202502371

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202502371 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：113121016 (22)申請日： 中華民國 113 (2024) 年 06 月 06 日

(51)Int. Cl.： *A61K38/16 (2006.01)* *A61K31/7088 (2006.01)*
C12N15/12 (2006.01) *C12N15/63 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2023/06/07 歐洲專利局 23382554.6

(71)申請人：瓦爾希伯倫私人腫瘤研究基金會 (西班牙) FUNDACIO PRIVADA INSTITUT D'INVESTIGACIO ONCOLOGICA DE VALL HEBRON (ES)
西班牙
卡塔蘭研究和高級研究院 (西班牙) INSTITUCIO CATALANA DE RECERCA I ESTUDIS AVANCATS (ES)
西班牙

(72)發明人：紮卡裡亞斯 弗洛克 馬里亞諾 費德里科 ZACARIAS FLUCK, MARIANO FEDERICO (DE)；考爾 雅斯特林簡 KAUR, JASTRINJAN (IN)；蘇切克 蘿拉 SOUCEK, LAURA (IT)

(74)代理人：王立成；余宗學

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：5 共 153 頁

(54)名稱

用於治療癌症的與ＢＲＡＦ抑制劑的組合療法

(57)摘要

本發明涉及 BRAF 抑制劑與 Omomyc、其功能等效變體、包含 Omomyc 或所述功能等效變體的共軛物、編碼所述多胜肽的多核苷酸、包含所述多核苷酸的載體和能夠分泌所述多胜肽或所述共軛物的細胞的組合。本發明還涉及包含本發明的組合的藥物組合物及其醫藥用途，尤其是其在治療癌症中的用途。

The invention relates to a combination of a BRAF inhibitor with Omomyc, a functionally equivalent variant thereof, a conjugate comprising Omomyc or said functionally equivalent variant, a polynucleotide encoding said polypeptides, a vector comprising said polynucleotide and a cell capable of secreting the polypeptide or the conjugate. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing the combination of the invention and to their medical uses, particularly their uses in the treatment of cancer.

【發明摘要】

【中文發明名稱】　用於治療癌症的與BRAF抑制劑的組合療法

【英文發明名稱】　COMBINATION THERAPY WITH BRAF INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER

【中文】

本發明涉及BRAF抑制劑與Omomyc、其功能等效變體、包含Omomyc或所述功能等效變體的共軛物、編碼所述多胜肽的多核苷酸、包含所述多核苷酸的載體和能夠分泌所述多胜肽或所述共軛物的細胞的組合。本發明還涉及包含本發明的組合的藥物組合物及其醫藥用途，尤其是其在治療癌症中的用途。

【英文】

The invention relates to a combination of a BRAF inhibitor with Omomyc, a functionally equivalent variant thereof, a conjugate comprising Omomyc or said functionally equivalent variant, a polynucleotide encoding said polypeptides, a vector comprising said polynucleotide and a cell capable of secreting the polypeptide or the conjugate. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing the combination of the invention and to their medical uses, particularly their uses in the treatment of cancer.

【指定代表圖】　無

【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】　用於治療癌症的與BRAF抑制劑的組合療法

【英文發明名稱】　COMBINATION THERAPY WITH BRAF INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER

【技術領域】

【0001】 本發明涉及癌症領域，更具體而言，涉及包含v-raf鼠肉瘤病毒癌基因同源物B1（BRAF）抑制劑和Omomyc的組合及其在醫藥中的用途，更具體而言，在預防和/或治療癌症中的用途。

【先前技術】

【0002】 癌症是全球死亡的主要原因，2020年有近1000萬人死於癌症。癌症是一大類以異常細胞不受控制的生長為特徵的疾病。

【0003】 BRAF是一種眾所周知的原癌基因，在一些人類癌症中發生突變。B-raf蛋白是生長訊號轉導蛋白激酶raf激酶家族的成員，在調節有絲分裂原活化蛋白激酶（MAPK）訊號傳導途徑中發揮作用，該訊號傳導途徑是細胞增殖、分化和存活的基礎。透過直接過度活化該MAPK訊號傳導途徑的體細胞突變使該途徑失調通常會導致癌症。

【0004】 已在實體瘤中定出了30多種與人類癌症相關的BRAF基因突變。BRAF突變的頻率在人類癌症中的差異很大，在黑色素瘤中超過50%，結腸直腸癌為5-10%，而在卵巢癌和肺癌中則不太常見。在90%的情況下，在核苷酸1799處的胸腺嘧啶被腺嘌呤取代。這導致在密碼子600處的纈胺酸（V）被麩胺

酸（E）取代（稱為V600E）。該突變導致BRAF和下游MAPK訊號傳導途徑的組成型活化。這種組成型活化導致細胞增殖和致癌活性增加。

【0005】 黑色素瘤是一種由惡性轉化的黑色素細胞引起的侵襲性皮膚癌，其發病率和死亡率不斷上升。轉移性黑色素瘤患者的長期生存率<10%，且他們的中位總生存期<1年。這強調了為轉移性黑色素瘤患者開發新的、有效的和更個體化的治療方法的必要性。

【0006】 已經開發出了治療由BRAF突變驅動的癌症的藥物。索拉非尼（Sorafenib）是第一個進行研究的藥物，但臨床試驗未能證明索拉非尼在野生型和BRAF突變型轉移性黑色素瘤患者中作為單一療法或與達卡巴嗪（dacarbazine）聯合的任何活性。此外，索拉非尼不能選擇性靶向突變的BRAF，並因此會導致無法忍受的脫靶副作用。美國食品藥品監督管理局（FDA）批准了兩種BRAF抑制劑達拉非尼（dabrafenib）和維莫非尼（vemurafenib）用於治療晚期黑色素瘤。然而，儘管藥物有效，但仍然有20%的腫瘤對治療產生了抗藥性，並且BRAF抑制劑療法的治療效果由於固有抗藥性和獲得性抗藥性的出現而受限。因此需要更有效的組合治療來克服這些限制。

【0007】 因此，在現有技術中仍然需要開發用於治療癌症的新的和改進的治療方法，其可以克服對BRAF抑制劑的抗藥性，增加其效力和/或減少其副作用。

【發明內容】

【0008】 在第一態樣，本發明涉及一種組合，其包含：

i）第一組分，其選自:

a）含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體；

b）共軛物，包含含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體和促進細胞攝取所述多胜肽或所述其功能等效變體的化學部分；

c）多核苷酸，編碼a）的所述多胜肽或b）的所述共軛物；

d）載體，包含根據c）的所述多核苷酸；和

e）細胞，能夠將根據a）的所述多胜肽或根據b）的所述共軛物分泌至介質中；

和

ii）第二組分，其為BRAF抑制劑。

【0009】 在第二態樣，本發明涉及一種藥物組合物，其包含藥學上有效量的根據本發明的組合和藥學上可接受的賦形劑。

【0010】 在第三態樣，本發明涉及根據本發明的組合或根據本發明的藥物組合物用於醫學之用途。

【0011】 在第四態樣，本發明涉及本發明的組合或本發明的藥物組合物用於預防和/或治療癌症之用途。

【圖式簡單說明】

【0012】

圖1. *柱狀圖代表*Omomyc和達拉非尼（dabrafenib）的組合，用於表示以指定濃度用Omomyc、達拉非尼或其組合處理5天的黑素瘤細胞株SkMel37。透過AlamarBlue活力試驗推斷相對細胞數。

圖2. *柱狀圖代表*Omomyc和康奈非尼（encorafenib）的組合，用於表示以指定濃度用Omomyc、康奈非尼或其組合處理5天的黑素瘤細胞株SkMel37。透過AlamarBlue活力試驗推斷相對細胞數。

圖3. *柱狀圖代表*Omomyc和維莫非尼（vemurafenib）的組合，用於表示以指定濃度用Omomyc、維莫非尼或其組合處理5天的黑素瘤細胞株SkMel37。透過AlamarBlue活力試驗推斷相對細胞數。

圖4. *柱狀圖代表*Omomyc和康奈非尼的組合，用於表示以指定濃度用Omomyc、康奈非尼或其組合處理5天的黑素瘤細胞株SkMel28。透過AlamarBlue活力試驗推斷相對細胞數。

圖5. *柱狀圖代表*Omomyc和維莫非尼的組合，用於表示以指定濃度用Omomyc、維莫非尼或其組合處理5天的黑素瘤細胞株SkMel28。透過AlamarBlue活力試驗推斷相對細胞數。

【實施方式】

【0013】 本發明涉及提供用於預防和治療癌症的新治療組合。

【0014】 除非另有定義，否則本文使用的所有技術術語具有與本發明所屬技術領域中具有通常知識者通常理解的相同含義。

【0015】 針對本發明的一個態樣揭示的所有實施方案也適用於其他態樣。

【0016】 本發明的組合和藥物組合物

在此以及在本發明的每個其他態樣提供的定義同樣適用於整個發明。

【0017】 本發明的發明人驚奇地發現Omomyc和BRAF抑制劑的組合在治療癌症中具有協同作用。發明人顯示了Omomyc和BRAF抑制劑達拉非尼、康奈非尼或維莫非尼的組合的協同降低了黑素瘤細胞株SkMel37（圖1-3）和SkMel28（圖4-5）的活力。無論劑量如何，這種協同作用都得以保持，從而產生有益的效果，特別是本發明組合物相對於其每種組分的治療效果的增加，使得其可以用較低劑量的每種組分達到相同的效果，從而減少接受本發明組合物的受試者的副作用。

【0018】 Omomyc還可用於透過增強對BRAF抑制劑的敏感性来克服對它們的抗藥性。本發明的組合擴大了可能對基於BRAF抑制劑的療法有反應的人群。

【0019】 因此，Omomyc與BRAF抑制劑的組合可以是治療BRAF突變型和野生型腫瘤以及治療對BRAF抑制劑有抗藥性的腫瘤的有效療法。

【0020】 因此，在第一態樣，本發明涉及一種組合，其包含:

i）第一組分，其選自：

a）含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體；

b）共軛物，包含含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體和促進細胞攝取所述多胜肽或所述其功能等效變體的化學部分；

c）多核苷酸，編碼a）的所述多胜肽或b）的所述共軛物；

d）載體，包含根據c）的所述多核苷酸；和

e）細胞，能夠將根據a）的所述多胜肽或根據b）的所述共軛物分泌至介質中；

和

ii）第二組分，其為BRAF抑制劑。

【0021】 根據本發明，術語「組合」代表化合物（i）和（ii）的各種組合，例如在配製成單一製劑的組合物中，在由每種組分的單獨製劑組成的組合混合物中，例如可以組合作為組合製劑聯合使用的「罐混劑（tank-mix）」，以及在以依序方式施用（即在合理的短時間例如幾小時或幾天內一個接一個地施用）或同時施用的方式的單一活性成分的組合使用。在本發明中，化合物（i）指治療有效量的含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體，或指包含含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體和促進細胞攝取所述多胜肽或所述其功能等效變體的化學部分的共軛物，或指編碼所述多胜肽或所述共軛物的多核苷酸，或指包含所述多核苷酸的載體，或指能夠將所述多胜肽或所述共軛物分泌至介質中的細胞。在本發明中，化合物（ii）是指治療有效量的BRAF抑制劑。較佳地，化合物（i）和（ii）的施用順序對於實施本發明不是必需的。

【0022】 所述組合可以是套組（kit-of-parts），其中每種組分均被單獨配製和包裝。

【0023】 化合物（i）和（ii）的組合可以配製成同時、分別或依序施用。特別地，如果施用不是同時進行的，則化合物在彼此接近的時間內施用。此外，化合物以相同或不同的劑型或透過相同或不同的施用途徑施用，例如一種化合物可以經口服施用，而另一種化合物可以經靜脈內施用。較佳地，化合物（i）是經靜脈內施用，化合物（ii）是經口服施用。在另一個實施方案中，化合物（i）是經鼻內施用，化合物（ii）是經口服施用。在另一個實施方案中，化合物（i）和（ii）都是經靜脈內施用。

【0024】兩種化合物（i）和（ii）的組合可以如下方式施用:

-作為一個組合施用，所述組合是同一藥物製劑的一部分，兩種化合物總是同時施用。

-作為兩個單元的組合施用，每個單元含有一種物質，可以同時、依序或分別施用。

【0025】在一個具體實施方案中，本發明的組合的化合物（i）獨立於化合物（ii）施用，即以兩個單元但同時施用。

【0026】在另一個具體實施方案中，首先施用本發明組合的化合物（i），然後施用化合物（ii），即分別或依序施用化合物（ii）。

【0027】在又一個具體實施方案中，首先施用本發明組合的化合物（ii），然後施用化合物（i），即分別或依序施用化合物（i），如所定義的那樣。

【0028】如果分別施用，本發明的組合的化合物（i）和（ii）可以彼此間隔一段時間施用，例如彼此間隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小時內施用。在另一個實施方案中，本發明的組合的化合物（i）和（ii）可以彼此間隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24天內施用，較佳彼此間隔1天內施用，更佳彼此間隔10天內施用。在一個較佳的實施方案中，在首次施用化合物（i）的10天後施用化合物（ii）。在一個實施方案中，在開始施用第二種化合物之前，停止施用第一種化合物。

【0029】另一態樣，本發明涉及包含協同有效量的根據本發明第一態樣的第一組分和BRAF抑制劑的組合或藥物組合物。

【0030】 *本發明的組合的化合物（i）*

在一個較佳實施方案中，本發明的化合物（i）是含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體；更佳地，是含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽。

【0031】 術語「多胜肽」和「胜肽」在本文中可互換地用於指任何長度的胺基酸的聚合物。本發明的多胜肽可以包含修飾的胺基酸，並且可以被非胺基酸中斷。在一個較佳實施方案中，所述多胜肽僅由胺基酸形成。較佳地，形成所述組合的項（i）的多胜肽的長度為80至500個胺基酸，更佳為80至300個胺基酸，更佳為80至250個胺基酸，更佳為80至150個胺基酸，甚至更佳為80至130個胺基酸，較佳為90至130個胺基酸，較佳不超過125個胺基酸，更佳不超過100個胺基酸。在一個較佳實施方案中，所述多胜肽的長度為90至98個胺基酸，較佳為90至95個胺基酸，更佳為91個胺基酸。

【0032】 術語「胺基酸」是指天然存在的胺基酸和合成胺基酸，以及以類似於天然存在的胺基酸的方式發揮作用的胺基酸類似物和胺基酸模擬物。此外，術語「胺基酸」包括D-胺基酸和L-胺基酸（立體異構體）。較佳地，胺基酸是L-胺基酸。

【0033】 術語「天然胺基酸」或「天然存在的胺基酸」包括20種天然存在的胺基酸；通常在體內轉譯後修飾的那些胺基酸，包括例如羥脯胺酸、磷酸絲胺酸和磷酸蘇胺酸；以及其他不常見的胺基酸，包括但不限於2-胺基己二酸、羥離胺酸、異鎖鏈素（isodesmosine）、正纈胺酸、正白胺酸和鳥胺酸。

【0034】 如本文所用，術語「非天然胺基酸」或「合成胺基酸」是指在位置「a」處被胺基取代並在結構上與天然胺基酸相關的羧酸或其衍生物。修飾的或不常見的胺基酸的說明性非限制性實例包括2-胺基己二酸、3-胺基己二

酸、β-丙胺酸、2-胺基丁酸、4-胺基丁酸、6-胺基己酸、2-胺基庚酸、2-胺基異丁酸、3-胺基異丁酸、2-胺基庚二酸、2,4-二胺基丁酸、鎖鏈素、2,2'-二胺基庚二酸、2,3-二胺基丙酸、N-乙基甘胺酸、N-乙基天冬門醯胺、羥離胺酸、異構的羥離胺酸（alio hydroxy lysine）、3-羥基脯胺酸、4-羥基脯胺酸、異鎖鏈素、別異白胺酸、N-甲基甘胺酸、N-甲基異白胺酸、6-N-甲基離胺酸、N-甲基纈胺酸、正纈胺酸、正白胺酸、鳥胺酸等。

[0035] 本發明的多胜肽還可以包含非胺基酸部分，例如連接到胜肽上的疏水部分(多種直鏈、支鏈、環、多環或雜環的烴和烴衍生物)；連接到化合物末端以減少降解的多種保護基團。Green和Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Chapters 5 and 7, 1991中描述了合適的保護性官能基團。

[0036] 可以包括存在於多胜肽中的化學（非胺基酸）基團以改善各種生理特性，例如減少降解或清除率，減少多種細胞泵的排斥力，改善多種施用方式，增加特異性，增加親和力，增加穩定性、增加生物利用度、增加溶解度，降低毒性等。

[0037] 「模擬物」包括模擬胜肽結構的化學結構並保留胜肽結構功能特性的分子。設計胜肽類似物、衍生物和模擬物的方法是本領域已知的。

[0038] 在一個實施方案中，本發明的多胜肽是由序列SEQ ID NO: 1組成的多胜肽或由SEQ ID NO: 1的功能等效變體組成的多胜肽，較佳是由序列SEQ ID NO: 1組成的多胜肽。

[0039] SEQ ID NO: 1對應於

TDENVKRTHVLRQRNELKRSFFALRDQIPELENNEKAPKVVILKKATAYILSVQAEE QKLISEDLLRKRNEQLKHKLEQLRNSCA (SEQ ID NO: 1)

[0040] 序列SEQ ID NO: 1的多肽對應於Omomyc蛋白序列。如本文所用，術語「Omomyc」是指由攜帶有E61T、E68I、R74Q和R75N突變的Myc的bHLH/Zip結構域的突變形式組成的多肽（根據2015年3月15日發佈的NCBI資料庫中登錄號NP_002458下定義的對應於多肽的胺基酸365-454的Myc蛋白序列給出了突變位置的編號）。下面顯示了NCBI資料庫中提供的登錄號為NP_002458的c-Myc的序列（SEQ ID NO：2），其中Omomyc源自的區域以下劃線示出：

1 MDFEVVECPQ QPAVNKLCLV ASRNDTVRVK TLSATLQQIK NGFHLEVVEG GSVAAQKGTG
61 GPQPLVRRTE QLPAPPASPS KRSIDTFGSN TVFDSEFLEC PDIDEVTAYL QAVIESLEVP
121 EGSTMPESPS LSTLDLSLDS ESEPRGSLLA PSSAVKLEEK SFLEAQQSPW TSSSPSPEAS
181 RVESPSFHSC AGPNTRESPG KMVLAMETVR LDSRVDFMFS EHIKEGYNIE KLVEIGYRKL
241 VDTVLELTKQ KPELQGLTAV DLSGNLFEWS FYSLRDFEIA LKTIKTVAEL AGQSLKDLIE
301 VMEPIVQLIN SDTIQKLKAG LFLVTDKVKE EDEAVEAASK ASHPTVEDNI SQTIQDLAQF
361 RSFTSRSNGL AVIDHSKRTL DIERLQSRIE QLNTGLEPQV SERENPKLLL KRVKLTGSMD
421 EKTYVQCGFD AEVLTLKRQV KLIELGYTLV DTKFYSLQGL VQTATILKLS PEELLEKTGV
481 SVFFRPSHGI MIDHQTKKEH SGKCV (SEQ ID NO: 2)

[0041] Omomyc還包含c-Myc的M2結構域，具有序列RQRRNELKRSF（SEQ ID NO: 3）（參見Dang and Lee, Mol.Cell. Biol., 1988, 8:4048-4054）（上文雙下劃線部分），並且其對應於核定位訊號。

[0042] Omomyc的特徵在於，其顯示出與所有三種致癌Myc蛋白（c-Myc、N-Myc和L-Myc）的增加的二聚化能力。Omomyc可來源於本領域已知的任何Myc蛋白的bHLH/Zip結構域，前提是保留產生腫瘤抑制作用的突變。因此，可用於本發明的Omomyc可來源於任何哺乳動物物種，包括但不限於家畜和農場動物（牛、馬、豬、綿羊、山羊、狗、貓或嚙齒動物）、靈長類動物和

人類。較佳地，Omomyc蛋白來源於人myc蛋白（登錄號NP_002458，2019年3月12日發佈）。

[0043] 本文所用術語「Myc」是指包括c-Myc、N-Myc和L-Myc的轉錄因子家族。Myc蛋白透過結合共有序列CACGTG（增強子盒序列或E盒（E-box））和募集組蛋白乙醯轉移酶或HAT）活化許多基因的表現。然而，Myc也可以作為轉錄抑制因子。透過結合Miz-1轉錄因子並替換p300共激動因子，Myc抑制Miz-1靶基因的表現。Myc在控制DNA複製中也有直接作用。

[0044] Myc b-HLH-LZ或Myc基本區螺旋-環-螺旋-亮胺酸拉鏈結構域是指決定Myc與Max蛋白二聚化並與Myc靶基因結合的區域。該區域對應於人Myc的胺基酸365-454，其特徵在於透過環連接的兩個α螺旋（Nair, S. K., & Burley, S. K., 2003, Cell, 112: 193-205）。

[0045] 在一個較佳實施方案中，本發明的多肽是包含下文所示的SEQ ID NO: 4的多肽、由下文所示的SEQ ID NO: 4組成的多肽或基本由下文所示的SEQ ID NO: 4組成的多肽。

MDFEMVKRGTNMVLERGRNFLKRSHPATRDQPELRNNEKAPKQVILKKATAYILSVQAE EQKLISEDLLRKRNEQLKHKLEQLRNSCA (SEQ ID NO: 4)

[0046] 在本文中，「基本由……組成」表示特定分子不含任何會改變SEQ ID NO: 4活性的另外序列。

[0047] 較佳地，所述多肽由SEQ ID NO: 4組成。

[0048] 術語「功能等效變體」是指相對於SEQ ID NO: 1的多肽，插入或添加一個或多個胺基酸和/或缺失一個或多個胺基酸和/或保守替換一個或多個胺基酸和/或透過對SEQ ID NO: 1的多肽進行化學修飾產生的並且其基本保

留SEQ ID NO: 1的腫瘤抑制活性的任何多胜肽。較佳地，所述功能等效變體是指相對於SEQ ID NO: 1的多胜肽，插入或加入一個或多個胺基酸和/或缺失一個或多個胺基酸和/或保守替換一個或多個胺基酸產生的並且基本保留SEQ ID NO: 1的腫瘤抑制活性的任何多胜肽，更佳由相對於SEQ ID NO: 1的多胜肽插入或添加一個或多個胺基酸產生的任何多胜肽。

