



(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 201704267 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：105111338

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 04 月 12 日

(51)Int. Cl.：

C07K19/00 (2006.01)

A61K38/16 (2006.01)

C07H21/04 (2006.01)

C12N15/63 (2006.01)

C12N5/07 (2010.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/04/13 美國

62/146,654

2015/04/13 美國

62/146,626

2015/12/04 美國

62/263,174

(71)申請人：奧都羅生技公司 (美國) ADURO BIOTECH, INC. (US)

美國

約翰斯赫普金斯大學 (美國) THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (US)

美國

(72)發明人：伯洛克斯戴德 德克 G BROCKSTEDT, DIRK G. (DE)；勞爾 彼得 M LAUER, PETER M. (US)；韓森 威廉 G HANSON, WILLIAM G. (US)；梁 麗玲 LEONG, MEREDITH LAI LING (US)；法索 馬榭拉 FASSO, MARCELLA (CH)；瑞 克 里斯托福 史蒂芬 RAE, CHRISTOPHER STEVEN (US)；德瑞克 查理斯 G DRAKE, CHARLES G. (US)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：195 項 圖式數：8 共 297 頁

(54)名稱

用於治療癌症的免疫性融合蛋白

IMMUNOGENIC FUSION PROTEINS FOR THE TREATMENT OF CANCER

(57)摘要

本文中提供用於引發個體中之免疫反應的組成物及方法。特定言之，本發明係關於免疫原性融合蛋白及使用宿主細胞引發免疫反應之方法，該等宿主細胞包含編碼該等融合蛋白之核酸分子。

Provided herein are compositions and methods for eliciting an immune response in a subject. In particular, the present disclosure is directed to immunogenic fusion proteins and methods of eliciting an immune response using host cells comprising nucleic acid molecules encoding said fusion proteins.

指定代表圖：

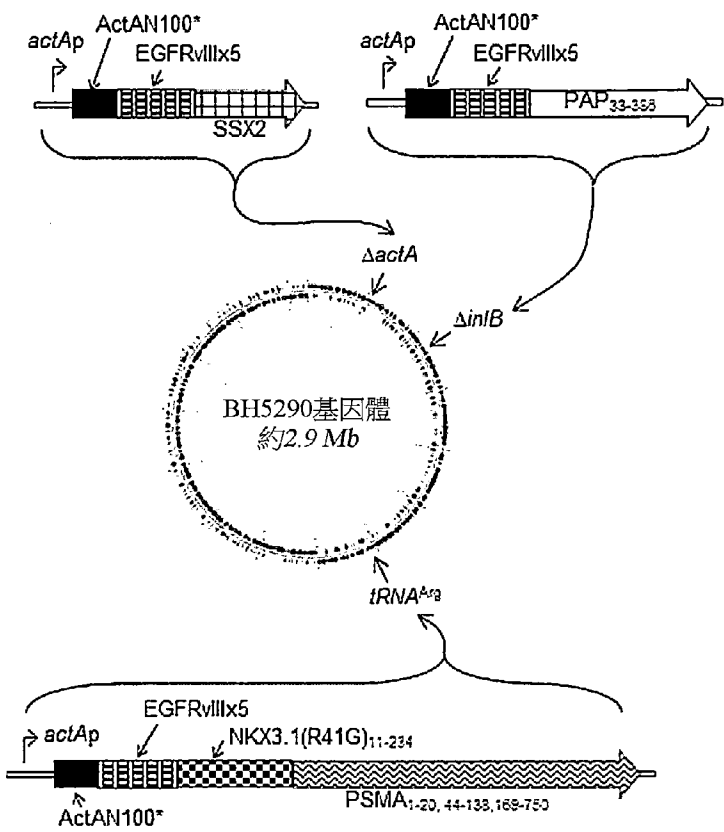


圖1

發明摘要

※ 申請案號：105111338

※ 申請日：105.4.12

※IPC 分類：

C07K 19/00 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
C07H 21/04 (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01)
C12N 5/07 (2010.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療癌症的免疫性融合蛋白

IMMUNOGENIC FUSION PROTEINS FOR THE TREATMENT OF
CANCER

【中文】

本文中提供用於引發個體中之免疫反應的組成物及方法。特定言之，
本發明係關於免疫原性融合蛋白及使用宿主細胞引發免疫反應之方法，該
等宿主細胞包含編碼該等融合蛋白之核酸分子。

【英文】

Provided herein are compositions and methods for eliciting an immune response
in a subject. In particular, the present disclosure is directed to immunogenic fusion
proteins and methods of eliciting an immune response using host cells comprising
nucleic acid molecules encoding said fusion proteins.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療癌症的免疫性融合蛋白

IMMUNOGENIC FUSION PROTEINS FOR THE TREATMENT OF
CANCER

【相關申請案】

【0001】 本申請案主張 2015 年 4 月 13 日申請之美國臨時申請案第 62/146,626 號、2015 年 4 月 13 日申請之美國臨時申請案第 62/146,654 號及 2015 年 12 月 4 日申請之美國臨時申請案第 62/263,174 號之權利。以上申請案之全部教示內容以引用之方式併入本文中。

【ASCII 正文檔案形式之以引用的方式併入之材料】

【0002】 本申請案以引用的方式合併有與本申請案同時提交之以下 ASCII 正文檔案中所含之序列表。

a) 檔案名稱：[] .txt；創建日期：[]，大小：[] KB。

[若不適用，則刪除此章節（在藉由郵件提交時使用）]

