202024125

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202024125 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：109104580　(22)申請日： 中華民國 104 (2015) 年 06 月 18 日

(51)Int. Cl.：　*C07K14/725* (2006.01)　*C07K2/00* (2006.01)
C07K7/06 (2006.01)　*C12N5/0783* (2010.01)
C12N15/62 (2006.01)　*C12N15/64* (2006.01)
C12Q1/68 (2018.01)　*G01N33/574* (2006.01)

(30)優先權：2014/06/20　美國　62/014,849
2014/06/20　英國　1411037.3

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

(72)發明人：史迪克　朱利安 STICKEL, JULIANE (DE)；柯華李維斯基　丹尼爾 KOWALEWSKI, DANIEL (DE)；羅曼希　漢斯喬治 RAMMENSEE, HANS-GEORG (DE)；史帝芬諾維克　史帝芬 STEVANOVIC, STEFAN (DE)

(74)代理人：李世章；彭國洋

申請實體審查：有　申請專利範圍項數：27 項　圖式數：11　共 469 頁

(54)名稱

治療幾種血液腫瘤特別是慢性淋巴白血病（ＣＬＬ）的新型免疫療法

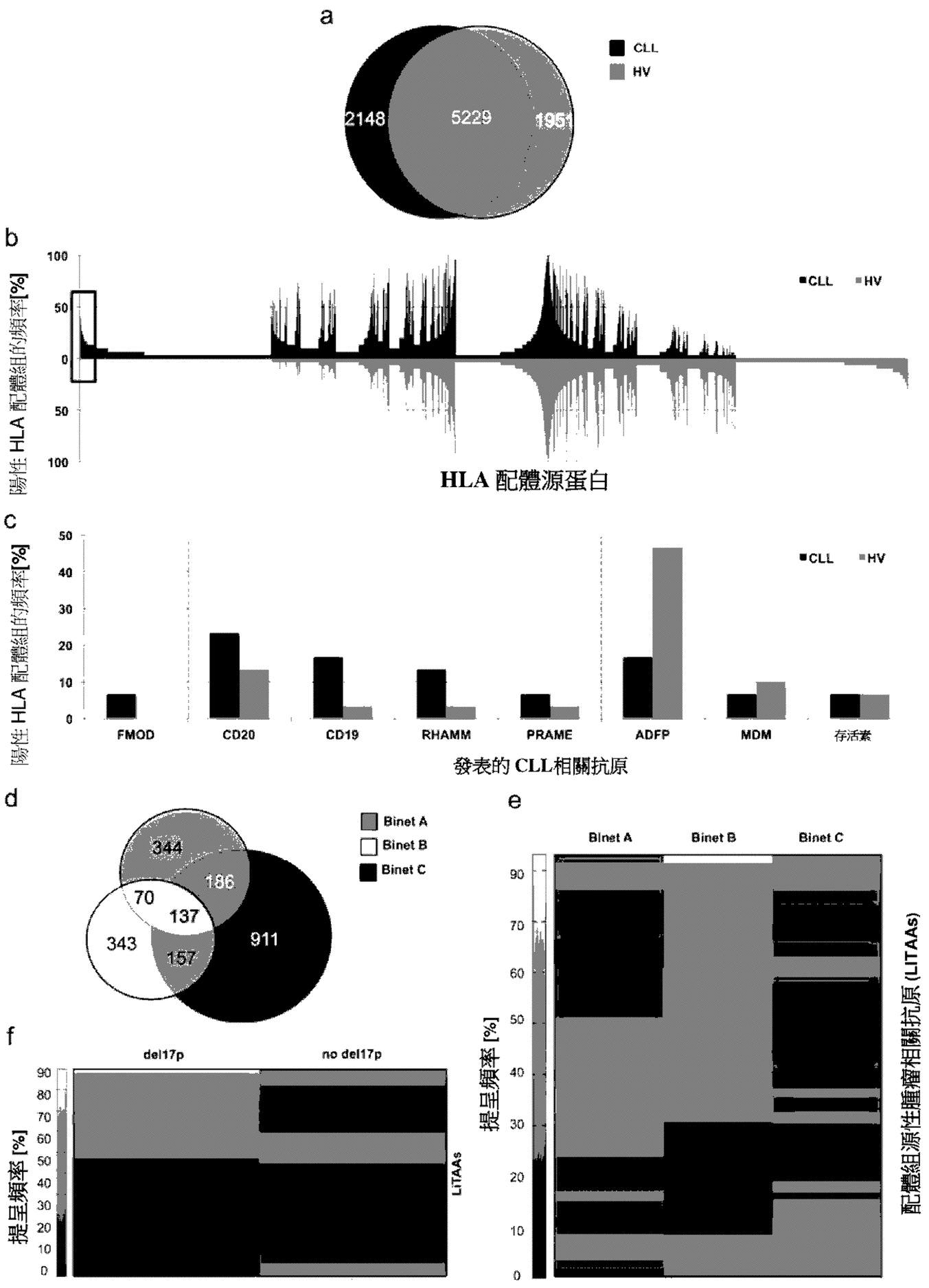
(57)摘要

本發明涉及用於免疫治療方法的肽、核酸和細胞。特別是，本發明涉及癌症的免疫療法。本發明還涉及單獨使用或與其他腫瘤相關肽（刺激抗腫瘤免疫反應疫苗複合物的活性藥物成分）聯合使用的腫瘤相關細胞毒性 T 輔助細胞 (CTL) 肽表位。本發明涉及數種新型肽序列及其變體，它們源自人腫瘤細胞 HLA-I 類和 HLA-II 類分子，可用於疫苗組合物中以引發抗腫瘤免疫反應。

The present invention relates to peptides, nucleic acids and cells for use in immuno-therapeutic methods. In particular, the present invention relates to the immunotherapy of cancer. The present invention furthermore relates to tumor-associated cytotoxic T cell (CTL) peptide epitopes, alone or in combination with other tumor-associated pep-tides that serve as active pharmaceutical ingredients of vaccine compositions that stimulate anti-tumor immune responses. The present invention relates to several novel peptide sequences and their variants derived from HLA class I and HLA class II mol-ecules of human tumor cells that can be used in vaccine compositions for eliciting anti-tumor immune responses.

指定代表圖：

圖 2


a
CLL
HV
2148
5229
1951
b
陽性 HLA 配體組的頻率[%]
100
50
0
50
100
CLL
HV
HLA 配體源蛋白
c
陽性 HLA 配體組的頻率[%]
50
40
30
20
10
0
CLL
HV
FMOD
CD20
CD19
RHAMM
PRAME
ADFP
MDM
存活素
發表的 CLL相關抗原
d
Binet A
Binet B
Binet C
344
186
70
137
343
157
911
e
Binet A
Binet B
Binet C
提呈頻率 [%]
90
70
60
50
40
30
20
10
0
配體組源性腫瘤相關抗原 (LITAAs)
f
del17p
no del17p
提呈頻率 [%]
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
LiTAAs

202024125

【發明摘要】

【中文發明名稱】治療幾種血液腫瘤特別是慢性淋巴白血病 (CLL) 的新型免疫療法

【英文發明名稱】NOVEL IMMUNOTHERAPY AGAINST SEVERAL TUMORS OF THE BLOOD, IN PARTICULAR CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA (CLL)

【中文】本發明涉及用於免疫治療方法的肽、核酸和細胞。特別是，本發明涉及癌症的免疫療法。本發明還涉及單獨使用或與其他腫瘤相關肽（刺激抗腫瘤免疫反應疫苗複合物的活性藥物成分）聯合使用的腫瘤相關細胞毒性T 輔助細胞 (CTL) 肽表位。本發明涉及數種新型肽序列及其變體，它們源自人腫瘤細胞 HLA-I 類和 HLA-II 類分子，可用於疫苗組合物中以引發抗腫瘤免疫反應。

【英文】The present invention relates to peptides, nucleic acids and cells for use in immuno-therapeutic methods. In particular, the present invention relates to the immunotherapy of cancer. The present invention furthermore relates to tumor-associated cytotoxic T cell (CTL) peptide epitopes, alone or in combination with other tumor-associated pep-tides that serve as active pharmaceutical ingredients of vaccine compositions that stimulate anti-tumor immune responses. The present invention relates to several novel peptide sequences and their variants derived from HLA class I and HLA class II mol-ecules of human tumor cells that can be used in vaccine compositions for eliciting anti-tumor immune responses.

【指定代表圖】第（ 2 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】治療幾種血液腫瘤特別是慢性淋巴白血病 (CLL) 的新型免疫療法

【英文發明名稱】NOVEL IMMUNOTHERAPY AGAINST SEVERAL TUMORS OF THE BLOOD, IN PARTICULAR CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA (CLL)

【技術領域】

【0001】 本發明涉及用於免疫治療方法的肽、核酸和細胞。特別是，本發明涉及癌症的免疫療法。本發明還涉及單獨使用或與其他腫瘤相關肽(刺激抗腫瘤免疫反應疫苗複合物的活性藥物成分）聯合使用的腫瘤相關細胞毒性T輔助細胞（CTL）肽表位。本發明涉及數種新型肽序列及其變體，它們源自人腫瘤細胞 HLA-I 類和 HLA-II 類分子，可用於疫苗組合物中以引發抗腫瘤免疫反應。

【先前技術】

【0002】 B 細胞慢性淋巴細胞白血病 （B-CLL），也被稱為慢性淋巴白血病（CLL），是最常見的白血病類型。

【0003】 白血病是白細胞的癌症。CLL 影響 B 細胞淋巴細胞。B 細胞起源於骨髓，在淋巴結中發育，通常透過產生抗體對抗感染。在 CLL 中，B 細胞生長失控，並在骨髓和血液中聚集並擠出健康的血細胞。CLL 是小淋巴細胞淋巴瘤 （SLL） 的一個階段，是一種 B 細胞淋

巴瘤，主要出現在淋巴結中。CLL 和 SLL 被視為是相同的基礎疾病，只是外觀不同。

【0004】 CLL 是一種成人疾病，但在極少數情況下，也可發生於青少年，偶爾發生于兒童中（遺傳）。大多數(>75%) 新診斷患有 CLL的患者為 50 歲以上，且大部分是男性，確診時中位年齡為 70 歲。有時，CLL 也會影響 30 至 39 歲之間的人群，雖然這不太常見。CLL 的發病率隨著年齡增加會很快上升。

【0005】 在美國，2012 年預計約有 16,060例新病例得到確診，預計有 4,580 例患者因 CLL 死亡。

【0006】 CLL 在亞洲國家（如日本和中國）非常罕見，可能只占這些區域所有白血病病例的 10%。

【0007】 考慮上述情況，對於癌症仍然需要新型有效和安全的治療方案，特別是慢性淋巴白血病（CLL）以及不同表型的其他血液癌症，這樣可在不需要過量使用化療藥物或其他可能導致嚴重副作用的藥物的情況下，即可改善患者的健康。

【0008】 本發明採用肽刺激患者免疫系統，並以一種無創方式充當抗腫瘤製劑。

【發明內容】

【0009】 在本發明的第一方面，本發明涉及一種肽，包含選自 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226 至 SEQ ID NO:542 或 SEQ ID NO:543 至

SEQ ID NO:1016 組的一個氨基酸序列，或該序列的一種變體序列，其與 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225 或SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 具有至少 80%，優選至少 90% 同源（優選至少 80% 或至少 90% 相同），其中所述變體誘導 T 細胞與所述肽發生交叉反應，或該序列的藥用鹽（其中所述肽不是潛在全長多肽）。

【0010】 本發明還涉及本發明的一種肽，包含選自 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226 至 SEQ ID NO:542 或 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 組的一個序列、或該序列的的一種變體，其與 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225 或 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 具有至少 80%，優選至少 90% 同源（優選至少 80% 或至少 90% 相同），其中所述肽或其變體的總長度對於 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225 為 8 至 100個氨基酸，優選為 8 至 30、最優選為8至14 個氨基酸，而對於 SEQ ID NO:SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 為 12 至 100 個氨基酸，優選為 12 至 30 並最優選為 12 至 18 個氨基酸。

【0011】 下表顯示了根據本發明的肽、它們各自的 SEQ ID NO、以及這些肽的可能源（潛在）蛋白。表 1a 和 1b 中所有肽與 HLA-A、HLA-B 或 HLA-C 等位基因結合，表2中的肽與 HLA-DR 等位基因（MHC-II 類）結合。表 3 中的肽還可用於診斷和/或治療 CLL、

急性骨髓性白血病（AML）和其他惡性血液病，這些疾病涉及過量表達或過度提呈各潛在多肽。

【0012】 因此，本發明特別涉及本發明的一種肽，包含選自 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 的一個序列、或與 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 具有至少 80%、優選 90% 同源性的一種變體，其中所述肽或其變體的總長度為 12 至 100 個、優選為 12 至 30 個、最優選為 12 至 18 個氨基酸。本發明特別涉及本發明的一種肽，其由 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 的序列組成。

【0013】 表 1a：本發明優選49 種HLA-I 類配體組源性腫瘤相關抗原（LiTAA），其在 ≥20% 的 CLL 患者配體組（n=30）且在 225 個提呈有各自 HLA 限制標注的HLA 配體（LiTAP）中提呈。

序列號	潛在源蛋白/HLA 配體	陽性 CLL 的數量（頻率 [%]）	HLA
	APOBEC3D 載脂蛋白 B mRNA 編輯酶，催化多肽樣 3D	**13 (43.3)**	
1	AEHPNVTLTI	1	B*40
2	FLAEHPNVTL	8	A*02
3	ILYGRSYTW	1	A*32
4	EVAEFLARH	2	A*26
5	RHSNVNLTI	1	C*07
	CDK14 週期蛋白依賴性激酶 14	**12 (40.0)**	
6	HPDNVKLFL	1	B*35
7	ISDTGELKL	1	C*05
8	KVNGKLVALK	1	A*03
9	NRLSAQAAL	1	B*39
10	TPFTAIREA	1	B*55
11	FGLARAKSV	6	B*08
12	KIADFGLAR	1	A*03
	RASGRF1 Ras 蛋白特異性鳥嘌呤核苷酸釋放因數 1	**12 (40.0)**	B*35
13	AAANIIRTL	8	A*02, B*13,

序列號	潛在源蛋白/HLA 配體	陽性 CLL 的數量（頻率 [%]）	HLA
			B*51
14	GRFKNLREAL	1	B*27
15	MSPFSKATL	2	C*14
16	QEDPGDNQITL	1	B*40
17	SPFSKATL	2	B*08, B*07
	CDCA7L 細胞分裂週期相關 7 樣	**11 (36.7)**	
18	DALLKRTM	1	B*08
19	GEDVRSALL	3	B*40
20	KFAEEFYSF	2	A*24
21	YGYDNVKEY	7	C*03, C*12
	CELSR1 鈣粘蛋白，EGF LAG 七通 G 型受體 1	**11 (36.7)**	
22	LEVEERTKPV	1	B*44
23	RDSPINANLRY	1	B*40
24	RPFVIVTA	1	B*55
25	RPIINTPMV	1	B*55
26	SPTSSRTSSL	7	B*07
27	ATSAPLVSR	1	A*11
	AKAP2 A 激酶 (PRKA) 錨定蛋白 2	**11 (36.7)**	
28	AELRSTASLL	1	B*40
29	APASSHERASM	2	B*07
30	ASRQAPPHI	1	A*30
31	AVKKNPGIAA	2	A*02
32	EEHLESHKKY	2	B*44
33	GEFTSARAV	1	B*49
34	GQSTPRLFSI	1	B*13
35	LVDDPLEY	1	A*01
36	RPKNLMQTL	3	B*07
37	RQAPPHIEL	2	B*13
38	SEAAELRSTA	1	B*50
	CTDP1 CTD 磷酸酶，亞基 1	**11 (36.7)**	
39	AAVRIGSVL	2	A*02, B*13
40	ERAGVVREL	1	C*07
41	GAAVRIGSVL	1	A*02
42	KLYELHVFTF	1	A*32
43	LYELHVFTF	2	A*24, A*23
44	YLNKEIEEA	6	A*02
	DNMBP 動力素結合蛋白	**10 [33.3]**	
45	DELPKFHQY	2	B*18
46	DVTGQFPSSF	1	A*26
47	EHSRVLQQL	2	B*39:01
48	IKVSKQLL	1	B*08
49	KPRQSSPQL	3	B*07
50	KQLLAALEI	1	B*13
51	RRKDLVLKY	2	B*27
52	RTRDYASLPPK	1	A*03
	TAGAP T-細胞活化 RhoGTPase 啟動蛋白	**10 (33.3)**	
53	APGSVLPRAL	3	B*07

序列號	潛在源蛋白/HLA 配體	陽性 CLL 的數量（頻率 [%]）	HLA
54	DIKEHPLL	1	B*08
55	DSAGPQDAR	1	A*68
56	FQYAKESYI	1	B*13
57	KVLSWPFLM	1	A*32
58	LENDQSLSF	1	B*44
59	SPSRQPQV	1	B*07
60	SRHQSFTTK	3	B*27
61	SSHNASKTL	2	C*12
	ABCA6 ATP 結合盒，亞族 A (ABC1)，成員 6	**10 (33.3)**	
62	EEIDTTMRW	1	B*44
63	ILDEKPVII	5	A*02
64	LPQEPRTSL	2	B*07
65	LTYKLPVA	1	B*57
66	NEMELAHSSF	2	B*18
67	REFPEANFEL	1	B*40
68	THHIPDAKL	1	B*38
69	TVKENLSLF	1	A*26
70	VLLKKAVL	1	B*08
	DMXL1 Dmx-樣 1	**10 (33.3)**	
71	HLKSIPVSL	2	B*08, B*07
72	KVWYNVENW	1	A*32
73	LPAYRAQLL	1	B*07
74	LSEQTSVPL	1	A*02
75	SLNQWLVSF	1	A*32
76	SMTSLAQKI	1	A*02
77	SSSGLHPPK	2	A*03, A*11, A*68
	PARP3 聚 (ADP-核糖) 聚合酶家族，成員 3	**10 (33.3)**	
78	DLDVKKMPL	4	B*08
79	FYTVIPHNF	3	A*24
80	HHINTDNPSL	2	B*39
81	RVGEVGQSK	2	A*03
	TP53I11 腫瘤蛋白 p53 誘導蛋白 11	**8 (26.7)**	
82	AVFDGAQVTSK	7	A*03, A*11
83	SQTDLVSRL	1	B*15
	B4GALT1 UDPGal:βGlcNAc β1,4-半乳糖轉移酶，多肽 1	**8 (26.7)**	
84	VPVPHTTAL	7	B*07
85	YQVLDVQRY	1	B*15
	IRF9 干擾素調節因數 9	**8 (26.7)**	
86	APFQGDQRSL	2	B*07
87	DVAEPYKVY	1	A*26
88	IVSGQPGTQK	3	A*03
89	TPEQQAAIL	1	B*35
90	VELFRTAYF	1	B*37
	KDM2B 賴氨酸 (K) 特異性脫甲基化酶 2B	**8 (26.7)**	
91	EHADDDPSL	1	B*38

序列號	潛在源蛋白/HLA 配體	陽性 CLL 的數量（頻率 [%]）	HLA
92	SEESVKSTTL	2	B*40
93	SPRPPLGSSL	4	B*07
94	SPWWRSSL	1	B*07
95	VYTPVDSLVF	1	A*24
	TBC1D22A TBC1 域家族，成員 22A	**8 (26.7)**	
96	APLQRSQSL	6	B*07, B*08
97	DEVHQDTY	1	B*18
98	LPHSATVTL	1	B*07
	ZNF296 鋅指蛋白 296	**8 (26.7)**	
99	SEAPEAPLL	1	B*40
100	SPRASGSGL	6	B*07
101	VVGPAAEAK	2	A*03
	BACH2 BTB 和 CNC 同源 1，鹼性亮氨酸拉鏈轉錄因數 2	**8 (26.7)**	
102	FSITKSVEL	4	A*02
103	GQTKNDLVV	1	B*13
104	LSQEVCRD	2	n.a.
105	RDIQSPEQI	1	B*40
106	REDNSSNSL	1	B*40
107	TEHQEPGL	2	B*40
108	TKNDLVVSL	1	B*39
	PRR12 富含脯氨酸 12	**8 (26.7)**	
109	AEEAGGTRL	1	B*40
110	ENVNKKDY	1	A*26
111	GLDPNKPPEL	4	A*02
112	RPAGEPYNRKTL	2	B*07
	ZFAND5 鋅指，AN1 型域 5	**7 (23.3)**	
113	SASVQRADTSL	5	C*03
114	YGNPRTNGM	2	B*08
	ATP5G1 ATP 合成酶，H + 轉運，線粒體 Fo 複合物，亞基 C1	**7 (23.3)**	
115	LIRPVSASF	3	B*07
116	SPVNSSKQPSY	3	B*35
117	QLFSYAILGF	1	A*32
	DMD 肌營養不良蛋白	**7 (23.3)**	
118	DEHLLIQHY	2	B*18
119	KQVASSTGF	1	B*15
120	RDFGPASQHFL	1	B*40
121	RQLGEVASF	2	A*32
122	TEAETTANVL	1	B*40
123	GYLPVQTVL	1	A*24
	ARID5B AT 富含互動式域 5B (MRF1 樣)	**7 (23.3)**	
124	GQKEALLKY	1	B*15
125	KPSEERKTI	1	B*07
126	KQTPKVLVV	1	B*13
127	SVIQHVQSF	1	A*26

序列號		陽性 CLL 的數量（頻率 [%]）	HLA
	潛在源蛋白/HLA 配體		
128	TPIERIPYL	3	B*51
	ZNF638 鋅指蛋白 638	**7 (23.3)**	
129	AEVEKNETV	1	B*40
130	EVKEEIPLV	1	B*08
131	KPTSARSGL	2	B*07
132	KYIETTPLTI	1	A*24
133	SEIKTSIEV	1	B*40
134	SVKPTSATK	4	A*03
135	YPNKGVGQA	1	B*55
	DDX46 DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) 框多肽 46	**7 (23.3)**	
136	ISMKILNSL	2	A*02
137	KTIAFLLPMF	1	A*32
138	RDSIINDF	2	B*37
139	SVKGGGGNEK	1	A*03
140	GIAKTGSGK	1	A*03
	RRM2B 核糖核苷酸還原酶 M2 B（TP53 誘導）7	**7 (23.3)**	
141	AETTDNVFTL	1	B*40
142	SEYQRFAVM	3	B*37, B*40, B*49
143	TFGERVVAF	1	A*24
144	NENLVERF	2	B*18
	BLNK B 細胞接頭	**7 (23.3)**	
145	KITVPASQK	1	A*03
146	KITVPASQKL	7	A*02
147	VPASQKLRQL	2	B*07
	HSH2D 含造血 SH2 域	**7 (23.3)**	
148	HVGYTLSYK	1	A*03
149	KLPLPLPPRL	3	C*14
150	KPIEPRREL	1	B*07
151	SHSHVGYTL	3	B*38, B*39
	ERP44 內質網蛋白 44	**7 (23.3)**	
152	APSEYRYTL	1	B*07
153	APSEYRYTLL	3	B*07
154	EIFQNEVAR	1	A*68
155	KDVLIPGKL	1	B*40
156	VPLVREITF	2	B*08
	METTL7A 甲基轉移酶樣 7A	**7 (23.3)**	
157	DPNPNFEKF	1	B*35
158	IQAPLSWEL	1	B*13
159	VIYNEQMASK	3	A*03
160	VLRPGGAFY	2	B*15
	ELP3 延伸物乙醯轉移酶複合體亞基 3	**7 (23.3)**	
161	EDPDQDILI	1	B*18
162	HGNLRELAL	3	B*08
163	KLYPTLVIR	4	A*03
164	SEETFRFEL	1	B*40
	NLRP2 NLR 家族，含 pyrin 域 2	**6 (20.0)**	

序列號		陽性 CLL 的數量（頻率 [%]）	HLA
	潛在源蛋白/HLA 配體		
165	ELNKLLEEI	3	A*02
166	IPFSNPRVL	2	B*07
167	LLDEGAKLLY	2	A*01
168	SPADAHRNL	1	B*07
	ZC3H12D 含鋅指 CCCH 型 12D	**6 (20.0)**	
169	AELERQAVL	1	B*37
170	GRVPGPLSL	1	B*27
171	SDLARLILL	1	B*27
172	TPIREQHVL	3	B*35
	NELFE 負延伸因數複合體成員	**6 (20.0)**	
173	APRKGNTL	1	B*07
174	EEEEALQKKF	1	B*44
175	KENLVDGF	2	B*37
176	VYKENLVDGF	2	A*23, A*24
	ATP6V1C1 ATP 酶，H +轉運，溶酶體 42kDa，V1 亞基 C1	**6 (20.0)**	
177	TLLVVVPKL	6	A*02
	HLA-DMA 主要組織相容性複合物，II 類，DM α	**6 (20.0)**	
178	HEIDRYTAI	1	B*40
179	VFTLKPLEF	3	A*23, A*24
180	YWVPRNAL	2	B*08
	TUFM Tu 翻譯延伸因數，線粒體	**6 (20.0)**	
181	IGVEHVVVY	5	C*12
182	RDKPHVNV	1	B*37
	EIF6 真核生物翻譯起始因數 6	**6 (20.0)**	
183	ADVLKVEVF	2	B*37
184	IPVVHASI	1	B*51
185	RDSLIDSLT	1	B*40
186	TVADQVLVGSY	2	A*26
	CKAP4 細胞骨架相關蛋白 4	**6 (20.0)**	
187	AADTERLAL	1	A*02
188	DMKAKVASL	2	B*08
189	HVLEEVQQV	2	B*13
190	KEAADTERL	1	B*40
191	RISEVLQKL	1	A*02
192	TEVRELVSL	2	B*40
	COBLL1 cordon-bleu WH2 重複蛋白樣 1	**6 (20.0)**	
193	AIRSGEAAAK	2	A*03
194	APNPAPKEL	4	B*07
195	RQSLLTAI	1	B*13
196	SPEQTLSPL	1	B*35
197	TEHQVPSSV	1	B*40
198	TTYKIVPPK	1	A*03
	TMED4 含跨膜 emp24 蛋白運輸域 4	**6 (20.0)**	
199	QLLDQVEQI	4	A*02
200	DETMVIGNY	1	B*18

序列號		陽性 CLL 的數量（頻率[%]）	HLA
	潛在源蛋白/HLA 配體		
201	RQYGSEGRFTF	1	B*37
	TNFRSF13C 腫瘤壞死因數受體超家族，成員 13C	**6 (20.0)**	
202	SPAPRTAL	6	B*07
	UBL7 泛素樣 7	**6 (20.0)**	
203	GPRPITQSEL	6	B*07
204	KPEPVDKVA	1	B*07
205	TPSSRPASL	4	B*07
	CXorf21 X 染色體開放閱讀框 21	**6 (20.0)**	
206	DETQVRSLY	2	B*18
207	KEEETNSVATL	1	B*40
208	LEQKVVELY	2	B*18
209	NPISNAVLNEY	1	B*35
210	SIKEKSSL	1	B*08
211	TEITEISTPSL	1	B*40
	ASUN asunder 精子形成調節因數	**6 (20.0)**	
212	GRLNSVNNR	1	B*27
213	SILEDPPSI	3	A*02
214	TPRTNNIEL	2	B*07
	RSL24D1 含核糖體 L24 域 1	**6 (20.0)**	
215	DAMKRVEEI	3	B*08
216	DIKEVKQNI	3	B*08
217	GPIYPGHGM	1	B*07
	Q9UII5，ZNF107 鋅指蛋白 107	**6 (20.0)**	
218	GDYGRAFNL	2	B*37
219	TRHKIVHTK	2	B*27
220	RIHTGEKPYK	1	A*03
221	KAFNWFSTL	1	A*32
	TRAF3IP3 TRAF3 相互作用蛋白 3	**6 (20.0)**	
222	QSTQRSLAL	2	B*08
223	RDLQMNQALRF	1	B*40
224	RELESQLHVL	2	B*40
225	SEAEKLTLV	1	B*40

【0014】 表 1b：根據本發明適用於治療 CLL的其他肽 – MHC I 類

序列號	氨基酸序列	HLA
226	AAAKPVATK	A*03, A*11
227	ATYHGSFSTK	A*03, A*11
228	FMYDRPLRL	A*02
229	FRVGNVQEL	
230	GVAPFTIAR	A*03, A*11, A*68

231	KMKPLDGSALY	A*30
232	KPAPAKPVA	B*55
233	KPVAAKPAA	n.a.
234	KQFGVAPFTI	B*13
235	QEELVKISL	B*40:01
236	RQLGTVQQVI	B*13
237	RQLINALQI	B*13, A*32
238	RVIGGLLAGQTY	B*15:01
239	SENAFYLSP	n.a.
240	SQAPVLDAI	B*13
241	STRYPPPAV	A*30
242	TEDTLKVYL	B*40:01, B*52
243	VAAKPVATK	A*03
244	VQRVVESL	B*08
245	VRNPSVVVK	B*27
246	GESEVAIKI	B*49, B*52
247	LIYSVGLLLA	A*02
248	SAYPHQLSF	A*32
249	SVIGVFITK	A*03, A*11, A*68
250	AELGNSVQLI	B*49
251	ANMTVTRI	n.a
252	ARISNVEFY	C*07
253	AVFIGNQQF	B*15:01
254	DIELQAENI	A*02
255	DSYTVRVSV	B*51
256	DVKIFVNTI	B*51
257	EIIPKYGSI	A*25
258	EQSKIFIHR	n.a
259	FVDVGLYQY	A*03
260	GHTSTISTL	B*39
261	GRIEYVEVF	C*07
262	GTSIIPFQK	A*11
263	HPFLRGIGY	B*35
264	IPVEIHTA	B*55
265	KIFVNTIAY	B*15:01
266	LPEDKVRIAY	B*35
267	LPFSEGLTV	B*51
268	LPWANKVTI	B*51
269	PWANKVTI	n.a.
270	QAYNRAVTI	B*51
271	RSFPQKMAY	B*15:01
272	RYPIHWHLL	C*07
273	SPQNLRLML	B*07
274	SYFSSPTQR	B*27
275	VQIKSSLI	B*13

276	VYIGHTSTI	C*07
277	YHVPGTGESY	C*07
278	ATNGDLASR	A*31
279	GLHAEVTGVGY	B*15:01
280	HVSSTSSSF	A*32
281	LQADLQNGL	B*13
282	SELPVSEVA	B*45
283	SQTKSVFEI	B*13
284	THIFTSDGL	B*39
285	VIYFPPLQK	A*11
286	YPFSSEQKW	B*35
287	GQYFGELAL	B*13
288	RIIVKNNAK	n.a.
289	RRIIVKNNAK	B*27
290	SFGELALMY	n.a.
291	AFNAPVINR	B*27
292	IMKRNIATY	B*15:01
293	KVVDVIGTK	A*11
294	LPFLKSLEF	B*07, B*35
295	RLKVVDVIGTK	A*03
296	TPRAATITA	B*07, B*51, B*55
297	KPSEKIQVL	B*07
298	VPYPVTTTV	B*35
299	ASFPPFVEK	B*15
300	AFIHISTAY	A*29
301	ATFEKIPFER	A*11
302	KLFEKVKEV	A*02
303	SQMPKLEAF	B*15:01
304	AVLGQHHNY	A*03
305	GPPAHKPR	n.a.
306	RVYDVLVLK	A*03, A*11
307	LPRPQGITV	B*07
308	VLYVGSKTK	A*03
309	KTKEQVTNV	A*11
310	MPVDPDNEAY	B*35
311	AEKTKQGVA	B*40
312	DIADFFTTR	A*68
313	HSYLQRQSV	C*12
314	KEVTLIEEL	B*40:01
315	REDGPGVAL	B*40:01
316	REDPLPPGL	B*40:01
317	SLFGGSQGLRK	A*03
318	AEFQRLKQA	B*50
319	EVIDGVPGKW	A*25
320	IPKAPGKII	B*07, B*08,

		B*55
321	SHNGSAIRY	A*32
322	TEVTVVGDKL	B*40:01
323	YASVVVKRY	A*28
324	ATDLALYIK	A*11
325	AYHNWRHAF	C*07
326	EPLNIKDAY	B*35
327	KIAATIISF	B*15:01
328	KIFLHIHGL	B*71
329	LEVILKKI	n.a.
330	SEHPLAQLY	B*44
331	VPSAQTLKI	B*51
332	AEYRSYVA	B*45
333	ALAPGRGTLY	A*24
334	GPRGTQAAL	B*07
335	IEDPGTLHI	B*49
336	IEDPGTLHIW	B*44
337	RPIPIAVKY	B*35
338	VEKLLTNW	n.a.
339	FLDPDIGGVAV	A*02
340	HTAPPENKTW	A*30
341	LLDTPVKTQY	A*01
342	NAVKDFTSF	A*03, A*11
343	SGLLQIKKL	n.a.
344	YHDKNIVLL	B*39
345	SVDPKNYPK	A*11, A*03
346	AVGLVLPAK	A*11
347	AVGLVLPAKL	n.a.
348	ALLEVLSQK	A*03
349	HEKQDTLVA	B*45
350	KELELQIGM	B*40:01, B*52
351	MYSDVWKQL	A*24
352	RELQDEKAEL	B*40:01
353	RITDVLDQK	A*11
354	EVIKITGLK	A*68
355	HHVDITKKL	B*39
356	LPFNVKVSV	B*51
357	TLPRVLEI	B*51
358	TVDLPKSPK	A*11
359	AEHGLLLTA	B*45
360	AQAGALLQV	B*13
361	DGGFVLKV	B*51
362	IVYPSGKVY	B*15:01
363	KLDNQVSKV	A*02
364	SENVKLFSA	B*45
365	VQKLQNII	
366	FSTPHGLEV	B*51

367	KRFHQKSDM	B*27
368	KTFGHAVSL	A*32
369	SSNLITHSR	A*31
370	GVIDGHIYAV	A*02
371	IEPAKETTTNV	B*40:01, B*44
372	NAPPSEVLL	n.a.
373	SIEPAKETTTNV	A*02
374	AQSQHNQSL	B*13
375	AQSRTNPQV	B*13
376	KMHDKVFAY	A*03
377	TAKAPLSTV	B*51
378	IPTRTVAI	B*51
379	NHDRKHAV	B*39
380	NNHDRKHAV	B*08
381	TPGGTRIIY	B*35
382	EHWPSPETF	A*68
383	EIITNTLSF	A*25
384	EVRGALMSAF	A*25
385	IPRPILVLL	B*07
386	LPNKNRDEL	B*07
387	QRIPAGAVL	B*27
388	AEGPAGGFMVV	B*49
389	AYYRDAEAY	C*07
390	QVNRPLTMR	A*03
391	RHSPVFQVY	A*32
392	SLPVPNSAY	B*15:01
393	TLGPPGTAHLY	B*15:01
394	IEPAKETTTNV	B*40:01, B*44
395	NAPPSEVLL	n.a.
396	SIEPAKETTTNV	A*02
397	DLYSGLNQR	A*68
398	KAKAKPVTR	A*31
399	AVLDKAMKAK	A*03
400	LELSTPLKI	B*49
401	LPLNLDTKY	B*35
402	TVIYRIQAL	A*02
403	DAHIYLNHI	B*51
404	NHIEPLKIQL	B*39
405	AYRPAVHPR	B*27
406	LRAPLEHEL	n.a.
407	RLFMVLLLK	A*03
408	RSPDVLKDF	B*15:01
409	ETAPGVHKR	A*68
410	LYHGYIYTY	A*24
411	GQHVATQHF	B*15:01
412	LNGQLPNL	n.a.
413	LPFPDETHERY	B*35
414	LPHNTHRVV	B*51

415	VVFDSPRNR	A*03
416	YPLGRILI	B*51
417	KEFAEFVTS	B*50
418	VMLDVPIRL	A*02
419	VPMTPLRTV	B*51
420	QIDYKTLVL	B*13
421	VEDPTIVRI	B*40:01, B*44, B*52
422	IPYQDLPHL	B*07
423	DTPFLTGHGR	A*68
424	EFYRALYI	
425	RYYPQILTNK	
426	KAYERHVL	B*08
427	LPSPEFHDY	B*35
428	SLYAHPIEH	A*03
429	LVREPGSQA	B*08
430	RLAGPGSEKY	B*15:01
431	SPGAGRNSVL	B*07
432	SVQSDQGYISR	A*11
433	GVRPPAPSL	B*13
434	IFSEKPVFV	n.a.
435	KASNLLLGF	B*58
436	KRYIFADAY	n.a.
437	RNLQLSLPR	A*31
438	EASEPVALR	A*68
439	RPKVPDQSV	B*07, B*08, B*35
440	VLYENALKL	A*02
441	EVLDKSQTNY	A*25
442	MPSPIPAKY	B*35
443	YGIENFTSV	B*51
444	ARAAQVFFL	B*27
445	EHIVPNAEL	B*39
446	EAFEFVKQR	A*68
447	NHFEGHYQY	n.a.
448	DAYPKNPHL	B*51
449	DVNIKSTER	A*68
450	HINSIKSVF	A*31
451	YESEKVGVA	B*50
452	ENAPTTVSR	A*68
453	RFPHLLAHTY	C*14
454	TLDGSLHAV	A*02
455	RTVLKNLSLLK	A*03
456	FEAKVQAI	B*49
457	FFEAKVQAI	C*12
458	KELQSTFK	n.a.
459	NVSSRFEEEI	A*02
460	EVWNNLGTTK	A*68

461	MIFRSGSLI	n.a.
462	NHALPLPGF	B*39
463	ASVFGTMPLK	A*11
464	REFPDRLVGY	B*44
465	SVFGTMPLK	A*11
466	DEMRFVTQI	n.a.
467	ETVHFATTQW	A*25
468	LPPPATQI	B*51
469	LARDLYAF	C*03, C*12
470	LPGIGLSTSL	B*53
471	MEVILPML	n.a.
472	AILDYILAK	A*03
473	KIASQLSKL	A*02
474	KVTSTTTVK	A*03, A*11
475	YNTLLPYTF	n.a.
476	FLDPRPLTV	A*02
477	SAFADRPAF	C*03
478	AAVPVIISR	A*68
479	EEIGKVAAA	B*45
480	FLKDLVASV	A*02
481	VIISRALEL	C*03
482	APRTTGTPRTSL	B*07
483	ESVGGSPQTK	A*68
484	IPKDKAIL	B*08
485	LPAYGRTTL	B*07
486	HQAAIVSKI	B*13
487	QAAIVSKI	B*51
488	RQKMPEDGL	B*13
489	SVQKSSGVK	A*11
490	DSIGSTVSSER	A*68
491	LPYNNKDRDAL	B*07
492	IYDEIQQEM	C*14
493	AQAKGLIQV	B*13
494	EVSSEIYQW	A*25
495	KWNPVPLSY	A*29
496	NRLLAQQSL	B*27
497	APRPVAVAV	B*07
498	FYRETVQVGR	A*33
499	LLAPRPVAV	A*02
500	GLAALVILK	A*03
501	KIQEVFSSY	B*15:01
502	ASLDKFLSH	A*11
503	ALYATKTLR	A*03
504	MEYVISRI	n.a.
505	VPVGRQPII	B*51
506	KLLIGVIAAV	A*02
507	LPSLIKLD	n.a. (B*51!!)

508	PSLIKLDL	n.a.
509	ARNKELIGK	B*27
510	AVKSNAAAY	B*15:01
511	EVIIPHSGW	A*25
512	SVKEQEAQF	B*15:01
513	APRGLEPIAI	B*07
514	GRFGGVITI	B*27
515	PVAGFFINR	A*68
516	TPKTPSRDA	B*08, B*55
517	VLFGGKVSGA	A*02
518	AEHIESRTL	B*40, B*44
519	DQYPYLKSV	C*12
520	IARNLTQQL	B*07
521	IESRTLAIA	B*50
522	MTSALPIIQK	A*11
523	SLLTSSKGQLQK	A*03
524	TSALPIIQK	A*11, A*03
525	VRLGSLSTK	B*27
526	RINEFSISSF	B*15
527	DEKQQHIVY	B*18
528	DEVYQVTVY	B*18
529	GEISEKAKL	B*40
530	YTMKEVLFY	A*03
531	SQLTTLSFY	B*15
532	LEKQLIEL	B*44
533	ELTLGEFLK	A*68, A*33
534	LTLGEFLK	A*68
535	LTLGEFLKL	A*02
536	TLGEFLKL	A*02
537	ITARPVLW	B*58
538	KLMSPKLYVW	A*32
539	KVSAVTLAY	A*03
540	VEGSGELFRW	B*44
541	RPKSNIVL	B*07
542	RPKSNIVLL	B*07

【0015】 表 1c：根據本發明適用於治療 CLL的其他肽 – MHC II 類

序列號	氨基酸序列	MHC
543	GEPLSYTRFSLARQ	II類
544	GEPLSYTRFSLARQVD	II類
545	GEPLSYTRFSLARQVDG	II類
546	GGEPLSYTRFSLARQVD	II類
547	GGEPLSYTRFSLARQVDG	II類

548	NPGGYVAYSKAATVTG	II 類
549	NPGGYVAYSKAATVTGK	II 類
550	NPGGYVAYSKAATVTGKL	II 類
551	NSVIIVDKNGRL	II 類
552	NSVIIVDKNGRLV	II 類
553	NSVIIVDKNGRLVY	II 類
554	RVEYHFLSPYVSPK	II 類
555	RVEYHFLSPYVSPKE	II 類
556	RVEYHFLSPYVSPKESPF	II 類
557	SPFRHVFWGSGSHTL	II 類
558	SVIIVDKNGRLV	II 類
559	VEYHFLSPYVSPK	II 類
560	VEYHFLSPYVSPKE	II 類
561	LPSQAFEYILYNKG	II 類
562	LPSQAFEYILYNKGI	II 類
563	LPSQAFEYILYNKGIM	II 類
564	LPSQAFEYILYNKGIMG	II 類
565	MNGYFLIERGKNM	II 類
566	NGYFLIERGKNM	II 類
567	PSQAFEYILYNKG	II 類
568	PSQAFEYILYNKGI	II 類
569	PSQAFEYILYNKGIM	II 類
570	EGVQYSYSLFHLM	II 類
571	EGVQYSYSLFHLML	II 類
572	GVQYSYSLFHLM	II 類
573	GVQYSYSLFHLML	II 類
574	SIISIHPKIQEHQPR	II 類
575	SSIRTSTNSQVDK	II 類
576	VLVGYKAVYRIS	II 類
577	YSSIRTSTNSQVDK	II 類
578	GGGYGSGGGSGGYGSRRF	II 類
579	GGSFGGRSSGSP	II 類
580	KGGSFGGRSSGSP	II 類
581	SGQQQSNYGPMKGGSFGGRSSGSPY	II 類
582	SGSPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	II 類
583	SPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	II 類
584	YGGGYGSGGGSGGYGSRRF	II 類
585	GNRINEFSISSF	II 類
586	HGNQITSDKVGRKV	II 類
587	IPPVNTNLENLYLQ	II 類
588	LQVLRLDGNEIKR	II 類
589	LQVLRLDGNEIKRS	II 類
590	LQVLRLDGNEIKRSA	II 類
591	LRELHLDHNQISRVPN	II 類
592	LYVRLSHNSLTNNG	II 類
593	VPSRMKYVYFQNNQ	II 類

594	VPSRMKYVYFQNNQIT	II 類
595	VPSRMKYVYFQNNQITS	II 類
596	WIALHGNQITSD	II 類
597	WIALHGNQITSDK	II 類
598	ADDNVSFRWEALGNT	II 類
599	ADDNVSFRWEALGNTL	II 類
600	DADDNVSFRWEALGNTL	II 類
601	DDNVSFRWEALGNT	II 類
602	DDNVSFRWEALGNTL	II 類
603	DNVSFRWEALGNT	II 類
604	DNVSFRWEALGNTL	II 類
605	DNVSFRWEALGNTLS	II 類
606	DTGSYRAQISTKTSAK	II 類
607	DTGSYRAQISTKTSAKL	II 類
608	DTITIYSTINHSK	II 類
609	EDTGSYRAQISTKTSAK	II 類
610	ENDTITIYSTINHSK	II 類
611	ENDTITIYSTINHSKESKPT	II 類
612	GSYRAQISTKTSAK	II 類
613	NDTITIYSTINH	II 類
614	NDTITIYSTINHS	II 類
615	NDTITIYSTINHSK	II 類
616	NVSFRWEALGNTL	II 類
617	SPTNNTVYASVTHSNRET	II 類
618	TGSYRAQISTKTSAK	II 類
619	TPRENDTITIYSTINHSK	II 類
620	TPRENDTITIYSTINHSKESKPT	II 類
621	VSFRWEALGNTL	II 類
622	APIHFTIEKLELNEK	II 類
623	DAQFEVIKGQTIE	II 類
624	DAQFEVIKGQTIEVR	II 類
625	ESYFIPEVRIYDSGT	II 類
626	IPEVRIYDSGTY	II 類
627	KDKAIVAHNRHGNK	II 類
628	KDKAIVAHNRHGNKA	II 類
629	NFVILEFPVEEQDR	II 類
630	SQPRISYDAQFEVIK	II 類
631	SQPRISYDAQFEVIKG	II 類
632	YDAQFEVIKGQTIE	II 類
633	GNPAYRSFSNSLSQ	II 類
634	GPPGEAGYKAFSSLLA	II 類
635	GPPGEAGYKAFSSLLASS	II 類
636	GPPGEAGYKAFSSLLASSA	II 類
637	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPE	II 類
638	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPEK	II 類
639	GYKAFSSLLASSAVSP	II 類

640	GYKAFSSLLASSAVSPE	II 類
641	KAFSSLLASSAVSPE	II 類
642	NPAYRSFSNSLSQ	II 類
643	SRDDFQEGREGIVAR	II 類
644	SSSSFHPAPGNAQ	II 類
645	VARLTESLFLDL	II 類
646	VARLTESLFLDLLG	II 類
647	VIAGNPAYRSFSN	II 類
648	VPQPEPETWEQILRRNVLQ	II 類
649	YKAFSSLLASSAVS	II 類
650	YKAFSSLLASSAVSP	II 類
651	YKAFSSLLASSAVSPE	II 類
652	GNQVFSYTANKEIRTDD	II 類
653	IEEIVLVDDASERD	II 類
654	IEEIVLVDDASERDF	II 類
655	LENIYPDSQIPRH	II 類
656	LENIYPDSQIPRHY	II 類
657	NQVFSYTANKEIR	II 類
658	NQVFSYTANKEIRT	II 類
659	NQVFSYTANKEIRTDD	II 類
660	VHSVINRSPRHMIEE	II 類
661	EYVSLYHQPAAM	II 類
662	IKAEYKGRVTLKQYPR	II 類
663	LNVHSEYEPSWEEQP	II 類
664	LPYLFQMPAYASSS	II 類
665	LPYLFQMPAYASSSK	II 類
666	NFIKAEYKGRVT	II 類
667	TNFIKAEYKGRVT	II 類
668	TTNFIKAEYKGRVT	II 類
669	VTLNVHSEYEPSWEEQP	II 類
670	YPRKNLFLVEVTQLTESDS	II 類
671	YPRKNLFLVEVTQLTESDSG	II 類
672	ADLSSFKSQELN	II 類
673	ADLSSFKSQELNER	II 類
674	ADLSSFKSQELNERN	II 類
675	ADLSSFKSQELNERNE	II 類
676	ADLSSFKSQELNERNEA	II 類
677	AEQQRLKSQDLELSWNLNG	II 類
678	EQQRLKSQDLELSWN	II 類
679	ISQELEELRAEQQR	II 類
680	ISQELEELRAEQQRLK	II 類
681	KGTKQWVHARYA	II 類
682	QADLSSFKSQELNER	II 類
683	SWNLNGLQADLSSFK	II 類
684	TGSWIGLRNLDLKG	II 類
685	FGNYNNQSSNFGPMKGGNFGGRS	II 類

686	FGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQY	II 類
687	GPMKGGNFGGRSSGP	II 類
688	GPYGGGGQYFAKP	II 類
689	KGGNFGGRSSGP	II 類
690	NDFGNYNNQSSNFGP	II 類
691	SGPYGGGGQYFAKP	II 類
692	DAGSYKAQINQRNFE	II 類
693	DAGSYKAQINQRNFEVT	II 類
694	DGELIRTQPQRLPQ	II 類
695	GELIRTQPQRLPQ	II 類
696	NPSDGELIRTQPQRLP	II 類
697	NPSDGELIRTQPQRLPQ	II 類
698	NPSDGELIRTQPQRLPQL	II 類
699	ASNDMYHSRALQVVR	II 類
700	ASNDMYHSRALQVVRA	II 類
701	EGVRRALDFAVGEYN	II 類
702	EGVRRALDFAVGEYNK	II 類
703	SNDMYHSRALQVVR	II 類
704	VGEYNKASNDMYH	II 類
705	VRARKQIVAGVNY	II 類
706	VRRALDFAVGEYNKASND	II 類
707	VVRARKQIVAGVN	II 類
708	VVRARKQIVAGVNY	II 類
709	APLEGARFALVRED	II 類
710	APVELILSDETLPAPE	II 類
711	ELILSDETLPAPE	II 類
712	LAPLEGARFALVRE	II 類
713	LAPLEGARFALVRED	II 類
714	RGEKELLVPRSSTSPD	II 類
715	ASKTFTTQETITNAET	II 類
716	DQHFRTTPLEKNAPV	II 類
717	NTPILVDGKDVMPE	II 類
718	NTPILVDGKDVMPEV	II 類
719	NTPILVDGKDVMPEVN	II 類
720	SNTPILVDGKDVMPE	II 類
721	SNTPILVDGKDVMPEVN	II 類
722	TPILVDGKDVMP	II 類
723	TPILVDGKDVMPE	II 類
724	TPILVDGKDVMPEV	II 類
725	TPILVDGKDVMPEVN	II 類
726	GPLKFLHQDIDSGQG	II 類
727	GPLKFLHQDIDSGQGIR	II 類
728	LGDIYFKLFRASG	II 類
729	TGHLFDLSSLSGRAG	II 類
730	VPSPVDCQVTDLAGNE	II 類
731	DGLNSLTYQVLDVQRYPL	II 類

732	HPVLQRQQLDYGIY	II 類
733	LNSLTYQVLDVQR	II 類
734	LNSLTYQVLDVQRYP	II 類
735	LNSLTYQVLDVQRYPL	II 類
736	LPQLVGVSTPLQG	II 類
737	LPQLVGVSTPLQGG	II 類
738	LPQLVGVSTPLQGGS	II 類
739	RLPQLVGVSTPLQGGS	II 類
740	SPHKVAIIIPFRNR	II 類
741	SPHKVAIIIPFRNRQE	II 類
742	SPHKVAIIIPFRNRQEH	II 類
743	AIVQAVSAHRHR	II 類
744	ARNFERNKAIKVI	II 類
745	ARNFERNKAIKVIIA	II 類
746	NFERNKAIKVII	II 類
747	NFERNKAIKVIIA	II 類
748	VAIVQAVSAHRH	II 類
749	VAIVQAVSAHRHR	II 類
750	VAIVQAVSAHRHRA	II 類
751	VAIVQAVSAHRHRAR	II 類
752	EEVITLIRSNQQLE	II 類
753	EEVITLIRSNQQLEN	II 類
754	IPADTFAALKNPNAML	II 類
755	LKQLLSDKQQKRQSG	II 類
756	LKQLLSDKQQKRQSGQ	II 類
757	TPSYVAFTDTER	II 類
758	TPSYVAFTDTERL	II 類
759	EGLYSRTLAGSIT	II 類
760	EGLYSRTLAGSITTPP	II 類
761	EKWYIPDPTGKFN	II 類
762	GAIAAINSIQHNTR	II 類
763	LPILVPSAKKAI	II 類
764	LPILVPSAKKAIY	II 類
765	LPILVPSAKKAIYM	II 類
766	LPILVPSAKKAIYMD	II 類
767	LPILVPSAKKAIYMDD	II 類
768	VEEGLYSRTLAGSIT	II 類
769	WEKWYIPDPTGKFN	II 類
770	YKIVNFDPKLLE	II 類
771	YKIVNFDPKLLEG	II 類
772	YKIVNFDPKLLEGKV	II 類
773	LPEFYKTVSPAL	II 類
774	VGQFIQDVKNSRST	II 類
775	VGQFIQDVKNSRSTD	II 類
776	VVGQFIQDVKNSRS	II 類
777	VVGQFIQDVKNSRST	II 類

778	VVGQFIQDVKNSRSTD	II 類
779	VVGQFIQDVKNSRSTDS	II 類
780	DNGHLYREDQTSPAPG	II 類
781	DNGHLYREDQTSPAPGLR	II 類
782	EVQVFAPANALPARSE	II 類
783	GHLYREDQTSPAPG	II 類
784	LPARSEAAAVQPVIG	II 類
785	NGHLYREDQTSPAPG	II 類
786	NGHLYREDQTSPAPGL	II 類
787	NGHLYREDQTSPAPGLR	II 類
788	VFAPANALPARSEAA	II 類
789	VQVFAPANALPARSE	II 類
790	AIVVSDRDGVPVIK	II 類
791	GLHAIVVSDRDGVPV	II 類
792	GLHAIVVSDRDGVPVIK	II 類
793	HAIVVSDRDGVPV	II 類
794	KLPSVEGLHAIVVSDRDG	II 類
795	LHAIVVSDRDGVPV	II 類
796	LHAIVVSDRDGVPVI	II 類
797	LHAIVVSDRDGVPVIK	II 類
798	LPSVEGLHAIVVSDR	II 類
799	VPVIKVANDNAPE	II 類
800	YNTYQVVQFNRLP	II 類
801	YNTYQVVQFNRLPL	II 類
802	YNTYQVVQFNRLPLV	II 類
803	YNTYQVVQFNRLPLVV	II 類
804	YYNTYQVVQFNRLP	II 類
805	YYNTYQVVQFNRLPL	II 類
806	YYNTYQVVQFNRLPLV	II 類
807	DKIYFMAGSSRKE	II 類
808	DVGTDEEEETAKESTAEKDE	II 類
809	EVTFKSILFVPTSAP	II 類
810	KSEKFAFQAEVNR	II 類
811	LPEFDGKRFQNVAK	II 類
812	DGSYRIFSKGASE	II 類
813	GSYRIFSKGASE	II 類
814	SDGSYRIFSKGASE	II 類
815	SVKKMMKDNNLVRH	II 類
816	VKKMMKDNNLVRH	II 類
817	NNMRIFGEAAEKN	II 類
818	VDKVLERDQKLSE	II 類
819	VDKVLERDQKLSELD	II 類
820	VDKVLERDQKLSELDD	II 類
821	VDKVLERDQKLSELDDR	II 類
822	VLERDQKLSELDDR	II 類
823	ATRSIQVDGKTIKAQ	II 類

824	ATRSIQVDGKTIKAQI	II 類
825	IGVEFATRSIQVDGK	II 類
826	RSIQVDGKTIKA	II 類
827	RSIQVDGKTIKAQ	II 類
828	RSIQVDGKTIKAQI	II 類
829	TRSIQVDGKTIKAQ	II 類
830	DIMRVNVDKVLERDQK	II 類
831	DIMRVNVDKVLERDQKL	II 類
832	IMRVNVDKVLERDQK	II 類
833	VDKVLERDQKLSE	II 類
834	VDKVLERDQKLSELD	II 類
835	VDKVLERDQKLSELDD	II 類
836	VDKVLERDQKLSELDDR	II 類
837	VLERDQKLSELDDR	II 類
838	ATRSIQVDGKTIKAQ	II 類
839	ATRSIQVDGKTIKAQI	II 類
840	IGVEFATRSIQVDGK	II 類
841	RSIQVDGKTIKA	II 類
842	RSIQVDGKTIKAQ	II 類
843	RSIQVDGKTIKAQI	II 類
844	TRSIQVDGKTIKAQ	II 類
845	GIRVAPVPLYNS	II 類
846	GIRVAPVPLYNSFH	II 類
847	NPNGIRVAPVPLYNSFH	II 類
848	DDPAIDVCKKLLGKYPN	II 類
849	DKQPYSKLPGVSLLKP	II 類
850	DKQPYSKLPGVSLLKPL	II 類
851	HPRYYISANVTGFK	II 類
852	SHPRYYISANVTG	II 類
853	SHPRYYISANVTGFK	II 類
854	TSHPRYYISANVTG	II 類
855	TSHPRYYISANVTGFK	II 類
856	ADIFVDPVLHTA	II 類
857	ADIFVDPVLHTACA	II 類
858	DPGADYRIDRALNEA	II 類
859	IAQDYKVSYSLA	II 類
860	IAQDYKVSYSLAK	II 類
861	ISRDWKLDPVLYRK	II 類
862	LIAQDYKVSYSLA	II 類
863	RQKLIAQDYKVSYS	II 類
864	RQKLIAQDYKVSYSL	II 類
865	RQKLIAQDYKVSYSLA	II 類
866	RQKLIAQDYKVSYSLAK	II 類
867	SALDYRLDPQLQLH	II 類
868	SKADIFVDPVLHTA	II 類
869	SPSKNYILSVISGSI	II 類

870	ETTQLTADSHPSYHTDG	II 類
871	SGESLYHVLGLDKNATSDD	II 類
872	TTQLTADSHPSYHT	II 類
873	TTQLTADSHPSYHTD	II 類
874	TTQLTADSHPSYHTDG	II 類
875	SVEEFLSEKLERI	II 類
876	VEEFLSEKLERI	II 類
877	DLSSSILAQSRERVA	II 類
878	EKGVRTLTAAAVSGAQ	II 類
879	EKGVRTLTAAAVSGAQP	II 類
880	EKGVRTLTAAAVSGAQPI	II 類
881	KGVRTLTAAAVSGA	II 類
882	KGVRTLTAAAVSGAQ	II 類
883	VGPFAPGITEKAPEEKK	II 類
884	DPPLIALDKDAPLR	II 類
885	EIITPDVPFTVDKDG	II 類
886	IITPDVPFTVDKDG	II 類
887	PPLIALDKDAPLR	II 類
888	TNVKKSHKATVHIQ	II 類
889	DDNIKTYSDHPE	II 類
890	DDNIKTYSDHPEK	II 類
891	DSAVFFEQGTTRIG	II 類
892	GDKVYVHLKNLASRPY	II 類
893	GDKVYVHLKNLASRPYT	II 類
894	VHLKNLASRPYT	II 類
895	VYVHLKNLASRPY	II 類
896	VYVHLKNLASRPYT	II 類
897	VYVHLKNLASRPYTFH	II 類
898	YVHLKNLASRPY	II 類
899	YVHLKNLASRPYT	II 類
900	YVHLKNLASRPYTFH	II 類
901	SNLIKLAQKVPTAD	II 類
902	YDTRTSALSAKS	II 類
903	ALMTDPKLITWSPV	II 類
904	NDVAWNFEKFLVGPDG	II 類
905	QSVYAFSARPLAG	II 類
906	QSVYAFSARPLAGGEPV	II 類
907	WNFEKFLVGPDG	II 類
908	DVGMFVALTKLGQPD	II 類
909	VGMFVALTKLGQPD	II 類
910	AGVFHVEKNGRY	II 類
911	FAGVFHVEKNGRYS	II 類
912	GPITITIVNRDGTR	II 類
913	NGRYSISRTEAADL	II 類
914	RKSRQGSLAMEELK	II 類
915	RRKSRQGSLAMEELK	II 類

916	EEFKKLTSIKIQNDK	II 類
917	INRRMADDNKLFR	II 類
918	TATIVMVTNLKERKE	II 類
919	ELFYKGIRPAINVG	II 類
920	GQKRSTVAQLVKR	II 類
921	SDLDAATQQLLSRGV	II 類
922	FDFSQNTRVPRLPE	II 類
923	GDAPAILFDKEF	II 類
924	VTHEIDRYTAIAY	II 類
925	GQGYLIKDGKLIKNNA	II 類
926	IDTTSKFGHGRFQTM	II 類
927	IDVIGVTKGKGYKGVTSRW	II 類
928	MGPLKKDRIAKEEGA	II 類
929	AAKYQLDPTASISA	II 類
930	IAAKYQLDPTASISA	II 類
931	IAAKYQLDPTASISAK	II 類
932	AGLGRAYALAFAERG	II 類
933	DAFGRIDVVVNNAG	II 類
934	GLGRAYALAFAER	II 類
935	GLGRAYALAFAERG	II 類
936	AKFALNGEEFMNFDL	II 類
937	AKFALNGEEFMNFDLK	II 類
938	ALNGEEFMNFDLK	II 類
939	KFALNGEEFMNFDL	II 類
940	SDGSFHASSSLTVK	II 類
941	EERNLLSVAYKNVVGAR	II 類
942	ERNLLSVAYKNVVGAR	II 類
943	IAELDTLSEESYKD	II 類
944	IAELDTLSEESYKDS	II 類
945	ADSYLDEGFLLDKKIG	II 類
946	DSYLDEGFLLDKK	II 類
947	DSYLDEGFLLDKKIG	II 類
948	VDNIIKAAPRKRVPD	II 類
949	SPPQFRVNGAISN	II 類
950	SPPQFRVNGAISNFE	II 類
951	SPPQFRVNGAISNFEE	II 類
952	SPPQFRVNGAISNFEEF	II 類
953	VGKMFVDVYFQEDKK	II 類
954	VGKMFVDVYFQEDKKE	II 類
955	DPKRTIAQDYGVLKADE	II 類
956	DPKRTIAQDYGVLKADEG	II 類
957	PKRTIAQDYGVLKADEG	II 類
958	GLFIIDDKGILRQ	II 類
959	GLFIIDDKGILRQIT	II 類
960	RGLFIIDDKGILR	II 類
961	RGLFIIDDKGILRQ	II 類

962	RGLFIIDDKGILRQIT	II 類
963	GNTVIHLDQALARMR	II 類
964	NTVIHLDQALARMR	II 類
965	NTVIHLDQALARMRE	II 類
966	ENNEIISNIRDSVIN	II 類
967	NNEIISNIRDSVIN	II 類
968	SPTVQVFSASGKPV	II 類
969	SSPTVQVFSASGKPVE	II 類
970	AEPNYHSLPSARTDEQ	II 類
971	SSILAKTASNIIDVS	II 類
972	LEARATAPPAPSAPN	II 類
973	ADDLEGEAFLPL	II 類
974	ADDLEGEAFLPLR	II 類
975	ADDLEGEAFLPLRE	II 類
976	GADDLEGEAFLPLR	II 類
977	AGREINLVDAHLKSE	II 類
978	AGREINLVDAHLKSEQT	II 類
979	GREINLVDAHLKSE	II 類
980	KPGIVYASLNHSVIG	II 類
981	NKPGIVYASLNHSVIG	II 類
982	TTLYVTDVKSASERPS	II 類
983	APSTYAHLSPAKTPPP	II 類
984	APSTYAHLSPAKTPPPP	II 類
985	APSTYAHLSPAKTPPPPA	II 類
986	RDDLYDQDDSRDFPR	II 類
987	TRPYHSLPSEAVFA	II 類
988	TRPYHSLPSEAVFAN	II 類
989	VAVFTFHNHGRT	II 類
990	VAVFTFHNHGRTA	II 類
991	VAVFTFHNHGRTANL	II 類
992	EDDYIKSWEDNQQGDE	II 類
993	ELERIQIQEAAKKKPG	II 類
994	ERIQIQEAAKKKP	II 類
995	ERIQIQEAAKKKPG	II 類
996	ERIQIQEAAKKKPGI	II 類
997	LERIQIQEAAKKKPG	II 類
998	LSSISQYSGKIK	II 類
999	SPAKDSLSFEDF	II 類
1000	SPAKDSLSFEDFLDL	II 類
1001	INSRFPIPSATDPD	II 類
1002	VQHYELLNGQSVFG	II 類
1003	DNQYAVLENQKSSH	II 類
1004	GPPEIYSDTQFPS	II 類
1005	GPPEIYSDTQFPSLQ	II 類
1006	TPQGPPEIYSDTQFPS	II 類
1007	TPQGPPEIYSDTQFPSLQ	II 類

1008	TPQGPPEIYSDTQFPSLQST	II 類
1009	ANLQRAYSLAKEQR	II 類
1010	NLQRAYSLAKEQR	II 類
1011	TPSGITYDRKDIEEH	II 類
1012	VSTLNSEDFVLVSR	II 類
1013	VSTLNSEDFVLVSRQ	II 類
1014	VSTLNSEDFVLVSRQG	II 類
1015	GSSFFGELFNQNPE	II 類
1016	SGSSFFGELFNQNPE	II 類

【0016】 表2：本發明中適合於（聯合）治療CLL和/或 AML 的肽

序列號	氨基酸序列
710	APVELILSDETLPAPE
878	EKGVRTLTAAAVSGAQ
879	EKGVRTLTAAAVSGAQP
533	ELTLGEFLK
476	FLDPRPLTV
892	GDKVYVHLKNLASRPY
111	GLDPNKPPEL
178	HEIDRYTAI
181	IGVEHVVVY
184	IPVVHASI
882	KGVRTLTAAAVSGAQ
363	KLDNQVSKV
42	KLYELHVFTF
163	KLYPTLVIR
137	KTIAFLLPMF
713	LAPLEGARFALVRED
532	LEKQLIEL
734	LNSLTYQVLDVQRYP
736	LPQLVGVSTPLQG
737	LPQLVGVSTPLQGG
738	LPQLVGVSTPLQGGS
534	LTLGEFLK
535	LTLGEFLKL
914	RKSRQGSLAMEELK
739	RLPQLVGVSTPLQGGS
477	SAFADRPAF
164	SEETFRFEL
364	SENVKLFSA
531	SQLTTLSFY
536	TLGEFLKL
186	TVADQVLVGSY
179	VFTLKPLEF
159	VIYNEQMASK
365	VQKLQNII
895	VYVHLKNLASRPY

44	YLNKEIEEA
180	YWVPRNAL

【0017】 因此，特別優選的情況是為至少一種本發明中的肽，其選自 SEQ ID NO:710、878、879、533、476、892、111、178、181、184、882、363、42、163、137、713、532、734、736、737、738、534、535、914、739、477、164、364、531、536、186、179、159、365、895、44 和 180 的組，且用於 AML 和/或 CML 中的治療，如本文所述。

【0018】 本發明還涉及本發明的肽用於治療 CLL/AML。如下面表 3 所示，其中本發明中的許多肽還可用於其他癌性和增殖性疾病的適應症。

【0019】 表 3：本發明的肽以及在其他增殖性疾病（其他器官可選）中的用途。

序列號	氨基酸序列	組織和疾病
1	AEHPNVTLTI	結腸或直腸，脾臟，非霍奇金淋巴瘤
2	FLAEHPNVTL	結腸或直腸，脾臟，非霍奇金淋巴瘤
3	ILYGRSYTW	胃，腺癌，皮膚，鱗狀細胞癌
4	EVAEFLARH	結腸或直腸，脾臟，非霍奇金淋巴瘤
5	RHSNVNLTI	結腸或直腸，脾臟，非霍奇金淋巴瘤
6	HPDNVKLFL	胰腺，腺癌，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
7	ISDTGELKL	胰腺，腺癌，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
8	KVNGKLVALK	胰腺，腺癌，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
9	NRLSAQAAL	胰腺，腺癌，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
10	TPFTAIREA	胰腺，腺癌，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
11	FGLARAKSV	腎，腎透明細胞癌，
12	KIADFGLAR	大腦，膠質母細胞瘤，肝臟，肝細胞癌
13	AAANIIRTL	肝，肝細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌
14	GRFKNLREAL	肝，肝細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌
15	MSPFSKATL	肝，肝細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌
16	QEDPGDNQITL	肝，肝細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌
17	SPFSKATL	肝，肝細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌
18	DALLKRTM	胃，轉移性，皮膚，基底細胞癌
19	GEDVRSALL	胃，轉移性，皮膚，基底細胞癌
20	KFAEEFYSF	胃，轉移性，皮膚，基底細胞癌