【0049】 所屬技術領域中具有通常知識者將理解，保留腫瘤抑制活性需要變體能夠與Myc和/或其專性伴侶p21/p22Max二聚化並抑制Myc活性，需要變體能夠跨細胞膜易位，並且能夠跨核膜轉運。在一些實施方案中，本發明的多胜肽的功能等效變體的同源二聚化低於Omomyc，或者不被迫透過形成二硫鍵而成為同源二聚體。具體地，本發明的多胜肽的某些實施方案的同源二聚體形式中的二硫鍵形成少於多胜肽Omomyc。

【0050】 如本文所用，「較低的同源二聚化」是指即使在還原條件下形成本發明多胜肽的專性同源二聚體的能力較低。在一個較佳的實施方案中，所述能力比Omomyc的同源二聚體形成能力低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%。

【0051】 如本文所用，還原條件涉及還原劑的存在，所述還原劑是在氧化還原化學反應中向另一化學物質提供電子的化合物。還原劑的說明性非限制性實例是二硫蘇糖醇（DTT）、b-巰基乙醇或TCEP（三(2-羧乙基)膦）。同源二聚體的量在體外可能是相同的，並且功能等效變體和Omomyc之間的差異僅

存在於存在異源二聚化伴侶的細胞中，其中二硫鍵的缺失使得異源二聚體的形成可能性更高。

【0052】 可以使用若干試驗來確定胜肽的同源二聚化，透過圓二色性監測熱變性的說明性但非限制性實例，因此可以透過折疊和熱穩定性定量檢測二聚化。

【0053】 合適的功能等效變體包括基本上由SEQ ID NO: 1的多胜肽組成的多胜肽。在本文中，「基本上由……組成」是指指定分子不含任何會改變SEQ ID NO: 1活性的另外的序列。

【0054】 在一個較佳的實施方案中，SEQ ID NO: 1的功能等效變體是由相對於SEQ ID NO: 1的多胜肽插入或加入一個或多個胺基酸產生的多胜肽。在一個實施方案中，所述功能等效變體由插入少於10個胺基酸、更佳少於5個胺基酸來產生，更佳由插入一個胺基酸來產生。在一個較佳的實施方案中，由插入一個蛋胺酸胺基酸來產生。

【0055】 在另一個實施方案中，SEQ ID NO: 1的功能等效變體是由相對於SEQ ID NO: 1的多胜肽缺失一個或多個胺基酸而產生的多胜肽。在一個實施方案中，所述功能等效變體由缺失少於10個胺基酸、更佳少於5個胺基酸來產生，更佳由缺失一個胺基酸來產生。

【0056】 靶向胜肽的合適功能變體是相對於SEQ ID NO: 1的胜肽具有約大於25%例如25%、30%、40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%胺基酸序列一致性的一致性程度的變體。使用所屬技術領域中具有通常知識者所周知的電腦演算法和方法確定兩個多胜肽之間的一致性程度。較佳地，透過使用先前描述的

BLASTP演算法（BLAST Manual, Altschul, S., et al., NCBI NLM NIH Bethesda, Md. 20894, Altschul, S., et al., J. Mol. Biol. 1990;215: 403-410）確定兩個胺基酸序列之間的一致性。在一個較佳的實施方案中，在SEQ ID NO: 1的多胜肽的整個長度上或在變體的整個長度上或二者上確定序列一致性。

【0057】 本發明的多胜肽的功能等效變體也可包括轉譯後修飾，如糖基化、乙醯化、異戊烯基化、豆蔻醯化、蛋白水解加工等。

【0058】 在另一個實施方案中，靶向胜肽的合適功能變體是本發明的多胜肽內的一個或多個位置包含是上述蛋白質中存在的胺基酸的保守替換的胺基酸的變體。「保守胺基酸替換」由具有相似結構和/或化學性質的另一種胺基酸替換一種胺基酸產生。例如，以下6組分別包含彼此之間是保守替換的胺基酸：1）丙胺酸（A）、絲胺酸（S）、蘇胺酸（T）；2）天冬門胺酸（D）、麩胺酸（E）；3）天冬門醯胺（N）、麩胺醯胺（Q）；4）精胺酸（R）、離胺酸（K）；5）異白胺酸（I）、白胺酸（L）、蛋胺酸（M）、纈胺酸（V）；和6）苯丙胺酸（F）、酪胺酸（Y）、色胺酸（W）。選擇這種保守胺基酸替換在所屬技術領域中具有通常知識的技術範圍內，例如由Dordo等人（J. Mol. Biol, 1999, 217;721-739）和Taylor等人（J. Theor. Biol., 1986, 119:205-218）描述的。

【0059】 應當理解，在一個較佳的實施方案中，Omomyc的功能等效變體在對應源自人c-Myc的Omomyc中發現的突變E61T、E68I、R74Q和R75N的位置上包含突變。在功能等效變體中必須發生所述突變的位置可以透過不同Myc序列的多序列比對來確定，並透過對應源自人c-Myc的Omomyc序列中的位置61、68、74和75的那些位置的比對來鑒定。在一個實施方案中，Omomyc的功能等

效變體在對應源自人c-Myc的Omomyc中發現的突變E61T、E68I、R74Q和R75N的位置上包含突變。

【0060】 在另一個實施方案中，Omomyc的功能等效變體在對應Omomyc序列中的E61、E68、R74和R75的位置上包含突變，其中E61突變為E61A或E61S，E68突變為E68L、E68M或E68V，R74突變為R74N，R75突變為R75Q。

【0061】 多序列比對是配對比對的擴展，一次包括超過兩個的序列。多序列比對方法比對給定查詢集中的所有序列。較佳的多序列比對程序（及其演算法）是ClustalW、Clusal2W或ClustalW XXL（見Thompson et al. (1994) Nucleic Acids Res 22:4673-4680）。當將來自不同生物體的c-Myc序列和變體序列如本文所述進行比較（比對）時，所屬技術領域中具有通常知識者可以容易地鑒定出每個序列中對應於Omomyc中發現的位置E61T、E68I、R74Q和R75N的位置，並在Omomyc變體中引入對應源自人c-Myc的Omomyc中發現的E61T、E68I、R74Q和R75N突變的突變。

【0062】 確定多胜肽是否可被視為Omomyc的功能等效變體的合適試驗包括但不限於：

-測量多胜肽與Max和Myc形成二聚複合體的能力的試驗，例如Soucek等人（Oncogene, 1998, 17: 2463 - 2472）中描述的基於報導基因表現的試驗，以及PLA（蛋白質連接試驗）或免疫共沉澱。

-測量多胜肽結合DNA中Myc/Max識別位點（CACGTG位點）的能力的試驗，例如Soucek等人（見上文）描述的電泳遷移率試驗（EMSA）。

-測量抑制Myc誘導的反式活化的能力的試驗，例如Soucek等人（見上文）描述的基於Myc/Max特異性DNA結合位點控制下報導基因表現的試驗。

-基於多胜肽抑制表現myc原癌基因的細胞生長的能力的試驗，如Soucek等人（見上文）所述。

-測量多胜肽增強myc誘導的細胞凋亡的能力的試驗，例如Soucek等人（Oncogene, 1998: 17, 2463 - 2472）所述的試驗。此外，可以使用本領域普遍已知的用於評估細胞中細胞凋亡的任何試驗，例如Hoechst染色、碘化丙啶（PI）染色或膜聯蛋白V染色、台盼藍、DNA斷裂法（DNA laddering/fragmentation）和TUNEL。

【0063】 在一個較佳的實施方案中，如果在一種或多種上述試驗中，某個多胜肽的活性是天然Omomyc的至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%，則所述多胜肽被認為是Omomyc的功能等效變體。

【0064】 在一個具體的實施方案中，SEQ ID NO: 1的多胜肽的功能等效變體含有SEQ ID NO: 1的多胜肽，其中SEQ ID NO: 1的位置89處的殘基X不是半胱胺酸。較佳地，SEQ ID NO: 1的位置89處的殘基X是脂肪族胺基酸或硫化胺基酸或二羧基胺基酸或其醯胺、或具有兩個鹼性基團的胺基酸、或芳香族胺基酸、或環狀胺基酸、或羥基化胺基酸。更佳的是選自絲胺酸、蘇胺酸和丙胺酸的胺基酸，較佳是選自絲胺酸和丙胺酸的胺基酸。

【0065】 在SEQ ID NO: 1的位置89處具有不是半胱胺酸的殘基X的SEQ ID NO: 1的合適的功能等效變體，在下表中揭示。

SEQ ID NO	序列
SEQ ID NO: 5	TCCNVVRRTCHNYTGRQRRRCGRSPRAGRDQPCGPHRDCKAPKVCLRKATACCGSV QAFCPRKTSECDFLRRCPPETRKKCGFCA（其中X是与Cys不同的任何aa）
SEQ ID NO: 6	NTCCNVVRRTCHNYTGRQRRRCGRSPRAGRDQPCGPHRDCKAPKVCLRKATACCGS VQAFCPRKTSECDFLRRCPPETRKKCGFCA（其中X是与Cys不同的任何aa）
SEQ ID NO: 7	TCCNVVRRTCHNYTGRQRRRCGRSPRAGRDQPCGPHRDCKAPKVCLRKATACCGSV QAFCPRKTSECDFLRRCPPETRKKCGFCA
SEQ ID NO: 8	NTCCNVVRRTCHNYTGRQRRRCGRSPRAGRDQPCGPHRDCKAPKVCLRKATACCGS VQAFCPRKTSECDFLRRCPPETRKKCGFCA
SEQ ID NO: 9	TCCNVVRRTCHNYTGRQRRRCGRSPRAGRDQPCGPHRDCKAPKVCLRKATACCGSV QAFCPRKTSECDFLRRCPPETRKKCGFCA
SEQ ID NO: 10	NTCCNVVRRTCHNYTGRQRRRCGRSPRAGRDQPCGPHRDCKAPKVCLRKATACCGS VQAFCPRKTSECDFLRRCPPETRKKCGFCA

[0066] 因此，在一個較佳實施方案中，SEQ ID NO: 1的多肽的功能等效變體選自SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9和SEQ ID NO: 10。較佳地，功能等效變體是SEQ ID NO: 4。

[0067] 此外，Omomyc的功能等效變體在該變體與所述細胞接觸後也能夠轉導細胞。應當理解，Omomyc的功能等效變體包含在天然Omomyc中發現的蛋白質轉導結構域或另一種功能性蛋白質轉導結構域。

[0068] 在一個較佳實施方案中，如果多肽能夠以SEQ ID NO: 1的至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的效率轉導靶細胞，則認為該多肽是SEQ ID NO: 1的功能等效變體。

[0069] 此外，SEQ ID NO: 1的功能等效變體也能夠轉運至靶腫瘤細胞的細胞核。

【0070】 在一個較佳實施方案中，如果多胜肽能夠以SEQ ID NO: 1的至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的效率轉運至靶腫瘤細胞的細胞核，則認為該多胜肽是SEQ ID NO: 1的功能等效變體。

【0071】 就某個多胜肽的跨細胞膜轉運和轉運到細胞核中的能力確定該多胜肽是否為SEQ ID NO: 1的功能等效變體的合適試驗包括用該多胜肽特異性試劑和特異性標記細胞核的染料（例如DAPI或Hoechst染料）對細胞進行雙重標記。可以透過共聚焦顯微鏡或螢光顯微鏡檢測本發明的多胜肽。

【0072】 在另一個較佳實施方案中，本發明的化合物（i）是包含含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體和促進細胞攝取所述多胜肽或其功能等效變體的化學部分的共軛物。

【0073】 如本文所用，術語「共軛物」是指共價連接在一起以使每種化合物的功能保留在共軛物中的兩種或更多種化合物。

【0074】 術語「化學部分」是指含有至少一個碳原子的任何化合物。化學部分的實例包括但不限於任何富含疏水性胺基酸和疏水性化學部分的胜肽鏈。

【0075】 在較佳實施方案中，根據本發明的共軛物包含至少1個、至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個或更多個促進細胞攝取所述多胜肽或所述多胜肽的功能等效變體的化學部分。

【0076】 在一個實施方案中，所述促進細胞攝取多胜肽的化學部分是脂質或脂肪酸。

【0077】 脂肪酸通常是包含碳鏈的分子，所述鏈的末端具有酸性部分（例如羧酸）。脂肪酸的碳鏈可以是任何長度，然而，較佳碳鏈的長度為至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多碳原子，以及其中可衍生的任何範圍。在某些實施方案中，脂肪酸鏈部分中的碳鏈的長度為4至18個碳原子。在某些實施方案中，脂肪酸碳鏈可以包含奇數個碳原子，然而，在某些實施方案中，可以較佳鏈中有偶數個碳原子。在脂肪酸碳鏈中僅包含單鍵的脂肪酸稱為飽和脂肪酸，而在脂肪酸鏈中包含至少一個雙鍵的脂肪酸稱為不飽和脂肪酸。脂肪酸可以是支鏈化的，但在本發明的較佳實施方案中，脂肪酸是非支鏈化的。具體的脂肪酸包括但不限於亞油酸、油酸、棕櫚酸、亞麻酸、硬脂酸、月桂酸、肉豆蔻酸、花生酸、棕櫚油酸和花生四烯酸。

【0078】 在一個較佳實施方案中，所述促進細胞攝取含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體的化學部分是細胞穿透胜肽序列，在這種情況下，所述共軛物將包括融合蛋白，所述融合蛋白包含含有SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體和細胞穿透胜肽序列。

【0079】 術語「融合蛋白」涉及由基因技術產生的、由源自不同蛋白質的兩個或多個功能結構域組成的蛋白質。融合蛋白可以透過常規方法獲得，例如，透過編碼所述融合蛋白的核苷酸序列在合適細胞中的基因表現獲得。將理解，所述細胞穿透胜肽指不同於形成含有SEQ ID NO: 1的多胜肽或SEQ ID NO: 1的功能等效變體的一部分的細胞穿透胜肽的細胞穿透胜肽。

【0080】 術語「細胞穿透胜肽序列」在本說明書中與「CPP」、「蛋白質轉導結構域」或「PTD」可互換使用。其指引導蛋白質向細胞內運輸的長度可

變的胜肽鏈。該胜肽進入細胞的運輸過程通常透過內吞作用發生，但也可以透過直接的膜轉運被內化到細胞中。CPP通常具有以下胺基酸組成：包含高相對豐富度的帶正電的胺基酸（例如離胺酸或精胺酸），或具有包含極性/帶電胺基酸和非極性疏水胺基酸交替模式的序列。

【0081】 可用於本發明的CPP的實例包括但不限於在果蠅的觸角足突變蛋白中發現的CPP（RQIKIWFQNRRMKWKK，SEQ ID NO:13）；單純皰疹病毒1（HSV-1）VP22 DNA結合蛋白中發現的CPP（DAATATRGRSAASRPTERPRAPARSASRPRRPVE，SEQ ID NO：14）；Bac-7的CPP（RRIRPRPPRLPRPRPRPLPLPFPRPG; SEQ ID NO：15）；由胺基酸49-57（RKKRRQRRR，SEQ ID NO：16）組成的HIV-1 TAT蛋白的CPP；由胺基酸48-60（GRKKRRQRRRTPQ，SEQ ID NO：17）組成的HIV-1 TAT蛋白的CPP；由胺基酸47-57（YGRKKRRQRRR; SEQ ID NO：18）組成的HIV-1 TAT蛋白的CPP; S413-PV胜肽的CPP（ALWKTLLKKVLKAPKKKRKV; SEQ ID NO：19）；穿膜胜肽（penetratin）的CPP（RQIKWFQNRRMKWKK; SEQ ID NO：20）；SynB1的CPP（RGGRLSYSRRRFSTSTGR; SEQ ID NO：21）；SynB3的CPP（RRLSYSRRRF; SEQ ID NO：22）；PTD-4的CPP（PIRRRKKLRRLK; SEQ ID NO：23）；PTD-5的CPP（RRQRRTSKLMKR; SEQ ID NO：24）、FHV Coat-（35-49）的CPP（RRRRNRTRRNRRRVR; SEQ ID NO：25）；BMV Gag-（7-25）的CPP（KMTRAQRRAAARRNRWTAR; SEQ ID NO：26）；HTLV-II Rex-（4-16）的CPP（TRRQRTRRARRNR; SEQ ID NO：27）；D-Tat的CPP（GRKKRRQRRRPPQ; SEQ ID NO：28）；CPP R9-Tat（GRRRRRRRRRPPQ; SEQ ID NO：29）；MAP的CPP

（KLALKLALKLALALKLA; SEQ ID NO：30）；SBP的CPP（MGLGLHLLVLAAALQGAWSQPKKKRKV; SEQ ID NO：31）；FBP的CPP（GALFLGWLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV; SEQ ID NO：32）；MPG的CPP（ac-GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV-cya; SEQ ID NO：33）；MPG（ENLS）的CPP（ac-GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKSKRKV-cya; SEQ ID NO：34）；Pep-1的CPP（ac-KETWWETWWTEWSQPKKKRKRK-cya; SEQ ID NO：35）；Pep-2的CPP（ac-KETWFETWFTEWSQPKKKRKRK-cya; SEQ ID NO：36）；具有結構RN（其中N為4至17）的聚精胺酸序列；GRKKRRQRRR序列（SEQ ID NO：37）、RRRRRRLR序列（SEQ ID NO：38）、RRQRRTSKLMKR序列（SEQ ID NO：39）；轉運素（Transportan）GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL（SEQ ID NO：40）；KALAWEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALKCEA（SEQ ID NO：41）；RQIKIWFQNRRMKWKK（SEQ ID NO：42）；YGRKKRRQRRR序列（SEQ ID NO：43）；RKKRRQRR序列（SEQ ID NO：44）；YARAAARQARA序列（SEQ ID NO：45）；THRLPRRRRRR序列（SEQ ID NO：46）；GGRRARRRRRR序列（SEQ ID NO：47）。

【0082】在一個較佳實施方案中，所述細胞穿透胜肽不是SEQ ID NO: 1中包含的內源性胜肽。

【0083】在一個較佳實施方案中，CPP是由胺基酸49-57（RKKRRQRRR，SEQ ID NO：16）組成的HIV-1 TAT蛋白的CPP。在另一個較佳實施方案中，CPP是GRKKRRQRRR序列（SEQ ID NO：37）或

RRRRRRRLR（SEQ ID NO：38）。在另一個實施方案中，CPP是GRKKRRQRRR序列（SEQ ID NO：37）或RRRRRRRRR（SEQ ID NO：65）。

[0084] 在一些實施方案中，CPP是如WO2019/018898中所述的CPP，其內容透過引用整體併入本文。

[0085] 在一個實施方案中，所述細胞穿透肽序列融合在本發明的多肽或所述多肽的功能等效變體的N端。在另一個實施方案中，所述細胞穿透肽融合在本發明的多肽或所述多肽的功能等效變體的C端。

[0086] 在較佳實施方案中，根據本發明的組合的共軛物或融合蛋白除了在SEQ ID NO：1的多肽或所述多肽的功能等效變體中發現的自身細胞穿透肽外，還包含至少1個、至少2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個或更多個另外的細胞穿透肽。

[0087] 本發明合適的融合蛋白包括如下定義的多肽Omomyc*TAT和Omomyc*L/Arg：

名稱	SEQ ID NO:	序列
Omomyc*TAT	11	MPQNRDEATRSPEKRATHNLSERRRRKQINEKMKTLQDLVPGCDKITKMDKASILEMTVEHLKSLQLAEQNLSTKIEELNKDVDTVTSKLEEGQSALDDFVAKETTEAVNAAPETMQETSEEETSINPETPVIATETNIEKFQFMYNSMMVQQQARTIALETPQMPFPMDMSAIASPTGWKEVDHYSIQTSFYNVPGREMSLPVSVPTRSKRSIRVG
Omomyc*L/Arg	12	MPQNRDEATRSPEKRATHNLSERRRRKQINEKMKTLQDLVPGCDKITKMDKASILEMTVEHLKSLQLAEQNLSTKIEELNKDVDTVTSKLEEGQSALDDFVAKETTEAVNAAPETMQETSEEETSINPETPVIATETNIEKFQFMYNSMMVQQQARTIALETPQMPFPMDMSAIASPTGWKEVDHYSIQTSFYNVPGREMSLPVSVPTRSKRSIRVG

[0088] 因此，在較佳實施方案中，所述融合蛋白是選自SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的多肽。

【0089】 用於確定共軛物是否保留Omomyc的細胞膜轉運能力的合適試驗包括但不限於測量共軛物轉導培養細胞的能力的試驗。該試驗基於使共軛物與培養細胞接觸並檢測在細胞內的位置中共軛物的存在。

【0090】 在另一個較佳實施方案中，本發明組合的共軛物還包含另外的核定位訊號。

【0091】 如本文所用，術語「核定位訊號」（NLS）是指長度為約4-20個胺基酸殘基的胺基酸序列，其用於引導蛋白質進入細胞核。典型地，核定位序列富含鹼性胺基酸，並且示例性序列是本領域眾所周知的（Gorlich D. (1998) EMBO 5.17:2721-7）。在一些實施方案中，NLS選自SV40大T抗原NLS（PKKKRKV，SEQ ID NO：48）；核質蛋白（Nucleoplasmin）NLS（KRPAATKKAGQ AKKKK，SEQ ID NO：49）；CBP80 NLS（RRRHSDENDGGQPHKRRK，SEQ ID NO：50）; HIV- I Rev蛋白NLS（RQARRNRRRWE，SEQ ID NO：51）；HTLV-I Rex（MPKTRRRPRRSQRKRPPT，SEQ ID NO：52）; hnRNP A NLS（NQSSNFGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQYFKPRNQGGY，SEQ ID NO：53）；rpL23a NLS（VHSHKKKKKKIRTSPTFTTPKTLRLRRQPKYPRKSAPRRNKLDHY，SEQ ID NO：54）。在本發明的一個實施方案中，所述核定位訊號包含模體K（K/R）X（K/R）。

【0092】 在一個更佳實施方案中，核定位訊號選自PKKKRKV（SEQ ID NO:48）、PAAKRVKLD（SEQ ID NO:56）和KRPAATKKAGQ AKKKK（SEQ ID NO:49）。

【0093】在另一個較佳實施方案中，NLS可以是含有SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體的共軛物或融合蛋白的N端或C端。

【0094】所屬技術領域中具有通常知識者將理解，可能需要本發明的共軛物進一步包含一個或多個柔性胜肽，其連接含有SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體、細胞穿透胜肽序列和/或NLS。因此，在一個具體的實施方案中，所述含有SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體直接連接到所述細胞穿透胜肽序列。在另一個具體的實施方案中，所述含有SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體透過柔性胜肽連接到所述細胞穿透胜肽序列。在一個實施方案中，所述含有SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體直接連接到NLS。在另一個實施方案中，所述含有SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體透過柔性胜肽連接到NLS。

