

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 7 月 4 日 (04.07.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/140767 A1

(51) 国际专利分类号:

C12N 15/62 (2006.01) *A61K 39/12* (2006.01)

C12N 15/85 (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01)

C07K 19/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/142229

(22) 国际申请日: 2023 年 12 月 27 日 (27.12.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

PCT/CN2022/143328

2022 年 12 月 29 日 (29.12.2022) CN

PCT/CN2023/114487

2023 年 8 月 23 日 (23.08.2023) CN

202311684185.8 2023 年 12 月 8 日 (08.12.2023) CN

(71) 申请人: 仁景 (苏州) 生物科技有限公司 (RINUAGENE BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市中国 (江苏) 自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区桑田街 218 号生物医药产业园二期 C 区 24 号楼 201 单元, Jiangsu 215000 (CN)。仁景国际香港有限公司 (RINUAGENE INTERNATIONAL HK LIMITED) [CN/CN]; 中国香港特别行政区九龙城区长沙湾道 788 号罗氏商业广场 6 楼 603 室, Hong Kong 999077 (CN)。

(72) 发明人: 岑山 (CEN, Shan); 中国江苏省苏州市中国 (江苏) 自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区桑田街 218 号生物医药产业园二期 C 区 24 号楼 201 单元, Jiangsu 215000 (CN)。王静 (WANG, Jing); 中国江苏省苏州市中国 (江苏) 自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区桑田街 218 号生物医药产业园二期 C 区 24 号楼 201 单元, Jiangsu 215000 (CN)。张卫国 (ZHANG, Weiguo); 中国江苏省苏州市中国 (江苏) 自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区桑田街 218 号生物医药产业园二期 C 区 24 号楼 201 单元, Jiangsu 215000 (CN)。董翊洁 (DONG, Yijie); 中国江苏省苏州市中国 (江苏) 自由贸易试验区

苏州片区苏州工业园区桑田街 218 号生物医药产业园二期 C 区 24 号楼 201 单元, Jiangsu 215000 (CN)。

(74) 代理人: 北京彩和律师事务所 (BEIJING CAI HE LAW FIRM); 中国北京市海淀区大柳树路 17 号富海国际港 1602 室, Beijing 100081 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

— 包括说明书序列表部分 (细则 5.2(a))。

(54) Title: POLYNUCLEOTIDE MOLECULE FOR PREVENTING OR TREATING HPV INFECTION-RELATED DISEASES

(54) 发明名称: 用于预防或治疗 HPV 感染相关疾病的多核苷酸分子

(57) Abstract: The present application relates to a polynucleotide molecule that can be used for preventing or treating HPV infection-related diseases, and a pharmaceutical product, a pharmaceutical composition, or an mRNA vaccine comprising said polynucleotide.

(57) 摘要: 本申请涉及可用于预防或治疗 HPV 感染相关疾病的多核苷酸分子, 以及包含所述多核苷酸的 mRNA 疫苗、药物组合物或药物制品。



WO 2024/140767 A1

用于预防或治疗HPV感染相关疾病的多核苷酸分子

技术领域

5 本申请涉及生物技术领域，具体涉及一种通过诱导HPV抗原特异性免疫应答治疗HPV感染相关疾病的mRNA疫苗。

背景技术

10 高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染引起的疾病占全球所有疾病的5%，其中70%的宫颈癌是由16和18型HPV的持续感染所引起的。HPV基因组包含至多7个早期基因(E1-E7)和2个晚期基因(L1和L2)，其中E6和E7蛋白在几乎所有的宫颈癌细胞中表达，且在疾病表型维持上也是必需的，因此是非常理想的治疗性疫苗的靶蛋白。

15 目前在研的HPV治疗型疫苗主要是DNA疫苗、亚单位疫苗及重组载体疫苗等。mRNA疫苗具有无整合风险、半衰期短、安全性高等优势，可通过表达病毒抗原来诱导抗原特异性的免疫应答，杀伤感染细胞，例如肿瘤细胞，进而达到治疗相关肿瘤的目的。本申请的目的就是制备用于治疗HPV感染相关疾病的mRNA疫苗。

20 发明概述

 本申请提供了用于针对HPV感染相关疾病的预防或治疗性核酸及融合多肽，包含所述治疗性核酸或融合多肽的药物组合物或药物制品，以及所述核酸及融合多肽的用途。

25 具体的，一方面本申请提供了一种多核苷酸分子，其至少包含HPV抗原多肽的编码序列，所述抗原多肽从N端到C端至少依次包含：

- 1)氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；
- 2)氨基酸序列C，氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；
- 3) 氨基酸序列B，以及氨基酸序列A；
- 4)氨基酸序列C，氨基酸序列B，以及氨基酸序列A；
- 30 5)氨基酸序列A，氨基酸序列B以及氨基酸序列C；
- 6)氨基酸序列B，氨基酸序列A以及氨基酸序列C；

7)氨基酸序列A, 氨基酸序列C以及氨基酸序列B或

8)氨基酸序列B, 氨基酸序列C以及氨基酸序列A。

其中, 氨基酸序列A从N端到C端依次包含SEQ ID NO: 1、2、3、4或其变体, 且SEQ ID NO所示各段氨基酸序列依次直接连接或依次通过连接肽连接;

氨基酸序列B从N端到C端依次包含SEQ ID NO: 5、6、7、8或其变体, 且SEQ ID NO所示各段氨基酸序列依次直接连接或依次通过连接肽连接;

氨基酸序列C包含HPV E2抗原序列。

在一些实施方案中, 所述变体为保守取代变体。在一些实施方案中, SEQ ID NO: 1-4各自的所述变体的氨基酸序列分别具有与SEQ ID NO: 1-4之一的氨基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%以上序列同一性。在一些实施方案中, SEQ ID NO: 5-8各自的所述变体的氨基酸序列分别具有与SEQ ID NO: 5-8之一的氨基酸序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%以上序列同一性。

在一些实施方案中, 所述氨基酸序列C为HPV E2抗原序列。

在一些实施方案中, 所述HPV E2抗原序列为SEQ ID NO: 9或其变体。在一些实施方案中, 所述SEQ ID NO: 9的变体为保守取代变体。在一些实施方案中, 所述SEQ ID NO: 9的变体具有与SEQ ID NO: 9至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%以上序列同一性的氨基酸序列。

在一些实施方案中, 所述连接肽包含1个, 两个或多个氨基酸残基。在一些实施方案中, 所述连接肽为柔性连接肽、刚性连接肽、或其组合。在一些实施方案中, 各SEQ ID NO所示各段氨基酸序列通过不同的连接肽连接。在一些实施方案中, 各SEQ ID NO所示各段氨基酸序列通过相同的连接肽连接。在一些实施方案中, 所述连接肽由2-10个氨基酸残基组成。在一些实施方案中, 所述氨基酸残基为甘氨酸、丝氨酸和/或丙氨酸残基。在一些实施方案中, 所述连接肽选自GS linker、(Gly)₈、 α 螺旋结构肽段、(XP)_n等。在一些实施方案中, SEQ ID NO所示各段氨基酸序列由两个丙氨酸残基连接而成。

在一些实施方案中, 所述HPV抗原多肽包含SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、或SEQ ID NO: 16, 或包含与其具有至少99.5%、99%、98.5%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或80%序列同

一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述HPV抗原多肽包含SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、或SEQ ID NO: 16，或包含与SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、或SEQ ID NO: 16具有98%、98.5%、99%、99.5%以上序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述HPV抗原多肽为SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、或SEQ ID NO: 16。

在一些实施方案中，所述的多核苷酸分子还进一步包含免疫刺激因子或其功能结构域的编码序列。在一些实施方案中，所述免疫刺激因子或其功能结构域的编码序列位于HPV抗原多肽的编码序列的3'或5'端一侧。在一些实施方案中，所述免疫刺激因子选自如下的一种或多种：IL-3、IL-7、IL-2、IL-4、IL-5、IL-12、IL-13、Flt3L、G-CSF、M-CSF、GM-CSF、EPO、TPO、SCF、IFN α -2 α 、IFN α -2 β 、Pre-IFN α -2 β 、MIP- α 、STING、HSP70、免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中，所述免疫刺激因子是针对以下任何一种或多种检查点分子的抗体或其抗原结合片段：2B4、4-1BB、4-1BB配体、B7-1、B7-2、B7H2、B7H3、B7H4、B7H6、BTLA、CD155、CD160、CD19、CD200、CD27、CD27配体、CD28、CD40、CD40配体、CD47、CD48、CTLA-4、DNAM-1、半乳凝素-9、GITR、GITR配体、HVEM、ICOS、ICOS配体、IDO1、KIR、3DL3、LAG-3、OX40、OX40配体、PD-L1、PD-1、PD-L2、LAG3、PGK、SIRP α 、TIM-3、PD-1、VSIG8。在一些实施方案中，所述免疫刺激因子为Flt3L。在一些实施方案中，所述免疫刺激因子的多肽序列至少包含如SEQ ID NO: 10所示的氨基酸序列，或SEQ ID NO: 10的保守取代变体，或与SEQ ID NO: 10具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述免疫刺激因子的多肽序列为如SEQ ID NO: 10所示的氨基酸序列，或SEQ ID NO: 10的保守取代变体，或与SEQ ID NO: 10具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述免疫刺激因子的编码序列包含如SEQ ID NO: 29所示的多核苷酸序列或为SEQ ID NO: 29所示的多核苷酸序列。在一些实施方案中，所述免疫刺激因子的编码序列为与SEQ ID NO: 29具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的核苷酸序列。

在一些实施方案中，所述免疫刺激因子的编码序列包含SEQ ID NO: 29

的同义突变体或为SEQ ID NO: 29的同义突变体。

在一些实施方案中，所述的多核苷酸分子进一步包含信号肽编码序列。在一些实施方案中，所述信号肽编码序列位于HPV抗原多肽的编码序列的5'端。在一些实施方案中，所述信号肽是分泌型信号肽。在一些实施方案中，
5 所述分泌型信号肽选自哺乳动物分泌型蛋白的信号肽。在一些实施方案中，所述哺乳动物为人。在一些实施方案中，所述分泌型信号肽为tPA-SP。在一些实施方案中，所述分泌型信号肽包含如SEQ ID NO: 11所示的氨基酸序列，或SEQ ID NO: 11的保守取代变体，或与SEQ ID NO: 11具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施
10 方案中，所述分泌型信号肽为如SEQ ID NO: 11所示的氨基酸序列，或SEQ ID NO: 11的保守取代变体或与SEQ ID NO: 11具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述分泌型信号肽的编码序列包含如SEQ ID NO: 28所示的多核苷酸序列或为SEQ ID NO: 28所示的多核苷酸序列。在一些实施方案中，所述分泌型信号
15 肽的编码序列为与SEQ ID NO: 28具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的核苷酸序列。

在一些实施方案中，所述分泌型信号肽的编码序列包含SEQ ID NO: 28的同义突变体或为SEQ ID NO: 28的同义突变体。

在一些实施方案中，所述的多核苷酸分子从5'端到3'端包含依次连接
20 的上述信号肽、上述免疫刺激因子和上述HPV抗原多肽的编码序列。在一些实施方案中，所述信号肽的编码序列、所述免疫刺激因子编码序列和所述HPV抗原多肽编码序列直接连接或通过多核苷酸链连接。在一些实施方案中，所述多核苷酸链包含3个或3的倍数个核苷酸。或在一些实施方案中，所述多核苷酸分子由从5'端到3'端依次连接的所述信号肽的编码序列、所述免疫
25 刺激因子的编码序列和所述HPV抗原多肽的编码序列组成。在一些实施方案中，所述信号肽的编码序列、所述免疫刺激因子的编码序列和所述HPV抗原多肽的编码序列位于同一阅读框。在一些实施方案中，所述阅读框的编码序列为SEQ ID NO: 47-54所示的任一多核苷酸序列或与SEQ ID NO: 47-54所示的任一多核苷酸序列具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或
30 80%序列同一性的核苷酸序列；在一些实施方案中，所述阅读框编码如SEQ ID NO: 17-21任一所示的蛋白或与SEQ ID NO: 17-21任一所示的蛋白具有至

少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的氨基酸序列。

在一些实施方案中，所述多核苷酸分子为DNA、RNA或DNA与RNA的杂合体。在一些实施方案中，所述多核苷酸分子是从细胞中提取的。在一些
5 实施方案中，所述多核苷酸分子是化学合成的。在一些实施方案中，所述多核苷酸分子不经过体外化学修饰。在一些实施方案中，所述多核苷酸分子经过体外化学修饰。在一些实施方案中，所述化学修饰选自下述的一种或多种：m6A、m1A、m5C、m7G、ac4C、2'-O-甲基化及假尿嘧啶替换。

在一些实施方案中，所述多核苷酸分子包含选自SEQ ID NO: 28-54所示
10 的任一多核苷酸序列。在一些实施方案中，所述多核苷酸分子由选自SEQ ID NO: 28-54所示的任一多核苷酸序列组成。在一些实施方案中，所述多核苷酸分子由选自SEQ ID NO: 39-54所示的任一多核苷酸序列组成。在一些实施方案中，所述多核苷酸分子包含由选自如SEQ ID NO: 28-54所示的任一多核苷酸序列编码的核酸片段。在一些实施方案中，所述多核苷酸分子由选自如
15 SEQ ID NO: 28-54所示的任一多核苷酸序列编码的核酸编码。在一些实施方案中，所述多核苷酸分子由选自如SEQ ID NO: 39-54所示的任一多核苷酸序列编码的核酸编码。在一些实施方案中，所述多核苷酸分子包含与选自SEQ ID NO: 28-54所示的任一多核苷酸序列互补。在一些实施方案中，所述多核苷酸分子与由选自SEQ ID NO: 28-54所示的任一多核苷酸序列互补的序列组
20 成。在一些实施方案中，所述多核苷酸分子与由选自SEQ ID NO: 39-54所示的任一多核苷酸序列互补的序列组成。

在一些实施方案中，所述的多核苷酸分子进一步包含5' UTR结构。在一些实施方案中，所述的多核苷酸分子包含3' UTR结构。在一些实施方案中，所述的多核苷酸分子进一步包含5' UTR结构和3' UTR结构。在一些实
25 施方案中，所述5' UTR结构至少包含如SEQ ID NO: 22或SEQ ID NO: 25所示的多核苷酸序列，或与SEQ ID NO: 22或SEQ ID NO: 25具有至少99%，98%，97%，96%，95%，85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。在一些实施方案中，所述5' UTR结构为如SEQ ID NO: 22或SEQ ID NO: 25所示的多核苷酸序列，或与SEQ ID NO: 22或SEQ ID NO: 25具有至少99%，98%，97%，96%，
30 95%，85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。在一些实施方案中，所述3' UTR结构至少包含如SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 26所示的多核苷酸序列，

或与SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 26具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。在一些实施方案中, 所述3' UTR结构为如SEQ ID NO:23或SEQ ID NO: 26所示的多核苷酸序列, 或与SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 26具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 85%或80%
5 序列同一性的多核苷酸序列。

在一些实施方案中, 所述的多核苷酸分子为mRNA分子。在一些实施方案中, 所述mRNA分子的部分或全部尿苷为假尿苷或1-甲基-假尿苷。在一些实施方案中, 所述mRNA进一步包含5'帽子结构。在一些实施方案中, 所述5'帽子结构为O型、I型和II型。在一些实施方案中, 所述5'帽子结构为
10 m7G(5')ppp(5')(2'-OMeA)pG。在一些实施方案中, 所述mRNA进一步包含polyA尾。在一些实施方案中, 所述polyA尾序列包含至少20、至少30、至少40、至少50、至少60、至少70、至少80、至少90、至少100个腺苷酸。在一些实施方案中, 所述polyA尾序包含至多500、至多400、至多300、至多200、至多150、至多140、至多130、至多120、至多110、至多100、至多90、至多
15 80、至多70、至多60个腺苷酸(A)组成, 特别是约120个A。在一些实施方案中, 所述polyA尾至少包含如SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 27所示的多核苷酸序列, 或与SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 27具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。在一些实施方案中, 所述polyA尾为如SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 27所示的多核苷酸序列,
20 或与SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 27具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。

此外, 本申请还提供了包含与上述多核苷酸分子的多核苷酸序列互补序列的多核苷酸分子。

本申请提供的多核苷酸分子在一些实施方案中为单链分子、双链分子、
25 或环状分子。在一些实施方案中, 本申请提供的多核苷酸分子在一些实施方案中包含单链和双链结构。

第二方面, 本申请还提供了一种融合多肽。在一些实施方案中, 所述融合多肽由第一方面所述的多核苷酸分子编码。在一些实施方案中, 所述融合
30 多肽从N端到C端至少依次包含:

1)氨基酸序列A, 以及氨基酸序列B;

- 2)氨基酸序列C, 氨基酸序列A, 以及氨基酸序列B;
- 3) 氨基酸序列B, 以及氨基酸序列A;
- 4)氨基酸序列C, 氨基酸序列B, 以及氨基酸序列A;
- 5)氨基酸序列A, 氨基酸序列B以及氨基酸序列C;
- 5 6)氨基酸序列B, 氨基酸序列A以及氨基酸序列C;
- 7)氨基酸序列A, 氨基酸序列C以及氨基酸序列B 或
- 8)氨基酸序列B, 氨基酸序列C以及氨基酸序列A。

其中, 氨基酸序列A从N端到C端包含SEQ ID NO: 1、2、3、4或其变体, 且SEQ ID NO所示各段氨基酸序列依次直接连接或依次通过连接肽连接;

- 10 氨基酸序列B包含SEQ ID NO: 5、6、7、8或其变体, 且SEQ ID NO所示各段氨基酸序列依次直接连接或依次通过连接肽连接;

氨基酸序列C包含HPV E2抗原序列。

优选, 所述变体为保守取代变体。

在一些实施方案中所述, 氨基酸序列C为HPV E2抗原序列。

- 15 在一些实施方案中, 所述HPV E2抗原序列为SEQ ID NO: 9。

在一些实施方案中, 所述连接肽包含1个, 两个或多个氨基酸残基。在一些实施方案中, 所述连接肽为柔性连接肽、刚性连接肽、或其组合。在一些实施方案中, 各SEQ ID NO所示各段氨基酸序列通过不同的连接肽连接。在一些实施方案中, 各SEQ ID NO所示各段氨基酸序列通过相同的连接肽连
20 接。在一些实施方案中, SEQ ID NO所示各段氨基酸序列由两个丙氨酸残基连接。

在一些实施方案中, 所述融合多肽包含SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、或SEQ ID NO: 21所示的氨基酸序
25 列, 或包含SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、或SEQ ID NO: 21所示的氨基酸序列的保守取代变体, 或包含与其具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%或80%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中, 所述融合多肽包含SEQ ID NO: 12、SEQ ID
30 NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、或SEQ ID NO: 21所示的

氨基酸序列, 或SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、或SEQ ID NO: 21所示的氨基酸序列的保守取代变体, 或与其具有98%、98.5%、99%、99.5%以上序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中, 所述融合多肽为SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、或SEQ ID NO: 21所示的氨基酸序列。

在一些实施方案中, 所述融合多肽还进一步包含免疫刺激因子多肽全长或其功能结构域。在一些实施方案中, 所述免疫刺激因子蛋白或其功能结构域位于融合多肽的C端或N端。在一些实施方案中, 所述免疫刺激因子选自如下的一种或多种: IL-3、IL-7、IL-2、IL-4、IL-5、IL-12、IL-13、Flt3L、G-CSF、M-CSF、GM-CSF、EPO、TPO、SCF、IFN α -2 α 、IFN α -2 β 、Pre-IFN α -2 β 、MIP- α 、STING、MHSP70、免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中, 所述免疫刺激因子是针对以下任何一种或多种检查点分子的抗体或其抗原结合片段: 2B4、4-1BB、4-1BB配体、B7-1、B7-2、B7H2、B7H3、B7H4、B7H6、BTLA、CD155、CD160、CD19、CD200、CD27、CD27配体、CD28、CD40、CD40配体、CD47、CD48、CTLA-4、DNAM-1、半乳凝素-9、GITR、GITR配体、HVEM、ICOS、ICOS配体、IDO1、KIR、3DL3、LAG-3、OX40、OX40配体、PD-L1、PD-1、PD-L2、LAG3、PGK、SIRP α 、TIM-3、PD-1、VSIG8。在一些实施方案中, 所述免疫刺激因子为Flt3L。在一些实施方案中, 所述免疫刺激因子的多肽序列至少包含如SEQ ID NO: 10所示的氨基酸序列, 或SEQ ID NO: 10的保守取代变体, 或与SEQ ID NO: 10具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%或80%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中, 所述免疫刺激因子的多肽序列为如SEQ ID NO: 10所示的氨基酸序列, 或SEQ ID NO: 10的保守取代变体, 或与SEQ ID NO: 10具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%或80%序列同一性的氨基酸序列。

在一些实施方案中, 所述融合多肽还进一步包含信号肽。在一些实施方案中, 所述信号肽位于融合多肽的C端或N端。在一些实施方案中, 所述信号肽是分泌型信号肽。在一些实施方案中, 所述分泌型信号肽选自哺乳动物分泌型蛋白的信号肽。在一些实施方案中, 所述哺乳动物为人。在一些实施方案中, 所述分泌型信号肽为tPA-SP。在一些实施方案中, 所述分泌型信号

肽包含如SEQ ID NO: 11所示的氨基酸序列，或SEQ ID NO: 11的保守取代变体，或与SEQ ID NO: 11具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施方案中，所述分泌型信号肽为如SEQ ID NO: 11所示的氨基酸序列，或SEQ ID NO: 11的保守取代变体，或
5 与SEQ ID NO: 11具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的氨基酸序列。

在一些实施方案中，所述的融合多肽从N端到C端包含依次连接的上述信号肽、上述免疫刺激因子和上述融合多肽的编码序列。

此外，本申请还提供了HPV E2抗原多肽、编码所述HPV E2抗原多肽的多核苷酸分子、及其用途。在一些实施方案中，所述HPV E2抗原多肽包含如SEQ ID NO: 9所示的氨基酸序列或由其组成。在一些实施方案中，所述HPV E2抗原多肽的氨基酸序列如SEQ ID NO: 9所示。在一些实施方案中，所述HPV E2抗原多肽包含SEQ ID NO: 9的保守取代变体或由所述保守取代变体组成。HPV E2抗原多肽的用途包含将其与其他HPV抗原多肽联合施用于
15 有需求的个体，或将其与其他HPV抗原多肽融合后施用于有需求的个体，以使所述个体获得针对HPV更强的免疫应答，所述更强的免疫应答是指相对于所述个体在仅施用所述其他HPV抗原多肽的情况下获得的免疫应答更强的免疫应答。在一些实施方案中，编码所述HPV E2抗原多肽的多核苷酸分子包含如SEQ ID NO: 38的多核苷酸序列或由其组成。在一些实施方案中，编码所述HPV E2抗原多肽的多核苷酸分子包含如SEQ ID NO: 38的多核苷酸序
20 列的保守取代变体或由其组成或为与SEQ ID NO: 38具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的核苷酸序列。编码所述HPV E2抗原多肽的多核苷酸分子的用途包含将其与编码其他HPV抗原多肽的多核苷酸分子联合施用于有需求的个体，或将其多核苷酸序列与编码其他HPV
25 抗原多肽的多核苷酸分子的序列连接后形成新的多核苷酸分子后施用于有需求的个体，以表达HPV E2抗原多肽和其他HPV抗原多肽，或所述HPV E2抗原多肽和其他HPV抗原多肽的融合蛋白。在一些实施方案中，所述有需求的个体患有宫颈癌。

30 本申请的第三方面提供了一种递送体，其包含上述第一方面的多核苷酸分子或上述第二方面的融合多肽。在一些实施方案中，所述递送体为脂质体、

病毒颗粒、或量子点。在一些实施方案中,所述递送体是LNP(脂质纳米颗粒)。在一些实施方案中,所述LNP包含PEG修饰的脂质、非阳离子脂质、固醇、可电离的脂质或其任何组合。在一些实施方案中,所述LNP由可电离的脂质、磷脂、胆固醇、聚乙二醇(PEG)-脂质、及上述第一方面的多核苷酸分子组成。

5 在一些实施方案中,所述LNP包含可电离脂、磷脂、胆固醇、以及PEG脂质,其中可电离脂的含量为35mol%-65mol%,磷脂和胆固醇之和的含量为35mol%-65mol%, PEG脂质的含量为0.5mol%-5mol%。在一些实施方案中,所述LNP包含可电离脂、磷脂、胆固醇、以及PEG脂质,在所述LNP中,可电离脂的含量为40mol%-50mol%,磷脂含量为10mol%-15mol%,胆固醇含量
10 为 35mol%-45mol%, PEG脂质的含量为1.5mol%-2.5mol%。

本申请的第四方面,提供了一种细胞,其包含上述第一方面的多核苷酸分子或上述第二方面的融合多肽。在一些实施方案中,所述细胞为细菌、真菌或哺乳动物细胞。

15 本申请的第五方面,提供了药物组合物或药物制品或试剂盒,其包含上述第一方面的多核苷酸分子、上述第二方面的融合多肽、上述第三方面的递送体、和/或上述第四方面的细胞。在一些实施方案中,所述药物组合物或药物制品为mRNA疫苗,且其包含上述第一方面的多核苷酸分子中的mRNA。在一些实施方案中,所述mRNA由选自如SEQ ID NO: 28-54所示的任一多核苷酸
20 或为与SEQ ID NO: 28-54具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%或80%序列同一性的核苷酸序列编码。在一些实施方案中,所述mRNA由选自SEQ ID NO: 39-54所示的任一多核苷酸或为与SEQ ID NO: 39-54具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%或80%序列同一性的核苷酸序列编码。

25 在一些实施方案中,所述的mRNA进一步包含5' UTR结构。在一些实施方案中,所述的mRNA包含3' UTR结构。在一些实施方案中,所述的mRNA进一步包含5' UTR结构和3' UTR结构。在一些实施方案中,所述5' UTR结构至少包含如SEQ ID NO: 22或SEQ ID NO: 25所示的多核苷酸序列,或与SEQ ID NO: 22或SEQ ID NO: 25具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%,
30 85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。在一些实施方案中,所述5' UTR结构为如SEQ ID NO: 22或SEQ ID NO: 25所示的多核苷酸序列,或与SEQ ID

NO: 22或SEQ ID NO: 25具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。在一些实施方案中, 所述3' UTR结构至少包含如SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 26所示的多核苷酸序列, 或与SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 26具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。在一些实施方案中, 所述3' UTR结构为如SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 26所示的多核苷酸序列, 或与SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 26具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。

在一些实施方案中, 本发明mRNA分子为成熟mRNA分子, 其从5'至3'端依次包含5'帽子、5'UTR、所述分泌型信号肽的编码序列、所述免疫刺激因子的编码序列、所述HPV抗原多肽的编码序列、3'UTR、poly A尾, 其中5'UTR、所述分泌型信号肽的编码序列、所述免疫刺激因子的编码序列、所述HPV抗原多肽的编码序列、3'UTR、poly A尾彼此可操作的连接。在一些实施方案中, 所述5'帽子为m7G(5')ppp(5')(2'-OMeA)pG结构。

在一些实施方案中, 5'UTR的5'端一侧还包含一个AGG或AUG或其它核苷酸三联体; 或5'UTR与其5'端一侧的一个或两个碱基共同构成一个AGG或AUG或其它核苷酸三联体; 以供不同的加帽体系使用。不同加帽体系, 例如Clean Cap AG, Clean cap AU等所需要的起始位点是本领域已知的, 本领域技术人员可常规选用。

在一些实施方案中, 本发明mRNA分子包含Kozak序列。在一些具体的实施方案中, 所述Kozak序列包含位于所述分泌型信号肽的编码序列5'端一侧的GCCACC。

在一些实施方案中, 所述mRNA的部分或全部尿苷为化学修饰的尿苷。在一些实施方案中, 所述mRNA的部分或全部尿苷为假尿苷或1-甲基-假尿苷。

在一些实施方案中, 所述mRNA的部分或全部尿嘧啶核苷酸被假尿苷(ψ)核苷酸或N1-甲基假尿苷(m1 ψ)核苷酸取代。

在一些实施方案中, 所述mRNA进一步包含5'帽子结构。在一些实施方案中, 所述5'帽子结构为O型、I型和II型。在一些实施方案中, 所述5'帽子结构为m7G(5')ppp(5')(2'-OMeA)pG。在一些实施方案中, 所述mRNA进一步包含polyA尾。在一些实施方案中, 所述polyA尾序列包含至少20、至少30、至少40、至少50、至少60、至少70、至少80、至少90、至少100个腺苷酸。

在一些实施方案中，所述polyA尾序包含至多500、至多400、至多300、至多200、至多150、至多140、至多130、至多120、至多110、至多100、至多90、至多80、至多70、至多60个腺苷酸(A)组成，特别是约120个A。在一些实施方案中，所述polyA尾至少包含如SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 27所示的多核苷酸序列，或与SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 27具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。在一些实施方案中，所述polyA尾为如SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 27所示的多核苷酸序列，或与SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 27具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。

在一些实施方案中，所述药物组合物或药物制品或试剂盒还进一步包含免疫刺激因子和/或佐剂。在一些实施方案中，所述免疫刺激因子选自下述的一种或多种：IL-3、IL-7、IL-2、IL-4、IL-5、IL-12、IL-13、Flt3L、G-CSF、M-CSF、GM-CSF、EPO、TPO、SCF、IFN α -2 α 、IFN α -2 β 、Pre-IFN α -2 β 、MIP- α 、STING、HSP70、免疫检查点抑制剂，或其编码多核苷酸。在一些实施方案中，所述STING为STING^{V155M}。在一些实施方案中，所述免疫检查点抑制剂为PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或CTLA-4抑制剂。在一些实施方案中，所述编码多核苷酸为mRNA。

本申请的第六方面，提供了治疗或预防由HPV感染以及HPV感染相关疾病的方法，包含向个体施用上述第一方面的多核苷酸分子、上述第二方面的融合多肽、上述第三方面的递送体、上述第四方面的细胞、或上述第五方面的药物组合物或药物制品。在一些实施方案中，所述HPV感染相关疾病为宫颈癌。在一些实施方案中，所述施用为瘤内或淋巴周围或肌肉注射。在一些实施方案中，所述方法还进一步包含向个体施用免疫刺激因子、化学疗法、放射性疗法和/或靶向疗法。在一些实施方案中，所述靶向疗法是针对宫颈癌特异性肿瘤靶点的抗体或其功能结构域。

应当理解，本文描述的本申请的方面和实施方案包括“包含”，“组成”和“基本上由……组成”的方面和实施方案。以上详细描述了本申请的优选实施方案，但是，本申请并不限于此。在本申请的技术构思范围内，可以对本申请的技术方案进行多种简单变型，包括各个技术特征以任何其它的合适方式进行组合，这些简单变型和组合同样应当视为本申请所公开的内容，均

属于本申请的保护范围。

附图说明

图1 显示正常小鼠接种不同剂量的HPV-M mRNA疫苗后诱导的细胞免疫反应情况。

图2 TC-1肿瘤模型小鼠经过肌肉或瘤内注射HPV-M mRNA疫苗后的抗瘤效果。

图3 TC-1肿瘤模型小鼠经过肌肉或肿瘤附近淋巴周注射HPV-M mRNA疫苗后的抗瘤效果。

图4 利用ELISpot检测5种不同mRNA疫苗(5 μ g)免疫两针诱导的HPV16和18型E6、E7特异性IFN γ 和IL-2水平。

图5 利用流式检测5种不同mRNA疫苗(5 μ g)免疫两针诱导的HPV16和18型E6、E7特异性T细胞应答反应。

图6 利用ELISpot检测4种不同mRNA疫苗(12.5 μ g)免疫三针诱导的HPV16和18型E6、E7特异性IFN γ 和IL-2水平。

图7 利用流式检测4种不同mRNA疫苗(12.5 μ g)免疫三针诱导的HPV16和18型E6、E7特异性T细胞应答反应。

图8 4种不同mRNA疫苗(12.5 μ g)免疫三针在TC-1肿瘤模型小鼠上的抗肿瘤效果。

图9 4种不同mRNA疫苗(12.5 μ g)免疫三针在TC-1肿瘤模型小鼠上的抗肿瘤效果。

图10 HPV-5 mRNA疫苗与PD-L1抗体联用的抗肿瘤效果评价。

发明详述

本申请提供了全新的多核苷酸序列，可用于针对HPV感染相关疾病的预防或治疗性核酸及融合多肽的制备。同时，本申请还提供了包含所述治疗性核酸或融合多肽的药物组合物或药物制品，例如mRNA疫苗，及其治疗疾病的用途。

术语

如本文所用，“编码序列”可用以指代成熟mRNA中可以被翻译为蛋白质的核糖核苷酸序列，亦可以指代作为模板用以转录所述核糖核苷酸(RNA)

序列的脱氧核糖核苷酸(DNA)序列的互补序列。此外,本申请的“编码序列”还可以进一步包含编码功能性核酸,例如miRNA, shRNA, dsRNA等的多核苷酸序列。

如本文所用,术语“HPV E2抗原序列”用于指代源自HPV的E2蛋白且具有免疫原性的氨基酸序列。在一些实施方案中, HPV E2抗原序列来自任意野生型或人工突变的HPV亚型的E2蛋白序列或为多个野生型或人工突变的HPV亚型的E2蛋白序列的融合蛋白。在一些实施方案中,所述HPV E2抗原序列源自HPV E2蛋白的一个保守肽序列,或为两个或多个保守肽序列的组合。在一些实施方案中,所述HPV E2抗原序列为HPV E2蛋白的一个或多个保守肽序列与特定的一个或多个野生型和/或人工突变的HPV亚型的E2蛋白序列的融合蛋白。保守肽序列可以是基因型内保守肽序列,即某一个HPV亚型E2蛋白不同突变体中的保守氨基酸序列;也可以是基因型间保守肽序列,即多个HPV亚型E2蛋白中的保守氨基酸序列。保守肽序列的获取方法(或保守评估的方法)是本领域已知的。示例性的,例如可以从NCBI等的蛋白质数据库收集来自HPV不同基因型的E2蛋白可用全长序列,并且用作原始数据输入。使用所有可用全长序列以确保所选的保守肽序列将等效地代表整个环境种群。例如,在保守评估之前,将所有基因型比对并且加权每个基因型内的序列以确保基因型多样性的等效代表并因此确保HPV E2抗原序列候选物代表整个环境种群。然后使用例如15个氨基酸的滑动窗口评估基因型内的保守性(基因型内保守性),从而根据组合窗口内的氨基酸普遍性和对每个序列的值加权来确定每个窗口的保守值,以识别在每个基因型内保守的片段,以及针对每个窗口创建的基因型内保守肽序列。‘基因型内保守肽序列’意指代表基因型序列的加权集合的氨基酸序列,而不是每个位置上最常见的氨基酸。要被分类为保守,该窗口必须在蛋白质的所有窗口保守值的第一个四分位数内具有保守值。随后,识别所有基因型中相同位置处的保守基因型内窗口,而与基因型之间共享的基因型内标准化共有序列的同一性百分比无关(基因型间保守)。然后创建所得区域的系统发育并且组合树内群序列以产生具有高水平共享的共有同一性的基因型间保守肽序列。

