肽
[2978] <400> 330
[2979] Ile Ile Leu Gly Val Leu Leu Ala Val
[2980] 1 5
[2981] <210> 331
[2982] <211> 9
[2983] <212> PRT
[2984] <213> 人工序列
[2985] <220>
[2986] <223> 肽
[2987] <400> 331
[2988] Phe Ile Leu Gly Val Leu Leu Ser Leu
[2989] 1 5
[2990] <210> 332
[2991] <211> 9
[2992] <212> PRT
[2993] <213> 人工序列
[2994] <220>
[2995] <223> 肽
[2996] <400> 332
[2997] Ala Leu Leu Gly Val Leu Leu Leu Leu
[2998] 1 5
[2999] <210> 333
[3000] <211> 9
[3001] <212> PRT
[3002] <213> 人工序列

[3003] <220>
[3004] <223> 肽
[3005] <400> 333
[3006] Ala Leu Leu Gly Val Leu Leu Leu Ala
[3007] 1 5
[3008] <210> 334
[3009] <211> 9
[3010] <212> PRT
[3011] <213> 人工序列
[3012] <220>
[3013] <223> 肽
[3014] <400> 334
[3015] Ala Ile Leu Gly Val Leu Leu Leu Val
[3016] 1 5
[3017] <210> 335
[3018] <211> 9
[3019] <212> PRT
[3020] <213> 人工序列
[3021] <220>
[3022] <223> 肽
[3023] <400> 335
[3024] Ile Leu Ala Ala Gly Val Pro Glu Leu
[3025] 1 5
[3026] <210> 336
[3027] <211> 9
[3028] <212> PRT
[3029] <213> 人工序列
[3030] <220>
[3031] <223> 肽
[3032] <400> 336
[3033] Tyr Val Ser Asp Ile Leu Ser Tyr Val
[3034] 1 5
[3035] <210> 337
[3036] <211> 9
[3037] <212> PRT
[3038] <213> 人工序列
[3039] <220>
[3040] <223> 肽
[3041] <400> 337

[3042] Tyr Ile Ser Asp Ile Leu Ser Tyr Val
[3043] 1 5
[3044] <210> 338
[3045] <211> 9
[3046] <212> PRT
[3047] <213> 人工序列
[3048] <220>
[3049] <223> 肽
[3050] <400> 338
[3051] Val Ile Ser Asp Ile Leu Ser Phe Leu
[3052] 1 5
[3053] <210> 339
[3054] <211> 9
[3055] <212> PRT
[3056] <213> 人工序列
[3057] <220>
[3058] <223> 肽
[3059] <400> 339
[3060] Ser Met Ser Asp Ile Leu Ser Arg Leu
[3061] 1 5
[3062] <210> 340
[3063] <211> 9
[3064] <212> PRT
[3065] <213> 人工序列
[3066] <220>
[3067] <223> 肽
[3068] <400> 340
[3069] Phe Val Ser Asp Ile Leu Ser Ala Ala
[3070] 1 5
[3071] <210> 341
[3072] <211> 9
[3073] <212> PRT
[3074] <213> 人工序列
[3075] <220>
[3076] <223> 肽
[3077] <400> 341
[3078] Trp Leu Leu Ala Ala Ser Val Thr Val
[3079] 1 5
[3080] <210> 342

[3081] <211> 9
[3082] <212> PRT
[3083] <213> 人工序列
[3084] <220>
[3085] <223> 肽
[3086] <400> 342
[3087] Ile Leu Leu Ala Ala Ser Val Leu Val
[3088] 1 5
[3089] <210> 343
[3090] <211> 9
[3091] <212> PRT
[3092] <213> 人工序列
[3093] <220>
[3094] <223> 肽
[3095] <400> 343
[3096] Phe Leu Leu Ala Ala Ser Val Met Met
[3097] 1 5
[3098] <210> 344
[3099] <211> 9
[3100] <212> PRT
[3101] <213> 人工序列
[3102] <220>
[3103] <223> 肽
[3104] <400> 344
[3105] Ala Leu Leu Ala Ala Ser Val Leu Val
[3106] 1 5
[3107] <210> 345
[3108] <211> 9
[3109] <212> PRT
[3110] <213> 人工序列
[3111] <220>
[3112] <223> 肽
[3113] <400> 345
[3114] Leu Leu Ala Ala Ser Val Ala Leu Leu
[3115] 1 5
[3116] <210> 346
[3117] <211> 9
[3118] <212> PRT
[3119] <213> 人工序列

[3120] <220>
[3121] <223> 肽
[3122] <400> 346
[3123] Leu Leu Ala Ala Ser Val Ala Gly Val
[3124] 1 5
[3125] <210> 347
[3126] <211> 9
[3127] <212> PRT
[3128] <213> 人工序列
[3129] <220>
[3130] <223> 肽
[3131] <400> 347
[3132] Ile Leu Ala Ala Ser Val Ala Ala Val
[3133] 1 5
[3134] <210> 348
[3135] <211> 9
[3136] <212> PRT
[3137] <213> 人工序列
[3138] <220>
[3139] <223> 肽
[3140] <400> 348
[3141] Gly Leu Ala Ala Ser Val Ala Pro Val
[3142] 1 5
[3143] <210> 349
[3144] <211> 9
[3145] <212> PRT
[3146] <213> 人工序列
[3147] <220>
[3148] <223> 肽
[3149] <400> 349
[3150] Ala Leu Leu Arg Lys Val Ala Glu Val
[3151] 1 5
[3152] <210> 350
[3153] <211> 9
[3154] <212> PRT
[3155] <213> 人工序列
[3156] <220>
[3157] <223> 肽
[3158] <400> 350

[3159] Ser Leu Pro Glu Leu Tyr Ala Trp Ile
[3160] 1 5
[3161] <210> 351
[3162] <211> 9
[3163] <212> PRT
[3164] <213> 人工序列
[3165] <220>
[3166] <223> 肽
[3167] <400> 351
[3168] Ile Leu Tyr Gly Lys Ile Lys Tyr Leu
[3169] 1 5
[3170] <210> 352
[3171] <211> 9
[3172] <212> PRT
[3173] <213> 人工序列
[3174] <220>
[3175] <223> 肽
[3176] <400> 352
[3177] Met Leu Leu Gly Leu Ala Ala Phe Leu
[3178] 1 5
[3179] <210> 353
[3180] <211> 9
[3181] <212> PRT
[3182] <213> 人工序列
[3183] <220>
[3184] <223> 肽
[3185] <400> 353
[3186] Gly Leu Leu Gly Leu Ala Ala Phe Leu
[3187] 1 5
[3188] <210> 354
[3189] <211> 9
[3190] <212> PRT
[3191] <213> 人工序列
[3192] <220>
[3193] <223> 肽
[3194] <400> 354
[3195] Ala Leu Leu Gly Leu Ala Ala Phe Leu
[3196] 1 5
[3197] <210> 355

[3198] <211> 9
[3199] <212> PRT
[3200] <213> 人工序列
[3201] <220>
[3202] <223> 肽
[3203] <400> 355
[3204] Tyr Leu Asp Glu Val Lys Ser Leu Val
[3205] 1 5
[3206] <210> 356
[3207] <211> 9
[3208] <212> PRT
[3209] <213> 人工序列
[3210] <220>
[3211] <223> 肽
[3212] <400> 356
[3213] Tyr Leu Asp Glu Val Lys Ser Leu Ile
[3214] 1 5
[3215] <210> 357
[3216] <211> 9
[3217] <212> PRT
[3218] <213> 人工序列
[3219] <220>
[3220] <223> 肽
[3221] <400> 357
[3222] Tyr Leu Asp Glu Val Lys Ser Ile Leu
[3223] 1 5
[3224] <210> 358
[3225] <211> 9
[3226] <212> PRT
[3227] <213> 人工序列
[3228] <220>
[3229] <223> 肽
[3230] <400> 358
[3231] Leu Leu Asp Glu Val Lys Ser Leu Val
[3232] 1 5
[3233] <210> 359
[3234] <211> 9
[3235] <212> PRT
[3236] <213> 人工序列

[3237] <220>
[3238] <223> 肽
[3239] <400> 359
[3240] Phe Ile Leu Leu Ser Leu Ser Pro Val
[3241] 1 5
[3242] <210> 360
[3243] <211> 9
[3244] <212> PRT
[3245] <213> 人工序列
[3246] <220>
[3247] <223> 肽
[3248] <400> 360
[3249] Arg Leu Phe Leu Phe Ser Val Leu Val
[3250] 1 5
[3251] <210> 361
[3252] <211> 9
[3253] <212> PRT
[3254] <213> 人工序列
[3255] <220>
[3256] <223> 肽
[3257] <400> 361
[3258] Ala Leu Thr Val Tyr Leu Val Tyr Leu
[3259] 1 5
[3260] <210> 362
[3261] <211> 9
[3262] <212> PRT
[3263] <213> 人工序列
[3264] <220>
[3265] <223> 肽
[3266] <400> 362
[3267] Arg Leu Leu Phe Val Ala Val Pro Ile
[3268] 1 5
[3269] <210> 363
[3270] <211> 9
[3271] <212> PRT
[3272] <213> 人工序列
[3273] <220>
[3274] <223> 肽
[3275] <400> 363

[3276] Arg Leu Leu Phe Val Ala Val Gly Leu
[3277] 1 5
[3278] <210> 364
[3279] <211> 9
[3280] <212> PRT
[3281] <213> 人工序列
[3282] <220>
[3283] <223> 肽
[3284] <400> 364
[3285] Phe Leu Leu Phe Val Ala Val Ser Val
[3286] 1 5
[3287] <210> 365
[3288] <211> 9
[3289] <212> PRT
[3290] <213> 人工序列
[3291] <220>
[3292] <223> 肽
[3293] <400> 365
[3294] Phe Ile Ser Leu Phe Leu Phe Ser Val
[3295] 1 5
[3296] <210> 366
[3297] <211> 9
[3298] <212> PRT
[3299] <213> 人工序列
[3300] <220>
[3301] <223> 肽
[3302] <400> 366
[3303] Leu Ile Ala Gly Phe Val Ala Leu Val
[3304] 1 5
[3305] <210> 367
[3306] <211> 9
[3307] <212> PRT
[3308] <213> 人工序列
[3309] <220>
[3310] <223> 肽
[3311] <400> 367
[3312] Tyr Leu Leu Val Leu Met Ala Ser Ile
[3313] 1 5
[3314] <210> 368

[3315] <211> 9
[3316] <212> PRT
[3317] <213> 人工序列
[3318] <220>
[3319] <223> 肽
[3320] <400> 368
[3321] Tyr Leu Val Gly Ile Leu Leu Val Leu
[3322] 1 5
[3323] <210> 369
[3324] <211> 9
[3325] <212> PRT
[3326] <213> 人工序列
[3327] <220>
[3328] <223> 肽
[3329] <400> 369
[3330] Lys Ile Val Gly Ile Leu Leu Gly Ile
[3331] 1 5
[3332] <210> 370
[3333] <211> 9
[3334] <212> PRT
[3335] <213> 人工序列
[3336] <220>
[3337] <223> 肽
[3338] <400> 370
[3339] Lys Ile Val Gly Ile Leu Leu Ala Val
[3340] 1 5
[3341] <210> 371
[3342] <211> 9
[3343] <212> PRT
[3344] <213> 人工序列
[3345] <220>
[3346] <223> 肽
[3347] <400> 371
[3348] Ile Leu Val Gly Ile Leu Leu Val Val
[3349] 1 5
[3350] <210> 372
[3351] <211> 9
[3352] <212> PRT
[3353] <213> 人工序列

[3354] <220>
[3355] <223> 肽
[3356] <400> 372
[3357] Gly Ile Val Gly Ile Leu Leu Asn Val
[3358] 1 5
[3359] <210> 373
[3360] <211> 9
[3361] <212> PRT
[3362] <213> 人工序列
[3363] <220>
[3364] <223> 肽
[3365] <400> 373
[3366] Gly Ile Val Gly Ile Leu Leu Ala Val
[3367] 1 5
[3368] <210> 374
[3369] <211> 9
[3370] <212> PRT
[3371] <213> 人工序列
[3372] <220>
[3373] <223> 肽
[3374] <400> 374
[3375] Leu Leu Ala Val Val Leu Ala Phe Val
[3376] 1 5
[3377] <210> 375
[3378] <211> 9
[3379] <212> PRT
[3380] <213> 人工序列
[3381] <220>
[3382] <223> 肽
[3383] <400> 375
[3384] Leu Leu Ala Val Val Leu Ala Ala Val
[3385] 1 5
[3386] <210> 376
[3387] <211> 9
[3388] <212> PRT
[3389] <213> 人工序列
[3390] <220>
[3391] <223> 肽
[3392] <400> 376

[3393] Gly Val Leu Asp Gly Thr Ala Thr Val
[3394] 1 5
[3395] <210> 377
[3396] <211> 9
[3397] <212> PRT
[3398] <213> 人工序列
[3399] <220>
[3400] <223> 肽
[3401] <400> 377
[3402] Ala Leu Ala Asp Thr Asn Ser Tyr Val
[3403] 1 5
[3404] <210> 378
[3405] <211> 9
[3406] <212> PRT
[3407] <213> 人工序列
[3408] <220>
[3409] <223> 肽
[3410] <400> 378
[3411] Ala Leu Ala Asp Thr Asn Ser Tyr Leu
[3412] 1 5
[3413] <210> 379
[3414] <211> 9
[3415] <212> PRT
[3416] <213> 人工序列
[3417] <220>
[3418] <223> 肽
[3419] <400> 379
[3420] Ala Met Gln Ala Ala Ile Pro Met Leu
[3421] 1 5
[3422] <210> 380
[3423] <211> 9
[3424] <212> PRT
[3425] <213> 人工序列
[3426] <220>
[3427] <223> 肽
[3428] <400> 380
[3429] Ile Val Leu Asp Gly Leu Asp Leu Val
[3430] 1 5
[3431] <210> 381

[3432] <211> 9
[3433] <212> PRT
[3434] <213> 人工序列
[3435] <220>
[3436] <223> 肽
[3437] <400> 381
[3438] Ala Val Leu Asp Gly Leu Asp Pro Val
[3439] 1 5
[3440] <210> 382
[3441] <211> 9
[3442] <212> PRT
[3443] <213> 人工序列
[3444] <220>
[3445] <223> 肽
[3446] <400> 382
[3447] Tyr Leu Leu Ala Leu Leu Pro Leu Leu
[3448] 1 5
[3449] <210> 383
[3450] <211> 9
[3451] <212> PRT
[3452] <213> 人工序列
[3453] <220>
[3454] <223> 肽
[3455] <400> 383
[3456] Tyr Leu Leu Ala Leu Leu Pro Ile Leu
[3457] 1 5
[3458] <210> 384
[3459] <211> 9
[3460] <212> PRT
[3461] <213> 人工序列
[3462] <220>
[3463] <223> 肽
[3464] <400> 384
[3465] Gln Leu Leu Ala Leu Leu Pro Gly Val
[3466] 1 5
[3467] <210> 385
[3468] <211> 9
[3469] <212> PRT
[3470] <213> 人工序列

[3471] <220>
[3472] <223> 肽
[3473] <400> 385
[3474] Leu Leu Leu Ala Leu Leu Pro Thr Val
[3475] 1 5
[3476] <210> 386
[3477] <211> 9
[3478] <212> PRT
[3479] <213> 人工序列
[3480] <220>
[3481] <223> 肽
[3482] <400> 386
[3483] Phe Leu Arg Glu Leu Leu Cys Gln Leu
[3484] 1 5
[3485] <210> 387
[3486] <211> 9
[3487] <212> PRT
[3488] <213> 人工序列
[3489] <220>
[3490] <223> 肽
[3491] <400> 387
[3492] Leu Leu Tyr Pro Val Pro Leu Gly Val
[3493] 1 5
[3494] <210> 388
[3495] <211> 9
[3496] <212> PRT
[3497] <213> 人工序列
[3498] <220>
[3499] <223> 肽
[3500] <400> 388
[3501] Ala Leu Phe Leu Leu Ser Tyr Thr Val
[3502] 1 5
[3503] <210> 389
[3504] <211> 9
[3505] <212> PRT
[3506] <213> 人工序列
[3507] <220>
[3508] <223> 肽
[3509] <400> 389

[3510] Tyr Val Leu Ser Leu Leu Leu Thr Leu
[3511] 1 5
[3512] <210> 390
[3513] <211> 9
[3514] <212> PRT
[3515] <213> 人工序列
[3516] <220>
[3517] <223> 肽
[3518] <400> 390
[3519] Val Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ile Val
[3520] 1 5
[3521] <210> 391
[3522] <211> 9
[3523] <212> PRT
[3524] <213> 人工序列
[3525] <220>
[3526] <223> 肽
[3527] <400> 391
[3528] Ser Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ile Leu
[3529] 1 5
[3530] <210> 392
[3531] <211> 9
[3532] <212> PRT
[3533] <213> 人工序列
[3534] <220>
[3535] <223> 肽
[3536] <400> 392
[3537] Arg Leu Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu
[3538] 1 5
[3539] <210> 393
[3540] <211> 9
[3541] <212> PRT
[3542] <213> 人工序列
[3543] <220>
[3544] <223> 肽
[3545] <400> 393
[3546] Leu Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu Val
[3547] 1 5
[3548] <210> 394

[3549] <211> 9
[3550] <212> PRT
[3551] <213> 人工序列
[3552] <220>
[3553] <223> 肽
[3554] <400> 394
[3555] Lys Leu Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu
[3556] 1 5
[3557] <210> 395
[3558] <211> 9
[3559] <212> PRT
[3560] <213> 人工序列
[3561] <220>
[3562] <223> 肽
[3563] <400> 395
[3564] Ile Leu Leu Ser Leu Leu Leu Val Leu
[3565] 1 5
[3566] <210> 396
[3567] <211> 9
[3568] <212> PRT
[3569] <213> 人工序列
[3570] <220>
[3571] <223> 肽
[3572] <400> 396
[3573] Phe Thr Leu Ser Leu Leu Leu Thr Leu
[3574] 1 5
[3575] <210> 397
[3576] <211> 9
[3577] <212> PRT
[3578] <213> 人工序列
[3579] <220>
[3580] <223> 肽
[3581] <400> 397
[3582] Ala Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ile Leu
[3583] 1 5
[3584] <210> 398
[3585] <211> 9
[3586] <212> PRT
[3587] <213> 人工序列

[3588] <220>
[3589] <223> 肽
[3590] <400> 398
[3591] Val Leu Phe Val Leu Ser Leu Phe Leu
[3592] 1 5
[3593] <210> 399
[3594] <211> 9
[3595] <212> PRT
[3596] <213> 人工序列
[3597] <220>
[3598] <223> 肽
[3599] <400> 399
[3600] Ile Leu Phe Val Leu Ser Leu Gln Leu
[3601] 1 5
[3602] <210> 400
[3603] <211> 9
[3604] <212> PRT
[3605] <213> 人工序列
[3606] <220>
[3607] <223> 肽
[3608] <400> 400
[3609] Leu Leu Leu Glu Lys Gln Ala Glu Val
[3610] 1 5
[3611] <210> 401
[3612] <211> 9
[3613] <212> PRT
[3614] <213> 人工序列
[3615] <220>
[3616] <223> 肽
[3617] <400> 401
[3618] Val Leu Ser Glu Leu Lys Leu Ala Val
[3619] 1 5
[3620] <210> 402
[3621] <211> 9
[3622] <212> PRT
[3623] <213> 人工序列
[3624] <220>
[3625] <223> 肽
[3626] <400> 402

[3627] Arg Met Ile Glu His Val Leu Thr Val
[3628] 1 5
[3629] <210> 403
[3630] <211> 9
[3631] <212> PRT
[3632] <213> 人工序列
[3633] <220>
[3634] <223> 肽
[3635] <400> 403
[3636] Gln Ile Phe Asp Arg Leu Ile Pro Ile
[3637] 1 5
[3638] <210> 404
[3639] <211> 9
[3640] <212> PRT
[3641] <213> 人工序列
[3642] <220>
[3643] <223> 肽
[3644] <400> 404
[3645] Gly Val Phe Asp Arg Leu Ile Pro Ile
[3646] 1 5
[3647] <210> 405
[3648] <211> 9
[3649] <212> PRT
[3650] <213> 人工序列
[3651] <220>
[3652] <223> 肽
[3653] <400> 405
[3654] Tyr Leu Lys Glu Gln Phe Gln Thr Leu
[3655] 1 5
[3656] <210> 406
[3657] <211> 9
[3658] <212> PRT
[3659] <213> 人工序列
[3660] <220>
[3661] <223> 肽
[3662] <400> 406
[3663] Ser Leu Leu Asp Ser Ala Phe Leu Leu
[3664] 1 5
[3665] <210> 407

[3666] <211> 9
[3667] <212> PRT
[3668] <213> 人工序列
[3669] <220>
[3670] <223> 肽
[3671] <400> 407
[3672] Met Leu Ser Leu Val Phe Ser Leu Ile
[3673] 1 5
[3674] <210> 408
[3675] <211> 9
[3676] <212> PRT
[3677] <213> 人工序列
[3678] <220>
[3679] <223> 肽
[3680] <400> 408
[3681] Leu Met Ser Leu Val Phe Ser Leu Val
[3682] 1 5
[3683] <210> 409
[3684] <211> 9
[3685] <212> PRT
[3686] <213> 人工序列
[3687] <220>
[3688] <223> 肽
[3689] <400> 409
[3690] Trp Met Gln Ile Leu Pro Tyr Gln Val
[3691] 1 5
[3692] <210> 410
[3693] <211> 9
[3694] <212> PRT
[3695] <213> 人工序列
[3696] <220>
[3697] <223> 肽
[3698] <400> 410
[3699] Met Met Thr Gly Phe Thr Phe Gly Val
[3700] 1 5
[3701] <210> 411
[3702] <211> 9
[3703] <212> PRT
[3704] <213> 人工序列

[3705] <220>
[3706] <223> 肽
[3707] <400> 411
[3708] Met Leu Leu Leu Leu Val Asn Leu Val
[3709] 1 5
[3710] <210> 412
[3711] <211> 9
[3712] <212> PRT
[3713] <213> 人工序列
[3714] <220>
[3715] <223> 肽
[3716] <400> 412
[3717] Val Leu Phe Gly Leu Leu Thr Phe Leu
[3718] 1 5
[3719] <210> 413
[3720] <211> 9
[3721] <212> PRT
[3722] <213> 人工序列
[3723] <220>
[3724] <223> 肽
[3725] <400> 413
[3726] Gln Leu Phe Gly Leu Leu Thr Asp Val
[3727] 1 5
[3728] <210> 414
[3729] <211> 9
[3730] <212> PRT
[3731] <213> 人工序列
[3732] <220>
[3733] <223> 肽
[3734] <400> 414
[3735] Phe Leu Phe Gly Leu Leu Thr Met Ile
[3736] 1 5
[3737] <210> 415
[3738] <211> 9
[3739] <212> PRT
[3740] <213> 人工序列
[3741] <220>
[3742] <223> 肽
[3743] <400> 415