【0095】在一個具體實施方案中，根據本發明的共軛物的多胜肽直接連接至細胞穿透胜肽序列和NLS。

【0096】在一個實施方案中，NLS是Myc序列中內源性出現的NLS之一，例如M1胜肽（PAAKRVKLD，SEQ ID NO: 56）或M2胜肽（RQRRNELKRSF，SEQ ID NO: 57）。

【0097】在另一個實施方案中，所述另外的NLS指不同於在含有SEQ ID NO: 1的多胜肽中或在SEQ ID NO: 1的功能等效變體中發現的內源性NLS的NLS。

【0098】在較佳實施方案中，除在本發明的多胜肽或其功能等效變體中發現的內源性NLS以外，根據本發明的共軛物或融合蛋白還包含至少1個、至少

2個、至少3個、至少4個、至少5個、至少6個、至少7個、至少8個、至少9個、至少10個NLS。

【0099】 在另一個具體實施方案中，根據本發明所述之用途的共軛物的多胜肽透過第一柔性胜肽接頭連接至細胞穿透胜肽序列，並透過第二柔性胜肽接頭連接至NLS。

【0100】 如本文所用，術語「柔性胜肽」、「間隔胜肽」或「連接胜肽」指共價結合兩個蛋白質或部分但不是任一多胜肽的一部分的胜肽，允許一個蛋白質或部分相對於另一個運動，而不對蛋白質或部分的功能造成實質性的有害影響。因此，柔性接頭不影響多胜肽序列的腫瘤示蹤活性、細胞穿透胜肽的細胞穿透活性或NLS的核定位能力。

【0101】 柔性胜肽包含至少1個胺基酸、至少2個胺基酸、至少3個胺基酸、至少4個胺基酸、至少5個胺基酸、至少6個胺基酸、至少7個胺基酸、至少8個胺基酸酸、至少9個胺基酸、至少10個胺基酸、至少12個胺基酸、至少14個胺基酸、至少16個胺基酸、至少18個胺基酸、至少20個胺基酸、至少25個胺基酸、至少30個胺基酸、至少35個胺基酸、至少40個胺基酸、至少45個胺基酸、至少50個胺基酸、至少60個胺基酸、至少70個胺基酸、至少80個胺基酸、至少90個胺基酸，或約100個胺基酸。在一些實施方案中，柔性胜肽將允許一個蛋白質相對於另一個蛋白質移動，以增加蛋白質的溶解度和/或改善其活性。合適的接頭區域包括聚甘胺酸區域，甘胺酸、脯胺酸和丙胺酸殘基組合的GPRRRR序列（SEQ ID NO: 58）。

【0102】 在一個具體的實施方案中，根據本發明的共軛物包含結合到所述共軛物、或所述多胜肽或融合蛋白或其變體的C端或N端結構域的標籤。所述

標籤通常是可以用於分離或純化所述融合蛋白的胜肽或胺基酸序列。因此，所述標籤能夠結合一種或多種配體，例如親和基質（例如具有高親和性的色譜支持物或珠）的一種或多種配體。所述標籤的一個實例是組胺酸標籤（His-tag或HT），例如包含6個組胺酸殘基的標籤（His6或H6），其可以高親和性地結合鎳（Ni^{2+}）或鈷（Co^{2+}）柱。His-tag具有需要的特徵，其可以在大多數蛋白質變性並且破壞大多數蛋白質-蛋白質相互作用的條件下結合其配體。因此，在帶有H6標籤的誘餌蛋白（bait protein）參與的蛋白質-蛋白質相互作用中斷後，His-tag可以用於去除所述誘餌。

【0103】 用於分離或純化含有SEQ ID NO: 1或其變體的共軛物或多胜肽或融合蛋白的另外的說明性非限制性的標籤實例包括Arg標籤、FLAG標籤（DYKDDDDK；SEQ ID NO: 59)、Strep標籤（WSHPQFEK，SEQ ID NO: 60）、能夠被抗體識別的表位，例如c-myc標籤（被抗c-myc抗體識別）、HA標籤（YPYDVPDYA，SEQ ID NO: 61）、V5標籤（GKPIPNPLLGLDST，SEQ ID NO: 62）、SBP標籤、S標籤、鈣調蛋白結合胜肽、纖維素結合結構域、幾丁質結合結構域、麩胱甘胜肽S-轉移酶標籤、麥芽糖結合蛋白、NusA、TrxA、DsbA、Avi標籤等（Terpe K., Appl. Microbiol. Biotechnol. 2003, 60:523-525）、胺基酸序列，例如AHGHRP（SEQ ID NO: 63）或PIHDHDHPHLVIHSGMTCXXC（SEQ ID NO: 64）、β-半乳糖苷酶等。

【0104】 如果需要，所述標籤可用於分離或純化所述融合蛋白。

【0105】 在另一個較佳實施方案中，本發明的化合物（i）是編碼上文揭示的多胜肽或融合蛋白的多核苷酸。在一個較佳實施方案中，本發明的化合物（i）是編碼含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體的多核苷酸。在

另一個實施方案中，本發明的化合物（i）是編碼包括含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體和促進細胞攝取所述多胜肽或其功能等效變體的化學部分的共軛物的多核苷酸；更佳是編碼含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體和細胞穿透胜肽序列之間的融合蛋白的多核苷酸。

【0106】 術語「多核苷酸」、「核酸」和「核酸分子」可互換地使用，指任何長度的核苷酸的聚合形式。所述多核苷酸可以包含去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸和/或其類似物。核苷酸可以具有任何三維結構，並且可以進行任何已知或未知的功能。術語「多核苷酸」包括例如單股、雙股和三螺旋分子、基因或基因片段、外顯子、內含子、mRNA、tRNA、rRNA、核酶、cDNA、重組多核苷酸、分支多核苷酸、質體、載體、任何序列的分離DNA、任何序列的分離RNA、核酸探針和引子。除天然核酸分子以外，本發明的核酸分子還可以包含修飾的核酸分子。如本文所用，mRNA指可以在細胞中轉譯的RNA。

【0107】 在較佳實施方案中，本發明的多核苷酸是mRNA。

【0108】 mRNA可以化學合成，可以透過體外轉錄獲得，或可以在靶細胞中體內合成。形成編碼本發明的共軛物或融合蛋白的多核苷酸的核苷酸序列位於用於表現其的同一正確閱讀框中。

【0109】 在一個較佳實施方案中，本發明組合的組分（i）是編碼以下多胜肽的mRNA：由序列SEQ ID NO: 1組成的多胜肽或由SEQ ID NO: 1的功能等效變體組成的多胜肽或由SEQ ID NO: 4組成的多胜肽。

【0110】 在另一個實施方案中，本發明組合的組分（i）是包含本發明的多核苷酸的載體。

【0111】如本文所用，術語「載體」指包含必要序列的核酸序列，使得在細胞中轉錄和轉譯所述序列後產生由本發明的多核苷酸編碼的多胜肽。所述序列可操作地連接到使其在感興趣的宿主細胞中自主複製的另外的片段。較佳地，所述載體是表現載體，其被定義為除在宿主細胞中自主複製的區域以外，還包含可操作地與本發明的核酸連接並且能夠增強根據本發明的核酸產物表現的區域的載體。可以透過本領域眾所周知的技術手段獲得本發明的載體。

【0112】載體的實例包括但不限於病毒載體、裸DNA或RNA表現載體、質體、黏質體或噬菌體載體、與陽離子凝聚劑相關的DNA或RNA表現載體、包裹在脂質體中的DNA或RNA表現載體、以及某些真核細胞，例如生產細胞。包含本發明的多核苷酸的合適載體是源自原核生物中的表現載體的載體，例如pUC18、pUC19、pBluescript及其衍生物、mp18、mp19、pBR322、pMB9、ColE1、pCRl、RP4、噬菌體和「穿梭」載體，例如pSA3和pAT28、酵母中的表現載體，例如2微米質體型載體、整合質體、YEP載體、著絲粒質體和類似物、昆蟲細胞中的表現載體，例如pAC系列和pVL系列載體、植物中的表現載體例如pIBI、pEarleyGate、pAVA、pCAMBIA、pGSA、pGWB、pMDC、pMY、pORE系列載體和類似物、以及高級真核細胞中的基於病毒載體（腺病毒、腺病毒相關的病毒以及反轉錄病毒，尤其是慢病毒）以及非病毒載體（例如pSilencer 4.1-CMV (Ambion)、pcDNA3、pcDNA3.1/hyg、pHCMV/Zeo、pCR3.1、pEFl/His、pIND/GS、pRc/HCMV2、pSV40/Zeo2、pTRACER-HCMV、pUB6/V5-His、pVAXl、pZeoSV2、pCI、pSVL、pKSV-10、pBPV-1、pML2d和pTDT1）的表現載體。在一個較佳實施方案中，本發明的多核苷酸包

含在選自pEGFP反轉錄病毒載體或pBabe反轉錄病毒載體和pTRIPZ慢病毒載體或pSLIK慢病毒載體的載體中。

【0113】 本發明的載體可用於轉化、轉染或感染可被所述載體轉化、轉染或感染的細胞。所述細胞可以是原核細胞或真核細胞。

【0114】 較佳地，所述載體包含與調節本發明的多核苷酸表現的序列可操作地結合的本發明的多核苷酸。本發明中使用的調節序列可以是核啟動子或增強子序列和/或其他增加異源核酸序列表現的調節序列。原則上，任何啟動子可用於本發明中，只要所述啟動子與待表現多核苷酸的細胞相容。因此，適合實現本發明的啟動子包括但不必限於組成型啟動子，例如真核病毒基因組的衍生物，例如多瘤病毒、腺病毒、SV40、CMV、禽肉瘤病毒、B型肝炎病毒、金屬硫蛋白基因啟動子、單純皰疹病毒胸苷激酶基因啟動子、反轉錄病毒的LTR區、免疫球蛋白基因啟動子、肌動蛋白基因啟動子、EF-1α基因啟動子、以及其中蛋白質表現依賴於分子或外源訊號的加入的誘導型啟動子，所述分子或外源訊號例如四環素系統、NFκB/UV光系統、Cre/Lox系統和熱休克基因啟動子、WO/2006/135436中描述的可調節RNA聚合酶II啟動子和組織特異性啟動子。

【0115】 在另一個實施方案中，本發明組合的組分（i）是細胞，其能夠將本發明的多胜肽或本發明的共軛物，較佳本發明的多胜肽或本發明的融合蛋白分泌至介質中。

【0116】 能夠分泌本發明的多胜肽的合適細胞包括但不限於心肌細胞、脂肪細胞、內皮細胞、上皮細胞、淋巴細胞（B細胞和T細胞）、肥大細胞、嗜酸性粒細胞、血管內皮細胞、不同器官分離細胞的初代培養物，（較佳從胰島

中分離的細胞）、肝細胞、白血球包括單核白血球、間質細胞、臍帶或成人（皮膚、肺、腎和肝）、破骨細胞、軟骨細胞和其他結締組織細胞。已建立的細胞株，例如Jurkat T細胞、NIH-3T3、CHO、Cos、VERO、BHK、HeLa、COS、MDCK、293、3T3細胞、C2C12成肌細胞和W138細胞，也是合適的。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，可以發現能夠將本發明的多胜肽分泌到介質中的形成微顆粒或微膠囊的細胞，使得細胞在患者中具有更長的使用壽命。適合形成本發明的微顆粒目標的材料包括允許治療產品連續分泌並作為細胞支持物的任何生物相容性聚合物材料。因此，所述生物相容性聚合物材料可以是例如熱塑性聚合物或氫聚合物。在熱塑性聚合物中，我們有丙烯酸、丙烯醯胺、2-胺基乙基甲基丙烯酸酯、聚(四氟乙烯-六氟丙烯)共聚物、(7-香豆氧基)甲基丙烯酸乙酯酸、N-異丙基丙烯醯胺、聚丙烯酸、聚丙烯醯胺、聚醯胺、聚(胺基)-對二甲苯、聚(氯乙基乙烯醚)、聚己內酯、聚(己內酯-三亞甲基碳酸酯)共聚物、聚(碳酸脲)胺基甲酸酯、聚(碳酸)胺基甲酸酯、聚乙烯、聚乙烯和丙烯醯胺共聚物、聚乙二醇、聚乙二醇甲基丙烯酸酯、聚對苯二甲酸乙二酯、聚(4-羥基丁基丙烯酸酯)、聚(羥乙基甲基丙烯酸酯)、聚(N-2-羥丙基甲基丙烯酸酯)、聚乳酸乙醇酸、聚(L-乳酸)、聚(γ-甲基-L-麩胺酸)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(富马酸丙二醇酯)、聚(环氧丙烷)、聚吡啶、聚苯乙烯、聚(四氟乙烯)、聚氨酯、聚乙烯醇、超高分子量聚乙烯、6-(對-乙烯基苯甲醯胺)己酸、N-乙烯基苄基-D-麥芽醯胺和包含一種以上所述聚合物的共聚物。在水凝膠型聚合物中，我們有海藻酸鹽、瓊脂糖、膠原蛋白、澱粉、透明質酸、牛血清白蛋白、纖維素及其衍生物、果膠、硫酸軟骨素、纖維蛋白和蠶絲蛋白的天然材料，以及合成水凝膠，例如Sepharose®和Sephadex®。

【0117】 *本發明的組合的化合物（ii）*

本發明的組合的化合物（ii）是BRAF抑制劑。

【0118】 如本文所用，「BRAF」(E.C. 2.7.11.1)是指絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶B-raf，也稱為原癌基因B-Raf、p94或v-Raf鼠肉瘤病毒癌基因同源物B1。BRAF是絲胺酸、蘇胺酸激酶RAF家族（A-RAF、B-RAF和C-RAF）的成員，它們是絲裂原活化蛋白激酶（MAPK）訊號傳導途徑的一部分。BRAF是MEK激酶（RAF的下游效應物）最有效的活化劑。在上游活化訊號作用下，膜相關RAS上的RAF募集導致一系列下游事件（ERK訊號傳導），包括RAF對MEK1和MEK2的磷酸化。人類BRAF蛋白的序列對應於UniProt資料庫中的序列P15056（截至2023年5月3日的條目版本254）。

【0119】 編碼BRAF蛋白的基因被命名為B-Raf原癌基因絲胺酸/蘇胺酸激酶、BRAF、BRAF1、RAFB1或B-raf。人類BRAF基因（基因ID: 673）位於染色體7q34上。

【0120】 BRAF在人類癌症中經常發生突變。BRAF基因中常見的活化突變是BRAF野生型擴增，BRAF缺失，BRAF基因中的突變（是位於位置600處的纈胺酸、位置462處的精胺酸、位置463處的異白胺酸、位置464處的甘胺酸、位置466處的甘胺酸、位置467處的絲胺酸、位置469處的甘胺酸、位置594處的天冬門胺酸、位置596處的甘胺酸、位置597處的白胺酸、位置599處的蘇胺酸、位置601處的離胺酸的突變）。較佳地，突變是位於位置600處的纈胺酸。在更佳的實施方案中，突變選自V600E突變、V600K突變、V600D突變、V600R突變、R462I突變、I463S突變、G464E突變、G466E突變、G466V突變、S467L突變、G469A突變、G469R突變、G469V突變、D594G突變、D594N突

變、G596R突變、L597R突變、L597V突變、K601E突變、K601D突變和K601R突變。在較佳的實施方案中，所述突變是V600E突變。

【0121】 如本文所用，「BRAF抑制劑」是指能夠引起BRAF活性降低，特別是BRAF突變體活性降低的任何化合物，包括阻止BRAF基因表現，特別是阻止BRAF突變基因表現的那些化合物，以及導致BRAF的mRNA或蛋白質水準降低的化合物。BRAF抑制劑主要抑制BRAF酶的催化活性。

【0122】 當蛋白質或核酸表現的水準相對於參考值降低至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少100%（即不存在），則認為所述核酸或蛋白質表現降低。

【0123】 參考值是指對照受試者中蛋白質或核酸的水準，該對照受試者可以是未患特定疾病的受試者。

【0124】 用於確定抑制劑是否能夠降低BRAF的mRNA水準的合適方法包括但不限於用於確定mRNA表現水準的標準試驗，例如qPCR、RT-PCR、RNA保護分析、Northern墨點法、RNA斑點墨點、原位雜交、微陣列技術、基於標籤的方法例如基因表現系列分析（SAGE）（包括如LongSAGE和SuperSAGE的變體）、微陣列、螢光原位雜交（FISH）（包括如Flow-FISH、qFiSH和雙融合FISH（D-FISH）等的變體）。較佳地，定量RT-PCR或半定量RT-PCR是較佳的。即時定量RT-PCR或即時半定量RT-PCR是特別有利的。

【0125】 首先將樣本（例如從受試者製備的細胞或組織）中包含的核酸根據標準方法例如使用裂解酶或化學溶液萃取，或者按照製造商的說明透過核酸結合樹脂萃取。

【0126】 如果在生物樣本中測量mRNA，則可以對所述生物樣本進行處理，以物理、機械或化學方式破壞組織或細胞結構，從而將細胞內組分釋放到水性溶液或有機溶液中，以製備用於進一步分析的核酸。透過所屬技術領域中具有通常知識者已知或可商購獲得的程式從樣本中萃取核酸。然後透過本領域任何典型方法例如Sambrook, J., et al., 2001. Molecular cloning: A Laboratory Manual, 3rd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y., Vol. 1-3，從冷凍或新鮮樣本中萃取RNA。較佳地，在萃取過程中小心避免RNA降解。

【0127】 可以使用從福馬林固定、石蠟包埋的組織樣本中獲得的mRNA確定表現水準。可以將存檔病理樣本或活體組織切片樣本首先脫蠟，然後從中分離mRNA。一種示例性的脫蠟方法包括用有機溶劑例如二甲苯清洗經石蠟處理的樣本。脫蠟的樣本可以用低級醇的水性溶液再水化。合適的低級醇包括例如甲醇、乙醇、丙醇和丁醇。例如，脫蠟的樣本可以用濃度降低的低級醇溶液連續清洗來再水化。或者，同時對樣本進行脫蠟和再水化。然後將樣本裂解，從樣本中萃取RNA。也可以從新鮮的腫瘤組織例如切除的腫瘤中獲得樣本。在一個具體的實施方案中，可以從新鮮的腫瘤組織或從OCT包埋的冷凍組織中獲得樣本。

【0128】 為了標準化不同樣本的mRNA表現值，可以將測試樣本中感興趣的mRNA表現水準與對照RNA的表現比較。如本文所用，「對照RNA」是指相對於非致瘤性細胞其表現水準在腫瘤細胞中不改變或僅以有限的量改變的

RNA。較佳地，所述對照RNA是獲自管家基因的mRNA，其編碼組成性表現並執行基本細胞功能的蛋白質。本發明中使用的管家基因的實例包括β-2-微球蛋白、泛素、18-S核糖體蛋白、親環蛋白、IPO8、HPRT、GAPDH、PSMB4、微管蛋白和β-肌動蛋白。

【0129】 可以根據比較循環閾值（Ct）法計算相對基因表現定量，使用管家基因作為內源對照，市購RNA對照作為校準物。根據公式$2^{-(\Delta Ct_{樣本}-\Delta Ct_{校準物})}$確定最終結果，其中校準物和樣本的ΔCt值透過從對照基因的值中減去目標基因的Ct值來確定。

【0130】 確定抑制劑是否透過降低BRAF蛋白水準產生作用的合適方法包括透過常規手段進行定量，例如使用具有特異性結合BRAF基因編碼的蛋白（或其含有抗原決定簇的片段）的能力的抗體，並隨後對所得抗體-抗原複合物進行定量。

【0131】 這些試驗中使用的抗體可以是例如多株抗體血清、融合瘤上清液或單株抗體、抗體片段、Fv、Fab、Fab’和F(ab’)2、ScFv、雙特異性抗體（diabodies）、三特異性抗體（triabodies）、四特異性抗體（tetrabodies）和人源化抗體。同時，可以標記或不標記所述抗體。可以使用的標記物的說明性但非排他性的實例包括放射性同位素、酶、螢光團、化學發光試劑、酶促基質或輔因子、酶抑制劑、顆粒、著色劑等。可以在本發明中使用多種習知的試驗，其使用未標記的抗體（一抗）和標記的抗體（二抗）；這些技術包括Western墨點法或Western轉膜、酵素結合免疫吸附分析法（ELISA）、放射免疫測定（RIA）、競爭性EIA（酶免疫測定）、雙抗體夾心ELISA（DAS-ELISA）、免疫細胞化學和免疫組織化學技術、基於使用以下的技術：包含特異性抗體的生

物晶片或蛋白質微陣列或基於膠體沉澱的諸如試紙條形式的試驗。檢測和定量感興趣的蛋白質的水準的其他方法包括親和層析、結合配體試驗等技術。

【0132】另一態樣，BRAF蛋白水準的測定可以透過構建包含所收集的受試者樣本的組織微陣列（TMA），並透過免疫組織化學技術測定相應蛋白的表現水準來進行。免疫染色強度可以由兩名或多名不同的病理學家評價，並使用統一且明確的截止值（cut-off）標準進行評分，以保持方法的可重複性。可以透過同時重新評價來解決差異。簡而言之，考慮每個標誌物在腫瘤細胞中的表現和特定截止值，免疫染色的結果可以記錄為陰性表現（0）對陽性表現，低表現（1+）對中表現（2+）和高表現（3+）。作為一般標準，選擇截止值以促進可重複性，並在可能的情況下轉譯生物事件。或者，可以透過使用成像技術和自動化方法（例如Rojo, M.G.等人(Folia Histochem. Cytobiol.2009; 47: 349-54)或Mulrane, L.等人(Expert Rev. Mol. Diagn. 2008; 8: 707-25)中揭示的方法）評估免疫染色強度。

【0133】或者，在另一個具體實施方案中，透過Western墨點法來測定BRAF蛋白水準。Western墨點法是透過與特異性抗體和顯影系統（例如化學發光）孵育來檢測先前在變性條件下透過凝膠電泳解析並固定在膜（通常是硝化纖維素）上的蛋白質。

【0134】BRAF抑制劑將抑制BRAF活性抑制至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或甚至100%以及5%至100%的所有範圍。確定抑制劑是否透過降低BRAF活性產生作用的合適方法包括任何允許檢測BRAF關鍵下