如本文所用,“连接肽”指融合蛋白中使两个多肽片段相互连接的一个氨基酸残基,或包含两个或三个以上氨基酸残基的肽链。在一些实施方案中,所述连接肽是柔性连接肽,其允许被连接的两个氨基酸片段具有一定的活动

性。添加Ser和Thr可以使得连接肽和水分子形成氢键，赋予连接肽在水溶液中的稳定性，从而减少连接肽和前后两个蛋白的相互作用。常见的柔性连接肽由Gly和Ser残基组成(“GS” linker)。除了GS柔性连接肽以外，还有一些其它的柔性连接肽，如(Gly)₈等，均为本领域已知的在一些实施方案中，所述连接肽是刚性连接肽，可以被用于完全隔绝两个连接的蛋白，维持他们独立的功能。常用的刚性连接肽包含 α 螺旋结构肽段、(XP)_n等，其中P代表脯氨酸，X可以是任意氨基酸，优先选择Ala, Lys, Glu, n则代表XP重复的次数。本领域技术人员可以根据具体应用场景和融合蛋白3D结构需求自主调整及选用不同的连接肽。

在本申请中，“5'端一侧”用以描述同一条多核苷酸序列中两段序列的相对位置关系。其中，“5'端”指所述多核苷酸序列包含游离5'-羟基的一端。例如“在HPV抗原多肽的编码序列的5'端一侧，进一步包含免疫刺激因子或其功能结构域的编码序列”，则指“免疫刺激因子或其功能结构域的编码序列”相对于“HPV抗原多肽的编码序列”，更靠近其共同所在的多核苷酸序列的5'端。

术语“信号肽”是指引导新合成的蛋白质定位或转移的短肽链。其中，引导新合成的蛋白质向分泌通路转移的信号肽又称为“分泌型信号肽”。在多数情况下，信号肽位于氨基酸序列的N端。在mRNA中，信号肽的编码序列通常位于起始密码子后，是一段编码疏水性氨基酸序列的RNA区域。在信号肽引导蛋白质完成定位后，通常会在信号肽酶的作用下被切除。术语“tPA-SP”即组织纤溶酶原激活物信号肽，是一种分泌信号肽。

如本文所用，所述“DNA序列与RNA序列的杂合体”是一条多核苷酸序列，用以组成该多核苷酸序列的核苷酸，一部分是DNA，一部分是RNA。

术语“5'帽子”位于mRNA的5'最末端，包含甲基化鸟苷酸，所述甲基化鸟苷酸经焦磷酸连接于mRNA的5'末端，与其相邻的核苷酸形成5',5'-三磷酸连接。5'帽子结构通常有三种类型(m7G5'ppp5'Np、m7G5'ppp5'NmpNp、m7G5'ppp5'NmpNmpNp)，分别称为O型、I型和II型。O型指末端核苷酸的核糖未甲基化，I型指末端一个核苷酸的核糖甲基化，II型指末端两个核苷酸的核糖均甲基化。本文中，“CleanCap AG”则用以指代m7G(5')ppp(5')(2'-OMeA)pG帽子。

如本文所用，术语“PolyA尾”或“PolyA序列”是指通常位于RNA分子3'-

末端的不间断或中断的腺苷酸残基序列。Poly-A尾或Poly-A序列是本领域技术人员已知的，且可以根据实际需要进行选用。在mRNA中，在有3'-UTR存在的情况下，Poly-A序列与3'-UTR的3'端相连。不间断的poly-A尾的特点是有连续的腺苷酸残基。Poly-A尾可以是任何长度的。在一些实施方案中，
5 Poly-A尾包含，或由至少20、至少30、至少40、至少80或至少100和至多500、至多400、至多300、至多200或至多150个腺苷酸(A)组成，特别是约120个A。通常，PolyA尾中的绝大多数核苷酸都是腺苷，所述绝大多数是指至少75%，至少80%，至少85%，至少90%，至少95%，至少96%，至少97%，至少98%。或至少99%的核苷酸，但允许剩余的核苷酸是A以外的核苷酸，例如U(尿苷
10 酸)、G(鸟苷酸)或C(胞苷酸)。

如本文所用，“同一性”的百分比，例如85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%同一性，是指氨基酸序列之间或核苷酸序列之间，通过序列比对确定的相似程度，是85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%。
15 例如，通过引入空位等方式可以使两条序列在尽可能多的位置上具有相同残基后，确定的具有相同碱基或氨基酸残基的位置数量占位置总数的比例。“同一性”的百分比可以用本领域已知的软件程序来确定。优选的是使用默认参数进行比对。一个优选的比对程序是BLAST。优选的程序是BLASTN和BLASTP。这些程序的细节可以在以下互联网地址找到：[ncbi.nlm.nih.gov/cgi-](http://ncbi.nlm.nih.gov/cgi-bin/BLAST)
20 [bin/BLAST](http://ncbi.nlm.nih.gov/cgi-bin/BLAST)。

如本文所用，核酸的“互补”是指一条核酸通过传统的Watson-Crick碱基配对与另一条核酸形成氢键的能力。百分比互补性表示核酸分子中可与另一核酸分子形成氢键(即，Watson-Crick碱基配对)的残基的百分比(例如，10个中的约5、6、7、8、9、10个分别为约50%，60%，70%，80%，90%和
25 100%互补)。“完全互补”是指核酸序列的所有连续残基与第二核酸序列中相同数量的连续残基形成氢键。如本文所用，“基本上互补”是指在约40、50、60、70、80、100、150、200、250或更多个核苷酸的区域内，至少约70%，75%，80%，85%，90%，95%，96%，97%，98%，99%或100%中的任何一个的互补程度，或指在严格条件下杂交的两条核酸。对于单个碱基或单
30 个核苷酸，按照Watson-Crick碱基配对原则，A与T或U、C与G或I配对时，被称为互补或匹配，反之亦然；而除此以外的碱基配对都称为不互补。本申

请中某多核苷酸序列的“互补多核苷酸序列”则是指与该某多核苷酸序列完全互补的多核苷酸序列。

如本文所用，“递送体”是指为辅助多核苷酸、多肽等较大的生物分子进入细胞内，而将其包装或包裹后形成与细胞膜亲和性更高，更易于由胞外到胞内进行跨膜转运的结构。递送体及其制备方法都是本领域已知的，包括但不

5 限于脂质体(例如脂质纳米颗粒(LNP))，病毒(例如AAV，慢病毒)，量子点。LNP的制备方法是本领域已知的，例如公开于CN114901360A、CN113941011A中的那些。在一些实施方案中，所述LNP包含PEG修饰的脂质、非阳离子脂质、固醇、可电离脂质或其任何组合。

如本文所用，所述“免疫刺激因子”在本申请中特指哺乳动物体内本身可产生且可增强免疫系统对抗原应答的蛋白、多肽或核酸分子，包括但不限于：增强免疫细胞处理和/或抗原提呈能力的细胞因子，例如树突状细胞生长因子(如Flt3L等)；打破免疫抑制的分子，包括但不限于免疫检查点抑制剂；促炎性细胞因子(如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、IFN α -2a、IFN α -2 β 、

10 Pre-IFN α -2 β 、IL-2)等。

如本文所用，术语“佐剂”即可添加到药物组合物或制剂中，用以提高个体免疫系统对抗原应答的外源物质，包括但不限于化学佐剂及细菌类抗原。

如本文所用，“Flt3L”即FMS-样酪氨酸激酶3配体(FMS-like tyrosine kinase 3 ligand)。在本申请的一些实施方案中，Flt3L是人源的Flt3L，例如以

20 基因ID: 2323记载于NCBI数据库的Flt3L。

术语“免疫检查点”是免疫系统中的分子，它可以打开一个信号(共刺激分子)或关闭一个信号。许多癌症通过抑制T细胞信号来保护自己免受免疫系统的伤害。如本文所用，术语“免疫检查点抑制剂”可以通过对免疫检查点的作用，帮助阻止癌症的这种保护机制。例如免疫检查点抑制剂可以是针对以下任何一种或多种检查点分子的抗体或其抗原结合片段：2B4、4-1BB、4-1BB配体、B7-1、B7-2、B7H2、B7H3、B7H4、B7H6、BTLA、CD155、CD160、CD19、CD200、CD27、CD27配体、CD28、CD40、CD40配体、CD47、CD48、CTLA-4、DNAM-1、半乳凝素-9、GITR、GITR配体、HVEM、ICOS、ICOS配体、IDO1、KIR、3DL3、LAG-3、OX40、OX40配体、PD-L1、PD-1、PD-L2、LAG3、PGK、SIRP α 、TIM-3、VSIG8。其中，“PD-1”(程序性T细胞死亡受体)是一种在T细胞表面发现的跨膜蛋白，当它与肿瘤细胞上的

25 30

PD-L1(程序性T细胞死亡配体1)结合时, 会导致T细胞活性的抑制和T细胞介导的细胞毒性的降低。因此, PD-1和PD-L1是免疫下调剂或免疫检查点信号的"关闭开关"。

在本申请中, "免疫检查点抑制剂"也包括共刺激分子的激动剂。例如, CD28、CD122、CD137等的激动剂。CD28在几乎所有的人类CD4+T细胞和大约一半的CD8+T细胞上构成性表达, 促使T细胞扩增。CD122可增加CD8+效应T细胞的增殖。4-1BB(也称为CD137)参与T细胞增殖, 并可通过介导信号传导保护T细胞, 尤其是CD8+T细胞免受活化诱导的细胞死亡。

如本文所用, "HPV感染相关疾病"是指任何主要或部分因人乳头瘤病毒感染导致的疾病。大多数HPV感染不引起症状且可自行消退。然而, 在一些情况下, 它们持续存在并且这可能导致出现普通疣或癌前病变。在本申请中, "HPV感染相关疾病"包括但不限于由HPV导致或部分导致的宫颈癌。判断某种疾病是否由HPV导致或部分导致的方法是本领域已知的, 例如通过既往HPV感染史, 检测患者病变组织、血液、体液、或其他相关组织或组织液中HPV的抗原和/或抗体等方法进行判断。本申请中, HPV可涵盖人乳头瘤病毒的任何亚型, 包括但不限于HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV53、HPV54、HPV56、HPV58和HPV59等。

如本文所用"mRNA"(信使RNA)是编码至少一种蛋白质的, 天然存在、非天然存在或经修饰的氨基酸聚合物的任何RNA, 并且可经翻译以在体外、体内、原位或离体产生所编码的蛋白质。本领域技术人员应当知晓, 除非另有说明, 否则本申请中所述的多核苷酸序列可在代表性DNA序列时, 以"T"代指胸腺嘧啶, 但在所述多核苷酸序列代表RNA(例如mRNA)时, "T"将由"U"(尿嘧啶)取代。因此, 由本文中的特定序列号(SEQ ID NO)公开并识别的任何DNA也公开与所述DNA互补或对应的RNA(例如mRNA)序列, 其中所述DNA序列的每个"T"被"U"取代。

如本文所用, "开放阅读框(ORF)"是以起始密码子(例如甲硫氨酸密码子(ATG或AUG))开始并以终止密码子(例如TAA、TAG或TGA, 或UAA、UAG或UGA)结束的连续DNA或RNA区段。ORF通常编码蛋白质。

本文所用的术语"融合多肽"和"融合蛋白"可互换使用, 应理解为意指包含衍生自不同基因产物(例如不同亚型HPV的同源蛋白, 相同亚型HPV

的不同蛋白，以及不同亚型HPV的非同源蛋白)的序列的组合或来自相同基因产物(例如单一HPV蛋白)的序列的组合的多肽，其中这些序列来自野生型基因产物的不同/单独的区域。例如，融合多肽可以包含通常被野生型中的其它序列区段分开的序列的组合，以及移除了一个或多段序列后剩余肽段的融合体。

如本文所用，“至少包含”是包含或为的含义。例如，

“从N端到C端至少依次包含：

- 1)氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；
- 2)氨基酸序列C，氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；
- 3)氨基酸序列B，以及氨基酸序列A；或
- 4)氨基酸序列C，氨基酸序列B，以及氨基酸序列A”

是指：

a)：

从N端到C端包含：

- “1)氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；
- 2)氨基酸序列C，氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；
- 3)氨基酸序列B，以及氨基酸序列A；或
- 4)氨基酸序列C，氨基酸序列B，以及氨基酸序列A”，且其中至少两个相邻的两个氨基酸序列(例如序列A与B，A与C，C与B)之间还进一步包含一个或更多个氨基酸；或

b)：从N端到C端包含：

- “1)氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；
- 2)氨基酸序列C，氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；
- 3)氨基酸序列B，以及氨基酸序列A；或
- 4)氨基酸序列C，氨基酸序列B，以及氨基酸序列A”，且其中任意两个相邻的氨基酸序列(例如序列A与B，A与C，C与B)之间均不包含更多的氨基酸。

如本文所用，当“直接连接”用于描述两段氨基酸序列之间的关系时，表示所述两端氨基酸序列之间不包含任何其它氨基酸；在一些实施方案中，“直接连接”是所述两端氨基酸序列通过化学键相连；在一些实施方案中，“直接连接”是所述两端氨基酸序列通过肽键(酰胺键)连接。

多核苷酸序列

本申请一方面提供了可用于预防或治疗HPV感染相关疾病的多核苷酸序列。通过大量比对和试验，发明人最终确定了本申请的多核苷酸序列，可引起健康小鼠显著的针对HPV的特异性免疫反应，并在HPV阳性的肿瘤模型鼠中具有显著的抗肿瘤活性。

所述“变体”是指保留与原始序列的生物学活性相同或基本上相同的生物学活性的序列或分子。所述变体可以来自相同或不同的物种(例如可以来自同一HPV亚型不同突变株的同源蛋白)，或者可以是基于天然的分子或现有的分子的合成序列。在本申请中，“变体”可用于指代蛋白、多肽、或氨基酸序列的变体，也可以用于指代核酸分子或多核苷酸序列的变体。

本领域技术人员可以容易地确定上述SEQ ID NO: 1至9的变体。例如通过序列比对，可以确定以上提及的各段氨基酸序列在对应HPV亚型相应蛋白氨基酸序列中的位置区段。而所有在该位置区段出现突变的HPV亚型的突变株在该区段的序列，均为所述各段氨基酸序列相应的变体。因此，SEQ ID NO: 1所示的氨基酸序列或其变体包含HPV16亚型突变株中对应于E6蛋白参考序列(NCBI 登记号QHA94929或AAL96630.1)的第1个至第85个氨基酸位点的E6蛋白氨基酸序列；SEQ ID NO: 2所示的氨基酸序列或其变体包含HPV-16亚型突变株中对应于E7蛋白参考序列(NCBI登记号ATI99837或NP_041326.1)第1个至第65个氨基酸位点的E7蛋白氨基酸序列，SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列或其突变体包含HPV-16亚型突变株中对应于E6蛋白参考序列第71至第158个氨基酸位点的E6蛋白氨基酸序列，SEQ ID NO: 4所示的氨基酸序列或其突变体包含HPV-16亚型突变株中对应于E7蛋白参考序列第51至第98个氨基酸位点的E7蛋白氨基酸序列；SEQ ID NO: 5所示的氨基酸序列或其变体包含HPV-18亚型突变株中对应于E6蛋白参考序列(NCBI登记号ABP99784)第1个至第85个氨基酸位点的E6蛋白氨基酸序列，SEQ ID NO: 6 所示的氨基酸序列或其变体包含HPV-18亚型突变株中对应于E7蛋白参考序列(NCBI 登记号UZQ21949或ABP99785.1)第1个至第65个氨基酸位点的E7蛋白参考序列，SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列或其变体包含HPV-18亚型突变株中对应于E6蛋白参考序列第71至第158个氨基酸位点的E6蛋白氨基酸序列，SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列或其变体包含HPV-18亚型突变株中对应于E7蛋白参

考序列第51至第105个氨基酸位点的E7蛋白氨基酸序列。而SEQ ID NO: 9所示的氨基酸序列则是由HPV16、18及31的多段E2蛋白融合而成，本申请发明人证实了HPV E2抗原序列具有增强HPV蛋白免疫原性的作用。

在一些实施方式中，所述氨基酸序列的“变体”相对于该所述氨基酸序列具有至少一个氨基酸的差别，例如具有至少一个氨基酸添加、插入、缺失、或取代。例如，所述氨基酸取代可以是保守氨基酸取代，即用具有相似性质的氨基酸取代原有的对应氨基酸。“保守取代”可以是极性对极性氨基酸，如甘氨酸(G, Gly)、丝氨酸(S, Ser)、苏氨酸(T, Thr)、酪氨酸(Y, Tyr)、半胱氨酸(C, Cys)、天冬酰胺(N, Asn)和谷氨酰胺(Q, Gln)；非极性对非极性氨基酸，如丙氨酸(A, Ala)、缬氨酸(V, Val)、色氨酸(W, Trp)、亮氨酸(L, Leu)、脯氨酸(P, Pro)、甲硫氨酸(M, Met)、苯丙氨酸(F, Phe)；酸性对酸性氨基酸，如天冬氨酸(D, Asp)、谷氨酸(E, Glu)；碱性对碱性氨基酸，如精氨酸(R, Arg)、组氨酸(H, His)、赖氨酸(K, Lys)；带电荷氨基酸对带电荷氨基酸，如天冬氨酸(D, Asp)、谷氨酸(E, Glu)、组氨酸(H, His)、赖氨酸(K, Lys)和精氨酸(R, Arg)；疏水对疏水性氨基酸，如丙氨酸(A, Ala)、亮氨酸(L, Leu)、异亮氨酸(I, Ile)、缬氨酸(V, Val)、脯氨酸(P, Pro)、苯丙氨酸(F, Phe)、色氨酸(W, Trp)和甲硫氨酸(M, Met)。在一些其他实施方式中，所述变体也可以包含非保守性取代。在一些实施方式中，所述氨基酸序列的“变体”可以相对于该氨基酸序列，具有至少约70%，75%，80%，85%，90%，95%，96%，97%，98%，99%的序列同一性。与该氨基酸序列相比，该氨基酸序列的“变体”可以具有至少40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%或前述数值中的任意两者构成的范围的活性。如本文所用，某个蛋白、多肽或氨基酸序列的“保守取代变体”是指其中一个或多个氨基酸残基经过氨基酸取代而不改变蛋白质或酶的整体构象和功能，这包括但不限于以前述“保守取代”描述的方式取代亲本蛋白质中氨基酸序列中的氨基酸。因此，相似功能的两个蛋白或氨基酸序列的相似性可能会不同。例如，基于MEGALIGN算法的70%至99%的相似度(同一性)。“保守取代变体”还包括通过BLAST或FASTA算法确定具有60%以上的氨基酸同一性的多肽或酶，若能达75%以上更好，最好能达85%以上，甚至达90%以上为最佳，并且与天然或亲本蛋白质或酶相比具有相同或基本相似的性质或功能。

因此，本申请所述的HPV抗原多肽及所述融合多肽应当涵盖上述变体。

本领域技术人员应当知晓，编码蛋白的核酸分子或多核苷酸序列的变体中包含“同义突变体”，所述“同义突变体”是指所述核酸分子或多核苷酸序列中的一个或多个密码子被与所述密码子编码相同氨基酸的其他密码子取代后得到的核酸分子或多核苷酸序列。

所述“至少包含”意指该多核苷酸序列可以由上述HPV抗原多肽的编码序列组成，亦可在包含上述HPV抗原多肽的编码序列的基础上还包含其他多核苷酸序列。

例如调控上述HPV抗原多肽表达的序列，使该多核苷酸更加稳定的序列，以及其他一些可促进上述HPV抗原多肽在受试者体内刺激免疫应答的其他多核苷酸序列。

在一些实施方案中，所述其他多核苷酸序列可以使用任何免疫刺激因子的编码序列。优选的免疫刺激因子包括例如Flt3L。

所述多核苷酸序列可以是DNA序列，亦可为RNA序列，或是DNA序列与RNA序列的杂合体。

mRNA疫苗

本申请同时提供了用于HPV感染相关疾病预防或治疗的mRNA疫苗，所述mRNA疫苗包含上述多核苷酸序列中的RNA序列。所述mRNA疫苗可通过将含有编码HPV抗原多肽的多核苷酸序列导入受试者，直接进行翻译，形成相应的抗原蛋白，诱导机体产生特异性免疫应答，达到预防免疫的作用，同时，通过对包含HPV抗原的肿瘤细胞起到靶向的杀伤作用。

mRNA疫苗的制备方法是本领域已知的。特别的，所述mRNA疫苗中的mRNA在包含上述多核苷酸序列的同时，其还进一步包含多个必要的功能组件的编码序列，以表达、调节、或增强上述HPV抗原多肽的表达水平。所述功能组件包括但不限于5'帽子、5' UTR、3' UTR、Poly尾等。所述功能组件是本领域已知的，本领域技术人员可根据实际需要进行选择及组合。5'UTR和3'UTR两者通常都从基因组DNA转录，并且是成熟前mRNA(或称mRNA前体或pre-mRNA)就具有的元件。成熟mRNA的特征性结构特征(例如5'-帽和3'-多聚(A)尾)通常是在mRNA加工期间添加至经转录的(成熟前)mRNA。因此，在一些实施方案中，所述mRNA是mRNA前体。在一些实

施方案中, 所述mRNA是成熟mRNA。

在一些实施方案中, 所述mRNA疫苗包含上述RNA多核苷酸序列, 其具有编码至少一种具有至少一个修饰、至少一个5'帽子的抗原性多肽的开放阅读框, 并且配制在脂质纳米颗粒内。可根据制造商的方案, 使用以下化学RNA帽类似物在体外转录反应期间同时完成对多核苷酸的5'加帽以产生5'-鸟苷帽结构: 3'-O-Me-m7G(5')ppp(5')G[ARCA帽]、G(5')ppp(5')A、G(5')ppp(5')G、m7G(5')ppp(5')A、m7G(5')ppp(5')G(NewEnglandBioLabs、Ipswich、MA)、或m7G(5')ppp(5')(2'-OMeA)pG(CleanCapAG)。可使用牛痘病毒加帽酶在转录后完成对经修饰RNA的5'加帽, 以产生O型帽子结构: m7G(5')ppp(5')G(New England BioLabs, Ipswich, MA)。可使用牛痘病毒加帽酶和2'-O甲基-转移酶两者来产生I型帽子结构, 以产生m7G(5')ppp(5')(2'-OMeA)pG, 上述I型帽子结构亦可通过CleanCap 方法产生。可从I型帽子结构接着使用2'-O甲基-转移酶对5'-倒数第三核苷酸进行2'-O-甲基化来产生II型帽子结构。可从II型帽子结构接着使用2'-O甲基-转移酶对5'-倒数第四核苷酸进行2'-O-甲基化来产生III型帽子结构。

3'-Poly(A)尾通常是添加至所转录mRNA的3'端。在一些实施方案中, 其可包含至多约400个腺嘌呤核苷酸。在一些实施方案中, 就个别mRNA的稳定性而言, 3'-多聚(A)尾的长度可为必不可少的要素。

在一些实施方案中, 所述mRNA还包含稳定化元件。稳定化元件可包括例如组蛋白茎环。在一些实施方案中, 所述mRNA包含编码区、至少一个组蛋白茎环和任选地poly(A)序列或多聚腺苷酸化信号。所述poly(A)序列或多聚腺苷酸化信号通常应增强所编码蛋白质的表达水平。在一些实施方案中, 所述mRNA包含poly(A)序列或多聚腺苷酸化信号与至少一个组蛋白茎环的组合, 尽管两者在自然界中具有替代机制, 但其协同作用可使蛋白质表达增加至超过任一单个元件所观察到的水平。poly(A)与至少一个组蛋白茎环的组合的协同效应不依赖于元件的次序或poly(A)序列的长度。在一些实施方案中, 所述组蛋白茎环通常源自组蛋白基因, 并且包括由间隔区(由短序列组成)分隔的两个相邻部分或完全反向互补序列的分子内碱基配对形成环。未配对的环区通常无法与茎环元件中的任一者进行碱基配对。茎环结构的稳定性通常取决于长度、错配或膨出部的数目以及配对区的碱基组成。在一些实施方案中, 可产生摆动碱基配对(非Watson-Crick碱基配对)。在一些实施方案中, 所

述至少一个组蛋白茎环序列包含15至45个核苷酸长度。在一些实施方案中，所述如mRNA不包含组蛋白下游元件(HDE)。“组蛋白下游元件”(HDE)包括在天然存在的茎环3'的富含嘌呤的大约15至20个核苷酸的多核苷酸区段，其代表参与将组蛋白前mRNA加工为成熟组蛋白mRNA的U7 snRNA的结合位点。

在一些实施方案中，可将所述mRNA的一个或多个富含AU的序列去除。这些序列有时称为AURES，其是在3'UTR中发现的去稳定化序列。可将AURES从mRNA中去除。或者，可使AURES保留在mRNA中。

在一些实施方案中，所述mRNA被配置于脂质纳米颗粒(LNP)内。在一些实施方案中，脂质于所述mRNA混合形成脂质纳米颗粒。在一些实施方案中，将RNA配制在脂质纳米颗粒中。在一些实施方案中，所述脂质纳米颗粒首先形成为空的脂质纳米颗粒，并且在即将施用之前(例如在几分钟至一小时内)与疫苗的mRNA组合或包裹。

所述脂质纳米颗粒通常包含可电离的脂质、非阳离子脂质、固醇和PEG脂质组分以及目标核酸，例如上述mRNA。可使用如本领域中通常已知的组分、组合物和方法来产生本公开的脂质纳米颗粒，参见例如PCT/US2016/052352、PCT/US2016/068300、PCT/US2017/037551、PCT/US2015/027400、PCT/US2016/047406、PCT/US2016000129、PCT/US2016/014280、PCT/US2016/014280、PCT/US2017/038426、PCT/US2014/027077、PCT/US2014/055394、PCT/US2016/52117、PCT/US2012/069610、PCT/US2017/027492、PCT/US2016/059575和PCT/US2016/069491，其全部通过引用整体并入本文。

在一些实施方案中，所述mRNA疫苗还可进一步包含一种或多种佐剂。佐剂是本领域已知并可以依具体抗原及疾病情况进行选择的。示例性的佐剂包括：铝盐佐剂(如氢氧化铝或磷酸铝溶液)，核酸类佐剂(如CpG-ODN)，含脂类佐剂(如LPS)，混合佐剂(如MF59、弗氏佐剂)，聚集体结构佐剂(如RAM1、RAM2、RAM3)。

药物组合物或药物制品

本申请提供的药物组合物或药物制品包含上述多核苷酸序列、包含所述多核苷酸序列的核酸分子、递送体或细胞、由上述多核苷酸序列编码的融合

多肽，或mRNA疫苗。其中所述核酸分子、递送体、细胞、融合多肽、以及mRNA疫苗中的mRNA具有满足临床需求的纯度。

可选的，本申请的药物组合物或药物制品还可以根据治疗的特定适应症的需要进一步包含一种以上的其他活性化合物，优选的，所述化合物具有于
5 前述核酸分子、递送体、细胞、融合多肽具有互补活性、辅助、或促进作用，例如增强所述核酸分子、递送体、细胞、融合多肽引起免疫应答的能力，或增强免疫系统对所述核酸分子、递送体、细胞、融合多肽的免疫应答，且不会对彼此产生不利影响的化合物。此类化合物可以对预期目的有效的量在所述药物组合物或药物制品中存在。例如，在一些实施方案中，所述其他活性
10 化合物可以包含一种或多种免疫刺激因子，例如Flt3L、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、IFN α -2a、IFN α -2 β 、Pre-IFN α -2 β 、IL-2、以及PD-1或PD-L1抗体等免疫检查点抑制剂。

上述活性成分，例如核酸分子、递送体、细胞、融合多肽等可以夹在或包裹于递送体或胶体给药系统中，例如夹在或包裹于脂质体、白蛋白微球、
15 微乳、纳米颗粒、或纳米胶囊中。当所述药物组合物或药物制品包含两种或以上活性成分时，所述活性成分可以相互混合，或彼此分离，例如共同存在于同一递送体、胶体颗粒、或微胶囊中，或分别存在于不同递送体、胶体颗粒、或微胶囊中。

并且可选的，所述药物组合物或药物制品还进一步包含一种或多种药
20 学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂(Remington: Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th edition (2000))，以水溶液、冻干或其他干燥制剂的形式出现。所述药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂在使用的剂量和浓度下对受试者无毒，它们包括缓冲剂(如磷酸盐、柠檬酸盐、组氨酸和其他有机酸)，抗氧化剂(包括抗坏血酸和蛋氨酸)，防腐剂，低分子量(少于约10个
25 氨基酸残基)多肽，蛋白质(如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白)；亲水聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮。氨基酸(如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸)；单糖、双糖和其他碳水化合物(包括葡萄糖、甘露糖或糊精)；螯合剂(如EDTA)，多糖类(如蔗糖、甘露糖、海藻糖或山梨糖醇)；成盐的反离子(如钠)；金属络合物；非离子表面活性剂(如TWEEN™、PLURONICS™
30 或聚乙二醇)。可以制备持续释放的制剂。持续释放制剂的合适例子包括含有本发明免疫球蛋白的固体疏水性聚合物的半透性基质，该基质为异形物的

形式，如薄膜或微胶囊。

应当理解，本申请包含本文所描述的各种方面、实施方案以及所述方面和/或实施方案的组合。以上描述以及随后的实施例旨在说明而不是限制本申请的范围。在本申请范围内的其他方面、改进和修改对于本申请所属领域的技术人员将是显而易见的。因此，本领域的普通技术人员应该认识到，本申请的范围还包括对所述方面和实施方案的所述改进和修改。

实施例

实施例1：HPV疫苗的序列构建及制备

1.1 HPV疫苗序列的合成及重组载体构建

本实施例中HPV相关肿瘤mRNA疫苗的抗原序列为16和18型HPV的E6和E7蛋白，将其编码片段串联获得多核苷酸序列。自5'端依次包含：5'端带有XbaI的T7启动子、5' UTR、tPA-SP、Flt3L、HPV E2(如有)、E6/E7蛋白或其变体、3' UTR 和/或poly A尾的编码核苷酸序列进行XbaI和NotI双酶切，与经过XbaI和NotI酶切的pUC57-GW-Kan(金维智)载体骨架片段进行连接反应，构建重组质粒。在实施例1-6中所采用核酸序列组件1，ORF编码序列为SEQ ID NO：47-48、SEQ ID NO：50-52、SEQ ID NO：54；在实施例7-8中采用核酸序列组件2，ORF编码序列为SEQ ID NO：49、SEQ ID NO：53、SEQ ID NO：54。

1.2 mRNA制备

1.2.1 质粒线性化

步骤1构建的重组质粒，在polyA尾序列最后一个A后面有一个Sap I 酶切位点。用限制性内切酶Sap I 线性化含有目的基因的质粒，反应体系如表1所示，37°C酶切3 h。

表1. 质粒线性化酶切体系

10×Cutsmart缓冲液	5 μL
SapI酶(10000U/mL)	1 μL
质粒	10 μg

ddH ₂ O	补齐至50 μL
--------------------	----------

取2 μL酶切产物进行1%琼脂糖凝胶电泳，检测质粒的线性化情况。利用PCR产物回收试剂盒(康维世纪)纯化线性化质粒。

(2)体外转录及纯化

以步骤(1)获得的线性化重组质粒为模板进行体外转录，利用高产量T7 RNA转录试剂盒进行体外转录。高产量T7 RNA转录试剂盒，产品名称为High Yield T7 RNA Synthesis Kit，上海兆维科技发展有限公司，产品目录号为ON-040；5× Reaction Buffer、100mM ATP Solution、100mM CTP Solution、100mM GTP Solution、Enzyme mix、DNase I、Ammonium Acetate Stop Solution、Lithium Chloride (LiCl) Precipitation Solution均为高产量T7 RNA转录试剂盒中的组件。100mM ΨUTP Solution (假尿苷三磷酸)，全称为N1-Me-pUTP，100mM，上海兆维科技发展有限公司，产品目录号为R5-027。按如下体系(表2)加入各组分(以20μL反应体系为例)，混匀后37℃反应3h。

表2. 体外转录体系

5× Reaction Buffer	4μL
ATP(100mM)	2μL
ΨTP(100mM)	2μL
CTP(100mM)	2μL
GTP(100mM)	2μL
Enzyme mix	1μL
线性化DNA模板	500ng-1μg
CleanCap AG (100 mM)	1μL
无核酸酶H ₂ O	补齐至20μL

其中，CleanCap AG为m7G(5')ppp(5')(2'-OMeA)pG，货号为ON-134，上海兆维。

转录反应结束后，加入1 μL DNase I，37℃反应15 min，加入15 μL Ammonium Acetate Stop Solution，混匀。之后加入1/3体积的7.5 M Lithium Chloride (LiCl) Precipitation Solution(使其终浓度为2.5M)，-20℃放置30 min。12000 g离心15 min，RNA沉淀在底部，弃掉上清。加入1 mL 70%乙醇清洗RNA，12000 g离心5 min，弃掉上清。晾干后加入50 μL无RNA酶的水溶解沉淀，并使用紫外分光光度计进行mRNA定量，得到加帽的体外转录mRNA。

