I747524

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I747524 B

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：109133453 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 06 月 17 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/725 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
A61K39/385 (2006.01) *A61K39/395 (2006.01)*
C12N15/115 (2010.01) *G01N33/53 (2006.01)*
G01N33/574 (2006.01) *C12Q1/68 (2018.01)*

(30)優先權：2015/06/19 美國 62/182,026
2015/06/19 英國 1510771.7

(71)申請人：德商英麥提克生物技術股份有限公司 (德國) IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH (DE)
德國

(72)發明人：馬爾 安德列 MAHR, ANDREA (DE)；文史恩克 湯尼 WEINSCHENK, TONI (DE)；史古兒 奧利佛 SCHOOR, OLIVER (DE)；弗里切 金斯 FRITSCHE, JENS (DE)；辛格 哈皮特 SINGH, HARPREET (DE)

(74)代理人：李世章；彭國洋

(56)參考文獻：
WO 2015/018805A1
NCBI GenBank accession no.EAW93457, 2015/03/23

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：項 圖式數： 共頁

(54)名稱

用於免疫治療的新穎胜肽及胜肽組合物與產生用於抗胰臟癌及其他癌症的支架的方法

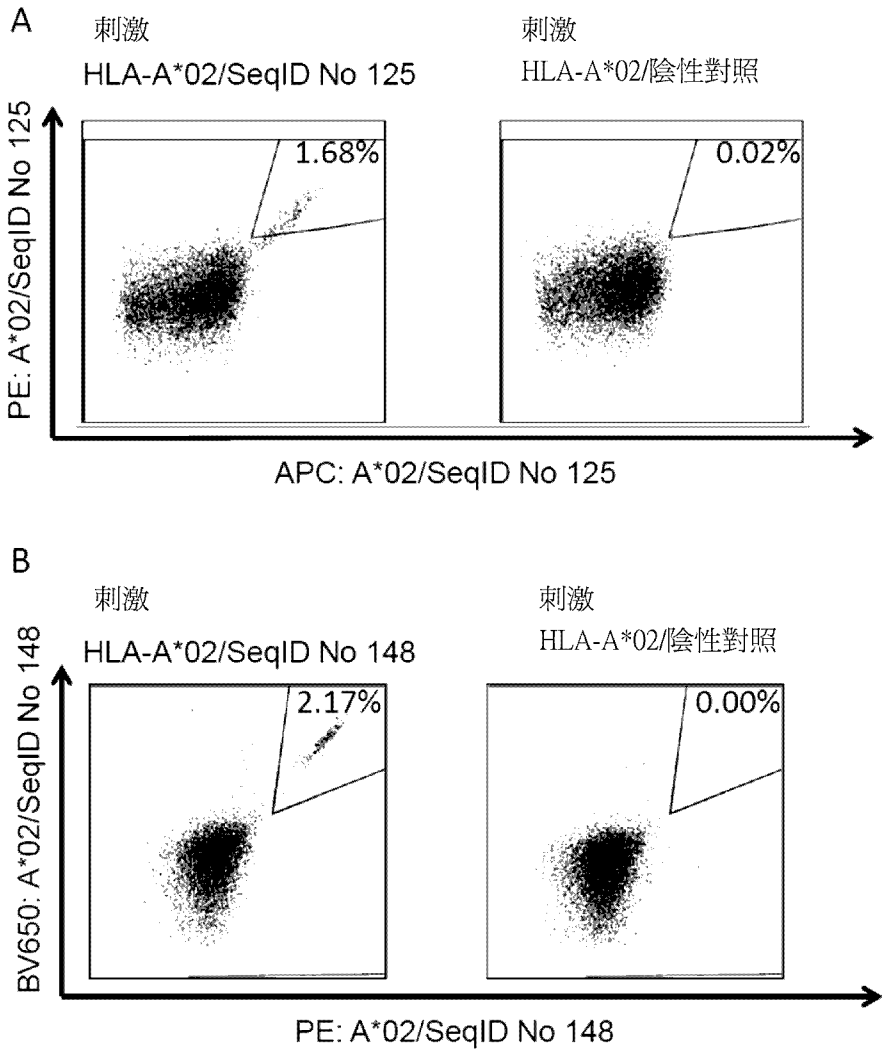
(57)摘要

本發明涉及用於免疫治療方法的肽、蛋白質、核酸和細胞。特別是，本發明涉及癌症的免疫療法。本發明還涉及單獨使用或與其他腫瘤相關肽（刺激抗腫瘤免疫反應或體外刺激 T 細胞和轉入患者的疫苗複合物的活性藥物成分）聯合使用的腫瘤相關 T 細胞 (CTL) 肽表位。與主要組織相容性複合體 (MHC) 分子結合的肽或與此同類的肽也可能是抗體、可溶性 T 細胞受體和其他結合分子的靶標。

The present invention relates to peptides, proteins, nucleic acids and cells for use in immunotherapeutic methods. In particular, the present invention relates to the immunotherapy of cancer. The present invention furthermore relates to tumorassociated T-cell peptide epitopes, alone or in combination with other tumor-associated peptides that can for example serve as active pharmaceutical ingredients of vaccine compositions that stimulate anti-tumor immune responses, or to stimulate T cells ex vivo and transfer into patients. Peptides bound to molecules of the major histocompatibility complex (MHC), or peptides as such, can also be targets of antibodies, soluble T-cell receptors, and other binding molecules.

指定代表圖：

圖 3


A
刺激
HLA-A*02/SeqID No 125
刺激
HLA-A*02/陰性對照
1.68%
0.02%
PE: A*02/SeqID No 125
APC: A*02/SeqID No 125
B
刺激
HLA-A*02/SeqID No 148
刺激
HLA-A*02/陰性對照
2.17%
0.00%
BV650: A*02/SeqID No 148
PE: A*02/SeqID No 148

公告本

I747524

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於免疫治療的新穎胜肽及胜肽組合物與產生用於抗胰臟癌及其他癌症的支架的方法

【英文發明名稱】NOVEL PEPTIDES AND COMBINATION OF PEPTIDES FOR USE IN IMMUNOTHERAPY AND METHODS FOR GENERATING SCAFFOLDS FOR THE USE AGAINST PANCREATIC CANCER AND OTHER CANCERS

【中文】

本發明涉及用於免疫治療方法的肽、蛋白質、核酸和細胞。特別是，本發明涉及癌症的免疫療法。本發明還涉及單獨使用或與其他腫瘤相關肽（刺激抗腫瘤免疫反應或體外刺激T細胞和轉入患者的疫苗複合物的活性藥物成分）聯合使用的腫瘤相關T細胞（CTL）肽表位。與主要組織相容性複合體（MHC）分子結合的肽或與此同類的肽也可能是抗體、可溶性T細胞受體和其他結合分子的靶標。

【英文】

The present invention relates to peptides, proteins, nucleic acids and cells for use in immunotherapeutic methods. In particular, the present invention relates to the immunotherapy of cancer. The present invention furthermore relates to tumorassociated T-cell peptide epitopes, alone or in combination with other tumor-associated peptides that can for example serve as active pharmaceutical ingredients of vaccine compositions that stimulate anti-tumor immune responses,

or to stimulate T cells ex vivo and transfer into patients. Peptides bound to molecules of the major histocompatibility complex (MHC), or peptides as such, can also be targets of antibodies, soluble T-cell receptors, and other binding molecules.

【指定代表圖】第（ 3A ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於免疫治療的新穎胜肽及胜肽組合物與產生用於抗胰臟癌及其他癌症的支架的方法

【英文發明名稱】NOVEL PEPTIDES AND COMBINATION OF PEPTIDES FOR USE IN IMMUNOTHERAPY AND METHODS FOR GENERATING SCAFFOLDS FOR THE USE AGAINST PANCREATIC CANCER AND OTHER CANCERS

【技術領域】

【0001】本發明涉及用於免疫治療方法的肽、蛋白質、核酸和細胞。特別是，本發明涉及癌症的免疫療法。本發明還涉及單獨使用或與其他腫瘤相關肽（刺激抗腫瘤免疫反應或體外刺激 T 細胞和轉入患者的疫苗複合物的活性藥物成分）聯合使用的腫瘤相關 T 細胞（CTL）肽表位。與主要組織相容性複合體（MHC）分子結合的肽或與此同類的肽也可能是抗體、可溶性 T 細胞受體和其他結合分子的靶標。

【0002】本發明涉及數種新型肽序列及其變體，它們源自人腫瘤細胞的 HLA-I 類分子，可用于引發抗腫瘤免疫反應的疫苗組合物中或作為開發藥物/免疫活性化合物和細胞的目標。

【先前技術】

【0003】胰腺癌是世界上侵襲性和致死性最高的癌症之一。2012 年，它是男性中第 12 大常見癌症，全世

界有 178,000 名病例，女性中第 11 大常見癌症，全世界有 160,000 名病例。同年，報告了 330,000 萬例死亡病例，使胰腺癌成為第七大最常見癌症死因(World Cancer Report, 2014)。

【0004】 胰腺癌並非單一癌症實體，而是若干不同亞型必須加以區別。外分泌腫瘤占所有胰腺癌的 95% 左右，包括導管癌和腺泡狀腺癌、導管內乳頭狀黏液性腫瘤(IPMN)、假乳頭狀實體瘤、囊性黏液腺瘤和漿液性囊腺瘤。其餘 5% 的胰腺癌屬於胰腺神經內分泌腫瘤的亞組 (World Cancer Report, 2014)。

【0005】 浸潤性導管腺癌代表最侵襲形式的胰腺癌，由於其高發頻率（90% 的胰腺癌），流行病學資料主要反映這一特定亞型(World Cancer Report, 2014)。

【0006】 2012 年，68% 的所有新病例發生在發達國家，以歐洲中部和東部、北美、阿根廷、烏拉圭和澳大利亞發病率最高。相反，非洲和東亞大多數國家顯示發病率較低。在全球範圍內，隨著時間變化兩性中的發病率似乎相當穩定 (World Cancer Report, 2014)。

【0007】 由於缺乏特異性症狀，胰腺癌通常在確診時已是晚期，往往已經處於轉移期。一經診斷，預後很差，5 年生存率為 5%，死亡率與發病率比例為 0.98 (World Cancer Report, 2014)。

【0008】 據報告，幾個因素可增加發生胰腺癌的風險，包括較大年齡(因為大多數患者在診斷時均為 65 歲

以上）和種族（如，在美國，黑種人口與白種人口相比風險增加 1.5 倍）。進一步的風險因素為吸煙、身體肥胖、糖尿病、非 O 型 ABO 血型、胰腺炎和胰腺癌家族史 (World Cancer Report, 2014)。

【0009】 高達 10% 的所有胰腺癌病例被認為有家族基礎。下列基因胚系突變與發生胰腺癌的風險增加有關：P16/CDKN2A、BRCA2、PALB2、PRSS1、STK11、ATM 和 DNA 錯配修復基因。此外，胰腺癌散發病例的特徵還在於不同原癌基因和腫瘤抑制基因的突變。導管腺癌最常見的基因突變發生于癌基因 KRAS (95%) 和 AIB1（高達 60%）和腫瘤抑制基因TP53 (75%)、p16/CDKN2A (95%) 和 SMAD4 (55%) 內 (World Cancer Report, 2014)。

【0010】 胰腺癌患者的治療選擇非常有限。有效治療的一個主要問題是在確診時通常處於腫瘤晚期。此外，胰腺癌對化療藥物相當耐藥，這可能是由緻密和少血管結締組織增生腫瘤間質引起的。

【0011】 根據德國抗癌協會、德國癌症援助組織和德國科學醫學協會發佈的指導方針，切除腫瘤是唯一可用的有效治療選擇。如果腫瘤局限於胰腺或如果只轉移到鄰近器官，則建議切除。如果腫瘤已經擴散到遠處部位，則不建議手術切除。切除後，用吉西他濱或 5-氟尿嘧啶 +/-亞葉酸進行六個月的輔助化療 (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013)。

【0012】晚期不能手術的腫瘤患者可以透過化療與放化療聯合治療 (S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013)。

【0013】姑息化療標準方案為吉西他濱單藥療法或與表皮生長因數受體酪氨酸激酶抑制劑厄洛替尼聯合治療。替代方案是5-氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸、依立替康和奧沙利鉑聯合(也稱為FOLFIRINOX方案),或吉西他濱與白蛋白結合型紫杉醇聯合(在MPACT研究中與吉西他濱單一療法相比顯示具有較優的療效(Von Hoff et al., 2013; S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, 2013)。

【0014】死亡率與發病率高比例反映了實施更有效胰腺癌治療策略的迫切需要。

【0015】靶向治療已經在其他幾種癌症中顯示出效果,代表著一個令人關注的選項。因此,已經完成了一些研究來評估靶向治療對晚期胰腺癌的利益,遺憾的是,成果非常有限(Walker and Ko, 2014)。儘管如此,胰腺癌的遺傳多樣性可能帶來個性化療法的可能性,因為BRCA2或PALB2等位基因失活的浸潤性導管腺癌被證明對聚(ADP-核糖)聚合酶抑制劑和絲裂黴素C治療更為敏感(World Cancer Report, 2014)。

【0016】靶向作用於腫瘤間質構成了開發胰腺癌新療法的替代方法。典型的緻密和少血管間質可能充當化療

劑的屏障，並且顯示可傳送促進腫瘤細胞增殖、侵襲和癌症幹細胞維持的信號。因此，不同的臨床前和臨床研究旨在分析基質消耗和失活的影響 (Rucki and Zheng, 2014)。

【0017】 疫苗接種策略進行了研究，其作為胰腺癌治療的進一步創新和有前途的替代方法。基於肽的疫苗靶向作用於 KRAS 突變、活性端粒酶、胃泌素、存活蛋白、CEA 和 MUC1 已經在臨床試驗中進行評估，部分顯示有希望的結果。此外，針對胰腺癌患者的基於樹突狀細胞的疫苗、異基因 GM-CSF 分泌疫苗和 algenpantucel-L 臨床試驗還顯示了免疫療法的有益效果。進一步研究不同疫苗接種方案效率的臨床試驗目前正在進行中 (Salman et al., 2013)。

【0018】 考慮到治療癌症相關的嚴重副作用和費用，通常有必要確定可用於治療癌症的因數，尤其是胰腺癌。通常也有必要確定代表癌症生物標誌物的因數，尤其是胰腺癌，從而更好地診斷癌症、評估預後和預測治療成功性。

【0019】 癌症免疫治療代表了癌症細胞特異性靶向作用的一個選項，同時最大限度地減少副作用。癌症免疫療法利用存在的腫瘤相關抗原。

【0020】 腫瘤相關抗原 (TAA) 的目前分類主要包括以下幾組：

a）癌-睾丸抗原：T 細胞能夠識別的最先確認的 TAA 屬於這一類抗原，由於其成員表達于組織學相異的人腫瘤中、正常組織中、僅在睾丸的精母細胞/精原細胞中、偶爾在胎盤中，因此，它最初被稱為癌-睾丸（CT）抗原。由於睾丸細胞不表達 HLA I 類和 II 類分子，所以，在正常組織中，這些抗原不能被 T 細胞識別，因此在免疫學上可考慮為具有腫瘤特異性。CT 抗原大家熟知的例子是 MAGE 家族成員和 NY-ESO-1。

b）分化抗原：腫瘤和正常組織（腫瘤源自該組織）都含有 TAA。大多數已知的分化抗原發現於黑色素瘤和正常黑色素細胞中。許多此類黑色素細胞譜系相關蛋白參與黑色素的生物合成，因此這些蛋白不具有腫瘤特異性，但是仍然被廣泛用於癌症的免疫治療。例子包括，但不僅限於，黑色素瘤的酪氨酸酶和 Melan-A/MART-1 或攝護腺癌的 PSA。

c）過量表達的 TAA：在組織學相異的腫瘤中以及許多正常組織中都檢測到了基因編碼被廣泛表達的 TAA，一般表達水準較低。有可能許多由正常組織加工和潛在表現的表位低於 T 細胞識別的閾值水準，而它們在腫瘤細胞中的過量表達能夠通過打破先前確立的耐受性而引發抗癌反應。這類 TAA 的典型例子為 Her-2/neu、生存素、端粒酶或 WT1。

d）腫瘤特異性抗原：這些獨特的 TAA 產生于正常基因（如 β-catenin、CDK4 等）的突變。這些分子變

化中有一些與致瘤性轉化和/或進展相關。腫瘤特異性抗原一般可在不對正常組織帶來自體免疫反應風險的情況下誘導很強的免疫反應。另一方面，這些 TAA 在多數情況下只與其上確認了有 TAA 的確切腫瘤相關，並且通常在許多個體腫瘤之間並不都共用 TAA。在含有腫瘤特定（相關）同種型蛋白的情況下，如果肽源自腫瘤（相關）外顯子也可能出現肽腫瘤特異性（或相關性）。

e）由異常翻譯後修飾產生的 TAA：此類 TAA 可能由腫瘤中既不具有特異性也不過量表達的蛋白產生，但其仍然具有腫瘤相關性（該相關性由主要對腫瘤具有活性的翻譯後加工所致）。此類 TAA 產生於變糖基化模式的改變，導致腫瘤產生針對 MUC1 的新型表位或在降解過程中導致諸如蛋白拼接的事件，這可能具有也可能不具有腫瘤特異性。

f）腫瘤病毒蛋白：這些 TTA 是病毒蛋白，可在致癌過程中發揮關鍵作用，並且由於它們是外源蛋白（非人源蛋白），所以能夠激發 T 細胞反應。這類蛋白的例子有人乳頭狀瘤 16 型病毒蛋白、E6 和 E7，它們在宮頸癌中表達。

【0021】 基於 T 細胞的免疫治療靶向作用于主要組織相容性複合體（MHC）分子表現的來源於腫瘤相關蛋白或腫瘤特異性蛋白的肽表位。腫瘤特異性 T 淋巴細胞所識別的抗原，即其表位，可以是源自所有蛋白類型的分子，如酶、受體、轉錄因子等，它們在相應腫瘤的細

胞中被表達，並且與同源未變的細胞相比，其表達通常上調。

【0022】MHC 分子有兩類：MHC I 類和 MHC II 類。MHC I 類分子由一條 α 重鏈和 β-2-微球蛋白，MHC II 類分子由一條 α 和一條 β 鏈組成。其三位構造形成一個結合槽，用於與肽進行非共價相互作用。

【0023】大部分有核細胞上都可發現 MHC-I 類分子。他們表現主要為內源性的蛋白、缺陷核糖體產物(DRIP)和較大肽裂解生成的肽。然而，源自內體結構或外源性來源的肽也經常在 MHC-I 類分子上發現。這種 I-類分子非經典表現方式在文獻中被稱為交叉表現(Brossart and Bevan, 1997; Rock et al., 1990)。MHC II 類分子主要發現于專業抗原表現細胞(APC)上，並且主要表現，例如，在內吞作用過程中由 APC 佔據並且隨後被加工的外源性或跨膜蛋白的肽。

【0024】肽和 MHC I 類的複合體由負載相應 T 細胞受體(TCR)的 CD8 陽性 T 細胞進行識別，而肽和 MHC II 類分子的複合體由負載相應 TCR 的 CD4 陽性輔助 T 細胞進行識別。因此，TCR、肽和 MHC 按照 1:1:1 的化學計量呈現，這一點已是共識。

【0025】CD4 陽性輔助 T 細胞在誘導和維持 CD8 陽性細胞毒性 T 細胞的有效反應中發揮重要作用。腫瘤相關抗原(TAA)衍生的 CD4 陽性 T 細胞表位的識別對開發能引發抗腫瘤免疫反應的藥物產品可能非常重

要（Gnjatic et al., 2003）。在腫瘤部位，T 輔助細胞維持著對細胞毒性 T 細胞（CTL）友好的細胞因數環境（Mortara et al., 2006）並吸引效應細胞，如 CTL、天然殺傷（NK）細胞、巨噬細胞和粒細胞（Hwang et al., 2007）。

【0026】在沒有炎症的情況下，MHC II 類分子的表達主要局限於免疫系統細胞，尤其是專業抗原表現細胞（APC），例如，單核細胞、單核細胞源性細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞。在癌症患者的腫瘤細胞中發現有 MHC II 類分子的表達（Dengjel et al., 2006）。

【0027】本發明的拉長肽可作為 MHC-II 類活性表位。

【0028】MHC-II 類表位活化的輔助 T 細胞在編排抗腫瘤免疫的 CTL 效應子功能中發揮著重要作用。觸發 T_{H1} 細胞反應的輔助 T 細胞表位支援 CD8 陽性殺傷 T 細胞的效應子功能，其中包括直接作用於腫瘤細胞的細胞毒性功能（該類腫瘤細胞表面顯示有腫瘤相關肽/MHC 複合體）。這樣，腫瘤相關 T 輔助細胞表位單獨使用或與其他腫瘤相關肽結合使用可作為刺激抗腫瘤免疫反應的疫苗化合物的活性藥物成分。

【0029】哺乳動物（如小鼠）模型顯示，即使沒有 CD8 陽性 T 淋巴細胞，CD4 陽性 T 細胞也能通過分泌干擾素-γ（IFNγ）抑制血管生成而足以抑制腫瘤的表現（Beatty and Paterson, 2001; Mumberg et al.,

1999)。沒有 CD4 T細胞作為直接抗腫瘤效應因數的證據 (Braumuller et al., 2013; Tran et al., 2014)。

【0030】 由於 HLA II 類分子的組成性表達通常僅限於免疫細胞，因此，直接從原發腫瘤中分離 II 類肽之前被認為是不可能的事。然而，Dengjel 等人成功地在腫瘤中直接識別了多個 MHC II 類表位 (WO 2007/028574, EP 1 760 088 B1)。

【0031】 由於 CD8 依賴型和 CD4 依賴型這兩種反應共同並協同地促進抗腫瘤作用，因此，確定和表徵由 CD8+ T 細胞（配體：MHC I 類分子 + 肽表位）或 CD4 陽性 T 輔助細胞（配體：MHC II 類分子）識別的腫瘤相關抗原對開發腫瘤疫苗非常重要。

【0032】 對於MHC I 類肽觸發（引發）細胞免疫反應的肽，它也必須與 MHC 分子結合。這一過程依賴於 MHC 分子的等位基因以及肽氨基酸序列的特異性多態性。MHC-I 類-結合肽的長度通常為 8-12 個氨基酸殘基，並且在其與 MHC 分子相應結合溝槽相互作用的序列中通常包含兩個保守殘基(「錨」)。這樣，每個 MHC 的等位基因都有「結合基序」，從而確定哪些肽能與結合溝槽特異性結合 。

【0033】 在 MHC-I 類依賴性免疫反應中，肽不僅能與腫瘤細胞表達的某些 MHC-I 類分子結合，而且它們

之後還必須能被 T 細胞負載的特異性 T 細胞受體(TCR)識別。

【0034】對於被 T 淋巴細胞識別為腫瘤特異性抗原或相關性抗原以及用於治療的蛋白質，必須具備特殊的條件。該抗原應主要由腫瘤細胞表達，而不由正常健康組織表達，或表達數量相對較少。在一個優選的實施方案中，與正常健康組織相比，所述肽應在腫瘤細胞中過度表現。更為適宜的情況是，該相應抗原不僅出現於一種腫瘤中，而且濃度（即每個細胞的相應肽拷貝數目）高。腫瘤特異性抗原和腫瘤相關抗原往往是源自直接參與因細胞週期控制或凋亡抑制中的其功能而發生的正常細胞向腫瘤細胞轉化的蛋白。另外，這些直接導致轉化事件的蛋白的下游靶標可能會被上調，因此可能與腫瘤間接相關。這些間接腫瘤相關抗原也可能是預防接種方法的靶標（Singh-Jasuja et al., 2004）。至關重要的是，表位存在於抗原氨基酸序列中，以確保這種來自腫瘤相關抗原的肽（「免疫原性肽」）可導致體外或體內 T 細胞反應。

【0035】基本上，任何能與 MHC 分子結合的肽都可能充當一個 T 細胞表位。誘導體外或體內 T 細胞反應的前提是存在具有相應 TCR 的 T 細胞並且不存在對該特定表位的免疫耐受性。

【0036】因此，TAA 是基於 T 細胞療法（包括但不限於腫瘤疫苗）研發的起點。識別和表徵 TAA 的方法

通常基於對患者或健康受試者 T 細胞的使用情況，或基於腫瘤與正常組織肽之間差別轉錄特性或差別表達模式的產生。然而，對腫瘤組織或人腫瘤細胞株中過量表達或選擇性表達的基因的識別並不提供在免疫療法中使用這些基因所轉錄抗原的準確資訊。這是因為，有著相應 TCR 的 T 細胞必須要存在而且對這個特定表位的免疫耐受性必須不存在或為最低水準，因此，這些抗原的表位只有一部分適合這種應用。因此，在本發明的一非常優選的實施例中，只選擇那些針對可發現功能性和/或增殖性 T 細胞情況的過量表現或選擇性表現肽，這一點非常重要。這種功能性 T 細胞被定義為在以特異性抗原刺激後能夠克隆地擴展並能夠執行效應子功能（「效應子 T 細胞」）的 T 細胞。

【0037】 在通過根據本發明的特定 TCR（例如可溶性 TCR）和抗體或其他結合分子（支架）靶向作用於肽-MHC 的情況下，潛在肽的免疫原性是次要的。在這些情況下，表現是決定因素。

【發明內容】

【0038】 在本發明的第一方面，本發明涉及一種肽，包含選自包括 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 的組的一個氨基酸序列、或該序列的與 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 具有至少 77%，優選至少 88% 同源（優選至少 77% 或至少 88% 相同）的一種變體序列（其中所述變體與 MHC 結合和/或誘導 T 細胞與所

述肽發生交叉反應），或其藥用鹽（其中所述肽不是潛在全長多肽）。

【0039】 本發明進一步涉及本發明的一種肽，包含選自包括 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 的組的一個序列、或與 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 具有至少 77%、優選至少 88% 同源性（優選為至少 77% 或至少 88% 相同）的一種變體，其中所述肽或其變體的總長度為 8 至 100 個、優選為 8 至 30 個、最優選為 8 至 14 個氨基酸。

【0040】 下表顯示了根據本發明的肽、它們各自的 SEQ ID NO、以及這些肽的可能源（潛在）基因。表 1 和表 2 中的所有肽均與 HLA-A*02 結合。表 2 中的肽之前在大型列表中披露，作為高通量篩查結果，錯誤率高，或使用演算法計算出，但之前與癌症毫無關聯。表 3 中的肽是可與本發明其他肽組合使用的其他肽。表 4 中的肽還可用於診斷和/或治療各種其他惡性疾病，這些疾病涉及過量表達或過度表現各潛在多肽。

表 1：本發明中的肽

序列 ID 號	序列	基因 ID	正式基因符號
1	FVDTRTLL	1278	COL1A2
2	FGYDGDFYRA	1278	COL1A2
3	ILIGETIKI	5742,5743	PTGS1, PTGS2
4	ALDPAAQAFLL	84919	PPP1R15B
5	ALLTGIISKA	23165	NUP205
6	ALTGIPLPLI	1017	CDK2
7	ALVDIVRSL	3995	FADS3
8	ALYTGSALDFV	1293	COL6A3

9	QIIDAINKV	1293	COL6A3
10	VLLDKIKNL	1293	COL6A3
11	ALYYNPHLL	10527	IPO7
12	AQYKFVYQV	5784	PTPN14
13	FIDSSNPGL	92126	DSEL
14	FIIDNPQDLKV	5362	PLXNA2
15	FILANEHNV	3843	IPO5
16	GLIDYDTGI	667	DST
17	GLIDYDTGIRL	667	DST
18	ALFVRLLAL	7045	TGFBI
19	ALWHDAENQTVV	23279	NUP160
20	GLIDIENPNRV	11333	PDAP1
21	GLVDGRDLVIV	9943	OXSR1
22	ILSTEIFGV	79703	C11orf80
23	KLDSSGGAVQL	23677	SH3BP4
24	KLSENAGIQSL	26064	RAI14
25	LINPNIATV	790	CAD
26	SLYTALTEA	4124	MAN2A1
27	TLLAHPVTL	27063	ANKRD1
28	VLDEFYSSL	11321	GPN1
29	YILPFSEVL	2132	EXT2
30	YIYKDTIQV	346389	MACC1
31	YLDSMYIML	8754	ADAM9
32	YVDDGLISL	5315	PKM
33	FLADPDTVNHL	57231	SNX14
34	FLEDDDIAAV	9945	GFPT2
35	FLFPSQYVDV	9871	SEC24D
36	FLGDLSHLL	10945	KDELR1
37	FLNPDEVHAI	81610	FAM83D
38	FLTEAALGDA	7980	TFPI2
39	FLTPSIFII	79971	WLS
40	GLAPQIHDL	128239	IQGAP3
41	GLLAGNEKLTM	3880	KRT19
42	ILSDMRSQYEV	3880	KRT19
43	HLGVKVFSV	1291	COL6A1
44	ILAQVGFSV	55117	SLC6A15
45	ILYSDDGQKWTV	131566	DCBLD2
46	TMVEHNYYV	131566	DCBLD2
47	LIYKDLVSV	85016	C11orf70
48	LLDENGVLKL	1022	CDK7
49	LLDGFPRTV	204	AK2
50	LLFGSDGYYV	10897	YIF1A
51	LLGPAGARA	255738	PCSK9

52	LLSDPIPEV	57521	RPTOR
53	LLWDPSTGKQV	54475	NLE1
54	LTQPGPIASA	6374	CXCL5
55	NLAPAPLNA	7035	TFPI
56	NLIGVTAEL	80210	ARMC9
57	RLSELGITQA	79801	SHCBP1
58	RQYPWGVVQV	151011,23176,55752	SEPT10, SEPT8, SEPT11
59	SLSESFFMV	54434	SSH1
60	SLWEDYPHV	9697	TRAM2
61	SMYDGLLQA	51393	TRPV2
62	SVFPGARLL	10498	CARM1
63	SVTGIIVGV	57722	IGDCC4
64	TLFSEPKFAQV	84886	C1orf198
65	TLNEKLTAL	55845	BRK1
66	TVDDPYATFV	1072	CFL1
67	VIWGTDVNV	4173	MCM4
68	VLFDVTGQV	9961	MVP
69	VLFSGSLRL	115908	CTHRC1
70	VLGVIWGV	100527943,55969	TGIF2-C20orf24, C20orf24
71	VLLPEGGITAI	9904	RBM19
72	VMASPGGLSAV	54443	ANLN
73	VMVDGKPVNL	5879,5881	RAC1, RAC3
74	YIDKDLEYV	29102	DROSHA
75	FSFVDLRLL	1277	COL1A1
76	LVSESSDVLPK	100129958,3856	KRT8P44, KRT8
77	RLFPGSSFL	90993	CREB3L1
78	SLQDTEEKSRS	2641	GCG
79	VVYEGQLISI	2335	FN1
80	LLPGTEYVVSV	2335	FN1
81	VVYDDSTGLIRL	2898,2899	GRIK2, GRIK3
82	ALIAEGIAL	1778	DYNC1H1
83	ALSKEIYVI	515	ATP5F1
84	FILPIGATV	6509,6510	SLC1A4, SLC1A5
85	FLSDGTIISV	84916	CIRH1A
86	GLGDFIFYSV	5663,5664	PSEN1, PSEN2
87	GLLPALVAL	113278	SLC52A3
88	IIDDTIFNL	257641,4864	NPC1
89	KLADIQIEQL	5201	PFDN1
90	KLLTPITTL	1293	COL6A3
91	LLFNDVQTL	5339	PLEC
92	YLTNEGIAHL	5339	PLEC

93	SIDSEPALV	23420,283820, 408050	NOMO1, NOMO2, NOMO3
94	VMMEEFVQL	9875	URB1
95	ALADDDFLTV	4173	MCM4
96	ALAPATGGGSLLL	80830	APOL6
97	ALDDMISTL	7203	CCT3
98	ALDQKVRSV	4130	MAP1A
99	ALESFLKQV	5591	PRKDC
100	ALFGAGPASI	1806	DPYD
101	ALVEENGIFEL	11187	PKP3
102	ALYPGTDYTV	64420	SUSD1
103	AVAAVLTQV	10280	SIGMAR1
104	FLQPDLDSL	10514	MYBBP1A
105	FLSEVFHQA	5055	SERPINB2
106	FVWSGTAEA	23326	USP22
107	FVYGGPQVQL	91039	DPP9
108	IADGGFTEL	1107,1108,26038	CHD3, CHD4, CHD5
109	ILASVILNV	644538	SMIM10
110	ILLTGTPAL	84083	ZRANB3
111	LLLAAARLAAA	2923	PDIA3
112	LLSDVRFVL	53339	BTBD1
113	LMMSEDRISL	9945	GFPT2
114	SLFPHNPQFI	80135	RPF1
115	SLMDPNKFLLL	197131	UBR1
116	SMMDPNHFL	23304	UBR2
117	SVDGVIKEV	10577	NPC2
118	TLWYRPPEL	100422910,1025, 51755,8621	MIR2861, CDK9, CDK12, CDK13
119	VLGDDPQLMKV	10629	TAF6L
120	VLVNDFFLV	3646	EIF3E
121	YLDEDTIYHL	4144	MAT2A

表 2：本發明中的其他肽，之前與癌症無已知的關聯

序列 ID 號	序列	基因 ID	正式基因符號
122	MQAPRAALVFA	201799	TMEM154
123	KISTITPQI	996	CDC27
124	ALFEESGLIRI	1951,65010	CELSR3, SLC26A6
125	ALLGKLDAINV	5876	RABGGTB
126	ALLSLDPAAV	5591	PRKDC
127	ALSDLALHFL	10575	CCT4
128	ALYDVRTILL	11065	UBE2C

129	ALYEKDNTYL	80279	CDK5RAP3
130	FLFGEEPSKL	23141	ANKLE2
131	FLIEEQKIVV	6164	RPL34
132	FLWAGGRASYGV	3192	HNRNPU
133	ILDDVSLTHL	5245	PHB
134	ILLAEGRLVNL	191	AHCY
135	KLDDTYIKA	7266	DNAJC7
136	KLFPGFEIETV	440	ASNS
137	KLGPEGELL	6510	SLC1A5
138	NIFPNPEATFV	11198	SUPT16H
139	SIDRNPPQL	6773	STAT2
140	SLLNPPETLNL	890	CCNA2
141	SLTEQVHSL	79598	CEP97
142	SLYGYLRGA	9790	BMS1
143	TADPLDYRL	4928	NUP98
144	TAVALLRLL	9761	MLEC
145	TTFPRPVTV	4841	NONO
146	VLISGVVHEI	51360	MBTPS2
147	YAFPKAVSV	9123	SLC16A3
148	YLHNQGIGV	701	BUB1B
149	ILGTEDLIVEV	79719	AAGAB
150	ALFQPHLINV	10097	ACTR2
151	ALLDIIRSL	9415	FADS2
152	ALLEPEFILKA	7011	TEP1
153	ALPKEDPTAV	22820	COPG1
154	KVADLVLML	399761,642517,9790	BMS1P5, AGAP9, BMS1
155	LLLDPDTAVLKL	2932	GSK3B
156	LLLPPPPCPA	2519	FUCA2
157	MLLEIPYMAA	728689,8663	EIF3CL, EIF3C
158	SLIEKYFSV	3838,645680	KPNA2
159	SLLDLHTKV	27340	UTP20
160	VLLPDERTISL	1477	CSTF1
161	YLPDIIKDQKA	5496	PPM1G

表 3：用於例如個性化癌症療法的其他肽

序列 ID 號	序列	基因 ID	正式基因符號
162	NADPQAVTM	10916	MAGED2
163	VMAPRTLVL	100507703,3105	HLA-A
164	YLGRLAHEV	23521,387841, 728658	RPL13A, RPL13AP20, RPL13AP5

165	YLLSYIQSI	64151	NCAPG
166	SLFPGQVVI	23649	POLA2
167	MLFGHPLLVSV	8237	USP11
168	SEWGSPHAAVP	5539	PPY
169	FMLPDPQNI	116461	TSEN15
170	ILAPAGSLPKI	29914	UBIAD1
171	LLLDVTPLSL	100287551,3306, 3312,3313	HSPA8P8, HSPA2, HSPA8, HSPA9
172	TMMSRPPVL	57708,79971	MIER1, WLS
173	SLAGDVALQQL	9918	NCAPD2
174	TLDPRSFLL	2149	F2R
175	ALLESSLRQA	595	CCND1
176	YLMPGFIHL	168400,55510	DDX53, DDX43
177	SLYKGLLSV	25788	RAD54B
178	KIQEILTQV	10643	IGF2BP3

【0041】 本發明還一般涉及本發明的肽用於治療增殖性疾病，例如，肺癌、腎癌、腦癌、胃癌、結腸或直腸癌、肝癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌(MCC)、黑色素瘤、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宮內膜癌、膽囊癌和膽管癌。

【0042】 特別優選的是本發明的肽（單獨或組合），其選自包括 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 的組。更優選的是所述肽（單獨或組合）選自包括 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:79（見表 1）的組，並且其用於胰腺癌、肺癌、腎癌、腦癌、胃癌、結腸或直腸癌、肝癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌(MCC)、黑色素瘤、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宮內膜癌、膽囊癌和膽管癌、優選為胰腺癌的免疫治療。

【0043】 如示下面的表 4 所示，其中本發明的許多肽也發現於其他腫瘤中，因此也可用於其他適應症的免疫治療。另請參閱圖 1 和實例 1。

表 4A：本發明的 肽及其在其他增殖性疾病（特別是其他癌性疾病）中的特定用途。

該表顯示，對於其他腫瘤類型的選定肽，發現他們過量表現（特定表現）於 5% 以上測定的腫瘤樣本，或表現於 5% 以上測定的腫瘤樣本且幾何學平均值腫瘤與正常組織的比值大於 3。過度表現定義為與最高表現的正常樣本相比，腫瘤樣本中的表現更高。

序列ID號	序列	其他相關器官（癌症）/疾病
1	FVDTRTLL	食管
2	FGYDGDFYRA	胰腺、乳腺、食管
3	ILIGETIKI	膀胱
4	ALDPAAQAFLL	NSCLC、肝臟、乳腺、卵巢、食管、膀胱
5	ALLTGIISKA	NSCLC、結腸、直腸、肝臟、食管
7	ALVDIVRSL	白細胞
8	ALYTGSALDFV	NSCLC、胰腺、乳腺、食管、膽囊、膽管
9	QIIDAINKV	乳腺、食管
10	VLLDKIKNL	胰腺、膽囊、膽管
11	ALYYNPHLL	食管
12	AQYKFVYQV	食管
13	FIDSSNPGL	腎臟
14	FIIDNPQDLKV	NSCLC、SCLC、腎、肝、黑色素瘤、卵巢、食管
16	GLIDYDTGI	腦、乳腺
17	GLIDYDTGIRL	腦、黑色素瘤
19	ALWHDAENQTVV	NSCLC、SCLC、肝、黑色素瘤、食管、膽囊、膽管
20	GLIDIENPNRV	膀胱
22	ILSTEIFGV	NSCLC、胰腺、白細胞、乳腺
26	SLYTALTEA	乳腺

序列ID號	序列	其他相關器官（癌症）/疾病
28	VLDEFYSSL	結腸、直腸
29	YILPFSEVL	NSCLC、腎、腦、結腸、直腸、食管、膀胱
30	YIYKDTIQV	NSCLC、結腸、直腸
31	YLDSMYIML	NSCLC、胃、結腸、直腸、肝、胰腺、乳腺、膽囊、膽管
32	YVDDGLISL	胃
34	FLEDDDIAAV	腦、黑色素瘤
35	FLFPSQYVDV	NSCLC、SCLC、肝臟、乳腺、卵巢、食管
37	FLNPDEVHAI	NSCLC、結腸、直腸、肝、乳腺、黑色素瘤、卵巢、食管、膀胱
39	FLTPSIFII	腦、胰腺
40	GLAPQIHDL	結腸、直腸、食管
41	GLLAGNEKLTM	結腸、直腸、乳腺、膀胱、子宮內膜
42	ILSDMRSQYEV	膀胱
45	ILYSDDGQKWTV	黑色素瘤
46	TMVEHNYYV	NSCLC、SCLC、腎、胰腺、黑色素瘤、卵巢、食管
48	LLDENGVLKL	白細胞
50	LLFGSDGYYV	肝臟、食管
51	LLGPAGARA	肝臟、食管
52	LLSDPIPEV	SCLC、黑色素瘤、卵巢、食管
57	RLSELGITQA	食管
58	RQYPWGVVQV	食管
59	SLSESFFMV	SCLC、乳腺、膀胱
60	SLWEDYPHV	NSCLC、SCLC、結腸、直腸、肝臟、卵巢、膀胱
62	SVFPGARLL	SCLC、白細胞、食管
63	SVTGIIVGV	腦、食管
64	TLFSEPKFAQV	SCLC、肝臟、膀胱
67	VIWGTDVNV	腦、食管
68	VLFDVTGQV	胃
69	VLFSGSLRL	NSCLC
70	VLGVIWGV	NSCLC、肝臟、卵巢、食管
71	VLLPEGGITAI	白細胞
73	VMVDGKPVNL	肝臟、膽囊、膽管
75	FSFVDLRLL	SCLC、食管、膽囊、膽管

序列ID號	序列	其他相關器官（癌症）/疾病
77	RLFPGSSFL	乳腺、食管
79	VVYEGQLISI	NSCLC、SCLC、胰腺、乳腺、食管
80	LLPGTEYVVSV	SCLC、肝臟
81	VVYDDSTGLIRL	SCLC、腦、白細胞、MCC、卵巢
82	ALIAEGIAL	膀胱
83	ALSKEIYVI	白細胞
84	FILPIGATV	腎臟、胃、乳腺
85	FLSDGTIISV	NSCLC、結腸、直腸、肝臟、黑色素瘤、卵巢、食管、子宮內膜
86	GLGDFIFYSV	肝臟、胰腺
88	IIDDTIFNL	胃、膀胱
90	KLLTPITTL	NSCLC、SCLC、結腸、直腸、乳腺
91	LLFNDVQTL	食管、膀胱
92	YLTNEGIAHL	NSCLC、結腸、直腸、黑色素瘤、卵巢、食管
93	SIDSEPALV	腦、結腸、直腸、乳腺、膀胱
94	VMMEEFVQL	腦、結腸、直腸、白細胞、卵巢、食管、子宮內膜、膽囊、膽管
95	ALADDDFLTV	NSCLC、SCLC、胃、白細胞、黑色素瘤、卵巢、食管、膀胱
96	ALAPATGGGSLLL	肝臟、黑色素瘤
97	ALDDMISTL	胃、膀胱
98	ALDQKVRSV	腦、攝護腺
99	ALESFLKQV	結腸、直腸、肝臟、乳腺、膀胱
100	ALFGAGPASI	肝臟
101	ALVEENGIFEL	NSCLC、肝臟、MCC、卵巢、膀胱
102	ALYPGTDYTV	NSCLC、SCLC、腦、肝、攝護腺、膽囊、膽管
103	AVAAVLTQV	肝臟
104	FLQPDLDSL	腦、肝、胰腺、白細胞、膀胱
106	FVWSGTAEA	腦、食管、膀胱
107	FVYGGPQVQL	黑色素瘤
109	ILASVILNV	攝護腺
110	ILLTGTPAL	SCLC、白細胞、乳腺
111	LLLAAARLAAA	肝臟、胰腺
113	LMMSEDRISL	腦、黑色素瘤
114	SLFPHNPQFI	SCLC、腦、結腸、直腸、肝臟、黑色素瘤、食管、膀胱

序列ID號	序列	其他相關器官（癌症）/疾病
115	SLMDPNKFLLL	腎臟、腦、結腸、直腸、肝臟、攝護腺、黑色素瘤、膀胱、膽囊、膽管
116	SMMDPNHFL	腦、肝、MCC、子宮內膜、膽囊、膽管
117	SVDGVIKEV	胃
118	TLWYRPPEL	NSCLC、黑色素瘤、食管
120	VLVNDFFLV	胃、結腸、直腸、肝臟、卵巢、食管、膀胱、子宮內膜
121	YLDEDTIYHL	胃
122	MQAPRAALVFA	腦、白細胞、膀胱、膽囊、膽管
123	KISTITPQI	NSCLC、肝臟、胰腺
124	ALFEESGLIRI	NSCLC、SCLC、結腸、直腸、肝、MCC、黑色素瘤、卵巢、食管
125	ALLGKLDAINV	NSCLC、SCLC、結腸、直腸、肝臟、卵巢、膽囊、膽管
128	ALYDVRTILL	NSCLC、SCLC、結腸、直腸
129	ALYEKDNTYL	SCLC、腦、肝臟、卵巢、食管
130	FLFGEEPSKL	胰腺、子宮內膜
131	FLIEEQKIVV	NSCLC、SCLC、結腸、直腸、肝臟、黑色素瘤、卵巢、食管、膀胱、膽囊、膽管
132	FLWAGGRASYGV	肝臟、卵巢、食管
134	ILLAEGRLVNL	卵巢
135	KLDDTYIKA	肝臟、食管、膀胱
136	KLFPGFEIETV	NSCLC、SCLC、肝臟、卵巢、食管
137	KLGPEGELL	結腸、直腸、肝臟、乳腺、食管、膀胱
138	NIFPNPEATFV	NSCLC、SCLC、腦、黑色素瘤
142	SLYGYLRGA	NSCLC、結腸、直腸、肝、胰腺、攝護腺、乳腺、卵巢、食管、膀胱
143	TADPLDYRL	SCLC、子宮內膜
144	TAVALLRLL	SCLC、白細胞
145	TTFPRPVTV	SCLC、結腸、直腸、白細胞
146	VLISGVVHEI	腦、肝臟、黑色素瘤、卵巢
147	YAFPKAVSV	NSCLC、SCLC、腎、胃、白細胞、卵巢、食管
148	YLHNQGIGV	SCLC、結腸、直腸、肝臟、食管
149	ILGTEDLIVEV	NSCLC、SCLC、肝、白細胞、黑色素瘤、卵巢、食管、膽囊、膽管
150	ALFQPHLINV	NSCLC、SCLC、肝臟、白細胞、乳腺、黑色素瘤、卵巢、膀胱

序列ID號	序列	其他相關器官（癌症）/疾病
151	ALLDIIRSL	NSCLC、腦、結腸、直腸、攝護腺、膀胱
152	ALLEPEFILKA	結腸、直腸、白細胞、膀胱
154	KVADLVLML	NSCLC、結腸、直腸、白細胞、卵巢、食管、膀胱
155	LLLDPDTAVLKL	肝臟、黑色素瘤
156	LLLPPPPCPA	胰腺、膀胱
157	MLLEIPYMAA	結腸、直腸、黑色素瘤、卵巢、膀胱
158	SLIEKYFSV	NSCLC、SCLC、結腸、直腸、肝、黑色素瘤、卵巢、食管
159	SLLDLHTKV	腦、結腸、直腸、肝、白細胞
160	VLLPDERTISL	NSCLC、SCLC、肝臟、白細胞、卵巢、膀胱
161	YLPDIIKDQKA	腦、肝、白細胞、黑色素瘤
162	NADPQAVTM	SCLC、腎臟、卵巢、子宮內膜
163	VMAPRTLVL	SCLC
165	YLLSYIQSI	SCLC、結腸、直腸、肝臟、黑色素瘤、卵巢、食管、子宮內膜
166	SLFPGQVVI	腦、膀胱、子宮內膜
167	MLFGHPLLVSV	NSCLC、SCLC、腦、肝、胰腺、攝護腺、卵巢
169	FMLPDPQNI	NSCLC、SCLC、腦、肝臟、乳腺、黑色素瘤、食管、膀胱
170	ILAPAGSLPKI	膀胱
171	LLLDVTPLSL	白細胞、膀胱
172	TMMSRPPVL	腦
174	TLDPRSFLL	胃、肝
175	ALLESSLRQA	腎臟、乳腺、膀胱
176	YLMPGFIHL	肝臟、白細胞

表4B：本發明的肽及其在其他增殖性疾病（特別是其他癌性疾病）中的特定用途（表4修訂版）。該表（如表4）顯示，對於其他腫瘤類型的選定肽，發現他們過量表現（特定表現）於5%以上測定的腫瘤樣本，或表現於5%以上測定的腫瘤樣本且幾何學平均值腫瘤與正常組織的比值大於3。過度表現定義為與最高表現的正常樣

本相比，腫瘤樣本中的表現更高。經過度表現的正常組織有：脂肪組織、腎上腺、血細胞、血管、骨髓、腦、食道、眼、膽囊、心臟、腎、大腸、肝、肺、淋巴結、神經、胰腺、甲狀旁腺、腹膜、垂體、胸膜、唾液腺、骨骼肌、皮膚、小腸、脾、胃、甲狀腺、氣管、輸尿管、膀胱。

序列號	序列	其他實體
1	FVDTRTLL	黑素瘤、膀胱癌
3	ILIGETIKI	OC、AML
4	ALDPAAQAFLL	SCLC、GC、CRC、CLL、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL
5	ALLTGIISKA	黑素瘤、膀胱癌、子宮癌
6	ALTGIPLPLI	NSCLC、SCLC、CLL、黑色素瘤、膀胱癌、子宮癌、NHL
9	QIIDAINKV	黑色素瘤、NHL、GC、NSCLC
11	ALYYNPHLL	腦癌
12	AQYKFVYQV	RCC、黑素瘤、膀胱癌、子宮癌
14	FIIDNPQDLKV	腦癌、膀胱癌、子宮癌
15	FILANEHNV	膀胱癌、子宮癌
16	GLIDYDTGI	黑色素瘤
18	ALFVRLLAL	黑色素瘤
19	ALWHDAENQTVV	腦癌、膀胱癌、子宮癌
20	GLIDIENPNRV	食道癌
21	GLVDGRDLVIV	NSCLC、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL
22	ILSTEIFGV	黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌
23	KLDSSGGAVQL	SCLC、黑色素瘤
25	LINPNIATV	黑色素瘤
28	VLDEFYSSL	黑色素瘤
29	YILPFSEVL	BRCA、黑色素瘤、子宮癌、AML、NHL
30	YIYKDTIQV	RCC、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、AML
31	YLDSMYIML	黑色素瘤、食管癌、膀胱癌
32	YVDDGLISL	黑色素瘤、AML
34	FLEDDDIAAV	CRC
37	FLNPDEVHAI	SCLC、子宮癌、NHL

38	FLTEAALGDA	RCC、膀胱癌、子宮癌
39	FLTPSIFII	子宮癌
41	GLLAGNEKLTM	GC、食管癌
42	ILSDMRSQYEV	BRCA、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
44	ILAQVGFSV	黑色素瘤
46	TMVEHNYYV	膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
47	LIYKDLVSV	OC
50	LLFGSDGYYV	子宮癌、膽囊癌、膽管癌
52	LLSDPIPEV	膀胱癌、AML、NHL
55	NLAPAPLNA	黑色素瘤
56	NLIGVTAEL	黑色素瘤、子宮癌
57	RLSELGITQA	黑色素瘤、膀胱癌、子宮癌、AML、NHL、OC
58	RQYPWGVVQV	黑色素瘤
59	SLSESFFMV	NHL
60	SLWEDYPHV	BRCA、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌
61	SMYDGLLQA	黑色素瘤
65	TLNEKLTAL	黑素瘤、膀胱癌、AML
66	TVDDPYATFV	黑色素瘤
67	VIWGTDVNV	黑素瘤、膀胱癌、AML
68	VLFDVTGQV	黑色素瘤
69	VLFSGSLRL	BRCA、食管癌、膽囊癌、膽管癌
70	VLGVIWGV	腦癌、BRCA、膀胱癌、子宮癌
71	VLLPEGGITAI	腦癌、膀胱癌
74	YIDKDLEYV	膀胱癌、子宮癌
75	FSFVDLRLL	RCC、BRCA、黑色素瘤、NHL
77	RLFPGSSFL	GC
79	VVYEGQLISI	膽囊癌、膽管癌、NHL
80	LLPGTEYVVSV	BRCA、膽囊癌、膽管癌
82	ALIAEGIAL	BRCA、子宮癌
83	ALSKEIYVI	腦癌
84	FILPIGATV	AML、CLL、CRC、HCC、黑色素瘤、NHL、OC、食管癌、NSCLC、膀胱癌、子宮癌
86	GLGDFIFYSV	NSCLC、BRCA、食管癌、膀胱癌
87	GLLPALVAL	腦癌、黑色素瘤
88	IIDDTIFNL	黑色素瘤
89	KLADIQIEQL	膀胱癌、OC
90	KLLTPITTL	黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌
91	LLFNDVQTL	CLL、子宮癌、NHL

92	YLTNEGIAHL	膀胱癌
93	SIDSEPALV	黑色素瘤、AML
94	VMMEEFVQL	NSCLC、SCLC、黑色素瘤、膀胱癌
95	ALADDDFLTV	RCC、BRCA、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
96	ALAPATGGGSLLL	NSCLC、膽囊癌、膽管癌、NHL
97	ALDDMISTL	黑色素瘤
99	ALESFLKQV	NSCLC、RCC、腦癌、CLL、黑色素瘤、OC、食管癌、AML、NHL
100	ALFGAGPASI	膀胱癌
101	ALVEENGIFEL	子宮癌
102	ALYPGTDYTV	AML
103	AVAAVLTQV	食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML
104	FLQPDLDSL	SCLC、子宮癌
106	FVWSGTAEA	黑色素瘤、子宮癌、AML、NHL
107	FVYGGPQVQL	CLL、膀胱癌、NHL
108	IADGGFTEL	AML
109	ILASVILNV	膀胱癌
110	ILLTGTPAL	子宮癌
111	LLLAAARLAAA	AML、PrC、BRCA、CRC、膽囊癌、膽管癌、黑色素瘤、NHL、OC、腦癌、NSCLC、RCC、SCLC、膀胱癌、子宮癌
113	LMMSEDRISL	NSCLC、膀胱癌
114	SLFPHNPQFI	NSCLC、CLL、AML、NHL
116	SMMDPNHFL	NSCLC、黑色素瘤
117	SVDGVIKEV	黑色素瘤、AML
118	TLWYRPPEL	CLL、膀胱癌、子宮癌
120	VLVNDFFLV	BRCA、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、AML
121	YLDEDTIYHL	黑色素瘤
123	KISTITPQI	腦癌、黑色素瘤、膀胱癌、子宮癌、AML、NHL
124	ALFEESGLIRI	BRCA、NHL
125	ALLGKLDAINV	NHL
126	ALLSLDPAAV	腦癌、膀胱癌、AML
127	ALSDLALHFL	CLL、BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、AML、NHL
128	ALYDVRTILL	BRCA、膀胱癌、AML
129	ALYEKDNTYL	NSCLC、BRCA、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL

130	FLFGEEPSKL	RCC、CLL、黑色素瘤、膀胱癌、AML
131	FLIEEQKIVV	AML、NHL
132	FLWAGGRASYGV	腦癌、黑色素瘤、子宮癌、AML
133	ILDDVSLTHL	黑色素瘤
134	ILLAEGRLVNL	NSCLC、黑色素瘤
135	KLDDTYIKA	黑色素瘤、子宮癌
137	KLGPEGELL	黑色素瘤、AML
138	NIFPNPEATFV	BRCA、膀胱癌、AML、NHL、OC
139	SIDRNPPQL	黑色素瘤、AML
140	SLLNPPETLNL	AML
142	SLYGYLRGA	CLL、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、AML
143	TADPLDYRL	黑色素瘤、AML
144	TAVALLRLL	BRCA、膽囊癌、膽管癌
145	TTFPRPVTV	HCC、膽囊癌、膽管癌
146	VLISGVVHEI	CRC、子宮癌
147	YAFPKAVSV	膽囊癌、膽管癌
148	YLHNQGIGV	膀胱癌、子宮癌、AML、NHL、OC
149	ILGTEDLIVEV	PrC、BRCA、CRC、MCC、GC、膀胱癌、子宮癌
151	ALLDIIRSL	BRCA、子宮癌、AML
152	ALLEPEFILKA	NSCLC、腦癌、膽囊癌、膽管癌
154	KVADLVLML	膽囊癌、膽管癌
155	LLLDPDTAVLKL	SCLC、CLL、BRCA
156	LLLPPPPCPA	黑色素瘤、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
157	MLLEIPYMAA	子宮癌
158	SLIEKYFSV	CLL、BRCA、膀胱癌、子宮癌、AML、NHL
159	SLLDLHTKV	NSCLC、黑素瘤、膀胱癌、子宮癌
160	VLLPDERTISL	BRCA、CRC、膽囊癌、膽管癌、黑色素瘤、腦癌、GC、RCC、子宮癌
161	YLPDIIKDQKA	子宮癌

NSCLC=非小細胞肺癌、SCLC=小細胞肺癌，RCC=腎癌，CRC=結腸或直腸癌，GC=胃癌，HCC=肝癌，PC=胰腺癌，PrC=攝護腺癌，BRCA=乳腺癌，MCC=梅克爾細胞癌，OC=卵巢癌，NHL=非霍奇金

淋巴瘤，AML=急性骨髓性白血病，CLL=慢性淋巴細胞白血病。

【0044】因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號4、5、8、14、19、22、29、30、31、35、37、46、60、69、70、79、85、90、92、95、101、102、118、123、124、125、128、131、136、138、142、147、149、150、151、154、158、160、167、6、9、21、84、85、94、96、99、111、113、114、116、129、134、152、159和169中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療非小細胞肺癌（NSCLC）。

【0045】因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號14、19、35、46、52、59、60、62、64、75、79、80、81、90、95、102、110、114、124、125、128、129、131、136、138、143、144、145、147、148、149、150、158、160、162、163、165、167、169、4、6、23、37、94、104和155中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療非小細胞肺癌（NSCLC）。

【0046】因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號13、14、29、46、84、115、147、162、175、12、30、38、75、95、99、111、130和160中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療腎癌。

【0047】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號16、17、29、34、39、63、67、81、93、94、98、102、104、106、113、114、115、116、122、129、138、146、151、159、161、166、167、169、172、11、14、19、70、71、83、87、99、112、123、126、132、152和160中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療腦癌。

【0048】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號31、32、68、84、88、95、97、117、120、121、147、174、4、9、41、77、149和160中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療胃癌。

【0049】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號5、28、29、30、31、37、40、41、60、85、90、92、93、94、99、114、115、120、124、125、128、131、137、142、145、148、151、152、154、157、158、159、165、4、34、84、111、146、149和160中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療結腸和直腸癌。

【0050】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號4、5、14、19、31、35、37、48、50、51、60、64、70、73、80、85、86、96、99、100、101、102、103、104、111、114、115、116、120、123、

124、125、129、131、132、135、136、137、142、145、146、148、149、150、155、158、159、160、161、165、167、169、174 和 176 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療肝癌。

【0051】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 2、8、10、22、31、39、46、79、86、104、111、123、130、142、156 和 167 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療胰腺癌。

【0052】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 98、102、109、111、115、142、148、151 和 167中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案中的肽聯合用於治療攝護腺癌。

【0053】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 7、22、48、62、71、81、83、94、95、104、110、122、144、145、147、149、150、152、154、159、160、161、171 和 176 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療白血病。

【0054】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 3、4、21、29、30、32、52、57、65、67、84、93、99、102、103、106、108、111、114、117、120、123、126、127、128、139、140、142、

143、148、151 和 158 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療 AML。

【0055】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 4、6、84、91、99、107、114、118、127、130、142、155 和 158中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療 CLL。

【0056】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 2、4、8、9、16、22、26、31、35、37、41、59、77、79、84、90、93、99、110、137、142、150、169、175、29、42、60、69、70、75、80、82、86、95、111、120、124、127、128、129、138、144、149、151、155、158 和 160 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療乳腺癌。

【0057】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 149、81、101、116 和 124 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案中的肽聯合用於治療梅克爾細胞癌（MCC）。

【0058】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 14、17、19、34、37、45、46、52、85、92、95、96、107、113、114、115、118、124、131、138、146、149、150、155、157、158、161、165、169、1、5、6、9、12、16、18、21、22、23、25、28、29、31、32、44、55、56、57、58、60、61、

65、66、67、68、75、84、87、88、90、93、94、97、99、106、111、116、117、120、121、123、127、128、129、130、132、133、134、135、137、139、142、143、156、159 和160 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療黑色素瘤。

【0059】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 4、14、35、37、46、52、60、70、81、85、92、94、95、101、120、124、125、129、131、132、134、136、142、146、147、149、150、154、157、158、160、162、165、167、3、47、57、84、89、99、111、138 和 148 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療卵巢癌。

【0060】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 1、2、4、5、8、9、11、12、14、19、29、35、37、40、46、50、51、52、57、58、62、63、67、70、75、77、79、85、91、92、94、95、106、114、118、120、124、129、131、132、135、136、137、142、147、148、149、154、158、165、169、1、2、4、5、8、9、11、12、14、19、29、35、37、40、46、50、51、52、57、58、62、63、67、70、75、77、79、85、91、92、94、95、106、114、118、120、124、129、131、132、135、136、137、

142、147、148、149、154、158、165 和 169中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療食管癌。

【0061】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 3、4、20、29、37、41、42、59、60、64、82、88、91、93、95、97、99、101、104、106、114、115、120、122、131、135、137、142、150、151、152、154、156、157、160、166、169、170、171、175、1、5、6、12、14、15、19、30、31、38、46、52、57、65、67、70、71、74、84、86、89、92、94、100、103、107、109、111、113、118、123、126、127、128、129、130、138、148、149、158 和 159 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療膀胱癌。

【0062】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 41、85、94、116、120、130、143、162、165 和 166 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療子宮內膜癌。

【0063】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 8、10、19、31、73、75、94、102、115、116、122、125、131、149、4、21、22、30、46、50、69、70、80、90、95、96、103、111、120、129、142、144、145、147、152、154、156 和 160 中

任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療膽囊癌和膽管癌。

【0064】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號4、5、6、12、14、15、19、29、37、38、39、42、46、50、56、57、60、70、74、82、84、91、95、101、103、104、106、110、111、118、123、129、132、135、146、148、149、151、156、157、158、159、160和161中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療子宮癌。

【0065】 因此，本發明的另一個方面涉及本發明中肽的用途 - 優選聯合用於治療選自胰腺癌、肺癌、腎癌、腦癌、胃癌、結腸或直腸癌、肝癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌（MCC）、黑色素瘤、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宮內膜癌、膽囊癌和膽管癌組中的增殖性疾病。

【0066】 本發明還涉及本發明的肽，其具有與主要組織相容性複合體（MHC）I或以拉長形式存在的例如長度變化的- MHC-II類分子結合的能力。

【0067】 本發明進一步涉及本發明中的肽，其中所述肽（每種肽）系由或基本系由根據SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:161的一個氨基酸序列組成。

【0068】 本發明進一步涉及本發明的肽，其中所述肽被修飾和/或包含非肽鍵。

【0069】本發明進一步涉及本發明的肽，其中所述肽為融合蛋白的一部分，特別是與 HLA-DR 抗原相關不變鏈（Ii）的 N-端氨基酸融合，或與抗體（例如，樹突狀細胞特定抗體）或抗體的序列融合。

【0070】本發明進一步涉及一種核酸，其編碼本發明的肽。本發明進一步涉及一種本發明的核酸，為 DNA、cDNA、PNA、RNA，也可能為其組合物。

【0071】本發明進一步涉及一種能表達和/或表達本發明核酸的表達載體。

【0072】本發明進一步涉及本發明的一種肽、本發明的一種核酸或本發明的一種治療疾病的藥用表達載體，特別是用於治療癌症。

【0073】本發明進一步涉及本發明中肽或本發明中所述肽複合體（含有 MHC）的特定抗體以及製造這些抗體的方法。

【0074】本發明進一步涉及本發明的 T 細胞受體(TCR)，特別是可溶性TCR（sTCRs）和加工為自體或異體 T 細胞的克隆 TCR，以及製造這些 TCR 的方法和載有所述 TCR 或所述 TCR 交叉反應的 NK 細胞的製造方法。

【0075】抗體和 TCR 是根據本發明的肽現有免疫治療用途的另外實施方案。

【0076】本發明進一步涉及含本發明核酸或前述表達載體的一種宿主細胞。本發明進一步涉及本發明的宿主細胞，其為抗原表現細胞，優選為樹突細胞。

【0077】本發明進一步涉及配製本發明一種肽的一種方法，所述方法包括培養本發明的宿主細胞和從所述宿主細胞或其培養基中分離肽。

【0078】本發明進一步涉及本發明中的所述方法，其中抗原通過與足夠量的含抗原提成細胞的抗原結合被載入表達於合適抗原表現細胞或人工抗原呈遞細胞表面的 I 或 II 類 MHC 分子。

【0079】本發明進一步涉及本發明的方法，其中抗原表現細胞由能表達含 SEQ ID NO.1 至 SEQ ID NO.161、優選為含 SEQ ID No. 1 至 SEQ ID No. 79 所述肽的一個表達載體、或一個變體氨基酸序列組成。

【0080】本發明進一步涉及以本發明方法製造的啟動 T 細胞，其中所述 T 細胞有選擇性地識別一種細胞，該細胞表達含一種本發明氨基酸序列的多肽。

【0081】本發明進一步涉及一種殺傷患者靶細胞的方法，其中患者的靶細胞異常表達含本發明任何氨基酸序列的多肽，該方法包括給予患者按本發明方法製造的有效量 T 細胞。

【0082】本發明進一步涉及任何所述肽、本發明的核酸、本發明的表達載體、本發明的細胞、本發明的作為

藥劑或製造藥劑的啟動 T 淋巴細胞、T 細胞受體或抗體或其他肽-和/或肽-MHC 結合分子的用途。所述藥劑優選為具有抗癌活性。

【0083】 優選情況為，所述藥劑為基於可溶性 TCR 或抗體的細胞治療藥物、疫苗或蛋白質。

【0084】 本發明還一般涉及本發明的用途，其中所述癌細胞為胰腺癌、肺癌、腎癌、腦癌、胃癌、結腸或直腸癌、肝癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌（MCC）、黑色素瘤、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宮內膜癌、膽囊癌和膽管癌，優選為胰腺癌細胞。

【0085】 本發明進一步涉及一種基於本發明肽的生物標誌物，在此成為「靶標」，其可用於診斷癌症，優選為胰腺癌。所述標誌物可以肽本身過度表現或相應基因過度表達。標誌物也可以用於預測治療成功的可能性，優選為免疫療法，最優選為靶向作用於該生物標誌物識別的相同靶標的免疫療法。例如，抗體或可溶性 TCR 可用於染色腫瘤切片以檢測是否存在相關肽與 MHC 複合。

【0086】 或者，抗體具有進一步的效應子功能，如免疫刺激域或毒素。

【0087】 本發明還涉及這些癌症治療中新靶點的用途。

【0088】 AAGAB 編碼與一種參與網格蛋白包被的小泡運輸複合物 γ-銜接蛋白和 α-銜接蛋白亞基相互作

用的蛋白質。這種基因的突變與 I 型點狀掌蹠角化病相關（RefSeq, 2002）。AAGAB 是 miR-205 的一個靶基因，miR-205 在子宮頸癌中過度表達（Xie et al., 2012）。AAGAB 敲除導致細胞分裂和增殖增加（Pohler et al., 2012）。