21	YGYDNVKEY	胃，轉移性，皮膚，基底細胞癌
22	LEVEERTKPV	肺，非小細胞肺癌，乳腺，癌
23	RDSPINANLRY	肺，非小細胞肺癌，乳腺，癌
24	RPFVIVTA	肺，非小細胞肺癌，乳腺，癌
25	RPIINTPMV	肺，非小細胞肺癌，乳腺，癌
26	SPTSSRTSSL	肺，非小細胞肺癌，乳腺，癌
27	ATSAPLVSR	胃，轉移性，肺，神經內分泌癌（非小細胞型）
28	AELRSTASLL	脂瘤
29	APASSHERASM	脂瘤
30	ASRQAPPHI	脂瘤
31	AVKKNPGIAA	脂瘤
32	EEHLESHKKY	脂瘤
33	GEFTSARAV	脂瘤
34	GQSTPRLFSI	脂瘤
35	LVDDPLEY	脂瘤
36	RPKNLMQTL	脂瘤
37	RQAPPHIEL	脂瘤
38	SEAAELRSTA	脂瘤
39	AAVRIGSVL	結腸，腺瘤
40	ERAGVVREL	結腸，腺瘤
41	GAAVRIGSVL	結腸，腺瘤
42	KLYELHVFTF	結腸，腺瘤
43	LYELHVFTF	結腸，腺瘤
44	YLNKEIEEA	結腸，腺瘤
45	DELPKFHQY	胃，腺癌，白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
46	DVTGQFPSSF	胃，腺癌，白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
47	EHSRVLQQL	胃，腺癌，白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
48	IKVSKQLL	胃，腺癌，白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
49	KPRQSSPQL	胃，腺癌，白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
50	KQLLAALEI	胃，腺癌，白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
51	RRKDLVLKY	胃，腺癌，肝，局灶性結節增生
52	RTRDYASLPPK	胃，腺癌，白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
53	APGSVLPRAL	胃，腺癌，淋巴結，霍奇金病
54	DIKEHPLL	胃，腺癌，淋巴結，霍奇金病
55	DSAGPQDAR	胃，腺癌，淋巴結，霍奇金病
56	FQYAKESYI	胃，腺癌，淋巴結，霍奇金病
57	KVLSWPFLM	胃，腺癌，淋巴結，霍奇金病
58	LENDQSLSF	胃，腺癌，淋巴結，霍奇金病
59	SPSRQPQV	胃，腺癌，淋巴結，霍奇金病
60	SRHQSFTTK	胃，腺癌，淋巴結，霍奇金病
61	SSHNASKTL	胃，腺癌，淋巴結，霍奇金病
62	EEIDTTMRW	肝，肝細胞癌，脂瘤
63	ILDEKPVII	肝，肝細胞癌，脂瘤
64	LPQEPRTSL	肝，肝細胞癌，脂瘤
65	LTYKLPVA	肝，肝細胞癌，脂瘤
66	NEMELAHSSF	肝，肝細胞癌，脂瘤

67	REFPEANFEL	肝，肝細胞癌，脂瘤
68	THHIPDAKL	肝，肝細胞癌，脂瘤
69	TVKENLSLF	肝，肝細胞癌，脂瘤
70	VLLKKAVL	肝，肝細胞癌，脂瘤
71	HLKSIPVSL	腎，腎透明細胞癌
72	KVWYNVENW	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
73	LPAYRAQLL	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
74	LSEQTSVPL	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
75	SLNQWLVSF	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
76	SMTSLAQKI	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
77	SSSGLHPPK	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
78	DLDVKKMPL	胃，轉移，腎，癌
79	FYTVIPHNF	胃，轉移，腎，癌
80	HHINTDNPSL	胃，轉移，腎，癌
81	RVGEVGQSK	胃，轉移，腎，癌
82	AVFDGAQVTSK	肺，非小細胞肺癌，腎，嗜酸細胞瘤
83	SQTDLVSRL	肺，非小細胞肺癌，腎，嗜酸細胞瘤
84	VPVPHTTAL	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
85	YQVLDVQRY	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
86	APFQGDQRSL	結腸或直腸，乳腺，粘液癌
87	DVAEPYKVY	結腸或直腸，乳腺，粘液癌
88	IVSGQPGTQK	結腸或直腸，乳腺，粘液癌
89	TPEQQAAIL	結腸或直腸，乳腺，粘液癌
90	VELFRTAYF	結腸或直腸，乳腺，粘液癌
91	EHADDDPSL	大腦，癌，腎，腎母細胞瘤
92	SEESVKSTTL	大腦，癌，腎，腎母細胞瘤
93	SPRPPLGSSL	大腦，癌，腎，腎母細胞瘤
94	SPWWRSSL	大腦，癌，腎，腎母細胞瘤
95	VYTPVDSLVF	大腦，癌，腎，腎母細胞瘤
96	APLQRSQSL	胰腺，腺癌，腎，腎細胞癌
97	DEVHQDTY	胰腺，腺癌，腎，腎細胞癌
98	LPHSATVTL	胰腺，腺癌，腎，腎細胞癌
99	SEAPEAPLL	睾丸，精原細胞瘤
100	SPRASGSGL	睾丸，精原細胞瘤
101	VVGPAAEAK	睾丸，精原細胞瘤
102	FSITKSVEL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
103	GQTKNDLVV	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
104	LSQEVCRD	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
105	RDIQSPEQI	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
106	REDNSSNSL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
107	TEHQEPGL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
108	TKNDLVVSL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
109	AEEAGGTRL	乳腺，癌
110	ENVNKKDY	乳腺，癌

111	GLDPNKPPEL	乳腺，癌
112	RPAGEPYNRKTL	乳腺，癌
113	SASVQRADTSL	肝，肝細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
114	YGNPRTNGM	胃，轉移，乳腺，癌
115	LIRPVSASF	食管，腺癌
116	SPVNSSKQPSY	食管，腺癌
117	QLFSYAILGF	肝，肝細胞癌，結腸，非霍奇金淋巴瘤
118	DEHLLIQHY	肝，肝細胞癌，腮腺，多形性腺瘤
119	KQVASSTGF	肝，肝細胞癌，腮腺，多形性腺瘤
120	RDFGPASQHFL	肝，肝細胞癌，腮腺，多形性腺瘤
121	RQLGEVASF	肝，肝細胞癌，腮腺，多形性腺瘤
122	TEAETTANVL	肝，肝細胞癌，腮腺，多形性腺瘤
123	GYLPVQTVL	腎，腎透明細胞癌，腮腺，多形性腺瘤
124	GQKEALLKY	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
125	KPSEERKTI	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
126	KQTPKVLVV	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
127	SVIQHVQSF	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
128	TPIERIPYL	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
129	AEVEKNETV	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤
130	EVKEEIPLV	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤
131	KPTSARSGL	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤
132	KYIETTPLTI	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤
133	SEIKTSIEV	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤
134	SVKPTSATK	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤
135	YPNKGVGQA	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤
136	ISMKILNSL	肺，非小細胞肺癌，胸腺，胸腺瘤，良性
137	KTIAFLLPMF	肺，非小細胞肺癌，胸腺，胸腺瘤，良性
138	RDSIINDF	肺，非小細胞肺癌，胸腺，胸腺瘤，良性
139	SVKGGGGNEK	肺，非小細胞肺癌，胸腺，胸腺瘤，良性
140	GIAKTGSGK	肺，非小細胞肺癌，胸腺，胸腺瘤，良性
141	AETTDNVFTL	腎，腎透明細胞癌，甲狀腺，濾泡性腺瘤
142	SEYQRFAVM	腎，腎透明細胞癌，甲狀腺，濾泡性腺瘤
143	TFGERVVAF	腎，腎透明細胞癌，甲狀腺，濾泡性腺瘤
144	NENLVERF	胃，腺癌，結腸，腺癌
145	KITVPASQK	胃，腺癌，結腸，非霍奇金淋巴瘤
146	KITVPASQKL	胃，腺癌，結腸，非霍奇金淋巴瘤
147	VPASQKLRQL	胃，腺癌，結腸，非霍奇金淋巴瘤
148	HVGYTLSYK	胃，腺癌
149	KLPLPLPPRL	胃，腺癌
150	KPIEPRREL	胃，腺癌
151	SHSHVGYTL	胃，腺癌
152	APSEYRYTL	結腸或直腸，胃，粘液腺癌
153	APSEYRYTLL	結腸或直腸，胃，粘液腺癌
154	EIFQNEVAR	結腸或直腸，胃，粘液腺癌
155	KDVLIPGKL	結腸或直腸，胃，粘液腺癌
156	VPLVREITF	結腸或直腸，胃，粘液腺癌

157	DPNPNFEKF	肝，肝細胞癌，癌，肝，局灶性結節性增生
158	IQAPLSWEL	肝，肝細胞癌，癌，肝，局灶性結節性增生
159	VIYNEQMASK	肝，肝細胞癌，癌，肝，局灶性結節性增生
160	VLRPGGAFY	肝，肝細胞癌，癌，肝，局灶性結節性增生
161	EDPDQDILI	胃，腺癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣
162	HGNLRELAL	胃，腺癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣
163	KLYPTLVIR	胃，腺癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣
164	SEETFRFEL	胃，腺癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣
165	ELNKLLEEI	胃，腺癌，卵巢，腺癌，子宮內膜樣
166	IPFSNPRVL	胃，腺癌，卵巢，腺癌，子宮內膜樣
167	LLDEGAKLLY	胃，腺癌，卵巢，腺癌，子宮內膜樣
168	SPADAHRNL	胃，腺癌，卵巢，腺癌，子宮內膜樣
173	APRKGNTL	胃，轉移性，子宮內膜，苗勒氏混合瘤
174	EEEEALQKKF	胃，轉移性，子宮內膜，苗勒氏混合瘤
175	KENLVDGF	胃，轉移性，子宮內膜，苗勒氏混合瘤
176	VYKENLVDGF	胃，轉移性，子宮內膜，苗勒氏混合瘤
177	TLLVVVPKL	胃，腺癌，骨，骨巨細胞瘤
178	HEIDRYTAI	腎，透明細胞腎細胞癌，非霍奇金淋巴瘤
179	VFTLKPLEF	腎，透明細胞腎細胞癌，非霍奇金淋巴瘤
180	YWVPRNAL	腎，透明細胞腎細胞癌，非霍奇金淋巴瘤
181	IGVEHVVVY	大腦，癌，腎，嗜酸細胞瘤
182	RDKPHVNV	大腦，癌，網膜，平滑肌肉瘤
183	ADVLKVEVF	胃，腺癌，結腸，腺癌
184	IPVVHASI	胃，腺癌，結腸，腺癌
185	RDSLIDSLT	胃，腺癌，結腸，腺癌
186	TVADQVLVGSY	胃，腺癌，結腸，腺癌
187	AADTERLAL	肺，非小細胞肺癌，軟骨肉瘤
188	DMKAKVASL	肺，非小細胞肺癌，軟骨肉瘤
189	HVLEEVQQV	肺，非小細胞肺癌，軟骨肉瘤
190	KEAADTERL	肺，非小細胞肺癌，軟骨肉瘤
191	RISEVLQKL	肺，非小細胞肺癌，軟骨肉瘤
192	TEVRELVSL	肺，非小細胞肺癌，軟骨肉瘤
193	AIRSGEAAAK	肝，肝細胞癌，胸膜，惡性間皮瘤
194	APNPAPKEL	肝，肝細胞癌，胸膜，惡性間皮瘤
195	RQSLLTAI	肝，肝細胞癌，肝，肝細胞癌，癌，胸膜，惡性間皮瘤
196	SPEQTLSPL	肝，肝細胞癌，胸膜，惡性間皮瘤
197	TEHQVPSSV	肝，肝細胞癌，肝，肝細胞癌，癌，胸膜，惡性間皮瘤
198	TTYKIVPPK	肝，肝細胞癌，肝，肝細胞癌，癌，胸膜，惡性間皮瘤
199	QLLDQVEQI	胃，轉移性甲狀腺，乳頭狀癌
200	DETMVIGNY	胃，轉移，直腸，腺癌
201	RQYGSEGRFTF	腎，腎透明細胞癌，直腸，腺癌
203	GPRPITQSEL	胃，轉移性，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
204	KPEPVDKVA	胃，轉移性，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤

205	TPSSRPASL	胃，轉移性，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
212	GRLNSVNNR	腎，腎透明細胞癌，平滑肌肉瘤
213	SILEDPPSI	腎，腎透明細胞癌，平滑肌肉瘤
214	TPRTNNIEL	腎，腎透明細胞癌，平滑肌肉瘤
215	DAMKRVEEI	胃，腺癌，卵巢，卵泡膜細胞瘤-纖維瘤
216	DIKEVKQNI	胃，腺癌，卵巢，卵泡膜細胞瘤-纖維瘤
217	GPIYPGHGM	胃，腺癌，卵巢，卵泡膜細胞瘤-纖維瘤
218	GDYGRAFNL	胃，轉移性，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
219	TRHKIVHTK	胃，轉移性，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
220	RIHTGEKPYK	結腸或直腸，甲狀腺，結節性增生
221	KAFNWFSTL	胃，轉移性，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
222	QSTQRSLAL	肝，肝細胞癌，子宮頸，鱗狀細胞癌
223	RDLQMNQALRF	肝，肝細胞癌，子宮頸，鱗狀細胞癌
224	RELESQLHVL	肝，肝細胞癌，子宮頸，鱗狀細胞癌
225	SEAEKLTLV	肝，肝細胞癌，子宮頸，鱗狀細胞癌
226	AAAKPVATK	胰腺，腺癌，纖維瘤病
227	ATYHGSFSTK	胰腺，腺癌，纖維瘤病
228	FMYDRPLRL	胰腺，腺癌，纖維瘤病
229	FRVGNVQEL	胰腺，腺癌，纖維瘤病
230	GVAPFTIAR	胰腺，腺癌，纖維瘤病
231	KMKPLDGSALY	胰腺，腺癌，纖維瘤病
232	KPAPAKPVA	胰腺，腺癌，纖維瘤病
233	KPVAAKPAA	胰腺，腺癌，纖維瘤病
234	KQFGVAPFTI	胰腺，腺癌，纖維瘤病
235	QEELVKISL	胰腺，腺癌，纖維瘤病
236	RQLGTVQQVI	胰腺，腺癌，纖維瘤病
237	RQLINALQI	胰腺，腺癌，纖維瘤病
238	RVIGGLLAGQTY	胰腺，腺癌，纖維瘤病
239	SENAFYLSP	胰腺，腺癌，纖維瘤病
240	SQAPVLDAI	胰腺，腺癌，纖維瘤病
241	STRYPPPAV	胰腺，腺癌，纖維瘤病
242	TEDTLKVYL	胰腺，腺癌，纖維瘤病
243	VAAKPVATK	胰腺，腺癌，纖維瘤病
244	VQRVVESL	胰腺，腺癌，纖維瘤病
245	VRNPSVVVK	胰腺，腺癌，纖維瘤病
246	GESEVAIKI	子宮肌層，子宮肌瘤
247	LIYSVGLLLA	子宮肌層，子宮肌瘤
248	SAYPHQLSF	子宮肌層，子宮肌瘤
249	SVIGVFITK	子宮肌層，子宮肌瘤
250	AELGNSVQLI	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
251	ANMTVTRI	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
252	ARISNVEFY	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
253	AVFIGNQQF	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
254	DIELQAENI	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
255	DSYTVRVSV	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
256	DVKIFVNTI	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生

257	EIIPKYGSI	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
258	EQSKIFIHR	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
259	FVDVGLYQY	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
260	GHTSTISTL	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
261	GRIEYVEVF	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
262	GTSIIPFQK	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
263	HPFLRGIGY	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
264	IPVEIHTA	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
265	KIFVNTIAY	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
266	LPEDKVRIAY	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
267	LPFSEGLTV	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
268	LPWANKVTI	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
269	PWANKVTI	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
270	QAYNRAVTI	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
271	RSFPQKMAY	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
272	RYPIHWHLL	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
273	SPQNLRLML	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
274	SYFSSPTQR	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
275	VQIKSSLI	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
276	VYIGHTSTI	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
277	YHVPGTGESY	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
278	ATNGDLASR	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
279	GLHAEVTGVGY	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
280	HVSSTSSSF	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
281	LQADLQNGL	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
282	SELPVSEVA	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
283	SQTKSVFEI	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
284	THIFTSDGL	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
285	VIYFPPLQK	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
286	YPFSSEQKW	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
287	GQYFGELAL	胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
288	RIIVKNNAK	胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
289	RRIIVKNNAK	胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
290	SFGELALMY	胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
291	AFNAPVINR	胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
292	IMKRNIATY	胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
293	KVVDVIGTK	胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
294	LPFLKSLEF	胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
295	RLKVVDVIGTK	胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
296	TPRAATITA	胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
297	KPSEKIQVL	脂瘤
298	VPYPVTTTV	脂瘤
299	ASFPPFVEK	脂瘤
300	AFIHISTAY	結腸或直腸，結腸，腺癌
301	ATFEKIPFER	結腸或直腸，結腸，腺癌
302	KLFEKVKEV	結腸或直腸，結腸，腺癌

303	SQMPKLEAF	結腸或直腸，結腸，腺癌
304	AVLGQHHNY	結腸或直腸，結腸，腺癌
305	GPPAHKPR	脾，慢性粒細胞白血病
306	RVYDVLVLK	結腸或直腸，結腸，腺癌
307	LPRPQGITV	肝，肝細胞癌，肝，局灶性結節性增生
308	VLYVGSKTK	大腦，膠質母細胞瘤，神經鞘瘤
309	KTKEQVTNV	大腦，膠質母細胞瘤，神經鞘瘤
310	MPVDPDNEAY	大腦，膠質母細胞瘤，神經鞘瘤
311	AEKTKQGVA	大腦，膠質母細胞瘤，神經鞘瘤
312	DIADFFTTR	腎，腎透明細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
313	HSYLQRQSV	腎，腎透明細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
314	KEVTLIEEL	腎，腎透明細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
315	REDGPGVAL	腎，腎透明細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
316	REDPLPPGL	腎，腎透明細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
317	SLFGGSQGLRK	腎，腎透明細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
318	AEFQRLKQA	肌內脂肪瘤
319	EVIDGVPGKW	肌內脂肪瘤
320	IPKAPGKII	肌內脂肪瘤
321	SHNGSAIRY	肌內脂肪瘤
322	TEVTVVGDKL	肌內脂肪瘤
323	YASVVVKRY	肌內脂肪瘤
324	ATDLALYIK	胃，腺癌，甲狀腺，乳頭狀癌
325	AYHNWRHAF	胃，腺癌，甲狀腺，乳頭狀癌
326	EPLNIKDAY	胃，腺癌，甲狀腺，乳頭狀癌
327	KIAATIISF	胃，腺癌，甲狀腺，乳頭狀癌
328	KIFLHIHGL	胃，腺癌，甲狀腺，乳頭狀癌
329	LEVILKKI	胃，腺癌，甲狀腺，乳頭狀癌
330	SEHPLAQLY	胃，腺癌，甲狀腺，乳頭狀癌
331	VPSAQTLKI	胃，腺癌，甲狀腺，乳頭狀癌
332	AEYRSYVA	胃，腎上腺轉移，腎上腺皮質癌
333	ALAPGRGTLY	胃，腎上腺轉移，腎上腺皮質癌
334	GPRGTQAAL	胃，腎上腺轉移，腎上腺皮質癌
335	IEDPGTLHI	胃，腎上腺轉移，腎上腺皮質癌
336	IEDPGTLHIW	胃，腎上腺轉移，腎上腺皮質癌
337	RPIPIAVKY	胃，腎上腺轉移，腎上腺皮質癌
338	VEKLLTNW	胃，轉移性，胰腺，腺癌
339	FLDPDIGGVAV	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
340	HTAPPENKTW	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
341	LLDTPVKTQY	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
342	NAVKDFTSF	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
343	SGLLQIKKL	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
344	YHDKNIVLL	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
345	SVDPKNYPK	胰腺，腺癌，結腸，腺癌
346	AVGLVLPAK	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，乳頭狀癌
347	AVGLVLPAKL	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，乳頭狀癌
348	ALLEVLSQK	胃，腺癌，乳腺，癌

349	HEKQDTLVA	腎，腎透明細胞癌，脾，慢性粒細胞白血病
350	KELELQIGM	腎，腎透明細胞癌，脾，慢性粒細胞白血病
351	MYSDVWKQL	腎，腎透明細胞癌，脾，慢性粒細胞白血病
352	RELQDEKAEL	腎，腎透明細胞癌，脾，慢性粒細胞白血病
353	RITDVLDQK	腎，腎透明細胞癌，脾，慢性粒細胞白血病
354	EVIKITGLK	胃，腺癌
355	HHVDITKKL	胃，腺癌，腎，癌
356	LPFNVKVSV	胃，腺癌，胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
357	TLPRVLEI	胃，腺癌，骨，骨巨細胞瘤
358	TVDLPKSPK	胃，腺癌，甲狀腺，結節狀增生
359	AEHGLLLTA	胃，轉移，子宮頸，腺癌
360	AQAGALLQV	胃，轉移，子宮頸，腺癌
361	DGGFVLKV	胃，轉移，子宮頸，腺癌
362	IVYPSGKVY	胃，轉移，子宮頸，腺癌
363	KLDNQVSKV	結腸或直腸，攝護腺，良性結節性增生
364	SENVKLFSA	結腸或直腸，攝護腺，良性結節性增生
365	VQKLQNII	結腸或直腸，攝護腺，良性結節性增生
366	FSTPHGLEV	胰腺，腺癌，脾，慢性骨髓性白血病
367	KRFHQKSDM	胰腺，腺癌，脾，慢性骨髓性白血病
368	KTFGHAVSL	胰腺，腺癌，脾，慢性骨髓性白血病
369	SSNLITHSR	胰腺，腺癌，脾，慢性骨髓性白血病
370	GVIDGHIYAV	胃，轉移性，平滑肌肉瘤
371	IEPAKETTTNV	胰腺，腺癌，肺，腺癌
372	NAPPSEVLL	胰腺，腺癌，肺，腺癌
373	SIEPAKETTTNV	胰腺，腺癌，肺，腺癌
374	AQSQHNQSL	脾，髓外造血
375	AQSRTNPQV	脾，髓外造血
376	KMHDKVFAY	脾，髓外造血
377	TAKAPLSTV	脾，髓外造血
378	IPTRTVAI	肝，肝細胞癌，脂瘤
379	NHDRKHAV	肝，肝細胞癌，脂瘤
380	NNHDRKHAV	肝，肝細胞癌，脂瘤
381	TPGGTRIIY	肝，肝細胞癌，乳腺，癌
382	EHWPSPETF	骨，非骨化性纖維瘤
383	EIITNTLSF	骨，非骨化性纖維瘤
384	EVRGALMSAF	骨，非骨化性纖維瘤
385	IPRPILVLL	骨，非骨化性纖維瘤
386	LPNKNRDEL	骨，非骨化性纖維瘤
387	QRIPAGAVL	骨，非骨化性纖維瘤
388	AEGPAGGFMVV	胰腺，腺癌，脾，慢性骨髓性白血病
389	AYYRDAEAY	胰腺，腺癌，脾，慢性骨髓性白血病
390	QVNRPLTMR	胰腺，腺癌，脾，慢性骨髓性白血病
391	RHSPVFQVY	胰腺，腺癌，脾，慢性骨髓性白血病
392	SLPVPNSAY	胰腺，腺癌，脾，慢性骨髓性白血病
393	TLGPPGTAHLY	胰腺，腺癌，脾，慢性骨髓性白血病
394	IEPAKETTTNV	胰腺，腺癌，肺，腺癌

395	NAPPSEVLL	胰腺，腺癌，肺，腺癌
396	SIEPAKETTTNV	胰腺，腺癌，肺，腺癌
397	DLYSGLNQR	淋巴結，霍奇金病
398	KAKAKPVTR	淋巴結，霍奇金病
399	AVLDKAMKAK	肝，肝細胞癌，肝，肝腺瘤
400	LELSTPLKI	肝，肝細胞癌，肝，肝腺瘤
401	LPLNLDTKY	肝，肝細胞癌，肝，肝腺瘤
402	TVIYRIQAL	肝，肝細胞癌，肝，肝腺瘤
403	DAHIYLNHI	胃，腺癌，胰腺，微囊腺瘤
404	NHIEPLKIQL	胃，腺癌，胰腺，微囊腺瘤
405	AYRPAVHPR	甲狀腺，結節性增生
406	LRAPLEHEL	甲狀腺，結節性增生
407	RLFMVLLLK	甲狀腺，結節性增生
408	RSPDVLKDF	甲狀腺，結節性增生
409	ETAPGVHKR	胃，轉移性，非霍奇金淋巴瘤
410	LYHGYIYTY	胃，轉移性，非霍奇金淋巴瘤
415	VVFDSPRNR	肝，肝細胞癌，胰腺，腺癌
416	YPLGRILI	肺，非小細胞肺癌，胰腺，腺癌
417	KEFAEFVTS	胰腺，腺癌，胰腺，腺癌
418	VMLDVPIRL	胰腺，腺癌，胰腺，腺癌
419	VPMTPLRTV	肝，肝細胞癌，癌，直腸，腺癌
420	QIDYKTLVL	胃，轉移性，平滑肌肉瘤
421	VEDPTIVRI	胃，轉移性，平滑肌肉瘤
422	IPYQDLPHL	腎，腎透明細胞癌，脂肪瘤
423	DTPFLTGHGR	胃，腺癌，骨，非骨化性纖維瘤
424	EFYRALYI	胃，腺癌，骨，非骨化性纖維瘤
425	RYYPQILTNK	胃，腺癌，骨，非骨化性纖維瘤
426	KAYERHVL	腸，惡性癌瘤
427	LPSPEFHDY	腸，惡性癌瘤
428	SLYAHPIEH	腸，惡性癌瘤
429	LVREPGSQA	腎，腎透明細胞癌，淋巴結，霍奇金病
430	RLAGPGSEKY	腎，腎透明細胞癌，淋巴結，霍奇金病
431	SPGAGRNSVL	腎，腎透明細胞癌，淋巴結，霍奇金病
432	SVQSDQGYISR	腎，腎透明細胞癌，淋巴結，霍奇金病
433	GVRPPAPSL	肝，肝細胞癌，腎，癌
434	IFSEKPVFV	肝，肝細胞癌，腎，癌
435	KASNLLLGF	肝，肝細胞癌，腎，癌
436	KRYIFADAY	肝，肝細胞癌，腎，癌
437	RNLQLSLPR	肝，肝細胞癌，腎，癌
438	EASEPVALR	大腦，膠質母細胞瘤，肝臟，肝腺瘤
439	RPKVPDQSV	大腦，膠質母細胞瘤，肝臟，肝腺瘤
440	VLYENALKL	脾，髓外造血
441	EVLDKSQTNY	肝，肝細胞癌，子宮內膜，增生
442	MPSPIPAKY	肝，肝細胞癌，子宮內膜，增生
443	YGIENFTSV	肝，肝細胞癌，子宮內膜，增生
444	ARAAQVFFL	結腸或直腸，腎，腎細胞癌

445	EHIVPNAEL	結腸或直腸，腎，腎細胞癌
446	EAFEFVKQR	胃，腺癌，乳腺，癌
447	NHFEGHYQY	胃，腺癌，乳腺，癌
448	DAYPKNPHL	胃，腺癌，肝，肝細胞癌
449	DVNIKSTER	胃，腺癌，肝，肝細胞癌
450	HINSIKSVF	胃，腺癌，肝，肝細胞癌
451	YESEKVGVA	胃，腺癌，肝，肝細胞癌
452	ENAPTTVSR	胃，腺癌，腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
453	RFPHLLAHTY	胃，腺癌，腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
454	TLDGSLHAV	胃，腺癌，腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
455	RTVLKNLSLLK	肝，肝細胞癌，胰腺，微囊腺瘤
456	FEAKVQAI	胃，腺癌，胃腺癌轉移
457	FFEAKVQAI	胃，腺癌，胃腺癌轉移
458	KELQSTFK	胃，腺癌，胃腺癌轉移
459	NVSSRFEEEI	胃，腺癌，胃腺癌轉移
460	EVWNNLGTTK	大腦，癌，淋巴結，惡性黑色素瘤
461	MIFRSGSLI	大腦，癌，淋巴結，惡性黑色素瘤
462	NHALPLPGF	大腦，癌，淋巴結，惡性黑色素瘤
463	ASVFGTMPLK	腎，多囊腎
464	REFPDRLVGY	腎，多囊腎
465	SVFGTMPLK	腎，多囊腎
466	DEMRFVTQI	肺，非小細胞肺癌，睾丸，混合性生殖細胞瘤
467	ETVHFATTQW	肺，非小細胞肺癌，睾丸，混合性生殖細胞瘤
468	LPPPATQI	肺，非小細胞肺癌，睾丸，混合性生殖細胞瘤
469	LARDLYAF	肝，肝細胞癌，神經母細胞瘤
470	LPGIGLSTSL	肝，肝細胞癌，神經母細胞瘤
471	MEVILPML	肝，肝細胞癌，神經母細胞瘤
472	AILDYILAK	胃，轉移性，肺，神經內分泌癌（非小細胞型）
473	KIASQLSKL	胃，轉移性，肺，神經內分泌癌（非小細胞型）
474	KVTSTTTVK	胃，轉移性，肺，神經內分泌癌（非小細胞型）
475	YNTLLPYTF	胃，轉移性，肺，神經內分泌癌（非小細胞型）
476	FLDPRPLTV	胰腺，腺癌，子宮肌層，子宮肌瘤
477	SAFADRPAF	胰腺，腺癌，子宮肌層，子宮肌瘤
478	AAVPVIISR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
479	EEIGKVAAA	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
480	FLKDLVASV	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
481	VIISRALEL	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
482	APRTTGTPRTSL	腎，嗜酸細胞瘤
483	ESVGGSPQTK	腎，嗜酸細胞瘤
484	IPKDKAIL	腎，嗜酸細胞瘤
485	LPAYGRTTL	腎，嗜酸細胞瘤
486	HQAAIVSKI	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
487	QAAIVSKI	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
488	RQKMPEDGL	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
489	SVQKSSGVK	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
490	DSIGSTVSSER	胃，腺癌

491	LPYNNKDRDAL	胃，腺癌
492	IYDEIQQEM	結腸或直腸，結腸，腺瘤
493	AQAKGLIQV	胸腺，胸腺瘤，良性
494	EVSSEIYQW	胸腺，胸腺瘤，良性
495	KWNPVPLSY	胸腺，胸腺瘤，良性
496	NRLLAQQSL	胸腺，胸腺瘤，良性
497	APRPVAVAV	胃，腺癌
498	FYRETVQVGR	胃，腺癌
499	LLAPRPVAV	胃，腺癌
500	GLAALVILK	胃，腺癌，神經纖維瘤
501	KIQEVFSSY	胃，腺癌，神經纖維瘤
502	ASLDKFLSH	脾，慢性粒細胞白血病
503	ALYATKTLR	結腸或直腸，胰腺，微囊腺瘤
504	MEYVISRI	結腸或直腸，胰腺，微囊腺瘤
505	VPVGRQPII	結腸或直腸，胰腺，微囊腺瘤
506	KLLIGVIAAV	胃，轉移，結腸，腺癌
507	LPSLIKLD	胃，轉移，結腸，腺癌
508	PSLIKLDL	胃，轉移，結腸，腺癌
509	ARNKELIGK	胃，腺癌
510	AVKSNAAAY	胃，腺癌
511	EVIIPHSGW	胃，腺癌
512	SVKEQEAQF	胃，腺癌
513	APRGLEPIAI	肝，肝細胞癌，肝，局灶性結節性增生
514	GRFGGVITI	肝，肝細胞癌，肝，局灶性結節性增生
518	AEHIESRTL	腎，腎透明細胞癌，肝，局灶性結節增生
519	DQYPYLKSV	腎，腎透明細胞癌，肝，局灶性結節增生
520	IARNLTQQL	腎，腎透明細胞癌，肝，局灶性結節增生
521	IESRTLAIA	腎，腎透明細胞癌，肝，局灶性結節增生
522	MTSALPIIQK	腎，腎透明細胞癌，肝，局灶性結節增生
523	SLLTSSKGQLQK	腎，腎透明細胞癌，肝，局灶性結節增生
524	TSALPIIQK	腎，腎透明細胞癌，肝，局灶性結節增生
525	VRLGSLSTK	腎，腎透明細胞癌，肝，局灶性結節增生
526	RINEFSISSF	軟骨肉瘤
527	DEKQQHIVY	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
528	DEVYQVTVY	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
529	GEISEKAKL	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
530	YTMKEVLFY	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
531	SQLTTLSFY	肺，非小細胞肺癌，大網膜，腺癌
532	LEKQLIEL	胃，腺癌，直腸，腺癌
533	ELTLGEFLK	胃，轉移，卵巢，苗勒氏混合瘤
534	LTLGEFLK	胃，轉移，卵巢，苗勒氏混合瘤
535	LTLGEFLKL	胃，轉移，卵巢，苗勒氏混合瘤
536	TLGEFLKL	胃，轉移，卵巢，苗勒氏混合瘤
537	ITARPVLW	非霍奇金淋巴瘤
538	KLMSPKLYVW	非霍奇金淋巴瘤
539	KVSAVTLAY	非霍奇金淋巴瘤

540	VEGSGELFRW	非霍奇金淋巴瘤
541	RPKSNIVL	非霍奇金淋巴瘤
542	RPKSNIVLL	非霍奇金淋巴瘤
543	GEPLSYTRFSLARQ	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
544	GEPLSYTRFSLARQVD	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
545	GEPLSYTRFSLARQVDG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
546	GGEPLSYTRFSLARQVD	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
547	GGEPLSYTRFSLARQVDG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
548	NPGGYVAYSKAATVTG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
549	NPGGYVAYSKAATVTGK	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
550	NPGGYVAYSKAATVTGKL	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
551	NSVIIVDKNGRL	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
552	NSVIIVDKNGRLV	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
553	NSVIIVDKNGRLVY	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
554	RVEYHFLSPYVSPK	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
555	RVEYHFLSPYVSPKE	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
556	RVEYHFLSPYVSPKESPF	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
557	SPFRHVFWGSGSHTL	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
558	SVIIVDKNGRLV	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
559	VEYHFLSPYVSPK	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
560	VEYHFLSPYVSPKE	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
561	LPSQAFEYILYNKG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
562	LPSQAFEYILYNKGI	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
563	LPSQAFEYILYNKGIM	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
564	LPSQAFEYILYNKGIMG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
565	MNGYFLIERGKNM	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
566	NGYFLIERGKNm	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
567	PSQAFEYILYNKG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
568	PSQAFEYILYNKGI	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
569	PSQAFEYILYNKGIM	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
570	EGVQYSYSLFHLM	胃，轉移，胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
571	EGVQYSYSLFHLML	胃，轉移，胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
572	GVQYSYSLFHLM	胃，轉移，胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
573	GVQYSYSLFHLML	胃，轉移，胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
574	SIISIHPKIQEHQPR	胃，轉移，胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
575	SSIRTSTNSQVDK	胃，轉移，胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
576	VLVGYKAVYRIS	胃，轉移，胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
577	YSSIRTSTNSQVDK	胃，轉移，胃，胃腸道間質瘤 (GIST)
578	GGGYGSGGGSGGYGSRRF	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性
579	GGSFGGRSSGSP	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性
580	KGGSFGGRSSGSP SGQQQSNYGPMKGGSFGG	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性
581	RSSGSPY SGSPYGGGYGSGGGSGGYG	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性
582	SRRF SPYGGGYGSGGGSGGYGSR	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性
583	RF	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性

	YGGGYGSGGGSGGYGSRR	
584	F	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性
585	GNRINEFSISSF	軟骨肉瘤
586	HGNQITSDKVGRKV	軟骨肉瘤
587	IPPVNTNLENLYLQ	軟骨肉瘤
588	LQVLRLDGNEIKR	軟骨肉瘤
589	LQVLRLDGNEIKRS	軟骨肉瘤
590	LQVLRLDGNEIKRSA	軟骨肉瘤
591	LRELHLDHNQISRVPN	軟骨肉瘤
592	LYVRLSHNSLTNNG	軟骨肉瘤
593	VPSRMKYVYFQNNQ	軟骨肉瘤
594	VPSRMKYVYFQNNQIT	軟骨肉瘤
595	VPSRMKYVYFQNNQITS	軟骨肉瘤
596	WIALHGNQITSD	軟骨肉瘤
597	WIALHGNQITSDK	軟骨肉瘤
598	ADDNVSFRWEALGNT	軟骨肉瘤
599	ADDNVSFRWEALGNTL	結腸或直腸
600	DADDNVSFRWEALGNTL	結腸或直腸
601	DDNVSFRWEALGNT	結腸或直腸
602	DDNVSFRWEALGNTL	結腸或直腸
603	DNVSFRWEALGNT	結腸或直腸
604	DNVSFRWEALGNTL	結腸或直腸
605	DNVSFRWEALGNTLS	結腸或直腸
606	DTGSYRAQISTKTSAK	結腸或直腸
607	DTGSYRAQISTKTSAKL	結腸或直腸
608	DTITIYSTINHSK	結腸或直腸
609	EDTGSYRAQISTKTSAK	結腸或直腸
610	ENDTITIYSTINHSK	結腸或直腸
611	ENDTITIYSTINHSKESKPT	結腸或直腸
612	GSYRAQISTKTSAK	結腸或直腸
613	NDTITIYSTINH	結腸或直腸
614	NDTITIYSTINHS	結腸或直腸
615	NDTITIYSTINHSK	結腸或直腸
616	NVSFRWEALGNTL	結腸或直腸
617	SPTNNTVYASVTHSNRET	結腸或直腸
618	TGSYRAQISTKTSAK	結腸或直腸
619	TPRENDTITIYSTINHSK	結腸或直腸
	TPRENDTITIYSTINHSKESK	
620	PT	結腸或直腸
621	VSFRWEALGNTL	結腸或直腸
622	APIHFTIEKLELNEK	脂瘤
623	DAQFEVIKGQTIE	脂瘤
624	DAQFEVIKGQTIEVR	脂瘤
625	ESYFIPEVRIYDSGT	脂瘤
626	IPEVRIYDSGTY	脂瘤
627	KDKAIVAHNRHGNK	脂瘤
628	KDKAIVAHNRHGNKA	脂瘤

629	NFVILEFPVEEQDR	脂瘤
630	SQPRISYDAQFEVIK	脂瘤
631	SQPRISYDAQFEVIKG	脂瘤
632	YDAQFEVIKGQTIE	脂瘤
633	GNPAYRSFSNSLSQ	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
634	GPPGEAGYKAFSSLLA	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
635	GPPGEAGYKAFSSLLASS	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
636	GPPGEAGYKAFSSLLASSA GPPGEAGYKAFSSLLASSA	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
637	VSPE	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
638	VSPEK	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
639	GYKAFSSLLASSAVSP	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
640	GYKAFSSLLASSAVSPE	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
641	KAFSSLLASSAVSPE	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
642	NPAYRSFSNSLSQ	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
643	SRDDFQEGREGIVAR	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
644	SSSSFHPAPGNAQ	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
645	VARLTESLFLDL	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
646	VARLTESLFLDLLG	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
647	VIAGNPAYRSFSN	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
648	VPQPEPETWEQILRRNVLQ	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
649	YKAFSSLLASSAVS	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
650	YKAFSSLLASSAVSP	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤
651	YKAFSSLLASSAVSPE	結腸或直腸，腎，血管平滑肌脂肪瘤，
652	GNQVFSYTANKEIRTDD	結腸或直腸，膀胱，移行細胞癌
653	IEEIVLVDDASERD	結腸或直腸，膀胱，移行細胞癌
654	IEEIVLVDDASERDF	結腸或直腸，膀胱，移行細胞癌
655	LENIYPDSQIPRH	結腸或直腸，膀胱，移行細胞癌
656	LENIYPDSQIPRHY	結腸或直腸，膀胱，移行細胞癌
657	NQVFSYTANKEIR	結腸或直腸，膀胱，移行細胞癌
658	NQVFSYTANKEIRT	結腸或直腸，膀胱，移行細胞癌
659	NQVFSYTANKEIRTDD	結腸或直腸，膀胱，移行細胞癌
660	VHSVINRSPRHMIEE	結腸或直腸，膀胱，移行細胞癌
661	EYVSLYHQPAAM	非霍奇金淋巴瘤
662	IKAEYKGRVTLKQYPR	非霍奇金淋巴瘤
663	LNVHSEYEPSWEEQP	非霍奇金淋巴瘤
664	LPYLFQmPAYASSS	非霍奇金淋巴瘤
665	LPYLFQmPAYASSSK	非霍奇金淋巴瘤
666	NFIKAEYKGRVT	非霍奇金淋巴瘤
667	TNFIKAEYKGRVT	非霍奇金淋巴瘤
668	TTNFIKAEYKGRVT	非霍奇金淋巴瘤
669	VTLNVHSEYEPSWEEQP	非霍奇金淋巴瘤
670	YPRKNLFLVEVTQLTESDS YPRKNLFLVEVTQLTESDS	非霍奇金淋巴瘤
671	G	非霍奇金淋巴瘤
672	ADLSSFKSQELN	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌

673	ADLSSFKSQELNER	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
674	ADLSSFKSQELNERN	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
675	ADLSSFKSQELNERNE	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
676	ADLSSFKSQELNERNEA	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
677	AEQQRLKSQDLELSWNLNG	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
678	EQQRLKSQDLELSWN	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
679	ISQELEELRAEQQR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
680	ISQELEELRAEQQRLK	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
681	KGTKQWVHARYA	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
682	QADLSSFKSQELNER	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
683	SWNLNGLQADLSSFK	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
684	TGSWIGLRNLDLKG	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
685	FGNYNNQSSNFGPMKGGNF GGRS	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
686	FGPMKGGNFGGRSSGPYGG GGQY	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
687	GPMKGGNFGGRSSGP	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
688	GPYGGGGQYFAKP	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
689	KGGNFGGRSSGP	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
690	NDFGNYNNQSSNFGP	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
691	SGPYGGGGQYFAKP	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
692	DAGSYKAQINQRNFE	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
693	DAGSYKAQINQRNFEVT	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
694	DGELIRTQPQRLPQ	胰腺，腺癌，肌內脂肪瘤
695	GELIRTQPQRLPQ	胰腺，腺癌，肌內脂肪瘤
696	NPSDGELIRTQPQRLP	胰腺，腺癌，肌內脂肪瘤
697	NPSDGELIRTQPQRLPQ	胰腺，腺癌，肌內脂肪瘤
698	NPSDGELIRTQPQRLPQL	胰腺，腺癌，肌內脂肪瘤
699	ASNDMYHSRALQVVR	結腸或直腸，骨，骨巨細胞瘤
700	ASNDMYHSRALQVVRA	結腸或直腸，骨，骨巨細胞瘤
701	EGVRRALDFAVGEYN	結腸或直腸，骨，骨巨細胞瘤
702	EGVRRALDFAVGEYNK	結腸或直腸，骨，骨巨細胞瘤
703	SNDMYHSRALQVVR	結腸或直腸，骨，骨巨細胞瘤
704	VGEYNKASNDMYH	結腸或直腸，骨，骨巨細胞瘤
705	VRARKQIVAGVNY	結腸或直腸，骨，骨巨細胞瘤
706	VRRALDFAVGEYNKASND	結腸或直腸，骨，骨巨細胞瘤
707	VVRARKQIVAGVN	結腸或直腸，骨，骨巨細胞瘤
708	VVRARKQIVAGVNY	結腸或直腸，骨，骨巨細胞瘤
709	APLEGARFALVRED	肝，肝細胞癌
710	APVELILSDETLPAPE	肝，肝細胞癌
711	ELILSDETLPAPE	肝，肝細胞癌
712	LAPLEGARFALVRE	肝，肝細胞癌
713	LAPLEGARFALVRED	肝，肝細胞癌
714	RGEKELLVPRSSTSPD	肝，肝細胞癌
715	ASKTFTTQETITNAET	腎，腎透明細胞癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
716	DQHFRTTPLEKNAPV	腎，腎透明細胞癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
717	NTPILVDGKDVMPE	腎，腎透明細胞癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤

718	NTPILVDGKDVMPEV	腎，腎透明細胞癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
719	NTPILVDGKDVMPEVN	腎，腎透明細胞癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
720	SNTPILVDGKDVMPE	腎，腎透明細胞癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
721	SNTPILVDGKDVMPEVN	腎，腎透明細胞癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
722	TPILVDGKDVMP	腎，腎透明細胞癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
723	TPILVDGKDVMPE	腎，腎透明細胞癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
724	TPILVDGKDVMPEV	腎，腎透明細胞癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
725	TPILVDGKDVMPEVN	腎，腎透明細胞癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
726	GPLKFLHQDIDSGQG	腎，腎細胞癌
727	GPLKFLHQDIDSGQGIR	腎，腎細胞癌
728	LGDIYFKLFRASG	腎，腎細胞癌
729	TGHLFDLSSLSGRAG	腎，腎細胞癌
730	VPSPVDCQVTDLAGNE	腎，腎細胞癌
731	DGLNSLTYQVLDVQRYPL	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
732	HPVLQRQQLDYGIY	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
733	LNSLTYQVLDVQR	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
734	LNSLTYQVLDVQRYP	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
735	LNSLTYQVLDVQRYPL	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
736	LPQLVGVSTPLQG	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
737	LPQLVGVSTPLQGG	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
738	LPQLVGVSTPLQGGS	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
739	RLPQLVGVSTPLQGGS	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
740	SPHKVAIIIPFRNR	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
741	SPHKVAIIIPFRNRQE	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
742	SPHKVAIIIPFRNRQEH	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
743	AIVQAVSAHRHR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
744	ARNFERNKAIKVI	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
745	ARNFERNKAIKVIIA	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
746	NFERNKAIKVII	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
747	NFERNKAIKVIIA	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
748	VAIVQAVSAHRH	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
749	VAIVQAVSAHRHR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
750	VAIVQAVSAHRHRA	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
751	VAIVQAVSAHRHRAR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型

752	EEVITLIRSNQQLE	肺，非小細胞肺癌，胰腺，腺癌
753	EEVITLIRSNQQLEN	肺，非小細胞肺癌，胰腺，腺癌
754	IPADTFAALKNPNAML	肺，非小細胞肺癌，胰腺，腺癌
755	LKQLLSDKQQKRQSG	肺，非小細胞肺癌，胰腺，腺癌
756	LKQLLSDKQQKRQSGQ	肺，非小細胞肺癌，胰腺，腺癌
757	TPSYVAFTDTER	胰腺，腺癌，直腸，腺癌
758	TPSYVAFTDTERL	胰腺，腺癌，直腸，腺癌
759	EGLYSRTLAGSIT	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
760	EGLYSRTLAGSITTPP	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
761	EKWYIPDPTGKFN	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
762	GAIAAINSIQHNTR	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
763	LPILVPSAKKAI	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
764	LPILVPSAKKAIY	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
765	LPILVPSAKKAIYM	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
766	LPILVPSAKKAIYMD	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
767	LPILVPSAKKAIYMDD	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
768	VEEGLYSRTLAGSIT	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
769	WEKWYIPDPTGKFN	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
770	YKIVNFDPKLLE	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
771	YKIVNFDPKLLEG	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
772	YKIVNFDPKLLEGKV	肝，肝細胞癌，癌，甲狀腺，結節性增生
773	LPEFYKTVSPAL	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
774	VGQFIQDVKNSRST	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
775	VGQFIQDVKNSRSTD	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
776	VVGQFIQDVKNSRS	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
777	VVGQFIQDVKNSRST	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
778	VVGQFIQDVKNSRSTD	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
779	VVGQFIQDVKNSRSTDS	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
780	DNGHLYREDQTSPAPG	胰腺，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
781	DNGHLYREDQTSPAPGLR	胰腺，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
782	EVQVFAPANALPARSE	胰腺，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
783	GHLYREDQTSPAPG	胰腺，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
784	LPARSEAAAVQPVIG	胰腺，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
785	NGHLYREDQTSPAPG	胰腺，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
786	NGHLYREDQTSPAPGL	胰腺，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
787	NGHLYREDQTSPAPGLR	胰腺，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
788	VFAPANALPARSEAA	胰腺，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
789	VQVFAPANALPARSE	胰腺，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
790	AIVVSDRDGVPVIK	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
791	GLHAIVVSDRDGVPV	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
792	GLHAIVVSDRDGVPVIK	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
793	HAIVVSDRDGVPV	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
794	KLPSVEGLHAIVVSDRDG	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
795	LHAIVVSDRDGVPV	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
796	LHAIVVSDRDGVPVI	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
797	LHAIVVSDRDGVPVIK	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤

798	LPSVEGLHAIVVSDR	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
799	VPVIKVANDNAPE	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
800	YNTYQVVQFNRLP	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
801	YNTYQVVQFNRLPL	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
802	YNTYQVVQFNRLPLV	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
803	YNTYQVVQFNRLPLVV	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
804	YYNTYQVVQFNRLP	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
805	YYNTYQVVQFNRLPL	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
806	YYNTYQVVQFNRLPLV	胃，腺癌，甲狀旁腺，腺瘤
807	DKIYFmAGSSRKE DVGTDEEEETAKESTAEKD	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
808	E	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
809	EVTFKSILFVPTSAP	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
810	KSEKFAFQAEVNR	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
811	LPEFDGKRFQNVAK	肝，肝細胞癌，甲狀腺，結節性增生
812	DGSYRIFSKGASE	結腸或直腸，脂肪肉瘤
813	GSYRIFSKGASE	結腸或直腸，脂肪肉瘤
814	SDGSYRIFSKGASE	結腸或直腸，脂肪肉瘤
815	SVKKMMKDNNLVRH	結腸或直腸，肝，肝細胞癌
816	VKKMMKDNNLVRH	結腸或直腸，肝，肝細胞癌
817	NNmRIFGEAAEKN	胃，腺癌，甲狀腺，乳頭狀癌
818	VDKVLERDQKLSE	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
819	VDKVLERDQKLSELD	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
820	VDKVLERDQKLSELDD	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
821	VDKVLERDQKLSELDDR	胃，腺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
822	VLERDQKLSELDDR	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
823	ATRSIQVDGKTIKAQ	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
824	ATRSIQVDGKTIKAQI	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
825	IGVEFATRSIQVDGK	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
826	RSIQVDGKTIKA	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
827	RSIQVDGKTIKAQ	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
828	RSIQVDGKTIKAQI	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
829	TRSIQVDGKTIKAQ	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
830	DIMRVNVDKVLERDQK	胃，腺癌，甲狀腺起源的髓樣癌
831	DIMRVNVDKVLERDQKL	胃，腺癌，甲狀腺起源的髓樣癌
832	IMRVNVDKVLERDQK	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，霍奇金病
833	VDKVLERDQKLSE	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
834	VDKVLERDQKLSELD	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
835	VDKVLERDQKLSELDD	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
836	VDKVLERDQKLSELDDR	胃，腺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
837	VLERDQKLSELDDR	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌
838	ATRSIQVDGKTIKAQ	胃，腺癌
839	ATRSIQVDGKTIKAQI	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
840	IGVEFATRSIQVDGK	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
841	RSIQVDGKTIKA	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
842	RSIQVDGKTIKAQ	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤

843	RSIQVDGKTIKAQI	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
844	TRSIQVDGKTIKAQ	胃，腺癌，腎，血管平滑肌脂肪瘤
845	GIRVAPVPLYNS	肺，非小細胞肺癌，肝，肝細胞癌
846	GIRVAPVPLYNSFH	肺，非小細胞肺癌，肝，肝細胞癌
847	NPNGIRVAPVPLYNSFH	肺，非小細胞肺癌，肝，肝細胞癌
848	DDPAIDVCKKLLGKYPN	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
849	DKQPYSKLPGVSLLKP	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
850	DKQPYSKLPGVSLLKPL	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
851	HPRYYISANVTGFK	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
852	SHPRYYISANVTG	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
853	SHPRYYISANVTGFK	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
854	TSHPRYYISANVTG	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
855	TSHPRYYISANVTGFK	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
856	ADIFVDPVLHTA	腎，腎細胞癌
857	ADIFVDPVLHTACA	腎，腎細胞癌
858	DPGADYRIDRALNEA	腎，腎細胞癌
859	IAQDYKVSYSLA	腎，腎細胞癌
860	IAQDYKVSYSLAK	腎，腎細胞癌
861	ISRDWKLDPVLYRK	腎，腎細胞癌
862	LIAQDYKVSYSLA	腎，腎細胞癌
863	RQKLIAQDYKVSYS	腎，腎細胞癌
864	RQKLIAQDYKVSYSL	腎，腎細胞癌
865	RQKLIAQDYKVSYSLA	腎，腎細胞癌
866	RQKLIAQDYKVSYSLAK	腎，腎細胞癌
867	SALDYRLDPQLQLH	腎，腎細胞癌
868	SKADIFVDPVLHTA	腎，腎細胞癌
869	SPSKNYILSVISGSI	腎，腎細胞癌
870	ETTQLTADSHPSYHTDG	胃，轉移，皮膚，鱗狀細胞癌
871	SGESLYHVLGLDKNATSDD	胃，轉移，皮膚，鱗狀細胞癌
872	TTQLTADSHPSYHT	胃，轉移，皮膚，鱗狀細胞癌
873	TTQLTADSHPSYHTD	胃，轉移，皮膚，鱗狀細胞癌
874	TTQLTADSHPSYHTDG	胃，轉移，皮膚，鱗狀細胞癌
875	SVEEFLSEKLERI	胰腺，腺癌，肝，肝腺瘤
876	VEEFLSEKLERI	胰腺，腺癌，肝，肝腺瘤
877	DLSSSILAQSRERVA	胰腺，腺癌，骨，骨巨細胞瘤
878	EKGVRTLTAAAVSGAQ	胰腺，腺癌，骨，骨巨細胞瘤
879	EKGVRTLTAAAVSGAQP	胰腺，腺癌，骨，骨巨細胞瘤
880	EKGVRTLTAAAVSGAQPI	胰腺，腺癌，骨，骨巨細胞瘤
881	KGVRTLTAAAVSGA	胰腺，腺癌，骨，骨巨細胞瘤
882	KGVRTLTAAAVSGAQ	胰腺，腺癌，骨，骨巨細胞瘤
883	VGPFAPGITEKAPEEKK	胰腺，腺癌，骨，骨巨細胞瘤
884	DPPLIALDKDAPLR	大腦，膠質母細胞瘤，腮腺，多形性腺瘤
885	EIITPDVPFTVDKDG	大腦，膠質母細胞瘤，腮腺，多形性腺瘤
886	IITPDVPFTVDKDG	大腦，膠質母細胞瘤，腮腺，多形性腺瘤
887	PPLIALDKDAPLR	大腦，膠質母細胞瘤，腮腺，多形性腺瘤
888	TNVKKSHKATVHIQ	大腦，膠質母細胞瘤，腮腺，多形性腺瘤

889	DDNIKTYSDHPE	腎，腎透明細胞癌，肝，肝癌
890	DDNIKTYSDHPEK	腎，腎透明細胞癌，肝，肝癌
891	DSAVFFEQGTTRIG	腎，腎透明細胞癌，肝，肝癌
892	GDKVYVHLKNLASRPY	腎，腎透明細胞癌，肝，肝癌
893	GDKVYVHLKNLASRPYT	腎，腎透明細胞癌，肝，肝癌
894	VHLKNLASRPYT	腎，腎透明細胞癌，肝，肝癌
895	VYVHLKNLASRPY	腎，腎透明細胞癌，肝，肝癌
896	VYVHLKNLASRPYT	腎，腎透明細胞癌，肝，肝癌
897	VYVHLKNLASRPYTFH	腎，腎透明細胞癌，肝，肝癌
898	YVHLKNLASRPY	腎，腎透明細胞癌，肝，肝癌
899	YVHLKNLASRPYT	腎，腎透明細胞癌，肝，肝癌
900	YVHLKNLASRPYTFH	腎，腎透明細胞癌，肝，肝癌
901	SNLIKLAQKVPTAD	肝，肝細胞癌
902	YDTRTSALSAKS	肝，肝細胞癌
903	ALMTDPKLITWSPV	骨，非骨化性纖維瘤
904	NDVAWNFEKFLVGPDG	骨，非骨化性纖維瘤
905	QSVYAFSARPLAG	骨，非骨化性纖維瘤
906	QSVYAFSARPLAGGEPV	骨，非骨化性纖維瘤
907	WNFEKFLVGPDG	結腸或直腸，骨，非骨化性纖維瘤
908	DVGMFVALTKLGQPD	胃，腺癌，子宮頸，鱗狀細胞癌
909	VGMFVALTKLGQPD	胃，腺癌，子宮頸，鱗狀細胞癌
910	AGVFHVEKNGRY	胃，腺癌，結腸，腺癌
911	FAGVFHVEKNGRYS	胃，腺癌，結腸，腺癌
912	GPITITIVNRDGTR	胃，腺癌，結腸，腺癌
913	NGRYSISRTEAADL	胃，腺癌，結腸，腺癌
914	RKSRQGSLAMEELK	直腸，腺癌
915	RRKSRQGSLAMEELK	直腸，腺癌
916	EEFKKLTSIKIQNDK	大腦，膠質母細胞瘤，小腸，胃腸道間質瘤(GIST)
917	INRRMADDNKLFR	大腦，膠質母細胞瘤，小腸，胃腸道間質瘤(GIST)
918	TATIVMVTNLKERKE	大腦，膠質母細胞瘤，小腸，胃腸道間質瘤(GIST)
919	ELFYKGIRPAINVG	肝，肝細胞癌，腎，嗜酸細胞瘤
920	GQKRSTVAQLVKR	肝，肝細胞癌，腎，嗜酸細胞瘤
921	SDLDAATQQLLSRGV	肝，肝細胞癌，腎，嗜酸細胞瘤
922	FDFSQNTRVPRLPE	腎，透明細胞腎細胞癌，非霍奇金淋巴瘤
923	GDAPAILFDKEF	腎，透明細胞腎細胞癌，非霍奇金淋巴瘤
924	VTHEIDRYTAIAY	腎，透明細胞腎細胞癌，非霍奇金淋巴瘤
929	AAKYQLDPTASISA	腎，嗜酸細胞瘤
930	IAAKYQLDPTASISA	腎，嗜酸細胞瘤
931	IAAKYQLDPTASISAK	腎，嗜酸細胞瘤
932	AGLGRAYALAFAERG	肝，肝細胞癌，肝腺瘤
933	DAFGRIDVVVNNAG	肝，肝細胞癌，肝腺瘤
934	GLGRAYALAFAER	肝，肝細胞癌，肝腺瘤
935	GLGRAYALAFAERG	肝，肝細胞癌，肝腺瘤
936	AKFALNGEEFMNFDL	肝，肝細胞癌，脂肪肉瘤

937	AKFALNGEEFMNFDLK	肝，肝細胞癌，脂肪肉瘤
938	ALNGEEFMNFDLK	肝，肝細胞癌，脂肪肉瘤
939	KFALNGEEFMNFDL	肝，肝細胞癌，脂肪肉瘤
940	SDGSFHASSSLTVK	肝，肝細胞癌，脂肪肉瘤
941	EERNLLSVAYKNVVGAR	結腸或直腸，食管，腺癌
942	ERNLLSVAYKNVVGAR	結腸或直腸，食管，腺癌
943	IAELDTLSEESYKD	結腸或直腸，外陰，鱗狀細胞癌
944	IAELDTLSEESYKDS	結腸或直腸，外陰，鱗狀細胞癌
945	ADSYLDEGFLLDKKIG	肺癌，非小細胞肺癌，卵巢，苗勒氏混合瘤
946	DSYLDEGFLLDKK	肺癌，非小細胞肺癌，卵巢，苗勒氏混合瘤
947	DSYLDEGFLLDKKIG	肺癌，非小細胞肺癌，卵巢，苗勒氏混合瘤
948	VDNIIKAAPRKRVPD	肺癌，非小細胞肺癌，卵巢，苗勒氏混合瘤
949	SPPQFRVNGAISN	結腸或直腸，卵巢，顆粒細胞瘤
950	SPPQFRVNGAISNFE	結腸或直腸，卵巢，顆粒細胞瘤
951	SPPQFRVNGAISNFEE	結腸或直腸，卵巢，顆粒細胞瘤
952	SPPQFRVNGAISNFEEF	結腸或直腸，卵巢，顆粒細胞瘤
953	VGKMFVDVYFQEDKK	結腸或直腸，卵巢，顆粒細胞瘤
954	VGKMFVDVYFQEDKKE	結腸或直腸，卵巢，顆粒細胞瘤
955	DPKRTIAQDYGVLKADE	肺，非小細胞肺癌，甲狀腺，結節性增生
956	DPKRTIAQDYGVLKADEG	肺，非小細胞肺癌，甲狀腺，結節性增生
957	PKRTIAQDYGVLKADEG	肺，非小細胞肺癌，甲狀腺，結節性增生
958	GLFIIDDKGILRQ	肺，非小細胞肺癌，甲狀腺，結節性增生
959	GLFIIDDKGILRQIT	肺，非小細胞肺癌，甲狀腺，結節性增生
960	RGLFIIDDKGILR	肺，非小細胞肺癌，甲狀腺，結節性增生
961	RGLFIIDDKGILRQ	肺，非小細胞肺癌，甲狀腺，結節性增生
962	RGLFIIDDKGILRQIT	肺，非小細胞肺癌，甲狀腺，結節性增生
963	GNTVIHLDQALARMR	大腦，膠質母細胞瘤，肺，小細胞癌
964	NTVIHLDQALARMR	大腦，膠質母細胞瘤，肺，小細胞癌
965	NTVIHLDQALARMRE	大腦，膠質母細胞瘤，肺，小細胞癌
966	ENNEIISNIRDSVIN	胃，腺癌，腎，嗜酸細胞瘤
967	NNEIISNIRDSVIN	胃，腺癌，腎，嗜酸細胞瘤
968	SPTVQVFSASGKPV	胃，腺癌，腎，嗜酸細胞瘤
969	SSPTVQVFSASGKPVE	胃，腺癌，腎，嗜酸細胞瘤
970	AEPNYHSLPSARTDEQ	甲狀腺，濾泡性腺瘤
971	SSILAKTASNIIDVS	甲狀腺，濾泡性腺瘤
973	ADDLEGEAFLPL	胃，腺癌，脾，慢性粒細胞白血病
974	ADDLEGEAFLPLR	胃，腺癌，脾，慢性粒細胞白血病
975	ADDLEGEAFLPLRE	胃，腺癌，脾，慢性粒細胞白血病
976	GADDLEGEAFLPLR	胃，腺癌，脾，慢性粒細胞白血病
977	AGREINLVDAHLKSE	淋巴結，霍奇金病
978	AGREINLVDAHLKSEQT	淋巴結，霍奇金病
979	GREINLVDAHLKSE	淋巴結，霍奇金病
980	KPGIVYASLNHSVIG	淋巴結，霍奇金病
981	NKPGIVYASLNHSVIG	淋巴結，霍奇金病
982	TTLYVTDVKSASERPS	淋巴結，霍奇金病
983	APSTYAHLSPAKTPPP	胃，腺癌，胰腺，腺癌

984	APSTYAHLSPAKTPPPP	胃，腺癌，胰腺，腺癌
985	APSTYAHLSPAKTPPPPA	胃，腺癌，胰腺，腺癌
986	RDDLYDQDDSRDFPR	胃，腺癌，胰腺，腺癌
987	TRPYHSLPSEAVFA	腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
988	TRPYHSLPSEAVFAN	腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
989	VAVFTFHNHGRT	腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
990	VAVFTFHNHGRTA	腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
991	VAVFTFHNHGRTANL	腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
992	EDDYIKSWEDNQQGDE	大腦，膠質母細胞瘤，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
993	ELERIQIQEAAKKKPG	大腦，膠質母細胞瘤，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
994	ERIQIQEAAKKKP	大腦，膠質母細胞瘤，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
995	ERIQIQEAAKKKPG	大腦，膠質母細胞瘤，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
996	ERIQIQEAAKKKPGI	大腦，膠質母細胞瘤，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
997	LERIQIQEAAKKKPG	大腦，膠質母細胞瘤，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
998	LSSISQYSGKIK	大腦，膠質母細胞瘤，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
999	SPAKDSLSFEDF	直腸，腺癌
1000	SPAKDSLSFEDFLDL	直腸，腺癌
1001	INSRFPIPSATDPD	大腦，膠質母細胞瘤，腦，少突膠質細胞瘤
1002	VQHYELLNGQSVFG	大腦，膠質母細胞瘤，腦，少突膠質細胞瘤
1003	DNQYAVLENQKSSH	結腸或直腸，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1004	GPPEIYSDTQFPS	結腸或直腸，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1005	GPPEIYSDTQFPSLQ	結腸或直腸，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1006	TPQGPPEIYSDTQFPS	結腸或直腸，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1007	TPQGPPEIYSDTQFPSLQ	結腸或直腸，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1008	TPQGPPEIYSDTQFPSLQST	結腸或直腸，胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1009	ANLQRAYSLAKEQR	腎，腎透明細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌
1010	NLQRAYSLAKEQR	腎，腎透明細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌
1011	TPSGITYDRKDIEEH	腎，腎透明細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌
1012	VSTLNSEDFVLVSR	腦，膠質母細胞瘤，腎，血管平滑肌脂肪瘤
1013	VSTLNSEDFVLVSRQ	腦，膠質母細胞瘤，腎，血管平滑肌脂肪瘤
1014	VSTLNSEDFVLVSRQG	腦，膠質母細胞瘤，腎，血管平滑肌脂肪瘤
1015	GSSFFGELFNQNPE	大腦，膠質母細胞瘤，甲狀腺，乳頭狀癌
1016	SGSSFFGELFNQNPE	大腦，膠質母細胞瘤，甲狀腺，乳頭狀癌

【0020】 因此，本發明的另一個方面涉及使用本發明的肽（優選為組合使用）來治療選自腎上腺皮質腺瘤組群中的增殖性疾病；非骨化性纖維瘤；腦癌和選自腎嗜酸細胞瘤、腎母細胞腎瘤、淋巴結惡性黑色素瘤及大網膜平滑肌肉瘤的增殖性疾病；膠質母細胞瘤和選自少突膠質細胞瘤、腎血管肌脂瘤、肝腺瘤、肝細胞癌、肺小細胞癌、腮腺多形性腺瘤、胸膜惡性間皮瘤、神經鞘瘤、小腸胃腸道