1.3 脂质纳米颗粒(LNP)包载

将步骤1.2得到的mRNA原液分别分散于20mM醋酸溶液(pH 5.0)，得到mRNA浓度为200 μg/mL的RNA溶液。按照可电离脂：胆固醇：DSPC：DMG-PEG2000 = 50：38.5：10：1.5的摩尔比进行混合成混脂。控制水相和油相流速通过T混流的方式，使mRNA与脂质混合物进行混合，启动注射泵，使mRNA溶液与脂质混合物混合形成LNP。然后用稀释液进行10倍稀释，经过超滤管离心浓缩后进行三次溶液置换。将上述得到的溶液，加入Tris水溶液调pH至7.0~8.0，得到LNP包载的mRNA溶液。LNP即脂质纳米颗粒。

利用Ribogreen RNA定量试剂盒(Invitrogen, R11490)和达尔文ZetaSizer粒径仪分别测定LNP包载的mRNA浓度和粒径。实验同时设置没有包载任何物质的LNP作为对照。

实施例2 HPV-M mRNA疫苗的细胞免疫学量效评价

25只6-8周龄SPF级雌性C57BL/6小鼠，随机分成5组，每组5只。根据表4所示分组情况对小鼠进行mRNA疫苗的免疫，每两周免疫一次，共免疫三次。免疫后7天处死小鼠，取脾置于70 μm细胞尼龙滤网上，在2 ml RPMI-1640完全培养基中充分研磨制成细胞悬液，并进行计数。

表3、疫苗细胞免疫反应检测小鼠分组情况

候选疫苗	剂量	免疫方式	小鼠数量
HPV-M	2.5 μg	肌肉注射	5
HPV-M	12.5 μg	肌肉注射	5
HPV-M	25 μg	肌肉注射	5
HPV-M	50 μg	肌肉注射	5
LNP	50 μg	肌肉注射	5

2.1 ELISpot检测HPV16和18型E6、E7特异性IFN γ 和IL-2水平

按每孔 1.5×10^5 个细胞接种到ELISpot板中，加入HPV16和18型的E6和E7蛋白重叠肽库(赛百盛公司合成)。所述肽含有15个氨基酸序列，其中8个氨基酸残基与每个连续肽重叠。阳性对照孔加入佛波酯(PMA)和Ionomycin(离

子霉素)阳性刺激剂, 阴性对照孔不加刺激剂。随后将板置于5% CO₂ 培养箱中, 在37°C下孵育20小时。按照ELISpot试剂盒说明书(达科为, 2210001及Mabtech, 2210001), 对板内细胞进行抗体及显色孵育, 风干后利用装有Mabtech Apex 软件(version 1.1.45.114)的Mabtech IRIS ELISpot/FluoroSpot读板仪进行读板, 分别检测板内的斑点形成单位(SFU)。

2.2 流式检测HPV16和18型E6、E7特异性T细胞应答

为了全面评价上述HPV疫苗诱导的细胞免疫反应, 同时进行细胞内细胞因子染色测定。将上述获得的单细胞破红后过滤, 取96孔U底细胞培养板, 每孔接种 1×10^6 细胞量, HPV16和18型的E6和E7蛋白重叠肽库(赛百盛公司合成)或PMA和Ionomycin作为刺激物, BFA和莫能霉素(Biolegend, 420601和420701)作为阻断剂。板放入37°C、5% CO₂ 培养箱过夜孵育后, 先进行细胞外染色(CD3-cy5.5, CD4-APC或FITC和CD8-APC或FITC), 之后通过细胞破膜及固定, 并进行胞内细胞因子IFN- γ -PE或TNF- α -PE染色。所得细胞利用Cytoflex流式细胞仪(Beckman coulter)进行检测。通过对细胞进行门控来获得CD4⁺ 和CD8⁺ 细胞中IFN- γ 、TNF- α 的水平。

利用One-way ANOVA 统计学方法进行各实验组与对照组的显著性分析(*** $p < 0.001$ vs. LNP group; ### $p < 0.001$ vs. HPV-M -2.5 μg ; ## $p < 0.01$ vs. HPV-M-2.5 μg ; && $p < 0.01$ vs. HPV-M-12.5 μg ; & $p < 0.05$ vs. HPV-M- 12.5 μg)。如图1所示, Elispot及流式结果均显示HPV-M产生的细胞免疫反应呈现剂量依赖性, 25 μg 后达到平台期。

实施例3 HPV-M mRNA疫苗的药效学评价

3.1 肌肉或瘤内注射HPV-M疫苗后的抗瘤效果

本研究利用TC-1小鼠肿瘤模型进行HPV-M疫苗的药效学评价。6-8周龄SPF级雌性C57BL/6小鼠, 皮下接种对数生长期的TC-1细胞。待肿瘤体积达到100mm³时, 根据肿瘤体积进行条件随机分组, 每组10只。根据表4所示分组情况对小鼠进行mRNA疫苗的免疫, 每周免疫一次, 免疫三次。每周测量两次肿瘤大小并记录小鼠的生存情况。按照如下公式计算肿瘤体积: 种植瘤体积=长径 $\times$ 短径 $\times$ 短径/2, 即 $V=ab^2/2$ 。利用One-way ANOVA及Log-rank分别对肿瘤体积及存活率进行各组间的统计学分析。

表4 HPV-M疫苗药效评价的小鼠分组情况

候选疫苗	剂量	免疫方式	小鼠数量
HPV-M	6.25 μg	肌肉注射	10
HPV-M	12.5 μg	肌肉注射	10
HPV-M	25 μg	肌肉注射	10
LNP Ctrl	25 μg	肌肉注射	10
HPV-M	6.25 μg	瘤内注射	10
HPV-M	12.5 μg	瘤内注射	10
HPV-M	25 μg	瘤内注射	10
LNP Ctrl	25 μg	瘤内注射	10

结果如图2所示，在TC-1小鼠肿瘤模型上，不论是肌肉注射还是瘤内注射，与作为对照组LNP处理的小鼠相比，经HPV-M的各剂量组治疗的小鼠的平均肿瘤体积显著减小，小鼠生存期也得到显著延长。

5 3.2 肌肉或肿瘤附近淋巴周注射HPV-M疫苗后的抗瘤效果

按照与上述抗肿瘤效果的评价方法，根据表5所示分组情况对小鼠进行mRNA疫苗的免疫。

表5 HPV-M疫苗药效评价的小鼠分组情况

候选疫苗	剂量	免疫方式	小鼠数量
HPV-M	6.25 μg	肌肉注射	10
HPV-M	12.5 μg	肌肉注射	10
HPV-M	25 μg	肌肉注射	10
LNP Ctrl	25 μg	肌肉注射	10
HPV-M	6.25 μg	淋巴周注射	10
HPV-M	12.5 μg	淋巴周注射	10
HPV-M	25 μg	淋巴周注射	10
LNP Ctrl	25 μg	淋巴周注射	10

10 结果如图3所示，在TC-1小鼠肿瘤模型上，不论是肌肉注射还是淋巴周注射，与作为对照组LNP处理的小鼠相比，HPV-M的各剂量组均能显著抑制肿瘤生长，显著延长小鼠生存期。

实施例4 不同HPV mRNA疫苗在小鼠接种后的细胞免疫评价

35只6-8周龄SPF级雌性C57BL/6小鼠，随机分成7组，每组5只。根据表4所示分组情况对小鼠进行mRNA疫苗的免疫，每两周免疫一次，免疫两次。免疫后7天处死小鼠，取脾置于70 μ m细胞尼龙滤网上，在2 ml RPMI-1640完全培养基中充分研磨制成细胞悬液，并进行计数。

表6、疫苗细胞免疫反应检测小鼠分组情况

候选疫苗	剂量	免疫方式	小鼠数量
HPV-1	5 μ g	肌肉注射	5
HPV-2	5 μ g	肌肉注射	5
HPV-3	5 μ g	肌肉注射	5
HPV-4	5 μ g	肌肉注射	5
HPV-M	5 μ g	肌肉注射	5
LNP	5 μ g	肌肉注射	5

4.1 ELISpot检测HPV16和18型E6、E7特异性IFN γ 和IL-2水平

按照实施例2相同的ELISpot方法检测上述五种HPV疫苗接种后诱导的抗原特异性IFN γ 和IL-2水平。

如图4所示，在两针免疫5 μ g低剂量时，五个实验组小鼠的SFU/ 10^6 脾细胞的IFN- γ 和IL-2斑点平均数都大于阴性对照组。与HPV-M疫苗组相比，HPV-1、HPV-2、HPV-3和HPV-4疫苗组都显著提高了小鼠脾细胞经特异性肽刺激后表达的IFN- γ 和IL-2水平，有效诱导抗原特异性的细胞免疫应答。利用GraphPad Prism 8软件对各组间的显著性进行One-way ANOVA 统计学分析(*** p < 0.001 vs. LNP对照; ** p < 0.01 vs. LNP对照; * p < 0.05 vs. LNP对照; ### p<0.001 vs. HPV-M; ## p<0.01 vs. HPV-M; # p<0.05 vs. HPV-M)。

4.2 流式检测HPV16和18型E6、E7特异性T细胞应答

同时按照与实施例2相同的流式方法检测上述五种HPV疫苗接种后诱导的抗原特异性T细胞应答。通过对细胞进行门控来获得CD4⁺ 和CD8⁺ 细胞中IFN- γ 、TNF- α 的水平，并利用One-way ANOVA 统计学方法进行各实验组与对照组的显著性分析，利用学生t检验进行实验组与原始序列HPV-M的

两两比较。结果如图5所示，在两针免疫5 μg 低剂量时，HPV-1、HPV-2、HPV-3和HPV-4这四个实验组小鼠脾细胞中CD4⁺ 和CD8⁺ 细胞中IFN- γ 、TNF- α 百分比都显著大于HPV-M疫苗组，这表明接种疫苗之后能够成功诱导有效的免疫应答。利用GraphPad Prism 8软件对各组间的显著性进行One-way ANOVA 统计学分析(*** p < 0.001 vs. LNP对照; ** p < 0.01 vs. LNP对照; * p < 0.05 vs. LNP对照; ### p<0.001 vs. HPV-M; ## p<0.01 vs. HPV-M; # p<0.05 vs. HPV-M)。

实施例5 不同HPV mRNA疫苗在小鼠接种后的细胞免疫评价

25只6-8周龄SPF级雌性C57BL/6小鼠，随机分成7组，每组5只。根据表4所示分组情况对小鼠进行mRNA疫苗的免疫，每两周免疫一次，共免疫三次。免疫后7天处死小鼠，取脾置于70 μm 细胞尼龙滤网上，在2 ml RPMI-1640完全培养基中充分研磨制成细胞悬液，并进行计数。

表7、疫苗体液免疫反应检测小鼠分组情况

候选疫苗	剂量	免疫方式	小鼠数量
HPV-1	12.5 μg	肌肉注射	5
HPV-4	12.5 μg	肌肉注射	5
HPV-5	12.5 μg	肌肉注射	5
HPV-M	12.5 μg	肌肉注射	5
LNP	12.5 μg	肌肉注射	5

5.1 ELISpot检测HPV16和18型E6、E7特异性IFN γ 和IL-2水平

按照实施例2相同的ELISpot方法检测上述四种HPV疫苗接种后诱导的抗原特异性IFN γ 和IL-2水平。

如图6所示，在三针免疫12.5 μg 剂量时，四个实验组小鼠的SFU/10⁶脾细胞的IFN- γ 和IL-2斑点平均数都大于阴性对照组。与HPV-M疫苗组相比，HPV-1、HPV-4和HPV-5疫苗组都显著提高了小鼠脾细胞经特异性肽刺激后表达的IFN- γ 、IL-2水平，这表明这三种疫苗显著增强了抗原特异性的细胞免疫反应。利用GraphPad Prism 8软件对各组间的显著性进行One-way ANOVA 统计学分析(*** p < 0.001 vs. LNP对照; ** p < 0.01 vs. LNP对照; * p < 0.05 vs. LNP 对照; ### p<0.001 vs. HPV-M; ## p<0.01 vs. HPV-M; # p<0.05 vs.

HPV-M)。

5.2 流式检测HPV16和18型E6、E7特异性T细胞应答

同时按照与实施例2相同的流式方法检测上述四种HPV疫苗接种后诱导的
5 抗原特异性T细胞应答。通过对细胞进行门控来获得CD4⁺ 和CD8⁺ 细胞中
IFN- γ 、TNF- α 的水平，并利用One-way ANOVA 统计学方法进行各实验组
间的显著性分析。如图7所示，在三针免疫12.5 μ g剂量时，四个实验组小鼠
的脾细胞中CD4⁺和CD8⁺细胞IFN- γ 、TNF- α 百分比都显著大于阴性对照组。
与HPV-M疫苗组相比，HPV-1，HPV-4和HPV-5都显著提高了CD8⁺细胞中IFN-
10 γ 和TNF- α 百分比，这进一步表明这三种疫苗能够诱导比HPV-M疫苗更强
的抗原特异性细胞免疫反应。利用GraphPad Prism 8软件对各组间的显著性
进行One-way ANOVA 统计学分析(*** p < 0.001 vs. LNP对照; ** p < 0.01 vs.
LNP对照; * p < 0.05 vs. LNP对照; ### p<0.001 vs. HPV-M; ## p<0.01 vs.
HPV-M; # p<0.05 vs. HPV-M)。

实施例6 不同HPV mRNA疫苗在TC-1小鼠肿瘤模型中的抗瘤效果

本研究按照与实施例3相同的方法在TC-1小鼠肿瘤模型进行不同HPV
mRNA疫苗的药效学评价。根据表8所示分组情况对小鼠进行mRNA疫苗给药。

表8 HPV-M疫苗药效评价的小鼠分组情况

候选疫苗	剂量	免疫方式	小鼠数量
HPV-1	12.5 μ g	肌肉给药	10
HPV-4	12.5 μ g	肌肉给药	10
HPV-5	12.5 μ g	肌肉给药	10
HPV-M	12.5 μ g	肌肉给药	10
LNP	12.5 μ g	肌肉给药	10

结果如图8所示，在TC-1小鼠肿瘤模型上，与作为对照组LNP处理的小
鼠相比，经各疫苗组治疗的小鼠的平均肿瘤体积显著减小，小鼠生存期也得
到显著延长。在给药后22天时，HPV-M、HPV-1、HPV-4和HPV-5各疫苗组
中肿瘤消失小鼠所占比例分别为30%(3/10)、50%(5/10)、60%(6/10)和
70%(7/10)。因此，总体来讲，同等剂量下HPV-1，HPV-4和HPV-5的抗瘤效
25 果优于HPV-M疫苗，其中HPV-5最优。

实施例7 不同HPV mRNA疫苗的药效学评价

6.1 肌肉注射HPV mRNA疫苗后的抗瘤效果

本研究按照与实施例3相同的方法在TC-1小鼠肿瘤模型进行不同HPV mRNA疫苗的药效学评价。根据表9所示分组情况对小鼠进行mRNA疫苗的免疫，每周免疫一次，免疫三次(图9)。每周测量三次肿瘤大小并记录小鼠的生存情况。

表9HPV-M疫苗药效评价的小鼠分组情况

候选疫苗	剂量	免疫方式	小鼠数量
LNP Ctrl	12.5 μg	肌肉注射	10
HPV-M	12.5 μg	肌肉注射	10
HPV-1	12.5 μg	肌肉注射	10
HPV-4	12.5 μg	肌肉注射	10
HPV-5	12.5 μg	肌肉注射	10

结果如图9所示，在TC-1小鼠肿瘤模型上，与作为对照组LNP处理的小鼠相比，经各疫苗组治疗的小鼠的平均肿瘤体积显著减小。在给药后22天时，HPV-M、HPV-1、HPV-4和HPV-5各疫苗组中肿瘤消失小鼠所占比例分别为40%(4/10)、70%(7/10)、70%(7/10)和90%(9/10)。各疫苗组治疗的小鼠生存期也得到显著延长，结果显示HPV-5治疗组显著优于HPV-M治疗组。因此，总体来讲，同等剂量下HPV-1，HPV-4和HPV-5的抗瘤效果优于HPV-M疫苗，其中HPV-5最优。

6.2 不同HPV mRNA疫苗的长期抗肿瘤效果及免疫记忆研究

选取上述肿瘤完全消退的小鼠，在初次给药后的第68天小鼠背部对侧进行TC-1肿瘤细胞的再次等量接种，以正常未给药小鼠进行肿瘤细胞接种作为对照组。记录肿瘤生长及小鼠的生存情况，同时按照与实施例2相同的ELISpot和流式方法于实验终点检测小鼠的细胞免疫水平。

结果如图9所示，相比于对照组的快速肿瘤生长，经过HPV mRNA疫苗给药的所有小鼠(HPV-4组中14.3%(1/7)死亡除外)均没有肿瘤复发，并保持了至少42天的完全无瘤状态。如图9所示，四个实验组小鼠的SFU/10⁶脾细胞的IFN-γ和IL-2斑点平均数都大于阴性对照组，脾细胞中CD4⁺和CD8⁺细胞及其

IFN- γ 、TNF- α 百分比都高于阴性对照组。其中， HPV-4和HPV-5都显著提高了CD8⁺细胞中IFN- γ 和TNF- α 百分比。这些结果均表明这四种疫苗，尤其是HPV-5，能够诱导长期的抗原特异性免疫记忆，为防止肿瘤再复发提供强大保护。利用GraphPad Prism 8软件对各组间的显著性进行One-way ANOVA 统计学分析(*** p < 0.001 vs. LNP对照; ** p < 0.01 vs. LNP对照; * p < 0.05 vs. LNP对照; ns，无显著性差异)。

实施例8 HPV-5 mRNA疫苗与PD-L1抗体联用的抗瘤效果评价

本研究按照与实施例3相同的方法在TC-1小鼠肿瘤模型进行HPV-5 mRNA疫苗与PD-L1抗体联用的抗瘤效果评价。根据表10所示分组情况对小鼠进行mRNA疫苗和PD-L1抗体给药，其中PD-L1抗体(10F.9G2)和兔同型IgG2b(LTF-2)均购自BioXcell公司，给药剂量为腹腔注射10mg/kg。具体用药方案见图10。每周测量三次肿瘤大小并记录小鼠的生存情况。根据测量结果绘制肿瘤生长曲线和存活曲线，并通过相对肿瘤体积(relative tumor volume, RTV)计算相对肿瘤增殖率(T/C(%))和药物联用的协同效率。具体计算公式如下：RTV=V_t/V₀,其中V_t和V₀分别为某一时间点(dt)和分笼给药时(d0)测量的肿瘤体积。T/C(%)=(T_{RTV}/C_{RTV})×100%，其中T_{RTV}/C_{RTV}分别为实验组和对照组的RTV值。A和B两组药物的协同效率(%)=(A_{T/C}×B_{T/C}/AB_{T/C}) ×100%，其中A_{T/C}、B_{T/C}和AB_{T/C}分别为A药物组、B药物组和AB药物联用组的T/C值。

表10 HPV-5疫苗药效评价的小鼠分组情况

组别	药物	剂量	免疫方式	小鼠数量
G1	PBS	-	肌肉注射	9
	同型IgG2b	10mg/kg	腹腔注射	
G2	HPV-5	0.3 μ g	肌肉注射	9
	同型IgG2b	10mg/kg	腹腔注射	
G3	HPV-5	3 μ g	肌肉注射	9
	同型IgG2b	10mg/kg	腹腔注射	
G4	PBS	-	肌肉注射	9
	PD-L1 抗体	10mg/kg	腹腔注射	
G5	HPV-5	0.3 μ g	肌肉注射	9

	PD-L1抗体	10mg/kg	腹腔注射	
G6	HPV-5	3 μg	肌肉注射	9
	PD-L1抗体	10mg/kg	腹腔注射	

结果如图10所示，在TC-1小鼠肿瘤模型上，PBS对照组和PD-L1抗体单
给药组显示出快速的肿瘤生长和较短的生存期。与PBS相比，HPV-5的3μg
单给药组，尤其是HPV-5与PD-L1抗体联用组，都显著抑制了肿瘤的生长，
5 小鼠生存期也有明显延长。

表11 小鼠TC-1肿瘤模型中HPV-5与PD-L1抗体联用的肿瘤生长数据分析

组别	药物	RTV @ 16 天	T/C (%) @ 16 天	协同效 率
G1	PBS +同型 IgG2b	31.24 ± 3.01	-	
G2	HPV-5 (0.3 μg) +同型 IgG2b	11.58 ± 4.22	37.07	
G3	HPV-5 (3 μg) +同型 IgG2b	5.65 ± 2.92	18.07	
G4	PBS + PD-L1 抗体	33.93 ± 4.45	108.61	
G5	HPV-5 (0.3 μg) + PD-L1 抗体	4.32 ± 2.76	13.83	2.91
G6	HPV-5 (3 μg) + PD-L1 抗体	0.31 ± 0.10	1.00	19.60

对给药后第16天肿瘤数据进行计算，结果如表11所示，HPV-5(0.3μg)和
HPV-5(3μg)与PD-L1抗体联用的协同效率分别为2.91和19.60(值>1时，两者具
10 有协同效应)，这表明HPV-5 mRNA疫苗与PD-L1抗体间具有很好的抗肿瘤协
同效应。

本申请以上实施例中使用的序列示于如下序列表中。应当理解，以下序
列仅为本申请实施方案的示例性序列，而非对本申请方案的任何限制。以下
15 序列表中的核酸序列可表示DNA序列或RNA序列，当其表示RNA序列时，
其中的“T”代表尿苷。

序列表：

SEQ ID NO.	名称	序列
氨基酸序列		
1	HPV16-E6N	MHQKRTAMFQDPQERPRKLPHLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRRE VYDFAFRDLCIVYRDGNPYAVCDKCLKFYISKISEYRY
2	HPV16-E7N	MHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPD RAHYNIVTFCCCKCDSTL
3	HPV16-E6C	DKCLKFYISKISEYRYCYSVYGTTLQYQYNKPLCDLLIRCINCQKPLCP EEKQRHLDKKQRFHNIRGRWTGRCMSSCRSSRTRRETQL
4	HPV16-E7C	HYNIVTFCCCKCDSTLRRLCVQSTHVDIRTLEDLLMGTLGIVCPICSQKP

5	HPV18-E6N	MARFEDPTRRPYKLPDLCTELNTSLQDIEITCVYCKTVLELTEVFEEAFK DLFVVYRDSIPHAACHKCIDFYSRIRELRYYSDSV
6	HPV18-E7N	MYGPKATLQDIVLHLEPQNEIPVDLLCHEQLSDSEEENDEIDGVNHQHL PARRAEPQRHTMLCMC
7	HPV18-E6C	FYSRIRELRYYSDSVYGDITLEKLTNTGLYNLLIRCLRCQKPLNPAEKL HLNEKRRFHKIAGHYRGQCHSCCNRARQERLQRRRETQV
8	HPV18-E7C	ARRAEPQRHTMLCMCKCEARIELVVESSADDLRAFQQLFLSTLSFVC PWCASQQ
9	HPV-E2	MNVCQDKILEHYENDSKDILEHYENDSKDLCDHICDHIDYWKHIREC AIMYKARIRLECAIMYKAREMGFHHQFDGDCNTMHYTNWIYICEDAQC TVVEGQVDKKWEVHAGGQVILCPESGQRRIRPRSENCHPNKLLILKC LRYRFFKKHCKLSSTWHWTCHDGKHKWHWTCHDGKHKNAIVTLTYD HIDYWKAIRQENAIFFAARHQVVPALNICKAKACKAIEWNTEPKHCFK KGGQHIEVWFDYVAWDSVYYCGDDGWCKTEAEKYGCKGTWEVHFG NSIDCNDMSMCSTFDDNVSATLKV
10	Flt3L	ITQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLW RLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGLLERNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRF VQTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSCRLELQCQPDSSSTLPPPWSR PLEATAPTAPGGGSGD
11	tPA-SP	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPS
12	HPV-M	MHQKRTAMFQDPQERPRKLPHLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRRE VYDFAFRDLCIVYRDGNPYAVCDKCLKFYISKISEYRYMHGDTPTLHEY MLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIVTFCC KCDSTLDKCLKFYISKISEYRYCYSVYGTTLQEQYNKPLCDLLIRCINC QKPLCPEEKQRHLDKKQRFHNIRGRWTGRCMSCCRSSRTRRETQLHY NIVTFCCKCDSTLRCLVQSTHVDIRTLEDLLMGTLGIVCPICSQKPMAR FEDPTRRPYKLPDLCTELNTSLQDIEITCVYCKTVLELTEVFEEAFKDLF VVYRDSIPHAACHKCIDFYSRIRELRYYSDSVMYGPKATLQDIVLHLEP QNEIPVDLLCHEQLSDSEEENDEIDGVNHQHLPARRAEPQRHTMLCMC FYSRIRELRYYSDSVYGDITLEKLTNTGLYNLLIRCLRCQKPLNPAEKL HLNEKRRFHKIAGHYRGQCHSCCNRARQERLQRRRETQVARRAEPQR HTMLCMCKCEARIELVVESSADDLRAFQQLFLSTLSFVCPWCASQQ
13	HPV-1 及 HPV-2	MARFEDPTRRPYKLPDLCTELNTSLQDIEITCVYCKTVLELTEVFEEAFK DLFVVYRDSIPHAACHKCIDFYSRIRELRYYSDSVMYGPKATLQDIVLH LEPQNEIPVDLLCHEQLSDSEEENDEIDGVNHQHLPARRAEPQRHTMLC MCFYSRIRELRYYSDSVYGDITLEKLTNTGLYNLLIRCLRCQKPLNPAEK LRLNEKRRFHKIAGHYRGQCHSCCNRARQERLQRRRETQVARRAEP QRHTMLCMCKCEARIELVVESSADDLRAFQQLFLSTLSFVCPWCASQ QMHQKRTAMFQDPQERPRKLPHLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRRE EYDFAFRDLCIVYRDGNPYAVCDKCLKFYISKISEYRYMHGDTPTLHE YMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIVTF CKCDSTLDKCLKFYISKISEYRYCYSVYGTTLQEQYNKPLCDLLIRCINC CQKPLCPEEKQRHLDKKQRFHNIRGRWTGRCMSCCRSSRTRRETQLH YNIVTFCCKCDSTLRCLVQSTHVDIRTLEDLLMGTLGIVCPICSQKP
14	HPV-3	MHQKRTAMFQDPQERPRKLPHLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRRE VYDFAFRDLCIVYRDGNPYAVCDKCLKFYISKISEYRYAAMHGDTPTL HEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIVT FCCKCDSTLAADKCLKFYISKISEYRYCYSVYGTTLQEQYNKPLCDLLI RCINCQKPLCPEEKQRHLDKKQRFHNIRGRWTGRCMSCCRSSRTRRET QLAAHYNIVTFCCKCDSTLRCLVQSTHVDIRTLEDLLMGTLGIVCPICS QKPMARFEDPTRRPYKLPDLCTELNTSLQDIEITCVYCKTVLELTEVFEE AFKDLFVVYRDSIPHAACHKCIDFYSRIRELRYYSDSVAAMYGPKATL QDIVLHLEPQNEIPVDLLCHEQLSDSEEENDEIDGVNHQHLPARRAEPQ RHTMLCMCAAFYSRIRELRYYSDSVYGDITLEKLTNTGLYNLLIRCLRC QKPLNPAEKLRLNEKRRFHKIAGHYRGQCHSCCNRARQERLQRRRE TQVAAARRAEPQRHTMLCMCKCEARIELVVESSADDLRAFQQLFLST LSFVCPWCASQQ
15	HPV-4	MNVCQDKILEHYENDSKDILEHYENDSKDLCDHICDHIDYWKHIREC AIMYKARIRLECAIMYKAREMGFHHQFDGDCNTMHYTNWIYICEDAQC

		TVVEGQVDKKWEVHAGGQVILCPESGQRRIKRPRSENCHPNKLLILKC LRYRFKKHCKLSSTWHWTCHDGGKHKWHWTCHDGGKHKNAIVTLTYD HIDYWKAIRQENAIFFAARHQVVPALNICKAKACKAIEWNTEPKHCFK KGGQHIEVWFDYVAWDSVYYCGDDGWCKTEAEKYGCKGTWEVHFG NSIDCNDSMCSTFDDNVSATELVKMHQKRTAMFQDPQERPRKLP TELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREVYDFAFRDLCIVYRDGNPYAVCDK CLKFYISKISEYRYMHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEE DEIDGPAGQAEPDRAHYNIVTFCKCDSTLDKCLKFYISKISEYRYCYC VYGTTLQYQYNKPLCDLLIRCINCQKPLCPEEKQRHLDKKQRFHNIRGR WTGRCMSSCRSSRTRRETQLHYNIVTFCKCDSTLRCLCVQSTHVDIRT LEDLLMGTGIVCPICSQKPMARFEDPTRRYPYKLPDLCTELNTSLQDIEI TCVYCKTVLELTVFEFAFKDLFVVYRDSIPHAACHKCIDFYSRIRELR YYSDSVMYGPKATLQDIVLHLEPQNEIPVDLLCHEQLSDSEEENDEIDG VNHQHLPARRAEPQRHTMLCMCFYSRIRELRYYSDSVYGDITLEKLTNT GLYNLLIRCLRCQKPLNPAEKLRLHNEKRRFHKIAGHYRGQCHSCCNR ARQERLQRRRETQVARRAEPQRHTMLCMCKCEARIELVVESSADDL RAFQQLFLSTLSFVCPWCASQQ
16	HPV-5	MNVCQDKILEHYENDSKDILEHYENDSKDLCDHICDHIDYWKHIRLEC AIMYKARIRLECAIMYKAREMGFHQFDGDCNTMHYTNWIYICEDAQC TVVEGQVDKKWEVHAGGQVILCPESGQRRIKRPRSENCHPNKLLILKC LRYRFKKHCKLSSTWHWTCHDGGKHKWHWTCHDGGKHKNAIVTLTYD HIDYWKAIRQENAIFFAARHQVVPALNICKAKACKAIEWNTEPKHCFK KGGQHIEVWFDYVAWDSVYYCGDDGWCKTEAEKYGCKGTWEVHFG NSIDCNDSMCSTFDDNVSATELVKMARFEDPTRRYPYKLPDLCTELNTS LQDIEITCVYCKTVLELTVFEFAFKDLFVVYRDSIPHAACHKCIDFYSR IRELRYYSDSVYGDITLEKLTNTGLYNLLIRCLRCQKPLNPAEKLRLHNEKRRFHKIAGHYRGQCH SCCNRARQERLQRRRETQVARRAEPQRHTMLCMCKCEARIELVVESS ADDLRAFQQLFLSTLSFVCPWCASQQMHQKRTAMFQDPQERPRKLP LCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREVYDFAFRDLCIVYRDGNPYAVC DKCLKFYISKISEYRYMHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSE EEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIVTFCKCDSTLDKCLKFYISKISEYRYCYC YSVYGTTLQYQYNKPLCDLLIRCINCQKPLCPEEKQRHLDKKQRFHNIR GRWTGRCMSSCRSSRTRRETQLHYNIVTFCKCDSTLRCLCVQSTHVDI RTLEDLLMGTGIVCPICSQKPMARFEDPTRRYPYKLPDLCTELNTSLQDIEI
17	tPA-SP+Flt3 L+HPV-M	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSITQDCSFQHSPISSDFAVKIRELS DYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGL LERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLQETSEQLVALKPWITR QNFSRCLELQCQPDSSSTLPPWSPRPLEATAPTAPGGGSGDMHQKRTA MFQDPQERPRKLPDLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREVYDFAFRD LCIVYRDGNPYAVCDKCLKFYISKISEYRYMHGDTPTLHEYMLDLQPET TDLYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIVTFCKCDSTLDK CLKFYISKISEYRYCYCYSVYGTTLQYQYNKPLCDLLIRCINCQKPLCPEE KQRHLDKKQRFHNIRGRWTGRCMSSCRSSRTRRETQLHYNIVTFCKCD STLRCLCVQSTHVDIRTLEDLLMGTGIVCPICSQKPMARFEDPTRRYPY KLPDLCTELNTSLQDIEITCVYCKTVLELTVFEFAFKDLFVVYRDSIPH AACHKCIDFYSRIRELRYYSDSVYGDITLEKLTNTGLYNLLIRCLRCQKPLNPAEKLRLHNEKRRF HKIAGHYRGQCHSCCNRARQERLQRRRETQVARRAEPQRHTMLCMC CKCEARIELVVESSADDLRAFQQLFLSTLSFVCPWCASQQ
18	tPA-SP+Flt3 L+ HPV-1 及 tPA-SP+Flt3 L+	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSITQDCSFQHSPISSDFAVKIRELS DYLLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGL LERVNTIEHFVTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLQETSEQLVALKPWITR QNFSRCLELQCQPDSSSTLPPWSPRPLEATAPTAPGGGSGDMARFEDPT RRPYKLPDLCTELNTSLQDIEITCVYCKTVLELTVFEFAFKDLFVVYR DSIPHAACHKCIDFYSRIRELRYYSDSVYGDITLEKLTNTGLYNLLIRCLRCQKPLNPAEKLRLHNEKRRF HKIAGHYRGQCHSCCNRARQERLQRRRETQVARRAEPQRHTMLCMC CKCEARIELVVESSADDLRAFQQLFLSTLSFVCPWCASQQ