[3744] Phe Leu Phe Gly Leu Leu Thr Asp Ala
[3745] 1 5
[3746] <210> 416
[3747] <211> 9
[3748] <212> PRT
[3749] <213> 人工序列
[3750] <220>
[3751] <223> 肽
[3752] <400> 416
[3753] Thr Leu Leu Leu Ser Leu Phe Leu Leu
[3754] 1 5
[3755] <210> 417
[3756] <211> 9
[3757] <212> PRT
[3758] <213> 人工序列
[3759] <220>
[3760] <223> 肽
[3761] <400> 417
[3762] Phe Ile Leu Leu Ser Leu Phe Met Leu
[3763] 1 5
[3764] <210> 418
[3765] <211> 9
[3766] <212> PRT
[3767] <213> 人工序列
[3768] <220>
[3769] <223> 肽
[3770] <400> 418
[3771] Ile Leu Leu Pro Pro Pro Pro Val Val
[3772] 1 5
[3773] <210> 419
[3774] <211> 9
[3775] <212> PRT
[3776] <213> 人工序列
[3777] <220>
[3778] <223> 肽
[3779] <400> 419
[3780] Val Leu Leu Thr Leu Ile Phe Ala Leu
[3781] 1 5
[3782] <210> 420

[3783] <211> 9
[3784] <212> PRT
[3785] <213> 人工序列
[3786] <220>
[3787] <223> 肽
[3788] <400> 420
[3789] Arg Leu Leu Thr Leu Ile Phe Thr Leu
[3790] 1 5
[3791] <210> 421
[3792] <211> 9
[3793] <212> PRT
[3794] <213> 人工序列
[3795] <220>
[3796] <223> 肽
[3797] <400> 421
[3798] Gln Leu Leu Thr Leu Ile Phe Tyr Leu
[3799] 1 5
[3800] <210> 422
[3801] <211> 9
[3802] <212> PRT
[3803] <213> 人工序列
[3804] <220>
[3805] <223> 肽
[3806] <400> 422
[3807] Leu Leu Leu Thr Leu Ile Phe Pro Ile
[3808] 1 5
[3809] <210> 423
[3810] <211> 9
[3811] <212> PRT
[3812] <213> 人工序列
[3813] <220>
[3814] <223> 肽
[3815] <400> 423
[3816] Phe Leu Leu Thr Leu Ile Phe Ser Leu
[3817] 1 5
[3818] <210> 424
[3819] <211> 9
[3820] <212> PRT
[3821] <213> 人工序列

[3822] <220>
[3823] <223> 肽
[3824] <400> 424
[3825] Val Met Val Ala Ile Tyr Phe Thr Leu
[3826] 1 5
[3827] <210> 425
[3828] <211> 9
[3829] <212> PRT
[3830] <213> 人工序列
[3831] <220>
[3832] <223> 肽
[3833] <400> 425
[3834] Leu Leu Gly Ala Leu Leu Pro Ala Val
[3835] 1 5
[3836] <210> 426
[3837] <211> 9
[3838] <212> PRT
[3839] <213> 人工序列
[3840] <220>
[3841] <223> 肽
[3842] <400> 426
[3843] Ile Leu Gly Ala Leu Leu Pro Leu Leu
[3844] 1 5
[3845] <210> 427
[3846] <211> 9
[3847] <212> PRT
[3848] <213> 人工序列
[3849] <220>
[3850] <223> 肽
[3851] <400> 427
[3852] Ser Val Ala Ala Phe Pro Val Thr Val
[3853] 1 5
[3854] <210> 428
[3855] <211> 9
[3856] <212> PRT
[3857] <213> 人工序列
[3858] <220>
[3859] <223> 肽
[3860] <400> 428

[3861] Leu Leu Leu Ser Leu Phe Cys Leu Ile
[3862] 1 5
[3863] <210> 429
[3864] <211> 9
[3865] <212> PRT
[3866] <213> 人工序列
[3867] <220>
[3868] <223> 肽
[3869] <400> 429
[3870] Lys Leu Leu Ser Leu Phe Cys Thr Leu
[3871] 1 5
[3872] <210> 430
[3873] <211> 9
[3874] <212> PRT
[3875] <213> 人工序列
[3876] <220>
[3877] <223> 肽
[3878] <400> 430
[3879] Phe Leu Leu Ser Leu Phe Cys Ile Ala
[3880] 1 5
[3881] <210> 431
[3882] <211> 9
[3883] <212> PRT
[3884] <213> 人工序列
[3885] <220>
[3886] <223> 肽
[3887] <400> 431
[3888] Ile Leu Leu Gly Val Gly Phe Gly Ile
[3889] 1 5
[3890] <210> 432
[3891] <211> 9
[3892] <212> PRT
[3893] <213> 人工序列
[3894] <220>
[3895] <223> 肽
[3896] <400> 432
[3897] Ala Leu Leu Gly Val Gly Phe Gly Ile
[3898] 1 5
[3899] <210> 433

[3900] <211> 9
[3901] <212> PRT
[3902] <213> 人工序列
[3903] <220>
[3904] <223> 肽
[3905] <400> 433
[3906] Arg Leu Ile Asp Glu Phe Gln Ser Val
[3907] 1 5
[3908] <210> 434
[3909] <211> 9
[3910] <212> PRT
[3911] <213> 人工序列
[3912] <220>
[3913] <223> 肽
[3914] <400> 434
[3915] Phe Leu Glu Ser Val Ile Thr Thr Val
[3916] 1 5
[3917] <210> 435
[3918] <211> 9
[3919] <212> PRT
[3920] <213> 人工序列
[3921] <220>
[3922] <223> 肽
[3923] <400> 435
[3924] Gly Leu Phe Gly Val Leu Ile Gly Val
[3925] 1 5
[3926] <210> 436
[3927] <211> 9
[3928] <212> PRT
[3929] <213> 人工序列
[3930] <220>
[3931] <223> 肽
[3932] <400> 436
[3933] Ala Met Phe Gly Val Leu Ile Ser Val
[3934] 1 5
[3935] <210> 437
[3936] <211> 9
[3937] <212> PRT
[3938] <213> 人工序列

[3939] <220>
[3940] <223> 肽
[3941] <400> 437
[3942] Phe Ile Asp Phe Leu Leu Ser Glu Val
[3943] 1 5
[3944] <210> 438
[3945] <211> 9
[3946] <212> PRT
[3947] <213> 人工序列
[3948] <220>
[3949] <223> 肽
[3950] <400> 438
[3951] Gly Leu Phe Met Val Ile Ala Gly Val
[3952] 1 5
[3953] <210> 439
[3954] <211> 9
[3955] <212> PRT
[3956] <213> 人工序列
[3957] <220>
[3958] <223> 肽
[3959] <400> 439
[3960] Phe Leu Phe Met Val Ile Ala Phe Ala
[3961] 1 5
[3962] <210> 440
[3963] <211> 9
[3964] <212> PRT
[3965] <213> 人工序列
[3966] <220>
[3967] <223> 肽
[3968] <400> 440
[3969] His Leu Pro Tyr Leu Leu Phe Leu Leu
[3970] 1 5
[3971] <210> 441
[3972] <211> 9
[3973] <212> PRT
[3974] <213> 人工序列
[3975] <220>
[3976] <223> 肽
[3977] <400> 441

[3978] Thr Leu Thr Ala Cys Leu Val Gly Val
[3979] 1 5
[3980] <210> 442
[3981] <211> 9
[3982] <212> PRT
[3983] <213> 人工序列
[3984] <220>
[3985] <223> 肽
[3986] <400> 442
[3987] Met Leu Ser Glu Lys Met Val Gln Leu
[3988] 1 5
[3989] <210> 443
[3990] <211> 9
[3991] <212> PRT
[3992] <213> 人工序列
[3993] <220>
[3994] <223> 肽
[3995] <400> 443
[3996] Asn Leu Phe Asp Leu Ser Leu Val Ala
[3997] 1 5
[3998] <210> 444
[3999] <211> 9
[4000] <212> PRT
[4001] <213> 人工序列
[4002] <220>
[4003] <223> 肽
[4004] <400> 444
[4005] Gly Leu Phe Asp Leu Ser Leu Arg Val
[4006] 1 5
[4007] <210> 445
[4008] <211> 9
[4009] <212> PRT
[4010] <213> 人工序列
[4011] <220>
[4012] <223> 肽
[4013] <400> 445
[4014] Ala Leu Phe Asp Leu Ser Leu Pro Ile
[4015] 1 5
[4016] <210> 446

[4017] <211> 9
[4018] <212> PRT
[4019] <213> 人工序列
[4020] <220>
[4021] <223> 肽
[4022] <400> 446
[4023] Thr Leu Pro Ala Val Met Ala Glu Val
[4024] 1 5
[4025] <210> 447
[4026] <211> 9
[4027] <212> PRT
[4028] <213> 人工序列
[4029] <220>
[4030] <223> 肽
[4031] <400> 447
[4032] Leu Leu Ala Glu Pro Gln Ala Ser Leu
[4033] 1 5
[4034] <210> 448
[4035] <211> 9
[4036] <212> PRT
[4037] <213> 人工序列
[4038] <220>
[4039] <223> 肽
[4040] <400> 448
[4041] Ile Leu Ala Glu Pro Gln Ala Leu Val
[4042] 1 5
[4043] <210> 449
[4044] <211> 9
[4045] <212> PRT
[4046] <213> 人工序列
[4047] <220>
[4048] <223> 肽
[4049] <400> 449
[4050] Phe Ile Ala Glu Pro Gln Ala Ala Leu
[4051] 1 5
[4052] <210> 450
[4053] <211> 9
[4054] <212> PRT
[4055] <213> 人工序列

[4056] <220>
[4057] <223> 肽
[4058] <400> 450
[4059] Leu Leu Phe Leu Leu Ser Ala Leu Leu
[4060] 1 5
[4061] <210> 451
[4062] <211> 9
[4063] <212> PRT
[4064] <213> 人工序列
[4065] <220>
[4066] <223> 肽
[4067] <400> 451
[4068] Lys Met Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Ala
[4069] 1 5
[4070] <210> 452
[4071] <211> 9
[4072] <212> PRT
[4073] <213> 人工序列
[4074] <220>
[4075] <223> 肽
[4076] <400> 452
[4077] Ala Val Leu His Ala Ile Tyr Gly Val
[4078] 1 5
[4079] <210> 453
[4080] <211> 9
[4081] <212> PRT
[4082] <213> 人工序列
[4083] <220>
[4084] <223> 肽
[4085] <400> 453
[4086] His Leu Phe Ala Val Leu His Ala Val
[4087] 1 5
[4088] <210> 454
[4089] <211> 9
[4090] <212> PRT
[4091] <213> 人工序列
[4092] <220>
[4093] <223> 肽
[4094] <400> 454

[4095] Ser Val Ile Ala Ala Ile Val Leu Val
[4096] 1 5
[4097] <210> 455
[4098] <211> 9
[4099] <212> PRT
[4100] <213> 人工序列
[4101] <220>
[4102] <223> 肽
[4103] <400> 455
[4104] Phe Val Ile Ala Ala Ile Val Cys Val
[4105] 1 5
[4106] <210> 456
[4107] <211> 9
[4108] <212> PRT
[4109] <213> 人工序列
[4110] <220>
[4111] <223> 肽
[4112] <400> 456
[4113] Phe Ile Ile Ala Ala Ile Val Ala Val
[4114] 1 5
[4115] <210> 457
[4116] <211> 9
[4117] <212> PRT
[4118] <213> 人工序列
[4119] <220>
[4120] <223> 肽
[4121] <400> 457
[4122] Ala Val Ile Ala Ala Ile Val Gly Val
[4123] 1 5
[4124] <210> 458
[4125] <211> 9
[4126] <212> PRT
[4127] <213> 人工序列
[4128] <220>
[4129] <223> 肽
[4130] <400> 458
[4131] Tyr Ile Ala Ala Ile Ile Ala Glu Ala
[4132] 1 5
[4133] <210> 459

[4134] <211> 9
[4135] <212> PRT
[4136] <213> 人工序列
[4137] <220>
[4138] <223> 肽
[4139] <400> 459
[4140] Phe Val Ala Ala Ile Ile Ala Ser Leu
[4141] 1 5
[4142] <210> 460
[4143] <211> 9
[4144] <212> PRT
[4145] <213> 人工序列
[4146] <220>
[4147] <223> 肽
[4148] <400> 460
[4149] Phe Ile Ala Ala Ile Ile Ala Pro Ile
[4150] 1 5
[4151] <210> 461
[4152] <211> 9
[4153] <212> PRT
[4154] <213> 人工序列
[4155] <220>
[4156] <223> 肽
[4157] <400> 461
[4158] Gly Leu Phe Lys Ser Ile Leu Phe Leu
[4159] 1 5
[4160] <210> 462
[4161] <211> 9
[4162] <212> PRT
[4163] <213> 人工序列
[4164] <220>
[4165] <223> 肽
[4166] <400> 462
[4167] Met Leu Leu Gly Thr Ile His Gly Val
[4168] 1 5
[4169] <210> 463
[4170] <211> 9
[4171] <212> PRT
[4172] <213> 人工序列

[4173] <220>
[4174] <223> 肽
[4175] <400> 463
[4176] Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Met Leu
[4177] 1 5
[4178] <210> 464
[4179] <211> 9
[4180] <212> PRT
[4181] <213> 人工序列
[4182] <220>
[4183] <223> 肽
[4184] <400> 464
[4185] Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Ala Leu
[4186] 1 5
[4187] <210> 465
[4188] <211> 9
[4189] <212> PRT
[4190] <213> 人工序列
[4191] <220>
[4192] <223> 肽
[4193] <400> 465
[4194] Phe Leu Ser Phe Phe Phe Ala Ala Met
[4195] 1 5
[4196] <210> 466
[4197] <211> 9
[4198] <212> PRT
[4199] <213> 人工序列
[4200] <220>
[4201] <223> 肽
[4202] <400> 466
[4203] Phe Leu Ala Val Phe Leu Pro Val Leu
[4204] 1 5
[4205] <210> 467
[4206] <211> 9
[4207] <212> PRT
[4208] <213> 人工序列
[4209] <220>
[4210] <223> 肽
[4211] <400> 467

[4212] Ser Leu Leu Leu Gly Thr Ile Leu Val
[4213] 1 5
[4214] <210> 468
[4215] <211> 9
[4216] <212> PRT
[4217] <213> 人工序列
[4218] <220>
[4219] <223> 肽
[4220] <400> 468
[4221] Ile Leu Leu Leu Gly Thr Ile Leu Leu
[4222] 1 5
[4223] <210> 469
[4224] <211> 9
[4225] <212> PRT
[4226] <213> 人工序列
[4227] <220>
[4228] <223> 肽
[4229] <400> 469
[4230] Arg Leu Ser Leu Ile Val Ala Leu Val
[4231] 1 5
[4232] <210> 470
[4233] <211> 9
[4234] <212> PRT
[4235] <213> 人工序列
[4236] <220>
[4237] <223> 肽
[4238] <400> 470
[4239] Arg Leu Ser Leu Ile Val Ala Phe Val
[4240] 1 5
[4241] <210> 471
[4242] <211> 9
[4243] <212> PRT
[4244] <213> 人工序列
[4245] <220>
[4246] <223> 肽
[4247] <400> 471
[4248] Met Ile Ser Pro Asn Leu Phe Arg Val
[4249] 1 5
[4250] <210> 472

[4251] <211> 9
[4252] <212> PRT
[4253] <213> 人工序列
[4254] <220>
[4255] <223> 肽
[4256] <400> 472
[4257] Leu Leu Asp His Val Leu Ile Ala Val
[4258] 1 5
[4259] <210> 473
[4260] <211> 9
[4261] <212> PRT
[4262] <213> 人工序列
[4263] <220>
[4264] <223> 肽
[4265] <400> 473
[4266] Arg Leu Ile Asp Glu His Leu Val Val
[4267] 1 5
[4268] <210> 474
[4269] <211> 9
[4270] <212> PRT
[4271] <213> 人工序列
[4272] <220>
[4273] <223> 肽
[4274] <400> 474
[4275] Thr Leu Ser Glu Val Leu Glu Tyr Leu
[4276] 1 5
[4277] <210> 475
[4278] <211> 9
[4279] <212> PRT
[4280] <213> 人工序列
[4281] <220>
[4282] <223> 肽
[4283] <400> 475
[4284] Phe Leu Leu Arg Pro Asp Thr Phe Leu
[4285] 1 5
[4286] <210> 476
[4287] <211> 9
[4288] <212> PRT
[4289] <213> 人工序列

[4290] <220>
[4291] <223> 肽
[4292] <400> 476
[4293] Leu Met Met Thr Ile Ile Asn Gln Val
[4294] 1 5
[4295] <210> 477
[4296] <211> 9
[4297] <212> PRT
[4298] <213> 人工序列
[4299] <220>
[4300] <223> 肽
[4301] <400> 477
[4302] Leu Leu Met Thr Ile Ile Asn Gln Val
[4303] 1 5
[4304] <210> 478
[4305] <211> 9
[4306] <212> PRT
[4307] <213> 人工序列
[4308] <220>
[4309] <223> 肽
[4310] <400> 478
[4311] Phe Leu Met Thr Ile Ile Asn Gln Val
[4312] 1 5
[4313] <210> 479
[4314] <211> 9
[4315] <212> PRT
[4316] <213> 人工序列
[4317] <220>
[4318] <223> 肽
[4319] <400> 479
[4320] Arg Leu Ala Gly Ser Val Ala Gly Val
[4321] 1 5
[4322] <210> 480
[4323] <211> 9
[4324] <212> PRT
[4325] <213> 人工序列
[4326] <220>
[4327] <223> 肽
[4328] <400> 480

[4329] Lys Leu Ala Gly Ser Val Ala Gly Val
[4330] 1 5
[4331] <210> 481
[4332] <211> 9
[4333] <212> PRT
[4334] <213> 人工序列
[4335] <220>
[4336] <223> 肽
[4337] <400> 481
[4338] Leu Leu Met Met Thr Ile Ile Thr Val
[4339] 1 5
[4340] <210> 482
[4341] <211> 9
[4342] <212> PRT
[4343] <213> 人工序列
[4344] <220>
[4345] <223> 肽
[4346] <400> 482
[4347] Ala Met Leu Ser Ser Leu Ala Gly Val
[4348] 1 5
[4349] <210> 483
[4350] <211> 9
[4351] <212> PRT
[4352] <213> 人工序列
[4353] <220>
[4354] <223> 肽
[4355] <400> 483
[4356] Tyr Val Phe Thr Met Leu Ser Ala Val
[4357] 1 5
[4358] <210> 484
[4359] <211> 9
[4360] <212> PRT
[4361] <213> 人工序列
[4362] <220>
[4363] <223> 肽
[4364] <400> 484
[4365] Tyr Leu Ala Gly Val Ile Ile Leu Ile
[4366] 1 5
[4367] <210> 485

[4368] <211> 9
[4369] <212> PRT
[4370] <213> 人工序列
[4371] <220>
[4372] <223> 肽
[4373] <400> 485
[4374] Met Leu Ala Gly Val Ile Ile Tyr Ile
[4375] 1 5
[4376] <210> 486
[4377] <211> 9
[4378] <212> PRT
[4379] <213> 人工序列
[4380] <220>
[4381] <223> 肽
[4382] <400> 486
[4383] Met Leu Ala Gly Val Ile Ile Gly Ile
[4384] 1 5
[4385] <210> 487
[4386] <211> 9
[4387] <212> PRT
[4388] <213> 人工序列
[4389] <220>
[4390] <223> 肽
[4391] <400> 487
[4392] Leu Leu Ala Gly Val Ile Ile Thr Ile
[4393] 1 5
[4394] <210> 488
[4395] <211> 9
[4396] <212> PRT
[4397] <213> 人工序列
[4398] <220>
[4399] <223> 肽
[4400] <400> 488
[4401] Leu Leu Ala Gly Val Ile Ile Gly Ile
[4402] 1 5
[4403] <210> 489
[4404] <211> 9
[4405] <212> PRT
[4406] <213> 人工序列

[4407] <220>
[4408] <223> 肽
[4409] <400> 489
[4410] Gly Leu Ala Gly Val Ile Ile Thr Ile
[4411] 1 5
[4412] <210> 490
[4413] <211> 9
[4414] <212> PRT
[4415] <213> 人工序列
[4416] <220>
[4417] <223> 肽
[4418] <400> 490
[4419] Gly Leu Ala Gly Val Ile Ile Ala Val
[4420] 1 5
[4421] <210> 491
[4422] <211> 9
[4423] <212> PRT
[4424] <213> 人工序列
[4425] <220>
[4426] <223> 肽
[4427] <400> 491
[4428] Val Met Leu Phe Gly Val Phe Met Val
[4429] 1 5
[4430] <210> 492
[4431] <211> 9
[4432] <212> PRT
[4433] <213> 人工序列
[4434] <220>
[4435] <223> 肽
[4436] <400> 492
[4437] Val Leu Leu Phe Gly Val Phe Leu Val
[4438] 1 5
[4439] <210> 493
[4440] <211> 9
[4441] <212> PRT
[4442] <213> 人工序列
[4443] <220>
[4444] <223> 肽
[4445] <400> 493

[4446] Ile Leu Leu Phe Gly Val Phe Met Val
[4447] 1 5
[4448] <210> 494
[4449] <211> 9
[4450] <212> PRT
[4451] <213> 人工序列
[4452] <220>
[4453] <223> 肽
[4454] <400> 494
[4455] Phe Ile Leu Phe Gly Val Phe Met Leu
[4456] 1 5
[4457] <210> 495
[4458] <211> 9
[4459] <212> PRT
[4460] <213> 人工序列
[4461] <220>
[4462] <223> 肽
[4463] <400> 495
[4464] Val Leu Phe Gly Val Phe Leu Gly Val
[4465] 1 5
[4466] <210> 496
[4467] <211> 9
[4468] <212> PRT
[4469] <213> 人工序列
[4470] <220>
[4471] <223> 肽
[4472] <400> 496
[4473] Gly Met Phe Gly Val Phe Leu Thr Leu
[4474] 1 5
[4475] <210> 497
[4476] <211> 9
[4477] <212> PRT
[4478] <213> 人工序列
[4479] <220>
[4480] <223> 肽
[4481] <400> 497
[4482] Phe Leu Phe Gly Val Phe Leu Ala Met
[4483] 1 5
[4484] <210> 498