游效應物如MEK和ERK1/2的磷酸化降低的方法。為了確定一種化合物是否是BRAF抑制劑，可以使用任何已知的現有技術方法，例如基於MEK1磷酸化檢測的Millipore的商用套組B-Raf激酶測定套組。檢測BRAF活性的方法是本領域已知的，包括但不限於活性BRAF下拉實驗，全細胞裂解物免疫墨點，針對MEK、ERK1和ERK2的磷酸化形式的酵素結合免疫吸附分析法（ELISA）（Cope N. et al. 2018. Chembiochem, 19(18):1988-1997; Garbison KE, Heinz BA, Lajiness ME, authors; Weidner JR, Sittampalam GS, editors. Phospho-ERK assays. 2012 May 1 [Updated 2015 Jun 25]. In: Markossian S, Grossman A, Brimacombe K, et al., editors. Assay Guidance Manual [Internet]. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004），和基於發光的免疫測定（Miyamoto K and Sawa M. 2019. Scientific Reports, 9, Article number: 636）。測定酶活性的測定法是所屬技術領域中具有通常知識者已知的，包括但不限於初始速率測定法、進程曲線測定法、暫態動力學測定法和鬆弛測定法（relaxation assay）。酶活性的連續測定包括但不限於分光光度法、螢光測定法、量熱測定法（calorimetric assay）、化學發光法、光散射法和微量熱泳測定法（microscale thermopheresis assay）。酶活性的不連續測定包括但不限於放射測定和色譜測定。如所屬技術領域中具有通常知識者所知，可能影響酶活性的因素包括鹽濃度、溫度、pH和基質濃度。

【0135】 BRAF抑制劑可以是任何有機分子或無機分子，包括經修飾和未修飾的核酸如反義核酸，RNA干擾（RNAi）劑如siRNA、shRNA或miRNA，胜肽，蛋白質，胜肽模擬物，受體，配體，抗體和用於治療癌症的有機小分子。

【0136】如本文所用，「小化合物」是指調節生物過程的分子，在此情況下抑制BRAF的催化活性。該化合物可以是天然的或人造的。

【0137】示例性BRAF抑制劑揭示於Agianian B. and Gavathiotis E. 2018. J Med Chem, 61:5775-5793中。

【0138】在一個較佳實施方案中，可用於本發明的BRAF抑制劑選自表1。

表 1：根據本發明適合使用的 BRAF 抑制劑	
I	索拉非尼 (Bayer/Onyx),SB-590885 (GlaxoSmithKline), GDC-0879 (Genentech), PLX-4720 (Plexxikon), 維莫非尼 (Plexxikon/Hoffman La Roche), 達拉非尼 (GlaxoSmithKline), 康奈非尼 (LGX818), XL281 (Exelisis), BI882370 (Boehringer Ingelheim), AZ-628 (AstraZeneca), LY3009120 (Eli Lilly), TAK-632 (Takeda/Millennium), MLN2480 (Takeda/Millennium), CCT-196969 (ICR/Basilea), CCT-241161 (ICR/Basilea), BGB659 (Beigene), BGB283 (Beigene), RAF709 (Novartis), RAF265 (Novartis), PLX7904 (Plexxikon), PLX8394 (Plexxikon), CEP-32496 (Ambit Bio./Ignyta), belvarafenib / HM95573 (Hanmi Pharmaceutical/Genentech), LXH254 (Novartis)
II	對 BRAF 序列特異的干擾 RNA
III	對 BRAF 序列特異的反義寡核苷酸
IV	對 BRAF 序列特異的核酶或 DNA 酶
V	特異性結合 BRAF 並抑制 BRAF 活性的抑制性抗體
VI	適配體和 spiegelmers。

【0139】在一個較佳實施方案中，BRAF抑制劑選自表I的項I中列出的化合物或其藥學上可接受的鹽；更佳地，選自SB-590885、GDC-0879、PLX-4720、維莫非尼、達拉非尼、康奈非尼、XL281、BI882370、AZ-628、

LY3009120、ak -632、MLN2480、CCT-196969、CCT-241161、BGB659、BGB283、RAF709、RAF265、PLX7904、PLX8394、CEP-32496、belvarafenib、LXH254及其藥學上可接受的鹽。

【0140】在另一實施方案中，BRAF抑制劑選自索拉非尼、SB-590885、GDC-0879和PLX-4720；較佳地，選自SB-590885、GDC-0879和PLX-4720。

【0141】在另一實施方案中，BRAF抑制劑選自維莫非尼、達拉非尼、康奈非尼、XL281和BI882370。

【0142】在另一實施方案中，BRAF抑制劑選自AZ-628、LY3009120、TAK-632、MLN2480、CCT-196969、CCT-241161、BGB659、BGB283、RAF709、RAF265、PLX7904、PLX8394、CEP-32496、belvarafenib和LXH254。

【0143】在較佳實施方案中，BRAF抑制劑選自維莫非尼、達拉非尼、康奈非尼、PLX-4720、BI882370、PLX7904和PLX8394。

【0144】在較佳實施方案中，BRAF抑制劑選自達拉非尼、維莫非尼、康奈非尼、索拉非尼、GDC-0879和PLX-4720；較佳地，選自達拉非尼、維莫非尼、康奈非尼、GDC-0879和PLX-4720。更佳地，BRAF抑制劑選自達拉非尼、維莫非尼和康奈非尼；甚至更佳地，BRAF抑制劑是達拉非尼。

【0145】在另一個實施方案中，BRAF抑制劑不是索拉非尼。

【0146】在一個較佳實施方案中，BRAF抑制劑是靶向BRAF的突變的抑制劑，較佳地，所述抑制劑靶向BRAF V600E；更佳地，BRAF抑制劑選自索拉非尼、GDC-0879、維莫非尼、達拉非尼、AZ-628、LY3009120、BGB283和PLX7904。

【0147】 表1的項I中列出的所有化合物還包括其藥學上可接受的鹽、溶劑化物、多晶型物（polymorph）或共晶體（cocrystal）。這些化合物的前藥也包括在內。

【0148】 術語「藥學上可接受的」是指從藥理學/毒理學角度來看患者可接受的和從物理/化學角度來看生產藥物的化學家可接受的關於組成、製劑、穩定性、患者接受性和生物利用度的那些性質和/或物質。

【0149】 術語「藥學上可接受的鹽」包括與藥學上可接受的酸或鹼形成的鹽。藥學上可接受的酸包括無機酸和有機酸，所述無機酸例如但不限於鹽酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氫溴酸、氫碘酸和硝酸，所述有機酸例如但不限於檸檬酸、富馬酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、抗壞血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、環己基胺基磺酸（環拉酸）或對甲苯磺酸。藥學上可接受的鹼包括鹼金屬（例如鈉或鉀）氫氧化物和鹼土金屬（例如鈣或鎂）氫氧化物和有機鹼，例如但不限於烷基胺、芳基烷基胺和雜環胺。

【0150】 根據本發明，術語「溶劑化物」應理解為是指具有另一分子透過非共價鍵與其連接的上述化合物的任何固體形式。溶劑化物的實例包括水化物和醇化物，較佳C1-C6醇化物，例如甲醇化物。

【0151】 根據本發明，術語「多晶型物」應理解為能夠以不同形式結晶的化合物的特定結晶形式。

【0152】 如本文所用，術語「共晶體」應理解為由BRAF抑制劑和至少另一種組分構成的晶體結構。

【0153】在另一實施方案中，BRAF抑制劑選自表I的項II、III、IV、V和VI中列出的化合物。

【0154】如本文所用，術語「干擾RNA」或「iRNA」是指能夠沉默BRAF，特別是BRAF突變蛋白或BRAF功能所需的任何基因表現的RNA分子。為此，iRNA通常是長度至少為30個鹼基對的雙股寡核苷酸，且它們更佳包含約25個、24個、23個、22個、21個、20個、19個、18個或17個核糖核酸鹼基對。若干種不同類型的分子已在iRNA技術中得到有效應用，包括小干擾RNA（siRNA）（有時被稱為短干擾RNA或沉默RNA），微小RNA（miRNA），miRNA通常與siRNA不同，因為它們是由單股RNA前體加工而成的，並且它們僅與靶mRNA和短髮夾RNA（shRNA）部分互補。

【0155】小干擾RNA（siRNA）劑能夠透過干擾RNA抑制靶基因表現。siRNA可以化學合成，或者可以透過體外轉錄獲得，或者可以在靶細胞體內合成。通常，siRNA由長度為15至40個核苷酸的雙股RNA組成，並且可以包含長度為1至6個核苷酸的3’和/或5’突出區。突出區的長度與siRNA分子的總長度無關。siRNA透過靶信使的轉錄後降解或沉默產生作用。

【0156】siRNA可被命名為shRNA（短髮夾RNA），其特徵在於形成siRNA的反平行股透過環或髮夾區連接。siRNA由短反義序列（19至25個核苷酸）、後接5至9個核苷酸的環和有義股組成。shRNA可以由質體或病毒編碼，所述病毒特別是反轉錄病毒，更特別的是反轉錄病毒並且在啟動子如RNA聚合酶III的U6啟動子的控制下。

【0157】本發明上下文中使用的siRNA與BRAF mRNA，特別是與突變BRAF mRNA或其蛋白質編碼基因組序列是基本同源的。術語「基本同源」被

理解為是指siRNA具有與靶mRNA充分互補或相似的序列，使得siRNA能夠透過RNA干擾引起mRNA降解。合適的引起干擾的siRNA包括由RNA形成的siRNA，以及含有化學上不同修飾的siRNA，例如：

-siRNA，其中核苷酸之間的連接與天然存在的那些不同，如硫代磷酸酯連接；

-鏈狀RNA與功能性試劑如螢光團的共軛物；

-RNA股末端的修飾，特別是3’末端透過在2’-位置與不同的功能性羥基結合的修飾；

-糖修飾的核苷酸，如2’-位置的O-烷基化自由基，如2’-O-甲基核糖或2’-O-氟代核糖；

-鹼基修飾的核苷酸，例如鹵代鹼基（例如5-溴尿嘧啶和5-碘尿嘧啶）、烷基化鹼基（例如7-甲基-鳥苷）。

【0158】本發明上下文中使用的siRNA和shRNA可以使用所屬技術領域中具有通常知識者已知的一系列技術獲得。例如，siRNA可以在常規DNA/RNA合成儀中由受保護的核糖核苷亞磷醯胺化學合成。或者，siRNA可以由質體和病毒載體透過重組dicer產生，其中一條或多條siRNA單股或雙股的編碼區在RNA聚合酶III啟動子的有效控制下。RNase Dicer在細胞中將shRNA加工成siRNA。

【0159】作為siRNA設計基礎的BRAF區不是限制性的，並且可以含有編碼序列區（在起始密碼子和終止密碼子之間）或者，可替換地，可以含有來自5'或3'非轉譯區的序列，較佳長度為25至50個核苷酸，並且位於起始密碼子3'位置的任何位置。siRNA設計的程式包括識別序列模體AA（N19）TT，其中N可以是BRAF序列中的任何核苷酸，並選擇表現出高含量G/C的那些。如果沒有發

現所述序列模體，則有可能識別序列模體NA（N21），其中N可以是任何核苷酸。

【0160】在一個較佳實施方案中，BRAF抑制劑是siRNA。在一個更佳實施方案中，siRNA是來自Santa Cruz Biotechnology的市售siRNA，特別是sc-36368。

【0161】在另一個實施方案中，抑制劑是對BRAF特異的「反義寡核苷酸」，即其序列與編碼BRAF的mRNA互補的分子，即與cDNA編碼股互補的分子。反義寡核苷酸可以與完整編碼區互補，或與包括編碼區和5'和3'非轉譯區的相同區域互補。反義寡核苷酸可以由長度為5個、10個、15個、20個、25個、30個、35個、40個、45個、50個或更多個的核苷酸組成。反義寡核苷酸可以透過所屬技術領域中具有通常知識者習知的化學合成或酶結合反應獲得。例如，反義寡核苷酸還可以含有增加反義寡核苷酸和靶多核苷酸之間形成的雙股DNA-RNA複合物的生物穩定性的經修飾的核苷酸，例如硫代磷酸酯衍生物、胜肽核酸和吖啶取代的寡核苷酸。可用於製備反義核酸的經修飾的寡核苷酸包括5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黃嘌呤、黃嘌呤、4-乙醯-胞嘧啶（4-acetyl-citosine）、5-(羧羥甲基)尿嘧啶、5-羧甲基胺基甲基-2-硫尿苷、5-羧甲基-胺基甲基尿嘧啶、二氫尿嘧啶、β-D-半乳糖基鳥苷、肌苷、N6-異戊烯腺嘌呤、1-甲基鳥嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鳥嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鳥嘌呤、3-甲基胞嘧啶（3-methylcitosine）、5-甲基胞嘧啶（5-methylcitosine）、N6-腺嘌呤、7-甲基鳥嘌呤、5-甲基胺基甲基尿嘧啶、5-甲氧基胺基甲基-2-硫尿嘧啶、β-D-甘露糖基鳥苷（beta-D-mannosylqueosine）、5'-甲氧基羧甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、2-甲硫基-N6-

異戊烯腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧乙酸、假尿嘧啶、鳥苷（queosine）、2-硫胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧乙酸甲酯、5-甲基-2-硫尿嘧啶、3-(3-胺基-3-N-2-羧丙基)尿嘧啶和2,6-二胺基嘌呤。或者，反義核酸可以使用其中複製了反義定向核酸的核酸表現載體以生物學方式產生。

【0162】 可以構成本發明一部分的另一組化合物是被稱為核酶（ribozime）的催化活性核酸。「核酶」包含催化區域和第二區域，所述第二區域的序列與靶核酸互補並賦予核酶基質特異性。透過靶核酸和核酶互補區域之間的雜交和連接，核酶和其基質之間相互作用後，導致催化區域的活化，引發靶核酸的分子間或分子內斷裂。核酶設計的基本考慮是所屬技術領域中具有通常知識者所周知的（參見例如Doherty和Doudna（Annu. Ref. Biophys. Biomolstruct. 2000; 30:457- 75）.

【0163】 可形成本發明組合物的一部分的另一類化合物包括抑制性抗體。根據本發明，術語「抑制性抗體」被理解為是指與任何BRAF結合，較佳與突變BRAF蛋白結合而引起其催化活性的抑制的抗體。

【0164】 可以使用所屬技術領域中具有通常知識者已知的任何方法製備抗體。因此，多株抗體透過對具有需要被抑制的蛋白質的動物進行免疫來製備。單株抗體可以用Kohler, Milstein等人(Nature, 1975, 256: 495)描述的方法來製備。一旦鑒定出能夠結合BRAF的抗體，選擇使用上述用於確定BRAF活性的測定能夠抑制BRAF活性特別是BRAF突變體活性的抗體。本發明中合適的抗體包括包含抗原結合可變區和恆定區的完整抗體、片段“Fab”、“F（ab´）

2”y“Fab””、Fv、scFv、雙特異性抗體（diabodies）和雙特異性抗體（bispecific antibodies）。

【0165】 可以形成本發明組合的一部分的能夠抑制BRAF表現的其他化合物包括適配體（aptamer）和spiegelmer。「適配體和spiegelmer」是單股或雙股的D-核酸或L-核酸，其與蛋白質特異性結合，導致蛋白質（BRAF，特別是突變BRAF蛋白）生物活性的改變。適配體和spiegelmer的長度為15至80個核苷酸，較佳地，長度為20至50個核苷酸。

【0166】 在一個實施方案中，本發明的組合是本發明組合的組分（i）與組分（ii）的共軛物，特別是含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體與BRAF抑制劑的共軛物。

【0167】 在一些實施方案中，組分（i）和（ii）之間的共軛是透過不可裂解的接頭實現的。在一些實施方案中，組分（i）和（ii）之間的共軛是透過可裂解的接頭實現的。示例性的不可裂解的接頭和可裂解的接頭描述於US8088387、US8142784、WO2013075048、US6630579、US8512707、US9120854、US9023351、US20160095938、US9446146、WO2005009369、US5773001、US6214345、US10111954、US8153768、US7829531、US20160082119、WO2018218004、US8568728、WO2015057699、US20170182181、US9198979中，其中每個專利的內容透過引用全部併入本文。

【0168】 在另一實施方案中，本發明第一態樣的組合不是包含以下的組合：

i）第一組分，其選自：

a）含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體；

b）共軛物，包含含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體和促進細胞攝取所述多胜肽或所述其功能等效變體的化學部分；和

ii）第二組分，其為索拉非尼。

【0169】 在另一態樣，本發明涉及一種藥物組合物，其包含藥學上有效量的本發明的組合以及藥學上可接受的賦形劑。

【0170】 在本發明中使用時，術語「藥物組合物」涉及一種製劑，該製劑適於將預定劑量的一種或多種治療用劑施用到細胞分裂不受控制（如癌症）的細胞、細胞群、器官、組織或動物中。

【0171】 本發明的藥物組合物包含藥學上有效量的本發明的組合和藥學活性載體。本發明的藥物組合物包含含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽、其功能等效變體、根據本發明的共軛物、編碼所述多胜肽或所述共軛物的多核苷酸、包含所述多核苷酸的載體或能夠將所述多胜肽或所述共軛物分泌到介質中的細胞以及BRAF抑制劑。用於根據本發明的藥物組合物中的合適的SEQ ID NO: 1的多胜肽的功能等效變體、合適的共軛物、融合蛋白、多核苷酸、載體或細胞如上所定義。

【0172】 如本文所用，表述「藥學上有效量」被理解為能夠提供治療效果的量，該量可由所屬技術領域中具有通常知識者透過常用手段確定。根據本發明的藥物組合物中可組合的Omomyc多胜肽、其功能等效變體、共軛物、融合蛋白、多核苷酸、載體、細胞或BRAF抑制劑的量將根據受試者和具體施用方式而變化。所屬技術領域中具有通常知識者將會理解，也可以在Goodman and Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition (1996),

Appendix II, pp. 1707-1711和Goodman and Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition (2001), Appendix II, pp. 475-493的指導下確定劑量。

【0173】 藥物組合物中的一種或多種活性成分的適當劑量將取決於待治療的癌症類型、疾病的嚴重程度和病程、組合物的施用目的是預防還是治療、既往治療、患者的臨床病史和對胜肽或多胜肽的反應以及主治醫生的判斷。

【0174】 含有序列SEQ ID NO:1的多胜肽、其功能等效變體、融合蛋白、共軛物、多核苷酸、載體或細胞的量適於一次性或透過一系列治療施用於患者。根據疾病的類型和嚴重程度，合適的劑量水準通常為每天每千克患者體重約0.01至500 mg，可以單劑量或多劑量施用。較佳地，劑量水準為每天約0.1至約250 mg/kg；更佳为每天約0.5至約100 mg/kg。

【0175】 在一個較佳實施方案中，第一組分的量為每天每千克受試者體重約3.75 mg，較佳每週施用四次，較佳鼻內施用。在一個較佳實施方案中，第一組分的量為每天約8至15 mg/m^2，較佳10至12 mg/m^2，更佳11.25 mg/m^2，較佳每週施用四次，較佳鼻內施用。

【0176】 在一個較佳實施方案中，第一組分的量為每天每千克受試者體重約50 mg，較佳每週施用兩次，較佳靜脈內施用。在一個較佳實施方案中，第一組分的量為每天約100至200 mg/m^2，較佳125至175 mg/m^2，較佳140至160 mg/m^2，更佳為150 mg/m^2，較佳每週施用兩次，較佳靜脈內施用。

【0177】 合適的劑量水準可以是每天約0.01至250 mg/kg，每天約0.05至100 mg/kg，或每天約0.1至50 mg/kg。在此範圍內，劑量可以是每天0.05至0.5 mg/kg、0.5至5 mg/kg或5至50 mg/kg。對於口服施用，組合物較佳以含有1.0至

1000毫克活性成分的片劑形式提供，特別是以含有1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0和1000.0毫克活性成分的片劑形式提供，用於對症調整給待治療患者的劑量。該化合物可以以每天1至4次，較佳每天1或2次的方案施用。

【0178】 在一個實施方案中，組合或組合物可以每週施用一次、每週施用兩次、每週施用三次、每週施用四次、每週施用五次、每週施用六次或每週施用七次。在一個實施方案中，組合或組合物可以每週施用一次。在另一個實施方案中，組合或組合物可以每週施用兩次。在另一個實施方案中，組合或組合物可以每週施用四次。在另一個較佳實施方案中，組合或組合物的第一組分每週施用四次，組合或組合物的第二組分每週施用一次。在另一個實施方案中，組合或組合物的第一組分每週施用兩次，組合或組合物的第二組分每週施用一次。兩種化合物可以同時施用或依序施用。當依序施用化合物時，在開始施用第二種化合物之前，停止施用第一種化合物。

【0179】 治療的持續時間可以是至少一周、至少兩周、至少三周、至少四周、至少五周、至少六周、至少七周、至少八周、至少九周、至少十周或更長。較佳地，治療持續時間為至少四周。在另一個實施方案中，治療持續時間為至少三周。

【0180】 BRAF抑制劑的量取決於所用的具體試劑，可以是每天每千克受試者體重約0.01 mg至約200 mg，較佳0.01 mg至約150 mg，更佳0.01 mg至約100 mg，較佳0.01 mg至約75 mg、0.01 mg至約50 mg，更佳0.5 mg至約50 mg，以及較佳從約1 mg至約25 mg，每天一次或多次，以獲得所需的治療效果，較佳口

服施用。在另一個較佳實施方案中，BRAF抑制劑的量為每天每千克受試者體重約0.01 mg至約40 mg；較佳0.01 mg至約30mg；較佳0.02 mg至約25mg；較佳0.5 mg至約15 mg；較佳為1 mg至約10 mg；較佳2 mg至約10 mg；較佳2 mg至約5 mg，每天一次或多次，較佳口服施用，以獲得所需的治療效果。在一個較佳實施方案中，BRAF抑制劑的量為每天每千克受試者體重約2.5 mg，或每天7.5 mg/m^2，較佳每週施用一次，更佳每天施用一次，更佳口服施用。在一個較佳實施方案中，BRAF抑制劑的量為每天每千克受試者體重約0.5 mg，或每天1.5 mg/m^2，較佳每週施用一次，更佳每天施用一次，更佳口服施用。在一個較佳實施方案中，BRAF抑制劑的量為每天每千克受試者體重約5 mg，或每天15 mg/m^2，較佳每週施用一次，更佳每天施用一次，更佳口服施用。在另一個較佳實施方案中，BRAF抑制劑的量為每天每千克受試者體重約10 mg，或每天30 mg/m^2，較佳每週施用一次，更佳每天施用一次，更佳口服施用。在另一個較佳實施方案中，BRAF抑制劑的量為每天每千克受試者體重約50 mg，或每天150 mg/m^2，較佳每週施用一次，更佳每天施用一次，更佳口服施用。在另一個較佳實施方案中，BRAF抑制劑的量為每天每千克受試者體重約100 mg，或每天300 mg/m^2，較佳每週施用一次，更佳每天施用一次，更佳口服施用。BRAF抑制劑較佳每週施用7天，較佳持續4周。