	HPV-2	RELRYYSDSVYGDTLEKLTNTGLYNLLIRCLRCQKPLNPAEKLRLHNE KRRFHKIAAGHYRGQCHSCCNRARQERLQRRRETQVARRAEPQRHTML CMCKCEARIELVVESSADDLRAFQQLFLSTLSFVCPWCASQQMHQKR TAMFQDPQERPRKLPHLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREVDFAF RDLICIVYRDGNPYAVCDKCLKFYISKISEYRYMHGDTPTLHEYMLDLQ PETTDLYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIVTFCCCKCDSTL DKCLKFYISKISEYRYCYSVYGTTLQYQYNKPLCDLLIRCINCQKPLCP EEKQRHLDKKQRFHNIRGRWTGRCMSSCRSSRTRRETQLHYNIVTFCC KCDSTLRLCVQSTHVDIRTLEDLLMGTGLGIVCPICSQKP
19	tPA-SP+Flt3 L+ HPV-3	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSITQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDY LLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGL LERVNTEIHVFTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLQETSEQLVALKPWITR QNFSRCLELQCQPDSSSTLPPWSPRPLEATAPTAPGGGSGDMHQRKTA MFQDPQERPRKLPHLCTELQTTIHDIILECVYCKQQLLRREVDFAFRD LCIVYRDGNPYAVCDKCLKFYISKISEYRYAAMHGDTPTLHEYMLDLQ PETTDLYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQAEPDRAHYNIVTFCCCKCDSTL AADKCLKFYISKISEYRYCYSVYGTTLQYQYNKPLCDLLIRCINCQKPL CPEEKQRHLDKKQRFHNIRGRWTGRCMSSCRSSRTRRETQLAAHYNIV TFCCCKCDSTLRLCVQSTHVDIRTLEDLLMGTGLGIVCPICSQKPMARFED PTRRPYKLPDLCTELNTSLQDIEITCVYCKTVLELFEVFAFKDLFVVY RDSIPHAACHKCIDFYSRIRELRYYSDSVAAMYGPATLQDIVLHLEPQ NEIPVDLLCHEQLSDSEEENDEIDGVNHQHLPARRAEPQRHTMLCMCA AFYSRIRELRYYSDSVYGDTLEKLTNTGLYNLLIRCLRCQKPLNPAEKL RHLNEKRRFHKIAAGHYRGQCHSCCNRARQERLQRRRETQVAAARRAE PQRHTMLCMCKCEARIELVVESSADDLRAFQQLFLSTLSFVCPWCAS QQ
20	tPA-SP+Flt3 L+ HPV-4	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSITQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDY LLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGL LERVNTEIHVFTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLQETSEQLVALKPWITR QNFSRCLELQCQPDSSSTLPPWSPRPLEATAPTAPGGGSGDMNVCQDKI LEHYENDSKDILEHYENDSKDLCDHICDHIDYWKHIRLECAIMYKARIR LECAIMYKAREMGFHQFDGDICNTMHYTNWIYICEDAQCTVVEGQVD KKWEVHAGGQVILCPESGQRRIKRPRSENCHPNKLLILKCLRYRFKKH CKLSSTWHWTCHDGKHKWHWTCHDGKHKNAIVTLTYDHIDYWKAIR QENAIFFAARHQVVPALNICKAKACKAIEWNTEPKHCFKKGQGHIEVW FDYVAWDSVYYCGDDGWCKTEAEKYGCKGTWEVHFNSIDCNDMS CSTFDDNVSATELVKMHQKRTAMFQDPQERPRKLPHLCTELQTTIHDI LECVYCKQQLLRREVDFAFRDLCIVYRDGNPYAVCDKCLKFYISKISE YRYMHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEEDEIDGPAGQ AEPDRAHYNIVTFCCCKCDSTLDKCLKFYISKISEYRYCYSVYGTTLQ QYNKPLCDLLIRCINCQKPLCPEEKQRHLDKKQRFHNIRGRWTGRCMS CCRSSRTRRETQLHYNIVTFCCCKCDSTLRLCVQSTHVDIRTLEDLLMGT LGIVCPICSQKPMARFEDPTRRPYKLPDLCTELNTSLQDIEITCVYCKTV LELFEVFAFKDLFVVYRDSIPHAACHKCIDFYSRIRELRYYSDSVMY GPKATLQDIVLHLEPQNEIPVDLLCHEQLSDSEEENDEIDGVNHQHLPA RRAEPQRHTMLCMCFYSRIRELRYYSDSVYGDTLEKLTNTGLYNLLIR CLRCQKPLNPAEKLRLHNEKRRFHKIAAGHYRGQCHSCCNRARQERLQ RRRETQVARRAEPQRHTMLCMCKCEARIELVVESSADDLRAFQQLFL STLSFVCPWCASQQ
21	tPA-SP+Flt3 L+ HPV-5	MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSPSITQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDY LLQDYPVTVASNLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTAVAGSKMQGL LERVNTEIHVFTKCAFQPPPSCLRFVQTNISRLQETSEQLVALKPWITR QNFSRCLELQCQPDSSSTLPPWSPRPLEATAPTAPGGGSGDMNVCQDKI LEHYENDSKDILEHYENDSKDLCDHICDHIDYWKHIRLECAIMYKARIR LECAIMYKAREMGFHQFDGDICNTMHYTNWIYICEDAQCTVVEGQVD KKWEVHAGGQVILCPESGQRRIKRPRSENCHPNKLLILKCLRYRFKKH CKLSSTWHWTCHDGKHKWHWTCHDGKHKNAIVTLTYDHIDYWKAIR QENAIFFAARHQVVPALNICKAKACKAIEWNTEPKHCFKKGQGHIEVW FDYVAWDSVYYCGDDGWCKTEAEKYGCKGTWEVHFNSIDCNDMS

		CSTFDDNVSATELVKMARFEDPTRRPYKLPDLCTELNTSLQDIEITCVY CKTVLELTEVFEFAFKDLFVVYRDSIPHAACHKCIDFYSRIRELRYYS VMYGPATLQDIVLHLEPQNEIPVDLLCHEQLSDSEEENDEIDGVNHQ HLPARRAEPQRHTMLCMCFYSRIRELRYYSDSVYGDITLEKLTNTGLYN LLIRCLRCQKPLNPAEKLRLHNEKRRFHKIAGHYRGQCHSCCNRARQE RLQRRRETQVARRAEPQRHTMLCMCKCEARIELVVESSADDLRAFQ QLFLSTLSFVCPWCASQQMHQKRTAMFQDPQERPRKLPHLCTELQTTI HDIILECVYCKQQLLRREVYDFAFRDLCIVYRDGNPYAVCDKCLKFYS KISEYRYMHGDTPTLHEYMLDLQPETTDLYCYEQLNDSSEEEDEIDGP AGQAEPDRAHYNIVTFCKCDSTLDKCLKFYSKISEYRYCYSVYGT LEQQYNKPLCDLLIRCINCQKPLCPEEKQRHLDKKQRFHNIRGRWTGR CMSCCRSSRTRRETQLHYNIVTFCKCDSTLRLCVQSTHVDIRTLEDLL MGTGLIVCPICSQKP
核酸序列组件1		
22	5'UTR	acatttgctctgacacaactgtgtcactagcaacctcaaacagacacc
23	3'UTR	gctcgctttctgtgtccaatttctattaaaggttccttgttccctaagtcactactaaactgggggatattatgaa gggccttgagcatctggattctgctgctgcttcttctgtgtccaatttctattaaaggttccttgttccctaagtc actactaaactgggggatattatgaaggccttgagcatctggattctgcct
24	polyA 尾	aaGCATATG ACTaa
核酸序列组件2		
25	5'UTR	ACTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCACC
26	3'UTR	GCTGGAGCCTCGGTGGCCATGCTTCTTGCCCTTGGGCCTCCCCCA GCCCCCTCCTCCCCCTTCTGCACCCGTACCCCGTGGTCTTTGAATAA AGTCTGAGTGGGCGGC
27	polyA 尾	AA AAAAAAAAAAAAAAAAAAGATATCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
ORF 序列		
28	tPA-SP 多核 苷酸序列	ATGGACGCCATGAAGCGCGGTCTTTGCTGCGTCCTGCTGTTATGCGG CGCTGTGTTTCGTCAGCCCTAGC
29	Flt3L 多核 苷酸序列	ATAACGCAGGACTGCAGCTTCCAGCACAGCCCTATATCTTCGGACT TCGCGGTCAAGATTTCGGGAGCTCTCCGACTATCTGCTCCAGGACTAT CCCGTCACGGTCGCCAGCAACCTTCAGGACGAAGAGTTGTGTGGCG GCCTGTGGCGGTAGTCCTGGCGCAGCGTTGGATGGAGCGCCTGAA GACCGTGGCTGGTTTGAAGATGCAGGGCTTGTGGAGCGGGTGAAC ACGGAGATTCACTTCGTGACCAAGTGCGCGTTTCAGCCTCCGCCGA GCTGTCTGAGGTTTCGTGCAGACGAACATCAGTCGGCTCTTGCAGGA GACTAGCGAGCAGTTGGTCGCGTTGAAGCCGTGGATCACCCGCCAG AACTTCTCACGTTGCCTTGAGCTGCAGTGCCAGCCGATTCTCTGAC CCTCCCTCCGCCGTGGTCGCCGCGGCCGTGGAGGCCACGGCGCCC ACGGCGCCTGGCGGCGGGAGCGGAGAT
30	HPV16-E6N 多核苷酸序 列	ATGCATCAGAAGAGAACC GCCATGTTCCAAGATCCGCAAGAGAGA CCTAGAAAACCTCCCTCATCTGTGCACCGAACTGCAGACCACCATCC ACGACATCATCCTGGAGTGCGTGTATTGCAAACAACAGCTGCTGAG AAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGCATCGTGAC CGGGACGGCAATCCCTACGCCGTGTGCGACAAGTGCTCAAGTTCT ATAGCAAGATCAGCGAGTATAGATAC
31	HPV16-E7N 多核苷酸序 列	ATGCACGGAGATACGCCGACCCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGC AGCCCGAGACCACCGACCTGTACTGCTACGAGCAGCTGAACGACAG CAGCGAAGAGGAGGACGAGATTGACGGCCCGGCCGGAAGCCGA GCCCGACAGAGCCCACTACAACATCGTGACCTTCTGCTGTAAATGC GATAGCACTG
32	HPV16-E6C 多核苷酸序 列	GACAAGTGCTGAAGTTCTACAGCAAGATTAGCGAGTACAGATATT ACTGCTACTCCGTGTACGGGACAACCCTGGAGCAGCAGTACAACAA GCCTCTGTGCGACCTGCTGATCCGGTGTATTAAGTGTGACAAGCCCT TGTGTCCCGAGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGCAGAGAT TCCACAACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCATGAGCTGCTG

		CAGAAAGCAGCAGAACAAGAAGAGAGACACAACCTG
33	HPV16-E7C 多核苷酸序列	CACTACAATATCGTCACCTTCTGCTGCAAGTGCGACTCCACACTGCG GCTCTGCGTGACAGAGCACCCACGTGGACATCAGAACCTGGAGGAC CTGCTGATGGGCACCCCTGGGCATCGTGTGTCCCATCTGCAGCCAAA AGCCCTGATGA
34	HPV18-E6N 多核苷酸序列	ATGGCCCCGATTCTGAAGATCCCACAAGAAGACCCCTACAAGCTGCCCCG ACCTGTGCACCGAGCTGAACACAAGCCTCCAAGACATCGAGATTAC CTGCGTGTACTGCAAGACCGTGTGAGCTGACCGAGGTGTTTCGAG TTCGCCTTCAAGGACCTGTTCGTGGTGTACAGAGACAGCATCCAC ACGCCGCCTGCCACAAGTGCATCGACTTCTACAGCCGGATTCTGGGA ACTGCGGTACTACAGCGACAGCGTG
35	HPV18-E7N 多核苷酸序列	ATGTATGGGCCCCAAGGCCACCCCTGCAAGACATCGTGCTGCACCTGG AGCCTCAGAACGAAATACCCGTGGACCTGCTGTGCCATGAGCAACT GAGCGACAGCGAGGAAGAGAATGATGAGATCGACGGCGTGAATCA TCAGCACCTGCCCGCTAGAAGGGCCGAGCCACAACGGCACACCATG CTGTGCATGTGC
36	HPV18-E6C 多核苷酸序列	TTCTACAGCAGAATCAGAGAACTCCGGTATTACAGCGACTCCGTGT ACGGAGATACCCTCGAGAAGCTGACCAACACCGGCCTGTACAATCT GCTGATCAGATGTCTGAGATGTCAGAAACCCTTAAATCCCGCCGAG AAGCTGAGACACCTGAACGAGAAGAGAAGATTCCACAAGATCGCC GGCCACTACAGAGGGCAGTGCCACAGCTGCTGCAACAGAGCTAGA CAAGAGAGACTGCAGAGAAGACGGGAGACCCAAGTG
37	HPV18-E7C 多核苷酸序列	GCTAGAAGGGCTGAGCCGCAAAGACATACCATGCTGTGTATGTGCT GCAAATGCGAGGCTAGAATCGAGCTGGTGGTGGAGAGCAGCGCCG ACGACCTGAGAGCCTTTCAGCAGCTGTTCTGAGCACCCCTGAGCTTC GTGTGTCCCTGGTGCCTAGCCAACAG
38	HPV-E2 抗原 多核苷酸序列	ATGAACGTGTGCCAGGATAAGATCTTGGAGCATTACGAGAATGACT CCAAGGATATCCTGGAGCACTATGAGAACGACTCCAAGGATCTATG TGATCACATCTGTGATCACATAGATTATTGGAAGCACATCCGGCTG GAGTGCGCCATTATGTATAAGGCTCGGATACGGCTGGAATGTGCTA TAATGTATAAAGCCCGTGAGATGGGCTTTCACCAGTTCGATGGTGA CATTTGTAACACAATGCACTATACGAACTGGATATACATCTGCGAG GACGCGCAGTGTACGGTAGTTGAGGGTCAGGTAGACAAGAAGTGG GAGGTTACGCGGGTGGGCAGGTCATCCTCTGCCCCGAGTCCGGGC AGAGGAGGATCAAGCGTCCGCGGAGTGAAAAGTCCACCCCTAACA AGCTACTGATCCTCAAGTGCCTTCGCTATCGCTTCAAGAAGCATTGC AAGTTGTCGTCCACGTGGCACTGGACTTGCCACGACGGCAAGCACA AGTGGCACTGGACGTGCCACGACGGCAAGCACAAGAACGCGATAG TGACGCTTACCTATGATCACATAGATTATTGGAAGCGATCCGGCA GGAGAATGCGATATTCTTCGCTGCTAGACACCAGGTGGTGCCCCGCG TTGAATATCTGCAAGGCGAAGGCCTGCAAGGCCATAGAGTGGAACA CAGAGCCGAAGCACTGCTTTAAGAAAGGCGGTGAGCACATCGAGGT CTGGTTTCGACTATGTGGCCTGGGACTCGGTCTACTATTGCGGCGACG ACGGTTGGTGCAAGACCGAGGCCGAGAAATACGGCTGCAAGGGGA CGTGGGAAGTTCACCTCGGGAAGTCCATCGATTGCAACGACTCCAT GTGCAGCACGTTTGACGATAACGTGTCTGCCACGGAGTTGGTAAAG
39	HPV-M 多核苷酸序列	ATGCACCAGAAGAGAACC GCCATGTTCCAGGACCCTCAGGAGAGA CCTAGGAAGCTGCCTCACCTGTGTACAGAGCTCCAGACAACCATCC ACGACATCATCCTGGAGTGCGTGTACTGTAAGCAGCAGCTGCTGAG AAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGCATCGTGTAC AGAGACGGCAACCCTTACGCCGTGTGCGATAAGTGTCTGAAGTTCT ATTCCAAAATCTCCGAATATAGGTACATGCACGGCGACACCCCTAC CCTGCACGAGTACATGCTGGACCTCCAGCCTGAGACCACAGACCTG TACTGCTACGAGCAGCTGAACGACAGCTCTGAGGAAGAGGACGAG ATTGACGGACCTGCTGGCCAGGCCGAGCCTGACAGAGCCCACTACA ATATCGTGACATTCTGTTGCAAATGCGACTCCACACTGGACAAGTG CCTGAAGTTCTACAGCAAGATCTCTGAGTACAGATACTACTGCTACT CTGTGTACGGCACCACTGGAGCAGCAGTACAACAAGCCTCTGTG CGACCTCCTGATCCGCTGCATCAACTGCCAGAAGCCTCTGTGCCCTG

		AGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGCAGCGGTTCACAACA TCAGAGGCAGATGGACCGGCAGGTGCATGTCCTGCTGTAGATCCTC CAGAACCCAGACGGGAGACCCAGCTGCACTACAACATCGTGACCTTC TGCTGCAAGTGCGACTCTACCCCTGAGACTGTGCGTGCAGTCTACCC ACGTGGACATCAGAACCCCTGGAGGACCTGCTGATGGGCACCCTGGG CATCGTGTGCCCTATCTGCTCTCAGAAGCCTATGGCCAGGTTCGAGG ACCCTACCAGAAGACCCTACAAGCTGCCTGACCTGTGCACCGAGCT GAACACCTCTCTGCAAGACATCGAGATCACCTGCGTGTACTGCAAG ACCGTGCTGGAGCTGACCGAGGTGTTTCGAGTTCGCCTTCAAGGACC TGTTTCGTGGTGTACAGAGACAGCATCCCTCACGCTGCCTGCCACAA GTGCATCGACTTCTATTCCAGGATCAGGGAGCTGCGCTATTACTCCG ACTCTGTGATGTACGGCCCCAAGGCCACCCTCCAGGACATCGTGCT GCACCTGGAGCCTCAGAACGAGATCCCCGTGGACCTGCTGTGCCAC GAGCAGCTGTCTGACTCTGAAGAGGAGAACGACGAGATCGACGGC GTGAACCACCAGCACCTGCCTGCCAGGAGAGCTGAACCCCAAGCGGC ATACCATGCTGTGTATGTGCTTCTACTCTAGGATCAGAGAGCTGAG GTACTACTCTGACTCTGTGTACGGCGACACCCTGGAGAAGCTGACC AACACCGGCCTGTACAACCTGCTGATCCGGTGCTGAGGTGCCAGA AGCCTCTGAACCCTGCCGAGAAGCTGAGACACCTGAACGAGAAGA GAAGATTCCACAAGATCGCTGGCCACTACAGAGGCCAGTGCCACTC TTGCTGCAACAGAGCCAGACAGGAGAGACTCCAGCGGAGAAGGGA GACCCAGGTGGCCAGGAGAGCCGAGCCTCAGAGACACACCATGCT GTGCATGTGCTGCAAGTGCGAGGCCAGAATCGAGCTGGTGGTGGAG AGCTCTGCCGACGACCTGAGAGCCTTCCAGCAGCTGTTCTGTCTAC CCTGAGCTTCGTGTGCCCTTGGTGCGCCTCTCAGCAGTAA
40	HPV-1 多核 苷酸序列-1	ATGGCTAGATTTCGAGGACCCACAAGAAGACCCTACAAGCTGCCCCG ACCTGTGCACCGAACTGAACACAAGCCTGCAAGACATCGAGATTAC CTGCGTGTATTGCAAGACCGTGCTGGAGCTGACCGAGGTGTTTCGAG TTCGCCTTCAAGGACCTGTTTCGTGGTGTACAGAGATAGCATCCCCCA CGCCGCCTGCCACAAGTGATCGACTTCTATAGCAGAATCAGAGAA CTGCGGTACTACAGCGATAGCGTGATGTACGGCCCCAAGGCCACCC TCCAAGACATCGTCCTGCACCTGGAGCCTCAGAATGAGATCCCCGT GGACCTGCTGTGCCACGAGCAGCTGAGCGACAGCGAGGAAGAAAA CGACGAGATCGACGGCGTCAATCATCAGCACCTGCCCCGCTAGACGG GCTGAGCCTCAGCGGCACACCATGCTGTGTATGTGCTTCTACAGCA GAATTAGAGAGCTCAGATACTACAGCGACAGCGTGTATGGCGACAC CCTGGAGAAGCTGACCAACACCGGCCTGTACAATCTGCTGATCAGA TGCCTGAGATGTCAGAAGCCCCTCAACCCCGCCGAGAAGCTGAGAC ACCTGAACGAGAAGAGAAGATTCCACAAGATCGCCGGCCACTACA GAGGGCAGTGCCACAGCTGCTGCAACAGAGCTAGACAAGAGAGAC TGCAGAGACGGCGGGAACCCCAAGTGGCTAGAAGGGCCGAGCCTC AGAGACATACAATGCTGTGCATGTGCTGCAAGTGCGAAGCTAGAAT CGAGCTGGTGGTGGAGAGCAGCGCCGACGACCTGAGAGCCTTTCAG CAGCTGTTCTGAGCACCCCTGAGCTTCGTGTGCCCTGGTGCCTAG CCAACAGATGCATCAGAAGAGAACCGCCATGTTCCAAGACCCCCAA GAGAGACCTAGAAAGCTGCCCCACCTGTGTACCGAGCTGCAGACAA CCATCCACGACATCATCCTGGAGTGCGTGTACTGCAAGCAGCAACT GCTGAGAAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGCATC GTGTACCGGGACGGGAATCCCTACGCCGTGTGCGACAAATGTCTCA AGTTTTATAGCAAGATTAGCGAGTACAGATACATGCACGGCGACAC CCCCACCCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCCCGAGACCACC GACCTGTACTGCTACGAACAACCTGAACGACAGCTCCGAGGAAGAG GACGAAATCGACGGCCCCCGCCGCAAGCCGAGCCCGACAGAGCC CACTACAACATTGTGACATTCTGTTGCAAGTGTGACAGCACCCCTGG ACAAATGCCTGAAGTTCTACAGCAAGATCAGCGAGTACAGATATTA CTGCTACAGCGTGTACGGCACCAACCCTGGAGCAGCAGTACAACAAG CCCCTGTGTGACCTGCTGATTAGATGCATCAACTGTCAGAAGCCCCT GTGCCCCGAGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGCAGAGATT CCACAACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCATGAGCTGCTGC

		AGAAGCAGCAGAACAAGAAGAGAGACACAGCTGCACTACAATATC GTGACCTTTTGTGTCGAAGTGCAGATAGCACCCCTGCGGCTGTGCGTGC AGAGCACCCACGTGGACATCAGAACCCTGGAGGACCTGCTGATGGG CACCCCTGGGCATCGTGTGCCCCATCTGCAGCCAAAAGCCCTGATGA
41	HPV-1 多核 苷酸序列-2	ATGGCGCGGTTTCGAGGACCCGACTCGCAGGCCGTATAAGTTACCGG ATCTCTGTACAGAGCTGAACACGTCCTTGCAGGACATCGAAATCAC CTGCGTGTACTGCAAGACCGTCTTGGAGTTAACGGAGGTGTTTCGAG TTCGCCTTCAAGGACTTGTTCGTTGTGTACAGAGATTCGATACCTCA TGCGGCCTGCCACAAGTGCATCGATTTCTATTCGCGCATTTCGAGAGC TGAGGTACTACTCGGACAGTGTACGTACGGGCCTAAGGCCACGTT ACAGGACATTGTCTCCACCTGGAACCTCAGAATGAGATTCCGGTG GACCTGCTCTGCCATGAGCAGCTCTCGGACTCCGAGGAAGAGAACG ATGAGATCGACGGAGTGAACCATCAGCACCTGCCCCGCGAGAAGGG CAGAGCCACAGCGTCACACAATGCTGTGTATGTGCTTCTACTCGCG GATCAGGGAGCTGAGGTATTACTCCGACTCGGTCTACGGAGACACC TTAGAGAAGTTGACAAACACCGGTTTGTACAACCTTCTCATAAGGT GTCTCCGTTGCCAAAAGCCTCTGAATCCGGCGGAGAAGCTGCGGCA TCTCAACGAGAAGCGGCGGTTTACAAAGATCGCCGGGCACTACAGA GGACAGTGCCACAGCTGCTGCAACCGCGCCAGACAGGAGCGGTTGC AGCGGCGGCGCGAGACCCAGGTTGCCCGGCGAGCCGAGCCGCAGC GACATACAATGCTTTGTATGTGCTGCAAGTGCAGGCTCGGATAGA GCTTGTGCTGGAATCTTCTGCGGATGACCTGCGAGCATTCCAGCAG CTGTTTCTGAGCACTCTGTGCTTCTGTGCGCCGTGGTGCAGGAGCCA GCAGATGCATCAGAAGCGGACTGCTATGTTCCAAGACCCGCAGGAG AGGCCACGCAAGCTTCCACATCTGTGTACAGAGCTCCAAACCA TCCACGACATCATCTGGAGTGCGTGTACTGCAAACAGCAGCTGCT GAGAAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGCATCGTG TACAGAGATGGGAATCCCTACGCCGTGTGCGACAAGTGCCTGAAGT TCTATAGCAAGATCAGCGAGTACAGATACATGCATGGCGACACACC CACCCCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCCGAGACCAACGAC CTGTACTGCTATGAGCAGCTGAACGACAGCAGCGAAGAGGAGGAC GAGATCGACGGCCCTGCTGGCCAAGCCGAGCCCGACAGAGCCCACT ATAACATCGTCACTTCTGTTGCAAATGTGACTCCACCCTGGACAA GTGTCTGAAATTCTATAGCAAGATCTCCGAGTACCGGTACTACTGTT ACAGCGTGTACGGCACCACACTGGAGCAGCAGTACAACAAGCCGCT TTGCGATCTGCTGATCCGGTGCATCAACTGTCAGAAGCCCTTGTGTC CCGAAGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGCAGAGATTCCACA ACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCATGAGCTGCTGCAGAA GCAGCAGAACCCGGAGAGAGACCCAACTCCACTACAATATCGTGAC CTTCTGTTGCAAGTGCAGATAGCACCCCTGAGACTGTGCGTGCAGAGC ACCCACGTGGACATCAGAACCCTGGAGGACCTGCTGATGGGCACCC TGGGCATCGTGTGCCCTATCTGCAGCCAAAAGCCCTGATGA
42	HPV-2 多核 苷酸序列	ATGGCTAGATTCGAGGACCCACAAGAAGACCCTACAAGCTGCCCCG ATCTCTGCACAGAGCTGAACACAAGCCTGCAAGACATCGAGATCAC CTGCGTGTATTGCAAGACCGTGTGAGCTGACCGAGGTGTTTCGAG TTCGCCTTCAAGGACCTGTTCTGTTGTACAGAGACAGCATCCCCC ACGCCGCTGCCACAAGTGCATCGACTTCTACAGCCGGATCAGAGA GCTCCGGTACTACAGCGACTCCGTGATGTACGGCCCCAAGGCCACC CTCCAAGACATCGTGCTGCACCTGGAGCCTCAGAACGAGATCCCCG TGGACCTGCTGTGCCACGAGCAGCTGAGCGACAGCGAGGAAGAGA ACGACGAAATTGACGGCGTGAACCATCAGCACCTGCCCCGCTAGACG GGCCGAGCCTCAGCGGCACACCATGCTGTGTATGTGCTTCTACAGC AGAATCAGAGAACTCAGATATTACTCCGACTCCGTGTACGGCGACA CACTGGAGAAGCTGACCAACACCGGCCTGTACAACCTGCTGATCAG ATGCCTGAGATGTCAGAAGCCTCTCAATCCCGCCGAGAAGCTGAGA CACCTGAACGAGAAGAGAAGATTCCACAAGATCGCCGGCCACTAC AGAGGGCAGTGCCACAGCTGCTGCAACAGAGCTAGACAAGAGAGA CTGCAGAGAAGACGGGAGACCCAAGTGGCTAGAAGGGCCGAGCCT CAGAGACACACCATGCTGTGCATGTGCTGCAAGTGCGAAGCTAGAA

		TCGAGCTGGTGGTGGAGAGCAGCGCCGACGACCTGAGAGCCTTTCA GCAGCTGTTCTGAGCACCTGAGCTTCGTGTGCCCCCTGGTGCCTA GCCAACAGATGCATCAGAAGAGAACCGCCATGTTCCAAGACCCCCA AGAGAGACCTAGAAAGCTGCCCCACCTGTGTACAGAGCTCCAAACC ACCATCCACGACATCATCCTGGAGTGCCTGTACTGCAAACAGCAGC TGCTGAGAAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGCAT CGTGTACAGAGATGGGAATCCCTACGCCGTGTGCGACAAGTGCCTG AAGTTTATAGCAAGATCAGCGAGTACAGATACATGCATGGCGACA CCCCACCCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCCCCGAGACCAC CGACCTGTACTGCTATGAGCAGCTGAACGACAGCAGCGAAGAGGA GGACGAGATCGACGGCCCCGCTGGCCAAGCCGAGCCCCGACAGAGC CCACTATAACATCGTCACATTCTGTTGCAAATGTGACTCCACCCTGG ACAAGTGTCTGAAATTCTATAGCAAGATCTCCGAGTACCGGTACTA CTGTTACAGCGTGTACGGCACCACACTGGAGCAGCAGTACAACAAG CCCCTGTGCGATCTGCTGATCCGGTGCATCAACTGTCAGAAGCCCCCT GTGTCCCGAAGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGCAGAGATT CCACAACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCATGAGCTGCTGC AGAAGCAGCAGAACCCGGAGAGAGACCCAACTCCACTACAATATC GTGACCTTCTGTTGCAAGTGCGATAGCACCCCTGAGACTGTGCGTGC AGAGCACCCACGTGGACATCAGAACCCTGGAGGACCTGCTGATGGG CACCTGGGCATCGTGTGCCCCATCTGCAGCCAAAAGCCCTGATGA
43	HPV-3 多核 苷酸序列	ATGCATCAGAAGAGAACCGCCATGTTCCAAGACCCCCAAGAGAGA CCTAGAAAGCTGCCCCACCTGTGCACCGAGCTGCAGACCACCATCC ACGACATCATCCTGGAGTGCCTGTACTGTAAGCAGCAGCTGCTGAG AAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGCATCGTGTAT AGAGACGGCAACCCCTACGCCGTGTGCGATAAGTGCCTGAAATTCT ACTCCAAGATCAGCGAGTACAGATACGCCGCCATGCACGGCGACAC CCCCACCCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCCCCGAGACCACC GACCTGTACTGCTACGAGCAGCTGAACGACAGCTCCGAAGAGGAG GACGAGATCGACGGCCCCGCGGCCAAGCCGAGCCCCGACAGAGCT CACTACAATATCGTGACATTCTGCTGCAAGTGCGACTCCACACTGG CTGCCGACAAGTGCCTCAAGTTTTACAGCAAGATCTCCGAATACAG ATACTACTGCTACAGCGTGTACGGGACCACCCTGGAGCAGCAGTAC AACAAACCTCTCTGCGACCTGCTGATTAGATGCATTAATTGTCAGA AGCCCCCTGTGCCCCGAGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGC AGAGATTCCACAACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCATGA GCTGCTGCAGAAGCAGCAGAACAAGAAGAGAGACACAGCTGGCCG CTCACTACAACATCGTCACCTTCTGTTGTAAGTGCGACTCCACCCTG AGACTGTGCGTGCAGAGCACCCACGTGGACATCAGAACCCTGGAGG ACCTGCTGATGGGCACCCTGGGCATCGTGTGCCCCATCTGCAGCCA AAAGCCCATGGCTAGATTCGAGGACCCCCACAAGAAGACCCTACAA GCTGCCCCGACCTGTGTACAGAACTGAACACAAGCCTGCAAGACATC GAGATCACCTGCGTGTACTGCAAGACCGTGCTGGAGCTGACCGAGG TGTTGAGTTCGCCTTCAAGGACCTGTTCTGTGGTGTACAGAGACAG CATCCCCACGCCGCCTGCCACAAGTGCATCGACTTCTACAGCAGA ATTAGAGAACTGCGGTACTACAGCGACAGCGTGGCCGCCATGTACG GCCCCAAGGCCACCCTCCAAGACATCGTGCTGCACCTCGAGCCTCA GAACGAGATCCCCGTGGACCTGCTGTGCCACGAACAGCTGAGCGAC AGCGAGGAAGAGAACGACGAGATTGACGGCGTGAACCATCAGCAC CTGCCCCGCTCGGAGAGCTGAGCCCCAACGGCACACCATGCTGTGTA TGTGTGCCGCTTCTATAGCAGAATCCGGGAGCTGCGGTACTATTCC GACAGCGTGTACGGGGACACACTGGAGAAGCTGACCAACACCGGC CTGTACAATCTGCTGATCAGATGCCTCAGATGTCAGAAACCCCTCA ACCCTGCCGAGAAGCTGAGACACCTGAACGAGAAGAGAAGATTCC ACAAGATCGCCGGCCACTACAGAGGGCAGTGCCACAGCTGCTGCAA CAGAGCTAGACAAGAGAGACTGCAGAGACGGAGAGAGACCCAAGT GGCCGCTGCTAGAAGGGCCGAGCCTCAGAGACACACAATGCTGTGC ATGTGCTGCAAATGCGAGGCTAGAATCGAGCTGGTGGTGGAGAGCA GCGCCGACGACCTGAGAGCCTTTCAGCAGCTGTTCTGAGCACCT