間質瘤（GIST）和甲狀腺乳頭狀癌的的增殖性疾病；乳腺癌；軟骨肉瘤；結腸或直腸癌和選自骨巨細胞瘤、骨、非骨化性纖維瘤、乳腺粘液癌、結腸腺癌、結腸腺瘤、子宮內膜型子宮內膜腺癌、食道腺癌、腎血管肌脂瘤、腎細胞癌、脂肪肉瘤、肝細胞癌、卵巢顆粒細胞瘤、胰腺微囊腺瘤、胸膜惡性間皮瘤、攝護腺良性結節性增生、脾臟非霍奇金淋巴瘤、胃粘液腺癌、胸腺胸腺瘤、惡性甲狀腺結節增生、膀胱、移行細胞癌和外陰鱗狀細胞癌的增殖性疾病；結腸腺瘤；食管腺癌；腸惡性癌樣瘤；肌內脂肪瘤；腎透明細胞癌和選自腎上腺、腎上腺皮質癌、子宮內膜型子宮內膜腺癌、子宮內膜型子宮內膜腺癌、腎血管肌脂瘤平滑肌肉瘤、脂肪瘤肝細胞癌、淋巴結霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、胰腺腺癌、腮腺多形性腺瘤、攝護腺癌、直腸腺癌、脾慢性骨髓性白血病、脾臟非霍奇金淋巴瘤、和甲狀腺濾泡腺瘤的增殖性疾病；腎嗜酸細胞瘤；腎多囊腎病；腎細胞癌；脂肪瘤；肝細胞癌和選自腎上腺皮質腺瘤、乳腺癌、肝臟局灶性結節性增生、直腸腺癌、甲狀腺癌、結節性增生、甲狀腺癌、乳頭狀癌、結腸非霍奇金淋巴瘤、子宮內膜增生、肝腺瘤、腎癌、腎嗜酸細胞瘤、脂肪瘤、脂肪肉瘤、肝局灶性結節性增生、肝腺瘤、胸膜惡性間皮瘤、神經母細胞瘤、胰腺腺癌、胰腺微囊腺瘤、腮腺多形性腺瘤、胸膜惡性間皮瘤、滑膜肉瘤、甲狀腺結節性增生、宮頸鱗狀細胞癌的增殖性疾病；肺，非小細胞肺癌和選自乳腺癌、軟骨肉瘤、腎嗜酸細胞瘤、肝細胞癌、肺腺癌、

淋巴結霍奇金病、淋巴結非霍奇金淋巴瘤、甲狀腺淋巴結乳頭狀癌、網膜腺癌、卵巢苗勒氏混合瘤、胰腺癌、睾丸混合生殖細胞腫瘤、良性胸腺瘤的增殖性疾病以及甲狀腺、結節性增生；淋巴結霍奇金病；甲狀腺淋巴結乳頭狀癌；甲狀腺淋巴轉移性乳頭狀癌；子宮肌層肌瘤；非霍奇金淋巴瘤；非霍奇金淋巴瘤、外周 T 細胞型或小淋巴細胞型；胰腺腺癌和選自骨巨細胞瘤、結腸腺癌、纖維瘤病、肌內脂肪瘤、腎血管肌脂瘤、腎細胞癌、肝腺瘤、肺腺癌、子宮肌層平滑肌瘤、小淋巴細胞型非霍奇金淋巴瘤、胰腺腺癌、攝護腺良性增生結節、直腸腺癌、脾慢性粒細胞白血病、胸腺、胸腺瘤惡性的增殖性疾病；直腸腺癌；脾慢性髓細胞性白血病；脾髓外造血；胃、腺癌和選自腎上腺皮質腺瘤、骨巨細胞瘤、骨非骨化性纖維瘤、乳腺癌、結腸腺癌、結腸非霍奇金淋巴瘤、子宮內膜腺癌、腎血管肌脂瘤、腎癌、腎嗜酸細胞瘤、肝、局灶性結節性增生、肝細胞癌、淋巴結霍奇金病、甲狀腺淋巴結乳頭狀癌、甲狀腺原髓樣癌、胃轉移腺癌、神經纖維瘤、卵巢卵泡膜-纖維瘤、胰腺腺癌、胰腺微囊腺瘤、甲狀旁腺瘤、直腸腺癌、皮膚鱗狀細胞癌、脾慢性骨髓性白血病、胃腸道間質瘤(GIST)、甲狀腺結節性增生、甲狀腺乳頭狀癌、子宮頸鱗狀細胞癌和白血細胞慢性淋巴細胞性白血病的增殖性疾病；胃腸道間質瘤 (GIST)；胃癌轉移性癌和選自腎上腺皮質癌、甲狀腺乳頭狀癌、皮膚、鱗狀細胞癌、乳腺癌、結腸腺癌、子宮內膜苗勒氏混合瘤、腎癌、肉瘤、肺

癌神經內分泌癌(非小細胞型)、淋巴結非霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢苗勒氏混合瘤、胰腺腺癌、直腸腺癌、皮膚基底細胞癌、胃腸道間質瘤(GIST)和宮頸腺癌的增殖性疾病;睾丸精原細胞瘤;良性胸腺瘤;甲狀腺濾泡性腺瘤;以及甲狀腺結節狀增生。

【0021】 本發明的另一個優選方面涉及本發明的肽的使用,優選為聯合用於免疫治療如下表4中列出的疾病。

【0022】 表4:本發明的優選肽以及治療的疾病

序列號	氨基酸序列	組織和疾病
22	LEVEERTKPV	肺,非小細胞肺癌,乳腺,癌
23	RDSPINANLRY	肺,非小細胞肺癌,乳腺,癌
24	RPFVIVTA	肺,非小細胞肺癌,乳腺,癌
25	RPIINTPMV	肺,非小細胞肺癌,乳腺,癌
26	SPTSSRTSSL	肺,非小細胞肺癌,乳腺,癌
27	ATSAPLVSR	胃,轉移性,肺,神經內分泌癌
114	YGNPRTNGM	胃,轉移,乳腺,癌
102	FSITKSVEL	非霍奇金淋巴瘤,小淋巴細胞型
103	GQTKNDLVV	非霍奇金淋巴瘤,小淋巴細胞型
104	LSQEVCRD	非霍奇金淋巴瘤,小淋巴細胞型
105	RDIQSPEQI	非霍奇金淋巴瘤,小淋巴細胞型
106	REDNSSNSL	非霍奇金淋巴瘤,小淋巴細胞型
107	TEHQEPGL	非霍奇金淋巴瘤,小淋巴細胞型
108	TKNDLVVSL	非霍奇金淋巴瘤,小淋巴細胞型
977	AGREINLVDAHLKSE	淋巴結,霍奇金病
979	GREINLVDAHLKSE	淋巴結,霍奇金病
980	KPGIVYASLNHSVIG	淋巴結,霍奇金病
220	RIHTGEKPYK	結腸或直腸,甲狀腺,結節性增生
53	APGSVLPRAL	淋巴結,霍奇金病
54	DIKEHPLL	淋巴結,霍奇金病
55	DSAGPQDAR	淋巴結,霍奇金病
56	FQYAKESYI	淋巴結,霍奇金病
57	KVLSWPFLM	淋巴結,霍奇金病
58	LENDQSLSF	淋巴結,霍奇金病
59	SPSRQPQV	淋巴結,霍奇金病
60	SRHQSFTTK	淋巴結,霍奇金病
61	SSHNASKTL	淋巴結,霍奇金病
1003	DNQYAVLENQKSSH	結腸或直腸,胸膜,惡性胸膜間皮瘤,
1004	GPPEIYSDTQFPS	結腸或直腸,胸膜,惡性胸膜間皮瘤,

1005	GPPEIYSDTQFPSLQ	結腸或直腸，胸膜，惡性胸膜間皮瘤，
1006	TPQGPPEIYSDTQFPS	結腸或直腸，胸膜，惡性胸膜間皮瘤，
1007	TPQGPPEIYSDTQFPSLQ	結腸或直腸，胸膜，惡性胸膜間皮瘤，
1008	TPQGPPEIYSDTQFPSLQST	結腸或直腸，胸膜，惡性胸膜間皮瘤，
91	EHADDDPSL	腎，腎母細胞瘤
92	SEESVKSTTL	腎，腎母細胞瘤
93	SPRPPLGSSL	腎，腎母細胞瘤
94	SPWWRSSL	腎，腎母細胞瘤
95	VYTPVDSLVF	腎，腎母細胞瘤
18	DALLKRTM	胃，轉移性，皮膚，基底細胞癌
19	GEDVRSALL	胃，轉移性，皮膚，基底細胞癌
20	KFAEEFYSF	胃，轉移性，皮膚，基底細胞癌
21	YGYDNVKEY	胃，轉移性，皮膚，基底細胞癌
661	EYVSLYHQPAAM	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
664	LPYLFQMPAYASSS	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
665	LPYLFQMPAYASSSK	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
666	NFIKAEYKGRVT	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
667	TNFIKAEYKGRVT	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
668	TTNFIKAEYKGRVT	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
780	DNGHLYREDQTSPAPG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
781	DNGHLYREDQTSPAPGLR	腎，血管平滑肌脂肪瘤
782	EVQVFAPANALPARSE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
783	GHLYREDQTSPAPG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
784	LPARSEAAAVQPVIG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
785	NGHLYREDQTSPAPG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
786	NGHLYREDQTSPAPGL	腎，血管平滑肌脂肪瘤
787	NGHLYREDQTSPAPGLR	腎，血管平滑肌脂肪瘤
788	VFAPANALPARSEAA	腎，血管平滑肌脂肪瘤
789	VQVFAPANALPARSE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
178	HEIDRYTAI	非霍奇金淋巴瘤，濾泡型，
179	VFTLKPLEF	非霍奇金淋巴瘤，濾泡型，
180	YWVPRNAL	非霍奇金淋巴瘤，濾泡型，
694	DGELIRTQPQRLPQ	胰腺，腺癌，肌內脂肪瘤
695	GELIRTQPQRLPQ	胰腺，腺癌，肌內脂肪瘤
696	NPSDGELIRTQPQRLP	胰腺，腺癌，肌內脂肪瘤
697	NPSDGELIRTQPQRLPQ	胰腺，腺癌，肌內脂肪瘤
698	NPSDGELIRTQPQRLPQL	胰腺，腺癌，肌內脂肪瘤
922	FDFSQNTRVPRLPE	非霍奇金淋巴瘤，濾泡型
923	GDAPAILFDKEF	非霍奇金淋巴瘤，濾泡型
924	VTHEIDRYTAIAY	非霍奇金淋巴瘤，濾泡型
692	DAGSYKAQINQRNFE	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
693	DAGSYKAQINQRNFEVT	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
1	AEHPNVTLTI	脾，非霍奇金淋巴瘤
2	FLAEHPNVTL	脾，非霍奇金淋巴瘤
4	EVAEFLARH	脾，非霍奇金淋巴瘤
5	RHSNVNLTI	脾，非霍奇金淋巴瘤

222	QSTQRSLAL	宮頸，鱗狀細胞癌
223	RDLQMNQALRF	宮頸，鱗狀細胞癌
224	RELESQLHVL	宮頸，鱗狀細胞癌
225	SEAEKLTLV	宮頸，鱗狀細胞癌
6	HPDNVKLFL	胰腺，腺癌，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
7	ISDTGELKL	胰腺，腺癌，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
8	KVNGKLVALK	胰腺，腺癌，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
9	NRLSAQAAL	胰腺，胰腺，腺癌，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
10	TPFTAIREA	胰腺，胰腺，腺癌，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
11	FGLARAKSV	腎，腎透明細胞癌，腎，腎細胞癌，透明細胞型
12	KIADFGLAR	大腦，膠質母細胞瘤，肝臟，肝細胞癌
812	DGSYRIFSKGASE	結腸或直腸，脂肪肉瘤
813	GSYRIFSKGASE	結腸或直腸，脂肪肉瘤
814	SDGSYRIFSKGASE	結腸或直腸，脂肪肉瘤
815	SVKKMMKDNNLVRH	結腸或直腸，肝，肝細胞癌
816	VKKMMKDNNLVRH	結腸或直腸，肝，肝細胞癌
145	KITVPASQK	結腸，非霍奇金淋巴瘤
146	KITVPASQKL	結腸，非霍奇金淋巴瘤
147	VPASQKLRQL	結腸，非霍奇金淋巴瘤
537	ITARPVLW	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
538	KLMSPKLYVW	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
539	KVSAVTLAY	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
540	VEGSGELFRW	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
672	ADLSSFKSQELN	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
673	ADLSSFKSQELNER	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
674	ADLSSFKSQELNERN	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
679	ISQELEELRAEQQR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
680	ISQELEELRAEQQRLK	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
681	KGTKQWVHARYA	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
682	QADLSSFKSQELNER	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
684	TGSWIGLRNLDLKG	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
743	AIVQAVSAHRHR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
744	ARNFERNKAIKVI	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
745	ARNFERNKAIKVIIA	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
746	NFERNKAIKVII	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
747	NFERNKAIKVIIA	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
748	VAIVQAVSAHRH	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
749	VAIVQAVSAHRHR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
750	VAIVQAVSAHRHRA	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
818	VDKVLERDQKLSE	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
819	VDKVLERDQKLSELD	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移

820	VDKVLERDQKLSELDD	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
821	VDKVLERDQKLSELDDR	胃，彌漫亞型腺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
822	VLERDQKLSELDDR	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
833	VDKVLERDQKLSE	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
834	VDKVLERDQKLSELD	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
835	VDKVLERDQKLSELDD	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
836	VDKVLERDQKLSELDDR	胃，彌漫亞型腺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
837	VLERDQKLSELDDR	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
848	DDPAIDVCKKLLGKYPN	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
849	DKQPYSKLPGVSLLKP	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
850	DKQPYSKLPGVSLLKPL	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
851	HPRYYISANVTGFK	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
852	SHPRYYISANVTG	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
853	SHPRYYISANVTGFK	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
854	TSHPRYYISANVTG	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
855	TSHPRYYISANVTGFK	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
908	DVGMFVALTKLGQPD	胃，分化腺癌亞型，宮頸，鱗狀細胞癌，
909	VGMFVALTKLGQPD	胃，分化腺癌亞型，宮頸，鱗狀細胞癌
1015	GSSFFGELFNQNPE	大腦，膠質母細胞瘤，甲狀腺，乳頭狀癌
1016	SGSSFFGELFNQNPE	大腦，膠質母細胞瘤，甲狀腺，乳頭狀癌
466	DEMRFVTQI	睪丸，混合性生殖細胞瘤
467	ETVHFATTQW	睪丸，混合性生殖細胞瘤
468	LPPPATQI	睪丸，混合性生殖細胞瘤
633	GNPAYRSFSNSLSQ	腎，血管平滑肌脂肪瘤
634	GPPGEAGYKAFSSLLA	腎，血管平滑肌脂肪瘤
635	GPPGEAGYKAFSSLLASS	腎，血管平滑肌脂肪瘤
636	GPPGEAGYKAFSSLLASSA	腎，血管平滑肌脂肪瘤
637	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
638	GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPEK	腎，血管平滑肌脂肪瘤
639	GYKAFSSLLASSAVSP	腎，血管平滑肌脂肪瘤
640	GYKAFSSLLASSAVSPE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
641	KAFSSLLASSAVSPE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
642	NPAYRSFSNSLSQ	腎，血管平滑肌脂肪瘤
643	SRDDFQEGREGIVAR	腎，血管平滑肌脂肪瘤
644	SSSSFHPAPGNAQ	腎，血管平滑肌脂肪瘤
645	VARLTESLFLDL	腎，血管平滑肌脂肪瘤
646	VARLTESLFLDLLG	腎，血管平滑肌脂肪瘤

647	VIAGNPAYRSFSN	腎，血管平滑肌脂肪瘤
648	VPQPEPETWEQILRRNVLQ	腎，血管平滑肌脂肪瘤
649	YKAFSSLLASSAVS	腎，血管平滑肌脂肪瘤
650	YKAFSSLLASSAVSP	腎，血管平滑肌脂肪瘤
651	YKAFSSLLASSAVSPE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
992	EDDYIKSWEDNQQGDE	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
993	ELERIQIQEAAKKKPG	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
994	ERIQIQEAAKKKP	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
995	ERIQIQEAAKKKPG	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
996	ERIQIQEAAKKKPGI	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
997	LERIQIQEAAKKKPG	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
998	LSSISQYSGKIK	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
941	EERNLLSVAYKNVVGAR	結腸或直腸， 食管，腺癌，
942	ERNLLSVAYKNVVGAR	結腸或直腸， 食管，腺癌，
943	IAELDTLSEESYKD	結腸或直腸，外陰，鱗狀細胞癌，
944	IAELDTLSEESYKDS	結腸或直腸，外陰，鱗狀細胞癌，
218	GDYGRAFNL	胃，轉移性，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
219	TRHKIVHTK	胃，轉移性，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
221	KAFNWFSTL	胃，轉移性，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
541	RPKSNIVL	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
542	RPKSNIVLL	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
1001	INSRFPIPSATDPD	大腦，膠質母細胞瘤，腦，少突膠質細胞瘤，
1002	VQHYELLNGQSVFG	大腦，膠質母細胞瘤，腦，少突膠質細胞瘤，
910	AGVFHVEKNGRY	胃，彌漫亞型腺癌，結腸，腺癌
911	FAGVFHVEKNGRYS	胃，彌漫亞型腺癌，結腸，腺癌
912	GPITITIVNRDGTR	胃，彌漫亞型腺癌，結腸，腺癌
913	NGRYSISRTEAADL	胃，彌漫亞型腺癌，結腸，腺癌
45	DELPKFHQY	胃，腺癌
46	DVTGQFPSSF	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
47	EHSRVLQQL	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
48	IKVSKQLL	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
49	KPRQSSPQL	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
50	KQLLAALEI	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
51	RRKDLVLKY	肝臟，局灶性結節增生
52	RTRDYASLPPK	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
124	GQKEALLKY	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
125	KPSEERKTI	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
126	KQTPKVLVV	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
127	SVIQHVQSF	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
128	TPIERIPYL	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤

773	LPEFYKTVSPAL	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
774	VGQFIQDVKNSRST	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
775	VGQFIQDVKNSRSTD	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
776	VVGQFIQDVKNSRS	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
777	VVGQFIQDVKNSRST	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
778	VVGQFIQDVKNSRSTD	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
779	VVGQFIQDVKNSRSTDS	結腸或直腸，子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
685	FGNYNNQSSNFGPMKGGNFGGRS	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
686	FGPMKGGNFGGRSSGPYGGGGQY	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
687	GPMKGGNFGGRSSGP	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
688	GPYGGGGQYFAKP	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
689	KGGNFGGRSSGP	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
690	NDFGNYNNQSSNFGP	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
691	SGPYGGGGQYFAKP	胰腺，腺癌，胸腺，胸腺瘤，惡性
13	AAANIIRTL	肝，肝細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌
14	GRFKNLREAL	肝，肝細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌，
15	MSPFSKATL	肝，肝細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌，
16	QEDPGDNQITL	肝，肝細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌，
17	SPFSKATL	肝，肝細胞癌，腎上腺，腎上腺皮質癌，
129	AEVEKNETV	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤，濾泡型
130	EVKEEIPLV	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤，濾泡型
131	KPTSARSGL	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤，濾泡型
132	KYIETTPLTI	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤，濾泡型
133	SEIKTSIEV	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤，濾泡型
134	SVKPTSATK	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤，濾泡型
135	YPNKGVGQA	腎，腎透明細胞癌，脾，非霍奇金淋巴瘤，濾泡型
966	ENNEIISNIRDSVIN	胃，腺癌，腎，嗜酸細胞瘤
967	NNEIISNIRDSVIN	胃，腺癌，腎，嗜酸細胞瘤
968	SPTVQVFSASGKPV	胃，腺癌，腎，嗜酸細胞瘤
969	SSPTVQVFSASGKPVE	胃，腺癌，腎，嗜酸細胞瘤
830	DIMRVNVDKVLERDQK	胃，彌漫性腺癌亞型，來源於甲狀腺的髓樣癌
831	DIMRVNVDKVLERDQKL	胃，彌漫性腺癌亞型，髓樣癌
832	IMRVNVDKVLERDQK	肺，非小細胞肺癌，淋巴結，霍奇金病
752	EEVITLIRSNQQLE	胰腺，腺癌
753	EEVITLIRSNQQLEN	胰腺，腺癌
754	IPADTFAALKNPNAML	胰腺，腺癌
755	LKQLLSDKQQKRQSG	胰腺，腺癌
756	LKQLLSDKQQKRQSGQ	胰腺，腺癌

118	DEHLLIQHY	腮腺，多形性腺瘤
119	KQVASSTGF	腮腺，多形性腺瘤
120	RDFGPASQHFL	腮腺，多形性腺瘤
121	RQLGEVASF	腮腺，多形性腺瘤
122	TEAETTANVL	腮腺，多形性腺瘤
123	GYLPVQTVL	腎，腎透明細胞癌，腮腺，多形性腺瘤
987	TRPYHSLPSEAVFA	腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
988	TRPYHSLPSEAVFAN	腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
989	VAVFTFHNHGRT	腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
990	VAVFTFHNHGRTA	腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
991	VAVFTFHNHGRTANL	腎上腺，腎上腺皮質腺瘤
339	FLDPDIGGVAV	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
340	HTAPPENKTW	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
341	LLDTPVKTQY	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
342	NAVKDFTSF	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
343	SGLLQIKKL	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
344	YHDKNIVLL	腎，腎透明細胞癌，胰腺，腺癌
71	HLKSIPVSL	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
72	KVWYNVENW	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
73	LPAYRAQLL	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
74	LSEQTSVPL	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
75	SLNQWLVSF	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
76	SMTSLAQKI	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
77	SSSGLHPPK	腎，腎透明細胞癌，攝護腺，腺癌
578	GGGYGSGGGSGGYGSRRF	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性，
579	GGSFGGRSSGSP	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性
580	KGGSFGGRSSGSP	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性
581	SGQQQSNYGPMKGGSFGGRSSGSPY	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性
582	SGSPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性
583	SPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性
584	YGGGYGSGGGSGGYGSRRF	結腸或直腸，胸腺，胸腺瘤，惡性
84	VPVPHTTAL	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
85	YQVLDVQRY	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
731	DGLNSLTYQVLDVQRYPL	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
732	HPVLQRQQLDYGIY	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
733	LNSLTYQVLDVQR	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
734	LNSLTYQVLDVQRYP	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
735	LNSLTYQVLDVQRYPL	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
736	LPQLVGVSTPLQG	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內

		膜型
737	LPQLVGVSTPLQGG	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
738	LPQLVGVSTPLQGGS	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
739	RLPQLVGVSTPLQGGS	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
740	SPHKVAIIIPFRNR	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
741	SPHKVAIIIPFRNRQE	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
742	SPHKVAIIIPFRNRQEH	腎，腎透明細胞癌，子宮內膜，腺癌，子宮內膜型
527	DEKQQHIVY	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
528	DEVYQVTVY	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
529	GEISEKAKL	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
530	YTMKEVLFY	肝，肝細胞癌，滑膜肉瘤
203	GPRPITQSEL	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，邊緣區 B 細胞型
204	KPEPVDKVA	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
205	TPSSRPASL	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
949	SPPQFRVNGAISN	卵巢，顆粒細胞瘤
950	SPPQFRVNGAISNFE	卵巢，顆粒細胞瘤
951	SPPQFRVNGAISNFEE	卵巢，顆粒細胞瘤
952	SPPQFRVNGAISNFEEF	卵巢，顆粒細胞瘤
953	VGKMFVDVYFQEDKK	卵巢，顆粒細胞瘤
954	VGKmFVDVYFQEDKKE	卵巢，顆粒細胞瘤
916	EEFKKLTSIKIQNDK	大腦，膠質母細胞瘤，小腸，胃腸道間質瘤(GIST)
917	INRRMADDNKLFR	大腦，膠質母細胞瘤，小腸，胃腸道間質瘤(GIST)
918	TATIVMVTNLKERKE	大腦，膠質母細胞瘤，小腸，胃腸道間質瘤(GIST)
526	RINEFSISSF	軟骨肉瘤
585	GNRINEFSISSF	軟骨肉瘤
586	HGNQITSDKVGRKV	軟骨肉瘤
587	IPPVNTNLENLYLQ	軟骨肉瘤
588	LQVLRLDGNEIKR	軟骨肉瘤
589	LQVLRLDGNEIKRS	軟骨肉瘤
590	LQVLRLDGNEIKRSA	軟骨肉瘤
592	LYVRLSHNSLTNNG	軟骨肉瘤
596	WIALHGNQITSD	軟骨肉瘤
597	WIALHGNQITSDK	軟骨肉瘤
165	ELNKLLEEI	卵巢，腺瘤
166	IPFSNPRVL	卵巢，腺瘤
167	LLDEGAKLLY	卵巢，腺瘤
168	SPADAHRNL	卵巢，腺瘤
96	APLQRSQSL	腎，腎細胞癌，透明細胞型

97	DEVHQDTY	腎，腎細胞癌，透明細胞型
98	LPHSATVTL	腎，腎細胞癌，透明細胞型
152	APSEYRYTL	胃，粘液腺癌
153	APSEYRYTLL	胃，粘液腺癌
154	EIFQNEVAR	胃，粘液腺癌
155	KDVLIPGKL	胃，粘液腺癌
156	VPLVREITF	胃，粘液腺癌
62	EEIDTTMRW	肝，肝細胞癌，脂瘤
63	ILDEKPVII	肝，肝細胞癌，脂瘤
64	LPQEPRTSL	肝，肝細胞癌，脂瘤
65	LTYKLPVA	肝，肝細胞癌，脂瘤
66	NEMELAHSSF	肝，肝細胞癌，脂瘤
67	REFPEANFEL	肝，肝細胞癌，脂瘤
68	THHIPDAKL	肝，肝細胞癌，脂瘤
69	TVKENLSLF	肝，肝細胞癌，脂瘤
70	VLLKKAVL	肝，肝細胞癌，脂瘤
136	ISMKILNSL	肺，非小細胞肺癌，胸腺，胸腺瘤
137	KTIAFLLPMF	肺，非小細胞肺癌，胸腺，胸腺瘤
138	RDSIINDF	肺，非小細胞肺癌，胸腺，胸腺瘤
139	SVKGGGGNEK	肺，非小細胞肺癌，胸腺，胸腺瘤
140	GIAKTGSGK	肺，非小細胞肺癌，胸腺，胸腺瘤
503	ALYATKTLR	胰腺，微囊腺瘤
504	MEYVISRI	胰腺，微囊腺瘤
505	VPVGRQPII	胰腺，微囊腺瘤
278	ATNGDLASR	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
279	GLHAEVTGVGY	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
280	HVSSTSSSF	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
281	LQADLQNGL	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
282	SELPVSEVA	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
283	SQTKSVFEI	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
284	THIFTSDGL	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
285	VIYFPPLQK	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
286	YPFSSEQKW	胰腺，腺癌，攝護腺，良性結節性增生
78	DLDVKKMPL	腎，癌
79	FYTVIPHNF	腎，癌
80	HHINTDNPSL	腎，癌
81	RVGEVGQSK	腎，癌
28	AELRSTASLL	脂瘤
29	APASSHERASM	脂瘤
30	ASRQAPPHI	脂瘤
31	AVKKNPGIAA	脂瘤
32	EEHLESHKKY	脂瘤
33	GEFTSARAV	脂瘤
34	GQSTPRLFSI	脂瘤
35	LVDDPLEY	脂瘤
36	RPKNLMQTL	脂瘤

37	RQAPPHIEL	脂瘤
38	SEAAELRSTA	脂瘤
490	DSIGSTVSSER	胃，腺癌，印戒細胞型，
491	LPYNNKDRDAL	胃，腺癌，印戒細胞型，
215	DAMKRVEEI	卵巢，卵泡膜細胞瘤-纖維瘤
216	DIKEVKQNI	卵巢，卵泡膜細胞瘤-纖維瘤
217	GPIYPGHGM	卵巢，卵泡膜細胞瘤-纖維瘤
963	GNTVIHLDQALARMR	肺，小細胞癌
964	NTVIHLDQALARMR	肺，小細胞癌
965	NTVIHLDQALARMRE	肺，小細胞癌
187	AADTERLAL	軟骨肉瘤
188	DMKAKVASL	軟骨肉瘤
189	HVLEEVQQV	軟骨肉瘤
190	KEAADTERL	軟骨肉瘤
191	RISEVLQKL	軟骨肉瘤
192	TEVRELVSL	軟骨肉瘤
875	SVEEFLSEKLERI	肝，肝腺瘤
876	VEEFLSEKLERI	肝，肝腺瘤
973	ADDLEGEAFLPL	脾，慢性粒細胞白血病
974	ADDLEGEAFLPLR	脾，慢性粒細胞白血病
975	ADDLEGEAFLPLRE	脾，慢性粒細胞白血病
976	GADDLEGEAFLPLR	脾，慢性粒細胞白血病
141	AETTDNVFTL	腎，腎透明細胞癌，甲狀腺，濾泡性腺瘤
142	SEYQRFAVM	腎，腎透明細胞癌，甲狀腺，濾泡性腺瘤
143	TFGERVVAF	腎，腎透明細胞癌，甲狀腺，濾泡性腺瘤
144	NENLVERF	胃，結腸，腺癌，粘液型
117	QLFSYAILGF	肝，肝細胞癌，結腸，非霍奇金淋巴瘤
845	GIRVAPVPLYNS	肺，非小細胞肺癌，肝，肝細胞癌
846	GIRVAPVPLYNSFH	肺，非小細胞肺癌，肝，肝細胞癌
847	NPNGIRVAPVPLYNSFH	肺，非小細胞肺癌，肝，肝細胞癌
478	AAVPVIISR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
479	EEIGKVAAA	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
480	FLKDLVASV	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
481	VIISRALEL	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
420	QIDYKTLVL	胃，轉移性，平滑肌肉瘤
421	VEDPTIVRI	胃，轉移性，平滑肌肉瘤
543	GEPLSYTRFSLARQ	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
544	GEPLSYTRFSLARQVD	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
545	GEPLSYTRFSLARQVDG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
546	GGEPLSYTRFSLARQVD	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
547	GGEPLSYTRFSLARQVDG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
548	NPGGYVAYSKAATVTG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
549	NPGGYVAYSKAATVTGK	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
550	NPGGYVAYSKAATVTGKL	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
551	NSVIIVDKNGRL	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
552	NSVIIVDKNGRLV	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌

553	NSVIIVDKNGRLVY	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
554	RVEYHFLSPYVSPK	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
555	RVEYHFLSPYVSPKE	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
556	RVEYHFLSPYVSPKESPF	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
557	SPFRHVFWGSGSHTL	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
558	SVIIVDKNGRLV	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
559	VEYHFLSPYVSPK	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
560	VEYHFLSPYVSPKE	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
388	AEGPAGGFMVV	脾，慢性粒細胞白血病
389	AYYRDAEAY	脾，慢性粒細胞白血病
390	QVNRPLTMR	脾，慢性粒細胞白血病
391	RHSPVFQVY	脾，慢性粒細胞白血病
392	SLPVPNSAY	脾，慢性粒細胞白血病
393	TLGPPGTAHLY	脾，慢性粒細胞白血病
308	VLYVGSKTK	神經鞘瘤
309	KTKEQVTNV	神經鞘瘤
310	MPVDPDNEAY	神經鞘瘤
311	AEKTKQGVA	神經鞘瘤
446	EAFEFVKQR	胃，腺癌，乳腺，癌
447	NHFEGHYQY	胃，腺癌，乳腺，癌

【0023】 本發明的另一個更優選方面涉及本發明的肽的使用，更優選為聯合用於免疫治療如下表 5 中列出的疾病。

【0024】 表 5：本發明的更優選的肽以及治療的疾病

序列號	氨基酸序列	組織和疾病
22	LEVEERTKPV	乳腺，癌
23	RDSPINANLRY	乳腺，癌
24	RPFVIVTA	乳腺，癌
25	RPIINTPMV	乳腺，癌
26	SPTSSRTSSL	乳腺，癌
27	ATSAPLVSR	肺，神經內分泌癌
114	YGNPRTNGM	乳腺，癌
102	FSITKSVEL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
103	GQTKNDLVV	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
104	LSQEVCRD	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
105	RDIQSPEQI	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
106	REDNSSNSL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
107	TEHQEPGL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
108	TKNDLVVSL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
977	AGREINLVDAHLKSE	淋巴結，霍奇金病
978	AGREINLVDAHLKSEQT	淋巴結，霍奇金病
979	GREINLVDAHLKSE	淋巴結，霍奇金病

980 KPGIVYASLNHSVIG	淋巴結，霍奇金病
981 NKPGIVYASLNHSVIG	淋巴結，霍奇金病
982 TTLYVTDVKSASERPS	淋巴結，霍奇金病
220 RIHTGEKPYK	甲狀腺，結節性增生
53 APGSVLPRAL	淋巴結，霍奇金病
54 DIKEHPLL	淋巴結，霍奇金病
55 DSAGPQDAR	淋巴結，霍奇金病
56 FQYAKESYI	淋巴結，霍奇金病
57 KVLSWPFLM	淋巴結，霍奇金病
58 LENDQSLSF	淋巴結，霍奇金病
59 SPSRQPQV	淋巴結，霍奇金病
60 SRHQSFTTK	淋巴結，霍奇金病
61 SSHNASKTL	淋巴結，霍奇金病
1003 DNQYAVLENQKSSH	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1004 GPPEIYSDTQFPS	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1005 GPPEIYSDTQFPSLQ	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1006 TPQGPPEIYSDTQFPS	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1007 TPQGPPEIYSDTQFPSLQ	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1008 TPQGPPEIYSDTQFPSLQST	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
91 EHADDDPSL	腎，腎母細胞瘤
92 SEESVKSTTL	腎，腎母細胞瘤
93 SPRPPLGSSL	腎，腎母細胞瘤
94 SPWWRSSL	腎，腎母細胞瘤
95 VYTPVDSLVF	腎，腎母細胞瘤
18 DALLKRTM	皮膚，基底細胞癌
19 GEDVRSALL	皮膚，基底細胞癌
20 KFAEEFYSF	皮膚，基底細胞癌
21 YGYDNVKEY	皮膚，基底細胞癌
661 EYVSLYHQPAAM	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型，
662 IKAEYKGRVTLKQYPR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
663 LNVHSEYEPSWEEQP	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
664 LPYLFQmPAYASSS	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
665 LPYLFQmPAYASSSK	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
666 NFIKAEYKGRVT	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
667 TNFIKAEYKGRVT	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
668 TTNFIKAEYKGRVT	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
669 VTLNVHSEYEPSWEEQP	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
670 YPRKNLFLVEVTQLTESDS	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
671 YPRKNLFLVEVTQLTESDSG	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
780 DNGHLYREDQTSPAPG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
781 DNGHLYREDQTSPAPGLR	腎，血管平滑肌脂肪瘤
782 EVQVFAPANALPARSE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
783 GHLYREDQTSPAPG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
784 LPARSEAAAVQPVIG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
785 NGHLYREDQTSPAPG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
786 NGHLYREDQTSPAPGL	腎，血管平滑肌脂肪瘤

787 NGHLYREDQTSPAPGLR	腎，血管平滑肌脂肪瘤
788 VFAPANALPARSEAA	腎，血管平滑肌脂肪瘤
789 VQVFAPANALPARSE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
178 HEIDRYTAI	非霍奇金淋巴瘤
179 VFTLKPLEF	非霍奇金淋巴瘤
180 YWVPRNAL	非霍奇金淋巴瘤
694 DGELIRTQPQRLPQ	肌內脂肪瘤
695 GELIRTQPQRLPQ	肌內脂肪瘤
696 NPSDGELIRTQPQRLP	肌內脂肪瘤
697 NPSDGELIRTQPQRLPQ	肌內脂肪瘤
698 NPSDGELIRTQPQRLPQL	肌內脂肪瘤
922 FDFSQNTRVPRLPE	非霍奇金淋巴瘤
923 GDAPAILFDKEF	非霍奇金淋巴瘤
924 VTHEIDRYTAIAY	非霍奇金淋巴瘤
692 DAGSYKAQINQRNFE	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
693 DAGSYKAQINQRNFEVT	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤
1 AEHPNVTLTI	脾，非霍奇金淋巴瘤
2 FLAEHPNVTL	脾，非霍奇金淋巴瘤
4 EVAEFLARH	脾，非霍奇金淋巴瘤
5 RHSNVNLTI	脾，非霍奇金淋巴瘤
222 QSTQRSLAL	宮頸，鱗狀細胞癌
223 RDLQMNQALRF	宮頸，鱗狀細胞癌
224 RELESQLHVL	宮頸，鱗狀細胞癌
225 SEAEKLTLV	宮頸，鱗狀細胞癌
6 HPDNVKLFL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
7 ISDTGELKL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
8 KVNGKLVALK	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
9 NRLSAQAAL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
10 TPFTAIREA	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
11 FGLARAKSV	腎，腎細胞癌，透明細胞型
12 KIADFGLAR	肝，肝細胞癌
812 DGSYRIFSKGASE	脂肪肉瘤
813 GSYRIFSKGASE	脂肪肉瘤
814 SDGSYRIFSKGASE	脂肪肉瘤
815 SVKKMMKDNNLVRH	肝，肝細胞癌
816 VKKMMKDNNLVRH	肝，肝細胞癌
145 KITVPASQK	結腸，非霍奇金淋巴瘤
146 KITVPASQKL	結腸，非霍奇金淋巴瘤
147 VPASQKLRQL	結腸，非霍奇金淋巴瘤
537 ITARPVLW	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
538 KLMSPKLYVW	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
539 KVSAVTLAY	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
540 VEGSGELFRW	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
672 ADLSSFKSQELN	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
673 ADLSSFKSQELNER	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
674 ADLSSFKSQELNERN	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移

675 ADLSSFKSQELNERNE	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
676 ADLSSFKSQELNERNEA	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
677 AEQQRLKSQDLELSWNLNG	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
678 EQQRLKSQDLELSWN	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
679 ISQELEELRAEQQR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
680 ISQELEELRAEQQRLK	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
681 KGTKQWVHARYA	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
682 QADLSSFKSQELNER	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
683 SWNLNGLQADLSSFK	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
684 TGSWIGLRNLDLKG	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
743 AIVQAVSAHRHR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
744 ARNFERNKAIKVI	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
745 ARNFERNKAIKVIIA	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
746 NFERNKAIKVII	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
747 NFERNKAIKVIIA	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
748 VAIVQAVSAHRH	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
749 VAIVQAVSAHRHR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
750 VAIVQAVSAHRHRA	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
751 VAIVQAVSAHRHRAR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
818 VDKVLERDQKLSE	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
819 VDKVLERDQKLSELD	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
820 VDKVLERDQKLSELDD	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
821 VDKVLERDQKLSELDDR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
822 VLERDQKLSELDDR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
833 VDKVLERDQKLSE	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
834 VDKVLERDQKLSELD	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
835 VDKVLERDQKLSELDD	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
836 VDKVLERDQKLSELDDR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
837 VLERDQKLSELDDR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
848 DDPAIDVCKKLLGKYPN	胰腺，腺癌
849 DKQPYSKLPGVSLLKP	胰腺，腺癌
850 DKQPYSKLPGVSLLKPL	胰腺，腺癌
851 HPRYYISANVTGFK	胰腺，腺癌
852 SHPRYYISANVTG	胰腺，腺癌
853 SHPRYYISANVTGFK	胰腺，腺癌
854 TSHPRYYISANVTG	胰腺，腺癌
855 TSHPRYYISANVTGFK	胰腺，腺癌
908 DVGMFVALTKLGQPD	宮頸，鱗狀細胞癌
909 VGmFVALTKLGQPD	宮頸，鱗狀細胞癌
1015 GSSFFGELFNQNPE	甲狀腺，乳頭狀癌
1016 SGSSFFGELFNQNPE	甲狀腺，乳頭狀癌
466 DEMRFVTQI	睾丸，混合性生殖細胞瘤
467 ETVHFATTQW	睾丸，混合性生殖細胞瘤
468 LPPPATQI	睾丸，混合性生殖細胞瘤
633 GNPAYRSFSNSLSQ	腎，血管平滑肌脂肪瘤
634 GPPGEAGYKAFSSLLA	腎，血管平滑肌脂肪瘤

635 GPPGEAGYKAFSSLLASS	腎，血管平滑肌脂肪瘤
636 GPPGEAGYKAFSSLLASSA	腎，血管平滑肌脂肪瘤
637 GPPGEAGYKAFSSLLASSAVSPE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
639 GYKAFSSLLASSAVSP	腎，血管平滑肌脂肪瘤
640 GYKAFSSLLASSAVSPE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
641 KAFSSLLASSAVSPE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
642 NPAYRSFSNSLSQ	腎，血管平滑肌脂肪瘤
643 SRDDFQEGREGIVAR	腎，血管平滑肌脂肪瘤
644 SSSSFHPAPGNAQ	腎，血管平滑肌脂肪瘤
645 VARLTESLFLDL	腎，血管平滑肌脂肪瘤
646 VARLTESLFLDLLG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
647 VIAGNPAYRSFSN	腎，血管平滑肌脂肪瘤
648 VPQPEPETWEQILRRNVLQ	腎，血管平滑肌脂肪瘤
649 YKAFSSLLASSAVS	腎，血管平滑肌脂肪瘤
650 YKAFSSLLASSAVSP	腎，血管平滑肌脂肪瘤
651 YKAFSSLLASSAVSPE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
992 EDDYIKSWEDNQQGDE	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
993 ELERIQIQEAAKKKPG	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
994 ERIQIQEAAKKKP	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
995 ERIQIQEAAKKKPG	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
996 ERIQIQEAAKKKPGI	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
997 LERIQIQEAAKKKPG	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
998 LSSISQYSGKIK	胸膜，惡性胸膜間皮瘤，
941 EERNLLSVAYKNVVGAR	食管，腺癌
942 ERNLLSVAYKNVVGAR	食管，腺癌
943 IAELDTLSEESYKD	外陰，鱗狀細胞癌
944 IAELDTLSEESYKDS	外陰，鱗狀細胞癌
218 GDYGRAFNL	胃，轉移性，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
219 TRHKIVHTK	胃，轉移性，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
221 KAFNWFSTL	胃，轉移性，淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
541 RPKSNIVL	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
542 RPKSNIVLL	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
1001 INSRFPIPSATDPD	大腦，膠質母細胞瘤，腦，少突膠質細胞瘤，
1002 VQHYELLNGQSVFG	大腦，膠質母細胞瘤，腦，少突膠質細胞瘤，
910 AGVFHVEKNGRY	結腸，腺癌，粘液型
911 FAGVFHVEKNGRYS	結腸，腺癌，粘液型
912 GPITITIVNRDGTR	結腸，腺癌，粘液型
913 NGRYSISRTEAADL	結腸，腺癌，粘液型
45 DELPKFHQY	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
46 DVTGQFPSSF	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
47 EHSRVLQQL	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
48 IKVSKQLL	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
49 KPRQSSPQL	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病

50 KQLLAALEI	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
51 RRKDLVLKY	肝臟，局灶性結節增生
52 RTRDYASLPPK	白血細胞，慢性淋巴細胞性白血病
124 GQKEALLKY	滑膜肉瘤
125 KPSEERKTI	滑膜肉瘤
126 KQTPKVLVV	滑膜肉瘤
127 SVIQHVQSF	滑膜肉瘤
128 TPIERIPYL	滑膜肉瘤
773 LPEFYKTVSPAL	子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
774 VGQFIQDVKNSRST	子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
775 VGQFIQDVKNSRSTD	子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
776 VVGQFIQDVKNSRS	子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
777 VVGQFIQDVKNSRST	子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
778 VVGQFIQDVKNSRSTD	子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
779 VVGQFIQDVKNSRSTDS	子宮內膜，腺癌，子宮內膜樣型
687 GPMKGGNFGGRSSGP	胸腺，胸腺瘤，惡性
688 GPYGGGGQYFAKP	胸腺，胸腺瘤，惡性
689 KGGNFGGRSSGP	胸腺，胸腺瘤，惡性
690 NDFGNYNNQSSNFGP	胸腺，胸腺瘤，惡性
691 SGPYGGGGQYFAKP	胸腺，胸腺瘤，惡性
13 AAANIIRTL	腎上腺，腎上腺皮質癌
14 GRFKNLREAL	腎上腺，腎上腺皮質癌
15 MSPFSKATL	腎上腺，腎上腺皮質癌
16 QEDPGDNQITL	腎上腺，腎上腺皮質癌
17 SPFSKATL	腎上腺，腎上腺皮質癌
129 AEVEKNETV	脾，非霍奇金淋巴瘤
130 EVKEEIPLV	脾，非霍奇金淋巴瘤
131 KPTSARSGL	脾，非霍奇金淋巴瘤
132 KYIETTPLTI	脾，非霍奇金淋巴瘤
133 SEIKTSIEV	脾，非霍奇金淋巴瘤
134 SVKPTSATK	脾，非霍奇金淋巴瘤
135 YPNKGVGQA	脾，非霍奇金淋巴瘤
966 ENNEIISNIRDSVIN	腎，嗜酸細胞瘤
967 NNEIISNIRDSVIN	腎，嗜酸細胞瘤
968 SPTVQVFSASGKPV	腎，嗜酸細胞瘤
969 SSPTVQVFSASGKPVE	腎，嗜酸細胞瘤
830 DIMRVNVDKVLERDQK	來源於甲狀腺的髓樣癌
831 DIMRVNVDKVLERDQKL	來源於甲狀腺的髓樣癌
832 IMRVNVDKVLERDQK	淋巴結，霍奇金病
752 EEVITLIRSNQQLE	胰腺，腺癌，
753 EEVITLIRSNQQLEN	胰腺，腺癌，
754 IPADTFAALKNPNAML	胰腺，腺癌
755 LKQLLSDKQQKRQSG	胰腺，腺癌
756 LKQLLSDKQQKRQSGQ	胰腺，腺癌
339 FLDPDIGGVAV	胰腺，腺癌
340 HTAPPENKTW	胰腺，腺癌

341 LLDTPVKTQY	胰腺，腺癌
342 NAVKDFTSF	胰腺，腺癌
343 SGLLQIKKL	胰腺，腺癌
344 YHDKNIVLL	胰腺，腺癌
71 HLKSIPVSL	攝護腺，腺癌
72 KVWYNVENW	攝護腺，腺癌
73 LPAYRAQLL	攝護腺，腺癌
74 LSEQTSVPL	攝護腺，腺癌
75 SLNQWLVSF	攝護腺，腺癌
76 SMTSLAQKI	攝護腺，腺癌
77 SSSGLHPPK	攝護腺，腺癌
578 GGGYGSGGGSGGYGSRRF	胸腺，胸腺瘤，惡性
579 GGSFGGRSSGSP	胸腺，胸腺瘤，惡性
580 KGGSFGGRSSGSP	胸腺，胸腺瘤，惡性
583 SPYGGGYGSGGGSGGYGSRRF	胸腺，胸腺瘤，惡性
584 YGGGYGSGGGSGGYGSRRF	胸腺，胸腺瘤，惡性
84 VPVPHTTAL	子宮內膜，腺癌
85 YQVLDVQRY	子宮內膜，腺癌
731 DGLNSLTYQVLDVQRYPL	子宮內膜，腺癌
732 HPVLQRQQLDYGIY	子宮內膜，腺癌
733 LNSLTYQVLDVQR	子宮內膜，腺癌
734 LNSLTYQVLDVQRYP	子宮內膜，腺癌
735 LNSLTYQVLDVQRYPL	子宮內膜，腺癌
736 LPQLVGVSTPLQG	子宮內膜，腺癌
737 LPQLVGVSTPLQGG	子宮內膜，腺癌
738 LPQLVGVSTPLQGGS	子宮內膜，腺癌
739 RLPQLVGVSTPLQGGS	子宮內膜，腺癌
740 SPHKVAIIIPFRNR	子宮內膜，腺癌
741 SPHKVAIIIPFRNRQE	子宮內膜，腺癌
742 SPHKVAIIIPFRNRQEH	子宮內膜，腺癌
527 DEKQQHIVY	滑膜肉瘤
528 DEVYQVTVY	滑膜肉瘤
529 GEISEKAKL	滑膜肉瘤
530 YTMKEVLFY	滑膜肉瘤
203 GPRPITQSEL	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，邊緣區 B 細胞型
204 KPEPVDKVA	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，邊緣區 B 細胞型
205 TPSSRPASL	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，邊緣區 B 細胞型
949 SPPQFRVNGAISN	卵巢，顆粒細胞瘤
950 SPPQFRVNGAISNFE	卵巢，顆粒細胞瘤
951 SPPQFRVNGAISNFEE	卵巢，顆粒細胞瘤
952 SPPQFRVNGAISNFEEF	卵巢，顆粒細胞瘤
953 VGKMFVDVYFQEDKK	卵巢，顆粒細胞瘤
954 VGKmFVDVYFQEDKKE	卵巢，顆粒細胞瘤

916 EEFKKLTSIKIQNDK	小腸，胃腸道間質瘤 (GIST)
917 INRRMADDNKLFR	小腸，胃腸道間質瘤 (GIST)
918 TATIVMVTNLKERKE	小腸，胃腸道間質瘤 (GIST)
526 RINEFSISSF	結締組織，軟骨肉瘤
585 GNRINEFSISSF	結締組織，軟骨肉瘤
586 HGNQITSDKVGRKV	結締組織，軟骨肉瘤
587 IPPVNTNLENLYLQ	結締組織，軟骨肉瘤
588 LQVLRLDGNEIKR	結締組織，軟骨肉瘤
589 LQVLRLDGNEIKRS	結締組織，軟骨肉瘤
590 LQVLRLDGNEIKRSA	結締組織，軟骨肉瘤
591 LRELHLDHNQISRVPN	結締組織，軟骨肉瘤
592 LYVRLSHNSLTNNG	結締組織，軟骨肉瘤，
593 VPSRMKYVYFQNNQ	結締組織，軟骨肉瘤
594 VPSRMKYVYFQNNQIT	結締組織，軟骨肉瘤
595 VPSRMKYVYFQNNQITS	結締組織，軟骨肉瘤
596 WIALHGNQITSD	結締組織，軟骨肉瘤
597 WIALHGNQITSDK	結締組織，軟骨肉瘤
165 ELNKLLEEI	卵巢，腺癌，子宮內膜樣型
166 IPFSNPRVL	卵巢，腺癌，子宮內膜樣型
167 LLDEGAKLLY	卵巢，腺癌，子宮內膜樣型
168 SPADAHRNL	卵巢，腺癌，子宮內膜樣型
96 APLQRSQSL	腎，腎細胞癌，透明細胞型
97 DEVHQDTY	腎，腎細胞癌，透明細胞型
98 LPHSATVTL	腎，腎細胞癌，透明細胞型
152 APSEYRYTL	胃，粘液腺癌
153 APSEYRYTLL	胃，粘液腺癌
154 EIFQNEVAR	胃，粘液腺癌
155 KDVLIPGKL	胃，粘液腺癌
156 VPLVREITF	胃，粘液腺癌
136 ISMKILNSL	胸腺，胸腺瘤，良性
137 KTIAFLLPMF	胸腺，胸腺瘤，良性
138 RDSIINDF	胸腺，胸腺瘤，良性
139 SVKGGGGNEK	胸腺，胸腺瘤，良性
140 GIAKTGSGK	胸腺，胸腺瘤，良性
503 ALYATKTLR	胰腺，微囊腺瘤
504 MEYVISRI	胰腺，微囊腺瘤
505 VPVGRQPII	胰腺，微囊腺瘤
278 ATNGDLASR	攝護腺，良性結節增生
279 GLHAEVTGVGY	攝護腺，良性結節增生
280 HVSSTSSSF	攝護腺，良性結節增生
281 LQADLQNGL	攝護腺，良性結節增生
282 SELPVSEVA	攝護腺，良性結節增生
283 SQTKSVFEI	攝護腺，良性結節增生
284 THIFTSDGL	攝護腺，良性結節增生
285 VIYFPPLQK	攝護腺，良性結節增生
286 YPFSSEQKW	攝護腺，良性結節增生

963 GNTVIHLDQALARMR	肺，小細胞癌
964 NTVIHLDQALARMR	肺，小細胞癌
965 NTVIHLDQALARMRE	肺，小細胞癌
187 AADTERLAL	結締組織，軟骨肉瘤
188 DMKAKVASL	結締組織，軟骨肉瘤
189 HVLEEVQQV	結締組織，軟骨肉瘤
190 KEAADTERL	結締組織，軟骨肉瘤
191 RISEVLQKL	結締組織，軟骨肉瘤
192 TEVRELVSL	
973 ADDLEGEAFLPL	脾，慢性粒細胞白血病
974 ADDLEGEAFLPLR	脾，慢性粒細胞白血病
975 ADDLEGEAFLPLRE	脾，慢性粒細胞白血病
976 GADDLEGEAFLPLR	脾，慢性粒細胞白血病
141 AETTDNVFTL	甲狀腺，濾泡性腺瘤
142 SEYQRFAVM	甲狀腺，濾泡性腺瘤
143 TFGERVVAF	甲狀腺，濾泡性腺瘤
144 NENLVERF	胃，結腸，腺癌，粘液型
117 QLFSYAILGF	結腸，非霍奇金淋巴瘤
845 GIRVAPVPLYNS	肺，非小細胞肺癌，肝，肝細胞癌
846 GIRVAPVPLYNSFH	肺，非小細胞肺癌，肝，肝細胞癌
847 NPNGIRVAPVPLYNSFH	肺，非小細胞肺癌，肝，肝細胞癌
478 AAVPVIISR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
479 EEIGKVAAA	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
480 FLKDLVASV	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
481 VIISRALEL	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
420 QIDYKTLVL	平滑肌肉瘤
421 VEDPTIVRI	平滑肌肉瘤
543 GEPLSYTRFSLARQ	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
544 GEPLSYTRFSLARQVD	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
545 GEPLSYTRFSLARQVDG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
546 GGEPLSYTRFSLARQVD	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
547 GGEPLSYTRFSLARQVDG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
548 NPGGYVAYSKAATVTG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
549 NPGGYVAYSKAATVTGK	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
550 NPGGYVAYSKAATVTGKL	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
551 NSVIIVDKNGRL	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
552 NSVIIVDKNGRLV	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
553 NSVIIVDKNGRLVY	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
554 RVEYHFLSPYVSPK	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
555 RVEYHFLSPYVSPKE	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
556 RVEYHFLSPYVSPKESPF	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
557 SPFRHVFWGSGSHTL	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
558 SVIIVDKNGRLV	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
559 VEYHFLSPYVSPK	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
560 VEYHFLSPYVSPKE	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
388 AEGPAGGFmVV	脾，慢性粒細胞白血病

389 AYYRDAEAY	脾，慢性粒細胞白血病
390 QVNRPLTMR	脾，慢性粒細胞白血病
391 RHSPVFQVY	脾，慢性粒細胞白血病
392 SLPVPNSAY	脾，慢性粒細胞白血病
393 TLGPPGTAHLY	脾，慢性粒細胞白血病
308 VLYVGSKTK	神經鞘瘤
309 KTKEQVTNV	神經鞘瘤
310 MPVDPDNEAY	神經鞘瘤
311 AEKTKQGVA	神經鞘瘤
446 EAFEFVKQR	胃，彌漫性腺癌亞型，乳腺，癌
447 NHFEGHYQY	胃，彌漫性腺癌亞型，乳腺，癌

【0025】 最後，本發明的最優選方面涉及本發明中肽的使用，最優選為聯合用於免疫治療如下表 6 中列出的疾病。

【0026】 表 6：本發明中的最優選的肽以及治療的疾病

序列號	氨基酸序列	組織和疾病
22	LEVEERTKPV	乳腺，癌
23	RDSPINANLRY	乳腺，癌
24	RPFVIVTA	乳腺，癌
25	RPIINTPMV	乳腺，癌
26	SPTSSRTSSL	乳腺，癌
27	ATSAPLVSR	肺，神經內分泌癌（非小細胞型）
114	YGNPRTNGM	乳腺，癌
102	FSITKSVEL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
103	GQTKNDLVV	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
104	LSQEVCRD	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
105	RDIQSPEQI	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
106	REDNSSNSL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
107	TEHQEPGL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
108	TKNDLVVSL	非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
977	AGREINLVDAHLKSE	淋巴結，霍奇金病
978	AGREINLVDAHLKSEQT	淋巴結，霍奇金病
979	GREINLVDAHLKSE	淋巴結，霍奇金病
980	KPGIVYASLNHSVIG	淋巴結，霍奇金病
981	NKPGIVYASLNHSVIG	淋巴結，霍奇金病
982	TTLYVTDVKSASERPS	淋巴結，霍奇金病
220	RIHTGEKPYK	結腸或直腸，甲狀腺，結節性增生
53	APGSVLPRAL	淋巴結，霍奇金病
54	DIKEHPLL	淋巴結，霍奇金病
55	DSAGPQDAR	淋巴結，霍奇金病

56	FQYAKESYI	淋巴結，霍奇金病
57	KVLSWPFLM	淋巴結，霍奇金病
58	LENDQSLSF	淋巴結，霍奇金病
59	SPSRQPQV	淋巴結，霍奇金病
60	SRHQSFTTK	淋巴結，霍奇金病
61	SSHNASKTL	淋巴結，霍奇金病
1003	DNQYAVLENQKSSH	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1004	GPPEIYSDTQFPS	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1005	GPPEIYSDTQFPSLQ	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1006	TPQGPPEIYSDTQFPS	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1007	TPQGPPEIYSDTQFPSLQ	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
1008	TPQGPPEIYSDTQFPSLQST	胸膜，惡性胸膜間皮瘤
661	EYVSLYHQPAAM	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
662	IKAEYKGRVTLKQYPR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
663	LNVHSEYEPSWEEQP	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
664	LPYLFQMPAYASSS	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
665	LPYLFQMPAYASSSK	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
666	NFIKAEYKGRVT	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
667	TNFIKAEYKGRVT	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
668	TTNFIKAEYKGRVT	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
669	VTLNVHSEYEPSWEEQP	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
670	YPRKNLFLVEVTQLTESDS	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
671	YPRKNLFLVEVTQLTESDSG	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
780	DNGHLYREDQTSPAPG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
781	DNGHLYREDQTSPAPGLR	腎，血管平滑肌脂肪瘤
782	EVQVFAPANALPARSE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
783	GHLYREDQTSPAPG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
784	LPARSEAAAVQPVIG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
785	NGHLYREDQTSPAPG	腎，血管平滑肌脂肪瘤
786	NGHLYREDQTSPAPGL	腎，血管平滑肌脂肪瘤
787	NGHLYREDQTSPAPGLR	腎，血管平滑肌脂肪瘤
788	VFAPANALPARSEAA	腎，血管平滑肌脂肪瘤
789	VQVFAPANALPARSE	腎，血管平滑肌脂肪瘤
222	QSTQRSLAL	宮頸，鱗狀細胞癌
223	RDLQMNQALRF	宮頸，鱗狀細胞癌
224	RELESQLHVL	宮頸，鱗狀細胞癌
225	SEAEKLTLV	宮頸，鱗狀細胞癌
12	KIADFGLAR	肝，肝細胞癌
812	DGSYRIFSKGASE	結腸或直腸
813	GSYRIFSKGASE	結腸或直腸
814	SDGSYRIFSKGASE	結腸或直腸
815	SVKKMMKDNNLVRH	結腸或直腸，肝，肝細胞癌
816	VKKMMKDNNLVRH	結腸或直腸，肝，肝細胞癌
743	AIVQAVSAHRHR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
744	ARNFERNKAIKVI	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
745	ARNFERNKAIKVIIA	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型

746	NFERNKAIKVII	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
747	NFERNKAIKVIIA	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
748	VAIVQAVSAHRH	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
749	VAIVQAVSAHRHR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
750	VAIVQAVSAHRHRA	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
751	VAIVQAVSAHRHRAR	非霍奇金淋巴瘤，外周 T 細胞型
818	VDKVLERDQKLSE	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
819	VDKVLERDQKLSELD	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
820	VDKVLERDQKLSELDD	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
821	VDKVLERDQKLSELDDR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
822	VLERDQKLSELDDR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
833	VDKVLERDQKLSE	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
834	VDKVLERDQKLSELD	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
835	VDKVLERDQKLSELDD	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
836	VDKVLERDQKLSELDDR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
837	VLERDQKLSELDDR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
908	DVGMFVALTKLGQPD	宮頸，鱗狀細胞癌
909	VGmFVALTKLGQPD	宮頸，鱗狀細胞癌
218	GDYGRAFNL	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
219	TRHKIVHTK	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
221	KAFNWFSTL	淋巴結，非霍奇金淋巴瘤，小淋巴細胞型
541	RPKSNIVL	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
542	RPKSNIVLL	非霍奇金淋巴瘤，彌漫性大 B 細胞型
752	EEVITLIRSNQQLE	胰腺，腺癌
753	EEVITLIRSNQQLEN	胰腺，腺癌
754	IPADTFAALKNPNAML	胰腺，腺癌
755	LKQLLSDKQQKRQSG	胰腺，腺癌
756	LKQLLSDKQQKRQSGQ	胰腺，腺癌
71	HLKSIPVSL	攝護腺，腺癌
72	KVWYNVENW	攝護腺，腺癌
73	LPAYRAQLL	攝護腺，腺癌
74	LSEQTSVPL	攝護腺，腺癌
75	SLNQWLVSF	攝護腺，腺癌
76	SMTSLAQKI	攝護腺，腺癌
77	SSSGLHPPK	攝護腺，腺癌
527	DEKQQHIVY	滑膜肉瘤
528	DEVYQVTVY	滑膜肉瘤
529	GEISEKAKL	滑膜肉瘤
530	YTMKEVLFY	滑膜肉瘤
165	ELNKLLEEI	卵巢，腺癌，子宮內膜樣型
166	IPFSNPRVL	卵巢，腺癌，子宮內膜樣型
167	LLDEGAKLLY	卵巢，腺癌，子宮內膜樣型
168	SPADAHRNL	卵巢，腺癌，子宮內膜樣型
96	APLQRSQSL	腎，腎細胞癌，透明細胞型
97	DEVHQDTY	腎，腎細胞癌，透明細胞型
98	LPHSATVTL	腎，腎細胞癌，透明細胞型

278	ATNGDLASR	攝護腺，良性結節增生
279	GLHAEVTGVGY	攝護腺，良性結節增生
280	HVSSTSSSF	攝護腺，良性結節增生
281	LQADLQNGL	攝護腺，良性結節增生
282	SELPVSEVA	攝護腺，良性結節增生
283	SQTKSVFEI	攝護腺，良性結節增生
284	THIFTSDGL	攝護腺，良性結節增生
285	VIYFPPLQK	攝護腺，良性結節增生
286	YPFSSEQKW	攝護腺，良性結節增生
973	ADDLEGEAFLPL	脾，慢性粒細胞白血病
974	ADDLEGEAFLPLR	脾，慢性粒細胞白血病
975	ADDLEGEAFLPLRE	脾，慢性粒細胞白血病
976	GADDLEGEAFLPLR	脾，慢性粒細胞白血病
141	AETTDNVFTL	甲狀腺，濾泡性腺瘤
142	SEYQRFAVM	甲狀腺，濾泡性腺瘤
143	TFGERVVAF	甲狀腺，濾泡性腺瘤
144	NENLVERF	結腸，腺癌，粘液型
845	GIRVAPVPLYNS	肝，肝細胞癌
846	GIRVAPVPLYNSFH	肝，肝細胞癌
847	NPNGIRVAPVPLYNSFH	肝，肝細胞癌
478	AAVPVIISR	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
479	EEIGKVAAA	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
480	FLKDLVASV	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
481	VIISRALEL	淋巴結，甲狀腺乳頭狀癌，轉移
420	QIDYKTLVL	平滑肌肉瘤
421	VEDPTIVRI	平滑肌肉瘤
543	GEPLSYTRFSLARQ	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
544	GEPLSYTRFSLARQVD	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
545	GEPLSYTRFSLARQVDG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
546	GGEPLSYTRFSLARQVD	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
547	GGEPLSYTRFSLARQVDG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
548	NPGGYVAYSKAATVTG	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
549	NPGGYVAYSKAATVTGK	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
550	NPGGYVAYSKAATVTGKL	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
551	NSVIIVDKNGRL	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
552	NSVIIVDKNGRLV	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
553	NSVIIVDKNGRLVY	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
554	RVEYHFLSPYVSPK	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
555	RVEYHFLSPYVSPKE	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
556	RVEYHFLSPYVSPKESPF	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
557	SPFRHVFWGSGSHTL	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
558	SVIIVDKNGRLV	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
559	VEYHFLSPYVSPK	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌
560	VEYHFLSPYVSPKE	肺，非小細胞肺癌，肺，腺癌

【0027】 B4GALT1 編碼似乎對有供體基質 UDP-半乳糖有獨有特異性的 II 型膜結合糖蛋白 (RefSeq)。B4GALT1 被證明在多種高轉移性細胞系（例如人肺癌和卵巢癌細胞系）中上調，被描述為大腸癌侵襲性表型的一種有價值的候選生物標誌物 (Poeta et al., 2012; Zhou et al., 2012)。

【0028】 CP 編碼一種金屬蛋白，其與血漿中大多數銅結合，並參與Fe(II) 轉鐵蛋白至 Fe(III) 轉鐵蛋白的過氧化 (RefSeq)。

【0029】 CST3 編碼許多胱抑素超家族，其包括多個胱抑素樣序列在內的蛋白 (RefSeq)。

【0030】 CTSH 編碼一種溶酶體半胱氨酸蛋白酶，其對於溶酶體蛋白質總體降解非常重要(RefSeq)。CTSH 在病理情況下（包括乳腺癌、黑色素瘤、膠質瘤、結直腸癌和前列腺癌）表達增加。CTSH 介導的踝蛋白處理被認為可透過影響整合素的活化和粘合強度來促進癌細胞的進展 (Jevnikar et al., 2013)。

【0031】 DNAJC5 編碼 J 蛋白家族中的一個成員。J 蛋白透過調節 70kDa 熱休克蛋白的 ATP 酶活性而在許多細胞過程中發揮作用 (RefSeq)。

【0032】 FAIM3 也稱為 TOSO，編碼 IgM 的一個 Fc 受體 (RefSeq)。FAIM3 被鑒定為慢性淋巴細胞性白血病中過量表達，並與抗凋亡特性相關聯，並且受 B 細胞受體啟動調節。這些研究表明，FAIM3 可以作為高風

險慢性淋巴細胞性白血病的預後指標（Pallasch et al., 2008; Yi et al., 2011; Yu et al., 2011）。

【0033】 FCER2編碼B細胞特異性抗原和IgE的低親和力受體。它在B細胞生長和分化以及IgE產生調節中發揮重要作用（RefSeq）。

【0034】 FMOD編碼小間隙蛋白聚糖家族中的一員。所編碼的蛋白質具有一個中心區域，其含有富含亮氨酸重複與4個硫酸角質素鏈，側翼有含有二硫鍵的末端結構域（RefSeq）。FMOD被證明在慢性淋巴細胞白血病細胞中高度過量表達。因此，FMOD可作為慢性淋巴細胞性白血病的潛在腫瘤相關抗原（Mayr et al., 2005）。

【0035】 GALNT1編碼酶的UDP-N-乙醯基-α-D-半乳糖胺：多肽N-乙醯氨基半乳糖轉移酶（GalNAc-T）家族的一員（RefSeq）。研究顯示，GALNT1表達與人乳腺癌、卵巢癌和膀胱癌的增殖和復發程度相關。後者表明，可使用GALNT1作為人膀胱癌的臨床預後指標（Ding et al., 2012）。

【0036】 GLT8D1編碼糖基轉移酶家族的一員（RefSeq）。研究顯示，GLT8D1在多數人類癌症，如腦、肝、乳腺、肺、胃、胰腺、結腸、腎、膀胱、前列腺和睾丸中表達普遍上調。GLT8D1誘導的差異甲基化基因具有作為早期癌症篩查、診斷、預後和治療干預的表觀遺傳學生物標誌物的很大可能性（Teh et al., 2012）。