【0181】根據本發明的藥物組合物含有第一組分（i）和第二組分（ii），所述第一組分選自根據本發明的含有SEQ ID NO:1的多胜肽、其功能等效變體、融合蛋白、共軛物、多核苷酸、載體或細胞，所述第二組分是BRAF抑制劑，所述藥物組合物可以作為單一製劑存在（例如，作為包含固定量的每種組分的片劑或膠囊），或者另一態樣，可以作為分開的製劑存在，以隨後組合用

於聯合、依序或分開施用。本發明的組合物還包括套組形式的製劑，其中各組分分開配製，但包裝在同一容器中。所屬技術領域中具有通常知識者將理解，根據本發明的藥物組合物中不同組分的製劑可以是相似的，換句話說，相似的配製（以片劑或丸劑），這允許它們透過相同的途徑施用。在本發明的不同組分是分開配製的情況下，兩種組分可以存在於泡罩（blister）中。每個泡罩都含有該天必須服用的藥物。如果藥物必須一天施用若干次，則可以將對應於每次施用的藥物放在泡罩的不同部分中，較佳在泡罩的每個部分中記錄它們應該被施用的時間。或者，本發明組合物的組分可以不同方式配製，以便不同組分以不同方式進行施用。因此，有可能將第一組分配製成用於靜脈內施用的劑型，而將第二組分配製成用於口服施用的片劑或膠囊，反之亦然。所屬技術領域中具有通常知識者可以根據在每種具體情況下使用的抗腫瘤劑以及所需的適應症來調整本發明的組合或藥物組合物的組分之間的比例。因此，本發明設想了組合物，其中組分（i）和組分（ii）的量之間的比例範圍可以為50:1至1:50，特別是40:1至1:40，特別是30:1至1:30，特別是20:1至1:20、1:10至10:1、或5:1至1:5。在一個更具體的實施方案中，量之間的比例範圍為1:1至1:5，較佳1:1至1:3。在一個更具體實施方案中，該比例的範圍為1:1至1:1.5，較佳為1:1.3至1:1.4，更佳為1:1.34。在另一個具體實施方案中，該比例的範圍為1:1至1:2.8，較佳為1:2.6至1:2.7，更佳為1:2.67。在另一個具體實施方案中，量之間的比例範圍為30:1至5:1，較佳30:1至8:1，更佳25:1至15:1，更佳20:1至10:1。在較佳實施方案中，量之間的比例範圍為20:1至1:20。在一個實施方案中，該比例是20:1。在另一個實施方案中，該比例是1:20。在另一個實施方案中，該比例是10:1。當組分（i）:組分（ii）的比例，更佳Omomyc:達拉非尼、Omomyc:

維莫非尼、或Omomyc:康奈非尼；甚至更佳地，Omomyc:達拉非尼的比例範圍為50:1至200000:1；較佳75:1至150000:1；較佳100:1至125000:1；較佳102.78:1至105279.67:1；較佳105:1至100000:1；更佳110:1至100000:1；較佳150:1至100000:1；更佳200:1至100000:1；較佳500:1至100000:1；較佳1000:1至100000:1；較佳5000:1至50000:1；較佳10000:1至30000:1時，獲得了非常好的結果。在一個較佳的實施方案中，組分（i）:組分（ii）的比例，更佳Omomyc:達拉非尼、Omomyc:維莫非尼或Omomy:康奈非尼；甚至更佳地，Omomyc:達拉非尼的比例範圍為205.56:1至105279.67:1；更佳210:1至100000:1；更佳102.78:1至105279.67:1；甚至更佳105:1至105000:1。儘管這些比例對治療任何種類的癌症都有效，但更佳地，當治療選自黑色素瘤、結腸直腸癌和乳腺癌的癌症時，甚至更佳地當治療黑色素瘤，較佳具有BRAF突變的黑色素瘤，更佳具有BRAF V600E突變的黑色素瘤時，獲得這些比例。

【0182】較佳地，這些比例是重量比。

【0183】本發明的藥物組合物或組合的組分可以同時施用。「同時施用」包括兩種治療劑的共同施用，而不考慮各自劑施用的相對頻率或時間。因此，同時施用包括同時以相同的施用頻率共同施用兩種治療劑。此外，同時施用是指兩種治療劑的共同施用，其中一種劑的施用頻率高於另一種或多種劑。此外，同時施用是指兩種治療藥劑的共同施用，其中一種劑在另一種或多種劑的施用期間僅施用一次。

【0184】在一個實施方案中，組分（i）是鼻內施用。在另一個實施方案中，組分（i）是靜脈內施用。在另一個實施方案中，組分（ii）是口服施用。

在另一個實施方案中，組分（ii）是腸胃外施用，特別是腹膜內或靜脈內施用。

【0185】 在一個較佳實施方案中，本發明的組合或藥物組合物的組分（i）是靜脈內施用，而BRAF抑制劑是口服施用。對於靜脈內施用，本發明的組合或組合物的組分（i）的較佳劑量，較佳多胜肽或其功能等效變體、融合蛋白或共軛物的較佳劑量範圍為0.01至250 mg/Kg，其可以以單劑量或多劑量施用，更佳為每天0.1至約100 mg/kg。用於口服施用的BRAF抑制劑的較佳劑量為0.01至200 mg/Kg，較佳0.01至150 mg/Kg，更佳0.1至100 mg/Kg，更佳0.5至100 mg/Kg，甚至更佳10至100 mg/kg，最佳50至100 mg/Kg。在另一個較佳實施方案中，口服施用的BRAF抑制劑的較佳劑量為0.01 mg/kg至40 mg/kg；較佳0.01 mg/kg至30 mg/kg；較佳0.02 mg/kg至25 mg/kg；較佳0.5 mg/kg至15 mg/kg；較佳1 mg/kg至10 mg/kg；較佳2 mg/kg至10 mg/kg；較佳2 mg/kg至5 mg/kg。較佳地，所述BRAF抑制劑每週施用7天，持續4周。

【0186】 在另一個實施方案中，靜脈內施用本發明的組合或藥物組合物的組分（i）和（ii）。

【0187】 本發明的藥物組合物還可以含有一種或若干種用於預防和/或治療其中存在不受控細胞分裂的病理狀態（例如癌症）的另外的化合物。所述另外的化合物如抗腫瘤劑可以作為獨立實體形成藥物組合物的一部分。在一個較佳實施方案中，本發明的組合或藥物組合物包含一種或多種選自細胞毒性劑、抗血管生成劑、抗轉移劑和抗增殖劑的抗腫瘤劑。

【0188】 本發明的藥物組合物還含有一種或若干種另外的藥學上可接受的賦形劑。「藥學上可接受的賦形劑」被理解為一種治療上無活性的物質，據

稱用於摻入活性成分，並且從藥理學/毒理學的觀點來看，它對於患者是可接受的，從物理/化學的觀點來看，就組成、製劑、穩定性、患者接受性和生物利用度而言，它對於製造它的藥物化學家是可接受的。所述賦形劑可以是載體。如本文所用，「載體」是指任何用於改善藥物組合物中活性成分的遞送和有效性的物質。在一個較佳實施方案中，載體不允許將組分（i）和/或（ii）直接遞送至細胞的細胞質，即載體不能與靶細胞的質膜融合。藥學上可接受的載體的實例包括以下中的一種或多種：水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、葡萄糖、甘油、乙醇等，以及其組合。在許多情況下，較佳在組合或組合物中包含等滲劑，例如糖、多元醇如甘露醇、山梨醇或氯化鈉。藥學上可接受的載體還可以包含少量的輔助物質，例如潤濕劑或乳化劑、防腐劑或緩衝劑，它們可以提高構成本發明組合或組合物的一部分的組分的保質期或有效性。合適載體的實例在文獻中是眾所周知的（參見例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995）。載體的非限制性實例是一系列糖類，如乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、木糖醇、赤蘚糖醇和麥芽糖醇；一系列澱粉，如玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉和馬鈴薯澱粉；一系列纖維素，例如纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉和羥丙基甲基纖維素；和一系列填充物如明膠和聚乙烯吡咯烷酮。在某些情況下，可以加入崩解劑，如交聯聚乙烯吡咯烷酮、瓊脂、海藻酸或海藻酸鈉。

【0189】藥學上可接受的賦形劑的數量和性質取決於所需的劑型。藥學上可接受的賦形劑是所屬技術領域中具有通常知識者已知的（Faulí y Trillo C. (1993)「Tratado de Farmacia Galénica」, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid）。所述組合物可以透過現有技術中已知的常規方法（「Remington: The Science and

Practice of Pharmacy」, 20th edition (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US）来製備。

【0190】 對於包含作為核酸分子的劑的藥物組合物，核酸分子可以存在於所屬技術領域中具有通常知識者已知的多種遞送系統中的任何一種中，包括核酸，和細菌、病毒和哺乳動物表現系統，例如本文提供的重組表現構築體。將DNA摻入這種表現系統的技術是所屬技術領域中具有通常知識者眾所周知的。DNA也可以是「裸的」，例如在Ulmer et al., Science 259:1745-49, 1993中所述，並由Cohen, Science 259:1691-1692, 1993進行了綜述。透過將DNA包被到可生物降解的有效地轉運到細胞中的珠子上，可以增加裸DNA的攝取。

【0191】 可以根據本領域中描述的若干種方法中的任何一種將核酸分子遞送到細胞中（參見例如Akhtar et al., Trends Cell Bio. 2:139 (1992); Delivery Strategies for Antisense Oligonucleotide Therapeutics, ed. Akhtar, 1995, Maurer et al., Mol. Membr. Biol. 16:129-40 (1999); Hofland and Huang, Handb. Exp. Pharmacol. 137:165-92 (1999); Lee et al., ACS Symp. Ser. 752:184-92 (2000); 美國專利第6,395,713號；國際專利申請公佈號WO 94/02595); Selbo et al., Int. J. Cancer 87:853-59 (2000); Selbo et al., Tumour Biol. 23:103-12 (2002) ；美國專利申請公佈號2001/0007666和2003/077829）。所屬技術領域中具有通常知識者已知的此類遞送方法包括但不限於透過離子電滲療法（iontophoresis）包封在脂質體中，或透過摻入到其他媒介物（vehicle）如可生物降解的聚合物；水凝膠；環糊精（參見，例如 Gonzalez et al., Bioconjug. Chem. 10: 1068-74 (1999); Wang 等人，國際申請公佈號WO 03/47518和WO 03/46185）；聚(乳酸-共-乙醇)酸共聚物（PLGA）和PLCA微球（也可用於遞送胜肽和多胜肽及其他物質）（參見

例如美國專利第6,447,796號；美國專利申請公佈號2002/130430）；可生物降解的奈米膠囊；和生物黏附微球，或透過蛋白質載體（國際申請公佈號WO 00/53722）。在另一個實施方案中，核酸分子也可以與聚乙烯亞胺及其衍生物配製或複合，例如聚乙烯亞胺-聚乙二醇-N-乙醯半乳糖胺（PEI-PEG-GAL）或聚乙烯亞胺-聚乙二醇-三-N-乙醯半乳糖胺（PEI-PEG-triGAL）衍生物（也參見例如美國專利申請公佈號2003/0077829）。

【0192】 在一個具體實施方案中，當根據本發明的組合物或組合包含核酸（DNA、RNA、siRNA、反義寡核苷酸、核酶、適配體和spiegelmer）時，藥物組合物可以配製成用於基因治療的組合物；作為說明而非限制，藥物組合物可以含有包含合適多核苷酸或基因構築體的病毒載體或非病毒載體。作為說明而非限制，所述載體可以是病毒載體，例如基於反轉錄病毒、腺病毒等的載體、或非病毒載體如ADN-脂質體、ADN-聚合物、ADN-聚合物-脂質體複合物等[參見Huang、Hung和Wagner編著的「Nonviral Vectors for Gene Therapy」, Academic Press (1999)]。含有相應多核苷酸或基因構築體的所述載體可以透過常規方法直接施用於受試者。或者，所述載體可用於體外轉化、轉染或感染細胞例如包括人在內的哺乳動物細胞，隨後將其植入人體或動物體內以獲得所需的治療效果。對於向人體或動物的施用，所述細胞將在對細胞活力沒有不利影響的合適介質中配製。

【0193】 本發明的組合或藥物組合物可以透過任何類型的合適途徑施用，例如透過口服途徑、局部途徑、透過吸入或腸胃外途徑施用，因此配製所需劑型所必需的藥學上可接受的賦形劑被包含在內。其他施用途徑可以是直

腸、腦池內或陰道內施用。所述組合或藥物組合物的較佳施用途徑是用於組分（i）的靜脈內途徑和用於組分（ii）的口服途徑。

【0194】「口服途徑」被理解為藥物組合物在吞咽後進入生物體。在一個具體的實施方案中，本發明的藥物組合物可以是適於透過口服途徑施用的劑型，無論其是固體還是液體。適於透過口服途徑施用的劑型可以是片劑、膠囊、糖漿劑或溶液，並且可以含有本領域已知的任何常規賦形劑，例如黏合劑，例如糖漿、阿拉伯膠、明膠、山梨醇或聚乙烯吡咯烷酮；填充劑，例如乳糖、糖、玉米澱粉、磷酸鈣、山梨醇或甘胺酸；壓縮潤滑劑，例如硬脂酸鎂；崩解劑，例如澱粉、聚乙烯吡咯烷酮、羥乙酸鈉澱粉或微晶纖維素；或藥學上可接受的濕潤劑如十二烷基硫酸鈉。固體口服組合物可以透過混合、填充或壓製的常規方法製備。重複的混合操作可用於將活性劑完全分佈在使用大量填充劑的那些組合物中。所述操作在本領域中是常規的。片劑可以透過例如濕法製粒或乾法製粒來製備，並任選根據常規製藥實踐中已知的方法對它們進行包衣，特別是用腸溶包衣來進行。

【0195】另一態樣，「局部途徑」被理解為透過非全身途徑的施用，並且包括將本發明的藥物組合物外用在表皮上、口腔中以及將所述組合物滴注到耳、眼和鼻中，並且其中該組合物不會顯著進入血流。本發明化合物的局部或經皮施用劑型包括軟膏劑（ointment）、糊劑（paste）、乳劑（cream）、洗劑（lotion）、凝膠劑（gel）、散劑（powder）、溶液劑（solution）、噴霧劑（spray）、吸入劑（inhalant）或貼劑（patch）。

【0196】眼用製劑、滴耳劑和滴眼劑也被認為在本發明的範圍內。此外，本發明考慮使用經皮貼劑，其具有向身體提供化合物的受控遞送的額外優

點。這種劑型可以透過將化合物溶解或分散在合適的介質中來製備。吸收促進劑也可用於增加化合物穿過皮膚的通量。可以透過提供速率控制膜或透過將化合物分散在聚合物基質或凝膠中來控制速率。

【0197】在一個實施方案中，組合或藥物組合物是全身施用。

【0198】「全身途徑」被理解為透過口服途徑、靜脈內途徑、腹膜內途徑和肌肉內途徑施用。治療或預防效果所需的組分（i）和（ii）的量會根據所選擇的化合物、待治療的疾病的性質和嚴重性以及患者而自然變化。較佳地，組合或藥物組合物是口服施用。

【0199】在另一個實施方案中，組合或藥物組合物是鼻內施用。在一個較佳實施方案中，鼻內施用透過滴注或鼻吸入進行。

【0200】「吸入」被理解為透過鼻內途徑和經口吸入施用。適用於所述施用的劑型，例如氣霧劑（aerosol）或計量吸入器中的製劑可以透過常規技術製備。在一個實施方案中，施用途徑是鼻內途徑。

【0201】如本文所用，術語「腸胃外」包括透過靜脈內途徑、腹膜內途徑、肌肉內途徑或皮下途徑的施用。腸胃外施用的皮下、肌肉和靜脈劑型通常是較佳的。在一個實施方案中，組合或藥物組合物是靜脈內施用。

【0202】在一個實施方案中，本發明的組合或藥物組合物可以適於其的腸胃外施用，例如適當劑量單位形式的無菌溶液、混懸液或凍乾產品。適用於其注射用途的組合或藥物組合物包括無菌水溶液（當它們可溶於水時），或用於臨時製備無菌注射溶液或分散體的分散體和無菌粉末。對於靜脈內途徑施用，一些合適的載體包括用磷酸鹽緩衝的鹽溶液（PBS）。在所有情況下，組合或組合物必須是無菌的，並且必須具有易於注射的流動性。組合或組合物必

須在製備和儲存條件下是穩定的，並且必須防止微生物如細菌和真菌的污染作用。載體可以是溶劑或分散介質，其包含例如水，乙醇，藥學上可接受的多元醇如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇及其合適的混合物。例如，透過使用包衣如卵磷脂，透過保持分散體所需的粒度以及透過使用表面活性劑，可以保持合適的流動性。可以透過多種抗細菌劑和抗真菌劑例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗壞血酸、硫柳汞等來防止微生物的作用。在大多數情況下，較佳在組合物中包括等滲劑，例如糖；多元醇，如甘露醇、山梨醇；或氯化鈉。可注射組合物的延長吸收可透過包含延遲吸收的劑，例如鋁和明膠單硬脂酸酯。

【0203】 可注射無菌溶液可根據需要，透過將所需量的活性化合物摻入到含有一種上述成分或上述成分的組合的合適溶劑中，隨後透過無菌膜過濾滅菌來製備。通常，分散體是透過將活性化合物摻入到含有基本分散介質和前面列出的其餘所需成分的無菌載體中來製備的。對於用於製備可注射無菌溶液的無菌粉末，較佳的製備方法是真空乾燥和凍乾，其從先前過濾的無菌溶液中產生具有活性成分和任何所需附加成分的粉末。

【0204】 本發明的組合或藥物組合物可以適當地透過脈沖輸注（pulse infusion）的方式施用，例如，使用減少的組合物的劑量。較佳地，該劑量透過注射施用，更佳地透過靜脈內或皮下注射施用，部分取決於施用是急性還是慢性。

【0205】 或者，如上所述，將組合物的不同組分以不同方式施用。

【0206】 因此，在一個實施方案中，組合或組合物的組分（i），較佳本發明的多胜肽或功能等效變體或共軛物，是靜脈內施用，同時口服施用BRAF抑制劑。

【0207】 在另一個實施方案中，組分（i）和（ii）都是靜脈內施用。

【0208】 在另一個實施方案中，組合或組合物的組分（i），較佳多胜肽或其功能等效變體或組合物的共軛物，是透過鼻內或吸入施用。

【0209】 用於鼻內和肺內施用的組合物的劑型較佳為液體、混懸液或固體。混懸液是含有分散在液體載體中的固體顆粒的液體製劑。劑型較佳是計量的。例如，計量的液滴/噴霧是指包括液滴/噴霧的分配器遞送含有計量劑量（預定量）的根據本發明使用的組合物的液滴/噴霧。

【0210】 鼻內施用途徑的情況下，一種較佳的劑型包括滴鼻劑。滴劑主要沉積在鼻子的後部，因此迅速移入鼻咽。滴劑的問題通常是如何精確控制藥物的劑量，這對於組合物的施用特別重要。

【0211】 可以施用本發明藥物組合物的另一種鼻內劑型是鼻噴霧劑。鼻噴霧劑通常包含在非加壓分配器中溶解或混懸在溶液或賦形劑（例如防腐劑、黏度調節劑、乳化劑、緩衝劑）的混合物中的共軛物。鼻噴霧劑有幾個優點，包括遞送裝置的簡潔性、便利性、使用的簡便性以及輸送劑量（25 pL至200 pL）的準確性。它們沉積在鼻前部，並透過黏液纖毛清除而緩慢進入鼻咽。本文所用的鼻噴霧劑可以是液體或混懸液。

【0212】 另一種鼻內劑型是鼻氣霧劑。鼻氣霧劑與鼻噴霧劑的不同之處在於組合物的分配方法：在氣霧劑中，化合物透過較高的壓力來分配並透過閥門釋放。在噴霧劑中，化合物透過微型泵桶（micropump bucket）的用力推進來分配，而小瓶中的壓力類似於大氣壓。氣霧劑具有與噴霧劑相似的優點。

【0213】 或者，根據本發明的組合物可以較佳透過鼻用乳劑、軟膏劑、凝膠劑、糊劑或霜劑施用。這些是應用於鼻粘膜的高粘性溶液或混懸液。

【0214】 由於可有效遞送至鼻黏膜的組合物的體積有限，液體鼻內劑型通常較相應的靜脈內劑型具有更高的濃度。當物質溶解性差或以液體形式不穩定時，可以使用散劑來施用本發明的組合物。散劑的其他優點是它們不需要防腐劑，並且與液體製劑相比通常具有更高的穩定性。鼻內散劑應用的主要限制在於其對鼻黏膜的刺激作用。

【0215】 肺內施用的一種劑型是吸入氣霧劑。吸入氣霧劑通常在壓力下包裝，並含有根據本發明的組合物，該組合物在閥門系統啟動時被釋放進入呼吸道，特別是肺中。釋放的氣霧劑是在空氣或其他氣體中的細小固體顆粒（混懸液）或液滴（溶液）的膠體。因此，該氣霧劑可以是溶液氣霧劑或混懸液氣霧劑。液滴或固體顆粒的直徑較佳小於100 pm，更佳小於10 pm，最佳小於1 pm。

【0216】 肺內施用的另一種劑型是吸入噴霧劑。吸入噴霧劑通常是水基的，並且不含任何推進劑。它們透過口服吸入來將共軛物遞送到肺部。

【0217】 霧化吸入溶液和混懸液也可用於透過肺內途徑遞送共軛物。霧化吸入溶液和混懸液通常是含有根據本發明的組合物的水基製劑。霧化吸入溶液和混懸液透過口服吸入將組合物遞送至肺部以產生全身效應，並與噴霧器（nebulizer）一起使用。

【0218】 乾粉吸入是氣霧劑吸入的替代方法。組合物通常包含在用於手動裝載的膠囊中或吸入器中。乾粉通常由吸入器透過口腔吸入遞送到肺部。本文所用的乾粉可以配製成純的。純的製劑僅包含藥物或基本僅包含藥物，例如作為噴霧乾粉。本文所用的乾粉也可以用如乳糖的載體配製。

【0219】 較佳地對肺內劑型進行計量，即以預定量遞送至肺部。

【0220】 在本發明的上下文中，用於鼻內遞送的裝置包括噴霧泵系統、用於遞送滴劑的吸液管、定量噴霧泵、鼻加壓定量吸入器、粉末噴霧系統、呼吸致動的粉末吸入器和鼻粉末吹入器。鼻內遞送裝置可以填充有單劑量或多劑量的鼻內製劑。