		GAGCTTCGTGTGCCCCCTGGTGCCTAGCCAACAGTGATGA
44	HPV-4 多核 苷酸序列-1	ATGAACGTGTGCCAAGACAAGATCCTGGAACACTACGAGAATGAC AGCAAAGACATTCTGGAGCACTACGAAAATGATTCCAAGGACCTGT GTGACCATATCTGTGATCATATCGATTATTGGAAGCACATCAGACT GGAATGTGCTATCATGTACAAGGCCCGGATCAGACTGGAGTGCGCC ATCATGTACAAGGCTCGGGAAATGGGCTTCCATCAGTTCGACGGCG ACATCTGCAACACCATGCACTACACCAACTGGATCTACATCTGCGA GGACGCTCAGTGCACCGTGGTGGAGGGCCAAGTGGACAAGAAGTG GGAGGTGCACGCCGGCGGCCAAGTGATCCTGTGCCCTGAAAGCGGG CAGAGAAGAATCAAGAGACCCCGGAGCGAGAAGTGCCACCCCAAC AAGCTGCTGATCCTGAAGTGCCTGAGATACAGATTCAAGAAGCACT GCAAGCTGAGCAGCACCTGGCACTGGACCTGCCATGATGGCAAACA CAAGTGGCACTGGACCTGCCACGACGGCAAGCATAAGAATGCCATC GTGACCCTGACCTACGACCACATCGATTATTGGAAGGCCATCAGAC AAGAGAACGCCATCTTCTTCGCCGCTAGACACCAAGTGGTGGCCGC CCTGAACATCTGCAAGGCCAAGGCCTGCAAGGCCATCGAGTGGAAC ACCGAGCCCAAGCACTGCTTCAAGAAGGGCGGGCAGCACATCGAG GTGTGGTTCGACTACGTCGCCTGGGATAGCGTGTACTACTGCGGCG ACGACGGCTGGTGCAGACCGAGGCCGAGAAGTACGGCTGCAAGG GCACCTGGGAGGTCCACTTCGGCAACAGCATCGACTGCAACGACAG CATGTGCAGCACCTTCGACGACAACGTGAGCGCCACCGAGCTGGTG AAGATGCATCAGAAAGAGAACCGCCATGTTCCAAGACCCCAAGAG AGACCTAGAAAACCTCCCCATCTGTGCACCGAAGTGCAGACCACCA TCCACGACATCATCCTGGAGTGCGTGTATTGCAACAACAGCTGCT GAGAAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGCATCGTG TACCGGGACGGCAATCCCTACGCCGTGTGCGACAAGTGCCTCAAGT TTATAGCAAGATCAGCGAGTATAGATACATGCACGGGGACACCCC CACCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCCCGAGACCACCGAC CTGTACTGCTACGAGCAGCTGAACGACAGCAGCGAAGAGGAGGAC GAGATTGACGGCCCCGCCGGCCAAGCCGAGCCCGACAGAGCCCACT ACAACATCGTGACCTTCTGCTGTAAATGCGATAGCACACTGGACAA GTGCCTGAAGTTCTACAGCAAGATTAGCGAGTACAGATATTACTGC TACTCCGTGTACGGGACAACCCTGGAGCAGCAGTACAACAAGCCTC TGTGCGACCTGCTGATCCGGTGTATTAAGTGTGAGAGCCCTGTGC CCCGAGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGCAGAGATTCCAC AACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCATGAGCTGCTGCAGA AGCAGCAGAACAAAGAAGAGAGACACAAGTGCCTACAATATCGTC ACCTTCTGCTGCAAGTGCGACTCCACACTGCGGCTCTGCGTGCAGA GCACCCACGTGGACATCAGAACCCTGGAGGACCTGCTGATGGGCAC CCTGGGCATCGTGTGCCCCATCTGCAGCCAAAAGCCCATGGCTAGA TTCGAGGACCCCAACAAGAAGACCCCTACAAGCTGCCCGACCTGTGCA CCGAGCTGAACACAAGCCTCCAAGACATCGAGATTACCTGCGTGTA CTGCAAGACCGTGTGCTGGAGCTGACCGAGGTGTTGAGTTGCGCTTC AAGGACCTGTTCGTGGTGTACAGAGACAGCATCCCCACGCCGCCT GCCACAAGTGCATCGACTTCTACAGCCGGATTCCGGAACTGCGGTA CTACAGCGACAGCGTGATGTATGGCCCCAAGGCCACCTGCAAGAC ATCGTGCTGCACCTGGAGCCTCAGAACGAAATCCCCGTGGACCTGC TGTGCCATGAGCAACTGAGCGACAGCGAGGAAGAGAATGATGAGA TCGACGGCGTGAATCATCAGCACCTGCCCCGCTAGAAGGGCCGAGCC CCAACGGCACACCATGCTGTGCATGTGCTTCTACAGCAGAATCAGA GAACTCCGGTATTACAGCGACTCCGTGTACGGGGATACCTCGAGA AGCTGACCAACACCGGCCTGTACAATCTGCTGATCAGATGTCTGAG ATGTCAGAAACCCCTGAACCCCGCCGAGAAGCTGAGACACCTGAAC GAGAAGAGAAGATTCCACAAGATCGCCGGCCACTACAGAGGGGCAG TGCCACAGCTGCTGCAACAGAGCTAGACAAGAGAGACTGCAGAGA AGACGGGAGACCCAAGTGGCTAGAAGGGCTGAGCCCCAAAGACAT ACCATGCTGTGTATGTGCTGCAAATGCGAGGCTAGAATCGAGCTGG TGGTGGAGAGCAGCGCCGACGACCTGAGAGCCTTTCAGCAGCTGTT CCTGAGCACCTGAGCTTCGTGTGCCCTGGTGCCTAGCCAACAG

		TGATGA
45	HPV-4 多核 苷酸序列-2	ATGAACGTGTGCCAGGATAAGATCTTGGAGCATTACGAGAATGACT CCAAGGATATCCTGGAGCACTATGAGAACGACTCCAAGGATCTATG TGATCACATCTGTGATCACATAGATTATTGGAAGCACATCCGGCTG GAGTGCGCCATTATGTATAAGGCGCGTATCCGGCTGGAATGTGCTA TAATGTATAAAGCCCGTGAGATGGGCTTTCACCAGTTCGATGGTGA CATTTGTAACACAATGCACTATACGAACTGGATATACATCTGCGAG GACGCGCAGTGTACGGTAGTTGAGGGTCAGGTAGACAAGAAGTGG GAGGTTACGCCGGTGGGCAGGTCATCCTCTGCCCCGAGTCCGGGC AGAGGAGGATCAAGCGTCCGCGGAGTGAAAAGTCCACCCCTAACA AGCTACTGATCCTCAAGTGCCTTCGCTATCGCTTCAAGAAGCATTGC AAGTTGTCGTCCACGTGGCACTGGACTTGCCACGACGGCAAGCACA AGTGGCACTGGACGTGCCACGACGGCAAGCACAAGAACGCGATAG TGACGCTTACCTATGATCACATAGATTATTGGAAAGCGATCCGGCA GGAGAATGCGATATTCTTCGCTGCACGCCACCAGGTGGTGCCCCGCG TTGAATATCTGCAAGGCGAAGGCCTGCAAGGCCATAGAGTGGAACA CAGAGCCGAAGCACTGCTTTAAGAAAGGCGGTCAGCACATCGAGGT CTGGTTCGACTATGTGGCCTGGGACTCGGTCTACTATTGCGGCGACG ACGGTTGGTGCAAGACCGAGGCCGAGAAATACGGCTGCAAGGGTA CGTGGAAGTTCACCTTGGTAACAGCATCGATTGCAACGACTCCAT GTGCAGCACGTTTGACGATAACGTGTCTGCCACGGAGTTGGTAAAG ATGCACCAGAAGCGGACCGCGATGTTCCAAGATCCTCAAGAGAGAC CTAGAAAAGTCCCGCATCTGTGCACCGAACTGCAGACCACCATCCA CGACATCATCCTGGAGTGC GTGTATTGCAAAACAACAGCTGCTGAGA AGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGCATCGTGTACC GGGACGGCAATCCCTACGCCGTGTGCGACAAGTGCCTCAAGTTCTA TAGCAAGATCAGCGAGTATAGATACATGCACGGCGACACACCGACC CTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCCCGAGACCACCGACCTGT ACTGCTACGAGCAGCTGAACGACAGCAGCGAAGAGGAGGACGAGA TTGACGGCCCTGCCGGCCAAGCCGAGCCGACAGAGCCCACTACAA CATCGTGACCTTCTGCTGTAAATGCGATAGCACACTGGACAAGTGC CTGAAGTTCTACAGCAAGATTAGCGAGTACAGATATTACTGCTACT CCGTGTACGGGACAACCCTGGAGCAGCAGTACAACAAGCCTCTGTG CGACCTGCTGATCCGGTGTATTAAGTGTGAGAAGCCACTGTGCCCTG AGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGCAGAGATTCCACAACA TCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCATGAGCTGCTGCAGAAGCA GCAGAACAAGAAGAGAGACACAAGTGCCTACAATATCGTCACCTT CTGCTGCAAGTGCGACTCCACACTGCGGCTCTGCGTGCAGAGCACC CACGTGGACATCAGAACCCTGGAGGACCTGCTGATGGGCACCTGG GCATCGTGTGCCCGATCTGCAGCCAAAAGCCCATGGCTAGATTTGA AGATCCCAACAAGAAGACCCTACAAGCTGCCCGACCTGTGCACCGAG CTGAACACAAGCCTCCAAGACATCGAGATTACCTGCGTGTACTGCA AGACCGTGCTGGAGCTGACCGAGGTGTTGAGTTTCGCCTTCAAGGA CCTGTTCTGTGGTGTACAGAGACAGCATTCTCAGCGCCGCTGCCAC AAGTGCATCGACTTCTACAGCCGGATTGCGGAAGTGCAGTACTACA GCGACAGCGTGATGTATGGCCCGAAGGCCACCTGCAAGACATCGT GCTGCACCTGGAGCCTCAGAACGAAATACCCGTGGACCTGCTGTGC CATGAGCAACTGAGCGACAGCGAGGAAGAGAATGATGAGATCGAC GCGTGAATCATCAGCACCTGCCCGCTAGAAGGGCCGAGCCGCAAC GGCACACCATGCTGTGCATGTGCTTCTACAGCAGAATCAGAGAAGT CCGGTATTACAGCGACTCCGTGTACGGAGACACCTCGAGAAGCTG ACCAACACCGGCCTGTACAATCTGCTGATCAGATGTCTGAGATGTC AGAAACCCTTGAATCCCGCCGAGAAGCTGAGACACCTGAACGAGA AGAGAAGATTCCACAAGATCGCCGGCCACTACAGAGGGCAGTGCC ACAGCTGCTGCAACAGAGCTAGACAAGAGAGACTGCAGAGAAGAC GGGAGACCCAAGTGGCTAGAAGGGCTGAGCCTCAAAGACATACCA TGCTGTGTATGTGCTGCAAATGCGAGGCTAGAATCGAGCTGGTGGT GGAGAGCAGCGCCGACGACCTGAGAGCCTTTCAGCAGCTGTTCTG AGCACCTGAGCTTCGTGTGTCCCTGGTGCCTAGCCAACAGTGAT

		GA
46	HPV-5 多核 苷酸序列	ATGAACGTGTGCCAGGATAAGATCTTGGAGCATTACGAGAATGACT CCAAGGATATCCTGGAGCACTATGAGAACGACTCCAAGGATCTATG TGATCACATCTGTGATCACATAGATTATTGGAAGCACATCCGGCTG GAGTGCGCCATTATGTATAAGGCTCGGATACGGCTGGAATGTGCTA TAATGTATAAAGCCCGTGAGATGGGCTTTCACCAGTTCGATGGTGA CATTTGTAACACAATGCACTATACGAACTGGATATACATCTGCGAG GACGCGCAGTGTACGGTAGTTGAGGGTCAGGTAGACAAGAAGTGG GAGGTTACGCGGGTGGGCAGGTCATCCTCTGCCCCGAGTCCGGGC AGAGGAGGATCAAGCGTCCGCGGAGTGAAAAGTCCACCCCTAACA AGCTACTGATCCTCAAGTGCCTTCGCTATCGCTTCAAGAAGCATTGC AAGTTGTCGTCCACGTGGCACTGGACTTGCCACGACGGCAAGCACA AGTGGCACTGGACGTGCCACGACGGCAAGCACAAGAACGCGATAG TGACGCTTACCTATGATCACATAGATTATTGGAAAGCGATCCGGCA GGAGAATGCGATATTCTTCGCTGCTAGACACCAGGTGGTGCCCCGCG TTGAATATCTGCAAGGCGAAGGCCTGCAAGGCCATAGAGTGGAACA CAGAGCCGAAGCACTGCTTTAAGAAAGGCGGTCAGCACATCGAGGT CTGGTTCGACTATGTGGCCTGGGACTCGGTCTACTATTGCGGCGACG ACGGTTGGTGCAAGACCGAGGCCGAGAAATACGGCTGCAAGGGA CGTGGAAGTTCACTTCGGGAACTCCATCGATTGCAACGACTCCAT GTGCAGCACGTTTGACGATAACGTGTCTGCCACGGAGTTGGTAAAG ATGGCCCGATTGCAAGATCCCACAAGAAGACCTACAAGCTGCCCG ACCTGTGCACCGAGCTGAACACAAGCCTCCAAGACATCGAGATTAC CTGCGTGTACTGCAAGACCGTGCTGGAGCTGACCGAGGTGTTTCGAG TTCGCCTTCAAGGACCTGTTCGTGGTGTACAGAGACAGCATCCAC ACGCCGCTGCCACAAGTGCATCGACTTCTACAGCCGGATTCCGGGA ACTGCGGTACTACAGCGACAGCGTGATGTATGGGCCCAAGGCCACC CTGCAAGACATCGTGCTGCACCTGGAGCCTCAGAACGAAATACCCG TGGACCTGCTGTGCCATGAGCAACTGAGCGACAGCGAGGAAGAGA ATGATGAGATCGACGGCGTGAATCATCAGCACCTGCCCGCTAGAAG GGCCGAGCCACAACGGCACACCATGCTGTGCATGTGCTTCTACAGC AGAATCAGAGAACTCCGGTATTACAGCGACTCCGTGTACGGAGATA CCCTCGAGAAGCTGACCAACACCGGCCTGTACAATCTGCTGATCAG ATGTCTGAGATGTGAGAAACCCTTAAATCCCGCCGAGAAGCTGAGA CACCTGAACGAGAAGAGAAGATTCCACAAGATCGCCGGCCACTAC AGAGGGCAGTGCCACAGCTGCTGCAACAGAGCTAGACAAGAGAGA CTGCAGAGAAGACGGGAGACCCAAGTGGCTAGAAGGGCTGAGCCG CAAAGACATACCATGCTGTGTATGTGCTGCAAATGCGAGGCTAGAA TCGAGCTGGTGGTGGAGAGCAGCGCCGACGACCTGAGAGCCTTTCA GCAGCTGTTCTGAGCACCTGAGCTTCGTGTGTCCCTGGTGCCTA GCCAACAGATGCATCAGAAGAGAACC GCCATGTTCCAAGATCCGCA AGAGAGACCTAGAAAAGTCCCTCATCTGTGCACCGAACTGCAGACC ACCATCCACGACATCATCCTGGAGTGCCTGTATTGCAAACAACAGC TGCTGAGAAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGCAT CGTGTACCGGGACGGCAATCCCTACGCCGTGTGCGACAAGTGCCTC AAGTTCTATAGCAAGATCAGCGAGTATAGATACATGCACGGAGATA CGCCGACCCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCCCGAGACCAC CGACCTGTACTGCTACGAGCAGCTGAACGACAGCAGCGAAGAGGA GGACGAGATTGACGGCCCGGCCGAGCCGAGCCCGACAGAGC CCACTACAACATCGTGACCTTCTGCTGTAAATGCGATAGCACACTG GACAAGTGCCTGAAGTTCTACAGCAAGATTAGCGAGTACAGATATT ACTGCTACTCCGTGTACGGGACAACCCTGGAGCAGCAGTACAACAA GCCTCTGTGCGACCTGCTGATCCGGTGTATTAAGTGTGAGAAGCCCT TGTGTCCCGAGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGCAGAGAT TCCACAACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCATGAGCTGCTG CAGAAGCAGCAGAACAAGAAGAGAGACACAAGTGCCTACAATAT CGTCACCTTCTGCTGCAAGTGCGACTCCACACTGCGGCTCTGCGTGC AGAGCACCCACGTGGACATCAGAACCCTGGAGGACCTGCTGATGGG CACCTGGGCATCGTGTGTCCCATCTGCAGCCAAAAGCCCTGATGA

47	tPA-SP+Flt3 L+HPV-M 多 核苷酸序列	ATGGATGCTATGAAACGGGGCCTGTGCTGCGTGCTGCTCCTGTGCG GCGCTGTGTTTGTGAGCCCTAGCATCACCCAGGACTGCTCCTTCCAA CACAGCCCCATCTCCTCCGACTTCGCTGTCAAAATCCGTGAGCTGTC TGA CTACCTGCTTCAAGATTACCCAGTCACCGTGGCCTCCAACCTGC AGGACGAGGAGCTCTGCGGGGGCCTCTGGCGGCTGGTCCTGGCACA GCGCTGGATGGAGCGGCTCAAGACTGTGCTGGGTCCAAGATGCAA GGCTTGCTGGAGCGCGTGAACACGGAGATACACTTTGTACCAAAT GTGCCTTTCAGCCCCCCCCCAGCTGTCTTCGCTTCGTCCAGACCAAC ATCTCCCGCCTCCTGCAGGAGACCTCCGAGCAGCTGGTGGCGCTGA AGCCCTGGATCACTCGCCAGAACTTCTCCCGGTGCCTGGAGCTGCA GTGTCAGCCCGACTCCTCAACCCTGCCACCCCCATGGAGTCCCCGG CCCCTGGAGGCCACAGCCCCGACAGCCCCGGGCGGCGGCAGCGGC GATATGCACCAGAAGAGAACCGCCATGTTCCAGGACCCCTCAGGAGA GACCTAGGAAGCTGCCTCACCTGTGTACAGAGCTCCAGACAACCAT CCACGACATCATCCTGGAGTGCCTGTACTGTAAGCAGCAGCTGCTG AGAAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGCATCGTGT ACAGAGACGGCAACCCTTACGCCGTGTGCGATAAGTGTCTGAAGTT CTATTCCAAAATCTCCGAATATAGGTACATGCACGGCGACACCCCT ACCCTGCACGAGTACATGCTGGACCTCCAGCCTGAGACCACAGACC TGTA CTGCTACGAGCAGCTGAACGACAGCTCTGAGGAAGAGGACG AGATTGACGGACCTGCTGGCCAGGCCGAGCCTGACAGAGCCCACTA CAATATCGTGACATTCTGTTGCAAATGCGACTCCACACTGGACAAG TGCCTGAAGTTCTACAGCAAGATCTCTGAGTACAGATACTACTGCT ACTCTGTGTACGGCACCACTGGAGCAGCAGTACAACAAGCCTCT GTGCGACCTCCTGATCCGCTGCATCAACTGCCAGAAGCCTCTGTGCC CTGAGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGCAGCGGTTCCACA ACATCAGAGGACAGATGGACCGGCAGGTGCATGTCCTGCTGTAGATC CTCCAGAACCAGACGGGAGACCCAGCTGCACTACAACATCGTGACC TTCTGCTGCAAGTGCGACTCTACCCTGAGACTGTGCGTGCAGTCTAC CCACGTGGACATCAGAACCCTGGAGGACCTGCTGATGGGCACCCTG GGCATCGTGTGCCCTATCTGCTCTCAGAAGCCTATGGCCAGGTTTCA GGACCCTACCAGAAGACCCTACAAGCTGCCTGACCTGTGCACCCGAG CTGAACACCTCTCTGCAAGACATCGAGATCACCTGCGTGTACTGCA AGACCGTGCTGGAGCTGACCGAGGTGTTTCGAGTTTCGCCTTCAAGGA CCTGTTTCGTGGTGTACAGAGACAGCATCCCTCACGCTGCCTGCCAC AAGTGCATCGACTTCTATTCCAGGATCAGGGAGCTGCGCTATTACTC CGACTCTGTGATGTACGGCCCCAAGGCCACCCTCCAGGACATCGTG CTGCACCTGGAGCCTCAGAACGAGATCCCCGTGGACCTGCTGTGCC ACGAGCAGCTGTCTGACTCTGAAGAGGAGAACGACGAGATCGACG GCGTGAACCACCAGCACCTGCCTGCCAGGAGAGCTGAACCCAGCG GCATACCATGCTGTGTATGTGCTTCTACTCTAGGATCAGAGAGCTGA GGTACTACTCTGACTCTGTGTACGGCGACACCCTGGAGAAGCTGAC CAACACCGGCCTGTACAACCTGCTGATCCGGTGCCTGAGGTGCCAG AAGCCTCTGAACCCTGCCGAGAAGCTGAGACACCTGAACGAGAAG AGAAGATTCCACAAGATCGCTGGCCACTACAGAGGCCAGTGCCACT CTTGCTGCAACAGAGCCAGACAGGAGAGACTCCAGCGGAGAAGGG AGACCCAGGTGGCCAGGAGAGCCGAGCCTCAGAGACACACCATGC TGTGCATGTGCTGCAAGTGCGAGGCCAGAATCGAGCTGGTGGTGGGA GAGCTCTGCCGACGACCTGAGAGCCTTCCAGCAGCTGTTCTGTCTA CCCTGAGCTTCGTGTGCCCTTGGTGC GCCTCTCAGCAGTAA
48	tPA-SP+Flt3 L+HPV-1 多 核苷酸序列 -1	ATGGACGCCATGAAGAGAGGCCTGTGCTGCGTGCTGCTCCTGTGCG GCGCCGTGTTTCGTGAGCCCTAGCATCACCAAGACTGCAGCTTTC GCACAGCCCCATCAGCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTG AGCGACTACCTGCTGCAAGACTACCCCGTGACCGTGGCTAGCAACC TGCAAGACGAGGAGCTGTGCGGCGGCCTGTGGAGACTGGTGTGCTGGC TCAGAGATGGATGGAGAGACTGAAGACCGTGGCCGGCAGCAAGAT GCAAGGCCTGCTGGAGAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACC AAGTGCGCCTTTCAGCCCCCTCCTAGCTGCCTGAGATTTCGTGCAGAC CAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGC

		CCTGAAGCCCTGGATCACAAAGACAGAACTTCAGCAGATGCCTCGAG CTGCAGTGTGAGCCTGACAGCTCCACCCTGCCTCCTCCCTGGTCCCC TAGACCCCTGGAGGCTACCGCTCCCACCGCCCCCGGCGGGGGCAGC GGCGACATGGCTAGATTGAGGACCCCAACAAGAAGACCCTACAAG CTGCCCAGCCTGTGCACCGAACTGAACACAAGCCTGCAAGACATCG AGATTACCTGCGTGTATTGCAAGACCGTGCTGGAGCTGACCGAGGT GTTCGAGTTTCGCTTCAAGGACCTGTTCGTGGTGTACAGAGATAGC ATCCCCACGCCGCTGCCACAAGTGCATCGACTTCTATAGCAGAA TCAGAGAACTGCGGTACTACAGCGATAGCGTGATGTACGGCCCCAA GGCCACCCTCCAAGACATCGTCCTGCACCTGGAGCCTCAGAAATGAG ATCCCCGTGGACCTGCTGTGCCACGAGCAGCTGAGCGACAGCGAGG AAGAAAACGACGAGATCGACGGCGTCAATCATCAGCACCTGCCCGC TAGACGGGCTGAGCCTCAGCGGCACACCATGCTGTGTATGTGCTTC TACAGCAGAATTAGAGAGCTCAGATACTACAGCGACAGCGTGATG GCGACACCCTGGAGAAGCTGACCAACACCGGCCTGTACAATCTGCT GATCAGATGCCTGAGATGTCAGAAAGCCCCCTCAACCCCGCCGAGAAG CTGAGACACCTGAACGAGAAGAGAAGATTCCACAAGATCGCCGGC CACTACAGAGGGCAGTGCCACAGCTGCTGCAACAGAGCTAGACAA GAGAGACTGCAGAGACGGCGGGAAACCCAAGTGGCTAGAAGGGCC GAGCCTCAGAGACATACAATGCTGTGCATGTGCTGCAAGTGCGAAG CTAGAATCGAGCTGGTGGTGGAGAGCAGCGCCGACGACCTGAGAG CCTTTCAGCAGCTGTTCTGAGCACCTGAGCTTCGTGTGCCCTGG TGCGCTAGCCAACAGATGCATCAGAAGAGAACC GCCATGTTCCAAG ACCCCAAGAGAGACCTAGAAAAGCTGCCCCACCTGTGTACCGAGCT GCAGACAACCATCCACGACATCATCCTGGAGTGCGTGACTGCAAG CAGCAACTGCTGAGAAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACC TGTGCATCGTGACCGGGACGGGAATCCCTACGCCGTGTGCGACAA ATGTCTCAAGTTTATAGCAAGATTAGCGAGTACAGATACATGCAC GGCGACACCCCAACCCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCCCG AGACCACCGACCTGTACTGCTACGAACAACCTGAACGACAGCTCCGA GGAAGAGGACGAAATCGACGGCCCCGCGGCCAAGCCGAGCCCGA CAGAGCCCACTACAACATTGTGACATTCTGTTGCAAGTGTGACAGC ACCCTGGACAAATGCCTGAAGTTCTACAGCAAGATCAGCGAGTACA GATATTACTGCTACAGCGTGACGGCACCAACCCTGGAGCAGCAGTA CAACAAGCCCCCTGTGTGACCTGCTGATTAGATGCATCAACTGTCAG AAGCCCCTGTGCCCCGAGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAG CAGAGATTCCACAACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCATG AGCTGCTGCAGAAGCAGCAGAAACAAGAAGAGAGACACAGCTGCAC TACAATATCGTGACCTTTTGCTGCAAGTGCGATAGCACCCCTGCGGCT GTGCGTGCAGAGCACCCACGTGGACATCAGAACCCCTGGAGGACCTG CTGATGGGCACCCTGGGCATCGTGTGCCCCATCTGCAGCCAAAAGC CCTGATGA
49	tPA-SP+Flt3 L+HPV-1 多 核苷酸序列 -2	ATGGACGCCATGAAGCGCGGGCTTTGCTGCGTCCTGCTGTTATGCG GCGCTGTGTTGTCAGCCCTAGCATAACGCAGGACTGCAGCTTCCA GCACAGCCCTATATCTTCGGACTTCGCGGTCAAGATTCGGGAGCTCT CCGACTATCTGCTCCAGGACTATCCCGTCACGGTCGCCAGCAACCTT CAGGACGAAGAGTTGTGTGGCGGCCTGTGGCGGTTAGTCCTGGCGC AGCGTTGGATGGAGCGCCTGAAGACCGTGGCTGGTTCGAAGATGCA GGGCTTGCTGGAGCGGGTGAACACGGAGATTCACTTCGTGACCAAG TGCGCGTTTCAGCCTCCGCCGAGCTGTCTGAGGTTCTGTGACAGCA ACATCAGTCGGCTCTTGACGAGAGACTAGCGAGCAGTTGGTTCGCGTT GAAGCCGTGGATCACCCGCCAGAACCTTTAGTCGGTGCCTCGAGCTG CAGTGCCAGCCAGATTCTCGACCTCCCTCCGCCGTGGTTCGCCGCG GCCGCTGGAGGCCACGGCGCCACGGCGCCTGGCGGCGGGAGCGG TGACATGGCGCGGTTTCAGGACCCGACTCGCAGGCCGTATAAGTTA CCGGATCTCTGTACAGAGCTGAACACGTCCTTGAGGACATCGAAA TCACCTGCGTGTACTGCAAGACCGTCTTGAGGTTAACGGAGGTGTT CGAGTTCGCCTTCAAGGACTTGTTCTGTTGTGTACAGAGATTTCGATAC CTCATGCGGCCTGCCACAAGTGCATCGATTCTATTTCGCGCATTCGA

		GAGCTGAGGTA C T A C T C G G A C A G T G T C A T G T A C G G G C C T A A G G C C A C G T T A C A G G A C A T T G T C C T C C A C C T G G A A C C T C A G A A T G A G A T T C C G G T G G A C C T G C T C T G C C A T G A G C A G C T C T C G G A C T C C G A G G A A G A G A A C G A T G A G A T C G A C G G A G T G A A C C A T C A G C A C C T G C C C G C G A G A A G G G C A G A G C C A C A G C G T C A C A C A A T G C T G T G T A T G T G C T T C T A C T C G C G G A T C A G G G A G C T G A G G T A T T A C T C C G A C T C G G T C T A C G G A G A C A C C T T A G A G A A G T T G A C A A A C A C C G G T T T G T A C A A C C T T C T C A T A A G G T G T C T C C G T T G C C A A A A G C C T C T G A A T C C G G C G G A G A A G C T G C G G C A T C T C A A C G A G A A G C G G C G G T T T C A C A A G A T C G C C G G G C A C T A C A G A G G A C A G T G C C A C A G C T G C T G C A A C C G C G C C A G A C A G G A G C G G T T G C A G C G G C G G C G C G A G A C C C A G G T T G C C C G G C G A G C C G A G C C G C A G C G A C A T A C A A T G C T T T G T A T G T G C T G C A A G T G C G A G G C T C G G A T A G A G C T T G T C G T G G A A T C T T C T G C G G A T G A C C T G C G A G C A T T C C A G C A G C T G T T T C T G A G C A C T C T G T C G T T C G T G T G C C C G T G G T G C G C G A G C C A G C A G A T G C A T C A G A A G C G G A C T G C T A T G T T C C A A G A C C C G C A G G A G A G G C C A C G C A A G C T T C C A C A T C T G T G T A C A G A G C T C C A A A C C A C C A T C C A C G A C A T C A T C C T G G A G T G C G T G T A C T G C A A A C A G C A G C T G C T G A G A A G A G A G G T G T A C G A C T T C G C C T T C A G A G A C C T G T G C A T C G T G T A C A G A G A T G G G A A T C C C T A C G C C G T G T G C G A C A A G T G C C T G A A G T T C T A T A G C A A G A T C A G C G A G T A C A G A T A C A T G C A T G G C G A C A C A C C C A C C C T G C A C G A G T A C A T G C T G G A C C T G C A G C C C G A G A C C A C C G A C C T G T A C T G C T A T G A G C A G C T G A A C G A C A G C A G C G A A G A G G A G G A C G A G A T C G A C G G C C C T G C T G G C C A A G C C G A G C C C G A C A G A G C C C A C T A T A A C A T C G T C A C A T T C T G T T G C A A A T G T G A C T C C A C C C T G G A C A A G T G T C T G A A A T T C T A T A G C A A G A T C T C C G A G T A C C G G T A C T A C T G T T A C A G C G T G T A C G G C A C C A C A C T G G A G C A G C A G T A C A A C A A G C C G C T T T G C G A T C T G C T G A T C C G G T G C A T C A A C T G T C A G A A G C C C T T G T G T C C C G A A G A G A A G C A G A G A C A C C T G G A C A A G A A G C A G A G A T T C C A C A A C A T C A G A G G C A G A T G G A C C G G C A G A T G C A T G A G C T G C T G C A G A A G C A G C A G A A C C C G G A G A G A G A C C C A A C T C C A C T A C A A T A T C G T G A C C T T C T G T T G C A A G T G C G A T A G C A C C C T G A G A C T G T G C G T G C A G A G C A C C C A C G T G G A C A T C A G A A C C C T G G A G G A C C T G C T G A T G G G C A C C C T G G G C A T C G T G T G C C C T A T C T G C A G C C A A A A G C C C T G A T G A
50	tPA-SP+Flt3 L+HPV-2 多 核苷酸序列	A T G G A C G C C A T G A A G A G A G G C C T G T G C T G C G T G C T G C T C C T G T G C G G C G C C G T G T T C G T G A G C C C T A G C A T C A C C C A A G A C T G C A G C T T T C A G C A C A G C C C C A T C A G C A G C G A C T T C G C C G T G A A G A T C A G A G A A C T C A G C G A C T A C C T G C T G C A A G A C T A C C C C G T G A C C G T G G C T A G C A A C C T G C A A G A C G A G G A G C T G T G C G G C G G C C T G T G G A G A C T G G T G C T G G C T C A G A G A T G G A T G G A G A G A C T G A A G A C C G T G G C C G G C A G C A A G A T G C A A G G C C T G C T G G A G A G A G T G A A C A C C G A G A T C C A C T T C G T G A C C A A G T G C G C C T T T C A G C C C C C T C C T A G C T G C C T G A G A T T C G T G C A G A C C A A C A T C A G C A G A C T G C T G C A A G A G A C A A G C G A G C A G C T G G T G G C C C T G A A G C C C T G G A T C A C A A G A C A G A A C T T C A G C A G A T G C C T G G A G C T G C A A T G T C A G C C C G A C A G C A G C A C C C T C C C C C C T C C C T G G A G C C C T A G A C C C C T C G A A G C C A C C G C T C C C A C C G C C C C C G G C G G G G G C A G C G G C G A C A T G G C T A G A T T C G A G G A C C C C A C A A G A A G A C C C T A C A A G C T G C C C G A T C T C T G C A C A G A G C T G A A C A C A A G C C T G C A A G A C A T C G A G A T C A C C T G C G T G T A T T G C A A G A C C G T G C T G G A G C T G A C C G A G G T G T T C G A G T T C G C C T T C A A G G A C C T G T T C G T G G T G T A C A G A G A C A G C A T C C C C C A C G C C G C C T G C C A C A A G T G C A T C G A C T T C T A C A G C C G G A T C A G A G A G C T C C G G T A C T A C A G C G A C T C C G T G A T G T A C G G C C C C A A G G C C A C C C T C C A A G A C A T C G T G C T G C A C C T G G A G C C T C A G A A C G A G A T C C C C G T G G A C C T G C T G T G C C A C G A G C A G C T G A G C G A C A G C G A G G A A G A G A A C G A C G A A A T T G A C G G C G T G A A C C A T C A G C A C C T G C C C G C T A G A C G G G C C G A G C C T C A G C G G C A C A C C A T G C T G T G T A T G T G C T T C T A C A G C A G A A T C A G A G A A C T C A G A T A T T A C T C C G A C T C C G T G T A C G G C G A C A C A C T G G A G A A G C T G A C C A A C A C C G G C C T G T A C A A C C T G C T G A T C A G A T G C C T G A G A T G T C A G A A G C C T C T C A A T C C C G C C G A G A