[4485] <211> 9
[4486] <212> PRT
[4487] <213> 人工序列
[4488] <220>
[4489] <223> 肽
[4490] <400> 498
[4491] Val Leu Asp Thr Ala Ile Ile Tyr Ile
[4492] 1 5
[4493] <210> 499
[4494] <211> 9
[4495] <212> PRT
[4496] <213> 人工序列
[4497] <220>
[4498] <223> 肽
[4499] <400> 499
[4500] Lys Leu Asp Thr Ala Ile Ile His Val
[4501] 1 5
[4502] <210> 500
[4503] <211> 9
[4504] <212> PRT
[4505] <213> 人工序列
[4506] <220>
[4507] <223> 肽
[4508] <400> 500
[4509] Leu Ile Ser Ser Phe Ala Phe Leu Val
[4510] 1 5
[4511] <210> 501
[4512] <211> 9
[4513] <212> PRT
[4514] <213> 人工序列
[4515] <220>
[4516] <223> 肽
[4517] <400> 501
[4518] Leu Ile Ser Ser Phe Ala Phe Leu Leu
[4519] 1 5
[4520] <210> 502
[4521] <211> 9
[4522] <212> PRT
[4523] <213> 人工序列

[4524] <220>
[4525] <223> 肽
[4526] <400> 502
[4527] Phe Met Leu Arg Leu Ile Ile Asn Leu
[4528] 1 5
[4529] <210> 503
[4530] <211> 9
[4531] <212> PRT
[4532] <213> 人工序列
[4533] <220>
[4534] <223> 肽
[4535] <400> 503
[4536] Ala Leu Ala Ile Ala Leu Phe Pro Val
[4537] 1 5
[4538] <210> 504
[4539] <211> 9
[4540] <212> PRT
[4541] <213> 人工序列
[4542] <220>
[4543] <223> 肽
[4544] <400> 504
[4545] Ala Leu Trp Leu His Thr Ser Phe Ala
[4546] 1 5
[4547] <210> 505
[4548] <211> 9
[4549] <212> PRT
[4550] <213> 人工序列
[4551] <220>
[4552] <223> 肽
[4553] <400> 505
[4554] Thr Met Phe Gly Tyr Thr Val Phe Leu
[4555] 1 5
[4556] <210> 506
[4557] <211> 9
[4558] <212> PRT
[4559] <213> 人工序列
[4560] <220>
[4561] <223> 肽
[4562] <400> 506

[4563] Tyr Leu Ala Gly Ile Val Phe Thr Leu
[4564] 1 5
[4565] <210> 507
[4566] <211> 9
[4567] <212> PRT
[4568] <213> 人工序列
[4569] <220>
[4570] <223> 肽
[4571] <400> 507
[4572] Leu Met Leu Leu Phe Ala Tyr Tyr Leu
[4573] 1 5
[4574] <210> 508
[4575] <211> 9
[4576] <212> PRT
[4577] <213> 人工序列
[4578] <220>
[4579] <223> 肽
[4580] <400> 508
[4581] Tyr Leu Phe Ala Tyr Val Leu Ile Val
[4582] 1 5
[4583] <210> 509
[4584] <211> 9
[4585] <212> PRT
[4586] <213> 人工序列
[4587] <220>
[4588] <223> 肽
[4589] <400> 509
[4590] Thr Leu Phe Ala Tyr Val Leu Gly Leu
[4591] 1 5
[4592] <210> 510
[4593] <211> 9
[4594] <212> PRT
[4595] <213> 人工序列
[4596] <220>
[4597] <223> 肽
[4598] <400> 510
[4599] Gly Leu Leu Phe Ala Tyr Val Glu Val
[4600] 1 5
[4601] <210> 511

[4602] <211> 9
[4603] <212> PRT
[4604] <213> 人工序列
[4605] <220>
[4606] <223> 肽
[4607] <400> 511
[4608] Lys Ile Leu Tyr Ser Leu Val Glu Val
[4609] 1 5
[4610] <210> 512
[4611] <211> 9
[4612] <212> PRT
[4613] <213> 人工序列
[4614] <220>
[4615] <223> 肽
[4616] <400> 512
[4617] Phe Leu Leu Leu Val Asn Leu Leu Val
[4618] 1 5
[4619] <210> 513
[4620] <211> 9
[4621] <212> PRT
[4622] <213> 人工序列
[4623] <220>
[4624] <223> 肽
[4625] <400> 513
[4626] Val Ile Ala Asp Val Ile Ala Leu Leu
[4627] 1 5
[4628] <210> 514
[4629] <211> 9
[4630] <212> PRT
[4631] <213> 人工序列
[4632] <220>
[4633] <223> 肽
[4634] <400> 514
[4635] Gln Ile Ala Asp Val Ile Ala Phe Leu
[4636] 1 5
[4637] <210> 515
[4638] <211> 9
[4639] <212> PRT
[4640] <213> 人工序列

[4641] <220>
[4642] <223> 肽
[4643] <400> 515
[4644] Leu Val Ala Asp Val Ile Ala Ser Val
[4645] 1 5
[4646] <210> 516
[4647] <211> 9
[4648] <212> PRT
[4649] <213> 人工序列
[4650] <220>
[4651] <223> 肽
[4652] <400> 516
[4653] Leu Ile Ala Asp Val Ile Ala Leu Leu
[4654] 1 5
[4655] <210> 517
[4656] <211> 9
[4657] <212> PRT
[4658] <213> 人工序列
[4659] <220>
[4660] <223> 肽
[4661] <400> 517
[4662] Leu Leu Tyr Ser Leu Val Phe Phe Leu
[4663] 1 5
[4664] <210> 518
[4665] <211> 9
[4666] <212> PRT
[4667] <213> 人工序列
[4668] <220>
[4669] <223> 肽
[4670] <400> 518
[4671] Phe Leu Val Lys Ile Asn Thr Asn Ile
[4672] 1 5
[4673] <210> 519
[4674] <211> 9
[4675] <212> PRT
[4676] <213> 人工序列
[4677] <220>
[4678] <223> 肽
[4679] <400> 519

[4680] Lys Leu Asp Ser Leu Gly Phe Thr Leu
[4681] 1 5
[4682] <210> 520
[4683] <211> 9
[4684] <212> PRT
[4685] <213> 人工序列
[4686] <220>
[4687] <223> 肽
[4688] <400> 520
[4689] Lys Leu Asp Ser Leu Gly Phe Ser Leu
[4690] 1 5
[4691] <210> 521
[4692] <211> 9
[4693] <212> PRT
[4694] <213> 人工序列
[4695] <220>
[4696] <223> 肽
[4697] <400> 521
[4698] Phe Leu Asp Ser Leu Gly Phe Ser Leu
[4699] 1 5
[4700] <210> 522
[4701] <211> 9
[4702] <212> PRT
[4703] <213> 人工序列
[4704] <220>
[4705] <223> 肽
[4706] <400> 522
[4707] Phe Met Arg Asp Glu Phe Pro Asp Val
[4708] 1 5
[4709] <210> 523
[4710] <211> 9
[4711] <212> PRT
[4712] <213> 人工序列
[4713] <220>
[4714] <223> 肽
[4715] <400> 523
[4716] Phe Leu Arg Asp Glu Phe Pro Glu Ala
[4717] 1 5
[4718] <210> 524

[4719] <211> 9
[4720] <212> PRT
[4721] <213> 人工序列
[4722] <220>
[4723] <223> 肽
[4724] <400> 524
[4725] Ser Met Glu Glu Leu Leu Trp Phe Val
[4726] 1 5
[4727] <210> 525
[4728] <211> 9
[4729] <212> PRT
[4730] <213> 人工序列
[4731] <220>
[4732] <223> 肽
[4733] <400> 525
[4734] Tyr Leu Leu Ala Gly Leu Val Leu Leu
[4735] 1 5
[4736] <210> 526
[4737] <211> 9
[4738] <212> PRT
[4739] <213> 人工序列
[4740] <220>
[4741] <223> 肽
[4742] <400> 526
[4743] Tyr Leu Leu Ala Gly Leu Val Leu Ile
[4744] 1 5
[4745] <210> 527
[4746] <211> 9
[4747] <212> PRT
[4748] <213> 人工序列
[4749] <220>
[4750] <223> 肽
[4751] <400> 527
[4752] Trp Leu Val Gly Ala Val Leu Thr Leu
[4753] 1 5
[4754] <210> 528
[4755] <211> 9
[4756] <212> PRT
[4757] <213> 人工序列

[4758] <220>
[4759] <223> 肽
[4760] <400> 528
[4761] Leu Leu Val Gly Ala Val Leu Thr Val
[4762] 1 5
[4763] <210> 529
[4764] <211> 9
[4765] <212> PRT
[4766] <213> 人工序列
[4767] <220>
[4768] <223> 肽
[4769] <400> 529
[4770] Ala Leu Val Gly Ala Val Leu Thr Val
[4771] 1 5
[4772] <210> 530
[4773] <211> 9
[4774] <212> PRT
[4775] <213> 人工序列
[4776] <220>
[4777] <223> 肽
[4778] <400> 530
[4779] Ala Leu Val Gly Ala Val Leu Leu Val
[4780] 1 5
[4781] <210> 531
[4782] <211> 9
[4783] <212> PRT
[4784] <213> 人工序列
[4785] <220>
[4786] <223> 肽
[4787] <400> 531
[4788] Cys Leu Ser Asp Tyr Val Ile Pro Val
[4789] 1 5
[4790] <210> 532
[4791] <211> 9
[4792] <212> PRT
[4793] <213> 人工序列
[4794] <220>
[4795] <223> 肽
[4796] <400> 532

[4797] Lys Leu Ala Gly Leu Val Ser Ser Val
[4798] 1 5
[4799] <210> 533
[4800] <211> 9
[4801] <212> PRT
[4802] <213> 人工序列
[4803] <220>
[4804] <223> 肽
[4805] <400> 533
[4806] Gly Met Ser Pro Ala Ser Phe Phe Ala
[4807] 1 5
[4808] <210> 534
[4809] <211> 9
[4810] <212> PRT
[4811] <213> 人工序列
[4812] <220>
[4813] <223> 肽
[4814] <400> 534
[4815] Ala Leu Gly Ala Val Leu Thr Ala Val
[4816] 1 5
[4817] <210> 535
[4818] <211> 9
[4819] <212> PRT
[4820] <213> 人工序列
[4821] <220>
[4822] <223> 肽
[4823] <400> 535
[4824] Tyr Leu Thr Ala Leu Leu Ala Glu Met
[4825] 1 5
[4826] <210> 536
[4827] <211> 9
[4828] <212> PRT
[4829] <213> 人工序列
[4830] <220>
[4831] <223> 肽
[4832] <400> 536
[4833] Val Leu Thr Ala Leu Leu Ala Ala Val
[4834] 1 5
[4835] <210> 537

[4836] <211> 9
[4837] <212> PRT
[4838] <213> 人工序列
[4839] <220>
[4840] <223> 肽
[4841] <400> 537
[4842] Arg Leu Thr Ala Leu Leu Ala Ala Val
[4843] 1 5
[4844] <210> 538
[4845] <211> 9
[4846] <212> PRT
[4847] <213> 人工序列
[4848] <220>
[4849] <223> 肽
[4850] <400> 538
[4851] Gly Leu Thr Ala Leu Leu Ala Pro Val
[4852] 1 5
[4853] <210> 539
[4854] <211> 9
[4855] <212> PRT
[4856] <213> 人工序列
[4857] <220>
[4858] <223> 肽
[4859] <400> 539
[4860] Phe Leu Thr Ala Leu Leu Ala Thr Val
[4861] 1 5
[4862] <210> 540
[4863] <211> 9
[4864] <212> PRT
[4865] <213> 人工序列
[4866] <220>
[4867] <223> 肽
[4868] <400> 540
[4869] Thr Leu Thr Glu Ser Leu Leu Tyr Leu
[4870] 1 5
[4871] <210> 541
[4872] <211> 9
[4873] <212> PRT
[4874] <213> 人工序列

[4875] <220>
[4876] <223> 肽
[4877] <400> 541
[4878] Lys Leu Thr Glu Ser Leu Leu Thr Ile
[4879] 1 5
[4880] <210> 542
[4881] <211> 9
[4882] <212> PRT
[4883] <213> 人工序列
[4884] <220>
[4885] <223> 肽
[4886] <400> 542
[4887] Ile Leu Thr Glu Ser Leu Leu Phe Leu
[4888] 1 5
[4889] <210> 543
[4890] <211> 9
[4891] <212> PRT
[4892] <213> 人工序列
[4893] <220>
[4894] <223> 肽
[4895] <400> 543
[4896] Arg Leu Ala Leu Leu Ser Pro Tyr Ile
[4897] 1 5
[4898] <210> 544
[4899] <211> 9
[4900] <212> PRT
[4901] <213> 人工序列
[4902] <220>
[4903] <223> 肽
[4904] <400> 544
[4905] Ser Ile Leu Gly Phe Ile Ile Ala Ala
[4906] 1 5
[4907] <210> 545
[4908] <211> 9
[4909] <212> PRT
[4910] <213> 人工序列
[4911] <220>
[4912] <223> 肽
[4913] <400> 545

[4914] Leu Ile Leu Gly Phe Ile Ile Ala Val
[4915] 1 5
[4916] <210> 546
[4917] <211> 9
[4918] <212> PRT
[4919] <213> 人工序列
[4920] <220>
[4921] <223> 肽
[4922] <400> 546
[4923] Phe Val Leu Gly Phe Ile Ile Thr Ile
[4924] 1 5
[4925] <210> 547
[4926] <211> 9
[4927] <212> PRT
[4928] <213> 人工序列
[4929] <220>
[4930] <223> 肽
[4931] <400> 547
[4932] Phe Ile Leu Gly Phe Ile Ile Thr Ile
[4933] 1 5
[4934] <210> 548
[4935] <211> 9
[4936] <212> PRT
[4937] <213> 人工序列
[4938] <220>
[4939] <223> 肽
[4940] <400> 548
[4941] Ser Leu Ser Gly Leu Leu Ser Gly Val
[4942] 1 5
[4943] <210> 549
[4944] <211> 9
[4945] <212> PRT
[4946] <213> 人工序列
[4947] <220>
[4948] <223> 肽
[4949] <400> 549
[4950] Phe Leu Ser Gly Leu Leu Ser Ala Leu
[4951] 1 5
[4952] <210> 550

[4953] <211> 9
[4954] <212> PRT
[4955] <213> 人工序列
[4956] <220>
[4957] <223> 肽
[4958] <400> 550
[4959] Ile Leu Pro Leu Ile Leu Ile Thr Val
[4960] 1 5
[4961] <210> 551
[4962] <211> 9
[4963] <212> PRT
[4964] <213> 人工序列
[4965] <220>
[4966] <223> 肽
[4967] <400> 551
[4968] Met Leu Gly Phe Ile Ile Ala Phe Leu
[4969] 1 5
[4970] <210> 552
[4971] <211> 9
[4972] <212> PRT
[4973] <213> 人工序列
[4974] <220>
[4975] <223> 肽
[4976] <400> 552
[4977] Leu Leu Gly Phe Ile Ile Ala Glu Val
[4978] 1 5
[4979] <210> 553
[4980] <211> 9
[4981] <212> PRT
[4982] <213> 人工序列
[4983] <220>
[4984] <223> 肽
[4985] <400> 553
[4986] Ile Leu Gly Phe Ile Ile Ala Ala Val
[4987] 1 5
[4988] <210> 554
[4989] <211> 9
[4990] <212> PRT
[4991] <213> 人工序列

[4992] <220>
[4993] <223> 肽
[4994] <400> 554
[4995] Phe Leu Gly Phe Ile Ile Ala Asp Val
[4996] 1 5
[4997] <210> 555
[4998] <211> 9
[4999] <212> PRT
[5000] <213> 人工序列
[5001] <220>
[5002] <223> 肽
[5003] <400> 555
[5004] Met Ile Ile Thr Val Leu Leu Leu Val
[5005] 1 5
[5006] <210> 556
[5007] <211> 9
[5008] <212> PRT
[5009] <213> 人工序列
[5010] <220>
[5011] <223> 肽
[5012] <400> 556
[5013] Phe Ile Ile Thr Val Leu Leu Gly Leu
[5014] 1 5
[5015] <210> 557
[5016] <211> 9
[5017] <212> PRT
[5018] <213> 人工序列
[5019] <220>
[5020] <223> 肽
[5021] <400> 557
[5022] Tyr Gln Ile Gly Asp Ser Val Leu Leu
[5023] 1 5
[5024] <210> 558
[5025] <211> 9
[5026] <212> PRT
[5027] <213> 人工序列
[5028] <220>
[5029] <223> 肽
[5030] <400> 558

[5031] Met Leu Ser Ser Leu Ile Ile Pro Leu
[5032] 1 5
[5033] <210> 559
[5034] <211> 9
[5035] <212> PRT
[5036] <213> 人工序列
[5037] <220>
[5038] <223> 肽
[5039] <400> 559
[5040] Ile Leu Ile Asp Gly Ala Tyr Thr Val
[5041] 1 5
[5042] <210> 560
[5043] <211> 9
[5044] <212> PRT
[5045] <213> 人工序列
[5046] <220>
[5047] <223> 肽
[5048] <400> 560
[5049] Tyr Leu Leu Glu Glu Gly Ser Ser Val
[5050] 1 5
[5051] <210> 561
[5052] <211> 9
[5053] <212> PRT
[5054] <213> 人工序列
[5055] <220>
[5056] <223> 肽
[5057] <400> 561
[5058] Tyr Met Phe Gly Phe Thr Leu Thr Met
[5059] 1 5
[5060] <210> 562
[5061] <211> 9
[5062] <212> PRT
[5063] <213> 人工序列
[5064] <220>
[5065] <223> 肽
[5066] <400> 562
[5067] Tyr Leu Phe Gly Phe Thr Leu Gly Met
[5068] 1 5
[5069] <210> 563

[5070] <211> 9
[5071] <212> PRT
[5072] <213> 人工序列
[5073] <220>
[5074] <223> 肽
[5075] <400> 563
[5076] Val Leu Phe Gly Phe Thr Leu Ser Ile
[5077] 1 5
[5078] <210> 564
[5079] <211> 9
[5080] <212> PRT
[5081] <213> 人工序列
[5082] <220>
[5083] <223> 肽
[5084] <400> 564
[5085] Arg Met Phe Gly Phe Thr Leu Met Leu
[5086] 1 5
[5087] <210> 565
[5088] <211> 9
[5089] <212> PRT
[5090] <213> 人工序列
[5091] <220>
[5092] <223> 肽
[5093] <400> 565
[5094] Leu Met Phe Gly Phe Thr Leu Arg Thr
[5095] 1 5
[5096] <210> 566
[5097] <211> 9
[5098] <212> PRT
[5099] <213> 人工序列
[5100] <220>
[5101] <223> 肽
[5102] <400> 566
[5103] Tyr Leu Leu Phe Gly Phe Thr Arg Val
[5104] 1 5
[5105] <210> 567
[5106] <211> 9
[5107] <212> PRT
[5108] <213> 人工序列

[5109] <220>
[5110] <223> 肽
[5111] <400> 567
[5112] Val Leu Gly Pro Leu Ala Ala Leu Val
[5113] 1 5
[5114] <210> 568
[5115] <211> 9
[5116] <212> PRT
[5117] <213> 人工序列
[5118] <220>
[5119] <223> 肽
[5120] <400> 568
[5121] Ile Leu Gly Pro Leu Ala Ala Trp Leu
[5122] 1 5
[5123] <210> 569
[5124] <211> 9
[5125] <212> PRT
[5126] <213> 人工序列
[5127] <220>
[5128] <223> 肽
[5129] <400> 569
[5130] Ser Leu Asn Ala Leu Leu Pro Tyr Val
[5131] 1 5
[5132] <210> 570
[5133] <211> 9
[5134] <212> PRT
[5135] <213> 人工序列
[5136] <220>
[5137] <223> 肽
[5138] <400> 570
[5139] Met Met Ile Pro Gln Val Ala Thr Leu
[5140] 1 5
[5141] <210> 571
[5142] <211> 9
[5143] <212> PRT
[5144] <213> 人工序列
[5145] <220>
[5146] <223> 肽
[5147] <400> 571

[5148] Met Met Ile Pro Gln Val Ala Thr Ile
[5149] 1 5
[5150] <210> 572
[5151] <211> 9
[5152] <212> PRT
[5153] <213> 人工序列
[5154] <220>
[5155] <223> 肽
[5156] <400> 572
[5157] Tyr Leu Ser Asp Ile Gln Asn Ala Ile
[5158] 1 5
[5159] <210> 573
[5160] <211> 9
[5161] <212> PRT
[5162] <213> 人工序列
[5163] <220>
[5164] <223> 肽
[5165] <400> 573
[5166] Val Met Ser Asp Ile Gln Asn Arg Val
[5167] 1 5
[5168] <210> 574
[5169] <211> 9
[5170] <212> PRT
[5171] <213> 人工序列
[5172] <220>
[5173] <223> 肽
[5174] <400> 574
[5175] Tyr Gln Ala Val Val Leu Pro Gly Leu
[5176] 1 5
[5177] <210> 575
[5178] <211> 9
[5179] <212> PRT
[5180] <213> 人工序列
[5181] <220>
[5182] <223> 肽
[5183] <400> 575
[5184] Leu Leu Leu Glu Gln Phe Leu Ser Val
[5185] 1 5
[5186] <210> 576

[5187] <211> 9
[5188] <212> PRT
[5189] <213> 人工序列
[5190] <220>
[5191] <223> 肽
[5192] <400> 576
[5193] Leu Leu Leu Glu Gln Phe Leu Ala Ile
[5194] 1 5
[5195] <210> 577
[5196] <211> 9
[5197] <212> PRT
[5198] <213> 人工序列
[5199] <220>
[5200] <223> 肽
[5201] <400> 577
[5202] Ala Leu Leu Glu Gln Phe Leu Thr Ala
[5203] 1 5
[5204] <210> 578
[5205] <211> 9
[5206] <212> PRT
[5207] <213> 人工序列
[5208] <220>
[5209] <223> 肽
[5210] <400> 578
[5211] Gly Val Ser Gly Tyr Ile Ser Pro Val
[5212] 1 5
[5213] <210> 579
[5214] <211> 9
[5215] <212> PRT
[5216] <213> 人工序列
[5217] <220>
[5218] <223> 肽
[5219] <400> 579
[5220] Lys Leu Thr Asp Ile Ser Ser Leu Val
[5221] 1 5
[5222] <210> 580
[5223] <211> 9
[5224] <212> PRT
[5225] <213> 人工序列