【0089】 ACTR2 編碼 ARP2 肌動蛋白相關蛋白 2 同源物，其是 ARP2/3 複合體的主要成分。這種複合體透過片狀偽足肌動蛋白的裝配和突出對細胞形狀和運動性具有必不可少的作用（RefSeq, 2002）。ARP2/3 與其他蛋白質的複合顯示在腫瘤細胞侵襲和遷移中起著至關重要的作用（Nurnberg et al., 2011; Feldner and Brandt, 2002; Frugtniet et al., 2015; Kurisu and Takenawa, 2010; Kirkbride et al., 2011）。ARP2/3 複合體與 WASP/WAVE 蛋白家族成員促使乳腺癌細胞侵襲和轉移（Frugtniet et al., 2015）。當胰腺癌細胞的黏附和遷移被限制時，ARP2/3 複合體與 ArgBP2 被賦予抗腫瘤功能（Roignot and Soubeyran, 2009）。

【0090】 ADAM9 編碼 ADAM（解聯蛋白和金屬蛋白酶結構域）家族的一員（第 9 成員）。該家族的成員參與細胞-細胞和細胞-基質的相互作用（RefSeq, 2002）。ADAM9 基因沉寂降低食管鱗狀細胞癌（ESCC）的癌增殖（Liu et al., 2015b）。ADAM9 在黑色素瘤增殖和侵襲中起著重要作用（Ebrahimi et

al., 2014)。ADAM9 被證明在骨肉瘤細胞、肌層浸潤性 (MI) 膀胱癌細胞、非小細胞肺癌、胰腺癌、結腸癌、口腔鱗狀細胞癌、宮頸癌、攝護腺癌、腎癌、胃癌、淋巴結癌和乳腺癌中上調 (Shaker et al., 2011; Vincent-Chong et al., 2013; Li et al., 2013; Ebrahimi et al., 2014; Zhang et al., 2014a; Jia et al., 2014; O'Shea et al., 2003; Jiang et al., 2014a; Zubel et al., 2009)。ADAM9 牽涉肺癌轉移到大腦 (Sher et al., 2014; Lin et al., 2014a; Shintani et al., 2004)。

【0091】 AGAP9 編碼具有 GTP 酶結構域，錨蛋白重複和 PH 結構域 9 的 ArfGAP，位於染色體 10q11.22上 (RefSeq, 2002)。

【0092】 AHCY 編碼腺苷高半胱氨酸酶。它調節細胞內S-腺苷高半胱氨酸 (SAH) 濃度，被認為對於轉甲基作用反應是重要的 (RefSeq, 2002)。AHCY 下調有助於腫瘤發生 (Leal et al., 2008)。AHCY 能促進細胞凋亡。它能抑制食管鱗狀細胞癌的黏附和遷移，提示具有食管致癌作用 (Li et al., 2014b)。AHCY 蛋白表達在結腸癌中上調 (Kim et al., 2009; Watanabe et al., 2008; Fan et al., 2011)。AHCY 可能是卵巢癌的潛在生物標誌物 (Peters et al., 2005)。

【0093】 AK2 編碼腺苷酸激酶 2。AK2 位於線粒體膜間隙，可能在凋亡中發揮作用 (RefSeq, 2002)。AK2 介導可能參與腫瘤發生的新內在凋亡途徑 (Lee et al., 2007)。

【0094】 ANKLE2 編碼錨蛋白重複和含 LEM 域蛋白 2。ANKLE2 是 LEM 內核膜蛋白 LEM 家族的一員。所編碼的蛋白透過核膜的有絲分裂後形成而充當有絲分裂調節蛋白 (RefSeq, 2002)。

【0095】 ANKRD1 編碼錨蛋白重複域 1。它位於內皮細胞的細胞核，由 IL-1 和 TNF-α 刺激誘導。該蛋白質與肌節蛋白肌鈀蛋白和肌聯蛋白之間的相互作用表明，它也可能參與肌原纖維拉伸感測器系統 (RefSeq, 2002)。ANKRD1 的異位表達導致集落形成減少，並增強肝癌細胞凋亡 (Park et al., 2005)。卵巢癌中 ANKRD1 的高表達與不良預後相關 (Lei et al., 2015)。

【0096】 ANLN 編碼一種在細胞生長和遷移以及胞質分裂中發揮作用的肌動蛋白結合蛋白。ANLN 被認為可調節足細胞（腎小球的組成部分）的肌動蛋白骨架動力學。這種基因的突變與局灶節段性腎小球硬化 8 (RefSeq, 2002)。ANLN 被發現在乳腺癌組織以及頭頸部鱗狀細胞癌中高表達。ANLN 的敲除明顯抑制乳腺癌細胞的增殖率、集落形成能力和遷移 (Zhou et al., 2015b)。ANLN 在增殖性胃腫瘤、胰腺癌和激素

難治性攝護腺癌中過度表達（Pandi et al., 2014; Tamura et al., 2007; Shimizu et al., 2007; Olakowski et al., 2009）。ANLN 是肝細胞癌的一種生物標誌物（Kim et al., 2013a）。ANLN 表達是腎細胞癌患者預後良好的標誌（Ronkainen et al., 2011）。

【0097】 APOL6 編碼載脂蛋白 L，6。APOL6 是載脂蛋白 L 基因家族的一員。所編碼的蛋白存在於細胞質中，在那裏它可能會影響脂質的運動或讓脂質結合至細胞器（RefSeq, 2002）。 APOL6 在癌細胞中誘導線粒體介導的凋亡（Liu et al., 2005）。

【0098】 ARMC9（也稱為 KU-MEL-1）編碼含犰狳重複基因蛋白，這是在黑色素細胞中優先表達的先前分離的黑色素瘤抗原。它與沃格特-小柳-原田（Vogt-Koyanagi-Harada）疾病相關（Otani et al., 2006）。ARMC9 在黑色素瘤細胞系和組織樣本中強烈表達。抗ARMC9抗原在接受腦、結腸和食道癌治療的患者血清中檢測到（Kiniwa et al., 2001）。

【0099】 ASNS 編碼天冬醯胺合成酶。ASNS 基因補足溫度敏感型倉鼠突變 ts11 的突變，這在非容許溫度下阻斷其進展至細胞週期的 G1 期（RefSeq, 2002）。ASNS 表達由葡萄糖剝奪誘導，保護胰腺癌細胞免於凋亡（Cui et al., 2007）。ASNS 與白血病和子宮癌的耐藥性相關（Lin et al., 2012; Zhang et

al., 2013a)。A375 細胞中的 ASNS 敲除下調 CDK4、CDK6 和細胞週期蛋白 D1 的表達水準，上調 p21 的表達 (Li et al., 2015a)。ASNS 下調誘導細胞週期停滯，抑制乳腺癌的細胞增殖 (Yang et al., 2014a)。ASNS 在神經膠質瘤中高表達 (Panosyan et al., 2014)。ASNS 是卵巢癌的潛在生物標誌物 (Lorenzi et al., 2006; Lorenzi et al., 2008; Lorenzi and Weinstein, 2009)。

【0100】ATP5F1 編碼 ATP 合成酶，H + 轉運，線粒體 Fo 複合物，亞基 B1，這是線粒體 ATP 合成酶的亞基 (RefSeq, 2002)。ATP5F1 在乙型肝炎病毒相關肝細胞癌中上調 (Lee et al., 2008a)。

【0101】BMS1 編碼 BMS1 核糖體生物合成因數，位於染色體 10q11.21上。酵母中的一種類似蛋白在 35S-rRNA 加工中發揮功能，其中包括一系列對於 40S 核糖體形成關鍵的分裂步驟 (RefSeq, 2002; Perez-Fernandez et al., 2011)。

【0102】BMS1P5 編碼 BMS1 核糖體生物合成假因數 5，位於染色體 10q11.22上 (RefSeq, 2002)。

【0103】BRK1（也稱為 C3orf10 或 HSPC300）編碼 Wave 複合體的最小亞基，是胚胎發育和細胞轉化過程中參與肌動蛋白細胞骨架動力學的 Wave/Scar 途徑的重要調節基因 (Derivery et al., 2008; Escobar et al., 2010)。BRK1 在不同癌症類型中

均具有致癌可能性，包括肺癌和腎細胞癌（Cascon et al., 2007; Cai et al., 2009; Escobar et al., 2010）。BRK1 由轉錄因子 Sp1 及 NRF-1 調節。它參與 Arp2/3 調節之後的 Wave/Scar 途徑，是細胞增殖和轉化需要的（Li et al., 2014a; van't Veer et al., 2006; Escobar et al., 2010; Wang et al., 2013c）。

【0104】 BTBD1 編碼含 BTB（POZ）結構域蛋白 1。該蛋白的 C 末端結合拓撲異構酶 I。N-末端包含脯氨酸富含區域和 BTB/POZ 結構域，這兩者通常參與蛋白-蛋白的相互作用（RefSeq, 2002）。

【0105】 BUB1B 編碼參與紡錘體步驟功能的激酶。該蛋白位於著絲點，在細胞分裂後期促進複合體/細胞週期體（APC/C）的抑制中發揮作用，從而延緩細胞分裂後期的發作並確保正確的染色體分離。受損紡錘體檢驗點存在於許多類型的癌症中（RefSeq, 2002）。BUB1B 是一種腫瘤抑制蛋白。BUB1B 調節紡錘體裝配步驟。BUB1B 在腫瘤中失活或下調。BUB1B 基因突變也與腫瘤的發展相關（Aylon and Oren, 2011; Fagin, 2002; Malumbres and Barbacid, 2007; Rao et al., 2009）。BUB1B 透過啟動癌基因而與胃癌發生有關（Resende et al., 2010）。BUB1B 突變是結直腸癌的原因之一（Karess et al., 2013; Grady, 2004）。

【0106】 C11orf70 編碼具有未表徵功能的蛋白，但與導致肌萎縮性側索硬化的突變蛋白相關 (Wang et al., 2015i)。相比于正常睾丸組織，C11orf70 在睾丸生殖細胞腫瘤中下調 (Gonzalez-Exposito et al., 2015; Alagaratnam et al., 2009)。口腔鱗狀細胞癌中 C11orf70 的遺傳區域顯示DNA拷貝數畸變，這與口腔癌特定的死亡率相關 (Chen et al., 2015a)。

【0107】 C11orf80 編碼染色體 11 開放閱讀框 80，位於染色體 11q13.2 上 (RefSeq, 2002)。

【0108】 C1orf198 編碼染色體 1 開放閱讀框 198，位於染色體 1q42.2 上 (RefSeq, 2002)。

【0109】 C20orf24 編碼染色體 20 開放閱讀框 24，位於染色體 20q11.23 上 (RefSeq, 2002)。C20orf24 在從腺瘤到癌症的染色體不穩定相關進展中起重要作用。與腺瘤相比，C20orf24 在癌症中顯著過度表達。C20orf24 可作為結直腸癌的一種高特異性生物標誌物 (Carvalho et al., 2009)。

【0110】 CAD 編碼三功能蛋白質氨甲醯合成酶 2、天門冬氨酸轉移酶和二氫乳清酸酶，其催化嘧啶生物合成途徑的前三次反應 (RefSeq, 2002)。CAD 活性在不同癌症類型中增加，包括肝細胞瘤、肉瘤、腎腺癌，並且非常頻繁地與 CAD 基因的擴增有關 (Smith et al., 1990; Aoki and Weber, 1981; Smith et al.,

1997)。CAD 是不同癌基因和腫瘤生成的靶標，其調節 MAPK、mTORC1 和 c-Myc 等通路 (Mac and Farnham, 2000; Graves et al., 2000; Sharma et al., 2014)。CAD 促進雄激素受體易位進入細胞核並刺激攝護腺腫瘤細胞的轉錄活性。攝護腺癌根治術後，較高的 CAD mRNA 水準與腫瘤局部擴大和癌症復發有關 (Morin et al., 2012)。

【0111】 CARM1 編碼共啟動因數相關精氨酸甲基轉移酶 1。CARM1 屬於蛋白質精氨酸甲基轉移酶 (PRMT) 家族。所編碼的酶催化蛋白質精氨醯殘基的胍基氮的甲基化。所述酶參與基因表達 (RefSeq, 2002)。CARM1 已經表明在結直腸癌和攝護腺癌、黑色素瘤和乳腺癌中失調。CARM1 不僅在攝護腺腫瘤中而且也在攝護腺上皮內瘤 (PIN) 中過度表達。CARM1 在非小細胞肺癌 (NSCLC) 中顯著過度表達。肝細胞癌變過程中，CARM1 表達在腺瘤中升高，在癌症中異常 (Limm et al., 2013; Osada et al., 2013; Elakoum et al., 2014; Baldwin et al., 2014)。CARM1 甲基化染色質重塑因子 BAF155，以增強腫瘤進展和轉移 (Wang et al., 2014a; Stefansson and Esteller, 2014)。

【0112】 CCNA2 編碼細胞週期蛋白 A2，這是高度保守的細胞週期蛋白家族的一員。CCNA2 結合和啟動 CDC2 或 CDK2 激酶，從而促進細胞週期 G1/S 和

G2/M 過渡 (RefSeq, 2002)。CCNA2 的過度表達抑制肝細胞癌細胞的增殖。CCNA2 在子宮內膜腺癌細胞中的過度表達降低細胞生長並增加細胞凋亡。CCNA2 在黑色素瘤細胞中的過度表達降低腫瘤生長和轉移，同時增加腫瘤細胞凋亡 (Lau, 2011)。CCNA2 可促進癌細胞增殖、侵襲、黏附、分化、存活和轉移。它在血管生成和細胞外基質的產生中起著重要作用。當在胃癌細胞中過度表達時，CCNA2 促進腫瘤生長並增加腫瘤血管形成。CCNA2 的沉寂降低胰腺癌細胞的腫瘤生長。CCNA2 可促進攝護腺癌細胞的增殖 (Lau, 2011; Chen and Du, 2007)。CCNA2 過度表達誘導上皮-間質轉化，導致咽喉腫瘤的侵襲和轉移 (Liu et al., 2015e)。CCNA2 在結直腸癌失調 (Chang et al., 2014)。CCNA2 在攝護腺癌、神經膠質瘤、胰腺癌和乳腺癌中過度表達。CCNA2 與乳腺癌的侵襲性增加、血管化和雌激素非依賴性相關，這表明 CCNA2 在乳腺癌進展中的主要作用 (Zuo et al., 2010)。

【0113】 CCND1 編碼細胞週期蛋白 D1。它屬高度保守的細胞週期蛋白家族，其成員的特點是在整個細胞週期中都富含蛋白。改變細胞週期進程的 CCND1 之突變、擴增和過度表達經常可在各種腫瘤中觀察到，並可能有助於腫瘤癌變 (RefSeq, 2002)。CCND1 在口腔鱗狀細胞癌、胃腸間質瘤、非小細胞肺癌、垂體瘤與乳腺癌淋巴結轉移患者中擴增和過度表達 (Noorlag

et al., 2015; Dworakowska, 2005; Gautschi et al., 2007; Lambros et al., 2007; Yang et al., 2008; Yu and Melmed, 2001)。CCND1 在套細胞淋巴瘤、胰腺神經內分泌腫瘤、甲狀旁腺腺瘤和尤因肉瘤中過度表達 (Navarro et al., 2011; Sander, 2011; Capurso et al., 2012; Delas et al., 2013; Setoodeh et al., 2013; Sanchez et al., 2008; Westin et al., 2009)。CCND1 可增加結直腸癌的風險 (Yang et al., 2012b; Andersen et al., 2013)。CCND1 基因改變可導致膀胱癌 (Zhang et al., 2003; Baffa et al., 2006)。

【0114】 CCT3 編碼含 TCP1 伴護蛋白，亞基 3 (γ)，一種分子伴護子 (RefSeq, 2002)。CCT3 在肝細胞癌中升高 (Midorikawa et al., 2002; Skawran et al., 2008)。CCT3 是卵巢癌的一種潛在新穎的生物標誌物 (Peters et al., 2005)。

【0115】 CCT4 編碼含 TCP1 伴護蛋白，亞基 4。透過多輪 ATP 驅動的釋放和重新結合部分折疊的中間形式，CCT4 輔助新翻譯多肽底物的折疊 (RefSeq, 2002)。CCT4 失調形成食管鱗狀細胞癌和肺腺癌 (Wang et al., 2015j; Tano et al., 2010)。CCT4 在胃癌中上調 (Malta-Vacas et al., 2009)。

【0116】 CDC27 編碼細胞分裂週期 27。由該基因編碼的蛋白質是後期促進複合體 (APC) 的一個元件。

該蛋白可能參與有絲分裂時點的控制 (RefSeq, 2002)。CDC27 在下調時，增加三陰性乳腺癌細胞和鱗狀細胞宮頸癌的放射抵抗性 (Rajkumar et al., 2005; Ren et al., 2015)。CDC27 在肝細胞癌的進展中起著至關重要的作用，並與食管鱗狀細胞癌和胰腺癌預後較差相關 (Ahn et al., 2014; Wang et al., 2015h)。CDC27 多態性可能透過影響細胞的有絲分裂進程而有助於乳腺癌的易感性形成 (Guo et al., 2015)。CDC27 突變牽涉攝護腺癌 (Lindberg et al., 2013)。CDC27 突變和下調牽涉幾個乳腺癌和結腸癌細胞系 (Fan et al., 2004; Roy et al., 2010; Pawar et al., 2010)。

【0117】CDK12 編碼細胞週期蛋白依賴性激酶 12，位於染色體 17q12 上 (RefSeq, 2002)。CDK12 突變在多種腫瘤中發現，包括卵巢癌、乳腺癌、攝護腺癌和腸道腫瘤 (Vrabel et al., 2014)。

【0118】CDK13 編碼細胞週期蛋白依賴性激酶 13，其是細胞週期蛋白依賴性絲氨酸/蘇氨酸蛋白激酶家族的一員。已知本家族的成員在細胞週期調控的主開關中起著重要作用。它們可能在 mRNA 加工中起作用，並可能參與造血作用的調節 (RefSeq, 2002)。CDK13 與胰腺癌和皮膚癌有關 (Ansari et al., 2015; Nelson et al., 1999; Chandramouli et

al., 2007)。CDK13 在肝細胞癌中擴增 (Kim et al., 2012b)。

【0119】 CDK2 編碼細胞週期蛋白依賴性激酶 2，即參與細胞週期調控的絲氨酸/蘇氨酸蛋白激酶。該蛋白質的活性在 G1 向 S 期轉變期間尤為重要 (RefSeq, 2002)。CDK2 過度表達提示細胞週期調節異常，這與癌細胞過度增殖直接相關 (Chohan et al., 2015)。CDK2 與白血病、結直腸癌、黑色素瘤、人乳頭狀瘤病毒相關宮頸瘤、肺癌、乳腺癌和攝護腺癌有關 (Foster et al., 2001; Zajac-Kaye, 2001; Raso et al., 2013; He et al., 2013; Duensing and Munger, 2002; Hu and Zuckerman, 2014; Agarwal, 2000)。CDK2 在套細胞淋巴瘤中高表達 (Rummel et al., 2004)。

【0120】 CDK5RAP3 編碼 CDK5 調節亞基相關蛋白 3。CDK5RAP3 在負責轉錄調控和細胞週期進程的信號途徑中起作用。它可能在腫瘤發生和轉移中起作用 (RefSeq, 2002)。CDK5RAP3 在肝細胞癌中過度表達並促進轉移 (Mak et al., 2011; Mak et al., 2012)。

【0121】 CDK7 編碼細胞週期蛋白依賴性激酶 7，其是細胞週期蛋白依賴性蛋白激酶家族的一員。它是轉錄因子 TFIIH（其參與轉錄啟動和 DNA 修復）的一個重要組成部分。該蛋白質被認為可作為轉錄調節和細胞

週期之間的直接聯系（RefSeq, 2002）。CDK7 基因多態性可讓患者透過基因-環境或基因-基因相互作用而罹患乳腺癌（Yoo and Kang, 2003）。CDK7 與胰腺癌風險增加有關（Efthimiou et al., 2001）。CDK7 與乳腺癌有關（Cance and Liu, 1995）。

【0122】CDK9 編碼細胞週期蛋白依賴性激酶 9，其是細胞週期蛋白依賴性蛋白激酶家族的一員。該蛋白質形成一種複合體，由其亞基細胞週期蛋白 T 或細胞週期蛋白 K 調節（RefSeq, 2002）。CDK9 似乎參與幾種細胞類型的分化程序，如肌細胞、單核細胞和神經元。CDK9 似乎在單核細胞中具有抗凋亡作用。CDK9 在細胞的幾個生理過程的參與可能導致癌症發生（De and Giordano, 2002）。

【0123】CELSR3 編碼鈣黏蛋白，EGF LAG 七通 G 型受體 3。所編碼的蛋白可能參與接觸依賴性神經突生長的調節，並且可能在腫瘤形成中起作用（RefSeq, 2002）。微列陣篩查發現，與正常口腔黏膜相比，CELSR3 在原發口腔鱗狀細胞癌中超甲基化（Khor et al., 2014）。CELSR3 與卵巢癌和腦腫瘤有關（Asad et al., 2014; Katoh and Katoh, 2007）。CELSR3 在胰腺和肝腫瘤星狀細胞中上調（Erkan et al., 2010）。

【0124】 CEP97 編碼中心體蛋白 97kDa，位於染色體 3q12.3 上 (RefSeq, 2002)。CEP97 與乳腺癌有關 (Rappa et al., 2014)。

【0125】 CFL1 編碼絲切蛋白 1。其參與從細胞質到細胞核的肌動蛋白-絲切蛋白複合體易位 (RefSeq, 2002)。CFL1 突變與多發性內分泌腫瘤類型 4 和膠質母細胞瘤相關 (Solomon et al., 2008; Georgitsi, 2010)。CFL1 在淋巴瘤、白血病、神經母細胞瘤、卵巢癌、攝護腺癌、乳腺癌、肺癌和間皮瘤中過度表達 (Rana et al., 2008)。CFL1 在睪丸生殖細胞腫瘤中下調 (von Eyben, 2004)。

【0126】 CHD3 編碼染色質解旋酶 DNA 結合蛋白 3。該蛋白是一種稱為 Mi-2/NuRD 複合體的組蛋白脫乙醯基酶複合體的組分之一，其透過脫乙醯化組蛋白參與染色質重塑 (RefSeq, 2002)。CHD3 在胰腺上皮內瘤變和胰腺癌中上調 (Wang et al., 2011)。CHD3 突變與胃癌和結直腸癌有關 (Kim et al., 2011a)。CHD3 在急性髓細胞白血病中過度表達 (Camos et al., 2006)。

【0127】 CHD4 編碼染色質解旋酶 DNA 結合蛋白 4。它代表了核小體重構和脫乙醯基酶複合體的主要成分，並在後生轉錄抑制中起著重要作用。該基因的體細胞突變與漿液性子宮內膜腫瘤有關 (RefSeq, 2002)。CHD4 是急性骨髓性白血病的新型治療靶標

(Sperlazza et al., 2015)。CHD4 從表觀遺傳學上在 EpCAM+ 肝癌幹細胞中控制基因調控以及 DNA 損傷應答 (Nio et al., 2015)。CHD4 調製 BRCA2 基因突變癌細胞的治療反應 (Guillemette et al., 2015)。CHD4 與膠質母細胞瘤和結腸癌有關 (Cai et al., 2014; Chudnovsky et al., 2014)。

【0128】 CHD5 編碼染色質解旋酶 DNA 結合蛋白 5。CHD5 是一個潛在的腫瘤抑制因數，可能在神經母細胞瘤的發展中發揮作用 (RefSeq, 2002)。CHD5 作為神經膠質瘤和多種其他類型腫瘤（包括乳腺癌、結腸癌、肺癌、卵巢癌和攝護腺癌）的一種抑制基因 (Kolla et al., 2014)。

【0129】 CIRH1A（也稱為 Cirhin）編碼肝硬化常染色體隱性 1 A，這是一種位於核仁的含蛋白的 WD40 重複蛋白。它會導致北美印第安人兒童肝硬化 (NAIC) (RefSeq, 2002)。CIRH1A 可上調標準 NF-κB元件，可能參與在含 NF-κB 元素的其他基因調控。這表明，CIRH1A 可影響癌症相關 NF-κB 通路 (Yu et al., 2009)。

【0130】 COL1A1 編碼膠原蛋白，1 型，α1。1 型是存在於大多數結締組織中的纖維性膠原蛋白，在骨、角膜、真皮和肌腱中富含。染色體 17 和 22 之間（該基因和血小板衍生生長因數 β 基因所在位置）的相互易位與稱為隆突性皮膚纖維肉瘤的的特定皮膚腫瘤類型相

關，其由生長因數未經調節的表達產生 (RefSeq, 2002)。COL1A1 在胃癌中差異性表達 (Yasui et al., 2004)。COL1A1 色素隆突性皮膚纖維肉瘤有關 (Zhang et al., 2013c)。

【0131】 COL1A2 編碼膠原蛋白，1 型，α2。1 型是存在於大多數結締組織中的纖維性膠原蛋白，在骨、角膜、真皮和肌腱中富含 (RefSeq, 2002)。COL1A2 與胃癌有關 (Yasui et al., 2004; Yasui et al., 2005)。

【0132】 COL6A1 編碼膠原蛋白，6 型，α1。膠原蛋白VI 是微纖維的主要結構成分。編碼膠原 VI 亞基的基因突變導致常染色體顯性遺傳疾病Bethlem肌病 (RefSeq, 2002)。COL6A1 在去勢抵抗攝護腺癌的反應基質中上調，促進腫瘤生長 (Zhu et al., 2015c)。COL6A1 在 CD166-胰腺癌細胞中過度表達，這些細胞比 CD166+ 癌細胞顯示出更強的侵襲和遷移活性 (Fujiwara et al., 2014)。COL6A1 在骨轉移癌中高表達 (Blanco et al., 2012)。COL6A1 被發現在宮頸癌和卵巢癌中上調 (Zhao et al., 2011; Parker et al., 2009)。COL6A1 在星形細胞瘤和膠質母細胞瘤中中差異性表達 (Fujita et al., 2008)。

【0133】 COL6A3 編碼膠原蛋白、VI 型、α3，即 VI 型膠原蛋白的三種 α 鏈之一，這是在大多數結締組織中發現的一種珠狀絲膠原，對於基質組分組織很重要

(RefSeq, 2002)。COL6A3 編碼 VI 型膠原蛋白的 α-3 鏈，這是在大多數結締組織中發現的一種珠狀絲膠原，在基質組分的組織中起著重要作用 (RefSeq, 2002)。COL6A3 在結腸癌、膀胱癌和攝護腺癌中可變剪接。COL6A3 的長同種型幾乎在癌症樣本中特有表達，可潛在地作為新的癌症標誌物 (Thorsen et al., 2008)。 COL6A3 在胰腺導管腺癌組織中高度表達，並進行腫瘤特異性選擇性剪接 (Kang et al., 2014)。COL6A3 已被證明與高級別的卵巢癌相關，並有助於順鉑抗性的形成。COL6A3 被觀察到在胃癌組織中頻繁過度表達 (Xie et al., 2014)。COL6A3 突變可明顯預測結直腸癌患者具有更好的整體生存率，與腫瘤分化和 TNM 分期無關 (Yu et al., 2015b)。據報告，COL6A3 表達在胰腺癌、結腸癌、胃癌、黏液表皮樣癌和卵巢癌中增加。在結腸癌、膀胱癌、攝護腺癌和胰腺癌中檢測到包括外顯子 3、4 和 6 的癌症相關轉錄物變體 (Arafat et al., 2011; Smith et al., 2009; Yang et al., 2007; Xie et al., 2014; Leivo et al., 2005; Sherman-Baust et al., 2003; Gardina et al., 2006; Thorsen et al., 2008)。在卵巢癌中，COL6A3 水準與較高的腫瘤分級相關，在胰腺癌中，COL6A3 被證明可表現一種合適的診斷血清生物標誌物 (Sherman-Baust et al., 2003; Kang et al., 2014)。

【0134】 COPG1（也稱為 COPG）編碼套體素蛋白複合體（COPI）的 γ 亞基，其介導逆行運輸（從高爾基體返回至 ER）和高爾基體內運輸。COPG1 結合至 ARF-GAP（Waters et al., 1991; Watson et al., 2004）。COPG1 與患者年齡以及惡性腫瘤的較高等級以及神經膠質肉瘤的等級相關（Coppola et al., 2014）。COPG1 被發現在肺癌和肺癌相關內皮細胞中大量表達（Park et al., 2008）。

【0135】 CREB3L1 編碼 cAMP 反應元件結合蛋白 3 樣 1。為了回應 ER 應激，CREB3L1 被裂解，釋放的胞質轉錄因子結構域易位至細胞核。在那裏，它透過結合至框-B 元件啟動靶基因的轉錄（RefSeq, 2002）。CREB3L1 突變經常發現於硬化性上皮樣纖維肉瘤（SEF）（Prieto-Granada et al., 2015）。CREB3L1 由人類神經膠質瘤細胞系中的 ER 應激誘導，促進未折疊蛋白應答、細胞外基質產生和細胞遷移（Vellanki et al., 2013）。CREB3L1 在膀胱癌中從表觀遺傳學上沉寂，促進腫瘤細胞的擴散和遷移（Rose et al., 2014）。CREB3L1 在乳腺癌的抑制腫瘤發生中起著重要作用。表達損失是出現轉移性表型所需的（Mellor et al., 2013）。

【0136】 CSTF1 編碼裂解刺激因數，3' 前 RNA，亞基 1，50kDa。它參與前 mRNA 的多聚腺苷酸化和 3' 端部裂解（RefSeq, 2002）。CSTF1 變異被發現

與 BRCA2 突變攜帶者的乳腺癌風險相關（Blanco et al., 2015）。

【0137】 CTHRC1 編碼含膠原三股螺旋重複蛋白 1。CTHRC1 可能透過參與血管重構對動脈損傷的細胞反應中可能發揮作用。這個位點突變與 Barrett 食管和食管腺癌相關（RefSeq, 2002）。 CTHRC1 顯示在胃癌和乳腺導管癌中表達增加（Kim et al., 2013b; Yu et al., 2015a; Song et al., 2015）。CTHRC1 在結直腸癌中上調（Yan et al., 2015a; Yan et al., 2015b）。CTHRC1 表達在感染乙肝病毒患者的肝細胞癌進展高度相關。CTHRC1 增強集落形成、遷移和肝癌細胞的侵襲（Tameda et al., 2014; Zhang et al., 2015b）。CTHRC1 在非小細胞肺癌中過度表達。過度表達與腫瘤侵襲性和預後不良相關（Ke et al., 2014b）。CTHRC1 在食管鱗狀細胞癌和 Barrett 腺癌中上調（Timme et al., 2014）。CTHRC1 促進黑色素瘤的細胞黏附和存活（Ip et al., 2011）。

【0138】 CXCL5 編碼趨化因數 C-X-C 基序配體 5。這種蛋白質擬結合 G 蛋白偶聯受體趨化因數 C-X-C 基序受體 2 以招募中性粒細胞，促進血管生成和重塑結締組織。該蛋白被認為在癌細胞增殖、遷移和侵襲中起作用（RefSeq, 2002）。CXCL5 在腎細胞癌的存活、生長和轉移中發揮至關重要的作用（Parihar and Tunuguntla, 2014）。CXCL5 參與食管癌和胃癌的

慢性炎症過渡（Verbeke et al., 2012）。CXCL5 與急性骨髓性白血病有關(Kittang et al., 2010)。

【0139】 DCBLD2 編碼盤基蛋白、含 CUB 和 LCCL 結構域蛋白 2（也被稱為內皮細胞和平滑肌細胞來源的神經氈蛋白樣蛋白），這是一種跨膜共受體蛋白(RefSeq, 2002)。DCBLD2 在膠質母細胞瘤和頭頸部癌症（HNCS）中上調，是 EGFR 刺激腫瘤發生所需要的（Feng et al., 2014）。此外，DCBLD2 在高度轉移性肺癌亞系和組織樣本中上調 （Koshikawa et al., 2002）。與此相反，在胃癌中，DCBLD2 的表達透過其啟動子的甲基化而沉寂 （Kim et al., 2008）。

【0140】 DDX43 編碼 DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 框多肽 43。DDX43 是一種 ATP 依賴性 RNA 解旋酶，並呈現出腫瘤特異性表達(RefSeq, 2002)。DDX43 在葡萄膜黑色素瘤細胞和急慢性髓細胞性白血病中過度表達 （Chen et al., 2011a; Lin et al., 2014b; Ambrosini et al., 2014）。DDX43 是乳腺癌預後的一種生物標誌物(Wiese and Pajeva, 2014)。DDX43 在膠質瘤細胞系中表達 （Akiyama et al., 2014）。

【0141】 DDX53 編碼 DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 框多肽 53。DDX53 包含在 DEAD 框解旋酶蛋白家族成員中發現的多個結構域

(RefSeq, 2002)。癌症/睪丸抗原 DDX53 透過 HDAC2 實施 p53 表達的負面調控，並產生對抗癌藥物的耐藥性 (Kim et al., 2010b)。miR-200B 和癌症/睪丸抗原 DDX53 形成回饋環路，以對微管靶向藥物調節癌細胞系的侵襲、致瘤和血管生成反應 (Kim et al., 2013c)。miR-217 和 DDX53 形成回饋環路，以透過 EGFR 和 HER2 調節對抗癌藥物的反應 (Kim et al., 2016)。DDX53 是子宮肌瘤中具備異常 DNA 低甲基化狀態的幾個基因之一 (Maekawa et al., 2011)。從 21 個 B 細胞和 4 個 T細胞惡性腫瘤中來源的細胞系中，觀察到了針對 DDX53 的廣泛 mRNA 表達譜 (Liggins et al., 2010)。

【0142】 DNAJC7 編碼 DnaJ (HSP40) 同源物，亞家族 C，成員 7，DNAJ 熱休克蛋白 (HSP) 40 蛋白質家族的一員。該蛋白質以 ATP 依賴性方式結合伴護蛋白 HSP70 和 HSP90，可能充當共伴護蛋白 (RefSeq, 2002)。DNAJC7 透過阻斷 p53 和 MDM2 之間的複合體形成而增強了 p53 的穩定性和活性 (Kubo et al., 2013)。

【0143】 DPP9 編碼二肽基肽酶 9。DPP9 似乎參與其底物活性的調控，並與多種疾病（包括 2 型糖尿病、肥胖和癌症）相關聯 (RefSeq, 2002)。DPP9 在乳腺癌和卵巢癌中發揮著潛在作用 (Wilson and Abbott, 2012)。DPP9 在細胞存活和增殖途徑的調

節中起著重要的信號傳導作用（Yao et al., 2011）。DPP9 mRNA 水準在睪丸腫瘤中升高（Yu et al., 2010）。DPP9 在腦膜瘤中過度表達（Stremenova et al., 2010）。

【0144】DPYD（也稱為 DPD）編碼二氫嘧啶脫氫酶，是尿嘧啶和胸腺嘧啶分解代謝途徑中的嘧啶分解酶以及初始和限速因數。此基因的突變導致二氫嘧啶脫氫酶缺乏（胸腺嘧啶-尿嘧啶尿症相關嘧啶代謝錯誤）並導致接收 5-氟尿嘧啶化療的癌症患者的毒性風險增加（RefSeq, 2002）。DPYD 表達水準可作為胃癌化療療效的預測因數（Wan et al., 2016）。在接受基於氟尿嘧啶的輔助聯合化療治療的患者中，發現 DPYD 變體與 3 級或更高級別氟尿嘧啶相關的不良事件增加之間存在著顯著關聯性（Cavalcante et al., 2015; Lee et al., 2016; Boige et al., 2016）。在結直腸癌中，DPYD 多態性與 KRAS 野生型表達之間存在著相關性（Kleist et al., 2015）。在結直腸癌中，DPYD 基因表達的上調導致氟尿嘧啶毒性（Chai et al., 2015; Falvella et al., 2015; van Staveren et al., 2015; Nakamura et al., 2015; Chen et al., 2015c; Hu et al., 2015b）。DPYD 的多態性表達可能在確定頭頸部癌、胰腺癌、食管鱗狀細胞癌、消化道癌、胃癌、肝細胞癌和結直腸癌患者的治療反應很重要（Kim et al., 2015; Toffoli et al., 2015;

Ishizuka et al., 2015; Baba et al., 2015; Launay et al., 2016; Kikuchi et al., 2015; Li et al., 2016; Shimamoto et al., 2016; Bai et al., 2015; Dhawan et al., 2016)。

【0145】DROSHA 是微小 RNA 生物合成中的兩個關鍵酶之一，在許多癌症中過量表達，包括胃腸道腫瘤、乳腺癌和宮頸癌，並且似乎增強增殖、集落形成和腫瘤細胞遷移（Avery-Kiejda et al., 2014; Havens et al., 2014; Zhou et al., 2013)。

【0146】DSEL 編碼硫酸皮膚素異構酶樣蛋白，位於染色體 18q22.1 上（RefSeq, 2002)。DSE 是 DSEL 的重要旁系。DSE 是肝細胞癌和結直腸癌免疫治療的免疫原性靶標（Mizukoshi et al., 2011; Sasatomi et al., 2002)。

【0147】DST（也稱為大皰性類天皰瘡抗原 I (BPAG1)）編碼肌張力異常蛋白，這是黏附連接斑塊蛋白質的血小板溶素蛋白家族的一員。全長同工型沒有定義，但是，在神經和肌肉組織或上皮組織中表達幾種同工型，把神經中間絲固定至肌動蛋白細胞骨架或含角蛋白中間絲固定至半橋粒（RefSeq, 2002; Bouameur et al., 2014; Li et al., 2007)。DST 可能與乳腺癌轉移有關（Sun et al., 2006)。針對 DST 的自身抗體可在淋巴細胞性白血病和濾泡性淋巴瘤中發現到（Aisa et al., 2005; Taintor et al.,

2007)。在鼻咽癌中，DST 在 5-8F 細胞（高致瘤和轉移能力）中相較於 6-10B 細胞（具備致瘤能力但無轉移能力）上調（Fang et al., 2005)。DST 在頭頸部鱗狀細胞癌中高表達（Lin et al., 2004)。在副腫瘤性天皰瘡中存在針對 DST 的自身抗體，這與腫瘤相關（Yong and Tey, 2013; Wang et al., 2005; Preisz and Karpati, 2007; Zhu and Zhang, 2007)。攝護腺癌中的 DST 表達與疾病進展呈強烈逆相關（Vanaja et al., 2003)。抗 DST自身抗體是黑色素瘤診斷的一個有前景的標誌物（Shimbo et al., 2010)。DST 可發現於惡病質癌症患者的尿液(Skipworth et al., 2010)。DST 在肺腺癌和鱗狀細胞癌中差異表達（McDoniels-Silvers et al., 2002)。DST 明顯上調，伴隨浸潤性細胞生長(Herold-Mende et al., 2001)。

【0148】DYNC1H1 編碼動力蛋白重鏈 1，它是沿微管逆行運輸的主馬達蛋白的一個亞基。整個外顯子測序研究發現胰腺內導管內乳頭狀黏液性腫瘤患者的 DYNC1H1 基因內有體細胞突變（Furukawa et al., 2011)。

【0149】EIF3C 編碼真核翻譯起始因數 3，亞基 C，位於染色體 16p11.2 上（RefSeq, 2002)。EIF3C 在人 U-87 MG 細胞中過度表達，並促進細胞增殖（Hao et al., 2015)。EIF3C 在結腸癌中高表達（Song et

al., 2013)。EIF3C mRNA 在睾丸精原細胞瘤中過度表達 (Rothe et al., 2000)。

【0150】 EIF3CL 編碼真核翻譯起始因數 3，亞基 C 樣蛋白。它位於染色體 16p11.2 上 (RefSeq, 2002)。

【0151】 EIF3E 編碼真核翻譯起始因數 3，亞基 E，位於染色體 8q22-q23 上 (RefSeq, 2002)。EIF3E 可能在口腔鱗狀細胞癌的癌變中起著一定的作用 (Yong et al., 2014)。EIF3E 是膠質母細胞瘤的增殖和存活所必需的 (Sesen et al., 2014)。EIF3E 在乳腺癌進展中具有致癌作用。EIF3E 表達降低導致乳腺上皮細胞從上皮至間質細胞轉化 (Gillis and Lewis, 2013; Grzmil et al., 2010)。EIF3E 表達水準在膀胱癌中顯著增加 (Chen et al., 2011b)。EIF3E 牽涉非小細胞肺癌 (Marchetti et al., 2001)。

【0152】 EXT2 編碼骨疣蛋白糖基轉移酶 2，這是參與硫酸肝素生物合成鏈延伸步驟的二個糖基轉移酶之一。這種基因的突變導致 II 型多發性外生骨疣 (RefSeq, 2002)。EXT2 突變在軟骨肉瘤中發揮作用 (Samuel et al., 2014)。EXT2 突變引起多發性骨軟骨瘤徵候群 (Jochmann et al., 2014)。EXT2 突變引起遺傳性多發外生性骨疣，導致硫酸乙醯肝素缺乏 (Huegel et al., 2013)。

【0153】 F2R（也稱為 PAR1）編碼凝血因數 II 凝血酶受體，這是一種參與血栓形成回應調節的跨膜受體(RefSeq, 2002)。F2R 結合至 Etk/Bmx 的普列克底物蛋白同源（PH）結構域。F2R 變體（無法結合 PH 結構域）減少乳腺腫瘤以及絨毛外滋養細胞浸潤(Kancharla et al., 2015)。F2R 被認為可透過促進腫瘤細胞的遷移、血管生成和宿主血管細胞互動，從而促進癌細胞的侵襲和轉移 (Wojtukiewicz et al., 2015)。F2R 下調導致癌細胞死亡 (Burns and Thevenin, 2015)。F2R 多態性與直腸癌患者的急性損傷有關(Zhang et al., 2015a)。F2R 與預後不良（特別是 ER 陰性乳腺癌患者）相關(Lidfeldt et al., 2015)。F2R 缺乏的小鼠顯示結腸腺癌生長下降(Adams et al., 2015)。基質金屬蛋白酶（MMP）-1 啟動 F2R 誘導血管生成 (Fan et al., 2015)。F2R 參與了肺癌的 PTEN 下調 (Xu et al., 2015)。F2R 啟動誘導與上皮間質轉變相關的 Hippo-YAP 通路(Jia et al., 2015; Owens et al., 2015; Yang et al., 2015a; Fujimoto et al., 2015)。F2R 啟動抑制降低 HER-2 陰性乳腺癌、肝細胞癌和胃癌的癌細胞遷移和侵襲 (Mussbach et al., 2015; Wang et al., 2015g; Gonda et al., 2015)。

【0154】 FADS2 編碼脂肪酸去飽和酶 2，這是脂肪酸去飽和酶基因家族的一員。去飽和酶透過引入脂肪醯

基鏈定義碳之間的雙鍵來調節脂肪酸的不飽和度(RefSeq, 2002)。FADS2 在肝細胞癌中上調(Muir et al., 2013)。FADS2 活性在乳腺癌組織中增加(Pender-Cudlip et al., 2013)。FADS2 表達與乳腺癌侵襲性有關(Lane et al., 2003)。FADS2 抑制阻礙腸腫瘤發生(Hansen-Petrik et al., 2002)。

【0155】FADS2 編碼脂肪酸去飽和酶 3。去飽和酶透過引入脂肪醯基鏈定義碳之間的雙鍵來調節脂肪酸的不飽和度(RefSeq, 2002)。

【0156】FAM83D 編碼具有序列相似性的家族 83，成員 D，位於染色體 20q11.23上(RefSeq, 2002)。FAM83D 的上調影響肝細胞癌細胞的增殖和侵襲(Wang et al., 2015a; Liao et al., 2015)。FAM83D 在乳腺癌細胞系和原發性人類乳腺癌中顯著升高(Wang et al., 2013e)。

【0157】FN1 編碼纖連蛋白 1，這是一種糖蛋白，以可溶二聚體形式存在於血漿、以二聚體或多聚體形式存在于細胞表面並存在於細胞外基質。它參與細胞的黏附和遷移過程，包括胚胎發育、傷口癒合、血液凝固、宿主防禦和轉移(RefSeq, 2002)。FN1 是一個重要的腫瘤相關血管生成靶向劑(Sollini et al., 2015)。FN1 是胰腺癌的幾個生物標誌物之一(Ansari et al., 2014)。FN1 是負責乳腺癌內分泌抗性的眾多因數之一。FN1 在乳腺癌中顯著失調，促進腫瘤進展和

轉移擴散 (Oskarsson, 2013; Zheng et al., 2014)。它是鱗狀細胞癌中上皮-間質轉變的一種生物標誌物 (Scanlon et al., 2013)。FN1 在多發性骨髓瘤 中起重要作用 (Neri and Bahlis, 2012)。

【0158】 FUCA2，分泌人 α-L-岩藻糖苷酶 2，被確定為負責 L-岩藻糖轉移的關鍵酶。水解酶被發現對幽門螺桿菌黏附於人胃癌細胞至關重要，顯示出具有巨大潛力作為幽門螺旋桿菌相關胃癌症的診斷標誌物和治療靶標 (Liu et al., 2009)。

【0159】 GCG 編碼胰高血糖素。它是一種胰腺激素，透過刺激糖原分解和糖原異生抵消胰島素的葡萄糖降低作用。它是特定 G 蛋白偶聯受體的一種配體，其信號通路控制細胞增殖 (RefSeq, 2002)。GCG 受體成像似乎是評估胰腺 β 細胞質量的潛在工具。它也可能成為其他腫瘤（如胃泌素瘤、嗜鉻細胞瘤和甲狀腺髓樣癌）成像的靶標 (Hubalewska-Dydejczyk et al., 2015)。GCG 在結腸癌變中起著關鍵作用 (Kannen et al., 2013)。GCG 是神經內分泌腫瘤的一個新出現的示蹤劑 (Reubi and Maecke, 2008)。

【0160】 GFPT2 編碼穀氨醯胺果糖-6-磷酸轉氨酶 2，位於染色體 5q34-q35 上 (RefSeq, 2002)。GFPT2 在乳腺癌和淋巴細胞性白血病中起著重要作用 (Kuang et al., 2008; Simpson et al., 2012)。

【0161】GPN1 編碼 GPN 環 GTP 酶 1，位於染色體 2p23.3 上（RefSeq, 2002）。GPN1 是參與 DNA 修復基因 XPA（控制核苷酸切除修復信號通路的一個關鍵因數）的核局部化的一種細胞質 GTP 酶。

【0162】GRIK2 編碼谷氨酸受體，離子型，鉀鹽鎂轡 2。此基因的突變與常染色體隱性精神發育遲滯相關(RefSeq, 2002)。TRMT11-GRIK2 是在攝護腺癌中發現的幾個融合基因之一，與腫瘤侵襲性相關（Yu et al., 2014）。GRIK2 SNP 與口腔癌風險或易感性增加有關（Bhatnagar et al., 2012）。GRIK2 是肺癌的潛在生物標誌物（Rauch et al., 2012）。染色體缺失導致的 GRIK2 失活可有助於促成 T 細胞淋巴瘤的發病。GRIK2 失活在胃癌變中發揮作用(Resende et al., 2011; Lopez-Nieva et al., 2012)。

【0163】GRIK3 編碼谷氨酸受體，離子型，鉀鹽鎂轡 3。它屬於谷氨酸受體家族，是哺乳動物大腦中主要的興奮性神經遞質受體，在各種正常神經生理過程中被啟動（RefSeq, 2002）。GRIK3 與肺腺癌（甲基化、功能修飾）、兒童中樞神經系統腫瘤、淋巴細胞性白血病和神經母細胞瘤相關（Pradhan et al., 2013）。GRIK3 在中樞神經系統的幾個兒科腫瘤中差異表達(Brocke et al., 2010)。

【0164】GSK3B 編碼糖原合酶激酶 3β。它參與能量代謝、神經細胞發育和身體模式形成（RefSeq,

2002)。GSK3B 的異常調節顯示出可促進一些癌症的細胞生長，而在另一些癌症中抑制細胞生長，並可能在食管癌中起重要作用 (Gao et al., 2014b)。GSK3B 在多形性膠質母細胞瘤中失調 (Atkins et al., 2013)。GSK3B 失調促進胃腸癌、胰腺癌和肝癌生長 (Miyashita et al., 2009)。

【0165】 HLA-A 編碼 1A 類主要組織相容性複合體，透過表現內質網腔衍生的肽在免疫系統中發揮中心作用 (RefSeq, 2002)。HLA-A 抗原的損失是人類腫瘤的共同特徵。對於黑色素瘤、癌症、淋巴瘤、神經母細胞瘤和急性白血病，記錄了 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C 陽性細胞百分比下降、特別抗原的選擇性喪失和 1 類分子表達的全部損失 (Garrido and Ruiz-Cabello, 1991; Salerno et al., 1990)。在胃癌和食管癌中，HLA-A 表達主要由 MAPK 通路調節，部分受 Akt 通路影響，在臨床腫瘤樣本中，p-Erk 表達和 HLA 1 類表達之間存在著很強的負相關性 (Mimura et al., 2013)。

【0166】 HNRNPU（也稱為 SAF-A）編碼屬於異質核糖核蛋白RNA 結合亞家族 (hnRNP) 的異質核糖核蛋白 U，其與前體 mRNA 加工以及細胞核中的 mRNA 代謝和運輸相關。HNRNPU 被認為參與將 hnRNA 包裝成大型核糖核蛋白複合體 (RefSeq, 2002)。抑制肺癌轉移的 miR-193a-3p 上調會下調 HNRNPU 的表

達（Deng et al., 2015b）。長非編碼 RNA H19 可以透過與 HNRNPU/PCAF/RNAPol II 蛋白複合體的關聯性啟動 miR-200 的途徑，從而促進肝細胞癌中間充質至上皮細胞轉變以及腫瘤轉移的抑制（Zhang et al., 2013d）。HNRNPU 與 SOX2 相互作用，SOX2 是維持胚胎和成體幹細胞幹性的關鍵基因，似乎在幾種人類癌症中被重新啟動（Fang et al., 2011）。

【0167】HSPA2 編碼睪丸特異性熱休克蛋白 70-2，對於精母細胞和癌細胞的生長是必不可少的。不同的研究表明，HSPA2 在宮頸癌、腎細胞癌和膀胱癌的疾病進展中起著重要作用。基因內多態性與胃癌的發生有關（Ferrer-Ferrer et al., 2013; Garg et al., 2010a; Garg et al., 2010b; Singh and Suri, 2014）。

【0168】HSPA8 被證明在食管鱗狀細胞癌中過量表達。HSPA8 在食管癌細胞中的高表達在體外抵消這些細胞的氧化應激誘導的細胞凋亡。此外，HSPA8 在多發性骨髓瘤和結腸癌中過量表達，HSPA8 的 BCR-ABL1-誘導表達促進慢性髓性白血病細胞的存活（Chatterjee et al., 2013; Dadkhah et al., 2013; Jose-Eneriz et al., 2008; Kubota et al., 2010; Wang et al., 2013a）。

【0169】HSPA8P8 是一種假基因（RefSeq, 2002）。

【0170】 HSPA9 編碼熱休克 70kDa 蛋白 9。該蛋白在細胞增殖、應激反應和線粒體維持中發揮作用(RefSeq, 2002)。HSPA9 調節細胞過程，從病毒感染至神經變性，其中還包括癌變 (Flachbartova and Kovacech, 2013)。HSPA9 在肝細胞癌和結直腸癌中上調 (Rozenberg et al., 2013; Chen et al., 2014a; Kuramitsu and Nakamura, 2005)。HSPA9 在胃癌發展中發揮作用 (Ando et al., 2014)。HSPA9 是改善耐藥卵巢癌治療的潛在治療靶標 (Yang et al., 2013)。

【0171】 IGDCC4 編碼免疫球蛋白超家族，DCC 子類，成員 4，位於染色體 15q22.31上 (RefSeq, 2002)。GDCC4 在肝細胞癌中表達(Joy and Burns, 1988; Marquardt et al., 2011)。GDCC4 在急性淋巴細胞白血病中起作用 (Taylor et al., 2007)。

【0172】 IGF2BP3 編碼胰島素樣生長因數 II mRNA 結合蛋白 3，這是一種癌胚蛋白，其壓制胰島素樣生長因數 II 的翻譯 (RefSeq, 2002)。幾項研究表明，IGF2BP3 在細胞功能的各個重要方面發揮作用，例如細胞極化、遷移、形態、代謝、增殖和分化。體外研究表明，IGF2BP3 促進腫瘤細胞的增殖、黏附和侵襲。此外，IGF2BP3 已經顯示與侵襲性和晚期癌症相關 (Bell et al., 2013; Gong et al., 2014)。IGF2BP3 過度表達在許多腫瘤類型中已有描述，並與

預後較差、腫瘤期別高和轉移相關，例如在神經母細胞瘤、結直腸癌、肝內膽管癌、肝細胞癌、攝護腺癌和腎細胞癌中過度表達 (Bell et al., 2013; Findeis-Hosey and Xu, 2012; Hu et al., 2014a; Szarvas et al., 2014; Jeng et al., 2009; Chen et al., 2011c; Chen et al., 2013; Hoffmann et al., 2008; Lin et al., 2013b; Yuan et al., 2009)。

【0173】IPO5 編碼輸入蛋白 5，是輸入蛋白 β 家族的一員。輸入蛋白是透過核孔複合體的蛋白易位必不可少的 (RefSeq, 2002)。

【0174】IPO7 編碼輸入蛋白 7。輸入蛋白 α/β 複合體和 GTP 酶 Ran 介導具有經典核定位元信號的蛋白質的核輸入 (RefSeq, 2002)。IPO7 經常在癌症中過度表達(Golomb et al., 2012)。IPO7 在膠質母細胞瘤、霍奇金淋巴瘤和乳腺癌中失調 (Jung et al., 2013; Ju et al., 2013; Nagel et al., 2014; Xue et al., 2015)。IPO7 是在攝護腺癌中下調的微 RNA 靶標 (Szczyrba et al., 2013)。結直腸癌中 IPO7 mRNA 表達水準升高與增殖增加有關 (Li et al., 2000)。

【0175】IQGAP3 編碼含有 IQ 基序的 GAP 家族的一員，其在細胞信號傳導和細胞骨架之間的介面起作用。IQGAP3 調節 Rac1/Cdc42 促進的神經突向外

生長，並直接與鈣調蛋白和肌球蛋白輕鏈相互作用(Wang et al., 2007; Atcheson et al., 2011)。IQGAP3 在肺癌中過度表達，與腫瘤細胞生長、遷移和侵襲相關。此外，它在肝細胞癌中由染色體擴增上調，IQGAP3 表達在 p53 突變預後差的結直腸癌患者中增加(Katkoori et al., 2012; Yang et al., 2014b; Skawran et al., 2008)。IQGAP3 調製所述 EGFR/Ras/ERK 信號級聯，並與 Rac/Cdc42 相互作用 (Yang et al., 2014b; Kunimoto et al., 2009)。

【0176】KDELR1 編碼 KDEL（賴氨酸 - 天冬氨酸 - 谷氨酸 - 亮氨酸）內質網蛋白質保留受體 1。KDELR1 在結構上和功能上類似於酵母 ERD2 基因產物 (RefSeq, 2002)。KDELR1 在腫瘤發生中發揮作用(Yi et al., 2009)。在肝癌細胞中發現 KDELR1 水準降低 (Hou et al., 2015)。KDELR1 下調見於急性髓細胞白血病 (Caldarelli et al., 2013)。

【0177】KPNA2 編碼核轉運蛋白 α2。KPNA2 可能參與蛋白質的核運輸(RefSeq, 2002)。KPNA2 表達在上皮性卵巢癌中失調 (Lin et al., 2015)。KPNA2 在大口腔鱗狀細胞癌腫瘤中相比於在小腫瘤中下調 (Diniz et al., 2015)。KPNA2 有助於關鍵蛋白的異常局部化，並導致乳腺癌的預後較差(Alshareeda et al., 2015)。KPNA2 表達在上尿

路上皮癌和子宮內膜癌中顯著上調（Ikenberg et al., 2014; Shi et al., 2015）。KPNA2 促進肝細胞癌腫瘤生長（Hu et al., 2014b）。

【0178】 KRT19 編碼角蛋白家族的一員。角蛋白是負責上皮細胞結構完整性的中間絲蛋白，細分為細胞角蛋白和毛髮角蛋白。KRT19 在周皮中特異性表達，周皮是包裹發育中表皮的暫時表層（RefSeq, 2002）。腫瘤細胞中 KRT19 的表達是幾種腫瘤實體（如乳腺癌、肺癌、卵巢癌和肝細胞癌）的預後標誌物（Skondra et al., 2014; Gao et al., 2014a; Liu et al., 2013a; Lee et al., 2013）。KRT19 已被證明是胰腺神經內分泌腫瘤（尤其是胰島素陰性腫瘤）的獨立預後因素。KRT19 陽性腫瘤與預後較差相關，不論既定病理參數怎樣，如大小、有絲分裂、淋巴管浸潤、壞死（Jain et al., 2010）。

【0179】 KRT8（也稱為 CK8）編碼 II 型角蛋白家族的一員，與角蛋白 18 二聚化以形成單層上皮細胞的中間絲。KRT8 在維持細胞結構完整性中起作用，並且還具有信號轉導和細胞分化的功能 （RefSeq, 2002）。KRT8 上調，並從不同癌細胞（包括肺癌、攝護腺癌和乳腺癌）中分泌。高水準 KRT8 與遷移和侵襲增加（Gonias et al., 2001; Kuchma et al., 2012; Fukunaga et al., 2002; Takei et al., 1995）。MEK/ERK 途徑在 Ser431 調節鞘氨醇磷脂

膽鹼誘導的 KRT8 磷酸化。這導致角蛋白細胞骨架重組織，從而增強腫瘤細胞的遷移 (Busch et al., 2012)。腫瘤抑制因數 SMAR 下調 KRT8 的表達，這導致細胞遷移和侵襲性降低 (Pavithra et al., 2009; Mukhopadhyay and Roth, 1996)。

【0180】 KRT8P44 編碼角蛋白8 假基因 44，這位於染色體 6q26上 (RefSeq, 2002)。

【0181】 MACC1 編碼涉及細胞生長、上皮-間質轉變、血管生成、細胞運動性、侵襲性和轉移 的肝細胞生長因數 (HGF) 受體途徑的關鍵調節因數。MACC1 在許多癌症實體中，包括胃癌、結直腸癌、肺癌和乳腺癌中過度表達，並與癌症的進展、轉移和患者生存期差有關 (Huang et al., 2013b; Ma et al., 2013; Stein, 2013; Wang et al., 2015b; Wang et al., 2015m; Ilm et al., 2015)。MACC1 透過靶向作用于 β-連環蛋白和PI3K/AKT信號通路促進致癌作用，從而導致增加 c-Met 和 β-連環蛋白和其下游靶基因包括 c-Myc、細胞週期蛋白 D1、胱天蛋白酶 9、BAD 和 MMP9 (Zhen et al., 2014; Yao et al., 2015)。

【0182】 MAGED2編碼黑色素瘤抗原家族 D，2，是 Xp11.2（X 連鎖智力低下的熱點）中一個新定義的 MAGE-D集群成員。MAGED2在特定腦區和在睪丸間質普遍呈高水準表達。MAGED2 是野生型 p53 活性的潛在負調節因數 (Langnaese et al., 2001;

Papageorgio et al., 2007)。MAGED2 過度表達與黑素瘤、乳腺癌和結腸癌有關 (Li et al., 2004; Strekalova et al., 2015)。

【0183】 MAN2A1 編碼甘露 α 類 2A，成員 1，這位於高爾基體內，催化天冬醯胺連接的寡糖成熟途徑的最後水解步驟 (RefSeq, 2002)。苦馬豆素抑制 MAN2A1，造成 β 1,6-支鏈 N-連接聚糖產生抑制，這些聚糖與腫瘤細胞的惡性表型相關 (Yagel et al., 1990; Gerber-Lemaire and Juillerat-Jeanneret, 2010; Santos et al., 2011; Przybylo et al., 2005; Dennis and Laferte, 1987; Baptista et al., 1994; Goss et al., 1994; Fujieda et al., 1994; Korczak and Dennis, 1993; Roberts et al., 1998; Goss et al., 1997; Goss et al., 1995; Seftor et al., 1991)。MAN2A1 的 SNP 與兒童急性淋巴細胞白血病強烈有關 (Han et al., 2010)。

【0184】 MAP1A 編碼參與微管組裝（神經形成中的必要步驟）的微管相關蛋白 1A。MAP1A 積聚在視黃酸誘導的 P19 胚胎癌細胞中 (Vaillant and Brown, 1995)。MAP1A 在攝護腺癌的腫瘤相鄰基質中下調 (Zhu et al., 2015b)。MAP1A 可能在細胞增殖中發揮作用 (Matsuno et al., 2004)。Danusertib 顯著增加乳腺癌膜結合 MAP1A 的表達水準 (Li et al.,

2015c)。黃芩素上調在肝癌細胞系 HepG2 中的 MAP1A (Wang et al., 2015l)。MAP1A 在皮膚鱗狀細胞癌中與 p62 呈負相關 (Yoshihara et al., 2014)。γ-生育三烯酚誘導 MAP1A 從其胞質增加轉化為其脂化同種型 (Tiwari et al., 2014)。

【0185】 MAT2A 編碼腺苷蛋氨酸 2A，催化從蛋氨酸和 ATP 產生 S-腺苷甲硫氨酸 (RefSeq, 2002)。MAT2A 在耐他莫昔芬 MCF-7 乳腺癌細胞中上調 (Phuong et al., 2015)。結腸癌中 SUMO 化和總 MAT2A 水準更高。UBC9、Bcl2 和 MAT2A 之間的相互作用增強了癌細胞的生長和存活 (Tomasi et al., 2015)。MAT2A 表達在腎細胞癌以及 S-腺苷甲硫氨酸治療的肝癌細胞系 WCH17 中下調 (Kuang et al., 2014; Wang et al., 2014b)。MAT1A:MAT2A 開關與肝細胞癌中的普遍 DNA 甲基化、降低的 DNA 修復、基因組不穩定性和信令失調相關 (Woodburn et al., 2013; Frau et al., 2013)。MAT2A在肝癌細胞癌、胃癌和結腸癌中上調 (Frau et al., 2012; Zhang et al., 2013e; Tomasi et al., 2013; Frau et al., 2013; Lo et al., 2013)。MAT2A 與胃癌患者的腫瘤分級、淋巴結轉移、腫瘤分化差相關 (Liu et al., 2011b; Zhang et al., 2013e)。MAT2A 是癌蛋白 MafK 的轉錄共抑制物 (Katoh et al., 2011)。MAT2A 與肝癌的

腫瘤生長和進展有關聯（Vazquez-Chantada et al., 2010; Liu et al., 2011a; Lu and Mato, 2008）。

【0186】 MBTPS2 是一種膜嵌入鋅金屬蛋白酶，其啟動參與轉錄固醇控制的蛋白信號傳導，在ER 應激反應中發揮作用（Oeffner et al., 2009）。

【0187】 MCM4 編碼微小染色體維持複合體組件4，其為真核細胞基因組複製的啟動所必不可少的(RefSeq, 2002)。MCM4 表達與上調的碳酸酐 IX 相關，碳酸酐 IX 是一種跨膜糖蛋白，其與幾種實體（包括食管癌）的生存和癌症進展有關（Huber et al., 2015)。Has-miR-615-3p 可能透過調節 MCM4 牽涉鼻咽癌（Chen et al., 2015b)。MCM4 可能在膀胱癌發展中發揮作用（Zekri et al., 2015)。p53 獲取功能的突變增加 MCM4 在乳腺癌中的表達(Polotskaia et al., 2015)。MCM4 在人類皮膚癌中有突變，顯示降低的 DNA 解旋酶的活性（Ishimi and Irie, 2015)。MCM4 過度表達只與乳腺癌較短生存弱相關。MCM 複合體所有六個部分的過度表達與較短生存強烈相關（Kwok et al., 2015)。MCM4 在肺腺癌和喉鱗狀細胞癌中差異表達（Lian et al., 2013; Zhang et al., 2014c)。MCM4 在宮頸癌中顯著過度表達（Das et al., 2013; Das et al., 2015)。MCM4 可用作結直腸癌的一種生物標誌物(Fijneman et al., 2012)。

【0188】 MIER1（也稱為 MI-ER1）編碼一種首先在非洲爪蟾中確定的轉錄調節因數（RefSeq, 2002）。MIER1 在慢性骨髓性白血病（CML）和乳腺癌中上調，其中所述核轉錄變體 α 的損失與癌症進展和增殖相關（McCarthy et al., 2008; Ding et al., 2003; Mascarenhas et al., 2014）。轉錄抑制因數 MIER1 由於與 HDAC1 的相互作用發揮功能（Ding et al., 2003）。

【0189】 MIR2861 是一種短的非編碼 RNA，其透過影響 mRNA 穩定性和翻譯參與基因表達的轉錄後調控（RefSeq, 2002）。MIR2861 表達在伴淋巴結轉移的甲狀腺乳頭狀癌（PTC）中相比於無淋巴結轉移的 PTC 上調（Wang et al., 2013f）。

【0190】 MLEC 編碼 malectin 蛋白，這是 I 型膜錨定 ER 蛋白。MLEC 對 Glc2Man9GlcNAc2（G2M9）N-聚糖具有親和力，並參與 ER 的調節糖基化。MLEC 也被證明可與核糖體結合糖蛋白 I 相互作用，並可能參與針對錯誤折疊蛋白的降解（RefSeq, 2002; Pierce and Taniguchi, 2009）。MLEC 在結直腸癌中失調，在膠質母細胞瘤中增強（Sethi et al., 2015; Demeure et al., 2016）。MLEC 可能是甲狀腺乳頭狀癌的一種生物標誌物（Ban et al., 2012）。

【0191】 MVP 編碼拱頂複合體的主要隔室，該蛋白質可透過調節 MAPK、JAK/STAT 和 PI3K/Akt 的信號途徑而在多種細胞過程中發揮作用。它還在多藥耐藥性、先天免疫、細胞存活和分化中發揮作用，該基因的表達可能是幾種類型癌症的預後標誌物 (RefSeq, 2002; Tucci et al., 2009; Lara et al., 2011; Scagliotti et al., 1999; van den Heuvel-Eibrink MM et al., 2000; Perez-Tomas, 2006; Scheffer et al., 2000; Ramachandran, 2007; Sekine et al., 2007; Lu and Shervington, 2008)。MVP 在幾種中樞神經系統腫瘤中高表達 (Yang et al., 2012a)。MVP 在癌症以及幾種化療耐藥癌細胞系中高表達 (Szaflarski et al., 2011; Mossink et al., 2003)。MVP 表達水準隨著年齡的增加而增加，並促進凋亡抗性 (Ryu and Park, 2009)。