		AGCTGAGACACCTGAACGAGAAGAGAAGATTCCACAAGATCGCCG GCCACTACAGAGGGCAGTGCCACAGCTGCTGCAACAGAGCTAGAC AAGAGAGACTGCAGAGAAGACGGGAGACCCAAGTGGCTAGAAGGG CCGAGCCTCAGAGACACACCATGCTGTGCATGTGCTGCAAGTGCGA AGCTAGAATCGAGCTGGTGGTGGAGAGCAGCGCCGACGACCTGAG AGCCTTTCAGCAGCTGTTCCCTGAGCACCCCTGAGCTTCGTGTGCCCT GGTGCGCTAGCCAACAGATGCATCAGAAGAGAACCGCCATGTTCCA AGACCCCCAAGAGAGACCTAGAAAGCTGCCCCACCTGTGTACAGAG CTCCAAACCAACCATCCACGACATCATCCTGGAGTGCGTGTACTGCA AACAGCAGCTGCTGAGAAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGA CCTGTGCATCGTGTACAGAGATGGGAATCCCTACGCCGTGTGCGAC AAGTGCCTGAAGTTTTATAGCAAGATCAGCGAGTACAGATACATGC ATGGCGACACCCCCACCCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCC CGAGACCACCGACCTGTACTGCTATGAGCAGCTGAACGACAGCAGC GAAGAGGAGGACGAGATCGACGGCCCCGCTGGCCAAGCCGAGCCC GACAGAGCCCCTATAACATCGTCACATTCTGTTGCAAATGTGACT CCACCCTGGACAAGTGTCTGAAATTCTATAGCAAGATCTCCGAGTA CCGGTACTACTGTTACAGCGTGTACGGCACCACTGGAGCAGCAG TACAACAAGCCCCTGTGCGATCTGCTGATCCGGTGCATCAACTGTC AGAAGCCCCTGTGTCCCGAAGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGA AGCAGAGATTCCACAACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCA TGAGCTGCTGCAGAAGCAGCAGAACCCGGAGAGAGACCCAACTCC ACTACAATATCGTGACCTTCTGTTGCAAGTGCGATAGCACCTGAG ACTGTGCGTGCAGAGCACCCACGTGGACATCAGAACCCTGGAGGAC CTGCTGATGGGCACCCTGGGCATCGTGTGCCCCATCTGCAGCCAAA AGCCCTGATGA
51	tPA-SP+Flt3 L+HPV-3 多 核苷酸序列	ATGGACGCCATGAAGAGAGGGCCTGTGCTGCGTGCTGCTCCTGTGCG GCGCCGTGTTCTGTGAGCCCTAGCATCACCCAAGACTGCAGCTTTC GCACAGCCCCATCAGCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCCGGGAGCTG TCCGACTACCTGCTGCAAGACTACCCCGTGACCGTGGCTAGCAACC TGCAAGACGAGGAGCTGTGCGGCGGCCTGTGGAGACTGGTGTGCG TCAGAGATGGATGGAGAGACTGAAGACCGTGGCCGGCAGCAAGAT GCAAGGCCTGCTGGAGAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACC AAGTGCGCCTTTCAGCCCCCTCCTAGCTGCCTGAGATTCTGTGCAGAC CAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGC CCTGAAGCCCTGGATCACAAGACAGAACTTCAGCAGATGCCTGGAA CTCCAATGTCAGCCCGACAGCAGCACCCCTGCCTCCCCCTGGAGCC CTAGACCCCTCGAAGCCACAGCCCCACAGCCCCCGGGGGGGGAG CGGCGACATGCATCAGAAGAGAACCGCCATGTTCCAAGACCCCCAA GAGAGACCTAGAAAGCTGCCCCACCTGTGCACCGAGCTGCAGACCA CCATCCACGACATCATCCTGGAGTGCGTGTACTGTAAGCAGCAGCT GCTGAGAAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGCATC GTGTATAGAGACGGCAACCCCTACGCCGTGTGCGATAAGTGCCTGA AATTCTACTCCAAGATCAGCGAGTACAGATACGCCGCCATGCACGG CGACACCCCCACCCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCCCCGAG ACCACCGACCTGTACTGCTACGAGCAGCTGAACGACAGCTCCGAAG AGGAGGACGAGATCGACGGCCCCCGCCGCCAAGCCGAGCCCCGACA GAGCTCACTACAATATCGTGACATTCTGCTGCAAGTGCGACTCCAC ACTGGCTGCCGACAAGTGCCTCAAGTTTTACAGCAAGATCTCCGAA TACAGATACTACTGCTACAGCGTGTACGGGACCACCCTGGAGCAGC AGTACAACAAACCTCTCTGCGACCTGCTGATTAGATGCATTAATTGT CAGAAGCCCCTGTGCCCCGAGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAG AAGCAGAGATTCCACAACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGC ATGAGCTGCTGCAGAAGCAGCAGAACAAGAAGAGAGACACAGCTG GCCGCTCACTACAACATCGTCACCTTCTGTTGTAAGTGCGACTCCAC CCTGAGACTGTGCGTGCAGAGCACCCACGTGGACATCAGAACCCTG GAGGACCTGCTGATGGGCACCCTGGGCATCGTGTGCCCCATCTGCA GCCAAAAGCCCATGGCTAGATTTCGAGGACCCCAAGAAGACCCTA CAAGCTGCCCCACCTGTGTACAGAACTGAACACAAGCCTGCAAGAC

		ATCGAGATCACCTGCGTGTACTGCAAGACCGTGCTGGAGCTGACCG AGGTGTTTCGAGTTTCGCCTTCAAGGACCTGTTTCGTGGTGTACAGAGA CAGCATCCCCACGCCGCCTGCCACAAGTGCATCGACTTCTACAGC AGAATTAGAGAACTGCGGTACTACAGCGACAGCGTGGCCGCCATGT ACGGCCCCAAGGCCACCCTCCAAGACATCGTGCTGCACCTCGAGCC TCAGAACGAGATCCCCGTGGACCTGCTGTGCCACGAACAGCTGAGC GACAGCGAGGAAGAGAACGACGAGATTGACGGCGTGAACCATCAG CACCTGCCCCGCTCGGAGAGCTGAGCCCCAACGGCACACCATGCTGT GTATGTGTGCCGCTTTCTATAGCAGAATCCGGGAGCTGCGGTACTAT TCCGACAGCGTGTACGGGGACACACTGGAGAAGCTGACCAACACC GGCCTGTACAATCTGCTGATCAGATGCCTCAGATGTCAGAAACCCC TCAACCTGCGGAGAAGCTGAGACACCTGAACGAGAAGAGAAGAT TCCACAAGATCGCCGGCCACTACAGAGGGCAGTGCCACAGCTGCTG CAACAGAGCTAGACAAGAGAGACTGCAGAGACGGAGAGAGACCCA AGTGGCCGCTGCTAGAAGGGCCGAGCCTCAGAGACACACAATGCTG TGCATGTGCTGCAAATGCGAGGCTAGAATCGAGCTGGTGGTGGAGA GCAGCGCCGACGACCTGAGAGCCTTTCAGCAGCTGTTCTTGAGCAC CTGAGCTTCGTGTGCCCTGGTGCGCTAGCCAACAGTGATGA
52	tPA-SP+Flt3 L+HPV-4 多 核苷酸序列 -1	ATGGACGCCATGAAGAGAGGGCCTGTGCTGCGTGCTGCTCCTGTGCG GCGCCGTGTTTCGTGAGCCCTAGCATCACCCAAGACTGCAGCTTTCA GCACAGCCCCATCAGCAGCGACTTCGCCGTGAAGATCAGAGAGCTG AGCGACTACCTGCTGCAAGACTACCCCGTGACCGTGGCTAGCAACC TGCAAGACGAGGAGCTGTGCGCGGCCCTGTGGAGACTGGTGCTGGC TCAGAGATGGATGGAGAGACTGAAGACCGTGGCCGGCAGCAAGAT GCAAGGCCTGCTGGAGAGAGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACC AAGTGCGCCTTTCAGCCCCCTCCTAGCTGCCTGAGATTTCGTGCAGAC CAACATCAGCAGACTGCTGCAAGAGACAAGCGAGCAGCTGGTGGC CCTGAAGCCCTGGATCACAAGACAGAACTTCAGCAGATGCCTGGAG CTGCAGTGTCAGCCTGACAGCAGCACCCCTCCCCCTCCCTGGAGCC CCCGGCCCTCTGGAGGCTACAGCCCCACAGCCCCCGGCGGGGGCAG CGGCGACATGAACGTGTGCCAAGACAAGATCCTGGAACACTACGA GAATGACAGCAAAGACATTCTGGAGCACTACGAAAATGATTCCAAG GACCTGTGTGACCATATCTGTGATCATATCGATTATTGGAAGCACAT CAGACTGGAATGTGCTATCATGTACAAGGCCCGGATCAGACTGGAG TGCGCCATCATGTACAAGGCTCGGGAAATGGGCTTCCATCAGTTTCG ACGGCGACATCTGCAACACCATGCACTACACCAACTGGATCTACAT CTGCGAGGACGCTCAGTGCACCGTGGTGGAGGGCCAAGTGGACAA GAAGTGGGAGGTGCACGCCGGCGGCCAAGTGATCCTGTGCCCTGAA AGCGGGCAGAGAAGAATCAAGAGACCCCGGAGCGAGAACTGCCAC CCCAACAAGCTGCTGATCCTGAAGTGCCTGAGATACAGATTCAAGA AGCACTGCAAGCTGAGCAGCACCTGGCACTGGACCTGCCATGATGG CAAACACAAGTGGCACTGGACCTGCCACGACGGCAAGCATAAGAA TGCCATCGTGACCCTGACCTACGACCACATCGATTATTGGAAGGCC ATCAGACAAGAGAACGCCATCTTCTTCGCCGCTAGACACCAAGTGG TGCCCGCCCTGAACATCTGCAAGGCCAAGGCCTGCAAGGCCATCGA GTGGAACACCGAGCCCAAGCACTGCTTCAAGAAGGGCGGGCAGCA CATCGAGGTGTGGTTCGACTACGTGCGCTGGGATAGCGTGTACTAC TGCGGCGACGACGGCTGGTGCAAGACCGAGGCCGAGAAGTACGGC TGCAAGGGCACCTGGGAGGTCCACTTCGGCAACAGCATCGACTGCA ACGACAGCATGTGCAGCACCTTCGACGACAACGTGAGCGCCACCGA GCTGGTGAAGATGCATCAGAAGAGAACC GCCATGTTCCAAGACCCC CAAGAGAGACCTAGAAAACCTCCCCATCTGTGCACCGAACTGCAGA CCACCATCCACGACATCATCCTGGAGTGCGTGTATTGCAAACAACA GCTGCTGAGAAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGC ATCGTGTACCGGGACGGCAATCCCTACGCCGTGTGCGACAAGTGCC TCAAGTTTTATAGCAAGATCAGCGAGTATAGATACATGCACGGGGA CACCCCCACCCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCCCGAGACC ACCGACCTGTACTGCTACGAGCAGCTGAACGACAGCAGCGAAGAG GAGGACGAGATTGACGGCCCCCGCGGCCAAGCCGAGCCCGACAGA

		GCCCACTACAACATCGTGACCTTCTGCTGTAAATGCGATAGCACAC TGGACAAGTGCCTGAAGTTCTACAGCAAGATTAGCGAGTACAGATA TACTGCTACTCCGTGTACGGGACAACCCTGGAGCAGCAGTACAAC AAGCCTCTGTGCGACCTGCTGATCCGGTGTATTAAGTGTGAGAAGC CCCTGTGCCCCGAGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGCAGA GATTCCACAACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCATGAGCTG CTGCAGAAGCAGCAGAACAAGAAGAGAGACACAAGTGCCTACAA TATCGTCACCTTCTGCTGCAAGTGCGACTCCACACTGCGGCTCTGCG TGCAGAGCACCCACGTGGACATCAGAACCCTGGAGGACCTGCTGAT GGGCACCCTGGGCATCGTGTGCCCCATCTGCAGCCAAAAGCCCATG GCTAGATTCTGAGGACCCCAACAAGAAGACCCTACAAGCTGCCCCGACC TGTGCACCGAGCTGAACACAAGCCTCCAAGACATCGAGATTACCTG CGTGTACTGCAAGACCGTGTGCTGGAGCTGACCGAGGTGTTTCGAGTTC GCCTTCAAGGACCTGTTCTGCTGGTGTACAGAGACAGCATCCCCACG CCGCTGCCACAAGTGCATCGACTTCTACAGCCGGATTCTGGGAAGT GCGGTACTACAGCGACAGCGTGTATGTATGGCCCCAAGGCCACCCTG CAAGACATCGTGTGTCACCTGGAGCCTCAGAACGAAATCCCCGTGG ACCTGCTGTGCCATGAGCAACTGAGCGACAGCGAGGAAGAGAATG ATGAGATCGACGGCGTGAATCATCAGCACCTGCCCCGCTAGAAGGGC CGAGCCCCAACGGCACACCATGCTGTGCATGTGCTTCTACAGCAGA ATCAGAGAAGTCCGGTATTACAGCGACTCCGTGTACGGGGATACCC TCGAGAAGCTGACCAACACCGGCCTGTACAATCTGCTGATCAGATG TCTGAGATGTCAGAAACCCCTGAACCCCGCCGAGAAGCTGAGACAC CTGAACGAGAAGAGAAGATTCCACAAGATCGCCGGCCACTACAGA GGGCAGTGCCACAGCTGCTGCAACAGAGCTAGACAAGAGAGACTG CAGAGAAGACGGGAGACCCAAAGTGGCTAGAAGGGCTGAGCCCCAA AGACATACCATGCTGTGTATGTGCTGCAAATGCGAGGGCTAGAATCG AGCTGGTGGTGGAGAGCAGCGCCGACGACCTGAGAGCCTTTCAGCA GCTGTTCTGAGCACCTGAGCTTCTGCTGTGCCCCCTGGTGCGCTAGCC AACAGTGATGA
53	tPA-SP+Flt3 L+HPV-4 多 核苷酸序列 -2	ATGGACGCCATGAAGCGCGGTCTGTGCTGCGTCCTGCTGTTATGCG GCGCTGTGTTCTGTCAGCCCTAGCATAACGCAGGACTGCAGCTTCCA GCACAGCCCTATATCTTCGGACTTCGCGGTCAAGATTCGGGAGCTCT CCGACTATCTGCTCCAGGACTATCCCGTCACGGTCGCCAGCAACCTT CAGGACGAAGAGTTGTGTGGCGGCCTGTGGCGGTTAGTCCTGGCGC AGCGTTGGATGGAGCGCCTGAAGACCGTGGCTGGTTCGAAGATGCA GGGCTTGCTGGAGCGGGTGAACACGGAGATTCAGTTCGTGACCAAG TGCGCGTTTCAGCCTCCGCCGAGCTGTCTGAGGTTCTGTGACACGA ACATCAGTCCGCTCTTGCAGGAGACTAGCGAGCAGTTGGTTCGCGTT GAAGCCGTGGATCACCCGCCAGAACTTCTCACGTTGCCTTGAGCTG CAGTGCCAGCCGATTCTCTGACCCTCCCTCCGCCGTGGTTCGCCGCG GCCGCTGGAGGCCACGGCGCCACGGCGCCTGGCGGAGGGTTCGGG CGACATGAACGTGTGCCAGGATAAGATCTTGGAGCATTACGAGAAT GACTCCAAGGATATCCTGGAGCACTATGAGAACGACTCCAAGGATC TATGTGATCACATCTGTGATCACATAGATTATTGGAAGCACATCCG GCTGGAGTGCGCCATTATGTATAAAGGCGCGTATCCGGCTGGAATGT GCTATAATGTATAAAGCCCGTGAGATGGGCTTTCACCAAGTTCGATG GTGACATTTGTAACACAATGCACTATACGAACTGGATATACATCTG CGAGGACGCGCAGTGTACGGTAGTTGAGGGTCAGGTAGACAAGAA GTGGGAGGTTACGCGCGGTGGGCAGGTCATCCTCTGCCCGGAGTCC GGGCAGAGGAGGATCAAGCGTCCGCGGAGTGAAAAGTGCACCCCT AACAAGCTACTGATCCTCAAGTGCCTTCGCTATCGCTTCAAGAAGC ATTGCAAGTTGTGCTCCACGTGGCACTGGACTTGCCACGACGGCAA GCACAAGTGGCACTGGACGTGCCACGACGGCAAGCACAAGAACGC GATAGTGACGCTTACCTATGATCACATAGATTATTGGAAAGCGATC CGGCAGGAGAATGCGATATTCTTCGCTGCACGCCACCAGGTGGTGC CCGCGTTGAATATCTGCAAGGCGAAGGCCTGCAAGGCCATAGAGTG GAACACAGAGCCGAAGCACTGCTTTAAGAAAGGCGGTTCAGCACAT CGAGGTCTGGTTCGACTATGTGGCCTGGGACTCGGTCTACTATTGCG

		GCGACGACGGTTGGTGCAAGACCGAGGCCGAGAAATACGGCTGCA AGGGTACGTGGGAAGTTCACTTTGGTAACAGCATCGATTGCAACGA CTCCATGTGCAGCACGTTTGACGATAACGTGTCTGCCACGGAGTTG GTAAAGATGCACCAGAAGCGGACCGCGATGTTCCAAGATCCTCAAG AGAGACCTAGAAAACTCCCGCATCTGTGCACCGAACTGCAGACCAC CATCCACGACATCATCTGGAGTGCCTGTATTGCAAACAACAGCTG CTGAGAAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCTGTGCATCG TGTACCGGGACGGCAATCCCTACGCCGTGTGCGACAAGTGCCTCAA GTTCTATAGCAAGATCAGCGAGTATAGATACATGCACGGCGACACA CCGACCCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCCCGAGACCACCG ACCTGTACTGCTACGAGCAGCTGAACGACAGCAGCGAAGAGGAGG ACGAGATTGACGGCCCTGCCGGCCAAGCCGAGCCCGACAGAGCCC ACTACAACATCGTGACCTTCTGCTGTAAATGCGATAGCACACTGGA CAAGTGCCTGAAGTTCTACAGCAAGATTAGCGAGTACAGATATTAC TGCTACTCCGTGTACGGGACAACCCTGGAGCAGCAGTACAACAAGC CTCTGTGCGACCTGCTGATCCGGTGTATTAAGTGTGAGAAGCCACTG TGCCCTGAGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGCAGAGATTC CACAACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCATGAGCTGCTGC AGAAGCAGCAGAACAAAGAAGAGAGACACAAGTGCCTACAATATC GTCACCTTCTGCTGCAAGTGCAGTCCACACTGCGGCTCTGCGTGCA GAGCACCCACGTGGACATCAGAACCCCTGGAGGACCTGCTGATGGGC ACCCTGGGCATCGTGTGCCCGATCTGCAGCCAAAAGCCCATGGCTA GATTTGAAGATCCCAACAAGAAGACCCTACAAGCTGCCCGACCTGTG CACCGAGCTGAACACAAGCCTCCAAGACATCGAGATTACCTGCGTG TACTGCAAGACCGTGCTGGAGCTGACCGAGGTGTTTCGAGTTCGCCT TCAAGGACCTGTTTCGTGGTGTACAGAGACAGCATTCCTCACGCCGC CTGCCACAAGTGCATCGACTTCTACAGCCGGATTTCGGGAAGTGC GG TACTACAGCGACAGCGTGATGTATGGCCCGAAGGCCACCCTGCAAG ACATCGTGCTGCACCTGGAGCCTCAGAACGAAATACCCGTGGACCT GCTGTGCCATGAGCAACTGAGCGACAGCGAGGAAGAGAATGATGA GATCGACGGCGTGAATCATCAGCACCTGCCCGCTAGAAGGGCCGAG CCGCAACGGCACACCATGCTGTGCATGTGCTTCTACAGCAGAATCA GAGAACTCCGGTATTACAGCGACTCCGTGTACGGAGACACCCTCGA GAAGCTGACCAACACCGGCCTGTACAATCTGCTGATCAGATGTCTG AGATGTCAGAAACCCTTGAATCCCGCCGAGAAGCTGAGACACCTGA ACGAGAAGAGAAGATTCCACAAGATCGCCGGCCACTACAGAGGGC AGTGCCACAGCTGCTGCAACAGAGCTAGACAAGAGAGACTGCAGA GAAGACGGGAGACCCAAGTGGCTAGAAGGGCTGAGCCTCAAAGAC ATACCATGCTGTGTATGTGCTGCAAATGCGAGGCTAGAATCGAGCT GGTGGTGGAGAGCAGCGCCGACGACCTGAGAGCCTTTCAGCAGCTG TTCCTGAGCACCCCTGAGCTTCGTGTGTCCCTGGTGCCTAGCCAACA GTGATGA
54	tPA-SP+Flt3 L+HPV-5 多 核苷酸序列	ATGGACGCCATGAAGCGCGGTCTTTGCTGCGTCCTGCTGTTATGCGG CGCTGTGTTTCGTCAGCCCTAGCATAACGCAGGACTGCAGCTTCCAG CACAGCCCTATATCTTCGGAAGTTCGCGGTCAAGATTTCGGGAGCTCTC CGACTATCTGCTCCAGGACTATCCCGTCACGGTCGCCAGCAACCTTC AGGACGAAGAGTTGTGTGGCGGCCTGTGGCGGTTAGTCCTGGCGCA GCGTTGGATGGAGCGCCTGAAGACCGTGGCTGGTTTCAAGATGCAG GGCTTGCTGGAGCGGGTGAACACGGAGATTCACTTCGTGACCAAGT GCGCGTTTCAGCCTCCGCCGAGCTGTCTGAGGTTTCGTGCAGACGAA CATCAGTCGGCTCTTGCAGGAGACTAGCGAGCAGTTGGTCGCGTTG AAGCCGTGGATCACCCGCCAGAAGTCTCACGTTGCCTTGAGCTGC AGTGCCAGCCGGATTCTCGACCCTCCCTCCGCCGTGGTCGCCGCG GCCGCTGGAGGCCACGGCGCCACGGCGCCTGGCGGCGGGAGCGG AGATATGAACGTGTGCCAGGATAAGATCTTGAGCATTACGAGAAT GACTCCAAGGATATCCTGGAGCACTATGAGAACGACTCCAAGGATC TATGTGATCACATCTGTGATCACATAGATTATTGGAAGCACATCCG GCTGGAGTGCGCCATTATGTATAAGGCTCGGATACGGCTGGAATGT GCTATAATGTATAAAGCCGTGAGATGGGCTTTCACCAGTTCGATG

	GTGACATTTGTAACACAATGCACTATACGAACTGGATATACATCTG CGAGGACGCGCAGTGTACGGTAGTTGAGGGTCAGGTAGACAAGAA GTGGGAGGTTACGCGGGTGGGCAGGTCATCCTCTGCCCCGAGTCC GGGCAGAGGAGGATCAAGCGTCCGCGGAGTGAAAACCTGCCACCCT AACAAGCTACTGATCCTCAAGTGCCTTCGCTATCGCTTCAAGAAGC ATTGCAAGTTGTTCGTCCACGTGGCACTGGACTTGCCACGACGGCAA GCACAAGTGGCACTGGACGTGCCACGACGGCAAGCACAAGAACGC GATAGTGACGCTTACCTATGATCACATAGATTATTGGAAAGCGATC CGGCAGGAGAATGCGATATTCTTCGCTGCTAGACACCAGGTGGTGC CCGCGTTGAATATCTGCAAGGCCGAAGGCCTGCAAGGCCATAGAGTG GAACACAGAGCCGAAGCACTGCTTTAAGAAAGGCGGTTCAGCACAT CGAGGTCTGGTTCGACTATGTGGCCTGGGACTCGGTCTACTATTGCG GCGACGACGGTTGGTGCAAGACCGAGGCCGAGAAAATACGGCTGCA AAGGGACGTGGGAAGTTCACCTTCGGGAACTCCATCGATTGCAACGA CTCCATGTGCAGCACGTTTGACGATAACGTGTCTGCCACGGAGTTG GTAAAGATGGCCCCGATTTCGAAGATCCCACAAGAAGACCCTACAAGC TGCCCCGACCTGTGCACCGAGCTGAACACAAGCCTCCAAGACATCGA GATTACCTGCGTGTACTGCAAGACCGTGCTGGAGCTGACCGAGGTG TTCGAGTTCGCTTCAAGGACCTGTTTCGTGGTGTACAGAGACAGCA TCCCACACGCCGCTGCCACAAGTGCATCGACTTCTACAGCCGGAT TCGGGAACCTGCGGTACTACAGCGACAGCGTGATGTATGGGCCCAAG GCCACCCTGCAAGACATCGTGCTGCACCTGGAGCCTCAGAACGAAA TACCCGTGGACCTGCTGTGCCATGAGCAACTGAGCGACAGCGAGGA AGAGAATGATGAGATCGACGGCGTGAATCATCAGCACCTGCCCCGT AGAAGGGCCGAGCCACAACGGCACACCATGCTGTGCATGTGCTTCT ACAGCAGAATCAGAGAACTCCGGTATTACAGCGACTCCGTGTACGG AGATACCCTCGAGAAGCTGACCAACACCGGCCTGTACAATCTGCTG ATCAGATGTCTGAGATGTCAGAAAACCTTAAATCCC GCCGAGAAGC TGAGACACCTGAACGAGAAGAGAAGATTCCACAAGATCGCCGGCC ACTACAGAGGGCAGTGCCACAGCTGCTGCAACAGAGCTAGACAAG AGAGACTGCAGAGAAGACGGGAGACCCAAGTGGCTAGAAGGGCTG AGCCGCAAAGACATACCATGCTGTGTATGTGCTGCAAATGCGAGGC TAGAATCGAGCTGGTGGTGGAGAGCAGCGCCGACGACCTGAGAGC CTTTCAGCAGCTGTTCTGAGCACCTGAGCTTCGTGTGTCCCTGGT GCGCTAGCCAACAGATGCATCAGAAGAGAACCGCCATGTTCCAAGA TCCGCAAGAGAGACCTAGAAAACCTCCCTCATCTGTGCACCGAACTG CAGACCACCATCCACGACATCATCTGGAGTGCGTGTATTGCAAAAC AACAGCTGCTGAGAAGAGAGGTGTACGACTTCGCCTTCAGAGACCT GTGCATCGTGTACCGGGACGGCAATCCCTACGCCGTGTGCGACAAG TGCCTCAAGTTCTATAGCAAGATCAGCGAGTATAGATACATGCACG GAGATACGCCGACCTGCACGAGTACATGCTGGACCTGCAGCCCGA GACCACCGACCTGTAAGTGTACGAGCAGCTGAACGACAGCAGCGAA GAGGAGGACGAGATTGACGGCCCCGGCCGCAAGCCGAGCCCGAC AGAGCCCACTACAACATCGTGACCTTCTGCTGTAAATGCGATAGCA CACTGGACAAGTGCCTGAAGTTCTACAGCAAGATTAGCGAGTACAG ATATTACTGCTACTCCGTGTACGGGACAACCTGGAGCAGCAGTAC AACAAGCCTCTGTGCGACCTGCTGATCCGGTGTATTAAGTGTGAGA AGCCCTTGTGTCCCGAGGAGAAGCAGAGACACCTGGACAAGAAGC AGAGATTCCACAACATCAGAGGCAGATGGACCGGCAGATGCATGA GCTGCTGCAGAAGCAGCAGAACAAGAAGAGAGACACAACCTGCACT ACAATATCGTCACCTTCTGCTGCAAGTGCAGCTCCACACTGCGGCTC TGCGTGCAGAGCACCCACGTGGACATCAGAACCCTGGAGGACCTGC TGATGGGCACCCTGGGCATCGTGTGTCCCATCTGCAGCCAAAAGCC CTGATGA
--	--

权 利 要 求 书

1. 一种多核苷酸分子，其至少包含HPV抗原多肽的编码序列，所述抗原多肽从N端到C端至少依次包含：

1)氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；

5 2)氨基酸序列C，氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；

3)氨基酸序列B，以及氨基酸序列A；或

4)氨基酸序列C，氨基酸序列B，以及氨基酸序列A；

其中，

氨基酸序列A从N端到C端至少依次包含SEQ ID NO: 1-4或其变体，且
10 SEQ ID NO所示各段氨基酸序列依次直接连接或依次通过连接肽连接；

氨基酸序列B从N端到C端至少依次包含SEQ ID NO: 5-8或其变体，且
SEQ ID NO所示各段氨基酸序列依次直接连接或依次通过连接肽连接；

氨基酸序列C包含HPV E2抗原序列，

优选，所述变体为保守取代变体。

15 2. 根据权利要求1所述的多核苷酸分子，所述HPV E2抗原序列为SEQ ID NO: 9或其变体。

3. 根据权利要求1或2所述的多核苷酸分子，其中所述连接肽包含1个，2个或多个氨基酸残基。

4. 根据权利要求1或2所述的多核苷酸分子，其中所述连接肽由2-10个氨基酸残基组成，优选，所述氨基酸残基为甘氨酸、丝氨酸和/或丙氨酸残基，
20 进一步优选，所述连接肽由两个丙氨酸残基组成。

5. 根据权利要求1所述的多核苷酸分子，其中所述HPV抗原多肽包含SEQ ID NO: 12、SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、或SEQ ID NO: 16，或与其具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%
25 序列同一性的氨基酸序列。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的多核苷酸分子，其在HPV抗原多肽的编码序列的5'端一侧，进一步包含免疫刺激因子或其功能结构域的编码序列。

7. 根据权利要求6所述的多核苷酸分子，其中所述免疫刺激因子为Flt3L。

30 8. 根据权利要求7所述的多核苷酸分子，其中所述免疫刺激因子的多肽序列至少包含如SEQ ID NO: 10所示的氨基酸序列，或与SEQ ID NO: 10具有

至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的氨基酸序列。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的多核苷酸分子，其进一步包含分泌型信号肽编码序列，优选，所述分泌型信号肽编码序列位于HPV抗原多肽的编码序列的5'端一侧。

10. 根据权利要求9所述的多核苷酸分子，其中所述分泌型信号肽为tPA-SP。

11. 根据权利要求10所述的多核苷酸分子，其中所述分泌型信号肽包含如SEQ ID NO: 11所示的氨基酸序列，或与SEQ ID NO: 11具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的氨基酸序列。

12. 根据权利要求9-11中任一项所述的多核苷酸分子，从5'端到3'端包含依次连接的所述分泌型信号肽、免疫刺激因子和HPV抗原多肽的编码序列。

13. 根据权利要求1-12中任一项所述的多核苷酸分子，其为DNA、RNA或DNA与RNA的杂合体。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的多核苷酸分子，其包含选自SEQ ID NO: 28-54所示的任一多核苷酸序列、或由选自SEQ ID NO: 28-54所示的任一多核苷酸序列组成、或由选自如SEQ ID NO: 28-54所示的任一多核苷酸序列编码。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的多核苷酸分子，其进一步包含5'UTR结构，优选，所述5'UTR结构至少包含如SEQ ID NO: 22或SEQ ID NO: 25所示的多核苷酸序列，或与SEQ ID NO: 22或SEQ ID NO: 25具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的多核苷酸分子，其进一步包含3'UTR结构，优选，所述3'UTR结构至少包含如SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 26所示的多核苷酸序列，或与SEQ ID NO: 23或SEQ ID NO: 26具有至少99%，98%，97%，96%，95%，90%，85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。

17. 根据权利要求1-16任一项所述的多核苷酸分子，其为mRNA分子。

18. 根据权利要求17所述的多核苷酸分子，其中所述mRNA分子的部分或全部尿苷是化学修饰的尿苷，优选，该化学修饰的尿苷为假尿苷或N1-甲基-假尿苷。

19. 根据权利要求17或18所述的多核苷酸分子,所述mRNA进一步包含5'帽子结构,优选,所述5'帽子结构为m7G(5')ppp(5')(2'-OMeA)pG。

20. 根据权利要求17-19任一项所述的多核苷酸分子,所述mRNA进一步包含polyA尾,优选,所述polyA尾序列包含至少50、至少60或至少100个A核苷酸;优选,所述polyA尾至少包含如SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 27所示的多核苷酸序列,或与SEQ ID NO: 24或SEQ ID NO: 27具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%或80%序列同一性的多核苷酸序列。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的多核苷酸分子的互补多核苷酸分子。

22. 一种融合多肽,其由根据权利要求1-20中任一项所述的多核苷酸分子编码或与由根据权利要求1-20中任一项所述的多核苷酸分子编码的多肽具有相同的氨基酸序列。

23. 根据权利要求22的融合多肽,其包含SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、或SEQ ID NO: 21所示的氨基酸序列,或与SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 18、SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、或SEQ ID NO: 21所示的氨基酸序列具有至少99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%或80%序列同一性的氨基酸序列。

24. 一种递送体,其包含根据权利要求1-21中任一项所述的多核苷酸分子或根据权利要求22或23所述的融合多肽。

25. 根据权利要求24所述的递送体,其中所述递送体为脂质纳米颗粒(LNP)。

26. 根据权利要求25所述的递送体,所述LNP包含可电离的脂质、磷脂、胆固醇和聚乙二醇(PEG)-脂质。

27. 一种细胞,其包含根据权利要求1-21中任一项所述的多核苷酸分子或根据权利要求22或23所述的融合多肽。

28. 药物组合物或药物制品,其包含根据权利要求1-21中任一项所述的多核苷酸分子,根据权利要求22或23所述的融合多肽,根据权利要求24-26所述的递送体或根据权利要求27所述的细胞。

29. 根据权利要求28的药物组合物或药物制品,其进一步包含免疫刺激因子和/或佐剂。

30. 根据权利要求29的药物组合物或药物制品, 所述免疫刺激因子选自选自下述的一种或多种: IL-3、IL-7、IL-2、IL-4、IL-5、IL-12、IL-13、Flt3L、G-CSF、M-CSF、GM-CSF、EPO、TPO、SCF、IFN α -2 α 、IFN α -2 β 、Pre-IFN α -2 β 、MIP- α 、STING、HSP70、免疫检查点抑制剂(优选PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)。

31. 根据权利要求30的药物组合物或药物制品, 所述STING为STING^{V155M}。

32. 根据权利要求30的药物组合物或药物制品, 所述免疫刺激因子为蛋白或编码所述蛋白的核酸分子, 优选, 该核酸分子为mRNA。

33. 根据权利要求28-32中任一项所述的药物组合物或药物制品, 其为mRNA疫苗。

34. 治疗或预防HPV感染或HPV感染相关疾病的方法, 包含向个体施用根据权利要求1-21中任一项所述的多核苷酸分子, 根据权利要求22或23所述的融合多肽, 根据权利要求24-26中任一项所述的递送体, 根据权利要求27所述的细胞或根据权利要求28-33中任一项所述的药物组合物或药物制品。

35. 根据权利要求34的方法, 其中所述HPV感染相关疾病为宫颈癌。

36. 根据权利要求35所述的方法, 其中所述施用为瘤内、淋巴周围或肌肉注射。

37. 根据权利要求36所述的方法, 其进一步包含向个体施用免疫刺激因子、化学疗法、放射性疗法、和/或靶向疗法。

38. 根据权利要求37所述的方法, 所述免疫刺激因子选自选自下述的一种或多种: IL-3、IL-7、IL-2、IL-4、IL-5、IL-12、IL-13、Flt3L、G-CSF、M-CSF、GM-CSF、EPO、TPO、SCF、IFN α -2 α 、IFN α -2 β 、Pre-IFN α -2 β 、MIP- α 、STING、HSP70、免疫检查点抑制剂(优选PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)。

39. 根据权利要求38所述的方法, 所述免疫刺激因子为蛋白或编码所述蛋白的核酸分子, 优选, 该核酸分子为mRNA。

40. 根据权利要求1-21中任一项所述的多核苷酸分子, 根据权利要求22或23所述的融合多肽, 根据权利要求24-26中任一项所述的递送体, 根据权利要求27所述的细胞或根据权利要求28-33中任一项所述的药物组合物或药物制品在制备治疗或预防HPV感染或HPV感染相关疾病的药物中的用途。