[5226] <220>
[5227] <223> 肽
[5228] <400> 580
[5229] Tyr Leu Leu Ser Asn Phe Tyr Thr Val
[5230] 1 5
[5231] <210> 581
[5232] <211> 9
[5233] <212> PRT
[5234] <213> 智人
[5235] <400> 581
[5236] Phe Leu Phe Leu Leu Phe Phe Trp Leu
[5237] 1 5
[5238] <210> 582
[5239] <211> 9
[5240] <212> PRT
[5241] <213> 智人
[5242] <400> 582
[5243] Ser Leu Ser Leu Gly Phe Leu Phe Leu
[5244] 1 5
[5245] <210> 583
[5246] <211> 9
[5247] <212> PRT
[5248] <213> 智人
[5249] <400> 583
[5250] Leu Ser Leu Gly Phe Leu Phe Leu Leu
[5251] 1 5
[5252] <210> 584
[5253] <211> 9
[5254] <212> PRT
[5255] <213> 智人
[5256] <400> 584
[5257] Tyr Thr Ser Asn Asp Ser Tyr Ile Val
[5258] 1 5
[5259] <210> 585
[5260] <211> 9
[5261] <212> PRT
[5262] <213> 智人
[5263] <400> 585
[5264] Ile Leu Ile Asp Ser Gly Ala Asp Ile

[5265] 1 5
[5266] <210> 586
[5267] <211> 9
[5268] <212> PRT
[5269] <213> 智人
[5270] <400> 586
[5271] Ser Leu Phe Glu Ser Ser Ala Lys Ile
[5272] 1 5
[5273] <210> 587
[5274] <211> 9
[5275] <212> PRT
[5276] <213> 智人
[5277] <400> 587
[5278] Ser Leu Thr Pro Leu Leu Leu Ser Ile
[5279] 1 5
[5280] <210> 588
[5281] <211> 9
[5282] <212> PRT
[5283] <213> 智人
[5284] <400> 588
[5285] Met Ser Ala Val Ile Leu Thr Ala Val
[5286] 1 5
[5287] <210> 589
[5288] <211> 9
[5289] <212> PRT
[5290] <213> 智人
[5291] <400> 589
[5292] Ala Leu Ala Ala Ile Ala Ala Phe Met
[5293] 1 5
[5294] <210> 590
[5295] <211> 9
[5296] <212> PRT
[5297] <213> 智人
[5298] <400> 590
[5299] Val Ser Ala Ala Phe Gln Ala Gly Val
[5300] 1 5
[5301] <210> 591
[5302] <211> 9
[5303] <212> PRT

[5304] <213> 智人
[5305] <400> 591
[5306] Lys Leu Val Asn Leu Gly Phe Gln Ala
[5307] 1 5
[5308] <210> 592
[5309] <211> 9
[5310] <212> PRT
[5311] <213> 智人
[5312] <400> 592
[5313] Glu Leu Leu Asp Phe Ser Ser Trp Leu
[5314] 1 5
[5315] <210> 593
[5316] <211> 9
[5317] <212> PRT
[5318] <213> 智人
[5319] <400> 593
[5320] Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu
[5321] 1 5
[5322] <210> 594
[5323] <211> 9
[5324] <212> PRT
[5325] <213> 智人
[5326] <400> 594
[5327] Ala Ala Gly Asp Ile Leu Ala Leu Val
[5328] 1 5
[5329] <210> 595
[5330] <211> 9
[5331] <212> PRT
[5332] <213> 智人
[5333] <400> 595
[5334] Ala Leu Val Phe Gly Leu Leu Phe Ala
[5335] 1 5
[5336] <210> 596
[5337] <211> 9
[5338] <212> PRT
[5339] <213> 智人
[5340] <400> 596
[5341] Phe Gln Tyr Glu Gly Ser Leu Thr Thr
[5342] 1 5

[5343] <210> 597
[5344] <211> 9
[5345] <212> PRT
[5346] <213> 智人
[5347] <400> 597
[5348] His Leu Ser Thr Ala Phe Ala Arg Val
[5349] 1 5
[5350] <210> 598
[5351] <211> 9
[5352] <212> PRT
[5353] <213> 智人
[5354] <400> 598
[5355] Leu Ser Leu Leu Leu Leu Val Pro Val
[5356] 1 5
[5357] <210> 599
[5358] <211> 9
[5359] <212> PRT
[5360] <213> 智人
[5361] <400> 599
[5362] Gln Leu Leu Leu Ser Leu Leu Leu Leu
[5363] 1 5
[5364] <210> 600
[5365] <211> 9
[5366] <212> PRT
[5367] <213> 智人
[5368] <400> 600
[5369] Val Gln Leu Leu Leu Ser Leu Leu Leu
[5370] 1 5
[5371] <210> 601
[5372] <211> 9
[5373] <212> PRT
[5374] <213> 智人
[5375] <400> 601
[5376] Asn Leu Ala Lys Tyr Val Ala Glu Leu
[5377] 1 5
[5378] <210> 602
[5379] <211> 9
[5380] <212> PRT
[5381] <213> 智人

[5382] <400> 602
[5383] Leu Ile Ala Ala Ala Ala Phe Cys Leu
[5384] 1 5
[5385] <210> 603
[5386] <211> 9
[5387] <212> PRT
[5388] <213> 智人
[5389] <400> 603
[5390] Leu Leu Asn Asp Arg Val Leu Arg Ala
[5391] 1 5
[5392] <210> 604
[5393] <211> 9
[5394] <212> PRT
[5395] <213> 智人
[5396] <400> 604
[5397] Gly Ile Leu Leu Thr Thr Leu Leu Val
[5398] 1 5
[5399] <210> 605
[5400] <211> 9
[5401] <212> PRT
[5402] <213> 智人
[5403] <400> 605
[5404] Ile Leu Ala Val Val Phe Ile Arg Ile
[5405] 1 5
[5406] <210> 606
[5407] <211> 9
[5408] <212> PRT
[5409] <213> 智人
[5410] <400> 606
[5411] Ile Leu Leu Thr Thr Leu Leu Val Ile
[5412] 1 5
[5413] <210> 607
[5414] <211> 9
[5415] <212> PRT
[5416] <213> 智人
[5417] <400> 607
[5418] Leu Val Ile Gly Ile Ile Leu Ala Val
[5419] 1 5
[5420] <210> 608

[5421] <211> 9
[5422] <212> PRT
[5423] <213> 智人
[5424] <400> 608
[5425] Ala Leu Val Ala Ile Leu Leu Cys Ile
[5426] 1 5
[5427] <210> 609
[5428] <211> 9
[5429] <212> PRT
[5430] <213> 智人
[5431] <400> 609
[5432] Glu Met Ser Asp Val Gly Thr Phe Val
[5433] 1 5
[5434] <210> 610
[5435] <211> 9
[5436] <212> PRT
[5437] <213> 智人
[5438] <400> 610
[5439] Glu Met Ser Thr Tyr Leu Leu Pro Val
[5440] 1 5
[5441] <210> 611
[5442] <211> 9
[5443] <212> PRT
[5444] <213> 智人
[5445] <400> 611
[5446] Phe Leu Leu Glu Glu Tyr Thr Gly Ser
[5447] 1 5
[5448] <210> 612
[5449] <211> 9
[5450] <212> PRT
[5451] <213> 智人
[5452] <400> 612
[5453] Ile Leu Leu Cys Ile Val Ile Leu Leu
[5454] 1 5
[5455] <210> 613
[5456] <211> 9
[5457] <212> PRT
[5458] <213> 智人
[5459] <400> 613

[5460] Leu Leu Val Thr Val Val Leu Phe Ala
[5461] 1 5
[5462] <210> 614
[5463] <211> 9
[5464] <212> PRT
[5465] <213> 智人
[5466] <400> 614
[5467] Ala Val Ala Leu Val Leu Met Leu Leu
[5468] 1 5
[5469] <210> 615
[5470] <211> 9
[5471] <212> PRT
[5472] <213> 智人
[5473] <400> 615
[5474] Leu Leu Thr Phe Trp Asn Pro Pro Thr
[5475] 1 5
[5476] <210> 616
[5477] <211> 9
[5478] <212> PRT
[5479] <213> 智人
[5480] <400> 616
[5481] Lys Gln Leu Leu Leu Ser Ala Ala Leu
[5482] 1 5
[5483] <210> 617
[5484] <211> 9
[5485] <212> PRT
[5486] <213> 智人
[5487] <400> 617
[5488] Leu Leu Leu Ser Ala Ala Leu Ser Ala
[5489] 1 5
[5490] <210> 618
[5491] <211> 9
[5492] <212> PRT
[5493] <213> 智人
[5494] <400> 618
[5495] Gln Leu Ala Gly Ala Met Val Trp Ala
[5496] 1 5
[5497] <210> 619
[5498] <211> 9

[5499] <212> PRT
[5500] <213> 智人
[5501] <400> 619
[5502] Ser Gln Thr Gly Phe Val Val Leu Val
[5503] 1 5
[5504] <210> 620
[5505] <211> 9
[5506] <212> PRT
[5507] <213> 智人
[5508] <400> 620
[5509] Thr Leu Ala Ser Ser Glu Thr Gly Val
[5510] 1 5
[5511] <210> 621
[5512] <211> 9
[5513] <212> PRT
[5514] <213> 智人
[5515] <400> 621
[5516] Ile Leu Leu Ser Ile Gly Gly Tyr Leu
[5517] 1 5
[5518] <210> 622
[5519] <211> 9
[5520] <212> PRT
[5521] <213> 智人
[5522] <400> 622
[5523] His Leu Ile Tyr Ser Phe Ala Ser Ile
[5524] 1 5
[5525] <210> 623
[5526] <211> 9
[5527] <212> PRT
[5528] <213> 智人
[5529] <400> 623
[5530] Val Leu Ile His Glu Leu Ala Glu Ala
[5531] 1 5
[5532] <210> 624
[5533] <211> 9
[5534] <212> PRT
[5535] <213> 智人
[5536] <400> 624
[5537] Ser Leu Trp Ala Gly Val Val Val Leu

[5538] 1 5
[5539] <210> 625
[5540] <211> 9
[5541] <212> PRT
[5542] <213> 智人
[5543] <400> 625
[5544] Trp Leu Trp Asp Phe Thr Val Thr Thr
[5545] 1 5
[5546] <210> 626
[5547] <211> 9
[5548] <212> PRT
[5549] <213> 智人
[5550] <400> 626
[5551] Leu Leu Ala Ser Ser Ile Leu Cys Ala
[5552] 1 5
[5553] <210> 627
[5554] <211> 9
[5555] <212> PRT
[5556] <213> 智人
[5557] <400> 627
[5558] Lys Leu Ala Val Ser Leu Ala Glu Thr
[5559] 1 5
[5560] <210> 628
[5561] <211> 9
[5562] <212> PRT
[5563] <213> 智人
[5564] <400> 628
[5565] Ala Leu Val Gly Leu Phe Val Leu Leu
[5566] 1 5
[5567] <210> 629
[5568] <211> 9
[5569] <212> PRT
[5570] <213> 智人
[5571] <400> 629
[5572] Gly Leu Phe Val Leu Leu Ala Phe Leu
[5573] 1 5
[5574] <210> 630
[5575] <211> 9
[5576] <212> PRT

[5577] <213> 智人
[5578] <400> 630
[5579] Ser Val Tyr Asp Phe Phe Val Trp Leu
[5580] 1 5
[5581] <210> 631
[5582] <211> 9
[5583] <212> PRT
[5584] <213> 智人
[5585] <400> 631
[5586] Val Val Met Gly Thr Leu Val Ala Leu
[5587] 1 5
[5588] <210> 632
[5589] <211> 9
[5590] <212> PRT
[5591] <213> 智人
[5592] <400> 632
[5593] Gly Thr Ala Glu Gly Leu Ala Leu Ala
[5594] 1 5
[5595] <210> 633
[5596] <211> 9
[5597] <212> PRT
[5598] <213> 智人
[5599] <400> 633
[5600] Gly Leu Ala Ala Gly Leu Gly Pro Ala
[5601] 1 5
[5602] <210> 634
[5603] <211> 9
[5604] <212> PRT
[5605] <213> 智人
[5606] <400> 634
[5607] Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile
[5608] 1 5
[5609] <210> 635
[5610] <211> 9
[5611] <212> PRT
[5612] <213> 智人
[5613] <400> 635
[5614] Ala Leu Leu Ala Ala Leu Cys Pro Ala
[5615] 1 5

[5616] <210> 636
[5617] <211> 9
[5618] <212> PRT
[5619] <213> 智人
[5620] <400> 636
[5621] Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala Ala Leu
[5622] 1 5
[5623] <210> 637
[5624] <211> 9
[5625] <212> PRT
[5626] <213> 智人
[5627] <400> 637
[5628] Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala
[5629] 1 5
[5630] <210> 638
[5631] <211> 9
[5632] <212> PRT
[5633] <213> 智人
[5634] <400> 638
[5635] Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu
[5636] 1 5
[5637] <210> 639
[5638] <211> 9
[5639] <212> PRT
[5640] <213> 智人
[5641] <400> 639
[5642] Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu
[5643] 1 5
[5644] <210> 640
[5645] <211> 9
[5646] <212> PRT
[5647] <213> 智人
[5648] <400> 640
[5649] Asn Leu Gln Glu Ile Leu His Gly Ala
[5650] 1 5
[5651] <210> 641
[5652] <211> 9
[5653] <212> PRT
[5654] <213> 智人

[5655] <400> 641
[5656] Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile
[5657] 1 5
[5658] <210> 642
[5659] <211> 9
[5660] <212> PRT
[5661] <213> 智人
[5662] <400> 642
[5663] Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val
[5664] 1 5
[5665] <210> 643
[5666] <211> 9
[5667] <212> PRT
[5668] <213> 智人
[5669] <400> 643
[5670] Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala
[5671] 1 5
[5672] <210> 644
[5673] <211> 9
[5674] <212> PRT
[5675] <213> 智人
[5676] <400> 644
[5677] Leu Leu Ala Leu Leu Pro Pro Gly Ala
[5678] 1 5
[5679] <210> 645
[5680] <211> 9
[5681] <212> PRT
[5682] <213> 智人
[5683] <400> 645
[5684] Ser Ile Ile Ser Ala Val Val Gly Ile
[5685] 1 5
[5686] <210> 646
[5687] <211> 9
[5688] <212> PRT
[5689] <213> 智人
[5690] <400> 646
[5691] Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly Ile
[5692] 1 5
[5693] <210> 647

[5694] <211> 9
[5695] <212> PRT
[5696] <213> 智人
[5697] <400> 647
[5698] Phe Leu Leu Glu Leu Leu Ser Asp Ser
[5699] 1 5
[5700] <210> 648
[5701] <211> 9
[5702] <212> PRT
[5703] <213> 智人
[5704] <400> 648
[5705] Ala Leu Leu Asp Ala Glu Pro Pro Ile
[5706] 1 5
[5707] <210> 649
[5708] <211> 9
[5709] <212> PRT
[5710] <213> 智人
[5711] <400> 649
[5712] Lys Ile Thr Asp Thr Leu Ile His Leu
[5713] 1 5
[5714] <210> 650
[5715] <211> 9
[5716] <212> PRT
[5717] <213> 智人
[5718] <400> 650
[5719] Lys Leu Leu Phe Ala Pro Asn Leu Leu
[5720] 1 5
[5721] <210> 651
[5722] <211> 9
[5723] <212> PRT
[5724] <213> 智人
[5725] <400> 651
[5726] Leu Leu Asp Ala Glu Pro Pro Ile Leu
[5727] 1 5
[5728] <210> 652
[5729] <211> 9
[5730] <212> PRT
[5731] <213> 智人
[5732] <400> 652

[5733] Leu Leu Asn Ser Gly Val Tyr Thr Phe
[5734] 1 5
[5735] <210> 653
[5736] <211> 9
[5737] <212> PRT
[5738] <213> 智人
[5739] <400> 653
[5740] Leu Met Ile Gly Leu Val Trp Arg Ser
[5741] 1 5
[5742] <210> 654
[5743] <211> 9
[5744] <212> PRT
[5745] <213> 智人
[5746] <400> 654
[5747] Pro Leu Tyr Asp Leu Leu Leu Glu Met
[5748] 1 5
[5749] <210> 655
[5750] <211> 9
[5751] <212> PRT
[5752] <213> 智人
[5753] <400> 655
[5754] Gln Leu Leu Leu Ile Leu Ser His Ile
[5755] 1 5
[5756] <210> 656
[5757] <211> 9
[5758] <212> PRT
[5759] <213> 智人
[5760] <400> 656
[5761] Arg Leu Ala Gln Leu Leu Leu Ile Leu
[5762] 1 5
[5763] <210> 657
[5764] <211> 9
[5765] <212> PRT
[5766] <213> 智人
[5767] <400> 657
[5768] Thr Leu Ile His Leu Met Ala Lys Ala
[5769] 1 5
[5770] <210> 658
[5771] <211> 9

[5772] <212> PRT
[5773] <213> 智人
[5774] <400> 658
[5775] Val Leu Asp Lys Ile Thr Asp Thr Leu
[5776] 1 5
[5777] <210> 659
[5778] <211> 9
[5779] <212> PRT
[5780] <213> 智人
[5781] <400> 659
[5782] Phe Met Val Glu Asp Glu Thr Val Leu
[5783] 1 5
[5784] <210> 660
[5785] <211> 9
[5786] <212> PRT
[5787] <213> 智人
[5788] <400> 660
[5789] Ser Met Phe Arg Val Leu Ile Gly Thr
[5790] 1 5
[5791] <210> 661
[5792] <211> 9
[5793] <212> PRT
[5794] <213> 智人
[5795] <400> 661
[5796] Ala Thr Ser Ala Val Leu Ala Leu Leu
[5797] 1 5
[5798] <210> 662
[5799] <211> 9
[5800] <212> PRT
[5801] <213> 智人
[5802] <400> 662
[5803] Thr Gly Trp Ala Gly Gly Phe Phe Val
[5804] 1 5
[5805] <210> 663
[5806] <211> 9
[5807] <212> PRT
[5808] <213> 智人
[5809] <400> 663
[5810] Val Leu Ala Leu Leu Val Met Cys Ile

[5811] 1 5
[5812] <210> 664
[5813] <211> 9
[5814] <212> PRT
[5815] <213> 智人
[5816] <400> 664
[5817] Ala Leu Leu Ser Cys Leu Leu Leu Thr
[5818] 1 5
[5819] <210> 665
[5820] <211> 9
[5821] <212> PRT
[5822] <213> 智人
[5823] <400> 665
[5824] Cys Val Ala Ala Thr Leu Phe Trp Leu
[5825] 1 5
[5826] <210> 666
[5827] <211> 9
[5828] <212> PRT
[5829] <213> 智人
[5830] <400> 666
[5831] Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile
[5832] 1 5
[5833] <210> 667
[5834] <211> 9
[5835] <212> PRT
[5836] <213> 智人
[5837] <400> 667
[5838] Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala
[5839] 1 5
[5840] <210> 668
[5841] <211> 9
[5842] <212> PRT
[5843] <213> 智人
[5844] <400> 668
[5845] Ser Ile Phe Asp Lys Ile Tyr Ser Thr
[5846] 1 5
[5847] <210> 669
[5848] <211> 9
[5849] <212> PRT

[5850] <213> 智人
[5851] <400> 669
[5852] Thr Leu Phe Trp Leu Leu Leu Thr Leu
[5853] 1 5
[5854] <210> 670
[5855] <211> 9
[5856] <212> PRT
[5857] <213> 智人
[5858] <400> 670
[5859] Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu
[5860] 1 5
[5861] <210> 671
[5862] <211> 9
[5863] <212> PRT
[5864] <213> 智人
[5865] <400> 671
[5866] Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr
[5867] 1 5
[5868] <210> 672
[5869] <211> 9
[5870] <212> PRT
[5871] <213> 智人
[5872] <400> 672
[5873] Ile Leu Leu Asp Ile Ser Phe Pro Gly
[5874] 1 5
[5875] <210> 673
[5876] <211> 9
[5877] <212> PRT
[5878] <213> 智人
[5879] <400> 673
[5880] Leu Leu Asp Ile Ser Phe Pro Gly Leu
[5881] 1 5
[5882] <210> 674
[5883] <211> 9
[5884] <212> PRT
[5885] <213> 智人
[5886] <400> 674
[5887] Leu Met Asp Leu Ser Thr Thr Pro Leu
[5888] 1 5

[5889] <210> 675
[5890] <211> 9
[5891] <212> PRT
[5892] <213> 智人
[5893] <400> 675
[5894] Arg Val Ser Ser Tyr Leu Val Pro Ile
[5895] 1 5
[5896] <210> 676
[5897] <211> 9
[5898] <212> PRT
[5899] <213> 智人
[5900] <400> 676
[5901] Ser Leu Ser Lys Ile Leu Leu Asp Ile
[5902] 1 5
[5903] <210> 677
[5904] <211> 9
[5905] <212> PRT
[5906] <213> 智人
[5907] <400> 677
[5908] Ser Gln Leu Ser Tyr Ser Gln Glu Val
[5909] 1 5
[5910] <210> 678
[5911] <211> 9
[5912] <212> PRT
[5913] <213> 智人
[5914] <400> 678
[5915] Trp Ala Ala Glu Leu Pro Phe Pro Ala
[5916] 1 5
[5917] <210> 679
[5918] <211> 9
[5919] <212> PRT
[5920] <213> 智人
[5921] <400> 679
[5922] Leu Leu Asn Glu Ser Glu Thr Lys Val
[5923] 1 5
[5924] <210> 680
[5925] <211> 9
[5926] <212> PRT
[5927] <213> 智人