【0192】 MYBBP1A（也稱為 p160）編碼因其可與 Myb 原癌基因蛋白結合而被確定的一種核仁轉錄調節因數。MYBBP1A 可能在許多細胞過程，包括回應于核仁應力、腫瘤抑制和 核糖體 DNA 合成中發揮作用 (RefSeq, 2002)。MYBBP1A 在不同的癌症實體（包括肺癌、乳腺癌和頭頸癌）中失調。它與細胞增殖和轉移相關 (Bidkhori et al., 2013; George et al., 2015; Acuna Sanhueza et al., 2012; Akaogi et

al., 2013)。MYBBP1A 透過 p53 活化以及 Myb 的結合促進轉錄活性，並透過影響染色體分離的控制導致 G2/M 阻滯或異常有絲分裂的細胞週期和有絲分裂 (Tavner et al., 1998; Tsuchiya et al., 2011; Mori et al., 2012; Ono et al., 2013)。

【0193】 NCAPD2（也稱為 CNAP1）編碼非 SMC 縮合蛋白 I 複合體亞基 D2，其參與染色體縮合，並與阿爾茨海默氏病相關 (Ball, Jr. et al., 2002; Zhang et al., 2014b)。NCAPD2 過度表達發現於卵巢癌發展及腫瘤進展過程中的擴增和突變 (Emmanuel et al., 2011)。

【0194】 NCAPG 編碼非 SMC 縮合 I 複合體亞基 G，其負責有絲分裂和減數分裂期間染色體的縮合和穩定 (RefSeq, 2002)。NCAPG 在多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病患者中以及來自血液的白血病細胞或骨髓瘤細胞中下調 (Cohen et al., 2014)。NCAPG 可能是結直腸癌的多重抗藥性基因 (Li et al., 2012)。NCAPG 在嫌色亞型人類細胞癌中高度上調，但在常規人類腎細胞癌中不是這樣 (Kim et al., 2010a)。NCAPG 上調與黑色素瘤進展相關 (Ryu et al., 2007)。NCAPG 與葡萄膜黑色素瘤相關相關 (Van Ginkel et al., 1998)。NCAPG 在不同腫瘤細胞中表現出不同表達 (Jager et al., 2000)。

【0195】NLE1 編碼 WD40 重複蛋白家族的一個 notchless 同源物和成員，其透過不同信號通路參與胚胎發育，並似乎在核糖體的成熟中發揮作用(Beck-Cormier et al., 2014; Romes et al., 2016; Lossie et al., 2012)。

【0196】NOMO1（也稱為 PM5）編碼 Nodal 調節劑 1，這是可能屬於一種蛋白複合體的一種蛋白，該複合體參與脊椎動物發育過程中的 Nodal 信號傳導途徑（RefSeq, 2002）。NOMO1 在攝護腺癌和 T 細胞淋巴瘤細胞中失調（Stubbs et al., 1999; Lange et al., 2009）。

【0197】NOMO2 編碼 Nodal 調節劑 2，這是可能屬於一種蛋白複合體的一種蛋白，該複合體參與脊椎動物發育過程中的 Nodal 信號傳導途徑（RefSeq, 2002）。NOMO2 在上皮/間質細胞介面上調，以過渡到宮頸上皮內瘤變（CIN）3 和宮頸癌作為促侵襲基因組標記的一部分，這可能是上皮性腫瘤細胞過度擁擠的反應（Gius et al., 2007）。

【0198】NOMO3 編碼 Nodal 調節劑 3，這是可能屬於一種蛋白複合體的一種蛋白，該複合體參與脊椎動物發育過程中的 Nodal 信號傳導途徑（RefSeq, 2002）。NOMO3 被非小細胞肺癌的 DNA 甲基化失調（Mullapudi et al., 2015）。NOMO3 是與卵巢

癌組織糖基化相關的一種富集膜蛋白（Allam et al., 2015）。

【0199】NONO（也稱為 p54nrb）編碼含非 POU 結構域、與八聚體結合的蛋白。NONO 是一種 RNA 結合蛋白，在細胞核中發揮各種作用，包括轉錄調控和 RNA 剪接。此基因和轉錄因子 E3 之間的重新排列在乳頭狀腎細胞癌中觀察到（RefSeq, 2002; Macher-Goeppinger et al., 2012）。NONO 表達與血管侵犯和存活降低強烈相關（Barboro et al., 2008）。角骨海綿萜可能透過直接結合至 NONO 選擇性抑制適低氧癌細胞的生長（Arai et al., 2016）。NONO 介導 MIA/CD-RAP 的行為，以促進惡性黑色素瘤的軟骨形成和進展（Schmid et al., 2013）。NONO 表達與 c-Myc、細胞週期蛋白 D1 和 CDK4 的表達相關（Nelson et al., 2012）。NONO 在 YB-1 過度表達的結直腸癌中的敲除可使它們對奧沙利鉑敏感（Tsofack et al., 2011）。辛伐他汀強烈下調 NONO，並減少黑色素瘤進展（Schiffner et al., 2011; Zanfardino et al., 2013）。NONO 在乳腺癌和黑色素瘤中過度表達（Schiffner et al., 2011; Zhu et al., 2015d）。

【0200】NPC1 編碼尼曼-皮克病，C1 型，這是一種大蛋白，其駐留在內涵體和溶酶體界膜中，並透過把膽固醇結合至它的 N-末端結構域介導細胞內膽固醇轉

運（RefSeq, 2002）。NPC1 的啟動子被低甲基化，NPC1 表達在食管癌中上調（Singh et al., 2015）。NPC1 在同基因轉移癌細胞系、人胚胎幹細胞和人胚胎癌細胞中差異表達（Lund et al., 2015; Dormeyer et al., 2008）。NPC1 降解由 Akt 調節。因此，NPC1 與宮頸癌的細胞增殖和遷移相關聯（Du et al., 2015）。西地那非治療減少 NPC1 表達並殺死腦腫瘤幹細胞（Booth et al., 2015）。膽固醇代謝的抑制劑，包括進行膽固醇吸收的 NPC1，被認為對治療癌症有益（Ali-Rahmani et al., 2014）。NPC1 在 TNF-α 抗 MCF-7 乳腺癌細胞中上調（Vincent et al., 2010; Moussay et al., 2011）。

【0201】NPC2 編碼具有脂質識別結構域的蛋白質，可能透過晚期胞內體/溶酶體系統調節膽固醇的運輸。此基因的突變與尼曼-皮克病和額葉萎縮相關（RefSeq, 2002）。NPC2 在不同癌症實體（包括乳腺癌、結腸癌、肺癌、腎癌和肝癌）中失調（McDonald et al., 2004; Garcia-Lorenzo et al., 2012; Liao et al., 2013）。NPC 相關膽固醇擾動引導異常信號傳導途徑，導致 p38 MAPK 活化、Mdm2 介導的 p53 降解、ROCK 啟動和 RhoA 合成增加（Qin et al., 2010）。

【0202】NUP160 編碼 160 kDa 的核孔蛋白，這是介導核質運輸的核孔複合體的一部分（RefSeq, 2002）。NUP160-SLC43A3 是血管肉瘤中的一種復

發融合癌基因，並與腫瘤進展相關（Shimozono et al., 2015）。

【0203】NUP205 編碼核孔蛋白 205kDa (RefSeq, 2002)。NUP205 被 TMEM209 穩定。這種相互作用是肺癌細胞增殖的關鍵驅動因數 (Fujitomo et al., 2012)。

【0204】NUP98 編碼核孔蛋白 98kDa，其參與許多細胞過程，包括核輸入、核輸出、有絲分裂進展和基因表達調控。這種基因與許多其他夥伴基因之間的基因易位已在不同的白血病中觀察到。重新排列通常形成該基因的 N-末端 GLGF 結構域與夥伴基因 C 末端的嵌合體 (RefSeq, 2002)。NUP98 重新排列誘導小鼠的白血病。它增強增殖並破壞原發性人類造血前體的分化 (Takeda and Yaseen, 2014)。導致 NUP98 重新排列的同源基因的失調導致白血病轉化（Gough et al., 2011; De et al., 2014; Slape and Aplan, 2004; Grier et al., 2005; Abramovich et al., 2005; Nakamura, 2005; Shimada et al., 2000; Argiropoulos and Humphries, 2007)。NUP98 與造血系統惡性腫瘤（包括急性骨髓性白血病、原始細胞危象中慢性骨髓性白血病、骨髓增生異常徵候群、急性淋巴細胞性白血病和雙系列/雙表型白血病）中的幾個夥伴基因重新排列（Tosic et al., 2009; Haznedaroglu and Beyazit, 2010; Shi et al.,

2011; Gough et al., 2011; Panagopoulos et al., 2003; Morerio et al., 2006; Moore et al., 2007; Ahuja et al., 2001; McCormack et al., 2008; Lam and Aplan, 2001)。NUP98 與腫瘤發生相關聯 (Xu and Powers, 2009; Simon and Rout, 2014)。NUP98 是基因組穩定性的調節因數，並且是腫瘤發展的抑制因數 (Rao et al., 2009)。

【0205】 OXSR1 編碼絲氨酸/蘇氨酸蛋白激酶，其調節回應于氧化應激的下游激酶並且可能在調節肌動蛋白細胞骨架中起到作用 (RefSeq, 2002)。OXSR1 在人類乳腺癌患者的腫瘤基質中上調，並且與復發有關 (Pavlides et al., 2010)。

【0206】 PCSK9 編碼枯草桿菌蛋白酶類前蛋白轉化家族的一員，其包括透過分泌途徑的調控或組成分支處理蛋白質和肽前體轉運的蛋白酶。它在膽固醇和脂肪酸代謝中發揮作用 (RefSeq, 2002)。PCSK9 在不同癌症實體（包括肝癌、肺癌和胃癌）中失調 (Bhat et al., 2015; Marimuthu et al., 2013; Demidyuk et al., 2013)。PCSK9 缺乏透過其降低膽固醇水準的能力並透過增強 TNFα 介導的細胞凋亡而減少肝轉移。相反，其他研究顯示，膽固醇水準對癌症風險無影響 (Folsom et al., 2007; Sun et al., 2012)。

【0207】 PDAP1 編碼磷蛋白，其可能上調成纖維細胞的 PDGFA 刺激生長，還下調 PDGFB 的促有絲分

裂（RefSeq, 2002）。PDAP1 在不同癌症類型（包括胃癌和直腸癌）中過度表達，並可能由此作為一種生物標誌物（Choi et al., 2011; Marimuthu et al., 2013）。

【0208】 PDIA3（也稱為 ERp57）編碼蛋白二硫鍵異構酶家族成員 3，這是一種內質網蛋白質，與外源凝集素分子伴護、鈣網蛋白和鈣聯接蛋白相互作用以調節新合成糖蛋白的折疊（RefSeq, 2002; Coe and Michalak, 2010）。PDIA3 可用作生物標志物和用於腫瘤診斷（Shishkin et al., 2013）。PDIA3 在神經膠質瘤中分化表達（Deighton et al., 2010）。PDIA3 牽涉人體病理，包括癌症和阿爾茨海默氏病（Coe and Michalak, 2010）。PDIA3 是在 MHC I 類分子上載入病毒和自我肽的 TAP 輔助因數（Coe and Michalak, 2010; Abele and Tampe, 2011）。

【0209】 PFDN1 編碼前折疊蛋白亞基 1，是折疊蛋白的六個亞基之一，是一種分子伴護複合體，其結合並穩定新合成的多肽，從而使他們能夠正確地折疊（RefSeq, 2002）。PFDN1 參與結腸直腸癌進展，並與腫瘤大小和浸潤呈正相關（Wang et al., 2015e）。PFDN1 在包括結直腸癌的幾種癌症中上調（Wang et al., 2015e）。PFDN1 作為鼻咽癌的參考基因（Guo et al., 2010）。

【0210】 PHB 編碼擬在人類細胞衰老及抑制腫瘤中發揮作用的抑制素 (RefSeq, 2002; Mishra et al., 2010; Theiss and Sitaraman, 2011; Zhou and Qin, 2013; Mishra et al., 2005; McClung et al., 1995; Rajalingam and Rudel, 2005)。PHB 啟動參與細胞生長和惡性轉化的 Raf/MEK/ERK 通路 (Rajalingam and Rudel, 2005)。PHB 是鼻咽癌的一種潛在生物標誌物，可預測對放射療法的治療反應 (Chen et al., 2015e)。PHB 在耐藥癌細胞、藥物作用和疾病狀態組織的蛋白質組分析中被確定 (Guo et al., 2013)。PHB 在許多癌症實體中過度表達 (Zhou and Qin, 2013)。丙型肝炎病毒的核心蛋白是肝細胞癌的主要危險因素，其透過削弱抑制素誘導過度產生氧化應激 (Theiss and Sitaraman, 2011; Schrier and Falk, 2011; Koike, 2014)。PHB 在神經膠質瘤中分化表達 (Deighton et al., 2010)。

【0211】 PKM2 編碼參與糖酵解的丙酮酸激酶、肌肉、蛋白質。PKM2 與甲狀腺激素相互作用，因此可能介導甲狀腺激素誘導的細胞代謝作用。這也被認為參與細菌性發病 (RefSeq, 2002; Israelsen and Vander Heiden, 2015)。PKM2 被證明對癌細胞增殖和腫瘤生長很關鍵 (Chen et al., 2014b; Li et al., 2014c; DeLaBarre et al., 2014)。N-myc 基因作為髓母細胞瘤中 PKM2 的轉錄調節因數 (Tech et

al., 2015)。PKM2 似乎在肝癌發病、上皮間質轉變和血管生成中發揮作用(Nakao et al., 2014)。PKM2 是腫瘤學中 Warburg 效應的兩個關鍵因數之一(Tamada et al., 2012; Warner et al., 2014; Ng et al., 2015)。PKM2 表達在癌細胞中上調(Chaneton and Gottlieb, 2012; Luo and Semenza, 2012; Wu and Le, 2013)。在惡性細胞中，PKM2 具有糖酵解功能，作為轉錄輔啟動物和蛋白激酶。在後一種功能中，它易位至細胞核並磷酸化組蛋白 3，最終導致膠質母細胞瘤的細胞週期進展(Semenza, 2011; Luo and Semenza, 2012; Tamada et al., 2012; Venneti and Thompson, 2013; Yang and Lu, 2013; Gupta et al., 2014; Iqbal et al., 2014; Chen et al., 2014b; Warner et al., 2014)。低活性二聚體 PKM2 不是活性四聚體形式可能在癌症中發揮作用 (Mazurek, 2011; Wong et al., 2015; Iqbal et al., 2014; Mazurek, 2007)。

【0212】 PKP3 編碼橋粒斑菲素蛋白 3，是臂重複和橋粒斑菲素蛋白家族的一員，它位於橋粒和細胞核，並參與細胞骨架中鈣黏連接到中間絲。PKP3 可能在細胞橋粒依賴性黏附和信號傳導途徑中發揮作用 (RefSeq, 2002)。PKP3 mRNA 在胃腸道腫瘤患者的血液中增加可作為生物標誌物和疾病預後預測因素

(Valladares-Ayerbes et al., 2010)。PKP3 過度表達與乳腺癌、肺癌和攝護腺癌的預後不良相關，而膀胱癌的下調與侵襲性行為有關 (Furukawa et al., 2005; Breuninger et al., 2010; Demirag et al., 2012; Takahashi et al., 2012)。PKP3 喪失導致 MMP7 和 PRL3 蛋白質水準增加，這是細胞遷移和腫瘤形成所需要的 (Khapare et al., 2012; Basu et al., 2015b)。

【0213】 PLEC 編碼血小板溶素家族成員網蛋白，這是一種參與細胞骨架和黏附複合體交聯和組織的蛋白 (Bouameur et al., 2014)。PLEC 在結直腸腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌和胰腺癌中過度表達 (Lee et al., 2004; Katada et al., 2012; Bausch et al., 2011)。

【0214】 PLXNA2 編碼叢蛋白 A2，其為信號蛋白共受體。PLXNA2 被認為可轉導來自信號蛋白 3A 和 3C 的信號 (RefSeq, 2002)。KIAA1199 結合至 PLXNA2，導致透過 EGFR 穩定和信號傳導抑制信號蛋白 3A 介導的細胞死亡 (Shostak et al., 2014)。PLXNA2 在 TMPRSS2-ERG 陽性攝護腺癌和轉移性攝護腺癌中上調，從而增強細胞的遷移和侵襲 (Tian et al., 2014)。PLXNA2 在侵襲性更高的乳腺癌中表達水準更高，並與腫瘤發生有關 (Gabrovska et al., 2011)。

【0215】POLA2 編碼 DNA 聚合酶 α 的輔助亞基（也稱為 0/68 kDa 或 B 亞基），透過束縛催化亞基 A 和引發酶複合體在 DNA 複製啟動中起重要作用(Collins et al., 1993; Pollok et al., 2003)。POLA2 在不同癌症類型（包括胃腸道間質瘤和非小細胞肺癌）中失調（Mah et al., 2014; Kang et al., 2015)。在 S 期，POLA2 附著到端粒。它與端粒酶活性相關，對於透過填充合成進行正確的端粒懸垂處理很重要（Diotti et al., 2015)。

【0216】PPM1G 編碼蛋白磷酸酶，Mg2+/Mn2+ 依賴性，1G。這種蛋白被發現負責前 mRNA 剪接因數的磷酸化，這對功能性剪接體形成非常重要（RefSeq, 2002)。PPM1G 調節 E3 連接酶 WWP2，其差異性調節細胞 p73 和 δNp73（Chaudhary and Maddika, 2014)。PPM1G 能夠結合 p53 的凋亡刺激蛋白，它們在各種實體中獨特地過度表達(Skene-Arnold et al., 2013)。PPM1G 透過去磷酸化下調 USP7S，導致 p53 蛋白累積(Khoronenkova et al., 2012)。

【0217】PPP1R15B 編碼蛋白磷酸酶 1（PP1）相互作用蛋白。PPP1R15B 透過 PP1 催化亞基的招募促進轉錄起始因數 EIF2-α 的去磷酸化（RefSeq, 2002)。由於細胞週期從 G1 到 S 期的不成功過渡、透過增加胱天蛋白酶 3/7 活性誘導凋亡和ER α 活性的

調節，PPP1R15B 的下調導致增殖受損(Shahmoradgoli et al., 2013)。

【0218】PPY 編碼一種蛋白，在郎格罕氏胰島中合成為一個 95 氨基酸多肽前體。它被裂解成兩個肽產物；36 個氨基酸的活性激素和未知功能的一個二十肽。該激素作為胰腺和胃腸功能的調節因數，可能在食物攝入量的調節中非常重要(RefSeq, 2002)。繼發於胰腺癌的糖尿病患者與 2 型糖尿病患者相比，對混合膳食具有遲鈍的 PPY 回應。然而，遲鈍的 PPY 響應僅在那些腫瘤位於胰頭部位的胰腺癌患者中觀察到 (Hart et al., 2015)。

【0219】PRKDC 編碼 DNA 依賴性蛋白激酶(DNA-PK)的催化亞基 (RefSeq, 2002)。PRKDC 是子宮內膜異位症相關卵巢癌和乳腺癌中常見的突變基因 (Er et al., 2016; Wheler et al., 2015)。在結直腸癌中，與正常組織相比，PRKDC 在癌組織中上調。PRKDC 高表達的患者表現出較差的總生存期 (Sun et al., 2016b)。

【0220】PSEN1 編碼早老素 1，這與阿爾茨海默氏病相關聯。它是 Notch 啟動所需 γ-分泌複合體的一部分 (RefSeq, 2002; Ponnurangam et al., 2015)。小干擾 RNA 過度表達 PSEN1 使得化療耐藥膀胱癌細胞對藥物觸發細胞死亡敏感 (Deng et al., 2015a)。PSEN1 透過下調 E-鈣黏蛋白在上皮-間質轉化和化學

耐藥中起關鍵作用 (Sehrawat et al., 2014; Dinicola et al., 2016)。TRAF6 介導的 PSEN1 啟動導致促進腫瘤的侵襲性 (Gudey et al., 2014; Sundar et al., 2015)。γ-分泌複合體的下調表達被認為是乳腺癌特異性死亡的危險因素 (Peltonen et al., 2013)。PSEN1 在 Notch1 失調引起的 T 細胞急性淋巴細胞白血病中差異表達 (Paryan et al., 2013)。PSEN1 在口腔鱗癌細胞系和分離自口腔鱗狀細胞癌組織的原發性口腔角質形成細胞中過度表達。PSEN1 過度表達透過影響 P-鈣黏蛋白導致口腔鱗狀細胞癌的細胞黏附減少 (Bauer et al., 2013)。內源性大麻素花生四烯酸增加 PSEN1 在膽管癌中的表達和招募 (Frampton et al., 2010)。p53 能夠調節 PSEN1 的表達 (Checler et al., 2010)。PSEN1 參與腫瘤逆轉 (Telerman and Amson, 2009)。

【0221】 PSEN2 編碼早老素 2，這與阿爾茨海默氏病相關聯。它是 Notch 啟動所需 γ-分泌複合體的一部分 (RefSeq, 2002)。氧化應激和 p53 表達水準在攜帶突變 PSEN2 基因的 PC12 細胞中增加 (Nguyen et al., 2007)。PSEN2 是乳腺癌的一種有用的預後因數。新型 PSEN2 等位基因 R62H 和 R71W 影響 PSEN2 的功能，並且可能對乳腺癌易患性產生中度風險 (To et al., 2006; Xu et al., 2006)。PSEN2 是 10 個基因標記集的一部分，其與卵巢癌無復發生存

期有關，但與總體生存時間無關（Chen and Liu, 2015）。PSEN2 缺失可能透過 iPLA2 導致肺腫瘤發生（Yun et al., 2014）。γ-分泌複合體的下調表達被認為是乳腺癌特異性死亡的危險因素（Peltonen et al., 2013）。PSEN2 在巨核細胞白血病和胃癌中差異表達。PSEN2 表達與腫瘤類型、UICC 腫瘤分期、腫瘤分級和患者生存相關（Warneke et al., 2013; Hao et al., 2006）。PSEN2 啟動子在神經膠質瘤組織被去甲基化，引起 PSEN2 過度表達（Liu et al., 2012）。在膽管癌中，2-花生醯基甘油增加 PSEN2 的表達和募集（Frampton et al., 2010）。在大鼠胰腺癌中，PSEN2 透過裂解 EpC 引起腫瘤細胞增殖（Maetzel et al., 2009; Thuma and Zoller, 2013）。

【0222】PTGS1（也稱為 COX1）編碼攝護腺素內過氧化物合酶 1（攝護腺素 G/H 合酶和環加氧酶）。PTGS1 組成型表達並催化花生四烯酸酯轉化為攝護腺素。所編碼的蛋白質調節內皮細胞的血管生成，並且被非甾體抗炎藥物（如阿司匹林）抑制。根據其既可作為環氧合酶也可作為過氧化物酶的能力，PTGS1 已被確定為一個兼職功能蛋白質。該蛋白質可在腫瘤進展過程中促進細胞增殖（RefSeq, 2002; Tietz et al., 2013）。PTGS1 可能參與腫瘤發生（Rouzer and Marnett, 2009）。增強腫瘤生長透過在攝護腺素和

VEGF 產生中發揮作用的 PTGS1 上調得到支援(Campione et al., 2015)。PTGS1 與復發性小唾液腺癌生存率降低相關 (Haymerle et al., 2015)。PTGS1 與乳腺癌的發生有關 (Basu et al., 2015a; Serra et al., 2016)。PTGS1 經常在癌症進展中失調節 (Karnezis et al., 2012)。PTGS1 的缺失導致基底細胞癌的大量減少 (Arbiser, 2010)。阿司匹林抑制 PTGS1 誘導的血小板活化，這被認為參與炎症和癌症的發展，包括結直腸癌、頭頸癌、胃腸癌和胰腺癌 (Pereira et al., 2009; Perrone et al., 2010; Schror, 2011; Garcia Rodriguez et al., 2013; Bruno et al., 2012; Yue et al., 2014; Sostres et al., 2014; Schror and Rauch, 2013; Guillem-Llobat et al., 2014; Patrignani and Patrono, 2015; Patrono, 2015; Dovizio et al., 2015; Jimenez et al., 2007; Klass and Shin, 2007)。

【0223】 PTGS2（也稱為 COX-2）編碼攝護腺素內過氧化物合酶 2（環氧合酶），這是攝護腺素生物合成中充當雙加氧酶和過氧化物酶的關鍵酶 (RefSeq, 2002)。PTGS2 和攝護腺素的表達與多種癌症類型相關，包括乳腺癌、肺癌、胃癌、胰腺癌、結直腸癌和攝護腺癌。表達水準也與腫瘤侵襲性（包括轉移）成正比(Shao et al., 2012; Kunzmann et al., 2013;

Misra and Sharma, 2014; Aziz and Qiu, 2014; Thill et al., 2014; Knab et al., 2014; Huang and Huang, 2014; Wang et al., 2014c)。具有抗 PTGS2 活性的抗炎劑對癌症的化學預防具有巨大潛力 (Harris, 2009; Ghosh et al., 2010)。

【0224】 PTPN14 編碼蛋白酪氨酸磷酸酶，非受體型 14，其顯示可調節哺乳動物的淋巴發育。在淋巴水腫-後鼻孔閉鎖的親屬中發現失功能突變 (RefSeq, 2002)。PTPN14 誘導 TGF-β 信號傳導，調節內皮間質轉變和器官形成 (Wyatt and Khew-Goodall, 2008)。PTPN14 在膽管癌中下調，並與臨床病理特徵和生存呈負相關 (Wang et al., 2015d; Wang et al., 2015c)。PTPN14 抑制可溶性和膜結合蛋白的轉運，從而阻止轉移 (Belle et al., 2015)。PTPN14 負調節癌蛋白 Yes 相關蛋白 (YAP)，這是河馬途徑中的關鍵蛋白質，其負責器官大小和腫瘤發生 (Liu et al., 2013b; Huang et al., 2013a; Lin et al., 2013a)。PTPN14 的失功能突變牽涉神經母細胞瘤復發、乳腺癌和結直腸癌 (Laczmanska and Sasiadek, 2011; Wang et al., 2004; Schramm et al., 2015; Wyatt and Khew-Goodall, 2008)。

【0225】 RABGGTB 是 Rab 異戊二烯基轉移酶的 β 亞基，其催化 Rab GTP 酶的翻譯後四異戊二烯化 (Pylypenko et al., 2003)。RABGGTB 在化療難

治性彌漫性大 B 細胞淋巴瘤中過度表達 (Linderoth et al., 2008)。

【0226】 RAC1 編碼 ras 相關 C3 肉毒桿菌毒素底物 1（rho 家族，小 GTP 結合蛋白 Rac1），是一種屬於小 GTP 結合蛋白的 RAS 超家族的 GTP 酶。該超家族的成員似乎調節多樣化的細胞活動，包括細胞生長的控制、細胞骨架重組以及蛋白激酶的啟動 (RefSeq, 2002)。RAC1 對於神經脊發育很重要，可防止黑色素瘤的形成 (Shakhova, 2014)。RAC1 可被肝細胞生長因數和蛋氨酸酪氨酸激酶受體啟動，從而導致內皮細胞的增殖和遷移 (Barrow-McGee and Kermorgant, 2014; Gallo et al., 2015)。RAC1 在卡波西肉瘤病毒癌變中誘導 ROS (Mesri et al., 2013)。RAC1 參與黑色素瘤發生和發展，並牽涉乳腺癌和頭頸部腫瘤 (Alan and Lundquist, 2013; Imianitov, 2013; Meierjohann, 2014)。Tiam1 能夠調節 RAC1，這反過來又參與細胞骨架活性、細胞極性、內吞作用和膜運輸、細胞遷移、黏附和侵襲、細胞生長和存活、轉移、血管生成和致癌作用的信號途徑 (Bid et al., 2013; Boissier and Huynh-Do, 2014)。RAC1 被認為是一種致癌基因 (Kunz, 2013; Kunz, 2014)。RAC1 突變可以引起多種疾病，包括惡性轉化 (Read, 2013; Chi et al., 2013)。Rac1 啟動導致肌動蛋白應力纖維、膜皺褶、板狀偽足和絲狀

偽足的形成（Klopocka et al., 2013; van and van Buul, 2012; Lane et al., 2014）。RAC1 在星形細胞瘤中下調，但在髓母細胞瘤中過度表達（Khalil and El-Sibai, 2012）。

【0227】RAC3 編碼 ras 相關 C3 肉毒桿菌毒素底物 3（rho 家族，小 GTP 結合蛋白 Rac3），是一種屬於小 GTP 結合蛋白的 RAS 超家族的 GTP 酶。該超家族的成員似乎調節多樣化的細胞活動，包括細胞生長的控制、細胞骨架重組以及蛋白激酶的啟動（RefSeq, 2002）。RAC3 的過度表達與子宮內膜癌預後不良有關（Balmer et al., 2006）。RAC3 是 ARHGAP6 的一個靶標，其充當宮頸癌的腫瘤抑制因數（Li et al., 2015b）。RAC3 參與細胞骨架的組織、細胞遷移和侵襲（Liu et al., 2015c）。RAC3 在白血病和非小細胞肺癌中差異表達，並參與腫瘤的生長（Tan and Chen, 2014; Liu et al., 2015c; Koldehoff et al., 2008）。RAC3 在食管癌中參與 E-鈣黏蛋白的 TGF-β 誘導的下調（Dong et al., 2014; Xu et al., 2007）。Rac3 誘導觸發乳腺癌細胞侵襲性的 Rac3/ERK-2/NF-κB 信號通路。內源性 Rac 活性與乳腺癌細胞中的高轉移相關（Gest et al., 2013; Baugher et al., 2005）。RAC3 在數種癌症（包括白血病、攝護腺癌和乳腺癌）中上調（Fernandez Larrosa et al., 2012; Liu et al., 2015c; Culig

and Bartsch, 2006; Calaf and Roy, 2007; Engers et al., 2007; Colo et al., 2007a; Colo et al., 2007b)。RAC3 是一種 NF-κB 共啟動因數，其調節細胞週期蛋白 D1 的表達 (Rubio et al., 2012; Colo et al., 2007b)。RAC3 在 ER α 陽性乳腺癌中過度表達導致細胞遷移增強 (Walker et al., 2011; Rubio et al., 2006)。

【0228】 RAD54 編碼屬於DEAD 樣解旋酶家族的一種蛋白質。釀酒酵母 RAD54 和 RDH54 具有相似性，兩者均參與 DNA 同源重組和修復。該蛋白結合至雙鏈 DNA，並在存在 DNA 時顯示 ATP 酶活性。該基因在睪丸和脾臟中高度表達，這表明在減數分裂和有絲分裂重組中具有活性作用 (RefSeq, 2002)。在原發性淋巴瘤和結腸癌中觀察到了 RAD54B 的純合突變 (Hiramoto et al., 1999)。RAD54B 抵消了人類腫瘤細胞中 RAD51 直接結合至 dsDNA 的基因組不穩定影響 (Mason et al., 2015)。

【0229】 RAI14（也稱為 NORPEG）編碼視黃酸誘導 14。該基因在視網膜色素上皮細胞中檢測到，在人組織中普遍表達的全反式-視黃酸可誘導，可能在人睪丸發育和精子發生中發揮作用 (Kutty et al., 2001; Yuan et al., 2005)。RAI14 在胃癌中失調，並與細胞增殖相關。它是肺癌和乳腺癌患者的無復發生存的

預後標誌物（Zhou et al., 2015a; Hsu et al., 2013）。

【0230】RBM19 編碼包含六個 RNA 結合基序的核仁蛋白，並且可能參與核糖體生物合成（RefSeq, 2002）。RBM19 在人結直腸癌中廣泛表達（Lorenzen et al., 2005）。RBM19 突變失活在小鼠中導致 p53 活性升高和細胞凋亡增加（Zhang et al., 2008; Deisenroth and Zhang, 2010）。

【0231】RPF1（也稱為 BXDC5）編碼包含一個 Σ(70) 樣基序以及核糖體生物合成所需的核仁 RNA 結合蛋白（Wehner and Baserga, 2002）。

【0232】RPL13A 編碼核糖體蛋白 L13P 家族的一員，其是 60S 核糖體亞基的一個組成部分。所編碼的蛋白還作為翻譯 IFN-γ 啟動抑制劑（GAIT）複合體的一個組成部分而在抑制炎症基因中發揮作用（RefSeq, 2002）。RPL13A 在不同癌症類型（包括攝護腺癌、肝癌和結直腸癌）中失調（Kasai et al., 2003; Ohl et al., 2005; Yoon et al., 2006）。RPL13A 耗竭導致核糖體 RNA 甲基化以及衍生自 p27、p53 和 SNAT2 mRNA 的IRES 元素介導的帽非依賴性翻譯顯著減少（Chaudhuri et al., 2007）。

【0233】RPL13AP20 編碼核糖體蛋白 L13a 假基因，其位於染色體 12p13.1 上（Balasubramanian et al., 2009）。

【0234】 RPL13AP5 編碼核糖體蛋白 L13a 假基因，其位於染色體 10q24.1 上（Balasubramanian et al., 2009）。

【0235】 RPL34 編碼核糖體蛋白 L34，其是 60S 亞基的組成部分。該基因的過度表達已在某些癌細胞中觀察到（RefSeq, 2002）。RPL34 過度表達可促進非小細胞肺癌的惡性增殖（Yang et al., 2016）。RPL34 在細胞增殖、細胞週期分佈和人胃惡性細胞凋亡中起著關鍵作用（Liu et al., 2015a）。

【0236】 RPTOR（也稱為 RAPTOR）編碼 mTOR 調控相關蛋白，複合體 1。該蛋白是調節細胞生長以響應營養素和胰島素水準的信號傳導途徑的一個隔室。蛋白質正調節下游效應核糖體蛋白 S6 激酶，並負調節 mTOR 激酶（RefSeq, 2002）。在無結節性硬化症複合體 1 或 2 時，mTOR-RPTOR 信令被組成性啟動，從而增強和去調節蛋白合成和細胞生長（Avruch et al., 2005; Kwiatkowski and Manning, 2005）。mTOR 主要透過與 RPTOR 直接相互作用而正向調節細胞生長和存活（Sun, 2013）。與 mTOR 絡合時，RPTOR 控制帽依賴性翻譯，並且此功能對 PI3K 啟動的腫瘤發生是必要的（Vogt et al., 2010）。雷帕黴素和類似物是主要抑制 mTOR-RPTOR 複合體 1（mTORC1，雷帕黴素敏感型）的藥物，用於乳腺癌治

療（Wysocki, 2009; De et al., 2013; Vinayak and Carlson, 2013; Le et al., 2008）。

【0237】SEC24D 編碼 SEC24 同源物 D，COPII 套體複合體組件。SEC24D 與 COPII 的酵母 Sec24p 組成部分具有相似性。COPII 是負責囊泡從 ER 出芽的外殼蛋白複合體。該基因產物牽涉囊泡的形成，也牽涉運輸物的選擇和濃度。這種基因突變與 Cole-Carpenter 徵候群（一種影響骨形成的病症）有關，導致顱面畸形和骨骼容易折斷（RefSeq, 2002）。SEC24D 的誘導比在人攝護腺癌細胞系 LNCaP 中增加（DePrimo et al., 2002; Zhao et al., 2004）。SEC24D 可透過 Akt 被磷酸化（Sharpe et al., 2011）。

【0238】SEPT10 編碼單絲形成骨架 GTP 酶 septin 家族的一員。它位於細胞質和細胞核，顯示具有 GTP 結合和 GTP 酶活性（RefSeq, 2002）。SEPT10 在不同癌症類型，包括膀胱癌、乳腺癌、肝癌、肺癌、胰腺癌和攝護腺癌以及惡性黑色素瘤和白血病中下調。它與生存不良預後相關（Kienle et al., 2010; Liu et al., 2010b）。

【0239】SEPT11 編碼參與各種細胞功能（包括細胞分裂和囊泡運輸）的單絲形成骨架 GTP 酶保守 septin 家族的一員（RefSeq, 2002）。SEPT11 在不同癌症實體，包括腦癌、宮頸癌、胰腺癌、攝護腺癌、黑色素

瘤、白血病中過度表達(Liu et al., 2010b)。SEPT11的雜合性丟失(LOH)與肝細胞癌預後差有關。與MLL的融合轉錄物已在骨髓瘤中發現(Huang et al., 2010; Cerveira et al., 2011)。

【0240】SEPT8編碼核苷酸結合蛋白septin家族的一員，其高度保守，並在細胞骨架組織和胞質分裂調節中發揮作用(RefSeq, 2002)。SEPT8在不同癌症類型，包括膀胱癌、肝癌、胰腺癌、肺癌以及白血病中上調(Liu et al., 2010b)。

【0241】SERPINB2(也稱為PAI2)編碼絲氨酸蛋白酶抑制劑，分化體B(卵清蛋白)，成員2，位於染色體18q21.3上。它是一種非傳統的絲氨酸蛋白酶抑制劑(SERPIN)，其影響基因表達、細胞增殖和分化以及凋亡(RefSeq, 2002; Medcalf and Stasinopoulos, 2005)。SERPINB2編碼絲氨酸蛋白酶抑制劑，分化體B(卵清蛋白)成員2，這是一種胞外蛋白酶尿激酶纖溶酶原啟動物和組織纖維蛋白溶酶原啟動物的抑制劑(Schroder et al., 2014)。SERPINB2在許多不同的腫瘤中表達。SERPINB2表達與乳腺癌和胰腺癌預後良好有關，但與子宮內膜癌、卵巢癌和結直腸癌的預後不良有關(Schroder et al., 2014)。SERPINB2是一種侵襲和轉移相關基因(Pucci et al., 2016)。SERPINB2調節尿激酶型纖溶酶原啟動劑(uPA)，其觸發纖溶酶原至纖溶酶的轉

換。纖溶酶能夠降解細胞外基質（ECM），這是腫瘤進展的一個重要過程（Gershtein and Kushlinskii, 1999; Ulisse et al., 2009; Berger, 2002; Baldini et al., 2012; Mekkawy et al., 2014; Andreasen et al., 2000）。ECM 降解導致腫瘤進展、腫瘤大量擴展、腫瘤生長因數釋放、細胞因數活化、腫瘤細胞增殖、遷移和侵襲（Hildenbrand et al., 2010; Magdolen et al., 2003; Halamkova et al., 2012; Duffy, 2004; Mekkawy et al., 2014; Dass et al., 2008）。許多腫瘤顯示 uPA 系統元件與腫瘤侵襲性和存活之間存在相關性（Mekkawy et al., 2014; Duffy and Duggan, 2004; Han et al., 2005）。高水準 SERPINB2 減少腫瘤生長和轉移（Croucher et al., 2008）。

【0242】SH3BP4 編碼 SH3 結構域結合蛋白 4，其參與網格蛋白介導的內吞作用的運輸特定控制，具體來說是特定蛋白受體的內化控制（RefSeq, 2002）。SH3BP4 表達在成視網膜細胞瘤細胞系 Y79 增加 7 倍（Khanobdee et al., 2004）。SH3BP4 耗盡細胞中的成纖維細胞生長因數受體 10 刺激導致乳腺癌細胞中細胞遷移減少以及小鼠肺外植體上皮分枝的抑制（Francavilla et al., 2013）。

【0243】SHCBP1 編碼與人類中樞紡錘體蛋白相關的一種蛋白，是參與中間體組織和胞質分裂完成的關鍵

因素之一 (Asano et al., 2014)。SHCBP1 在人肝細胞癌中上調。靶向作用於 SHCBP1 抑制肝細胞癌細胞系增殖 (Tao et al., 2013)。在具有伴隨基因組改變的 16 個基因中，SHCBP1 可能參與腫瘤發生以及侵襲和從侵襲前導管原位癌進展到浸潤性導管癌的過程 (Colak et al., 2013)。

【0244】 SIGMAR1（也稱為 OPRS1 或 SIG-1R）編碼一種與多種精神病藥物（包括可卡因和安非他明）相互作用的 Σ 非阿片類細胞內受體。這種基因的突變與少年肌萎縮性側索硬化症相關 (RefSeq, 2002)。SIGMAR1 在腫瘤細胞系以及各種癌組織的腫瘤（包括肺癌、結腸癌、皮膚癌和乳腺癌）中過度表達。SIGMAR1 過度表達與細胞增殖相關(Vilner et al., 1995; Aydar et al., 2004; Aydar et al., 2006; Bem et al., 1991; Skrzycki and Czeczot, 2013)。SIGMAR1 促進 hERG/bet1 整聯蛋白信令，觸發 PI3K/Akt 通路的啟動，並誘導翻譯調節蛋白樣 p70S6K、S6 和 4E-BP1 的磷酸化。SIGMAR1 增加運動性和 VEGF 分泌，從而提高腫瘤細胞的侵襲性 (Crottes et al., 2016; Kim et al., 2012a)。

【0245】 SLC16A3 編碼溶質載體家族 16 成員 3，這是一種質子連接的單羧酸轉運蛋白 (RefSeq, 2002)。已知大多數實體瘤依靠糖酵解產生能量。高糖酵解率導致乳酸產生增加，這與不良臨床結果有關，並

直接有助於腫瘤生長和進展。SLC16A3 是其促進癌細胞乳酸輸出的少數單羧酸轉運蛋白之一（Dhup et al., 2012; Draoui and Feron, 2011）。SLC16A3 表達與肝細胞癌患者較差預後有關，在細胞系實驗中，可增加細胞增殖、遷移和侵襲（Gao et al., 2015）。在胰腺癌子集中，SLC16A3 顯示在腫瘤發生中有功能性參與 （Baek et al., 2014）。

【0246】 SLC1A4（也稱為 ASCT1）編碼溶質載體家族（谷氨酸/中性氨基酸轉運體），成員 4，其位於染色體 2p15-p13 上（RefSeq, 2002）。肝細胞癌細胞系 C3A 在半胱氨酸喪失後增強 SLC1A4 的表達（Lee et al., 2008b）。SLC1A4 在食管腺癌中充當氨基酸的募集因數（Younes et al., 2000）。人肝癌細胞中 ASCT2 的敲除提高了 SLC1A4 mRNA 水準（Fuchs et al., 2004）。v-myc 髓細胞增生病毒癌基因同源基因的活化導致人腦膠質瘤細胞系 Hs683 中 SLC1A4 的上調（Jiang et al., 2012）。穀氨醯胺喪失不會導致神經母細胞瘤中 SLC1A4 的上調（Wasa et al., 2002）。

【0247】 SLC1A5（也稱為 ASCT2）編碼溶質載體家族（谷氨酸/中性氨基酸轉運體），成員 5，這是可充當 RD114/D 型逆轉錄病毒的受體的一個鈉依賴性中性氨基酸轉運蛋白（RefSeq, 2002）。c-Myc 啟動增加 SLC1A5 表達（Perez-Escuredo et al., 2016）。

SLC1A5 過度表達與透明細胞腎細胞癌的預後不良相關 (Liu et al., 2015d)。CD147 的高表達與胰腺癌患者的 SLC1A5 顯著相關 (Kaira et al., 2015)。SLC1A5 可能是非小細胞肺癌的一種生物標誌物 (Hassanein et al., 2015; Hassanein et al., 2016)。泛素連接酶 RNF5 調節乳腺癌的 SLC1A5 (Jeon et al., 2015)。SLC1A5 在幾個腫瘤實體，包括晚期喉癌、攝護腺癌和腺樣囊性癌中過度表達 (Koo and Yoon, 2015; Wang et al., 2015f; Bhutia et al., 2015; Nikkuni et al., 2015; Ganapathy et al., 2009)。乳腺癌中 SLC1A5 的抑制導致穀氨醯胺攝取和增殖下降 (Chen et al., 2015d; van et al., 2015)。SLC1A5 可透過調節 mTOR 刺激腫瘤生長 (Nakanishi and Tamai, 2011; Fuchs and Bode, 2005; Corbet et al., 2016; McGivan and Bungard, 2007)。

【0248】 SLC26A6 編碼溶質載體家族 26 的一員，該家族包含陰離子轉運蛋白。SLC26A6 參與運送氯化物、草酸鹽、硫酸鹽和碳酸氫根離子 (RefSeq, 2002)。SLC26A6 的突變已在不同的結直腸癌細胞系中得到確認 (Donnard et al., 2014)。SLC26A6 基因表達和啟動子活性受 IFN-γ 抑制 (Saksena et al., 2010)。

【0249】SLC52A3（也稱為 RFT2 或 C20orf54）編碼溶質載體家族 52 的一員。它是一個核黃素轉運蛋白，可能在核黃素腸道吸收中起作用 (RefSeq, 2002)。SLC52A3 在不同癌症實體，包括胃癌、食管鱗狀細胞癌和宮頸癌中失調。SLC52A3 的單核苷酸多態性與食管鱗狀細胞癌及賁門腺癌的癌症風險相關 (Jiang et al., 2014b; Duan et al., 2015; Matnuri et al., 2015; Eli et al., 2012; Aili et al., 2013)。SLC52A3 敲除增加 p21 和 p27 的蛋白水準並減少其下游靶向細胞週期蛋白 E1 和 Cdk2，導致細胞週期停滯在 G1-G1/S 期。SLC52A3 敲除還導致半胱天冬酶-3 和 細胞凋亡的啟動 (Jiang et al., 2014b)。

【0250】SLC6A15 編碼溶質載體家族 6 的一員，其轉運中性氨基酸。SLC6A15 可能在神經元氨基酸轉運中起作用，並可能與重性抑鬱症相關 (RefSeq, 2002)。SLC6A15 被超甲基化從而在結直腸癌中下調，可能是基於糞便測定法的候選生物標誌物 (Kim et al., 2011b; Mitchell et al., 2014)。

【0251】SMIM10（也稱為 CXorf69 或 LOC644538)編碼位於染色體 Xq26.3 上的小整合膜蛋白 (RefSeq, 2002)。

【0252】SNX14 編碼分揀連接蛋白家族的一員，並含有 G 蛋白信號 (RGS) 結構域調節因數 (RefSeq,

2002)。SNX14 在小鼠胚胎成纖維細胞 rasV12/E1A 轉換後下調，並且可能與腫瘤發展有關 (Vasseur et al., 2005)。

【0253】 SSH1（也稱為 SSH1L）編碼磷酸酶彈弓同源物（SSH）家族的一員。SSH 家族似乎透過重新啟動絲切蛋白在肌動蛋白動力學中發揮作用 (RefSeq, 2002)。SSH1 在胰腺癌中過度表達，與腫瘤細胞的遷移有關 (Wang et al., 2015k)。透過神經調節蛋白抑制 PKD1 導致 SSH1 位於 F-肌動蛋白、增加絲切蛋白活性並增強細胞骨架和細胞遷移的重組。絲切蛋白的 SSH1 依賴性啟動由 PI3K/Akt 信號途徑誘導 (Wang et al., 2010; Doppler et al., 2013)。

【0254】 STAT2 在干擾素引發的轉錄啟動響應中作為一個正調節因數 (Steen and Gamero, 2012)。STAT2 可調節對干擾素的腫瘤細胞應答 (Shodeinde et al., 2013)。在大腦中缺乏 STAT2 (Yue et al., 2015) 或組成性表達 IFN-α (Wang et al., 2003) 的轉基因小鼠中觀察到了 STAT2 與腫瘤發生之間的聯繫。

【0255】 SUPT16H 編碼 FACT（促進染色質轉錄）的一個亞基，這是包裝至染色質的 DNA 轉錄所需要的輔助因數 (RefSeq, 2002)。SUPT16H 在鼻咽血管纖維瘤 (JNA) 的內皮細胞和間質成分中被失調，並可能由此作為一個潛在的分子標誌物發揮作用

(Silveira et al., 2012)。SUPT16H 透過染色質重塑參與 DNA 雙鏈斷裂修復。SUPT16H 透過與 CK2 形成一個複合體啟動 p53 (Keller et al., 2001; Kari et al., 2011)。

【0256】 SUSD1 編碼含有 sushi 結構域的蛋白，並與靜脈血栓栓塞風險增加相關 (Tang et al., 2013)。雜合 SUSD1-ROD1/PTBP3 融合轉錄物在人乳腺癌細胞系中表達 (Newman et al., 2013)。

【0257】 TAF6L 編碼與組蛋白樣 TATA 盒結合蛋白相關因數 6 (TAF6) 結構相似的蛋白。它是 PCAF 組蛋白乙醯化酶複合體的一個組成部分，是生肌轉錄和分化所需的 (RefSeq, 2002)。miR-145 和 miR-196A 的表達與 TAF6L 的表達呈負相關 (Havelange et al., 2011)。TAF6L 在小細胞肺癌細胞系 H187 中透過形成融合轉錄物 TAF6L-GNG3 而被滅活 (Fernandez-Cuesta et al., 2015)。

【0258】 TEP1 編碼端粒酶相關蛋白 1，它是負責端粒酶活性的核糖核蛋白複合體的一個組成部分，其催化在染色體末端上增加新的端粒 (RefSeq, 2002; Szaflarski et al., 2011)。TEP1 是拱頂蛋白的主要部分，主要的拱頂蛋白 (MVP) 也屬於該拱頂蛋白 (Lara et al., 2011; Mossink et al., 2003)。TEP1 在甲狀腺癌中表達 (Hoang-Vu et al., 2002)。

【0259】 TFPI 編碼組織因數途徑抑制劑，這是調節凝血的組織因數（TF）依賴性途徑的一種蛋白酶抑制劑(RefSeq, 2002)。TFPI 在乳腺癌、結直腸癌和胰腺癌細胞系中表達 (Kurer, 2007)。TFPI 在乳腺癌中誘導 HIF1α、c-Myc、c-SRC 和 HDAC2 (Davies et al., 2014)。與非惡性病變相比，TFPI 表達水準在肉瘤中降低(Savitskaya et al., 2012)。TFPI 抑制 TF-VIIa 複合體的蛋白酶活性，其參與轉移(Fischer et al., 1999; Sandset and Abildgaard, 1991; Lindahl et al., 1991)。

【0260】 TFPI2 編碼組織因數途徑抑制物 2，其能抑制多種絲氨酸蛋白酶，包括凝血因數 VIIa/組織因數、因數 Xa、纖溶酶、胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶和血漿激肽釋放酶。該基因在幾種癌症類型中被確定為腫瘤抑制基因 (RefSeq, 2002; Sierko et al., 2007)。TFPI2 可作為胰腺癌復發預測的一種生物標誌物(Zhai et al., 2015c)。TFPI2 的 DNA 甲基化在糞便潛血檢查可用作結直腸癌的一種生物標誌物(Koga et al., 2015)。TFPI2 誘導細胞凋亡，並抑制腫瘤的侵襲、生長、轉移和血管生成 (Ghilardi et al., 2015; Amirkhosravi et al., 2007; Sierko et al., 2007)。TFPI2 在癌症中被超甲基化和下調，表達與癌症程度、早期腫瘤復發和預後不良相關 (Sun et al., 2016a; Sierko et al., 2007)。TFPI2 在

胰腺癌和膽管癌中下調 (Chu et al., 2015; Zhai et al., 2015a; Zhai et al., 2015b)。TFPI2 在胃癌、犬彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、非小細胞肺癌、宮頸癌、口腔鱗狀細胞癌、炎症相關結腸癌和肝細胞癌中被甲基化 (Qu et al., 2013; Ferraresso et al., 2014; Liu et al., 2014b; Shao et al., 2014; Lai et al., 2014; Hamamoto et al., 2015; Li et al., 2015d; Gerecke et al., 2015; Dong et al., 2015; Sun et al., 2016a)。TFPI2 是癌症中經充分驗證的 DNA 甲基化生物標誌物 (Fukushige and Horii, 2013; Huisman et al., 2015)。

【0261】TGFBI 編碼含 RGD 蛋白，其結合至 I、II 和 IV 型膠原，並由轉化生長因數-β 誘導，在細胞-膠原相互作用中發揮作用並可抑制細胞黏附 (RefSeq, 2002)。TGFBI 表達被證明在膽管癌、肝癌、胃癌、食管癌和腎透明細胞癌中升高。此外，TGFBI 被證明與結直腸癌有關 (Lebdai et al., 2015; Ozawa et al., 2014; Zhu et al., 2015a; Han et al., 2015)。

【0262】TGIF2-C20orf24 編碼與 TGIF2 和 C20orf24 具有序列同一性的融合蛋白 (RefSeq, 2002)。

【0263】TMEM154 編碼與 2 型糖尿病風險增加相關其似乎在 β 細胞功能中發揮作用的跨膜蛋白(Harder et al., 2015)。

【0264】TRAM2 編碼易位相關膜蛋白 2。它是易位子的一個組成部分，即在內質網（ER）膜控制初生分泌蛋白和膜蛋白的翻譯後處理的門控大分子通道(RefSeq, 2002)。Runx2 可調節 TRAM2 表達(Pregizer et al., 2007)。TRAM2 中的 SNP 可增加 ER 陽性乳腺癌患者的骨折風險（Liu et al., 2014a)。

【0265】TRPV2 編碼被高於 52 攝氏度的溫度活化的離子通道。它可能參與感覺神經節中高溫熱回應的轉導（RefSeq, 2002)。TRPV2 在不同癌症類型（包括食管癌、攝護腺癌、肝癌、膀胱癌和白血病）中失調。TRPV2 的損失或改變導致不受控制的增殖和凋亡刺激物的抗性（Liberati et al., 2014a; Zhou et al., 2014; Liberati et al., 2014b; Liu et al., 2010a; Morelli et al., 2013)。神經膠質瘤細胞中 TRPV2 的沉寂導致下調 Fas 和親蛋白酶 8，以及上調細胞週期蛋白 E1、CDK2 E2F1 和 Bcl-2 相關 X 蛋白。膀胱癌細胞中 TRPV2 過度表達導致細胞遷移和侵襲增強（Nabissi et al., 2010; Liu and Wang, 2013)。

【0266】TSEN15 編碼 tRNA 剪接核酸內切酶亞基 15。此內切酶催化將內含子從 tRNA 前體中去除(RefSeq, 2002; Trotta et al., 2006)。TSEN15 是 miRNA-449A 的一個靶標，其功能是作為神經母細胞瘤的腫瘤抑制因數。TSEN15 在介導 miRNA-449A 分化誘導功能中起重要作用(Zhao et al., 2015)。TSEN15 與人胎兒股骨來源的細胞的細胞分化潛能相關(Mirmalek-Sani et al., 2009)。

【0267】UBE2C(也稱為 UBCH10)編碼 E2 泛素結合酶家族的一員。它是有絲分裂細胞週期蛋白和細胞週期進展破壞所需要的(RefSeq, 2002)。根據在乳腺癌、肺癌和結直腸癌患者中的觀察，UBE2C 往往透過基因擴增上調。BE2C上調與預後差和腫瘤進展相關(Okamoto et al., 2003; Wagner et al., 2004; Fujita et al., 2009; Chen et al., 2010; Hao et al., 2012)。UBE2C 在 U251 膠質瘤細胞以及來自於結直腸癌(CRC)患者的組織中上調。UBE2C 敲除透過誘導 Bax 和 p53、下調 Bcl-2 和 G2/M 細胞週期阻滯而誘導細胞凋亡。UBE2C 的抑制導致 CRC 中細胞週期蛋白 B 和 ERK1 失調(Cacciola et al., 2015; Jiang et al., 2010)。

【0268】UBIAD1(也稱為 TERE1)編碼包含可能參與膽固醇和磷脂代謝的 UbiA異戊烯轉移酶結構域的一個蛋白質(RefSeq, 2002)。腫瘤抑制因數 UBIAD1

在不同癌症實體（包括膀胱癌、攝護腺癌和腎癌）中下調，並與生長調節有關（McGarvey et al., 2001; Fredericks et al., 2011; McGarvey et al., 2003; Fredericks et al., 2013）。UBIAD1 調節生長因數相關 p42/44 MAP 激酶的磷酸化。UBIAD1 的高爾基體適當定位影響其腫瘤抑制因數活性，包括細胞凋亡（McGarvey et al., 2005; Wang et al., 2013d）。

【0269】UBR1 編碼泛素蛋白連接酶 E3 元件 N-識別子 1。它結合於底物蛋白質的不穩定 N-端殘基，並參與底物連接的多泛素鏈的形成，選擇該蛋白為泛素系統的蛋白水解通路（RefSeq, 2002）。UBR1 表達的喪失或減少與自發 B 細胞淋巴瘤和 T 細胞急性淋巴細胞性白血病相關（Chen et al., 2006）。UBR1 調節 MGMT（保護細胞免受烷化劑的致癌作用的 DNA 修復酶）的動態平衡（Leng et al., 2015）。

【0270】UBR2 編碼 N-端規則蛋白水解途徑的 E3 泛素連接酶，靶向作用於含有不穩定 N 端殘基的蛋白以進行多泛素化以及蛋白酶體介導的降解（RefSeq, 2002）。針對 UBR2 的自身抗體在自身免疫性胰腺炎和胰腺癌患者的血清中檢測到（Frulloni et al., 2009）。UBR2 透過 p38beta/MAPK 的啟動、C/EBPβ 的磷酸化以及結合到 UBR2 啟動子由腫瘤細胞誘導的惡病質刺激物上調（Zhang et al., 2013b）。

【0271】 URB1 是 60S 核糖體亞基早期成熟過程中核糖體合成所需的 (Rosado and de la Cruz, 2004)。

【0272】 USP11 編碼泛素特異性肽酶 11。蛋白的泛素化控制許多細胞內過程，包括細胞週期進程、轉錄啟動和信號轉導 (RefSeq, 2002)。USP11 是 p53 的一種新型調節因數，這是 p53 活化回應於 DNA 損傷所需要的 (Ke et al., 2014a)。USP11在早幼粒細胞白血病和胰腺癌起著主要作用 (Burkhart et al., 2013; Wu et al., 2014)。

【0273】 USP22 編碼泛素特定肽酶 22，位於染色體 17p11.2上 (RefSeq, 2002)。在肝細胞癌、結腸癌、胃癌、卵巢癌、胰腺癌、神經膠質瘤、涎腺腺樣囊性癌和甲狀腺乳頭狀癌中觀察到了 USP22 高表達 (Wang et al., 2013b; Dai et al., 2014; Liang et al., 2014a; Liang et al., 2014b; Ji et al., 2015; He et al., 2015; Wang et al., 2015n; Tang et al., 2015)。USP22 促進腫瘤進展，並誘導肺腺癌上皮間質轉變 (Hu et al., 2015a)。USP22 透過調節非小細胞肺癌環氧合酶 2 的穩定性而充當致癌基因(Xiao et al., 2015)。USP22 在鼻咽癌的病理過程中起著關鍵調節作用，它可能是一種潛在的治療靶標(Zhuang et al., 2015)。USP22 的過度表達可能有助於促進乳腺癌進展(Zhang et al., 2011)。

【0274】 UTP20 是 U3 小核仁 RNA 蛋白複合體的組分，並參與 18s rRNA 的加工 (RefSeq, 2002)。UTP20 表達在轉移性人乳腺腫瘤細胞系中降低 (Schwirzke et al., 1998; Goodison et al., 2003)。UTP20 在胃癌組織和癌前病變中高水準表達，暗示 UTP20 參與細胞轉化 (Xing et al., 2005)。

【0275】 WLS（也稱為 EVI 或 GPR177）編碼 Wntless Wnt 配體分泌介導因數。WLS 代表致力於促進其分泌到細胞外環境的 Wnt 一個古老的夥伴 (Banziger et al., 2006)。WLS 在不同癌症實體（包括乳腺癌、胃癌、卵巢癌和結直腸癌以及白血病）中過度表達，並與不良預後相關 (Chiou et al., 2014; Stewart et al., 2015; Lu et al., 2015; Voloshanenko et al., 2013)。WLS 對於分泌所有 Wnt 蛋白很重要。它調節 β-連環蛋白和細胞週期蛋白 D1 的表達，從而影響細胞增殖 (Yang et al., 2015b; Banziger et al., 2006)。

【0276】 YIF1A 編碼 Yip1 相互作用因數同源物 A，位於染色體 11q13上(RefSeq, 2002)。在肝細胞癌的 YIF1A 基因中已檢測到多個突變（擴增和缺失）(Nalesnik et al., 2012)。YIF1A 表達顯示正常和鱗狀細胞癌樣本之間存在顯著差異 (Sugimoto et al., 2009)。

【0277】 ZRANB3 編碼鋅指蛋白、含 RAN 結合結構域 3，位於染色體 2q21.3 上 (RefSeq, 2002)。ZRANB3 編碼鋅指蛋白，這是一種結構特異性 ATP 依賴性核酸內切酶。它參與複製應激反應以保持基因組的完整性 (Ciccia et al., 2012; Weston et al., 2012)。單核苷酸多態性 rs4954256，位於染色體 2q21.3 上的 ZRANB3 內，與食管癌治療中的同步放化療病理完全反應 3.93 倍增加有關 (Chen et al., 2012)。ZRANB3 在子宮內膜癌中常突變 (Lawrence et al., 2014)。

【圖式簡單說明】

【0278】 圖 1A 至 AF顯示了正常組織（白色柱）和胰腺癌（黑色柱）中各種肽的過量表現。圖1A）基因符號：PTGS1，PTGS2，肽：ILIGETIKI (SEQ ID NO.:3)，從左至右的組織：1脂肪組織，3腎上腺，6動脈，5骨髓，7大腦， 3乳房，1神經，13結腸，1卵巢，8食管，2膽囊，5心臟，16腎臟，21肝臟，46肺，3淋巴結，4白細胞樣本，3卵巢，4末梢神經，1腹膜，3腦垂體，2胎盤，3 胸膜，3攝護腺，6直肌，7唾液腺，3骨骼肌，5皮膚，2小腸，4脾，7胃，4睪丸，3 胸腺，4甲狀腺，7氣管，3輸尿管， 6膀胱，2子宮，2靜脈，7胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還在4/91肺癌，1/20卵巢癌，1/24結直腸癌，1/18腎癌症

和1/4膀胱癌中檢測出（未列出）。圖1B）基因符號：COL1A2，肽：FVDTRTLL（SEQ ID NO.:1），從左至右的組織：1脂肪組織，3腎上腺，6動脈，5骨髓，7大腦 3乳房，1神經，13結腸，1卵巢，8食管，2膽囊，5心臟，16腎臟，21肝臟，46肺，3淋巴結，4白細胞樣本，3卵巢，4末梢神經，1腹膜，3腦垂體，2胎盤，3 胸膜，3攝護腺，6直肌，7唾液腺，3骨骼肌，5皮膚，2小腸，4脾，7胃，4睾丸，3 胸腺，4甲狀腺，7氣管，3輸尿管， 6膀胱，2子宮，2靜脈，7胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還在 3/91肺癌和1/17食管癌中檢測出。圖1C）基因符號：PTPN14，肽：AQYKFVYQV（SEQ ID NO.:12），從左至右的組織：1脂肪組織，3腎上腺，6動脈，5骨髓，7大腦 3乳房，1神經，13結腸，1卵巢，8食管，2膽囊，5心臟，16腎臟，21肝臟，46肺，3淋巴結，4白細胞樣本，3卵巢，4末梢神經，1腹膜，3腦垂體，2胎盤，3 胸膜，3攝護腺，6直肌，7唾液腺，3骨骼肌，5皮膚，2小腸，4脾，7胃，4睾丸，3 胸腺，4甲狀腺，7氣管，3輸尿管， 6膀胱，2子宮，2靜脈，7胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還在 1/20卵巢癌，2/17食道癌，1/46胃癌，1/91肺癌和1/18腎癌中檢測出。圖1D）基因符號：UBR1，肽：SLMDPNKFLLL（SEQ ID NO.:115)，從左至右的組織：13胰腺細胞系，2 PBMC培養物，1攝護腺細胞培養物，3皮膚細胞系，7正常組

織（1肝，2肺，2脾臟，1胃，1氣管），62癌組織（8腦癌，2乳腺癌，2結腸癌，1食道癌，1膽囊癌，5腎癌，3白血病，6肝癌，19肺癌，5卵巢癌，1胰腺癌，3攝護腺癌，3直腸癌，1皮膚癌，2膀胱癌）。正常組織系列（無病）和癌症細胞系和測試的異種移植物與圖1A-C相同，包括1脂肪組織，3腎上腺，6動脈，5骨髓，7大腦 3乳房，1神經，13結腸，1卵巢，8食管，2膽囊，5心臟，16腎臟，21肝臟，46肺，3淋巴結，4白細胞樣本，3卵巢，4末梢神經，1腹膜，3腦垂體，2胎盤，3胸膜，3攝護腺，6直肌，7唾液腺，3骨骼肌，5皮膚，2小腸，4脾，7胃，4睪丸，3 胸腺，4甲狀腺，7氣管，3輸尿管， 6膀胱，2子宮，2靜脈，7胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還在1/6乳腺癌，5/24結直腸癌，1/2膽囊/膽道癌，6/16肝癌，1/2黑色素瘤，5/20卵巢癌，1/17食管癌，3/12白血病，7/29腦癌，16/91非小細胞肺癌，3/33攝護腺癌，3/18腎癌，3/14小細胞肺癌和1/4膀胱癌上檢測到。圖 1D 和表 4 之間的腫瘤類型相關的差異可能是由於表 4 採用更嚴格的選擇標準所致（詳情請參照表 4）。圖 1D 顯示了可檢測表現 肽 Y 的所有樣本，無論過度表現參數和技術樣本品質測試如何。圖1E）基因符號：NUP205，肽：ALLTGIISKA(SEQ ID NO.:5)，從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎

臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於2/34腦癌，1/18乳腺癌，2/29結腸或直腸癌，1/18食管癌，1/8頭頸部癌，1/21肝癌，8/107肺癌，1/20淋巴結癌，1/20卵巢癌，1/18皮膚癌，2/15膀胱癌，1/16子宮癌。圖1F）基因符號：NUP160，肽：ALWHDAENQTVV（SEQ ID NO.:19)，從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於2/17膽囊或膽管癌，2/34腦癌，1/18乳腺癌，1/18食管癌，1/21肝癌，8/107肺癌，2/18皮膚癌，2/15膀胱癌，1/16子宮癌。圖1G）基因符號：C11orf80，肽：ILSTEIFGV（SEQ ID NO.:22)，從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎

臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於3/18乳腺癌，1/17膽囊癌，1/8頭頸部癌，5/17白細胞白血病，6/107肺癌，4/20淋巴結癌，1/20卵巢癌，1/19胰腺癌，1/18皮膚癌，1/21胃癌。圖1H)基因符號：FAM83D，肽：FLNPDEVHAI (SEQ ID NO.:37)，從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於2/17膽囊或膽管癌，2/34腦癌，3/18乳腺癌，6/29結腸或直腸癌，2/18食管癌，2/8頭頸部癌， 1/23腎癌，5/21肝癌，25/107肺癌，4/20淋巴結癌，7/20卵巢癌，1/87攝護腺癌，2/18皮膚癌，2/45胃癌，6/15膀胱癌，3/16子宮癌。圖1I）基因符號：DCBLD2，肽：TMVEHNYYV (SEQ ID NO.:46)，從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，