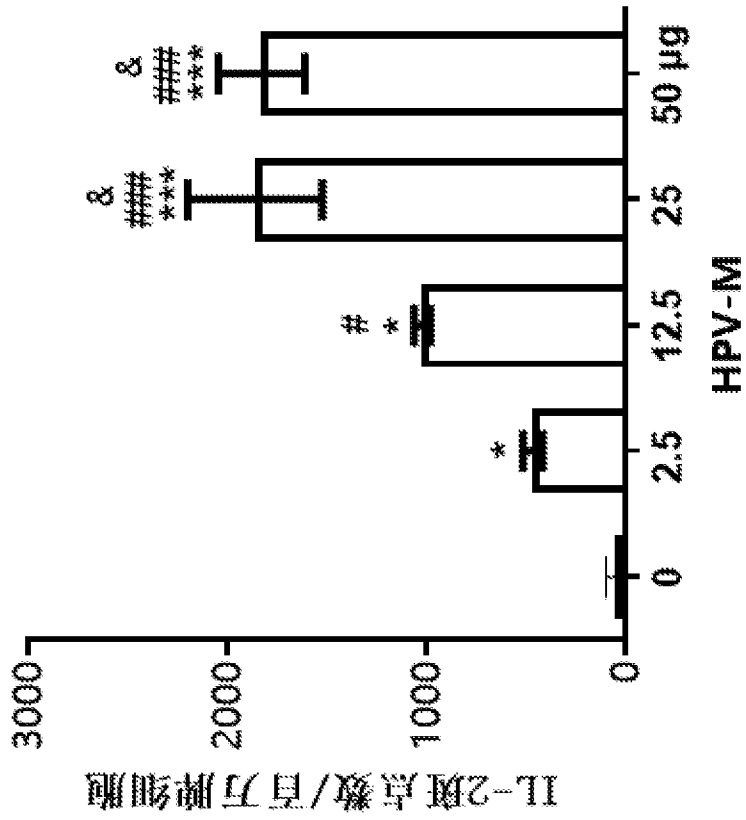
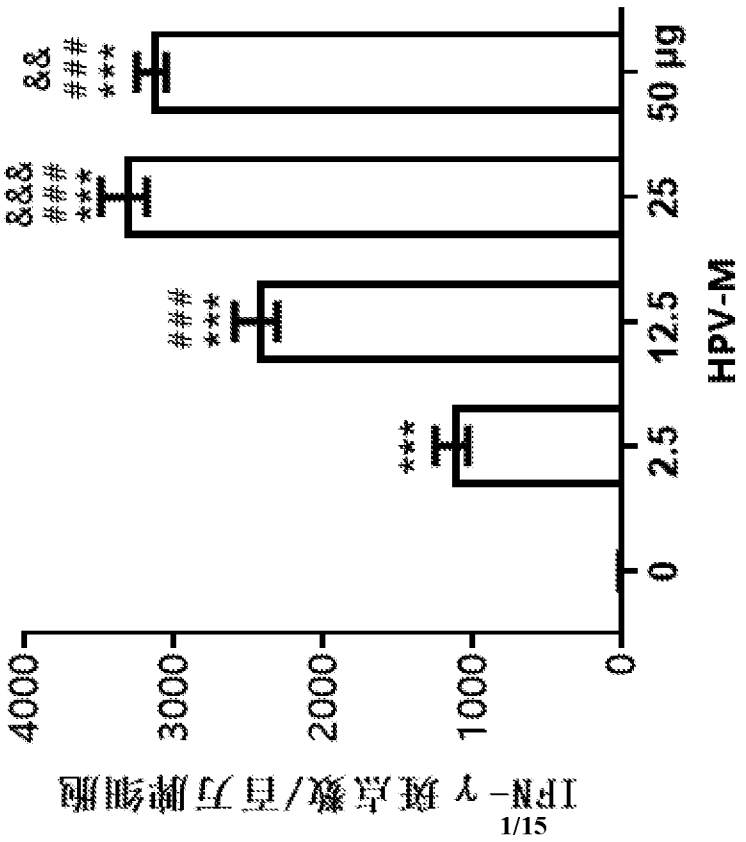


图 1



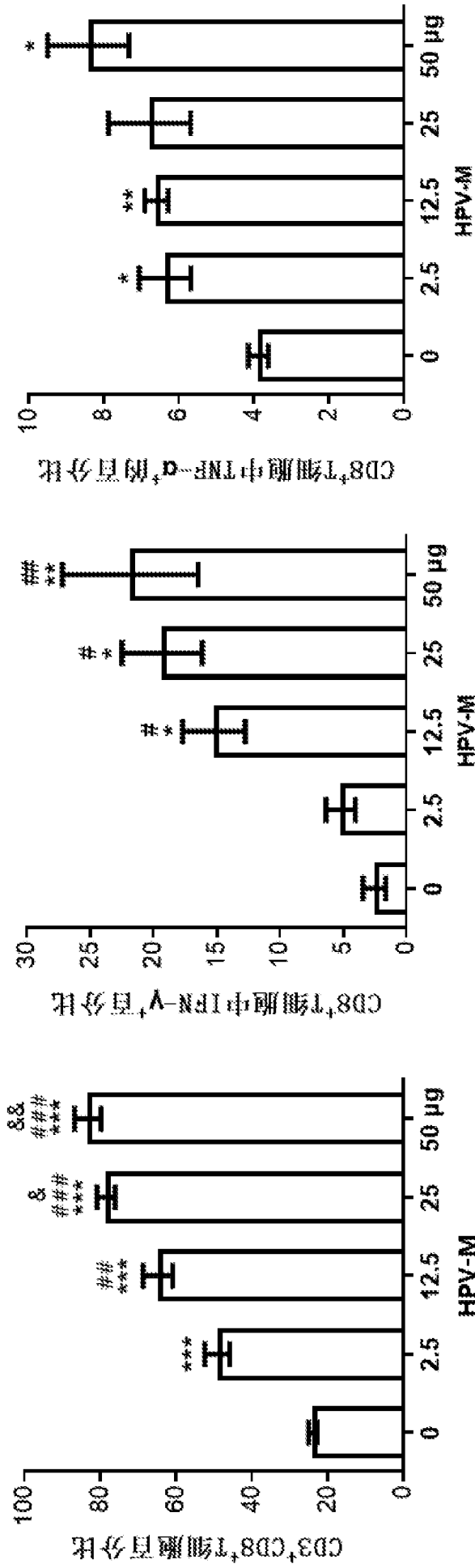


图 1 (续)

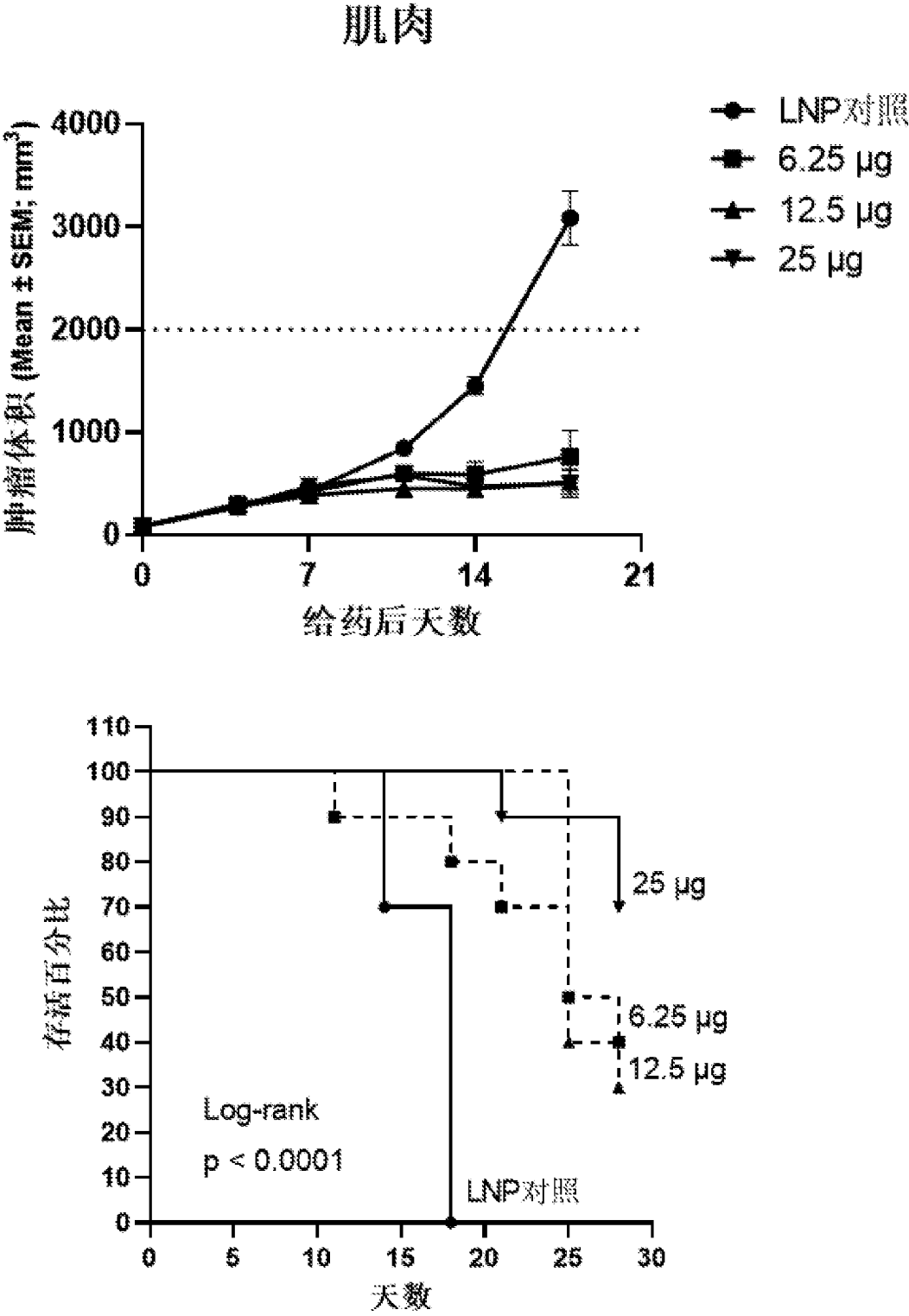


图 2

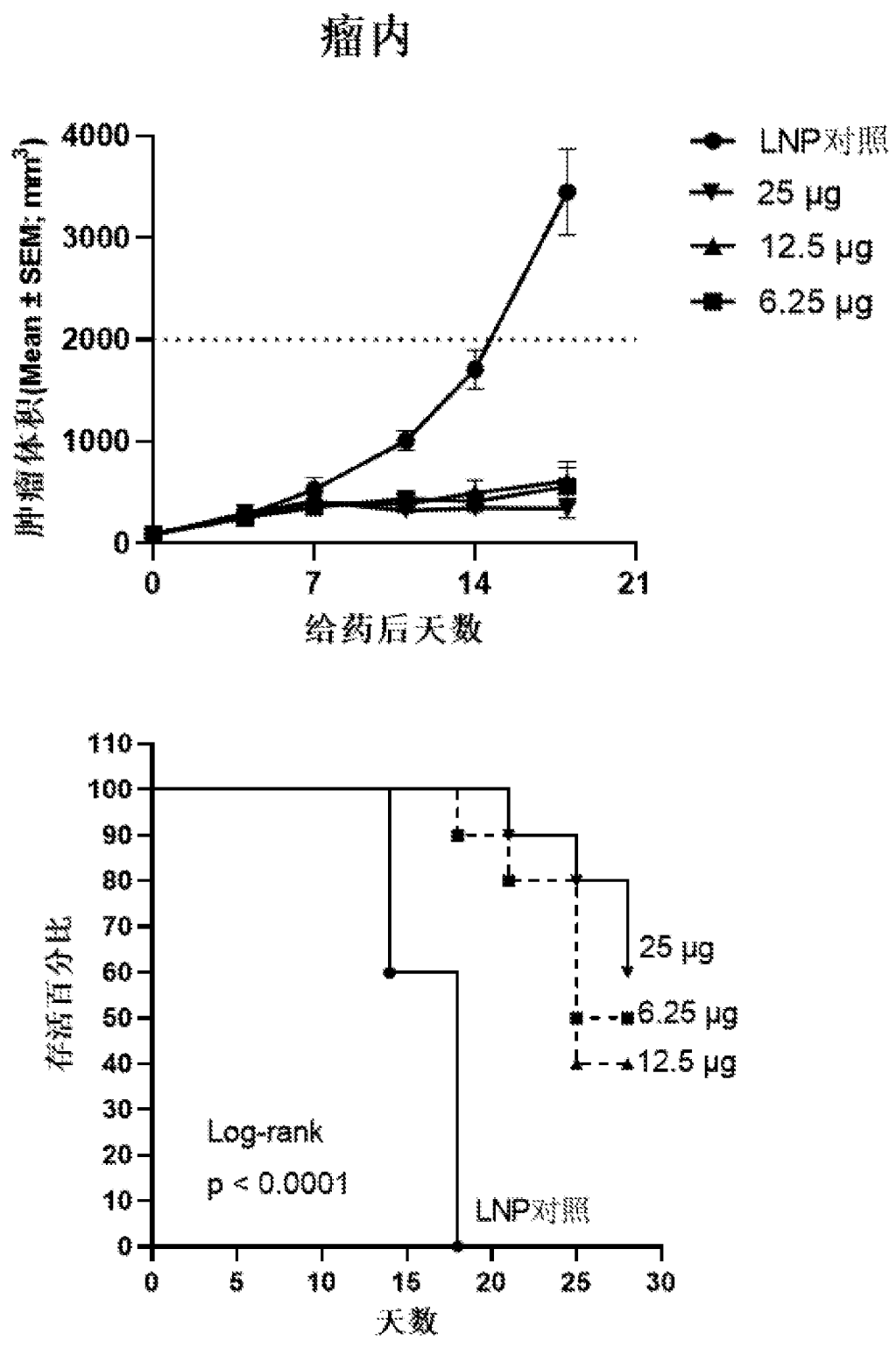


图 2 (续)

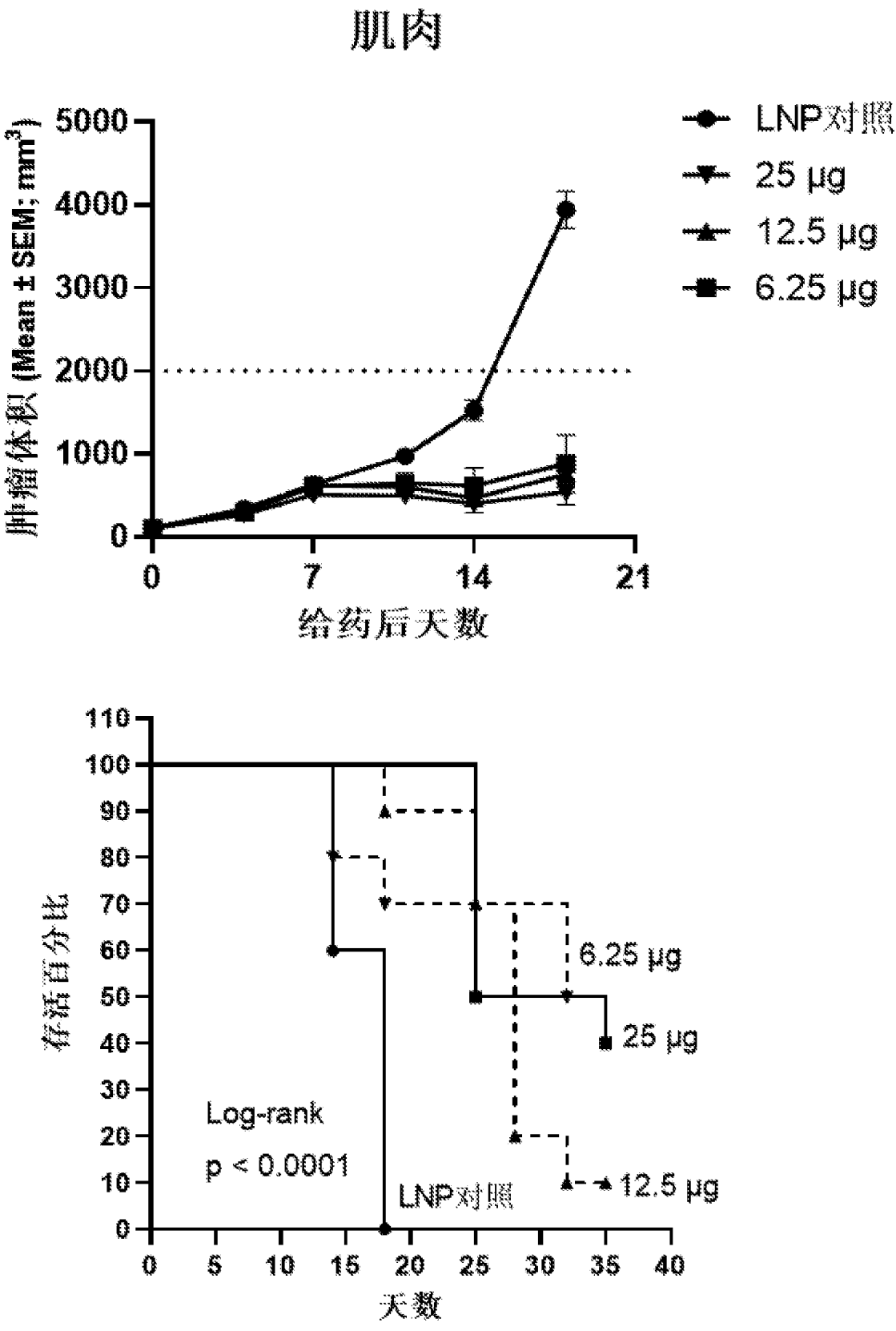


图 3

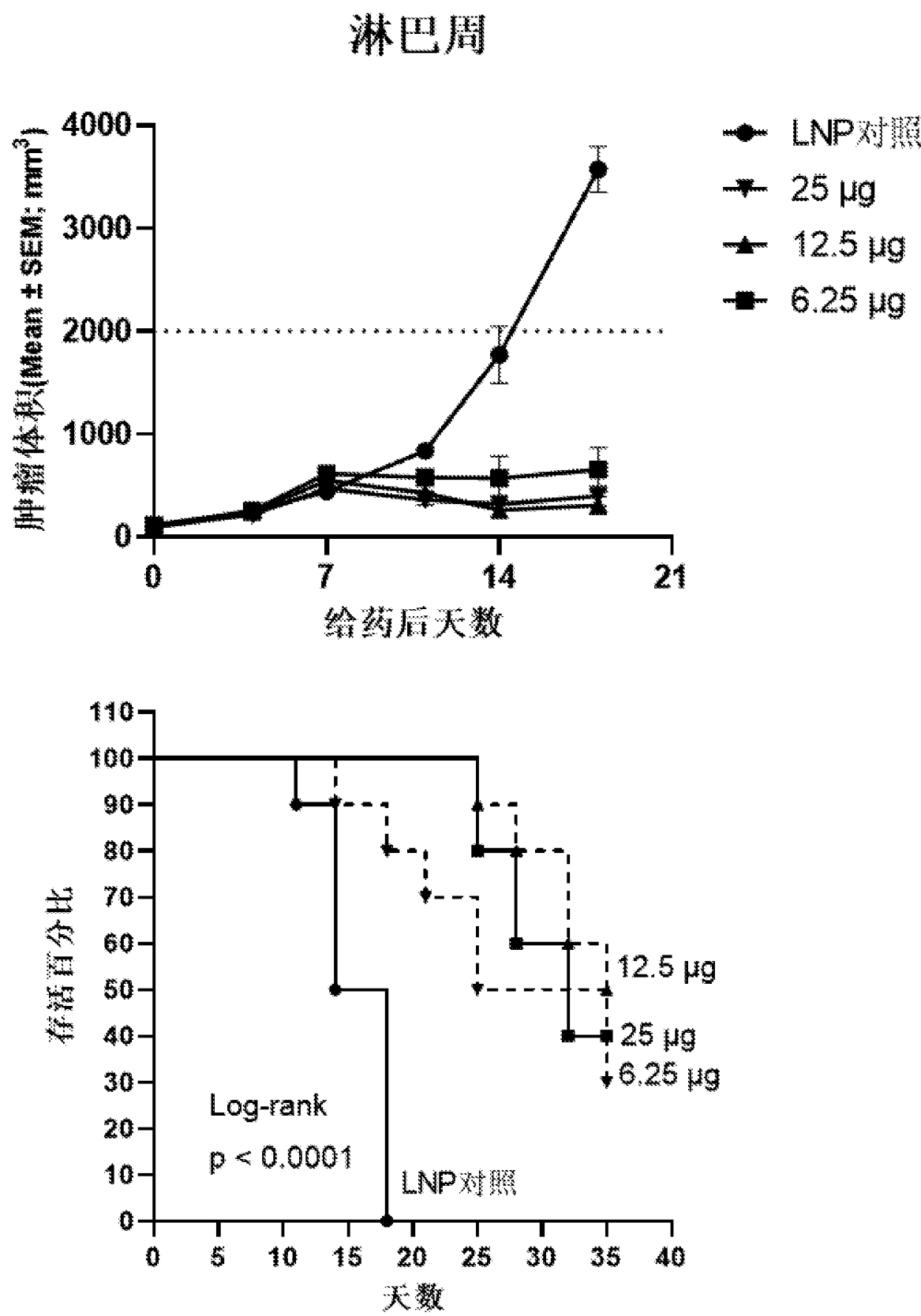


图 3 (续)

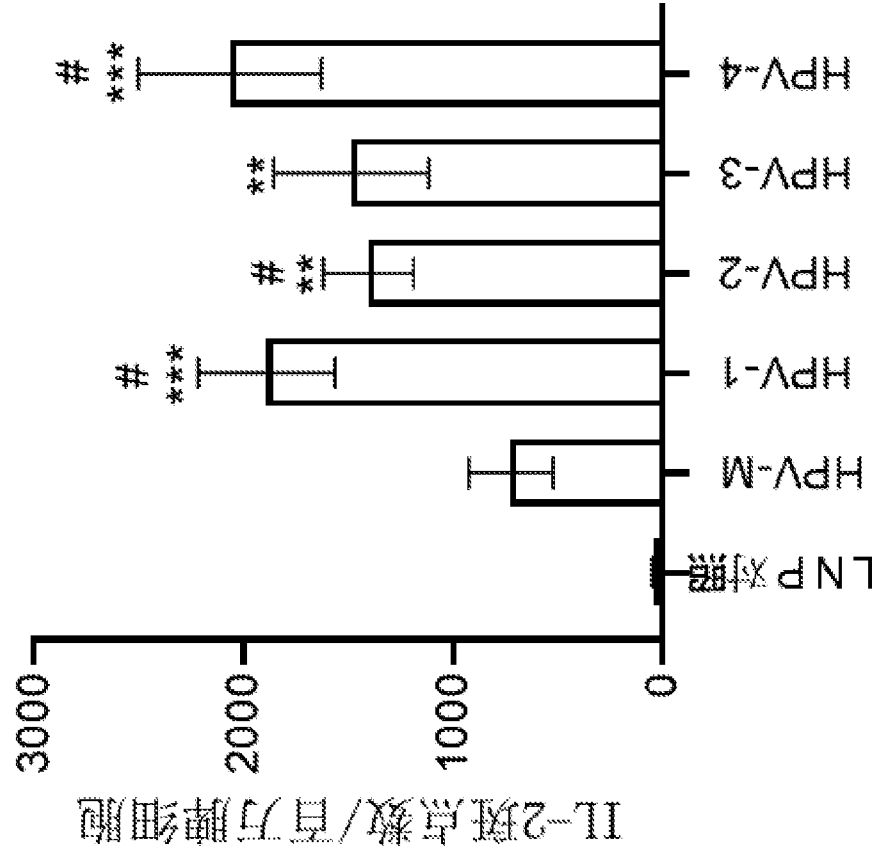
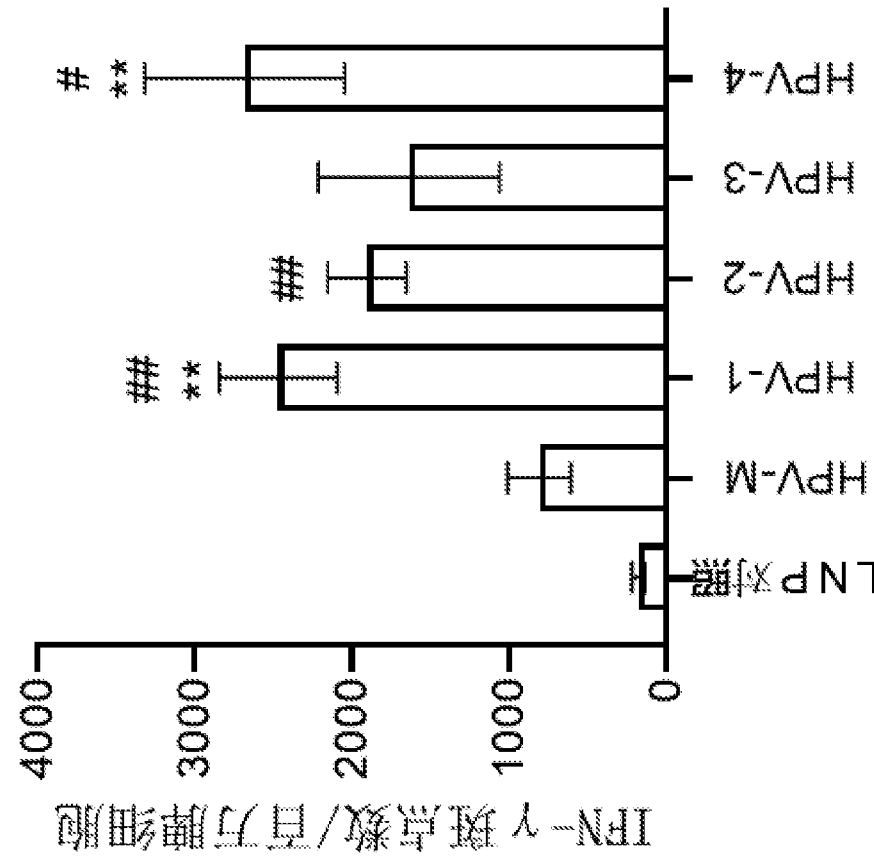


图 4



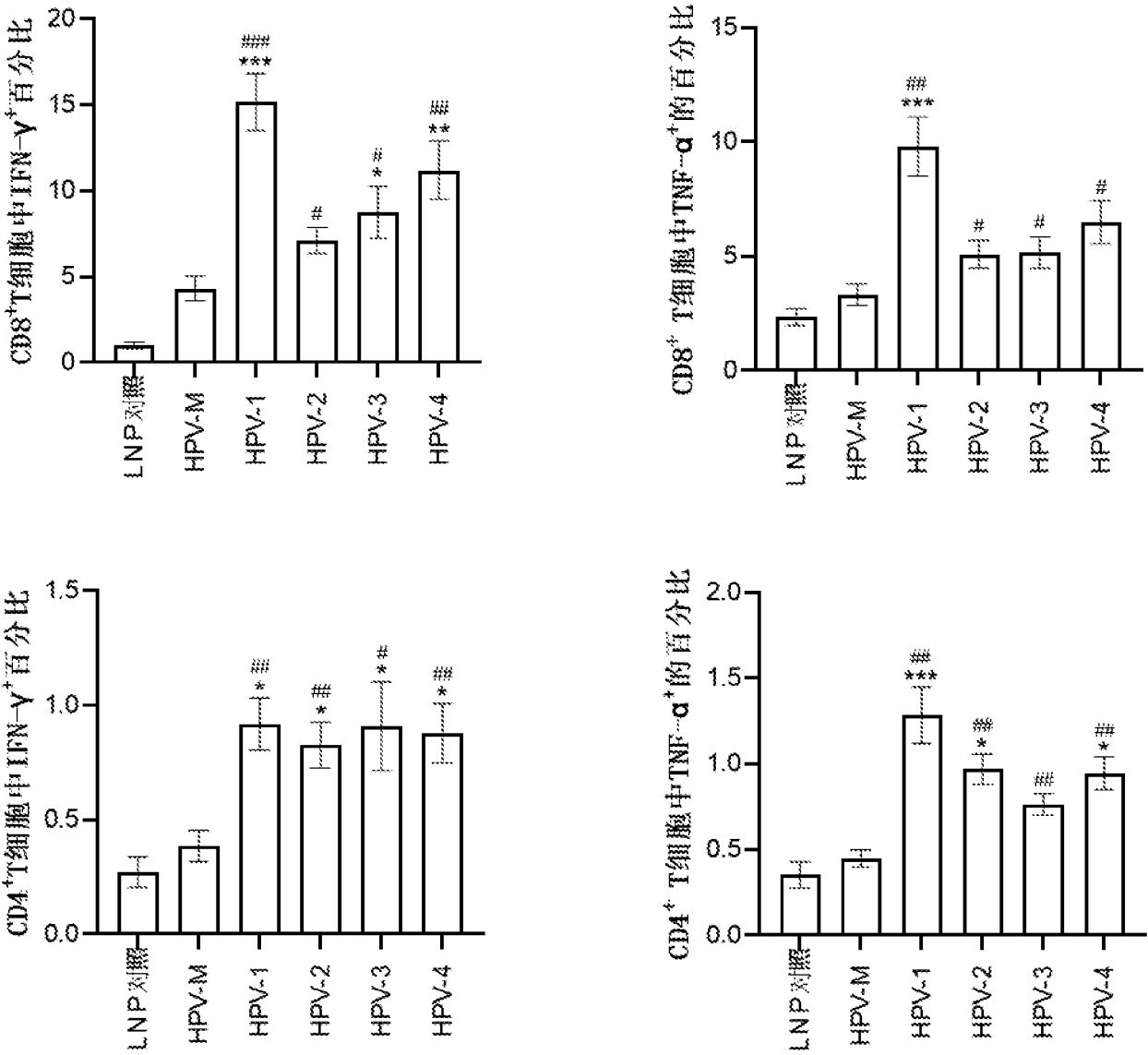


图 5

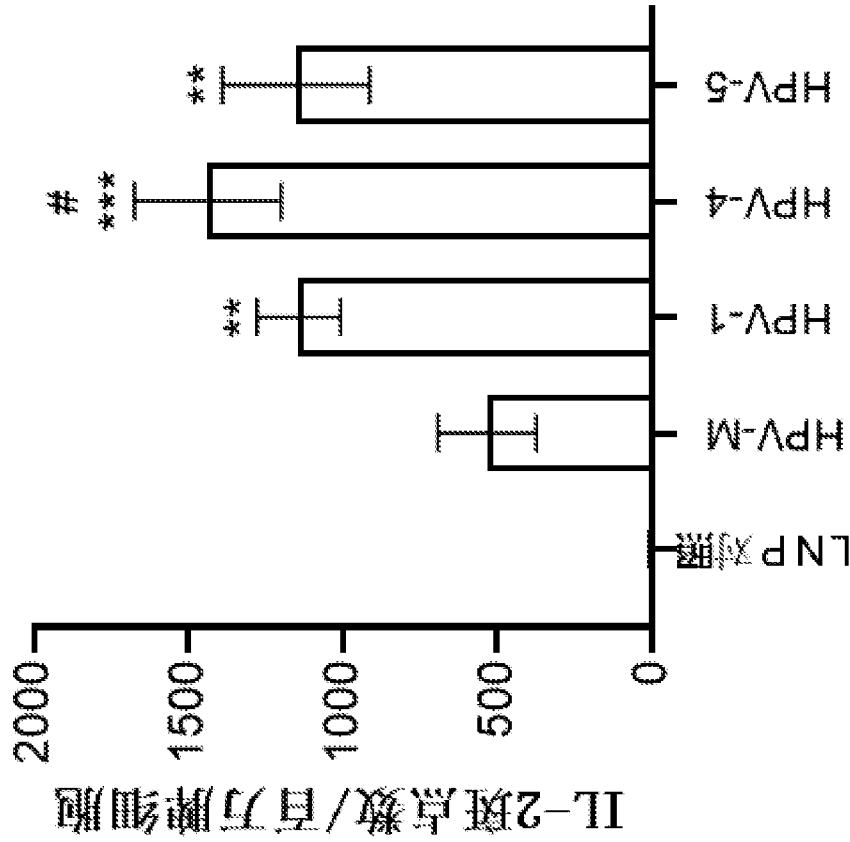
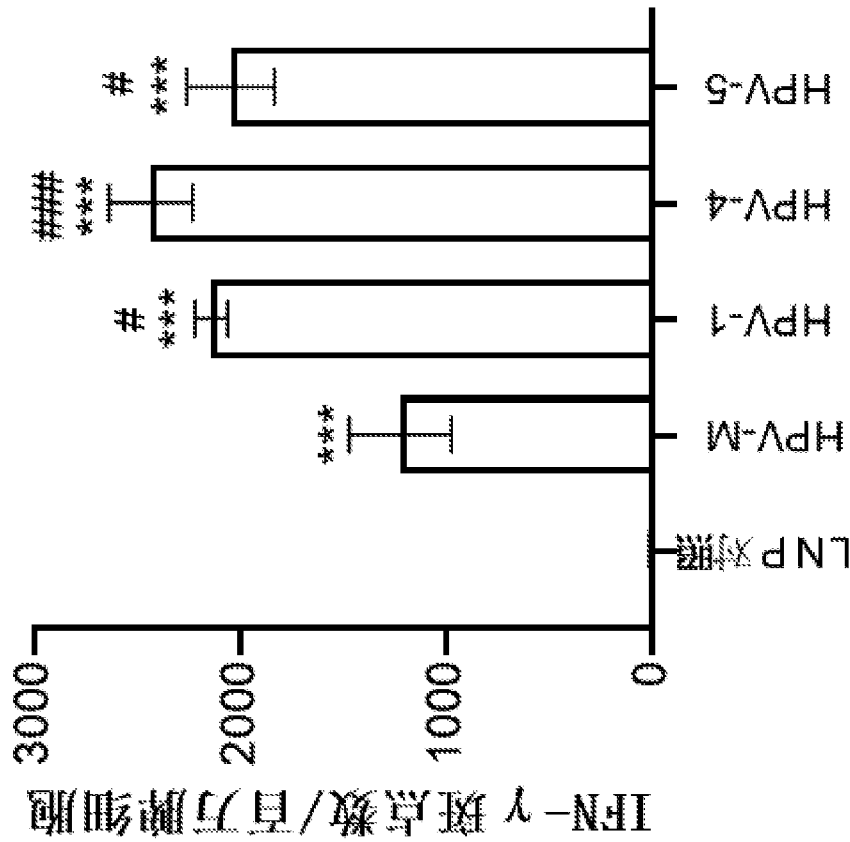