[5928] <400> 680
[5929] Arg Leu Val Glu Leu Leu Lys Asp Leu
[5930] 1 5
[5931] <210> 681
[5932] <211> 9
[5933] <212> PRT
[5934] <213> 智人
[5935] <400> 681
[5936] Gly Leu Ala Ser Thr Thr Pro Glu Ala
[5937] 1 5
[5938] <210> 682
[5939] <211> 9
[5940] <212> PRT
[5941] <213> 智人
[5942] <400> 682
[5943] Arg Met Ala Arg Glu Val Ala Ala Leu
[5944] 1 5
[5945] <210> 683
[5946] <211> 9
[5947] <212> PRT
[5948] <213> 智人
[5949] <400> 683
[5950] Phe Leu Leu Ser Leu Ala Phe Tyr Gly
[5951] 1 5
[5952] <210> 684
[5953] <211> 9
[5954] <212> PRT
[5955] <213> 智人
[5956] <400> 684
[5957] Ile Leu Asn Pro Ala Gln Gly Phe Leu
[5958] 1 5
[5959] <210> 685
[5960] <211> 9
[5961] <212> PRT
[5962] <213> 智人
[5963] <400> 685
[5964] Met Ala Trp Gly Leu Ala Thr Leu Leu
[5965] 1 5
[5966] <210> 686

[5967] <211> 9
[5968] <212> PRT
[5969] <213> 智人
[5970] <400> 686
[5971] Arg Leu Ala Leu Gly Leu Leu Gln Leu
[5972] 1 5
[5973] <210> 687
[5974] <211> 9
[5975] <212> PRT
[5976] <213> 智人
[5977] <400> 687
[5978] Arg Leu Leu Leu Ala Gly Ala Glu Val
[5979] 1 5
[5980] <210> 688
[5981] <211> 9
[5982] <212> PRT
[5983] <213> 智人
[5984] <400> 688
[5985] Cys Leu Tyr Thr Phe Leu Ile Ser Thr
[5986] 1 5
[5987] <210> 689
[5988] <211> 9
[5989] <212> PRT
[5990] <213> 智人
[5991] <400> 689
[5992] Phe Leu Ile Ser Thr Thr Phe Gly Cys
[5993] 1 5
[5994] <210> 690
[5995] <211> 9
[5996] <212> PRT
[5997] <213> 智人
[5998] <400> 690
[5999] Val Leu Leu Asp Thr Asn Tyr Asn Leu
[6000] 1 5
[6001] <210> 691
[6002] <211> 9
[6003] <212> PRT
[6004] <213> 智人
[6005] <400> 691

[6006] Trp Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu Ile
[6007] 1 5
[6008] <210> 692
[6009] <211> 10
[6010] <212> PRT
[6011] <213> 智人
[6012] <400> 692
[6013] Trp Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu Ile Leu
[6014] 1 5 10
[6015] <210> 693
[6016] <211> 9
[6017] <212> PRT
[6018] <213> 智人
[6019] <400> 693
[6020] Ala Leu Tyr Leu Leu Pro Leu Leu Ala
[6021] 1 5
[6022] <210> 694
[6023] <211> 9
[6024] <212> PRT
[6025] <213> 智人
[6026] <400> 694
[6027] Phe Ala Leu Tyr Asn Leu Leu Ala Leu
[6028] 1 5
[6029] <210> 695
[6030] <211> 9
[6031] <212> PRT
[6032] <213> 智人
[6033] <400> 695
[6034] Gln Leu Phe Leu Val Leu Gln Ala Leu
[6035] 1 5
[6036] <210> 696
[6037] <211> 9
[6038] <212> PRT
[6039] <213> 智人
[6040] <400> 696
[6041] Arg Leu Val Ala Ala Val Val Leu Leu
[6042] 1 5
[6043] <210> 697
[6044] <211> 9

[6045] <212> PRT
[6046] <213> 智人
[6047] <400> 697
[6048] Val Leu Ala Glu Arg Ala Gly Ala Val
[6049] 1 5
[6050] <210> 698
[6051] <211> 9
[6052] <212> PRT
[6053] <213> 智人
[6054] <400> 698
[6055] Trp Leu Val Pro Leu Phe Phe Ala Ala
[6056] 1 5
[6057] <210> 699
[6058] <211> 9
[6059] <212> PRT
[6060] <213> 智人
[6061] <400> 699
[6062] Tyr Leu Leu Pro Leu Leu Ala Thr Cys
[6063] 1 5
[6064] <210> 700
[6065] <211> 9
[6066] <212> PRT
[6067] <213> 智人
[6068] <400> 700
[6069] Gly Leu Ser Asp Ala Val Glu Ala Leu
[6070] 1 5
[6071] <210> 701
[6072] <211> 9
[6073] <212> PRT
[6074] <213> 智人
[6075] <400> 701
[6076] Met Leu Arg Glu Ala Ala Met Gly Ile
[6077] 1 5
[6078] <210> 702
[6079] <211> 9
[6080] <212> PRT
[6081] <213> 智人
[6082] <400> 702
[6083] Ala Leu Ile Pro Ala Pro Glu Leu Val

[6084] 1 5
[6085] <210> 703
[6086] <211> 9
[6087] <212> PRT
[6088] <213> 智人
[6089] <400> 703
[6090] Asn Leu Leu His Gly Leu Asn Leu Leu
[6091] 1 5
[6092] <210> 704
[6093] <211> 9
[6094] <212> PRT
[6095] <213> 智人
[6096] <400> 704
[6097] Tyr Val Ser Ser Leu Pro Gln Pro Leu
[6098] 1 5
[6099] <210> 705
[6100] <211> 9
[6101] <212> PRT
[6102] <213> 智人
[6103] <400> 705
[6104] Tyr Leu Ile Leu Gly Val Ala Gly Ser
[6105] 1 5
[6106] <210> 706
[6107] <211> 9
[6108] <212> PRT
[6109] <213> 智人
[6110] <400> 706
[6111] Asn Met Asp Cys Ile Ile Ala Glu Ile
[6112] 1 5
[6113] <210> 707
[6114] <211> 9
[6115] <212> PRT
[6116] <213> 智人
[6117] <400> 707
[6118] Ala Val Leu Gly Ile Phe Ile Ile Val
[6119] 1 5
[6120] <210> 708
[6121] <211> 9
[6122] <212> PRT

[6123] <213> 智人

[6124] <400> 708

[6125] Lys Leu Ala Val Leu Gly Ile Phe Ile

[6126] 1 5

[6127] <210> 709

[6128] <211> 9

[6129] <212> PRT

[6130] <213> 智人

[6131] <400> 709

[6132] Ala Ile Ala Ala Ile Val Ile Gly Ile

[6133] 1 5

[6134] <210> 710

[6135] <211> 9

[6136] <212> PRT

[6137] <213> 智人

[6138] <400> 710

[6139] Ala Leu Ala Cys Ser Leu Ala Ala Cys

[6140] 1 5

[6141] <210> 711

[6142] <211> 9

[6143] <212> PRT

[6144] <213> 智人

[6145] <400> 711

[6146] Ile Val Ile Gly Ile Val Ala Leu Ala

[6147] 1 5

[6148] <210> 712

[6149] <211> 9

[6150] <212> PRT

[6151] <213> 智人

[6152] <400> 712

[6153] Arg Ile Val Ala Val Pro Thr Pro Leu

[6154] 1 5

[6155] <210> 713

[6156] <211> 9

[6157] <212> PRT

[6158] <213> 智人

[6159] <400> 713

[6160] Ser Leu Lys Glu Leu Ser Pro Gly Ile

[6161] 1 5

[6162] <210> 714
[6163] <211> 9
[6164] <212> PRT
[6165] <213> 智人
[6166] <400> 714
[6167] Lys Val Ala Asp Leu Val Gly Phe Leu
[6168] 1 5
[6169] <210> 715
[6170] <211> 9
[6171] <212> PRT
[6172] <213> 智人
[6173] <400> 715
[6174] Gly Met Leu Ser Asp Val Gln Ser Met
[6175] 1 5
[6176] <210> 716
[6177] <211> 9
[6178] <212> PRT
[6179] <213> 智人
[6180] <400> 716
[6181] Ile Leu Ile Leu Ile Leu Ser Ile Val
[6182] 1 5
[6183] <210> 717
[6184] <211> 9
[6185] <212> PRT
[6186] <213> 智人
[6187] <400> 717
[6188] Ala Met Asp Ala Ile Phe Gly Ser Leu
[6189] 1 5
[6190] <210> 718
[6191] <211> 9
[6192] <212> PRT
[6193] <213> 智人
[6194] <400> 718
[6195] Gly Leu Ile Thr Lys Ala Glu Met Leu
[6196] 1 5
[6197] <210> 719
[6198] <211> 9
[6199] <212> PRT
[6200] <213> 智人

[6201] <400> 719
[6202] Gly Thr Leu Glu Glu Leu Pro Ala Ala
[6203] 1 5
[6204] <210> 720
[6205] <211> 9
[6206] <212> PRT
[6207] <213> 智人
[6208] <400> 720
[6209] Lys Val Leu Glu Tyr Ile Ala Asn Ala
[6210] 1 5
[6211] <210> 721
[6212] <211> 9
[6213] <212> PRT
[6214] <213> 智人
[6215] <400> 721
[6216] Gln Leu Val Phe Gly Ile Glu Val Val
[6217] 1 5
[6218] <210> 722
[6219] <211> 9
[6220] <212> PRT
[6221] <213> 智人
[6222] <400> 722
[6223] Ala Val Ser Ser Ser Ser Pro Leu Val
[6224] 1 5
[6225] <210> 723
[6226] <211> 9
[6227] <212> PRT
[6228] <213> 智人
[6229] <400> 723
[6230] Lys Val Asp Glu Leu Ala His Phe Leu
[6231] 1 5
[6232] <210> 724
[6233] <211> 9
[6234] <212> PRT
[6235] <213> 智人
[6236] <400> 724
[6237] Lys Val Leu Glu His Val Val Arg Val
[6238] 1 5
[6239] <210> 725

[6240] <211> 9
[6241] <212> PRT
[6242] <213> 智人
[6243] <400> 725
[6244] Val Ile Leu Gly Val Leu Leu Leu Ile
[6245] 1 5
[6246] <210> 726
[6247] <211> 9
[6248] <212> PRT
[6249] <213> 智人
[6250] <400> 726
[6251] Met Thr Ala Ala Gly Val Pro Gln Leu
[6252] 1 5
[6253] <210> 727
[6254] <211> 9
[6255] <212> PRT
[6256] <213> 智人
[6257] <400> 727
[6258] Ser Val Ser Asp Ile Leu Ser Pro Leu
[6259] 1 5
[6260] <210> 728
[6261] <211> 9
[6262] <212> PRT
[6263] <213> 智人
[6264] <400> 728
[6265] Ala Leu Leu Ala Ala Ser Val Ala Leu
[6266] 1 5
[6267] <210> 729
[6268] <211> 9
[6269] <212> PRT
[6270] <213> 智人
[6271] <400> 729
[6272] Leu Leu Ala Ala Ser Val Ala Leu Ala
[6273] 1 5
[6274] <210> 730
[6275] <211> 9
[6276] <212> PRT
[6277] <213> 智人
[6278] <400> 730

[6279] Gln Leu Leu Arg Lys Val Ala Glu Leu
[6280] 1 5
[6281] <210> 731
[6282] <211> 9
[6283] <212> PRT
[6284] <213> 智人
[6285] <400> 731
[6286] Thr Leu Pro Glu Leu Tyr Ala Phe Thr
[6287] 1 5
[6288] <210> 732
[6289] <211> 9
[6290] <212> PRT
[6291] <213> 智人
[6292] <400> 732
[6293] Tyr Leu Tyr Gly Lys Ile Lys Lys Thr
[6294] 1 5
[6295] <210> 733
[6296] <211> 9
[6297] <212> PRT
[6298] <213> 智人
[6299] <400> 733
[6300] Gln Val Leu Gly Leu Ala Ala Tyr Leu
[6301] 1 5
[6302] <210> 734
[6303] <211> 9
[6304] <212> PRT
[6305] <213> 智人
[6306] <400> 734
[6307] Gly Leu Asp Glu Val Lys Ser Ser Leu
[6308] 1 5
[6309] <210> 735
[6310] <211> 9
[6311] <212> PRT
[6312] <213> 智人
[6313] <400> 735
[6314] Phe Val Leu Leu Ser Leu Ser Gly Ala
[6315] 1 5
[6316] <210> 736
[6317] <211> 9

[6318] <212> PRT
[6319] <213> 智人
[6320] <400> 736
[6321] Ser Leu Phe Leu Phe Ser Val Leu Leu
[6322] 1 5
[6323] <210> 737
[6324] <211> 9
[6325] <212> PRT
[6326] <213> 智人
[6327] <400> 737
[6328] Ser Leu Thr Val Tyr Leu Val Val Ala
[6329] 1 5
[6330] <210> 738
[6331] <211> 9
[6332] <212> PRT
[6333] <213> 智人
[6334] <400> 738
[6335] Val Leu Leu Phe Val Ala Val Arg Leu
[6336] 1 5
[6337] <210> 739
[6338] <211> 9
[6339] <212> PRT
[6340] <213> 智人
[6341] <400> 739
[6342] Val Ser Ser Leu Phe Leu Phe Ser Val
[6343] 1 5
[6344] <210> 740
[6345] <211> 9
[6346] <212> PRT
[6347] <213> 智人
[6348] <400> 740
[6349] Ser Ile Ala Gly Phe Val Ala Ser Ile
[6350] 1 5
[6351] <210> 741
[6352] <211> 9
[6353] <212> PRT
[6354] <213> 智人
[6355] <400> 741
[6356] Ile Leu Leu Val Leu Met Ala Val Val

[6357] 1 5
[6358] <210> 742
[6359] <211> 9
[6360] <212> PRT
[6361] <213> 智人
[6362] <400> 742
[6363] Leu Ile Val Gly Ile Leu Leu Val Leu
[6364] 1 5
[6365] <210> 743
[6366] <211> 9
[6367] <212> PRT
[6368] <213> 智人
[6369] <400> 743
[6370] Leu Met Ala Val Val Leu Ala Ser Leu
[6371] 1 5
[6372] <210> 744
[6373] <211> 9
[6374] <212> PRT
[6375] <213> 智人
[6376] <400> 744
[6377] Pro Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu
[6378] 1 5
[6379] <210> 745
[6380] <211> 9
[6381] <212> PRT
[6382] <213> 智人
[6383] <400> 745
[6384] Ser Leu Ala Asp Thr Asn Ser Leu Ala
[6385] 1 5
[6386] <210> 746
[6387] <211> 9
[6388] <212> PRT
[6389] <213> 智人
[6390] <400> 746
[6391] Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr
[6392] 1 5
[6393] <210> 747
[6394] <211> 9
[6395] <212> PRT

[6396] <213> 智人

[6397] <400> 747

[6398] Ala Val Leu Asp Gly Leu Asp Val Leu

[6399] 1 5

[6400] <210> 748

[6401] <211> 9

[6402] <212> PRT

[6403] <213> 智人

[6404] <400> 748

[6405] Gln Leu Leu Ala Leu Leu Pro Ser Leu

[6406] 1 5

[6407] <210> 749

[6408] <211> 9

[6409] <212> PRT

[6410] <213> 智人

[6411] <400> 749

[6412] Arg Leu Arg Glu Leu Leu Cys Glu Leu

[6413] 1 5

[6414] <210> 750

[6415] <211> 9

[6416] <212> PRT

[6417] <213> 智人

[6418] <400> 750

[6419] Val Leu Tyr Pro Val Pro Leu Glu Ser

[6420] 1 5

[6421] <210> 751

[6422] <211> 9

[6423] <212> PRT

[6424] <213> 智人

[6425] <400> 751

[6426] Ala Val Phe Leu Leu Ser Tyr Ala Val

[6427] 1 5

[6428] <210> 752

[6429] <211> 9

[6430] <212> PRT

[6431] <213> 智人

[6432] <400> 752

[6433] Phe Val Leu Ser Leu Leu Leu Ile Leu

[6434] 1 5

[6435] <210> 753
[6436] <211> 9
[6437] <212> PRT
[6438] <213> 智人
[6439] <400> 753
[6440] Ile Ile Phe Val Leu Ser Leu Leu Leu
[6441] 1 5
[6442] <210> 754
[6443] <211> 9
[6444] <212> PRT
[6445] <213> 智人
[6446] <400> 754
[6447] Leu Ile Leu Glu Lys Gln Ala Ala Val
[6448] 1 5
[6449] <210> 755
[6450] <211> 9
[6451] <212> PRT
[6452] <213> 智人
[6453] <400> 755
[6454] Leu Ile Ser Glu Leu Lys Leu Ala Val
[6455] 1 5
[6456] <210> 756
[6457] <211> 9
[6458] <212> PRT
[6459] <213> 智人
[6460] <400> 756
[6461] Arg Ala Ile Glu His Val Leu Gln Val
[6462] 1 5
[6463] <210> 757
[6464] <211> 9
[6465] <212> PRT
[6466] <213> 智人
[6467] <400> 757
[6468] Ser Ser Phe Asp Arg Leu Ile Pro Leu
[6469] 1 5
[6470] <210> 758
[6471] <211> 9
[6472] <212> PRT
[6473] <213> 智人

[6474] <400> 758
[6475] Thr Leu Lys Glu Gln Phe Gln Phe Val
[6476] 1 5
[6477] <210> 759
[6478] <211> 9
[6479] <212> PRT
[6480] <213> 智人
[6481] <400> 759
[6482] Ala Ile Leu Asp Ser Ala Phe Leu Leu
[6483] 1 5
[6484] <210> 760
[6485] <211> 9
[6486] <212> PRT
[6487] <213> 智人
[6488] <400> 760
[6489] Ala Ile Ser Leu Val Phe Ser Leu Val
[6490] 1 5
[6491] <210> 761
[6492] <211> 9
[6493] <212> PRT
[6494] <213> 智人
[6495] <400> 761
[6496] Ala Leu Gln Ile Leu Pro Tyr Thr Leu
[6497] 1 5
[6498] <210> 762
[6499] <211> 9
[6500] <212> PRT
[6501] <213> 智人
[6502] <400> 762
[6503] Ala Leu Thr Gly Phe Thr Phe Ser Ala
[6504] 1 5
[6505] <210> 763
[6506] <211> 9
[6507] <212> PRT
[6508] <213> 智人
[6509] <400> 763
[6510] Ala Gln Leu Leu Leu Val Asn Leu Leu
[6511] 1 5
[6512] <210> 764

[6513] <211> 9
[6514] <212> PRT
[6515] <213> 智人
[6516] <400> 764
[6517] Cys Leu Phe Gly Leu Leu Thr Leu Ile
[6518] 1 5
[6519] <210> 765
[6520] <211> 9
[6521] <212> PRT
[6522] <213> 智人
[6523] <400> 765
[6524] Gly Ile Leu Leu Ser Leu Phe Leu Ile
[6525] 1 5
[6526] <210> 766
[6527] <211> 9
[6528] <212> PRT
[6529] <213> 智人
[6530] <400> 766
[6531] Gly Leu Leu Pro Pro Pro Pro Ala Leu
[6532] 1 5
[6533] <210> 767
[6534] <211> 9
[6535] <212> PRT
[6536] <213> 智人
[6537] <400> 767
[6538] Gly Leu Leu Thr Leu Ile Phe Leu Thr
[6539] 1 5
[6540] <210> 768
[6541] <211> 9
[6542] <212> PRT
[6543] <213> 智人
[6544] <400> 768
[6545] Gly Leu Val Ala Ile Tyr Phe Ala Thr
[6546] 1 5
[6547] <210> 769
[6548] <211> 9
[6549] <212> PRT
[6550] <213> 智人
[6551] <400> 769

[6552] Asn Leu Gly Ala Leu Leu Pro Arg Leu
[6553] 1 5
[6554] <210> 770
[6555] <211> 9
[6556] <212> PRT
[6557] <213> 智人
[6558] <400> 770
[6559] Ser Val Ala Ala Phe Pro Val Ala Ala
[6560] 1 5
[6561] <210> 771
[6562] <211> 9
[6563] <212> PRT
[6564] <213> 智人
[6565] <400> 771
[6566] Phe Leu Leu Ser Leu Phe Cys Val Thr
[6567] 1 5
[6568] <210> 772
[6569] <211> 9
[6570] <212> PRT
[6571] <213> 智人
[6572] <400> 772
[6573] Phe Ser Leu Gly Val Gly Phe Gly Val
[6574] 1 5
[6575] <210> 773
[6576] <211> 9
[6577] <212> PRT
[6578] <213> 智人
[6579] <400> 773
[6580] Gly Leu Ile Asp Glu Phe Gln Leu Leu
[6581] 1 5
[6582] <210> 774
[6583] <211> 9
[6584] <212> PRT
[6585] <213> 智人
[6586] <400> 774
[6587] Gly Met Glu Ser Val Ile Thr Gly Leu
[6588] 1 5
[6589] <210> 775
[6590] <211> 9

[6591] <212> PRT
[6592] <213> 智人
[6593] <400> 775
[6594] Ile Leu Phe Gly Val Leu Ile Glu Ala
[6595] 1 5
[6596] <210> 776
[6597] <211> 9
[6598] <212> PRT
[6599] <213> 智人
[6600] <400> 776
[6601] Lys Ile Asp Phe Leu Leu Ser Val Ile
[6602] 1 5
[6603] <210> 777
[6604] <211> 9
[6605] <212> PRT
[6606] <213> 智人
[6607] <400> 777
[6608] Leu Leu Phe Met Val Ile Ala Gly Met
[6609] 1 5
[6610] <210> 778
[6611] <211> 9
[6612] <212> PRT
[6613] <213> 智人
[6614] <400> 778
[6615] Leu Val Pro Tyr Leu Leu Phe Met Val
[6616] 1 5
[6617] <210> 779
[6618] <211> 9
[6619] <212> PRT
[6620] <213> 智人
[6621] <400> 779
[6622] Gln Leu Thr Ala Cys Leu Val Leu Val
[6623] 1 5
[6624] <210> 780
[6625] <211> 9
[6626] <212> PRT
[6627] <213> 智人
[6628] <400> 780
[6629] Met Ile Ser Glu Lys Met Val Lys Leu