10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於1/18食管癌，1/17膽囊癌，1/8頭頸部癌，3/23腎癌，9/107肺癌，7/20卵巢癌，1/19胰腺癌，1/18皮膚癌，1/45胃癌，2/15膀胱癌，1/16子宮癌。圖1J）基因符號：SHCBP1，肽：RLSELGITQA（SEQ ID NO.:57），從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於1/34腦癌，1/18乳腺癌，2/18食管癌，2/8頭頸部癌，1/21肝癌，8/107肺癌，4/20淋巴結癌，1/18骨髓細胞癌，4/20卵巢癌，4/18皮膚癌，2/15膀胱癌，1/16子宮癌。圖1K）基因符號：CTHRC1，肽：VLFSGSLRL（SEQ ID NO.:69），從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15

血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於 2/18乳腺癌，1/18食管癌，1/17膽囊癌，9/107 肺癌，1/20卵巢癌。圖1L）基因符號：CDC27，肽：KISTITPQI (SEQ ID NO.:123)，從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於2/34腦癌，2/8頭頸部癌，1/23腎癌，1/17白細胞白血病，2/21肝癌，7/107肺癌，2/20淋巴結癌，1/18髓樣細胞癌，1/18皮膚癌，1/45胃癌，2/15膀胱癌，3/16子宮癌。圖1M）基因符號：UBE2C，肽：ALYDVRTILL (SEQ ID NO.:128)，從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，23大腸，

23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於2/18乳腺癌，3/29結腸或直腸癌，1/17白細胞白血病，18/107肺癌，1/20淋巴結癌，1/20卵巢癌，1/15膀胱癌。圖1N）基因符號：MBTPS2，肽：VLISGVVHEI（SEQ ID NO.:146），從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於7/34腦癌，1/18乳腺癌，2/29結腸或直腸癌，1/18食管癌，1/23腎癌，3/21肝癌，5/107肺癌，1/20淋巴結癌，2/20卵巢癌，1/87攝護腺癌，3/18皮膚癌，1/16子宮癌。圖1O）基因符號：PFDN1，肽：KLADIQIEQL（SEQ ID NO.:89），從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，

12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於2/29結腸或直腸癌，1/17白細胞白血病，4/107肺癌，4/20卵巢癌，4/16膀胱癌。圖1P）基因符號：PKP3，肽：ALVEENGIFEL (SEQ ID NO.:101)，從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於1/17膽管癌，2/18乳腺癌，2/29結腸或直腸癌，2/18食管癌，2/8頭頸部癌，1/21肝癌，7/107肺癌，6/20卵巢癌，3/87攝護腺癌，4/15膀胱癌，1/16子宮癌。圖1Q）基因符號：GFPT2，肽：LMMSEDRISL（SEQ ID NO.:113)，從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼

肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於3/17膽囊或膽管癌，5/34腦癌，3/18乳腺癌，2/29結腸或直腸癌，2/18食管癌，1/8頭頸部癌， 1/21肝癌，18/107肺癌，3/20淋巴結癌，1/19胰腺癌，1/87攝護腺癌，2/18皮膚癌，2/15膀胱癌，1/16子宮癌。圖1R）基因符號：CCT4，肽：ALSDLALHFL（SEQ ID NO.:127)，從左至右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，14大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，23大腸，23肝，49肺，7淋巴結，12神經，2卵巢，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，3攝護腺，7唾液腺，10骨骼肌，11皮膚，8小腸，12脾，7胃，5睪丸，3 胸腺，3甲狀腺，15氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，10胰腺，20胰腺癌細胞系和異種移植物樣本。該肽還發現於1/34腦癌，2/18乳腺癌，2/8頭頸部癌，3/17白細胞白血病，1/21肝癌， 3/107肺癌，4/20淋巴結癌，2/18髓樣細胞癌，1/20卵巢癌，3/18皮膚癌，4/15膀胱癌。圖1S）基因符號：NUP205，肽：ALLTGIISKA（SEQ ID NO.:5)，從左至右的組織：12癌細胞系，1正常組織（1脾），22癌組織（2腦癌， 1乳腺癌，1結腸癌，1食管癌，1頭頸癌，1肝癌，8肺癌，1淋巴結癌，1卵巢癌，1直腸癌，1皮膚癌，2膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常

組織系列與圖 1E-R 中相同。圖1T) 基因符號：NUP160，肽：ALWHDAENQTVV (SEQ ID NO.:19)，從左至右的組織：13癌細胞系，1原代培養物，1正常組織（1脾），20癌組織（1膽管癌，2腦癌，1乳腺癌，1食管癌，1膽囊癌，1肝癌，8肺癌，2皮膚癌，2膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-R 中相同。圖1U) 基因符號：C11orf80，肽：ILSTEIFGV (SEQ ID NO.:22)，從左至右的組織：1癌細胞系，3原代培養物，1正常組織（1淋巴結），24癌組織（3乳腺癌，1膽囊癌，1頭頸癌，5白細胞白血病，6肺癌，4淋巴結癌，1卵巢癌，1胰腺癌，1皮膚癌，1胃癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-R 中相同。圖1V) 基因符號：FAM83D，肽：FLNPDEVHAI (SEQ ID NO.:37)，從左至右的組織：16癌細胞系，3原代培養物，1正常組織（1氣管），73癌組織（1膽管癌，2腦癌，3乳腺癌，4結腸癌，2食管癌，1膽囊癌，2頭頸癌，1腎癌，5肝癌，25肺癌，4淋巴結癌，7卵巢癌，1攝護腺癌，2直腸癌，2皮膚癌，2胃癌，6膀胱癌，3子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-R 中相同。圖1W) 基因符號：DCBLD2，肽：TMVEHNYYV (SEQ ID NO.:46)，從左至右的組織：4癌細胞系，1原代培養物，28癌組織（1食管癌，1膽囊癌， 1頭頸癌，3腎癌，9肺癌，7卵巢癌，1胰腺癌，1皮膚癌，1胃癌，2膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-R 中相同。

圖1X）基因符號：SHCBP1，肽：RLSELGITQA（SEQ ID NO.:57），從左至右的組織：20癌細胞系，2原代培養物，2正常組織（1骨髓，1胎盤），31癌組織（1腦癌，1乳腺癌，2食管癌，2頭頸癌，1肝癌，8肺癌，4淋巴結癌，1骨髓細胞癌，4卵巢癌，4皮膚癌，2膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-R 中相同。圖1Y）基因符號：CTHRC1，肽：VLFSGSLRL（SEQ ID NO.:69），從左至右的組織：5癌細胞系，14癌組織（2乳腺癌，1食管癌，1膽囊癌， 9肺癌，1卵巢癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-R 中相同。圖1Z）基因符號：CDC27，肽：KISTITPQI（SEQ ID NO.:123），從左至右的組織：19癌細胞系，2原代培養物，3正常組織（1腎上腺，1肝臟，1胎盤），25癌組織（2腦癌，2頭頸癌，1腎癌，1白細胞白血病，2肝癌，7肺癌，2淋巴結癌，1骨髓細胞癌，1皮膚癌，1胃癌，2膀胱癌，3子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-R 中相同。圖1AA）基因符號：UBE2C，肽：ALYDVRTILL（SEQ ID NO.:128），從左至右的組織：10癌細胞系，17癌組織（2乳腺癌，1盲腸癌，2結腸癌，1白細胞白血病，8肺癌，1淋巴結癌，1卵巢癌，1膀胱癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-R 中相同。圖1AB）基因符號：MBTPS2，肽：VLISGVVHEI（SEQ ID NO.:146），從左至右的組織：16癌細胞系，2原代培養物，2正常組織（1脾臟，1子宮），28癌組

織（7腦癌，1乳腺癌，2結腸癌，1食管癌，1腎癌，3肝癌，5肺癌，1淋巴結癌，2卵巢癌，1攝護腺癌，3皮膚癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-R 中相同。圖1AC）基因符號：PFDN1，肽：KLADIQIEQL (SEQ ID NO.:89)，從左至右的組織：11癌細胞系，2正常組織（2腎上腺），15癌組織（2結腸癌，1白細胞白血病，4肺癌，4卵巢癌，4膀胱癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-R 中相同。圖1AD）基因符號：PKP3，肽：ALVEENGIFEL (SEQ ID NO.:101)，從左至右的組織：3癌細胞系，3原代培養物，2正常組織（2結腸），31癌組織（ 1膽管癌，2乳腺癌，1盲腸癌，1結腸癌，2食管癌，2頭頸癌，1肝癌，7肺癌，6卵巢癌，3攝護腺癌，4膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-R 中相同。圖1AE）基因符號：GFPT2，肽：LMMSEDRISL (SEQ ID NO.:113)，從左至右的組織：8癌細胞系，1正常組織（1眼），45癌組織（1膽管癌，5腦癌，3乳腺癌，1結腸癌，2食管癌，2膽囊癌，1頭頸癌，1肝癌，18肺癌，3淋巴結癌，1胰腺癌，1攝護腺癌，1直腸癌，2皮膚癌，2膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-R 中相同。圖1AF）基因符號：CCT4，肽：ALSDLALHFL (SEQ ID NO.:127)，從左至右的組織：9癌細胞系，26癌組織（1骨髓癌，1腦癌，2乳腺癌，2頭頸癌，3白細胞白血病，1肝癌，3肺癌，4淋巴結癌，1骨髓細胞癌，1卵

巢癌，3皮膚癌，4膀胱癌）。測試的正常組織系列與圖1E-R 中相同。

【0279】 圖2A 至 C顯示了本發明的源基因的代表性表達特徵（與正常胰腺相比的相對表達），這些基因在一系列正常組織（白色柱）胰腺癌中以及 9 份胰腺癌樣本（黑色柱）中高度過度表達或專門表達。從左到右的組織：腎上腺、動脈、骨髓、腦（全部）、乳腺、結腸、食管、心臟、腎（三份）、白細胞、肝、肺、淋巴結、卵巢、胰腺、胎盤、攝護腺、唾液腺腺、骨骼肌、皮膚、小腸、脾、胃、睾丸、胸腺、甲狀腺、膀胱、宮頸、子宮、靜脈、9 個胰腺癌樣本。圖 2A) SHCBP1；圖 2B) FN1；和圖 2C) PLEC。

【0280】 圖 3A 至 D 顯示了示例性的免疫原性資料：肽特定多聚體染色後流式細胞儀結果。CD8+ T 細胞製備的方法為：使用抗CD28 mAb 和 HLA-A*02 塗層的人工 APC 分別與 SeqID No 125 肽（A，左圖）、SeqID No 148 肽（B，左圖）、SeqID No 156 肽（C，左圖）、SeqID No 178 肽（D，左上圖）和 SeqID No 177 肽（D，左下圖）合成。經過 3 個週期的刺激後，用 A*02/SeqID No 125 (A)、A*02/SeqID No 148 (B) 或 A*02/SeqID No 156 (C) 的 2D 多聚體染色法對肽反應性細胞進行檢測。右圖（A、B、C 和 D）顯示用不相關A*02/肽複合體刺激的細胞對照染色。活單細胞在 CD8+ 淋巴細胞上得到門控。Boolean

門控幫助排除用不同肽特定的多聚體檢測的假陽性事件。提示了特異性多聚體+ 細胞和 CD8+ 淋巴細胞的頻率。

【實施方式】

【0281】 是否能刺激免疫反應取決於是否存在被宿主免疫系統視為異物的抗原。發現腫瘤相關抗原的存在增加了運用宿主免疫系統干預腫瘤生長的可能性。目前，針對癌症免疫治療，正在探索利用免疫系統的體液和細胞進行免疫的各種機制。

【0282】 細胞免疫反應的特定元素能特異性地識別和破壞腫瘤細胞。從腫瘤浸潤細胞群或外周血中分離出的T-細胞表明，這些細胞在癌症的天然免疫防禦中發揮了重要作用。特別是 CD8 陽性 T 細胞在這種反應中發揮重要作用，$TCD8^+$ 能識別通常8至10個源自蛋白或位於細胞質的缺損核糖體產物（DRIP）的氨基酸殘基的主要組織相容性複合體（MHC）所載的肽中所含的I類分子。人 MHC 分子也稱為人白細胞-抗原（HLA）。

【0283】 術語「T 細胞反應」是指由一種肽在體外或體內誘導的效應子功能的特異性擴散和啟動。對於MHC I 類限制性細胞毒性 T 細胞，效應子功能可能為溶解肽脈衝的、肽前體脈衝的或天然肽表現的靶細胞、分泌細胞因數，優選為肽誘導的干擾素-γ，TNF-α 或

IL-2，分泌效應分子，優選為肽誘導的顆粒酶或穿孔素，或脫顆粒。

【0284】 本文所用「肽」這一術語，系指一系列氨基酸殘基，通常通過相鄰氨基酸的α-氨基和羰基之間的肽鍵來連接。這些肽的長度優選為9個氨基酸，但至短可為8個氨基酸長度，至長可為10、11、12或13個氨基酸長度或更長，如果為MHC-II類肽時（本發明肽的拉長變體），至長可為14、15、16、17、18、19或20個氨基酸長度或更長。

【0285】 因此，「肽」這一術語應包括一系列氨基酸殘基的鹽，通常通過相鄰氨基酸的α-氨基和羰基之間的肽鍵來連接。優選的情況是，鹽為肽的藥用鹽，例如：氯化物或乙酸（三氟乙酸）鹽。必須注意的是，本發明肽的鹽與其體內狀態的肽基本上不同，因為該不是體內的鹽。

【0286】 術語「肽」應也包括「寡肽」。本文使用的術語「寡肽」是指一系列氨基酸殘基，通常通過相鄰氨基酸的α-氨基和羰基之間的肽鍵來連接。寡肽的長度對於本發明來說並不十分關鍵，只要在寡肽中保持正確的表位即可。通常，寡肽長度約小於30個氨基酸殘基，約長於15個氨基酸。

【0287】 「多肽」這一術語是指一系列氨基酸殘基，通常通過相鄰氨基酸的α-氨基和羰基之間的肽鍵來連接。多肽的長度對於本發明來說並不十分關鍵，只要保

持正確的表位即可。與術語肽或寡肽相對，「多肽」這一術語是指包含多於約 30 個氨基酸殘基的分子。

【0288】 一種肽、寡肽、蛋白質或編碼該分子的核苷酸如果能誘導免疫反應，則具有「免疫原性」（因此是本發明中的一種「免疫原」）。在本發明的情況下，免疫原性的更具體定義是誘導 T 細胞反應的能力。因此，「免疫原」是一種能夠誘導免疫反應的分子，並且在本發明的情況下，是一種能誘導 T 細胞反應的分子。在另一方面，所述免疫原可以是肽，肽與 MHC 的複合體、和/或用於提高特異性抗體或 TCR 抗性的蛋白。

【0289】 I 類 T 細胞「表位」要求的是一種結合至 MHC I 類受體上的短肽，從而形成一種三元複合體（MHC I 類 α鏈、β-2-微球蛋白和肽），其可以通過 T 細胞負載匹配 T 細胞受體與具有適當親和力的 MHC/肽複合物結合來識別。結合至 MHC I 類分子的肽的典型長度為 8-14 個氨基酸，最典型為 9 個氨基酸長度。

【0290】 在人類中，有三種編碼 MHC I 類分子的不同基因位點（人 MHC分子也是指定的人白細胞抗原(HLA)）：HLA-A、HLA-B 和 HLA-C。HLA-A*01、HLA-A*02 和 HLA-B*07 是可從這些基因位點表達的不同 MHC I 類等位元基因的實例。

表 5：HLA-A*02 和 HLA-A*24 和最常見 HLA-DR 血清類型的表達頻率 F。頻率根據 Mori 等人（Mori et

al., 1997) 使用的 Hardy-Weinberg 公式 $F = 1 - (1-Gf)^2$ 改編，從美國人群範圍內的單體型頻率中推導出。由於連鎖不平衡，某些 HLA-DR 等位基因內的 A*02 或 A*24 組合與其預期單一頻率相比，可能是濃縮的或頻率較低。有關詳細資訊，請參閱 Chanock 等人的文獻 (Chanock et al., 2004)。

等位基因	人群	根據等位元基因頻率算得的顯型
A*02	高加索人（北美）	49.1%
A*02	非裔美國人（北美）	34.1%
A*02	亞裔美國人（北美）	43.2%
A*02	拉丁美洲（北美）	48.3%
DR1	高加索人（北美）	19.4%
DR2	高加索人（北美）	28.2%
DR3	高加索人（北美）	20.6%
DR4	高加索人（北美）	30.7%
DR5	高加索人（北美）	23.3%
DR6	高加索人（北美）	26.7%
DR7	高加索人（北美）	24.8%
DR8	高加索人（北美）	5.7%
DR9	高加索人（北美）	2.1%
DR1	非裔（北）美人	13.20%
DR2	非裔（北）美人	29.80%
DR3	非裔（北）美人	24.80%
DR4	非裔（北）美人	11.10%
DR5	非裔（北）美人	31.10%

等位基因	人群	根據等位元基因頻率算得的顯型
DR6	非裔（北）美人	33.70%
DR7	非裔（北）美人	19.20%
DR8	非裔（北）美人	12.10%
DR9	非裔（北）美人	5.80%
DR1	亞裔（北）美人	6.80%
DR2	亞裔（北）美人	33.80%
DR3	亞裔（北）美人	9.20%
DR4	亞裔（北）美人	28.60%
DR5	亞裔（北）美人	30.00%
DR6	亞裔（北）美人	25.10%
DR7	亞裔（北）美人	13.40%
DR8	亞裔（北）美人	12.70%
DR9	亞裔（北）美人	18.60%
DR1	拉丁裔（北）美人	15.30%
DR2	拉丁裔（北）美人	21.20%
DR3	拉丁裔（北）美人	15.20%
DR4	拉丁裔（北）美人	36.80%
DR5	拉丁裔（北）美人	20.00%
DR6	拉丁裔（北）美人	31.10%
DR7	拉丁裔（北）美人	20.20%
DR8	拉丁裔（北）美人	18.60%
DR9	拉丁裔（北）美人	2.10%
A*24	菲律賓	65%
A*24	俄羅斯涅涅茨人	61%
A*24:02	日本	59%

等位基因	人群	根據等位元基因頻率算得的顯型
A*24	馬來西亞	58%
A*24:02	菲律賓	54%
A*24	印度	47%
A*24	韓國	40%
A*24	斯里蘭卡人	37%
A*24	中國	32%
A*24:02	印度	29%
A*24	澳大利亞西部人	22%
A*24	美國	22%
A*24	俄羅斯薩馬拉人	20%
A*24	南美	20%
A*24	歐洲	18%

【0291】本發明的肽，優選當如本文描述納入本發明的疫苗時與 A*02。疫苗還可能包括泛結合 MHC II 類肽。因此，本發明的疫苗可用於治療 A*02 陽性患者中的癌症，但不因為這些肽的廣泛結核性而必須選擇 II 類 MHC 同種異型。

【0292】如果本發明的 A*02 肽與結合至另一等位基因例如 A*24 的肽組合，與單獨的 MHC I 類等位基因相比，可治療更高比例的患者群體。雖然在大多數人群中，低於 50% 的患者可由單獨的等位基因來解決問題，但是本發明中一種含 HLA-A*24 和 HLA-A*02 表位的疫苗可以治療任何相關人群中至少 60% 的患者。具體來說，各區域中，以下比例的患者這些等位基

因中的至少一個有肯定效果：美國 61%、西歐 62%、中國 75%、韓國 77%、日本 86%（根據 www.allelefrequencies.net 計算）。

【0293】在一項優選的實施方案中，術語「核苷酸序列」系指去氧核苷酸的雜聚物。

【0294】編碼特定肽、寡肽或多肽的核苷酸序列可為天然核苷酸序列，也可為合成核苷酸序列。一般來說，編碼肽、多肽以及本發明蛋白的 DNA 片段由 cDNA 片段和短寡核苷酸銜接物，或一系列寡核苷酸組成，以提供一種合成基因，該基因能夠在包含源自微生物或病毒操縱子的調節元素的重組轉錄單元中被表達。

【0295】如本文所用的術語「肽的核苷酸編碼」系指對肽進行核苷酸序列編碼，其中該肽包括與將由用於產生 TCR 的樹突細胞或另一細胞系統所表達該序列的生物系統相容的人工（人造）啟動和停止密碼子。

【0296】本文提到的核酸序列既包括單鏈核酸也包括雙鏈核酸。因此，除非本文另有所指，否則，例如對於 DNA，具體的序列是該序列的單鏈 DNA、該序列與其互補序列的雙工（雙鏈 DNA）以及該序列的互補序列。

【0297】「編碼區」這一術語是指在基因的天然基因組環境中天然或正常編碼該基因的表達產物的那部分基因，即，體內編碼該基因的天然表達產物的區域。

【0298】 編碼區可來自非突變（「正常」）基因、突變基因或異常基因，甚至還可以來自 DNA 序列，完全可在實驗室中使用本領域熟知的 DNA 合成方法合成。

【0299】 「表達產物」這一術語是指多肽或蛋白，它是基因和遺傳碼退化並因而編碼同樣的氨基酸所造成的任何核酸序列編碼同等物的翻譯產物。

【0300】 「片斷」這一術語，當指的是一種編碼序列時，表示包含非完整編碼區的 DNA 的一部分，其表達產物與完整編碼區表達產物基本上具有相同的生物學功能或活性。

【0301】 「DNA 片段」這一術語是指一種 DNA 聚合物，以單獨的片段形式或一種較大 DNA 結構的組分形式存在，它們從至少分離過一次的 DNA 中以基本純淨的形式獲得，即不含污染性內源性材料，並且獲得的數量或濃度能夠使用標準生化方法，例如使用克隆載體，進行識別、操縱和回收該片段及其組分核苷酸序列。此類片段以開放閱讀框架（未被內部未翻譯序列打斷）或內含子（通常表現于真核基因中）的形式存在。未翻譯 DNA 序列可能存在於開放閱讀框架的下游，在那裏其不會干預編碼區的操縱或表達。

【0302】 「引物」這一術語表示一種短核酸序列，其可與一個 DNA 鏈配對，並在 DNA 聚合酶開始合成去氧核糖核酸鏈之處提供一個游離的 3'-OH 末端。

【0303】「啟動子」這一術語表示參與 RNA 聚合酶的結合從而啟動轉錄的 DNA 區域。

【0304】術語「分離」表示一種物質從其原來的環境（例如，如果是天然發生的則是天然環境）中被移走。例如，活體動物中的天然核苷酸或多肽不是分離的，但是，從天然系統中一些或所有共存物質中分離出來的核苷酸或多肽是分離的。此類多核苷酸可能是載體的一部分和/或此類多核苷酸和多肽可能是一種組合物的一部分，並且由於該載體或組合物不是其天然環境的一部分，因此它仍然是分離的。

【0305】本發明中披露的多核苷酸和重組或免疫原性多肽也可能以「純化」的形式存在。術語「純化」並非要求絕對的純度；它只是一個相對的定義，可以包括高度純化或部分純化的製劑，相關領域技術人員能理解這些術語。例如，各個從已用傳統方法純化為具有電泳同質性的 cDNA 庫中分離出的各種克隆物。明確考慮到將起始材料或天然物質純化至少一個數量級，優選為兩或三個數量級，更優選為四或五個數量級。此外，明確涵蓋所述多肽的純度優選為 99.999%，或至少為 99.99% 或 99.9%；甚而適宜為以重量計 99% 或更高。

【0306】根據本發明公開的核酸和多肽表達產物，以及包含此類核酸和/或多肽的表達載體可能以「濃縮的形式」存在。本文使用的術語「濃縮」是指材料的濃度至

少是其自然濃度的大約 2、5、10、100 或 1000 倍，有優勢的是，按重量計為 0.01%，優選為至少 0.1%。也明確考慮到，按重量計約為 0.5%、1%、5%、10% 和 20% 的濃縮製劑。序列、構型、載體、克隆物以及包含本發明的其他材料可有優勢地以濃縮或分離的形式存在。「活性片段」這一術語是指產生免疫反應的片段（即具有免疫原性活性），通常是一種肽、多肽或核酸序列的片段，不論是單獨或可選地與合適的佐劑一起或在載體中給予一種動物，比如哺乳動物，例如兔子或小鼠，也包括人；這種免疫反應採用的形式是在接受動物（如：人）體內刺激 T 細胞反應。或者，「活性片段」也可用於誘導體外 T 細胞反應。

【0307】 本文使用的「部分」(portion)、「節段」(segment)、「片段」(fragment) 這幾個術語，當與多肽相關地使用時是指殘基的連續序列，比如氨基酸殘基，其序列形成一個較大序列的子集。例如，如果一個多肽以任一種肽鏈內切肽酶（如胰蛋白酶或糜蛋白酶）進行處理，則該處理獲得的寡肽會代表起始多肽的部分、節段或片段。當與多核苷酸相關地使用時，這些術語系指用任何核酸內切酶處理所述多核苷酸產生的產物。

【0308】 根據本發明，術語「等同度百分比」或「等同百分比」，如果指的是序列，則表示在待對比序列(「被對比序列」）與所述序列或請求的序列（「參考序列」）

對準之後將被對比序列與所述序列或請求的序列進行比較。然後根據下列公式計算等同度百分比：

等同度百分比= 100 [1 -(C/R)]

其中 C 是參考序列與被對比序列之間對準長度上參考序列與被對比序列之間的差異數量，其中

(i) 參考序列中每個城基或氨基酸序列在被對比序列中沒有對應的對準城基或氨基酸；

(ii) 參考序列中每個空隙，以及

(iii) 參考序列中每個對準城基或氨基酸與被比對比序列中對準城基或氨基酸不同，即構成一個差異以及

(iiii) 必須在對準序列的第 1 位置開始對準；

並且 R 是參考序列與被對比序列對準長度上在參考序列中產生任何空隙也計算為一個城基或氨基酸的參考序列中的城基或氨基酸數目。

【0309】 如果「被對比序列」和「參考序列」之間存在的一個對準按上述計算的等同度百分比大致等於或大於指定的最低等同度百分比，則被對比序列與參考序列具有指定的最低等同度百分比，雖然可能存在按本文上述計算的等同度百分比低於指定等同度百分比的對準。

【0310】 因此，如上所述，本發明提出了一種肽，其包括選自 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 群組的一個序列、或與 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 具有 88% 同源性的其變體、或誘導與該肽發生T細胞交叉反應的一個變體。本發明所述的肽具有與主要組織

相容性複合體（MHC）I 或所述肽拉長版本的 II 類分子結合的能力。

【0311】 在本發明中，「同源性」一詞系指兩個氨基酸序列之間的同一度（參見上文的等同度百分比，如肽或多肽序列。前文所述的「同源」是通過將理想條件下調整的兩個序列與待比較序列進行比對後確定的。此類序列同源性可通過使用 ClustalW 等演算法創建一個排列而進行計算。也可用使用一般序列分析軟體，更具體地說，是 Vector NTI、GENETYX 或由公共資料庫提供的其他工具。

【0312】 本領域技術人員能評估特定肽變體誘導的 T 細胞是否可與該肽本身發生交叉反應（Appay et al., 2006; Colombetti et al., 2006; Fong et al., 2001; Zaremba et al., 1997）。

【0313】 發明人用給定氨基酸序列的「變體」表示，一個或兩個氨基酸殘基等的側鏈通過被另一個天然氨基酸殘基的側鏈或其他側鏈取代而發生改變，這樣，這種肽仍然能夠以含有給定氨基酸序列（由 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 組成）的肽大致同樣的方式與 HLA 分子結合。例如，一種肽可能被修飾以便至少維持（如沒有提高）其能與 HLA-A*02 或 -DR 等合適 MHC 分子的結合槽相互作用和結合，以及至少維持（如沒有提高）其與啟動 T 細胞的 TCR 結合的能力。

【0314】 隨後，這些T細胞可與細胞和殺傷細胞發生交叉反應，這些細胞表達多肽（其中包含本發明中定義的同源肽的天然氨基酸序列）。正如科學文獻和資料庫(Rammensee et al., 1999; Godkin et al., 1997)中所述，HLA-A結合肽的某些位點通常為錨定殘基，可形成一種與HLA結合槽的結合模序相稱的核心序列，其定義由構成結合槽的多肽鏈的極性、電物理、疏水性和空間特性確定。因此，本領域技術人員能夠通過保持已知的錨殘基來修飾SEQ ID No: 1至SEQ ID NO:161提出的氨基酸序列，並且能確定這些變體是否保持與MHC I或II類分子結合的能力。本發明的變體保持與啟動T細胞的TCR結合的能力，隨後，這些T細胞可與表達一種包含本發明定義的同源肽的天然氨基酸序列的多肽的細胞發生交叉反應並殺死該等細胞。

【0315】 如果無另有說明，那麼本文公開的原始（未修飾）肽可以通過在肽鏈內的不同（可能為選擇性）位點上取代一個或多個殘基而被修飾。優選情況是，這些取代位於氨基酸鏈的末端。此取代可能是保守性的，例如，其中一個氨基酸被具有類似結構和特點的另一個氨基酸所取代，比如其中一個疏水性氨基酸被另一個疏水性氨基酸取代。更保守的取代是具有相同或類似的大小和化學性質的氨基酸間的取代，例如，亮氨酸被異亮氨酸取代。在天然同源蛋白質家族序列變異的研究中，某

些氨基酸的取代往往比其他氨基酸更具有耐受性，這些氨基酸往往表現出與原氨基酸的大小、電荷、極性和疏水性之間的相似性相關，這是確定「保守取代」的基礎。

【0316】 在本文中，保守取代定義為在以下五種基團之一的內部進行交換：基團 1 — 小脂肪族、非極性或略具極性的殘基（Ala, Ser, Thr, Pro, Gly）；基團 2 — 極性、帶負電荷的殘基及其醯胺（Asp, Asn, Glu, Gln）；基團 3 — 極性、帶正電荷的殘基（His, Arg, Lys）；基團 4 — 大脂肪族非極性殘基（Met, Leu, Ile, Val, Cys）以及基團 5 — 大芳香殘基（Phe, Tyr, Trp）。

【0317】 較不保守的取代可能涉及一個氨基酸被另一個具有類似特點但在大小上有所不同的氨基酸所取代，如：丙氨酸被異亮氨酸殘基取代。高度不保守的取代可能涉及一個酸性氨基酸被另一個具有極性或甚至具有鹼性性質的氨基酸所取代。然而，這種「激進」取代不能認為是無效的而不予考慮，因為化學作用是不完全可預測的，激進的取代可能會帶來其簡單化學原理中無法預見的偶然效果。

【0318】 當然，這種取代可能涉及普通 L-氨基酸之外的其他結構。因此，D-氨基酸可能被本發明的抗原肽中常見的 L-氨基酸取代，也仍在本公開的範圍之內。此外，非標準氨基酸（即，除了常見的天然蛋白原氨基

酸）也可以用於取代之目的，以生產根據本發明的免疫原和免疫原性多肽。

【0319】 如果在一個以上位置上的取代發現導致肽的抗原活性基本上等於或大於以下定義值，則對這些取代的組合進行測試，以確定組合的取代是否產生對肽抗原性的疊加或協同效應。肽內被同時取代的位置最多不能超過 4 個。

【0320】 基本上由本文所指氨基酸序列組成的一種肽可能有一個或兩個非錨定氨基酸（見下面錨基序相關內容）被交換，而不存在這種情況，即相比於未修飾的肽，與人類主要組織相容性複合體（MHC）–I 或 II 類分子的能力基本上被改變或受到不利影響。在另一實施方案中，在基本上由本文所述氨基酸序列組成的肽中，一個或兩個氨基酸可與其保守交換夥伴交換（見下文），而不存在這種情況，即相比於未修飾的肽，與人類主要組織相容性複合體（MHC）–I 或 II 類分子的能力基本上被改變或受到不利影響。

【0321】 這些基本不與 T 細胞受體互動的氨基酸殘基可通過取代其他幾乎不影響 T 細胞反應並不妨礙與相關 MHC 結合的氨基酸而得到修飾。因此，除了特定限制性條件外，本發明的肽可能為任何包括給定氨基酸序列或部分或其變體的肽（發明人所用的這個術語包括寡肽或多肽）。

表 6：根據 SEQ ID NO: 7、32、46 和 76 的肽的優選變體和基序

位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 7	A	L	V	D	I	V	R	S	L
變體									V
									I
									A
		M							V
		M							I
		M							
		M							A
		A							V
		A							I
		A							
		A							A
		V							V
		V							I
		V							
		V							A
		T							V
		T							I
		T							
		T							A
		Q							V
		Q							I
		Q							
		Q							A
位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 32	Y	V	D	D	G	L	I	S	L
變體		I							V
		I							I
		I							
		I							A
		M							V
		M							I
		M							
		M							A
		A							V
		A							I
		A							
		A							A

		L							V
		L							I
		L							
		L							A
		T							V
		T							I
		T							
		T							A
		Q							V
		Q							I
		Q							
		Q							A
位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 46	T	M	V	E	H	N	Y	Y	V
變體									L
									I
									A
		A							L
		A							I
		A							
		A							A
		L							L
		L							I
		L							
		L							A
		V							L
		V							I
		V							
		V							A
		T							L
		T							I
		T							
		T							A
		Q							L
		Q							I
		Q							
		Q							A

位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
SEQ ID NO. 76	L	V	S	E	S	S	D	V	L	P	K
變體		L									V
		L									I
		L									L
		L									A

		M									V
		M									I
		M									L
		M									A
		A									V
		A									I
		A									L
		A									A
											V
											I
											L
											A
		T									V
		T									I
		T									L
		T									A
		Q									V
		Q									I
		Q									L
		Q									A

【0322】 較長（拉長）的肽也可能適合。MHC I 類表位（通常長度為 8 至 11 個氨基酸）可能由肽從較長的肽或包含實際表位的蛋白中加工而產生。兩側有實際表位的殘基優選為在加工過程中幾乎不影響暴露實際表位所需蛋白裂解的殘基。

【0323】 本發明的肽可被拉長多達四個氨基酸，即 1、2、3 或 4 個氨基酸，可按照 4:0 與 0:4之間的任何組合添加至任意一端。本發明的拉長組合可見表 7。

表 7：本發明肽的拉長組合

C-端	N-端
4	0
3	0 或 1

C-端	N-端
2	0 或 1 或 2
1	0 或 1 或 2 或 3
0	0 或 1 或 2 或 3 或 4
N-端	C-端
4	0
3	0 或 1
2	0 或 1 或 2
1	0 或 1 或 2 或 3
0	0 或 1 或 2 或 3 或 4

【0324】拉伸/延長的氨基酸可以是所述蛋白或任何其他氨基酸的原序列肽。拉長可用于增強所述肽的穩定性或溶解性。

【0325】因此，本發明所述的表位可能與天然腫瘤相關表位或腫瘤特異性表位相同，也可能包括來自參考肽的不超過四個殘基的不同肽，只要它們有基本相同的抗原活性即可。

【0326】在一項替代實施方案中，肽的一邊或雙邊被拉長 4 個以上的氨基酸，優選最多 30 個氨基酸的總長度。這可形成 MHC-II 類結合肽。結合至 MHC II 類肽可通過本領域中已知的方法進行測試。

【0327】因此，本發明提出了 MHC I 類表位的肽和變體，其中所述肽或抗體的總長度為 8 至 100 個、優選為 8 至 30 個、最優選為 8 至 14 個氨基酸長度（即 10、11、12、13、14 個氨基酸，如果為拉長 II 類

結合肽時，長度也可為 15、16、17、18、19、20、21 或 22 個氨基酸）。

【0328】 當然，本發明的肽或變體能與人主要組織相容性複合體（MHC）I 或 II 類分子結合。肽或變體與 MHC 複合物的結合可用本領域內的已知方法進行測試。

【0329】 優選情況是，當本發明的肽特異性 T 細胞相比於取代肽受到檢測時，如果取代肽在相對於背景肽溶解度增加達到最大值的一半，則該肽濃度不超過約 1 mM，優選為不超過約 1 μM，更優選為不超過約 1 nM，再優選為不超過約 100 pM，最優選為不超過約 10 pM。也優選為，取代肽被 一個以上的 T 細胞識別，最少為 2 個，更優選為 3 個。

【0330】 在本發明的一個特別優選實施方案中，肽系由或基本系由根據 SEQ ID NO: 1 至 SEQ ID NO: 161 所選的氨基酸序列組成。

【0331】 基本由「...組成」系指本發明的肽，除了根據 SEQ ID NO: 1 至 SEQ ID NO: 161 中的任一序列或其變體組成外，還含有位於其他 N 和/或 C 端延伸處的氨基酸，而它們不一定能形成作為 MHC 分子表位的肽。

【0332】 但這些延伸區域對有效將本發明中的肽引進細胞具有重要作用。在本發明的一實施例中，該肽為融合蛋白的一部分，含來自 NCBI、GenBank 登錄號

X00497 的 HLA-DR 抗原相關不變鏈（p33，以下稱為「Ii」）的 80 個 N-端氨基酸等。在其他的融合中，本發明的肽可以被融合到本文所述的抗體、或其功能性部分，特別是融合入抗體的序列，以便所述抗體進行特異性靶向作用，或者，例如進入本文所述的樹突狀細胞特異性抗體。

【0333】 此外，該肽或變體可進一步修飾以提高穩定性和/或與 MHC 分子結合，從而引發更強的免疫反應。肽序列的該類優化方法是本領域內所熟知的，包括，例如，反式肽鍵和非肽鍵的引入。

【0334】 在反式肽鍵氨基酸中，肽（-CO-NH -）並未連接其殘基，但是其肽鍵是反向的。這種逆向反向模擬肽（retro-inverso peptidomimetics）可通過本領域已知的方法製備，例如：Meziere 等人在（Meziere et al., 1997）中所述的方法，以引用的方式併入本文。這種方法涉及製備包含骨架（而並非側鏈）改變的模擬肽。Meziere 等人（Meziere et al., 1997）的研究顯示，這些類比肽有利於 MHC 的結合和輔助性 T 細胞的反應。以 NH-CO 鍵替代 CO-NH 肽鍵的逆向反向肽大大地提高了抗水解性能。

【0335】 非肽鍵為 $-CH_2-NH$、$-CH_2S-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH=CH-$、$-COCH_2-$、$-CH(OH)CH_2-$ 和 $-CH_2SO-$ 等。美國 4897445 號專利提出了多肽鏈中非肽鍵（$-CH_2-NH$）的非固相合成法，該方法涉及按

標準程序合成的多肽以及通過氨基醛和一種含 $NaCNBH_3$ 的氨基酸相互作用而合成的非肽鍵。

【0336】 含上述序列的肽可與其氨基和/或羧基末端的其他化學基團進行合成，從而提高肽的穩定性、生物利用度、和/或親和力等。例如，苄氧羰基、丹醯基等疏水基團或叔丁氧羰基團可加入肽的氨基末端。同樣，乙醯基或 9-芴甲氧羰基可能位於肽的氨基末端。此外，疏水基團、叔丁氧羰基團或氨基團都可能被加入肽的羧基末端。

【0337】 另外，本發明中的所有肽都可能經合成而改變其空間構型。例如，可能使用這些肽的一個或多個氨基酸殘基的右旋體，通常不是其左旋體。更進一步地，本發明中肽的至少一個氨基酸殘基可被熟知的一個非天然氨基酸殘基取代。諸如此類的改變可能有助於增加本發明肽的穩定性、生物利用度和/或結合作用。

【0338】 同樣，本發明中的肽或變體可在合成肽之前或之後通過特異氨基酸的反應而進行化學修飾。此類修飾的實施例為本領域所熟知，例如，在 R. Lundblad 所著的《Chemical Reagents for Protein Modification》(3rd ed. CRC Press, 2004) (Lundblad, 2004) 中有概述，以參考文獻的方式併入本文。雖然氨基酸的化學修飾方法無限制，但其包括（但不限於）通過以下方法修飾：醯基化、脒基化、賴氨酸吡哆基化、還原烷基化、以 2,4,6-三硝基苯磺酸

(TNBS)三硝基苯基化氨基團、通過將半胱氨酸過甲酸氧化為磺基丙氨酸而對羧基團和巯基進行氨基修飾、形成易變衍生物、與其他巯基化合物形成混合二硫化合物、與馬來醯亞胺反應，與碘乙酸或碘乙醯胺羧甲基化、在鹼性 pH 值下與氰酸鹽甲氨醯化。在這方面，技術人員參考了《Current Protocols In Protein Science》(Eds. Coligan et al. (John Wiley and Sons NY 1995-2000)) (Coligan et al., 1995)中第 15 章所述的在蛋白質化學修飾相關的廣泛方法。

【0339】簡言之，修飾蛋白質的精氨醯殘基等往往基於於鄰二羰基化合物（如苯甲醯甲醛、2,3 –丁二酮以及 1,2-烯巳二酮）的反應而形成加合物。另一個實施例是丙酮醛與精氨酸殘基的反應。半胱氨酸可在賴氨酸和組氨酸等親核位點不作隨同修飾的情況下就得到修飾。因此，有大量試劑可進行半胱氨酸的修飾。Sigma-Aldrich (http://www.sigma-aldrich.com) 等公司的網站含有具體試劑的資訊。

【0340】蛋白質中二硫鍵的選擇性還原也很普遍。二硫鍵可在生物制藥熱處理中形成和氧化。伍德沃德氏試劑 K 可用於修飾特定的谷氨酸殘基。N-（3-二甲氨基丙基）-N´-乙基-碳二亞胺可用于形成賴氨酸殘基和谷氨酸殘基的分子內交聯。例如：焦碳酸二乙酯是修飾蛋白質組氨酸殘基的試劑。組氨酸也可使用 4-羥基-2-壬

烯醛進行修飾。賴氨酸殘基與其他α-氨基團的反應，例如，有利於肽結合到蛋白/肽的表面或交聯處。賴氨酸聚是多（乙烯）乙二醇的附著點，也是蛋白質糖基化的主要修飾位點。蛋白質的蛋氨酸殘基可通過碘乙醯胺、溴乙胺、氯胺 T 等被修飾。

【0341】 四硝基甲烷和 N-乙醯基咪唑可用於酪氨酸殘基的修飾。經二酪氨酸形成的交聯可通過過氧化氫/銅離子完成。

【0342】 對色氨酸修飾的最近研究中使用了 N-溴代琥珀醯亞胺、2-羥基-5-硝基苄溴或 3-溴-3-甲基-2-(2 –硝苯巯基）-3H-吲哚 (BPNS-糞臭素)。

【0343】 當蛋白與戊二醛、聚乙二醇二丙烯酸酯和甲醛的交聯用於配製水凝膠時，治療性蛋白和含聚乙二醇的肽的成功修飾往往可延長迴圈半衰期。針對免疫治療的變態反應原化學修飾往往通過氰酸鉀的氨基甲醯化實現。

【0344】 一種肽或變體，其中肽被修飾或含非肽鍵，優選為本發明的實施例。一般來說，肽和變體（至少含氨基酸殘基之間的肽聯接）可使用 Lukas 等人（Lukas et al., 1981）以及此處引用的參考文獻所披露的固相肽合成 Fmoc-聚醯胺模式進行合成。芴甲氧羰基(Fmoc) 團對 N-氨基提供臨時保護。使用 N, N-二甲基甲醯胺中的 20% 二甲基呱啶中對這種堿高度敏感的保護基團進行重複分裂。由於它們的丁基醚（在絲氨酸

蘇氨酸和酪氨酸的情況下)、丁基酯(在谷氨酸和天門冬氨酸的情況下)、叔丁氧羰基衍生物(在賴氨酸和組氨酸的情況下)、三苯甲基衍生物(在半胱氨酸的情況下)及4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺醯基衍生物(在精氨酸的情況下),側鏈功能可能會受到保護。只要穀氨醯胺和天冬醯胺為 C-末端殘基,側鏈氨基功能保護所使用的是由 4,4'-二甲氧基二苯基團。固相支撐基於聚二甲基丙烯醯胺聚合物,其由三個單體二甲基丙烯醯胺(骨架單體)、雙丙烯醯乙烯二胺(交聯劑)和 N-丙烯醯肌胺酸甲酯(功能劑)構成。使用的肽-樹脂聯劑為酸敏感的4-羥甲基苯氧乙酸衍生物。所有的氨基酸衍生物均作為其預製對稱酸酐衍生物加入,但是天冬醯胺和穀氨醯胺除外,它們使用被逆轉的 N, N-二環己基碳二亞胺/1-羥基苯並三唑介導的耦合程序而加入。所有的耦合和脫保護反應用茚三酮、硝基苯磺酸或 isotin 測試程序監測。合成完成後,用濃度為 95% 含 50% 清道夫混合物的三氟醋酸,從伴隨去除側鏈保護基團的樹脂支承物中裂解肽。常用的清道夫混合物包括乙二硫醇、苯酚、苯甲醚和水,準確的選擇依據合成肽的氨基酸組成。此外,固相和液相方法結合使用對肽進行合成是可能的(例如,請參閱(Bruckdorfer et al., 2004)以及本文引用的參考文獻)

【0345】 三氟乙酸用真空中蒸發、隨後用承載粗肽的二乙基乙醚滴定進行去除。用簡單萃取程序(水相凍乾

後，該程序制得不含清道夫混合物的肽）清除任何存在的清道夫混合物。肽合成試劑一般可從Calbiochem-Novabiochem（英國諾丁漢）獲得。

【0346】純化可通過以下技術的任何一種或組合方法進行，如：再結晶法、體積排阻色譜法、離子交換色譜法、疏水作用色譜法以及（通常）反相高效液相色譜法（如使用乙腈/水梯度分離）。

【0347】可以使用薄層色譜法、電泳特別是毛細管電泳、固相萃取（CSPE）、反相高效液相色譜法、酸解後的氨基酸分析、快原子轟擊（FAB）質譜分析以及MALDI和ESI-Q-TOF質譜分析進行肽分析。

【0348】為了選擇過度表現的肽，計算了表現圖，其顯示樣本中位元表現量以及複製變化。該特點使相關腫瘤實體的樣本與正常組織樣本的基線值並列。可通過計算調節線性混合效應模型（Pinheiro et al., 2015）的p值將以上每個特點併入過度表現分數中，從而通過假髮現率（Benjamini and Hochberg, 1995）調整多項檢驗。

【0349】對於通過質譜法對HLA配體的識別和相對定量，對來自衝擊冷凍組織樣本的HLA分子進行純化並對HLA相關肽進行分離。分離的肽分開，並通過線上納米-電噴霧-電離（nanoESI）液相色譜-譜（LC-MS）實驗進行鑒定。由此產生的肽序列的驗證方法是，將胰腺癌樣本（N = 20個A*02陽性樣本）中

記錄的 TUMAP 的片段模式與相同序列相應合成參考肽的片段模式進行比較。由於這些肽被直接鑒定為腫瘤細胞 HLA 分子的配體，因此這些結果為胰腺癌上確定肽的加工和表現提供了直接證據。

【0350】 發現管道 XPRESIDENT® v2.1（例如，參見 US 2013-0096016，並在此通過引用將其整體併入本文）考慮到識別和選擇相關過量表現的候選肽疫苗，這基於與幾種不同的非癌組織和器官相比癌症或其他受感染組織的 HLA 限制肽水準直接相對定量結果。這通過以下方法實現：使用專有資料分析管道處理的 LC-MS 採集資料、結合序列識別演算法、譜聚類、計算離子、保留時間調整、充電狀態卷積以及正態化而開發無標記差異化定量方法。

【0351】 為每種肽和樣本確立了表現水準，包括誤差估計值。腫瘤組織大量表現的肽以及腫瘤與非腫瘤組織和器官中過量表現的肽已經得到確定。

【0352】 對來自胰腺癌樣本的 HLA 肽複合物進行純化，並且對 HLA 相關肽使用 LC-MS 進行分離和分析（見實施例）。本申請中包含的所有 TUMAP 使用胰腺癌樣本的方法進行鑒定，確認其在胰腺癌上的表現。

【0353】 在多個胰腺癌和正常組織上確定的 TUMAP 用無標記 LC-MS 資料的離子計數方法進行量化。該方法假定肽的 LC-MS 信號區域與樣本中其豐度相關。各種 LC-MS 實驗中肽的所有量化信號在集中趨勢基礎上

進行正常化，根據每個樣品進行平均，併合併入柱狀圖（被稱為表現圖）。表現圖整合了不同分析方法，如：蛋白資料庫檢索、譜聚類、充電狀態卷積（除電）和保留時間校準和正態化。

【0354】 本發明提出了有利於治療癌腫/腫瘤，優選為治療過量表現或只表現本發明肽的胰腺癌。這些肽由質譜分析法直接顯示出，而由 HLA 分子自然表現于人胰腺癌樣本中。

【0355】 與正常組織相比，癌症中高度過量表達肽來源的許多源基因/蛋白質（也指定為「全長蛋白」或「潛在蛋白」）- 本發明相關的「正常組織」是來自大腸（結腸或直腸）健康胰腺細胞或其他正常組織細胞，這表明腫瘤與這些源基因的高度關聯性（見實施例 2）。此外，這些肽本身也在腫瘤組織中過度表現(本發明相關的「腫瘤組織」是指胰腺癌樣本），但不在正常組織中過度表現（見實施例 1）。

【0356】 HLA 結合肽能夠被免疫系統識別，特別是 T 淋巴細胞。T 細胞可破壞表現被識別 HLA/肽複合體的細胞（如：表現衍生肽的胰腺癌細胞）。

【0357】 本發明的所有肽已被證明具有刺激 T 細胞反應的能力，並過量表現，因而可用于製備本發明的抗體和/或 TCR，例如可溶性 TCR（參見實施例 3 和實施例 4）。此外，肽與相應的 MHC 組合時，也可用于製備本發明的抗體和/或 TCR，特別是 sTCR。各個方

法均為技術人員所熟知，並在各個文獻中可找到。因此，本發明的肽可用于在患者中產生免疫反應，從而能夠毀滅腫瘤細胞。患者的免疫反應能夠通過直接給予患者所述肽或前體物質（如，加長肽、蛋白或編碼這些肽的核酸），較理想是與加強免疫原性的製劑相結合，而進行誘導。源自該治療性疫苗的免疫反應預期能夠高度特異性地對抗腫瘤細胞，因為本發明的目標肽在正常組織上表現的複製數目較少，防止患者發生對抗正常細胞的不良自體免疫反應的風險。

【0358】 本說明書還涉及包含一個 α 鏈和一個 β 鏈(「α/β TCR」) 的 T 細胞受體 (TCR)。還提供了由 MHC 分子表現時可與 TCR 和抗體結合的 HAVCR1-001 肽。本說明書還涉及核酸、載體和用於表達 TCR 的宿主細胞和本說明書的肽；以及使用它們的方法。

【0359】 術語「T細胞受體」(縮寫 TCR)是指一種異二聚體分子，其包含一個 α 多肽鏈(α 鏈)和一個 β 多肽鏈(β鏈)，其中所述異二聚體受體能夠結合由 HLA 分子表現的肽抗原。該術語還包括所謂的 γ/δ TCR。

【0360】 在一個實施方案中，本說明書提供了如本文中所描述的產生 TCR 的方法，該方法包括在適於促進 TCR 表達的條件下培養能夠表達TCR的宿主細胞。

【0361】 另一個方面，本說明書涉及一種根據本說明書的方法，其中所述抗原透過與足夠量的含抗原提成細

胞的抗原結合被載入表達於合適抗原表現細胞或人工抗原呈遞細胞表面的 I 或 II 類 MHC 分子，或該抗原透過四聚化被載入 I 或 II 類 MHC 四聚體/ I 或 II 類 MHC 複合單體。

【0362】α/β TCR 的 α 和 β 鏈和 γ/δ TCR 的 γ 和 δ 鏈通常被視為各自有兩個「結構域」，即可變和恒定結構域。可變結構域由可變區 (V) 和連接區 (J) 的組合。可變結構域還可能包括一個前導區 (L)。β 和δ鏈還可能包括一個多樣區 (D)。α 和 β 恒定結構域還可能包括錨定 α 和 β 鏈至細胞膜的 C 末端跨膜 (TM) 結構域。

【0363】相對於γ/δ的TCR，如本文所用的術語「TCR γ可變域」是指無前導區 (L) 的 TCR γ V (TRGV) 區與 TCR γ (TRGJ) 區的組合，術語 TCR γ恒定結構域是指細胞外TRGC區域，或 C-末端截短 TRGC 序列。同樣地，「TCR δ可變域」是指無前導區 (L) 的 TCR δ V (TRDV) 區與 TCR δ D/J (TRDD/TRDJ) 區的組合，術語「TCR δ恒定結構域」是指細胞外TRDC區域，或 C-末端截短 TRDC 序列。

【0364】本說明書的 TCR 優選結合至 HAVCR1-001 肽 HLA分子複合體，其具有約 100 μM 或更小、約 50 μM或更小、約 25 μM或更小或約 10 μM或更小的結合親和力 (KD)。更為優選的情況是具有約 1 μM或更小、約 100 nM或更小、約 50 nM 或更

小或約 25 nM或更小結合親和力的高親和力 TCR。本發明 TCR 優選結合親和力範圍的非限制性示例包括約 1 nM 至約 10 nM；約 10 nM 至約 20 nM；約 20 nM 至約 30 nM；約 30 nM 至約 40 nM；約 40 nM 至約 50 nM；約 50 nM 至約 60 nM；約 60 nM 至約 70 nM；約 70 nM 至約 80 nM；約 80 nM 至約 90 nM；以及約 90 nM 至約 100 nM。

【0365】 與本說明書 TCR 相關，本文使用的「特異性結合」及其語法變體用於表示對 100μM 或更小的 HAVCR1-001 肽-HLA 分子複合體有結合親和力(KD)的 TCR。

【0366】 本說明書的 α/β 異二聚體 TCR可能具有其恒定結構域之間的引入二硫鍵。這種類型的優選 TCR 包括那些具有一個 TRAC 恒定域序列和 TRBC1 或 TRBC2 恒定域序列的 TCR，除非 TRAC 的蘇氨酸 48 和 TRBC1 或 TRBC2 的絲氨酸 57被半胱氨酸殘基取代，所述半胱氨酸形成 TRAC 恒定域序列和 TCR 的 TRBC1 或 TRBC2 恒定區序列之間的二硫鍵。

【0367】 不論具有或不具有上述的引入鏈間鍵，本說明書的α/β 雜二聚體TCR 可能具有一個 TRAC 恒定域序列和一個 TRBC1 或 TRBC2 恒定結構域序列，並且 TRAC 恒定結構域序列和 TCR 的 TRBC1 或 TRBC2 恒定結構域序列可能透過 TRAC 外顯子 2 的

Cys4 和 TRBC1或TRBC2外顯子2 的 Cys4 之間的天然二硫鍵相連。

【0368】 本說明書的TCR可能包括選自由放射性核素、螢光團和生物素組成組中的可檢測標記。本說明書的TCR可能共軛至治療活性劑，如放射性核素、化學治療劑或毒素。

【0369】 在一個實施方案中，具有在 α 鏈中至少一個突變和/或具有在 β 鏈中至少一個突變的 TCR 與未突變的 TCR 相比，已經修改了糖基化。

【0370】 在一個實施方案中，在TCR α 鏈和/或TCR β 鏈中包括至少一個突變的TCR對 HAVCR1-001 肽 HLA 分子複合體有結合親和力和/或結合半衰期，其是包含未突變 TCR α鏈和/或未突變 TCR β 鏈的TCR 的結合親和力的至少兩倍。腫瘤特異性 TCR 親和力增強及其開發依賴於存在最佳 TCR 親和力的窗口。這樣窗口的存在是根據觀察結果：HLA-A2 限制性病原體特異性 TCR 與 HLA-A2 限制性腫瘤相關自身抗原特異性 TCR 相比， KD 值通常大約低 10 倍。現已知，儘管腫瘤抗原可能具有免疫原性，但是因為腫瘤來自個體自身的細胞，因此僅突變蛋白質或翻譯加工改變的蛋白將被免疫系統視為外來物質。上調或過度表達（所謂的自體抗原）的抗原不一定誘導針對腫瘤的功能免疫應答：表達對這些抗原具有高度反應性的 TCR 的 T 細胞會在一種稱為中樞耐受的程序中在胸腺內被不利選

擇，也就是說只有對自身抗原具有低親和力 TCR 的細胞才仍然存在。因此，本說明書的 TCR 或變體對 HAVCR1-001 的親和力可透過本領域熟知的方法來增強。

【0371】本說明書還涉及一種識別和分離本發明 TCR 的一種方法，所述方法包括：用 A2/HAVCR1-001 肽單體從 HLA-A*02 陰性健康供體孵育 PBMC，用四聚體-藻紅蛋白 (PE) 孵育 PBMC 並透過螢光啟動細胞分選 (FACS) – Calibur 方法分析分離高親和力 T 細胞。

【0372】本說明書還涉及一種識別和分離本發明 TCR 的一種方法，所述方法包括：獲得含整個人體 TCRαβ 基因位點 (1.1 and 0.7 Mb) 的轉基因小鼠(其T細胞表達多樣化人類 TCR，用於補償小鼠 TCR 缺乏)，用 HAVCR1-001 對小鼠進行免疫處理，用四聚體 - 藻紅蛋白(PE)孵育從轉基因小鼠中獲得的 PBMC，並透過螢光啟動細胞分選 (FACS) – Calibur 方法分析分離高親和力T細胞。

【0373】一方面，為了獲得表達本說明書 TCR 的T細胞，編碼本說明書 TCR-α和/或TCR-β 鏈的核酸被克隆入表達載體，諸如 γ 反轉錄病毒或慢病毒。重組病毒產生，然後測試功能，如抗原專一性和功能性親合力。然後，最終產品的等分試樣被用於轉導靶T細胞群體(一般純化自患者的 PBMC)，在輸入患者前展開。另一方

面，為了獲得表達本說明書TCR的T細胞，TCR RNA透過本領域中已知的技術（例如，體外轉錄系統）合成。然後，體外合成的TCR RNA透過電穿孔來重新表達腫瘤特異性TCR-α和/或TCR-β鏈被引入獲得自健康供體的初級CD8+T細胞。

【0374】為了增加表達，編碼本說明書TCR的核酸在操作上可連接到強啟動子，例如逆轉錄病毒長末端重複序列（LTR）、巨細胞病毒（CMV）、鼠幹細胞病毒（MSCV）U3、磷酸甘油酸激酶（PGK）、β肌動蛋白、泛素蛋白和猿猴病毒40（SV40）/CD43複合啟動子、延伸因數（EF）-1a和脾臟病灶形成病毒（SFFV）啟動子。在一優選實施方案中，啟動子與被表達的核酸異源。除了強啟動子外，本說明書的TCR表達盒可能含有附加的元素，可提高轉基因表達，包括中樞多聚嘌呤區（CPPT），其促進了慢病毒構建體的核易位（Follenzi et al., 2000），和土撥鼠肝炎病毒轉錄後調控元素（WPRE），其透過提高RNA穩定性增加轉基因表達水準（Zufferey et al., 1999）。

【0375】本發明TCR的α和β鏈可由位於分開的載體核酸進行編碼，或者可透過位於同一載體的多核苷酸編碼。

【0376】實現高水準的TCR表面表達需要引入TCR的TCR-α和TCR-β鏈高水準轉錄。為了實現它，本說明書的TCR-α和TCR-β鏈可在單一的載體中被克

隆入雙順反子構建體，其已被證明能夠克服這一障礙。使用 TCR-α 和 TCR-β 鏈在之間的病毒核糖體間進入位元點（IRES）導致兩鏈的協同表達，因為 TCR-α 和 TCR-β 鏈均由在翻譯過程中分成兩個蛋白質的單一轉錄物產生，從而確保了產生 TCR-α 和 TCR-β 鏈的相等摩爾比。(Schmitt et al. 2009)。

【0377】 編碼本說明書 TCR 的核酸可以是被優化以從宿主細胞增加表達的密碼子。遺傳密碼冗餘讓一些氨基酸被一個以上的密碼子編碼，但某些密碼子沒有其他密碼子「優化」，因為匹配 tRNA 以及其他因數的相對可用性（Gustafsson et al., 2004）。修改 TCR-α 和 TCR-β 基因序列使得每個氨基酸被用於哺乳動物基因表達的最佳密碼子編碼，以及消除 mRNA 不穩定性基序或隱蔽剪接位元點，已顯示可顯著提高 TCR-α 和 TCR-β 基因表達（Scholten et al., 2006）。

【0378】 此外，引入的和內源性 TCR 鏈之間的錯配可能會導致獲得特異性，其構成自身免疫的顯著風險。例如，混合 TCR 二聚體的形成可能會減少可用以形成正確配對 TCR 複合體的 CD3 分子數目，因此，可以顯著降低表達所引入 TCR的細胞的功能性親合力(Kuball et al., 2007)。

【0379】 為了減少錯配，本說明書引入的 TCR 鏈的 C-末端結構域可以進行修改以促進鏈間親和力，同時降低引入鏈與內源 TCR 配對的能力。這些策略可能包括

用鼠配對物取代人類TCR-α和TCR-β C端結構域（鼠化C端結構域）；透過引入第二個半胱氨酸殘基到引入TCR的TCR-α和TCR-β鏈產生C末端結構域的第二個鏈間二硫鍵（半胱氨酸修飾）；交換TCR-α和TCR-β鏈C端結構域的相互作用殘基(「杵臼結構」)；直接融合TCR-α和TCR-β鏈可變結構域至CD3ζ（CD3ζ融合）(Schmitt et al. 2009)。

【0380】在一實施方案中，宿主細胞被改變結構以表達本說明書的TCR。在一優選實施方案中，宿主細胞為人T細胞或T細胞祖細胞。在一些實施方案中，T細胞或T細胞祖細胞從癌症患者中獲得。在另一些實施方案中，T細胞或T細胞祖細胞從健康供體中獲得。本說明書的宿主細胞相對於待治療的患者可以為同種異體或自體的。在一實施方案中，宿主是被轉化以表達α/β TCR的γ/δ T細胞。

【0381】「藥物組合物」是指適合在醫療機構用於人體的組合物。優選地，藥物組合物為無菌狀態，並根據GMP指南生產。

【0382】藥物組合物包括游離形式或以一種藥用鹽形式存在的肽（也參見上文）。此處使用的「藥用鹽」系指所公開的肽的一種衍生物，其中該肽由制酸或藥劑的堿鹽進行改性。例如，用與適合的酸反應的游離堿（通常其中的中性藥物有一個中性$-NH_2$基團）製備酸式鹽。適合製備酸鹽的酸包括有機酸，如：乙酸、丙酸、

羥基酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、甲磺酸、苯磺酸、水楊酸等等、以及無機酸，如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等。相反，可在一種肽上表現的酸性基團的堿鹽製劑使用藥用堿基進行製備，如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣、三甲胺等等。

【0383】 在特別優選的實施方案中，藥物組合物包括乙酸（醋酸鹽），三氟乙酸鹽或鹽酸（氯化物）形式的肽。

【0384】 本發明中所述的藥劑優選為一種免疫治療藥劑，例如，一種疫苗。該疫苗可直接給到患者的受影響器官，也可i.d.、i.m.、s.c.、i.p. 和 i.v. 注射方式全身給藥，或體外應用到來自患者或其細胞株的細胞（隨後再將這些細胞注入到患者中），或體外用於從來自患者的免疫細胞的一個細胞亞群（然後再將細胞重新給予患者）。如果核酸體外注入細胞，可能有益於細胞轉染，以共同表達免疫刺激細胞因數（如白細胞介素-2）。肽可完全單獨給藥，也可與免疫刺激佐劑相結合（見下文）、或與免疫刺激細胞因數聯合使用、或以適當的輸送系統給藥（例如脂質體）。該肽也可共軛形成一種合適的載體（如鑰孔蟲戚血藍蛋白（KLH）或甘露）到合適的載體（參閱WO 95/18145 及（Longenecker et al., 1993））。肽也可能被標記，可能是融合蛋白，或

可能是雜交分子。在本發明中給出序列的肽預計能刺激CD4 或 CD8 T細胞。然而，在有 CD4 T-輔助細胞的幫助時，CD8 T細胞刺激更加有效。因此，對於刺激CD8 T 細胞的 MHC-I 類表位，一種雜合分子的融合夥伴或片段提供了刺激 CD4 陽性 T 細胞的適當表位。CD4- 和 CD8 刺激表位為本領域所熟知、並包括本發明中確定的表位。

【0385】 一方面，疫苗包括至少含有 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 中提出的一種肽以及至少另外一種肽，優選為 2 至 50 個、更優選為 2 至 25 個、再優選為 2 至 20 個、最優選為 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 、13、14、15、16、17 或 18 個肽。肽可能從一個或多個特定 TAA 中衍生，並且可能與 MHC I 類分子結合。

【0386】 另一方面，本發明提出了一種編碼本發明中肽或肽變體的核酸（如多聚核苷酸）。多聚核苷酸可能為，例如，DNA、cDNA、PNA、RNA 或其組合物，它們可為單鏈和/或雙鏈、或多聚核苷酸的原生或穩定形式（如：具有硫代磷酸骨架的多聚核苷酸），並且只要它編碼肽，就可能包含也可能不包含內含子。當然，多聚核苷酸只能編碼加入天然肽鍵並含有天然氨基酸殘基的肽。另一個方面，本發明提出了一種可根據本發明表達多肽的表達載體。

【0387】 對於連接多核苷酸，已經開發出多種方法，尤其是針對 DNA，可通過向載體補充可連接性末端等方法進行連接。例如，可向 DNA 片段加入補充性均聚物軌道，之後 DNA 片段被插入到載體 DNA。然後，通過補充性均聚物尾巴的氫鍵結合，將載體和 DNA 片段結合，從而形成重組 DNA 分子。

【0388】 含有一個或多個酶切位點的合成接頭為 DNA 片段與載體連接提供了另一種方法。含各種限制性核酸內切酶的合成接頭可通過多種管道購得，其中包括從國際生物技術公司（International Biotechnologies Inc, New Haven, CN, 美國）購得。

【0389】 編碼本發明多肽的 DNA 理想修飾方法是使用 Saiki 等人（Saiki et al., 1988）所採用的聚合酶鏈反應方法。此方法可用於將 DNA 引入合適的載體（例如，通過設計合適的酶切位點），也可用於本領域已知的其他有用方法修飾 DNA。如果使用病毒載體，痘病毒載體或腺病毒載體為優選。

【0390】 之後，DNA（或在逆轉錄病毒載體情況下，RNA）可能表達於合適的宿主，從而製成含本發明肽或變體的多肽。因此，可根據已知技術使用編碼本發明肽或變體的 DNA，用本文所述方法適當修飾後，構建表達載體，然後表達載體用於轉化合適宿主細胞，從而表達和產生本發明中的多肽。此類技術包括那些公開於，

例如，美國專利 4,440,859、4,530,901、4,582,800、4,677,063、4,678,751、4,704,362、4,710,463、4,757,006、4,766,075 和 4,810,648。