【0037】 GPI 編碼葡萄糖磷酸異構酶蛋白家族的一員(RefSeq)。GPI 基因已被確定為在人胰腺癌中可由缺氧誘導。使用GPI 抑制劑（如赤蘚糖-4-磷酸）可減少幾種乳腺癌細胞系二維培養物的遷移和侵襲能力，這表明GPI 抑制可能是阻斷腫瘤轉移的一種選擇策略（Yoon et al., 2001; Gallardo-Perez et al., 2014)。

【0038】 GPX1 編碼谷胱甘肽過氧化物酶家族的一員(RefSeq)。GPX1 rs1050450 C > T多態性與膀胱癌風險增加相關，但與前列腺癌無關。GPX1 在患者乳腺癌細胞中高表達與較差的臨床轉歸以及接受化療後的患者總體生存期降相關，提示 GPX1 可作為這些患者的預後指標（Jardim et al., 2013; Men et al., 2014)。

【0039】 TFRC 編碼轉鐵蛋白受體，位於染色體 3q29 處（RefSeq)。TFRC 在口腔鱗狀細胞癌中的表達率較顯著高於發育不良，這表明口腔鱗狀細胞癌病情惡化可能與 TFRC 表達有關。抗 TFRC 抗體阻斷運鐵蛋白和TFRC 以及鐵攝取之間的相互作用。鐵喪失抑制細胞生長並誘導細胞凋亡（Nagai et al., 2014)。

【0040】 UGCG 編碼一種酶，其催化鞘糖脂生物合成中第一個糖基化步驟，鞘糖脂為含脂質和糖部分的膜組分。研究表明，UGCG 在白血病、乳腺癌、腎細胞癌和乳頭狀甲狀腺癌中過量表達。UGCG 透過啟動 cSrc 和β-catenin信號通路來上調 MDR1表達（Zhang et al., 2013; Liu et al., 2010)。

【0041】 本發明還涉及本發明的肽，其具有與主要組織相容性複合體（MHC）I 或 II 類分子結合的能力。

【0042】 本發明進一步涉及本發明的肽，其中所述肽（每個）均系由或基本系由根據 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226 至 SEQ ID NO:542 或 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016的一個氨基酸序列組成。

【0043】 基本上由所指氨基酸序列組成的一種肽可能有一個或兩個非錨定氨基酸（見下面錨基序相關內容）被交換，而不存在這種情況，即相比於未修飾的肽，與人類主要組織相容性複合體（MHC）-I 或 II 類分子的能力基本上被改變或受到不利影響。在另一種基本上由氨基酸序列組成的肽中，一個或兩個氨基酸與其保守交換夥伴交換（見下文），而不存在這種情況，即相比於未修飾的肽，與人類主要組織相容性複合體（MHC）-I 或 II 類分子的能力基本上被改變或受到不利影響。

【0044】 本發明進一步涉及本發明的肽，其中所述肽被修飾和/或包含非肽鍵。

【0045】 本發明進一步涉及本發明的肽，其中所述肽為融合蛋白的一部分，特別是與 HLA-DR 抗原相關不變鏈（Ii）的 N-端氨基酸融合，或與抗體（例如，樹突狀細胞特定抗體）或抗體的序列融合。

【0046】 本發明進一步涉及一種核酸，其編碼本發明的肽。

【0047】 本發明進一步涉及一種本發明的核酸，為DNA、cDNA、PNA、RNA，也可能為其組合物。

【0048】 本發明進一步涉及一種能表達和/或表達本發明核酸的表達載體。

【0049】 本發明進一步涉及本發明中的一種肽根據SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226至SEQ ID NO:542或SEQ ID NO:543至SEQ ID NO:1016、本發明的一種核酸或本發明的一種藥用表達載體。

【0050】 本發明進一步涉及本發明中特定於根據 SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226至SEQ ID NO:542或SEQ ID NO:543至SEQ ID NO:1016的肽的抗體，及其製備方法。

【0051】 本發明進一步涉及T細胞受體（TCR），特別是靶向作用於根據 SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226至SEQ ID NO:542或SEQ ID NO:543至SEQ ID NO:1016的肽的可溶性TCR（sTCR）和/或本發明中所述肽與MHC的複合物，及其製備方法。

【0052】 本發明進一步涉及含本發明核酸或前述表達載體的一種宿主細胞。

【0053】 本發明進一步涉及為一種抗原提呈細胞的本發明宿主細胞。

【0054】 本發明進一步涉及本發明的宿主細胞，其中抗原提呈細胞為樹突細胞。

【0055】 本發明進一步涉及配製本發明一種肽的一種方法，該方法包括培養本發明的宿主細胞和從宿主細胞或其培養基中分離肽。

【0056】 本發明進一步涉及一種體外製備啟動的細胞毒性T淋巴細胞（CTL）的方法，該方法包括將CTL與載有抗原的人I或II類MHC分子進行體外連接，這些分子在合適的抗原提呈細胞表面表達足夠的一段時間從而以抗原特異性方式啟動CTL，其中所述抗原為本發明的任何一種肽。

【0057】 本發明進一步涉及本發明中的方法，其中抗原透過與足夠量的含抗原提成細胞的抗原結合被載入表達於合適抗原提呈細胞表面的I或II類MHC分子。

【0058】 本發明進一步涉及本發明的方法，其中抗原提呈細胞由能表達含SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:527至SEQ ID NO:551或SEQ ID NO:552至SEQ ID NO:1016所述肽的表達載體、或所述氨基酸序列組成。

【0059】 本發明進一步涉及以本發明方法製備的啟動細胞毒性T淋巴細胞（CTL），該淋巴細胞有選擇性地識別一種細胞，該細胞異常表達含一種本發明氨基酸序列的多肽。

【0060】 本發明進一步涉及一種殺傷患者靶細胞的方法，其中患者的靶細胞異常表達含本發明任何氨基酸序列的多肽，該方法包括給予患者本方法有效量的毒性 T 淋巴細胞（CTL）。

【0061】 本發明進一步涉及任何所述肽、本發明的一種核酸、本發明的一種表達載體、本發明的一種細胞、本發明一種作為藥劑或製造藥劑的啟動細胞毒性 T 淋巴細胞的用途。

【0062】 本發明進一步涉及一種本發明的用途，其中所述藥劑為一種疫苗。

【0063】 本發明進一步涉及一種本發明的用途，其中藥劑可有效抗癌。

【0064】 本發明進一步涉及一種本發明的用途，其中所述癌細胞為血液惡性腫瘤細胞，如：CLL 或 AML 細胞。

【0065】 本發明進一步涉及一種基於本發明的肽的特定標誌物蛋白和生物標誌物，其可用於診斷和/或判斷血液惡性腫瘤，特別是慢性淋巴性白血病（CLL）細胞。

【0066】 此外，本發明涉及這些供癌症治療使用的新靶點。

【0067】 此外，本發明涉及一種使用預篩選腫瘤相關肽的資料庫（「存儲庫」）製備個性化抗癌疫苗用於單個患者的方法。

【0068】 是否能刺激免疫反應取決於是否存在被宿主免疫系統視為異物的抗原。發現腫瘤相關抗原的存在增加

了運用宿主免疫系統干預腫瘤生長的可能性。目前，針對癌症免疫治療，正在探索利用免疫系統的體液和細胞進行免疫的各種機制。

【0069】 細胞免疫反應的特定元素能特異性地識別和破壞腫瘤細胞。從腫瘤浸潤細胞群或外周血中分離出的細胞毒性 T-細胞（CTL）表明，這些細胞在癌症的天然免疫防禦中發揮了重要作用。特別是 CD8 陽性 T 細胞在這種反應中發揮重要作用，TCD8+ 能識別通常8至10個源自蛋白或位於細胞質的缺損核糖體產物（DRIP）的氨基酸殘基的主要組織相容性複合體（MHC）所載的肽中所含的I類分子。人 MHC 分子也稱為人白細胞-抗原（HLA）。

【0070】 MHC分子有兩類：大部分有細胞核的細胞上都可發現的 MHC-I 類分子。MHC 分子分別由一條 α 重鏈和 β-2-微球蛋白（MHC-I類受體）或一條 α 和一條 β 鏈 （MHC-II 類受體）組成。其三位構造形成一個結合槽，用於與肽進行非共價相互作用。 MHC-I 類分子提呈主要為內源性的蛋白、DRIPS 和較大肽裂解生成的肽。MHC II 類分子主要發現于專業抗原提呈細胞（APC）上，並且主要提呈在內吞作用過程中由 APC 佔據並且隨後被加工的外源性或跨膜蛋白的肽。肽和 MHC I 類分子的複合體由負載相應 TCR（T 細胞受體）的 CD8 陽性細胞毒性 T 淋巴細胞進行識別，而肽和 MHC II 類分子的複合體由負載相應 TCR 的 CD4 陽性輔助 T 細

胞進行識別。因此，TCR、肽和MHC因此按照1:1:1的化學計量呈現，這一點已是共識。

【0071】 CD4陽性輔助T細胞在誘導和維持CD8陽性細胞毒性T細胞的有效反應中發揮重要作用。腫瘤相關抗原（TAA）衍生的CD4陽性T細胞表位元的識別對開發能引發抗腫瘤免疫反應的藥物產品可能非常重要(Gnjatic S, et al. Survey of naturally occurring CD4+ T cell responses against NY-ESO-1 in cancer patients:correlation with antibody responses.Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 22;100(15):8862-7)。在腫瘤部位，T輔助細胞支持CTL友好型細胞因數環境(Mortara L, et al. CIITA-induced MHC II類 expression in mammary adenocarcinoma leads to a Th1 polarization of the tumor microenvironment, tumor rejection, and specific antitumor memory. Clin Cancer Res.2006 Jun 1;12(11 Pt 1):3435-43)並吸引效應細胞，如CTL、NK細胞、巨噬細胞、粒細胞(Hwang ML, et al.Cognate memory CD4+ T cells generated with dendritic cell priming influence the expansion, trafficking, and differentiation of secondary CD8+ T cells and enhance tumor control.J Immunol.2007 Nov 1;179(9):5829-38)。

【0072】 在沒有炎症的情況下，MHC II 類分子的表達主要局限於免疫系統細胞，尤其是專業抗原提呈細胞(APC)，例如，單核細胞、單核細胞源性細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞。出人意料的是，在癌症患者的腫瘤細胞中發現有MHC II 類分子的表達 (Dengjel J, et al.Unexpected abundance of HLA II 類 presented peptides in primary renal cell carcinomas.Clin Cancer Res.2006 Jul 15;12(14 Pt 1):4163-70)。

【0073】 哺乳動物（如小鼠） 模型顯示，即使沒有細胞毒性 T 淋巴細胞 (CTL) 效應細胞 （如，CD8 陽性 T 淋巴細胞），CD4 陽性 T 細胞也能透過分泌干擾素-γ （IFNγ）。

【0074】 此外，研究還顯示，由於 CD4 陽性 T 細胞可從由 HLA II 類分子提呈的腫瘤相關抗原中識別出肽，因此能夠透過誘導抗體 (Ab) 反應而阻止腫瘤進展。

【0075】 與結合至 HLA I 類分子的腫瘤相關肽相反，迄今只有少量的腫瘤相關抗原 (TAA) 的 II 類配體獲得描述。

【0076】 因為HLAII類分子的組成性表達通常僅限於免疫系統細胞，所以直接從原發性腫瘤中分離II類肽被認為是不可能的。然而，Dengjel 等人成功地在腫瘤中直接識別了多個 MHC II 類表位 (WO 2007/028574, EP 1 760 088 B1; (Dengjel et al., 2006)。

【0077】 腫瘤特異性細胞毒性 T 淋巴細胞所識別的抗原，即它們的表位，可以是源自所有蛋白類型的分子，如酶、受體、轉錄因數等，它們在相應腫瘤的細胞中被表達，並且與同源未變的細胞相比，其表達上調。

【0078】 由於 CD8 依賴型和 CD4 依賴型這兩種反應共同並協同地促進抗腫瘤作用，因此，確定和表徵由 CD8+ CTL（配體：MHC I 類分子 + 肽表位）或 CD4 陽性 T 輔助細胞（配體：MHC II 類分子）識別的腫瘤相關抗原對開發腫瘤疫苗非常重要。

【0079】 本發明還涉及兩種很有用的新 MHC-II 類肽（根據 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016）。這些肽特別有利於診斷和/或治療 CLL 和其他過量表達和/或過度提呈抗原的癌症（其中所述抗原分別源自這些肽），如 AML。

【0080】 本發明還涉及本發明 MHC-II 類肽（根據 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016）的所述長度變體。

【0081】 長度變體一般為 N-和/或 C-末端延伸（1 至 5 個氨基酸，優選為 1 至 10 個氨基酸）或 N-和/或 C-末端縮短（1 至 5 個氨基酸）的肽，其中所述肽還可以與 MHC 結合，並且可引發本文所述的細胞免疫應答。本領域已知，與 II 類蛋白結合的肽尺寸不受限，長度可能為 11-30 個氨基酸。與 MHC-II 類分子槽結合的肽兩端是開放的，從而使之可與相對較長的肽結合。雖然「核

心」9 殘基長片段最有助於識別肽，但是側翼區對於識別 II 類等位基因的肽特異性也很重要（例如：Meydan C, et al., Prediction of peptides binding to MHC class I and II alleles by temporal motif mining. BMC Bioinformatics.2013; 14 Suppl 2:S13）。使用很多種可用的軟體工具（如上所述），本領域技術人員可識別結合基序，從而識別延伸和/或刪除表 1c 中 MHC-II 類肽的可能性，以便建立長度變體。

【0082】 對於觸發（引發）細胞免疫反應的肽，它必須與 MHC 分子結合。這一過程依賴於 MHC 分子的等位基因以及肽氨基酸序列的特異性多態性。MHC-I 類-結合肽的長度通常為 8-12 個氨基酸殘基，並且在其與 MHC 分子相應結合溝槽相互作用的序列中通常包含兩個保守殘基（「錨」）。這樣，每個 MHC 的等位基因都有「結合基序」，從而確定哪些肽能與結合溝槽特異性結合 。

【0083】 在 MHC-I 類依賴性免疫反應中，肽不僅能與腫瘤細胞表達的某些 MHC-I 類分子結合，而且它們還必須能被 T 細胞特異性 T 細胞受體（TCR）識別。

【0084】 腫瘤特異性細胞毒性 T 淋巴細胞所識別的抗原，即它們的表位，可以是源自所有蛋白類型的分子，如酶、受體、轉錄因數等，它們在相應腫瘤的細胞中被表達，並且與同源未變的細胞相比，其表達上調。

【0085】 目前將腫瘤相關肽分類為以下主要幾組 ：

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

【0086】 b）分化抗原：腫瘤和正常組織（腫瘤源自該組織）都含有 TAA，大多數 TAA 發現于黑色素瘤和正常黑色素細胞中。許多此類黑色素細胞譜系相關蛋白參與黑色素的生物合成，因此這些蛋白不具有腫瘤特異性，但是仍然被廣泛用於癌症的免疫治療。例子包括，但不僅限於，黑色素瘤的酪氨酸酶和 Melan-A/MART-1 或攝護腺癌的 PSA。

【0087】 c）過量表達的 TAA：在組織學相異的腫瘤中以及許多正常組織中都檢測到了基因編碼被廣泛表達的 TAA，一般表達水準較低。有可能許多由正常組織加工和潛在提呈的表位低於 T 細胞識別的閾值水準，而它們在腫瘤細胞中的過量表達能夠透過打破先前確立的耐受性而引發抗癌反應。這類 TAA 的典型例子為 Her-2/neu、生存素、端粒酶或 WT1。

【0088】 d）腫瘤特異性抗原：這些獨特的 TAA 產生于正常基因（如 β-catenin、CDK4 等）的突變。這

些分子變化中有一些與致瘤性轉化和/或進展相關。腫瘤特異性抗原一般可在不對正常組織帶來自體免疫反應風險的情況下誘導很強的免疫反應。另一方面，這些 TAA 在多數情況下只與其上確認了有 TAA 的確切腫瘤相關，並且通常在許多個體腫瘤之間並不都共用 TAA。

【0089】 e）由異常翻譯後修飾產生的 TAA：此類 TAA 可能由腫瘤中既不具有特異性也不過量表達的蛋白產生，但其仍然具有腫瘤相關性（該相關性由主要對腫瘤具有活性的翻譯後加工所致）。此類 TAA 產生於變糖基化模式的改變，導致腫瘤產生針對 MUC1 的新型表位或在降解過程中導致諸如蛋白拼接的事件，這可能具有也可能不具有腫瘤特異性。

【0090】 f）腫瘤病毒蛋白：這些 TTA 是病毒蛋白，可在致癌過程中發揮關鍵作用，並且由於它們是外源蛋白（非人源蛋白），所以能夠激發 T 細胞反應。這類蛋白的例子有人乳頭狀瘤 16 型病毒蛋白、E6 和 E7，它們在宮頸癌中表達。

【0091】 對於被細胞毒性 T 淋巴細胞識別為腫瘤特異性抗原或相關性抗原以及用於治療的蛋白質，必須具備特殊的條件。該抗原應主要由腫瘤細胞表達，而不由正常健康組織表達，或表達數量相對較少；或在另一優選實施方案中，與正常健康組織相比，腫瘤細胞應該過度提呈肽。更為適宜的情況是，該相應抗原不僅出現於一種腫瘤中，而且濃度（即每個細胞的相應肽拷貝數目）高。腫瘤特異

性抗原和腫瘤相關抗原往往是源自直接參與因細胞週期控制或凋亡抑制中的一項功能而發生的正常細胞向腫瘤細胞轉化的蛋白。另外，這些直接導致轉化事件的蛋白的下游靶標可能會被上調，因此可能與腫瘤間接相關。這些間接腫瘤相關抗原也可能是預防接種方法的靶標(Singh-Jasuja et al., 2004)。在這兩種情況中，至關重要的是，都要存在抗原氨基酸序列的表位，所以這種來自腫瘤相關抗原的肽（「免疫原性肽」）可導致體外或體內 T 細胞反應。

【0092】 基本上，任何能與 MHC 分子結合的肽都可能充當一個 T 細胞表位。誘導體外或體內 T 細胞反應的前提是存在具有相應 TCR 的 T 細胞並且不存在對該特定表位的免疫耐受性。

【0093】 因此，TAA是腫瘤疫苗研製的起點。識別和表徵 TAA 的方法基於對患者或健康受試者 CTL 的使用情況，或基於腫瘤與正常組織肽之間差別轉錄特性或差別表達模式的產生。

【0094】 然而，對腫瘤組織或人腫瘤細胞株中過量表達或選擇性表達的基因的識別並不提供在免疫療法中使用這些基因所轉錄抗原的準確資訊。這是因為，有著相應 TCR 的 T 細胞必須要存在而且對這個特定表位的免疫耐受性必須不存在或為最低水準，因此，這些抗原的表位只有一部分適合這種應用。因此，在本發明的一非常優選的實施例中，只選擇那些針對可發現功能性和/或增殖性

T 細胞情況的過量提呈或選擇性提呈肽，這一點非常重要。這種功能性 T 細胞被定義為在以特異性抗原刺激後能夠克隆地擴展並能夠執行效應子功能（「效應子 T 細胞」）的 T 細胞。

【0095】 在本發明的 TCR 和抗體下，潛在肽的免疫原性是次要的。對於本發明的 TCR 和抗體，提呈是決定性因素。

【0096】 輔助 T 細胞在編排抗腫瘤免疫的 CTL 效應子功能中發揮著重要作用。觸發 TH1 細胞反應的輔助 T 細胞表位支援 CD8 陽性殺傷 T 細胞的效應子功能，其中包括直接作用於腫瘤細胞的細胞毒性功能(該類腫瘤細胞表面顯示有腫瘤相關肽/MHC 複合體）。這樣，腫瘤相關 T 輔助細胞表位單獨使用或與其他腫瘤相關肽結合使用可作為刺激抗腫瘤免疫反應的疫苗化合物的活性藥物成分。

【0097】 發明人發現了新型配體組源性腫瘤相關抗原(LiTAA)，其經常只在 CLL 患者中檢測到。只在 CLL 患者中觀察到相應 HLA 配體 (LiTAP) 的特定免疫識別，明顯顯示出與 HLA 限制提呈頻率存在著直接的關係。此外，對 33 名 CLL 患者的回顧性生存分析表明，CLL 患者中 LiTAP 特異性免疫應答可能與總體生存率改善存在關聯。

【0098】 針對其他癌症的用途在本發明肽的蛋白描述中進行披露。

【圖式簡單說明】

【0099】 **圖 1** 顯示了原發性 CLL 樣本的 HLA 表面表達。與 7 個原發性 CLL 樣本中自體 $CD5^{-}CD19^{+}$ B 細胞相比時的 $CD5^{+}CD19^{+}$ CLL 細胞 (a) HLA I 類和 (b) HLA II 類的表達。三次試驗的資料用平均值±SD 表示。與自體 $CD5^{-}CD19^{+}$ B 細胞 (n=7) 相比時的 $CD5^{+}CD19^{+}$ CLL 細胞 (c) HLA I 類和 (d) HLA II 類的表達。* P<0.01 縮寫詞：UPN, uniform patient number（統一患者號）。

【0100】 **圖 2** 顯示了用 HLA 配體組譜鑒定新型腫瘤相關抗原。(a) 原發性 CLL 樣本 (n=30) 和 HV PBMC (n=30) HLA I 類配體源蛋白的重疊分析。(b) 基於 CLL 和 HV PBMC 配體組的 HLA 限制提呈的頻率，比較分析 HLA I 類配體源蛋白。各源蛋白（x 軸）HLA 限制提呈陽性的 CLL 患者/HV 的頻率 [%] 都在 y 軸上表示。左側方框示突出顯示了源蛋白的子集，顯示在 >20% 患者中 CLL 獨有性提呈（LiTAA：配體源性腫瘤相關抗原）。(c) HLA-I 類配體組的發表的 CLL 相關抗原的提呈。縱軸表示 CLL 和 HV PBMC 的 HLA I 類配體對相應抗原的相對提呈 [%]。根據抗原的 CLL-關聯度，用虛線將其分為三組。(d) 不同期別疾病 CLL 樣本的源蛋白重疊 (Binet A (n=9), Binet B (n=7), Binet C (n=14))。(e) 不同期別疾病 LiTAA 提呈頻

率［%］的熱圖分析（Binet A-C，如（d））（f）有del17p（n=5）和無del17p（n=25）的原發性CLL樣本LiTAA提呈［%］的熱圖分析。縮寫詞：CLL，慢性淋巴細胞白血病；HV，健康志願者。

【0101】**圖3**顯示LiTAA由CLL患者的免疫應答特異性地識別。(a)用IFNα ELISPOT檢測法進行功能評估的HLA I類LiTAA和相應LiTAP（3 HLA-A*03，5 HLA-A*02，5 HLA-B*07）。透過CLL患者PBMC的肽特異性免疫識別的絕對數量和頻率列於右列中。(b)使用HV PBMC作為對照採用EELISPOT評估的A*03 LiTAP實例。含4個經常識別肽（.....）的EBV抗原表位元混合物作為陽性對照，HIV GAG_{18-26} A*03肽作為陰性對照。(c)對3位不同CLL患者PBMC使用HLA-A*03 LiTAPs（n=3）進行EELISPOT檢測的實例。結果顯示免疫反應LiTAP。EBV表位元混合物作為陽性對照，HIV GAG_{18-26} A*03肽作為陰性對照。(d)用CLL患者的PBMC作為靶向選擇策略的內部對照物測試HLA-A*03良性組織來源LiBAP（N = 3）的實例。EBV表位元混合物作為陽性對照，HIV GAG_{18-26} A*03肽作為陰性對照。(e)CLL配體組中LiTAP提呈的等位元基因調整頻率（用MS檢測）以及用IFNγ ELISPOT中CLL患者的PBMC免疫識別的相應等位元基因調整頻率的散點圖。顯示的資料為可免疫識別的

14/15 LiTAP。縮寫詞：LiTAP，配體組源性腫瘤相關肽；HV，健康志願者；neg.，陰性；pos.，陽性；UPN，統一患者編號；LiBAP，配體組源性良性組織相關肽；MS，質譜分析。

【0102】 **圖 4** 顯示了附加/協同 HLA II 類 LiTAA 和 LiTAP 的識別。(a) 原發性 CLL 樣本 (n=20) 和 HV PBMC (n=13) HLA II 類配體源蛋白的重疊。(b) 基於 CLL 和 HV PBMC 配體組的 HLA 限制提呈的頻率，比較分析 HLA II 類配體源蛋白。各源蛋白 (x 軸) HLA 限制提呈陽性的 CLL 患者/HV 的頻率 [%] 都在 y 軸上表示。左側方框示突出顯示了源蛋白的子集，顯示在 > 20% 患者中 CLL 獨有性提呈 (LiTAA：配體源性腫瘤相關抗原)。(c) 用 IFNα ELISPOT 檢測法進行功能評估的 HLA II 類 LiTAA 和相應 LiTAP (n=6)。透過 CLL 患者 PBMC 的肽特異性免疫識別的絕對數量和頻率列於右列中。(d) 使用 HV PBMC 作為對照採用 EELISPOT 評估的 HLA II 類 LiTAP 實例。PHA作為陽性對照。$FLNA_{1669-1683}$ HLA-DR 肽作為陰性對照。(e) 對 3 位不同 CLL 患者 PBMC 使用 HLA-II 類 LiTAPs (n=6) 進行 EELISPOT 檢測的實例。結果顯示免疫反應 LiTAP。PHA 作為陽性對照，$FLNA_{1669-1683}$ HLA-DR 肽作為陰性對照。(f) 對共用/協同疫苗靶標進行 CLL-獨有 HLA I 類和 HLA II 類配體源蛋白的重疊分析。(g) 132 個 HLA I/II 類

LiTAA((d)中識別)的熱圖分析。指出了顯示在≥20%HLA I類和II類CLL患者配體組中表達的兩個源蛋白。

【0103】 **圖5** 顯示了接受化療/免疫治療的CLL患者的縱向HLA I類配體組分析。與治療前各自豐度相比較時的患者治療後HLA I類配體組中配體相比豐度的火山圖(治療後/治療前之比)。虛線表示豐度有顯著變化的閾值(>2倍，$p<0.05$)，右上方的配體顯著上調，左上方的配體顯著下調。顯著調節配體的頻率在各自象限中指出。在治療期間顯著調節的LiTAP用紅色標記並指出它們的序列。(a)治療前以及用利妥昔單抗/苯達莫司汀治療後48h/24h的CLL患者配體組分析($375mg/m^2$ / $90mg/m^2$)。1/28(3.6%)可檢測的LiTAP顯示豐度顯著變化。(b)治療前以及用阿侖單抗治療首次治療7天后CLL患者配體組分析(3劑阿侖單抗，第1、3、5天10 mg、20 mg和30mg；第7天配體組分析)。3/24(12.5%)可檢測的LiTAP顯示豐度顯著變化。(c)治療前以及用300 mg atumumab治療後24h的CLL患者配體組分析。2/10(20.0%)可檢測的LiTAP顯示豐度顯著變化。

【0104】 **圖6** 顯示了CLL患者有關LiTAP免疫識別的回顧性生存分析。(a)44名CLL患者總體生存的Kaplan Meier圖。(b)接受LiTAP特異性免疫反應受試者的總體生存，他們分類如下：黑色，免疫反應>1

LiTAP 的 CLL 患者（n = 10）。紅色，免疫反應 > 0 LiTAP 的 CLL 患者（n = 34）。

【0105】 **圖 7** 顯示了 CLL 患者 HLA I 類配體源蛋白質識別的飽和分析。獨特 HLA 配位體源蛋白識別次數作為 30 名 CLL 患者 HLA 配位元體源蛋白識別總次數的函數。不同源蛋白識別最多次數魯棒計算（R2=0.9912）的指數回歸（虛線）。虛線描繪了本組 CLL 患者實現的源蛋白質組覆蓋。

【0106】 **圖 8** 顯示 HLA-A*02 和 B*07 LiTAP 由 CLL患者的免疫應答特異性地識別。(a) 用 CLL 患者的 PBMC 作為靶向選擇策略的內部對照物測試 HLA-A*02 (n=3) 和 (d) HLA-B*07 (n=3) 良性組織來源 LiBAP 的實例。EBV 表位混合物作為陽性對照，HIV XX_{xx-xx} A*02 和 HIV XX_{xx-xx} HLA-B*07 肽分別作為陰性對照。(b) 使用 HV PBMC 作為對照採用 EELISPOT 評估的 HLA-A*02 (n=6) 和 (e) HLA-B*07 (n=5) 的實例。陽性和陰性對照如 (a) 所述。(c) 對 3 位不同 HLA 匹配的 CLL 患者 PBMC 每位使用 HLA-A*02 (n=6) 和 (f) HLA-B*07 (n=5) LiTAP 進行 EELISPOT 檢測的實例。結果顯示免疫反應 LiTAP。陽性和陰性對照如 (a) 所述。縮寫詞：LiBAP，配體組源性良性組織相關肽；LiTAP，配體組源性腫瘤相關肽；HV，健康志願者；neg.，陰性；pos.，陽性；UPN，統一患者編號。

【0107】 **圖 9** 顯示了HLA-A*03 LiTAP 特異性CLL患者 T 細胞的細胞內細胞因數和四聚體染色。(a) P_{A*03}^{3} (DMXL1$_{1271-1279}$ SSSGLHPPK (SEQ ID NO:77) 刺激的 CLL 患者 PBMC 的 IFN-γ 和 TNF-α 細胞內染色。PMA/離子黴素作為陽性對照，HIV GAG$_{18-26}$ A*03 肽作為陰性對照。(b) 用 P_{A*03}^{3} (DMXL1$_{1271-1279}$ SSSGLHPPK (SEQ ID NO:77) 四聚體對 CLL 患者 CD8+ T細胞進行四聚體染色。作為對照，顯示在同一名患者中用非識別的 P_{A*02}^{1} (ABCA6$_{1270-1278}$ ILDEKPVII (SEQ ID NO:63) 進行四聚體染色。

【0108】 **圖 10** 顯示了接受化療/免疫治療患者的原發性 CLL 細胞上 HLA 表面表達定量。$CD5^{+}CD19^{+}$ CLL 細胞上的HLA 表面表達在治療前後透過流式細胞儀定量。三次試驗的資料用平均值±SD 表示。治療前和用利妥昔單抗治療後 24h 時 4 名患者原發性 CLL 細胞上 (a) HLA I 類和 (b) HLA II 類表面表達。治療前和用阿侖單抗治療後 72h (10mg) 和 7d (60mg) 時患者原發性 CLL 細胞上 (c) HLA I 類和 (d) HLA II 類表面表達。* P<0.01 縮寫詞：UPN，統一患者號編號；h，小時；d，天。

【0109】 圖 11 顯示了與 CLL 樣本相比正常組織中肽 ILDEKPVII 的過量提呈。顯示的僅是檢測到肽的樣本。檢查組包括 12 個 CLL 樣本和下列正常樣本：1×

脂肪組織，3×腎上腺，6×動脈，5×骨髓，7×腦，3×乳房，5×神經，13×結腸，7×食道，2×膽囊，5×心臟，12×腎，20×肝，44 x肺，3×淋巴結，4×外周血單核細胞，2×卵巢，6×胰腺，1×腹膜，3×垂體，2×胎盤，3×胸膜，3×前列腺，6×直腸，7×唾液腺，4×骨骼肌，5×皮膚，3×小腸，4×脾，5×胃，4×睾丸，3×胸腺，3×甲狀腺，3×氣管，2×輸尿管，5×膀胱，2×子宮，2×靜脈。

【實施方式】

【0110】 除非另有說明，否則本文使用的所有術語定義如下。

【0111】 本文所用「肽」這一術語，系指一系列氨基酸殘基，通常透過相鄰氨基酸的 α-氨基和羰基之間的肽鍵來連接。這些肽的長度優選為9個氨基酸，但至短可為8個氨基酸長度，至長可為10、11、12、13或14個氨基酸長度，如果為MHC-II類肽時，至長可為15、16、17、18 、19 或 20 個氨基酸長度。

【0112】 因此，「肽」這一術語應包括一系列氨基酸殘基的鹽，通常透過相鄰氨基酸的 α-氨基和羰基之間的肽鍵來連接。優選的情況是，鹽為肽的藥用鹽，例如：氯化物或乙酸（三氟乙酸）鹽。

【0113】 術語「肽」應包括「寡肽」。本文使用的術語「寡肽」是指一系列氨基酸殘基，通常透過相鄰氨基酸的 α-氨基和羰基之間的肽鍵來連接。寡肽的長度對於本發

明來說並不十分關鍵，只要在寡肽中保持正確的表位即可。通常，寡肽長度約小於30個氨基酸殘基，約長於15個氨基酸。

【0114】 本發明的「肽」這一術語包括的肽應由根據SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:527至SEQ ID NO:551或SEQ ID NO:552至SEQ ID NO:1016的如上定義的一個肽組成。

【0115】 「多肽」這一術語是指一系列氨基酸殘基，通常透過相鄰氨基酸的 α-氨基和羰基之間的肽鍵來連接。多肽的長度對於本發明來說並不十分關鍵，只要保持正確的表位即可。與術語肽或寡肽相對，「多肽」這一術語是指包含多於約 30 個氨基酸殘基的分子。

【0116】 一種肽、寡肽、蛋白質或編碼該分子的核苷酸如果能誘導免疫反應，則具有「免疫原性」（因此是本發明中的一種「免疫原」）。在本發明的情況下，免疫原性的更具體定義是誘導 T 細胞反應的能力。因此，「免疫原」是一種能夠誘導免疫反應的分子，並且在本發明的情況下，是一種能誘導 T 細胞反應的分子。在另一方面，所述免疫原可以是肽，肽與 MHC 的複合物、和/或用於提高特異性抗體或TCR 抗性的蛋白。

【0117】 I類T細胞「表位」要求的是一種結合至MHC I類受體上的短肽，從而形成一種三元複合體（MHC I類α鏈、β-2-微球蛋白和肽），其可以透過 T 細胞負載匹配 T 細胞受體與具有適當親和力的 MHC/肽複合物結合

來識別。結合至 MHC I 類分子的肽的典型長度為 8-14 個氨基酸，最典型為 9 個氨基酸長度。

【0118】 在人類中，有三種編碼MHC I 類分子的不同基因位點（人 MHC分子也是指定的人白細胞抗原(HLA)）：HLA-A、HLA-B 和 HLA-C。HLA-A*01、HLA-A*02 和 HLA-B*07 是可從這些基因位點表達的不同 MHC I 類等位元基因的實例。

【0119】 表 7：HLA-A*02 和最常見 HLA-DR 血清類型的表達頻率 F。頻率根據 Mori 等人 (Mori M, et al. HLA gene and haplotype frequencies in the North American population: the National Marrow Donor Program Donor Registry. Transplantation.1997 Oct 15;64(7):1017-27) 使用的 Hardy-Weinberg 公式 $F=1-(1-G_f)^2$ 改編，從美國人群範圍內的單體型頻率中推導出。由於連鎖不平衡，某些 HLA-DR 等位基因內的 A*02 組合與其預期單一頻率相比，可能是濃縮的或頻率較低。有關詳細資訊，請參閱 Chanock 等人的文獻(S.J. Chanock, et al (2004) HLA-A, -B, -Cw, -DQA1 and DRB1 in an African American population from Bethesda, USA Human Immunology, 65: 1223-1235)。

	HLA-A*02 和 HLA-DR 血清類型在北美人群中的表達頻率			
HLA 等位基因	白種美國人	非裔美國人	亞洲美國人	拉美人

A*02	49.1%	34.1%	43.2%	48.3%
DR1	19.4%	13.2%	6.8%	15.3%
DR2	28.2%	29.8%	33.8%	21.2%
DR3	20.6%	24.8%	9.2%	15.2%
DR4	30.7%	11.1%	28.6%	36.8%
DR5	23.3%	31.1%	30.0%	20.0%
DR6	26.7%	33.7%	25.1%	31.1%
DR7	24.8%	19.2%	13.4%	20.2%
DR8	5.7%	12.1%	12.7%	18.6%
DR9	2.1%	5.8%	18.6%	2.1%

【0120】 因此，為了治療和診斷目的，與數種不同的HLA II類受體以合適的親和力結合的肽是非常理想的。與數種不同的HLA II類分子結合的肽被稱為混雜結合劑。

【0121】 本文提到的DNA序列既包括單鏈DNA也包括雙鏈DNA。因此，除非本文另有所指，否則具體的序列是該序列的單鏈DNA、該序列與其互補序列的雙工（雙鏈DNA）以及該序列的互補序列。「編碼區」這一術語是指在基因的天然基因組環境中天然或正常編碼該基因的表達產物的那部分基因，即，體內編碼該基因的天然表達產物的區域。

【0122】 編碼區可來自非突變（「正常」）基因、突變基因或異常基因，甚至還可以來自DNA序列，完全可在實驗室中使用本領域熟知的DNA合成方法合成。

【0123】 術語「核苷酸序列」系指去氧核苷酸的雜聚物。

【0124】 編碼特定肽、寡肽或多肽的核苷酸序列可為天然核苷酸序列，也可為合成核苷酸序列。一般來說，編碼

肽、多肽以及本發明蛋白的 DNA 片段由 cDNA 片段和短寡核苷酸銜接物，或一系列寡核苷酸組成，以提供一種合成基因，該基因能夠在包含源自微生物或病毒操縱子的調節元素的重組轉錄單元中被表達。

【0125】 如本文所用的術語肽的「核苷酸編碼」系指對肽進行核苷酸序列編碼，其中該肽包括與將要表達該序列的生物系統相容的人工（人造）啟動和停止密碼子。

【0126】 「表達產物」這一術語是指多肽或蛋白，它是基因和遺傳碼退化並因而編碼同樣的氨基酸所造成的任何核酸序列編碼同等物的翻譯產物。

【0127】 「片斷」這一術語，當指的是一種編碼序列時，表示包含非完整編碼區的 DNA 的一部分，其表達產物與完整編碼區表達產物基本上具有相同的生物學功能或活性。

【0128】 「DNA 片段」這一術語是指一種 DNA 聚合物，以單獨的片段形式或一種較大 DNA 結構的組分形式存在，它們從至少分離過一次的 DNA 中以基本純淨的形式獲得，即不含污染性內源性材料，並且獲得的數量或濃度能夠使用標準生化方法，例如使用克隆載體，進行識別、操縱和回收該片段及其組分核苷酸序列。此類片段以開放閱讀框架（未被內部未翻譯序列打斷）或內含子（通常提呈于真核基因中）的形式存在。未翻譯 DNA 序列可能存在於開放閱讀框架的下游，在那裏其不會干預編碼區的操縱或表達。

【0129】「引物」這一術語表示一種短核酸序列，其可與一個 DNA 鏈配對，並在 DNA 聚合酶開始合成去氧核糖核酸鏈之處提供一個游離的 3'-OH 末端。

【0130】「啟動子」這一術語表示參與 RNA 聚合酶的結合從而啟動轉錄的 DNA 區域。

【0131】術語「分離」表示一種物質從其原來的環境(例如，如果是天然發生的則是天然環境）中被移走。例如，活體動物中的天然核苷酸或多肽不是分離的，但是，從天然系統中一些或所有共存物質中分離出來的核苷酸或多肽是分離的。此類多核苷酸可能是載體的一部分和/或此類多核苷酸和多肽可能是一種組合物的一部分，並且由於該載體或組合物不是其天然環境的一部分，因此它仍然是分離的。

【0132】本發明中披露的多核苷酸和重組或免疫原性多肽也可能以「純化」的形式存在。術語「純化」並非要求絕對的純度；它只是一個相對的定義，可以包括高度純化或部分純化的製劑，相關領域技術人員能理解這些術語。例如，各個從已用傳統方法純化為具有電泳同質性的 cDNA 庫中分離出的各種克隆物。明確考慮到將起始材料或天然物質純化至少一個數量級，優選為兩或三個數量級，更優選為四或五個數量級。此外，明確考慮到所述多肽的純度優選為 99.999%，或至少為 99.99% 或 99.9%；甚而適宜為以重量計 99% 或更高。

【0133】 根據本發明公開的核酸和多肽表達產物，以及包含此類核酸和/或多肽的表達載體可能以「濃縮的形式」存在。本文使用的術語「濃縮」是指材料的濃度至少是其自然濃度的大約 2、5、10、100 或 1000 倍，有優勢的是，按重量計為 0.01%，優選為至少 0.1%。也明確考慮到，按重量計約為 0.5%、1%、5%、10% 和 20% 的濃縮製劑。序列、構型、載體、克隆物以及包含本發明的其他材料可有優勢地以濃縮或分離的形式存在。

【0134】 「活性片段」這一術語是指產生免疫反應的片段（即具有免疫原性活性），不論是單獨或可選地與合適的佐劑一起給予一種動物，比如哺乳動物，例如兔子或小鼠，也包括人；這種免疫反應採用的形式是在接受動物（如：人）體內刺激 T 細胞反應。或者，「活性片段」也可用於誘導體外 T 細胞反應。

【0135】 本文使用的「部分」(portion)、「節段」(segment)、「片段」(fragment) 這幾個術語，當與多肽相關地使用時是指殘基的連續序列，比如氨基酸殘基，其序列形成一個較大序列的子集。例如，如果一個多肽以任一種肽鏈內切肽酶（如胰蛋白酶或糜蛋白酶）進行處理，則該處理獲得的寡肽會代表起始多肽的部分、節段或片段。當與多核苷酸相關地使用時，這些術語系指用任何核酸內切酶處理所述多核苷酸產生的產物。

【0136】 根據本發明，術語「等同度百分比」或「等同百分比」，如果指的是序列，則表示在待對比序列（「被

對比序列」)與所述序列或權利要求的序列(「參考序列」)對準之後將被對比序列與所述序列或權利要求的序列進行比較。然後根據下列公式計算等同度百分比：

等同度百分比= 100 [1 -(C/R)]

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

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

(ii) 參考序列中每個空隙，以及

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

(iiii) 必須在對準序列的第 1 位置開始對準；

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

【0137】 如果「被對比序列」和「參考序列」之間存在的一個對準按上述計算的等同度百分比大致等於或大於指定的最低等同度百分比，則被對比序列與參考序列具有指定的最低等同度百分比，雖然可能存在按本文上述計算的等同度百分比低於指定等同度百分比的對準。

【0138】 如果無另有說明，那麼本文公開的原始（未修飾）肽可以透過在肽鏈內的不同（可能為選擇性）位點上取代一個或多個殘基而被修飾。優選情況時，這些取代位於氨基酸鏈的末端。此取代可能是保守性的，例如，其中

一個氨基酸被具有類似結構和特點的另一個氨基酸所取代，比如其中一個疏水性氨基酸被另一個疏水性氨基酸取代。更保守的取代是具有相同或類似的大小和化學性質的氨基酸間的取代，例如，亮氨酸被異亮氨酸取代。在天然同源蛋白質家族序列變異的研究中，某些氨基酸的取代往往比其他氨基酸更具有耐受性，這些氨基酸往往表現出與原氨基酸的大小、電荷、極性和疏水性之間的相似性相關，這是確定「保守取代」的基礎。

【0139】 在本文中，保守取代定義為在以下五種基團之一的內部進行交換：基團 1 — 小脂肪族、非極性或略具極性的殘基（Ala, Ser, Thr, Pro, Gly）；基團 2 — 極性、帶負電荷的殘基及其醯胺（Asp, Asn, Glu, Gln）；基團 3 — 極性、帶正電荷的殘基（His, Arg, Lys）；基團 4 — 大脂肪族非極性殘基（Met, Leu, Ile, Val, Cys）以及基團 5 — 大芳香殘基（Phe, Tyr, Trp）。

【0140】 較不保守的取代可能涉及一個氨基酸被另一個具有類似特點但在大小上有所不同的氨基酸所取代，如：丙氨酸被異亮氨酸殘基取代。高度不保守的取代可能涉及一個酸性氨基酸被另一個具有極性或甚至具有鹼性性質的氨基酸所取代。然而，這種「激進」取代不能認為是無效的而不予考慮，因為化學作用是不完全可預測的，激進的取代可能會帶來其簡單化學原理中無法預見的偶然效果。

【0141】 當然，這種取代可能涉及普通 L-氨基酸之外的其他結構。因此，D-氨基酸可能被本發明的抗原肽中常見的 L-氨基酸取代，也仍在本公開的範圍之內。此外，具有非標準 R 基團的氨基酸（即，除了天然蛋白的 20 個常見氨基酸之外的 R 基團）也可以用於取代之目的，以生產根據本發明的免疫原和免疫原性多肽。

【0142】 如果在一個以上位置上的取代發現導致肽的抗原活性基本上等於或大於以下定義值，則對這些取代的組合進行測試，以確定組合的取代是否產生對肽抗原性的疊加或協同效應。肽內被同時取代的位置最多不能超過 4 個。

【0143】 本發明的肽可被拉長多達四個氨基酸，即 1、2、3 或 4 個氨基酸，可按照 4:0 與 0:4 之間的任何組合添加至任意一端。

【0144】 本發明的拉長組合情況如表 8 所示：

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

0	0或1或2或3或4

【0145】 拉伸的氨基酸可以是所述蛋白或任何其他氨基酸的原序列肽。拉長可用于增強所述肽的穩定性或溶解性。

【0146】 術語「T 細胞反應」是指由一種肽在體外或體內誘導的效應子功能的特異性擴散和啟動。對於 MHC I 類限制性 CTL，效應子功能可能為溶解肽脈衝的、肽前體脈衝的或天然肽提呈的靶細胞、分泌細胞因數，優選為肽誘導的干擾素-γ，TNF-α 或 IL-2，分泌效應分子，優選為肽誘導的顆粒酶或穿孔素，或脫顆粒。

【0147】 優選情況是，當本發明的肽特異性 CTL 相比于取代肽受到檢測時，如果取代肽在相對於背景肽溶解度增加達到最大值的一半，則該肽濃度不超過約 1 mM，優選為不超過約 1 μM，更優選為不超過約 1 nM，再優選為不超過約 100 pM，最優選為不超過約 10 pM。也優選為，取代肽被一個以上的 CTL 識別，最少為 2 個，更優選為 3 個。

【0148】 因此，本發明所述的表位可能與天然腫瘤相關表位或腫瘤特異性表位相同，也可能包括來自參考肽的不超過 4 個殘基的不同肽，只要它們有基本相同的抗原活性即可。

【0149】 是否能刺激免疫反應取決於是否存在被宿主免疫系統視為異物的抗原。發現腫瘤相關抗原的提呈增加了運用宿主免疫系統干預腫瘤生長的可能性。對於癌症免

疫療法，目前正在探索控制免疫系統中的體液和細胞免疫的各種機制。

【0150】 細胞免疫反應的特定元素能特異性地識別和破壞腫瘤細胞。從腫瘤浸潤細胞群或外周血中分離出的細胞毒性 T-細胞（CTL）表明，這些細胞在癌症的天然免疫防禦中發揮了重要作用。特別是 CD8 陽性 T 細胞在這種反應中發揮重要作用，他能識別通常 8 至 12 個源自蛋白或位於細胞質的缺損核糖體產物（DRIP）的氨基酸殘基的主要組織相容性複合體（MHC）所載的肽中所含的 I 類分子。人 MHC 分子也稱為人白細胞-抗原(HLA)。

【0151】 MHC-I 類分子，在細胞核提呈因主要內源性、細胞質或細胞核蛋白質、DRIPS 和較大肽 蛋白裂解產生的肽的細胞上都能發現此類分子。然而，源自內體結構或外源性來源的肽也經常在 MHC-I 類分子上發現。這種 I-類分子非經典提呈方式在文獻中被稱為交叉提呈。

【0152】 由於 CD8 及 CD4 依賴型反應共同和協同促進抗腫瘤作用，因此，CD8 陽性 CTL（MHC-I 分子）或 CD4 陽性 CTL（MHC-II 類分子）對腫瘤相關抗原的識別和鑒定對開發腫瘤疫苗非常重要。因此，提出含有與任一類 MHC 複合體結合的肽組合物是本發明的一個目標。

【0153】 考慮到治療癌症相關的嚴重副作用和費用，迫切需要更好的預後和診斷方法。因此，有必要確定代表癌症生物標誌物的其他因數，尤其是 CLL。此外，有必要確定可用於治療癌症的因數，尤其是 CLL。

【0154】 本發明提出了有利於治療癌腫/腫瘤，優選為治療過量提呈或只提呈本發明肽的CLL。這些肽由質譜分析法直接顯示出，而由 HLA 分子自然提呈于人原發性人 CLL 樣本中。

【0155】 與正常組織相比，疾病組織（如，癌組織）中高度過量表達肽來源的源基因/蛋白質（也指定為「全長蛋白」或「潛在蛋白」）。本發明相關的「正常組織」應特指來自健康供體的血液樣本和亞群血細胞，尤其是白細胞（參見實施例 2 和圖 2），表明腫瘤與源基因高度關聯。此外，這些肽本身也在腫瘤組織中大量提呈（本發明相關的「腫瘤組織」是指來自 CLL患者的血液樣本和亞群血細胞，尤其是白細胞），但不在正常組織中提呈（見實施例3和圖3）。

【0156】 HLA 結合肽能夠被免疫系統識別，特別是 T 淋巴細胞/T 細胞。T 細胞可破壞提呈被識別 HLA/肽複合體，如，提呈本發明中基礎蛋白衍生肽的細胞。

【0157】 本發明的所有肽已被證明具有刺激 T 細胞反應的能力，並過量提呈，因而可用于製備本發明的抗體和/或 TCR，特別是 sTCR（參見實施例 4 和圖 4）。此外，肽與相應的 MHC 組合時，也可用于製備本發明的

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

【0158】 「藥物組合物」是指適合在醫療機構用於人體的組合物。優選地，所述藥物組合物為無菌狀態，並根據GMP 指南生產。

【0159】 藥品組合物包括游離形式或以一種藥用鹽形式存在的肽（也參見上文）。此處使用的「藥用鹽」系指所公開的肽的一種衍生物，其中該肽由制酸或藥劑的堿鹽進行改性。例如，用與適合的酸反應的游離堿（通常其中的中性藥物有一個中性 - NH2基團）製備酸式鹽。適合製備酸鹽的酸包括有機酸，如：乙酸、丙酸、羥基酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、甲磺酸、苯磺酸、水楊酸等等、以及無機酸，如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等。相反，可在一種肽上提呈的酸性基團的堿鹽製劑使用藥用堿基進行製備，如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣、三甲胺等等。

【0160】 在特別優選的實施例中，藥物組合物包括乙酸（醋酸鹽），三氟乙酸鹽或鹽酸（氯化物）形式的肽。

【0161】 本發明的肽除了用於治療癌症，也可用於診斷。由於肽由CLL（白血病）細胞產生，並且已確定這些肽在正常組織（例如，白血細胞）中不存在或水準較低，因此這些肽可用於診斷癌症是否存在。

【0162】 血液樣本中含權利要求的肽，可有助於病理師診斷癌症。用抗體、質譜或其他本領域內已知的方法檢測某些肽可使病理師判斷該樣本為惡性的還是一般病變，也可用作CLL的生物標誌物。肽基團的提呈使得能對病變組織進行分類或進一步分成子類。

【0163】 對病變標本中肽的檢測使得能對免疫系統治療方法的利益進行判斷，特別是如果 T- 淋巴細胞已知或預計與作用機制有關。MHC 表達的缺失是一種機制，充分說明了哪些受感染的惡性細胞逃避了免疫監視。因此，肽的提呈表明，分析過的細胞並沒有利用這種機制。

【0164】 本發明的肽可用於分析淋巴細胞對肽的反應（如 T 細胞反應），或抗體對肽或 MHC 分子絡合的肽發生的反應。這些淋巴細胞反應可以作為預後指標，決定是否採取進一步的治療。這些反應也可以用作免疫療法中的替代指標，旨在以不同方式誘導淋巴細胞反應，如接種蛋白疫苗、核酸、自體材料、淋巴細胞過繼轉移。基因治療中，淋巴細胞對肽發生的反應可以在副作用的評估中考慮。淋巴細胞反應監測也可能成為移植療法隨訪檢查中的

一種有價值的工具，如，用於檢測移植物抗宿主和宿主抗移植物疾病。

【0165】 本發明中的肽可用于生成和開發出針對MHC/肽複合物的特定抗體。這些抗體可用於治療，將毒素或放射性物質靶向病變組織。這些抗體的另一用途是為了成像之目的（如 PET）將放射性核素靶向病變組織。這可有助於檢測小轉移灶或確定病變組織的大小和準確位置。

【0166】 因此，本發明的另一方面是提出產生特異性結合至與 HLA 限制性抗原絡合的 I 或 II 類人主要組織相容性複合體 (MHC) 的一種重組抗體的方法，該方法包括：用可溶形式的與 HLA 限制性抗原絡合的 (MHC) I 或 II 類分子對包含表達所述主要組織相容性說複合體 (MHC) I 或 II 類的基因工程非人哺乳動物進行免疫；將 mRNA 分子與產生所述非人哺乳動物細胞的抗體分離；產生一個噬菌體顯示庫，顯示由所述 mRNA 分子編碼的蛋白分子；以及將至少一個噬菌體與所述噬菌體顯示庫分離，所述的至少一個噬菌體顯示所述抗體特異性地結合至與 HLA 限制性抗原絡合的所述人主要組織相容性說複合體 (MHC) I 或 II 類。

【0167】 本發明的另一方面提出一種抗體，其特異性結合至與一種 HLA 限制性抗原絡合的 I 或 II 類人主要組織相容性說複合體 (MHC)，其中該抗體優選為多克隆抗體、單克隆抗體、雙特異性抗體和/或嵌合抗體。

【0168】 此外，本發明的另一個方面涉及產生特異性結合至與 HLA 限制性抗原絡合的 I 或 II 類人主要組織相容性複合體（MHC）的一種抗體的方法，該方法包括：用可溶形式的與 HLA 限制性抗原絡合的（MHC）I 或 II 類分子對包含表達所述主要組織相容性說複合體（MHC）I 或 II 類的基因工程非人哺乳動物進行免疫；將 mRNA 分子與產生所述非人哺乳動物細胞的抗體分離；產生一個噬菌體顯示庫，顯示由所述 mRNA 分子編碼的蛋白分子；以及將至少一個噬菌體與所述噬菌體顯示庫分離，所述的至少一個噬菌體顯示所述抗體可特異性地結合至與 HLA 限制性抗原絡合的所述人主要組織相容性說複合體（MHC）I 或 II 類。產生這種抗體和單鏈 I 類主要組織相容性複合物的相應方法，以及產生這些抗體的其他工具在 WO 03/068201、WO 2004/084798、WO 01/72768、WO 03/070752 以及Cohen CJ, et al. Recombinant antibodies with MHC-restricted, peptide-specific, T-cell receptor-like specificity:new tools to study antigen presentation and TCR-peptide-MHC interactions.J Mol Recognit.2003 Sep-Oct;16(5):324-32. ; Denkberg G, et al.Selective targeting of melanoma and APCs using a recombinant antibody with TCR-like specificity directed toward a melanoma

differentiation antigen.J Immunol.2003 Sep 1;171(5):2197-207；以及 Cohen CJ, et al.Direct phenotypic analysis of human MHC class I antigen presentation:visualization, quantitation, and in situ detection of human viral epitopes using peptide-specific, MHC-restricted human recombinant antibodies.J Immunol.2003 Apr 15;170(8):4349-61 中進行了披露，為了本發明之目的，所有參考文獻透過引用被完整地併入本文。

【0169】 優選地，該抗體與複合體的結合親和力低於 20 納摩爾，優選為低於 10 納摩爾，這在本發明情況下被視為具有「特異性」。

【0170】 本發明的另一方面提出了製備識別特異性肽-MHC複合物的可溶性 T 細胞受體的一種方法。這種可溶性 T 細胞受體可從特異性 T 細胞克隆中產生，並且它們的親和力可以透過互補決定區靶向誘變而增加。為了 T 細胞受體選擇之目的，可以使用噬菌體展示（美國 2010/0113300，Liddy N, et al.Monoclonal TCR-redirected tumor cell killing.Nat Med 2012 Jun;18(6):980-987）。為了在噬菌體展示期間以及實際使用為藥物時穩定 T 細胞受體之目的，可透過非天然二硫鍵、其他共價鍵（單鏈 T 細胞受體）或透過二聚化結構域 連接 α 和 β 鏈（參見 Boulter JM, et

al. Stable, soluble T-cell receptor molecules for crystallization and therapeutics.Protein Eng 2003 Sep;16(9):707-711.; Card KF, et al.A soluble single-chain T-cell receptor IL-2 fusion protein retains MHC-restricted peptide specificity and IL-2 bioactivity.Cancer Immunol Immunother 2004 Apr;53(4):345-357；以及 Willcox BE, et al.Production of soluble alphabeta T-cell receptor heterodimers suitable for biophysical analysis of ligand binding.Protein Sci 1999 Nov; 8(11):2418-2423)。T 細胞受體可以連接到毒素、藥物、細胞因數（參見US 2013/0115191）、域招募效應細胞，如抗 CD3 域等，以便對靶細胞執行特定的功能。此外，它可能表達於用於過繼轉移的 T 細胞。

【0171】 進一步的資訊可在 WO 2004/033685A1 和 WO 2004/074322A1 中找到。sTCR 的組合在 WO 2012/056407A1 中進行了描述。WO 2013/057586A1 中公開了製備的進一步的方法。

【0172】 此外，可用這些 TUMAP 在活檢樣本的基礎上驗證病理師對癌症的診斷。

【0173】 為了選擇過度提呈的肽，計算了提呈圖，其顯示樣本中位元提呈量以及複製變化。該特點使相關腫瘤實

體的樣本與正常組織樣本的基線值並列。透過計算調節線性混合效應模型（J. Pinheiro, et al.The nlme Package:Linear and Nonlinear Mixed Effects Models.2007）的 p 值可以將以上每個特點併入過度提呈分數中，從而透過假髮現率調整多項檢驗（Y. Benjamini and Y. Hochberg. Controlling the False Discovery Rate:A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing.*Journal of the Royal Statistical Society.Series B (Methodological)*, Vol.57 (No.1):289-300, 1995）。

【0174】 對於透過質譜法對 HLA 配體的識別和相對定量，對來自衝擊冷凍組織樣本的 HLA 分子進行純化並對 HLA 相關肽進行分離。分離的肽分開，並透過線上納米-電噴霧-電離（nanoESI）液相色譜-譜(LC-MS)實驗進行鑒定。由此產生的肽序列的驗證方法是，將 CLL 樣本中記錄的天然 TUMAP 的片段模式與相同序列相應合成參考肽的片段模式進行比較。由於這些肽被直接鑒定為原發性腫瘤 HLA 分子的配體，因此這些結果為獲得自 CLL 患者的原發性癌症組織上確定肽的天然加工和提呈提供了直接證據。

【0175】 發現管道 XPRESIDENT® v2.1（例如，參見 US 2013-0096016，並在此透過引用將其整體併入本文）考慮到識別和選擇相關過量提呈的候選肽疫苗，

這基於與幾種不同的非癌組織和器官相比癌症或其他受感染組織的 HLA 限制肽水準直接相對定量結果。這透過以下方法實現：使用專有資料分析管道處理的 LC-MS 採集資料、結合序列識別演算法、譜聚類、計算離子、保留時間調整、充電狀態卷積以及正態化而開發無標記差異化定量方法。

【0176】 為每種肽和樣本確立了提呈水準，包括誤差估計值。腫瘤組織大量提呈的肽以及腫瘤與非腫瘤組織和器官中過量提呈的肽已經得到確定。

【0177】 對來自 CLL 組織樣本的 HLA 肽複合物進行純化，並且對 HLA 相關肽使用 LC-MS 進行分離和分析（見實施例）。本申請中包含的所有 TUMAP 使用原發性 CLL 樣本的方法進行鑒定，確認其在原發性 CLL 上的提呈。

【0178】 本申請中包含的所有 TUMAP 使用原發性 CLL 樣本的方法進行鑒定，確認其在原發性 CLL 上的提呈。

【0179】 在多個 CLL 腫瘤和正常組織上確定的 TUMAP 用無標記 LC-MS 資料的離子計數方法進行量化。該方法假定肽的 LC-MS 信號區域與樣本中其豐度相關。各種 LC-MS 實驗中肽的所有量化信號在集中趨勢基礎上進行正常化，根據每個樣品進行平均，併合併入柱狀圖（被稱為提呈圖）。提呈圖整合了不同分析方法，

如：蛋白資料庫檢索、譜聚類、充電狀態卷積（除電）和保留時間校準和正態化。

【0180】 因此，本發明涉及一種肽，包含選自SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:527至SEQ ID NO:551或SEQ ID NO:552至SEQ ID NO:1016的組的一個序列、或與SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:527至SEQ ID NO:551或SEQ ID NO:552至SEQ ID NO:1016具有至少90%同源（優選為相同）的一種變體、或誘導與所述肽發生T細胞交叉反應的一種變體，其中所述肽不是基礎全長多肽。

【0181】 本發明進一步涉及一種肽，包含選自SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:527至SEQ ID NO:551或SEQ ID NO:552至SEQ ID NO:1024的組的一個序列、或與SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:527至SEQ ID NO:551或SEQ ID NO:552至SEQ ID NO:1016具有至少90%同源（優選為相同）的一種變體，其中該肽或變體的總長度為8至100個氨基酸，優選為8至30個氨基酸，最優選為8至14個氨基酸。

【0182】 本發明進一步涉及本發明的肽，其具有與主要組織相容性複合體（MHC）I或II類分子結合的能力。

【0183】 本發明進一步涉及本發明的肽，其中該肽系由或基本系由根據SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、

SEQ ID NO:527 至 SEQ ID NO:551 或 SEQ ID NO:552 至 SEQ ID NO:1016的一個氨基酸序列組成。

【0184】 本發明進一步涉及本發明的肽，其中該肽（在化學上）被修飾和/或包含非肽鍵。

【0185】 本發明進一步涉及本發明的肽，其中該肽為融合蛋白的一部分，特別包括 HLA-DR 抗原相關不變鏈(Ii）的 N-端氨基酸，或其中該肽與一種抗體（例如，樹突狀細胞特定抗體）融合。

【0186】 本發明進一步涉及一種核酸，其編碼本發明所述肽，前提是該肽並非完整的人蛋白。

【0187】 本發明進一步涉及一種本發明的核酸，為 DNA、cDNA、PNA、RNA，也可能為其組合物。

【0188】 本發明進一步涉及一種能表達本發明核酸的表達載體。

【0189】 本發明進一步涉及本發明的一種肽、本發明的一種核酸或本發明的一種藥用表達載體。

【0190】 本發明進一步涉及含本發明核酸或本發明表達載體的一種宿主細胞。

【0191】 本發明進一步涉及為一種抗原提呈細胞的本發明宿主細胞。

【0192】 本發明進一步涉及本發明的宿主細胞，其中抗原提呈細胞為樹突細胞。

【0193】 本發明進一步涉及配製一種本發明肽的一種方法，該方法包括培養所述宿主細胞和從宿主細胞或其培養基中分離肽。

【0194】 本發明進一步涉及一種體外製備啟動的細胞毒性 T 淋巴細胞（CTL）的方法，該方法包括將 CTL 與載有抗原的人 I 或 II 類 MHC 分子進行體外連接，這些分子在合適的抗原提呈細胞表面表達足夠的一段時間從而以抗原特異性方式啟動 CTL，其中所述抗原為本發明的任何一種肽。

【0195】 本發明進一步涉及所述方法，其中所述抗原透過與足夠量的含抗原提成細胞的抗原結合被載入表達於合適抗原提呈細胞表面的 I 或 II 類 MHC 分子。

【0196】 本發明進一步涉及本發明的方法，其中抗原提呈細胞由能表達含 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:527 至 SEQ ID NO:551 或 SEQ ID NO:552 至 SEQ ID NO:1016所述肽的表達載體、或所述氨基酸序列組成。

【0197】 本發明進一步涉及以本發明中方法製備的啟動細胞毒性 T 淋巴細胞（CTL），該淋巴細胞有選擇性地識別一種細胞，該細胞異常表達含一種所述氨基酸序列的多肽。

【0198】 本發明進一步涉及一種殺傷患者靶細胞的方法，其中患者的靶細胞異常表達含本發明任何氨基酸序列

的多肽，該方法包括給予患者本方法有效量的毒性 T 淋巴細胞（CTL）。

【0199】 本發明進一步涉及本發明的任何肽、本發明的一種核酸、本發明的一種表達載體、本發明的一種細胞、或本發明一種作為藥劑或製造藥劑的啟動細胞毒性 T 淋巴細胞的用途。

【0200】 本發明進一步涉及一種本發明的用途，其中該藥劑為一種疫苗。

【0201】 本發明進一步涉及一種本發明的用途，其中藥劑可有效抗癌。

【0202】 本發明進一步涉及一種本發明的用途，其中所述癌細胞為 CLL 細胞或其他非實體腫瘤細胞。

【0203】 本發明進一步涉及可用作 CLL 預後的特殊標誌物蛋白和生物標誌物。

【0204】 此外，本發明涉及按本發明所述使用新型靶點來進行癌症治療。

【0205】 本文中術語「抗體」為廣義上的定義，既包括多克隆也包括單克隆抗體。除了完整或「全部」的免疫球蛋白分子，「抗體」這一術語還包括這些免疫球蛋白分子和人源化免疫球蛋白分子的片段或聚合物，只要它們表現出本發明的任何期望屬性（例如，CLL 標誌物多肽的特異性結合、將毒素傳遞給 CLL（白血病）標誌物基因表達水準增加時的 CLL 細胞和/或 CLL 標誌物多肽的活性）。

【0206】 只要有可能，本發明的抗體可從商業來源購買。本發明的抗體也可能使用已知的方法制得。技術人員會瞭解全長 CLL 標誌物多肽或其片段可用于製備本發明的抗體。用於產生本發明抗體的多肽可部分或全部地由天然源經純化而得，也可利用重組 DNA 技術生產。

【0207】 例如，本發明的編碼肽的cDNA，例如，該肽為根據 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226 至 SEQ ID NO:542 或 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 多肽 的肽，或其中一個變體或片段，可在原核細胞中（如：細菌）或真核細胞（如：酵母、昆蟲或哺乳動物細胞）中表達，之後，可純化重組蛋白，並用於產生一種特異性結合用於產生本發明抗體的 CLL 標誌物多肽的單克隆或多克隆抗體製劑。

【0208】 本領域的技術人員會認識到，兩種或兩種以上不同集合的單克隆抗體或多克隆抗體能最大限度地增加獲得一種含預期用途所需的特異性和親和力（例如，ELISA 法、免疫組織化學、體內成像、免疫毒素療法）的抗體的可能性。根據抗體的用途，用已知的方法對其期望活性進行測試（例如，ELISA 法、免疫組織化學、免疫治療等；要獲取產生和測試抗體的進一步指導，請參閱，例如，Harlow and Lane, Antibodies:A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988, new 2nd edition 2013）。例如，抗體可用

ELISA 測定法或Western印跡法進行檢測。在初次體外表徵後，用於治療或體內診斷用途的抗體根據已知的臨床測試方法進行檢測。

【0209】 此處使用的術語「單克隆抗體」系指從大量同質抗體中獲得的一種抗體，即，由相同的抗體組成的抗體群，但可能少量提呈的自然突變除外。此處所述的單克隆抗體具體包括「嵌合」抗體，其中一部分重鏈和/或輕鏈與從特定物種中獲得的抗體或屬於特定抗體類型和分類型抗體的相應序列相同（同質），同時，剩餘鏈與從其他物種中獲得的抗體或屬於特定抗體類型和子類型抗體的相應序列以及這些抗體的片段相同（同質），只要他們表現出預期的拮抗活性（美國 4816567 號專利，其在此以其整體併入）。