[6630] 1 5

[6631] <210> 781

[6632] <211> 9

[6633] <212> PRT

[6634] <213> 智人

[6635] <400> 781

[6636] Leu Met Phe Asp Leu Ser Leu Asn Phe

[6637] 1 5

[6638] <210> 782

[6639] <211> 9

[6640] <212> PRT

[6641] <213> 智人

[6642] <400> 782

[6643] Ala Leu Pro Ala Val Met Ala Gly Leu

[6644] 1 5

[6645] <210> 783

[6646] <211> 9

[6647] <212> PRT

[6648] <213> 智人

[6649] <400> 783

[6650] Gly Leu Ala Glu Pro Gln Ala Ala Ala

[6651] 1 5

[6652] <210> 784

[6653] <211> 9

[6654] <212> PRT

[6655] <213> 智人

[6656] <400> 784

[6657] Gly Ile Phe Leu Leu Ser Ala Leu Ala

[6658] 1 5

[6659] <210> 785

[6660] <211> 9

[6661] <212> PRT

[6662] <213> 智人

[6663] <400> 785

[6664] Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu

[6665] 1 5

[6666] <210> 786

[6667] <211> 9

[6668] <212> PRT

[6669] <213> 智人
[6670] <400> 786
[6671] Ala Val Leu His Ala Ile Tyr Ser Leu
[6672] 1 5
[6673] <210> 787
[6674] <211> 9
[6675] <212> PRT
[6676] <213> 智人
[6677] <400> 787
[6678] Phe Phe Phe Ala Val Leu His Ala Ile
[6679] 1 5
[6680] <210> 788
[6681] <211> 9
[6682] <212> PRT
[6683] <213> 智人
[6684] <400> 788
[6685] Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Leu
[6686] 1 5
[6687] <210> 789
[6688] <211> 9
[6689] <212> PRT
[6690] <213> 智人
[6691] <400> 789
[6692] Lys Ile Ala Ala Ile Ile Ala Ser Leu
[6693] 1 5
[6694] <210> 790
[6695] <211> 9
[6696] <212> PRT
[6697] <213> 智人
[6698] <400> 790
[6699] Leu Ile Phe Lys Ser Ile Leu Phe Leu
[6700] 1 5
[6701] <210> 791
[6702] <211> 9
[6703] <212> PRT
[6704] <213> 智人
[6705] <400> 791
[6706] Leu Leu Leu Gly Thr Ile His Ala Leu
[6707] 1 5

[6708] <210> 792
[6709] <211> 9
[6710] <212> PRT
[6711] <213> 智人
[6712] <400> 792
[6713] Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Val Leu
[6714] 1 5
[6715] <210> 793
[6716] <211> 9
[6717] <212> PRT
[6718] <213> 智人
[6719] <400> 793
[6720] Met Ile Ala Val Phe Leu Pro Ile Val
[6721] 1 5
[6722] <210> 794
[6723] <211> 9
[6724] <212> PRT
[6725] <213> 智人
[6726] <400> 794
[6727] Ser Leu Leu Leu Gly Thr Ile His Ala
[6728] 1 5
[6729] <210> 795
[6730] <211> 9
[6731] <212> PRT
[6732] <213> 智人
[6733] <400> 795
[6734] Ser Leu Ser Leu Ile Val Ala Val Ile
[6735] 1 5
[6736] <210> 796
[6737] <211> 9
[6738] <212> PRT
[6739] <213> 智人
[6740] <400> 796
[6741] Ile Ile Ser Pro Asn Leu Phe Tyr Ala
[6742] 1 5
[6743] <210> 797
[6744] <211> 9
[6745] <212> PRT
[6746] <213> 智人

[6747] <400> 797
[6748] Leu Leu Asp His Val Leu Ile Glu Met
[6749] 1 5
[6750] <210> 798
[6751] <211> 9
[6752] <212> PRT
[6753] <213> 智人
[6754] <400> 798
[6755] Val Leu Ile Asp Glu His Leu Val Leu
[6756] 1 5
[6757] <210> 799
[6758] <211> 9
[6759] <212> PRT
[6760] <213> 智人
[6761] <400> 799
[6762] Tyr Ser Ser Glu Val Leu Glu Tyr Met
[6763] 1 5
[6764] <210> 800
[6765] <211> 9
[6766] <212> PRT
[6767] <213> 智人
[6768] <400> 800
[6769] Ile Leu Leu Arg Pro Asp Thr Tyr Ile
[6770] 1 5
[6771] <210> 801
[6772] <211> 9
[6773] <212> PRT
[6774] <213> 智人
[6775] <400> 801
[6776] Leu Met Met Thr Ile Ile Asn Leu Ala
[6777] 1 5
[6778] <210> 802
[6779] <211> 9
[6780] <212> PRT
[6781] <213> 智人
[6782] <400> 802
[6783] Gln Leu Ala Gly Ser Val Ala Glu Met
[6784] 1 5
[6785] <210> 803

[6786] <211> 9
[6787] <212> PRT
[6788] <213> 智人
[6789] <400> 803
[6790] Ser Leu Met Met Thr Ile Ile Asn Leu
[6791] 1 5
[6792] <210> 804
[6793] <211> 9
[6794] <212> PRT
[6795] <213> 智人
[6796] <400> 804
[6797] Thr Met Leu Ser Ser Leu Ala Arg Leu
[6798] 1 5
[6799] <210> 805
[6800] <211> 9
[6801] <212> PRT
[6802] <213> 智人
[6803] <400> 805
[6804] Tyr Ile Phe Thr Met Leu Ser Ser Leu
[6805] 1 5
[6806] <210> 806
[6807] <211> 9
[6808] <212> PRT
[6809] <213> 智人
[6810] <400> 806
[6811] Asp Leu Ala Gly Val Ile Ile Glu Leu
[6812] 1 5
[6813] <210> 807
[6814] <211> 9
[6815] <212> PRT
[6816] <213> 智人
[6817] <400> 807
[6818] Phe Gly Leu Phe Gly Val Phe Leu Val
[6819] 1 5
[6820] <210> 808
[6821] <211> 9
[6822] <212> PRT
[6823] <213> 智人
[6824] <400> 808

[6825] Gly Leu Phe Gly Val Phe Leu Val Leu
[6826] 1 5
[6827] <210> 809
[6828] <211> 9
[6829] <212> PRT
[6830] <213> 智人
[6831] <400> 809
[6832] Ile Leu Asp Thr Ala Ile Ile Val Ile
[6833] 1 5
[6834] <210> 810
[6835] <211> 9
[6836] <212> PRT
[6837] <213> 智人
[6838] <400> 810
[6839] Ile Val Ser Ser Phe Ala Phe Gly Leu
[6840] 1 5
[6841] <210> 811
[6842] <211> 9
[6843] <212> PRT
[6844] <213> 智人
[6845] <400> 811
[6846] Arg Leu Leu Arg Leu Ile Ile Leu Leu
[6847] 1 5
[6848] <210> 812
[6849] <211> 9
[6850] <212> PRT
[6851] <213> 智人
[6852] <400> 812
[6853] Ser Leu Ala Ile Ala Leu Phe Phe Leu
[6854] 1 5
[6855] <210> 813
[6856] <211> 9
[6857] <212> PRT
[6858] <213> 智人
[6859] <400> 813
[6860] Tyr Phe Trp Leu His Thr Ser Phe Ile
[6861] 1 5
[6862] <210> 814
[6863] <211> 9

[6864] <212> PRT
[6865] <213> 智人
[6866] <400> 814
[6867] Ala Met Phe Gly Tyr Thr Val Gly Thr
[6868] 1 5
[6869] <210> 815
[6870] <211> 9
[6871] <212> PRT
[6872] <213> 智人
[6873] <400> 815
[6874] Phe Ile Ala Gly Ile Val Phe Arg Leu
[6875] 1 5
[6876] <210> 816
[6877] <211> 9
[6878] <212> PRT
[6879] <213> 智人
[6880] <400> 816
[6881] Phe Leu Leu Leu Phe Ala Tyr Val Leu
[6882] 1 5
[6883] <210> 817
[6884] <211> 9
[6885] <212> PRT
[6886] <213> 智人
[6887] <400> 817
[6888] Leu Leu Phe Ala Tyr Val Leu Leu Met
[6889] 1 5
[6890] <210> 818
[6891] <211> 9
[6892] <212> PRT
[6893] <213> 智人
[6894] <400> 818
[6895] Leu Leu Leu Phe Ala Tyr Val Leu Leu
[6896] 1 5
[6897] <210> 819
[6898] <211> 9
[6899] <212> PRT
[6900] <213> 智人
[6901] <400> 819
[6902] Leu Val Leu Tyr Ser Leu Val Phe Val

[6903] 1 5
[6904] <210> 820
[6905] <211> 9
[6906] <212> PRT
[6907] <213> 智人
[6908] <400> 820
[6909] Asn Ile Leu Leu Val Asn Leu Leu Val
[6910] 1 5
[6911] <210> 821
[6912] <211> 9
[6913] <212> PRT
[6914] <213> 智人
[6915] <400> 821
[6916] Gln Ile Ala Asp Val Ile Ala Ser Leu
[6917] 1 5
[6918] <210> 822
[6919] <211> 9
[6920] <212> PRT
[6921] <213> 智人
[6922] <400> 822
[6923] Val Leu Tyr Ser Leu Val Phe Val Leu
[6924] 1 5
[6925] <210> 823
[6926] <211> 9
[6927] <212> PRT
[6928] <213> 智人
[6929] <400> 823
[6930] Tyr Leu Val Lys Ile Asn Thr Lys Ala
[6931] 1 5
[6932] <210> 824
[6933] <211> 9
[6934] <212> PRT
[6935] <213> 智人
[6936] <400> 824
[6937] Phe Leu Asp Ser Leu Gly Phe Ser Thr
[6938] 1 5
[6939] <210> 825
[6940] <211> 9
[6941] <212> PRT

[6942] <213> 智人
[6943] <400> 825
[6944] Ser Leu Arg Asp Glu Phe Pro Leu Leu
[6945] 1 5
[6946] <210> 826
[6947] <211> 9
[6948] <212> PRT
[6949] <213> 智人
[6950] <400> 826
[6951] Val Leu Glu Glu Leu Leu Trp Phe Ile
[6952] 1 5
[6953] <210> 827
[6954] <211> 9
[6955] <212> PRT
[6956] <213> 智人
[6957] <400> 827
[6958] Ala Leu Leu Ala Gly Leu Val Ser Leu
[6959] 1 5
[6960] <210> 828
[6961] <211> 9
[6962] <212> PRT
[6963] <213> 智人
[6964] <400> 828
[6965] Ala Met Val Gly Ala Val Leu Thr Ala
[6966] 1 5
[6967] <210> 829
[6968] <211> 9
[6969] <212> PRT
[6970] <213> 智人
[6971] <400> 829
[6972] Ile Ser Ser Asp Tyr Val Ile Pro Ile
[6973] 1 5
[6974] <210> 830
[6975] <211> 9
[6976] <212> PRT
[6977] <213> 智人
[6978] <400> 830
[6979] Leu Leu Ala Gly Leu Val Ser Leu Leu
[6980] 1 5

[6981] <210> 831
[6982] <211> 9
[6983] <212> PRT
[6984] <213> 智人
[6985] <400> 831
[6986] Leu Leu Ser Pro Ala Ser Phe Phe Ser
[6987] 1 5
[6988] <210> 832
[6989] <211> 9
[6990] <212> PRT
[6991] <213> 智人
[6992] <400> 832
[6993] Met Val Gly Ala Val Leu Thr Ala Leu
[6994] 1 5
[6995] <210> 833
[6996] <211> 9
[6997] <212> PRT
[6998] <213> 智人
[6999] <400> 833
[7000] Val Leu Thr Ala Leu Leu Ala Gly Leu
[7001] 1 5
[7002] <210> 834
[7003] <211> 9
[7004] <212> PRT
[7005] <213> 智人
[7006] <400> 834
[7007] Ala Leu Thr Glu Ser Leu Leu Val Ala
[7008] 1 5
[7009] <210> 835
[7010] <211> 9
[7011] <212> PRT
[7012] <213> 智人
[7013] <400> 835
[7014] Leu Leu Ala Leu Leu Ser Pro Gly Ala
[7015] 1 5
[7016] <210> 836
[7017] <211> 9
[7018] <212> PRT
[7019] <213> 智人

[7020] <400> 836
[7021] Leu Val Leu Gly Phe Ile Ile Ala Leu
[7022] 1 5
[7023] <210> 837
[7024] <211> 9
[7025] <212> PRT
[7026] <213> 智人
[7027] <400> 837
[7028] Ser Leu Ser Gly Leu Leu Ser Pro Ala
[7029] 1 5
[7030] <210> 838
[7031] <211> 9
[7032] <212> PRT
[7033] <213> 智人
[7034] <400> 838
[7035] Thr Leu Pro Leu Ile Leu Ile Leu Leu
[7036] 1 5
[7037] <210> 839
[7038] <211> 9
[7039] <212> PRT
[7040] <213> 智人
[7041] <400> 839
[7042] Val Leu Gly Phe Ile Ile Ala Leu Ala
[7043] 1 5
[7044] <210> 840
[7045] <211> 9
[7046] <212> PRT
[7047] <213> 智人
[7048] <400> 840
[7049] Val Val Ile Thr Val Leu Leu Ser Val
[7050] 1 5
[7051] <210> 841
[7052] <211> 9
[7053] <212> PRT
[7054] <213> 智人
[7055] <400> 841
[7056] Ala Gln Ile Gly Asp Ser Val Met Leu
[7057] 1 5
[7058] <210> 842

[7059] <211> 9
[7060] <212> PRT
[7061] <213> 智人
[7062] <400> 842
[7063] Phe Ala Ser Ser Leu Ile Ile Pro Ala
[7064] 1 5
[7065] <210> 843
[7066] <211> 9
[7067] <212> PRT
[7068] <213> 智人
[7069] <400> 843
[7070] Lys Ser Ile Asp Gly Ala Tyr Thr Ile
[7071] 1 5
[7072] <210> 844
[7073] <211> 9
[7074] <212> PRT
[7075] <213> 智人
[7076] <400> 844
[7077] Ser Ile Leu Glu Glu Gly Ser Ser Val
[7078] 1 5
[7079] <210> 845
[7080] <211> 9
[7081] <212> PRT
[7082] <213> 智人
[7083] <400> 845
[7084] Leu Leu Phe Gly Phe Thr Leu Val Ser
[7085] 1 5
[7086] <210> 846
[7087] <211> 9
[7088] <212> PRT
[7089] <213> 智人
[7090] <400> 846
[7091] Leu Leu Leu Phe Gly Phe Thr Leu Val
[7092] 1 5
[7093] <210> 847
[7094] <211> 9
[7095] <212> PRT
[7096] <213> 智人
[7097] <400> 847

[7098] Arg Leu Gly Pro Leu Ala Ala Ala Leu
[7099] 1 5
[7100] <210> 848
[7101] <211> 9
[7102] <212> PRT
[7103] <213> 智人
[7104] <400> 848
[7105] Asp Leu Asn Ala Leu Leu Pro Ala Val
[7106] 1 5
[7107] <210> 849
[7108] <211> 9
[7109] <212> PRT
[7110] <213> 智人
[7111] <400> 849
[7112] Ile Leu Ile Pro Gln Val Ala Tyr Thr
[7113] 1 5
[7114] <210> 850
[7115] <211> 9
[7116] <212> PRT
[7117] <213> 智人
[7118] <400> 850
[7119] Asn Leu Ser Asp Ile Gln Asn Val Leu
[7120] 1 5
[7121] <210> 851
[7122] <211> 9
[7123] <212> PRT
[7124] <213> 智人
[7125] <400> 851
[7126] Val Gln Ala Val Val Leu Pro Thr Val
[7127] 1 5
[7128] <210> 852
[7129] <211> 9
[7130] <212> PRT
[7131] <213> 智人
[7132] <400> 852
[7133] Leu Val Leu Glu Gln Phe Leu Thr Ile
[7134] 1 5
[7135] <210> 853
[7136] <211> 9

[7137] <212> PRT
[7138] <213> 智人
[7139] <400> 853
[7140] Arg Ile Ser Gly Tyr Ile Ser Glu Ala
[7141] 1 5
[7142] <210> 854
[7143] <211> 9
[7144] <212> PRT
[7145] <213> 智人
[7146] <400> 854
[7147] Ala Met Thr Asp Ile Ser Ser Leu Ala
[7148] 1 5
[7149] <210> 855
[7150] <211> 9
[7151] <212> PRT
[7152] <213> 智人
[7153] <400> 855
[7154] Val Leu Leu Ser Asn Phe Tyr Tyr Gly
[7155] 1 5
[7156] <210> 856
[7157] <211> 20
[7158] <212> PRT
[7159] <213> 人工序列
[7160] <220>
[7161] <223> 肽
[7162] <400> 856
[7163] Met Ala Lys Thr Ile Ala Tyr Asp Glu Glu Ala Arg Arg Gly Leu Glu
[7164] 1 5 10 15
[7165] Arg Gly Leu Asn
[7166] 20
[7167] <210> 857
[7168] <211> 9
[7169] <212> PRT
[7170] <213> 智人
[7171] <400> 857
[7172] Gln Leu Trp Gln Phe Leu Leu Glu Leu
[7173] 1 5
[7174] <210> 858
[7175] <211> 9

[7176] <212> PRT
[7177] <213> 智人
[7178] <400> 858
[7179] Leu Val Leu Gly Thr Leu Glu Glu Val
[7180] 1 5
[7181] <210> 859
[7182] <211> 15
[7183] <212> PRT
[7184] <213> 人工序列
[7185] <220>
[7186] <223> 肽
[7187] <400> 859
[7188] Lys Ser Val Trp Ser Lys Leu Gln Ser Ile Gly Ile Arg Gln His
[7189] 1 5 10 15
[7190] <210> 860
[7191] <211> 13
[7192] <212> PRT
[7193] <213> 人工序列
[7194] <220>
[7195] <223> 肽
[7196] <400> 860
[7197] Thr Pro Pro Ala Tyr Arg Pro Pro Asn Ala Pro Ile Leu
[7198] 1 5 10
[7199] <210> 861
[7200] <211> 9
[7201] <212> PRT
[7202] <213> 人工序列
[7203] <220>
[7204] <223> 肽
[7205] <400> 861
[7206] Trp Leu Leu Asp Ile Ser Phe Pro Leu
[7207] 1 5
[7208] <210> 862
[7209] <211> 9
[7210] <212> PRT
[7211] <213> 人工序列
[7212] <220>
[7213] <223> 肽
[7214] <400> 862

[7215] His Leu Leu Asp Ile Ser Phe Pro Ala
[7216] 1 5
[7217] <210> 863
[7218] <211> 9
[7219] <212> PRT
[7220] <213> 人工序列
[7221] <220>
[7222] <223> 肽
[7223] <400> 863
[7224] Glu Leu Leu Asp Ile Ser Phe Pro Ala
[7225] 1 5
[7226] <210> 864
[7227] <211> 9
[7228] <212> PRT
[7229] <213> 人工序列
[7230] <220>
[7231] <223> 肽
[7232] <400> 864
[7233] Val Leu Leu Asp Ile Ser Phe Glu Leu
[7234] 1 5
[7235] <210> 865
[7236] <211> 9
[7237] <212> PRT
[7238] <213> 人工序列
[7239] <220>
[7240] <223> 肽
[7241] <400> 865
[7242] Val Leu Leu Asp Ile Ser Phe Lys Val
[7243] 1 5
[7244] <210> 866
[7245] <211> 9
[7246] <212> PRT
[7247] <213> 人工序列
[7248] <220>
[7249] <223> 肽
[7250] <400> 866
[7251] Ile Met Leu Asp Ile Ser Phe Leu Leu
[7252] 1 5
[7253] <210> 867

[7254] <211> 9
[7255] <212> PRT
[7256] <213> 人工序列
[7257] <220>
[7258] <223> 肽
[7259] <400> 867
[7260] Leu Leu Asp Ile Ser Phe Pro Ser Leu
[7261] 1 5
[7262] <210> 868
[7263] <211> 9
[7264] <212> PRT
[7265] <213> 人工序列
[7266] <220>
[7267] <223> 肽
[7268] <400> 868
[7269] Leu Met Asp Leu Ser Thr Thr Asn Val
[7270] 1 5
[7271] <210> 869
[7272] <211> 9
[7273] <212> PRT
[7274] <213> 人工序列
[7275] <220>
[7276] <223> 肽
[7277] <400> 869
[7278] Met Leu Ser Ser Tyr Leu Val Pro Ile
[7279] 1 5
[7280] <210> 870
[7281] <211> 9
[7282] <212> PRT
[7283] <213> 人工序列
[7284] <220>
[7285] <223> 肽
[7286] <400> 870
[7287] Leu Leu Ser Ser Tyr Leu Val Pro Ile
[7288] 1 5
[7289] <210> 871
[7290] <211> 9
[7291] <212> PRT
[7292] <213> 人工序列

[7293] <220>
[7294] <223> 肽
[7295] <400> 871
[7296] Phe Val Ser Ser Tyr Leu Val Pro Thr
[7297] 1 5
[7298] <210> 872
[7299] <211> 9
[7300] <212> PRT
[7301] <213> 人工序列
[7302] <220>
[7303] <223> 肽
[7304] <400> 872
[7305] Ser Leu Ser Leu His Asp Met Phe Leu
[7306] 1 5
[7307] <210> 873
[7308] <211> 9
[7309] <212> PRT
[7310] <213> 人工序列
[7311] <220>
[7312] <223> 肽
[7313] <400> 873
[7314] Lys Leu Lys Pro Leu Leu Pro Trp Ile
[7315] 1 5
[7316] <210> 874
[7317] <211> 9
[7318] <212> PRT
[7319] <213> 人工序列
[7320] <220>
[7321] <223> 肽
[7322] <400> 874
[7323] Lys Leu Lys Pro Leu Leu Pro Phe Leu
[7324] 1 5
[7325] <210> 875
[7326] <211> 9
[7327] <212> PRT
[7328] <213> 人工序列
[7329] <220>
[7330] <223> 肽
[7331] <400> 875

[7332] Lys Val Val Pro Ile Gln Phe Pro Val
[7333] 1 5
[7334] <210> 876
[7335] <211> 9
[7336] <212> PRT
[7337] <213> 人工序列
[7338] <220>
[7339] <223> 肽
[7340] <400> 876
[7341] Lys Ile Val Pro Ile Gln Phe Pro Ile
[7342] 1 5
[7343] <210> 877
[7344] <211> 9
[7345] <212> PRT
[7346] <213> 人工序列
[7347] <220>
[7348] <223> 肽
[7349] <400> 877
[7350] Tyr Gln Ala Met Ile Gln Phe Leu Ile
[7351] 1 5
[7352] <210> 878
[7353] <211> 10
[7354] <212> PRT
[7355] <213> 人工序列
[7356] <220>
[7357] <223> 肽
[7358] <400> 878
[7359] Phe Met Pro Phe Gly Phe Ile Leu Pro Ile
[7360] 1 5 10
[7361] <210> 879
[7362] <211> 10
[7363] <212> PRT
[7364] <213> 人工序列
[7365] <220>
[7366] <223> 肽
[7367] <400> 879
[7368] Phe Met Pro Phe Gly Phe Ile Leu Gly Val
[7369] 1 5 10
[7370] <210> 880