【0391】 編碼含本發明化合物多肽的 DNA（或在逆轉錄病毒載體情況下，RNA）可能被加入到其他多種 DNA 序列，從而引入到合適的宿主中。同伴 DNA 將取決於宿主的性質、DNA 引入宿主的方式、以及是否需要保持為游離體還是要相互結合。

【0392】 一般來說，DNA 可以適當的方向和正確的表達閱讀框架附著到一種表達載體（如質粒）中。如有必要，該 DNA 可能與所需宿主所識別的相應轉錄和翻譯調節控制核苷酸序列連接，儘管表達載體中一般存在此類控制功能。然後，該載體通過標準方法被引入宿主。一般來說，並不是所有的宿主都會被載體轉化。因此，有必要選擇轉化過的宿主細胞。選擇方法包括用任何必要的控制元素向表達載體插入一個 DNA 序列，該序列對轉化細胞中的可選擇性屬性（如抗生素耐藥性）進行編碼。

【0393】 另外，有這種選擇屬性的基因可在另外一個載體上，該載體用來協同轉化所需的宿主細胞。

【0394】 然後，本發明中的重組 DNA 所轉化的宿主細胞在本文中所述本領域技術人員熟悉的合適條件下培養足夠長的時間，從而表達之後可回收的肽。

【0395】 有許多已知的表達系統，包括細菌（如大腸桿菌和枯草芽孢桿菌）、酵母（如酵母菌）、絲狀真菌（如曲黴菌）、植物細胞、動物細胞及昆蟲細胞。該系統可優選為哺乳動物細胞，如來自 ATCC 細胞生物學庫（Cell Biology Collection）中的 CHO 細胞。

【0396】 典型的哺乳動物細胞組成型表達載體質粒包括 CMV 或含一個合適的多聚 A 尾巴的 SV40 啟動子以及抗性標誌物（如新黴素）。一個實例為從 Pharmacia 公司（Piscataway，新澤西，美國）獲得的 pSVL。一種可誘導型哺乳動物表達載體的例子是 pMSG，也可以從 Pharmacia 公司獲得。有用的酵母質粒載體是 pRS403-406 和 pRS413-416，一般可從 Stratagene Cloning Systems 公司（La Jolla, CA 92037，美國）獲得。質粒 pRS403、pRS404、pRS405 和 pRS406 是酵母整合型質粒（YIp），並插入了酵母可選擇性標記物 HIS3、TRP1、LEU2 和 URA3。pRS413-416 質粒為酵母著絲粒質粒（Ycp）。基於 CMV 啟動子的載體（如，來自於 Sigma-Aldrich 公司）提供了暫態或穩定的表達、胞漿表達或分泌，以及 FLAG、3xFLAG、c-myc 或 MATN 不同組合物中的 N-端或 C-端標記。這些融合蛋白可用於檢測、純化及分析重組蛋白。雙標融合為檢測提供了靈活性。

【0397】 強勁的人巨細胞病毒（CMV）啟動子調控區使得 COS 細胞中的組成蛋白表達水準高達 1 mg/L。對於較弱的細胞株，蛋白水準一般低於 0.1 mg/L。SV40 複製原點的出現將導致 DNA 在 SV40 複製容納性 COS 細胞中高水準複製。例如，CMV 載體可包含細菌細胞中的 pMB1（pBR322 的衍生物）複製原點、細菌中進行氨苄青黴素抗性選育的 鈣-內醯胺酶基因、hGH polyA 和 f1 的原點。含前胰島素原引導(PPT)序列的載體可使用抗 FLAG 抗體、樹脂和板引導 FLAG 融合蛋白分泌到進行純化的培養基中。其他與各種宿主細胞一起應用的載體和表達系統是本領域熟知眾所周知的。

【0398】 在另一個實施方案中，對本發明的兩個或更多的肽或肽變體進行編碼，因此，以一個連續順序（類似於「一串珠子」的構建體）表達。在達到目標，所述肽或肽變體可能通過連接子氨基酸的延伸處（例如 LLLLLL）連接或融合一起，也可能他們之間沒有任何附加的肽而被連接。這些構建體也可用於癌症治療，可誘導涉及 MHC I 和 MHC II 類分子的免疫應答。

【0399】 本發明還涉及一種宿主細胞，其以本發明的多核苷酸載體構建轉化而來。宿主細胞可為原核細胞，也可為真核細胞。在有些情況下，細菌細胞為優選原核宿主細胞，典型為大腸桿菌株，例如，大腸桿菌菌株 DH5（從 Bethesda Research Laboratories 公司

（Bethesda, MD, 美國）獲得）和 RR1（從美國菌種保藏中心（ATCC, Rockville, MD, 美國），ATCC 編號31343 獲得）。首選的真核宿主細胞包括酵母、昆蟲和哺乳動物細胞，優選為脊椎動物細胞，如：小鼠、大鼠、猴子或人成纖維細胞和結腸癌細胞株中的細胞。酵母宿主細胞包括 YPH499、YPH500 和 YPH501，一般可從 Stratagene Cloning Systems 公司（La Jolla, CA 92037, 美國）獲得。首選哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞為 ATCC 中的 CCL61 細胞、NIH 瑞士小鼠胚胎細胞 NIH/3T3 為 ATCC 中的 CRL 1658 細胞、猴腎源性 COS-1 細胞為 ATCC 中的 CRL 1650 細胞以及人胚胎腎細胞的 293 號細胞。首選昆蟲細胞為 Sf9 細胞，可用杆狀病毒表達載體轉染。有關針對表達選擇合適宿主細胞的概要，可從教科書 (Paulina Balbás and Argelia Lorence 《Methods in Molecular Biology Recombinant Gene Expression, Reviews and Protocols》Part One, Second Edition, ISBN 978-1-58829-262-9) 和技術人員知道的其他文獻中查到。

【0400】 含本發明 DNA 結構的適當宿主細胞的轉化可使用大家熟知的方法完成，通常取決於使用載體的類型。關於原核宿主細胞的轉化，請參見，例如，Cohen 等人的文獻 (Cohen et al., 1972) 和 (Green and

Sambrook, 2012)。酵母細胞的轉化在 Sherman 等人的文章（Sherman et al., 1986）中進行了描述。Beggs（Beggs, 1978）中所述的方法也很有用。對於脊椎動物細胞，轉染這些細胞的試劑等，例如，磷酸鈣和 DEAE-葡聚糖或脂質體配方，可從 Stratagene Cloning Systems 公司或 Life Technologies 公司（Gaithersburg, MD 20877，美國）獲得。電穿孔也可用於轉化和/或轉染細胞，是本領域用於轉化酵母細胞、細菌細胞、昆蟲細胞和脊椎動物細胞大家熟知的方法。

【0401】 被成功轉化的細胞（即含本發明 DNA 結構的細胞）可用大家熟知的方法（如 PCR）進行識別。另外，上清液存在的蛋白可使用抗體進行檢測。

【0402】 應瞭解，本發明中的某些宿主細胞用於製備本發明中的肽，例如細菌細胞、酵母細胞和昆蟲細胞。但是，其他宿主細胞可能對某些治療方法有用。例如，抗原表現細胞（如樹突狀細胞）可用于表達本發明中的肽，使他們可以加載入相應的 MHC 分子中。因此，本發明提出了含本發明中核酸或表達載體的一種宿主細胞。

【0403】 在一個優選實施方案中，宿主細胞為抗原表現細胞，尤其是樹突狀細胞或抗原表現細胞。2010 年 4 月 29 日，美國食品和藥物管理局（FDA）批准載有含攝護腺酸性磷酸酶（PAP）的重組融合蛋白之APC可用

於治療無症狀或症狀輕微的轉移性 HRPC (Rini et al., 2006; Small et al., 2006)。

【0404】 另一方面，本發明提出了一種配製一種肽及其變體的方法，該方法包括培養宿主細胞和從宿主細胞或其培養基中分離肽。

【0405】 在另一個實施方案中，本發明中的肽、核酸或表達載體用於藥物中。例如，肽或其變體可製備為靜脈 (i.v.) 注射劑、皮下 (s.c.) 注射劑、皮內 (i.d.) 注射劑、腹膜內 (i.p.) 注射劑、肌肉 (i.m.) 注射劑。肽注射的優選方法包括 s.c.、i.d.、i.p.、i.m. 和 i.v. 注射。DNA 注射的優選方法為 i.d.、i.m.、s.c.、i.p. 和 i.v. 注射。例如，給予 50 μg 至 1.5 mg，優選為 125 μg 至 500 μg 的肽或 DNA，這取決於具體的肽或 DNA。上述劑量範圍在以前的試驗中成功使用 (Walter et al., 2012)。

【0406】 用於主動免疫接種的多聚核苷酸可為基本純化形式，也可包被於載體或輸送系統。核酸可能為 DNA、cDNA、PNA、RNA，也可能為其組合物。這種核酸的設計和引入方法為本領域所熟知。例如，文獻中有其概述 (Teufel et al., 2005)。多核苷酸疫苗很容易製備，但這些載體誘導免疫反應的作用模式尚未完全瞭解。合適的載體和輸送系統包括病毒 DNA 和/或 RNA，如基於腺病毒、牛痘病毒、逆轉錄病毒、皰疹病毒、腺相關病毒或含一種以上病毒元素的混合病毒

的系統。非病毒輸送系統包括陽離子脂質體和陽離子聚合物，是 DNA 輸送所屬領域內熟知的系統。也可使用物理輸送系統，如通過「基因槍」。肽或核酸編碼的肽可以是一種融合蛋白，例如，含刺激 T 細胞進行上述 CDR 的表位。

【0407】 本發明的藥劑也可能包括一種或多種佐劑。佐劑是那些非特異性地增強或加強免疫反應的物質（例如，通過 CD8-陽性 T 細胞和輔助 T(T_H) 細胞介導的對一種抗原的免疫應答，因此被視為對本發明的藥劑有用。適合的佐劑包括（但不僅限於）1018ISS、鋁鹽、AMPLIVAX®、AS15、BCG、CP-870,893、CpG7909、CyaA、dSLIM、鞭毛蛋白或鞭毛蛋白衍生的 TLR5 配體、FLT3 配體、GM-CSF、IC30、IC31、咪喹莫特 (ALDARA®)、resiquimod、ImuFact IMP321、白細胞介素 IL-2、IL-13、IL-21、干擾素 α 或 β，或其聚乙二醇衍生物、IS Patch、ISS、ISCOMATRIX、ISCOMs、JuvImmune®、LipoVac、MALP2、MF59、單磷醯脂 A、Montanide IMS 1312、Montanide ISA 206、Montanide ISA 50V、Montanide ISA-51、水包油和油包水乳狀液、OK-432、OM-174、OM-197-MP-EC、ONTAK、OspA、PepTel® 載體系統、基於聚丙交酯複合乙交酯 [PLG] 和右旋糖苷微粒、重組人乳鐵傳遞蛋白 SRL172、病毒顆粒和其他

病毒樣顆粒、YF-17D、VEGFtrap、R848、β-葡聚糖、Pam3Cys、源自皂角苷、分支桿菌提取物和細菌細胞壁合成模擬物的 Aquila 公司的 QS21 刺激子，以及其他專有佐劑，如：Ribi's Detox、Quil 或 Superfos。優選佐劑如：弗氏佐劑或 GM-CSF。前人對一些樹突狀細胞特異性免疫佐劑（如 MF59）及其製備方法進行了描述 (Allison and Krummel, 1995)。也可能使用細胞因數。一些細胞因數直接影響樹突狀細胞向淋巴組織遷移（如，TNF-），加速樹突狀細胞成熟為 T 淋巴細胞的有效抗原表現細胞（如，GM-CSF、IL-1 和 IL-4）（美國 5849589號專利，特別以其完整引用形式併入本文），並充當免疫佐劑（如 IL-12、IL-15、IL-23、IL-7、IFN-α、IFN-β）(Gabrilovich et al., 1996)。

【0408】 據報告，CpG 免疫刺激寡核苷酸可提高佐劑在疫苗中的作用。如果沒有理論的約束， CpG 寡核苷酸可通過 Toll 樣受體（TLR）（主要為 TLR9）啟動先天（非適應性）免疫系統從而起作用。CpG 引發的 TLR9 活化作用提高了對各種抗原的抗原特異性體液和細胞反應，這些抗原包括肽或蛋白抗原、活病毒或被殺死的病毒、樹突狀細胞疫苗、自體細胞疫苗以及預防性和治療性疫苗中的多糖結合物。更重要的是，它會增強樹突狀細胞的成熟和分化，導致 T_{H1} 細胞的活化增強以及細胞毒性 T 淋巴細胞（CTL）生成加強，甚至 CD4

T 細胞說明的缺失。甚至有疫苗佐劑的存在也能維持 TLR9 活化作用誘發的 T_{H1} 偏移，這些佐劑如：正常促進 T_{H2} 偏移的明礬或弗氏不完全佐劑 (IFA)。CpG 寡核苷酸與以下其他佐劑或配方一起製備或聯合給藥時，表現出更強的佐劑活性，如微粒、納米粒子、脂肪乳或類似製劑，當抗原相對較弱時，這些對誘發強反應尤為必要。他們還能加速免疫反應，使抗原劑量減少約兩個數量級，在有些實驗中，對不含CpG 的全劑量疫苗也能產生類似的抗體反應 (Krieg, 2006)。美國 6406705 B1 號專利對 CpG 寡核苷酸、非核酸佐劑和抗原結合使用促使抗原特異性免疫反應進行了描述。一種 CpG TLR9 拮抗劑為 Mologen 公司（德國柏林）的 dSLIM（雙幹環免疫調節劑），這是本發明藥物組合物的優選成分。也可使用其他如 TLR 結合分子，如：RNA 結合 TLR7、TLR8 和/或 TLR9。

【0409】 其他有用的佐劑例子包括（但不限於）化學修飾性 CpG （如 CpR、Idera）、dsRNA 模擬物，如，Poly(I:C) 及其衍生物（如：AmpliGen、Hiltonol、多聚-(ICLC)、多聚 (IC-R)、多聚 (I:C12U)）、非 CpG 細菌性 DNA 或 RNA 以及免疫活性小分子和抗體，如：環磷醯胺、舒尼替單抗、貝伐單抗®、西樂葆、NCX-4016、西地那非、他達拉非、伐地那非、索拉非尼、替莫唑胺、temsirolimus、XL-999、CP-547632、帕唑帕尼、VEGF Trap、

ZD2171、AZD2171、抗-CTLA4、免疫系統的其他抗體靶向性主要結構（如：抗-CD40、抗-TGFβ、抗-TNFα受體）和 SC58175，這些藥物都可能有治療作用和/或充當佐劑。技術人員無需過度進行不當實驗就很容易確定本發明中有用的佐劑和添加劑的數量和濃度。

【0410】 首選佐劑是抗-CD40、咪喹莫特、瑞喹莫德、GM-CSF、環磷醯胺、舒尼替尼、貝伐單抗、干擾素α、CpG 寡核苷酸及衍生物、多聚(I:C)及衍生物、RNA、西地那非和PLG或病毒顆粒的微粒製劑。

【0411】 本發明藥物組合物的一個優選實施方案中，佐劑從含集落刺激因數製劑中選擇，如粒細胞巨噬細胞集落刺激因數（GM-CSF，沙格司亭）、環磷醯胺、咪喹莫特、resiquimod 和干擾素-α。

【0412】 本發明藥物組合物的一個優選實施方案中，佐劑從含集落刺激因數製劑中選擇，如粒細胞巨噬細胞集落刺激因數（GM-CSF，沙格司亭）、環磷醯胺、咪喹莫特和 resimiquimod。在本發明藥物組合物的一個優選實施方案中，佐劑為環磷醯胺、咪喹莫特或 resiquimod。更優選的佐劑是 Montanide IMS 1312、Montanide ISA 206、Montanide ISA 50V、Montanide ISA-51、聚-ICLC（Hiltonol®）和抗CD40 mAB或其組合物。

【0413】 此組合藥物為非腸道注射使用，如皮下、皮內、肌肉注射，也可口服。為此，肽和其他選擇性分子

在藥用載體中分解或懸浮，優選為水載體。此外，組合物可包含輔料，如：緩衝劑、結合劑、衝擊劑、稀釋劑、香料、潤滑劑等。這些肽也可與免疫刺激物質合用，如：細胞因數。可用於此類組合物的更多輔料可在從 A. Kibbe 所著的 Handbook of Pharmaceutical Excipients (Kibbe, 2000) 等書中獲知。此組合藥物可用於阻止、預防和/或治療腺瘤或癌性疾病。例如，EP2112253 中有示例製劑。

【0414】 重要的是要認識到，通過本發明的疫苗引發的免疫應答在不同的細胞階段和開發的不同階段攻擊癌症。而且不同的癌症相關信號通路被攻擊。這相對於其他疫苗的優勢，這些疫苗只針對一個或幾個靶標，這可能會導致腫瘤很容易適應於攻擊（腫瘤逃逸）。此外，並非所有的個體腫瘤都表達相同模式的抗原。因此，幾個腫瘤相關肽的組合確保了每個腫瘤都承擔至少一些靶標。該組合物以這樣的方式設計，預期每個腫瘤可表達幾種抗原並覆蓋腫瘤生長和維持所需要的幾種獨立的途徑。因此，疫苗可易於「現成的」用於較大患者群體。這意味著，預選擇接受疫苗治療的患者可限制為 HLA 分型，無需抗原表達的任何額外的生物標誌物評估，但仍然確保多個靶標同時被誘導的免疫應答攻擊，這對於療效很重要 (Banchereau et al., 2001; Walter et al., 2012)。

【0415】 本文所用的「支架」一詞是指與（如抗原）決定因數特異性結合的分子。在一項實施方案中，支架是能夠引導其所連接的實體（例如，（第二）抗原結合部分）至目標靶點，例如，至特定類型的腫瘤細胞或承載抗原決定簇的腫瘤基質（如根據目前申請中肽和MHC 的複合體）。在另一項實施例中，支架能夠通過其靶抗原(例如 T 細胞受體複合體抗原)啟動信號通路。支架包括但不限於抗體及其片段，抗體的抗原結合區，其包含抗體重鏈可變區和抗體輕鏈可變區，結合的蛋白包括至少一個錨蛋白重複序列基元和單域抗原結合(SDAB) 分子、適體、（可溶）TCR 和（經修飾的）細胞，例如同種異體或自體 T 細胞。為了評估某個分子是否是結合至靶點的支架，可進行結合測定。

【0416】 「特定」結合系指，與其他天然肽-MHC 複合體相比，該支架與感興趣的肽-MHC複合體更好地結合，結合程度為，擁有能夠殺死承載特定靶點細胞的活性分子的支架不能夠殺死無特定靶點但表現一個或多個其他肽-MHC複合體的另一細胞。如果交叉反應性肽-MHC 的肽並不是天然的，即，並非來自人 HLA-多肽組，則結合至其他肽-MHC 複合體是無關緊要的。評估靶細胞殺傷的測試在本領域中是公知的。它們應該含有未改變的肽-MHC 表現的靶細胞（原發細胞或細胞系）或載有肽的細胞進行，以便達到天然肽-MHC 的水準。

【0417】 各支架可包括一個標記，其通過確定是否存在或不存在標籤所提供的信號可檢測到結合支架。例如，該支架可用螢光染料或任何其他適用的細胞標記分子進行標記。此類標記分子是本領域中公知的。例如，通過螢光染料進行的螢光標記可通過螢光或鐳射掃描顯微術或流式細胞術提供結合適體的視覺化。

【0418】 各支架可與第二個活性分子（例如 IL-21、抗 CD3、抗 CD28）共軛。

【0419】 關於多肽支架的進一步資訊，可參閱，例如，在 WO 2014/071978A1 背景技術部分，並作為參考文獻引用。

【0420】 本發明還涉及適體。適體（例如，參見 WO 2014/191359 及其中引用的文獻）是短的單鏈核酸分子，其可以折疊為所定義的三維結構並識別特定的靶標結構。它們似乎是開發靶向治療的合適替代方法。適體已顯示可選擇性與具有高親和力和特異性的複合體靶標相結合。

【0421】 識別細胞表面分子的適體在過去十年內已經確定，並為開發診斷和治療方法提供了手段。由於適體已顯示幾乎無毒性和免疫原性，因此，它們是生物醫學應用中有前景的候選物質。事實上適體，例如攝護腺特異性膜抗原識別適體，已被成功地用於靶向治療並在體內模型的異種移植物中顯示出功能。此外，認識到特定腫瘤細胞系的適體也已確定。

【0422】可選擇DNA適體來揭示各種癌細胞的廣譜識別屬性，特別是那些來自於實體瘤的細胞，而非致瘤和主要健康細胞不被識別。如果所識別的適體不僅識別腫瘤特異性子類型，而且與一系列腫瘤相互作用，這使適體適用于作為所謂的廣譜診斷和治療手段。

【0423】此外，用流式細胞儀對細胞結合行為的研究顯示，適體在納摩爾範圍內顯示出很好的親和力。

【0424】適體用於診斷和治療目的。此外，也可能顯示，一些適體被腫瘤細胞吸取，因而可作為抗癌劑靶向遞送的分子賦形劑，例如siRNA進入腫瘤細胞。

【0425】可選擇適體針對複合體的靶標，如細胞和組織以及包含、優選包括根據任何SEQ ID NO 1至SEQ ID NO 161的一個序列、根據當前發明的肽複合體與MHC分子，使用細胞SELEX（通過指數富集的配體系統進化）技術。

【0426】本發明中的肽可用于生成和開發出針對MHC/肽複合物的特定抗體。這些抗體可用於治療，將毒素或放射性物質靶向病變組織。這些抗體的另一用途是為了成像之目的（如PET）將放射性核素靶向病變組織。這可有助於檢測小轉移灶或確定病變組織的大小和準確位置。

【0427】因此，本發明的另一方面是提出產生特異性結合至與HLA限制性抗原絡合的I或II類人主要組織相容性複合體（MHC）的一種重組抗體的方法，該方

法包括：用可溶形式的與 HLA 限制性抗原絡合的(MHC) I 或 II 類分子對包含表達所述主要組織相容性說複合體 (MHC) I 或 II 類的基因工程非人哺乳動物進行免疫；將 mRNA 分子與產生所述非人哺乳動物細胞的抗體分離；產生一個噬菌體顯示庫，顯示由所述 mRNA 分子編碼的蛋白分子；以及將至少一個噬菌體與所述噬菌體顯示庫分離，所述的至少一個噬菌體顯示所述抗體特異性地結合至與 HLA 限制性抗原絡合的所述人主要組織相容性說複合體 (MHC) I 或 II 類。

【0428】 本發明的另一方面提出一種抗體，其特異性結合至與一種 HLA 限制性抗原絡合的 I 或 II 類人主要組織相容性說複合體 (MHC)，其中該抗體優選為多克隆抗體、單克隆抗體、雙特異性抗體和/或嵌合抗體。

【0429】 產生這種抗體和單鏈 I 類主要組織相容性複合物的相應方法，以及產生這些抗體的其他工具在 WO 03/068201、WO 2004/084798、WO 01/72768、WO 03/070752 以及出版物 (Cohen et al., 2003a; Cohen et al., 2003b; Denkberg et al., 2003) 中進行了披露，為了本發明之目的，所有參考文獻通過引用被完整地併入本文。

【0430】 優選地，該抗體與複合體的結合親和力低於 20 納摩爾，優選為低於 10 納摩爾，這在本發明情況下也被視為具有「特異性」。

【0431】本發明涉及一種肽，包含選自 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161組成的組的一個序列或該序列的與 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 具有 88% 同源性（優選為相同）的一種變體，或誘導與所述變異肽發生 T 細胞交叉反應的一種變體，其中，所述肽不是基本的全長多肽。

【0432】本發明進一步涉及一種肽，包含選自 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 組成的組的一個序列、或與 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 具有至少 88% 同源性（優選為相同）的一種變體，其中所述肽或變體的總長度為 8 至 100 個、優選為 8 至 30 個、最優選為 8 至 14 個氨基酸。

【0433】本發明進一步涉及本發明的肽，其具有與主要組織相容性複合體（MHC）I 或 II 類分子結合的能力。

【0434】本發明進一步涉及本發明中的肽，其中肽系由或基本系由根據 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 的一個氨基酸序列組成。

【0435】本發明進一步涉及本發明的肽，其中該肽（在化學上）被修飾和/或包含非肽鍵。

【0436】本發明進一步涉及本發明的肽，其中該肽為融合蛋白的一部分，特別包括 HLA-DR 抗原相關不變鏈（Ii）的 N-端氨基酸，或其中該肽與一種抗體（例如，樹突狀細胞特定抗體）融合。

【0437】本發明進一步涉及一種核酸，其編碼本發明所述肽，前提是該肽並非完整（完全）的人蛋白。

【0438】本發明進一步涉及一種本發明的核酸，為DNA、cDNA、PNA、RNA，也可能為其組合物。

【0439】本發明進一步涉及一種能表達本發明核酸的表達載體。

【0440】本發明進一步涉及本發明的一種肽、本發明的一種核酸或本發明的一種藥用表達載體，特別是用於治療胰腺癌。

【0441】本發明進一步涉及含本發明核酸或本發明表達載體的一種宿主細胞。

【0442】本發明進一步涉及本發明的宿主細胞，其為抗原表現細胞，優選為樹突細胞。

【0443】本發明進一步涉及配製本發明一種肽的一種方法，所述方法包括培養本發明的宿主細胞和從所述宿主細胞或其培養基中分離肽。

【0444】本發明進一步涉及本發明中的方法，其中抗原通過與足夠量的含抗原提成細胞的抗原結合被載入表達於合適抗原表現細胞表面的 I 或 II 類 MHC 分子。

【0445】本發明進一步涉及本發明的方法，其中該抗原表現細胞包括一個表達載體，該載體有能力表達含SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 的肽或所述變體氨基酸序列。

【0446】本發明進一步涉及以本發明方法製造的啟動T細胞，其中所述T細胞有選擇性地識別一種細胞，該細胞異常表達含一種本發明氨基酸序列的多肽。

【0447】本發明進一步涉及一種殺傷患者靶細胞的方法，其中患者的靶細胞異常表達含本發明任何氨基酸序列的多肽，該方法包括給予患者本發明的有效量T細胞。

【0448】本發明進一步涉及任何所述肽、本發明的一種核酸、本發明的一種表達載體、本發明的一種細胞、本發明一種作為藥劑或製造藥劑的啟動細胞毒性T淋巴細胞的用途。本發明進一步涉及一種本發明的用途，其中藥劑可有效抗癌。

【0449】本發明進一步涉及一種本發明的用途，其中該藥劑為一種疫苗。本發明進一步涉及一種本發明的用途，其中藥劑可有效抗癌。

【0450】本發明還一般涉及本發明的用途，其中所述癌細胞為胰腺癌細胞或其他實體或血液腫瘤細胞，如：肺癌、腎癌、腦癌、胃癌、結腸或直腸癌、肝癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌（MCC）、黑色素瘤、卵巢癌、食管癌、膀胱癌、子宮內膜癌、膽囊癌和膽管癌。

【0451】本發明進一步涉及一種基於本發明肽的特定標誌物蛋白和生物標誌物，在此成為「靶標」，其可用於診斷和/或判斷胰腺癌的預後。本發明還涉及這些供癌症治療使用的新靶點。

【0452】 本文中術語「抗體」為廣義上的定義，既包括多克隆也包括單克隆抗體。除了完整或「全部」的免疫球蛋白分子，「抗體」這一術語還包括這些免疫球蛋白分子和人源化免疫球蛋白分子的片段(如，CDR、Fv、Fab 和 Fc 片段）或聚合物，只要它們表現出本發明的任何期望屬性（例如，胰腺癌標誌物（多）肽的特異性結合、將毒素傳遞給癌症標誌物基因表達水準增加時的胰腺癌細胞和/或抑制胰腺癌標誌物多肽的活性）。

【0453】 只要有可能，本發明的抗體可從商業來源購買。本發明的抗體也可能使用已知的方法制得。技術人員會瞭解全長胰腺癌標誌物多肽或其片段可用于製備本發明的抗體。用於產生本發明抗體的多肽可部分或全部地由天然源經純化而得，也可利用重組 DNA 技術生產。

【0454】 例如，本發明的編碼肽的 cDNA，例如，該肽為根據 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 多肽的肽，或其中一個變體或片段，可在原核細胞中（如：細菌）或真核細胞（如：酵母、昆蟲或哺乳動物細胞）中表達，之後，可純化重組蛋白，並用於產生一種特異性結合用於產生本發明抗體的胰腺癌標誌物多肽的單克隆或多克隆抗體製劑。

【0455】 本領域的技術人員會認識到，兩種或兩種以上不同集合的單克隆抗體或多克隆抗體能最大限度地增加獲得一種含預期用途所需的特異性和親和力（例如，ELISA 法、免疫組織化學、體內成像、免疫毒素療法）

的抗體的可能性。根據抗體的用途，用已知的方法對其期望活性進行測試（例如，ELISA 法、免疫組織化學、免疫治療等；要獲取產生和測試抗體的進一步指導，請參閱，例如，Greenfield, 2014 (Greenfield, 2014)）。例如，該抗體可用 ELISA 法或免疫印跡法、免疫組織化學染色福馬林固定的癌組織或冰凍的組織切片進行檢測。在初次體外表徵後，用於治療或體內診斷用途的抗體根據已知的臨床測試方法進行檢測。

【0456】 此處使用的術語「單克隆抗體」系指從大量同質抗體中獲得的一種抗體，即，由相同的抗體組成的抗體群，但可能少量表現的自然突變除外。此處所述的單克隆抗體具體包括「嵌合」抗體，其中一部分重鏈和/或輕鏈與從特定物種中獲得的抗體或屬於特定抗體類型和分類型抗體的相應序列相同（同質），同時，剩餘鏈與從其他物種中獲得的抗體或屬於特定抗體類型和子類型抗體的相應序列以及這些抗體的片段相同（同質），只要他們表現出預期的拮抗活性（美國 4816567 號專利，其在此以其整體併入）。

【0457】 本發明的單克隆抗體可能使用雜交瘤方法制得。在雜交瘤方法中，老鼠或其他適當的宿主動物，通常用免疫製劑以引發產生或能產生將特異性結合至免疫製劑的抗體。或者，淋巴細胞可在體外進行免疫。

【0458】 單克隆抗體也可由 DNA 重組方法制得，如：美國 4816567 號專利所述。編碼本發明單克隆抗

體的 DNA 可很容易地使用傳統程序進行分離和測序（例如：通過使用能與編碼鼠抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針）。

【0459】 體外方法也適用於製備單價抗體。抗體消化以產生抗體的片段，尤其是 Fab 片段，可以通過使用本領域已知的常規技術完成。例如，可以通過使用木瓜蛋白酶完成消化。木瓜蛋白酶消化的實施例在 WO 94/29348和美國 4342566 號專利中有描述。抗體的木瓜蛋白酶消化通常產生兩種相同的抗原結合性片段，稱為 Fab 片段（每個片段都有一個抗原結合點）和殘餘 Fc 片段。胃蛋白酶處理產生一個 $F(ab')_2$ 片段和一個 pFc' 片段。

【0460】 抗體片段，不論其是否附著於其他序列，均可包括特定區域或特定氨基酸殘基的插入、刪除、替換、或其他選擇性修飾，但前提是，片段的活性與非修飾的抗體或抗體片段相比沒有顯著的改變或損害。這些修飾可提供一些額外的屬性，如：刪除/添加可與二硫鍵結合的氨基酸，以增加其生物壽命、改變其分泌特性等。在任何情況下，抗體片段必須擁有生物活性的特性，如：結合活性、調節結合域的結合力等。抗體的功能性或活性區域可通過蛋白特定區域的基因突變、隨後表達和測試所表達的多肽進行確定。這些方法為本行業技術人員所熟知，可包括編碼抗體片段的核酸的特定位點基因突變。

【0461】 本發明的抗體可進一步包括人源化抗體或人抗體。非人（如：鼠）抗體的人源化形式為嵌合抗體免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段（如：Fv、Fab、Fab'或抗體的其他抗原結合序列），其中包含從非人免疫球蛋白中獲得的最小序列。人源化抗體包括人免疫球蛋白（受體抗體），其中來自受體互補決定區（CDR）的殘基被來自非人物種（供體抗體）（如具有與其特異性、親和力和能力的小鼠、大鼠或兔子）CDR 的殘基取代。在某些情況下，人類免疫球蛋白的 Fv 框架（FR）殘基被相應的非人殘基取代。人源化抗體可能還包括既非受體抗體、也非輸入 CDR 或框架序列中發現的殘基。一般來說，人源化抗體將包括幾乎所有的至少一個、通常為二個可變域，其中，全部或幾乎全部的 CDR 區域均對應於非人免疫球蛋白的區域並且全部或幾乎全部的 FR 區域均為人免疫球蛋白相同序列的區域。理想情況是，人源化抗體還將包括至少免疫球蛋白恒定區（Fc）的一部分，通常是人免疫球蛋白的恒定區的一部分。

【0462】 人源化非人抗體的方法為本行業所熟知。一般來說，人源化抗體具有一個或多個從非人源頭引入的氨基酸殘基。這些非人氨基酸殘基往往被稱為「輸入」殘基，通常從「輸入」可變域中獲得。人源化基本上可以通過將齧齒動物 CDR 或 CDR 序列取代為相應的人抗體序列而完成。因此，這種「人源化」抗體為嵌合抗體（美國 4816567 號專利），其中大大少於完整的人

可變域被來自於非人物種的相應序列取代。在實踐中，人源化抗體通常為人抗體，其中有些 CDR 殘基以及可能的一些 FR 殘基被來自齧齒動物抗體中的類似位點的殘基取代。

【0463】 可使用免疫後在內源性免疫球蛋白產生缺失時能產生完整人抗體的轉基因動物（如：小鼠）。例如，它被描述為，嵌合和種系突變小鼠中的抗體重鏈連接區域基因的純合性缺失導致內源性抗體生成的完全抑制。在此種系變種小鼠中人種系免疫球蛋白基因陣列的轉移在抗原挑戰後將導致人抗體的生成。人抗體也可在噬菌體展示庫中產生。

【0464】 本發明的抗體優選為通過藥用載體的形式給予受試者。通常，在製劑中使用適量的藥用鹽，以使製劑等滲。藥用載體的例子包括生理鹽水、林格氏液和葡萄糖溶液。溶液的 pH 值優選為約 5 至8，更優選為約 7 至7.5。此外，載體還包括緩釋製劑，如：含有抗體的固體疏水性聚合物半透性基質，其中基質為有形物品形式，如：薄膜、脂質體或微粒。本行業的技術人員熟知，某些載體可能為更優選，取決於例如，抗體的給藥途徑和濃度。

【0465】 該抗體可通過注射（如：靜脈內、腹腔內、皮下、肌肉內）或通過輸注等其他方法給予受試者、患者或細胞，確保其以有效的形式傳輸到血液中。這些抗

體也可以通過瘤內或瘤周途徑給予，從而發揮局部和全身的治療作用。局部或靜脈注射為優選。

【0466】 抗體給藥的有效劑量和時間表可根據經驗確定，並且作出此類決定屬本行業的技術範圍內。本行業的技術人員會明白，必須給予的抗體劑量根據以下因素會有所不同，例如：接受抗體的受試者、給藥途徑、使用的抗體以及其他正在使用的藥物的特定類型。單獨使用的抗體的通常日劑量可能為約 1 μg/kg 至最多 100 mg/kg 體重或更多，這取決於上述因素。給予抗體，優選為治療胰腺癌後，治療抗體的療效可通過技術人員熟知的不同方法評估。例如：接受治療的受試者癌症的大小、數量和/或分佈可使用標準腫瘤成像技術進行監測。因治療而給予的抗體與不給予抗體時的病程相比，可阻止腫瘤生長、導致腫瘤縮小、和/或阻止新腫瘤的發展，這樣的抗體是一種有效治療癌症的抗體。

【0467】 本發明的另一方面提出了製備識別特異性肽-MHC複合物的可溶性 T 細胞受體（sTCR）的一種方法。這種可溶性 T 細胞受體可從特異性 T 細胞克隆中產生，並且它們的親和力可以通過互補決定區靶向誘變而增加。為了 T 細胞受體選擇之目的，可以使用噬菌體展示（美國 2010/0113300， (Liddy et al., 2012)）。為了在噬菌體展示期間以及實際使用為藥物時穩定 T 細胞受體之目的，可通過非天然二硫鍵、其他共價鍵（單鏈 T 細胞受體）或通過二聚化結構域連接 α

和β鏈（Boulter et al., 2003; Card et al., 2004; Willcox et al., 1999）。T 細胞受體可以連接到毒素、藥物、細胞因數（參見US 2013/0115191）、域招募效應細胞，如抗 CD3 域等，以便對靶細胞執行特定的功能。此外，它可能表達於用於過繼轉移的 T 細胞。進一步的資訊可在 WO 2004/033685A1 和 WO 2004/074322A1 中找到。sTCR 的組合在 WO 2012/056407A1 中進行了描述。WO 2013/057586A1 中公開了製備的進一步的方法。

【0468】此外，可用本發明的肽和/或 TCR 或抗體或其他結合分子在活檢樣本的基礎上驗證病理師對癌症的診斷。

【0469】該抗體或 TCR 也可用於體內診斷實驗。一般來說，抗體用放射性核素標記（如：^{111}In、^{99}Tc、^{14}C、^{131}I、^{3}H、^{32}P 或 ^{35}S），從而可免疫閃爍掃描法使腫瘤局限化。在一實施方案中，其中的抗體或片段與兩個或兩個以上選自包括上述蛋白的組的蛋白質靶標的細胞外域結合，並且親和力值（Kd）低於 1 x 10μM。

【0470】診斷用抗體可通過各種影像學方法使用適合檢測的探針進行標記。探針檢測方法包括但不限於，螢光、光、共聚焦和電鏡方法；磁共振成像和光譜學技術；透視、電腦斷層掃描和正電子發射斷層掃描。合適的探針包括但不限於，螢光素、羅丹明、曙紅及其它螢光團、放射性同位素、黃金、釓和其他稀土、順磁鐵、氟-18 和

其他正電子發射放射性核素。此外，探針可能是雙功能或多功能的，並且用一種以上的上述方法可進行檢測。這些抗體可用所述的探針直接或間接進行標記。抗體探針的連接，包括探針的共價連接、將探針融合入抗體、以及螯合化合物的共價連接從而結合探針、以及其他本行業熟知的方法。對於免疫組織化學方法，疾病組織樣本可能是新鮮或冷凍或可能包埋於石蠟中以及用福馬林等防腐劑固定。固定或包埋的切片包括與標記一抗和二抗接觸的樣本，其中該抗體用於檢測原位 蛋白的表達。

【0471】 本發明的另一方面包括一種體外製備啟動的T 細胞的方法，該方法包括將 T 細胞與載有抗原的人MHC 分子進行體外接觸，這些分子在合適的抗原表現細胞表面表達足夠的一段時間從而以抗原特異性方式啟動 T 細胞，其中所述抗原為根據本發明所述的一種肽。優選情況是足夠量的抗原與抗原表現細胞一同使用。

【0472】 優選情況是，哺乳動物細胞的TAP 肽轉運載體缺乏或水準下降或功能降低。缺乏 TAP 肽轉運載體的適合細胞包括 T2、RMA-S 和果蠅細胞。TAP 是與抗原加工相關的轉運載體。

【0473】 人體肽載入的缺陷細胞株 T2 從屬美國菌種保藏中心（ATCC, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852，美國）目錄號CRL1992；果蠅細胞株 Schneider 2 號株從屬 ATCC

目錄 CRL 19863；小鼠 RMA-S 細胞株 Ljunggren 等人描述過（Ljunggren and Karre, 1985）。

【0474】 優選情況是，宿主細胞在轉染前基本上不表達 MHC I 類分子。刺激因數細胞還優選為表達對 T 細胞共刺激信號起到重要作用的分子，如，B7.1、B7.2、ICAM-1 和 LFA 3 中的任一種分子。大量 MHC I 類分子和共刺激分子的核酸序列可從 GenBank 和 EMBL 資料庫中公開獲得。

【0475】 當 MHC I 類表位用作一種抗原時，T 細胞為 CD8 陽性 T 細胞。

【0476】 如果抗原表現細胞受到轉染而表達這種表位，則優選的細胞包括一個表達載體，該載體有能力表達含 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:161 的肽或變體氨基酸序列。

【0477】 可使用其他一些方法來體外生成 T 細胞。例如，自體腫瘤浸潤性淋巴細胞可用于生成 CTL。Plebanski 等人在（Plebanski et al., 1995）使用自體外周血淋巴細胞（PLB）制得 T 細胞。另外，也可能用肽或多肽脈衝處理樹突狀細胞或通過與重組病毒感染而製成自體 T 細胞。此外，B 細胞可用於製備自體 T 細胞。此外，用肽或多肽脈衝處理或用重組病毒感染的巨噬細胞可用於配製自體 T 細胞。S. Walter 等人在（Walter et al., 2003）中描述了通過使用人工抗原表現細胞（aAPC）體外啟動 T 細胞，這也是生成

作用於所選肽的T 細胞的一種合適方法。在本發明中，根據生物素：鏈黴素生物化學方法通過將預製的MHC：肽複合物耦合到聚苯乙烯顆粒（微球）而生成 aAPC。該系統實現了對 aAPC 上的 MHC 密度進行精確調節，這使得可以在血液樣本中選擇地引發高或低親合力的高效抗原特異性 T 細胞反應。除了 MHC：肽複合物外，aAPC 還應攜運含共刺激活性的其他蛋白，如耦合至表面的抗-CD28 抗體。此外，此類基於 aAPC 的系統往往需要加入適當的可溶性因數，例如，諸如白細胞介素 12 的細胞因數。

【0478】 也可用同種異體細胞制得 T 細胞，在 WO 97/26328 中詳細描述了一種方法，以參考文獻方式併入本文。例如，除了果蠅細胞和 T2 細胞，也可用其他細胞來表現肽，如 CHO 細胞、杆狀病毒感染的昆蟲細胞、細菌、酵母、牛痘感染的靶細胞。此外，也可使用植物病毒（例如，參閱 Porta 等人在 (Porta et al., 1994) 中描述了將豇豆花葉病毒開發為一種表現外來肽的高產系統。

【0479】 被啟動的 T 細胞直接針對本發明中的肽，有助於治療。因此，本發明的另一方面提出了用本發明前述方法制得的啟動 T 細胞。

【0480】 按上述方法製成的啟動 T 細胞將會有選擇性地識別異常表達含 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO 161 氨基酸序列的多肽。

【0481】 優選情況是，T 細胞通過與其含 HLA/肽複合物的 TCR 相互作用（如，結合）而識別該細胞。T 細胞是殺傷患者靶細胞方法中有用的細胞，其靶細胞異常表達含本發明中氨基酸序列的多肽。此類患者給予有效量的啟動 T 細胞。給予患者的 T 細胞可能源自該患者，並按上述方法啟動（即，它們為自體 T 細胞）。或者，T 細胞不是源自該患者，而是來自另一個人。當然，優選情況是該供體為健康人。發明人使用「健康個人」系指一個人一般狀況良好，優選為免疫系統合格，更優選為無任何可很容易測試或檢測到的疾病。

【0482】 根據本發明，CD8-陽性 T 細胞的體內靶細胞可為腫瘤細胞（有時表達 MHC-II 類抗原）和/或腫瘤周圍的基質細胞（腫瘤細胞）（有時也表達 MHC-II 類抗原；（Dengjel et al., 2006））。

【0483】 本發明所述的 T 細胞可用作治療性組合物中的活性成分。因此，本發明也提出了一種殺傷患者靶細胞的方法，其中患者的靶細胞異常表達含本發明中氨基酸序列的多肽，該方法包括給予患者上述有效量的 T 細胞。

【0484】 發明人所用的「異常表達」的意思還包括，與正常表達水準相比，多肽過量表達，或該基因在源自腫瘤的組織中未表達，但是在該腫瘤中卻表達。「過量表達」系指多肽水準至少為正常組織中的 1.2 倍；優選

為至少為正常組織中的 2 倍，更優選為至少 5 或 10 倍。

【0485】 T 細胞可用本領域已知的方法制得（如，上述方法）。

【0486】 T 細胞繼轉移方案為本領域所熟知的方案。綜述可發現於：Gattioni et al. 和 Morgan et al. (Gattinoni et al., 2006; Morgan et al., 2006)。

【0487】 本發明的另一個方面包括使用與 MHC 複合的肽，以生成 T 細胞受體，其核酸被克隆並被引入至宿主細胞，優選為 T 細胞。然後，該通過基因工程改變的 T 細胞可轉給患者用於癌症治療。

【0488】 本發明的任一分子（即肽、核酸、抗體、表達載體、細胞，啟動 T 細胞、T 細胞受體或編碼核酸）都有益於治療疾病，其特點在於細胞逃避免疫反應的打擊。因此，本發明的任一分子都可用作藥劑或用於製造藥劑。這種分子可單獨使用也可與本發明中的其他分子或已知分子聯合使用。

【0489】 本發明還涉及一種套件，其包括：

(a) 一個容器，包含上述溶液或凍乾粉形式的藥物組合物；

(b) 可選的第二個容器，其含有凍乾粉劑型的稀釋劑或重組溶液；和

(c) 可選的（i）溶液使用或（ii）重組和/或凍乾製劑使用的說明。

【0490】 該套件還步包括一個或多個 (iii) 緩衝劑，(iv) 稀釋劑，(v) 過濾器，(vi) 針，或 (v) 注射器。容器最好是瓶子、小瓶、注射器或試管，可以為多用途容器。藥物組合物最好是凍乾的。

【0491】 本發明中的套件優選包含一種置於合適容器中的凍乾製劑以及重組和/或使用說明。適當的容器包括，例如瓶子、西林瓶（如雙室瓶）、注射器（如雙室注射器）和試管。該容器可能由多種材料製成，如玻璃或塑膠。試劑盒和/或容器最好有容器或關於容器的說明書，指明重組和/或使用的方向。例如，標籤可能表明凍乾劑型將重組為上述肽濃度。該標籤可進一步表明製劑用於皮下注射。

【0492】 存放製劑的容器可使用多用途西林瓶，使得可重複給予（例如，2-6 次）重組劑型。該套件可進一步包括裝有合適稀釋劑（如碳酸氫鈉溶液）的第二個容器。

【0493】 稀釋液和凍乾製劑混合後，重組製劑中的肽終濃度優選為至少 0.15 mg/mL/肽 (=75μg)，不超過 3 mg/mL/肽 (=1500μg)。該套件還可包括商業和用戶角度來說可取的其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑，過濾器、針頭、注射器和帶有使用說明書的包裝插頁。

【0494】 本發明中的套件可能有一個單獨的容器，其中包含本發明所述的藥物組合物製劑，該製劑可有其他

成分（例如，其他化合物或及其藥物組合物），也可無其他成分，或者每種成分都有其不同容器。

【0495】 優選情況是，本發明的套件包括與本發明的一種製劑，包裝後與第二種化合物（如佐劑（例如GM-CSF）、化療藥物、天然產品、激素或拮抗劑、抗血管生成劑或抑制劑、凋亡誘導劑或螯合劑）或其藥物組合物聯合使用。該套件的成分可進行預絡合或每種成分在給予患者之前可放置於單獨的不同容器。該套件的成分可以是一種或多種溶液，優選為水溶液，更優選為無菌水溶液。該套件的成分也可為固體形式，加入合適的溶劑後轉換為液體，最好放置於另一個不同的容器中。

【0496】 治療套件的容器可能為西林瓶、試管、燒瓶、瓶子、注射器、或任何其他盛裝固體或液體的工具。通常，當成分不只一種時，套件將包含第二個西林瓶或其他容器，使之可以單獨定量。該套件還可能包含另一個裝載藥用液體的容器。優選情況是，治療套件將包含一個設備（如，一個或多個針頭、注射器、滴眼器、吸液管等），使得可注射本發明的藥物（本套件的組合物）。

【0497】 本發明的藥物配方適合以任何可接受的途徑進行肽給藥，如口服（腸道）、鼻內、眼內、皮下、皮內、肌內，靜脈或經皮給藥。優選為皮下給藥，最優選為皮內給藥，也可通過輸液泵給藥。

【0498】 由於本發明的肽從胰腺癌中分離而得，因此，本發明的藥劑優選用於治療胰腺癌。

【0499】 本發明進一步涉及為個體患者製備個體化藥物的一種方法，其中包括：製造含選自預篩選 TUMAP 存儲庫至少一種肽的藥物組合物，其中藥物組合物中所用的至少一種肽選擇為適合於個體患者。在一項實施方案中，藥物組合物為一種疫苗。該方法也可以改動以產生下游應用的 T 細胞克隆物，如：TCR 隔離物或可溶性抗體和其他治療選擇。

【0500】 「個體化藥物」系指專門針對個體患者的治療，將僅用於該等個體患者，包括個體化活性癌症疫苗以及使用自體組織的過繼細胞療法。

【0501】 如本文所述，「存儲庫」應指已經接受免疫原性預篩查和/或在特定腫瘤類型中過量表現的一組或一系列肽。「存儲庫」一詞並不暗示，疫苗中包括的特定肽已預先製造並儲存於物理設備中，雖然預期有這種可能性。明確預期所述肽可以用於新製造每種個體化疫苗，也可能被預先製造和儲存。存儲庫（例如，資料庫形式）由腫瘤相關肽組成，其在各種 HLA-A HLA-B 和 HLA-C 等位元基因胰腺癌患者的腫瘤組織中高度過度表達。其可能含有包括 MHC I 類和 MHC II 類肽或拉長的 MHC I 類肽。除了從幾種胰腺癌樣本中採集的腫瘤相關肽外，存儲庫還可能包含 HLA-A*02 和 HLA-A*24 標記肽。這些肽可對 TUMAP 誘導的 T 細胞免疫進行量化比較，從而可得出疫苗抗腫瘤反應能力的重要結論。其次，在沒有觀察到來自患者「自身」抗

原 TUMAP 的任何疫苗誘導的 T 細胞反應時，它們可作為來自「非自身」抗原的重要陽性對照肽。第三，它還可對患者的免疫功能狀態得出結論。

【0502】 存儲庫的 TUMAP 通過使用一種功能基因組學方法進行鑒定，該方法結合了基因表達分析、質譜法和 T 細胞免疫學 (XPresident ®)。該方法確保了只選擇真實存在于高百分比腫瘤但在正常組織中不表達或僅很少量表達的 TUMAP 用於進一步分析。對於初始肽的選擇，胰腺癌樣本和健康供體的血液以循序漸進的方法進行分析：

1. 惡性材料的 HLA 配體用質譜法確定

2. 使用全基因組信使核糖核酸 (mRNA) 表達分析法用於確定惡性腫瘤組織（胰腺癌）與一系列正常器官和組織相比過度表達的基因。

3. 確定的 HLA 配體與基因表達資料進行比較。腫瘤組織上過度表現或選擇性表現的肽，優選為第 2 步中檢測到的選擇性表達或過量表達基因所編碼的考慮為多肽疫苗的合適候選 TUMAP。

4. 文獻檢索以確定更多證據以支持確認為 TUMP 的肽的相關性

5. 過度表達在 mRNA 水準的相關性由腫瘤組織第 3 步選定的 TUMAP 重新檢測而確定，並且在健康組織上缺乏（或不經常）檢測。

6. 為了評估通過選定的肽誘導體內 T 細胞反應是否可行，使用健康供體以及胰腺癌患者的人 T 細胞進行體外免疫原性測定。

【0503】 一方面，在將所述肽加入存儲庫之前，對其進行篩查以瞭解免疫原性。舉例來說（但不限於此），納入存儲庫的肽的免疫原性的確定方法包括體外 T 細胞啟動，具體為：用裝載肽/MHC 複合物和抗 CD28 抗體的人工抗原表現細胞反復刺激來自健康供體的 CD8+ T 細胞。

【0504】 這種方法優選用於罕見癌症以及有罕見表達譜的患者。與含目前開發為固定組分的多肽雞尾酒相反的是，存儲庫可將腫瘤中抗原的實際表達於疫苗進行更高程度的匹配。在多目標方法中，每名患者將使用幾種「現成」肽的選定單一肽或組合。理論上來說，基於從 50 抗原肽庫中選擇例如 5 種不同抗原肽的一種方法可提供大約 170萬 種可能的藥物產品（DP）組分。

【0505】 在一方面，選擇所述肽用於疫苗，其基於個體患者的適合性，並使用本發明此處或後文所述的方法。

【0506】 HLA 表型、轉錄和肽組學資料從患者的腫瘤材料和血液樣本中收集，以確定最合適每名患者且含有「存儲庫」和患者獨特（即突變）TUMAP 的肽。將選擇的那些肽選擇性地或過度表達于患者腫瘤中，並且可能的情況下，如果用患者個體 PBMC 進行檢測，則表現出很強的體外免疫原性。

【0507】 優選的情況是，疫苗所包括的肽的一種確定方法包括：(a) 識別由來自個體患者腫瘤樣本表現的腫瘤相關肽 (TUMAP)；(b) 將 (a) 中鑒定的肽與上述肽的存儲庫（資料庫）進行比對；且 (c) 從與患者中確定的腫瘤相關肽相關的存儲庫（資料庫）中選擇至少一種肽。例如，腫瘤樣本表現的 TUMAP 的鑒定方法有：(a1) 將來自腫瘤樣本的表達資料與所述腫瘤樣本組織類型相對應的正常組織樣本的表達資料相比對，以識別腫瘤組織中過量表達或異常表達的蛋白；以及 (a2) 將表達資料與結合到腫瘤樣本中 I 類 MHC 和/或 II 類分子的 MHC 配體序列想關聯，以確定來源於腫瘤過量表達或異常表達的蛋白質的 MHC 配體。優選情況是，MHC 配體的序列的確定方法是：洗脫來自腫瘤樣本分離的 MHC 分子結合肽，並測序洗脫配體。優選情況是，腫瘤樣本和正常組織從同一患者獲得。

【0508】 除了使用存儲庫（資料庫）模型選擇肽以外，或作為一種替代方法，TUMAP 可能在新患者中進行鑒定，然後列入疫苗中。作為一種實施例，患者中的候選 TUMAP 可通過以下方法進行鑒定：(a1) 將來自腫瘤樣本的表達資料與所述腫瘤樣本組織類型相對應的正常組織樣本的表達資料相比對，以識別腫瘤組織中過量表達或異常表達的蛋白；以及 (a2) 將表達資料與結合到腫瘤樣本中 I 類 MHC 和/或 II 類分子的 MHC 配體序列想關聯，以確定來源於腫瘤過量表達或異常表達的

蛋白質的 MHC 配體。作為另一實施例，蛋白的鑒定方法為可包含突變，其對於腫瘤樣本相對于個體患者的相應正常組織是獨特的，並且 TUMAP 可通過特異性靶向作用於變異來鑒定。例如，腫瘤以及相應正常組織的基因組可通過全基因組測序方法進行測序：為了發現基因蛋白質編碼區域的非同義突變，從腫瘤組織中萃取基因組 DNA 和 RNA，從外周血單核細胞（PBMC）中提取正常非突變基因組種系 DNA。運用的 NGS 方法只限于蛋白編碼區的重測序（外顯子組重測序）。為了這一目的，使用供應商提供的靶序列富集試劑盒來捕獲來自人樣本的外顯子 DNA，隨後使用 HiSeq2000（Illumina公司）進行測序。此外，對腫瘤的 mRNA 進行測序，以直接定量基因表達，並確認突變基因在患者腫瘤中表達。得到的數以百萬計的序列讀數通過軟體演算法處理。輸出列表中包含突變和基因表達。腫瘤特異性體突變通過與 PBMC 衍生的種系變化比較來確定，並進行優化。然後，為了存儲庫可能測試新確定的肽瞭解如上所述的免疫原性，並且選擇具有合適免疫原性的候選 TUMAP 用於疫苗。

【0509】 在一個示範實施方案中，疫苗中所含肽通過以下方法確定：(a) 用上述方法識別由來自個體患者腫瘤樣本表現的腫瘤相關肽 (TUMAP)；(b) 將 (a) 中鑒定的肽與進行腫瘤（與相應的正常組織相比）免疫原性和過量表現預篩查肽的存儲庫進行比對；(c) 從與患

者中確定的腫瘤相關肽相關的存儲庫中選擇至少一種肽；及（d）可選地在（a）中選擇至少一種新確定的肽，確認其免疫原性。

【0510】 在一個示範實施方案中，疫苗中所含肽通過以下方法確定：(a) 識別由來自個體患者腫瘤樣本表現的腫瘤相關肽（TUMAP）；以及（b）在（a）中選擇至少一種新確定的肽，並確認其免疫原性。

【0511】 一旦選定了用於個體化肽疫苗的肽時，則產生疫苗。該疫苗優選為一種液體製劑，包括溶解於20-40% DMSO 之間，優選為約 30-35% DMSO，例如，約 33% DMSO 中的個體肽。

【0512】 列入產品的每種肽都溶於 DMSO 中。單個肽溶液濃度的選擇取決於要列入產品中的肽的數量。單肽-DMSO 溶液均等混合，以實現一種溶液中包含所有的肽，且濃度為每肽~2.5 mg/ml。然後該混合溶液按照1：3比例用注射用水進行稀釋，以達到在 33% DMSO 中每肽 0.826 mg/ml 的濃度。稀釋的溶液通過 0.22 μm 無菌篩檢程序進行過濾。從而獲得最終本體溶液。

【0513】 最終本體溶液填充到小瓶中，在使用前儲存於-20℃下。一個小瓶包含 700 μL 溶液，其中每種肽含有 0.578 mg。其中的 500 μL（每種肽約 400 μg）將用於皮內注射。

【0514】 本發明的肽除了用於治療癌症，也可用於診斷。由於肽由胰腺癌樣本產生，並且已確定這些肽在正

常組織中不存在或水準較低，因此這些肽可用於診斷癌症是否存在。

【0515】 血液樣本中組織活檢物含請求的肽，可有助於病理師診斷癌症。用抗體、質譜或其他本領域內已知的方法檢測某些肽可使病理師判斷該組織樣本為惡性的還是炎症或一般病變，也可用作胰腺癌的生物標誌物。肽基團的表現使得能對病變組織進行分類或進一步分成子類。

【0516】 對病變標本中肽的檢測使得能對免疫系統治療方法的利益進行判斷，特別是如果 T- 淋巴細胞已知或預計與作用機制有關。MHC 表達的缺失是一種機制，充分說明了哪些受感染的惡性細胞逃避了免疫監視。因此，肽的表現表明，分析過的細胞並沒有利用這種機制。

【0517】 本發明的肽可用於分析淋巴細胞對肽的反應（如 T 細胞反應），或抗體對肽或 MHC 分子絡合的肽發生的反應。這些淋巴細胞反應可以作為預後指標，決定是否採取進一步的治療。這些反應也可以用作免疫療法中的替代反應指標，旨在以不同方式誘導淋巴細胞反應，如接種蛋白疫苗、核酸、自體材料、淋巴細胞過繼轉移。基因治療中，淋巴細胞對肽發生的反應可以在副作用的評估中考慮。淋巴細胞反應監測也可能成為移植療法隨訪檢查中的一種有價值的工具，如，用於檢測移植物抗宿主和宿主抗移植物疾病。

【0518】 下列描述優選方案的實施例將對本發明進行說明，並參照隨附圖表（但是不僅限於此）。考慮到本發明的目的，文中引用的所有參考文獻通過引用的方式併入在本文中。

實施例

實施例1

細胞表面表現的腫瘤相關肽的識別和定量

組織樣本

【0519】 患者的腫瘤組織和細胞系獲得自德國蒂賓根大學醫院、德國海德堡大學醫院、德國NMI Reutlingen、MD Anderson 癌症中心, Houston, TX, USA。正常組織獲得自 Asterand, Detroit, USA 和 Royston, Herts, UK、Bio-Options Inc., CA, USA、BioServe, Beltsville, MD, USA、Capital BioScience Inc., Rockville, MD, USA、Geneticist Inc., Glendale, CA, USA、Tissue Solutions Ltd, Glasgow, Scotland, UK、日內瓦大學醫院、海德堡大學醫院、京都府立醫科大學（KPUM)、慕尼克大學醫院、ProteoGenex Inc., Culver City, CA, USA、德國蒂賓根大學醫院。所有供體在手術或屍檢前都獲得了書面知情同意。切除後組織立即進行冷休克處理，在分離 TUMAP 前儲存於 -70°C 或以下。

從組織樣本中分離HLA肽

【0520】 根據方案(Falk et al., 1991; Seeger et al., 1999)略加修改，使用HLA-A*02特異性抗體BB7.2、HLA-A、HLA-B、HLAC特異性抗體W6/32、CNBr活化的瓊脂糖凝膠、酸處理和超濾方法以免疫沉澱法獲得了冷凍組織樣本的 HLA 肽庫。

質譜分析

【0521】 獲得的 HLA 肽庫根據其疏水性用反相色譜(nanoAcquity UPLC system, Waters)分離，洗脫肽用裝有電噴霧源的 LTQ- velos 融合雜交質譜(ThermoElectron)進行了分析。肽庫被直接載入填充有 1.7 μm C18 反相材料(Waters)的分析用熔煉石英微毛細管柱(75 μm 內徑x 250 mm)，應用流速為 400 nL 每分鐘。隨後，使用來自流速為 300 nL 每分鐘、濃度為10% 至 33% 溶劑 B 中的兩步180分鐘二元梯度法對肽進行分離。梯度由溶劑 A(含0.1% 甲酸的水)和溶劑 B(含0.1 % 甲酸的乙腈)。金鍍膜玻璃毛細管(PicoTip, New Objective)用於引入到納升電噴霧源。使用前 5 (TOP5)策略在資料依賴模式下操作 LTQ-Orbitrap 質譜儀。簡言之，首先以高精確品質完全掃描在 orbitrap 開始一個掃描週期(R= 30 000)，之後用先前選定離子的動態排除技術在 orbitrap 中對 5 種含量最為豐富的前體離子進行 MS/MS 掃描(R = 7500)。串聯質譜以 SEQUEST 和另一種手動控制器進行解讀。生成的自然肽破碎模式與

合成序列相同參考肽的破碎模式進行比較後，確保了被識別的肽序列。

【0522】 無標記相對 LC-MS定量通過離子計數（即通過LC-MS功能提取和分析）來進行 (Mueller et al., 2007)。該方法假定肽的 LC-MS 信號區域與樣本中其豐度相關。提取的特徵通過充電狀態去卷積和保留時間校準進行進一步處理 (Mueller et al., 2008; Sturm et al., 2008)。最後，所有的 LC-MS 特徵與序列鑒定結果交叉引用，以將不同樣本和組織的定量資料與肽呈遞特徵結合。定量資料根據集中資料以兩層方式進行正態化處理，以說明技術和生物學複製變異。因此，每個被識別的肽均可與定量資料相關，從而可得出樣本和組織之間的相對定量。此外，對候選肽獲得的所有定量資料進行手動檢查，以確保資料的一致性，並驗證自動化分析的準確度。對於每種肽，計算了表現圖，其顯示樣本平均表現量以及複製變化。這些特徵使胰腺癌樣本與正常組織樣本的基線值並列。示範性過度表現肽的表現譜示於圖 1 中。示範性肽的表現分數見表 8。表 8：表現分數。該表列出了與一系列正常組織相比在腫瘤上非常高度過量表現 (+++)、與一系列正常組織相比在腫瘤上高度過量表現 (++) 或與一系列正常組織相比在腫瘤上過量表現 (+) 的 肽。

序列 ID 號	序列	肽表現
1	FVDTRTLL	+++

3	ILIGETIKI	+++
4	ALDPAAQAFLL	+++
5	ALLTGIISKA	+++
6	ALTGIPLPLI	+++
7	ALVDIVRSL	+++
8	ALYTGSALDFV	+++
10	VLLDKIKNL	+
11	ALYYNPHLL	+++
12	AQYKFVYQV	+++
14	FIIDNPQDLKV	+++
15	FILANEHNV	+++
16	GLIDYDTGI	+++
17	GLIDYDTGIRL	++
18	ALFVRLLAL	+++
19	ALWHDAENQTVV	+++
21	GLVDGRDLVIV	+++
22	ILSTEIFGV	+++
23	KLDSSGGAVQL	++
24	KLSENAGIQSL	+++
25	LINPNIATV	+++
27	TLLAHPVTL	+
29	YILPFSEVL	+++
30	YIYKDTIQV	+++
31	YLDSMYIML	++
34	FLEDDDIAAV	+++
35	FLFPSQYVDV	+++
37	FLNPDEVHAI	+
39	FLTPSIFII	+++
40	GLAPQIHDL	+++

41	GLLAGNEKLTM	++
42	ILSDMRSQYEV	+++
43	HLGVKVFSV	+++
44	ILAQVGFSV	+++
45	ILYSDDGQKWTV	+++
46	TMVEHNYYV	+++
47	LIYKDLVSV	+
48	LLDENGVLKL	+++
49	LLDGFPRTV	+++
50	LLFGSDGYYV	+++
51	LLGPAGARA	+++
52	LLSDPIPEV	++
53	LLWDPSTGKQV	+++
54	LTQPGPIASA	+++
55	NLAPAPLNA	+++
56	NLIGVTAEL	+++
57	RLSELGITQA	++
58	RQYPWGVVQV	+++
59	SLSESFFMV	+
60	SLWEDYPHV	++
61	SMYDGLLQA	++
62	SVFPGARLL	+++
63	SVTGIIVGV	+++
64	TLFSEPKFAQV	++
67	VIWGTDVNV	++
68	VLFDVTGQV	+++
69	VLFSGSLRL	+++
70	VLGVIWGV	+++
71	VLLPEGGITAI	+++

72	VMASPGGLSAV	+++
73	VMVDGKPVNL	+
74	YIDKDLEYV	+++
75	FSFVDLRLL	+++
77	RLFPGSSFL	+++
79	VVYEGQLISI	+
80	LLPGTEYVVSV	+
81	VVYDDSTGLIRL	+++
82	ALIAEGIAL	++
83	ALSKEIYVI	+++
85	FLSDGTIISV	++
86	GLGDFIFYSV	+
88	IIDDTIFNL	++
90	KLLTPITTL	+
91	LLFNDVQTL	+
92	YLTNEGIAHL	+
93	SIDSEPALV	+++
94	VMMEEFVQL	+
95	ALADDDFLTV	++
96	ALAPATGGGSLLL	+
98	ALDQKVRSV	+
99	ALESFLKQV	+
100	ALFGAGPASI	+++
102	ALYPGTDYTV	+
104	FLQPDLDSL	+++
105	FLSEVFHQA	+
106	FVWSGTAEA	+++
107	FVYGGPQVQL	+
108	IADGGFTEL	+++