【0221】 使用肺內途徑，可以用定量吸入器施用共軛物。用定量吸入器（MDI）提供共軛物的細霧，其通常具有小於5 pm的空氣動力學粒度。

【0222】 可替代地，可使用乾粉吸入器來肺內遞送組合物。乾粉吸入器提供單劑量或多劑量的散劑。

【0223】 用於肺內遞送的另一種裝置是包括超音波噴霧器和空氣噴射式噴霧器（air jet nebulizer）的噴霧器。在超音波噴霧器中，超音波波是透過陶瓷壓電晶體在電激發時的振動在超音波噴霧器室中形成的。這會在溶液表面生成氣霧劑雲。由空氣噴射式噴霧器產生的氣霧劑是在壓縮空氣被迫透過孔口時產生的。液體可以從垂直噴嘴中被抽回（白努利效應）以與空氣射流混合，然後使用擋板將其霧化以促進氣霧劑雲的形成。

【0224】 在一個實施方案中，本發明的組合或藥物組合物的各組分用載體製備，所述載體將保護組分，特別是組分（i），防止其從體內快速消除，例如包括植入物和微膠囊施用系統的控釋製劑。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物，例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙二醇酸、膠原、聚原酸酯和聚乳酸。製備所述製劑的方法對所屬技術領域中具有通常知識者來說是清楚的。這些材料也可以從Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals，Inc.商購獲得。

【0225】 持續釋放組合物還包括懸浮在合適製劑（該製劑可以使晶體保持懸浮）中的晶體製劑。這些製劑在透過皮下或腹膜內途徑注射時可以產生持

續釋放的效果。其他組合物也包括包裹在脂質體中的組分（i）和/或組分（ii）。含有這些組分的脂質體是透過已知的方法製備的，例如Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1985) 82:3688-3692; Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1980) 77:4030-4034; EP 52,322; EP 36,676; EP 88,046; EP 143,949。在一個較佳實施方案中，組分（i）和/或組分（ii）包含在脂質體中，較佳兩種組分都包含在脂質體中，更佳包含在同一脂質體中。

【0226】 儘管事實上本發明的Omomyc、其功能等效變體、共軛物和融合蛋白能夠跨生物膜轉運，但也可以將Omomyc、其任何功能等效變體、共軛物、多核苷酸、載體或細胞配製成奈米顆粒。奈米顆粒可以有助於保持組分在生物流體中直到其到達靶器官的完整性。此外，在組合物包含組分（ii）或其他抗腫瘤劑的情況下，組合物的包封可以減少由抗腫瘤劑引起的繼發效應（secondary effect）。此外，還可以對奈米顆粒進行修飾，以包括允許奈米顆粒靶向感興趣的器官的部分。以這種方式，本發明的組合或組合物的組分（i）將被遞送至靶器官附近，促進組分（i）進入需要其生物活性的細胞內部。

【0227】 因此，在另一個實施方案中，本發明的組合或組合物的組分（i）形成奈米顆粒的一部分。在另一個實施方案中，本發明的組合或組合物的兩種組分形成奈米顆粒的一部分，較佳地，兩種組分在同一奈米顆粒內部。

【0228】 如本文所用，術語「奈米顆粒」是指尺寸範圍在1-1000 nm的任何材料。在一些實施方案中，奈米顆粒的尺寸範圍在2-200 nm，較佳範圍在2-150 nm，甚至更佳範圍在2-100 nm。可用於本發明的奈米顆粒包括奈米級材料，如基於脂質的奈米顆粒、超順磁性奈米顆粒、奈米殼、半導體奈米晶體、量子點、基於聚合物的奈米顆粒、基於矽的奈米顆粒、基於二氧化矽的奈米顆

粒、基於金屬的奈米顆粒、富勒烯和奈米管。分子可以包埋在奈米顆粒基質中或吸附在其表面上，較佳地，分子包埋在奈米顆粒中。

【0229】 在一個較佳實施方案中，奈米顆粒是脂質體。

【0230】 透過添加配體可以實現靶向遞送，而不會損害奈米顆粒遞送其內容物的能力。據設想，這將實現向特定細胞、組織和器官的遞送。基於配體的遞送系統的靶向特異性是基於配體受體在不同類型細胞上的分佈。靶向配體可與奈米顆粒非共價結合或共價結合，並且可透過本文所述的多種方法與奈米顆粒共軛。

【0231】 可用於靶向奈米顆粒的蛋白質或胜肽的實例包括轉鐵蛋白、乳鐵蛋白、TGF-β、神經生長因子、白蛋白、HIV Tat胜肽、RGD胜肽和胰島素等。

【0232】 應當理解，本發明的奈米顆粒製劑不旨在促進組分（i）和/或組分（ii）進入細胞內部或不僅僅旨在促進組分（i）和/或組分（ii）進入細胞內部，而是保護組分（i）和/或組分（ii）免於降解和/或促進奈米顆粒靶向感興趣的器官。

【0233】 在一個實例中，奈米顆粒可以由可生物降解的聚合物例如聚氰基丙烯酸丁酯（PBCA）製成。元素奈米顆粒的實例包括碳奈米顆粒和鐵氧化物奈米顆粒，其隨後可以用油酸（OA）-Pluronic（R）塗覆。在這種方法中，藥物（例如疏水性藥物或水不溶性藥物）被裝載到奈米顆粒中。其他奈米顆粒由二氧化矽製成。

【0234】 奈米顆粒可以由任何有用的聚合物形成。聚合物的實例包括可生物降解的聚合物，例如聚(氰基丙烯酸丁酯)、聚(丙交酯)、聚(乙交酯)、聚-s-

己內酯、聚(丁二酸丁二醇酯)、聚(丁二酸乙二醇酯)和聚(對二氧環己酮)；聚(乙二醇)；聚-2-羥乙基甲基丙烯酸酯（聚(HEMA)）；共聚物，例如聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(丙交酯)-聚(乙二醇)、聚(聚(乙二醇)氰基丙烯酸酯-共十六烷基氰基丙烯酸酯和聚[HEMA-共-甲基丙烯酸]；蛋白質，例如纖維蛋白原、膠原、明膠和彈性蛋白；和多糖，例如支鏈澱粉、直鏈澱粉和殼聚糖。

【0235】 其他奈米顆粒包括固體脂質奈米顆粒（SLN）。固體脂質奈米顆粒的脂質分子的實例包括硬脂酸和修飾硬脂酸，如硬脂酸-PEG 2000；大豆卵磷脂；和乳化蠟。固體脂質奈米顆粒可以任選地包括其他組分，包括表面活性劑例如Epicuron(R) 200、泊洛沙姆188（Pluronic(R) F68）、Brij 72、Brij 78、聚山梨醇酯80（吐溫80）；和鹽，如牛磺膽酸鈉。可以透過針對脂質體討論的多種方法將劑引入固體脂質奈米顆粒中，其中這些方法還可以包括高壓均質化和微乳液分散。

【0236】 奈米顆粒還可以包括奈米尺寸的膠束。膠束可以由本文所述的任何聚合物形成。用於形成膠束的示例性聚合物包括嵌段共聚物，例如聚(乙二醇)和聚(ε-己內酯)。（例如，包括ε-己內酯和α-甲氧基-ω-羥基-聚(乙二醇)的聚合物的PEO-b-PCL嵌段共聚物）。

【0237】 在某些實施方案中，透過用表面活性劑塗覆來改變奈米顆粒的性質。可以使用任何生物相容的表面活性劑，例如聚山梨醇酯表面活性劑，如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60和聚山梨醇酯80（吐溫80）；Epicuron(R)200；泊洛沙姆表面活性劑，例如188（Pluronic(R) F68）泊洛沙姆908和泊洛沙姆1508；和Brij表面活性劑，如Brij 72和Brij 78。

【0238】 可以任選地對奈米顆粒進行修飾以包括親水性聚合物基團（例如聚(乙二醇)或聚(丙二醇)），例如透過共價方式將親水性聚合物基團連接到表面上或透過使用含有此類親水性聚合物基團的聚合物（例如聚[甲氧基聚(乙二醇)氰基丙烯酸酯-共-十六烷基氰基丙烯酸酯]）。奈米顆粒可以任選地進行交聯，這對於基於蛋白質的奈米顆粒特別有用。

【0239】 在另一個實施方案中，本發明的藥物組合物是奈米乳劑。本文所用的「奈米乳劑」是指液滴（或顆粒）的膠體分散體，其中至少一些液滴具有奈米尺寸範圍內的直徑。奈米乳劑由在水相中的富含ω-3脂肪酸、ω-6脂肪酸或ω-9脂肪酸的油組成，並透過兩親性表面活性劑進行熱動力學穩定，所述兩親性表面活性劑構成界面表面膜，使用高剪切微流化製程製備，液滴直徑通常在約80-220 nm的範圍中。

【0240】 本發明的治療用途

一態樣，本發明涉及本發明的組合或藥物組合物用於藥物之用途。

【0241】 另一態樣，本發明涉及本發明的組合或藥物組合物用於預防和/或治療癌症之用途。

【0242】 另一態樣，本發明涉及本發明的組合或藥物組合物用於製備預防和/或治療癌症的藥物。

【0243】 另一態樣，本發明還涉及一種用於預防和/或治療癌症的方法，所述方法包括向有需要的受試者施用治療有效量的本發明的組合或藥物組合物。

【0244】 在一個較佳實施方案中，根據本發明的預防或治療方法包括直接使用包含多胜肽的組合或組合物，所述組合或組合物包含含有Omomyc的多

胜肽、其功能等效變體、共軛物或融合蛋白。因此，在較佳實施方案中，根據本發明的預防或治療方法不涉及施用編碼含有Omomyc的多胜肽或其功能等效變體或融合蛋白的核酸，或施用編碼該核酸的載體或包含所述核酸的細胞。

【0245】「預防」被理解為在疾病的初始或早期階段施用本發明的組合或組合物，或者還預防其發作。

【0246】術語「治療」用於表示在出現臨床症狀之前或之後施用本發明的組合或組合物來控制疾病的進展。疾病進展的控制被理解為有益的或期望的臨床結果，包括但不限於減輕症狀、縮短病程、穩定病理狀況（特別是避免額外損傷）、延緩疾病進展、改善病理狀況和緩解（部分和完全）。疾病進展的控制還包括與不進行治療的預期生存期相比延長生存期。在一個較佳實施方案中，疾病進展的控制以健康肺/胸廓體積比來衡量。在另一個實施方案中，疾病進展的控制以腫瘤體積的減少來衡量。在另一個實施方案中，疾病進展的控制以腫瘤細胞活力的降低來衡量。

【0247】術語「癌症」是指一種疾病，其特徵為不受控制的細胞分裂（或細胞的存活增加或細胞凋亡抵抗增加）、所述細胞透過淋巴管和血管侵入其他鄰近組織的能力（侵入）或擴散到細胞通常不位於的身體其他區域（轉移）。根據腫瘤是否可以透過侵入和轉移而擴散，它們被分為良性或惡性：良性腫瘤是不能透過侵入或轉移擴散的腫瘤，即它們只在局部生長；而惡性腫瘤是能夠透過侵入和轉移擴散的腫瘤。根據本發明的方法可用於治療局部腫瘤和惡性腫瘤。

【0248】在一個實施方案中，癌症包括但不限於白血病（例如，急性白血病、急性淋巴細胞白血病、急性髓細胞白血病（acute myelocytic

leukemia）、急性成髓細胞白血病（acute myeloblastic leukemia）、急性早幼粒細胞白血病、急性髓單核細胞白血病、急性單核細胞性白血病、急性紅白血病、慢性白血病、慢性髓細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病）、毛細胞性白血病、真性紅細胞增多症、淋巴瘤（例如，何杰金氏症或非何杰金氏症）、AIDS相關白血病、在華氏巨球蛋白血症、多發性骨髓瘤、重鏈病、和實體瘤例如肉瘤和癌（例如纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、腦膜上皮肉瘤（mendotheliosarcoma）、淋巴管肉瘤、淋巴管內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤文氏瘤（Ewing’s tumor）、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、卡波西肉瘤、結腸癌、胰腺癌、乳腺癌、膽道癌、食道癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔癌（包括鱗狀細胞癌）、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓樣癌、支氣管源性癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌、畸胎瘤、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎癌、威爾姆斯腫瘤、子宮頸癌、子宮癌、睾丸癌、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、上皮內腫瘤（包括鮑恩氏病（Bowen’s disease）和佩吉特病（Paget’s disease））、神經膠質瘤、膠質瘤、星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤（GBM，也稱為膠質母細胞瘤）、髓母細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡突膠質細胞瘤、神經鞘瘤、神經纖維肉瘤、腦膜瘤、黑色素瘤、神經母細胞瘤和視網膜母細胞瘤。

【0249】在一些實施方案中，癌症是膠質瘤、星形細胞瘤、多形性膠質母細胞瘤（GBM，也稱為膠質母細胞瘤）、髓母細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、寡突膠質細胞瘤、神經鞘瘤、神經纖維肉瘤、腦膜瘤、黑色素瘤、神經母細胞瘤或視網膜母細胞瘤。

【0250】在一些實施方案中，癌症是聽神經瘤、星形細胞瘤（例如，I級-毛細胞性星形細胞瘤、II級-低級星形細胞瘤、III級-間變性星形細胞瘤、或IV級-膠質母細胞瘤（GBM））、脊索瘤、CNS淋巴瘤、顱咽管瘤、腦幹膠質瘤、室管膜瘤、混合性膠質瘤、視神經膠質瘤、室管膜下瘤（subependymoma）、髓母細胞瘤、腦膜瘤、轉移性腦腫瘤、寡突膠質細胞瘤、垂體瘤、原始神經外胚層（PNET）腫瘤或神經鞘瘤。在一些實施方案中，癌症是在兒童中比在成人中更常見的類型，例如腦幹膠質瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、幼年毛細胞性星形細胞瘤（JPA）、髓母細胞瘤、視神經膠質瘤、松果體瘤、原始神經外胚層腫瘤（PNET）或橫紋肌樣瘤。在一些實施方案中，患者是成年人。在一些實施方案中，患者是兒童或兒科患者。

【0251】在另一個實施方案中，癌症包括但不限於間皮瘤、肝膽管（肝和膽管）癌、骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭頸癌、皮膚黑色素瘤或眼內黑色素瘤、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、胃腸癌（胃癌、結腸直腸癌和十二指腸癌）、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、何杰金氏症、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌症、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、睾丸癌、慢性白血病或急性白血病、慢性髓性白血病、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、非何杰金淋巴瘤、脊柱腫瘤、腦幹膠質瘤、垂體腺瘤、腎上腺皮質癌、膽囊癌、多發性骨髓瘤、膽管癌、纖維肉瘤、神經母細胞瘤、視網膜母細胞瘤、或者上述一種或多種癌症的组合。

【0252】在一些實施方案中，癌症選自肝細胞癌、卵巢癌、卵巢上皮癌或輸卵管癌；乳頭狀漿液性囊腺癌或子宮乳頭狀漿液性癌（UPSC）；前列腺

癌；睪丸癌；膽囊癌；肝膽管細胞癌；軟組織和骨滑膜肉瘤；橫紋肌肉瘤；骨肉瘤；軟骨肉瘤；尤文肉瘤；甲狀腺未分化癌（anaplastic thyroid cancer）；腎上腺皮質腺瘤；胰腺癌；胰腺導管癌或胰腺腺癌；胃腸/胃（GIST）癌；淋巴瘤；頭頸部鱗狀細胞癌（SCCHN）；唾液腺癌；膠質瘤或腦癌；神經纖維瘤病-1相關的惡性周圍神經鞘腫瘤（MPNST）；華氏巨球蛋白血症；或者髓母細胞瘤。

【0253】在一些實施方案中，癌症選自肝細胞癌（HCC）、肝母細胞瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、輸卵管癌、乳頭狀漿液性囊腺癌、子宮乳頭狀漿液性癌（UPSC）、肝膽管癌、軟組織和骨滑膜肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、甲狀腺未分化癌、腎上腺皮質腺瘤、胰腺癌（pancreatic cancer）、胰腺導管癌、胰腺腺癌（pancreatic adenocarcinoma）、膠質瘤、神經纖維瘤病-1相關的惡性周圍神經鞘腫瘤（MPNST）、華氏巨球蛋白血症或髓母細胞瘤。

【0254】在一些實施方案中，癌症是實體瘤，例如肉瘤（sarcoma）、癌（carcinoma）或淋巴瘤（lymphoma）。實體瘤一般包含通常不包括囊腫或液體區域的異常組織塊。在一些實施方案中，癌症選自腎細胞癌或腎癌；肝細胞癌（HCC）或肝母細胞瘤或肝癌；黑色素瘤；乳腺癌；結直腸癌（colorectal carcinoma），或結直腸癌（colorectal cancer）；結腸癌；直腸癌；肛門癌；肺癌，例如非小細胞肺癌（NSCLC）或小細胞肺癌（SCLC）；卵巢癌症（ovarian cancer）、卵巢上皮癌、卵巢癌（ovarian carcinoma）或輸卵管癌；乳頭狀漿液性囊腺癌或子宮乳頭狀漿液性癌（UPSC）；前列腺癌；睪丸癌；膽囊癌；肝膽管癌；軟組織和骨滑膜肉瘤；橫紋肌肉瘤；骨肉瘤；軟骨肉瘤；尤

文肉瘤；甲狀腺未分化癌；腎上腺皮質癌；胰腺癌；胰腺導管癌或胰腺腺癌；胃腸/胃（GIST）癌；淋巴瘤；頭頸部鱗狀細胞癌（SCCHN）；唾液腺癌；膠質瘤或腦癌；神經纖維瘤病-1相關的惡性周圍神經鞘腫瘤（MPNST）；華氏巨球蛋白血症；或者髓母細胞瘤。

【0255】在一些實施方案中，所述癌症選自肝細胞癌（HCC）、肝母細胞瘤、結腸癌、直腸癌、卵巢癌症、卵巢上皮癌、卵巢癌、輸卵管癌、乳頭狀漿液性囊腺癌、子宮乳頭狀漿液性癌（UPSC）、肝膽管癌、軟組織和骨滑膜肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨肉瘤、甲狀腺未分化癌、腎上腺皮質癌、胰腺癌、胰腺導管癌、胰腺腺癌、膠質瘤、神經纖維瘤病-1相關的惡性周圍神經鞘腫瘤（MPNST）、華氏巨球蛋白血症或髓母細胞瘤。

【0256】在一些實施方案中，癌症是肝細胞癌（HCC）。在一些實施方案中，癌症是肝母細胞瘤。在一些實施方案中，癌症是結腸癌。在一些實施方案中，癌症是直腸癌。在一些實施方案中，癌症是卵巢癌症或卵巢癌。在一些實施方案中，癌症是卵巢上皮癌。在一些實施方案中，癌症是輸卵管癌。在一些實施方案中，癌症是乳頭狀漿液性囊腺癌。在一些實施方案中，癌症是子宮乳頭狀漿液性癌（UPSC）。在一些實施方案中，癌症是肝膽管癌。在一些實施方案中，癌症是軟組織和骨滑膜肉瘤。在一些實施方案中，癌症是橫紋肌肉瘤。在一些實施方案中，癌症是骨肉瘤。在一些實施方案中，癌症是甲狀腺未分化癌。在一些實施方案中，癌症是腎上腺皮質癌。在一些實施方案中，癌症是胰腺癌或胰腺導管癌。在一些實施方案中，癌症是胰腺腺癌。在一些實施方案中，癌症是膠質瘤。在一些實施方案中，癌症是惡性周圍神經鞘腫瘤（MPNST）。在一些實施方案中，癌症是神經纖維瘤病-1相關的MPNST。在

一些實施方案中，癌症是華氏巨球蛋白血症。在一些實施方案中，癌症是髓母細胞瘤。

【0257】 在一些實施方案中，癌症是病毒相關的癌症，包括人類免疫缺陷病毒（HIV）相關的實體瘤、人乳頭瘤病毒（HPV）-16陽性的不可治癒的實體瘤和成人T細胞白血病，所述成人T細胞白血病由人類T細胞白血病病毒I型（HTLV-I）引起，是一種高度侵襲性的CD4+ T細胞白血病形式，特徵為HTLV-I在白血病細胞中複製整合（參見https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746）；以及胃癌、鼻咽癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、頭頸部鱗狀細胞癌和Merkel細胞癌中的病毒相關腫瘤。（參見 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759;，也可參見 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT02426892）。

【0258】 其他癌症將是所屬技術領域中具有通常知識者已知的

【0259】 在一個較佳實施方案中，癌症選自乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌、結腸直腸癌、胃癌、子宮內膜癌/子宮癌/子宮頸癌、膀胱癌、頭頸癌、白血病、肉瘤、膽管癌、膠質母細胞瘤、多發性骨髓瘤、淋巴瘤。更佳地，所述癌症選自乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌，甚至較佳地，其為乳腺癌或卵巢癌，更佳地，其為乳腺癌。

【0260】 在一個更佳的實施方案中，癌症選自黑色素瘤、結腸直腸癌和乳腺癌。

【0261】 在一個較佳實施方案中，癌症是BRAF突變型癌症，即具有BRAF突變的癌症。更佳地，是BRAF V600E突變型癌症。

【0262】在另一個實施方案中，BRAF中的突變選自BRAF野生型擴增、BRAF缺失、BRAF基因中的突變（即在位置600處的纈胺酸、位置462處的精胺酸、位置463處的異白胺酸、位置464處的甘胺酸、位置466處的甘胺酸、位置467處的絲胺酸、位置469處的甘胺酸、位置594處的天冬門胺酸、位置596處的甘胺酸、位置597處的白胺酸、位置599處的蘇胺酸、位置601處的離胺酸的突變）。較佳地，突變位於位置600處的纈胺酸。在更佳的實施方案中，突變選自V600E突變、V600K突變、V600D突變、V600R突變、R462I突變、I463S突變、G464E突變、G466E突變、G466V突變、S467L突變、G469A突變、G469R突變、G469V突變、D594G突變、D594N突變、G596R突變、L597R突變、L597V突變、K601E突變、K601D突變和K601R突變。在較佳的實施方案中，BRAF突變是V600E突變。

【0263】在另一個實施方案中，待治療的癌症是野生型BRAF癌症。

【0264】在一個較佳實施方案中，癌症是黑色素瘤癌症。術語「黑色素瘤」涉及惡性黑色素瘤，是一種從黑色素細胞發展而來的皮膚癌。更佳地，黑色素瘤具有BRAF突變。

【0265】在一個較佳實施方案中，癌症是結腸直腸癌。較佳為具有BRAF突變的結腸直腸癌。

【0266】在一個較佳實施方案中，癌症是乳腺癌。術語「乳腺癌」涉及乳腺細胞的任何惡性增殖性疾病，最常見的是來自乳導管的內層或向乳導管供應乳汁的小葉的乳腺細胞。起源於導管的癌症稱為導管癌，而起源於小葉的癌症稱為小葉癌。較佳地，乳腺癌具有BRAF突變。