[7371] <211> 10
[7372] <212> PRT
[7373] <213> 人工序列
[7374] <220>
[7375] <223> 肽
[7376] <400> 880
[7377] Phe Leu Ile Ser Thr Thr Phe Thr Ile Asn
[7378] 1 5 10
[7379] <210> 881
[7380] <211> 10
[7381] <212> PRT
[7382] <213> 人工序列
[7383] <220>
[7384] <223> 肽
[7385] <400> 881
[7386] Phe Met Ile Ser Thr Thr Phe Met Arg Leu
[7387] 1 5 10
[7388] <210> 882
[7389] <211> 10
[7390] <212> PRT
[7391] <213> 人工序列
[7392] <220>
[7393] <223> 肽
[7394] <400> 882
[7395] Gln Met Ile Ser Thr Thr Phe Gly Asn Val
[7396] 1 5 10
[7397] <210> 883
[7398] <211> 10
[7399] <212> PRT
[7400] <213> 人工序列
[7401] <220>
[7402] <223> 肽
[7403] <400> 883
[7404] Trp Leu Tyr Leu Gln Trp Gln Pro Ser Val
[7405] 1 5 10
[7406] <210> 884
[7407] <211> 10
[7408] <212> PRT
[7409] <213> 人工序列

[7410] <220>
[7411] <223> 肽
[7412] <400> 884
[7413] Phe Val Leu Leu Asp Thr Asn Tyr Glu Ile
[7414] 1 5 10
[7415] <210> 885
[7416] <211> 10
[7417] <212> PRT
[7418] <213> 人工序列
[7419] <220>
[7420] <223> 肽
[7421] <400> 885
[7422] Phe Ile Leu Leu Asp Thr Asn Tyr Glu Ile
[7423] 1 5 10
[7424] <210> 886
[7425] <211> 10
[7426] <212> PRT
[7427] <213> 人工序列
[7428] <220>
[7429] <223> 肽
[7430] <400> 886
[7431] Tyr Glu Leu Gln Asn Ile Val Leu Pro Ile
[7432] 1 5 10
[7433] <210> 887
[7434] <211> 10
[7435] <212> PRT
[7436] <213> 人工序列
[7437] <220>
[7438] <223> 肽
[7439] <400> 887
[7440] Phe Met Leu Gln Asn Ile Val Lys Asn Leu
[7441] 1 5 10
[7442] <210> 888
[7443] <211> 9
[7444] <212> PRT
[7445] <213> 智人
[7446] <400> 888
[7447] Asn Leu Ser Leu His Asp Met Phe Val
[7448] 1 5

[7449] <210> 889
[7450] <211> 9
[7451] <212> PRT
[7452] <213> 智人
[7453] <400> 889
[7454] Lys Met Lys Pro Leu Leu Pro Arg Val
[7455] 1 5
[7456] <210> 890
[7457] <211> 9
[7458] <212> PRT
[7459] <213> 智人
[7460] <400> 890
[7461] Tyr Leu Val Pro Ile Gln Phe Pro Val
[7462] 1 5
[7463] <210> 891
[7464] <211> 9
[7465] <212> PRT
[7466] <213> 智人
[7467] <400> 891
[7468] Tyr Met Ala Met Ile Gln Phe Ala Ile
[7469] 1 5
[7470] <210> 892
[7471] <211> 10
[7472] <212> PRT
[7473] <213> 智人
[7474] <400> 892
[7475] Phe Leu Ile Ser Thr Thr Phe Gly Cys Thr
[7476] 1 5 10
[7477] <210> 893
[7478] <211> 10
[7479] <212> PRT
[7480] <213> 智人
[7481] <400> 893
[7482] Tyr Leu Tyr Leu Gln Trp Gln Pro Pro Leu
[7483] 1 5 10
[7484] <210> 894
[7485] <211> 10
[7486] <212> PRT
[7487] <213> 智人

[7488] <400> 894
[7489] Gly Val Leu Leu Asp Thr Asn Tyr Asn Leu
[7490] 1 5 10
[7491] <210> 895
[7492] <211> 10
[7493] <212> PRT
[7494] <213> 智人
[7495] <400> 895
[7496] Phe Gln Leu Gln Asn Ile Val Lys Pro Leu
[7497] 1 5 10
[7498] <210> 896
[7499] <211> 9
[7500] <212> PRT
[7501] <213> 人工序列
[7502] <220>
[7503] <223> 对比肽
[7504] <400> 896
[7505] Ala Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu Val
[7506] 1 5
[7507] <210> 897
[7508] <211> 9
[7509] <212> PRT
[7510] <213> 人工序列
[7511] <220>
[7512] <223> 对比肽
[7513] <400> 897
[7514] Ile Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu Ala
[7515] 1 5
[7516] <210> 898
[7517] <211> 9
[7518] <212> PRT
[7519] <213> 人工序列
[7520] <220>
[7521] <223> 对比肽
[7522] <400> 898
[7523] Phe Leu Pro Phe Gly Phe Ile Leu Met
[7524] 1 5
[7525] <210> 899
[7526] <211> 9

[7527] <212> PRT

[7528] <213> 人工序列

[7529] <220>

[7530] <223> 对比肽

[7531] <400> 899

[7532] Leu Met Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu

[7533] 1 5

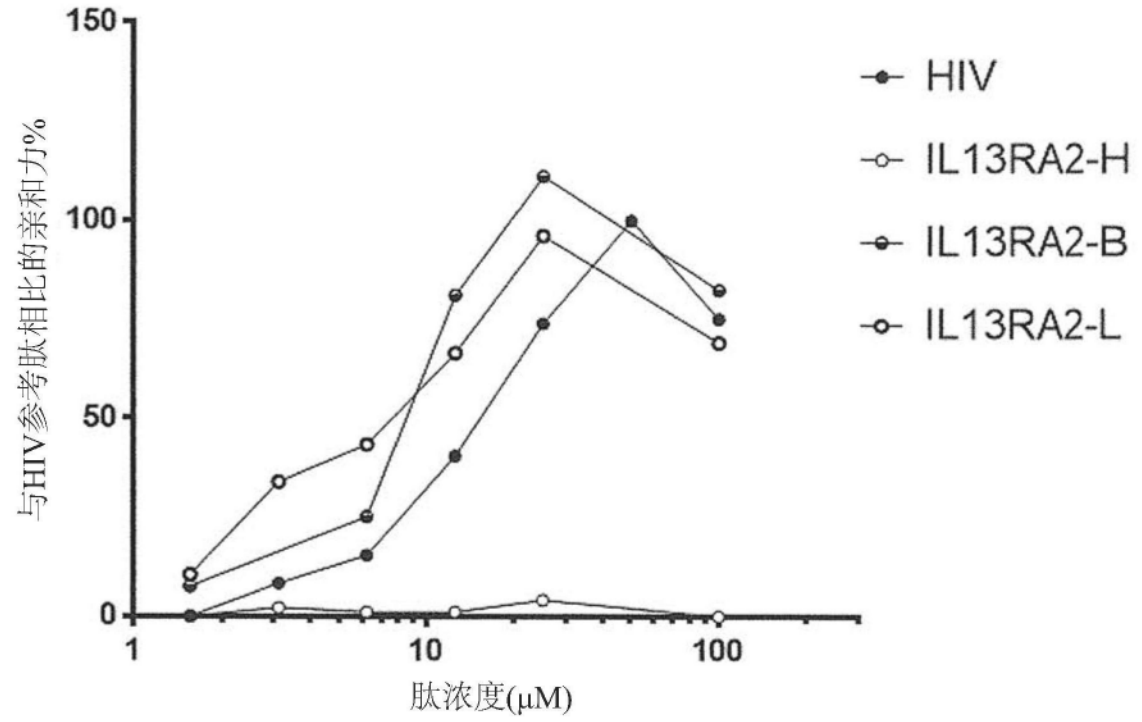

150
100
50
0
1
10
100
与HIV参考肽相比的亲和力%
肽浓度(μM)
HIV
IL13RA2-H
IL13RA2-B
IL13RA2-L

图1

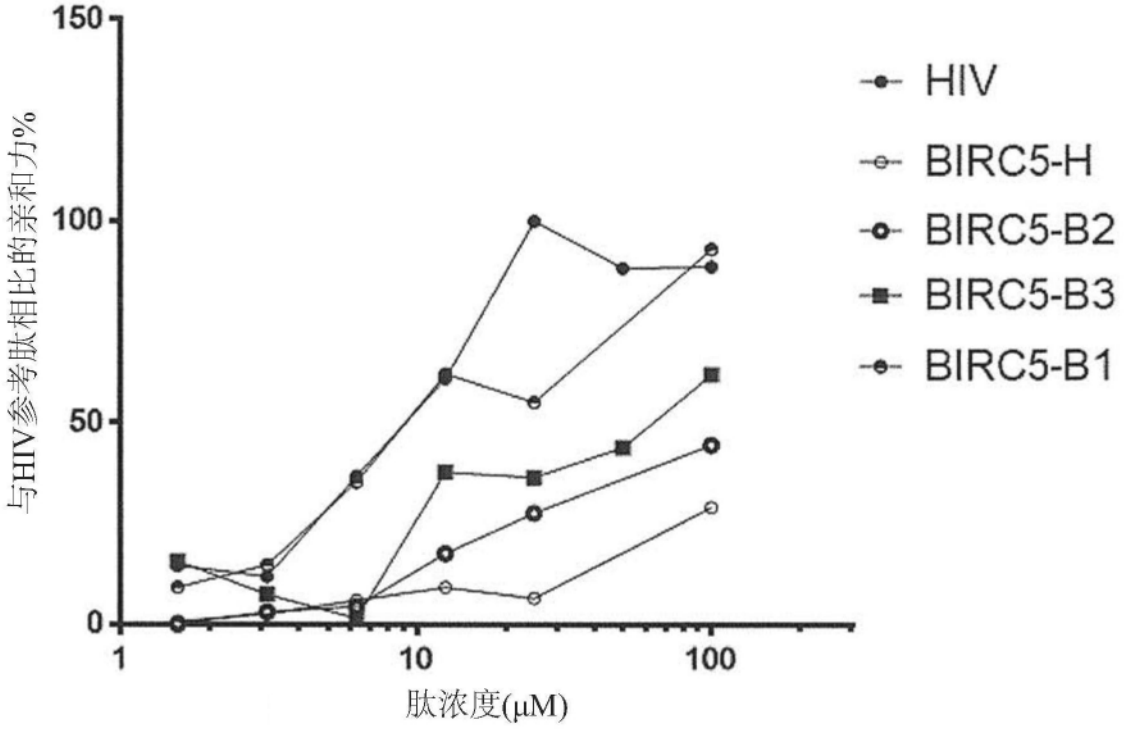
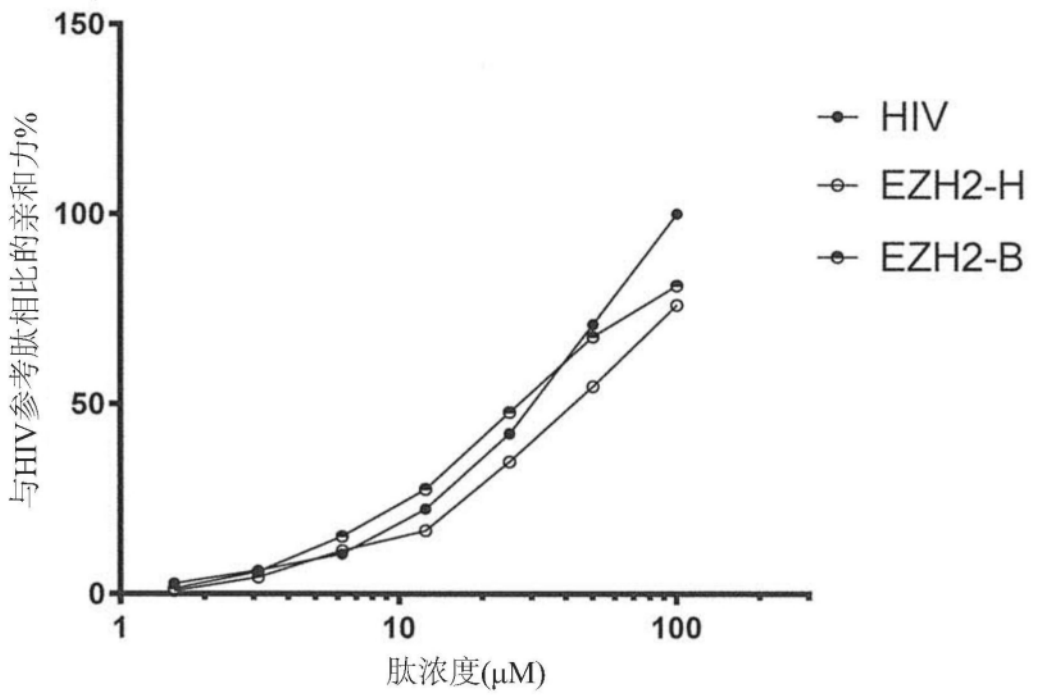

150
100
50
0
1
10
100
与HIV参考肽相比的亲和力%
肽浓度(μM)
HIV
BIRC5-H
BIRC5-B2
BIRC5-B3
BIRC5-B1

图2

A


150
100
50
0
1
10
100
与HIV参考肽相比的亲和力%
肽浓度(μM)
HIV
EZH2-H
EZH2-B

B

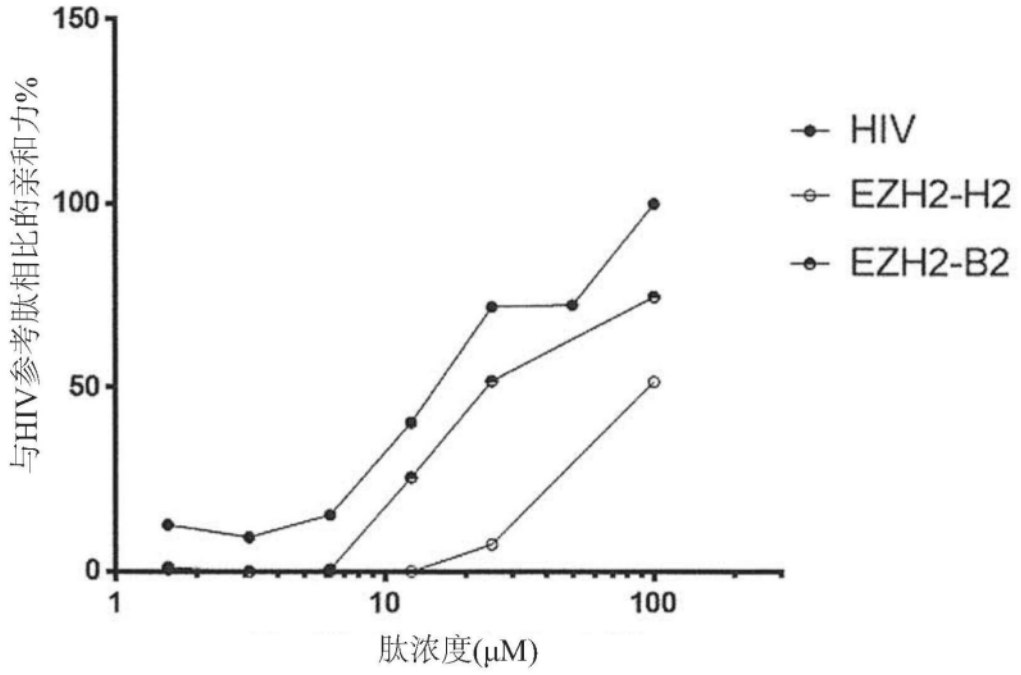
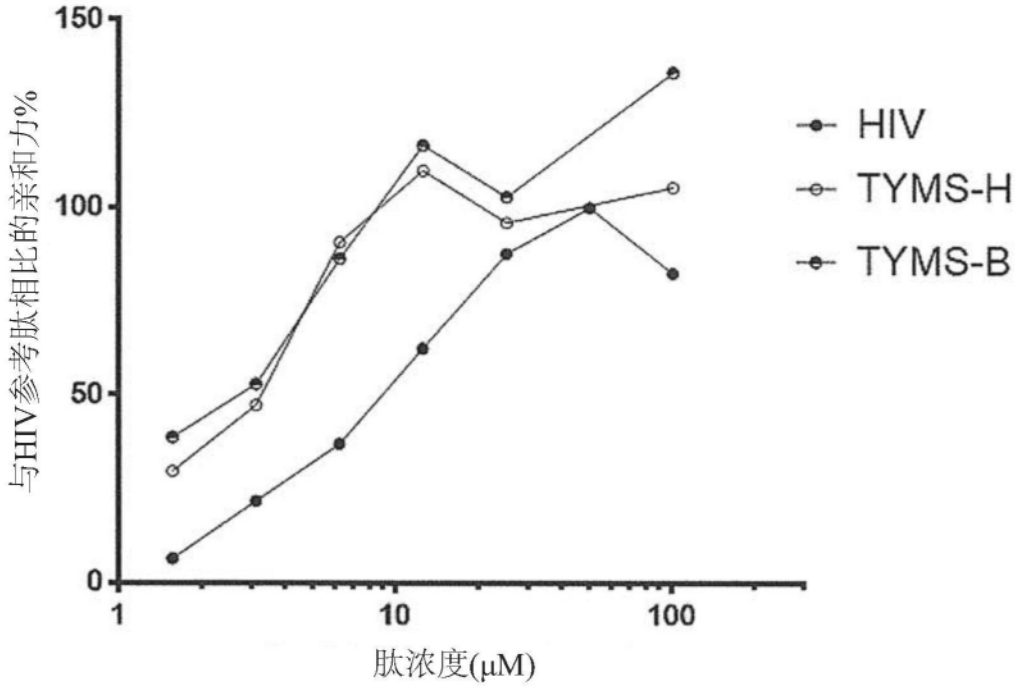

150
100
50
0
1
10
100
与HIV参考肽相比的亲和力%
肽浓度(μM)
HIV
EZH2-H2
EZH2-B2

图3

A


150
100
50
0
1
10
100
与HIV参考肽相比的亲和力%
肽浓度(μM)
HIV
TYMS-H
TYMS-B

B

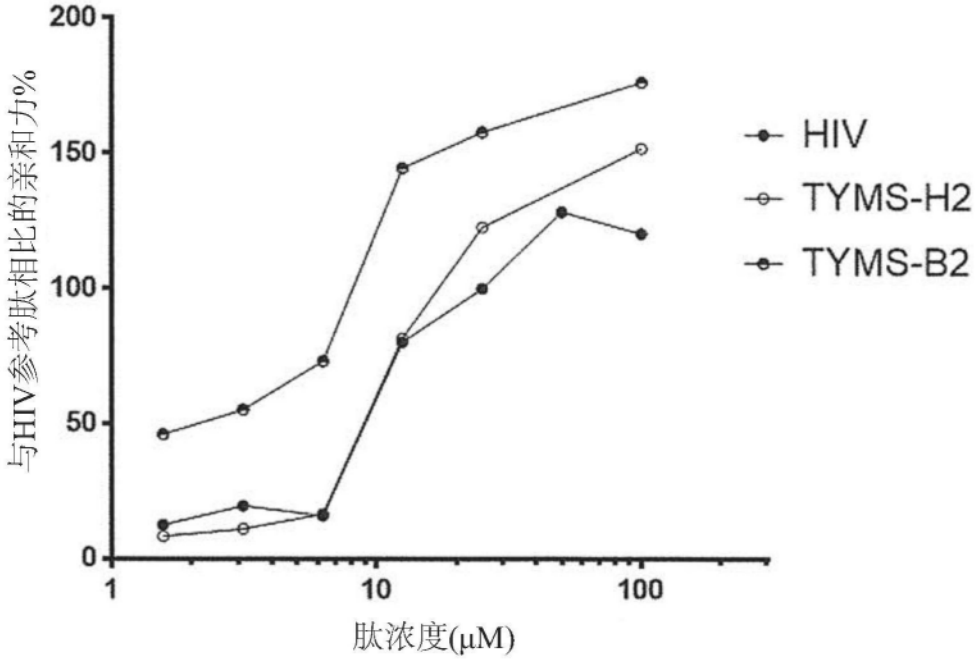
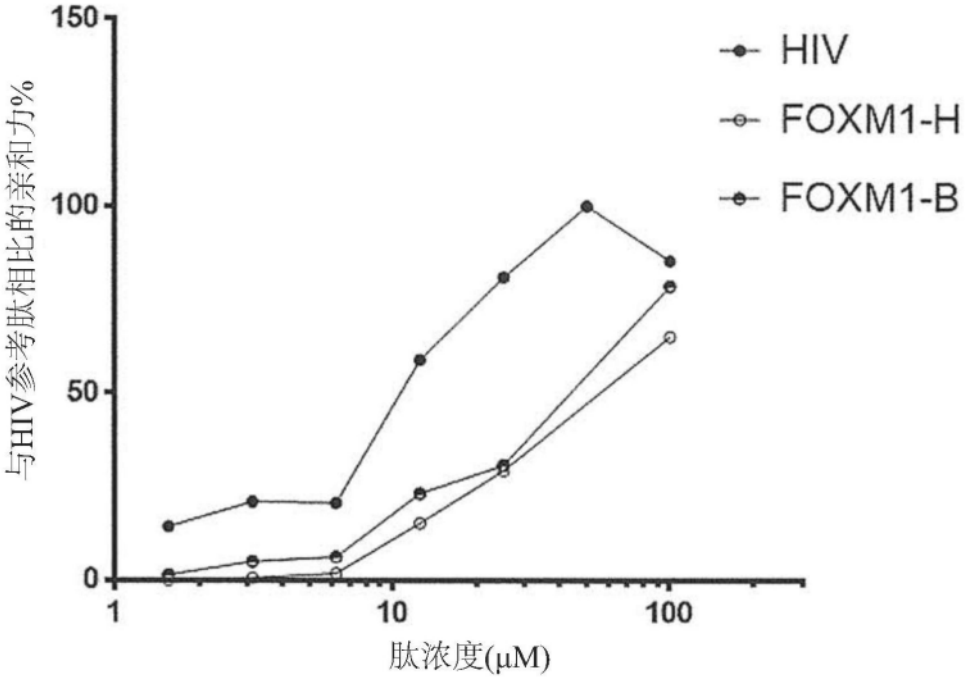