109	ILASVILNV	++
111	LLLAAARLAAA	+
114	SLFPHNPQFI	+++
115	SLMDPNKFLLL	++
116	SMMDPNHFL	++
118	TLWYRPPEL	++
119	VLGDDPQLMKV	+
120	VLVNDFFLV	++
122	MQAPRAALVFA	+
123	KISTITPQI	+++
124	ALFEESGLIRI	+++
125	ALLGKLDAINV	+++
126	ALLSLDPAAV	+++
128	ALYDVRTILL	+++
130	FLFGEEPSKL	+
131	FLIEEQKIVV	+++
132	FLWAGGRASYGV	+++
133	ILDDVSLTHL	+++
134	ILLAEGRLVNL	+++
135	KLDDTYIKA	+++
136	KLFPGFEIETV	+++
137	KLGPEGELL	+++
138	NIFPNPEATFV	++
140	SLLNPPETLNL	+++
142	SLYGYLRGA	+++
143	TADPLDYRL	++
144	TAVALLRLL	+++
145	TTFPRPVTV	+++
146	VLISGVVHEI	+++

147	YAFPKAVSV	+++
148	YLHNQGIGV	+
149	ILGTEDLIVEV	+
150	ALFQPHLINV	++
151	ALLDIIRSL	+++
153	ALPKEDPTAV	+
154	KVADLVLML	+
155	LLLDPDTAVLKL	++
156	LLLPPPPCPA	+
157	MLLEIPYMAA	++
158	SLIEKYFSV	+
159	SLLDLHTKV	+
160	VLLPDERTISL	+++
162	NADPQAVTM	+++
163	VMAPRTLVL	++
164	YLGRLAHEV	++
165	YLLSYIQSI	++
166	SLFPGQVVI	+++
167	MLFGHPLLVSV	+++
169	FMLPDPQNI	+++
171	LLLDVTPLSL	++
172	TMMSRPPVL	++
173	SLAGDVALQQL	+++
174	TLDPRSFLL	++
175	ALLESSLRQA	++
176	YLMPGFIHL	+++

實施例 2

編碼本發明肽的基因的表達譜

【0523】 與正常細胞相比在腫瘤細胞上一種肽過度表現或特定表現足夠其在免疫治療中有效使用，一些肽為腫瘤特異性的，儘管存在其源蛋白也存在于正常組織中。但是，mRNA 表達譜增加了免疫治療目標肽選擇中其他級別的安全性。特別是對於具有高安全性風險的治療選擇，諸如親和力成熟的 TCR，理想的目標肽將來源於對該腫瘤獨一無二且不出現于正常組織中的蛋白。

RNA來源與製備

【0524】 手術切除組織標本按如上所述（參見實施例1）在獲得每名患者的書面知情同意後提供。手術後立即速凍腫瘤組織標本，之後在液態氮中用杵臼勻漿。使用TRI 試劑（Ambion 公司, Darmstadt，德國）之後用 RNeasy（QIAGEN公司，Hilden，德國）清理從這些樣本中製備總 RNA；這兩種方法都根據製造商的方案進行。

【0525】 健康人體組織中的總 RNA 從商業途徑獲得（Ambion公司，Huntingdon，英國；Clontech公司，海德堡，德國； Stratagene 公司，阿姆斯特丹，荷蘭；BioChain 公司，Hayward, CA, 美國）。混合數個人（2 至 123 個人）的 RNA，從而使每個人的RNA 得到等加權。

【0526】 所有 RNA 樣本的品質和數量都在 Agilent 2100 Bioanalyzer 分析儀（Agilent 公司，

Waldbronn，德國）上使用 RNA 6000 Pico LabChip Kit 試劑盒（Agilent 公司）進行評估。

微陣列實驗

【0527】所有腫瘤和正常組織的 RNA 樣本都使用 Affymetrix Human Genome (HG) U133A 或 HG-U133 Plus 2.0Affymetrix 寡核苷酸晶片（Affymetrix 公司，Santa Clara，CA，美國）進行基因表達分析。所有步驟都根據 Affymetrix 手冊進行。簡言之，如手冊中所述，使用 SuperScript RTII（Invitrogen 公司）以及 oligo-dT-T7 引物（MWG Biotech公司，Ebersberg, 德國）從 5–8 μg RNA 中合成雙鏈 cDNA。用 BioArray High Yield RNA Transcript Labelling Kit（ENZO Diagnostics 公司，Farmingdale, NY, 美國）進行 U133A 測定或用 GeneChip IVT Labelling Kit（Affymetrix 公司）進行 U133 Plus 2.0 測定，之後用鏈黴親和素-藻紅蛋白和生物素化抗鏈黴素蛋白抗體（Molecular Probes 公司，Leiden，荷蘭）進行破碎、雜交和染色，這樣完成體外轉錄。用 Agilent 2500A GeneArray Scanner (U133A) 或 Affymetrix Gene-Chip Scanner 3000 (U133 Plus 2.0) 對圖像進行掃描，用 GCOS 軟體（Affymetrix公司）在所有參數默認設置情況下對資料進行分析。為了實現標準化，使用了 Affymetrix 公

司提供的 100 種管家基因 (housekeeping gene)。相對表達值用軟體給定的 signal log ratio 進行計算，正常腎組織樣本的值任意設置為 1.0。本發明的代表性源基因在胰腺癌中高度過量表達的表達譜如圖 2 所示。進一步代表性基因的表達分數見表 9。

表 9：表達分數。

該表列出了與一系列正常組織相比在腫瘤上非常高度過量表達 (+++)、與一系列正常組織相比在腫瘤上高度過量表達 (++) 或與一系列正常組織相比在腫瘤上過量表達 (+) 的基因的肽。

序列 ID 號	基因名稱	序列	基因表達
1	COL1A2	FVDTRTLL	++
2	COL1A2	FGYDGDFYRA	++
3	PTGS1, PTGS2	ILIGETIKI	+++
6	CDK2	ALTGIPLPLI	+
7	FADS3	ALVDIVRSL	++
8	COL6A3	ALYTGSALDFV	+
9	COL6A3	QIIDAINKV	+
10	COL6A3	VLLDKIKNL	+
11	IPO7	ALYYNPHLL	+
12	PTPN14	AQYKFVYQV	+
18	TGFBI	ALFVRLLAL	+++
24	RAI14	KLSENAGIQSL	+
26	MAN2A1	SLYTALTEA	+
31	ADAM9	YLDSMYIML	+
34	GFPT2	FLEDDDIAAV	++

38	TFPI2	FLTEAALGDA	+
43	COL6A1	HLGVKVFSV	+++
44	SLC6A15	ILAQVGFSV	++
45	DCBLD2	ILYSDDGQKWTV	++
46	DCBLD2	TMVEHNYYV	++
53	NLE1	LLWDPSTGKQV	+
54	CXCL5	LTQPGPIASA	+
56	ARMC9	NLIGVTAEL	++
57	SHCBP1	RLSELGITQA	+++
58	SEPT10, SEPT8, SEPT11	RQYPWGVVQV	++
60	TRAM2	SLWEDYPHV	++
61	TRPV2	SMYDGLLQA	++
67	MCM4	VIWGTDVNV	+++
75	COL1A1	FSFVDLRLL	+++
77	CREB3L1	RLFPGSSFL	++
79	FN1	VVYEGQLISI	+++
80	FN1	LLPGTEYVVSV	+++
84	SLC1A4, SLC1A5	FILPIGATV	+
90	COL6A3	KLLTPITTL	+
91	PLEC	LLFNDVQTL	+++
92	PLEC	YLTNEGIAHL	+++
95	MCM4	ALADDDFLTV	+++
99	PRKDC	ALESFLKQV	+
105	SERPINB2	FLSEVFHQA	+
113	GFPT2	LMMSEDRISL	++
119	TAF6L	VLGDDPQLMKV	+
123	CDC27	KISTITPQI	+
124	CELSR3, SLC26A6	ALFEESGLIRI	+
126	PRKDC	ALLSLDPAAV	+

128	UBE2C	ALYDVRTILL	+
132	HNRNPU	FLWAGGRASYGV	+
136	ASNS	KLFPGFEIETV	+++
137	SLC1A5	KLGPEGELL	+
139	STAT2	SIDRNPPQL	+
140	CCNA2	SLLNPPETLNL	++
145	NONO	TTFPRPVTV	+
146	MBTPS2	VLISGVVHEI	+
151	FADS2	ALLDIIRSL	++
153	COPG1	ALPKEDPTAV	+
165	NCAPG	YLLSYIQSI	+++
166	POLA2	SLFPGQVVI	+
173	NCAPD2	SLAGDVALQQL	+
175	CCND1	ALLESSLRQA	+

實施例 3

MHC-I類表現肽的體外免疫原性

【0528】 為了獲得關於本發明 TUMAP 的免疫原性資訊，發明人使用體外 T 細胞擴增分析方法進行了研究，其中該分析方法基於使用裝載肽/MHC 複合物和抗 CD28 抗體的人工抗原表現細胞（aAPC）進行反復刺激。用這種方法，發明人可顯示出本發明目前為止 22 種 HLA-A*0201 限制 TUMAP 具有免疫原性，這表明這些肽為對抗人 CD8+ 前體 T 細胞的 T 細胞表位（表 10）。

CD8+ T細胞體外啟動

【0529】 為了用載有肽-MHC複合物（pMHC）和抗CD28抗體的人工抗原表現細胞進行體外刺激，發明人首先從University clinics Mannheim, Germany中獲取健康供體CD8微珠（Miltenyi Biotec, Bergisch-Gladbach, Germany）通過積極選擇白細胞清除術後新鮮HLA-A*02產物而分離出CD8+ T細胞。

【0530】 PBMC和分離出的CD8+淋巴細胞使用前在T細胞培養基（TCM）中培養，培養基包括RPMI-Glutamax（Invitrogen公司，Karlsruhe，德國）並補充10%熱滅活人AB血清（PAN-Biotech公司，Aidenbach，德國）、100U/ml青黴素/100μg/ml鏈黴素（Cambrex公司，Cologne，德國），1mM丙酮酸鈉（CC Pro公司，Oberdorla，德國）和20μg/ml慶大黴素（Cambrex公司）。在此步驟，2.5ng/ml的IL-7（PromoCell公司，Heidelberg，德國）和10U/ml的IL-2（Novartis Pharma公司，Nürnberg，德國）也加入TCM。

【0531】 對於pMHC/抗-CD28塗層珠的生成、T細胞的刺激和讀出，使用每刺激條件四個不同pMHC分子以及每個讀出條件8個不同的pMHC分子在高度限定的體外系統中進行。

【0532】 純化的共刺激小鼠IgG2a抗人CD28抗體9.3（Jung et al., 1987）使用製造商（Perbio

公司，波恩，德國）推薦的 N-羥基琥珀醯亞胺生物素進行化學生物素化處理。所用珠為 5.6 μm的鏈黴抗生物素蛋白包裹的多聚苯乙烯顆粒（Bangs Labooratories，伊利諾州，美國）。

【0533】用於陽性和陰性對照刺激物的 pMHC 分別為A*0201/MLA-001（從 Melan-A/MART-1中修飾制得的肽ELAGIGILTV (SEQ ID NO.179)）和A*0201/DDX5-001（從 DDX5 中獲得的YLLPAIVHI (SEQ ID NO.180)）。

【0534】800.000 珠/200 μl 包裹於含有 4 x 12.5 ng 不同生物素-pMHC 的 96 孔板、進行洗滌，隨後加入體積為 200 μl 的 600 ng生物素抗-CD28。在 37℃ 下，在含 5 ng/ml IL-12 (PromoCell) 的 200 μl TCM 中共培養 $1x10^6$ CD8+T 細胞與 $2x10^5$ 的清洗塗層珠 3 天，從而啟動刺激。之後，一半培養基與補充 80 U/ml IL-2 的新鮮 TCM 進行交換，並且培養在 37℃ 下持續 4 天。這種刺激性週期總共進行 3 次。對於使用每條件 8 種不同 pMHC 分子的 pMHC 多聚體讀出，二維組合編碼方法如前述使用 (Andersen et al., 2012)，稍作修飾，涵蓋耦合至 5 種不同的螢光染料。最後，用 Live/dead near IR 染料（Invitrogen公司，Karlsruhe，德國）、CD8-FITC 抗體克隆 SK1（BD公司，Heidelberg，德國）和螢光 pMHC多聚體而執行多聚體分析。對於分析，使用了

配有合適鐳射儀和篩檢程序的 BD LSRII SORP 細胞儀。肽特異性細胞以占總 CD8+ 細胞的百分比形式進行計算。多聚體分析結果使用 FlowJo 軟體（Tree Star 公司，Oregon，美國）進行評估。特定多聚體+ CD8+淋巴細胞的體外填裝用與陰性對照刺激組比較而進行檢測。如果健康供體中的至少一個可評價的體外刺激孔在體外刺激後發現含有特異性 CD8+ T 細胞株（即該孔包含至少 1% 特定多聚體+ CD8+ T 細胞，並且特定多聚體+的百分比至少為陰性對照刺激中位數的 10 倍），則檢測給定抗原的免疫原性。

胰腺癌肽體外免疫原性

【0535】 對於受到測試的 HLA-I 類肽，可通過肽特異性 T 細胞株的生成證明其體外免疫原性。TUMAP 特異性多聚體對本發明的 2 種肽染色後流式細胞儀檢測的典型結果如圖 3 所示，同時也含有相應的陰性對照資訊。本發明 4 種肽的結果匯總於表 10A。

表 10：本發明中 HLA I 類肽的體外免疫原性。

申請人對本發明的 HLA-A*02 限制肽所做的體外免疫原性實驗的示例性結果。提示了體外免疫原性實驗的結果。陽性孔和供體（其他可評價）的百分比概括為 <20% = +；20% - 49% = ++；50% - 69% = +++；>= 70% = ++++

序列 ID 號	序列	陽性孔[%]
17	GLIDYDTGIRL	"+"

81	VVYDDSTGLIRL	"+"
122	MQAPRAALVFA	"++"
165	YLLSYIQSI	"++"
167	MLFGHPLLVSV	"++"
172	TMMSRPPVL	"+"
173	SLAGDVALQQL	"+"
174	TLDPRSFLL	"++"
119	VLGDDPQLMKV	"+"
125	ALLGKLDAINV	"+"
135	KLDDTYIKA	"+++"
137	KLGPEGELL	"+"
147	YAFPKAVSV	"+"
148	YLHNQGIGV	"+++"
149	ILGTEDLIVEV	"++"
156	LLLPPPPCPA	"++"

實施例 4

肽的合成

【0536】 所有的肽通過使用 Fmoc 策略以標準、廣為接受的固相肽合成法合成。每個肽的身份和純度已使用質譜和 RP-HPLC 分析法確定。用凍乾法（三氟乙酸鹽）獲得白色至類白色的肽，純度為 >50%。所有的 TUMAP 優選作為三氟乙酸鹽或乙酸鹽進行給藥，其他藥用鹽形式也可以。

實施例 5

MHC 結合測定

【0537】 本發明基於 T 細胞療法的候選肽進一步測試其 MHC 結合能力（親和性）。單個肽-MHC 複合體通過 UV-配體交換產生，其中，紫外線敏感肽經紫外線照射後裂解，與分析的相關肽交換。只有能夠有效地結合並穩定肽接受 MHC 分子的候選肽才能阻止 MHC 複合物的解離。為了確定交換反應的產率，將基於穩定 MHC 複合物輕鏈（β2m）的檢測結果進行 ELISA 測定。檢測總體上按照 Rodenko 等人在（Rodenko et al., 2006）中描述的方法進行。

【0538】 96 孔 Maxisorp 板（NUNC）在室溫下在 PBS 中以 2ug/ml 鏈黴包被過夜，用 4 倍洗滌並在 37°C 下在含封閉緩衝液的 2% BSA 中封閉 1 小時。折疊的 HLA-A*02:01/MLA-001 單體作為標準品，涵蓋 15-500ng/ml 的範圍。紫外線交換反應的肽-MHC 單體在封閉緩衝液中稀釋100倍。樣本在 37°C 下孵育 1 小時，洗滌四次，在 37°C 下以 2ug/ml HRP 綴合抗-β2m 溫育 1 小時，再次洗滌，並以 NH_2SO_4 封堵的 TMB 溶液進行檢測。在 450nm 處測量吸收。在生成和產生抗體或其片段時和/或 T 細胞受體或其片段時，通常優選顯示為高交換產率（優選為高於50%，最優選為高於75%）的候選肽，這是因為它們對MHC分子表現出足夠的親合力，並能防止 MHC 複合物的解離。

MHC-I 類結合分數。HLA-I 類限制肽與 HLA-A*02:01 的結合根據肽交換產量分類：≥10% = +; ≥20% = ++; ≥50 = +++; ≥ 75% = ++++

序列 ID	肽代碼	肽交換
1	FVDTRTLL	"++"
2	FGYDGDFYRA	"+++"
3	ILIGETIKI	"+++"
4	ALDPAAQAFLL	"+++"
5	ALLTGIISKA	"+++"
6	ALTGIPLPLI	"+++"
7	ALVDIVRSL	"+++"
8	ALYTGSALDFV	"+++"
9	QIIDAINKV	"++"
10	VLLDKIKNL	"++"
11	ALYYNPHLL	"++"
12	AQYKFVYQV	"+++"
13	FIDSSNPGL	"++"
14	FIIDNPQDLKV	"+++"
15	FILANEHNV	"+++"
16	GLIDYDTGI	"+++"
17	GLIDYDTGIRL	"+++"
18	ALFVRLLAL	"++"
19	ALWHDAENQTVV	"+++"
20	GLIDIENPNRV	"+++"
21	GLVDGRDLVIV	"+++"
22	ILSTEIFGV	"+++"
23	KLDSSGGAVQL	"++"
24	KLSENAGIQSL	"++"

25	LINPNIATV	"++"
26	SLYTALTEA	"+++"
27	TLLAHPVTL	"+++"
28	VLDEFYSSL	"+++"
29	YILPFSEVL	"++++"
30	YIYKDTIQV	"++"
31	YLDSMYIML	"+++"
32	YVDDGLISL	"++"
34	FLEDDDIAAV	"++"
35	FLFPSQYVDV	"+++"
36	FLGDLSHLL	"++"
37	FLNPDEVHAI	"++"
38	FLTEAALGDA	"+++"
39	FLTPSIFII	"++"
40	GLAPQIHDL	"++"
41	GLLAGNEKLTM	"++"
42	ILSDMRSQYEV	"+++"
43	HLGVKVFSV	"++"
44	ILAQVGFSV	"+++"
45	ILYSDDGQKWTV	"+++"
46	TMVEHNYYV	"+++"
47	LIYKDLVSV	"+++"
48	LLDENGVLKL	"+++"
49	LLDGFPRTV	"++"
50	LLFGSDGYYV	"+++"
51	LLGPAGARA	"++"
52	LLSDPIPEV	"+++"
53	LLWDPSTGKQV	"+++"
54	LTQPGPIASA	"+++"

55	NLAPAPLNA	"++"
56	NLIGVTAEL	"++"
57	RLSELGITQA	"+++"
58	RQYPWGVVQV	"++"
59	SLSESFFMV	"+++"
60	SLWEDYPHV	"++++"
61	SMYDGLLQA	"++"
62	SVFPGARLL	"+"
63	SVTGIIVGV	"++++"
64	TLFSEPKFAQV	"++++"
65	TLNEKLTAL	"+++"
67	VIWGTDVNV	"++++"
68	VLFDVTGQV	"+++"
69	VLFSGSLRL	"+++"
70	VLGVIWGV	"++++"
71	VLLPEGGITAI	"+++"
72	VMASPGGLSAV	"+++"
73	VMVDGKPVNL	"++++"
74	YIDKDLEYV	"+++"
77	RLFPGSSFL	"++++"
78	SLQDTEEKSRS	"+++"
79	VVYEGQLISI	"+++"
80	LLPGTEYVVSV	"+++"
81	VVYDDSTGLIRL	"+++"
82	ALIAEGIAL	"+++"
83	ALSKEIYVI	"+++"
84	FILPIGATV	"++++"
85	FLSDGTIISV	"++++"
86	GLGDFIFYSV	"++++"

87	GLLPALVAL	"+++"
88	IIDDTIFNL	"+++"
89	KLADIQIEQL	"+++"
90	KLLTPITTL	"+++"
91	LLFNDVQTL	"+++"
92	YLTNEGIAHL	"++++"
93	SIDSEPALV	"+++"
94	VMMEEFVQL	"+++"
95	ALADDDFLTV	"+++"
96	ALAPATGGGSLLL	"+++"
97	ALDDMISTL	"+++"
98	ALDQKVRSV	"++"
99	ALESFLKQV	"+++"
100	ALFGAGPASI	"+++"
101	ALVEENGIFEL	"+++"
102	ALYPGTDYTV	"+++"
103	AVAAVLTQV	"+++"
104	FLQPDLDSL	"+++"
105	FLSEVFHQA	"+++"
106	FVWSGTAEA	"+++"
107	FVYGGPQVQL	"+++"
109	ILASVILNV	"++++"
110	ILLTGTPAL	"+++"
111	LLLAAARLAAA	"+++"
112	LLSDVRFVL	"+++"
113	LMMSEDRISL	"+++"
114	SLFPHNPQFI	"+++"
115	SLMDPNKFLLL	"+++"
116	SMMDPNHFL	"++++"

117	SVDGVIKEV	"+++"
118	TLWYRPPEL	"+++"
119	VLGDDPQLMKV	"+++"
121	YLDEDTIYHL	"++"
122	MQAPRAALVFA	"++++"
123	KISTITPQI	"++"
124	ALFEESGLIRI	"+++"
125	ALLGKLDAINV	"+++"
126	ALLSLDPAAV	"++++"
127	ALSDLALHFL	"++++"
128	ALYDVRTILL	"+++"
129	ALYEKDNTYL	"+++"
130	FLFGEEPSKL	"+++"
131	FLIEEQKIVV	"+++"
132	FLWAGGRASYGV	"+++"
133	ILDDVSLTHL	"++"
134	ILLAEGRLVNL	"+++"
135	KLDDTYIKA	"+++"
136	KLFPGFEIETV	"++++"
137	KLGPEGELL	"+++"
138	NIFPNPEATFV	"+++"
139	SIDRNPPQL	"+++"
140	SLLNPPETLNL	"+++"
141	SLTEQVHSL	"+++"
142	SLYGYLRGA	"+++"
144	TAVALLRLL	"++"
145	TTFPRPVTV	"+++"
146	VLISGVVHEI	"+++"
147	YAFPKAVSV	"++"

148	YLHNQGIGV	"++"
149	ILGTEDLIVEV	"+++"
150	ALFQPHLINV	"++++"
151	ALLDIIRSL	"++++"
152	ALLEPEFILKA	"++++"
153	ALPKEDPTAV	"+++"
154	KVADLVLML	"+++"
155	LLLDPDTAVLKL	"+++"
156	LLLPPPPCPA	"+++"
157	MLLEIPYMAA	"+++"
158	SLIEKYFSV	"++++"
159	SLLDLHTKV	"+++"
160	VLLPDERTISL	"++++"
161	YLPDIIKDQKA	"+++"

【0539】 參考文獻列表

Abele, R. et al., Essays Biochem. **50** (2011): 249-264

Abramovich, C. et al., Ann.N.Y.Acad.Sci. **1044** (2005): 109-116

Acuna Sanhueza, G. A. et al., BMC.Cancer **12** (2012): 72

Adams, G. N. et al., Cancer Res **75** (2015): 4235-4243

Agarwal, R., Biochem.Pharmacol. **60** (2000): 1051-1059

Ahn, J. W. et al., Genome Med. **6** (2014): 18

Aili, A. et al., PLoS.One. **8** (2013): e79937

Aisa, Y. et al., Int.J Hematol. **82** (2005): 266-269

Akaogi, K. et al., BMC.Cancer **13** (2013): 65

Akiyama, Y. et al., Oncol.Rep. **31** (2014): 1683-1690

Alagaratnam, S. et al., Mol.Cell Endocrinol. **306** (2009): 75-80

Alan, J. K. et al., Small GTPases. **4** (2013): 159-163

Ali-Rahmani, F. et al., PLoS.One. **9** (2014): e88724

Allam, H. et al., J Proteome.Res **14** (2015): 434-446

Allison, J. P. et al., Science **270** (1995): 932-933

Alshareeda, A. T. et al., Br.J Cancer **112** (2015): 1929-1937

Ambrosini, G. et al., Mol.Cancer Ther. **13** (2014): 2073-2080

Amirkhosravi, A. et al., Semin.Thromb.Hemost. **33** (2007): 643-652

Andersen, R. S. et al., Nat.Protoc. **7** (2012): 891-902

Andersen, V. et al., Aliment.Pharmacol.Ther. **37** (2013): 383-391

Ando, K. et al., Gastric.Cancer **17** (2014): 255-262

Ansari, D. et al., J Cancer Res Clin Oncol **141** (2015): 369-380

Ansari, D. et al., J Transl.Med. **12** (2014): 87

Aoki, T. et al., Science **212** (1981): 463-465

Appay, V. et al., Eur.J Immunol. **36** (2006): 1805-1814

Arai, M. et al., Chembiochem. **17** (2016): 181-189

Argiropoulos, B. et al., Oncogene **26** (2007): 6766-6776

Asad, M. et al., Cell Death.Dis. **5** (2014): e1346

Asano, E. et al., Cell Cycle **13** (2014): 2744-2751

Atcheson, E. et al., Biosci.Rep. **31** (2011): 371-379

Atkins, R. J. et al., J Clin Neurosci. **20** (2013): 1185-1192

Avery-Kiejda, K. A. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 253

Avruch, J. et al., Curr.Opin.Clin Nutr.Metab Care **8** (2005): 67-72

Aydar, E. et al., Cancer Lett. **242** (2006): 245-257

Aydar, E. et al., Cancer Res **64** (2004): 5029-5035

Aylon, Y. et al., Mol.Oncol **5** (2011): 315-323

Aziz, F. et al., Curr.Drug Targets. **15** (2014): 469-476

Baek, G. et al., Cell Rep. **9** (2014): 2233-2249

Balasubramanian, S. et al., Genome Biol **10** (2009): R2

Baldwin, R. M. et al., World J Biol Chem **5** (2014): 115-129

Ball, A. R., Jr. et al., Mol.Cell Biol **22** (2002): 5769-5781

Balmer, N. N. et al., Mod.Pathol. **19** (2006): 1593-1605

Ban, Y. et al., J Thyroid Res **2012** (2012): 815079

Banchereau, J. et al., Cell **106** (2001): 271-274

Banziger, C. et al., Cell **125** (2006): 509-522

Baptista, J. A. et al., Clin Chem **40** (1994): 426-430

Barboro, P. et al., Cell Oncol **30** (2008): 13-26

Barrow-McGee, R. et al., Int.J Biochem.Cell Biol **49** (2014): 69-74

Basu, S. et al., PLoS.One. **10** (2015a): e0138443

Basu, S. et al., PLoS.One. **10** (2015b): e0123979

Bausch, D. et al., Clin Cancer Res **17** (2011): 302-309

Beatty, G. et al., J Immunol **166** (2001): 2276-2282

Beck-Cormier, S. et al., PLoS.One. **9** (2014): e98507

Beggs, J. D., Nature **275** (1978): 104-109

Bell, J. L. et al., Cell Mol Life Sci. **70** (2013): 2657-2675

Belle, L. et al., Sci.Signal. **8** (2015): ra18

Bem, W. T. et al., Cancer Res **51** (1991): 6558-6562

Benjamini, Y. et al., Journal of the Royal Statistical Society.Series B (Methodological), **Vol.57** (1995): 289-300

Bhat, M. et al., BMC.Gastroenterol. **15** (2015): 176

Bhatnagar, R. et al., Oral Oncol **48** (2012): 831-835

Bhutia, Y. D. et al., Cancer Res **75** (2015): 1782-1788

Bidkhori, G. et al., PLoS.One. **8** (2013): e67552

Blanco, I. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0120020

Blanco, M. A. et al., Cell Res **22** (2012): 1339-1355

Boige, V. et al., JAMA Oncol (2016)

Booth, L. et al., J Cell Physiol **230** (2015): 1661-1676

Bouameur, J. E. et al., J Invest Dermatol. **134** (2014): 885-894

Boulter, J. M. et al., Protein Eng **16** (2003): 707-711

Braumuller, H. et al., Nature (2013)

Breuninger, S. et al., Am.J Pathol. **176** (2010): 2509-2519

Brocke, K. S. et al., Cancer Biol Ther. **9** (2010): 455-468

Brossart, P. et al., Blood **90** (1997): 1594-1599

Bruckdorfer, T. et al., Curr.Pharm.Biotechnol. **5** (2004): 29-43

Burkhart, R. A. et al., Mol.Cancer Res **11** (2013): 901-911

Burns, K. E. et al., Biochem.J **472** (2015): 287-295

Busch, T. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 2148-2159

Cacciola, N. A. et al., Mol.Carcinog (2015)

Cai, X. et al., Lung Cancer **65** (2009): 299-305

Cai, Y. et al., Oncogene **33** (2014): 2157-2168

Caldarelli, A. et al., Leukemia **27** (2013): 2301-2310

Camos, M. et al., Cancer Res **66** (2006): 6947-6954

Campione, E. et al., Drug Des Devel.Ther. **9** (2015): 5843-5850

Cance, W. G. et al., Breast Cancer Res Treat. **35** (1995): 105-114

Capurso, G. et al., J Mol.Endocrinol. **49** (2012): R37-R50

Card, K. F. et al., Cancer Immunol Immunother. **53** (2004): 345-357

Carvalho, B. et al., Gut **58** (2009): 79-89

Cascon, A. et al., Hum.Mutat. **28** (2007): 613-621

Cavalcante, G. C. et al., Anticancer Res **35** (2015): 6971-6977

Cerveira, N. et al., Biol Chem **392** (2011): 713-724

Chandramouli, A. et al., Carcinogenesis **28** (2007): 2028-2035

Chaneton, B. et al., Trends Biochem.Sci. **37** (2012): 309-316

Chanock, S. J. et al., Hum.Immunol. **65** (2004): 1211-1223

Chatterjee, M. et al., Haematologica **98** (2013): 1132-1141

Chaudhary, N. et al., Mol.Cell Biol **34** (2014): 3754-3764

Chaudhuri, S. et al., RNA. **13** (2007): 2224-2237

Chen, C. et al., PLoS.One. **10** (2015a): e0135074

Chen, E. et al., Oncogene **25** (2006): 5752-5763

Chen, F. et al., Oncol Lett. **10** (2015): 1704-1708

Chen, J. et al., Int.J Oncol **44** (2014a): 247-255

Chen, J. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015b): 2026-2032

Chen, L. et al., Int.J Mol.Sci. **15** (2014b): 11435-11445

Chen, P. C. et al., Int.J Radiat.Oncol Biol Phys. **82** (2012): 1996-2003

Chen, Q. et al., Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi. **19** (2011a): 1171-1175

Chen, R. et al., J Int.Med.Res **39** (2011b): 533-540

Chen, S. et al., J Cancer Res Clin Oncol **136** (2010): 419-426

Chen, S. T. et al., Cancer Sci. **102** (2011c): 2191-2198

Chen, Y. et al., J Cell Biochem. **100** (2007): 1337-1345

Chen, Y. L. et al., Int J Surg. **11** (2013): 85-91

Chen, Z. T. et al., Int.J Mol.Sci. **16** (2015c): 15497-15530

Chiou, S. S. et al., Carcinogenesis **35** (2014): 2357-2364

Chohan, T. A. et al., Curr.Med.Chem **22** (2015): 237-263

Choi, S. Y. et al., Clin Exp.Med. **11** (2011): 219-226

Chu, X. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015): 328-336

Chudnovsky, Y. et al., Cell Rep. **6** (2014): 313-324

Ciccia, A. et al., Mol.Cell **47** (2012): 396-409

Coe, H. et al., Int.J Biochem.Cell Biol **42** (2010): 796-799

Cohen, C. J. et al., J Mol Recognit. **16** (2003a): 324-332

Cohen, C. J. et al., J Immunol **170** (2003b): 4349-4361

Cohen, S. N. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **69** (1972): 2110-2114

Cohen, Y. et al., Hematology. **19** (2014): 286-292

Colak, D. et al., PLoS.One. **8** (2013): e63204

Coligan, J. E. et al., Current Protocols in Protein Science (1995)

Collins, K. L. et al., EMBO J **12** (1993): 4555-4566

Colombetti, S. et al., J Immunol. **176** (2006): 2730-2738

Coppola, D. et al., J Geriatr.Oncol **5** (2014): 389-399

Crottes, D. et al., Cancer Res **76** (2016): 607-618

Cui, H. et al., Cancer Res **67** (2007): 3345-3355

Dadkhah, E. et al., Arch.Iran Med. **16** (2013): 463-470

Dai, W. et al., PLoS.One. **9** (2014): e87148

Davies, G. F. et al., PLoS.One. **9** (2014): e84611

De, Braekeleer E. et al., Future.Oncol **10** (2014): 475-495

De, Falco G. et al., Cancer Biol Ther. **1** (2002): 342-347

De, P. et al., Cancer Treat.Rev **39** (2013): 403-412

Deighton, R. F. et al., Brain Pathol. **20** (2010): 691-703

Deisenroth, C. et al., Oncogene **29** (2010): 4253-4260

DeLaBarre, B. et al., Chem Biol **21** (2014): 1143-1161

Delas, A. et al., Pathol.Res Pract. **209** (2013): 115-119

Demeure, K. et al., Mol.Cell Proteomics. **15** (2016): 481-492

Demidyuk, I. V. et al., PLoS.One. **8** (2013): e55752

Demirag, G. G. et al., Med.Oncol **29** (2012): 1518-1522

Deng, H. et al., Biochim.Biophys.Acta **1852** (2015a): 520-528

Deng, W. et al., Cell Physiol Biochem. **35** (2015b): 1677-1688

Dengjel, J. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 4163-4170

Denkberg, G. et al., J Immunol **171** (2003): 2197-2207

Dennis, J. W. et al., Cancer Metastasis Rev **5** (1987): 185-204

DePrimo, S. E. et al., Genome Biol **3** (2002): RESEARCH0032

Derivery, E. et al., PLoS.One. **3** (2008): e2462

Dhup, S. et al., Curr.Pharm.Des **18** (2012): 1319-1330

Ding, Z. et al., Mol.Cell Biol **23** (2003): 250-258

Dinicola, S. et al., Life Sci. **145** (2016): 174-183

Diniz, M. G. et al., Tumour.Biol (2015)

Diotti, R. et al., Mol.Cancer Res **13** (2015): 402-410

Dong, S. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 76

Donnard, E. et al., Oncotarget. **5** (2014): 9199-9213

Doppler, H. et al., J Biol Chem **288** (2013): 455-465

Dormeyer, W. et al., J Proteome.Res **7** (2008): 2936-2951

Draoui, N. et al., Dis.Model.Mech. **4** (2011): 727-732

Du, X. et al., Biochem.J **471** (2015): 243-253

Duan, F. et al., Sci.Rep. **5** (2015): 11961

Duensing, S. et al., Oncogene **21** (2002): 6241-6248

Dworakowska, D., Pneumonol.Alergol.Pol. **73** (2005): 297-300

Ebrahimi, F. et al., Exp.Mol.Pathol. **96** (2014): 98-107

Efthimiou, E. et al., Pancreatology. **1** (2001): 571-575

Elakoum, R. et al., Biochimie **97** (2014): 210-218

Eli, M. et al., World J Gastroenterol. **18** (2012): 3112-3118

Emmanuel, C. et al., PLoS.One. **6** (2011): e17617

Er, T. K. et al., J Mol.Med.(Berl) (2016)

Erkan, M. et al., Mol.Cancer **9** (2010): 88

Escobar, B. et al., Cancer Res **70** (2010): 9349-9359

Fagin, J. A., Mol.Endocrinol. **16** (2002): 903-911

Falk, K. et al., Nature **351** (1991): 290-296

Fan, C. W. et al., Scand.J Gastroenterol. **39** (2004): 464-469

Fan, H. X. et al., Onco.Targets.Ther. **8** (2015): 1619-1626

Fan, J. et al., Clin Cancer Res **17** (2011): 2908-2918

Fang, W. Y. et al., Acta Biochim.Biophys.Sin.(Shanghai) **37** (2005): 541-546

Fang, X. et al., Proteomics. **11** (2011): 921-934

Feldner, J. C. et al., Exp.Cell Res **272** (2002): 93-108

Feng, H. et al., J Clin Invest **124** (2014): 3741-3756

Fernandez-Cuesta, L. et al., Genome Biol **16** (2015): 7

Ferrer-Ferrer, M. et al., Arch.Med.Res **44** (2013): 467-474

Findeis-Hosey, J. J. et al., Biotech.Histochem. **87** (2012): 24-29

Fischer, E. G. et al., J Clin Invest **104** (1999): 1213-1221

Flachbartova, Z. et al., Acta Virol. **57** (2013): 3-15

Folsom, A. R. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **16** (2007): 2455-2458

Fong, L. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **98** (2001): 8809-8814

Foster, J. S. et al., Trends Endocrinol.Metab **12** (2001): 320-327

Francavilla, C. et al., Mol.Cell **51** (2013): 707-722

Frau, M. et al., J Hepatol. **59** (2013): 830-841

Frau, M. et al., Hepatology **56** (2012): 165-175

Fredericks, W. J. et al., DNA Cell Biol **30** (2011): 851-864

Fredericks, W. J. et al., Int.J Oncol **43** (2013): 638-652

Frugtniet, B. et al., Breast Cancer (Dove.Med.Press) **7** (2015): 99-109

Frulloni, L. et al., N.Engl.J Med. **361** (2009): 2135-2142

Fuchs, B. C. et al., Am.J Physiol Gastrointest.Liver Physiol **286** (2004): G467-G478

Fujieda, S. et al., Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg. **120** (1994): 389-394

Fujita, A. et al., Genet.Mol.Res **7** (2008): 371-378

Fujita, T. et al., Cancer Sci. **100** (2009): 238-248

Fujitomo, T. et al., Cancer Res **72** (2012): 4110-4118

Fujiwara, K. et al., PLoS.One. **9** (2014): e107247

Fukunaga, Y. et al., Lung Cancer **38** (2002): 31-38

Furukawa, C. et al., Cancer Res **65** (2005): 7102-7110

Gabrilovich, D. I. et al., Nat Med. **2** (1996): 1096-1103

Gabrovska, P. N. et al., Gene **489** (2011): 63-69

Gallo, S. et al., Clin Sci.(Lond) **129** (2015): 1173-1193

Ganapathy, V. et al., Pharmacol.Ther. **121** (2009): 29-40

Gao, H. J. et al., J Cancer Res.Clin Oncol **141** (2015): 1151-1162

Gao, J. et al., PLoS.One. **9** (2014a): e101979

Gao, S. et al., Arch.Immunol.Ther.Exp.(Warsz.) **62** (2014b): 131-144

Garcia-Lorenzo, A. et al., Int.J Mol.Sci. **13** (2012): 14401-14420

Garg, M. et al., Cancer **116** (2010a): 3785-3796

Garg, M. et al., Eur.J Cancer **46** (2010b): 207-215

Garrido, F. et al., Semin.Cancer Biol **2** (1991): 3-10

Gattinoni, L. et al., Nat Rev.Immunol **6** (2006): 383-393

Gautschi, O. et al., Lung Cancer **55** (2007): 1-14

George, B. et al., Cancer Lett. **358** (2015): 191-199

Georgitsi, M., Best.Pract.Res Clin Endocrinol.Metab **24** (2010): 425-437

Gerber-Lemaire, S. et al., Chimia (Aarau.) **64** (2010): 634-639

Ghilardi, C. et al., Oncotarget. **6** (2015): 28389-28400

Ghosh, N. et al., Pharmacol.Rep. **62** (2010): 233-244

Gillis, L. D. et al., Oncogene **32** (2013): 3598-3605

Gius, D. et al., Cancer Res **67** (2007): 7113-7123

Gnjatic, S. et al., Proc Natl.Acad.Sci.U.S.A **100** (2003): 8862-8867

Godkin, A. et al., Int.Immunol **9** (1997): 905-911

Golomb, L. et al., Mol.Cell **45** (2012): 222-232

Gong, Y. et al., Adv.Anat.Pathol. **21** (2014): 191-200

Gonias, S. L. et al., Front Biosci. **6** (2001): D1403-D1411

Gonzalez-Exposito, R. et al., Clin Transl.Oncol (2015)

Goodison, S. et al., BMC.Genomics **4** (2003): 39

Goss, P. E. et al., Clin Cancer Res **1** (1995): 935-944

Goss, P. E. et al., Cancer Res **54** (1994): 1450-1457

Goss, P. E. et al., Clin Cancer Res **3** (1997): 1077-1086

Gough, S. M. et al., Blood **118** (2011): 6247-6257

Grady, W. M., Cancer Metastasis Rev **23** (2004): 11-27

Graves, L. M. et al., Nature **403** (2000): 328-332

Green, M. R. et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual **4th** (2012)

Greenfield, E. A., Antibodies: A Laboratory Manual **2nd** (2014)

Grier, D. G. et al., J Pathol. **205** (2005): 154-171

Grzmil, M. et al., Oncogene **29** (2010): 4080-4089

Gudey, S. K. et al., Sci.Signal. **7** (2014): ra2

Guillemette, S. et al., Genes Dev. **29** (2015): 489-494

Guo, H. et al., Tumour.Biol **36** (2015): 5299-5304

Guo, S. et al., Drug Des Devel.Ther. **7** (2013): 1259-1271

Guo, Y. et al., Acta Pharmacol.Sin. **31** (2010): 1487-1494

Han, B. et al., Mol.Cancer **14** (2015): 64

Han, S. et al., Leuk.Res **34** (2010): 1271-1274

Hansen-Petrik, M. B. et al., Cancer Lett. **175** (2002): 157-163

Hao, J. et al., Oncol Lett. **9** (2015): 2525-2533

Hao, Z. et al., Tumour.Biol **33** (2012): 723-730

Harder, M. N. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0120890

Harris, R. E., Inflammopharmacology. **17** (2009): 55-67

Hart, P. A. et al., Pancreatology. **15** (2015): 162-166

Hassanein, M. et al., Mol.Imaging Biol **18** (2016): 18-23

Hassanein, M. et al., Int.J Cancer **137** (2015): 1587-1597

Havelange, V. et al., Cancer **117** (2011): 4696-4706

Havens, M. A. et al., PLoS.Genet. **10** (2014): e1004312

Haymerle, G. et al., Eur.Arch.Otorhinolaryngol. (2015)

He, L. et al., Toxicology **312** (2013): 36-47

He, Y. et al., Transl.Res **165** (2015): 407-416

Hiramoto, T. et al., Oncogene **18** (1999): 3422-3426

Hoang-Vu, C. et al., Int.J Oncol **21** (2002): 265-272

Hoffmann, N. E. et al., Cancer **112** (2008): 1471-1479

Hou, J. et al., Mol.Oncol **9** (2015): 1312-1323

Hsu, Y. C. et al., BMC.Med. **11** (2013): 106

Hu, J. et al., Lung Cancer **88** (2015): 239-245

Hu, S. et al., J Cancer Res Clin Oncol **140** (2014a): 883-893

Hu, X. T. et al., Cell Prolif. **47** (2014): 200-210

Hu, Z. Y. et al., J Exp.Clin Cancer Res **33** (2014b): 61

Huang, G. L. et al., World J Gastroenterol. **16** (2010): 2046-2054

Huang, J. M. et al., Oncogene **32** (2013a): 2220-2229

Huang, Q. C. et al., Cancer Lett. **354** (2014): 28-32

Huang, Y. et al., Cell Biosci. **3** (2013b): 16

Hubalewska-Dydejczyk, A. et al., Q.J Nucl.Med.Mol.Imaging **59** (2015): 152-160

Huber, A. R. et al., BMC.Gastroenterol. **15** (2015): 80

Huegel, J. et al., Dev.Dyn. **242** (2013): 1021-1032

Hwang, M. L. et al., J Immunol. **179** (2007): 5829-5838

Ikenberg, K. et al., J Pathol. **234** (2014): 239-252

Ilm, K. et al., Mol.Cancer **14** (2015): 38

Imianitov, E. N., Arkh.Patol. **75** (2013): 63-72

Ip, W. et al., J Cutan.Med.Surg. **15** (2011): 103-110

Ishimi, Y. et al., J Biochem. **157** (2015): 561-569

Israelsen, W. J. et al., Semin.Cell Dev.Biol **43** (2015): 43-51

Jager, D. et al., Cancer Res **60** (2000): 3584-3591

Jain, R. et al., Appl.Immunohistochem.Mol Morphol. **18** (2010): 9-15

Jeng, Y. M. et al., Br.J Surg. **96** (2009): 66-73

Jeon, Y. J. et al., Cancer Cell **27** (2015): 354-369

Ji, M. et al., Oncol Rep. **33** (2015): 133-140

Jia, A. Y. et al., Br.J Cancer **110** (2014): 2945-2954

Jiang, L. et al., J Cancer Res Clin Oncol **136** (2010): 211-217

Jiang, L. et al., Tumour.Biol **35** (2014a): 12645-12654

Jiang, X. R. et al., Cancer Lett. **353** (2014b): 78-86

Jiang, Y. X. et al., J Int.Med.Res **40** (2012): 887-898

Jochmann, K. et al., Matrix Biol **34** (2014): 55-63

Jose-Eneriz, E. S. et al., Br.J Haematol. **142** (2008): 571-582

Joy, R. M. et al., Neurotoxicology **9** (1988): 637-643

Ju, J. H. et al., Clin Cancer Res **19** (2013): 4335-4346

Jung, G. et al., Proc Natl Acad Sci U S A **84** (1987): 4611-4615

Jung, J. H. et al., Evid.Based.Complement Alternat.Med. **2013** (2013): 879746

Kaira, K. et al., Am.J Transl.Res **7** (2015): 356-363

Kancharla, A. et al., Nat Commun. **6** (2015): 8853

Kang, C. Y. et al., J Gastrointest.Surg. **18** (2014): 7-15

Kang, G. et al., Oncotarget. (2015)

Kannen, V. et al., Pharmacol.Ther. **139** (2013): 87-94

Karess, R. E. et al., Int.Rev Cell Mol.Biol **306** (2013): 223-273

Kari, V. et al., Cell Cycle **10** (2011): 3495-3504

Kasai, H. et al., J Histochem.Cytochem. **51** (2003): 567-574

Katada, K. et al., J Proteomics. **75** (2012): 1803-1815

Katkoori, V. R. et al., PLoS.One. **7** (2012): e30020

Katoh, M. et al., Int.J Mol.Med. **20** (2007): 405-409

Ke, J. Y. et al., J Zhejiang.Univ Sci.B **15** (2014a): 1032-1038

Ke, Z. et al., Oncotarget. **5** (2014b): 9410-9424

Keller, D. M. et al., Mol.Cell **7** (2001): 283-292

Khanobdee, K. et al., Mol.Vis. **10** (2004): 933-942

Khapare, N. et al., PLoS.One. **7** (2012): e38561

Khor, G. H. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **15** (2014): 8957-8961

Khoronenkova, S. V. et al., Mol.Cell **45** (2012): 801-813

Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients **rd** (2000)

Kienle, D. et al., Haematologica **95** (2010): 102-109

Kim, D. S. et al., J Proteome.Res **9** (2010a): 3710-3719

Kim, F. J. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **426** (2012a): 177-182

Kim, H. et al., PLoS.One. **8** (2013a): e63468

Kim, H. E. et al., PLoS.One. **7** (2012b): e43223

Kim, H. J. et al., J Proteome.Res **8** (2009): 1368-1379

Kim, J. H. et al., Pathol.Oncol Res **19** (2013b): 731-737

Kim, M. et al., Mol Cancer Res **6** (2008): 222-230

Kim, M. S. et al., Histopathology **58** (2011a): 660-668

Kim, Y. et al., Oncotarget. (2016)

Kim, Y. et al., J Biol Chem **288** (2013c): 36502-36518

Kim, Y. et al., J Biol Chem **285** (2010b): 25957-25968

Kim, Y. H. et al., Ann.Surg.Oncol **18** (2011b): 2338-2347

Kiniwa, Y. et al., Cancer Res **61** (2001): 7900-7907

Kirkbride, K. C. et al., Cell Adh.Migr. **5** (2011): 187-198

Kittang, A. O. et al., Curr.Top.Microbiol.Immunol. **341** (2010): 149-172

Kleist, B. et al., J Clin Pathol. (2015)

Knab, L. M. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014): 10729-10739

Koga, Y. et al., Rinsho Byori **63** (2015): 361-368

Koike, K., Recent Results Cancer Res **193** (2014): 97-111

Koldehoff, M. et al., Int.J Hematol. **87** (2008): 39-47

Kolla, V. et al., Cancer Res **74** (2014): 652-658

Koo, J. S. et al., Am.J Clin Pathol. **143** (2015): 584-592

Korczak, B. et al., Int.J Cancer **53** (1993): 634-639

Koshikawa, K. et al., Oncogene **21** (2002): 2822-2828

Krieg, A. M., Nat Rev.Drug Discov. **5** (2006): 471-484

Kuang, S. Q. et al., Leukemia **22** (2008): 1529-1538

Kuang, Y. et al., Mol.Imaging Biol **16** (2014): 459-468

Kubo, N. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **430** (2013): 1034-1039

Kubota, H. et al., Cell Stress.Chaperones. **15** (2010): 1003-1011

Kuchma, M. H. et al., Protein J **31** (2012): 195-205

Kunimoto, K. et al., J Cell Physiol **220** (2009): 621-631

Kunzmann, A. T. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **22** (2013): 1490-1497

Kuramitsu, Y. et al., Expert.Rev Proteomics. **2** (2005): 589-601

Kurer, M. A., Mol.Biol Rep. **34** (2007): 221-224

Kurisu, S. et al., Cancer Sci. **101** (2010): 2093-2104

Kutty, R. K. et al., J Biol Chem **276** (2001): 2831-2840

Kwiatkowski, D. J. et al., Hum.Mol.Genet. **14 Spec No. 2** (2005): R251-R258

Kwok, H. F. et al., Am.J Cancer Res **5** (2015): 52-71

Laczmanska, I. et al., Acta Biochim.Pol. **58** (2011): 467-470

Lambros, M. B. et al., Hum.Pathol. **38** (2007): 1105-1122

Lane, J. et al., Int.J Mol.Med. **12** (2003): 253-257

Lange, A. et al., Exp.Dermatol. **18** (2009): 527-535

Langnaese, K. et al., Cytogenet.Cell Genet. **94** (2001): 233-240

Lara, P. C. et al., Radiat.Oncol **6** (2011): 148

Lau, L. F., Cell Mol.Life Sci. **68** (2011): 3149-3163

Lawrence, M. S. et al., Nature **505** (2014): 495-501

Le, Tourneau C. et al., Br.J Cancer **99** (2008): 1197-1203

Leal, J. F. et al., Carcinogenesis **29** (2008): 2089-2095

Lebdai, S. et al., Urol.Oncol **33** (2015): 69-8

Lee, A. M. et al., Pharmacogenet.Genomics **26** (2016): 133-137

Lee, C. F. et al., World J Gastroenterol. **14** (2008a): 6072-6077

Lee, C. W. et al., World J Surg.Oncol **11** (2013): 136

Lee, H. J. et al., Nat Cell Biol **9** (2007): 1303-1310

Lee, J. I. et al., Physiol Genomics **33** (2008b): 218-229

Lee, K. Y. et al., J Med. **35** (2004): 141-149

Lei, Y. et al., Oncogene **34** (2015): 485-495

Leng, S. et al., Cancer Res **75** (2015): 3108-3117

Li, H. et al., Biotechnol.Appl.Biochem. (2015a)

Li, J. et al., J Invest Surg. (2013)

Li, J. et al., Tumour.Biol (2015b)

Li, J. F. et al., Zhonghua Wei Chang Wai Ke.Za Zhi. **15** (2012): 388-391

Li, J. P. et al., Drug Des Devel.Ther. **9** (2015c): 1027-1062

Li, M. et al., Int.J Oncol. **24** (2004): 305-312

Li, M. et al., Gene **542** (2014a): 134-140

Li, Q. et al., Mol.Biol Rep. **41** (2014b): 2409-2417

Li, S. R. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **271** (2000): 537-543

Li, Y. et al., J Cell Physiol **212** (2007): 675-681

Li, Z. et al., Biochim.Biophys.Acta **1846** (2014c): 285-296

Liang, J. et al., Med.Oncol **31** (2014a): 899

Liang, J. X. et al., Oncol Rep. **32** (2014b): 2726-2734

Liao, W. et al., Oncotarget. **6** (2015): 24132-24147

Liao, Y. J. et al., PLoS.One. **8** (2013): e77586

Liberati, S. et al., Cells **3** (2014a): 112-128

Liberati, S. et al., Curr.Protein Pept.Sci. **15** (2014b): 732-737

Liddy, N. et al., Nat Med. **18** (2012): 980-987

Lidfeldt, J. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0134932

Liggins, A. P. et al., Cancer Immun. **10** (2010): 8

Limm, K. et al., Eur.J Cancer **49** (2013): 1305-1313

Lin, C. Y. et al., Cancer Res **74** (2014a): 5229-5243

Lin, H. S. et al., Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg. **130** (2004): 311-316

Lin, J. et al., Leuk.Res **38** (2014b): 601-607

Lin, J. et al., Oncotarget. **6** (2015): 23793-23806

Lin, J. I. et al., Sci.Signal. **6** (2013a): e4

Lin, L. et al., Oncol Lett. **6** (2013b): 740-744

Lin, S. T. et al., J Proteomics. **75** (2012): 5822-5847

Lindahl, A. K. et al., Thromb.Res **64** (1991): 155-168

Lindberg, J. et al., Eur.Urol. **63** (2013): 702-708

Linderoth, J. et al., Br.J Haematol. **141** (2008): 423-432

Liu, G. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **197** (2010a): 54-59

Liu, H. et al., Oncol Rep. **34** (2015a): 2267-2272

Liu, M. et al., Mol.Endocrinol. **28** (2014): 1740-1751

Liu, M. et al., Reprod.Sci. **20** (2013a): 605-615

Liu, M. et al., Mol.Biol Rep. **37** (2010b): 3601-3608

Liu, Q. et al., Exp.Ther.Med. **6** (2013): 1277-1282

Liu, R. et al., Clin Cancer Res **21** (2015b): 854-863

Liu, T. Q. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **16** (2015c): 3061-3065

Liu, T. W. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **106** (2009): 14581-14586

Liu, X. et al., Oncogene **32** (2013b): 1266-1273

Liu, Y. et al., Sci.Rep. **5** (2015d): 16954

Liu, Z. et al., Mol.Cancer Res **3** (2005): 21-31

Ljunggren, H. G. et al., J Exp.Med. **162** (1985): 1745-1759

Lo, T. F. et al., PLoS.One. **8** (2013): e75628

Longenecker, B. M. et al., Ann N.Y.Acad.Sci. **690** (1993): 276-291

Lopez-Nieva, P. et al., Carcinogenesis **33** (2012): 452-458

Lorenzen, J. A. et al., Gene Expr.Patterns. **6** (2005): 45-56

Lorenzi, P. L. et al., Mol.Cancer Ther. **7** (2008): 3123-3128

Lorenzi, P. L. et al., Mol.Cancer Ther. **5** (2006): 2613-2623

Lorenzi, P. L. et al., Drug News Perspect. **22** (2009): 61-64

Lossie, A. C. et al., BMC.Genet. **13** (2012): 106

Lu, C. et al., Mol.Cell Biochem. **312** (2008): 71-80

Lu, D. et al., Med.Oncol **32** (2015): 140

Lukas, T. J. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **78** (1981): 2791-2795

Lund, R. R. et al., Mol.Cell Proteomics. **14** (2015): 2988-2999

Lundblad, R. L., Chemical Reagents for Protein Modification **3rd** (2004)

Luo, W. et al., Trends Endocrinol.Metab **23** (2012): 560-566

Ma, J. et al., Pathol.Oncol Res **19** (2013): 821-832

Mac, S. M. et al., Mol.Carcinog. **27** (2000): 84-96

Macher-Goeppinger, S. et al., Mod.Pathol. **25** (2012): 308-315

Maekawa, R. et al., J Reprod.Dev. **57** (2011): 604-612

Mah, T. L. et al., BMC.Genomics **15 Suppl 9** (2014): S20

Mak, G. W. et al., Cancer Res **71** (2011): 2949-2958

Mak, G. W. et al., PLoS.One. **7** (2012): e42210

Malta-Vacas, J. et al., Clin Chem Lab Med. **47** (2009): 427-431

Malumbres, M. et al., Curr.Opin.Genet.Dev. **17** (2007): 60-65

Marchetti, A. et al., Int.J Oncol **18** (2001): 175-179

Marimuthu, A. et al., Proteomics.Clin Appl. **7** (2013): 355-366

Marquardt, J. U. et al., Int.J Cancer **128** (2011): 2353-2363

Mascarenhas, Cdo C. et al., Leuk.Lymphoma **55** (2014): 1861-1869

Mason, J. M. et al., Nucleic Acids Res. **43** (2015): 3180-3196

Matnuri, M. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015): 13339-13345

Matsuno, A. et al., Br.J Neurosurg. **18** (2004): 343-346

McCarthy, P. L. et al., Br.J Cancer **99** (2008): 639-646

McClung, J. K. et al., Exp.Gerontol. **30** (1995): 99-124

McDonald, S. L. et al., Cancer Biol Ther. **3** (2004): 110-120

McGarvey, T. W. et al., Prostate **54** (2003): 144-155

McGarvey, T. W. et al., Oncogene **20** (2001): 1042-1051

McGarvey, T. W. et al., J Cell Biochem. **95** (2005): 419-428

Medcalf, R. L. et al., FEBS J **272** (2005): 4858-4867

Meierjohann, S., Eur.J Cell Biol **93** (2014): 36-41

Mellor, P. et al., Mol.Cell Biol **33** (2013): 4985-4995

Mesri, E. A. et al., Immunol.Res **57** (2013): 159-165

Meziere, C. et al., J Immunol **159** (1997): 3230-3237

Midorikawa, Y. et al., Jpn.J Cancer Res **93** (2002): 636-643

Mimura, K. et al., J Immunol. **191** (2013): 6261-6272

Mirmalek-Sani, S. H. et al., J Cell Mol.Med. **13** (2009): 3541-3555

Mishra, S. et al., FEBS J **277** (2010): 3937-3946

Mishra, S. et al., Trends Mol.Med. **11** (2005): 192-197

Misra, S. et al., Curr.Drug Targets. **15** (2014): 347-359

Mitchell, S. M. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 54

Miyashita, K. et al., Anticancer Agents Med.Chem **9** (2009): 1114-1122

Mizukoshi, E. et al., Hepatology **53** (2011): 1206-1216

Morelli, M. B. et al., Curr.Mol.Pharmacol. **6** (2013): 137-148

Morgan, R. A. et al., Science **314** (2006): 126-129

Mori, M. et al., Transplantation **64** (1997): 1017-1027

Mori, S. et al., PLoS.One. **7** (2012): e39723

Morin, A. et al., FASEB J **26** (2012): 460-467

Mortara, L. et al., Clin Cancer Res. **12** (2006): 3435-3443

Mossink, M. H. et al., Oncogene **22** (2003): 7458-7467

Moussay, E. et al., Autophagy. **7** (2011): 760-770

Mueller, L. N. et al., J Proteome.Res **7** (2008): 51-61

Mueller, L. N. et al., Proteomics. **7** (2007): 3470-3480

Muir, K. et al., Cancer Res **73** (2013): 4722-4731

Mukhopadhyay, T. et al., Anticancer Res **16** (1996): 105-112

Mullapudi, N. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0143826

Mumberg, D. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **96** (1999): 8633-8638

Nabissi, M. et al., Carcinogenesis **31** (2010): 794-803

Nagel, S. et al., Genes Chromosomes.Cancer **53** (2014): 917-933

Nakamura, T., Int.J Hematol. **82** (2005): 21-27

Nakao, K. et al., J Gastroenterol. **49** (2014): 589-593

Nalesnik, M. A. et al., Am.J Pathol. **180** (2012): 1495-1508

Navarro, A. et al., Semin.Hematol. **48** (2011): 155-165

Nelson, L. D. et al., Mol.Cancer **11** (2012): 38

Nelson, M. A. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **108** (1999): 91-99

Neri, P. et al., Curr.Cancer Drug Targets. **12** (2012): 776-796

Newman, S. et al., PLoS.One. **8** (2013): e64991

Ng, S. K. et al., Clin Experiment.Ophthalmol. **43** (2015): 367-376

Nguyen, H. N. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **357** (2007): 174-180

Nikkuni, O. et al., Pathol.Oncol Res **21** (2015): 1175-1181

Nio, K. et al., J Hepatol. **63** (2015): 1164-1172

Nitta, M. et al., Nucleic Acids Res **28** (2000): 4212-4218

Noorlag, R. et al., Virchows Arch. **466** (2015): 363-373

Nurnberg, A. et al., Nat Rev Cancer **11** (2011): 177-187

O'Shea, C. et al., Int.J Cancer **105** (2003): 754-761

Oeffner, F. et al., Am J Hum.Genet. **84** (2009): 459-467

Ohl, F. et al., J Mol.Med.(Berl) **83** (2005): 1014-1024

Okamoto, Y. et al., Cancer Res **63** (2003): 4167-4173

Olakowski, M. et al., Folia Histochem.Cytobiol. **47** (2009): 249-255

Ono, W. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **434** (2013): 659-663

Osada, S. et al., Oncol Rep. **30** (2013): 1669-1674

Oskarsson, T., Breast **22 Suppl 2** (2013): S66-S72

Otani, S. et al., Br.J Ophthalmol. **90** (2006): 773-777

Ozawa, D. et al., Ann.Surg.Oncol (2014)

Pandi, N. S. et al., Gene **545** (2014): 23-29

Panosyan, E. H. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 694-702

Papageorgio, C. et al., Int.J Oncol. **31** (2007): 1205-1211

Parihar, J. S. et al., Rev Urol. **16** (2014): 118-121

Park, H. J. et al., J Proteome.Res **7** (2008): 1138-1150

Park, J. H. et al., Cancer Res **65** (2005): 2804-2814

Parker, L. P. et al., Cancer Genomics Proteomics. **6** (2009): 189-194

Paryan, M. et al., Mol.Biol Rep. **40** (2013): 5531-5540

Pavithra, L. et al., Int.J Biochem.Cell Biol **41** (2009): 862-871

Pavlides, S. et al., Cell Cycle **9** (2010): 3485-3505

Pawar, S. A. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **107** (2010): 9210-9215

Peltonen, H. M. et al., PLoS.One. **8** (2013): e79249

Pender-Cudlip, M. C. et al., Cancer Sci. **104** (2013): 760-764

Perez-Escuredo, J. et al., Cell Cycle **15** (2016): 72-83

Perez-Fernandez, J. et al., Nucleic Acids Res **39** (2011): 8105-8121

Perez-Tomas, R., Curr.Med.Chem **13** (2006): 1859-1876

Peters, D. G. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **14** (2005): 1717-1723

Phuong, N. T. et al., Oncotarget. (2015)

Pierce, J. M. et al., Proteomics. **9** (2009): 1738-1741

Pinheiro, J. et al., nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models (2015)

Plebanski, M. et al., Eur.J Immunol **25** (1995): 1783-1787

Pohler, E. et al., Nat Genet. **44** (2012): 1272-1276

Pollok, S. et al., Biochem.Soc.Trans. **31** (2003): 266-269

Polotskaia, A. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **112** (2015): E1220-E1229

Ponnurangam, S. et al., Oncotarget. (2015)

Porta, C. et al., Virology **202** (1994): 949-955

Pradhan, M. P. et al., BMC.Syst.Biol **7** (2013): 141

Pregizer, S. et al., J Cell Biochem. **102** (2007): 1458-1471

Prieto-Granada, C. et al., Genes Chromosomes.Cancer **54** (2015): 28-38

Przybylo, M. et al., Biochimie **87** (2005): 133-142

Pucci, S. et al., Oncotarget. (2016)

Pylypenko, O. et al., Mol Cell **11** (2003): 483-494

Qin, Q. et al., PLoS.One. **5** (2010): e9999

Rajalingam, K. et al., Cell Cycle **4** (2005): 1503-1505

Rajkumar, T. et al., Indian J Biochem.Biophys. **42** (2005): 271-278

Ramachandran, C., Curr.Pharm.Biotechnol. **8** (2007): 99-104

Rammensee, H. G. et al., Immunogenetics **50** (1999): 213-219

Rana, S. et al., Expert.Rev Anticancer Ther. **8** (2008): 1461-1470

Rao, C. V. et al., Carcinogenesis **30** (2009): 1469-1474

Rappa, G. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 1840-1850

Raso, E. et al., Magy.Onkol. **57** (2013): 79-83

Rauch, T. A. et al., Tumour.Biol **33** (2012): 287-296

RefSeq, The NCBI handbook [Internet], Chapter 18, (2002), http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21091/

Ren, Y. Q. et al., Med.Sci.Monit. **21** (2015): 1297-1303

Resende, C. et al., Helicobacter. **15 Suppl 1** (2010): 34-39

Resende, C. et al., Helicobacter. **16 Suppl 1** (2011): 38-44

Reubi, J. C. et al., J Nucl.Med. **49** (2008): 1735-1738

Rini, B. I. et al., Cancer **107** (2006): 67-74

Roberts, J. D. et al., Cancer Detect.Prev. **22** (1998): 455-462

Rock, K. L. et al., Science **249** (1990): 918-921

Roignot, J. et al., Cell Adh.Migr. **3** (2009): 167-170

Romes, E. M. et al., J Biol Chem **291** (2016): 882-893

Ronkainen, H. et al., Oncol Rep. **25** (2011): 129-133

Rosado, I. V. et al., RNA. **10** (2004): 1073-1083

Rose, M. et al., Epigenetics. **9** (2014): 1626-1640

Rothe, M. et al., Am.J Pathol. **157** (2000): 1597-1604

Rouzer, C. A. et al., J Lipid Res **50 Suppl** (2009): S29-S34

Roy, D. et al., Oncol Rep. **23** (2010): 1383-1391

Rozenberg, P. et al., Int.J Cancer **133** (2013): 514-518

Rucki, A. A. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014): 2237-2246

Rummel, M. J. et al., Leuk.Lymphoma **45** (2004): 49-54

Ryu, B. et al., PLoS.One. **2** (2007): e594

Ryu, S. J. et al., Expert.Opin.Ther.Targets. **13** (2009): 479-484

S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, **032-010OL**, (2013)

Saiki, R. K. et al., Science **239** (1988): 487-491

Saksena, S. et al., Am.J Physiol Gastrointest.Liver Physiol **298** (2010): G159-G166