【0267】在一個較佳實施方案中，癌症是三陰性乳腺癌（TNBC）。術語三陰性乳腺癌是指癌細胞在免疫組織化學上定義為缺乏雌激素受體（ER）、孕激素受體（PR）和人表皮生長因子受體2（HER2）的表現，即細胞在所有3項測試中均為陰性。這是一種高度惡性的乳腺癌亞型，與其他乳腺癌類型相比，通常臨床結果相對較差，復發較早，內臟轉移傾向較高。

【0268】在另一個實施方案中，癌症是胰腺癌，特別是胰腺導管腺癌。

【0269】在另一個實施方案中，癌症是膠質母細胞瘤。

【0270】「膠質母細胞瘤」，也稱為膠質母細胞瘤和IV級星形細胞瘤，是最常見和最具侵襲性的始於腦內的癌症。

【0271】在另一個實施方案中，癌症是肺癌。

【0272】術語「肺癌」或「肺腫瘤」是指哺乳動物中以肺組織中細胞生長不受調節為特徵的生理狀況。術語肺癌是指任何肺癌，包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌。在一個實施方案中，肺癌是非小細胞肺癌（NSCLC）。在另一個實施方案中，肺癌是小細胞肺癌（SCLC）。

【0273】如本文所用，術語非小細胞肺癌（NSCLC）是指一組異質性疾病，將它們分組在一起是因為它們的預後和管理大致相同，並且根據世界衛生組織/國際肺癌研究協會的組織學分類（Travis WD et al. Histological typing of lung and pleural tumours. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1999）包括：

（I）鱗狀細胞癌（SCC），占NSCLC的30%至40%，始於較大的呼吸管，但生長較慢，這意味著這些腫瘤的大小在診斷時會有所不同。

（ii）腺癌，是NSCLC最常見的亞型，占NSCLC的50%至60%，其始於肺的氣體交換表面附近，並且包括一種亞型，即細支氣管肺泡癌，其對治療的反應可能不同。

（iii）大細胞癌，是生長在肺表面附近的一種快速增長形式。它主要是一種排除性診斷，當進行更多調查時，通常將其重新分類為鱗狀細胞癌或腺癌。

（iv）腺鱗癌，是一種包含兩種類型細胞的癌症：鱗狀細胞（排列在某些器官內的薄而扁平的細胞）和腺樣細胞。

（v）具有多形性、肉瘤樣或肉瘤成分的癌。這是一組罕見的腫瘤，反映了組織學異質性的連續性以及上皮和間充質的分化。

（vi）類癌腫瘤，是一種生長緩慢的神經內分泌性肺腫瘤，始於能夠響應於神經系統提供的刺激而釋放激素的細胞。

（vii）唾液腺型癌，始於位於肺大氣道內的唾腺細胞。

（viii）未分類的癌症，包括不屬於上述任何肺癌類別的癌症。

【0274】 在一個具體實施方案中，NSCLC選自肺鱗狀細胞癌、肺大細胞癌和肺腺癌。

【0275】 如本文所用，術語小細胞肺癌（SCLC）是指具有獨特且嚴格的形態學特徵的小細胞的增殖，其包含緻密的神經分泌顆粒，使該腫瘤伴有內分泌/副腫瘤症候群。大多數病例發生在較大的氣道（初級和次級支氣管）中。這些癌症生長迅速，並在病程的早期擴散。

【0276】 在甚至更佳實施方案中，肺癌是腺癌，更佳是BRAF驅動的肺腺癌，較佳與BRAF基因突變相關的癌症。上文揭示的任何突變都可能存在於肺癌中。

【0277】在另一個較佳實施方案中，根據本發明的待治療的癌症的特徵在於BRAF，特別是突變的BRAF蛋白的表現水準增加。當所述癌症樣本中的BRAF的水準顯示增加至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少100%、至少110%、至少120%、至少130%、至少140%、至少150%或更多時，則認為BRAF水準相對於參考值增加。參考值可以是對應於非癌症樣本中BRAF，特別是突變的BRAF的表現水準的值。

【0278】在一個實施方案中，癌症是原發性腫瘤。如本文所用，術語「原發性腫瘤」是指起源於其所在的位置或器官而並不是從另一位置轉移到該位置的腫瘤。

【0279】在另一個實施方案中，癌症是癌症轉移。在本發明的上下文中，「轉移」被理解為癌症從其發病的器官擴散到不同的器官。轉移通常透過血液或淋巴系統發生。當癌細胞擴散並形成新的腫瘤時，後者被稱為繼發性或轉移性腫瘤。形成繼發性腫瘤的癌細胞與原始腫瘤的癌細胞相似。例如，如果乳腺癌擴散（轉移）到肺部，則繼發性腫瘤由惡性乳腺癌細胞形成。肺部疾病是轉移性乳腺癌，而不是肺癌。本發明的作者還觀察到，無論癌症是否表現出Myc蛋白的表現或活性增加，本發明的組合或組合物都能夠減少細胞增殖。在一個較佳實施方案中，待預防或治療的癌症是Myc誘發的癌症。

【0280】在一個實施方案中，癌症是實體瘤。

【0281】在另一個實施方案中，癌症是對BRAF抑制劑有抗藥性的癌症。

【0282】「抗藥性」是指藥物治療疾病或病症的有效性降低。如本文所用，表述「癌症抗藥性」是指對BRAF抑制劑具有抗藥性的癌症，無論是有先天性或獲得性的抗藥性。先天性抗藥性發生在當BRAF抑制劑由於預先存在的抗藥性機制而從治療開始就無效時。獲得性抗藥性發生在當BRAF抑制劑在治療過程中並且在觀察到臨床獲益後變得無效時。

【0283】本發明的化合物和癌症類型的所有組合都包括在本發明中。

【0284】在一些實施方案中，本發明的組合或組合物產生了對腫瘤生長的抑制。在一些實施方案中，本發明的組合或組合物使腫瘤大小（例如體積或質量）相對於治療前的腫瘤大小減小至少5%、10%、25%、50%、75%、90%或99%。在一些實施方案中，本發明的組合或組合物使患者的腫瘤量相對於治療前的腫瘤量減少至少5%、10%、25%、50%、75%、90%或99%。

【0285】如本文所用，「受試者」包括任何患有癌症或表現出癌症症狀、或處於患癌症或表現出癌症症狀風險的動物。合適的受試者（患者）包括實驗動物（如小鼠、大鼠、兔或豚鼠）、農場動物和家畜或寵物（如貓或狗）。包括非人靈長類動物，較佳包括人類患者。較佳地，受試者是哺乳動物，最佳是人類。

【0286】用於預防和/或治療癌症之用途的組合或組合物可以採用有效治療癌症或減輕癌症嚴重性的任何量和任何施用途徑進行施用。所需的確切量因受試者而異，取決於受試者的物種、年齡和一般狀況、疾病或狀況的嚴重程度、具體劑、其施用方式等。為了便於施用和劑量均勻性，本發明的化合物較佳配製成劑量單位形式。如本文所用，表述「劑量單位形式」是指適於待治療患者的劑的物理上離散的單位。然而，應當理解，本發明化合物和組合物的每

日總用量將由主治醫師在合理的醫學判斷範圍內決定。任何特定患者或生物體的具體有效劑量水準將取決於多種因素，包括所治療的病症和該病症的嚴重程度；所用具體化合物的活性；所用的具體成分；患者的年齡、體重、一般健康狀況、性別和飲食；所用具體化合物的施用時間、施用途徑和排泄速率；治療的持續時間；與所用的具體化合物聯合或同時使用的藥物，以及醫學領域眾所周知的類似因素。

【0287】 在一個較佳實施方案中，本發明的組分（i），較佳多胜肽或其功能等效變體或共軛物，與組合或組合物的BRAF抑制劑協同地相互作用以治療癌症（以達到治療效果）。

【0288】 具體地，在更佳實施方案中，用於預防和/或治療癌症之用途的組合或藥物組合物是其中多胜肽或其功能等效變體或共軛物的量與BRAF抑制劑協同相互作用以治療癌症的組合或藥物組合物。

【0289】 術語「協同作用」或「協同地相互作用」可互換使用。協同作用大於透過將單個劑的體外實際作用相加所預測的累加作用。在體內，協同作用是一種生理作用，特別是一種治療作用，其大於透過將單個劑的體內實際作用相加所預測的累加作用。

【0290】 因此，如果施用兩種劑，它們共同提供可測量的生理作用，特別是治療作用，如果兩種劑共同產生的實際作用大於單個劑的實際治療作用相加所預測的作用。具體地，當第一種劑單獨提供一些可測量的作用，第二種劑單獨提供一些可測量的作用，並且兩種劑共同提供的可測量的作用大於兩種單獨劑的總和所提供的作用時，則提供了協同作用。更具體地說，當第一種劑單獨不提供可測量的作用，第二種劑單獨提供一些可測量的作用，並且兩種劑共

同提供的可測量的作用大於第二種劑單獨提供的作用時，則提供了協同作用。更具體地，當第一種劑單獨或第二種劑單獨都不提供任何可測量的作用，但兩種劑共同提供可測量的作用時，則提供了協同作用。由於組分（i）和（ii）協同作用，本發明的組合或組合物中組分（i）和/或組分（ii）的量可以少於僅使用其中一種作為治療劑的單一療法所需的量。較佳地，在這些組合或組合物中，一種或另一種治療劑的施用劑量可以為0.01-1.000 μg/kg體重/天。

【0291】 在一個較佳實施方案中，協同作用的程度透過零相互作用效力（ZIP）模型計算（Bhagwan Y. et al. 2015. Comput Struct Biotechnol J, 13: 504-513）。在一個更佳實施方案中，使用源自Ianevsky A et al. Nucleic Acids Res. 2022;50(W1):W739-W743的SynergyFinder 3.0網路應用程式計算ZIP協同分數。

【0292】 組合或組合物中存在的治療劑的量可以不超過包含該治療劑作為唯一活性劑的組合物中通常施用的量。較佳地，本發明組合物中治療劑的量為通常存在於包含該劑作為唯一治療活性劑的組合物中的量的約50%至100%的範圍。在一些實施方案中，一種治療劑以該劑通常施用量的約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%的劑量施用。如本文所用，短語「通常施用（normally administered）」是指FDA批准的治療劑按照FDA標籤說明書批准施用的量。

【0293】 本發明的組合或組合物還可以與已知的治療方法組合使用，例如與化學療法、放射療法、免疫療法、光療、外科手術干預、激素、或它們的組合組合使用。

【0294】 本發明組合的所有實施方案也適用於本發明的治療方法。

【0295】 製品和套組

本揭示還提供了在一個或多個容器中的包含本文揭示的任意一種組合或藥物組合物的製品。在一些實施方案中，製品包括例如指導用戶（例如經銷商或最終用戶）組合和/或使用製品的組合物來預防和/或治療癌症的手冊、印刷說明書、標籤或包裝插頁。

【0296】在一些實施方案中，製品包括例如瓶、小瓶、藥筒（cartridge）、盒、注射器（syringe）、注射器（injector）、或其任何組合。在一些實施方案中，標籤是指根據本文揭示的方法使用或施用製品中的組合或藥物組合物。在一些態樣，標籤建議例如使用方案、治療、預防或改善癌症的方案。

【0297】在本申請案中可能引用的所有參考文獻（包括參考文獻、專利、專利申請案和網站）的內容以及其中引用的參考文獻，出於任何目的，在此明確地以引用的方式整體併入本文。

【0298】除非另有說明，否則本文使用的所有術語應理解為本領域所知的普通含義。本申請案中使用的某些術語的其他更具體的定義如下所述，並且旨在在整個說明書和發明申請專利範圍中統一應用，除非另外明確列出的定義提供了更廣泛的定義。在整個說明書和發明申請專利範圍中，單詞「包括」及其變體並不旨在排除其他技術特徵、添加物、組分或步驟。此外，單詞「包括」涵蓋「由……組成」的情況。透過閱讀說明書，本發明的其他目的、優點和特徵對於所屬技術領域中具有通常知識者將變得顯而易見，或者可以透過實施本發明而獲悉。此外，本發明涵蓋本文描述的具體和特定實施方案的所有可能的組合。

【0299】在本說明書和附隨的發明申請專利範圍中，單數形式的不定冠詞術語（「a」,「an」）和定冠詞術語（「the」）包括複數指示物。上下文另有明確指示除外。不定冠詞術語「a」（或「an」）以及術語「一個或多個」和「至少一個」在本文可以互換使用。此外，在本文使用的「和/或」應被視為明確揭示兩個指定的特徵或組分中的每個具有或不具有另一個。因此，在本文中短語中所使用的術語「和/或」（例如，「A和/或B」）旨在包括「A和B」、「A或B」、「A」（單獨）和「B」（單獨）。同樣地，在短語中使用的術語「和/或」（例如，「A、B和/或C」）旨在涵蓋以下態樣中的每個：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A（單獨）；B（單獨）；和C（單獨）。在整個說明書和發明申請專利範圍中結合數值使用的術語「約」表示所屬技術領域中具有通常知識者熟悉並可接受的精度區間。通常，這種精度區間為±15%。除非另外限定，本文所使用的所有技術和科學術語都具有與本揭示涉及的技術領域中具有通常知識者通常理解的含義相同的含義。單位、首碼和符號以其國際單位制（Système International de Unites）（SI）接受的形式表示。數字範圍包括定義範圍的數字。除非另有說明，否則胺基酸序列以胺基至羧基的方向從左至右書寫。本文提供的標題不是對本揭示的各個態樣或態樣的限制，其可以透過參考整個說明書作為一個整體來獲得。因此，透過參考整個說明書更完整地定義了下面直接定義的術語。

【0300】本發明將透過以下實施例來進行描述，這些實施例僅被認為是說明性的，而不是對本發明範圍的限制。

【0301】**實施例**

Omomyc的生產和純化

將在N-末端包含蛋胺酸的Omomyc胜肽序列SEQ ID NO：4進行反轉錄，密碼子最佳化以在大腸桿菌（E.coli）中表現，在pET3a表現載體（Novagen）中複製，並由使用由J.-F. Naud et al. 2003. J Mol Biol, 326:1577-1595; F.-O. and Mcduff et al. 2009. J Mol Recognit, 22:261-269中描述的Max°純化方案的改進方案，從BL21（DE3）阿拉伯糖-可誘導型（Invitrogen®）細菌菌株純化。獲得的純化的構築體是SEQ ID NO：4的多胜肽。每個純化的構築體的身份透過質譜和Western墨點分析來確認。透過陽離子交換色譜法純化Omomyc，並透過質譜分析、SDS-PAGE和UV光譜法確認純度。

【0302】 ***Omomyc與BRAF抑制劑的聯用可協同降低黑色素瘤癌細胞的活力***

使用了具有BRAF突變（BRAFV600E）的人黑色素瘤細胞株（SkMel37）。將細胞接種在96孔盤中，並在第二天使用濃度增加的達拉非尼和Omomyc單獨或組合進行處理。處理5天後，移除培養基，並向每個孔中加入AlamarBlue™細胞活力試劑，孵育3小時直至代謝完畢，使用530-560 nm的激發波長和590 nm的發射波長，用微盤讀取器（microplate reader）讀取螢光。

【0303】 使用源自Ianevsky A et al. Nucleic Acids Res. 2022;50(W1):W739-W743的SynergyFinder 3.0網路應用程式評估協同作用。

【0304】 協同分數可以解釋為由藥物相互作用引起的平均過度反應。協同分數接近0時，協同作用或拮抗作用的可信度有限。因此，當協同分數小於-10時，兩種藥物之間的相互作用很可能是拮抗的。當協同分數為-10至10時，兩種藥物之間的相互作用很可能是累加的。當協同分數大於10時，兩種藥物之間的相互作用很可能是協同的。

【0305】 圖1顯示了，在黑色素瘤SkMel37細胞中，用Omomyc或達拉非尼處理顯著降低了細胞的活力。用Omomyc和達拉非尼的組合處理這些細胞揭示了這些藥物的組合具有協同作用：圖1左側圖的ZIP協同分數是11.02，圖1右側圖的ZIP協同分數是26.55。

【0306】 表2. SkMel37細胞的Dunnett多重比較檢驗

Dunnett 多重比較檢驗	平均差異	差異的 95%信賴區間（CI）	顯著性
Omomyc 10 μM - 達拉非尼 15.63 nM vs. Omomyc 10 μM	-22,65	-44.61 至-0.6851	*
Omomyc 10 μM - 達拉非尼 15.63 nM vs. 達拉非尼 15.63 nM	-26,27	-48.23 至-4.305	*
Omomyc 20 μM - 達拉非尼 500 nM vs. Omomyc 20 μM	-55,72	-76.92 至-34.51	***
Omomyc 20 μM - 達拉非尼 500 nM vs. 達拉非尼 500 nM	-53,44	-72.41 至-34.47	***

【0307】 對Omomyc和康奈非尼或Omomyc和維莫非尼的不同組合在SkMel37細胞（圖2和圖3）和SkMel28細胞（圖4和圖5）中進行了相同的實驗，獲得了協同效應。

【符號說明】

【0308】 無

【生物材料寄存】

【0309】無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="FF240776STW 序列表.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-08-14">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>113121016</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2024-06-06</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>FF240776S/TW</ApplicantFileReference>
 <ApplicantName languageCode="zh">瓦爾希伯倫私人腫瘤研究基金會</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>FUNDACIO PRIVADA INSTITUT DE INVESTIGACIO ONCOLOGICA DE
VALL HEBRON</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">COMBINATION THERAPY WITH BRAF INHIBITORS FOR
THE TREATMENT OF CANCER</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">用於治療癌症的與BRAF抑制劑的組合療法
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>65</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>90</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..90</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Recombinant protein</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重組蛋白</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..90</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q2">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TEENVKRRTHNVLERQRRNELKRSFFALRDQIPELENNEKAPKVVILKKATAYILSVQAETQ
KLISEIDLLRKQNEQLKHKLEQLRNSCA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="2">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q3">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人類</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MDFFRVVENQQPPATMPLNVSFTNRNYDLDYDSVQPYFYCDEEENFYQQQQQSELQPPAPSE
DIWKKFELLPTPPLSPSRRSGLCSPSYVAVTPFSLRGDNDGGGGSFSTADQLEMVTELLGGDMVNQSFICDPDDETFIKN
IIIQDCMWSGFSAAAKLVSEKLASYQAARKDSGSPNPARGHSVCSTSSLYLQDLSAAASECIDPSVVFPYPLNDSSSPKS
CASQDSSAFSPSSDSLLSSTESSPQGSPEPLVLHEETPPTTSSDSEEEQEDEEEIDVVSVEKRQAPGKRSESGSPSAGGH
SKPPHSPLVLKRCHVSTHQHNYAAPPSTRKDYPAAKRVKLDSVRVLRQISNNRKCTSPRSSDTEENVKRRTHNVLERQRR
NELKRSFFALRDQIPELENNEKAPKVVILKKATAYILSVQAEEQKLISEEDLLRKRREQLKHKLEQLRNSCA</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Recombinant protein</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重組蛋白</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q5">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RQRRNELKRSF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>91</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..91</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Recombinant protein</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重組蛋白</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..91</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTEENVKRRTHNVLERQRRNELKRSFFALRDQIPELENNEKAPKVVILKKATAYILSVQAET
QKLISEIDLLRKQNEQLKHKLEQLRNSCA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>90</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..90</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Recombinant protein</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重組蛋白</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>89</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q137">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X may be any amino acid except
C</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可以是除C以外的任何氨基酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..90</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q138">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TEENVKRRTHNVLERQRRNELKRSFFALRDQIPELENNEKAPKVVILKKATAYILSVQAETQ
KLISEIDLLRKQNEQLKHKLEQLRNSXA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>91</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..91</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q139">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Recombinant protein</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重組蛋白</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>90</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q140">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>X may be any amino acid except
C</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可以是除C以外的任何氨基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..91</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q141">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTEENVKRRTHNVLERQRRNELKRSFFALRDQIPELENNEKAPKVVILKKATAYILSVQAET
QKLISEIDLLRKQNEQLKHKLEQLRNSXA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="7">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>90</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..90</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q142">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Recombinant protein</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重組蛋白</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..90</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q143">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TEENVKRRTHNVLERQRRNELKRSFFALRDQIPELENNEKAPKVVILKKATAYILSVQAETQ
KLISEIDLLRKQNEQLKHKLEQLRNSSA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="8">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>91</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..91</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q144">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant protein</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重組蛋白</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..91</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q145">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTEENVKRRTHNVLERQRRNELKRSFFALRDQIPELENNEKAPKVVILKKATAYILSVQAET
QKLISEIDLLRKQNEQLKHKLEQLRNSSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>90</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..90</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q146">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Recombinant protein</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重組蛋白</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..90</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q147">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TEENVKRRTHNVLERQRRNELKRSFFALRDQIPELENNEKAPKVVILKKATAYILSVQAETQ
KLISEIDLLRKQNEQLKHKLEQLRNSAA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>91</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..91</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q148">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Recombinant protein</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重組蛋白</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..91</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q149">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTEENVKRRTHNVLERQRRNELKRSFFALRDQIPELENNEKAPKVVILKKATAYILSVQAET
QKLISEIDLLRKQNEQLKHKLEQLRNSAA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="11">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>101</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..101</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q150">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant protein</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重組蛋白</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..101</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q151">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTEENVKRRTHNVLERQRRNELKRSFFALRDQIPELENNEKAPKVVILKKATAYILSVQAET
QKLISEIDLLRKQNEQLKHKLEQLRNSCAGRKKRRQRRR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="12">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>99</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..99</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q152">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant protein</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重組蛋白</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..99</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q153">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTEENVKRRTHNVLERQRRNELKRSFFALRDQIPELENNEKAPKVVILKKATAYILSVQAET
QKLISEIDLLRKQNEQLKHKLEQLRNSCARRRRRRLR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="13">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q154">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CPP sequence found in Drosophila antennapedia
protein</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>果蠅的觸角足突變蛋白中發現的CPP序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q155">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RQIKIWFQNRRMKWKK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="14">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q156">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CPP sequence found in the herpesvirus simplex 1
(HSV-1) VP22DNA-binding protein</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>單純皰疹病毒1（HSV-1）VP22 DNA結合蛋白中發現的
CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q157">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DAATATRGRSAASRPTERPRAPARSASRPRRPVE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q158">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPPsequence of Bac-7</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>Bac-7的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q159">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RRIRPRPPRLPRPRPRPLPFPRPG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="16">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q160">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CPP sequence of the HIV-1 TAT protein(amino acids
49-57)</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>HIV-1 TAT蛋白的CPP序列（氨基酸49-
57）</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q161">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RKKRRQRRR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q162">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CPP sequence of the HIV-1 TAT protein (amino acids
48-60)</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>HIV-1 TAT蛋白的CPP序列（氨基酸48-
60）</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q163">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GRKKRRQRRRTPQ</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q164">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence of the HIV-1 TAT protein (amino acids
47-57)</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>HIV-1 TAT蛋白的CPP序列（氨基酸47-
57）</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q165">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YGRKKRRQRRR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q166">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CPP sequence of S413-PV
peptide</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>S413-PV肽的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q167">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ALWKTLLKKVLKAPKKKRKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q168">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CPP sequence of penetratin</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>penetratin的CPP序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q169">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>RQIKWFQNRRMKWKK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q170">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence of SynB1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>SynB1的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q171">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RGGRLSYSRRRFSTSTGR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q172">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence of SynB3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>SynB3的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q173">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RRLSYSRRRF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q174">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence of PTD-4</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>PTD-4的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q175">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>PIRRRKKLRRLK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q176">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CPP sequence of PTD-5</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>PTD-5的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q177">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RRQRRTSKLMKR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q178">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CPP sequence of the FHV COat (amino acids 35-
49)</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>FHV Coat的CPP序列（氨基酸35-
49）</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q179">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RRRRNRTRRNRRRVR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="26">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q180">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CPP sequence of BMV Gag (amino acids 7-
25)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>BMV Gag的CPP序列（氨基酸7-
25）</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q181">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KMTRAQRRAAARRNRWTAR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q182">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CPP sequence of HTLV-II Rex (amino acids 4-
16)</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>HTLV-II Rex的CPP序列（氨基酸4-
16）</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q183">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TRRQRTRRARRNR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="28">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q184">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>CPP sequence of D-Tat</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>D-Tat的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q185">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GRKKRRQRRRPPQ</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q186">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence of R9-Tat</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>R9-Tat的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q187">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GRRRRRRRRRPPQ</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="30">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q188">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CPP sequence of MAP</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MAP的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q189">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KLALKLALKLALALKLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q190">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence of SBP</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>SBP的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q191">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MGLGLHLLVLAAALQGAWSQPKKKRKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q192">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence of FBP</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>FBP的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q193">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GALFLGWLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q194">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence of MPG</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>MPG的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q195">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="34">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q196">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CPP sequence of MPG(ENLS)</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MPG（ENLS）的CPP序列
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q197">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKSKRKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q198">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence of Pep-1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>Pep-1的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q199">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KETWWETWWTEWSQPKKKRKV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q200">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence of Pep-2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>Pep-2的CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q201">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KETWFETWFTEWSQPKKKRKV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q202">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q203">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GRKKRRQRRR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q204">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q205">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RRRRRRLR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q206">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q207">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RRQRRTSKLMKR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q208">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Transportan peptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>Transportan肽</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q209">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="41">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q210">
```