【0210】 本發明的單克隆抗體可能使用雜交瘤方法制得。在雜交瘤方法中，老鼠或其他適當的宿主動物，通常用免疫製劑以引發產生或能產生將特異性結合至免疫製劑的抗體。或者，淋巴細胞可在體外進行免疫。

【0211】 單克隆抗體也可由 DNA 重組方法制得，如：美國 4816567 號專利所述。編碼本發明單克隆抗體的 DNA 可很容易地使用傳統程序進行分離和測序（例如：透過使用能與編碼鼠抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針）。

【0212】 體外方法也適用於製備單價抗體。抗體消化以產生抗體的片段，尤其是 Fab 片段，可以透過使用本領

域已知的常規技術完成。例如，可以透過使用木瓜蛋白酶完成消化。木瓜蛋白酶消化的實施例在 WO 94/29348 和美國 4342566 號專利中有描述。抗體的木瓜蛋白酶消化通常產生兩種相同的抗原結合性片段，稱為 Fab 片段（每個片段都有一個抗原結合點）和殘餘 Fc 片段。胃蛋白酶處理產生 aF(ab')2 片段和 pFc' 片段。

【0213】 抗體片段，不論其是否附著於其他序列，均可包括特定區域或特定氨基酸殘基的插入、刪除、替換、或其他選擇性修飾，但前提是，片段的活性與非修飾的抗體或抗體片段相比沒有顯著的改變或損害。這些修飾可提供一些額外的屬性，如：刪除/添加可與二硫鍵結合的氨基酸，以增加其生物壽命、改變其分泌特性等。在任何情況下，抗體片段必須擁有生物活性的特性，如：結合活性、調節結合域的結合力等。抗體的功能性或活性區域可透過蛋白特定區域的基因突變、隨後表達和測試所表達的多肽進行確定。這些方法為本行業技術人員所熟知，可包括編碼抗體片段的核酸的特定位點基因突變。

【0214】 本發明的抗體可進一步包括人源化抗體或人抗體。非人（如：鼠）抗體的人源化形式為嵌合抗體免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段（如：Fv、Fab、Fab' 或抗體的其他抗原結合序列），其中包含從非人免疫球蛋白中獲得的最小序列。人源化抗體包括人免疫球蛋白（受體抗體），其中來自受體互補決定區（CDR）的殘基被來自非人物種（供體抗體）（如具有與其特異性、親和力和

能力的小鼠、大鼠或兔子）CDR 的殘基取代。在某些情況下，人類免疫球蛋白的 Fv 框架（FR）殘基被相應的非人殘基取代。人源化抗體可能還包括既非受體抗體、也非輸入 CDR 或框架序列中發現的殘基。一般來說，人源化抗體將包括幾乎所有的至少一個、通常為二個可變域，其中，全部或幾乎全部的 CDR 區域均對應於非人免疫球蛋白的區域並且全部或幾乎全部的 FR區域均為人免疫球蛋白相同序列的區域。理想情況是，人源化抗體還將包括至少免疫球蛋白恒定區（Fc）的一部分，通常是人免疫球蛋白的恒定區的一部分。

【0215】 人源化非人抗體的方法為本行業所熟知。一般來說，人源化抗體具有一個或多個從非人源頭引入的氨基酸殘基。這些非人氨基酸殘基往往被稱為「輸入」殘基，通常從「輸入」可變域中獲得。人源化基本上可以透過將齧齒動物 CDR 或 CDR 序列取代為相應的人抗體序列而完成。因此，這種「人源化」抗體為嵌合抗體（美國 4816567 號專利），其中大大少於完整的人可變域被來自於非人物種的相應序列取代。在實踐中，人源化抗體通常為人抗體，其中有些 CDR 殘基以及可能的一些 FR 殘基被來自齧齒動物抗體中的類似位點的殘基取代。

【0216】 可使用免疫後在內源性免疫球蛋白產生缺失時能產生完整人抗體的轉基因動物（如：小鼠）。例如，它被描述為，嵌合和種系突變小鼠中的抗體重鏈連接區域基因的純合性缺失導致內源性抗體生成的完全抑制。在此

種系變種小鼠中人種系免疫球蛋白基因陣列的轉移在抗原挑戰後將導致人抗體的生成。人抗體也可在噬菌體展示庫中產生。

【0217】 本發明的抗體優選為透過藥用載體的形式給予受試者。通常，在製劑中使用適量的藥用鹽，以使製劑等滲。藥用載體的例子包括生理鹽水、林格氏液和葡萄糖溶液。溶液的 pH 值優選為約 5 至8，更優選為約 7 至 7.5。此外，載體還包括緩釋製劑，如：含有抗體的固體疏水性聚合物半透性基質，其中基質為有形物品形式，如：薄膜、脂質體或微粒。本行業的技術人員熟知，某些載體可能為更優選，取決於例如，抗體的給藥途徑和濃度。

【0218】 該抗體可透過注射（如：靜脈內、腹腔內、皮下、肌肉內）或透過輸注等其他方法給予受試者、患者或細胞，確保其以有效的形式傳輸到血液中。這些抗體也可以透過瘤內或瘤周途徑給予，從而發揮局部和全身的治療作用。局部或靜脈注射為優選。

【0219】 抗體給藥的有效劑量和時間表可根據經驗確定，並且作出此類決定屬本行業的技術範圍內。本行業的技術人員會明白，必須給予的抗體劑量根據以下因素會有所不同，例如：接受抗體的受試者、給藥途徑、使用的抗體以及其他正在使用的藥物的特定類型。單獨使用的抗體的通常日劑量可能為約 1 μg/kg 至最多 100 mg/kg 體重或更多，這取決於上述因素。給予抗體治療 CLL 後，治療抗體的療效可透過技術人員熟知的不同方法評估。

【0220】 由於以上表格中所述本發明中的肽(特別是與CLL相關的肽），它們的基礎多肽在CLL中呈高表達，並在正常細胞中表達水準很低，因此，抑制蛋選自APOBEC3D、CDK14、RASGRF1、CDCA7L、CELSR1、AKAP2、CTDP1、DNMBP、TAGAP、ABCA6、DMXL1、PARP3、TP53I11、B4GALT1、IRF9、KDM2B、TBC1D22A、ZNF296、BACH2、PRR12、ZFAND5、ATP5G1、DMD、ARID5B、ZNF638、DDX46、RRM2B、BLNK、HSH2D、ERP44、METTL7A、ELP3、NLRP2、ZC3H12D、NELFE、ATP6V1C1、HLA-DMA、TUFM、EIF6、CKAP4、COBLL1、TMED4、TNFRSF13C、UBL7、CXorf21、ASUN、SL24D1 和 TRAF3IP3 組成組的蛋白的表達及其活性可優選融入治療或預防CLL的治療策略中。

【0221】 反義治療的原理是基於這樣的假設：基因表達的序列特異性抑制（透過轉錄或翻譯）可能是透過基因組DNA或 mRNA 與互補反義種類之間的雜交而實現。這種雜交核酸雙工的形成干擾目標腫瘤抗原編碼基因組DNA 的轉錄，或目標腫瘤抗原 mRNA的加工/運輸/翻譯和/或穩定性。

【0222】 反義核酸可用各種方法傳遞。例如，反義寡核苷酸或反義 RNA 可以讓腫瘤細胞吸收的方式直接給予（例如，透過靜脈注射）受試者。另外，編碼反義 RNA

（或 RNA 片段）的病毒或質粒載體可導入體內細胞。還可透過有義序列誘發反義效果；然而，表型變化的程度大不相同。透過有效的反義治療誘導的表型變化可根據，例如，靶 mRNA水準、靶蛋白水準、和/或靶蛋白活性水準的變化進行評估。

【0223】 在一個具體的實施例中，可透過直接向受試者給予反義肺腫瘤標誌物 RNA 而實現反義基因治療抑制 CLL 標誌物的功能。腫瘤標誌物反義 RNA 可透過任何標準技術製造和分離，但最容易的製造方法是在控制高效啟動子（例如，T7 啟動子）的情況下使用腫瘤標誌物反義 cDNA 經體外轉錄制得。腫瘤標誌物反義 RNA 給到細胞可透過下文所述的核酸直接給藥方法中的任何一種進行。

【0224】 另一種策略使用基因療法抑制選自一組包括 APOBEC3D、CDK14、RASGRF1、CDCA7L、CELSR1、AKAP2、CTDP1、DNMBP、TAGAP、ABCA6、DMXL1、PARP3、TP53I11、B4GALT1、IRF9、KDM2B、TBC1D22A、ZNF296、BACH2、PRR12、ZFAND5、ATP5G1、DMD、ARID5B、ZNF638、DDX46、RRM2B、BLNK、HSH2D、ERP44、METTL7A、ELP3、NLRP2、ZC3H12D、NELFE、ATP6V1C1、HLA-DMA、TUFM、EIF6、CKAP4、COBLL1、TMED4、TNFRSF13C、UBL7、CXorf21、ASUN、SL24D1 和 TRAF3IP3 組成組

的蛋白質的功能涉及在細胞內表達抗蛋白質抗體或抗蛋白質抗體的一部分。例如，編碼單克隆抗體並特異性結合於選自 APOBEC3D、CDK14、RASGRF1、CDCA7L、CELSR1、AKAP2、CTDP1、DNMBP、TAGAP、ABCA6、DMXL1、PARP3、TP53I11、B4GALT1、IRF9、KDM2B、TBC1D22A、ZNF296、BACH2、PRR12、ZFAND5、ATP5G1、DMD、ARID5B、ZNF638、DDX46、RRM2B、BLNK、HSH2D、ERP44、METTL7A、ELP3、NLRP2、ZC3H12D、NELFE、ATP6V1C1、HLA-DMA、TUFM、EIF6、CKAP4、COBLL1、TMED4、TNFRSF13C、UBL7、CXorf21、ASUN、SL24D1 和 TRAF3IP3 組成組的蛋白質並抑制其生物活性的基因（或基因片段）在核酸表達載體內受特定（例如，組織或腫瘤特定）基因調控序列的轉錄控制。然後，載體給予受試者，以便被 CLL 細胞或其他細胞吸收，之後，這些細胞分泌抗蛋白質抗體而且阻滯各個多肽的生物活性。優選情況是，蛋白質提呈於 CLL 癌症細胞的細胞表面上。

【0225】 在上述的方法中，其中包括將外源性 DNA給入受試者的細胞並被其吸收（即，基因轉導或轉染），本發明的核酸可為裸露 DNA形式或核酸可位於載體中將核酸傳遞至細胞以抑制 CLL 癌標誌物蛋白的表達。該載體可以是一種市售的製劑，如腺病毒載體（量子生物技術公司，Laval, Quebec, Canada）。核酸或載體可透過

多種機制傳遞至細胞中。例如，可使用市售的脂質體，如：LIPOFECTIN、LIPOFECTAMINE（GIBCO- -25 BRL公司，Gaithersburg，Md.）、SUPERFECT（Qiagen公司，Hilden，Germany）和TRANSFECTAM（Promega Biotec公司，Madison，Wis.，US）以及根據本領域標準程序開發的其他脂質體，透過這些脂質體傳遞。此外，本發明的核酸或載體可透過體內電穿孔傳遞，該技術可從Genetronics公司（San Diego，US）獲得，以及透過SONOPORATION機（ImaRx制藥公司，Tucson，Arizona，US）的方式傳遞。

【0226】 例如，載體可透過病毒系統（如可包裹重組逆轉錄病毒基因組的逆轉錄病毒載體系統）傳遞。隨後，可用重組逆轉錄病毒感染並由此傳遞至抑制選自APOBEC3D、CDK14、RASGRF1、CDCA7L、CELSR1、AKAP2、CTDP1、DNMBP、TAGAP、ABCA6、DMXL1、PARP3、TP53I11、B4GALT1、IRF9、KDM2B、TBC1D22A、ZNF296、BACH2、PRR12、ZFAND5、ATP5G1、DMD、ARID5B、ZNF638、DDX46、RRM2B、BLNK、HSH2D、ERP44、METTL7A、ELP3、NLRP2、ZC3H12D、NELFE、ATP6V1C1、HLA-DMA、TUFM、EIF6、CKAP4、COBLL1、TMED4、TNFRSF13C、UBL7、CXorf21、ASUN、SL24D1 和 TRAF3IP3 組成組

的蛋白表達的被感染細胞反義核酸。當然，將改變的核酸準確地導入至哺乳動物細胞細胞內並不限於使用逆轉錄病毒載體。對於這以程序有廣泛的其他技術可供使用，包括使用腺病毒載體、腺相關病毒（AAV）載體、慢病毒載體、假型逆轉錄病毒載體。也可使用物理轉導技術，如脂質體傳遞和受體介導的及其它內吞作用機制。本發明可與這些技術或其他常用基因轉移方法中的任何方法配合使用。

【0227】 該抗體也可用於體內診斷實驗。一般來說，抗體用放射性核素標記（如：^{111}In、^{99}Tc、^{14}C、^{131}I、^{3}H、^{32}P 或 ^{35}S），從而可免疫閃爍掃描法使腫瘤局限化。在一實施方案中，抗體或其片段與選自APOBEC3D、CDK14、RASGRF1、CDCA7L、CELSR1、AKAP2、CTDP1、DNMBP、TAGAP、ABCA6、DMXL1、PARP3、TP53I11、B4GALT1、IRF9、KDM2B、TBC1D22A、ZNF296、BACH2、PRR12、ZFAND5、ATP5G1、DMD、ARID5B、ZNF638、DDX46、RRM2B、BLNK、HSH2D、ERP44、METTL7A、ELP3、NLRP2、ZC3H12D、NELFE、ATP6V1C1、HLA-DMA、TUFM、EIF6、CKAP4、COBLL1、TMED4、TNFRSF13C、UBL7、CXorf21、ASUN、SL24D1 和 TRAF3IP3 組成組的蛋白的兩個或更多靶標的胞外結構域結合，並且親和力值（Kd）小於 1×10μM。

【0228】 診斷用抗體可透過各種影像學方法使用適合檢測的探針進行標記。探針檢測方法包括但不限於，螢光、光、共聚焦和電鏡方法；磁共振成像和光譜學技術；透視、電腦斷層掃描和正電子發射斷層掃描。合適的探針包括但不限於，螢光素、羅丹明、曙紅及其它螢光團、放射性同位素、黃金、釓和其他稀土、順磁鐵、氟-18 和其他正電子發射放射性核素。此外，探針可能是雙功能或多功能的，並且用一種以上的上述方法可進行檢測。這些抗體可用所述的探針直接或間接進行標記。抗體探針的連接，包括探針的共價連接、將探針融合入抗體、以及螯合化合物的共價連接從而結合探針、以及其他本行業熟知的方法。對於免疫組織化學方法，疾病組織樣本可能是新鮮或冷凍或可能包埋於石蠟中以及用福馬林等防腐劑固定。固定或包埋的切片包括與標記一抗和二抗接觸的樣本，其中該抗體用於檢測原位 蛋白的表達。

【0229】 因此，本發明提出了一種肽，包含選自 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226 至 SEQ ID NO:542 或 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 的組的一個序列、或與 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226 至 SEQ ID NO:542 或 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 具有 90% 同源的一種變體、或將誘導與所述肽發生 T 細胞交叉反應的一種變體。

【0230】 本發明所訴的肽具有與主要組織相容性複合體（MHC）I 或 II 類分子結合的能力。

【0231】 在本發明中，「同源性」一詞系指兩個氨基酸序列之間的同一度（參見上文的等同度百分比，如肽或多肽序列。前文所述的「同源」是透過將理想條件下調整的兩個序列與待比較序列進行比對後確定的。此類序列同源性可透過使用 ClustalW 等演算法創建一個排列而進行計算。也可用使用一般序列分析軟體，更具體地說，是 Vector NTI、GENETYX 或由公共資料庫提供的其他分析工具。

【0232】 本領域技術人員能評估特定肽變體誘導的 T 細胞是否可與該肽本身發生交叉反應（Fong L, et al.Altered peptide ligand vaccination with Flt3 ligand expanded dendritic cells for tumor immunotherapy.Proc Natl Acad Sci USA.2001 Jul 17;98(15):8809-14; Zaremba S, et al.Identification of an enhancer agonist cytotoxic T lymphocyte peptide from human carcinoembryonic antigen.Cancer Res.1997 Oct 15;57(20):4570-7; Colombetti S, et al.Impact of orthologous melan-A peptide immunizations on the anti-self melan-A/HLA-A2 T cell cross-reactivity.J Immunol.2006 Jun 1;176(11):6560-7; Appay V,

et al.Decreased specific CD8+ T cell cross-reactivity of antigen recognition following vaccination with Melan-A peptide.Eur J Immunol.2006 Jul;36(7):1805-14)。

【0233】 發明人用給定氨基酸序列的「變體」表示，一個或多個氨基酸殘基等的側鏈透過被另一個天然氨基酸殘基的側鏈或其他側鏈取代而發生改變，這樣，這種肽仍然能夠以含有給定氨基酸序列（由 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226 至 SEQ ID NO:542 或 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 組成）的肽大致同樣的方式與 HLA 分子結合。例如，一種肽可能被修飾以便至少維持（如沒有提高）其能與 HLA-A*02 或 -DR 等合適 MHC 分子的結合槽相互作用和結合，以及至少維持（如沒有提高）其與啟動 CTL 的 TCR 結合的能力。

【0234】 隨後，這些 CTL 可與細胞和殺傷細胞發生交叉反應，這些細胞表達多肽（其中包含本發明中定義的同源肽的天然氨基酸序列）。正如科學文獻（Godkin A, et al.Use of eluted peptide sequence data to identify the binding characteristics of peptides to the insulin-dependent diabetes susceptibility allele HLA-DQ8 (DQ 3.2).Int Immunol.1997 Jun;9(6):905-11) 和資料庫

(Rammensee H. et al.SYFPEITHI:database for MHC ligands and peptide motifs. Immunogenetics. 1999 Nov;50(3-4):213-9) 中所述，HLA-A 結合肽的某些位點通常為錨定殘基，可形成一種與 HLA 結合槽的結合模序相稱的核心序列，其定義由構成結合槽的多肽鏈的極性、電物理、疏水性和空間特性確定。因此，本領域技術人員能夠透過保持已知的錨殘基來修飾 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226 至 SEQ ID NO:542 或 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 提出的氨基酸序列，並且能確定這些變體是否保持與 MHC I 或 II 類分子結合的能力。本發明的變體保持與啟動的 CTL 的 TCR 結合的能力，隨後，這些 CTL 可與表達一種包含本發明定義的同源肽的天然氨基酸序列的多肽的細胞發生交叉反應並殺死該等細胞。

【0235】 這些基本不與 T 細胞受體互動的氨基酸殘基可透過取代另一個幾乎不影響 T 細胞反應並不妨礙與相關 MHC 結合的氨基酸而得到修飾。因此，除了特定限制性條件外，本發明的肽可能為任何包括給定氨基酸序列或部分或其變體的肽(發明人所用的這個術語包括寡肽或多肽）。

【0236】 較長的肽也可能適合。MHC I 類表位（通常長度為 8 至 11 個氨基酸）也可能由肽從較長的肽或包含實際表位的蛋白中加工而產生。兩側有實際表位的殘基

優選為在加工過程中幾乎不影響暴露實際表位所需蛋白裂解的殘基。

【0237】 因此，本發明還提出了MHC I類表位的肽和變體，其中所述肽或抗體的總長度為8至100個、優選為8至30個、最優選為8至14個氨基酸長度（即10、11、12、13、14個氨基酸，如果為II類結合肽時，長度也可為15、16、17、18 、19 、20、21或22個氨基酸）。

【0238】 當然，本發明的肽或變體能與人主要組織相容性複合體（MHC）I或II類分子結合。肽或變體與MHC複合體的結合可用本領域內的已知方法進行測試。

【0239】 在本發明的一個特別優選的實施方案中，該肽系由或基本系由根據SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226至SEQ ID NO:542或SEQ ID NO:543至SEQ ID NO:1016的一個氨基酸序列組成。

【0240】 基本由「組成」系指本發明的肽，除了根據SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226至SEQ ID NO:542或SEQ ID NO:543至SEQ ID NO:1016中的任一序列或其變體組成外，還含有位於其他N和/或C端延伸處的氨基酸，而它們不一定能形成作為MHC分子表位的肽。

【0241】 但這些延伸區域對有效將本發明中的肽引進細胞具有重要作用。在本發明的一實施例中，肽為融合蛋

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

【0242】 此外，該肽或變體可進一步修飾以提高穩定性和/或與 MHC 分子結合，從而引發更強的免疫反應。肽序列的該類優化方法是本領域內所熟知的，包括，例如，反式肽鍵和非肽鍵的引入。

【0243】 在反式肽鍵氨基酸中，肽（-CO-NH-）並未連接其殘基，但是其肽鍵是反向的。這種逆向反向模擬肽（retro-inverso peptidomimetics）可透過本領域已知的方法製備，例如：Meziere 等 在《免疫學雜誌》((1997) J. Immunol. 159, 3230-3237) 中所述的方法，以引用的方式併入本文。這種方法涉及製備包含骨架（而並非側鏈）改變的模擬肽。Meziere 等人（1997 年）的研究顯示，這些類比肽有利於 MHC 的結合和輔助性 T 細胞的反應。以 NH-CO 鍵替代 CO-NH 肽鍵的逆向反向肽大大地提高了抗水解性能。

【0244】 非肽鍵為 $-CH_2-NH$、$-CH_2S-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH=CH-$、$-COCH_2-$、$-CH(OH)CH_2-$ 和 $-CH_2SO-$ 等。美國 4897445 號專利提出了多肽鏈中非肽鍵（$-CH_2-NH$）的非固相合成法，該方法涉及按標準程序

合成的多肽以及透過氨基醛和一種含 $NaCNBH_3$ 的氨基酸相互作用而合成的非肽鍵。

【0245】 含上述序列的肽可與其氨基和/或羧基末端的其他化學基團進行合成，從而提高肽的穩定性、生物利用度、和/或親和力等。例如，苄氧羰基、丹醯基等疏水基團或叔丁氧羰基團可加入肽的氨基末端。同樣，乙醯基或9-芴甲氧羰基可能位於肽的氨基末端。此外，疏水基團、叔丁氧羰基團或氨基團都可能被加入肽的羧基末端。

【0246】 另外，本發明中的所有肽都可能經合成而改變其空間構型。例如，可能使用這些肽的一個或多個氨基酸殘基的右旋體，通常不是其左旋體。更進一步地，本發明中肽的至少一個氨基酸殘基可被熟知的一個非天然氨基酸殘基取代。諸如此類的改變可能有助於增加本發明肽的穩定性、生物利用度和/或結合作用。

【0247】 同樣，本發明中的肽或變體可在合成肽之前或之後透過特異氨基酸的反應而進行化學修飾。此類修飾的實施例為本領域所熟知，例如，在 R. Lundblad 所著的《Chemical Reagents for Protein Modification》(3rd ed. CRC Press, 2005) 中有概述，以參考文獻的方式併入本文。雖然氨基酸的化學修飾方法無限制，但其包括（但不限於）透過以下方法修飾：醯基化、脒基化、賴氨酸吡哆基化、還原烷基化、以2,4,6-三硝基苯磺酸 (TNBS) 三硝基苯基化氨基團、透過將半胱氨酸過甲酸氧化為磺基丙氨酸而對羧基團和

巰基進行氨基修飾、形成易變衍生物、與其他巰基化合物形成混合二硫化合物、與馬來醯亞胺反應，與碘乙酸或碘乙醯胺羧甲基化、在鹼性 pH 值下與氰酸鹽甲氨醯化。在這方面，技術人員參考了《Current Protocols In Protein Science》（Eds. Coligan et al. (John Wiley and Sons NY 1995-2000））中第 15 章所述的在蛋白質化學修飾相關的廣泛方法。

【0248】 簡言之，修飾蛋白質的精氨醯殘基等往往基於於鄰二羰基化合物（如苯甲醯甲醛、2,3-丁二酮以及1,2-烯巳二酮）的反應而形成加合物。另一個實施例是丙酮醛與精氨酸殘基的反應。半胱氨酸可在賴氨酸和組氨酸等親核位點不作隨同修飾的情況下就得到修飾。因此，有大量試劑可進行半胱氨酸的修飾。Sigma-Aldrich (http://www.sigma-aldrich.com) 等公司的網站含有具體試劑的資訊。

【0249】 蛋白質中二硫鍵的選擇性還原也很普遍。二硫鍵可在生物制藥熱處理中形成和氧化。

【0250】 伍德沃德氏試劑 K 可用於修飾特定的谷氨酸殘基。N-（3-二甲氨基丙基）-N´-乙基-碳二亞胺可用于形成賴氨酸殘基和谷氨酸殘基的分子內交聯。

【0251】 例如：焦碳酸二乙酯是修飾蛋白質組氨酸殘基的試劑。組氨酸也可使用 4-羥基-2-壬烯醛進行修飾。

【0252】 賴氨酸殘基與其他 α-氨基團的反應，例如，有利於肽結合到蛋白/肽的表面或交聯處。賴氨酸聚是多

（乙烯）乙二醇的附著點，也是蛋白質糖基化的主要修飾位點。

【0253】 蛋白質的蛋氨酸殘基可透過碘乙醯胺、溴乙胺、氯胺T等被修飾。

【0254】 四硝基甲烷和N-乙醯基咪唑可用於酪氨酸殘基的修飾。經二酪氨酸形成的交聯可透過過氧化氫/銅離子完成。

【0255】 對色氨酸修飾的最近研究中使用了N-溴代琥珀醯亞胺、2-羥基-5-硝基苄溴或3-溴-3-甲基-2-(2-硝苯巯基)-3H-吲哚（BPNS-糞臭素）。

【0256】 當蛋白與戊二醛、聚乙二醇二丙烯酸酯和甲醛的交聯用於配製水凝膠時，治療性蛋白和含聚乙二醇的肽的成功修飾往往可延長迴圈半衰期。針對免疫治療的變態反應原化學修飾往往透過氰酸鉀的氨基甲醯化實現。

【0257】 一種肽或變體，其中肽被修飾或含非肽鍵，優選為本發明的實施例。一般來說，肽和變體（至少含氨基酸殘基之間的肽聯接）可使用Lukas et al.(Solid-phase peptide synthesis under continuous-flow conditions. Proc Natl Acad Sci U S A. May 1981; 78(5): 2791-2795)中以及本文列出的參考文獻所披露的固相肽合成Fmoc-聚醯胺模式進行合成。芴甲氧羰基（Fmoc）團對N-氨基提供臨時保護。使用N，N-二甲基甲醯胺中的20%二甲基呱啶中對這種堿高度敏感的保護基團進行重複分裂。由

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

【0258】 三氟乙酸用真空中蒸發、隨後用承載粗肽的二乙基乙醚滴定進行去除。用簡單萃取程序（水相凍幹後，

該程序制得不含清道夫混合物的肽）清除任何存在的清道夫混合物。肽合成試劑一般可從Calbiochem-Novabiochem（英國）公司（NG7 2QJ，英國）獲得。

【0259】 純化可透過以下技術的任何一種或組合方法進行，如：再結晶法、體積排阻色譜法、離子交換色譜法、疏水作用色譜法以及（通常）反相高效液相色譜法（如使用乙腈/水梯度分離）。

【0260】 可以使用薄層色譜法、電泳特別是毛細管電泳、固相萃取（CSPE）、反相高效液相色譜法、酸解後的氨基酸分析、快原子轟擊（FAB）質譜分析以及MALDI和ESI-Q-TOF質譜分析進行肽分析。

【0261】 另一方面，本發明提出了一種編碼本發明中肽或肽變體的核酸（如多聚核苷酸）。多聚核苷酸可能為，例如，DNA、cDNA、PNA、RNA 或其組合物，它們可為單鏈和/或雙鏈、或多聚核苷酸的原生或穩定形式（如：具有硫代磷酸骨架的多聚核苷酸），並且只要它編碼肽，就可能包含也可能不包含內含子。當然，多聚核苷酸只能編碼加入天然肽鍵並含有天然氨基酸殘基的肽。另一個方面，本發明提出了一種可根據本發明表達多肽的表達載體。

【0262】 對於連接多核苷酸，已經開發出多種方法，尤其是針對 DNA，可透過向載體補充可連接性末端等方法進行連接。例如，可向 DNA 片段加入補充性均聚物軌

道，之後 DNA 片段被插入到載體 DNA。然後，透過補充性均聚物尾巴的氫鍵結合，將載體和 DNA 片段結合，從而形成重組 DNA 分子。

【0263】 含有一個或多個酶切位點的合成接頭為 DNA 片段與載體連接提供了另一種方法。含各種限制性核酸內切酶的合成接頭可透過多種管道購得，其中包括從國際生物技術公司（International Biotechnologies Inc, New Haven, CN, 美國）購得。

【0264】 編碼本發明多肽的 DNA 理想修飾方法是使用 Saiki 等人所採用的聚合酶鏈反應方法。(Diagnosis of sickle cell anemia and beta-thalassemia with enzymatically amplified DNA and nonradioactive allele-specific oligonucleotide probes.N Engl J Med. **1988** Sep 1;319(9):537-41)。此方法可用於將 DNA 引入合適的載體（例如，透過設計合適的酶切位點），也可用於本領域已知的其他有用方法修飾 DNA。如果使用病毒載體，痘病毒載體或腺病毒載體為優選。

【0265】 之後，DNA （或在逆轉錄病毒載體情況下，RNA）可能表達於合適的宿主，從而製成含本發明肽或變體的多肽。因此，可根據已知技術使用編碼本發明肽或變體的 DNA，用本文所述方法適當修飾後，構建表達載體，然後表達載體用於轉化合適宿主細胞，從而表達和產

生本發明中的多肽。這些方法包括下列美國專利中披露的方法：4,440,859、4,530,901、4,582,800、4,677,063、4,678,751、4,704,362、4,710,463、4,757,006、4,766,075 和 4,810,648。

【0266】 編碼含本發明化合物多肽的 DNA（或在逆轉錄病毒載體情況下，RNA）可能被加入到其他多種 DNA 序列，從而引入到合適的宿主中。同伴 DNA 將取決於宿主的性質、DNA 引入宿主的方式、以及是否需要保持為游離體還是要相互結合。

【0267】 一般來說，DNA 可以適當的方向和正確的表達閱讀框架附著到一種表達載體(如質粒)中。如有必要，該 DNA 可能與所需宿主所識別的相應轉錄和翻譯調節控制核苷酸序列連接，儘管表達載體中一般存在此類控制功能。然後，該載體透過標準方法被引入宿主。一般來說，並不是所有的宿主都會被載體轉化。因此，有必要選擇轉化過的宿主細胞。選擇方法包括用任何必要的控制元素向表達載體插入一個 DNA 序列，該序列對轉化細胞中的可選擇性屬性（如抗生素耐藥性）進行編碼。

【0268】 另外，有這種選擇屬性的基因可在另外一個載體上，該載體用來協同轉化所需的宿主細胞。

【0269】 然後，本發明中的重組 DNA 所轉化的宿主細胞在本文中所述本領域技術人員熟悉的合適條件下培養足夠長的時間，從而表達之後可回收的肽。

【0270】 有許多已知的表達系統，包括細菌（如大腸桿菌和枯草芽孢桿菌）、酵母（如酵母菌）、絲狀真菌（如曲黴菌）、植物細胞、動物細胞及昆蟲細胞。該系統可優選為哺乳動物細胞，如來自 ATCC 細胞生物學庫（Cell Biology Collection）中的 CHO 細胞。

【0271】 典型的哺乳動物細胞組成型表達載體質粒包括 CMV 或含一個合適的多聚 A 尾巴的 SV40 啟動子以及抗性標誌物(如新黴素)。一個實例為從 Pharmacia 公司（Piscataway，新澤西，美國）獲得的 pSVL。一種可誘導型哺乳動物表達載體的例子是 pMSG，也可以從 Pharmacia 公司獲得。有用的酵母質粒載體是 pRS403-406 和 pRS413-416，一般可從 Stratagene Cloning Systems 公司（La Jolla, CA 92037，美國)獲得。質粒 pRS403、pRS404、pRS405 和 pRS406 是酵母整合型質粒（YIp），並插入了酵母可選擇性標記物 HIS3、TRP1、LEU2 和 URA3。pRS413-416 質粒為酵母著絲粒質粒（Ycp）。基於 CMV 啟動子的載體（如，來自於 Sigma-Aldrich 公司）提供了暫態或穩定的表達、胞漿表達或分泌，以及 FLAG、3xFLAG、c-*myc* 或 MATN 不同組合物中的 N-端或 C-端標記。這些融合蛋白可用於檢測、純化及分析重組蛋白。雙標融合為檢測提供了靈活性。

【0272】 強勁的人巨細胞病毒（CMV）啟動子調控區使得 COS 細胞中的組成蛋白表達水準高達 1 mg/L。

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

【0273】 在另一個實施方案中，對本發明的兩個或更多的肽或肽變體進行編碼，因此，以一個連續順序（類似於「一串珠子」的構建體）表達。在達到目標，所述肽或肽變體可能透過連接子氨基酸的延伸處（例如LLLLLL）連接或融合一起，也可能他們之間沒有任何附加的肽而被連接。

【0274】 本發明還涉及一種宿主細胞，其以本發明的多核苷酸載體構建轉化而來。宿主細胞可為原核細胞，也可為真核細胞。在有些情況下，細菌細胞為優選原核宿主細胞，典型為大腸桿菌株，例如，大腸桿菌菌株DH5（從Bethesda Research Laboratories公司（Bethesda, MD, 美國）獲得）和RR1（從美國菌種保藏中心（ATCC, Rockville, MD, 美國），ATCC編號31343 獲得）。首選的真核宿主細胞包括酵母、昆蟲和哺乳動物細胞，優選為脊椎動物細胞，如：小鼠、大

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

【0275】 含本發明 DNA 結構的適當宿主細胞的轉化可使用大家熟知的方法完成，通常取決於使用載體的類型。對於原核宿主細胞的轉化，可參閱，如：Cohen 等人（1972）在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1972, 69, 2110 中以及 Sambrook 等人（1989）所著《Molecular Cloning, A Laboratory Manual》Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY 中使用的方法。酵母細胞的轉化在 Sherman 等人（1986）在 Methods In Yeast

Genetics, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, NY 中有描述。Beggs (1978) Nature 275,104-109 中所述方法也很有用。對於脊椎動物細胞，轉染這些細胞的試劑等，例如，磷酸鈣和 DEAE-葡聚糖或脂質體配方，可從 Stratagene Cloning Systems 公司或 Life Technologies 公司（Gaithersburg, MD 20877，美國）獲得。電穿孔也可用於轉化和/或轉染細胞，是本領域用於轉化酵母細胞、細菌細胞、昆蟲細胞和脊椎動物細胞大家熟知的方法。

【0276】 被成功轉化的細胞（即含本發明 DNA 結構的細胞）可用大家熟知的方法（如 PCR）進行識別。另外，上清液存在的蛋白可使用抗體進行檢測。

【0277】 應瞭解，本發明中的某些宿主細胞用於製備本發明中的肽，例如細菌細胞、酵母細胞和昆蟲細胞。但是，其他宿主細胞可能對某些治療方法有用。例如，抗原提呈細胞（如樹突狀細胞）可用于表達本發明中的肽，使他們可以加載入相應的 MHC 分子中。因此，本發明提出了含本發明中核酸或表達載體的一種宿主細胞。

【0278】 在一個優選實施方案中，宿主細胞為抗原提呈細胞，尤其是樹突狀細胞或抗原提呈細胞。2010 年 4 月 29 日，美國食品和藥物管理局（FDA）批准載有含攝護腺酸性磷酸酶（PAP）的重組融合蛋白可用於治療無症狀或症狀輕微的轉移性 HRPC（Sipuleucel-T）(Small EJ, et al. Placebo-controlled phase III trial of

immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer.J Clin Oncol.2006 Jul 1;24(19):3089-94. Rini et al.Combination immunotherapy with prostatic acid phosphatase pulsed antigen-presenting cells (provenge) plus bevacizumab in patients with serologic progression of prostate cancer after definitive local therapy. Cancer. 2006 Jul 1;107(1):67-74)。

【0279】 另一方面，本發明提出了一種配製一種肽及其變體的方法，該方法包括培養宿主細胞和從宿主細胞或其培養基中分離肽。

【0280】 在另一個實施方案中，本發明中的肽、核酸或表達載體用於藥物中。例如，肽或其變體可製備為靜脈(i.v.)注射劑、皮下(s.c.)注射劑、皮內(i.d.)注射劑、腹膜內(i.p.)注射劑、肌肉(i.m.)注射劑。肽注射的優選方法包括s.c.、i.d.、i.p.、i.m.和i.v.注射。DNA注射的優選方法為i.d.、i.m.、s.c.、i.p.和i.v.注射。例如，給予50 µg至1.5 mg，優選為125 µg至500 µg的肽或DNA，這取決於具體的肽或DNA。上述劑量範圍在以前的試驗中成功使用(Walter et al Nature Medicine 18, 1254-1261(2012))。

【0281】 本發明的另一方面包括一種體外製備啟動的T細胞的方法，該方法包括將T細胞與載有抗原的人MHC分子進行體外連接，這些分子在合適的抗原提呈細胞表面表達足夠的一段時間從而以抗原特異性方式啟動T細胞，其中所述抗原為根據本發明所述的一種肽。優選情況是足夠量的抗原與抗原提呈細胞一同使用。

【0282】 優選情況是，哺乳動物細胞的TAP肽轉運載體缺乏或水準下降或功能降低。缺乏TAP肽轉運載體的適合細胞包括T2、RMA-S和果蠅細胞。TAP是與抗原加工相關的轉運載體。

【0283】 人體肽載入的缺陷細胞株T2從屬美國菌種保藏中心（ATCC，12301 Parklawn Drive，Rockville，Maryland 20852，美國）目錄號CRL1992；果蠅細胞株Schneider 2號株從屬ATCC目錄CRL 19863；小鼠RMA-S細胞株在Karre et al 1985（Ljunggren，H.-G.，and K. Karre. 1985. J. Exp. Med. 162:1745）中有過描述。

【0284】 優選情況是，宿主細胞在轉染前基本上不表達MHC I類分子。刺激因數細胞還優選為表達對T細胞共刺激信號起到重要作用的分子，如，B7.1、B7.2、ICAM-1和LFA 3中的任一種分子。大量MHC I類分子和共刺激分子的核酸序列可從GenBank和EMBL資料庫中公開獲得。

【0285】 當 MHC I 類表位用作一種抗原時，T 細胞為 CD8 陽性 CTL。

【0286】 如果抗原提呈細胞轉染以表達這樣的表位，優選為細胞含有 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226 至 SEQ ID NO:542 或 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 所述肽的表達載體、或本文所述的氨基酸序列組成。

【0287】 可使用其他一些方法來體外生成 CTL。例如，自體腫瘤浸潤性淋巴細胞可用于生成 CTL。Plebanski et al (1995) (Induction of peptide-specific primary cytotoxic T lymphocyte responses from human peripheral blood.Eur J Immunol.1995 Jun;25(6):1783-7) 使用自體外周血淋巴細胞（PLB）製備 CTL。另外，也可能用肽或多肽脈衝處理樹突狀細胞或透過與重組病毒感染而製成自體 CTL。此外，B 細胞可用於製備自體 CTL。此外，用肽或多肽脈衝處理或用重組病毒感染的巨噬細胞可用於配製自體 CTL。Walter 等人2003年在 (Cutting edge:predetermined avidity of human CD8 T cells expanded on calibrated MHC/anti-CD28-coated microspheres.J Immunol.2003 Nov 15; 171 (10):4974-8）中描述了透過使用人工抗原提呈細胞（aAPC）體外啟動 T 細胞，這也是生成作用於所選肽的 T 細胞的一種合適方

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

【0288】 也可用同種異體細胞制得 T 細胞，在 WO 97/26328 中詳細描述了一種方法，以參考文獻方式併入本文。例如，除了果蠅細胞和 T2 細胞，也可用其他細胞來提呈肽，如 CHO 細胞、杆狀病毒感染的昆蟲細胞、細菌、酵母、牛痘感染的靶細胞。另外，可使用植物病毒（例如，參閱 Porta et al. Development of cowpea mosaic virus as a high-yielding system for the presentation of foreign peptides.Virology. 1994 Aug 1;202(2):949-55），其中描述了將豇豆花葉病毒開發為一種提呈外來肽的高產系統。

【0289】 被啟動的 T 細胞直接針對本發明中的肽，有助於治療。因此，本發明的另一方面提出了用本發明前述方法制得的啟動 T 細胞。

【0290】 按上述方法製成的啟動 T 細胞將會有選擇性地識別異常表達含 SEQ ID NO:1 至 SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226 至 SEQ ID NO:542 或 SEQ ID NO:543 至 SEQ ID NO:1016 氨基酸序列的多肽。

【0291】 優選情況是，T 細胞透過與其含 HLA/肽複合物的 TCR 相互作用（如，結合）而識別該細胞。T 細胞是殺傷患者靶細胞方法中有用的細胞，其靶細胞異常表達含本發明中氨基酸序列的多肽。此類患者給予有效量的啟動 T 細胞。給予患者的 T 細胞可能源自該患者，並按上述方法啟動（即，它們為自體 T 細胞）。或者，T 細胞不是源自該患者，而是來自另一個人。當然，優選情況是該供體為健康人。發明人使用「健康個人」系指一個人一般狀況良好，優選為免疫系統合格，更優選為無任何可很容易測試或檢測到的疾病。

【0292】 根據本發明，CD8-陽性 T 細胞的體內靶細胞可為腫瘤細胞（有時表達 MHC-II 類抗原）和/或腫瘤周圍的基質細胞（腫瘤細胞）（有時也表達 MHC-II 類抗原；（Dengjel et al., 2006））。

【0293】 本發明所述的 T 細胞可用作治療性組合物中的活性成分。因此，本發明也提出了一種殺傷患者靶細胞的方法，其中患者的靶細胞異常表達含本發明中氨基酸序列的多肽，該方法包括給予患者上述有效量的 T 細胞。

【0294】 發明人所用的「異常表達」的意思還包括，與正常表達水準相比，多肽過量表達，或該基因在源自腫瘤的組織中未表達，但是在該腫瘤中卻表達。「過量表達」系指多肽水準至少為正常組織中的 1.2 倍；優選為至少為正常組織中的 2 倍，更優選為至少 5 或 10 倍。

【0295】 T 細胞可用本領域已知的方法制得（如，上述方法）。

【0296】 T 細胞繼轉移方案為本領域所熟知的方案。綜述可發現於：Gattinoni L, et al.Adoptive immunotherapy for cancer:building on success.Nat Rev Immunol.2006 May;6(5):383-93. Review. 以及 Morgan RA, et al.Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. Science. 2006 Oct 6;314(5796):126-9)。

【0297】 本發明的任一分子（即肽、核酸、抗體、表達載體、細胞，啟動 CTL、T 細胞受體或編碼核酸）都有益於治療疾病，其特點在於細胞逃避免疫反應的打擊。因此，本發明的任一分子都可用作藥劑或用於製造藥劑。這種分子可單獨使用也可與本發明中的其他分子或已知分子聯合使用。

【0298】 本發明中所述的藥劑優選為一種疫苗。該疫苗可直接給到患者的受影響器官，也可 i.d.、i.m.、s.c.、i.p. 和 i.v. 注射方式全身給藥，或體外應用到來自患

者或其細胞株的細胞（隨後再將這些細胞注入到患者中），或體外用於從來自患者的免疫細胞的一個細胞亞群（然後再將細胞重新給予患者）。如果核酸體外注入細胞，可能有益於細胞轉染，以共同表達免疫刺激細胞因數（如白細胞介素-2）。肽可完全單獨給藥，也可與免疫刺激佐劑相結合（見下文）、或與免疫刺激細胞因數聯合使用、或以適當的輸送系統給藥（例如脂質體）。該肽也可共軛形成一種合適的載體（如鑰孔蟲戚血藍蛋白(KLH)或甘露）到合適的載體（參閱WO 95/18145及Longenecker, 1993）。肽也可能被標記，可能是融合蛋白，或可能是雜交分子。在本發明中給出序列的肽預計能刺激CD4或CD8 T細胞。然而，在有CD4 T-輔助細胞的幫助時，CD8 CTL刺激更加有效。因此，對於刺激CD8 CTL的MHC I類表位而言，雜交分子的融合配偶體或融合部分適當提供刺激CD4-陽性T細胞的表位元。CD4-和CD8刺激表位為本領域所熟知、並包括本發明中確定的表位。

【0299】 一方面，疫苗包括至少含有SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:1016中提出的一種肽以及至少另外一種肽，優選為2至50個、更優選為2至25個、再優選為2至20個、最優選為2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18個肽。肽可能從一個或多個特定TAA中衍生，並且可能與MHC I類分子結合。

【0300】 另一方面，疫苗包括至少含有SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226至SEQ ID NO:542至SEQ ID NO:543至SEQ ID NO:1016中提出的一種肽以及至少另外一種肽，優選為2至50個、更優選為2至25個、再優選為2至20個、最優選為2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18個肽。肽可能從一個或多個特定TAA中衍生，並且可能與MHC I類分子結合。

【0301】 多聚核苷酸可為基本純化形式，也可包被於載體或輸送系統。核酸可能為DNA、cDNA、PNA、RNA，也可能為其組合物。這種核酸的設計和引入方法為本領域所熟知。例如，文獻中有其概述 (Pascolo et al., Human peripheral blood mononuclear cells transfected with messenger RNA stimulate antigen-specific cytotoxic T-lymphocytes in vitro.Cell Mol Life Sci. 2005 Aug;62(15):1755-62)。多核苷酸疫苗很容易製備，但這些載體誘導免疫反應的作用模式尚未完全瞭解。合適的載體和輸送系統包括病毒DNA和/或RNA，如基於腺病毒、牛痘病毒、逆轉錄病毒、皰疹病毒、腺相關病毒或含一種以上病毒元素的混合病毒的系統。非病毒輸送系統包括陽離子脂質體和陽離子聚合物，是DNA輸送所屬領域內熟知的系統。也可使用物理輸送系統，如透過「基

因槍」。肽或核酸編碼的肽可以是一種融合蛋白，例如，含刺激 T 細胞進行上述 CDR 的表位。

【0302】 本發明的藥劑也可能包括一種或多種佐劑。佐劑是那些非特異性地增強或加強免疫反應的物質（例如，透過 CTL 和輔助 T(T_H) 細胞介導的對一種抗原的免疫應答，因此被視為對本發明的藥劑有用。適合的佐劑包括（但不僅限於）1018ISS、鋁鹽、AMPLIVAX®、AS15、BCG、CP-870,893、CpG7909、CyaA、dSLIM、鞭毛蛋白或鞭毛蛋白衍生的 TLR5 配體、FLT3 配體、GM-CSF、IC30、IC31、咪喹莫特(ALDARA®)、resiquimod、ImuFact IMP321、白細胞介素 IL-2、IL-13、IL-21、干擾素 α 或 β，或其聚乙二醇衍生物、IS Patch、ISS、ISCOMATRIX、ISCOMs、JuvImmune®、LipoVac、MALP2、MF59、單磷醯脂 A、Montanide IMS 1312、Montanide ISA 206、Montanide ISA 50V、Montanide ISA-51、水包油和油包水乳狀液、OK-432、OM-174、OM-197-MP-EC、ONTAK、OspA、PepTel® 載體系統、基於聚丙交酯複合乙交酯[PLG] 和右旋糖苷微粒、重組人乳鐵傳遞蛋白 SRL172、病毒顆粒和其他病毒樣顆粒、YF-17D、VEGF trap、R848、β-葡聚糖、Pam3Cys、源自皂角苷、分支桿菌提取物和細菌細胞壁合成模擬物的 Aquila 公司的 QS21 刺激子，以及其他專有佐劑，如：Ribi's

Detox、Quil 或 Superfos。優選佐劑如：弗氏佐劑或 GM-CSF。前人對一些樹突狀細胞特異性免疫佐劑（如 MF59）及其製備方法進行了描述 （Allison and Krummel, 1995 The Yin and Yang of T cell costimulation.Science. 1995 Nov 10;270(5238):932-3. Review）。也可能使用細胞因數。一些細胞因數直接影響樹突狀細胞向淋巴組織遷移（如，TNF-），加速樹突狀細胞成熟為 T 淋巴細胞的有效抗原提呈細胞（如，GM-CSF、IL-1 和 IL-4）（美國 5849589號專利，特別以其完整引用形式併入本文），並充當免疫佐劑（如 IL-12、IL-15、IL-23、IL-7 、 IFN- α 、 IFN- β ） （Gabrilovich, 1996Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells Nat Med. 1996 Oct;2(10):1096-103）。

【0303】 據報告，CpG 免疫刺激寡核苷酸可提高佐劑在疫苗中的作用。如果沒有理論的約束， CpG 寡核苷酸可透過 Toll 樣受體 （TLR） （主要為 TLR9）啟動先天（非適應性）免疫系統從而起作用。CpG 引發的 TLR9 活化作用提高了對各種抗原的抗原特異性體液和細胞反應，這些抗原包括肽或蛋白抗原、活病毒或被殺死的病毒、樹突狀細胞疫苗、自體細胞疫苗以及預防性和治療性疫苗中的多糖結合物。更重要的是，它會增強樹突狀細胞

的成熟和分化，導致 T_{H1} 細胞的活化增強以及細胞毒性 T 淋巴細胞（CTL）生成加強，甚至 CD4 T 細胞説明的缺失。甚至有疫苗佐劑的存在也能維持 TLR9 活化作用誘發的 T_{H1} 偏移，這些佐劑如：正常促進 T_{H2} 偏移的明礬或弗氏不完全佐劑（IFA）。CpG 寡核苷酸與以下其他佐劑或配方一起製備或聯合給藥時，表現出更強的佐劑活性，如微粒、納米粒子、脂肪乳或類似製劑，當抗原相對較弱時，這些對誘發強反應尤為必要。他們還能加速免疫反應，使抗原劑量減少約兩個數量級，在有些實驗中，對不含CpG 的全劑量疫苗也能產生類似的抗體反應（Krieg, 2006）。美國 6406705 B1 號專利對 CpG 寡核苷酸、非核酸佐劑和抗原結合使用促使抗原特異性免疫反應進行了描述。一種 CpG TLR9 拮抗劑為 Mologen 公司（德國柏林）的 dSLIM（雙幹環免疫調節劑），這是本發明藥物組合物的優選成分。也可使用其他如 TLR 結合分子，如：RNA 結合 TLR7、TLR8 和/或 TLR9。

【0304】 其他有用的佐劑例子包括（但不限於）化學修飾性 CpG（如 CpR、Idera）、dsRNA 模擬物，如，Poly(I:C) 及其衍生物（如：AmpliGen、Hiltonol、多聚-(ICLC)、多聚（IC-R）、多聚（I:C12U））、非 CpG 細菌性 DNA 或 RNA 以及免疫活性小分子和抗體，如：環磷醯胺、舒尼替單抗、貝伐單抗®、西樂葆、NCX-4016、西地那非、他達拉非、伐地那非、索拉非尼、替莫唑胺、temsirolimus、XL-999、

CP-547632、帕唑帕尼、VEGF Trap、ZD2171、AZD2171、抗-CTLA4、免疫系統的其他抗體靶向性主要結構（如：抗-CD40、抗-TGFβ、抗-TNFα受體）和SC58175，這些藥物都可能有治療作用和/或充當佐劑。技術人員無需過度進行不當實驗就很容易確定本發明中有用的佐劑和添加劑的數量和濃度。

【0305】 首選佐劑是咪喹莫特、瑞喹莫德、GM-CSF、環磷醯胺、舒尼替尼、貝伐單抗、干擾素α、CpG 寡核苷酸及衍生物、多聚(I:C)及衍生物、RNA、西地那非和PLG或病毒顆粒的微粒製劑。

【0306】 本發明藥物組合物的一個優選實施方案中，佐劑從含集落刺激因數製劑中選擇，如粒細胞巨噬細胞集落刺激因數（GM-CSF，沙格司亭）、環磷醯胺、咪喹莫特、resiquimod 和干擾素-α。

【0307】 本發明藥物組合物的一個優選實施方案中，佐劑從含集落刺激因數製劑中選擇，如粒細胞巨噬細胞集落刺激因數（GM-CSF，沙格司亭）、環磷醯胺、咪喹莫特和 resimiquimod。

【0308】 在本發明藥物組合物的一個優選實施方案中，佐劑為環磷醯胺、咪喹莫特或 resiquimod。

【0309】 更優選的佐劑是 Montanide IMS 1312、Montanide ISA 206、Montanide ISA 50V、Montanide ISA-51、聚ICLC（Hiltonol®）和抗CD40 mAB或其組合物。

【0310】 此組合藥物為非腸道注射使用，如皮下、皮內、肌肉注射，也可口服。為此，肽和其他選擇性分子在藥用載體中分解或懸浮，優選為水載體。此外，組合物可包含輔料，如：緩衝劑、結合劑、衝擊劑、稀釋劑、香料、潤滑劑等。這些肽也可與免疫刺激物質合用，如：細胞因數。可用於此類組合物的更多輔料可在從 A. Kibbe 所著的 Handbook of Pharmaceutical Excipients（第 3 版，2000 年，美國醫藥協會和制藥出版社）等書中獲知。此組合藥物可用於阻止、預防和/或治療腺瘤或癌性疾病。例如，EP2112253 中有示例製劑。

【0311】 但是，根據本發明肽的數量和物理化學特徵，需要進一步研究以提出肽特定組合的製劑，特別是穩定性超過 12 至 18 個月20種以上的肽的組合物。

【0312】 本發明提出了一種藥劑，其用於治療癌症，特別是 AML、慢性淋巴性白血病（CLL）和其他血液學惡性腫瘤。

【0313】 本發明還涉及一種套件，其包括：

(a) 一個容器，包含上述溶液或凍乾粉形式的藥物組合物；

(b) 可選的第二個容器，其含有凍乾粉劑型的稀釋劑或重組溶液；和

(c) 可選的（i）溶液使用或（ii）重組和/或凍幹製劑使用的說明。

【0314】 該套件還步包括一個或多個（iii）緩衝劑，（iv）稀釋劑，（v）過濾液，（vi）針，或（v）注射器。容器最好是瓶子、小瓶、注射器或試管，可以為多用途容器。藥物組合物最好是凍幹的。

【0315】 本發明中的套件優選包含一種置於合適容器中的凍幹製劑以及重組和/或使用說明。適當的容器包括，例如瓶子、西林瓶（如雙室瓶）、注射器（如雙室注射器）和試管。該容器可能由多種材料製成，如玻璃或塑膠。試劑盒和/或容器最好有容器或關於容器的說明書，指明重組和/或使用的方向。例如，標籤可能表明凍幹劑型將重組為上述肽濃度。該標籤可進一步表明製劑用於皮下注射。

【0316】 存放製劑的容器可使用多用途西林瓶，使得可重複給予（例如，2-6 次）重組劑型。該套件可進一步包括裝有合適稀釋劑（如碳酸氫鈉溶液）的第二個容器。

【0317】 稀釋液和凍幹製劑混合後，重組製劑中的肽終濃度優選為至少 0.15 mg/mL/肽（=75μg），不超過 3 mg/mL/肽（=1500μg）。該套件還可包括商業和用戶角度來說可取的其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑，過濾液、針頭、注射器和帶有使用說明書的包裝插頁。

【0318】 本發明中的套件可能有一個單獨的容器，其中包含本發明所述的藥物組合物製劑，該製劑可有其他成分（例如，其他化合物或及其藥物組合物），也可無其他成分，或者每種成分都有其不同容器。

【0319】 優選情況是，本發明的套件包括與本發明的一種製劑，包裝後與第二種化合物（如佐劑（例如GM-CSF）、化療藥物、天然產品、激素或拮抗劑、抗血管生成劑或抑制劑、凋亡誘導劑或螯合劑）或其藥物組合物聯合使用。該套件的成分可進行預絡合或每種成分在給予患者之前可放置於單獨的不同容器。該套件的成分可以是一種或多種溶液，優選為水溶液，更優選為無菌水溶液。該套件的成分也可為固體形式，加入合適的溶劑後轉換為液體，最好放置於另一個不同的容器中。

【0320】 治療套件的容器可能為西林瓶、試管、燒瓶、瓶子、注射器、或任何其他盛裝固體或液體的工具。通常，當成分不只一種時，套件將包含第二個西林瓶或其他容器，使之可以單獨定量。該套件還可能包含另一個裝載藥用液體的容器。優選情況是，治療套件將包含一個設備（如，一個或多個針頭、注射器、滴眼器、吸液管等），使得可注射本發明的藥物（本套件的組合物）。

【0321】 本發明的藥物配方適合以任何可接受的途徑進行肽給藥，如口服（腸道）、鼻內、眼內、皮下、皮內、肌內，靜脈或經皮給藥。優選為皮下給藥，最優選為皮內給藥，也可透過輸液泵給藥。

【0322】 由於本發明的肽從CLL中分離而得，因此，本發明的藥劑優選用於治療CLL。在一個優選實施方案中，由於本發明中的肽來源於選自APOBEC3D、CDK14、RASGRF1、CDCA7L、CELSR1、AKAP2、

CTDP1、DNMBP、TAGAP、ABCA6、DMXL1、PARP3、TP53I11、B4GALT1、IRF9、KDM2B、TBC1D22A、ZNF296、BACH2、PRR12、ZFAND5、ATP5G1、DMD、ARID5B、ZNF638、DDX46、RRM2B、BLNK、HSH2D、ERP44、METTL7A、ELP3、NLRP2、ZC3H12D、NELFE、ATP6V1C1、HLA-DMA、TUFM、EIF6、CKAP4、COBLL1、TMED4、TNFRSF13C、UBL7、CXorf21、ASUN、SL24D1 和 TRAF3IP3 組成組的蛋白質是從 CLL 中分離而得，因此，本發明中的藥劑優選用於治療 CLL。

【0323】 本發明進一步包括為個體患者製備個體化藥物的一種方法，其中包括：製造含選自預篩選 TUMAP 存儲庫至少一種肽的藥物組合物，其中藥物組合物中所用的至少一種肽選擇為適合於個體患者。優選情況是，藥物組合物為一種疫苗。該方法也可以改動以產生下游應用的 T 細胞克隆物，如：TCR 隔離物。

【0324】 「個體化藥物」系指專門針對個體患者的治療，將僅用於該等個體患者，包括個體化活性癌症疫苗以及使用自體組織的過繼細胞療法。

【0325】 如本文所述，「存儲庫」應指已經接受免疫原性預篩查並在特定腫瘤類型中過量提呈的一組肽。「存儲庫」一詞並不暗示，疫苗中包括的特定肽已預先製造並儲存於物理設備中，雖然預期有這種可能性。明確預期所述

肽可以用於新製造每種個體化疫苗，也可能被預先製造和儲存。

【0326】 存儲庫（例如，資料庫形式）由腫瘤相關肽組成，其在分析的幾位 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C 陽性 CLL 患者的腫瘤組織中高度過表（見以上的表格）。其含有包括 MHC I 類和 MHC II 類肽。除了從幾種 GBM 組織中採集的腫瘤相關肽外，存儲庫還可能包含 HLA-A*02 和 HLA-A*24 標記肽。這些肽可對 TUMAP 誘導的 T 細胞免疫進行量化比較，從而可得出疫苗抗腫瘤反應能力的重要結論。其次，在沒有觀察到來自患者「自身」抗原 TUMAP 的任何疫苗誘導的 T 細胞反應時，它可作為來自「非自身」抗原的重要陽性對照肽。第三，它還可對患者的免疫功能狀態得出結論。

【0327】 存儲庫的 HLA I 類和 II 類 TUMAP 透過使用一種功能基因組學方法進行鑒定，該方法結合了基因表達分析、質譜法和 T 細胞免疫學。該方法確保了只選擇真實存在于高百分比腫瘤但在正常組織中不表達或僅很少量表達的 TUMAP 用於進一步分析。對於肽的選擇，患者的 CLL 樣本和健康供體的血液以循序漸進的方法進行分析：

1. 惡性材料的 HLA 配體用質譜法確定

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

3.確定的 HLA 配體與基因表達資料進行比較。第 1 步中檢測到的選擇性表達或過量表達基因所編碼的肽考慮為多肽疫苗的合適候選 TUMAP。

4.文獻檢索以確定更多證據以支持確認為 TUMP 的肽的相關性

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

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

【0328】 一方面，在將所述肽加入存儲庫之前，對其進行篩查以瞭解免疫原性。舉例來說（但不限於此），納入存儲庫的肽的免疫原性的確定方法包括體外 T 細胞啟動，具體為：用裝載肽/MHC 複合物和抗 CD28 抗體的人工抗原提呈細胞反復刺激來自健康供體的 CD8+ T 細胞。

【0329】 這種方法優選用於罕見癌症以及有罕見表達譜的患者。與含目前開發為固定組分的多肽雞尾酒相反的是，存儲庫可將腫瘤中抗原的實際表達於疫苗進行更高程度的匹配。在多目標方法中，每名患者將使用幾種「現成」肽的選定單一肽或組合。理論上來說，基於從 50 抗原肽庫中選擇例如 5 種不同抗原肽的一種方法可提供大約 170萬 種可能的藥物產品（DP）組分。

【0330】 在一方面，選擇所述肽用於疫苗，其基於個體患者的適合性，並使用本發明此處以及後文所述的方法。

【0331】 HLA 表型、轉錄和肽組學資料將從患者的腫瘤材料和血液樣本中收集，以確定最合適每名患者且含有存儲庫和患者獨特（即突變）TUMAP 的肽。將選擇的那些肽選擇性地或過度表達于患者腫瘤中，並且可能的情況下，如果用患者個體 PBMC 進行檢測，則表現出很強的體外免疫原性。

【0332】 優選的情況是，疫苗所包括的肽的一種確定方法包括：(a) 識別由來自個體患者腫瘤樣本提呈的腫瘤相關肽（TUMAP）；(b) 將 (a) 中鑒定的肽與上述肽的存儲庫（資料庫）進行比對；且 (c) 從與患者中確定的腫瘤相關肽相關的存儲庫（資料庫）中選擇至少一種肽。例如，腫瘤樣本提呈的 TUMAP 的鑒定方法有：(a1) 將來自腫瘤樣本的表達資料與所述腫瘤樣本組織類型相對應的正常組織樣本的表達資料相比對，以識別腫瘤組織中過量表達或異常表達的蛋白；以及 (a2) 將表達資料與結合到腫瘤樣本中 I 類 MHC 和/或 II 類分子的 MHC 配體序列想關聯，以確定來源於腫瘤過量表達或異常表達的蛋白質的 MHC 配體。優選情況是，MHC 配體的序列的確定方法是：洗脫來自腫瘤樣本分離的 MHC 分子結合肽，並測序洗脫配體。優選情況是，腫瘤樣本和正常組織從同一患者獲得。

【0333】 除了使用存儲庫（資料庫）模型選擇肽以外，或作為一種替代方法，TUMAP 可能在新患者中進行鑒定，然後列入疫苗中。作為一種實施例，患者中的候選 TUMAP 可透過以下方法進行鑒定：(a1) 將來自腫瘤樣本的表達資料與所述腫瘤樣本組織類型相對應的正常組織樣本的表達資料相比對，以識別腫瘤組織中過量表達或異常表達的蛋白；以及 (a2) 將表達資料與結合到腫瘤樣本中 I 類 MHC 和/或 II 類分子的 MHC 配體序列想關聯，以確定來源於腫瘤過量表達或異常表達的蛋白質的 MHC 配體。作為另一實施例，蛋白的鑒定方法為可包含突變，其對於腫瘤樣本相對于個體患者的相應正常組織是獨特的，並且 TUMAP 可透過特異性靶向作用於變異來鑒定。例如，腫瘤以及相應正常組織的基因組可透過全基因組測序方法進行測序：為了發現基因蛋白質編碼區域的非同義突變，從腫瘤組織中萃取基因組 DNA 和 RNA，從外周血單核細胞 (PBMC) 中提取正常非突變基因組種系 DNA。運用的 NGS 方法只限于蛋白編碼區的重測序（外顯子組重測序）。為了這一目的，使用供應商提供的靶序列富集試劑盒來捕獲來自人樣本的外顯子 DNA，隨後使用 HiSeq2000（Illumina公司）進行測序。此外，對腫瘤的 mRNA 進行測序，以直接定量基因表達，並確認突變基因在患者腫瘤中表達。得到的數以百萬計的序列讀數透過軟體演算法處理。輸出列表中包含突變和基因表達。腫瘤特異性體突變透過與 PBMC 衍生

的種系變化比較來確定，並進行優化。然後，為了存儲庫可能測試新確定的肽瞭解如上所述的免疫原性，並且選擇具有合適免疫原性的候選 TUMAP 用於疫苗。

【0334】 在一個示範實施方案中，疫苗中所含肽透過以下方法確定：(a) 用上述方法識別由來自個體患者腫瘤樣本提呈的腫瘤相關肽 (TUMAP)；(b) 將 (a) 中鑒定的肽與進行腫瘤（與相應的正常組織相比）免疫原性和過量提呈預篩查肽的存儲庫進行比對；(c) 從與患者中確定的腫瘤相關肽相關的存儲庫中選擇至少一種肽；及 (d) 可選地在 (a) 中選擇至少一種新確定的肽，確認其免疫原性。

【0335】 在一個示範實施方案中，疫苗中所含肽透過以下方法確定：(a) 識別由來自個體患者腫瘤樣本提呈的腫瘤相關肽 (TUMAP)；以及 (b) 在 (a) 中選擇至少一種新確定的肽，並確認其免疫原性。

【0336】 一旦選擇該肽時，則製造疫苗。

【0337】 該疫苗優選為一種液體製劑，包括溶解於 33% DMSO 中的個體肽。

【0338】 列入產品的每種肽都溶於 DMSO 中。單個肽溶液濃度的選擇取決於要列入產品中的肽的數量。單肽-DMSO 溶液均等混合，以實現一種溶液中包含所有的肽，且濃度為每肽~2.5 mg/ml。然後該混合溶液按照1：3比例用注射用水進行稀釋，以達到在 33% DMSO 中

每肽0.826 mg/ml 的濃度。稀釋的溶液透過 0.22 μm 無菌篩檢程序進行過濾。從而獲得最終本體溶液。

【0339】 最終本體溶液填充到小瓶中，在使用前儲存於 -20℃下。一個小瓶包含 700 μL 溶液，其中每種肽含有 0.578 mg。其中的 500 μL（每種肽約 400 μg）將用於皮內注射。

【0340】 下列描述優選方案的實施例將對本發明進行說明（但是不僅限於此）。考慮到本發明的目的，文中引用的所有參考文獻透過引用的方式併入在本文中。

【0341】 實施例

【0342】 實施例 1：

【0343】 **細胞表面提呈的腫瘤相關肽的識別和定量**

【0344】 **組織樣本**

【0345】 患者的腫瘤樣本由德國蒂賓根大學提供。所有患者都提供了書面的知情同意。為了進行配體組分析，透過密度梯度離心分離來自 CLL 患者的 PBMC（> 80% CLL 細胞頻率）以及來自健康志願者 (HVS) 的 PBMC。根據赫爾辛基協定獲得知情同意書。 本研究根據本地的倫理委員會指導原則實施。蒂賓根大學血液學和腫瘤學系進行了 HLA 分型。樣本在≤ -80°C下保存，直至進一步使用。