Salerno, C. et al., Ric.Clin Lab **20** (1990): 85-93

Salman, B. et al., Oncoimmunology. **2** (2013): e26662

Samuel, A. M. et al., Cell Oncol (Dordr.) **37** (2014): 95-105

Sanchez, G. et al., Cell Cycle **7** (2008): 2299-2305

Sander, B., Semin.Diagn.Pathol. **28** (2011): 245-255

Sandset, P. M. et al., Haemostasis **21** (1991): 219-239

Santos, F. M. et al., Phytomedicine. **18** (2011): 1096-1101

Sasatomi, T. et al., Cancer **94** (2002): 1636-1641

Savitskaya, T. V. et al., Pediatr.Hematol.Oncol **29** (2012): 28-37

Scagliotti, G. V. et al., Ann.Oncol **10 Suppl 5** (1999): S83-S86

Scanlon, C. S. et al., J Dent.Res **92** (2013): 114-121

Scheffer, G. L. et al., Curr.Opin.Oncol **12** (2000): 550-556

Schiffner, S. et al., Carcinogenesis **32** (2011): 1176-1182

Schmid, R. et al., PLoS.One. **8** (2013): e82166

Schramm, A. et al., Nat Genet. **47** (2015): 872-877

Schrier, S. A. et al., Curr.Opin.Ophthalmol. **22** (2011): 325-331

Schroder, W. A. et al., Cancer Med. **3** (2014): 500-513

Schwirzke, M. et al., Anticancer Res **18** (1998): 1409-1421

Seeger, F. H. et al., Immunogenetics **49** (1999): 571-576

Seftor, R. E. et al., Melanoma Res **1** (1991): 43-54

Sehrawat, A. et al., Breast Cancer Res Treat. **146** (2014): 543-555

Sekine, I. et al., Jpn.J Clin Oncol **37** (2007): 329-336

Serra, K. P. et al., Acta Histochem. (2016)

Sesen, J. et al., Int.J Mol.Sci. **15** (2014): 2172-2190

Sethi, M. K. et al., J Proteomics. **126** (2015): 54-67

Setoodeh, R. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **6** (2013): 155-167

Shahmoradgoli, M. et al., Int.J Cancer **132** (2013): 2714-2719

Shaker, M. et al., Pathobiology **78** (2011): 149-161

Shakhova, O., Curr.Opin.Oncol **26** (2014): 215-221

Shao, N. et al., Mol.Biol Rep. **39** (2012): 10997-11004

Sharma, A. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 1205-1215

Sharpe, L. J. et al., Traffic. **12** (2011): 19-27

Sher, Y. P. et al., PLoS.One. **9** (2014): e94065

Sherman, F. et al., Laboratory Course Manual for Methods in Yeast Genetics (1986)

Shi, B. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 380

Shimada, H. et al., Br.J Haematol. **110** (2000): 210-213

Shimizu, S. et al., Oncol Rep. **18** (2007): 1489-1497

Shimozono, N. et al., Cancer Res **75** (2015): 4458-4465

Shintani, Y. et al., Cancer Res **64** (2004): 4190-4196

Shishkin, S. S. et al., Biochemistry (Mosc.) **78** (2013): 1415-1430

Shodeinde, A. et al., J Mol Biochem. **2** (2013): 18-26

Shostak, K. et al., Nat Commun. **5** (2014): 5232

Sierko, E. et al., Semin.Thromb.Hemost. **33** (2007): 653-659

Silveira, S. M. et al., Head Neck **34** (2012): 485-492

Simpson, N. E. et al., Breast Cancer Res Treat. **133** (2012): 959-968

Singh, S. et al., Tumour.Biol. (2014)

Singh, V. et al., OMICS. **19** (2015): 688-699

Singh-Jasuja, H. et al., Cancer Immunol.Immunother. **53** (2004): 187-195

Skawran, B. et al., Mod.Pathol. **21** (2008): 505-516

Skene-Arnold, T. D. et al., Biochem.J **449** (2013): 649-659

Skondra, M. et al., Anticancer Res **34** (2014): 6691-6699

Skrzycki, M. et al., J Recept.Signal.Transduct.Res **33** (2013): 313-318

Slape, C. et al., Leuk.Lymphoma **45** (2004): 1341-1350

Small, E. J. et al., J Clin Oncol. **24** (2006): 3089-3094

Smith, K. A. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **94** (1997): 1816-1821

Smith, K. A. et al., Cell **63** (1990): 1219-1227

Sollini, M. et al., Q.J Nucl.Med.Mol.Imaging **59** (2015): 168-183

Solomon, D. A. et al., Cancer Res **68** (2008): 8657-8660

Song, N. et al., J Zhejiang.Univ Sci.B **14** (2013): 451-459

Song, Z. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0128943

Sperlazza, J. et al., Blood **126** (2015): 1462-1472

Steen, H. C. et al., J Interferon Cytokine Res **32** (2012): 103-110

Stefansson, O. A. et al., Breast Cancer Res **16** (2014): 307

Stein, U., Expert.Opin.Ther.Targets. **17** (2013): 1039-1052

Stewart, J. et al., Mod.Pathol. **28** (2015): 428-436

Strekalova, E. et al., Clin.Cancer Res. (2015)

Stremenova, J. et al., Int.J Oncol **36** (2010): 351-358

Stubbs, A. P. et al., Am.J Pathol. **154** (1999): 1335-1343

Sturm, M. et al., BMC.Bioinformatics. **9** (2008): 163

Sugimoto, T. et al., Genes Chromosomes.Cancer **48** (2009): 132-142

Sun, B. C. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. **86** (2006): 1808-1812

Sun, F. K. et al., J Gastroenterol.Hepatol. **31** (2016a): 484-492

Sun, S. et al., Gene **584** (2016b): 90-96

Sun, S. Y., Cancer Lett. **340** (2013): 1-8

Sun, X. et al., Neoplasia. **14** (2012): 1122-1131

Sundar, R. et al., Cell Cycle **14** (2015): 554-565

Szaflarski, W. et al., Postepy Biochem. **57** (2011): 266-273

Szarvas, T. et al., Int J Cancer **135** (2014): 1596-1604

Szczyrba, J. et al., Int.J Cancer **132** (2013): 775-784

Taintor, A. R. et al., J Am.Acad.Dermatol. **56** (2007): S73-S76

Takahashi, H. et al., Urology **79** (2012): 240-248

Takeda, A. et al., Semin.Cancer Biol **27** (2014): 3-10

Takei, H. et al., Anticancer Res **15** (1995): 1101-1105

Tamada, M. et al., Clin Cancer Res **18** (2012): 5554-5561

Tameda, M. et al., Int.J Oncol **45** (2014): 541-548

Tamura, K. et al., Cancer Res **67** (2007): 5117-5125

Tan, X. et al., Tumour.Biol **35** (2014): 12189-12200

Tang, B. et al., Int.J Oncol **47** (2015): 2208-2216

Tang, W. et al., Genet.Epidemiol. **37** (2013): 512-521

Tano, K. et al., FEBS Lett. **584** (2010): 4575-4580

Tao, H. C. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **14** (2013): 5645-5650

Tavner, F. J. et al., Mol.Cell Biol **18** (1998): 989-1002

Taylor, K. H. et al., Cancer Res **67** (2007): 2617-2625

Tech, K. et al., Cancer Lett. **356** (2015): 268-272

Teufel, R. et al., Cell Mol Life Sci. **62** (2005): 1755-1762

Theiss, A. L. et al., Biochim.Biophys.Acta **1813** (2011): 1137-1143

Thill, M. et al., Eur.J Gynaecol.Oncol **35** (2014): 341-358

Thorsen, K. et al., Mol Cell Proteomics. **7** (2008): 1214-1224

Tian, T. V. et al., Oncogene **33** (2014): 2204-2214

Tietz, O. et al., Curr.Med.Chem **20** (2013): 4350-4369

Timme, S. et al., Oncogene **33** (2014): 3256-3266

Tiwari, R. V. et al., Exp.Biol Med.(Maywood.) **239** (2014): 33-44

To, M. D. et al., Oncogene **25** (2006): 3557-3564

Tomasi, M. L. et al., Oncotarget. **6** (2015): 37706-37723

Tomasi, M. L. et al., Exp.Cell Res **319** (2013): 1902-1911

Tran, E. et al., Science **344** (2014): 641-645

Trotta, C. R. et al., Nature **441** (2006): 375-377

Tsofack, S. P. et al., Mol.Cancer **10** (2011): 145

Tsuchiya, M. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **407** (2011): 378-382

Tucci, M. et al., Curr.Top.Med.Chem **9** (2009): 218-224

Vaillant, A. R. et al., Biochem.Cell Biol **73** (1995): 695-702

Valladares-Ayerbes, M. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **19** (2010): 1432-1440

van den Heuvel-Eibrink MM et al., Int.J Clin Pharmacol.Ther. **38** (2000): 94-110

Van Ginkel, P. R. et al., Biochim.Biophys.Acta **1448** (1998): 290-297

van't Veer, M. B. et al., Haematologica **91** (2006): 56-63

Vasseur, S. et al., Mol.Cancer **4** (2005): 4

Vellanki, R. N. et al., PLoS.One. **8** (2013): e54060

Verbeke, H. et al., Biochim.Biophys.Acta **1825** (2012): 117-129

Vilner, B. J. et al., Cancer Res **55** (1995): 408-413

Vinayak, S. et al., Oncology (Williston.Park) **27** (2013): 38-44, 46, 48

Vincent, M. et al., PLoS.One. **5** (2010): e12941

Vincent-Chong, V. K. et al., PLoS.One. **8** (2013): e54705

Vogt, P. K. et al., Curr.Top.Microbiol.Immunol. **347** (2010): 79-104

Voloshanenko, O. et al., Nat Commun. **4** (2013): 2610

von Eyben, F. E., Cancer Genet.Cytogenet. **151** (2004): 93-138

Von Hoff, D. D. et al., N.Engl.J Med. **369** (2013): 1691-1703

Vrabel, D. et al., Klin.Onkol. **27** (2014): 340-346

Wagner, K. W. et al., Oncogene **23** (2004): 6621-6629

Walker, E. J. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014): 2224-2236

Walter, S. et al., J Immunol **171** (2003): 4974-4978

Walter, S. et al., Nat Med. **18** (2012): 1254-1261

Wan, Y. Y. et al., Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi. **38** (2016): 28-34

Wang, B. S. et al., Cell Stress.Chaperones. **18** (2013a): 359-366

Wang, D. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **458** (2015a): 313-320

Wang, G. et al., Tumour.Biol **36** (2015b): 1055-1065

Wang, H. et al., Tumour.Biol **34** (2013b): 1635-1639

Wang, J. et al., J Clin Invest **112** (2003): 535-543

Wang, J. L. et al., Gene **529** (2013c): 7-15

Wang, L. et al., World J Gastroenterol. **17** (2011): 1434-1441

Wang, L. et al., Xi.Bao.Yu Fen.Zi.Mian.Yi.Xue.Za Zhi. **31** (2015c): 1251-1254

Wang, L. et al., Cancer Cell **25** (2014a): 21-36

Wang, L. J. et al., Oncotarget. **6** (2015d): 5932-5946

Wang, P. et al., Med.Oncol **32** (2015e): 264

Wang, Q. et al., J Pathol. **236** (2015f): 278-289

Wang, S. et al., J Cell Sci. **120** (2007): 567-577

Wang, S. Y. et al., Eur.Rev Med.Pharmacol.Sci. **19** (2015g): 1191-1197

Wang, T. et al., Neurobiol.Aging **36** (2015h): 527-535

Wang, X. et al., BMC.Cancer **14** (2014b): 196

Wang, X. et al., J Biol Chem **290** (2015i): 3925-3935

Wang, X. et al., PLoS.One. **8** (2013d): e72015

Wang, Y. et al., Cancer Lett. **360** (2015j): 171-176

Wang, Y. F. et al., Phytother.Res **29** (2015k): 674-679

Wang, Z. et al., J Cancer Res Clin Oncol **141** (2015l): 1353-1361

Wang, Z. et al., Gastroenterol.Res Pract. **2014** (2014c): 132320

Wang, Z. et al., Oncotarget. **4** (2013e): 2476-2486

Wang, Z. et al., Science **304** (2004): 1164-1166

Wang, Z. et al., J Cell Physiol **224** (2010): 559-565

Wang, Z. et al., Med.Oncol **30** (2013f): 577

Wang, Z. et al., Hum.Pathol. **46** (2015m): 1006-1014

Warner, S. L. et al., Future.Med.Chem **6** (2014): 1167-1178

Wasa, M. et al., Am.J Physiol Cell Physiol **282** (2002): C1246-C1253

Watanabe, M. et al., Proteomics.Clin Appl. **2** (2008): 925-935

Waters, M. G. et al., Nature **349** (1991): 248-251

Watson, P. J. et al., Traffic. **5** (2004): 79-88

Wehner, K. A. et al., Mol.Cell **9** (2002): 329-339

Westin, G. et al., World J Surg. **33** (2009): 2224-2233

Weston, R. et al., Genes Dev. **26** (2012): 1558-1572

Wheler, J. J. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 442

Wiese, M. et al., Expert.Opin.Ther.Pat **24** (2014): 723-725

Willcox, B. E. et al., Protein Sci. **8** (1999): 2418-2423

Wilson, C. H. et al., Int.J Oncol **41** (2012): 919-932

Wojtukiewicz, M. Z. et al., Cancer Metastasis Rev **34** (2015): 775-796

Woodburn, K. W. et al., Drug Metab Dispos. **41** (2013): 774-784

World Cancer Report, (2014)

Wu, H. C. et al., Nat Commun. **5** (2014): 3214

Wu, S. et al., Acta Biochim.Biophys.Sin.(Shanghai) **45** (2013): 27-35

Wyatt, L. et al., Cell Cycle **7** (2008): 2290-2295

Wysocki, P. J., Expert.Rev Mol.Diagn. **9** (2009): 231-241

Xiao, H. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **460** (2015): 703-708

Xie, H. et al., PLoS.One. **7** (2012): e46990

Xie, X. et al., Oncol Lett. **7** (2014): 1537-1543

Xing, X. et al., Gene **344** (2005): 161-169

Xu, F. P. et al., Cancer Lett. **245** (2007): 69-74

Xu, L. et al., Nan.Fang Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao. **26** (2006): 231-233

Xu, Z. et al., Biomed.Res Int. **2015** (2015): 459170

Xue, J. et al., J Biol Chem **290** (2015): 18662-18670

Yagel, S. et al., Clin Exp.Metastasis **8** (1990): 305-317

Yan, L. et al., Nan.Fang Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao. **35** (2015a): 767-71, 776

Yan, L. et al., Am.J Cancer Res **5** (2015b): 1447-1459

Yang, H. et al., Chem Biol Drug Des **84** (2014a): 578-584

Yang, J. et al., Am.J Pathol. **185** (2015): 2194-2205

Yang, J. et al., Cancer **113** (2008): 1532-1543

Yang, J. et al., Neurosurg.Clin N.Am. **23** (2012a): 451-458

Yang, L. et al., Cancer Lett. **336** (2013): 213-221

Yang, S. et al., Gene **576** (2016): 421-428

Yang, Y. et al., PLoS.One. **7** (2012b): e36813

Yang, Y. et al., PLoS.One. **9** (2014b): e97578

Yao, T. W. et al., Mol.Cancer Res **9** (2011): 948-959

Yao, Y. et al., Cell Physiol Biochem. **35** (2015): 983-996

Yasui, W. et al., Gastric.Cancer **8** (2005): 86-94

Yasui, W. et al., Cancer Sci. **95** (2004): 385-392

Yi, C. H. et al., Cancer Lett. **284** (2009): 149-156

Yong, Z. W. et al., Sci.Rep. **4** (2014): 6073

Yoo, K. Y. et al., Breast Cancer **10** (2003): 289-293

Yoon, S. Y. et al., Int.J Oncol **29** (2006): 315-327

Yoshihara, N. et al., J Dermatol. **41** (2014): 311-315

Younes, M. et al., Anticancer Res **20** (2000): 3775-3779

Yu, B. et al., Exp.Cell Res **315** (2009): 3086-3098

Yu, D. M. et al., FEBS J **277** (2010): 1126-1144

Yu, J. et al., Tumour.Biol **36** (2015): 3221-3229

Yu, R. et al., Brain Pathol. **11** (2001): 328-341

Yu, Y. P. et al., Am.J Pathol. **184** (2014): 2840-2849

Yuan, R. H. et al., Ann Surg.Oncol **16** (2009): 1711-1719

Yuan, W. et al., Asian J Androl **7** (2005): 277-288

Yue, C. et al., Int.J Cancer **136** (2015): 117-126

Yun, H. M. et al., Oncogene **33** (2014): 5193-5200

Zajac-Kaye, M., Lung Cancer **34 Suppl 2** (2001): S43-S46

Zanfardino, M. et al., Int.J Oncol **43** (2013): 1763-1770

Zaremba, S. et al., Cancer Res. **57** (1997): 4570-4577

Zekri, A. R. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **16** (2015): 3543-3549

Zhai, L. L. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015a): 682-691

Zhai, L. L. et al., Onco.Targets.Ther. **8** (2015b): 2827-2834

Zhai, L. L. et al., Am.J Transl.Res **7** (2015c): 2412-2422

Zhang, B. et al., Br.J Cancer **109** (2013a): 14-23

Zhang, G. et al., FASEB J **27** (2013b): 2893-2901

Zhang, H. et al., Onco.Targets.Ther. **8** (2015a): 2291-2301

Zhang, J. et al., J Cancer Res Clin Oncol **140** (2014a): 1441-1449

Zhang, J. et al., BMC.Dev.Biol **8** (2008): 115

Zhang, J. et al., Zhonghua Bing.Li Xue.Za Zhi. **42** (2013c): 810-814

Zhang, L. et al., Carcinogenesis **34** (2013d): 577-586

Zhang, P. et al., Genome **57** (2014b): 253-257

Zhang, R. et al., Mol.Carcinog **54** (2015b): 1554-1566

Zhang, T. et al., Acta Histochem. **115** (2013e): 48-55

Zhang, Y. et al., J Cancer Res Clin Oncol **137** (2011): 1245-1253

Zhao, G. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **408** (2011): 154-159

Zhao, H. et al., Mol.Biol Cell **15** (2004): 506-519

Zhao, Z. et al., RNA.Biol **12** (2015): 538-554

Zhen, T. et al., Oncotarget. **5** (2014): 3756-3769

Zheng, L. H. et al., Climacteric. **17** (2014): 522-528

Zhou, J. et al., Oncol Rep. **30** (2013): 2229-2237

Zhou, J. et al., Carcinogenesis **36** (2015a): 441-451

Zhou, K. et al., Med.Oncol **31** (2014): 17

Zhou, T. B. et al., J Recept.Signal.Transduct.Res **33** (2013): 28-36

Zhou, W. et al., Mol.Cell Biochem. **398** (2015b): 11-19

Zhu, J. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015a): 702-710

Zhu, J. et al., Oncotarget. **6** (2015b): 16757-16765

Zhu, Y. P. et al., Oncotarget. **6** (2015c): 14488-14496

Zhuang, Y. J. et al., Cancer Biol Ther. **16** (2015): 88-96

Zubel, A. et al., Gynecol.Oncol **114** (2009): 332-336

【符號說明】

【0540】

無

【生物材料寄存】

【0541】 國內寄存資訊(請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【0542】 國外寄存資訊(請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【序列表】

<110> 德商英麥提克生物技術股份有限公司

<120> 用於免疫治療的新型肽和肽組合物以及用於胰腺癌和其他癌症的支架產生方法

<150> GB1510771.7
<151> 2015-06-19

<150> US62/182,026
<151> 2015-06-19

<160> 180

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Phe Val Asp Thr Arg Thr Leu Leu
1 5

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Phe Gly Tyr Asp Gly Asp Phe Tyr Arg Ala
1 5 10

<210> 3
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ile Leu Ile Gly Glu Thr Ile Lys Ile
1 5

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Ala Leu Asp Pro Ala Ala Gln Ala Phe Leu Leu
1 5 10

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

Ala Leu Leu Thr Gly Ile Ile Ser Lys Ala
1 5 10

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Ala Leu Thr Gly Ile Pro Leu Pro Leu Ile
1 5 10

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Ala Leu Val Asp Ile Val Arg Ser Leu
1 5

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Ala Leu Tyr Thr Gly Ser Ala Leu Asp Phe Val
1 5 10

<210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Gln Ile Ile Asp Ala Ile Asn Lys Val
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Val Leu Leu Asp Lys Ile Lys Asn Leu
1 5

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Ala Leu Tyr Tyr Asn Pro His Leu Leu
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Ala Gln Tyr Lys Phe Val Tyr Gln Val
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

Phe Ile Asp Ser Ser Asn Pro Gly Leu
1 5

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Phe Ile Ile Asp Asn Pro Gln Asp Leu Lys Val
1 5 10

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Phe Ile Leu Ala Asn Glu His Asn Val
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Gly Leu Ile Asp Tyr Asp Thr Gly Ile
1 5

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

Gly Leu Ile Asp Tyr Asp Thr Gly Ile Arg Leu
1 5 10

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Ala Leu Phe Val Arg Leu Leu Ala Leu
1 5

<210> 19
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Ala Leu Trp His Asp Ala Glu Asn Gln Thr Val Val
1 5 10

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Gly Leu Ile Asp Ile Glu Asn Pro Asn Arg Val
1 5 10

<210> 21
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Gly Leu Val Asp Gly Arg Asp Leu Val Ile Val
1 5 10

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 22

Ile Leu Ser Thr Glu Ile Phe Gly Val
1 5

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Lys Leu Asp Ser Ser Gly Gly Ala Val Gln Leu
1 5 10

<210> 24
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Lys Leu Ser Glu Asn Ala Gly Ile Gln Ser Leu
1 5 10

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Leu Ile Asn Pro Asn Ile Ala Thr Val
1 5

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Ser Leu Tyr Thr Ala Leu Thr Glu Ala
1 5

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

Thr Leu Leu Ala His Pro Val Thr Leu
1 5

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

Val Leu Asp Glu Phe Tyr Ser Ser Leu
1 5

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

Tyr Ile Leu Pro Phe Ser Glu Val Leu
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Tyr Ile Tyr Lys Asp Thr Ile Gln Val
1 5

<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

Tyr Leu Asp Ser Met Tyr Ile Met Leu
1 5

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32

Tyr Val Asp Asp Gly Leu Ile Ser Leu
1 5

<210> 33
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

Phe Leu Ala Asp Pro Asp Thr Val Asn His Leu
1 5 10

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Phe Leu Glu Asp Asp Asp Ile Ala Ala Val
1 5 10

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

Phe Leu Phe Pro Ser Gln Tyr Val Asp Val
1 5 10

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

Phe Leu Gly Asp Leu Ser His Leu Leu
1 5

<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

Phe Leu Asn Pro Asp Glu Val His Ala Ile
1 5 10

<210> 38
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

Phe Leu Thr Glu Ala Ala Leu Gly Asp Ala
1 5 10

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

Phe Leu Thr Pro Ser Ile Phe Ile Ile
1 5

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

Gly Leu Ala Pro Gln Ile His Asp Leu
1 5

<210> 41
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

Gly Leu Leu Ala Gly Asn Glu Lys Leu Thr Met
1 5 10

<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Ile Leu Ser Asp Met Arg Ser Gln Tyr Glu Val
1 5 10

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

His Leu Gly Val Lys Val Phe Ser Val
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

Ile Leu Ala Gln Val Gly Phe Ser Val
1 5

<210> 45
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

Ile Leu Tyr Ser Asp Asp Gly Gln Lys Trp Thr Val
1 5 10

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

Thr Met Val Glu His Asn Tyr Tyr Val
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

Leu Ile Tyr Lys Asp Leu Val Ser Val
1 5

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Leu Leu Asp Glu Asn Gly Val Leu Lys Leu
1 5 10

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

Leu Leu Asp Gly Phe Pro Arg Thr Val
1 5

<210> 50
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

Leu Leu Phe Gly Ser Asp Gly Tyr Tyr Val
1 5 10

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala
1 5

<210> 52
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

Leu Leu Ser Asp Pro Ile Pro Glu Val
1 5

<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Leu Leu Trp Asp Pro Ser Thr Gly Lys Gln Val
1 5 10

<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Leu Thr Gln Pro Gly Pro Ile Ala Ser Ala
1 5 10

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

Asn Leu Ala Pro Ala Pro Leu Asn Ala
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

Asn Leu Ile Gly Val Thr Ala Glu Leu
1 5

<210> 57
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

Arg Leu Ser Glu Leu Gly Ile Thr Gln Ala
1 5 10

<210> 58
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 58

Arg Gln Tyr Pro Trp Gly Val Val Gln Val
1 5 10

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

Ser Leu Ser Glu Ser Phe Phe Met Val
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 60

Ser Leu Trp Glu Asp Tyr Pro His Val
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

Ser Met Tyr Asp Gly Leu Leu Gln Ala
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Ser Val Phe Pro Gly Ala Arg Leu Leu
1 5

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63

Ser Val Thr Gly Ile Ile Val Gly Val
1 5

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

Thr Leu Phe Ser Glu Pro Lys Phe Ala Gln Val
1 5 10

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65

Thr Leu Asn Glu Lys Leu Thr Ala Leu
1 5

<210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

Thr Val Asp Asp Pro Tyr Ala Thr Phe Val
1 5 10

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67

Val Ile Trp Gly Thr Asp Val Asn Val
1 5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

Val Leu Phe Asp Val Thr Gly Gln Val
1 5

<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69

Val Leu Phe Ser Gly Ser Leu Arg Leu
1 5

<210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

Val Leu Gly Val Ile Trp Gly Val
1 5

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71

Val Leu Leu Pro Glu Gly Gly Ile Thr Ala Ile
1 5 10

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

Val Met Ala Ser Pro Gly Gly Leu Ser Ala Val
1 5 10

<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

Val Met Val Asp Gly Lys Pro Val Asn Leu
1 5 10

<210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Tyr Ile Asp Lys Asp Leu Glu Tyr Val
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

Phe Ser Phe Val Asp Leu Arg Leu Leu
1 5

<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

Leu Val Ser Glu Ser Ser Asp Val Leu Pro Lys
1 5 10

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77

Arg Leu Phe Pro Gly Ser Ser Phe Leu
1 5

<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Ser Leu Gln Asp Thr Glu Glu Lys Ser Arg Ser
1 5 10

<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79

Val Val Tyr Glu Gly Gln Leu Ile Ser Ile
1 5 10

<210> 80
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80

Leu Leu Pro Gly Thr Glu Tyr Val Val Ser Val
1 5 10

<210> 81
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

Val Val Tyr Asp Asp Ser Thr Gly Leu Ile Arg Leu
1 5 10

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82

Ala Leu Ile Ala Glu Gly Ile Ala Leu
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 83

Ala Leu Ser Lys Glu Ile Tyr Val Ile
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84

Phe Ile Leu Pro Ile Gly Ala Thr Val
1 5

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 85

Phe Leu Ser Asp Gly Thr Ile Ile Ser Val
1 5 10

<210> 86
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Gly Leu Gly Asp Phe Ile Phe Tyr Ser Val
1 5 10

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87

Gly Leu Leu Pro Ala Leu Val Ala Leu
1 5

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88

Ile Ile Asp Asp Thr Ile Phe Asn Leu
1 5

<210> 89
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89

Lys Leu Ala Asp Ile Gln Ile Glu Gln Leu
1 5 10

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

Lys Leu Leu Thr Pro Ile Thr Thr Leu
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

Leu Leu Phe Asn Asp Val Gln Thr Leu
1 5

<210> 92
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

Tyr Leu Thr Asn Glu Gly Ile Ala His Leu
1 5 10

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 93

Ser Ile Asp Ser Glu Pro Ala Leu Val
1 5

<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94

Val Met Met Glu Glu Phe Val Gln Leu
1 5

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 95

Ala Leu Ala Asp Asp Asp Phe Leu Thr Val
1 5 10

<210> 96
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96

Ala Leu Ala Pro Ala Thr Gly Gly Gly Ser Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 97

Ala Leu Asp Asp Met Ile Ser Thr Leu
1 5

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

Ala Leu Asp Gln Lys Val Arg Ser Val
1 5

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99

Ala Leu Glu Ser Phe Leu Lys Gln Val
1 5

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100

Ala Leu Phe Gly Ala Gly Pro Ala Ser Ile
1 5 10

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

Ala Leu Val Glu Glu Asn Gly Ile Phe Glu Leu
1 5 10

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 102

Ala Leu Tyr Pro Gly Thr Asp Tyr Thr Val
1 5 10

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 103

Ala Val Ala Ala Val Leu Thr Gln Val
1 5

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 104

Phe Leu Gln Pro Asp Leu Asp Ser Leu
1 5

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 105

Phe Leu Ser Glu Val Phe His Gln Ala
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 106

Phe Val Trp Ser Gly Thr Ala Glu Ala
1 5

<210> 107
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 107

Phe Val Tyr Gly Gly Pro Gln Val Gln Leu
1 5 10

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 108

Ile Ala Asp Gly Gly Phe Thr Glu Leu
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 109

Ile Leu Ala Ser Val Ile Leu Asn Val
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110

Ile Leu Leu Thr Gly Thr Pro Ala Leu
1 5

<210> 111
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111

Leu Leu Leu Ala Ala Ala Arg Leu Ala Ala Ala
1 5 10

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112

Leu Leu Ser Asp Val Arg Phe Val Leu
1 5

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113

Leu Met Met Ser Glu Asp Arg Ile Ser Leu
1 5 10

<210> 114
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

Ser Leu Phe Pro His Asn Pro Gln Phe Ile
1 5 10

<210> 115
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

Ser Leu Met Asp Pro Asn Lys Phe Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

Ser Met Met Asp Pro Asn His Phe Leu
1 5

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

Ser Val Asp Gly Val Ile Lys Glu Val
1 5

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

Thr Leu Trp Tyr Arg Pro Pro Glu Leu
1 5

<210> 119
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119

Val Leu Gly Asp Asp Pro Gln Leu Met Lys Val
1 5 10

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 120

Val Leu Val Asn Asp Phe Phe Leu Val
1 5

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121

Tyr Leu Asp Glu Asp Thr Ile Tyr His Leu
1 5 10

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122

Met Gln Ala Pro Arg Ala Ala Leu Val Phe Ala
1 5 10

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123

Lys Ile Ser Thr Ile Thr Pro Gln Ile
1 5

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 124

Ala Leu Phe Glu Glu Ser Gly Leu Ile Arg Ile
1 5 10

<210> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 125

Ala Leu Leu Gly Lys Leu Asp Ala Ile Asn Val
1 5 10

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 126

Ala Leu Leu Ser Leu Asp Pro Ala Ala Val
1 5 10

<210> 127
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 127

Ala Leu Ser Asp Leu Ala Leu His Phe Leu
1 5 10

<210> 128
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128

Ala Leu Tyr Asp Val Arg Thr Ile Leu Leu
1 5 10

<210> 129
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129

Ala Leu Tyr Glu Lys Asp Asn Thr Tyr Leu
1 5 10

<210> 130
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130

Phe Leu Phe Gly Glu Glu Pro Ser Lys Leu
1 5 10

<210> 131
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 131

Phe Leu Ile Glu Glu Gln Lys Ile Val Val
1 5 10

<210> 132
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 132

Phe Leu Trp Ala Gly Gly Arg Ala Ser Tyr Gly Val
1 5 10

<210> 133
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 133

Ile Leu Asp Asp Val Ser Leu Thr His Leu
1 5 10

<210> 134
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 134

Ile Leu Leu Ala Glu Gly Arg Leu Val Asn Leu
1 5 10

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 135

Lys Leu Asp Asp Thr Tyr Ile Lys Ala
1 5

<210> 136
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 136

Lys Leu Phe Pro Gly Phe Glu Ile Glu Thr Val
1 5 10

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 137

Lys Leu Gly Pro Glu Gly Glu Leu Leu
1 5

<210> 138
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138

Asn Ile Phe Pro Asn Pro Glu Ala Thr Phe Val
1 5 10

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 139

Ser Ile Asp Arg Asn Pro Pro Gln Leu
1 5

<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 140

Ser Leu Leu Asn Pro Pro Glu Thr Leu Asn Leu
1 5 10

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 141

Ser Leu Thr Glu Gln Val His Ser Leu
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142

Ser Leu Tyr Gly Tyr Leu Arg Gly Ala
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 143

Thr Ala Asp Pro Leu Asp Tyr Arg Leu
1 5

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 144

Thr Ala Val Ala Leu Leu Arg Leu Leu
1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 145

Thr Thr Phe Pro Arg Pro Val Thr Val
1 5

<210> 146
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146

Val Leu Ile Ser Gly Val Val His Glu Ile
1 5 10

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147

Tyr Ala Phe Pro Lys Ala Val Ser Val
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148

Tyr Leu His Asn Gln Gly Ile Gly Val
1 5

<210> 149
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 149

Ile Leu Gly Thr Glu Asp Leu Ile Val Glu Val
1 5 10

<210> 150
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 150

Ala Leu Phe Gln Pro His Leu Ile Asn Val
1 5 10

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151

Ala Leu Leu Asp Ile Ile Arg Ser Leu
1 5

<210> 152
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

Ala Leu Leu Glu Pro Glu Phe Ile Leu Lys Ala
1 5 10

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153

Ala Leu Pro Lys Glu Asp Pro Thr Ala Val
1 5 10

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

Lys Val Ala Asp Leu Val Leu Met Leu
1 5

<210> 155
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155

Leu Leu Leu Asp Pro Asp Thr Ala Val Leu Lys Leu
1 5 10

<210> 156
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156

Leu Leu Leu Pro Pro Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10

<210> 157
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157

Met Leu Leu Glu Ile Pro Tyr Met Ala Ala
1 5 10

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158

Ser Leu Ile Glu Lys Tyr Phe Ser Val
1 5

<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 159

Ser Leu Leu Asp Leu His Thr Lys Val
1 5

<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160

Val Leu Leu Pro Asp Glu Arg Thr Ile Ser Leu
1 5 10

<210> 161
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

Tyr Leu Pro Asp Ile Ile Lys Asp Gln Lys Ala
1 5 10

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Asn Ala Asp Pro Gln Ala Val Thr Met
1 5

<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Val Leu
1 5

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Tyr Leu Gly Arg Leu Ala His Glu Val
1 5

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165

Tyr Leu Leu Ser Tyr Ile Gln Ser Ile
1 5

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

Ser Leu Phe Pro Gly Gln Val Val Ile
1 5

<210> 167
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 167

Met Leu Phe Gly His Pro Leu Leu Val Ser Val
1 5 10

<210> 168
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168

Ser Glu Trp Gly Ser Pro His Ala Ala Val Pro
1 5 10

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169

Phe Met Leu Pro Asp Pro Gln Asn Ile
1 5

<210> 170
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170

Ile Leu Ala Pro Ala Gly Ser Leu Pro Lys Ile
1 5 10

<210> 171
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171

Leu Leu Leu Asp Val Thr Pro Leu Ser Leu
1 5 10

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172

Thr Met Met Ser Arg Pro Pro Val Leu
1 5

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173

Ser Leu Ala Gly Asp Val Ala Leu Gln Gln Leu
1 5 10

<210> 174
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174

Thr Leu Asp Pro Arg Ser Phe Leu Leu
1 5

<210> 175
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175

Ala Leu Leu Glu Ser Ser Leu Arg Gln Ala
1 5 10

<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176

Tyr Leu Met Pro Gly Phe Ile His Leu
1 5

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 177

Ser Leu Tyr Lys Gly Leu Leu Ser Val
1 5

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 178

Lys Ile Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val
1 5

<210> 179
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179

Glu Leu Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
1 5 10

<210> 180
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180

Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種肽或該肽之醫藥上可接受鹽類，該肽由 SEQ ID No. 14 組成，且能夠與人類主要組織相容性複合體(MHC)-I 之一分子結合。

【請求項2】 一種抗體，其特異性地識別如請求項 1 所述的肽。

【請求項3】 如請求項 2 所述的抗體，其中該抗體為一可溶性抗體或一膜結合性抗體。

【請求項4】 如請求項 2 所述的抗體，其中該抗體在請求項 1 所述的肽與 MHC 分子結合時特異性地識別該肽。

【請求項5】 如請求項 2 所述的抗體，其中該抗體具有進一步的效應子功能(effector function)。

【請求項6】 如請求項 5 所述的抗體，其中該效應子功能為免疫刺激功能(immune stimulating function)或細胞毒性功能。

【請求項7】 一種可溶性 T 細胞受體(TCR)，其具有與 HLA 配體之反應性，其中該配體由 SEQ ID No. 14 組成。

【請求項8】 如請求項 7 所述的可溶性 T 細胞受體(TCR)，其中該 T 細胞受體具有進一步的效應子功能。

【請求項9】 如請求項 8 所述的可溶性 T 細胞受體(TCR)，其中該效應子功能為免疫刺激功能或細胞毒性功能。

【請求項10】一種核酸，其編碼如請求項 1 所述的肽、如請求項 2 至 6 中任一項所述的抗體或如請求項 7 至 9 中任一項所述的 TCR。

【請求項11】如請求項 10 所述的核酸，其中該核酸連接至一異源啟動子序列(heterologous promoter sequence)。

【請求項12】一種表達載體，其表達如請求項 10 或 11 所述的核酸。

【請求項13】一種重組宿主細胞，包含：如請求項 10 或 11 所述的核酸，或如請求項 12 所述的表達載體。

【請求項14】如請求項 13 所述的重組宿主細胞，其中該宿主細胞為一抗原表現細胞(antigen presenting cell)。

【請求項15】如請求項 14 所述的重組宿主細胞，其中該抗原表現細胞為一樹突細胞。

【請求項16】一種體外生產如請求項 1 所述的肽、如請求項 2 至 6 中任一項所述的抗體或如請求項 7 至 9 中任一項所述的 TCR 之方法，該方法包含：培養如請求項 13 至 15 中任一項所述的宿主細胞，該宿主

細胞表現如請求項 1 所述的肽，或表達如請求項 10 或 11 所述的核酸，或包含如請求項 12 所述的表達載體；以及從該宿主細胞或其培養基分離出該肽、該抗體或該 TCR。

【請求項17】一種體外生產啟動的 T 淋巴細胞之方法，該方法包含：使 T 細胞與載有抗原之人類第 I 類 MHC 分子進行體外接觸達足以用一抗原特異性方式啟動該 T 細胞之一時間段，該人類第 I 類 MHC 分子表達在一合適的抗原表現細胞的表面上，或表達在模仿抗原表現細胞之一人工構造的表面上，其中該抗原為如請求項 1 所述的肽。

【請求項18】一種啟動的 T 淋巴細胞，其藉由如請求項 17 所述的方法所生產，該啟動的 T 淋巴細胞特異性地識別一細胞，該細胞表現如請求項 1 所述的肽。

【請求項19】一種套組，包含：

(a) 一容器，包含一藥物組合物，該藥物組合物含有呈溶液或凍乾劑型之如請求項 1 所述的肽、如請求項 2 至 6 中任一項所述的抗體、如請求項 7 至 9 中任一項所述的 TCR、如請求項 10 或 11 所述的核酸、如請求項 12 所述的表達載體、如請求項 13 至 15 中任一項所述的細胞或如請求項 18 所述的啟動的 T 淋巴細胞。

【請求項20】如請求項19所述的套組，進一步包含：(b)一第二容器，其含有供凍乾劑型所用的稀釋劑或重組溶液。

【請求項21】如請求項19所述的套組，進一步包含：(c)至少一個第二肽，其選自由SEQ ID No. 1至SEQ ID No. 13及SEQ ID No. 15至SEQ ID No. 161組成之群組。

【請求項22】如請求項19所述的套組，進一步包含：(d) 供(i) 使用該溶液或(ii) 重組和/或使用該凍乾劑型所用之說明書。

【請求項23】如請求項19所述的套組，進一步包含以下一或多者：(iii) 緩衝劑、(iv) 稀釋劑、(v) 過濾器、(vi) 針或 (vii) 注射器。

【請求項24】一種如請求項1所述的肽、如請求項2至6中任一項所述的抗體、如請求項7至9中任一項所述的TCR、如請求項10或11所述的核酸、如請求項12所述的表達載體、如請求項13至15中任一項所述的細胞或如請求項18所述的啟動的T淋巴細胞用於製造一藥物之用途。

【請求項25】一種如請求項1所述的肽、如請求項2至6中任一項所述的抗體、如請求項7至9中任一項所述的TCR、如請求項10或11所述的核酸、如請求

項12所述的表達載體、如請求項13至15中任一項所述的細胞或如請求項18所述的啟動的T淋巴細胞用於製造一藥物之用途，其中該藥物具有抗癌症之活性。

【請求項26】一種如請求項1所述的肽、如請求項2至6中任一項所述的抗體、如請求項7至9中任一項所述的TCR、如請求項10或11所述的核酸、如請求項12所述的表達載體、如請求項13至15中任一項所述的細胞或如請求項18所述的啟動的T淋巴細胞用於製造一藥物之用途，其中該藥物具有抗癌症之活性，所述癌症選自由非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、食道癌、腦癌、膀胱癌及子宮癌組成之群組。

【請求項27】一種藥物組合物，包含至少一種活性成分，該活性成分選自以下項組成的群組：

a）由SEQ ID No. 14組成的肽，或該肽之醫藥上可接受鹽類；

b）具有與根據a)的肽和/或肽-MHC複合體之反應性的T細胞受體；

c）包含根據a)的肽以及HLA-DR抗原相關不變鏈(Ii)的第1至80個N-端氨基酸之融合蛋白；

d）編碼a)至c)中任一項的核酸或包含該核酸的

表達載體；

e）包含 d)之表達載體的宿主細胞；

f）啟動的 T 淋巴細胞，其藉由包含以下步驟之方法獲得：將 T 細胞與在合適的抗原表現細胞的表面上表達之 a)的肽進行體外接觸達足以用一抗原特異性方式啟動該 T 細胞之一時間段，以及將這些啟動的 T 細胞轉移入自體或其他患者的方法；

g）抗體或可溶性 T 細胞受體，其具有與 a)的肽和/或肽-MHC 複合體和/或表現 a)的肽之細胞之反應性，且潛在地能藉由與免疫啟動域或毒素融合而被修飾，

h）經共軛或標記的 a)至 g)，

以及醫藥上可接受載體。

【請求項28】如請求項 27 所述的藥物組合物，進一步包含醫藥上可接受賦形劑和/或穩定劑。

【發明圖式】

圖 1A

肽： ILIGETIKI (A*02), SEQ ID No. 3

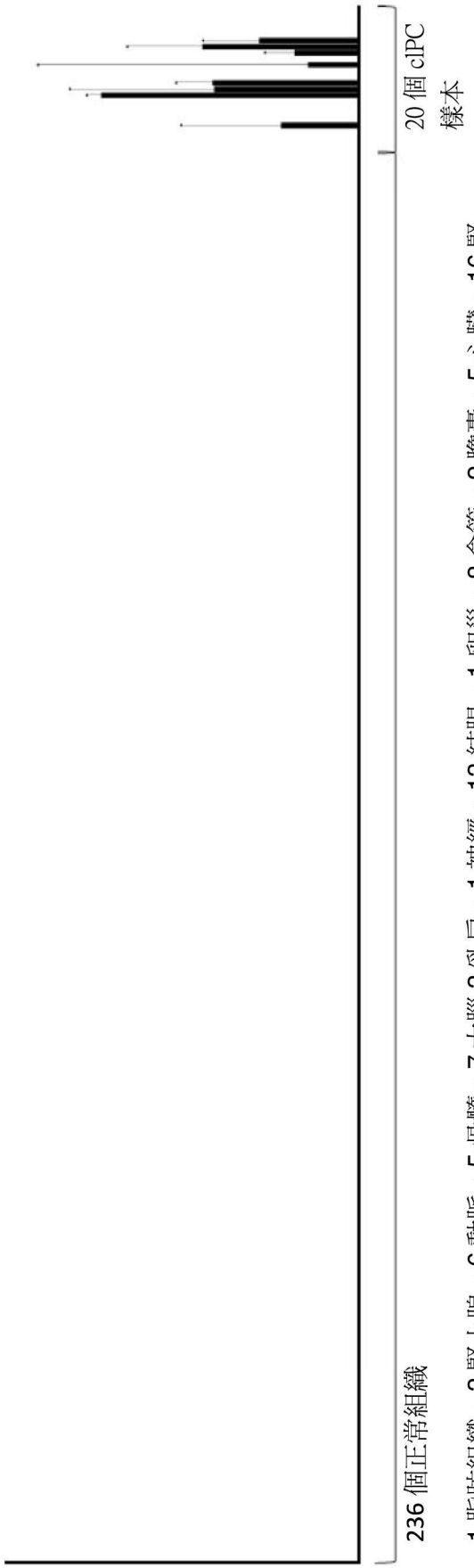


圖 1B

肽： FVDTRTLL (A*02) SEQ ID No. 1

236 個正常組織

20 個 clPC 樣本

1 脂肪組織，3 腎上腺，6 動脈，5 骨髓，7 大腦 3 乳房，1 神經，13 結腸，1 卵巢，8 食管，2 膽囊，5 心臟，16 腎臟，21 肝臟，46 肺，3 淋巴結，4 白細胞樣本，3 卵巢，4 末梢神經，1 腹膜，3 腦垂體，2 胎盤，3 胸膜，3 攝護腺，6 直肌，7 唾液腺，3 骨骼肌，5 皮膚，2 小腸，4 脾，7 胃，4 睾丸，3 胸腺，4 甲狀腺，7 氣管，3 輸尿管， 6 膀胱，2 子宮，2 靜脈，7 胰腺

圖 1C

肽： AQYKFVVQV (A*02) SEQ ID No. 12

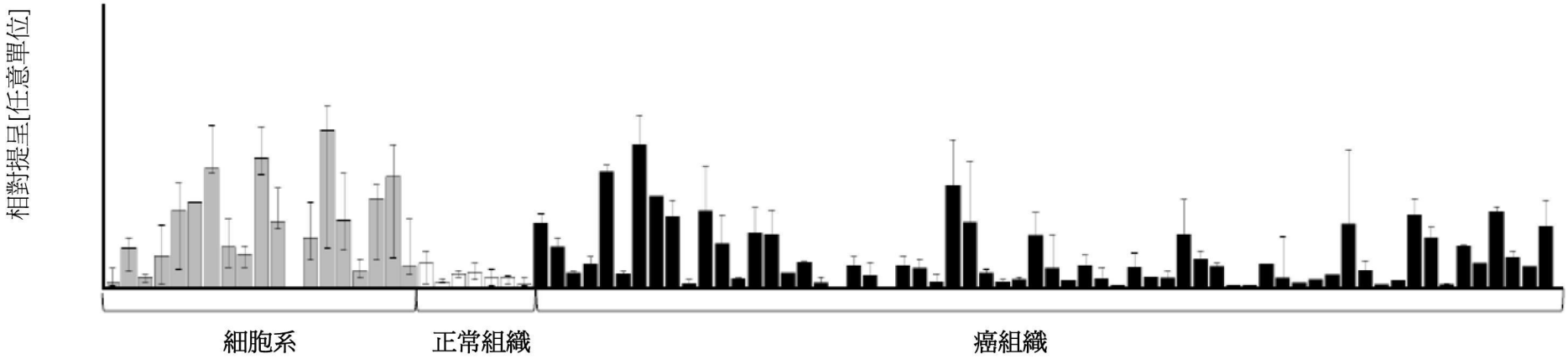
236 個正常組織

20 個 clPC 樣本

1 脂肪組織，3 腎上腺，6 動脈，5 骨髓，7 大腦 3 乳房，1 神經，13 結腸，1 卵巢，8 食管，2 膽囊，5 心臟，16 腎臟，21 肝臟，46 肺，3 淋巴結，4 白細胞樣本，3 卵巢，4 末梢神經，1 腹膜，3 腦垂體，2 胎盤，3 胸膜，3 攝護腺，6 直肌，7 唾液腺，3 骨骼肌，5 皮膚，2 小腸，4 脾，7 胃，4 睪丸，3 胸腺，4 甲狀腺，7 氣管，3 輸尿管， 6 膀胱，2 子宮，2 靜脈，7 胰腺

圖 1D

肽： SLMDPNKFLLL (A*02) SEQ ID No. 115



肽檢測到在

13 胰腺細胞系，2 PBMC 培養物，1 攝護腺細胞培養物，3 皮膚細胞系，7 正常組織（1 肝，2 肺，2 脾臟，1 胃，1 氣管），62 癌組織（8 腦癌，2 乳腺癌，2 結腸癌，1 食道癌，1 膽囊癌，5 腎癌，3 白血病，6 肝癌，19 肺癌，5 卵巢癌，1 胰腺癌，3 攝護腺癌，3 直腸癌，1 皮膚癌，2 膀胱癌）（從左到右）

圖 1E

肽： ALLTGIISKA (A*02)

Seq ID NO: 5

6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1F

肽： ALWHDAENQTVV (A*02)

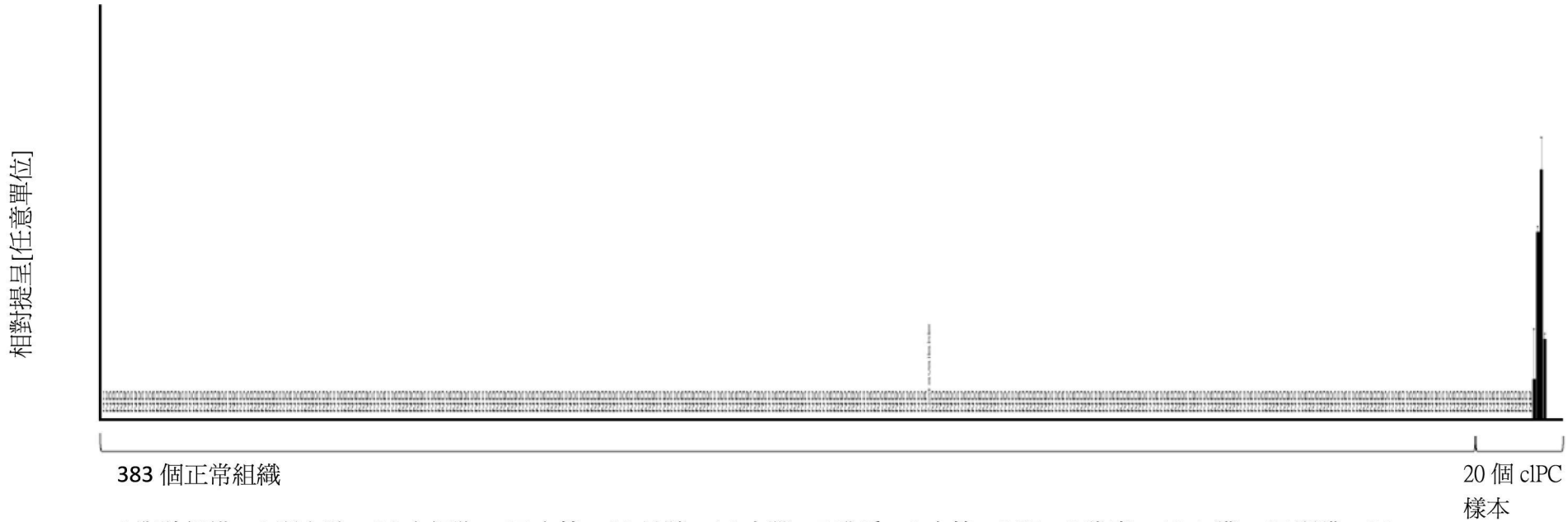
Seq ID NO: 19

6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1G

肽： ILSTEIFGV (A*02)

Seq ID NO: 22

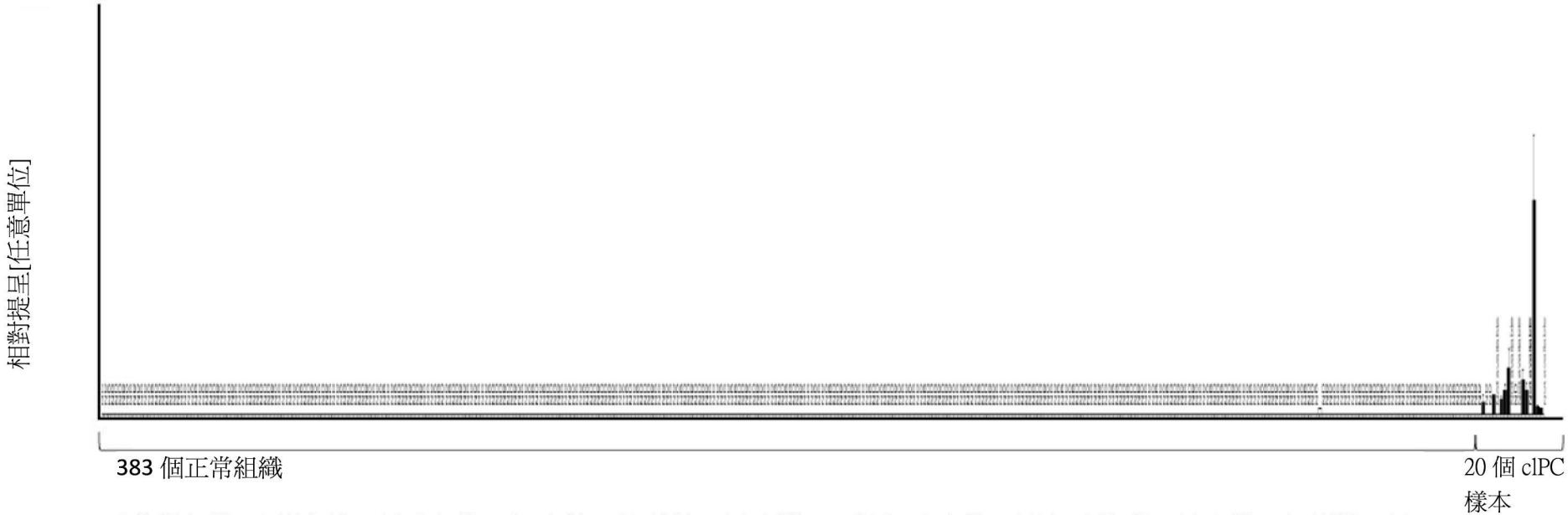


6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1H

肽： FLNPDEVHAI (A*02)

Seq ID NO: 37



6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1l

肽： TMVEHNYYV (A*02)

Seq ID NO: 46

6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1J

肽： RLSELGITQA (A*02)

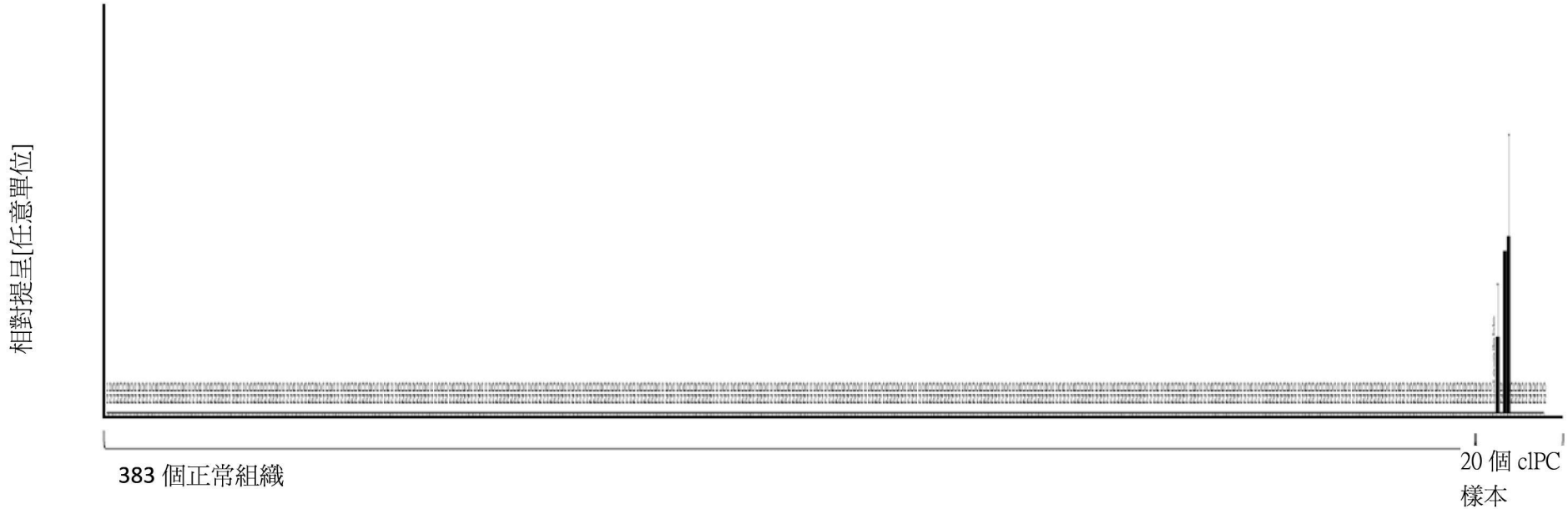
Seq ID NO : 57

6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1K

肽： VLFSGSLRL (A*02)

Seq ID NO: 69

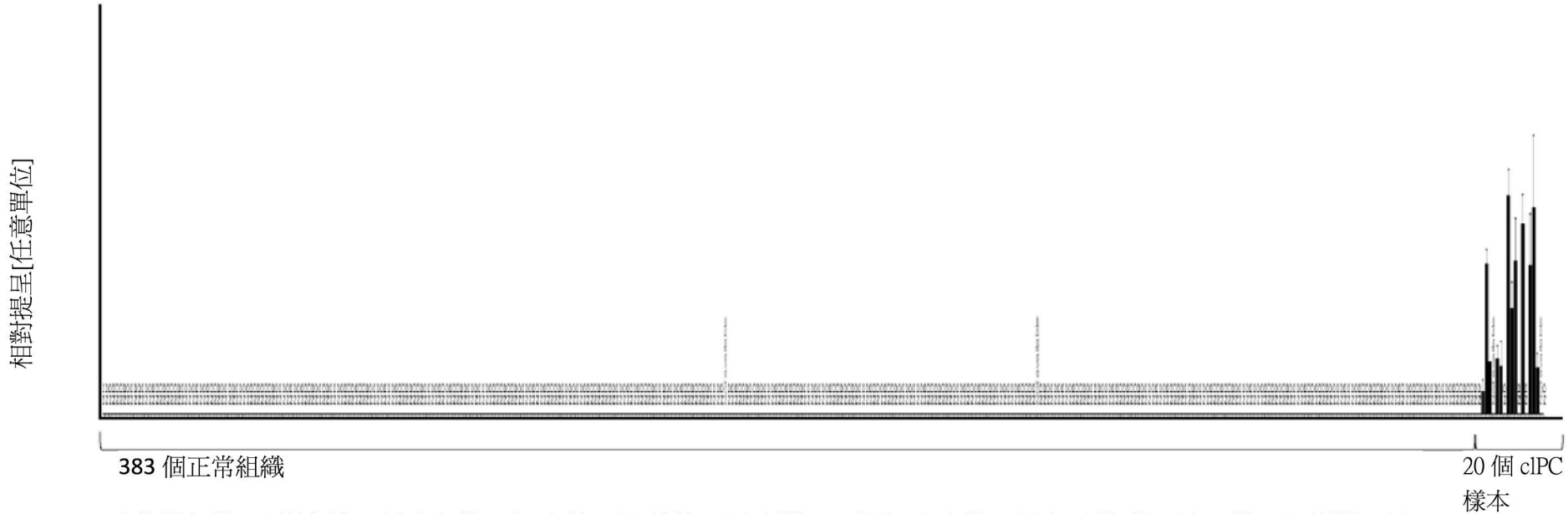


6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1L

肽： KISTITPQI (A*02)

Seq ID NO: 123



6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1M

肽： ALYDVRTILL (A*02)

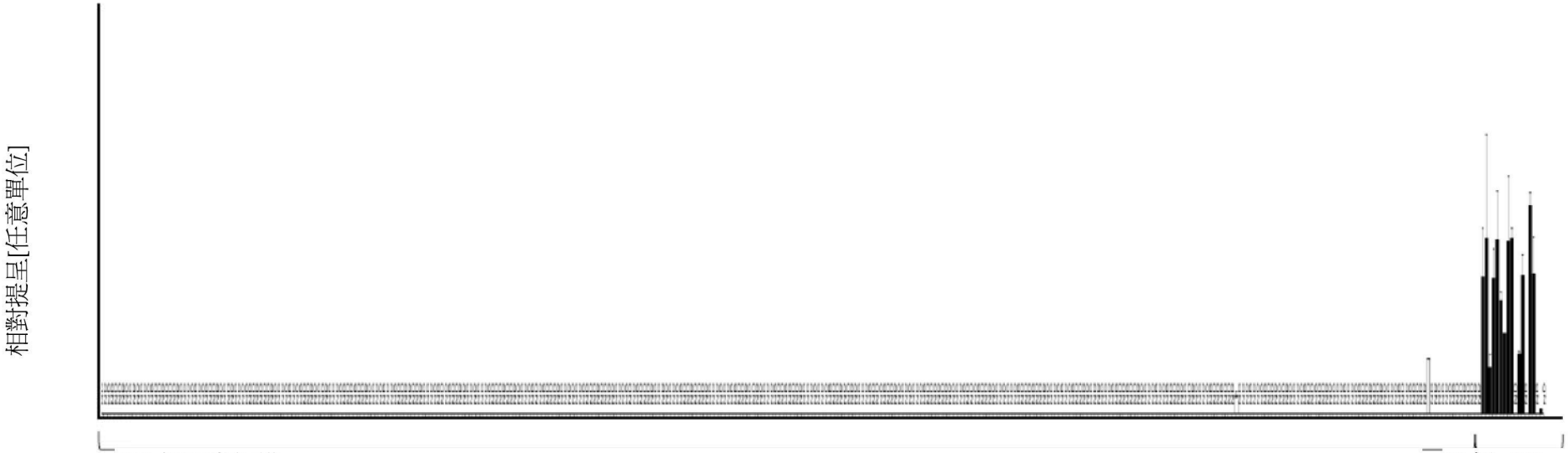
Seq ID NO: 128

6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1N

肽： VLISGVVHEI (A*02)

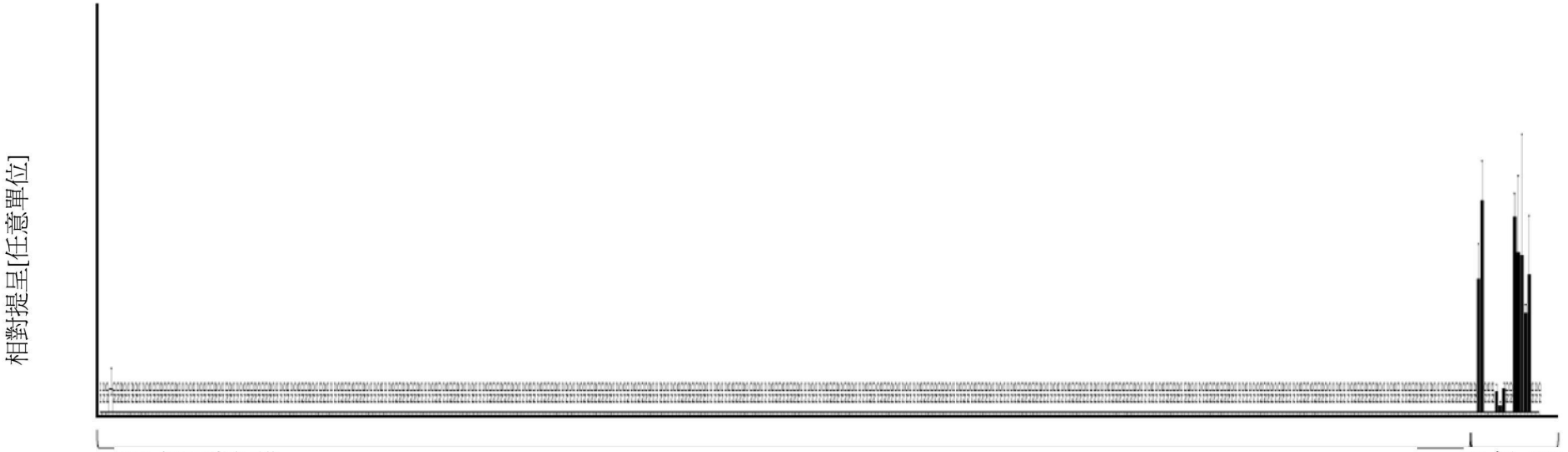
Seq ID NO: 146



6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 10

肽： KLADIQIEQL (A*02)
Seq ID NO: 89

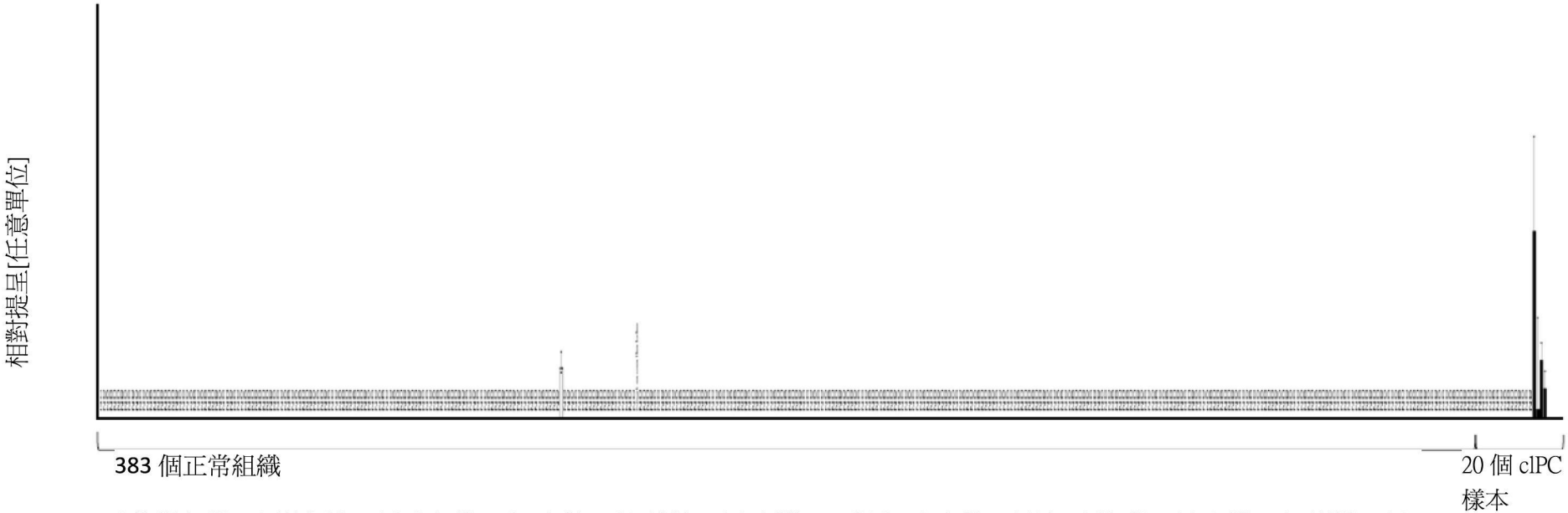


6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1P

肽： ALVEENGIFEL (A*02)