图 6



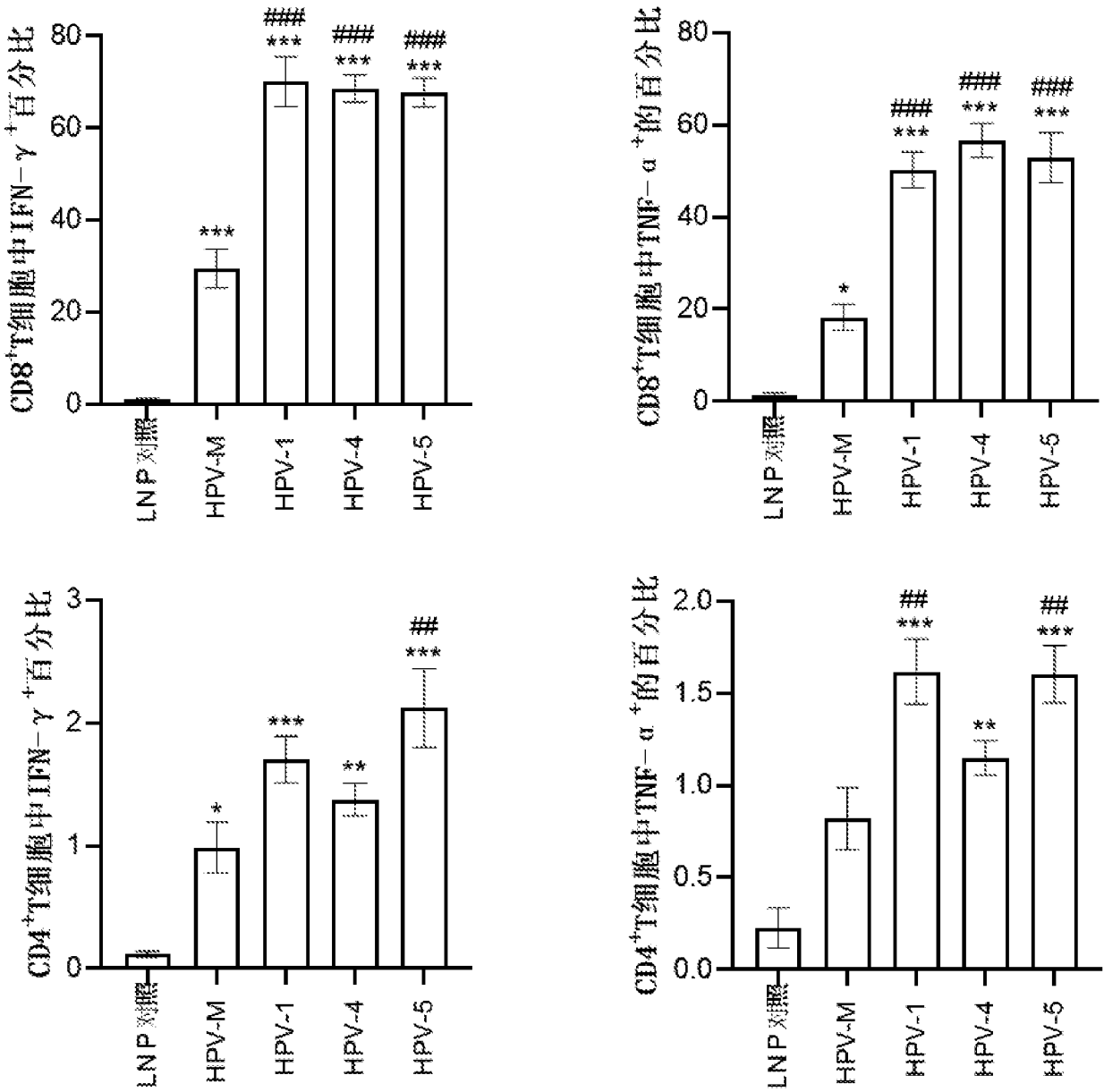


图 7

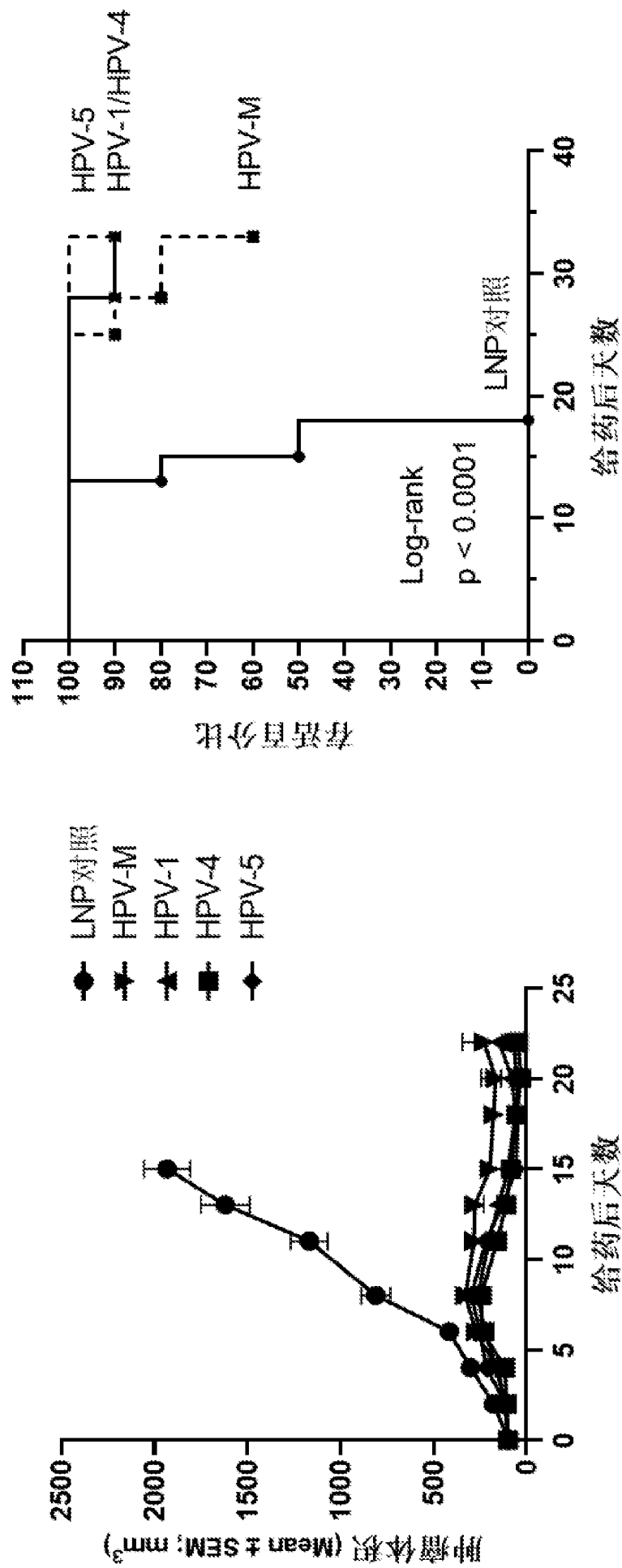


图 8

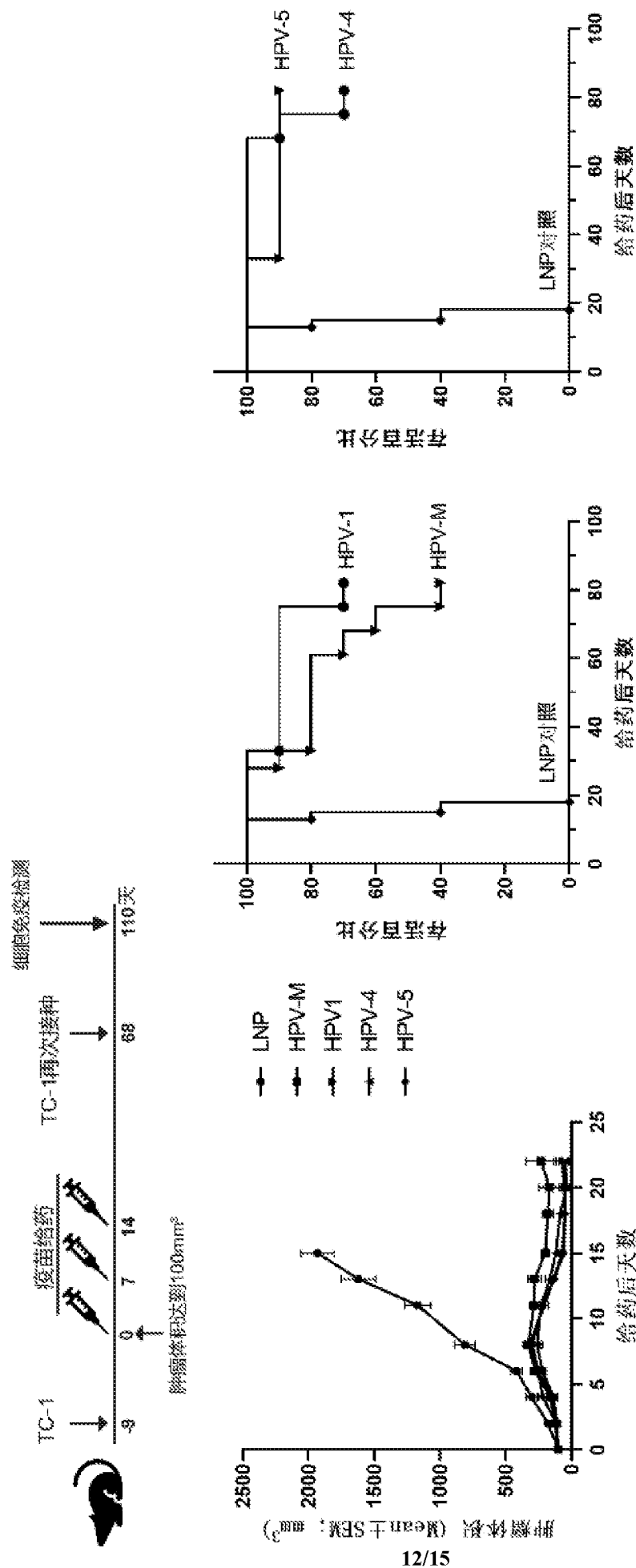


图 9

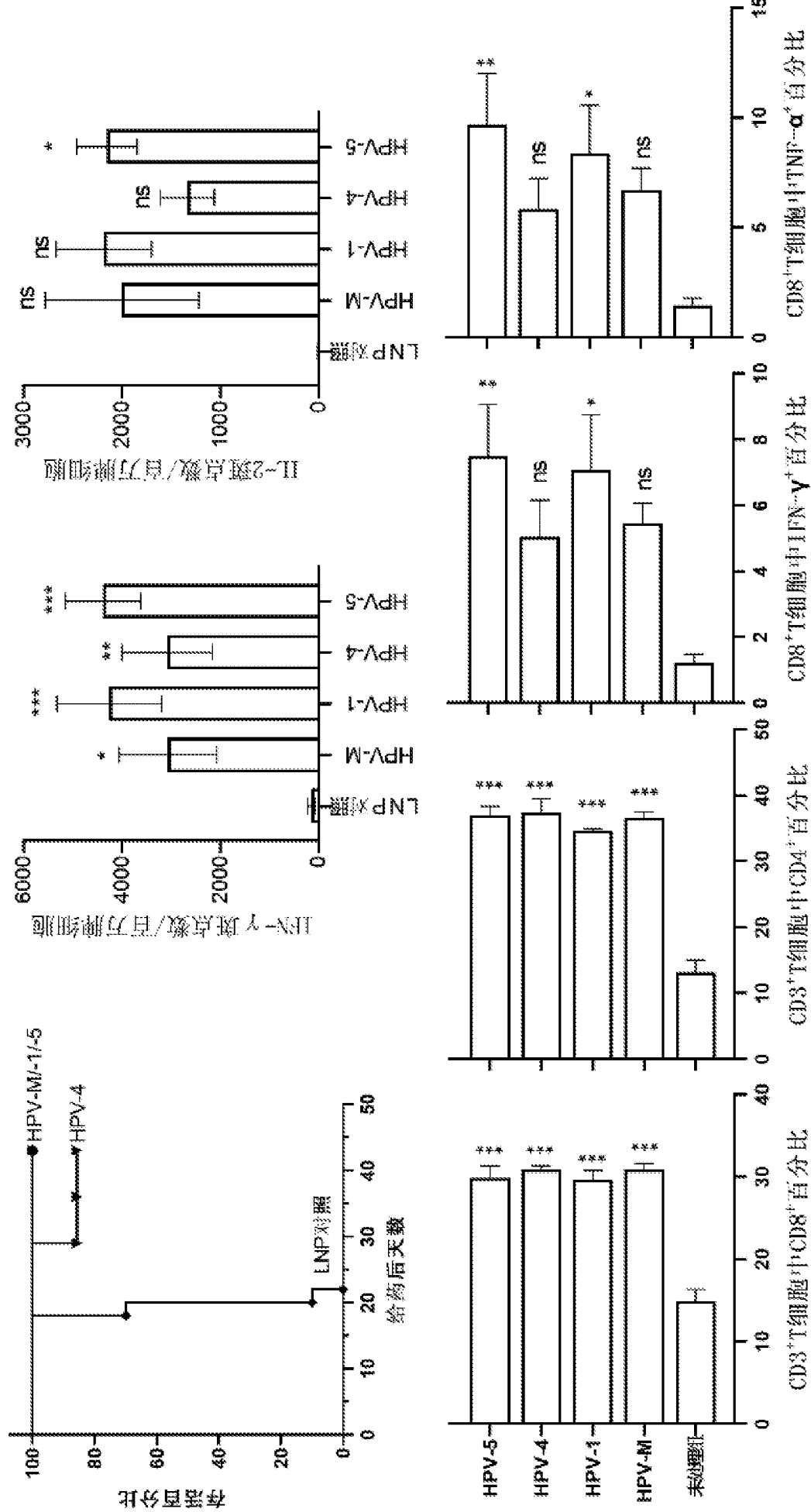
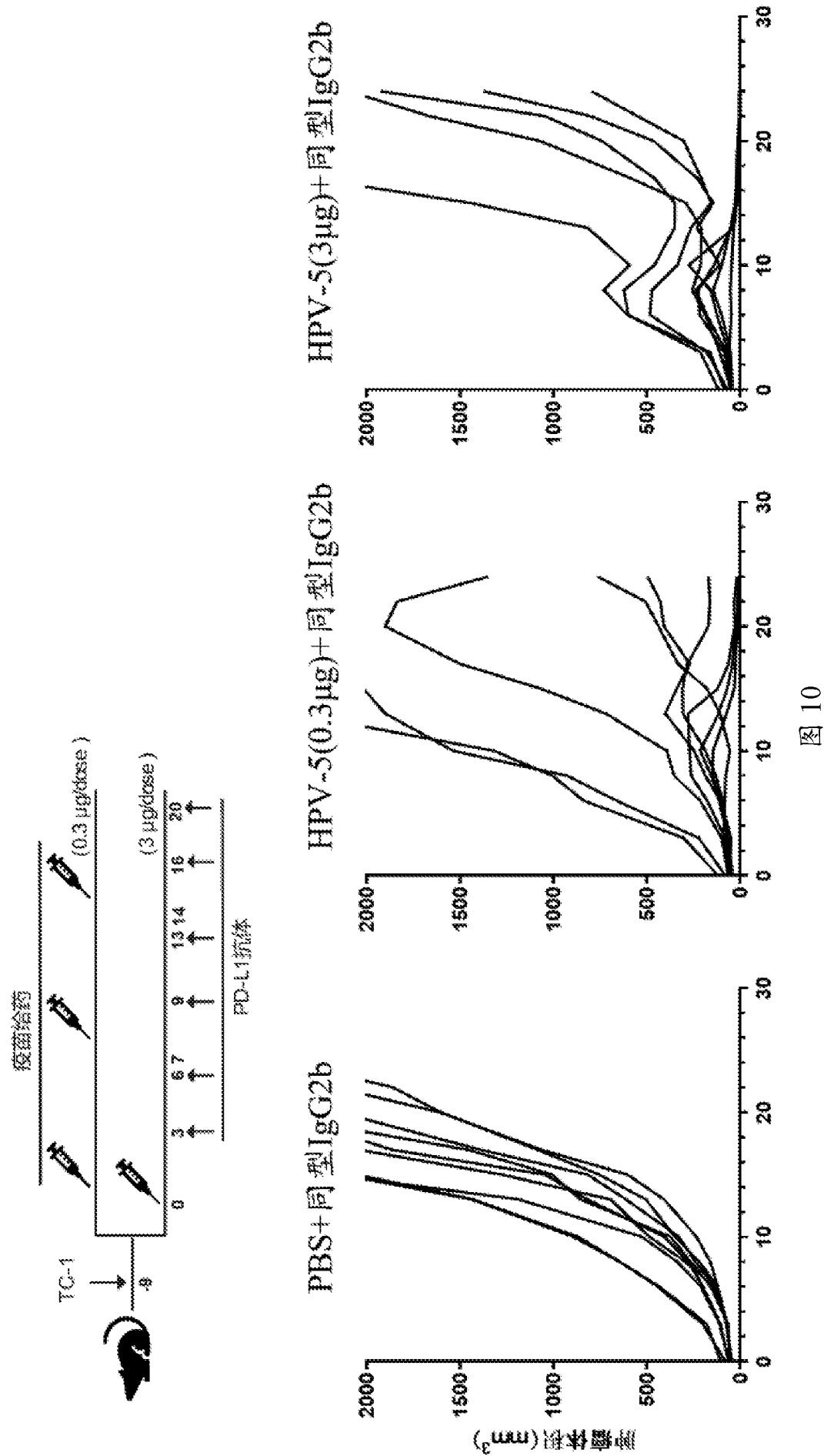


图 9 (续)



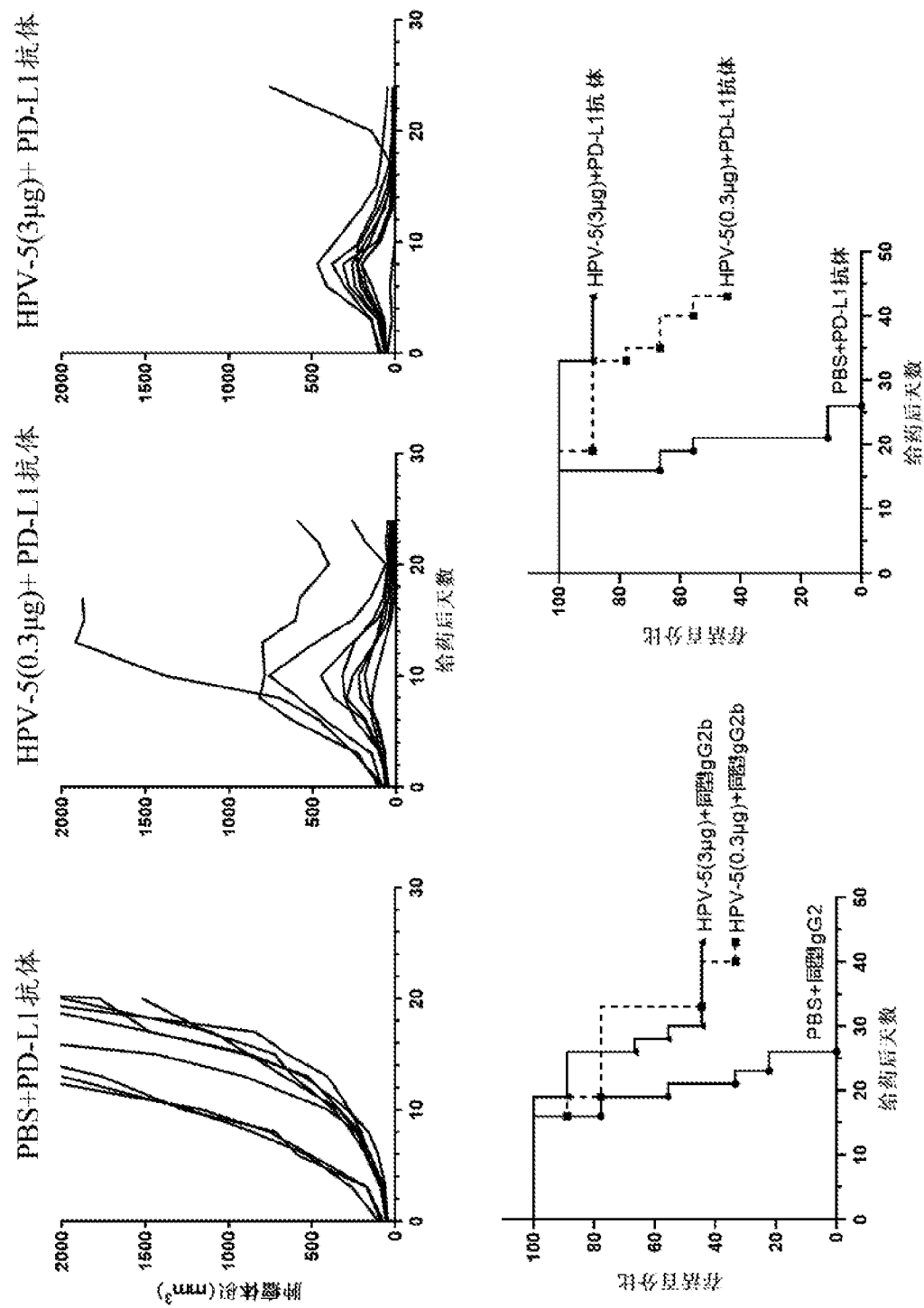


图 10 (续)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/142229

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12N15/62(2006.01)i; C12N15/85(2006.01)i; C07K19/00(2006.01)i; A61K39/12(2006.01)i; A61P31/20(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C12N, C07K, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, DWPI, WPABSC, CNTXT, ENTXTC, ENTXT, OETXT, WPABS, VCN, VEN, CNKI, 百度学术搜索, Baidu Scholar Search, WEB OF SCIENCE, PubMed, GenBank, EMBL, 中国专利生物序列检索系统, China Patent Biological Sequence Search System: 多核苷酸分子, 人乳头瘤病毒, 疫苗, 药物, polynucleotide molecules, HPV, vaccines, pharmaceutical, 基于序列SEQ ID NOs: 1-8的检索, search based on SEQ ID NOs: 1-8

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 107073070 A (GENEXINE INC.) 18 August 2017 (2017-08-18) see abstract, claims 1-34, and SEQ ID NO: 10	1 (in part), 3-40 (in part)
X	CN 110564751 A (SYNO MINICIRCLE BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) 13 December 2019 (2019-12-13) see abstract, claims 1-10, and SEQ ID NO: 3	1 (in part), 3-40 (in part)
X	CN 105463001 A (GENEXINE CO., LTD.) 06 April 2016 (2016-04-06) see abstract, claims 18-22, and SEQ ID NO: 1	1 (in part), 3-40 (in part)
A	CN 111529699 A (YISIJIN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (SUZHOU) CO., LTD.) 14 August 2020 (2020-08-14) see abstract	1 (in part), 3-40 (in part)
A	WO 2019151760 A1 (SL VAXIGEN INC.) 08 August 2019 (2019-08-08) see abstract	1 (in part), 3-40 (in part)



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 April 2024

Date of mailing of the international search report

10 April 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/142229

Box No. I **Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed.
 - b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **34-39 (in part)**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The in-vivo method involved in claims 34-39 (in part) falls within treatment methods implemented on the human/animal body (PCT Rule 39.1(iv)). However, the examiner still conducts a search on the basis of "the use of the polynucleotide molecule according to any one of claims 1-21, the fusion polypeptide according to claim 22 or 23, the delivery body according to any one of claims 24-26, the cell according to claim 27 or the pharmaceutical composition or pharmaceutical product according to any one of claims 28-33 in the preparation of a drug for treating or preventing HPV infections or HPV infection-related diseases".
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The first group of invention: the technical solution of a polynucleotide molecule comprising at least the coding sequence of an HPV antigen polypeptide that is involved in claims 1 (in part) and 3-40 (in part), the antigen polypeptide comprising at least amino acid sequence A and amino acid sequence B from the N-terminus to the C-terminus in sequence.

The second group of invention: the technical solution of a polynucleotide molecule comprising at least the coding sequence of an HPV antigen polypeptide that is involved in claims 1-40 (in part), the antigen polypeptide comprising at least amino acid sequence C, amino acid sequence A and amino acid sequence B from the N-terminus to the C-terminus in sequence.

The third group of invention: the technical solution of a polynucleotide molecule comprising at least the coding sequence of an HPV antigen polypeptide that is involved in claims 1 (in part) and 3-40 (in part), the antigen polypeptide comprising at least amino acid sequence B and amino acid sequence A from the N-terminus to the C-terminus in sequence.

The fourth group of invention: the technical solution of a polynucleotide molecule comprising at least the coding sequence of an HPV antigen polypeptide that is involved in claims 1-40 (in part), the antigen polypeptide comprising at least amino acid sequence C, amino acid sequence B and amino acid sequence A from the N-terminus to the C-terminus in sequence.

The common technical feature among the four groups of inventions is that the antigen polypeptide comprises amino acid sequence A or B; however, document CN 107073070 A (publication date: 18 August 2017) discloses a fusion protein as shown in SEQ ID NO: 10, which is used for treating diseases related to human papilloma virus (HPV) infections, and sequentially comprises at least amino acid sequence A and amino acid sequence B in the present application from the N-terminus to the C-terminus; therefore, the first group of invention and the second, third and fourth groups of inventions do not have a same or corresponding special technical feature. Moreover, document CN 112574317 A (publication date: 30 March 2021) discloses a recombinant protein as shown in SEQ ID NO: 2, which is used for generating a specific immune effect for the human papilloma virus (HPV), wherein the sequence structure thereof only has the difference of a small amount of amino acid residues with the antigen polypeptide that sequentially comprises at least amino acid sequence B and amino acid sequence A in the present application from the N-terminus to the C-terminus; under the guidance of conventional techniques in the art, a person skilled in the art would have been able to change a small amount of amino acid residues to obtain an antigen polypeptide that sequentially comprises at least amino acid sequence B and amino acid sequence A in the present application from the N-terminus to the C-terminus; therefore, the third group of invention and the fourth group of invention do not have a

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/142229

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

same or corresponding special technical feature, and the third and fourth groups of inventions and the first and second groups of inventions do not have a same or corresponding special technical feature. In conclusion, the four groups of inventions do not comply with the requirement of unity of invention and do not comply with PCT Rule 13.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **the technical solution of a polynucleotide molecule comprising at least the coding sequence of an HPV antigen polypeptide that is involved in claims 1 (in part) and 3-40 (in part), the antigen polypeptide comprising at least amino acid sequence A and amino acid sequence B from the N-terminus to the C-terminus in sequence.**

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/142229

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107073070	A	18 August 2017	AU	2015302930	A1	23 February 2017
				AU	2015302930	B2	26 November 2020
				AU	2015302930	C1	01 June 2023
				WO	2016024255	A1	18 February 2016
				JP	2017525760	A	07 September 2017
				JP	2021119174	A	12 August 2021
				JP	7355399	B2	03 October 2023
				CA	2957128	A1	18 February 2016
				CA	2957128	C	26 September 2023
				MX	2017002081	A	23 May 2017
				US	2022096589	A1	31 March 2022
				US	2017304385	A1	26 October 2017
				US	11135262	B2	05 October 2021
				KR	20170045254	A	26 April 2017
				KR	102523984	B1	20 April 2023
				MA	40458	A	18 February 2016
				EP	3193905	A1	26 July 2017
				EP	3193905	A4	09 May 2018
				BR	112017002809	A2	19 December 2017
CN	110564751	A	13 December 2019	WO	2021042947	A1	11 March 2021
CN	105463001	A	06 April 2016	None			
CN	111529699	A	14 August 2020	None			
WO	2019151760	A1	08 August 2019	KR	20190094106	A	12 August 2019
				KR	102222582	B1	04 March 2021
				TW	201941786	A	01 November 2019
				TWI	731300	B	21 June 2021

A. 主题的分类

C12N15/62(2006.01)i; C12N15/85(2006.01)i; C07K19/00(2006.01)i; A61K39/12(2006.01)i; A61P31/20(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C12N, C07K, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, DWPI, WPABSC, CNTXT, ENTXTC, ENTXT, OETXT, WPABS, VCN, VEN, CNKI, 百度学术搜索, WEB OF SCIENCE, PubMed, GenBank, EMBL, 中国专利生物序列检索系统: 多核苷酸分子, 人乳头瘤病毒, 疫苗, 药物, polynucleotide molecules, HPV, vaccines, pharmaceutical, 基于序列SEQ ID NOs:1-8的检索

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 107073070 A (格纳西尼有限公司) 2017年8月18日 (2017 - 08 - 18) 参见摘要, 权利要求1-34, SEQ ID NO:10	1 (部分), 3-40 (部分)
X	CN 110564751 A (深圳新诺微环生物科技有限公司) 2019年12月13日 (2019 - 12 - 13) 参见摘要, 权利要求1-10, SEQ ID NO:3	1 (部分), 3-40 (部分)
X	CN 105463001 A (株式会社吉耐森) 2016年4月6日 (2016 - 04 - 06) 参见摘要, 权利要求18-22, SEQ ID NO:1	1 (部分), 3-40 (部分)
A	CN 111529699 A (亿思金医药科技(苏州)有限公司) 2020年8月14日 (2020 - 08 - 14) 参见摘要	1 (部分), 3-40 (部分)
A	WO 2019151760 A1 (SL VAXIGEN INC) 2019年8月8日 (2019 - 08 - 08) 参见摘要	1 (部分), 3-40 (部分)

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

★ 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年4月1日

国际检索报告邮寄日期

2024年4月10日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

赵彦豪

电话号码 (+86) 010-62411043

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:

- a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:
- b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),
☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。

2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。

3. 补充意见:

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：34-39（部分）
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求34-39（部分）涉及的体内方法属于人体/动物体上实施的治疗方法（PCT实施细则39.1 (iv)），但审查员还是基于“根据权利要求1-21中任一项所述的多核苷酸分子，根据权利要求22或23所述的融合多肽，根据权利要求24-26中任一项所述的递送体，根据权利要求27所述的细胞或根据权利要求28-33中任一项所述的药物组合物或药物制品在制备治疗或预防HPV感染或HPV感染相关疾病的药物中的用途”进行检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

第一组发明：权利要求1（部分），3-40（部分）中涉及的至少包含HPV抗原多肽的编码序列的多核苷酸分子的技术方案，该抗原多肽从N端到C端至少依次包含氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；

第二组发明：权利要求1-40（部分）中涉及的至少包含HPV抗原多肽的编码序列的多核苷酸分子的技术方案，该抗原多肽从N端到C端至少依次包含氨基酸序列C，氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；

第三组发明：权利要求1（部分），3-40（部分）中涉及的至少包含HPV抗原多肽的编码序列的多核苷酸分子的技术方案，该抗原多肽从N端到C端至少依次包含氨基酸序列B，以及氨基酸序列A；

第四组发明：权利要求1-40（部分）中涉及的至少包含HPV抗原多肽的编码序列的多核苷酸分子的技术方案，该抗原多肽从N端到C端至少依次包含氨基酸序列C，氨基酸序列B，以及氨基酸序列A；

上述四组发明之间的共同技术特征是抗原多肽中都包含氨基酸序列A或B，但文献CN107073070A（公开日期：20170818）公开的SEQ ID NO:10所示的用于治疗由人乳头瘤病毒(HPV)感染相关疾病的融合蛋白，其从N端到C端至少依次包含本申请所述的氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；因此上述第一组和第二、三、四组发明之间不具备相同或相应的特定技术特征；而文献CN112574317A（公开日期：20210330）公开的SEQ ID NO:2所示的用于针对人乳头瘤病毒(HPV)产生特异性免疫效果的重组蛋白，其序列结构与从N端到C端至少依次包含本申请所述的氨基酸序列B，以及氨基酸序列A的抗原多肽仅有少量氨基酸残基的区别，在本领域常规技术的指导下，本领域技术人员可以变化少量氨基酸残基获得从N端到C端至少依次包含本申请所述的氨基酸序列B，以及氨基酸序列A的抗原多肽，因此在第三组和第四组发明之间不具备相同或相应的特定技术特征，而第三、四组发明和第一、二组发明之间也不具备相同或相应的特定技术特征，综上所述，上述四组发明没有满足单一性的要求，不符合PCT细则第13条的规定。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：
4. ☒ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是： 权利要求1（部分），3-40（部分）中涉及的至少包含HPV抗原多肽的编码序列的多核苷酸分子的技术方案，该抗原多肽从N端到C端至少依次包含氨基酸序列A，以及氨基酸序列B；

对异议的意见

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/142229

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	107073070	A	2017年8月18日	AU	2015302930	A1	2017年2月23日
				AU	2015302930	B2	2020年11月26日
				AU	2015302930	C1	2023年6月1日
				WO	2016024255	A1	2016年2月18日
				JP	2017525760	A	2017年9月7日
				JP	2021119174	A	2021年8月12日
				JP	7355399	B2	2023年10月3日
				CA	2957128	A1	2016年2月18日
				CA	2957128	C	2023年9月26日
				MX	2017002081	A	2017年5月23日
				US	2022096589	A1	2022年3月31日
				US	2017304385	A1	2017年10月26日
				US	11135262	B2	2021年10月5日
				KR	20170045254	A	2017年4月26日
				KR	102523984	B1	2023年4月20日
				MA	40458	A	2016年2月18日
				EP	3193905	A1	2017年7月26日
				EP	3193905	A4	2018年5月9日
				BR	112017002809	A2	2017年12月19日
CN	110564751	A	2019年12月13日	WO	2021042947	A1	2021年3月11日
CN	105463001	A	2016年4月6日	无			
CN	111529699	A	2020年8月14日	无			
WO	2019151760	A1	2019年8月8日	KR	20190094106	A	2019年8月12日
				KR	102222582	B1	2021年3月4日
				TW	201941786	A	2019年11月1日
				TWI	731300	B	2021年6月21日