【0346】 **HLA 表面表達的量化**

【0347】 為了與健康自體 B 淋巴細胞進行比較，在含有至少 0.5% $CD5^-CD19^+$ 正常 B 細胞的患者樣本中

進行 HLA 表面表達的量化。HLA 表面表達使用 QIFIKIT® 定量流式細胞測定法（Dako）根據製造商的說明進行分析。簡言之，一式三份的每個樣本分別用泛 HLA I 類特異性單克隆抗體（mAb）W6/32、HLA-DR 特異性 mAb L243（兩者均由內部製備）或 IgG 同種型對照物（BioLegend）進行染色。表面標記物用直接標記的 CD3（BD）、CD5（BD）和 CD19（BD）抗體進行染色。7-AAD（BioLegend）添加為活力標誌物，之後緊接著在 FACSCanto 分析儀（BD）上進行流式細胞儀分析。

【0348】 從組織樣本中分離 HLA 肽

【0349】 HLA I 類和 II 類分子採用前面所述的標準免疫親和純化方法進行分離。簡言之，速凍細胞顆粒在含 1x 蛋白酶抑制劑（Complete, Roche, Basel, Switzerland）的 10mM CHAPS/PBS（AppliChem, St. Louis, MO, USA/Gibco, Carlsbad, CA, USA）中溶解。HLA 分子分別採用共價連接到 CNBr 活化瓊脂糖（GE Healthcare, Chalfont St Giles, UK）的泛HLA I 類特異性 mAb W6/32和 泛HLA II 類特異性 mAb Tü39 進行單步純化。HLA：肽複合物透過反復加入 0.2% 三氟乙酸（TFA, Merck, Whitehouse Station, NJ, USA）進行洗脫。洗脫級分E1-E8 進行彙集，並使用離心過濾裝置（Amicon, Millipore, Billerica, MA, USA）超

濾對游離的 HLA 配體進行分離。使用ZipTip C18 槍頭 (Millipore) 從濾液中提取HLA 配體並進行脫鹽。提取肽在 35 µl 的 80% 乙腈 (ACN, Merck)/0.2% TFA 中洗脫，離心完成乾燥，並再混懸於 25 µl 的 1% ACN/0.05% TFA。在進行 LC-MS/MS 分析之前，在-20℃下存儲樣本。

【0350】 透過 LC-MS/MS 分析 HLA 配體

【0351】 肽樣本透過反相液相色譜法 (nanoUHPLC, UltiMate 3000 RSLCnano,ThermoFisher, Waltham, MA, USA) 分析，隨後用線上耦合的 LTQ Orbitrap XL混合質譜儀 (ThermoFisher) 進行分析。樣本用 5 次技術重複進行分析。將 5 µl (20%) 樣本體積以注射到 75 µm x 2 cm 的捕獲柱 (Acclaim PepMap RSLC, ThermoFisher)，速度為 4 µl/分，共 5.75 分鐘。隨後在 50℃ 下和 175 nl/分的流速在 50 µm x 50 cm 的分離柱(Acclaim PepMap RSLC, ThermoFisher) 上進行肽分離，在 140分鐘的過程中施加 2.4 至 -32.0% CAN 的梯度。洗脫肽透過納噴霧電離進行電離，並在質譜儀中進行分析，其執行 5 次 CID（碰撞誘導解離）方法，為調查掃描中 5 個最豐富的前體離子生成片段光譜。解析度設置為60000。對於 HLA I 類配體，品質範圍限於400-650 m/z，充電狀態 2 和 3允許碎片化處理。對於 HLA II 類配體，分析了品質範圍 300-1,500 m/z，充電狀態 ≥2 允許碎片化處理。

【0352】 **資料庫搜索和光譜注釋**

【0353】 對於資料處理，使用軟體 Proteome Discoverer（v1.3，ThermoFisher）來整合 Mascot 搜索引擎 （Mascot 2.2.04，Matrix Science）在 Swiss-Prot 資料庫中人類蛋白質組的搜索結果（www.uniprot.org，發佈：2013年9月27日；包含20,279個已審查的蛋白質序列）。搜索組合技術複製資料，且不受酶特異性限制。前體質量公差設定為5 ppm，碎片質量公差設為 0.5 Da。氧化蛋氨酸允許做動態修改。假發現率（FDR）根據包括隨意目標資料的誘餌資料庫的處理透過過濾演算法確定。FDR 的目標值設為 q≤0.05（5% FDR）。根據額外的正交參數過濾 q≤0.05 的肽匹配譜（PSM），以保證光譜品質和有效性。Mascot 分數過濾為 ≥20。對於HLA I 類，肽長度限制為 8-12 個氨基酸（aa）長度。對於HLA II 類，肽限制為 12-25 個 aa 長度。蛋白質分組被禁用，從而允許多次注釋肽（如，映射到多個蛋白質的保守序列）。對於品質控制，只有滿足 ≥300（HLA I 類）和 ≥100（HLA II 類）獨特配體識別（每樣本）閾值才會應用。使用 SYFPEITHI（www.syfpeithi.de）或擴展的內部資料庫進行 HLA 注釋。

【0354】 **治療期間 CLL 患者配體組縱向分析**

【0355】 對於治療期間HLA 配體相對豐度的無標記定量（LFQ），配對樣本的注射肽量進行標準化，並且進行LC-MS/MS 分析，每個樣本進行 5 次技術重複。

【0356】 簡言之，配對樣本物質的相對量根據平均前體離子強度計算，該強度用劑量發現質譜運行確定，並相應地透過稀釋調節。使用 Proteome Discoverer 1.3 透過計算相應前體離子提取色譜圖（XIC）的曲線下面積來進行 HLA 配體的相對量化。各樣本5 次 LFQ-MS 運行中個體肽的平均面積比例進行了計算，並使用內部 Matlab 腳本（v8.2, Mathworks）進行了雙尾 t 檢驗。

【0357】 肽合成

【0358】 使用所述 9-芴甲基氧基羰基/叔丁基(Fmoc/tBu) 策略利用自動肽合成器 EPS221 (Abimed) 來合成肽。合成肽用於驗證 LC-MS/MS鑒定以及功能實驗。

【0359】 肽特異性 T 細胞的擴增

【0360】 來自 CLL 患者和健康志願者的 PBMC 在RPMI1640 培養基（Gibco）中培養，該培養基補充有10% 保存人血清（PHS，內部製備）、100mM β 巰基乙醇（Roth, Karlsruhe, Germany）和 1% 青黴素/鏈黴素（GE）。對於 CD8+T 細胞刺激，將 PBMC 解凍並用每肽 1 µg/ml 進行脈衝。肽脈衝 PBMC（5-6 x 10^6 個細胞/ml）在37℃ 和 5% CO_2下培養 12 天。

在第0天與第1.5天，向培養基中加入 1.5 ng/ml IL-4 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) 和 5 ng/ml IL-7 (Promokine, Heidelberg, Germany)。在第 3、5、7 和 9 天，向培養基中加入 2 ng/ml IL-2 (R&D Systems)。肽刺激的 PBMC 分別在第12天使用 ELISPOT测定法和第 13 天使用細胞內細胞因數染色法進行功能特徵分析。對於 $CD4^+$ T 細胞刺激，對 $CD8^+$ T 細胞按所述方法進行培養，並進行 2 次修飾：使用 10μg/ml II 類 HLA 肽進行衝擊，不要加入 IL-4 和 IL-7。

【0361】 IFN-γ ELISPOT 測定

【0362】 IFN-γ ELISPOT 測定按照前述方法進行 (33)。簡言之，96 孔硝基纖維素板 (Millipore) 塗覆有 1mg/ml IFN-γ mAb (Mabtech, Cincinnati, OH, USA)，並在 4℃ 下溫育過夜。培養板在 37 ℃ 下用 10% PHS 封堵 2 小時。 5 x 10^5 個細胞/孔的預刺激 PBMC 用 1 μg/ml（HLA I 類）或 2.5 μg/ml（HLA II 類）肽進行衝擊，並溫育 24-26 小時。根據製造商的說明進行讀數。斑點用免疫斑點 S5 分析儀 (CTL, Shaker Heights, OH, USA) 進行計數。當計數為 15 個斑點/孔並且每孔的平均斑點數至少 3 倍高於陰性對照孔的平均斑點數時，則視為 T 細胞反應為陽性（根據癌症免疫指導計畫（CIP）的指導方針）。

【0363】 細胞內 IFN-γ 和 TNF-α 染色

【0364】 肽特異性 CD8+ T 細胞的頻率和功能透過細胞內 IFN-γ 和 TNF-α 染色進行分析。PBMC 用 1 μg/ml 的個別肽進行衝擊，並在含有 10 μg/ml 佈雷菲德菌素A（Sigma, St. Louis, MO, USA）和 10 μg/ml GolgiStop（BD）的溶液中溫育 6-8 小時。細胞用 Cytofix/Cytoperm （BD）、CD8-PECy7 (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA)、CD4-APC （BD Bioscience）、TNF-α-PE (Beckman Coulter) 和 IFN-γ-FITC（BD）進行標記。樣本在 FACS Canto II 上分析。

【0365】 肽特異性 CD8+ T 細胞的頻率透過抗-CD8 和 HLA：肽-四聚體-PE染色確定。

【0366】 結果

【0367】 原發性 CLL 細胞顯示與自體正常 B 細胞相比，無HLA 表達的損失或表達下調

【0368】 HLA 在惡性腫瘤的損失或下調可能是 T 細胞免疫療法的主要限制。因此，第一步驟，發明人確定了與自體 $CD19^{+}CD5^{-}$ B 淋巴細胞相比 $CD19^{+}CD5^{+}$ CLL 細胞的 HLA 表達水準。HLA 表面水準在 7 名 CLL 患者組透過流式細胞儀進行了量化。HLA 表面表達水準顯示，總 HLA I 類分子計數範圍因患者個體而不同，在 CLL 細胞上為 ~42,500-288,500 個分子/細胞，在正常 B 細胞上為 ~32,000-256,500 個分子/細胞。HLA 表面表達的患者個體分析（一式三份）顯示，

對於 4/7 的患者表達水準雖然有顯著差異，但是還是較小（P<0.01，圖 1a）。HLA-DR 的表達在 CLL 細胞上為 ~29,000-100,500，B 細胞上為 ~19,500-79,500。5/7的患者中檢測到 HLA-DR 水準的微小差異 (P <0.01)。CLL 細胞上平均 HLA 表面表達的統計學分析顯示，與正常 B 細胞相比，HLA I 類和 II 類表達量無顯著差異（圖 1c, d）。總之，這些資料表明，與正常 B 細胞相比，CLL 細胞上 HLA I 類和 II 類表達水準高，無 HLA 損失或下調的證據。

【0369】 LC-MS/MS 識別眾多天然提呈 HLA I 和 II 類配體

【0370】 發明人對 30 名 CLL 患者的 HLA I 類配體組進行了製圖，從而可識別代表 7,377 個源蛋白的共 18,844 個不同肽，達到 > 95% 的最大可達到覆蓋範圍（圖7）。每名患者確定的不同肽的數量為 345-2,497 不等（平均1,131）。總體而言，本研究中確定了受限於 30 多個不同 HLA-A 和-B 等位基因（覆蓋 > 99% 白人人群 ENREF 27）的肽。在 30 名 PBMC 捐獻者 HV 組中，確定了代表 7,180 個不同源肽的總共 17,322 個獨特肽（覆蓋 >90%）。關於HLA 等位基因的分佈，HV 組中涵蓋了 100% of HLA-A 等位基因，CLL 患者組中涵蓋了 >80% 的 HLA-B 等位基因。

【0371】 對 20 名 CLL 患者進行了 HLA II 類配體組分析。識別了代表 1,486 源蛋白的共 5,059 個獨特

肽。13 位 PBMC 供體的 HLA II 類 HV 組產生了 2,046 個不同的肽，代表 756 個源蛋白。

【0372】 HLA-I 類配體組的比較分析顯示了大量 CLL 相關抗原

【0373】 為了確定新型 CLL 相關抗原，發明人比較了 CLL 和 HV 組的HLA 配體源蛋白質組。HLA 源蛋白的重疊分析顯示，2,148 個蛋白（29.1% 的映射 CLL 源蛋白組）專門在 CLL 患者的 HLA 配體組中表示（圖 2a）。為了設計廣泛適用的現成肽疫苗，發明人隨後按照以下標準優先選擇了潛在靶標：

CLL-獨有性定義為最重要的標準，其次為根據 CLL 配體組中表示頻率的抗原排名（圖 2b）。我們的平臺強調了225 個不同的 HLA 配體代表的 49 個源蛋白（CLL 源蛋白組的 0.7%），顯示 ≥20% 的 CLL 患者中有 CLL 獨有提呈。對 HV PBMC 獨有抗原採用相同的抗原排名策略，一組 71 個配體組源性良性組織相關抗原 (LiBAA) 和 298 個相應的配體 (LiBAP) 被確定在免疫學測定法中用作內部對照。

【0374】 除了適合設計現成疫苗的廣泛提呈 CLL-LiTAA，我們的平臺還確認了一組 2,099 個CLL 獨有抗原，提呈頻率 <20%。這些靶標使自身作為存儲庫，用於更具個性化的治療方法。

【0375】 用LC-MS/MS 檢測源自確定 CLL 相關抗原的天然提呈 HLA-I 類配體

【0376】 除了識別新型 CLL 相關抗原，另一種方法關注于天然提呈 HLA 配體的目前資料集內少數確定 CLL 抗原的排名。發明人能夠識別 28 種不同的 HLA 配體，代表 8 種所述的CLL 相關抗原。值得注意的是，只有纖維調節素 ($FMOD_{324-333}$, RINEFSISSF, HLA-A*23 (SEQ ID NO:526) 顯示，CLL 獨有提呈、在目前資料集的 CLL 抗原中排名 437 位，這是由於在 CLL 患者組中出現頻率較低。其餘七個抗原均在 CLL 和 HV PBMC 上出現，因而不能滿足 CLL 獨有性最重要的標準。但是，對於 CD19、CD20、RHAMM 和 PRAME，檢測到了不同程度的 CLL 相關過量提呈（圖2c）。

【0377】 對比配體組特點可識別不同疾病階段和風險階層中共用的 LiTAA

【0378】 為了評估不同階段疾病新靶點的適用性，發明人進行了子集特定配體組分析，比較不同疾病階段患者 (Binet A (n=9), Binet B (n=7), Binet C (n=14))。對 2148 個 CLL 獨有性源蛋白的重疊分析發現，550 (25.6%) 至少兩個疾病階段共有，核心組在三個疾病階段的患者中均出現了 137 個蛋白 (6.1%)（圖2d）。需要注意的是，45/49 (91.8%) LiTAA 屬於在所有三個子集中均出現共有源蛋白的核心組。圖 2e 顯示 Binet A、B 和 C 階段所有 49 個LiTAA 提呈頻率的熱圖分析。

【0379】 另一個重點是與沒有基因畸變的患者（無del17p，n = 25）相比，確定17p13缺失高危患者亞群中LiTAA的提呈（del17p,n = 5）。發明人發現，在兩個子集中出現77.7%的識別LiTAA（圖2f）。總之，這些資料支持在廣泛適用靶點選擇時HLA配體組人群分析的策略。

【0380】 HLA I類LiTAP功能分析表明了CML-相關免疫反應性

【0381】 為了評估我們的HLA I類LiTAP的免疫原性和特異性，發明人接下來進行了為期12天回憶IFN-γ ELISPOT檢測。執行了一組15個LiTAP（6個A*02，4個A*03和5個B*07 LiTAP）以刺激從CLL患者和健康志願者中獲得的HLA匹配PBMC（圖3a）。發明人觀察到，CLL患者中14/15(93.3%)測定的LiTAP分泌IFNγ（3/4 A*03（圖3c），6/6 A*02和5/5 B*07 LiTAP（圖8c,f）），但在健康對照組無IFNγ分泌（0/10，圖3b，圖8b,e）。針對$P_{A*03}{}^{3}$（DMXL1$_{1271-1279}$ SSSGLHPPK），這些結果透過CD8+ T細胞四聚體染色以及IFNγ和TNFα的細胞內細胞因數染色得到示例性確認（圖9a，b）。使用HLA匹配良性組織源性LiBAP進行了ELISPOT分析，以控制CLL患者中所觀察到的LiTAP定向免疫識別的CLL特異性。發明人測試了一組9個LiBAP（3個A*02，3個A*03，

3 個B*07），在任何測試的 CLL 患者中均未觀察到明顯的 IFNγ 分泌（0/7 A*03（圖3d），0/10 A*02+和0/5 B*07（圖8 a,d））。

【0382】 對於在 1 名或多名患者中顯示免疫識別的14/15 LiTAP，發明人計算了 CLL 患者中 HLA 有限提呈的等位基因調整頻率（用 LC-MS/MS 檢測）以及免疫反應的頻率（用ELISPOT 檢測）。引人注目的是，發現這兩個參數存在著線性相關性（Pearson's r=0.77, R2=0.59, 圖 3e）。這些結果表明主要兩點：首先，腫瘤獨有提呈是免疫識別的前提。其次，免疫識別的頻率可直接從免疫反應 LiTAP 的 HLA 限制性提呈頻率推導。總之，這些資料表明，我們的識別 CLL 特異性肽疫苗免疫相關靶標的方法是有效的。

【0383】 HLA II 類配體組分析確定了協同疫苗設計的其他 CD4+ T 細胞表位

【0384】 由於 CD4+ T 細胞在抗癌免疫反應中起著重要的間接和直接作用，因此，最佳的疫苗設計要求加入其他的 HLA II 類表位。發明人進行了 CLL 和 HV PBMC 配體組重疊分析，並確定了專門在 CLL 患者的配體組中出現的 937 個蛋白（63.0% 的確定 CLL 源蛋白）（圖4a）。發明人應用 HLA I 類所述的相同抗原排名策略，確定了 460 個相應 LiTAP 提呈的 73 個 HLA II 類 LiTAA（圖 4b）。IFNγ ELISPOT 檢測中 7 個 HLA II 類 LiTAP 的功能特徵（圖 4c）顯示，CLL 患者中

6/7（85.7%）LiTAP 明顯分泌 IFNγ（圖4e），但在健康對照組無 IFNγ 分泌（0/10，圖4d）。接下來，發明人對 HLA I 類和 II 類配體組進行了合併分析，以確定共同、協同的靶標。CLL 獨有源蛋白的重疊分析表明，132 個蛋白質在 HLA I 類和 II 類配體組中均提呈（圖4f）。熱圖分析確定了在兩個配體組中顯示提呈頻率均≥20% 的 2 個蛋白（B4GALT1（26.7% I 類/30.0% II 類）、HLA-DMA（20.0% I 類/20% II 類），圖 4g）。引人注目的是，其中 1 個 I 類 LiTAP（$HLA\text{-}DMA_{206\text{-}214}$，HEIDRYTAI，B*18）顯示完全嵌入相應的 HLA II 類 LiTAP（VTHEIDRYTAIAY（SEQ ID No. 924））。總之，發明人確定了一組 II 類 LiTAP，它們可能被驗證為 T 細胞表位，以及覆蓋 I 類 LiTAA 的潛在協同 HLA II 類配體的陣列。

【0385】 不同治療方案下 CLL 患者配體組的縱向分析

【0386】 基於肽的免疫治療範圍是 MRD 的維持治療和根除。一個結果是，將在標準化療/免疫治療後進行 CLL 肽疫苗接種。因此，發明人分析了 HLA 表達，以及在 CLL 患者接受不同治療方案的不同時間點進行配體組分析。

【0387】 發明人對 4 名接受利妥昔單抗治療（Rt_{0h}，Rt_{24h}）和 1 名接受阿侖單抗治療的患者中的 HLA I 類和 II 類表面表達進行了量化（At_{0h}，At_{72h}，At_{7d}，圖

10 a-d）。HLA 表面表達顯示，患者個體不同，在每個治療方案的療程中平均 HLA I 類（Rt_{0h}=50,500, Rt_{24h}=48,000; At_{0h}=42,500, At_{7d}=61,500）和 HLA II 類（Rt_{0h}=36,500, Rt_{24h}=27,500; At_{0h}=47,000, At_{7d}=55,500）表達量均無明顯變化。

【0388】 縱向HLA I 類配體組分析分別在接受利妥昔單抗-苯達莫司汀、阿侖單抗或 atumumab 治療的單個患者中進行（圖5a-c）。觀察到了提呈差異（≥2 倍的變化，P≤0.05），利妥昔單抗-苯達莫司汀 治療下 HLA-I 類配體提呈 11.1%，atumumab 治療下配體提呈 21.6%，阿侖單抗治療下配體提呈 33.6%。總體而言，提呈 8/49（16.3%）LiTAA 的 LiTAP 顯示在治療過程中存在提呈差異。總之，這些資料表明，在不同治療過程中存在著穩定的表面 HLA 表達和強大的 LiTAP 提呈。

【0389】 針對 LiTAP 的免疫反應可能與 CLL 患者總體生存改善相關聯

【0390】 最後一步，發明人透過 ELISPOT 分析法對 33 名 CLL 患者（圖6a）進行了回顧性生存分析，並將 0-1 LiTAP-特異性病例（n=23）與 >1 LiTAP-特異性（n=10）T 細胞應答病例進行了比較（圖6 b）。在低應答者組，6/23（26.1%）的患者死亡；在高應答組，0/11 患者死亡。在顯示 >1 次免疫反應的組，總生存期似乎延長。

【0391】 實施例 2

【0392】 **肽的合成**

【0393】 所有的肽透過使用 Fmoc 策略以標準、廣為接受的固相肽合成法合成。用製備方法 RP-HPLC 純化之後，進行離子交換純化程序從而加入生理相容性反離子（例如，三氟乙酸鹽、乙酸鹽、銨或氯化物）。

【0394】 每個肽的身份和純度已使用質譜和 RP-HPLC 分析法確定。離子交換程序後，用凍幹法獲得白色至類白色的肽，純度為 90% 至 99.7%。

【0395】 所有的 TUMAP 優選作為三氟乙酸鹽或乙酸鹽進行給藥，其他鹽形式也可以。對於實施例 4 的測量，使用了該肽的三氟乙酸鹽。

【0396】 實施例 3

【0397】 **MHC 結合分析**

【0398】 用於本發明基於 T 細胞治療的候選肽接受其 MHC 結合能力（親和力）的進一步測試。單個肽-MHC 複合物透過肽-配體交換產生，其中，一種裂解敏感肽被裂解，與分析的相關肽交換。只有能夠有效地結合並穩定肽接受 MHC 分子的候選肽才能阻止 MHC 複合物的解離。為了確定交換反應的產率，基於穩定 MHC 複合物輕鏈（β2m）的檢測結果進行了 ELISA 測定。檢測總體上按照 Rodenko 等人描述的方法進行。(Rodenko B et al. Nat Protoc.1 (2006):1120-1132)。

【0399】 96孔Maxisorp板（NUNC）在室溫下在PBS中以2μg/ml鏈黴包被過夜，洗滌四次，並在37℃下在含封閉緩衝液的2% BSA中封閉1小時。再折疊的HLA-A*0201/MLA-001單體作為標準品，涵蓋15-500ng/ml的範圍。紫外線交換反應的肽-MHC單體在封閉緩衝液中稀釋100倍。樣本在37℃下孵育1小時，洗滌四次，在37℃下以2μg/ml HRP綴合抗-β2m溫育1小時，再次洗滌，並以NH_2SO_4封堵的TMB溶液進行檢測。在450nm處測量吸收。在希望生成和產生抗體或其片段時和/或T細胞受體或其片段時，通常優選顯示為高交換產率（優選為高於50%，最優選高於75%）的候選肽，這是因為它們對MHC分子表現出足夠的親合力，並能防止MHC複合物的解離。

【0400】 測試的肽MHC I類結合評分為：<20% = +；20%-49% = ++；50%-75%= +++；>= 75% = ++++

序列號	序列	肽交換
229	FRVGNVQEL	++++
239	SENAFYLSP	++++

【0401】 實施例 4

【0402】 **MHC-I類提呈肽的體外免疫原性**

【0403】 為了獲得關於本發明TUMAP的免疫原性資訊，發明人使用體外T細胞擴增分析方法進行了研究，其中該分析方法基於使用裝載肽/MHC複合物和抗

CD28 抗體的人工抗原提呈細胞（aAPC）進行反復刺激。用這種方法，發明人可顯示出本發明的HLA-A*0201 限制 TUMAP 具有免疫原性，這表明這些肽為對抗人 CD8+ 前體 T 細胞的 T 細胞表位。

【0404】 CD8+ T 細胞體外啟動

【0405】 為了用載有肽-MHC複合物（pMHC）和抗CD28 抗體的人工抗原提呈細胞進行體外刺激，發明人首先從 University clinics Mannheim, Germany 中獲取健康供體 CD8 微珠（Miltenyi Biotec, Bergisch-Gladbach, Germany）通過積極選擇白細胞清除術後新鮮HLA-A*02 產物而分離出 CD8+ T 細胞。

【0406】 PBMC 和分離出的 CD8+ 淋巴細胞使用前在 T 細胞培養基（TCM）中培養，培養基包括 RPMI-Glutamax （Invitrogen公司，Karlsruhe，德國）並補充 10% 熱滅活人 AB 血清（PAN-Biotech 公司，Aidenbach，德國）、100U/ml 青黴素/ 100 µg/ml 鏈黴素（Cambrex公司，Cologne，德國），1mM 丙酮酸鈉（CC Pro公司，Oberdorla，德國）和20 µg/ml 慶大黴素（Cambrex公司）。在此步驟，2.5 ng/ml 的 IL-7（PromoCell公司，Heidelberg，德國）和 10 U / ml 的 IL- 2（Novartis Pharma 公司，Nürnberg，德國）也加入 TCM。

【0407】 對於pMHC/抗-CD28 塗層珠的生成、T 細胞的刺激和讀出，使用每刺激條件四個不同 pMHC 分子以及每個讀出條件 8 個不同的 pMHC 分子在高度限定的體外系統中進行。

【0408】 純化的共刺激小鼠 IgG2a 抗人 CD28 抗體 9.3 (Jung et al., Proc Natl Acad Sci USA **84** (1987): 4611-4615) 使用製造商 (Perbio公司，波恩，德國）推薦的 N-羥基琥珀醯亞胺生物素進行化學生物素化處理。所用珠為 5.6 μm的鏈黴抗生物素蛋白包裹的多聚苯乙烯顆粒 (Bangs Labooratories，伊利諾州，美國）。

【0409】 用於陽性和陰性對照刺激物的 pMHC 分別為 A*0201/MLA-001（從 Melan-A/MART-1中修飾制得的肽 ELAGIGILTV (SEQ ID NO.1017)）和 A*0201/DDX5-001 (從 DDX5 中獲得的 YLLPAIVHI (SEQ ID NO.1018))。

【0410】 800.000 珠/200 µl 包裹於含有 4 x 12.5 ng 不同生物素-pMHC 的 96 孔板、進行洗滌，隨後加入體積為 200 µl 的 600 ng生物素抗-CD28。在 37 ℃ 下，在含 5 ng/ml IL-12 (PromoCell) 的 200 µl TCM 中共培養 1x106 CD8+T 細胞與 2x105 的清洗塗層珠 3 天，從而啟動刺激。之後，一半培養基與補充 80 U/ml IL-2 的新鮮 TCM 進行交換，並且培養在 ℃ 下持續 4 天。這種刺激性週期總共進行 3 次。對於使用每

條件 8 種不同 pMHC 分子的 pMHC 多聚體讀出，二維組合編碼方法如前述使用 (Andersen et al., Nat.Protoc. 7 (2012): 891-902)，稍作修飾，涵蓋耦合至 5 種不同的螢光染料。最後，用 Live/dead near IR 染料（Invitrogen公司，Karlsruhe，德國）、CD8-FITC 抗體克隆 SK1（BD公司，Heidelberg，德國）和螢光 pMHC多聚體而執行多聚體分析。對於分析，使用了配有合適鐳射儀和篩檢程序的 BD LSRII SORP 細胞儀。肽特異性細胞以占總 CD8+ 細胞的百分比形式進行計算。多聚體分析結果使用 FlowJo 軟體 (Tree Star 公司，Oregon，美國) 進行評估。特定多聚體+ CD8+淋巴細胞的體外填裝用與陰性對照刺激組比較而進行檢測。如果健康供體中的至少一個可評價的體外刺激孔在體外刺激後發現含有特異性 CD8+ T 細胞株（即該孔包含至少 1% 特定多聚體+ CD8+ T 細胞，並且特定多聚體+的百分比至少為陰性對照刺激中位數的 10 倍），則檢測給定抗原的免疫原性。

【0411】 CLL 肽體外免疫原性

【0412】 對於受到測試的 HLA-I 類肽，可通過肽特異性 T 細胞株的生成證明其體外免疫原性。作為示例性結果，肽 KFAEEFYSF (SEQ ID NO. 20) 使2/5的受檢測供體產生體外 T 細胞應答。

【0413】 實施例 5

【0414】 細胞表面提呈的腫瘤相關肽的識別和定量

【0415】 組織樣本：

【0416】 除了用於識別肽的樣本外，一個包含正常和腫瘤（CLL）組織的獨立樣本組用於本發明 HLA-A*02 相關肽的分析/確認。所有患者在手術或屍檢前都獲得了書面知情同意。切除後組織立即進行冷休克處理，在分離 TUMAP 前儲存於 -70°C 或以下。

【0417】 從組織樣本中分離 HLA 肽

【0418】 根據方案（Falk et al., Nature **351** (1991): 290-296; Seeger et al., Immunogenetics **49** (1999): 571-576）略加修改，使用 HLA-A*02 特異性抗體 BB7.2、HLA-A、HLA-B、HLA-C特異性抗體W6/32、CNBr活化的瓊脂糖凝膠、酸處理和超濾方法以固體組織的免疫沉澱法獲得了冷休克組織樣本的 HLA 肽庫。

【0419】 質譜分析

【0420】 獲得的 HLA 肽庫根據其疏水性用反相色譜（nanoAcquity UPLC system, Waters）分離，洗脫肽用裝有電噴霧源的 LTQ- velos 融合雜交質譜（ThermoElectron）進行了分析。肽庫被直接載入填充有 1.7 µm C18 反相材料（Waters）的分析用熔煉石英微毛細管柱（75 µm 內徑x 250 mm），應用流速為 400 nL 每分鐘。隨後，使用來自流速為 300 nL每分鐘、濃度為10% 至 33% 溶劑 B 中的兩步180分鐘二元梯度法對肽進行分離。梯度由溶劑 A（含0.1% 甲酸

的水）和溶劑 B（含0.1 % 甲酸的乙腈）。金鍍膜玻璃毛細管（PicoTip, New Objective）用於引入到納升電噴霧源。使用前 5（TOP5）策略在資料依賴模式下操作 LTQ-Orbitrap 質譜儀。簡言之，首先以高精確品質完全掃描在 orbitrap 開始一個掃描週期（R= 30000），之後用先前選定離子的動態排除技術在 orbitrap 中對 5 種含量最為豐富的前體離子進行 MS/MS 掃描（R = 7500）。串聯質譜以 SEQUEST 和另一種手動控制器進行解讀。生成的自然肽破碎模式與合成序列相同參考肽的破碎模式進行比較後，確保了被識別的肽序列。

【0421】 無標記相對 LC-MS定量通過離子計數（即通過LC-MS特徵提取和分析）來進行（Mueller et al., Proteomics. **7** (2007): 3470-3480）。該方法假定肽的 LC-MS 信號區域與樣本中其豐度相關。提取的特徵通過充電狀態去卷積和保留時間校準進行進一步處理（Mueller et al., J Proteome.Res **7** (2008): 51-61; Sturm et al., BMC.Bioinformatics. **9** (2008): 163）。最後，所有的 LC-MS 特徵與序列鑒定結果交叉引用，以將不同樣本和組織的定量資料與肽呈遞特徵結合。定量資料根據集中資料以兩層方式進行正態化處理，以說明技術和生物學複製變異。因此，每個被識別的肽均可與定量資料相關，從而可得出樣本和組織之間的相對定量。此外，對候選肽獲得的所有定量資料進行手動檢查，以確保資料的一致性，並驗證自動化分析的準確

度。對於每種肽，計算了提呈圖，其顯示樣本平均提呈量以及複製變化。這些特徵使CLL樣本與正常組織樣本的基線值並列。示範性過度提呈肽的提呈譜示於圖11中。

【0422】 引用的參考文獻

Ding, M. X. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **13** (2012): 5653-5657

Gallardo-Perez, J. C. et al., Biochim.Biophys.Acta **1843** (2014): 1043-1053

Jardim, B. V. et al., Oncol Rep. **30** (2013): 1119-1128

Jevnikar, Z. et al., J Biol.Chem **288** (2013): 2201-2209

Liu, Y. Y. et al., Mol.Cancer **9** (2010): 145

Mayr, C. et al., Blood **105** (2005): 1566-1573

Men, T. et al., Tumour.Biol. **35** (2014): 269-275

Nagai, K. et al., Cancer Med. **3** (2014): 1085-1099

Pallasch, C. P. et al., Blood **112** (2008): 4213-4219

Poeta, M. L. et al., Genes Chromosomes.Cancer **51** (2012): 1133-1143

Teh, M. T. et al., PLoS.One. **7** (2012): e34329

Yi, S. et al., Leuk.Lymphoma **52** (2011): 72-78

Yoon, D. Y. et al., Biochem.Biophys.Res.Commun. **288** (2001): 882-886

Yu, Z. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. **91** (2011): 1371-1374

Zhang, K. et al., Chin Med.J (Engl.) **126** (2013): 4660-4664

Zhou, H. et al., IUBMB.Life **64** (2012): 889-900

【符號說明】

【0423】

無

【生物材料寄存】

【0424】　國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【0425】　國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

<110> 德商・英麥提克生物技術股份有限公司

<120> 治療幾種血液腫瘤特別是慢性淋巴白血病 (CLL) 的新型免疫療法

<160> 1016

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Ala Glu His Pro Asn Val Thr Leu Thr Ile
1 5 10

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Phe Leu Ala Glu His Pro Asn Val Thr Leu
1 5 10

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Ile Leu Tyr Gly Arg Ser Tyr Thr Trp
1 5

<210> 4
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Glu Val Ala Glu Phe Leu Ala Arg His
1 5

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Arg His Ser Asn Val Asn Leu Thr Ile
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

His Pro Asp Asn Val Lys Leu Phe Leu
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

Ile Ser Asp Thr Gly Glu Leu Lys Leu
1 5

<210> 8

<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Lys Val Asn Gly Lys Leu Val Ala Leu Lys
1 5 10

<210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Asn Arg Leu Ser Ala Gln Ala Ala Leu
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Thr Pro Phe Thr Ala Ile Arg Glu Ala
1 5

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

Phe Gly Leu Ala Arg Ala Lys Ser Val
1 5

<210> 12
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala Arg
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Ala Ala Ala Asn Ile Ile Arg Thr Leu
1 5

<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

Gly Arg Phe Lys Asn Leu Arg Glu Ala Leu
1 5 10

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

Met Ser Pro Phe Ser Lys Ala Thr Leu
1 5

<210> 16
<211> 11
<212> PRT

<213> 智人

<400> 16

Gln Glu Asp Pro Gly Asp Asn Gln Ile Thr Leu
1 5 10

<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Ser Pro Phe Ser Lys Ala Thr Leu
1 5

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Asp Ala Leu Leu Lys Arg Thr Met
1 5

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Gly Glu Asp Val Arg Ser Ala Leu Leu
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Lys Phe Ala Glu Glu Phe Tyr Ser Phe
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Tyr Gly Tyr Asp Asn Val Lys Glu Tyr
1 5

<210> 22
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

Leu Glu Val Glu Glu Arg Thr Lys Pro Val
1 5 10

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

Arg Asp Ser Pro Ile Asn Ala Asn Leu Arg Tyr
1 5 10

<210> 24
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

Arg Pro Phe Val Ile Val Thr Ala
1 5

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Arg Pro Ile Ile Asn Thr Pro Met Val
1 5

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Ser Pro Thr Ser Ser Arg Thr Ser Ser Leu
1 5 10

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

Ala Thr Ser Ala Pro Leu Val Ser Arg
1 5

<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

Ala Glu Leu Arg Ser Thr Ala Ser Leu Leu
1 5 10

<210> 29
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29

Ala Pro Ala Ser Ser His Glu Arg Ala Ser Met
1 5 10

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30

Ala Ser Arg Gln Ala Pro Pro His Ile
1 5

<210> 31
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

Ala Val Lys Lys Asn Pro Gly Ile Ala Ala
1 5 10

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

Glu Glu His Leu Glu Ser His Lys Lys Tyr
1 5 10

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

Gly Glu Phe Thr Ser Ala Arg Ala Val
1 5

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

Gly Gln Ser Thr Pro Arg Leu Phe Ser Ile
1 5 10

<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

Leu Val Asp Asp Pro Leu Glu Tyr
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36

Arg Pro Lys Asn Leu Met Gln Thr Leu

1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

Arg Gln Ala Pro Pro His Ile Glu Leu
1 5

<210> 38
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

Ser Glu Ala Ala Glu Leu Arg Ser Thr Ala
1 5 10

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 39

Ala Ala Val Arg Ile Gly Ser Val Leu
1 5

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Glu Arg Ala Gly Val Val Arg Glu Leu
1 5

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

Gly Ala Ala Val Arg Ile Gly Ser Val Leu
1 5 10

<210> 42
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

Lys Leu Tyr Glu Leu His Val Phe Thr Phe
1 5 10

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

Leu Tyr Glu Leu His Val Phe Thr Phe
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44

Tyr Leu Asn Lys Glu Ile Glu Glu Ala
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 45

Asp Glu Leu Pro Lys Phe His Gln Tyr
1 5

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 46

Asp Val Thr Gly Gln Phe Pro Ser Ser Phe
1 5 10

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47

Glu His Ser Arg Val Leu Gln Gln Leu
1 5

<210> 48
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 48

Ile Lys Val Ser Lys Gln Leu Leu
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

Lys Pro Arg Gln Ser Ser Pro Gln Leu
1 5

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50

Lys Gln Leu Leu Ala Ala Leu Glu Ile
1 5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

Arg Arg Lys Asp Leu Val Leu Lys Tyr
1 5

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

Arg Thr Arg Asp Tyr Ala Ser Leu Pro Pro Lys
1 5 10

<210> 53

<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

Ala Pro Gly Ser Val Leu Pro Arg Ala Leu
1 5 10

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

Asp Ile Lys Glu His Pro Leu Leu
1 5

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 55

Asp Ser Ala Gly Pro Gln Asp Ala Arg
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 56

Phe Gln Tyr Ala Lys Glu Ser Tyr Ile
1 5

<210> 57
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 57

Lys Val Leu Ser Trp Pro Phe Leu Met
1 5

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58

Leu Glu Asn Asp Gln Ser Leu Ser Phe
1 5

<210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 59

Ser Pro Ser Arg Gln Pro Gln Val
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 60

Ser Arg His Gln Ser Phe Thr Thr Lys
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 61

Ser Ser His Asn Ala Ser Lys Thr Leu
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

Glu Glu Ile Asp Thr Thr Met Arg Trp
1 5

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

Ile Leu Asp Glu Lys Pro Val Ile Ile
1 5

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Leu Pro Gln Glu Pro Arg Thr Ser Leu
1 5

<210> 65
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

Leu Thr Tyr Lys Leu Pro Val Ala
1 5

<210> 66
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66

Asn Glu Met Glu Leu Ala His Ser Ser Phe
1 5 10

<210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

Arg Glu Phe Pro Glu Ala Asn Phe Glu Leu
1 5 10

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

Thr His His Ile Pro Asp Ala Lys Leu
1 5

<210> 69
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69

Thr Val Lys Glu Asn Leu Ser Leu Phe
1 5

<210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70

Val Leu Leu Lys Lys Ala Val Leu
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 71

His Leu Lys Ser Ile Pro Val Ser Leu
1 5

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 72

Lys Val Trp Tyr Asn Val Glu Asn Trp
1 5

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73

Leu Pro Ala Tyr Arg Ala Gln Leu Leu
1 5

<210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 74

Leu Ser Glu Gln Thr Ser Val Pro Leu
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 75

Ser Leu Asn Gln Trp Leu Val Ser Phe
1 5

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 76

Ser Met Thr Ser Leu Ala Gln Lys Ile
1 5

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 77

Ser Ser Ser Gly Leu His Pro Pro Lys
1 5

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 78

Asp Leu Asp Val Lys Lys Met Pro Leu
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 79

Phe Tyr Thr Val Ile Pro His Asn Phe
1 5

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 80

His His Ile Asn Thr Asp Asn Pro Ser Leu
1 5 10

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 81

Arg Val Gly Glu Val Gly Gln Ser Lys

1 5

<210> 82
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

Ala Val Phe Asp Gly Ala Gln Val Thr Ser Lys
1 5 10

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

Ser Gln Thr Asp Leu Val Ser Arg Leu
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 84

Val Pro Val Pro His Thr Thr Ala Leu
1 5

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85

Tyr Gln Val Leu Asp Val Gln Arg Tyr
1 5

<210> 86
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

Ala Pro Phe Gln Gly Asp Gln Arg Ser Leu
1 5 10

<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

Asp Val Ala Glu Pro Tyr Lys Val Tyr
1 5

<210> 88
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88

Ile Val Ser Gly Gln Pro Gly Thr Gln Lys
1 5 10

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89

Thr Pro Glu Gln Gln Ala Ala Ile Leu
1 5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90

Val Glu Leu Phe Arg Thr Ala Tyr Phe
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 91

Glu His Ala Asp Asp Asp Pro Ser Leu
1 5

<210> 92
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 92

Ser Glu Glu Ser Val Lys Ser Thr Thr Leu
1 5 10

<210> 93
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 93

Ser Pro Arg Pro Pro Leu Gly Ser Ser Leu
1 5 10

<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 94

Ser Pro Trp Trp Arg Ser Ser Leu
1 5

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95

Val Tyr Thr Pro Val Asp Ser Leu Val Phe
1 5 10

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 96

Ala Pro Leu Gln Arg Ser Gln Ser Leu
1 5

<210> 97
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97

Asp Glu Val His Gln Asp Thr Tyr
1 5

<210> 98

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 98

Leu Pro His Ser Ala Thr Val Thr Leu
1 5

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 99

Ser Glu Ala Pro Glu Ala Pro Leu Leu
1 5

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 100

Ser Pro Arg Ala Ser Gly Ser Gly Leu
1 5

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 101

Val Val Gly Pro Ala Ala Glu Ala Lys
1 5

<210> 102
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 102

Phe Ser Ile Thr Lys Ser Val Glu Leu
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 103

Gly Gln Thr Lys Asn Asp Leu Val Val
1 5

<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 104

Leu Ser Gln Glu Val Cys Arg Asp
1 5

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 105

Arg Asp Ile Gln Ser Pro Glu Gln Ile
1 5

<210> 106
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 106

Arg Glu Asp Asn Ser Ser Asn Ser Leu
1 5

<210> 107
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107

Thr Glu His Gln Glu Pro Gly Leu
1 5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 108

Thr Lys Asn Asp Leu Val Val Ser Leu
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 109

Ala Glu Glu Ala Gly Gly Thr Arg Leu
1 5

<210> 110
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 110

Glu Asn Val Asn Lys Lys Asp Tyr
1 5

<210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 111

Gly Leu Asp Pro Asn Lys Pro Pro Glu Leu
1 5 10

<210> 112
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 112

Arg Pro Ala Gly Glu Pro Tyr Asn Arg Lys Thr Leu
1 5 10

<210> 113
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113

Ser Ala Ser Val Gln Arg Ala Asp Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 114

Tyr Gly Asn Pro Arg Thr Asn Gly Met
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 115

Leu Ile Arg Pro Val Ser Ala Ser Phe
1 5

<210> 116
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 116

Ser Pro Val Asn Ser Ser Lys Gln Pro Ser Tyr
1 5 10

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 117

Gln Leu Phe Ser Tyr Ala Ile Leu Gly Phe
1 5 10

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 118

Asp Glu His Leu Leu Ile Gln His Tyr
1 5

<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 119

Lys Gln Val Ala Ser Ser Thr Gly Phe
1 5

<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 120

Arg Asp Phe Gly Pro Ala Ser Gln His Phe Leu
1 5 10

<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 121

Arg Gln Leu Gly Glu Val Ala Ser Phe
1 5

<210> 122
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 122

Thr Glu Ala Glu Thr Thr Ala Asn Val Leu
1 5 10

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 123

Gly Tyr Leu Pro Val Gln Thr Val Leu
1 5

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 124

Gly Gln Lys Glu Ala Leu Leu Lys Tyr
1 5

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 125

Lys Pro Ser Glu Glu Arg Lys Thr Ile
1 5

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 126

Lys Gln Thr Pro Lys Val Leu Val Val

1 5

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 127

Ser Val Ile Gln His Val Gln Ser Phe
1 5

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 128

Thr Pro Ile Glu Arg Ile Pro Tyr Leu
1 5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 129

Ala Glu Val Glu Lys Asn Glu Thr Val
1 5

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 130

Glu Val Lys Glu Glu Ile Pro Leu Val
1 5

<210> 131
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 131

Lys Pro Thr Ser Ala Arg Ser Gly Leu
1 5

<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 132

Lys Tyr Ile Glu Thr Thr Pro Leu Thr Ile
1 5 10

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133

Ser Glu Ile Lys Thr Ser Ile Glu Val
1 5

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 134

Ser Val Lys Pro Thr Ser Ala Thr Lys
1 5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135

Tyr Pro Asn Lys Gly Val Gly Gln Ala
1 5

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136

Ile Ser Met Lys Ile Leu Asn Ser Leu
1 5

<210> 137
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137

Lys Thr Ile Ala Phe Leu Leu Pro Met Phe
1 5 10

<210> 138
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 138

Arg Asp Ser Ile Ile Asn Asp Phe
1 5

<210> 139
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 139

Ser Val Lys Gly Gly Gly Gly Asn Glu Lys
1 5 10

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 140

Gly Ile Ala Lys Thr Gly Ser Gly Lys
1 5

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 141

Ala Glu Thr Thr Asp Asn Val Phe Thr Leu
1 5 10

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 142

Ser Glu Tyr Gln Arg Phe Ala Val Met
1 5

<210> 143

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 143

Thr Phe Gly Glu Arg Val Val Ala Phe
1 5

<210> 144
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 144

Asn Glu Asn Leu Val Glu Arg Phe
1 5

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 145

Lys Ile Thr Val Pro Ala Ser Gln Lys
1 5

<210> 146
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 146

Lys Ile Thr Val Pro Ala Ser Gln Lys Leu
1 5 10

<210> 147
<211> 10

<212> PRT
<213> 智人

<400> 147

Val Pro Ala Ser Gln Lys Leu Arg Gln Leu
1 5 10

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 148

His Val Gly Tyr Thr Leu Ser Tyr Lys
1 5

<210> 149
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 149

Lys Leu Pro Leu Pro Leu Pro Pro Arg Leu
1 5 10

<210> 150
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 150

Lys Pro Ile Glu Pro Arg Arg Glu Leu
1 5

<210> 151
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 151

Ser His Ser His Val Gly Tyr Thr Leu
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152

Ala Pro Ser Glu Tyr Arg Tyr Thr Leu
1 5

<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 153

Ala Pro Ser Glu Tyr Arg Tyr Thr Leu Leu
1 5 10

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 154

Glu Ile Phe Gln Asn Glu Val Ala Arg
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 155

Lys Asp Val Leu Ile Pro Gly Lys Leu
1 5

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 156

Val Pro Leu Val Arg Glu Ile Thr Phe
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 157

Asp Pro Asn Pro Asn Phe Glu Lys Phe
1 5

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 158

Ile Gln Ala Pro Leu Ser Trp Glu Leu
1 5

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 159

Val Ile Tyr Asn Glu Gln Met Ala Ser Lys
1 5 10

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 160

Val Leu Arg Pro Gly Gly Ala Phe Tyr
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 161

Glu Asp Pro Asp Gln Asp Ile Leu Ile
1 5

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 162

His Gly Asn Leu Arg Glu Leu Ala Leu
1 5

<210> 163
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 163

Lys Leu Tyr Pro Thr Leu Val Ile Arg
1 5

<210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 164

Ser Glu Glu Thr Phe Arg Phe Glu Leu
1 5

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 165

Glu Leu Asn Lys Leu Leu Glu Glu Ile
1 5

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 166

Ile Pro Phe Ser Asn Pro Arg Val Leu
1 5

<210> 167
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 167

Leu Leu Asp Glu Gly Ala Lys Leu Leu Tyr
1 5 10

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 168

Ser Pro Ala Asp Ala His Arg Asn Leu
1 5

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 169

Ala Glu Leu Glu Arg Gln Ala Val Leu
1 5

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 170

Gly Arg Val Pro Gly Pro Leu Ser Leu
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 171

Ser Asp Leu Ala Arg Leu Ile Leu Leu

1 5

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 172

Thr Pro Ile Arg Glu Gln His Val Leu
1 5

<210> 173
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 173

Ala Pro Arg Lys Gly Asn Thr Leu
1 5

<210> 174
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 174

Glu Glu Glu Glu Ala Leu Gln Lys Lys Phe
1 5 10

<210> 175
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 175

Lys Glu Asn Leu Val Asp Gly Phe
1 5

<210> 176
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 176

Val Tyr Lys Glu Asn Leu Val Asp Gly Phe
1 5 10

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 177

Thr Leu Leu Val Val Val Pro Lys Leu
1 5

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 178

His Glu Ile Asp Arg Tyr Thr Ala Ile
1 5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 179

Val Phe Thr Leu Lys Pro Leu Glu Phe
1 5

<210> 180
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 180

Tyr Trp Val Pro Arg Asn Ala Leu
1 5

<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 181

Ile Gly Val Glu His Val Val Val Tyr
1 5

<210> 182
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 182

Arg Asp Lys Pro His Val Asn Val
1 5

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 183

Ala Asp Val Leu Lys Val Glu Val Phe
1 5

<210> 184
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 184

Ile Pro Val Val His Ala Ser Ile
1 5

<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 185

Arg Asp Ser Leu Ile Asp Ser Leu Thr
1 5

<210> 186
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 186

Thr Val Ala Asp Gln Val Leu Val Gly Ser Tyr
1 5 10

<210> 187
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 187

Ala Ala Asp Thr Glu Arg Leu Ala Leu
1 5

<210> 188

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 188

Asp Met Lys Ala Lys Val Ala Ser Leu
1 5

<210> 189
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 189

His Val Leu Glu Glu Val Gln Gln Val
1 5

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 190

Lys Glu Ala Ala Asp Thr Glu Arg Leu
1 5

<210> 191
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 191

Arg Ile Ser Glu Val Leu Gln Lys Leu
1 5

<210> 192
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 192

Thr Glu Val Arg Glu Leu Val Ser Leu
1 5

<210> 193
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193

Ala Ile Arg Ser Gly Glu Ala Ala Ala Lys
1 5 10

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 194

Ala Pro Asn Pro Ala Pro Lys Glu Leu
1 5

<210> 195
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195

Arg Gln Ser Leu Leu Thr Ala Ile
1 5

<210> 196
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 196

Ser Pro Glu Gln Thr Leu Ser Pro Leu
1 5

<210> 197
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 197

Thr Glu His Gln Val Pro Ser Ser Val
1 5

<210> 198
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 198

Thr Thr Tyr Lys Ile Val Pro Pro Lys
1 5

<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 199

Gln Leu Leu Asp Gln Val Glu Gln Ile
1 5

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 200

Asp Glu Thr Met Val Ile Gly Asn Tyr
1 5

<210> 201
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 201

Arg Gln Tyr Gly Ser Glu Gly Arg Phe Thr Phe
1 5 10

<210> 202
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 202

Ser Pro Ala Pro Arg Thr Ala Leu
1 5

<210> 203
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 203

Gly Pro Arg Pro Ile Thr Gln Ser Glu Leu
1 5 10

<210> 204
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 204

Lys Pro Glu Pro Val Asp Lys Val Ala
1 5

<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 205

Thr Pro Ser Ser Arg Pro Ala Ser Leu
1 5

<210> 206
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 206

Asp Glu Thr Gln Val Arg Ser Leu Tyr
1 5

<210> 207
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 207

Lys Glu Glu Glu Thr Asn Ser Val Ala Thr Leu
1 5 10

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 208

Leu Glu Gln Lys Val Val Glu Leu Tyr
1 5

<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 209

Asn Pro Ile Ser Asn Ala Val Leu Asn Glu Tyr
1 5 10

<210> 210
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 210

Ser Ile Lys Glu Lys Ser Ser Leu
1 5

<210> 211
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 211

Thr Glu Ile Thr Glu Ile Ser Thr Pro Ser Leu
1 5 10

<210> 212
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 212

Gly Arg Leu Asn Ser Val Asn Asn Arg
1 5

<210> 213
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 213

Ser Ile Leu Glu Asp Pro Pro Ser Ile
1 5

<210> 214
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 214

Thr Pro Arg Thr Asn Asn Ile Glu Leu
1 5

<210> 215
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 215

Asp Ala Met Lys Arg Val Glu Glu Ile
1 5

<210> 216
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 216

Asp Ile Lys Glu Val Lys Gln Asn Ile

1 5

<210> 217
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 217

Gly Pro Ile Tyr Pro Gly His Gly Met
1 5

<210> 218
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 218

Gly Asp Tyr Gly Arg Ala Phe Asn Leu
1 5

<210> 219
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 219

Thr Arg His Lys Ile Val His Thr Lys
1 5

<210> 220
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 220

Arg Ile His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Lys
1 5 10

<210> 221
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 221

Lys Ala Phe Asn Trp Phe Ser Thr Leu
1 5

<210> 222
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 222

Gln Ser Thr Gln Arg Ser Leu Ala Leu
1 5

<210> 223
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 223

Arg Asp Leu Gln Met Asn Gln Ala Leu Arg Phe
1 5 10

<210> 224
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 224

Arg Glu Leu Glu Ser Gln Leu His Val Leu
1 5 10

<210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 225

Ser Glu Ala Glu Lys Leu Thr Leu Val
1 5

<210> 226
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 226

Ala Ala Ala Lys Pro Val Ala Thr Lys
1 5

<210> 227
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 227

Ala Thr Tyr His Gly Ser Phe Ser Thr Lys
1 5 10

<210> 228
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 228

Phe Met Tyr Asp Arg Pro Leu Arg Leu
1 5

<210> 229
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 229

Phe Arg Val Gly Asn Val Gln Glu Leu
1 5

<210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 230

Gly Val Ala Pro Phe Thr Ile Ala Arg
1 5

<210> 231
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 231

Lys Met Lys Pro Leu Asp Gly Ser Ala Leu Tyr
1 5 10

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 232

Lys Pro Ala Pro Ala Lys Pro Val Ala
1 5

<210> 233

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 233

Lys Pro Val Ala Ala Lys Pro Ala Ala
1 5

<210> 234
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 234

Lys Gln Phe Gly Val Ala Pro Phe Thr Ile
1 5 10

<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 235

Gln Glu Glu Leu Val Lys Ile Ser Leu
1 5

<210> 236
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 236

Arg Gln Leu Gly Thr Val Gln Gln Val Ile
1 5 10

<210> 237
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 237

Arg Gln Leu Ile Asn Ala Leu Gln Ile
1 5

<210> 238
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 238

Arg Val Ile Gly Gly Leu Leu Ala Gly Gln Thr Tyr
1 5 10

<210> 239
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 239

Ser Glu Asn Ala Phe Tyr Leu Ser Pro
1 5

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 240

Ser Gln Ala Pro Val Leu Asp Ala Ile
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 241

Ser Thr Arg Tyr Pro Pro Pro Ala Val
1 5

<210> 242
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 242

Thr Glu Asp Thr Leu Lys Val Tyr Leu
1 5

<210> 243
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 243

Val Ala Ala Lys Pro Val Ala Thr Lys
1 5

<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 244

Val Gln Arg Val Val Glu Ser Leu
1 5

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 245

Val Arg Asn Pro Ser Val Val Val Lys
1 5

<210> 246
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 246

Gly Glu Ser Glu Val Ala Ile Lys Ile
1 5

<210> 247
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 247

Leu Ile Tyr Ser Val Gly Leu Leu Leu Ala
1 5 10

<210> 248
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 248

Ser Ala Tyr Pro His Gln Leu Ser Phe
1 5

<210> 249
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 249

Ser Val Ile Gly Val Phe Ile Thr Lys
1 5

<210> 250
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 250

Ala Glu Leu Gly Asn Ser Val Gln Leu Ile
1 5 10

<210> 251
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 251

Ala Asn Met Thr Val Thr Arg Ile
1 5

<210> 252
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 252

Ala Arg Ile Ser Asn Val Glu Phe Tyr
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 253

Ala Val Phe Ile Gly Asn Gln Gln Phe
1 5

<210> 254
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 254

Asp Ile Glu Leu Gln Ala Glu Asn Ile
1 5

<210> 255
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 255

Asp Ser Tyr Thr Val Arg Val Ser Val
1 5

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 256

Asp Val Lys Ile Phe Val Asn Thr Ile
1 5

<210> 257
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 257

Glu Ile Ile Pro Lys Tyr Gly Ser Ile
1 5

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 258

Glu Gln Ser Lys Ile Phe Ile His Arg
1 5

<210> 259
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 259

Phe Val Asp Val Gly Leu Tyr Gln Tyr
1 5

<210> 260
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 260

Gly His Thr Ser Thr Ile Ser Thr Leu
1 5

<210> 261
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 261

Gly Arg Ile Glu Tyr Val Glu Val Phe

1 5

<210> 262
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 262

Gly Thr Ser Ile Ile Pro Phe Gln Lys
1 5

<210> 263
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 263

His Pro Phe Leu Arg Gly Ile Gly Tyr
1 5

<210> 264
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 264

Ile Pro Val Glu Ile His Thr Ala
1 5

<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 265

Lys Ile Phe Val Asn Thr Ile Ala Tyr
1 5

<210> 266
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 266

Leu Pro Glu Asp Lys Val Arg Ile Ala Tyr
1 5 10

<210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 267

Leu Pro Phe Ser Glu Gly Leu Thr Val
1 5

<210> 268
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 268

Leu Pro Trp Ala Asn Lys Val Thr Ile
1 5

<210> 269
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 269

Pro Trp Ala Asn Lys Val Thr Ile
1 5

<210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 270

Gln Ala Tyr Asn Arg Ala Val Thr Ile
1 5

<210> 271
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 271

Arg Ser Phe Pro Gln Lys Met Ala Tyr
1 5

<210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 272

Arg Tyr Pro Ile His Trp His Leu Leu
1 5

<210> 273
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 273

Ser Pro Gln Asn Leu Arg Leu Met Leu
1 5

<210> 274
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 274

Ser Tyr Phe Ser Ser Pro Thr Gln Arg
1 5

<210> 275
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 275

Val Gln Ile Lys Ser Ser Leu Ile
1 5

<210> 276
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 276

Val Tyr Ile Gly His Thr Ser Thr Ile
1 5

<210> 277
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 277

Tyr His Val Pro Gly Thr Gly Glu Ser Tyr
1 5 10

<210> 278

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 278

Ala Thr Asn Gly Asp Leu Ala Ser Arg
1 5

<210> 279
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 279

Gly Leu His Ala Glu Val Thr Gly Val Gly Tyr
1 5 10

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 280

His Val Ser Ser Thr Ser Ser Ser Phe
1 5

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 281

Leu Gln Ala Asp Leu Gln Asn Gly Leu
1 5

<210> 282
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 282

Ser Glu Leu Pro Val Ser Glu Val Ala
1 5

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 283

Ser Gln Thr Lys Ser Val Phe Glu Ile
1 5

<210> 284
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 284

Thr His Ile Phe Thr Ser Asp Gly Leu
1 5

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 285

Val Ile Tyr Phe Pro Pro Leu Gln Lys
1 5

<210> 286
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 286

Tyr Pro Phe Ser Ser Glu Gln Lys Trp
1 5

<210> 287
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 287

Gly Gln Tyr Phe Gly Glu Leu Ala Leu
1 5

<210> 288
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 288

Arg Ile Ile Val Lys Asn Asn Ala Lys
1 5

<210> 289
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 289

Arg Arg Ile Ile Val Lys Asn Asn Ala Lys
1 5 10

<210> 290
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 290

Ser Phe Gly Glu Leu Ala Leu Met Tyr
1 5

<210> 291
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 291

Ala Phe Asn Ala Pro Val Ile Asn Arg
1 5

<210> 292
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 292

Ile Met Lys Arg Asn Ile Ala Thr Tyr
1 5

<210> 293
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 293

Lys Val Val Asp Val Ile Gly Thr Lys
1 5

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 294

Leu Pro Phe Leu Lys Ser Leu Glu Phe
1 5

<210> 295
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 295

Arg Leu Lys Val Val Asp Val Ile Gly Thr Lys
1 5 10

<210> 296
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 296

Thr Pro Arg Ala Ala Thr Ile Thr Ala
1 5

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 297

Lys Pro Ser Glu Lys Ile Gln Val Leu
1 5

<210> 298
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 298

Val Pro Tyr Pro Val Thr Thr Thr Val
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 299

Ala Ser Phe Pro Pro Phe Val Glu Lys
1 5

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 300

Ala Phe Ile His Ile Ser Thr Ala Tyr
1 5

<210> 301
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 301

Ala Thr Phe Glu Lys Ile Pro Phe Glu Arg
1 5 10

<210> 302
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 302

Lys Leu Phe Glu Lys Val Lys Glu Val
1 5

<210> 303
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 303

Ser Gln Met Pro Lys Leu Glu Ala Phe
1 5

<210> 304
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 304

Ala Val Leu Gly Gln His His Asn Tyr
1 5

<210> 305
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 305

Gly Pro Pro Ala His Lys Pro Arg
1 5

<210> 306
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 306

Arg Val Tyr Asp Val Leu Val Leu Lys

1 5

<210> 307
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 307

Leu Pro Arg Pro Gln Gly Ile Thr Val
1 5

<210> 308
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 308

Val Leu Tyr Val Gly Ser Lys Thr Lys
1 5

<210> 309
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 309

Lys Thr Lys Glu Gln Val Thr Asn Val
1 5

<210> 310
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 310

Met Pro Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr
1 5 10

<210> 311
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 311

Ala Glu Lys Thr Lys Gln Gly Val Ala
1 5

<210> 312
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 312

Asp Ile Ala Asp Phe Phe Thr Thr Arg
1 5

<210> 313
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 313

His Ser Tyr Leu Gln Arg Gln Ser Val
1 5

<210> 314
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 314

Lys Glu Val Thr Leu Ile Glu Glu Leu
1 5

<210> 315
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 315

Arg Glu Asp Gly Pro Gly Val Ala Leu
1 5

<210> 316
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 316

Arg Glu Asp Pro Leu Pro Pro Gly Leu
1 5

<210> 317
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 317

Ser Leu Phe Gly Gly Ser Gln Gly Leu Arg Lys
1 5 10

<210> 318
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 318

Ala Glu Phe Gln Arg Leu Lys Gln Ala
1 5

<210> 319
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 319

Glu Val Ile Asp Gly Val Pro Gly Lys Trp
1 5 10

<210> 320
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 320

Ile Pro Lys Ala Pro Gly Lys Ile Ile
1 5

<210> 321
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 321

Ser His Asn Gly Ser Ala Ile Arg Tyr
1 5

<210> 322
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 322

Thr Glu Val Thr Val Val Gly Asp Lys Leu
1 5 10

<210> 323

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 323

Tyr Ala Ser Val Val Val Lys Arg Tyr
1 5

<210> 324
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 324

Ala Thr Asp Leu Ala Leu Tyr Ile Lys
1 5

<210> 325
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 325

Ala Tyr His Asn Trp Arg His Ala Phe
1 5

<210> 326
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 326

Glu Pro Leu Asn Ile Lys Asp Ala Tyr
1 5

<210> 327
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 327

Lys Ile Ala Ala Thr Ile Ile Ser Phe
1 5

<210> 328
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 328

Lys Ile Phe Leu His Ile His Gly Leu
1 5

<210> 329
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 329

Leu Glu Val Ile Leu Lys Lys Ile
1 5

<210> 330
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 330

Ser Glu His Pro Leu Ala Gln Leu Tyr
1 5

<210> 331
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 331

Val Pro Ser Ala Gln Thr Leu Lys Ile
1 5

<210> 332
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 332

Ala Glu Tyr Arg Ser Tyr Val Ala
1 5

<210> 333
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 333

Ala Leu Ala Pro Gly Arg Gly Thr Leu Tyr
1 5 10

<210> 334
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 334

Gly Pro Arg Gly Thr Gln Ala Ala Leu
1 5

<210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 335

Ile Glu Asp Pro Gly Thr Leu His Ile
1 5

<210> 336
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 336

Ile Glu Asp Pro Gly Thr Leu His Ile Trp
1 5 10

<210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 337

Arg Pro Ile Pro Ile Ala Val Lys Tyr
1 5

<210> 338
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 338

Val Glu Lys Leu Leu Thr Asn Trp
1 5

<210> 339
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 339

Phe Leu Asp Pro Asp Ile Gly Gly Val Ala Val
1 5 10

<210> 340
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 340

His Thr Ala Pro Pro Glu Asn Lys Thr Trp
1 5 10

<210> 341
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 341

Leu Leu Asp Thr Pro Val Lys Thr Gln Tyr
1 5 10

<210> 342
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 342

Asn Ala Val Lys Asp Phe Thr Ser Phe
1 5

<210> 343
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 343

Ser Gly Leu Leu Gln Ile Lys Lys Leu
1 5

<210> 344
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 344

Tyr His Asp Lys Asn Ile Val Leu Leu
1 5

<210> 345
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 345

Ser Val Asp Pro Lys Asn Tyr Pro Lys
1 5

<210> 346
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 346

Ala Val Gly Leu Val Leu Pro Ala Lys
1 5

<210> 347
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 347

Ala Val Gly Leu Val Leu Pro Ala Lys Leu
1 5 10

<210> 348
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 348

Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gln Lys
1 5

<210> 349
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 349

His Glu Lys Gln Asp Thr Leu Val Ala
1 5

<210> 350
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 350

Lys Glu Leu Glu Leu Gln Ile Gly Met
1 5

<210> 351
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 351

Met Tyr Ser Asp Val Trp Lys Gln Leu

1 5

<210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 352

Arg Glu Leu Gln Asp Glu Lys Ala Glu Leu
1 5 10

<210> 353
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 353

Arg Ile Thr Asp Val Leu Asp Gln Lys
1 5

<210> 354
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 354

Glu Val Ile Lys Ile Thr Gly Leu Lys
1 5

<210> 355
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 355

His His Val Asp Ile Thr Lys Lys Leu
1 5

<210> 356
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 356

Leu Pro Phe Asn Val Lys Val Ser Val
1 5

<210> 357
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 357

Thr Leu Pro Arg Val Leu Glu Ile
1 5

<210> 358
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 358

Thr Val Asp Leu Pro Lys Ser Pro Lys
1 5

<210> 359
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 359

Ala Glu His Gly Leu Leu Leu Thr Ala
1 5

<210> 360
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 360

Ala Gln Ala Gly Ala Leu Leu Gln Val
1 5

<210> 361
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 361

Asp Gly Gly Phe Val Leu Lys Val
1 5

<210> 362
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 362

Ile Val Tyr Pro Ser Gly Lys Val Tyr
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 363