```
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q211">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KALAWEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALKCEA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q212">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q213">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RQIKIWFQNRRMKWKK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q214">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q215">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YGRKKRRQRRR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q216">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q217">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RKKRRQRR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="45">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q218">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CPP sequence</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q219">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YARAAARQARA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q220">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q221">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>THRLPRRRRRR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q222">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CPP sequence</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CPP序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q223">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GGRRARRRRRR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q224">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>NLS sequence of SV40 large T
Antigen</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>SV40大T抗原NLS序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q225">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>PKKKRKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q226">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>NLS sequence of Nucleoplasmin</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>核質蛋白NLS序列</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q227">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KRPAATKKAGQAKKKK</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q228">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>NLS sequence of CBP80</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CBP80 NLS序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q229">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RRRHSDENDGGQPHKRRK</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q230">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>NLS sequence of HIV-I Rev
protein</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>HIV- I Rev蛋白NLS序列
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q231">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RQARRNRRRWE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q232">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>NLS sequence of HTLV-I Rex</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>HTLV-I Rex NLS序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q233">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MPKTRRRPRRSQRKRPPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>37</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q234">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>NLS of hnRNP A</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>hnRNP A NLS序列</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..37</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q235">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NQSSNFGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQYFKPRNQGGY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>43</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..43</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q236">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>NLS of rpL23a</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>rpL23a的NLS</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..43</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q237">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VHSHKKKKIRTSPTFTTPKTLRLRRQPKYPRKSAPRRNKLDHY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="55">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="56">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q238">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>M1 peptide (Myc NLS)</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>M1肽(Myc NLS)</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q239">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>PAAKRVKLD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q240">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M2 peptide (Myc NLS)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>M2肽(Myc NLS)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q241">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RQRRNELKRSF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q242">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>flexible peptide</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>柔性肽</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q243">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GPRRRR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="59">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q244">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>FLAG-tag</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>FLAG-標籤</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q245">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYKDDDDK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="60">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q246">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Strep-tag</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>Strep-標籤</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q247">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WSHPQFEK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="61">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q248">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>HA-tag</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>HA-標籤</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q249">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YPYDVPDYA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="62">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q250">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>V5 tag</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>V5標籤</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q251">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GKPIPNPLLGLDST</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q252">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Peptide tag</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>肽標籤</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q253">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>AHGHRP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q254">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Peptide tag</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>肽標籤</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q255">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>19</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q256">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可以是任何天然存在的氨基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q257">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be any naturally occurring amino
acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可以是任何天然存在的氨基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>PIHDHDHPHLVIHSGMTCXXC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="65">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q258">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CPP</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q259">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RRRRRRRR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種組合，其包含：

i）第一組分，其選自:

a）含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體；

b）共軛物，包含含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽或其功能等效變體和促進細胞攝取所述多胜肽或所述其功能等效變體的化學部分；

c）多核苷酸，編碼a）的所述多胜肽或b）的所述共軛物；

d）載體，包含根據c）的所述多核苷酸；和

e）細胞，能夠將根據a）的所述多胜肽或根據b）的所述共軛物分泌至介質中；

和

ii）第二組分，其為BRAF抑制劑。

【請求項2】如請求項1所述的組合，其中所述第一組分是含有序列SEQ ID NO: 1的多胜肽。

【請求項3】如請求項1所述的組合，其中SEQ ID NO: 1的功能等效變體選自SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9和SEQ ID NO: 10。

【請求項4】如請求項1或3中任一項所述的組合，其中所述促進細胞攝取所述多胜肽或其功能等效變體的化學部分是細胞穿透胜肽序列，並且其中所述細胞穿透胜肽序列與所述多胜肽或其功能等效變體形成融合蛋白。

【請求項5】 如請求項1至3中任一項所述的組合，其中所述共軛物還包含另外的核定位訊號。

【請求項6】 如請求項1至3中任一項所述的組合，其中所述BRAF抑制劑選自達拉非尼、維莫非尼和康奈非尼。

【請求項7】 如請求項6所述的組合，其中所述BRAF抑制劑是達拉非尼。

【請求項8】 一種藥物組合物，其包含藥學上有效量的如請求項1到7中任一項所述的組合和藥學上可接受的賦形劑。

【請求項9】 一種如請求項1至7中任一項所述的組合或如請求項8所述的藥物組合物用於醫藥之用途。

【請求項10】 一種如請求項1至7中任一項所述的組合或如請求項8所述的藥物組合物在製備用於預防和/或治療癌症的藥物中的用途。

【請求項11】 一種如請求項1所述的組合的第一組分在製備與BRAF抑制劑組合使用以用於預防和/或治療癌症的藥物中的用途。

【請求項12】 一種BRAF抑制劑在製備與如請求項1所述的組合的第一組分組合使用以用於預防和/或治療癌症的藥物中的用途。

【請求項13】 如請求項10至12中任一項所述的用途，其中所述癌症選自自黑色素瘤、結腸直腸癌和乳腺癌。

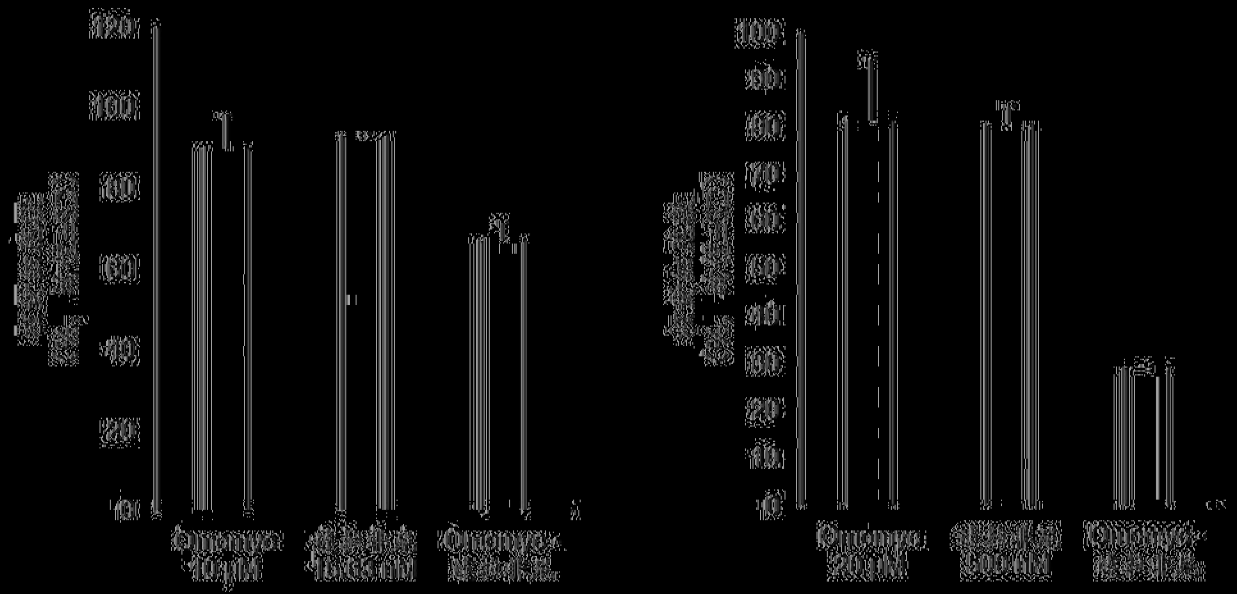
【請求項14】 如請求項13所述的用途，其中所述癌症為黑色素瘤。

【請求項15】 如請求項10至12中任一項所述的用途，其中所述癌症為具有BRAF突變的癌症。

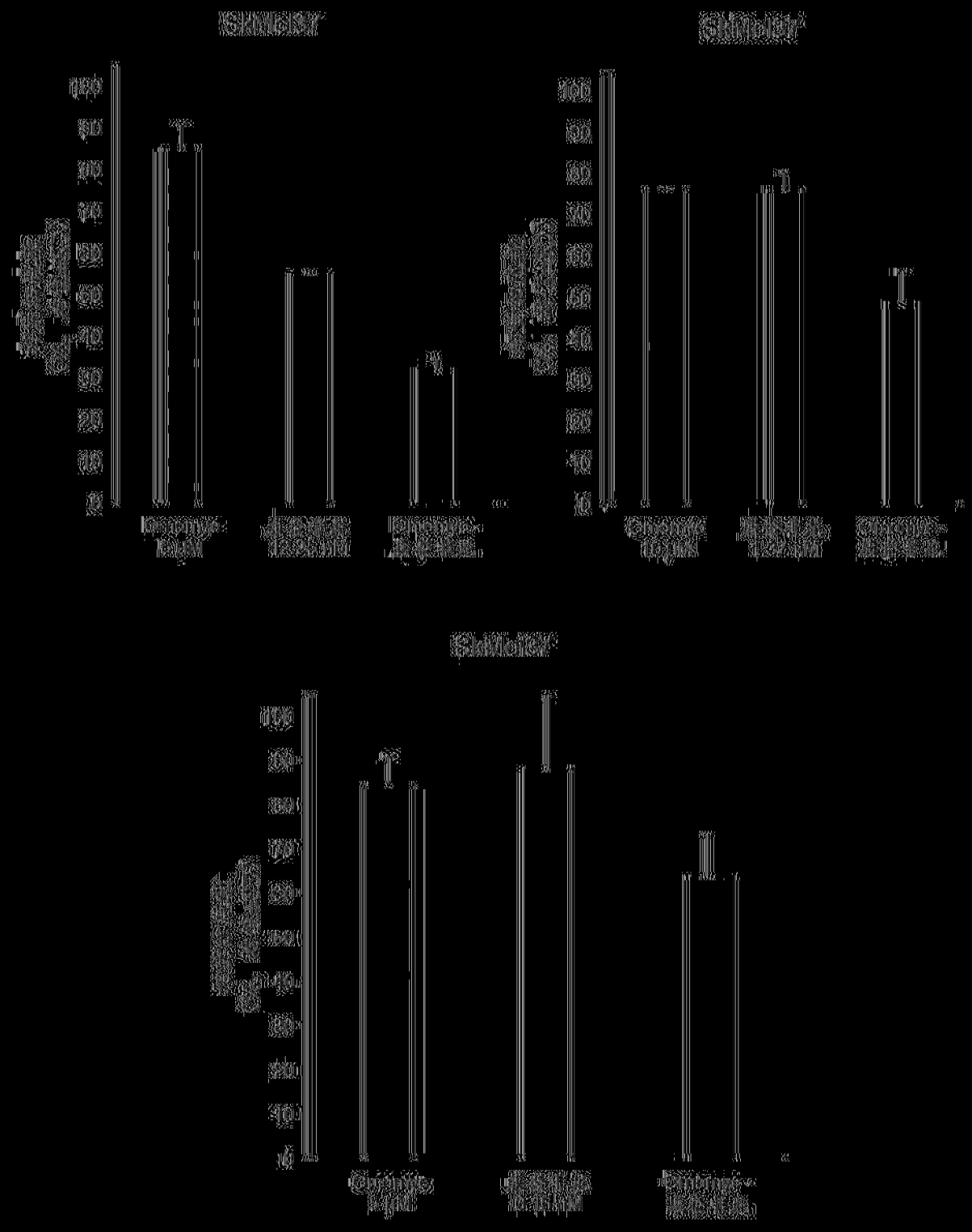
【請求項16】 如請求項10至12中任一項所述的用途，其中所述癌症為對BRAF抑制劑具有抗藥性的癌症。

【請求項17】 如請求項10至12中任一項所述的用途，其中所述第一組分是經靜脈內施用且所述BRAF抑制劑是經口服施用。

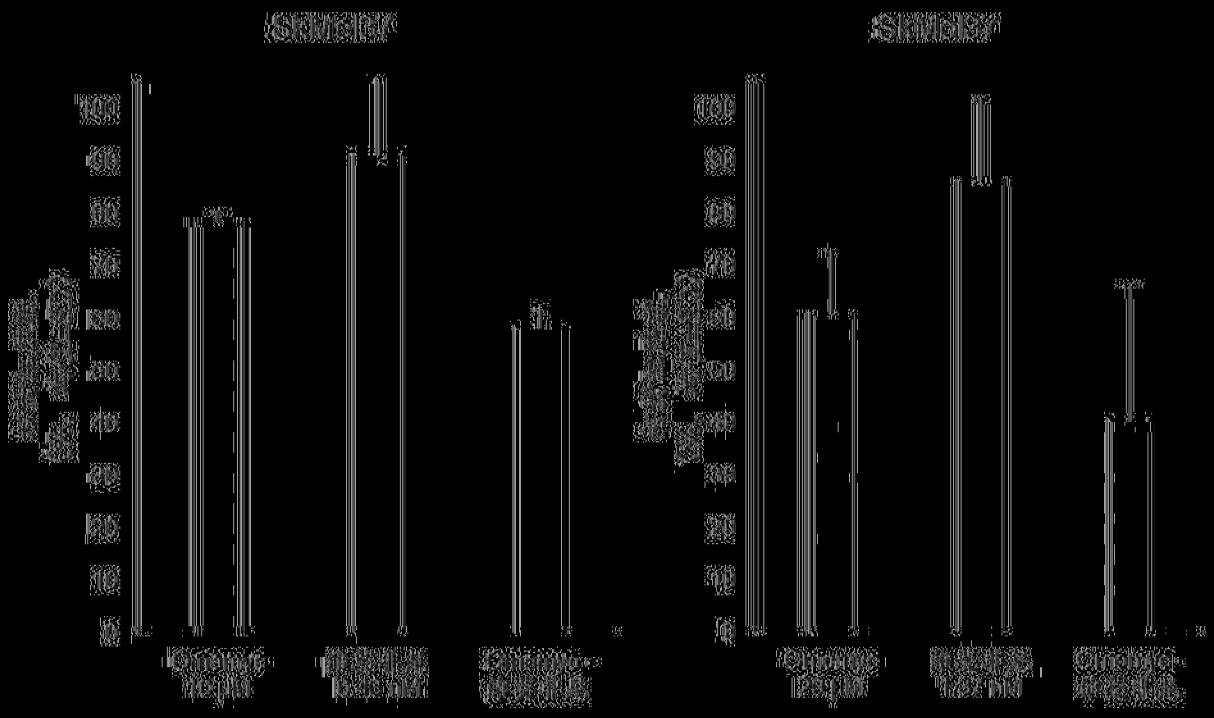
（發明圖式）



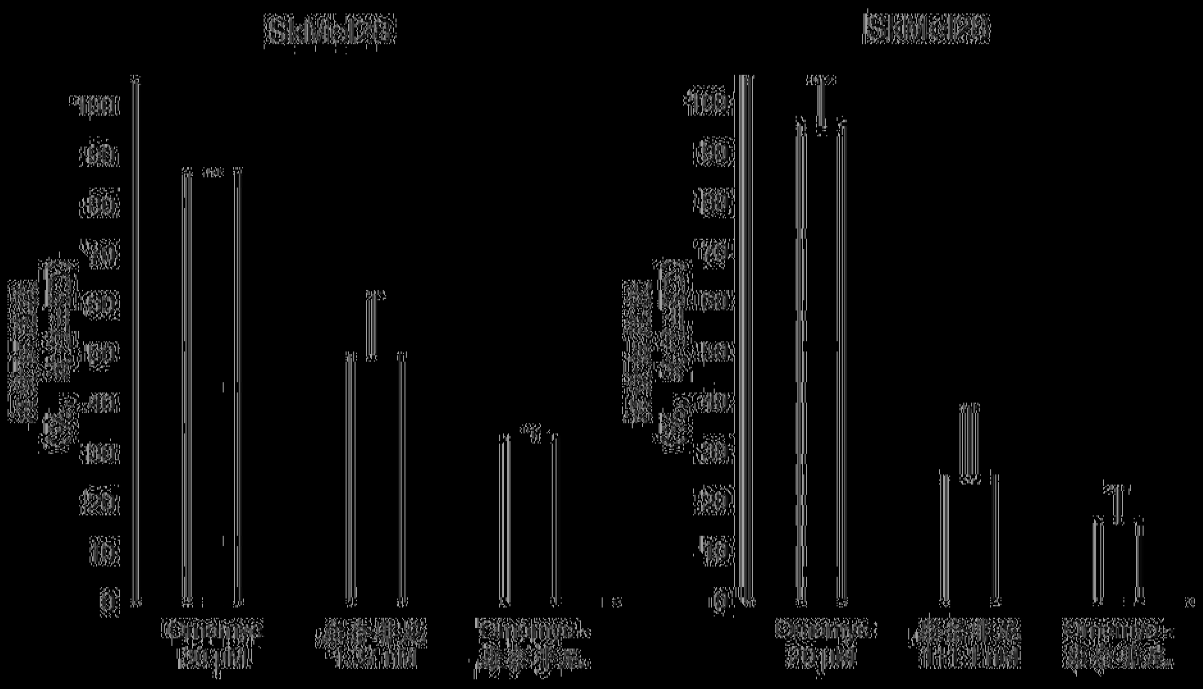
（圖1）



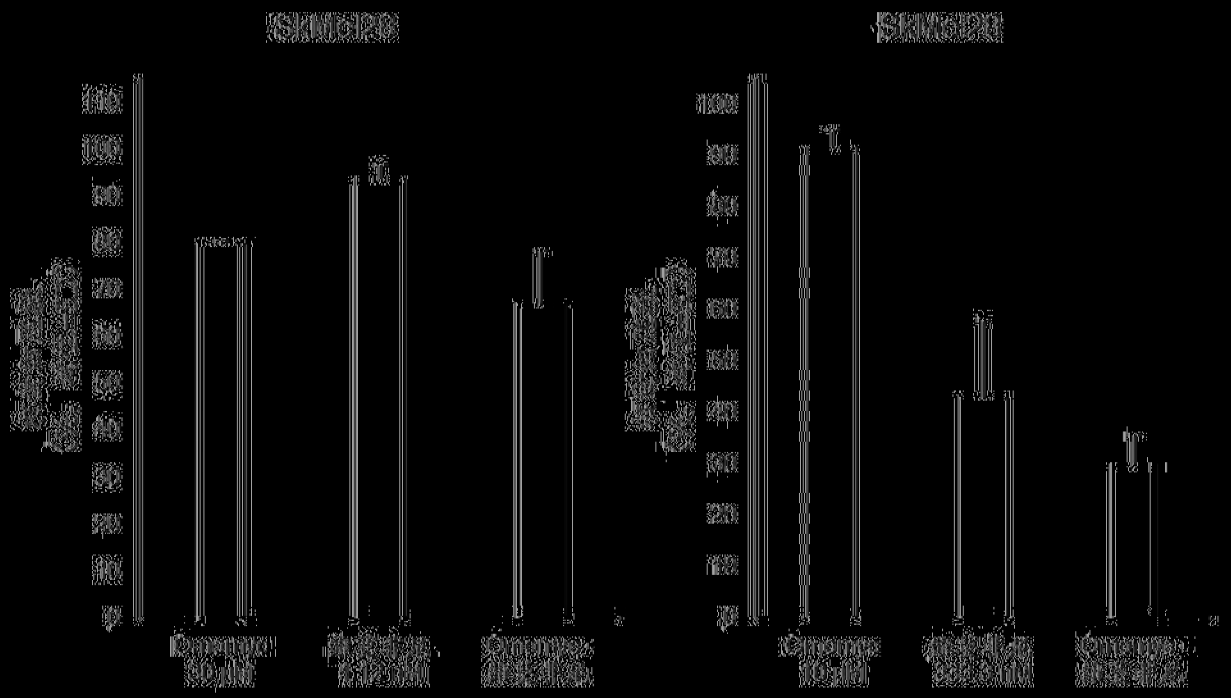
（圖2）



（圖3）



（圖4）



（附5）