200
150
100
50
0
1
10
100
与HIV参考肽相比的亲和力%
肽浓度(μM)
HIV
TYMS-H2
TYMS-B2

图4

A


150
100
50
0
1
10
100
与HIV参考肽相比的亲和力%
肽浓度(μM)
HIV
FOXM1-H
FOXM1-B

B

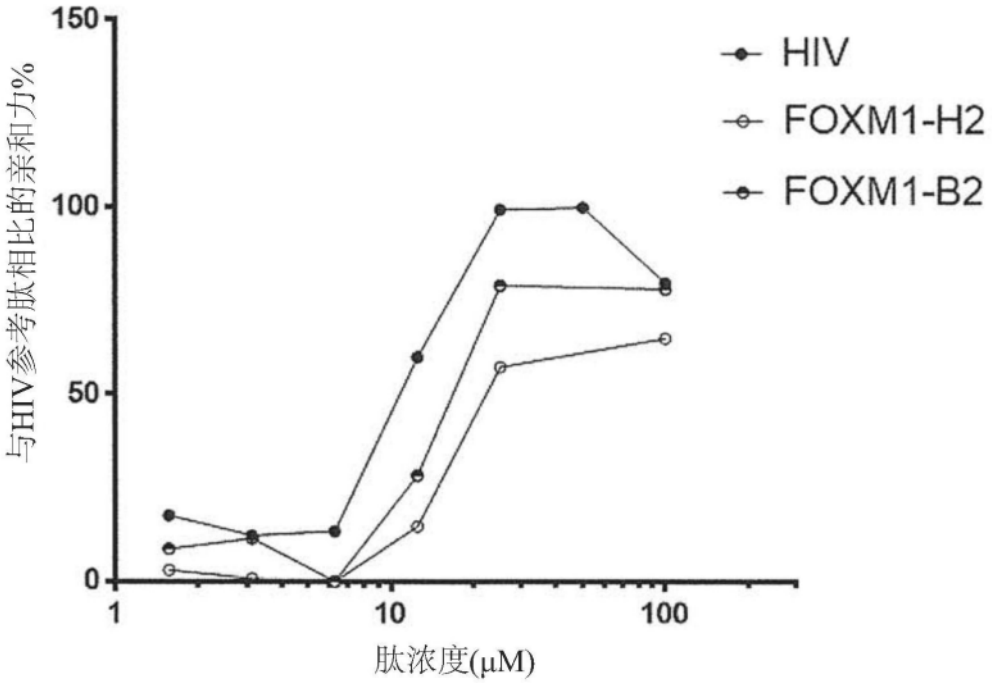

150
100
50
0
1
10
100
与HIV参考肽相比的亲和力%
肽浓度(μM)
HIV
FOXM1-H2
FOXM1-B2

图5

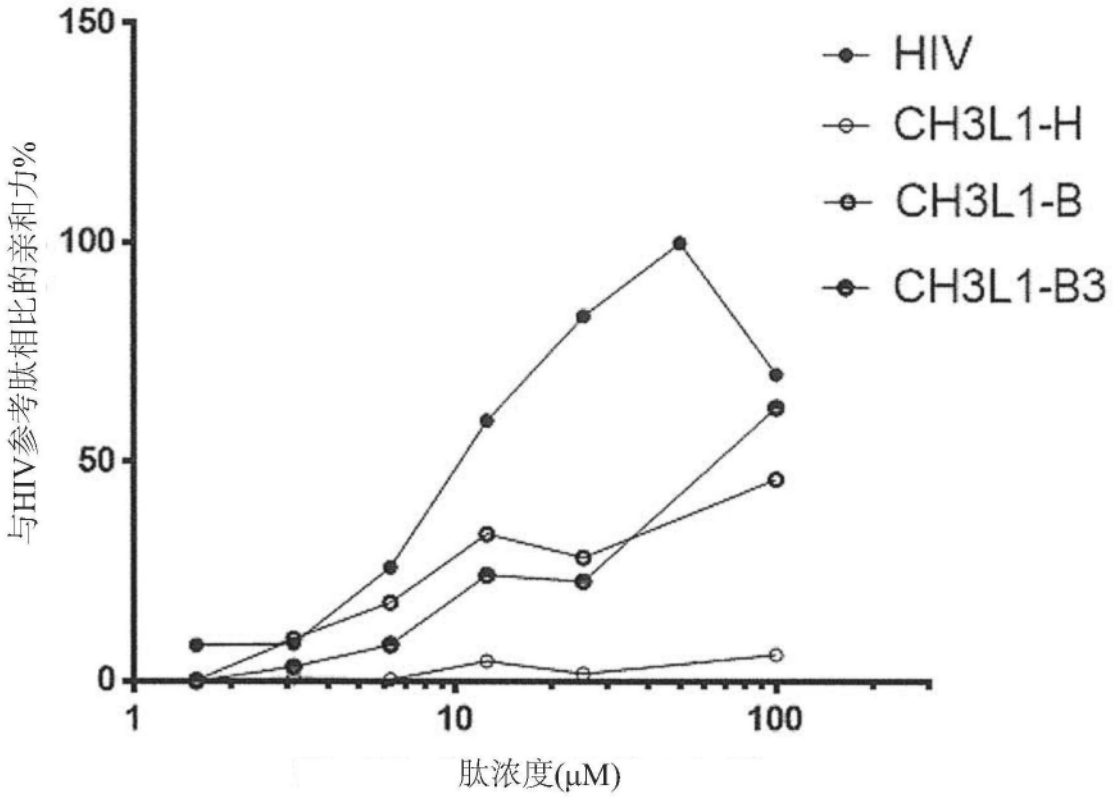

150
100
50
0
1
10
100
与HIV参考肽相比的亲和力%
肽浓度(μM)
HIV
CH3L1-H
CH3L1-B
CH3L1-B3

图6

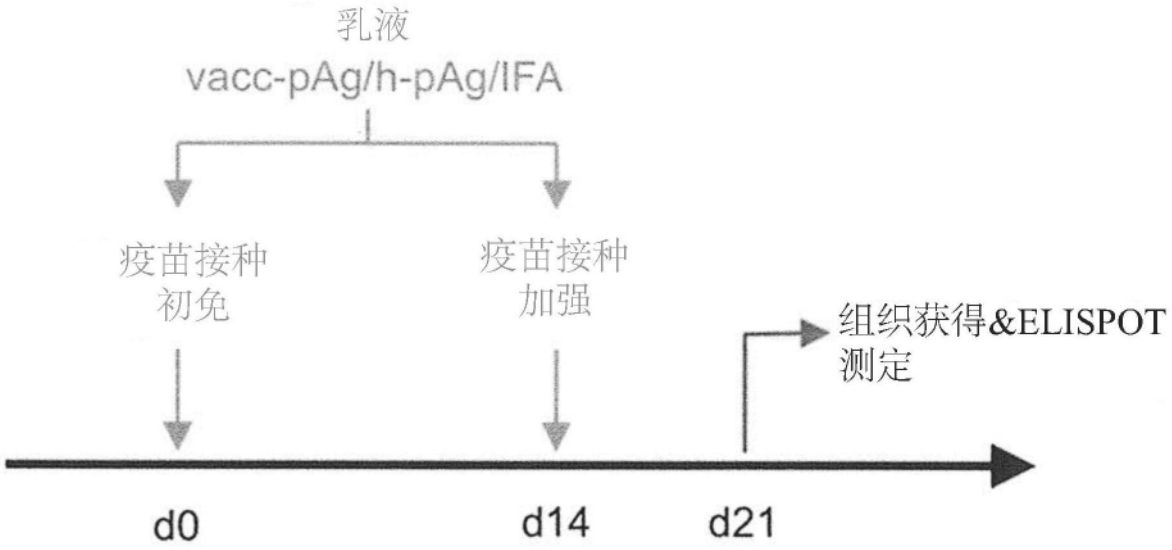

乳液
vacc-pAg/h-pAg/IFA
疫苗接种
初免
疫苗接种
加强
组织获得&ELISPOT
测定
d0
d14
d21

图7

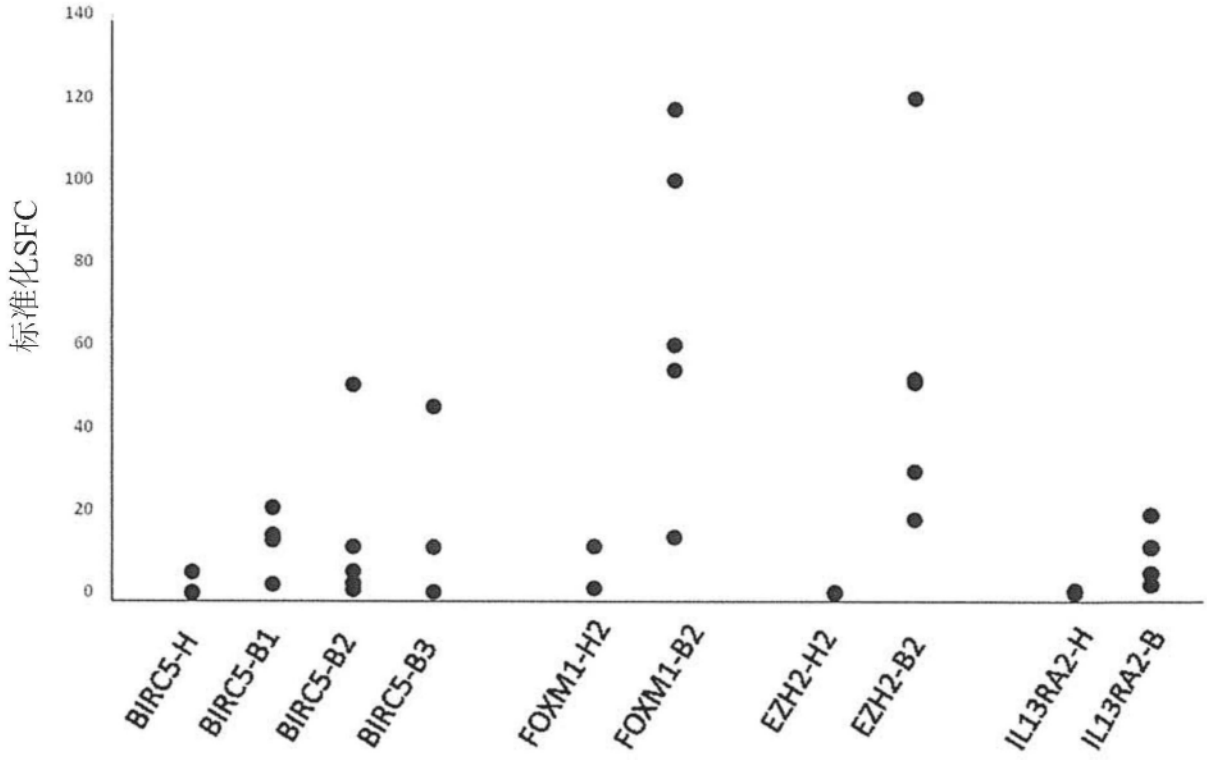

标准化SFC
140
120
100
80
60
40
20
0
BIRC5-H
BIRC5-B1
BIRC5-B2
BIRC5-B3
FOXM1-H2
FOXM1-B2
EZH2-H2
EZH2-B2
IL13RA2-H
IL13RA2-B

图8

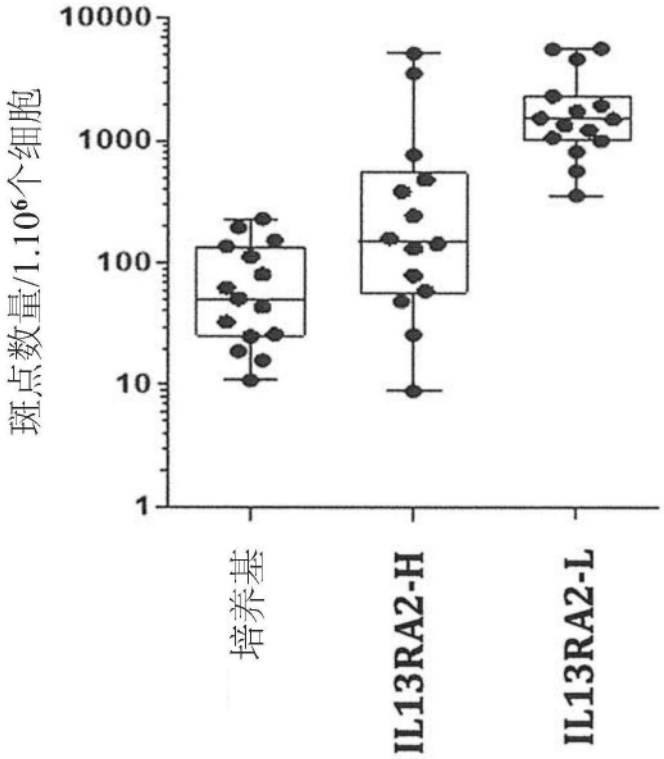

斑点数量/1.10⁶个细胞
10000
1000
100
10
1
培养基
IL13RA2-H
IL13RA2-L

图9

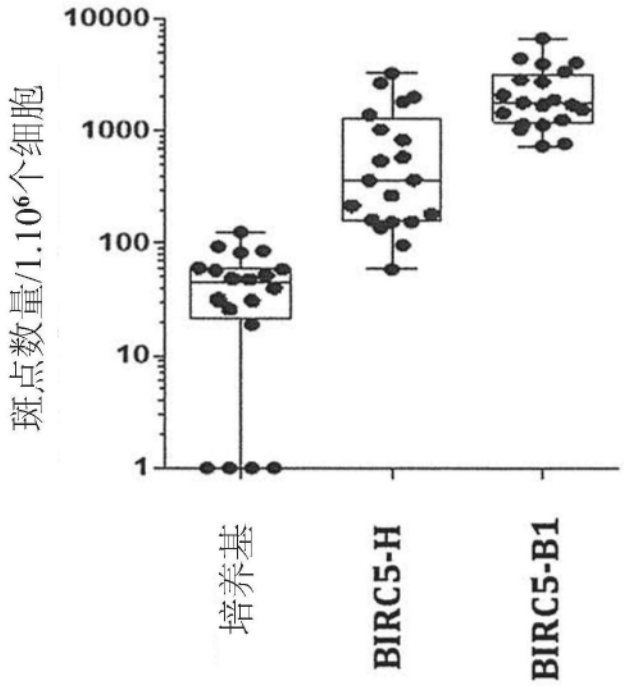

斑点数量/1.10⁶个细胞
10000
1000
100
10
1
培养基
BIRC5-H
BIRC5-B1

图10

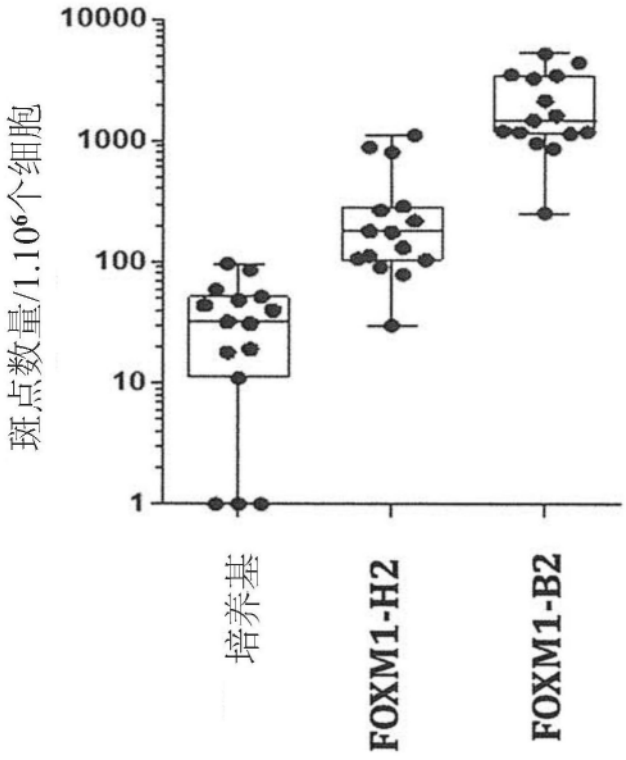

斑点数量/1.10⁶个细胞
10000
1000
100
10
1
培养基
FOXM1-H2
FOXM1-B2

图11

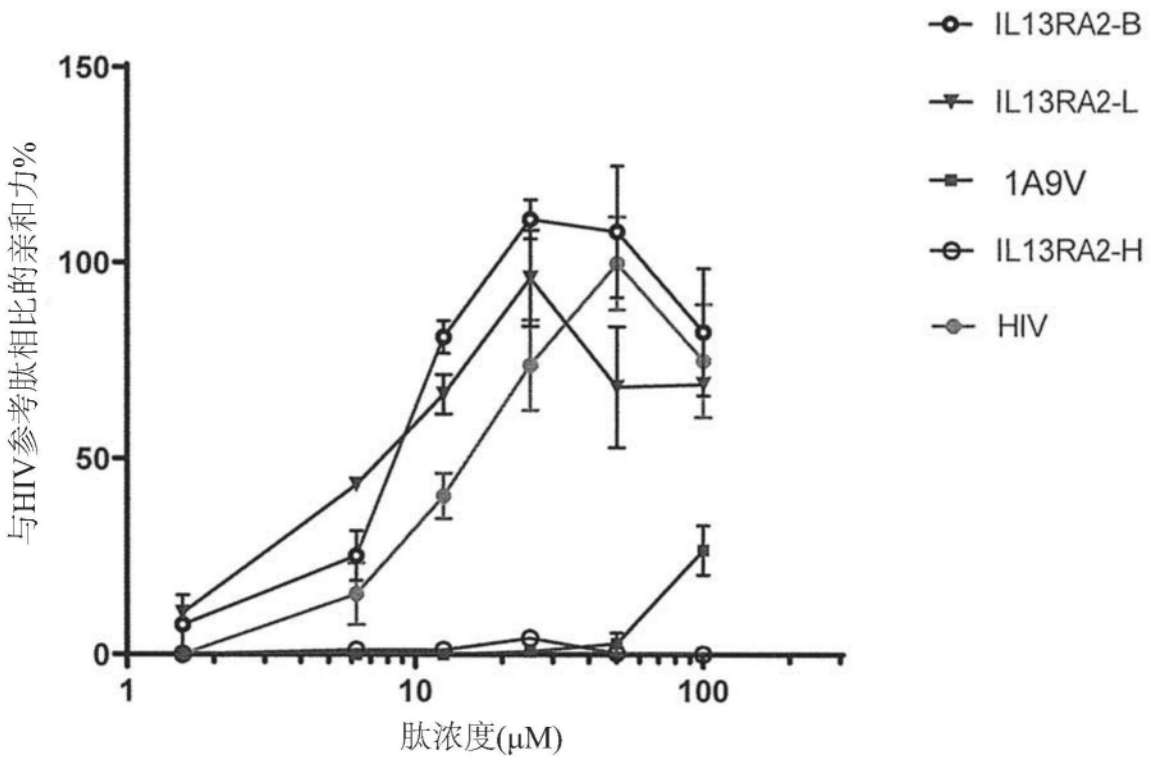

IL13RA2-B
IL13RA2-L
1A9V
IL13RA2-H
HIV
与HIV参考肽相比的亲和力%
150
100
50
0
1
10
100
肽浓度(μM)

图12

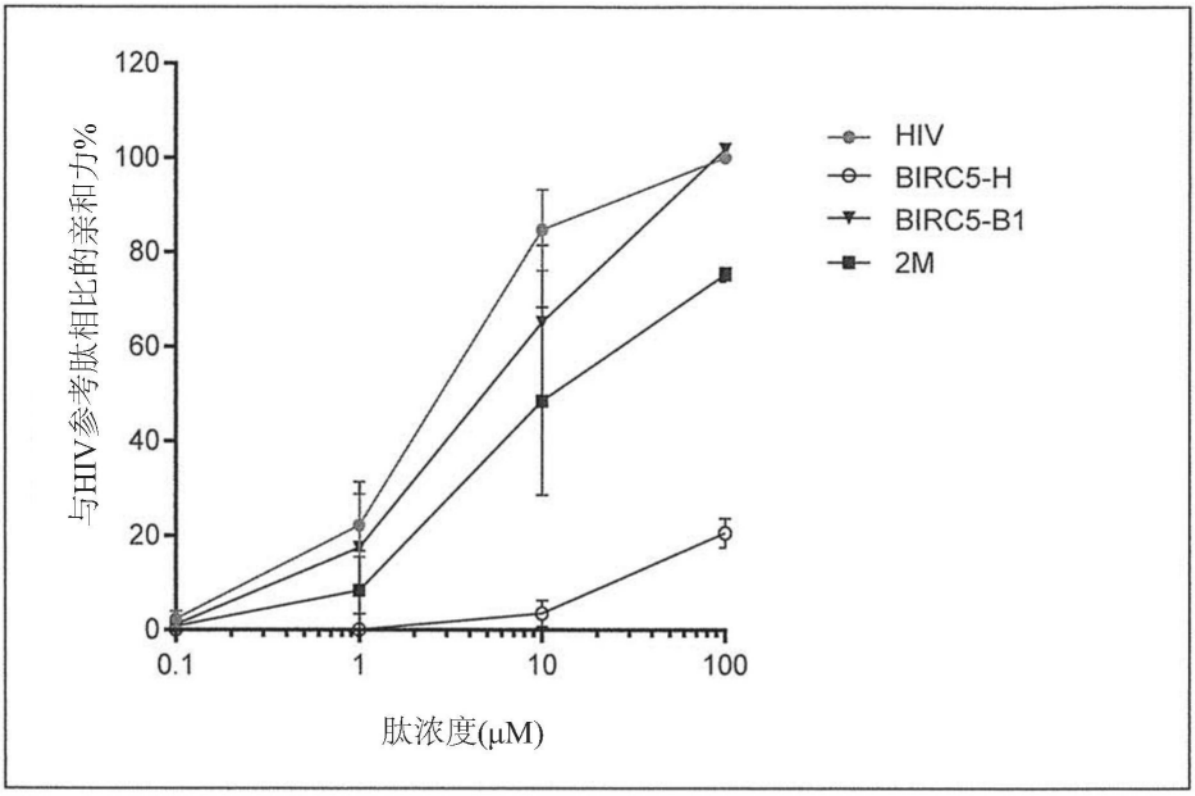

HIV
BIRC5-H
BIRC5-B1
2M
与HIV参考肽相比的亲和力%
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
肽浓度(μM)

图13