Seq ID NO: 101

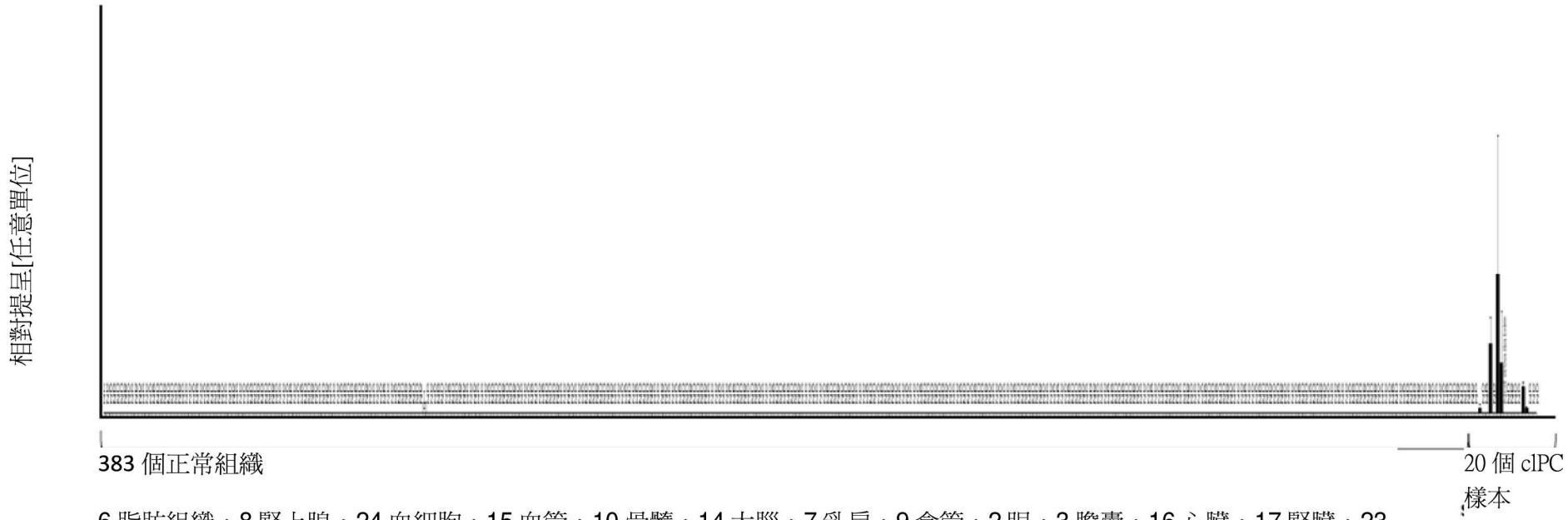


6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1Q

肽： LMMSEDRISL (A*02)

Seq ID NO: 113



6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1R

肽： ALSDLALHFL (A*02)

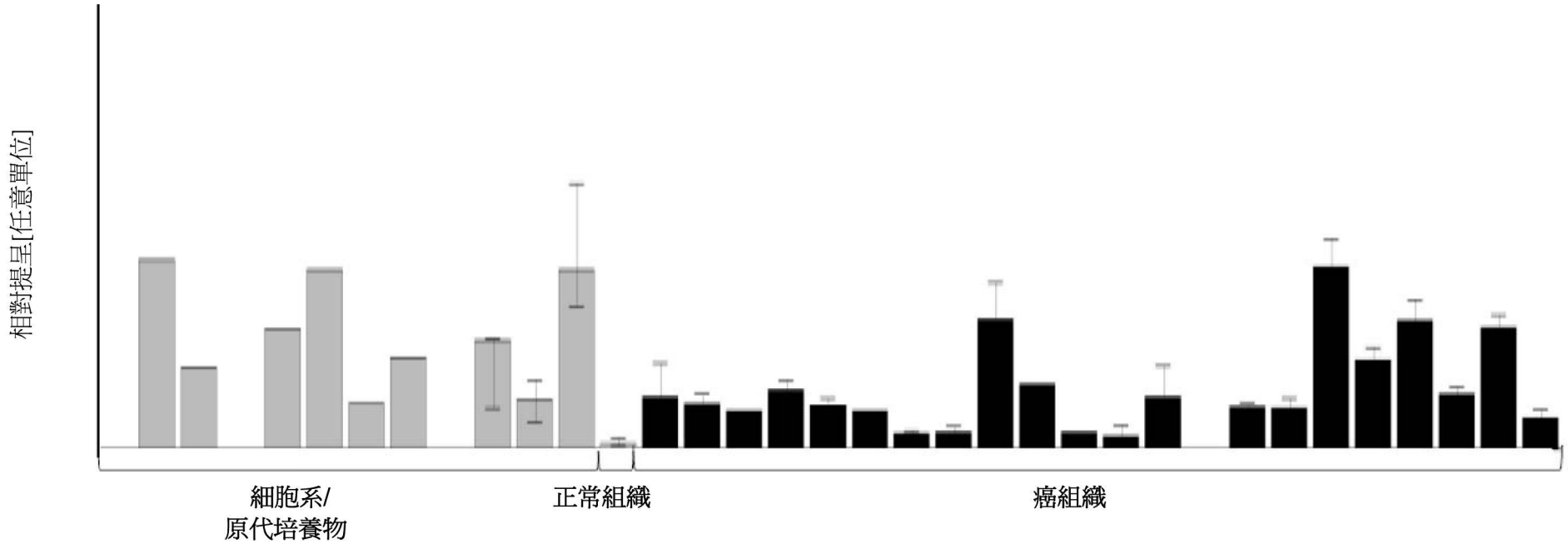
Seq ID NO: 127

6 脂肪組織，8 腎上腺，24 血細胞，15 血管，10 骨髓，14 大腦，7 乳房，9 食管，2 眼，3 膽囊，16 心臟，17 腎臟，23 大腸，23 肝，49 肺，7 淋巴結，12 神經，2 卵巢，6 甲狀旁腺，1 腹膜，6 腦垂體，7 胎盤，1 胸膜，3 攝護腺，7 唾液腺，10 骨骼肌，11 皮膚，8 小腸，12 脾，7 胃，5 睪丸，3 胸腺，3 甲狀腺，15 氣管，7 輸尿管，8 膀胱，6 子宮，10 胰腺

圖 1S

肽： ALLTGIISKA (A*02)

SEQ ID NO: 5

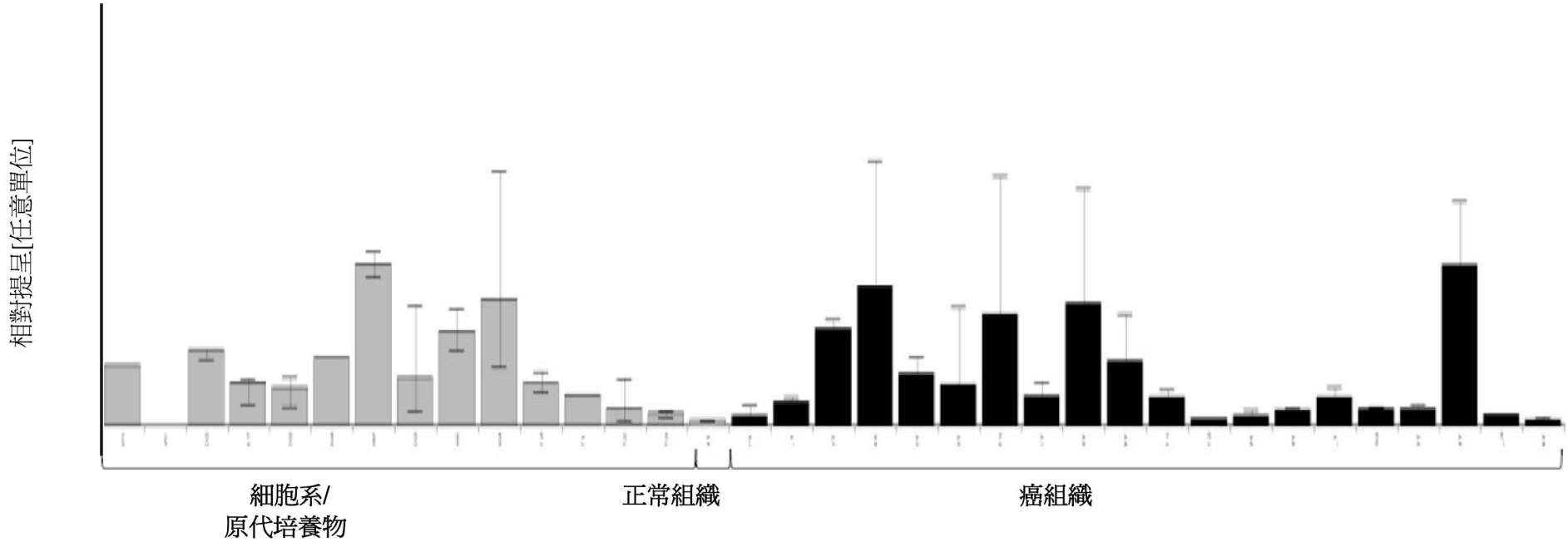


肽檢測到在

12 癌細胞系，1 正常組織（1 脾），22 癌組織（2 腦癌， 1 乳腺癌，1 結腸癌，1 食管癌，1 頭頸癌，1 肝癌，8 肺癌，1 淋巴結癌，1 卵巢癌，1 直腸癌，1 皮膚癌，2 膀胱癌，1 子宮癌）（從左到右）

圖 1T

肽： ALWHDAENQTVV (A*02)
SEQ ID NO: 19

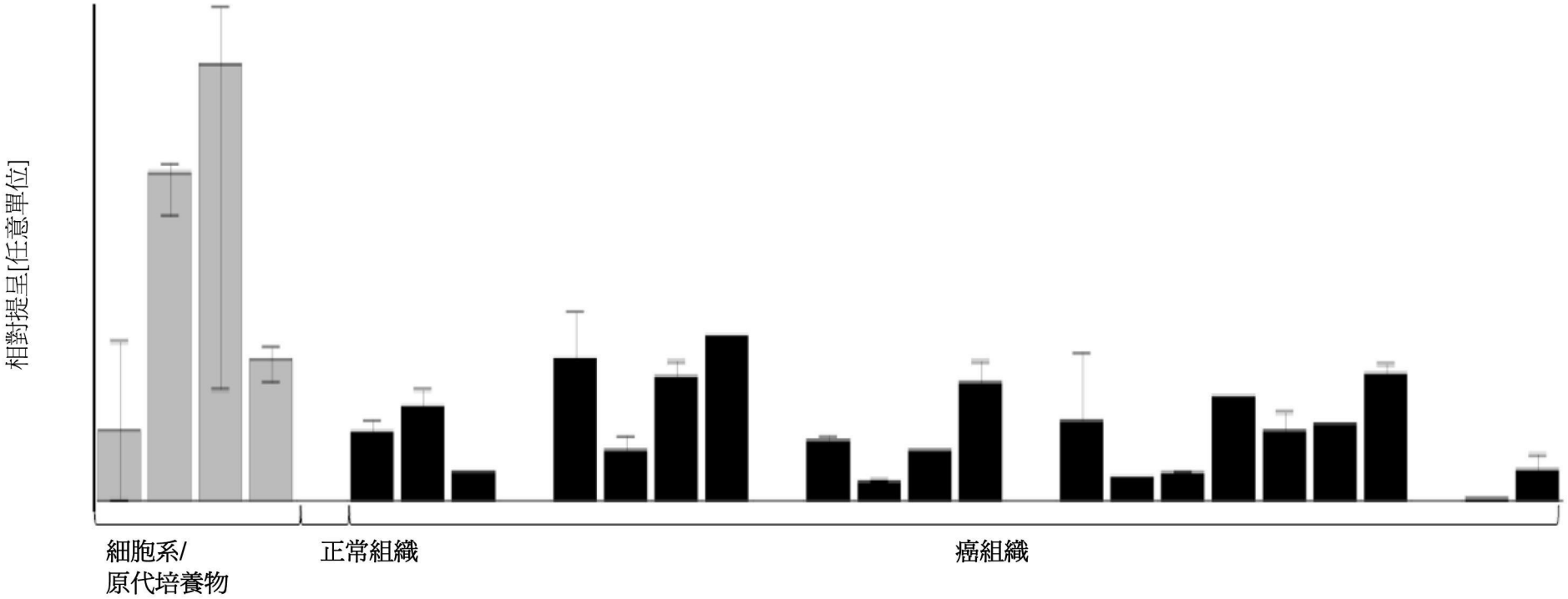


肽檢測到在

13 癌細胞系，1 原代培養物，1 正常組織（1 脾），20 癌組織（1 膽管癌，2 腦癌，1 乳腺癌，1 食管癌，1 膽囊癌，1 肝癌，8 肺癌，2 皮膚癌，2 膀胱癌，1 子宮癌）（從左到右）

圖 1U

肽： ILSTEIFGV (A*02)
SEQ ID NO: 22

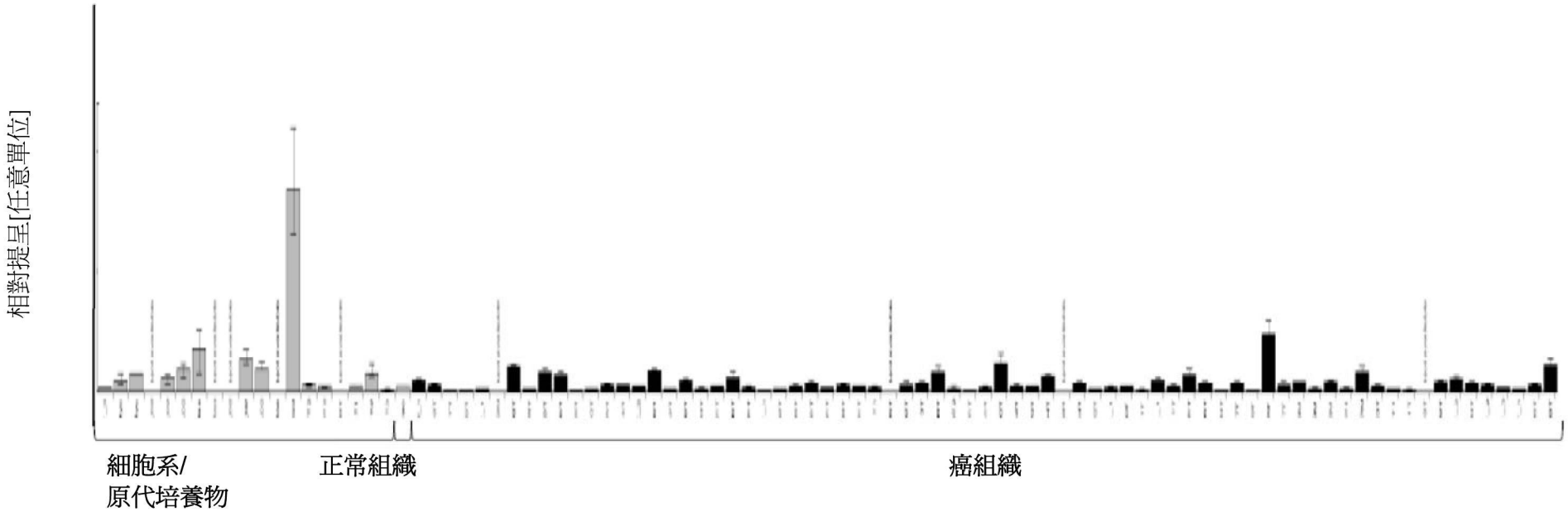


肽檢測到在

1 癌細胞系，3 原代培養物，1 正常組織（1 淋巴結），24 癌組織（3 乳腺癌，1 膽囊癌，1 頭頸癌，5 白細胞白血病，6 肺癌，4 淋巴結癌，1 卵巢癌，1 胰腺癌，1 皮膚癌，1 胃癌）（從左到右）

圖 1V

肽： FLNPDEVHAI (A*02)
SEQ ID NO: 37

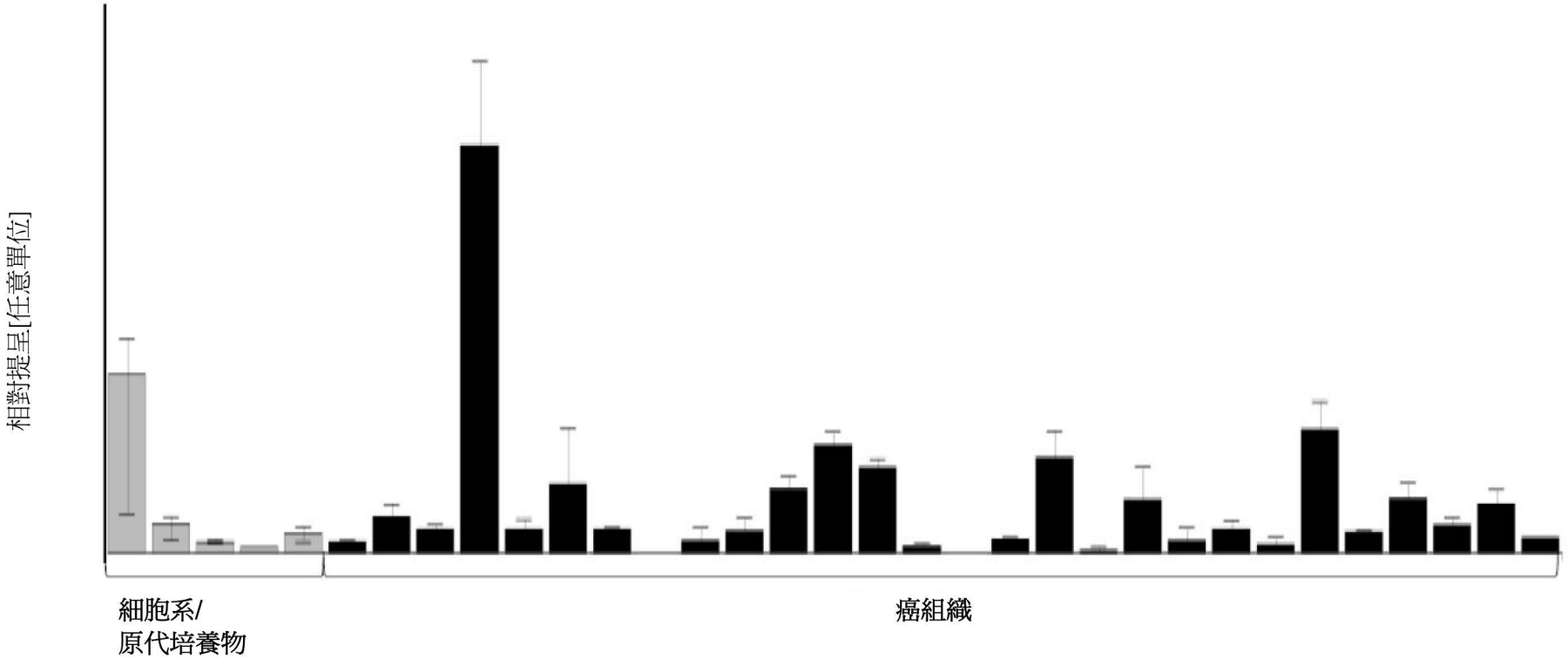


肽檢測到在

16 癌細胞系，3 原代培養物，1 正常組織（1 氣管），73 癌組織（1 膽管癌，2 腦癌，3 乳腺癌，4 結腸癌，2 食管癌，1 膽囊癌，2 頭頸癌，1 腎癌，5 肝癌，25 肺癌，4 淋巴結癌，7 卵巢癌，1 攝護腺癌，2 直腸癌，2 皮膚癌，2 胃癌，6 膀胱癌，3 子宮癌）（從左到右）

圖 1W

肽： TMVEHNYYV (A*02)
SEQ ID NO: 46

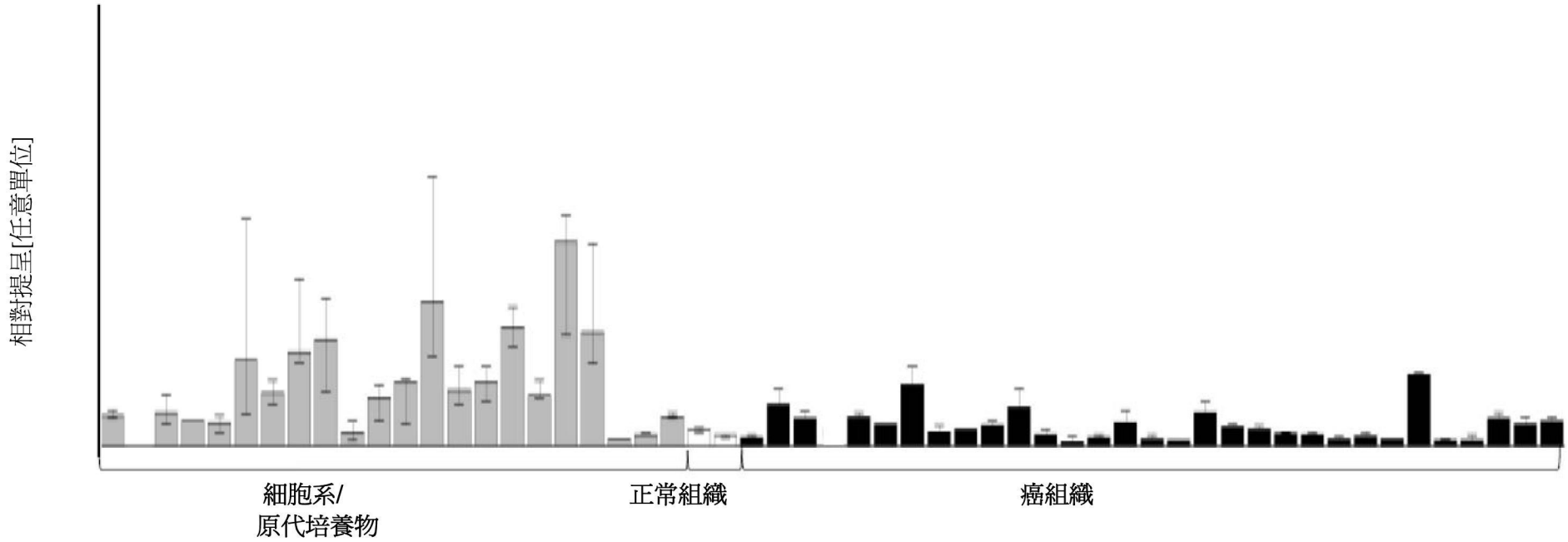


肽檢測到在

4 癌細胞系，1 原代培養物，28 癌組織（1 食管癌，1 膽囊癌， 1 頭頸癌，3 腎癌，9 肺癌，7 卵巢癌，1 胰腺癌，1 皮膚癌，1 胃癌，2 膀胱癌，1 子宮癌）（從左到右）

圖 1X

肽： RLSELGITQA (A*02)
SEQ ID NO: 57



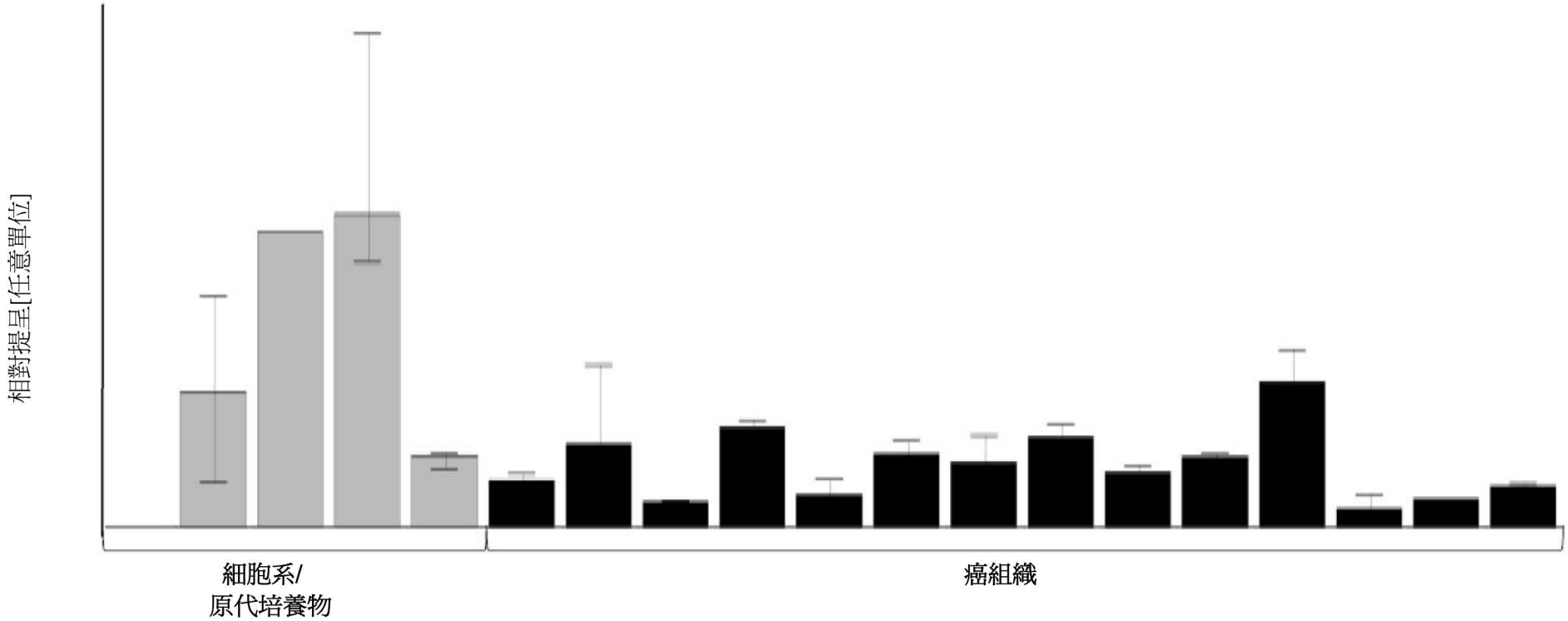
肽檢測到在

20 癌細胞系，2 原代培養物，2 正常組織（1 骨髓，1 胎盤）， 31 癌組織 （1 腦癌，1 乳腺癌，2 食管癌，2 頭頸癌，1 肝癌，8 肺癌，4 淋巴結癌，1 骨髓細胞癌，4 卵巢癌，4 皮膚癌，2 膀胱癌，1 子宮癌）（從左到右）

圖 1Y

肽： VLFSGSLRL (A*02)

SEQ ID NO: 69

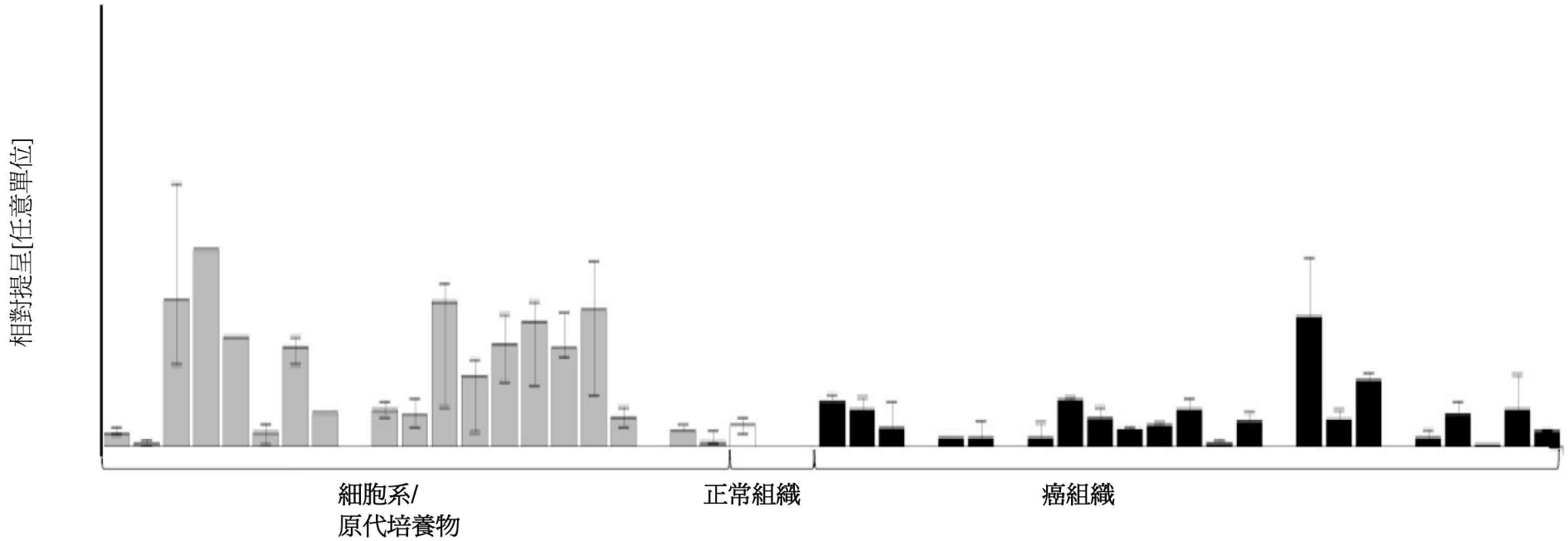


肽檢測到在

5 癌細胞系，14 癌組織（2 乳腺癌，1 食管癌，1 膽囊癌， 9 肺癌，1 卵巢癌）（從左到右）

圖 1Z

肽： KISTITPQI (A*02)
SEQ ID NO: 123



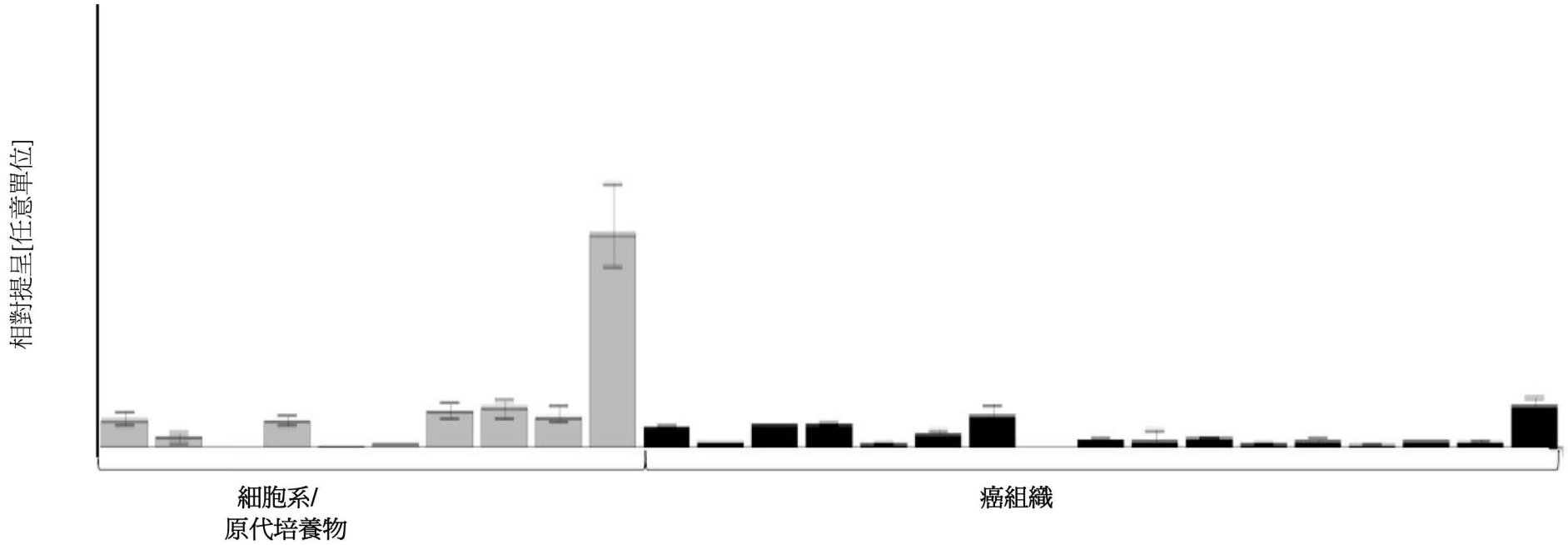
肽檢測到在

19 癌細胞系，2 原代培養物，3 正常組織（1 腎上腺，1 肝臟，1 胎盤），25 癌組織（2 腦癌，2 頭頸癌，1 腎癌，1 白細胞白血病，2 肝癌，7 肺癌，2 淋巴結癌，1 骨髓細胞癌，1 皮膚癌，1 胃癌，2 膀胱癌，3 子宮癌）（從左到右）

圖 1AA

肽： ALYDVRTILL (A*02)

SEQ ID NO: 128

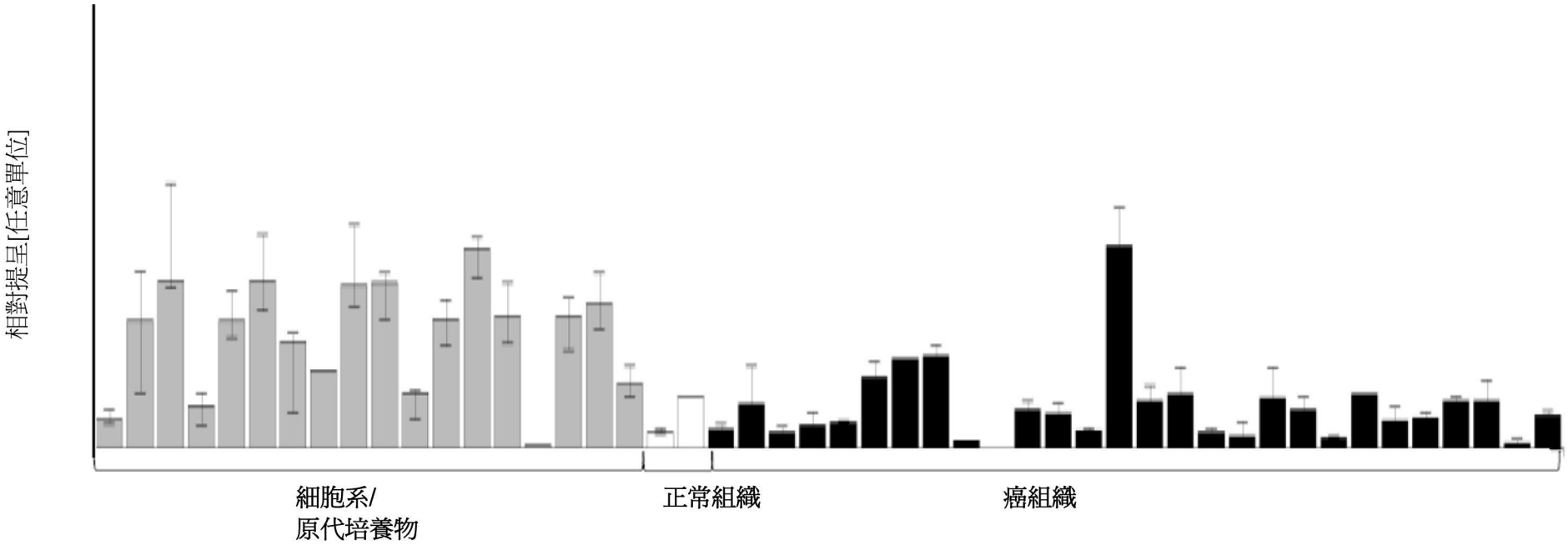


肽檢測到在

10 癌細胞系，17 癌組織（2 乳腺癌，1 盲腸癌，2 結腸癌，1 白細胞白血病，8 肺癌，1 淋巴結癌，1 卵巢癌，1 膀胱癌）（從左到右）

圖 1AB

肽： VLISGVVHEI (A*02)
SEQ ID NO: 146

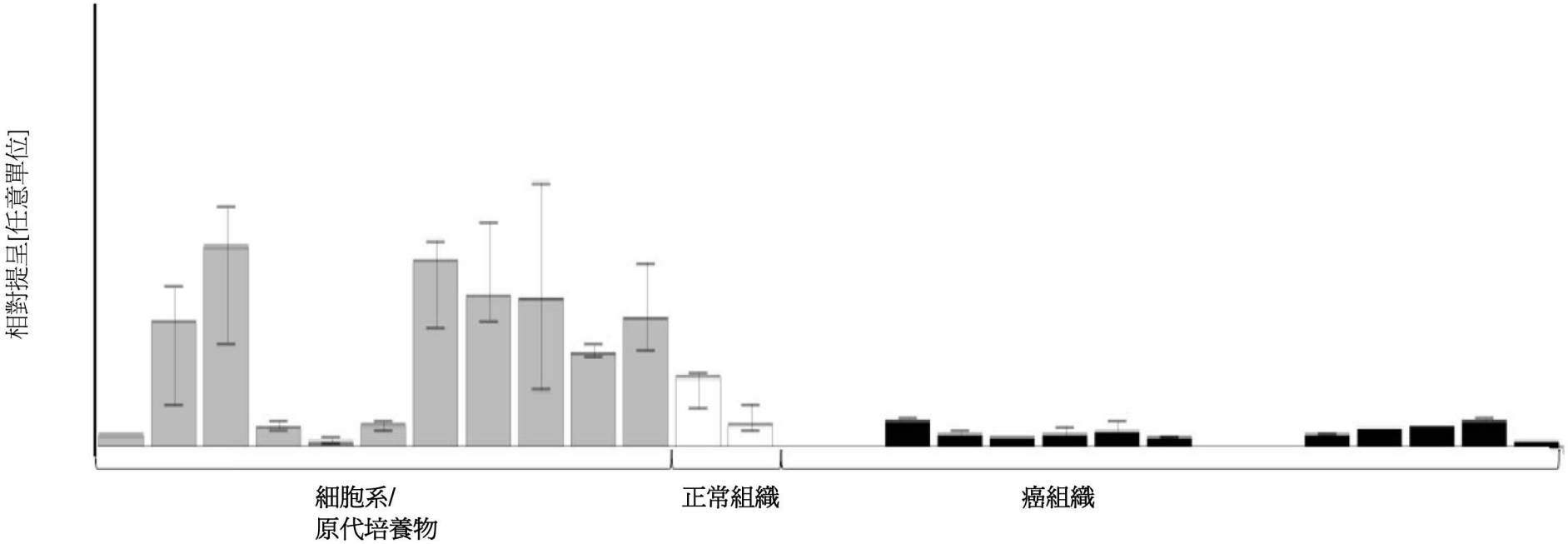


肽檢測到在

16 癌細胞系，2 原代培養物，2 正常組織（1 脾臟，1 子宮），28 癌組織（7 腦癌，1 乳腺癌，2 結腸癌，1 食管癌，1 腎癌，3 肝癌，5 肺癌，1 淋巴結癌，2 卵巢癌，1 攝護腺癌，3 皮膚癌，1 子宮癌）（從左到右）

圖 1AC

肽： KLADIQIEQL (A*02)
SEQ ID NO: 89

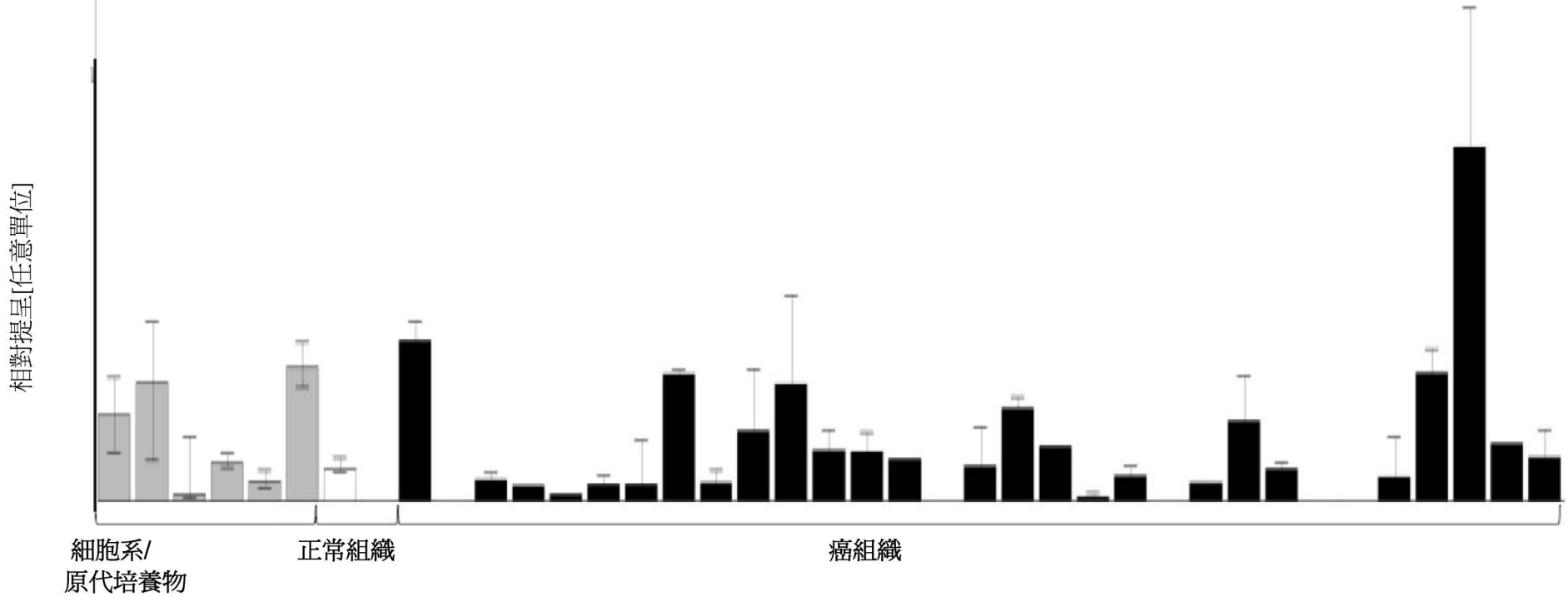


肽檢測到在

11 癌細胞系，2 正常組織（2 腎上腺），15 癌組織（2 結腸癌，1 白細胞白血病，4 肺癌，4 卵巢癌，4 膀胱癌）（從左到右）

圖 1AD

肽： ALVEENGIFEL (A*02)
SEQ ID NO: 101

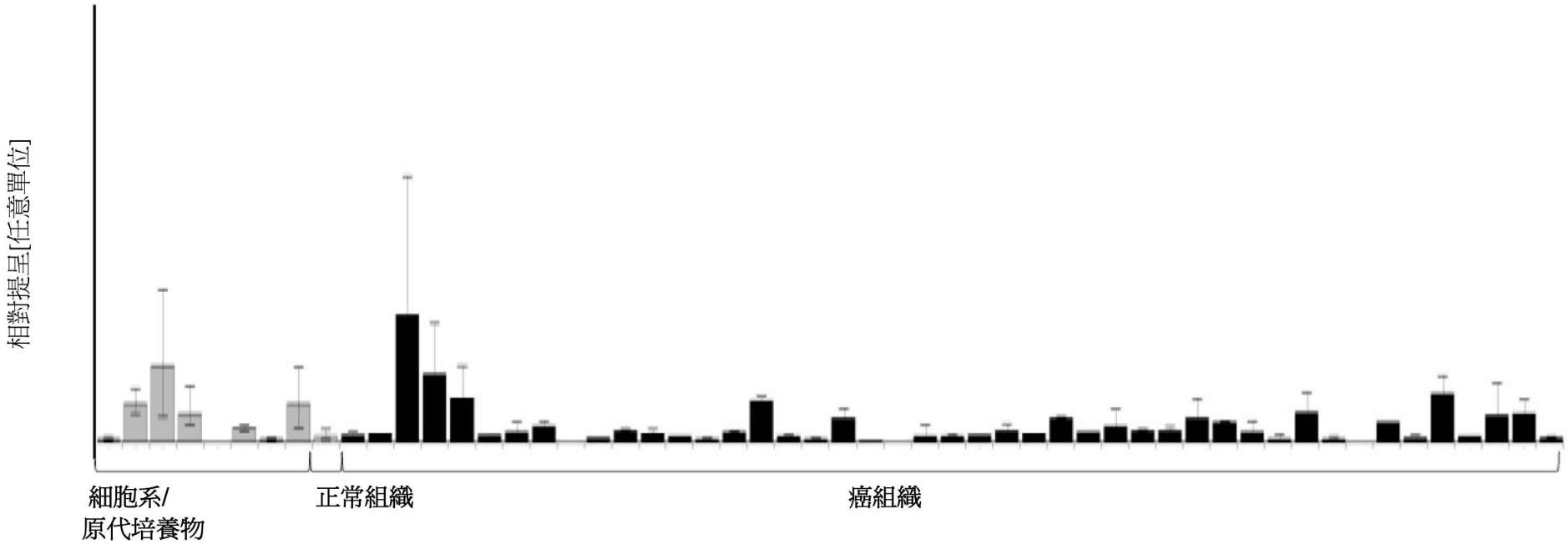


肽檢測到在

3 癌細胞系，3 原代培養物，2 正常組織（2 結腸），31 癌組織（ 1 膽管癌，2 乳腺癌，1 盲腸癌，1 結腸癌，2 食管癌，2 頭頸癌，1 肝癌，7 肺癌，6 卵巢癌，3 攝護腺癌，4 膀胱癌，1 子宮癌）（從左到右）

圖 1AE

肽： LMMSEDRISL (A*02)
SEQ ID NO: 113

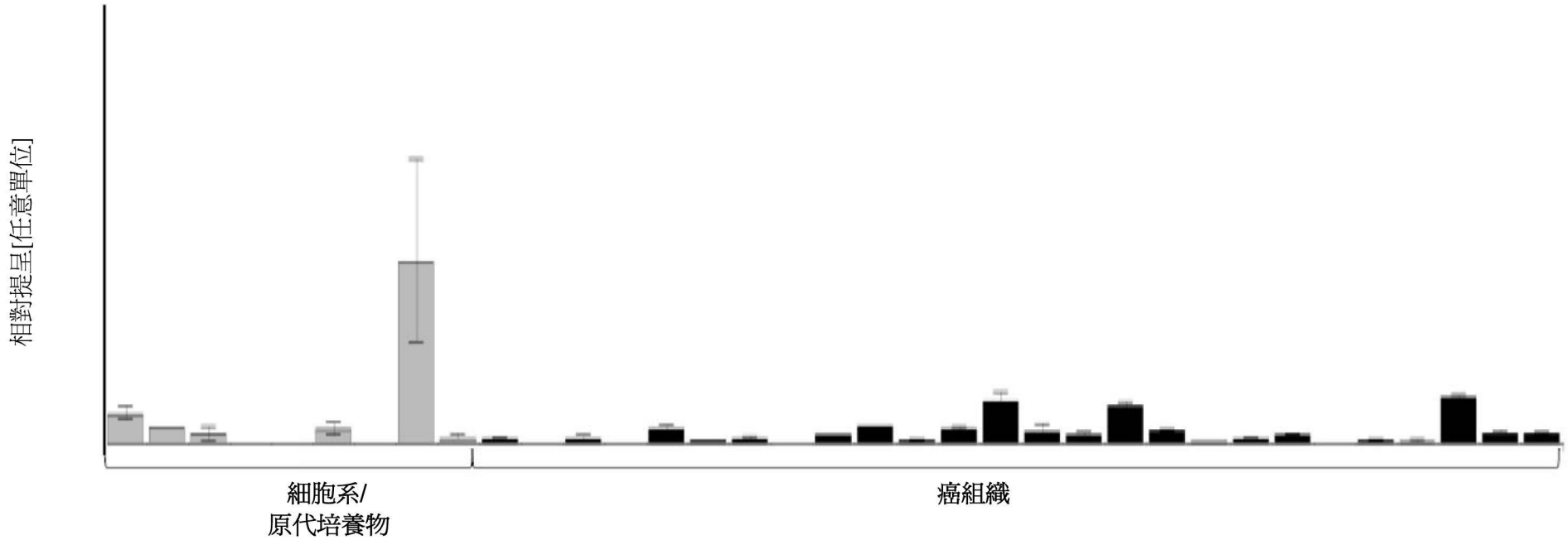


肽檢測到在

8 癌細胞系，1 正常組織（1 眼），45 癌組織（1 膽管癌，5 腦癌，3 乳腺癌，1 結腸癌，2 食管癌，2 膽囊癌，1 頭頸癌，1 肝癌，18 肺癌，3 淋巴結癌，1 胰腺癌，1 攝護腺癌，1 直腸癌，2 皮膚癌，2 膀胱癌，1 子宮癌）（從左到右）

圖 1AF

肽： ALSDLALHFL (A*02)
SEQ ID NO: 127

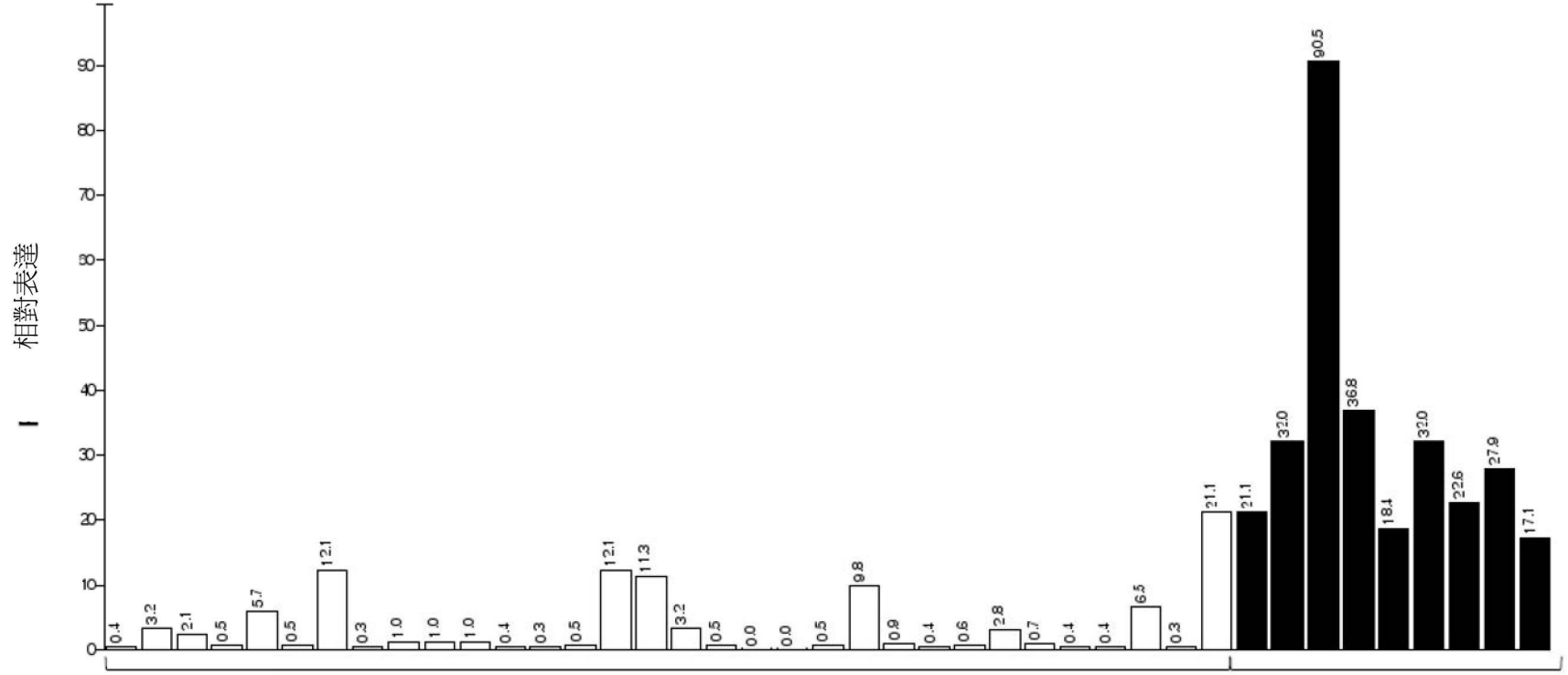


肽檢測到在

9 癌細胞系，26 癌組織（1 骨髓癌，1 腦癌，2 乳腺癌，2 頭頸癌，3 白細胞白血病，1 肝癌，3 肺癌，4 淋巴結癌，1 骨髓細胞癌，1 卵巢癌，3 皮膚癌，4 膀胱癌）（從左到右）

圖 2A

基因： SHCBP1



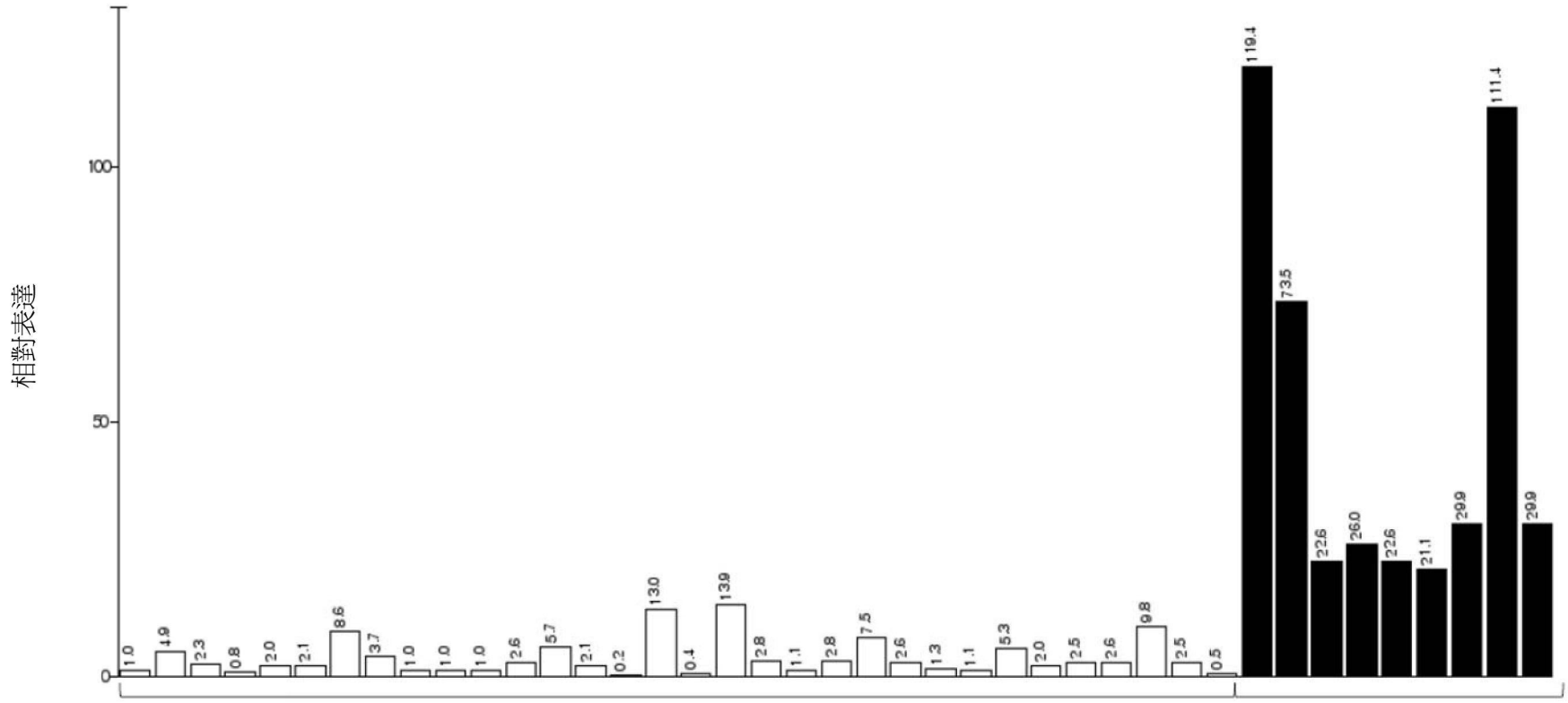
正常組織樣本（每個樣本代表幾種供體的庫）：

9 個 PC 樣本

腎上腺、動脈、骨髓、腦（全部）、乳腺、結腸、食管、心臟、腎（三份）、白細胞、肝、肺、淋巴結、卵巢、胰腺、胎盤、攝護腺、唾液腺腺、骨骼肌、皮膚、小腸、脾、胃、睪丸、胸腺、甲狀腺、膀胱、宮頸、子宮、靜脈（從左到右）

圖 2B

基因： FN1



9 個 PC 樣本

正常組織樣本（每個樣本代表幾種供體的庫）：

腎上腺、動脈、骨髓、腦（全部）、乳腺、結腸、食管、心臟、腎（三份）、白細胞、肝、肺、淋巴結、卵巢、胰腺、胎盤、攝護腺、唾液腺腺、骨骼肌、皮膚、小腸、脾、胃、睪丸、胸腺、甲狀腺、膀胱、宮頸、子宮、靜脈（從左到右）

圖 2C

基因： PLEC

正常組織樣本（每個樣本代表幾種供體的庫）：

9 個 PC 樣本

腎上腺、動脈、骨髓、腦（全部）、乳腺、結腸、食管、心臟、腎（三份）、白細胞、肝、肺、淋巴結、卵巢、胰腺、胎盤、攝護腺、唾液腺腺、骨骼肌、皮膚、小腸、脾、胃、睪丸、胸腺、甲狀腺、膀胱、宮頸、子宮、靜脈（從左到右）

圖 3

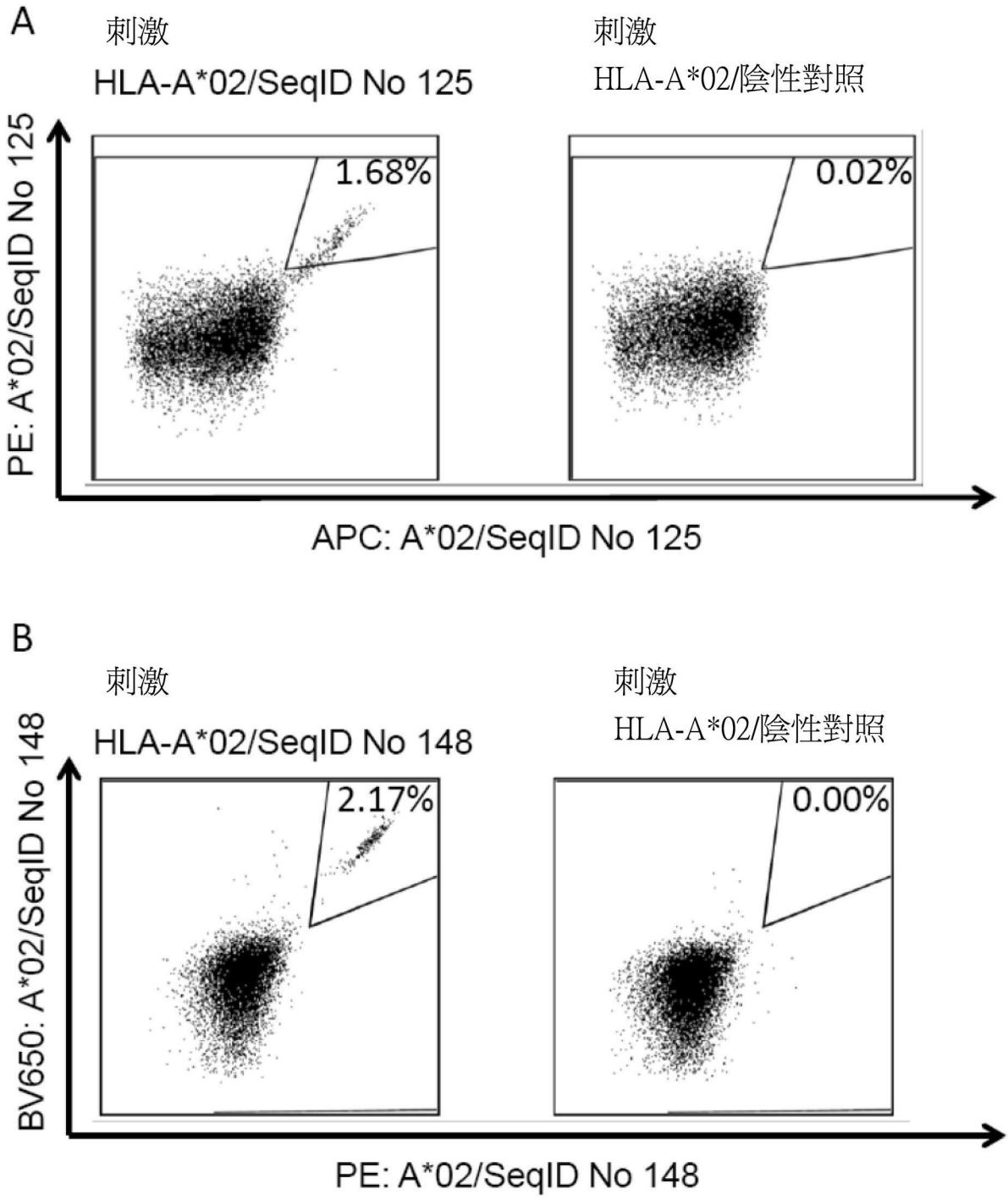
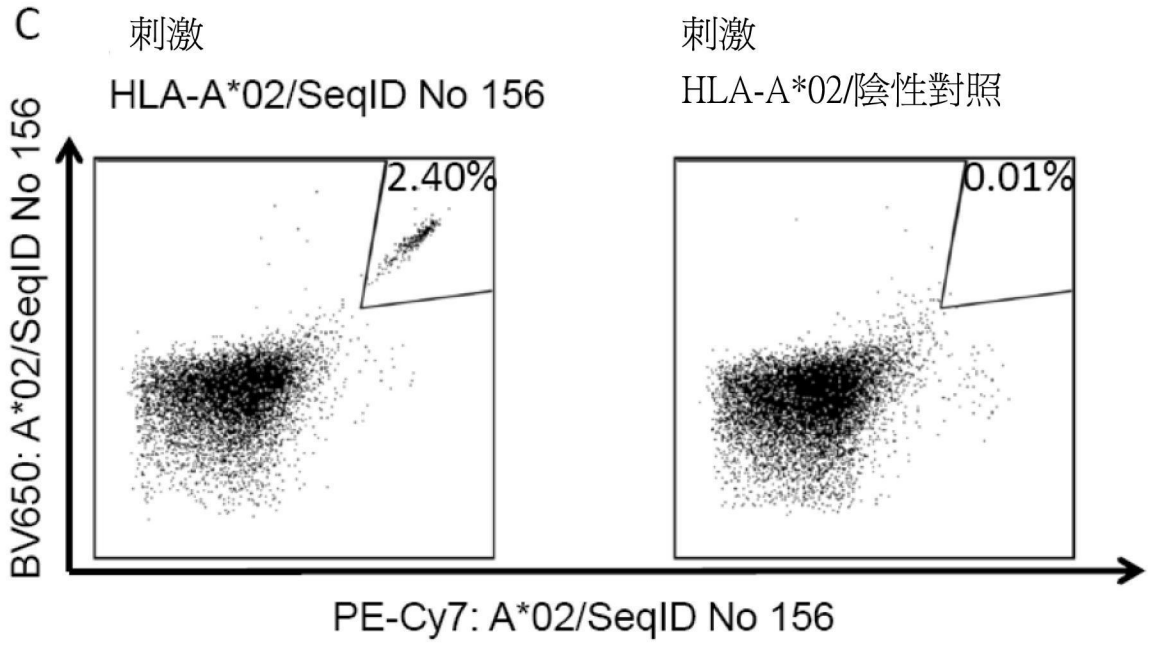
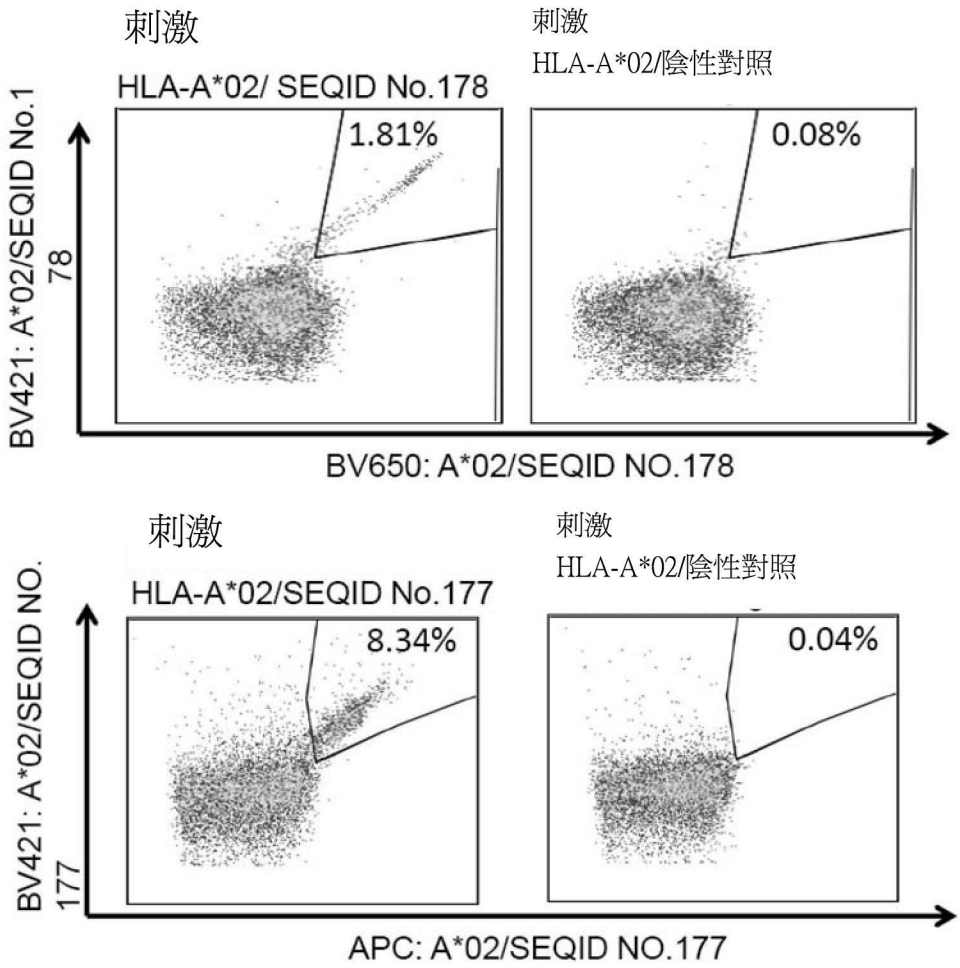

A
刺激
HLA-A*02/SeqID No 125
刺激
HLA-A*02/陰性對照
1.68%
0.02%
PE: A*02/SeqID No 125
APC: A*02/SeqID No 125
B
刺激
HLA-A*02/SeqID No 148
刺激
HLA-A*02/陰性對照
2.17%
0.00%
BV650: A*02/SeqID No 148
PE: A*02/SeqID No 148

圖 3 (續)


C
刺激
HLA-A*02/SeqID No 156
刺激
HLA-A*02/陰性對照
2.40%
0.01%
BV650: A*02/SeqID No 156
PE-Cy7: A*02/SeqID No 156


D
刺激
HLA-A*02/ SEQID No.178
刺激
HLA-A*02/陰性對照
1.81%
0.08%
BV421: A*02/SEQID No.178
BV650: A*02/SEQID NO.178
刺激
HLA-A*02/SEQID No.177
刺激
HLA-A*02/陰性對照
8.34%
0.04%
BV421: A*02/SEQID NO.177
APC: A*02/SEQID NO.177