Lys Leu Asp Asn Gln Val Ser Lys Val
1 5

<210> 364
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 364

Ser Glu Asn Val Lys Leu Phe Ser Ala
1 5

<210> 365
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 365

Val Gln Lys Leu Gln Asn Ile Ile
1 5

<210> 366
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 366

Phe Ser Thr Pro His Gly Leu Glu Val
1 5

<210> 367
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 367

Lys Arg Phe His Gln Lys Ser Asp Met
1 5

<210> 368

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 368

Lys Thr Phe Gly His Ala Val Ser Leu
1 5

<210> 369
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 369

Ser Ser Asn Leu Ile Thr His Ser Arg
1 5

<210> 370
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 370

Gly Val Ile Asp Gly His Ile Tyr Ala Val
1 5 10

<210> 371
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 371

Ile Glu Pro Ala Lys Glu Thr Thr Thr Asn Val
1 5 10

<210> 372
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 372

Asn Ala Pro Pro Ser Glu Val Leu Leu
1 5

<210> 373
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 373

Ser Ile Glu Pro Ala Lys Glu Thr Thr Thr Asn Val
1 5 10

<210> 374
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 374

Ala Gln Ser Gln His Asn Gln Ser Leu
1 5

<210> 375
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 375

Ala Gln Ser Arg Thr Asn Pro Gln Val
1 5

<210> 376
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 376

Lys Met His Asp Lys Val Phe Ala Tyr
1 5

<210> 377
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 377

Thr Ala Lys Ala Pro Leu Ser Thr Val
1 5

<210> 378
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 378

Ile Pro Thr Arg Thr Val Ala Ile
1 5

<210> 379
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 379

Asn His Asp Arg Lys His Ala Val
1 5

<210> 380
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 380

Asn Asn His Asp Arg Lys His Ala Val
1 5

<210> 381
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 381

Thr Pro Gly Gly Thr Arg Ile Ile Tyr
1 5

<210> 382
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 382

Glu His Trp Pro Ser Pro Glu Thr Phe
1 5

<210> 383
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 383

Glu Ile Ile Thr Asn Thr Leu Ser Phe
1 5

<210> 384
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 384

Glu Val Arg Gly Ala Leu Met Ser Ala Phe
1 5 10

<210> 385
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 385

Ile Pro Arg Pro Ile Leu Val Leu Leu
1 5

<210> 386
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 386

Leu Pro Asn Lys Asn Arg Asp Glu Leu
1 5

<210> 387
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 387

Gln Arg Ile Pro Ala Gly Ala Val Leu
1 5

<210> 388
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 388

Ala Glu Gly Pro Ala Gly Gly Phe Met Val Val
1 5 10

<210> 389
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 389

Ala Tyr Tyr Arg Asp Ala Glu Ala Tyr
1 5

<210> 390
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 390

Gln Val Asn Arg Pro Leu Thr Met Arg
1 5

<210> 391
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 391

Arg His Ser Pro Val Phe Gln Val Tyr
1 5

<210> 392
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 392

Ser Leu Pro Val Pro Asn Ser Ala Tyr
1 5

<210> 393
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 393

Thr Leu Gly Pro Pro Gly Thr Ala His Leu Tyr
1 5 10

<210> 394
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 394

Ile Glu Pro Ala Lys Glu Thr Thr Thr Asn Val
1 5 10

<210> 395
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 395

Asn Ala Pro Pro Ser Glu Val Leu Leu
1 5

<210> 396
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 396

Ser Ile Glu Pro Ala Lys Glu Thr Thr Thr Asn Val

1 5 10

<210> 397
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 397

Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg
1 5

<210> 398
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 398

Lys Ala Lys Ala Lys Pro Val Thr Arg
1 5

<210> 399
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 399

Ala Val Leu Asp Lys Ala Met Lys Ala Lys
1 5 10

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 400

Leu Glu Leu Ser Thr Pro Leu Lys Ile
1 5

<210> 401
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 401

Leu Pro Leu Asn Leu Asp Thr Lys Tyr
1 5

<210> 402
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 402

Thr Val Ile Tyr Arg Ile Gln Ala Leu
1 5

<210> 403
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 403

Asp Ala His Ile Tyr Leu Asn His Ile
1 5

<210> 404
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 404

Asn His Ile Glu Pro Leu Lys Ile Gln Leu
1 5 10

<210> 405
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 405

Ala Tyr Arg Pro Ala Val His Pro Arg
1 5

<210> 406
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 406

Leu Arg Ala Pro Leu Glu His Glu Leu
1 5

<210> 407
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 407

Arg Leu Phe Met Val Leu Leu Leu Lys
1 5

<210> 408
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 408

Arg Ser Pro Asp Val Leu Lys Asp Phe
1 5

<210> 409
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 409

Glu Thr Ala Pro Gly Val His Lys Arg
1 5

<210> 410
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 410

Leu Tyr His Gly Tyr Ile Tyr Thr Tyr
1 5

<210> 411
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 411

Gly Gln His Val Ala Thr Gln His Phe
1 5

<210> 412
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 412

Leu Asn Gly Gln Leu Pro Asn Leu
1 5

<210> 413

<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 413

Leu Pro Phe Pro Asp Glu Thr His Glu Arg Tyr
1 5 10

<210> 414
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 414

Leu Pro His Asn Thr His Arg Val Val
1 5

<210> 415
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 415

Val Val Phe Asp Ser Pro Arg Asn Arg
1 5

<210> 416
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 416

Tyr Pro Leu Gly Arg Ile Leu Ile
1 5

<210> 417
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 417

Lys Glu Phe Ala Glu Phe Val Thr Ser
1 5

<210> 418
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 418

Val Met Leu Asp Val Pro Ile Arg Leu
1 5

<210> 419
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 419

Val Pro Met Thr Pro Leu Arg Thr Val
1 5

<210> 420
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 420

Gln Ile Asp Tyr Lys Thr Leu Val Leu
1 5

<210> 421
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 421

Val Glu Asp Pro Thr Ile Val Arg Ile
1 5

<210> 422
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 422

Ile Pro Tyr Gln Asp Leu Pro His Leu
1 5

<210> 423
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 423

Asp Thr Pro Phe Leu Thr Gly His Gly Arg
1 5 10

<210> 424
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 424

Glu Phe Tyr Arg Ala Leu Tyr Ile
1 5

<210> 425
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 425

Arg Tyr Tyr Pro Gln Ile Leu Thr Asn Lys
1 5 10

<210> 426
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 426

Lys Ala Tyr Glu Arg His Val Leu
1 5

<210> 427
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 427

Leu Pro Ser Pro Glu Phe His Asp Tyr
1 5

<210> 428
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 428

Ser Leu Tyr Ala His Pro Ile Glu His
1 5

<210> 429
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 429

Leu Val Arg Glu Pro Gly Ser Gln Ala
1 5

<210> 430
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 430

Arg Leu Ala Gly Pro Gly Ser Glu Lys Tyr
1 5 10

<210> 431
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 431

Ser Pro Gly Ala Gly Arg Asn Ser Val Leu
1 5 10

<210> 432
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 432

Ser Val Gln Ser Asp Gln Gly Tyr Ile Ser Arg
1 5 10

<210> 433
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 433

Gly Val Arg Pro Pro Ala Pro Ser Leu
1 5

<210> 434
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 434

Ile Phe Ser Glu Lys Pro Val Phe Val
1 5

<210> 435
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 435

Lys Ala Ser Asn Leu Leu Leu Gly Phe
1 5

<210> 436
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 436

Lys Arg Tyr Ile Phe Ala Asp Ala Tyr
1 5

<210> 437
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 437

Arg Asn Leu Gln Leu Ser Leu Pro Arg
1 5

<210> 438
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 438

Glu Ala Ser Glu Pro Val Ala Leu Arg
1 5

<210> 439
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 439

Arg Pro Lys Val Pro Asp Gln Ser Val
1 5

<210> 440
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 440

Val Leu Tyr Glu Asn Ala Leu Lys Leu
1 5

<210> 441
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 441

Glu Val Leu Asp Lys Ser Gln Thr Asn Tyr

1 5 10

<210> 442
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 442

Met Pro Ser Pro Ile Pro Ala Lys Tyr
1 5

<210> 443
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 443

Tyr Gly Ile Glu Asn Phe Thr Ser Val
1 5

<210> 444
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 444

Ala Arg Ala Ala Gln Val Phe Phe Leu
1 5

<210> 445
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 445

Glu His Ile Val Pro Asn Ala Glu Leu
1 5

<210> 446
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 446

Glu Ala Phe Glu Phe Val Lys Gln Arg
1 5

<210> 447
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 447

Asn His Phe Glu Gly His Tyr Gln Tyr
1 5

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 448

Asp Ala Tyr Pro Lys Asn Pro His Leu
1 5

<210> 449
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 449

Asp Val Asn Ile Lys Ser Thr Glu Arg
1 5

<210> 450
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 450

His Ile Asn Ser Ile Lys Ser Val Phe
1 5

<210> 451
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 451

Tyr Glu Ser Glu Lys Val Gly Val Ala
1 5

<210> 452
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 452

Glu Asn Ala Pro Thr Thr Val Ser Arg
1 5

<210> 453
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 453

Arg Phe Pro His Leu Leu Ala His Thr Tyr
1 5 10

<210> 454
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 454

Thr Leu Asp Gly Ser Leu His Ala Val
1 5

<210> 455
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 455

Arg Thr Val Leu Lys Asn Leu Ser Leu Leu Lys
1 5 10

<210> 456
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 456

Phe Glu Ala Lys Val Gln Ala Ile
1 5

<210> 457
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 457

Phe Phe Glu Ala Lys Val Gln Ala Ile
1 5

<210> 458

<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 458

Lys Glu Leu Gln Ser Thr Phe Lys
1 5

<210> 459
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 459

Asn Val Ser Ser Arg Phe Glu Glu Glu Ile
1 5 10

<210> 460
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 460

Glu Val Trp Asn Asn Leu Gly Thr Thr Lys
1 5 10

<210> 461
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 461

Met Ile Phe Arg Ser Gly Ser Leu Ile
1 5

<210> 462
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 462

Asn His Ala Leu Pro Leu Pro Gly Phe
1 5

<210> 463
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 463

Ala Ser Val Phe Gly Thr Met Pro Leu Lys
1 5 10

<210> 464
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 464

Arg Glu Phe Pro Asp Arg Leu Val Gly Tyr
1 5 10

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 465

Ser Val Phe Gly Thr Met Pro Leu Lys
1 5

<210> 466
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 466

Asp Glu Met Arg Phe Val Thr Gln Ile
1 5

<210> 467
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 467

Glu Thr Val His Phe Ala Thr Thr Gln Trp
1 5 10

<210> 468
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 468

Leu Pro Pro Pro Ala Thr Gln Ile
1 5

<210> 469
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 469

Leu Ala Arg Asp Leu Tyr Ala Phe
1 5

<210> 470
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 470

Leu Pro Gly Ile Gly Leu Ser Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 471
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 471

Met Glu Val Ile Leu Pro Met Leu
1 5

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 472

Ala Ile Leu Asp Tyr Ile Leu Ala Lys
1 5

<210> 473
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 473

Lys Ile Ala Ser Gln Leu Ser Lys Leu
1 5

<210> 474
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 474

Lys Val Thr Ser Thr Thr Thr Val Lys
1 5

<210> 475
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 475

Tyr Asn Thr Leu Leu Pro Tyr Thr Phe
1 5

<210> 476
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 476

Phe Leu Asp Pro Arg Pro Leu Thr Val
1 5

<210> 477
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 477

Ser Ala Phe Ala Asp Arg Pro Ala Phe
1 5

<210> 478
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 478

Ala Ala Val Pro Val Ile Ile Ser Arg
1 5

<210> 479
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 479

Glu Glu Ile Gly Lys Val Ala Ala Ala
1 5

<210> 480
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 480

Phe Leu Lys Asp Leu Val Ala Ser Val
1 5

<210> 481
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 481

Val Ile Ile Ser Arg Ala Leu Glu Leu
1 5

<210> 482
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 482

Ala Pro Arg Thr Thr Gly Thr Pro Arg Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 483
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 483

Glu Ser Val Gly Gly Ser Pro Gln Thr Lys
1 5 10

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 484

Ile Pro Lys Asp Lys Ala Ile Leu
1 5

<210> 485
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 485

Leu Pro Ala Tyr Gly Arg Thr Thr Leu
1 5

<210> 486
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 486

His Gln Ala Ala Ile Val Ser Lys Ile

1 5

<210> 487
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 487

Gln Ala Ala Ile Val Ser Lys Ile
1 5

<210> 488
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 488

Arg Gln Lys Met Pro Glu Asp Gly Leu
1 5

<210> 489
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 489

Ser Val Gln Lys Ser Ser Gly Val Lys
1 5

<210> 490
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 490

Asp Ser Ile Gly Ser Thr Val Ser Ser Glu Arg
1 5 10

<210> 491
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 491

Leu Pro Tyr Asn Asn Lys Asp Arg Asp Ala Leu
1 5 10

<210> 492
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 492

Ile Tyr Asp Glu Ile Gln Gln Glu Met
1 5

<210> 493
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 493

Ala Gln Ala Lys Gly Leu Ile Gln Val
1 5

<210> 494
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 494

Glu Val Ser Ser Glu Ile Tyr Gln Trp
1 5

<210> 495
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 495

Lys Trp Asn Pro Val Pro Leu Ser Tyr
1 5

<210> 496
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 496

Asn Arg Leu Leu Ala Gln Gln Ser Leu
1 5

<210> 497
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 497

Ala Pro Arg Pro Val Ala Val Ala Val
1 5

<210> 498
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 498

Phe Tyr Arg Glu Thr Val Gln Val Gly Arg
1 5 10

<210> 499
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 499

Leu Leu Ala Pro Arg Pro Val Ala Val
1 5

<210> 500
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 500

Gly Leu Ala Ala Leu Val Ile Leu Lys
1 5

<210> 501
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 501

Lys Ile Gln Glu Val Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 502
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 502

Ala Ser Leu Asp Lys Phe Leu Ser His
1 5

<210> 503

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 503

Ala Leu Tyr Ala Thr Lys Thr Leu Arg
1 5

<210> 504
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 504

Met Glu Tyr Val Ile Ser Arg Ile
1 5

<210> 505
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 505

Val Pro Val Gly Arg Gln Pro Ile Ile
1 5

<210> 506
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 506

Lys Leu Leu Ile Gly Val Ile Ala Ala Val
1 5 10

<210> 507
<211> 8

<212> PRT
<213> 智人

<400> 507

Leu Pro Ser Leu Ile Lys Leu Asp
1 5

<210> 508
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 508

Pro Ser Leu Ile Lys Leu Asp Leu
1 5

<210> 509
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 509

Ala Arg Asn Lys Glu Leu Ile Gly Lys
1 5

<210> 510
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 510

Ala Val Lys Ser Asn Ala Ala Ala Tyr
1 5

<210> 511
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 511

Glu Val Ile Ile Pro His Ser Gly Trp
1 5

<210> 512
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 512

Ser Val Lys Glu Gln Glu Ala Gln Phe
1 5

<210> 513
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 513

Ala Pro Arg Gly Leu Glu Pro Ile Ala Ile
1 5 10

<210> 514
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 514

Gly Arg Phe Gly Gly Val Ile Thr Ile
1 5

<210> 515
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 515

Pro Val Ala Gly Phe Phe Ile Asn Arg
1 5

<210> 516
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 516

Thr Pro Lys Thr Pro Ser Arg Asp Ala
1 5

<210> 517
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 517

Val Leu Phe Gly Gly Lys Val Ser Gly Ala
1 5 10

<210> 518
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 518

Ala Glu His Ile Glu Ser Arg Thr Leu
1 5

<210> 519
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 519

Asp Gln Tyr Pro Tyr Leu Lys Ser Val
1 5

<210> 520
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 520

Ile Ala Arg Asn Leu Thr Gln Gln Leu
1 5

<210> 521
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 521

Ile Glu Ser Arg Thr Leu Ala Ile Ala
1 5

<210> 522
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 522

Met Thr Ser Ala Leu Pro Ile Ile Gln Lys
1 5 10

<210> 523
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 523

Ser Leu Leu Thr Ser Ser Lys Gly Gln Leu Gln Lys
1 5 10

<210> 524
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 524

Thr Ser Ala Leu Pro Ile Ile Gln Lys
1 5

<210> 525
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 525

Val Arg Leu Gly Ser Leu Ser Thr Lys
1 5

<210> 526
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 526

Arg Ile Asn Glu Phe Ser Ile Ser Ser Phe
1 5 10

<210> 527
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 527

Asp Glu Lys Gln Gln His Ile Val Tyr
1 5

<210> 528
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 528

Asp Glu Val Tyr Gln Val Thr Val Tyr
1 5

<210> 529
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 529

Gly Glu Ile Ser Glu Lys Ala Lys Leu
1 5

<210> 530
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 530

Tyr Thr Met Lys Glu Val Leu Phe Tyr
1 5

<210> 531
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 531

Ser Gln Leu Thr Thr Leu Ser Phe Tyr

1 5

<210> 532
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 532

Leu Glu Lys Gln Leu Ile Glu Leu
1 5

<210> 533
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 533

Glu Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys
1 5

<210> 534
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 534

Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys
1 5

<210> 535
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 535

Leu Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu
1 5

<210> 536
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 536

Thr Leu Gly Glu Phe Leu Lys Leu
1 5

<210> 537
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 537

Ile Thr Ala Arg Pro Val Leu Trp
1 5

<210> 538
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 538

Lys Leu Met Ser Pro Lys Leu Tyr Val Trp
1 5 10

<210> 539
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 539

Lys Val Ser Ala Val Thr Leu Ala Tyr
1 5

<210> 540
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 540

Val Glu Gly Ser Gly Glu Leu Phe Arg Trp
1 5 10

<210> 541
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 541

Arg Pro Lys Ser Asn Ile Val Leu
1 5

<210> 542
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 542

Arg Pro Lys Ser Asn Ile Val Leu Leu
1 5

<210> 543
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 543

Gly Glu Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln
1 5 10

<210> 544
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 544

Gly Glu Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp
1 5 10 15

<210> 545
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 545

Gly Glu Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp
1 5 10 15

Gly

<210> 546
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 546

Gly Gly Glu Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val
1 5 10 15

Asp

<210> 547
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 547

Gly Gly Glu Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val
1 5 10 15

Asp Gly

<210> 548
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 548

Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr Gly
1 5 10 15

<210> 549
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 549

Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr Gly
1 5 10 15

Lys

<210> 550
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 550

Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr Gly

1 5 10 15

Lys Leu

<210> 551
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 551

Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu
1 5 10

<210> 552
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 552

Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu Val
1 5 10

<210> 553
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 553

Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu Val Tyr
1 5 10

<210> 554
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 554

Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro Tyr Val Ser Pro Lys
1 5 10

<210> 555
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 555

Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro Tyr Val Ser Pro Lys Glu
1 5 10 15

<210> 556
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 556

Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser
1 5 10 15

Pro Phe

<210> 557
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 557

Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser Gly Ser His Thr Leu
1 5 10 15

<210> 558
<211> 12

<212> PRT
<213> 智人

<400> 558

Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu Val
1 5 10

<210> 559
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 559

Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro Tyr Val Ser Pro Lys
1 5 10

<210> 560
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 560

Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro Tyr Val Ser Pro Lys Glu
1 5 10

<210> 561
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 561

Leu Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly
1 5 10

<210> 562
<211> 15
<212> PRT

<213> 智人

<400> 562

Leu Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Ile
1 5 10 15

<210> 563
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 563

Leu Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Ile Met
1 5 10 15

<210> 564
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 564

Leu Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Ile Met
1 5 10 15

Gly

<210> 565
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 565

Met Asn Gly Tyr Phe Leu Ile Glu Arg Gly Lys Asn Met
1 5 10

<210> 566
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 566

Asn Gly Tyr Phe Leu Ile Glu Arg Gly Lys Asn Met
1 5 10

<210> 567
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 567

Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly
1 5 10

<210> 568
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 568

Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Ile
1 5 10

<210> 569
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 569

Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Ile Met
1 5 10 15

<210> 570

<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 570

Glu Gly Val Gln Tyr Ser Tyr Ser Leu Phe His Leu Met
1 5 10

<210> 571
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 571

Glu Gly Val Gln Tyr Ser Tyr Ser Leu Phe His Leu Met Leu
1 5 10

<210> 572
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 572

Gly Val Gln Tyr Ser Tyr Ser Leu Phe His Leu Met
1 5 10

<210> 573
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 573

Gly Val Gln Tyr Ser Tyr Ser Leu Phe His Leu Met Leu
1 5 10

<210> 574
<211> 15

<212> PRT
<213> 智人

<400> 574

Ser Ile Ile Ser Ile His Pro Lys Ile Gln Glu His Gln Pro Arg
1 5 10 15

<210> 575
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 575

Ser Ser Ile Arg Thr Ser Thr Asn Ser Gln Val Asp Lys
1 5 10

<210> 576
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 576

Val Leu Val Gly Tyr Lys Ala Val Tyr Arg Ile Ser
1 5 10

<210> 577
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 577

Tyr Ser Ser Ile Arg Thr Ser Thr Asn Ser Gln Val Asp Lys
1 5 10

<210> 578
<211> 18
<212> PRT

<213> 智人

<400> 578

Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Gly Ser Arg
1 5 10 15

Arg Phe

<210> 579
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 579

Gly Gly Ser Phe Gly Gly Arg Ser Ser Gly Ser Pro
1 5 10

<210> 580
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 580

Lys Gly Gly Ser Phe Gly Gly Arg Ser Ser Gly Ser Pro
1 5 10

<210> 581
<211> 25
<212> PRT
<213> 智人

<400> 581

Ser Gly Gln Gln Gln Ser Asn Tyr Gly Pro Met Lys Gly Gly Ser Phe
1 5 10 15

Gly Gly Arg Ser Ser Gly Ser Pro Tyr
20 25

<210> 582
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 582

Ser Gly Ser Pro Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Tyr Gly Ser Arg Arg Phe
20

<210> 583
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人

<400> 583

Ser Pro Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr
1 5 10 15

Gly Ser Arg Arg Phe
20

<210> 584
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 584

Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Arg Arg Phe

<210> 585
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 585

Gly Asn Arg Ile Asn Glu Phe Ser Ile Ser Ser Phe
1 5 10

<210> 586
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 586

His Gly Asn Gln Ile Thr Ser Asp Lys Val Gly Arg Lys Val
1 5 10

<210> 587
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 587

Ile Pro Pro Val Asn Thr Asn Leu Glu Asn Leu Tyr Leu Gln
1 5 10

<210> 588
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 588

Leu Gln Val Leu Arg Leu Asp Gly Asn Glu Ile Lys Arg

1 5 10

<210> 589
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 589

Leu Gln Val Leu Arg Leu Asp Gly Asn Glu Ile Lys Arg Ser
1 5 10

<210> 590
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 590

Leu Gln Val Leu Arg Leu Asp Gly Asn Glu Ile Lys Arg Ser Ala
1 5 10 15

<210> 591
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 591

Leu Arg Glu Leu His Leu Asp His Asn Gln Ile Ser Arg Val Pro Asn
1 5 10 15

<210> 592
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 592

Leu Tyr Val Arg Leu Ser His Asn Ser Leu Thr Asn Asn Gly
1 5 10

<210> 593
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 593

Val Pro Ser Arg Met Lys Tyr Val Tyr Phe Gln Asn Asn Gln
1 5 10

<210> 594
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 594

Val Pro Ser Arg Met Lys Tyr Val Tyr Phe Gln Asn Asn Gln Ile Thr
1 5 10 15

<210> 595
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 595

Val Pro Ser Arg Met Lys Tyr Val Tyr Phe Gln Asn Asn Gln Ile Thr
1 5 10 15

Ser

<210> 596
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 596

Trp Ile Ala Leu His Gly Asn Gln Ile Thr Ser Asp
1 5 10

<210> 597
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 597

Trp Ile Ala Leu His Gly Asn Gln Ile Thr Ser Asp Lys
1 5 10

<210> 598
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 598

Ala Asp Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr
1 5 10 15

<210> 599
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 599

Ala Asp Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu
1 5 10 15

<210> 600
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 600

Asp Ala Asp Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr
1 5 10 15

Leu

<210> 601
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 601

Asp Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 602
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 602

Asp Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu
1 5 10 15

<210> 603
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 603

Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr
1 5 10

<210> 604
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 604

Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu
1 5 10

<210> 605
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 605

Asp Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu Ser
1 5 10 15

<210> 606
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 606

Asp Thr Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala Lys
1 5 10 15

<210> 607
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 607

Asp Thr Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala Lys
1 5 10 15

Leu

<210> 608

<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 608

Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser Lys
1 5 10

<210> 609
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 609

Glu Asp Thr Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala
1 5 10 15

Lys

<210> 610
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 610

Glu Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser Lys
1 5 10 15

<210> 611
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 611

Glu Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser Lys Glu
1 5 10 15

Ser Lys Pro Thr
20

<210> 612
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 612

Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala Lys
1 5 10

<210> 613
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 613

Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His
1 5 10

<210> 614
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 614

Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser
1 5 10

<210> 615
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 615

Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His Ser Lys
1 5 10

<210> 616
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 616

Asn Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu
1 5 10

<210> 617
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 617

Ser Pro Thr Asn Asn Thr Val Tyr Ala Ser Val Thr His Ser Asn Arg
1 5 10 15

Glu Thr

<210> 618
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 618

Thr Gly Ser Tyr Arg Ala Gln Ile Ser Thr Lys Thr Ser Ala Lys
1 5 10 15

<210> 619
<211> 18
<212> PRT

<213> 智人

<400> 619

Thr Pro Arg Glu Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His
1 5 10 15

Ser Lys

<210> 620
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 620

Thr Pro Arg Glu Asn Asp Thr Ile Thr Ile Tyr Ser Thr Ile Asn His
1 5 10 15

Ser Lys Glu Ser Lys Pro Thr
20

<210> 621
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 621

Val Ser Phe Arg Trp Glu Ala Leu Gly Asn Thr Leu
1 5 10

<210> 622
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 622

Ala Pro Ile His Phe Thr Ile Glu Lys Leu Glu Leu Asn Glu Lys
1 5 10 15

<210> 623
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 623

Asp Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys Gly Gln Thr Ile Glu
1 5 10

<210> 624
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 624

Asp Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys Gly Gln Thr Ile Glu Val Arg
1 5 10 15

<210> 625
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 625

Glu Ser Tyr Phe Ile Pro Glu Val Arg Ile Tyr Asp Ser Gly Thr
1 5 10 15

<210> 626
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 626

Ile Pro Glu Val Arg Ile Tyr Asp Ser Gly Thr Tyr

1 5 10

<210> 627
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 627

Lys Asp Lys Ala Ile Val Ala His Asn Arg His Gly Asn Lys
1 5 10

<210> 628
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 628

Lys Asp Lys Ala Ile Val Ala His Asn Arg His Gly Asn Lys Ala
1 5 10 15

<210> 629
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 629

Asn Phe Val Ile Leu Glu Phe Pro Val Glu Glu Gln Asp Arg
1 5 10

<210> 630
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 630

Ser Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Asp Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys
1 5 10 15

<210> 631
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 631

Ser Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Asp Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys Gly
1 5 10 15

<210> 632
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 632

Tyr Asp Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys Gly Gln Thr Ile Glu
1 5 10

<210> 633
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 633

Gly Asn Pro Ala Tyr Arg Ser Phe Ser Asn Ser Leu Ser Gln
1 5 10

<210> 634
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 634

Gly Pro Pro Gly Glu Ala Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala
1 5 10 15

<210> 635
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 635

Gly Pro Pro Gly Glu Ala Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ser Ser

<210> 636
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 636

Gly Pro Pro Gly Glu Ala Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ser Ser Ala

<210> 637
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 637

Gly Pro Pro Gly Glu Ala Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu
20

<210> 638
<211> 24
<212> PRT
<213> 智人

<400> 638

Gly Pro Pro Gly Glu Ala Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu Lys
20

<210> 639
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 639

Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro
1 5 10 15

<210> 640
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 640

Gly Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro
1 5 10 15

Glu

<210> 641
<211> 15
<212> PRT

<213> 智人

<400> 641

Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu
1 5 10 15

<210> 642
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 642

Asn Pro Ala Tyr Arg Ser Phe Ser Asn Ser Leu Ser Gln
1 5 10

<210> 643
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 643

Ser Arg Asp Asp Phe Gln Glu Gly Arg Glu Gly Ile Val Ala Arg
1 5 10 15

<210> 644
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 644

Ser Ser Ser Ser Phe His Pro Ala Pro Gly Asn Ala Gln
1 5 10

<210> 645
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 645

Val Ala Arg Leu Thr Glu Ser Leu Phe Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 646
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 646

Val Ala Arg Leu Thr Glu Ser Leu Phe Leu Asp Leu Leu Gly
1 5 10

<210> 647
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 647

Val Ile Ala Gly Asn Pro Ala Tyr Arg Ser Phe Ser Asn
1 5 10

<210> 648
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 648

Val Pro Gln Pro Glu Pro Glu Thr Trp Glu Gln Ile Leu Arg Arg Asn
1 5 10 15

Val Leu Gln

<210> 649

<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 649

Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser
1 5 10

<210> 650
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 650

Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro
1 5 10 15

<210> 651
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 651

Tyr Lys Ala Phe Ser Ser Leu Leu Ala Ser Ser Ala Val Ser Pro Glu
1 5 10 15

<210> 652
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 652

Gly Asn Gln Val Phe Ser Tyr Thr Ala Asn Lys Glu Ile Arg Thr Asp
1 5 10 15

Asp

<210> 653
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 653

Ile Glu Glu Ile Val Leu Val Asp Asp Ala Ser Glu Arg Asp
1 5 10

<210> 654
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 654

Ile Glu Glu Ile Val Leu Val Asp Asp Ala Ser Glu Arg Asp Phe
1 5 10 15

<210> 655
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 655

Leu Glu Asn Ile Tyr Pro Asp Ser Gln Ile Pro Arg His
1 5 10

<210> 656
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 656

Leu Glu Asn Ile Tyr Pro Asp Ser Gln Ile Pro Arg His Tyr
1 5 10

<210> 657
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 657

Asn Gln Val Phe Ser Tyr Thr Ala Asn Lys Glu Ile Arg
1 5 10

<210> 658
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 658

Asn Gln Val Phe Ser Tyr Thr Ala Asn Lys Glu Ile Arg Thr
1 5 10

<210> 659
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 659

Asn Gln Val Phe Ser Tyr Thr Ala Asn Lys Glu Ile Arg Thr Asp Asp
1 5 10 15

<210> 660
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 660

Val His Ser Val Ile Asn Arg Ser Pro Arg His Met Ile Glu Glu
1 5 10 15

<210> 661
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 661

Glu Tyr Val Ser Leu Tyr His Gln Pro Ala Ala Met
1 5 10

<210> 662
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 662

Ile Lys Ala Glu Tyr Lys Gly Arg Val Thr Leu Lys Gln Tyr Pro Arg
1 5 10 15

<210> 663
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 663

Leu Asn Val His Ser Glu Tyr Glu Pro Ser Trp Glu Glu Gln Pro
1 5 10 15

<210> 664
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 664

Leu Pro Tyr Leu Phe Gln Met Pro Ala Tyr Ala Ser Ser Ser
1 5 10

<210> 665

<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 665

Leu Pro Tyr Leu Phe Gln Met Pro Ala Tyr Ala Ser Ser Ser Lys
1 5 10 15

<210> 666
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 666

Asn Phe Ile Lys Ala Glu Tyr Lys Gly Arg Val Thr
1 5 10

<210> 667
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 667

Thr Asn Phe Ile Lys Ala Glu Tyr Lys Gly Arg Val Thr
1 5 10

<210> 668
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 668

Thr Thr Asn Phe Ile Lys Ala Glu Tyr Lys Gly Arg Val Thr
1 5 10

<210> 669
<211> 17

<212> PRT
<213> 智人

<400> 669

Val Thr Leu Asn Val His Ser Glu Tyr Glu Pro Ser Trp Glu Glu Gln
1 5 10 15

Pro

<210> 670
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 670

Tyr Pro Arg Lys Asn Leu Phe Leu Val Glu Val Thr Gln Leu Thr Glu
1 5 10 15

Ser Asp Ser

<210> 671
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 671

Tyr Pro Arg Lys Asn Leu Phe Leu Val Glu Val Thr Gln Leu Thr Glu
1 5 10 15

Ser Asp Ser Gly
20

<210> 672
<211> 12

<212> PRT
<213> 智人

<400> 672

Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn
1 5 10

<210> 673
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 673

Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn Glu Arg
1 5 10

<210> 674
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 674

Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn Glu Arg Asn
1 5 10 15

<210> 675
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 675

Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn Glu Arg Asn Glu
1 5 10 15

<210> 676
<211> 17
<212> PRT

<213> 智人

<400> 676

Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn Glu Arg Asn Glu
1 5 10 15

Ala

<210> 677
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 677

Ala Glu Gln Gln Arg Leu Lys Ser Gln Asp Leu Glu Leu Ser Trp Asn
1 5 10 15

Leu Asn Gly

<210> 678
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 678

Glu Gln Gln Arg Leu Lys Ser Gln Asp Leu Glu Leu Ser Trp Asn
1 5 10 15

<210> 679
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 679

Ile Ser Gln Glu Leu Glu Glu Leu Arg Ala Glu Gln Gln Arg
1 5 10

<210> 680
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 680

Ile Ser Gln Glu Leu Glu Glu Leu Arg Ala Glu Gln Gln Arg Leu Lys
1 5 10 15

<210> 681
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 681

Lys Gly Thr Lys Gln Trp Val His Ala Arg Tyr Ala
1 5 10

<210> 682
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 682

Gln Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys Ser Gln Glu Leu Asn Glu Arg
1 5 10 15

<210> 683
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 683

Ser Trp Asn Leu Asn Gly Leu Gln Ala Asp Leu Ser Ser Phe Lys

1 5 10 15

<210> 684
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 684

Thr Gly Ser Trp Ile Gly Leu Arg Asn Leu Asp Leu Lys Gly
1 5 10

<210> 685
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 685

Phe Gly Asn Tyr Asn Asn Gln Ser Ser Asn Phe Gly Pro Met Lys Gly
1 5 10 15

Gly Asn Phe Gly Gly Arg Ser
20

<210> 686
<211> 23
<212> PRT
<213> 智人

<400> 686

Phe Gly Pro Met Lys Gly Gly Asn Phe Gly Gly Arg Ser Ser Gly Pro
1 5 10 15

Tyr Gly Gly Gly Gly Gln Tyr
20

<210> 687

<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 687

Gly Pro Met Lys Gly Gly Asn Phe Gly Gly Arg Ser Ser Gly Pro
1 5 10 15

<210> 688
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 688

Gly Pro Tyr Gly Gly Gly Gly Gln Tyr Phe Ala Lys Pro
1 5 10

<210> 689
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 689

Lys Gly Gly Asn Phe Gly Gly Arg Ser Ser Gly Pro
1 5 10

<210> 690
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 690

Asn Asp Phe Gly Asn Tyr Asn Asn Gln Ser Ser Asn Phe Gly Pro
1 5 10 15

<210> 691
<211> 14

<212> PRT
<213> 智人

<400> 691

Ser Gly Pro Tyr Gly Gly Gly Gly Gln Tyr Phe Ala Lys Pro
1 5 10

<210> 692
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 692

Asp Ala Gly Ser Tyr Lys Ala Gln Ile Asn Gln Arg Asn Phe Glu
1 5 10 15

<210> 693
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 693

Asp Ala Gly Ser Tyr Lys Ala Gln Ile Asn Gln Arg Asn Phe Glu Val
1 5 10 15

Thr

<210> 694
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 694

Asp Gly Glu Leu Ile Arg Thr Gln Pro Gln Arg Leu Pro Gln
1 5 10

<210> 695
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 695

Gly Glu Leu Ile Arg Thr Gln Pro Gln Arg Leu Pro Gln
1 5 10

<210> 696
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 696

Asn Pro Ser Asp Gly Glu Leu Ile Arg Thr Gln Pro Gln Arg Leu Pro
1 5 10 15

<210> 697
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 697

Asn Pro Ser Asp Gly Glu Leu Ile Arg Thr Gln Pro Gln Arg Leu Pro
1 5 10 15

Gln

<210> 698
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 698

Asn Pro Ser Asp Gly Glu Leu Ile Arg Thr Gln Pro Gln Arg Leu Pro
1 5 10 15

Gln Leu

<210> 699
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 699

Ala Ser Asn Asp Met Tyr His Ser Arg Ala Leu Gln Val Val Arg
1 5 10 15

<210> 700
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 700

Ala Ser Asn Asp Met Tyr His Ser Arg Ala Leu Gln Val Val Arg Ala
1 5 10 15

<210> 701
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 701

Glu Gly Val Arg Arg Ala Leu Asp Phe Ala Val Gly Glu Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 702
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 702

Glu Gly Val Arg Arg Ala Leu Asp Phe Ala Val Gly Glu Tyr Asn Lys
1 5 10 15

<210> 703
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 703

Ser Asn Asp Met Tyr His Ser Arg Ala Leu Gln Val Val Arg
1 5 10

<210> 704
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 704

Val Gly Glu Tyr Asn Lys Ala Ser Asn Asp Met Tyr His
1 5 10

<210> 705
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 705

Val Arg Ala Arg Lys Gln Ile Val Ala Gly Val Asn Tyr
1 5 10

<210> 706
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 706

Val Arg Arg Ala Leu Asp Phe Ala Val Gly Glu Tyr Asn Lys Ala Ser
1 5 10 15

Asn Asp

<210> 707
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 707

Val Val Arg Ala Arg Lys Gln Ile Val Ala Gly Val Asn
1 5 10

<210> 708
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 708

Val Val Arg Ala Arg Lys Gln Ile Val Ala Gly Val Asn Tyr
1 5 10

<210> 709
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 709

Ala Pro Leu Glu Gly Ala Arg Phe Ala Leu Val Arg Glu Asp
1 5 10

<210> 710
<211> 16

<212> PRT
<213> 智人

<400> 710

Ala Pro Val Glu Leu Ile Leu Ser Asp Glu Thr Leu Pro Ala Pro Glu
1 5 10 15

<210> 711
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 711

Glu Leu Ile Leu Ser Asp Glu Thr Leu Pro Ala Pro Glu
1 5 10

<210> 712
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 712

Leu Ala Pro Leu Glu Gly Ala Arg Phe Ala Leu Val Arg Glu
1 5 10

<210> 713
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 713

Leu Ala Pro Leu Glu Gly Ala Arg Phe Ala Leu Val Arg Glu Asp
1 5 10 15

<210> 714
<211> 16
<212> PRT

<213> 智人

<400> 714

Arg Gly Glu Lys Glu Leu Leu Val Pro Arg Ser Ser Thr Ser Pro Asp
1 5 10 15

<210> 715
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 715

Ala Ser Lys Thr Phe Thr Thr Gln Glu Thr Ile Thr Asn Ala Glu Thr
1 5 10 15

<210> 716
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 716

Asp Gln His Phe Arg Thr Thr Pro Leu Glu Lys Asn Ala Pro Val
1 5 10 15

<210> 717
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 717

Asn Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu
1 5 10

<210> 718
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 718

Asn Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu Val
1 5 10 15

<210> 719
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 719

Asn Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu Val Asn
1 5 10 15

<210> 720
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 720

Ser Asn Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu
1 5 10 15

<210> 721
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 721

Ser Asn Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu Val
1 5 10 15

Asn

<210> 722

<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 722

Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro
1 5 10

<210> 723
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 723

Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu
1 5 10

<210> 724
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 724

Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu Val
1 5 10

<210> 725
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 725

Thr Pro Ile Leu Val Asp Gly Lys Asp Val Met Pro Glu Val Asn
1 5 10 15

<210> 726
<211> 15

<212> PRT
<213> 智人

<400> 726

Gly Pro Leu Lys Phe Leu His Gln Asp Ile Asp Ser Gly Gln Gly
1 5 10 15

<210> 727
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 727

Gly Pro Leu Lys Phe Leu His Gln Asp Ile Asp Ser Gly Gln Gly Ile
1 5 10 15

Arg

<210> 728
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 728

Leu Gly Asp Ile Tyr Phe Lys Leu Phe Arg Ala Ser Gly
1 5 10

<210> 729
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 729

Thr Gly His Leu Phe Asp Leu Ser Ser Leu Ser Gly Arg Ala Gly
1 5 10 15

<210> 730
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 730

Val Pro Ser Pro Val Asp Cys Gln Val Thr Asp Leu Ala Gly Asn Glu
1 5 10 15

<210> 731
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 731

Asp Gly Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Gln Val Leu Asp Val Gln Arg Tyr
1 5 10 15

Pro Leu

<210> 732
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 732

His Pro Val Leu Gln Arg Gln Gln Leu Asp Tyr Gly Ile Tyr
1 5 10

<210> 733
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 733

Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Gln Val Leu Asp Val Gln Arg
1 5 10

<210> 734
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 734

Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Gln Val Leu Asp Val Gln Arg Tyr Pro
1 5 10 15

<210> 735
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 735

Leu Asn Ser Leu Thr Tyr Gln Val Leu Asp Val Gln Arg Tyr Pro Leu
1 5 10 15

<210> 736
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 736

Leu Pro Gln Leu Val Gly Val Ser Thr Pro Leu Gln Gly
1 5 10

<210> 737
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 737

Leu Pro Gln Leu Val Gly Val Ser Thr Pro Leu Gln Gly Gly

1 5 10

<210> 738
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 738

Leu Pro Gln Leu Val Gly Val Ser Thr Pro Leu Gln Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 739
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 739

Arg Leu Pro Gln Leu Val Gly Val Ser Thr Pro Leu Gln Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 740
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 740

Ser Pro His Lys Val Ala Ile Ile Ile Pro Phe Arg Asn Arg
1 5 10

<210> 741
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 741

Ser Pro His Lys Val Ala Ile Ile Ile Pro Phe Arg Asn Arg Gln Glu
1 5 10 15

<210> 742
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 742

Ser Pro His Lys Val Ala Ile Ile Ile Pro Phe Arg Asn Arg Gln Glu
1 5 10 15

His

<210> 743
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 743

Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His Arg
1 5 10

<210> 744
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 744

Ala Arg Asn Phe Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile
1 5 10

<210> 745
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 745

Ala Arg Asn Phe Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala
1 5 10 15

<210> 746
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 746

Asn Phe Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile
1 5 10

<210> 747
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 747

Asn Phe Glu Arg Asn Lys Ala Ile Lys Val Ile Ile Ala
1 5 10

<210> 748
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 748

Val Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His
1 5 10

<210> 749
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 749

Val Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His Arg
1 5 10

<210> 750
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 750

Val Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala
1 5 10

<210> 751
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 751

Val Ala Ile Val Gln Ala Val Ser Ala His Arg His Arg Ala Arg
1 5 10 15

<210> 752
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 752

Glu Glu Val Ile Thr Leu Ile Arg Ser Asn Gln Gln Leu Glu
1 5 10

<210> 753
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 753

Glu Glu Val Ile Thr Leu Ile Arg Ser Asn Gln Gln Leu Glu Asn

1 5 10 15

<210> 754
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 754

Ile Pro Ala Asp Thr Phe Ala Ala Leu Lys Asn Pro Asn Ala Met Leu
1 5 10 15

<210> 755
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 755

Leu Lys Gln Leu Leu Ser Asp Lys Gln Gln Lys Arg Gln Ser Gly
1 5 10 15

<210> 756
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 756

Leu Lys Gln Leu Leu Ser Asp Lys Gln Gln Lys Arg Gln Ser Gly Gln
1 5 10 15

<210> 757
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 757

Thr Pro Ser Tyr Val Ala Phe Thr Asp Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 758
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 758

Thr Pro Ser Tyr Val Ala Phe Thr Asp Thr Glu Arg Leu
1 5 10

<210> 759
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 759

Glu Gly Leu Tyr Ser Arg Thr Leu Ala Gly Ser Ile Thr
1 5 10

<210> 760
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 760

Glu Gly Leu Tyr Ser Arg Thr Leu Ala Gly Ser Ile Thr Thr Pro Pro
1 5 10 15

<210> 761
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 761

Glu Lys Trp Tyr Ile Pro Asp Pro Thr Gly Lys Phe Asn
1 5 10

<210> 762
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 762

Gly Ala Ile Ala Ala Ile Asn Ser Ile Gln His Asn Thr Arg
1 5 10

<210> 763
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 763

Leu Pro Ile Leu Val Pro Ser Ala Lys Lys Ala Ile
1 5 10

<210> 764
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 764

Leu Pro Ile Leu Val Pro Ser Ala Lys Lys Ala Ile Tyr
1 5 10

<210> 765
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 765

Leu Pro Ile Leu Val Pro Ser Ala Lys Lys Ala Ile Tyr Met
1 5 10

<210> 766
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 766

Leu Pro Ile Leu Val Pro Ser Ala Lys Lys Ala Ile Tyr Met Asp
1 5 10 15

<210> 767
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 767

Leu Pro Ile Leu Val Pro Ser Ala Lys Lys Ala Ile Tyr Met Asp Asp
1 5 10 15

<210> 768
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 768

Val Glu Glu Gly Leu Tyr Ser Arg Thr Leu Ala Gly Ser Ile Thr
1 5 10 15

<210> 769
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 769

Trp Glu Lys Trp Tyr Ile Pro Asp Pro Thr Gly Lys Phe Asn
1 5 10

<210> 770

<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 770

Tyr Lys Ile Val Asn Phe Asp Pro Lys Leu Leu Glu
1 5 10

<210> 771
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 771

Tyr Lys Ile Val Asn Phe Asp Pro Lys Leu Leu Glu Gly
1 5 10

<210> 772
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 772

Tyr Lys Ile Val Asn Phe Asp Pro Lys Leu Leu Glu Gly Lys Val
1 5 10 15

<210> 773
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 773

Leu Pro Glu Phe Tyr Lys Thr Val Ser Pro Ala Leu
1 5 10

<210> 774
<211> 14

<212> PRT
<213> 智人

<400> 774

Val Gly Gln Phe Ile Gln Asp Val Lys Asn Ser Arg Ser Thr
1 5 10

<210> 775
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 775

Val Gly Gln Phe Ile Gln Asp Val Lys Asn Ser Arg Ser Thr Asp
1 5 10 15

<210> 776
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 776

Val Val Gly Gln Phe Ile Gln Asp Val Lys Asn Ser Arg Ser
1 5 10

<210> 777
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 777

Val Val Gly Gln Phe Ile Gln Asp Val Lys Asn Ser Arg Ser Thr
1 5 10 15

<210> 778
<211> 16
<212> PRT

<213> 智人

<400> 778

Val Val Gly Gln Phe Ile Gln Asp Val Lys Asn Ser Arg Ser Thr Asp
1 5 10 15

<210> 779
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 779

Val Val Gly Gln Phe Ile Gln Asp Val Lys Asn Ser Arg Ser Thr Asp
1 5 10 15

Ser

<210> 780
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 780

Asp Asn Gly His Leu Tyr Arg Glu Asp Gln Thr Ser Pro Ala Pro Gly
1 5 10 15

<210> 781
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 781

Asp Asn Gly His Leu Tyr Arg Glu Asp Gln Thr Ser Pro Ala Pro Gly
1 5 10 15

Leu Arg

<210> 782
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 782

Glu Val Gln Val Phe Ala Pro Ala Asn Ala Leu Pro Ala Arg Ser Glu
1 5 10 15

<210> 783
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 783

Gly His Leu Tyr Arg Glu Asp Gln Thr Ser Pro Ala Pro Gly
1 5 10

<210> 784
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 784

Leu Pro Ala Arg Ser Glu Ala Ala Ala Val Gln Pro Val Ile Gly
1 5 10 15

<210> 785
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 785

Asn Gly His Leu Tyr Arg Glu Asp Gln Thr Ser Pro Ala Pro Gly

1 5 10 15

<210> 786
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 786

Asn Gly His Leu Tyr Arg Glu Asp Gln Thr Ser Pro Ala Pro Gly Leu
1 5 10 15

<210> 787
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 787

Asn Gly His Leu Tyr Arg Glu Asp Gln Thr Ser Pro Ala Pro Gly Leu
1 5 10 15

Arg

<210> 788
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 788

Val Phe Ala Pro Ala Asn Ala Leu Pro Ala Arg Ser Glu Ala Ala
1 5 10 15

<210> 789
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 789

Val Gln Val Phe Ala Pro Ala Asn Ala Leu Pro Ala Arg Ser Glu
1 5 10 15

<210> 790
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 790

Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val Ile Lys
1 5 10

<210> 791
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 791

Gly Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val
1 5 10 15

<210> 792
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 792

Gly Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val Ile
1 5 10 15

Lys

<210> 793
<211> 13

<212> PRT
<213> 智人

<400> 793

His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val
1 5 10

<210> 794
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 794

Lys Leu Pro Ser Val Glu Gly Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg
1 5 10 15

Asp Gly

<210> 795
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 795

Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val
1 5 10

<210> 796
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 796

Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val Ile
1 5 10 15

<210> 797
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 797

Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg Asp Gly Val Pro Val Ile Lys
1 5 10 15

<210> 798
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 798

Leu Pro Ser Val Glu Gly Leu His Ala Ile Val Val Ser Asp Arg
1 5 10 15

<210> 799
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 799

Val Pro Val Ile Lys Val Ala Asn Asp Asn Ala Pro Glu
1 5 10

<210> 800
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 800

Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro
1 5 10

<210> 801
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 801

Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 802
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 802

Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro Leu Val
1 5 10 15

<210> 803
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 803

Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro Leu Val Val
1 5 10 15

<210> 804
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 804

Tyr Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro
1 5 10

<210> 805

<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 805

Tyr Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 806
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 806

Tyr Tyr Asn Thr Tyr Gln Val Val Gln Phe Asn Arg Leu Pro Leu Val
1 5 10 15

<210> 807
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 807

Asp Lys Ile Tyr Phe Met Ala Gly Ser Ser Arg Lys Glu
1 5 10

<210> 808
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 808

Asp Val Gly Thr Asp Glu Glu Glu Glu Thr Ala Lys Glu Ser Thr Ala
1 5 10 15

Glu Lys Asp Glu
20

<210> 809
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 809

Glu Val Thr Phe Lys Ser Ile Leu Phe Val Pro Thr Ser Ala Pro
1 5 10 15

<210> 810
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 810

Lys Ser Glu Lys Phe Ala Phe Gln Ala Glu Val Asn Arg
1 5 10

<210> 811
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 811

Leu Pro Glu Phe Asp Gly Lys Arg Phe Gln Asn Val Ala Lys
1 5 10

<210> 812
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 812

Asp Gly Ser Tyr Arg Ile Phe Ser Lys Gly Ala Ser Glu
1 5 10

<210> 813
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 813

Gly Ser Tyr Arg Ile Phe Ser Lys Gly Ala Ser Glu
1 5 10

<210> 814
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 814

Ser Asp Gly Ser Tyr Arg Ile Phe Ser Lys Gly Ala Ser Glu
1 5 10

<210> 815
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 815

Ser Val Lys Lys Met Met Lys Asp Asn Asn Leu Val Arg His
1 5 10

<210> 816
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 816

Val Lys Lys Met Met Lys Asp Asn Asn Leu Val Arg His
1 5 10

<210> 817
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 817

Asn Asn Met Arg Ile Phe Gly Glu Ala Ala Glu Lys Asn
1 5 10

<210> 818
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 818

Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu
1 5 10

<210> 819
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 819

Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 820
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 820

Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Asp
1 5 10 15

<210> 821

<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 821

Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Asp
1 5 10 15

Arg

<210> 822
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 822

Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Asp Arg
1 5 10

<210> 823
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 823

Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln
1 5 10 15

<210> 824
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 824

Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln Ile
1 5 10 15

<210> 825
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 825

Ile Gly Val Glu Phe Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys
1 5 10 15

<210> 826
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 826

Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala
1 5 10

<210> 827
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 827

Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln
1 5 10

<210> 828
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 828

Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln Ile
1 5 10

<210> 829
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 829

Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln
1 5 10

<210> 830
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 830

Asp Ile Met Arg Val Asn Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys
1 5 10 15

<210> 831
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 831

Asp Ile Met Arg Val Asn Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys
1 5 10 15

Leu

<210> 832
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 832

Ile Met Arg Val Asn Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys
1 5 10 15

<210> 833
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 833

Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu
1 5 10

<210> 834
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 834

Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp
1 5 10 15

<210> 835
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 835

Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Asp
1 5 10 15

<210> 836
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 836

Val Asp Lys Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Asp

1 5 10 15

Arg

<210> 837
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 837

Val Leu Glu Arg Asp Gln Lys Leu Ser Glu Leu Asp Asp Arg
1 5 10

<210> 838
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 838

Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln
1 5 10 15

<210> 839
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 839

Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln Ile
1 5 10 15

<210> 840
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 840

Ile Gly Val Glu Phe Ala Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys
1 5 10 15

<210> 841
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 841

Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala
1 5 10

<210> 842
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 842

Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln
1 5 10

<210> 843
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 843

Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln Ile
1 5 10

<210> 844
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 844

Thr Arg Ser Ile Gln Val Asp Gly Lys Thr Ile Lys Ala Gln
1 5 10

<210> 845
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 845

Gly Ile Arg Val Ala Pro Val Pro Leu Tyr Asn Ser
1 5 10

<210> 846
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 846

Gly Ile Arg Val Ala Pro Val Pro Leu Tyr Asn Ser Phe His
1 5 10

<210> 847
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 847

Asn Pro Asn Gly Ile Arg Val Ala Pro Val Pro Leu Tyr Asn Ser Phe
1 5 10 15

His

<210> 848
<211> 17
<212> PRT

<213> 智人

<400> 848

Asp Asp Pro Ala Ile Asp Val Cys Lys Lys Leu Leu Gly Lys Tyr Pro
1 5 10 15

Asn

<210> 849
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 849

Asp Lys Gln Pro Tyr Ser Lys Leu Pro Gly Val Ser Leu Leu Lys Pro
1 5 10 15

<210> 850
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 850

Asp Lys Gln Pro Tyr Ser Lys Leu Pro Gly Val Ser Leu Leu Lys Pro
1 5 10 15

Leu

<210> 851
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 851

His Pro Arg Tyr Tyr Ile Ser Ala Asn Val Thr Gly Phe Lys
1 5 10

<210> 852
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 852

Ser His Pro Arg Tyr Tyr Ile Ser Ala Asn Val Thr Gly
1 5 10

<210> 853
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 853

Ser His Pro Arg Tyr Tyr Ile Ser Ala Asn Val Thr Gly Phe Lys
1 5 10 15

<210> 854
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 854

Thr Ser His Pro Arg Tyr Tyr Ile Ser Ala Asn Val Thr Gly
1 5 10

<210> 855
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 855

Thr Ser His Pro Arg Tyr Tyr Ile Ser Ala Asn Val Thr Gly Phe Lys

1 5 10 15

<210> 856
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 856

Ala Asp Ile Phe Val Asp Pro Val Leu His Thr Ala
1 5 10

<210> 857
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 857

Ala Asp Ile Phe Val Asp Pro Val Leu His Thr Ala Cys Ala
1 5 10

<210> 858
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 858

Asp Pro Gly Ala Asp Tyr Arg Ile Asp Arg Ala Leu Asn Glu Ala
1 5 10 15

<210> 859
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 859

Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 860
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 860

Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu Ala Lys
1 5 10

<210> 861
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 861

Ile Ser Arg Asp Trp Lys Leu Asp Pro Val Leu Tyr Arg Lys
1 5 10

<210> 862
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 862

Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu Ala
1 5 10

<210> 863
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 863

Arg Gln Lys Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser
1 5 10

<210> 864
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 864

Arg Gln Lys Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu
1 5 10 15

<210> 865
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 865

Arg Gln Lys Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu Ala
1 5 10 15

<210> 866
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 866

Arg Gln Lys Leu Ile Ala Gln Asp Tyr Lys Val Ser Tyr Ser Leu Ala
1 5 10 15

Lys

<210> 867
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 867

Ser Ala Leu Asp Tyr Arg Leu Asp Pro Gln Leu Gln Leu His
1 5 10

<210> 868
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 868

Ser Lys Ala Asp Ile Phe Val Asp Pro Val Leu His Thr Ala
1 5 10

<210> 869
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 869

Ser Pro Ser Lys Asn Tyr Ile Leu Ser Val Ile Ser Gly Ser Ile
1 5 10 15

<210> 870
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 870

Glu Thr Thr Gln Leu Thr Ala Asp Ser His Pro Ser Tyr His Thr Asp
1 5 10 15

Gly

<210> 871
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 871

Ser Gly Glu Ser Leu Tyr His Val Leu Gly Leu Asp Lys Asn Ala Thr
1 5 10 15

Ser Asp Asp

<210> 872
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 872

Thr Thr Gln Leu Thr Ala Asp Ser His Pro Ser Tyr His Thr
1 5 10

<210> 873
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 873

Thr Thr Gln Leu Thr Ala Asp Ser His Pro Ser Tyr His Thr Asp
1 5 10 15

<210> 874
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 874

Thr Thr Gln Leu Thr Ala Asp Ser His Pro Ser Tyr His Thr Asp Gly
1 5 10 15

<210> 875

<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 875

Ser Val Glu Glu Phe Leu Ser Glu Lys Leu Glu Arg Ile
1 5 10

<210> 876
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 876

Val Glu Glu Phe Leu Ser Glu Lys Leu Glu Arg Ile
1 5 10

<210> 877
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 877

Asp Leu Ser Ser Ser Ile Leu Ala Gln Ser Arg Glu Arg Val Ala
1 5 10 15

<210> 878
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 878

Glu Lys Gly Val Arg Thr Leu Thr Ala Ala Ala Val Ser Gly Ala Gln
1 5 10 15

<210> 879
<211> 17

<212> PRT
<213> 智人

<400> 879

Glu Lys Gly Val Arg Thr Leu Thr Ala Ala Ala Val Ser Gly Ala Gln
1 5 10 15

Pro

<210> 880
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 880

Glu Lys Gly Val Arg Thr Leu Thr Ala Ala Ala Val Ser Gly Ala Gln
1 5 10 15

Pro Ile

<210> 881
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 881

Lys Gly Val Arg Thr Leu Thr Ala Ala Ala Val Ser Gly Ala
1 5 10

<210> 882
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 882

Lys Gly Val Arg Thr Leu Thr Ala Ala Ala Val Ser Gly Ala Gln
1 5 10 15

<210> 883
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 883

Val Gly Pro Phe Ala Pro Gly Ile Thr Glu Lys Ala Pro Glu Glu Lys
1 5 10 15

Lys

<210> 884
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 884

Asp Pro Pro Leu Ile Ala Leu Asp Lys Asp Ala Pro Leu Arg
1 5 10

<210> 885
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 885

Glu Ile Ile Thr Pro Asp Val Pro Phe Thr Val Asp Lys Asp Gly
1 5 10 15

<210> 886
<211> 14
<212> PRT

<213> 智人

<400> 886

Ile Ile Thr Pro Asp Val Pro Phe Thr Val Asp Lys Asp Gly
1 5 10

<210> 887
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 887

Pro Pro Leu Ile Ala Leu Asp Lys Asp Ala Pro Leu Arg
1 5 10

<210> 888
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 888

Thr Asn Val Lys Lys Ser His Lys Ala Thr Val His Ile Gln
1 5 10

<210> 889
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 889

Asp Asp Asn Ile Lys Thr Tyr Ser Asp His Pro Glu
1 5 10

<210> 890
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 890

Asp Asp Asn Ile Lys Thr Tyr Ser Asp His Pro Glu Lys
1 5 10

<210> 891
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 891

Asp Ser Ala Val Phe Phe Glu Gln Gly Thr Thr Arg Ile Gly
1 5 10

<210> 892
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 892

Gly Asp Lys Val Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr
1 5 10 15

<210> 893
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 893

Gly Asp Lys Val Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr
1 5 10 15

Thr

<210> 894

<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 894

Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr Thr
1 5 10

<210> 895
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 895

Val Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr
1 5 10

<210> 896
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 896

Val Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr Thr
1 5 10

<210> 897
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 897

Val Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr Thr Phe His
1 5 10 15

<210> 898
<211> 12

<212> PRT
<213> 智人

<400> 898

Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr
1 5 10

<210> 899
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 899

Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr Thr
1 5 10

<210> 900
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 900

Tyr Val His Leu Lys Asn Leu Ala Ser Arg Pro Tyr Thr Phe His
1 5 10 15

<210> 901
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 901

Ser Asn Leu Ile Lys Leu Ala Gln Lys Val Pro Thr Ala Asp
1 5 10

<210> 902
<211> 12
<212> PRT

<213> 智人

<400> 902

Tyr Asp Thr Arg Thr Ser Ala Leu Ser Ala Lys Ser
1 5 10

<210> 903
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 903

Ala Leu Met Thr Asp Pro Lys Leu Ile Thr Trp Ser Pro Val
1 5 10

<210> 904
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 904

Asn Asp Val Ala Trp Asn Phe Glu Lys Phe Leu Val Gly Pro Asp Gly
1 5 10 15

<210> 905
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 905

Gln Ser Val Tyr Ala Phe Ser Ala Arg Pro Leu Ala Gly
1 5 10

<210> 906
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 906

Gln Ser Val Tyr Ala Phe Ser Ala Arg Pro Leu Ala Gly Gly Glu Pro
1 5 10 15

Val

<210> 907
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 907

Trp Asn Phe Glu Lys Phe Leu Val Gly Pro Asp Gly
1 5 10

<210> 908
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 908

Asp Val Gly Met Phe Val Ala Leu Thr Lys Leu Gly Gln Pro Asp
1 5 10 15

<210> 909
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 909

Val Gly Met Phe Val Ala Leu Thr Lys Leu Gly Gln Pro Asp
1 5 10

<210> 910

<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 910

Ala Gly Val Phe His Val Glu Lys Asn Gly Arg Tyr
1 5 10

<210> 911
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 911

Phe Ala Gly Val Phe His Val Glu Lys Asn Gly Arg Tyr Ser
1 5 10

<210> 912
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 912

Gly Pro Ile Thr Ile Thr Ile Val Asn Arg Asp Gly Thr Arg
1 5 10

<210> 913
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 913

Asn Gly Arg Tyr Ser Ile Ser Arg Thr Glu Ala Ala Asp Leu
1 5 10

<210> 914
<211> 14

<212> PRT
<213> 智人

<400> 914

Arg Lys Ser Arg Gln Gly Ser Leu Ala Met Glu Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 915
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 915

Arg Arg Lys Ser Arg Gln Gly Ser Leu Ala Met Glu Glu Leu Lys
1 5 10 15

<210> 916
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 916

Glu Glu Phe Lys Lys Leu Thr Ser Ile Lys Ile Gln Asn Asp Lys
1 5 10 15

<210> 917
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 917

Ile Asn Arg Arg Met Ala Asp Asp Asn Lys Leu Phe Arg
1 5 10

<210> 918
<211> 15
<212> PRT

<213> 智人

<400> 918

Thr Ala Thr Ile Val Met Val Thr Asn Leu Lys Glu Arg Lys Glu
1 5 10 15

<210> 919
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 919

Glu Leu Phe Tyr Lys Gly Ile Arg Pro Ala Ile Asn Val Gly
1 5 10

<210> 920
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 920

Gly Gln Lys Arg Ser Thr Val Ala Gln Leu Val Lys Arg
1 5 10

<210> 921
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 921

Ser Asp Leu Asp Ala Ala Thr Gln Gln Leu Leu Ser Arg Gly Val
1 5 10 15

<210> 922
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 922

Phe Asp Phe Ser Gln Asn Thr Arg Val Pro Arg Leu Pro Glu
1 5 10

<210> 923
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 923

Gly Asp Ala Pro Ala Ile Leu Phe Asp Lys Glu Phe
1 5 10

<210> 924
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 924

Val Thr His Glu Ile Asp Arg Tyr Thr Ala Ile Ala Tyr
1 5 10

<210> 925
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 925

Gly Gln Gly Tyr Leu Ile Lys Asp Gly Lys Leu Ile Lys Asn Asn Ala
1 5 10 15

<210> 926
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 926

Ile Asp Thr Thr Ser Lys Phe Gly His Gly Arg Phe Gln Thr Met
1 5 10 15

<210> 927
<211> 19
<212> PRT
<213> 智人

<400> 927

Ile Asp Val Ile Gly Val Thr Lys Gly Lys Gly Tyr Lys Gly Val Thr
1 5 10 15

Ser Arg Trp

<210> 928
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 928

Met Gly Pro Leu Lys Lys Asp Arg Ile Ala Lys Glu Glu Gly Ala
1 5 10 15

<210> 929
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 929

Ala Ala Lys Tyr Gln Leu Asp Pro Thr Ala Ser Ile Ser Ala
1 5 10

<210> 930
<211> 15

<212> PRT
<213> 智人

<400> 930

Ile Ala Ala Lys Tyr Gln Leu Asp Pro Thr Ala Ser Ile Ser Ala
1 5 10 15

<210> 931
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 931

Ile Ala Ala Lys Tyr Gln Leu Asp Pro Thr Ala Ser Ile Ser Ala Lys
1 5 10 15

<210> 932
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 932

Ala Gly Leu Gly Arg Ala Tyr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Arg Gly
1 5 10 15

<210> 933
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 933

Asp Ala Phe Gly Arg Ile Asp Val Val Val Asn Asn Ala Gly
1 5 10

<210> 934
<211> 13
<212> PRT

<213> 智人

<400> 934

Gly Leu Gly Arg Ala Tyr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Arg
1 5 10

<210> 935
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 935

Gly Leu Gly Arg Ala Tyr Ala Leu Ala Phe Ala Glu Arg Gly
1 5 10

<210> 936
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 936

Ala Lys Phe Ala Leu Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 937
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 937

Ala Lys Phe Ala Leu Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu Lys
1 5 10 15

<210> 938
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 938

Ala Leu Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu Lys
1 5 10

<210> 939
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 939

Lys Phe Ala Leu Asn Gly Glu Glu Phe Met Asn Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 940
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 940

Ser Asp Gly Ser Phe His Ala Ser Ser Ser Leu Thr Val Lys
1 5 10

<210> 941
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 941

Glu Glu Arg Asn Leu Leu Ser Val Ala Tyr Lys Asn Val Val Gly Ala
1 5 10 15

Arg

<210> 942

<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 942

Glu Arg Asn Leu Leu Ser Val Ala Tyr Lys Asn Val Val Gly Ala Arg
1 5 10 15

<210> 943
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 943

Ile Ala Glu Leu Asp Thr Leu Ser Glu Glu Ser Tyr Lys Asp
1 5 10

<210> 944
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 944

Ile Ala Glu Leu Asp Thr Leu Ser Glu Glu Ser Tyr Lys Asp Ser
1 5 10 15

<210> 945
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 945

Ala Asp Ser Tyr Leu Asp Glu Gly Phe Leu Leu Asp Lys Lys Ile Gly
1 5 10 15

<210> 946
<211> 13

<212> PRT
<213> 智人

<400> 946

Asp Ser Tyr Leu Asp Glu Gly Phe Leu Leu Asp Lys Lys
1 5 10

<210> 947
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 947

Asp Ser Tyr Leu Asp Glu Gly Phe Leu Leu Asp Lys Lys Ile Gly
1 5 10 15

<210> 948
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 948

Val Asp Asn Ile Ile Lys Ala Ala Pro Arg Lys Arg Val Pro Asp
1 5 10 15

<210> 949
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 949

Ser Pro Pro Gln Phe Arg Val Asn Gly Ala Ile Ser Asn
1 5 10

<210> 950
<211> 15
<212> PRT

<213> 智人

<400> 950

Ser Pro Pro Gln Phe Arg Val Asn Gly Ala Ile Ser Asn Phe Glu
1 5 10 15

<210> 951
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 951

Ser Pro Pro Gln Phe Arg Val Asn Gly Ala Ile Ser Asn Phe Glu Glu
1 5 10 15

<210> 952
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 952

Ser Pro Pro Gln Phe Arg Val Asn Gly Ala Ile Ser Asn Phe Glu Glu
1 5 10 15

Phe

<210> 953
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 953

Val Gly Lys Met Phe Val Asp Val Tyr Phe Gln Glu Asp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 954
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 954

Val Gly Lys Met Phe Val Asp Val Tyr Phe Gln Glu Asp Lys Lys Glu
1 5 10 15

<210> 955
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 955

Asp Pro Lys Arg Thr Ile Ala Gln Asp Tyr Gly Val Leu Lys Ala Asp
1 5 10 15

Glu

<210> 956
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 956

Asp Pro Lys Arg Thr Ile Ala Gln Asp Tyr Gly Val Leu Lys Ala Asp
1 5 10 15

Glu Gly

<210> 957
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 957

Pro Lys Arg Thr Ile Ala Gln Asp Tyr Gly Val Leu Lys Ala Asp Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 958
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 958

Gly Leu Phe Ile Ile Asp Asp Lys Gly Ile Leu Arg Gln
1 5 10

<210> 959
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 959

Gly Leu Phe Ile Ile Asp Asp Lys Gly Ile Leu Arg Gln Ile Thr
1 5 10 15

<210> 960
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 960

Arg Gly Leu Phe Ile Ile Asp Asp Lys Gly Ile Leu Arg
1 5 10

<210> 961

<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 961

Arg Gly Leu Phe Ile Ile Asp Asp Lys Gly Ile Leu Arg Gln
1 5 10

<210> 962
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 962

Arg Gly Leu Phe Ile Ile Asp Asp Lys Gly Ile Leu Arg Gln Ile Thr
1 5 10 15

<210> 963
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 963

Gly Asn Thr Val Ile His Leu Asp Gln Ala Leu Ala Arg Met Arg
1 5 10 15

<210> 964
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 964

Asn Thr Val Ile His Leu Asp Gln Ala Leu Ala Arg Met Arg
1 5 10

<210> 965
<211> 15

<212> PRT
<213> 智人

<400> 965

Asn Thr Val Ile His Leu Asp Gln Ala Leu Ala Arg Met Arg Glu
1 5 10 15

<210> 966
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 966

Glu Asn Asn Glu Ile Ile Ser Asn Ile Arg Asp Ser Val Ile Asn
1 5 10 15

<210> 967
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 967

Asn Asn Glu Ile Ile Ser Asn Ile Arg Asp Ser Val Ile Asn
1 5 10

<210> 968
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 968

Ser Pro Thr Val Gln Val Phe Ser Ala Ser Gly Lys Pro Val
1 5 10

<210> 969
<211> 16
<212> PRT

<213> 智人

<400> 969

Ser Ser Pro Thr Val Gln Val Phe Ser Ala Ser Gly Lys Pro Val Glu
1 5 10 15

<210> 970
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 970

Ala Glu Pro Asn Tyr His Ser Leu Pro Ser Ala Arg Thr Asp Glu Gln
1 5 10 15

<210> 971
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 971

Ser Ser Ile Leu Ala Lys Thr Ala Ser Asn Ile Ile Asp Val Ser
1 5 10 15

<210> 972
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 972

Leu Glu Ala Arg Ala Thr Ala Pro Pro Ala Pro Ser Ala Pro Asn
1 5 10 15

<210> 973
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 973

Ala Asp Asp Leu Glu Gly Glu Ala Phe Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 974
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 974

Ala Asp Asp Leu Glu Gly Glu Ala Phe Leu Pro Leu Arg
1 5 10

<210> 975
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 975

Ala Asp Asp Leu Glu Gly Glu Ala Phe Leu Pro Leu Arg Glu
1 5 10

<210> 976
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 976

Gly Ala Asp Asp Leu Glu Gly Glu Ala Phe Leu Pro Leu Arg
1 5 10

<210> 977
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 977

Ala Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu
1 5 10 15

<210> 978
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 978

Ala Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu Gln
1 5 10 15

Thr

<210> 979
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 979

Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu
1 5 10

<210> 980
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 980

Lys Pro Gly Ile Val Tyr Ala Ser Leu Asn His Ser Val Ile Gly
1 5 10 15

<210> 981
<211> 16

<212> PRT
<213> 智人

<400> 981

Asn Lys Pro Gly Ile Val Tyr Ala Ser Leu Asn His Ser Val Ile Gly
1 5 10 15

<210> 982
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 982

Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg Pro Ser
1 5 10 15

<210> 983
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 983

Ala Pro Ser Thr Tyr Ala His Leu Ser Pro Ala Lys Thr Pro Pro Pro
1 5 10 15

<210> 984
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 984

Ala Pro Ser Thr Tyr Ala His Leu Ser Pro Ala Lys Thr Pro Pro Pro
1 5 10 15

Pro

<210> 985
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 985

Ala Pro Ser Thr Tyr Ala His Leu Ser Pro Ala Lys Thr Pro Pro Pro
1 5 10 15

Pro Ala

<210> 986
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 986

Arg Asp Asp Leu Tyr Asp Gln Asp Asp Ser Arg Asp Phe Pro Arg
1 5 10 15

<210> 987
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 987

Thr Arg Pro Tyr His Ser Leu Pro Ser Glu Ala Val Phe Ala
1 5 10

<210> 988
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 988

Thr Arg Pro Tyr His Ser Leu Pro Ser Glu Ala Val Phe Ala Asn
1 5 10 15

<210> 989
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 989

Val Ala Val Phe Thr Phe His Asn His Gly Arg Thr
1 5 10

<210> 990
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 990

Val Ala Val Phe Thr Phe His Asn His Gly Arg Thr Ala
1 5 10

<210> 991
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 991

Val Ala Val Phe Thr Phe His Asn His Gly Arg Thr Ala Asn Leu
1 5 10 15

<210> 992
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 992

Glu Asp Asp Tyr Ile Lys Ser Trp Glu Asp Asn Gln Gln Gly Asp Glu

1 5 10 15

<210> 993
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 993

Glu Leu Glu Arg Ile Gln Ile Gln Glu Ala Ala Lys Lys Lys Pro Gly
1 5 10 15

<210> 994
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 994

Glu Arg Ile Gln Ile Gln Glu Ala Ala Lys Lys Lys Pro
1 5 10

<210> 995
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 995

Glu Arg Ile Gln Ile Gln Glu Ala Ala Lys Lys Lys Pro Gly
1 5 10

<210> 996
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 996

Glu Arg Ile Gln Ile Gln Glu Ala Ala Lys Lys Lys Pro Gly Ile
1 5 10 15

<210> 997
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 997

Leu Glu Arg Ile Gln Ile Gln Glu Ala Ala Lys Lys Lys Pro Gly
1 5 10 15

<210> 998
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 998

Leu Ser Ser Ile Ser Gln Tyr Ser Gly Lys Ile Lys
1 5 10

<210> 999
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 999

Ser Pro Ala Lys Asp Ser Leu Ser Phe Glu Asp Phe
1 5 10

<210> 1000
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1000

Ser Pro Ala Lys Asp Ser Leu Ser Phe Glu Asp Phe Leu Asp Leu
1 5 10 15

<210> 1001
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1001

Ile Asn Ser Arg Phe Pro Ile Pro Ser Ala Thr Asp Pro Asp
1 5 10

<210> 1002
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1002

Val Gln His Tyr Glu Leu Leu Asn Gly Gln Ser Val Phe Gly
1 5 10

<210> 1003
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1003

Asp Asn Gln Tyr Ala Val Leu Glu Asn Gln Lys Ser Ser His
1 5 10

<210> 1004
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1004

Gly Pro Pro Glu Ile Tyr Ser Asp Thr Gln Phe Pro Ser
1 5 10

<210> 1005
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1005

Gly Pro Pro Glu Ile Tyr Ser Asp Thr Gln Phe Pro Ser Leu Gln
1 5 10 15

<210> 1006
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1006

Thr Pro Gln Gly Pro Pro Glu Ile Tyr Ser Asp Thr Gln Phe Pro Ser
1 5 10 15

<210> 1007
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1007

Thr Pro Gln Gly Pro Pro Glu Ile Tyr Ser Asp Thr Gln Phe Pro Ser
1 5 10 15

Leu Gln

<210> 1008
<211> 20
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1008

Thr Pro Gln Gly Pro Pro Glu Ile Tyr Ser Asp Thr Gln Phe Pro Ser

1 5 10 15

Leu Gln Ser Thr
20

<210> 1009
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1009

Ala Asn Leu Gln Arg Ala Tyr Ser Leu Ala Lys Glu Gln Arg
1 5 10

<210> 1010
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1010

Asn Leu Gln Arg Ala Tyr Ser Leu Ala Lys Glu Gln Arg
1 5 10

<210> 1011
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1011

Thr Pro Ser Gly Ile Thr Tyr Asp Arg Lys Asp Ile Glu Glu His
1 5 10 15

<210> 1012
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1012

Val Ser Thr Leu Asn Ser Glu Asp Phe Val Leu Val Ser Arg
1 5 10

<210> 1013
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1013

Val Ser Thr Leu Asn Ser Glu Asp Phe Val Leu Val Ser Arg Gln
1 5 10 15

<210> 1014
<211> 16
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1014

Val Ser Thr Leu Asn Ser Glu Asp Phe Val Leu Val Ser Arg Gln Gly
1 5 10 15

<210> 1015
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1015

Gly Ser Ser Phe Phe Gly Glu Leu Phe Asn Gln Asn Pro Glu
1 5 10

<210> 1016
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1016

Ser Gly Ser Ser Phe Phe Gly Glu Leu Phe Asn Gln Asn Pro Glu
1 5 10 15

<210> 1017
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1016

Glu Leu Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
1 5 10

<210> 1018
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1016

Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種肽、該肽的變體或該肽的藥用鹽，該肽的長度介於9至100個氨基酸之間，其中該肽包含一氨基酸序列，該氨基酸序列與選自SEQ ID NO: 1至SEQ ID NO: 166及SEQ ID NO: 168至SEQ ID NO: 1016中之序列至少90%相同。

【請求項2】 如請求項1所述之肽、變體或藥用鹽，其中該肽、變體或藥用鹽具有與人類主要組織相容性複合物(MHC) I類分子及/或人類主要組織相容性複合物(MHC) II類分子結合的能力。

【請求項3】 如請求項1或2所述之肽、變體或藥用鹽，其中該肽、變體或藥用鹽由一氨基酸序列組成，該氨基酸序列與選自SEQ ID NO: 1至SEQ ID NO: 166及SEQ ID NO: 168至SEQ ID NO: 1016中之序列至少90%相同，且一N-端及/或C-端氨基酸延伸之長度不超過10個氨基酸。

【請求項4】 如請求項1或2所述之肽、變體或藥用鹽，其中該肽、變體或藥用鹽包括非肽鍵。

【請求項5】 一種T細胞受體，其能與一HLA配體反應，該HLA配體具有一氨基酸序列，該氨基酸序列與選自SEQ ID NO: 1至SEQ ID NO: 166及SEQ ID NO: 168至SEQ ID NO: 1016中之序列至少

90%相同。

【請求項6】 一種融合蛋白，包含：

(a) 一氨基酸序列，該氨基酸序列與選自SEQ ID NO: 1至SEQ ID NO: 166及SEQ ID NO: 168至SEQ ID NO: 1016中之序列至少90%相同；及

(b) HLA-DR抗原相關不變鏈(Ii)的第1至80個N-端氨基酸。

【請求項7】 一種抗體，當與人類主要組織相容性複合物(MHC)I類分子絡合時，該抗體特異性結合至如請求項1至4中任一項所述之肽、變體或藥用鹽。

【請求項8】 一種核酸，其編碼：

(a) 如請求項1至4中任一項所述之肽、變體或藥用鹽；

(b) 如請求項5所述之T細胞受體；

(c) 如請求項6所述之融合蛋白；或

(d) 如請求項7所述之抗體。

【請求項9】 如請求項8所述之核酸，其中該核酸為DNA、cDNA、PNA、RNA或前述者之組合物。

【請求項10】一種表達載體，其包含如請求項8或9所述之核酸。

【請求項11】一種宿主細胞，其包含如請求項8或9所述之核酸，或如請求項10所述之表達載體。

【請求項12】如請求項11所述的宿主細胞，其中該宿主細胞為一抗原提呈細胞(antigen presenting cell)。

【請求項13】一種用於製備如請求項1至4中任一項所述之肽、變體或藥用鹽的方法，該方法包含：培養如請求項11或12所述之宿主細胞，以及從該宿主細胞及/或該宿主細胞的培養基分離出該肽、變體或藥用鹽。

【請求項14】一種用於製備如請求項5所述之T細胞受體的方法，該方法包含：培養如請求項11或12所述之宿主細胞，以及從該宿主細胞及/或該宿主細胞的培養基分離出該T細胞受體。

【請求項15】一種用於製備如請求項6所述之融合蛋白的方法，該方法包含：培養如請求項11或12所述之宿主細胞，以及從該宿主細胞及/或該宿主細胞的培養基分離出該融合蛋白。

【請求項16】一種用於製備如請求項7所述之抗體的方法，該方法包含：培養如請求項11或12所述之宿主細胞，以及從該宿主細胞及/或該宿主細胞的培養基分離出該抗體。

【請求項17】一種用於體外製備活化的細胞毒性T淋巴細胞(CTL)的方法，該方法包含：將一CTL與在合適

的抗原提呈細胞的表面上表達之載有抗原的人 I 或 II 類 MHC 分子進行體外接觸達足以用抗原特異性方式活化該 CTL 之一段時間，其中該抗原為如請求項 1 至 4 中任一項所述之肽、變體或藥用鹽。

【請求項18】如請求項 17 所述之方法，其中藉由使足夠量的該抗原與抗原提成細胞結合，而將該抗原載入表達於合適的抗原提呈細胞的表面上之 I 類 MHC 分子。

【請求項19】如請求項 17 所述之方法，其中該抗原提呈細胞包含一表達載體，該表達載體能夠表達如請求項 1 至 4 中任一項所述之肽、變體或藥用鹽。

【請求項20】一種活化的細胞毒性 T 淋巴細胞(CTL)，其藉由如請求項 17 至 19 中任一項所述之方法製備。

【請求項21】一種有效量的如請求項 20 所述之細胞毒性 T 淋巴細胞(CTL)用於製造一藥劑的用途，該藥劑用來殺死在患者中的標的癌細胞。

【請求項22】一種以下一者用於製造一藥劑的用途：(a) 如請求項 1 至 4 中任一項所述之肽、變體或藥用鹽；(b) 如請求項 5 所述之 T 細胞受體；(c) 如請求項 6 所述之融合蛋白；(d) 如請求項 7 所述之抗體；(e) 如請求項 8 所述之核酸；(f) 如請求項 10 所述之表達載體；(g) 如請求項 11 或 12 所述之宿主細胞；及(h) 如請求項 20 所述之活化的細胞毒性 T 淋巴細胞，其中

該藥劑有抗癌活性。

【請求項23】如請求項22所述之用途，其中該藥劑係一疫苗。

【請求項24】如請求項22或23所述之用途，其中該癌症為慢性淋巴性白血病(CLL)及/或急性骨髓性白血病(AML)。

【請求項25】一種藥物組合物，其包括至少一種活性成分以及一藥用載體，該至少一種活性成分選自由以下者所組成之群組：請求項1至4中任一項所述之肽、變體或藥用鹽；請求項5所述之T細胞受體；請求項6所述之融合蛋白；請求項7所述之抗體；請求項8或9所述之核酸；請求項10所述之表達載體；請求項11或12所述之宿主細胞；及請求項20所述之活化的細胞毒性T淋巴細胞。

【請求項26】一種藥物組合物，其包括至少一種活性成分及一藥用載體，該活性成分選自由以下者所組成的群組：

a)如請求項1至4中任一項所述之肽、變體或藥用鹽；

b)一T細胞受體，其能與如a)所述之肽、變體或藥用鹽反應；

c)一融合蛋白或其藥用鹽，其包含如a)所述之肽

或變體，以及HLA-DR抗原相關不變鏈(Ii)的第1至80個N-端氨基酸；

d）編碼如a)至c)中任一者之一核酸，或包含該核酸之一表達載體；

e）一宿主細胞，包含如d)所述之該表達載體，及

f）一活化的細胞毒性T淋巴細胞(CTL)，藉由一方法獲得，該方法包含：將CTL與在合適的抗原提呈細胞表面表達之如a)所述之肽、變體或藥用鹽進行體外接觸達足以用抗原特異性的方式活化該CTL之一段時間。

【請求項27】一種有效量的如請求項25或26所述之藥物組合物用於製造一藥劑的用途，該藥劑用來殺死在患者中的標的細胞。

【發明圖式】

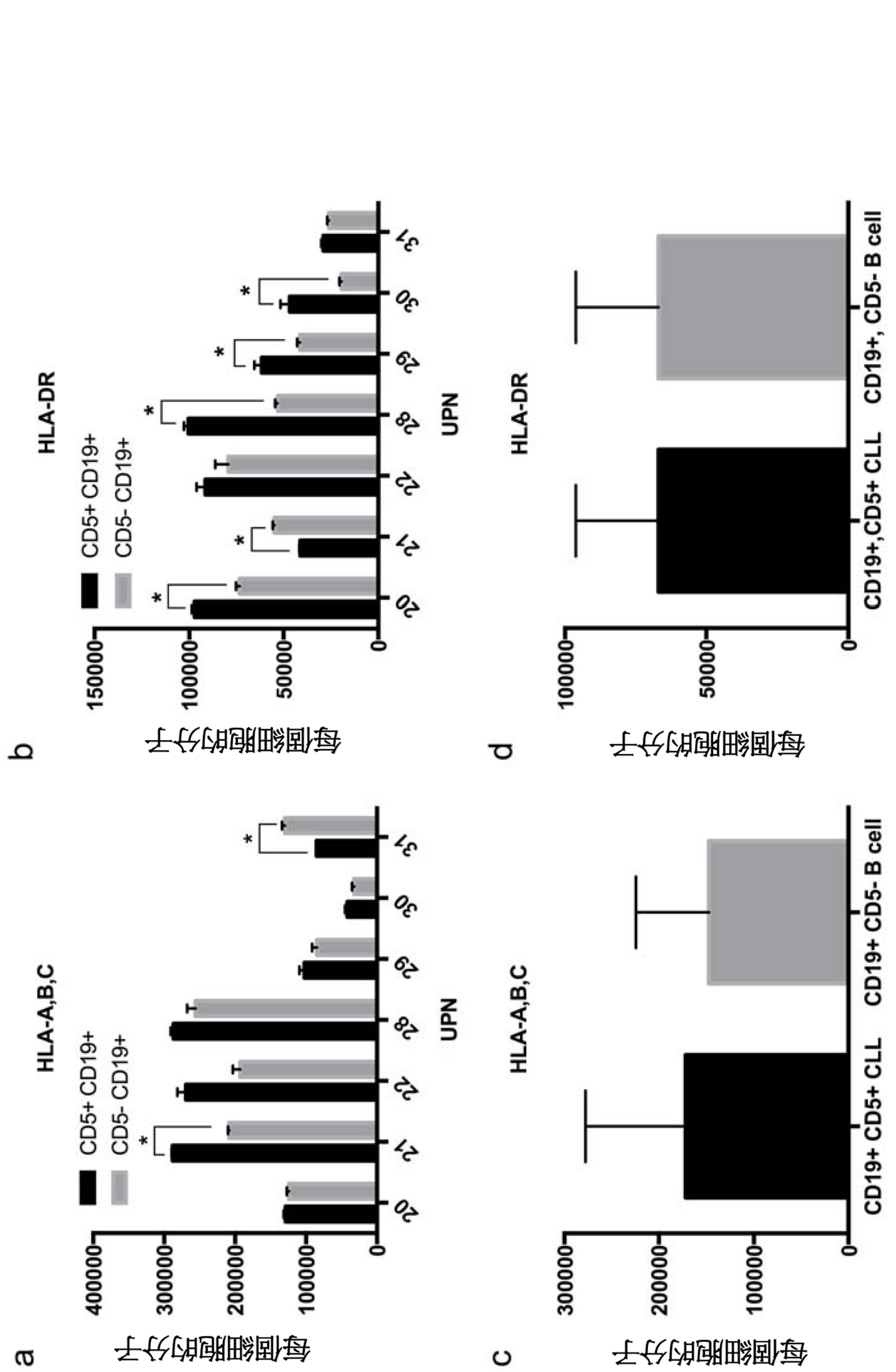
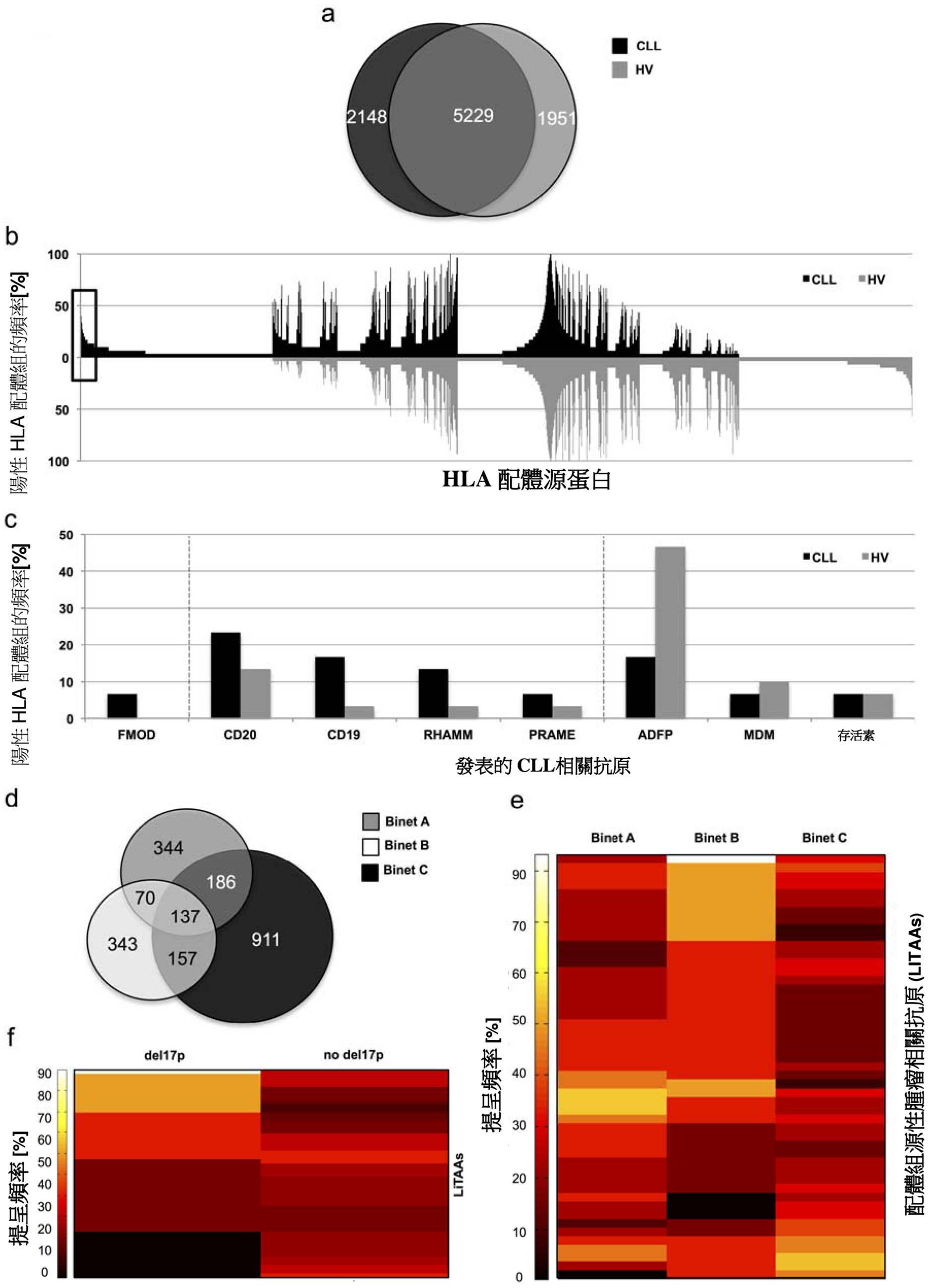

HLA-DR
CD5+ CD19+
CD5- CD19+
每個細胞的分子
UPN
20
21
22
28
29
30
31
*
a
HLA-DR
CD19+,CD5+ CLL
CD19+, CD5- B cell
每個細胞的分子
b
HLA-A,B,C
CD19+ CD5- B cell
CD19+ CD5+ CLL
c
d

圖 1

圖 2


a
2148
5229
1951
CLL
HV
b
100
50
0
50
100
CLL
HV
陽性 HLA 配體組的頻率[%]
HLA 配體源蛋白
c
50
40
30
20
10
0
CLL
HV
陽性 HLA 配體組的頻率[%]
FMOD
CD20
CD19
RHAMM
PRAME
ADFP
MDM
存活素
發表的 CLL相關抗原
d
344
186
70
137
343
157
911
Binet A
Binet B
Binet C
e
Binet A
Binet B
Binet C
90
70
60
50
40
30
20
10
0
提呈頻率 [%]
配體組源性腫瘤相關抗原 (LITAAs)
f
del17p
no del17p
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
提呈頻率 [%]
LiTAAs

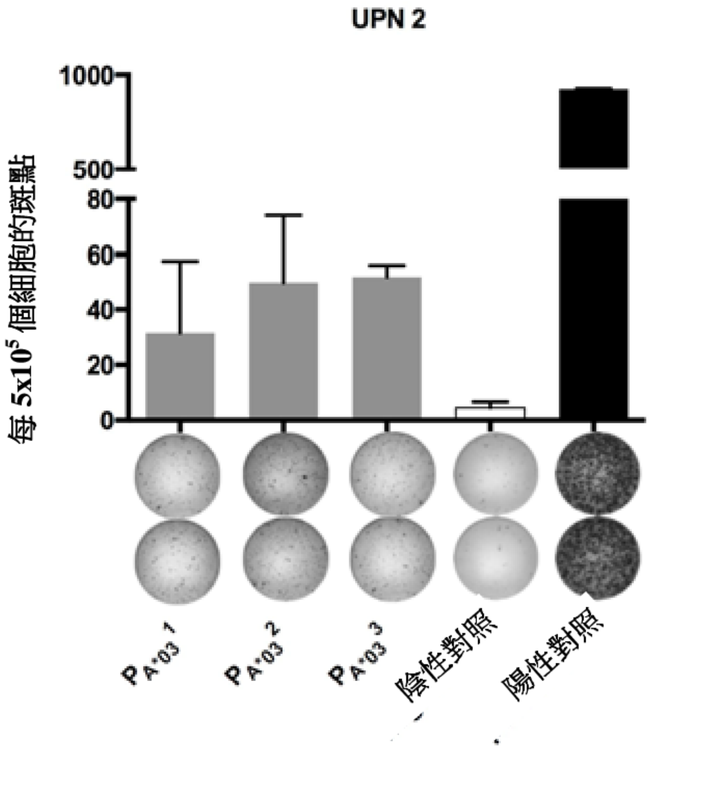
HV =健康志願者

圖 3

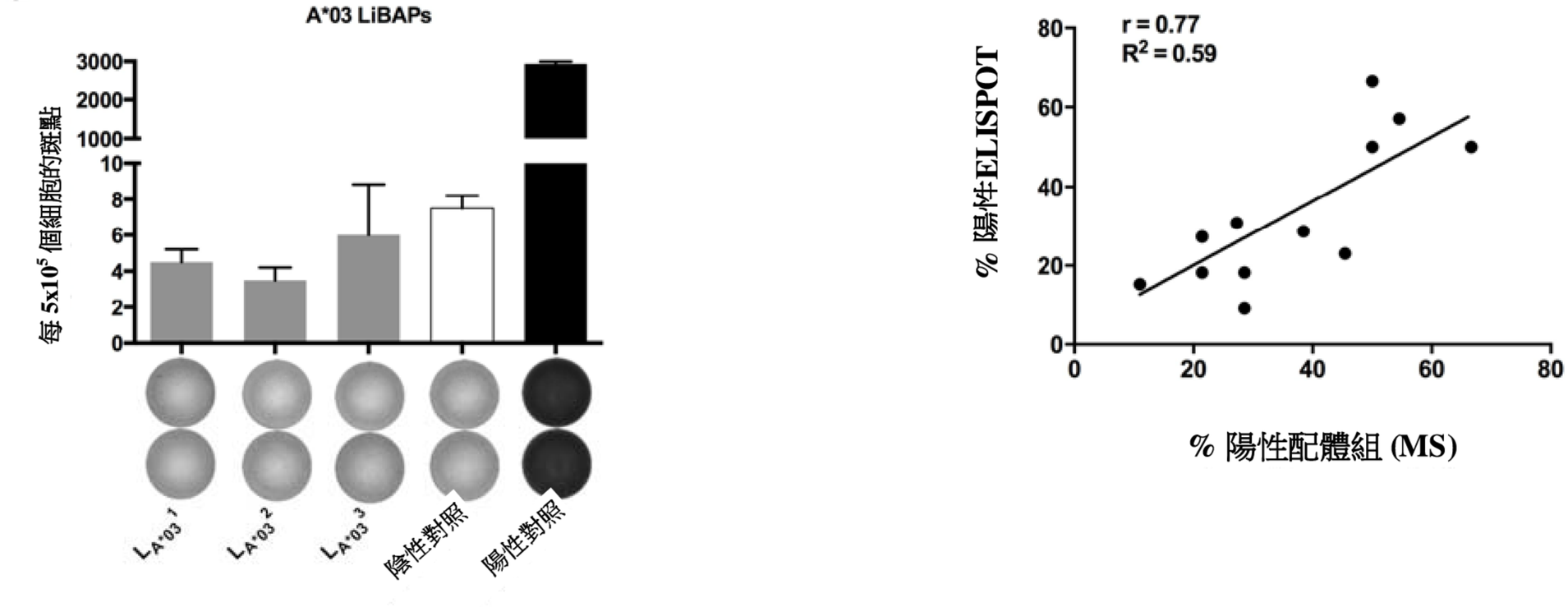
a

肽	序列	源蛋白	CLL 中的 CD8+ T 細胞反應
P_{A*03}^{1}	YGYDNVKEY	CDCA7L	2/13 (15,3%)
P_{A*03}^{2}	AVFDGAQVTSK	TP53I11	3/13 (23,0%)
P_{A*03}^{3}	SSSGLHPPK	DMXL1	4/13 (30,8%)
P_{A*02}^{1}	ILDEKPVII	ABCA6	2/11 (18,2%)
P_{A*02}^{2}	YLNKEIEEA	CTDP1	3/11 (27,3%)
P_{A*02}^{3}	SILEDPPSI	ASUN	3/11 (27,3%)
P_{A*02}^{4}	DLDVKKMPL	PARP3	2/11 (18,2%)
P_{A*02}^{5}	QLLDQVEQI	TMED4	3/11 (27,3%)
P_{A*02}^{6}	AAANIIRTL	RASGRF1	1/11 (9,1%)
P_{B*07}^{1}	SPRPPLGSSL	KDM2B	4/6 (66,7%)
P_{B*07}^{2}	APLQRSQSL	TBC1D22A	4/7 (57,1%)
P_{B*07}^{3}	SPTSSRTSSL	CELSR1	3/6 (50%)
P_{B*07}^{4}	KPRQSSPQL	DNMBP	3/6 (50%)
P_{B*07}^{5}	SASVQRADTSL	ZFAND5	4/14 (28,6%)

b



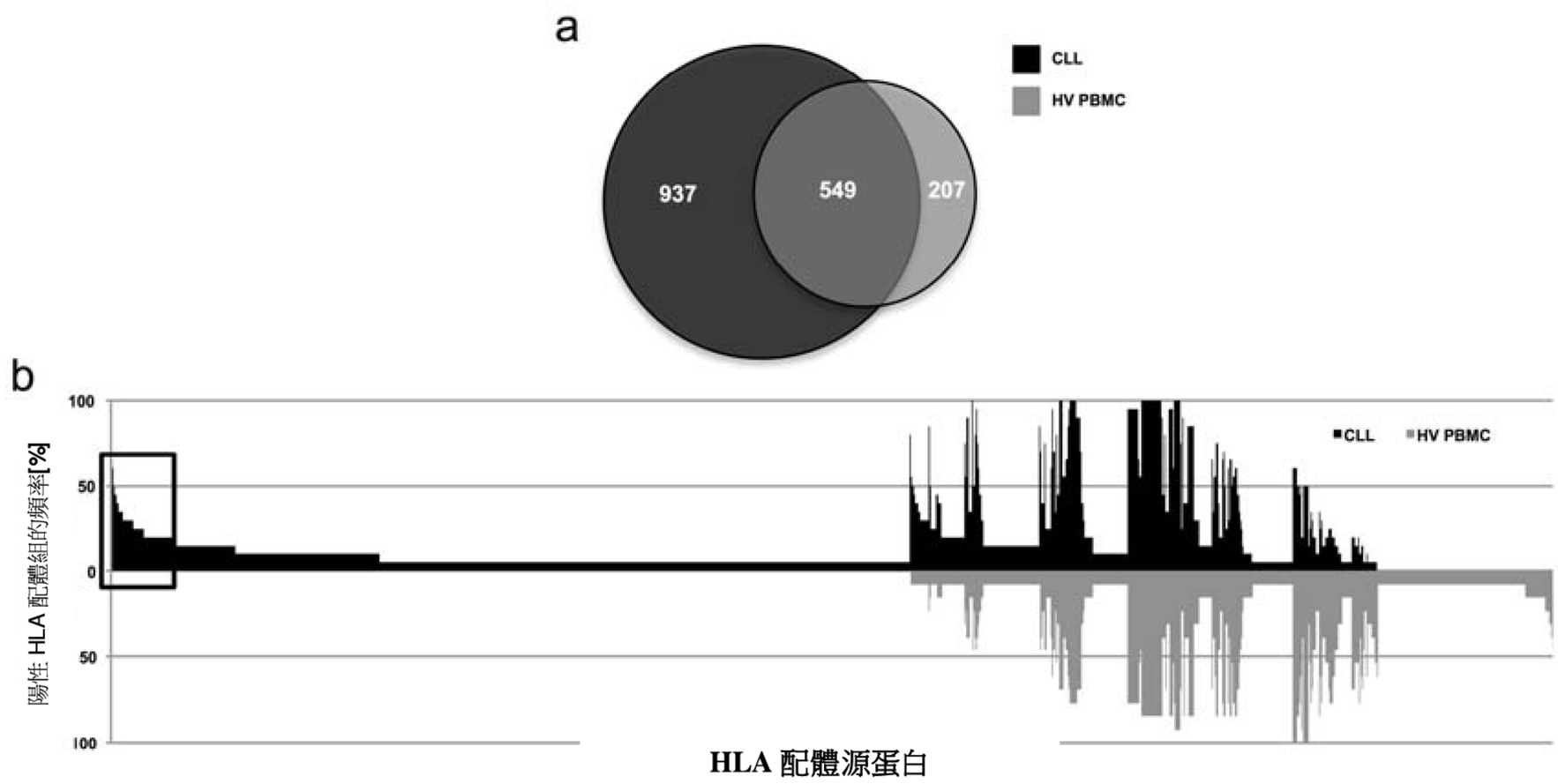
C



d

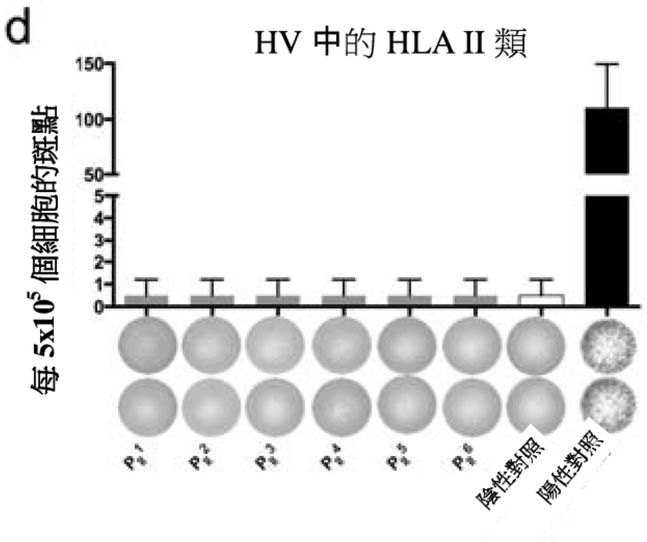
e

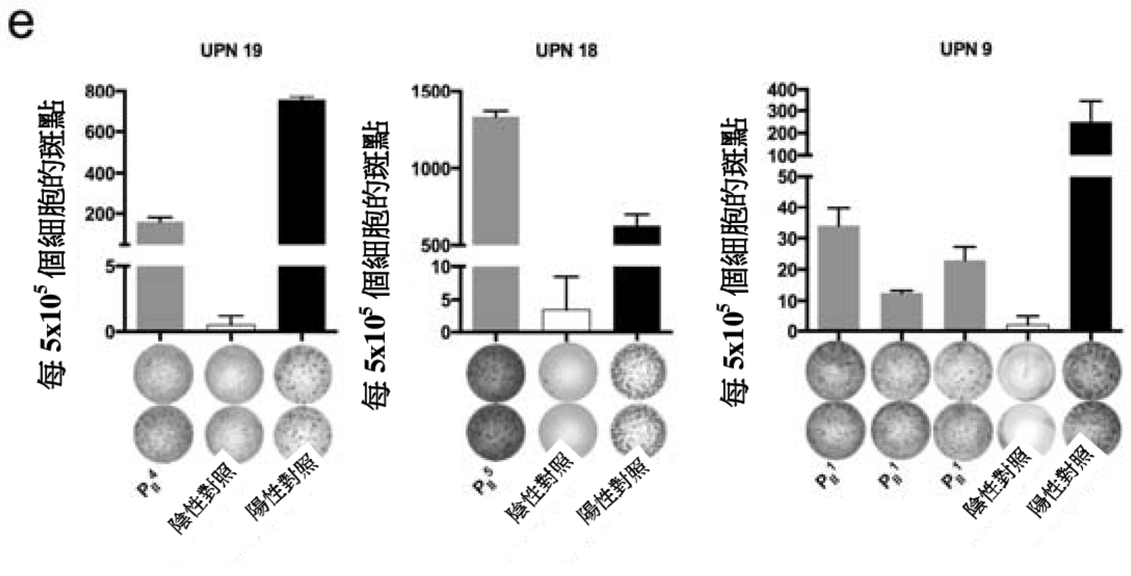
圖 4



c

肽	序列	源蛋白	CLL 中的 CD4+ T 細胞反應
P_{II}^{1}	LPSQAFEYILYNKG	CTSH	2/15 (13,3%)
P_{II}^{2}	RVEYHFLSPYVSPK	TFRC	1/15 (6,7%)
P_{II}^{3}	NSVIIVDKNGRLV	TFRC	2/15 (13,3%)
P_{II}^{4}	DIMRVNVDKVLERDQKL	VAMP2	2/15 (13,3%)
P_{II}^{5}	YKAFSSLLASSAVSPE	IL4R	3/15 (20,0%)
P_{II}^{6}	VDKVLERDQKLSELDDR	VAMP2	2/15 (13,3%)





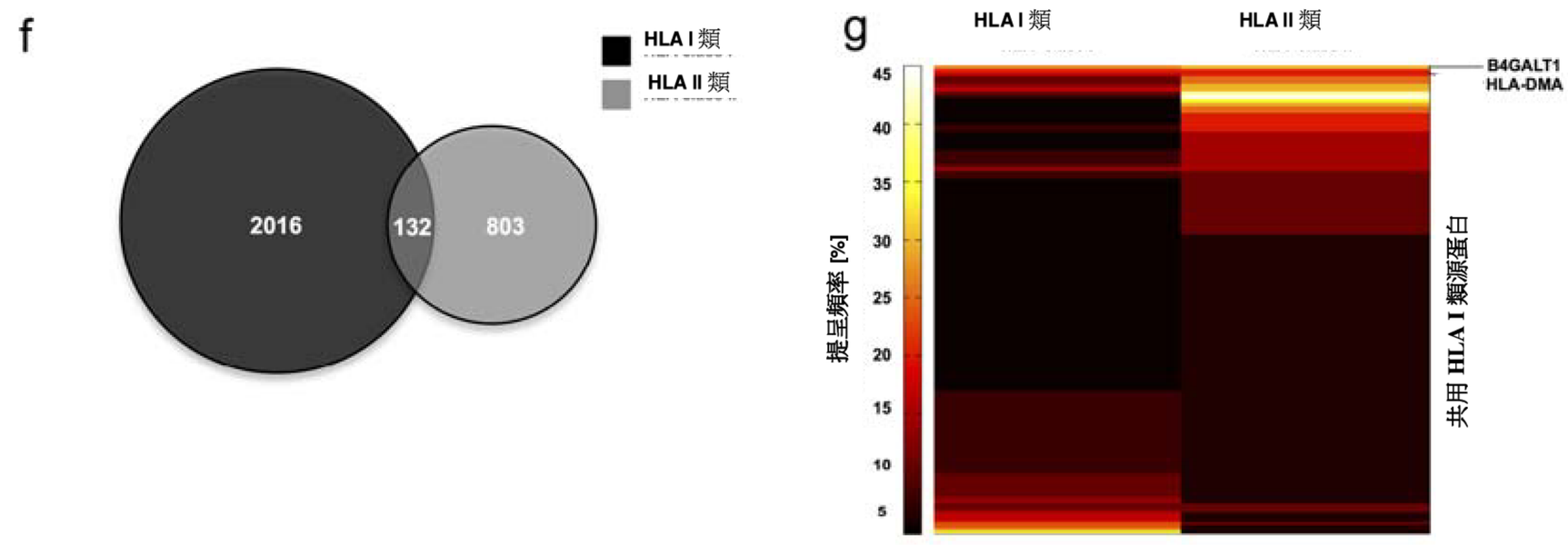
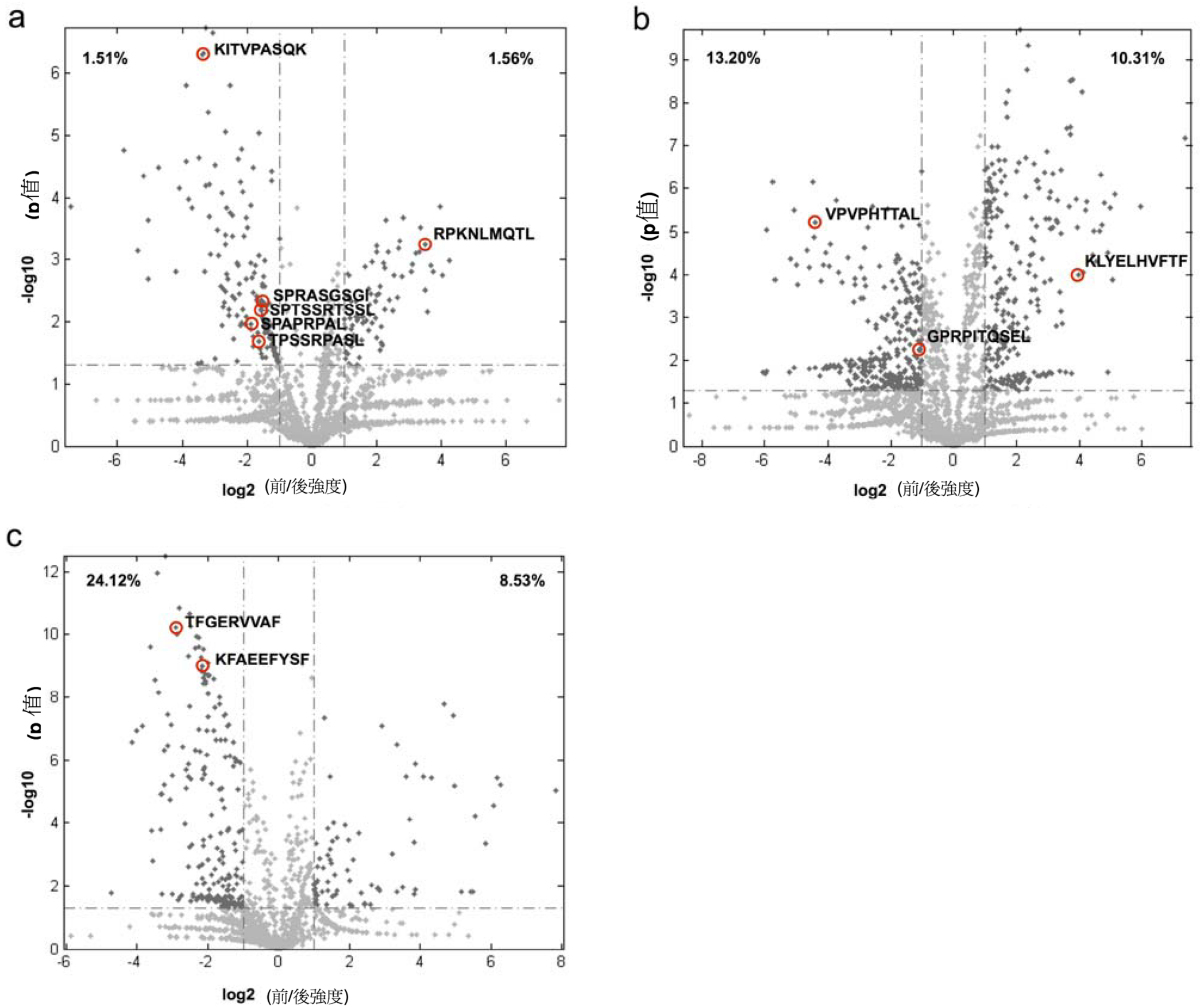


圖 5


a
1.51%
1.56%
KITVPASQK
RPKNLMQTL
SPRASGSGI
SPTSSRTSSL
SPAPRPAL
TPSSRPASL
-log10 (p值)
log2 (前/後強度)
b
13.20%
10.31%
VPVPHTTAL
KLYELHVFTF
GPRPITQSEL
-log10 (p值)
log2 (前/後強度)
C
24.12%
8.53%
TFGERVVAF
KFAEEFYSF
-log10 (p值)
log2 (前/後強度)

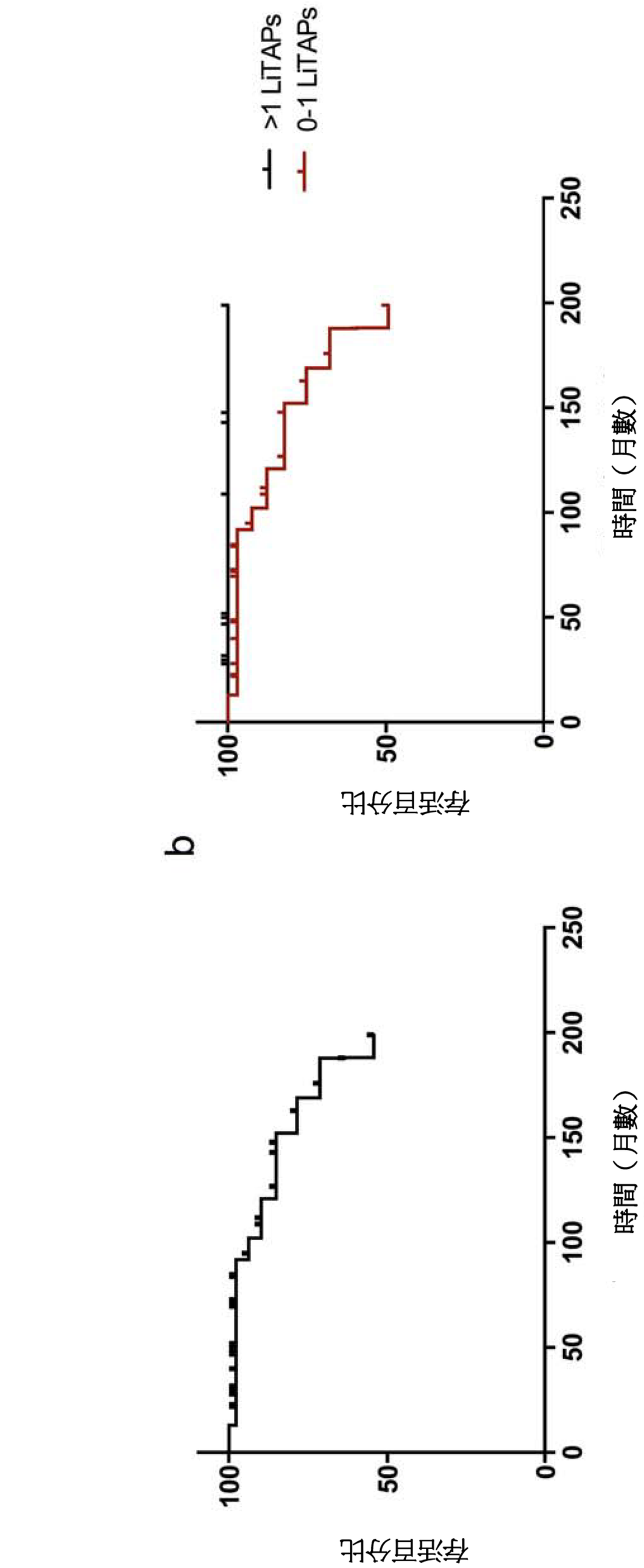

a
存活百分比
100
50
0
0
50
100
150
200
250
時間（月數）
b
存活百分比
100
50
0
0
50
100
150
200
250
時間（月數）
>1 LiTAPs
0-1 LiTAPs

圖 6

圖 7

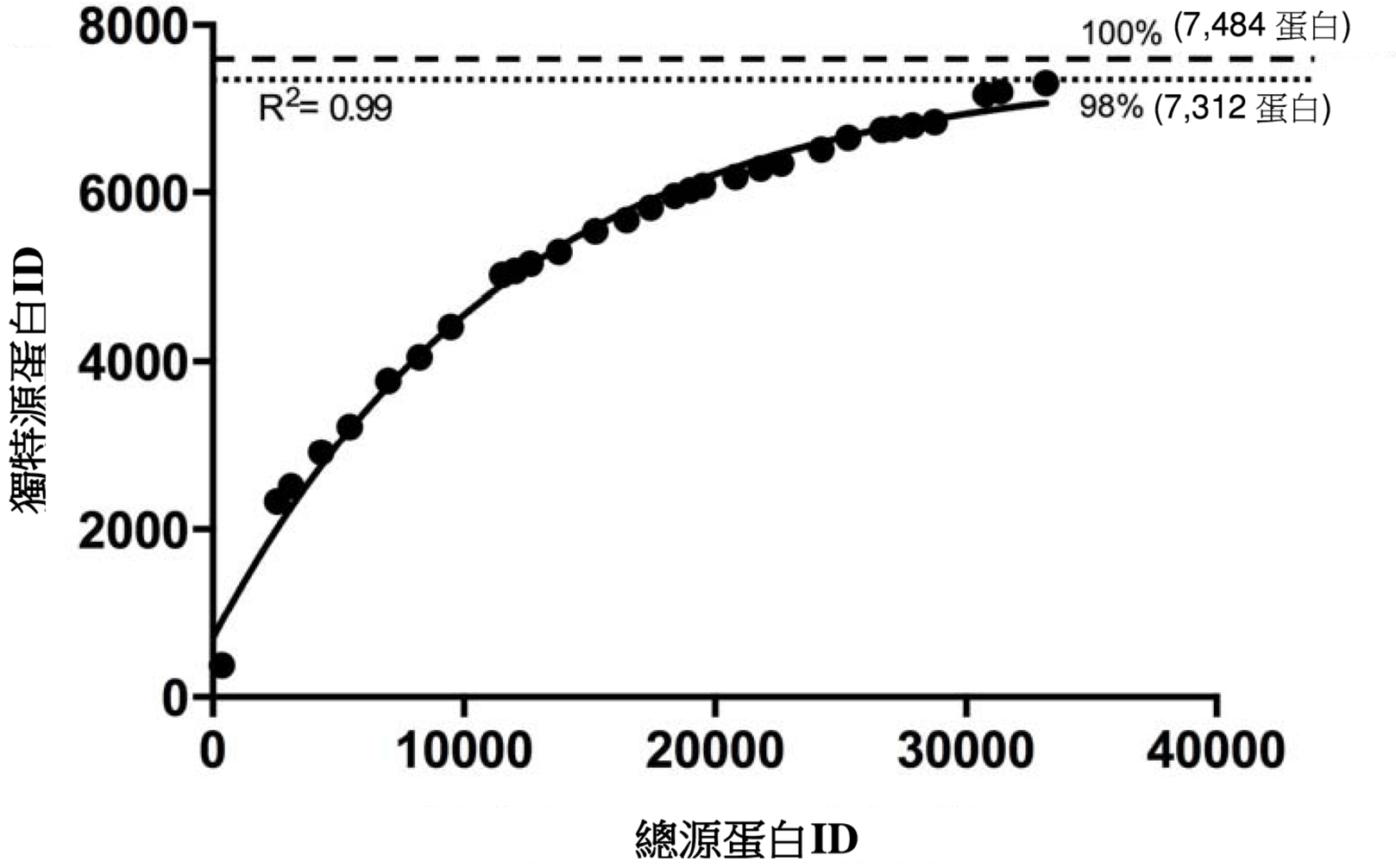

8000
6000
4000
2000
0
0
10000
20000
30000
40000
100% (7,484 蛋白)
98% (7,312 蛋白)
R2= 0.99
獨特源蛋白ID
總源蛋白ID

圖 8

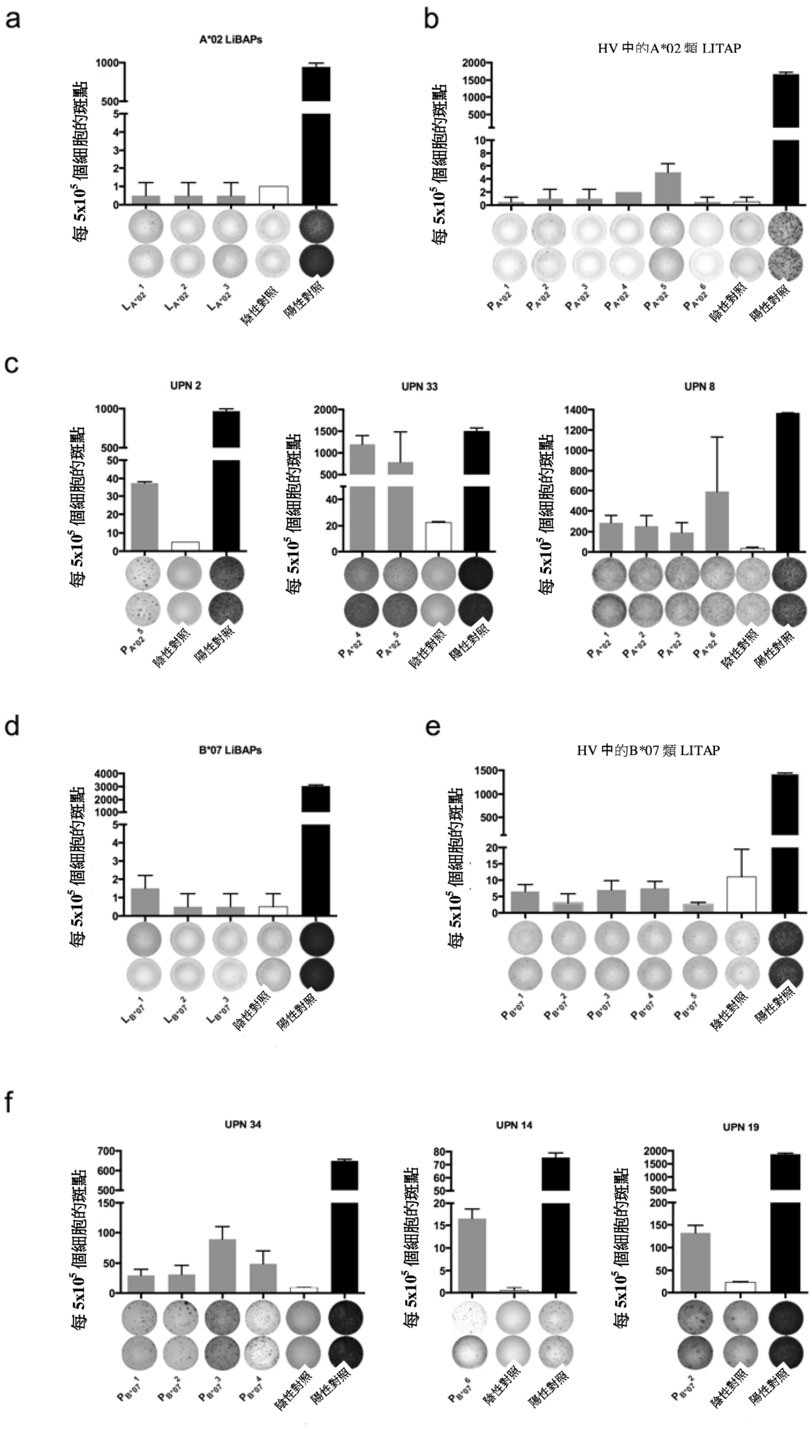

a
A*02 LiBAPs
每 5x10^5 個細胞的斑點
1000
500
5
4
3
2
1
0
L A*02 1
L A*02 2
L A*02 3
陰性對照
陽性對照
b
HV 中的A*02 類 LITAP
每 5x10^5 個細胞的斑點
2000
1500
1000
500
10
8
6
4
2
0
P A*02 1
P A*02 2
P A*02 3
P A*02 4
P A*02 5
P A*02 6
陰性對照
陽性對照
C
UPN 2
每 5x10^5 個細胞的斑點
1000
500
50
40
30
20
10
0
P A*02 5
陰性對照
陽性對照
UPN 33
每 5x10^5 個細胞的斑點
2000
1500
1000
500
40
20
0
P A*02 4
P A*02 5
陰性對照
陽性對照
UPN 8
每 5x10^5 個細胞的斑點
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
P A*02 1
P A*02 2
P A*02 3
P A*02 6
陰性對照
陽性對照
d
B*07 LiBAPs
每 5x10^5 個細胞的斑點
4000
3000
2000
1000
5
4
3
2
1
0
L B*07 1
L B*07 2
L B*07 3
陰性對照
陽性對照
e
HV 中的B*07 類 LITAP
每 5x10^5 個細胞的斑點
1500
1000
500
20
15
10
5
0
P B*07 1
P B*07 2
P B*07 3
P B*07 4
P B*07 5
陰性對照
陽性對照
f
UPN 34
每 5x10^5 個細胞的斑點
700
600
500
150
100
50
0
P B*07 1
P B*07 2
P B*07 3
P B*07 4
陰性對照
陽性對照
UPN 14
每 5x10^5 個細胞的斑點
80
70
60
50
20
15
10
5
0
P B*07 6
陰性對照
陽性對照
UPN 19
每 5x10^5 個細胞的斑點
2000
1500
1000
500
200
150
100
50
0
P B*07 2
陰性對照
陽性對照

圖 9

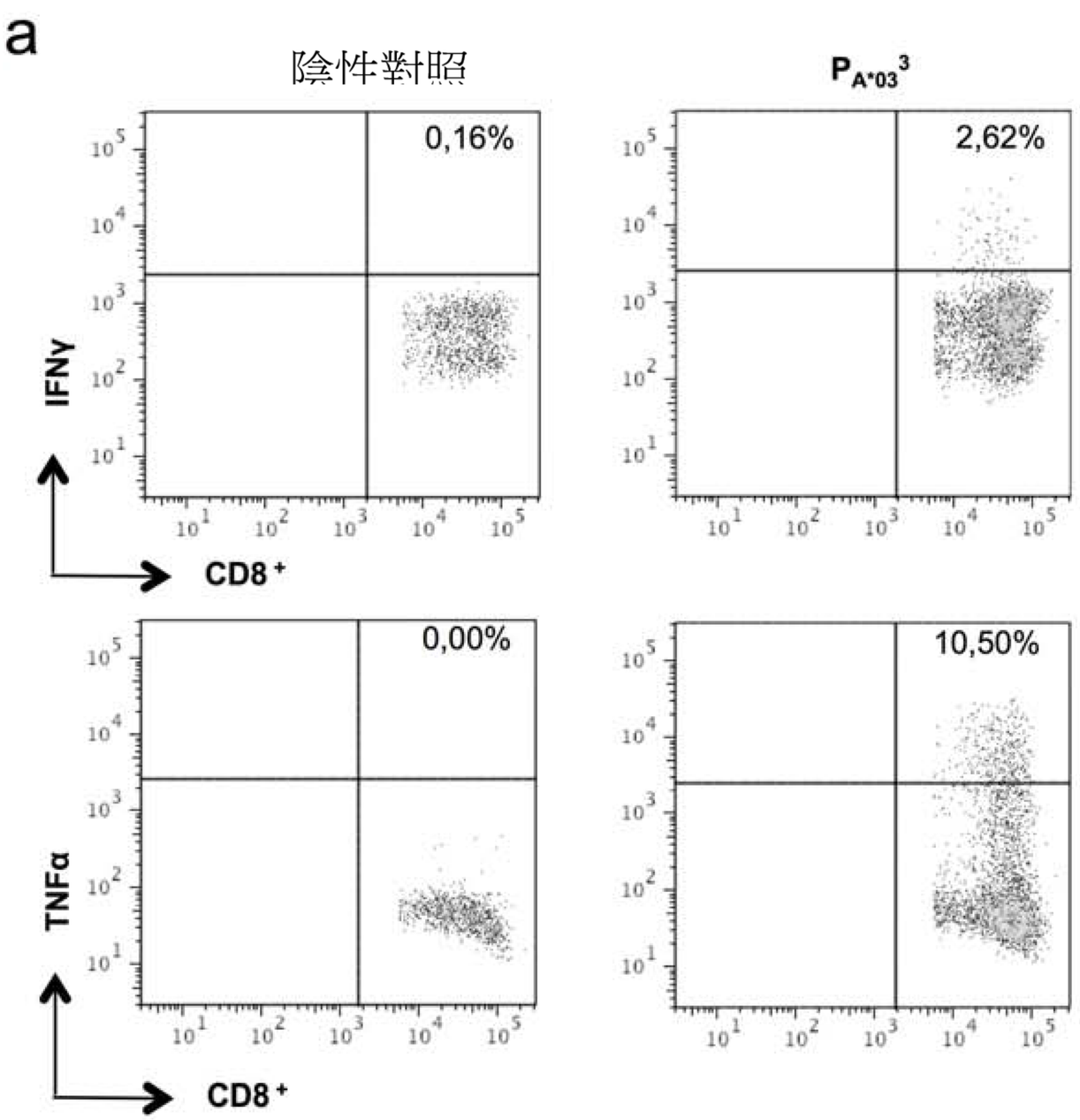

a
陰性對照
$P_{A*03}{}^{3}$
0,16%
2,62%
0,00%
10,50%
IFNγ
TNFα
CD8+
b
0,01%
0,66%
$P_{A*02}{}^{1}$ 四聚體
$P_{A*03}{}^{3}$ 四聚體
CD8+

圖 10

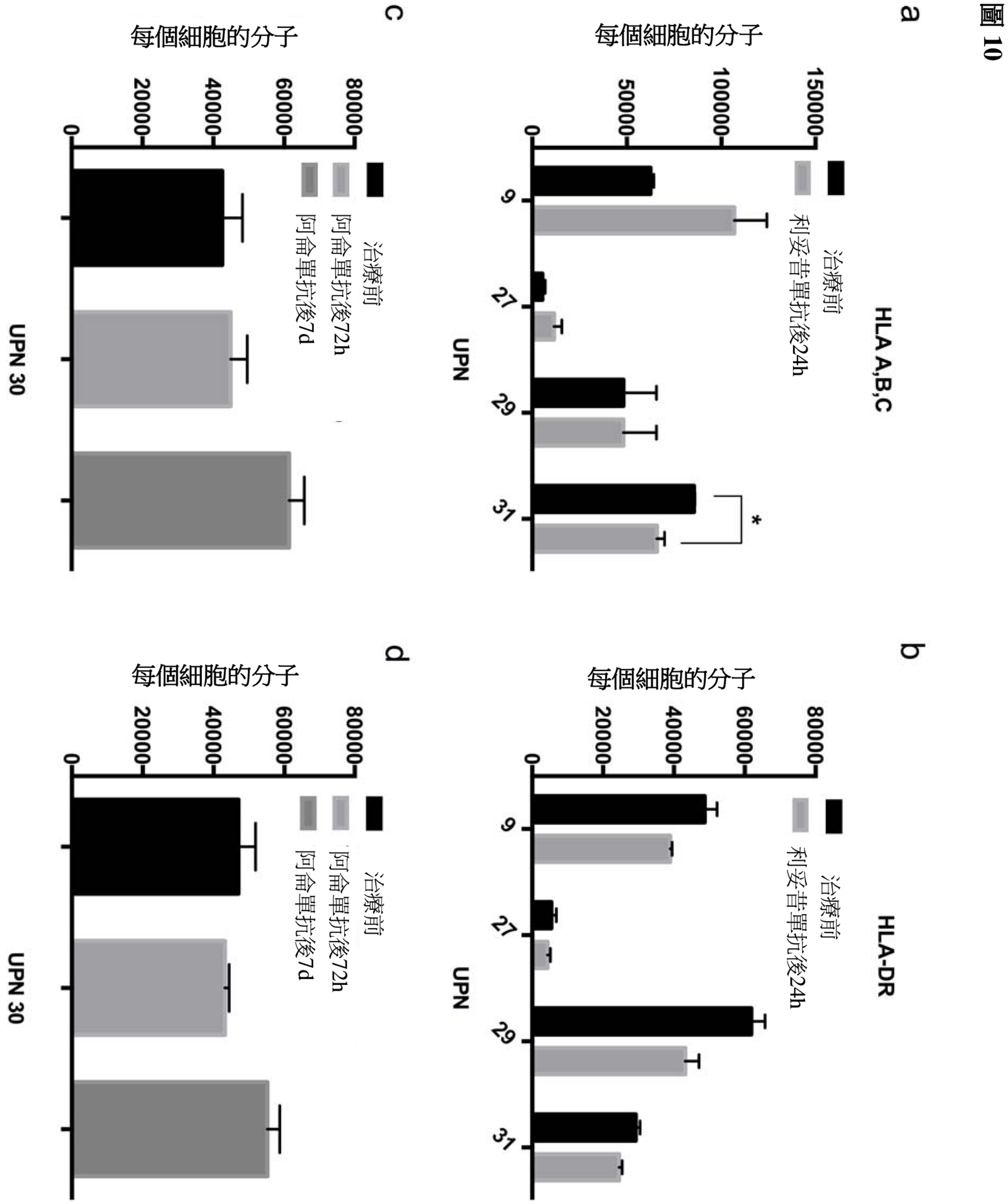

a
每個細胞的分子
150000
100000
50000
0
HLA A,B,C
治療前
利妥昔單抗後24h
9
21
29
31
UPN
*
b
每個細胞的分子
80000
60000
40000
20000
0
HLA-DR
治療前
利妥昔單抗後24h
9
21
29
31
UPN
c
每個細胞的分子
80000
60000
40000
20000
0
治療前
阿侖單抗後72h
阿侖單抗後7d
UPN 30
d
每個細胞的分子
80000
60000
40000
20000
0
治療前
阿侖單抗後72h
阿侖單抗後7d
UPN 30

圖 11