【光盤上以引用的方式併入之材料】

本申請案以引用的方式合併有與本申請案同時提交之兩個光碟（複本 1 及複本 2）上所含之序列表，該兩個光碟含有以下檔案：

a) 檔案名稱：[] .txt；創建日期：[]，大小：[] KB。

【政府支持】

【0003】 本發明在美國陸軍醫學研究學習活動（U.S. Army Medical Research Acquisition Activity；USAMRAA）之合約 W81XWH-12-1-0439 下，

在政府支持下進行。在本發明中政府具有某些權利。

[若不適用，則刪除此章節]

【在聯合研究合約 35 U.S.C. 102(C)下之共同所有權】

本申請案中所揭示之標的物由在所主張之本發明之有效提交日期當天或之前起作用之聯合研究合約之一或多位當事人研發，且所主張之本發明由該一或多位當事人進行，或代表該一或多位當事人。聯合研究合約之當事人如下[輸入各當事人名稱]。

【0004】

【背景】

【0005】 除皮膚癌以外，前列腺癌為美國男性中最常見的癌症。根據美國癌症協會（American Cancer Society），估計在 2015 年，僅在美國將出現 220,800 例新的前列腺癌病例及 27,540 例由前列腺癌引起之死亡。約 7 個人中便有 1 個人在其生命週期期間診斷患有前列腺癌。在最近十年期間，癌症診斷及治療之發展使治療選擇方案增加，但未提供用於轉移性前列腺癌患者之治癒性治療。此等患者需要其他療法。

【發明概要】

【0006】 本文中揭示融合蛋白，其包含表皮生長因子受體變異體 III（EGFRvIII）多肽及滑膜肉瘤，X 斷點 2（SSX2）多肽。在一些具體實例中，融合蛋白可包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至

少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在其他具體實例中, 融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0007】 亦提供編碼 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白之核酸分子。在一些具體實例中, 核酸分子可包含一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸, 其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性, 及聚核苷酸, 其與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 *SSX2* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0008】 本文中揭示融合蛋白, 其包含 EGFRvIII 多肽及前列腺酸磷酸酶 (PAP) 多肽。在一些具體實例中, 融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, 或 iii) 99%一致性, iii) 99%一致性, 或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在其他具體實例中, 融合蛋白可包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 PAP 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0009】 亦提供編碼 EGFRvIII-PAP 融合蛋白之核酸分子。在一些具體實例中, 核酸分子可包含一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸, 其與如 SEQ ID

NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性, 及一個聚核苷酸, 其與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0010】 本文中揭示融合蛋白, 其包含 *EGFRvIII* 多肽、NK3 同源盒 1 (NKX3.1) 多肽及前列腺特異性細胞膜抗原 (PSMA) 多肽。在一些具體實例中, 融合蛋白可包含一或多個 *EGFRvIII* 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; NKX3.1 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 及 PSMA 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列。在其他具體實例中, 融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在其他具體實例中, 融合蛋白可包含一或多個 *EGFRvIII* 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; NKX3.1 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 及 PSMA 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:20

中所闡述之 *PSMA*_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列。在其他具體實例中, 融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)*₁₁₋₂₃₄-*PSMA*_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0011】 亦提供編碼 *EGFRvIII-NKX3.1-PSMA* 融合蛋白之核酸分子。在一些具體實例中, 核酸分子可包含一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸, 其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性; 聚核苷酸, 其與如 SEQ ID NO:24 中所闡述之 *NKX3.1*₁₁₋₂₃₄ 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性; 及聚核苷酸, 其與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA*_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。在其他具體實例中, 核酸分子可包含一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸, 其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性; 聚核苷酸, 其與如 SEQ ID NO:17 中所闡述之 *NKX3.1(R41G)*₁₁₋₂₃₄ 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性; 及聚核苷酸, 其與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA*_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0012】 本文中揭示融合蛋白, 其包含 *NKX3.1* 多肽及 *PAP* 多肽。在

一些具體實例中，融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，融合蛋白可包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0013】 亦提供編碼 NKX3.1-PAP 融合蛋白之核酸分子。在一些具體實例中，核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:28 中所闡述之 *NKX3.1* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0014】 本文中揭示宿主細胞，其包含所揭示之核酸分子中之一或多者。在一些具體實例中，宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其包含編碼以下者之核酸序列：

a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包

含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

g) ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100 多肽，其包含與 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

h) 其任何組合。

【0015】 在一些態樣中，a) -h) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0016】 亦提供引發個體中之免疫反應之方法。在一些具體實例中，該等方法可包含投予個體組成物，其包含宿主細胞，該宿主細胞包含一或多個核酸分子，該等核酸分子包含編碼以下者之核酸序列：

a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII

多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的

胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

g) ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

h) 其任何組合。

【0017】 在一些態樣中，a) -h) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0018】 提供引發個體中之免疫反應之方法，其包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞表現一或多種融合蛋白，其包含：

a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%

一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

g) ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

h) 其任何組合。

【0019】 亦提供增加抗原多肽之表現之方法。在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含編碼以下者之核酸序列：

a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；

e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；

f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100* 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；

g) ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100* 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至

少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

h) 其任何組合。

【0020】 在一些態樣中，a) -h) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0021】 本文中揭示治療有需要個體之癌症之方法，該等方法包含投予個體治療有效量之包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含所揭示之核酸分子中之一或多者。在一些具體實例中，該等方法可包含投予個體治療有效量之包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含一或多個核酸分子，其包含編碼以下者之核酸序列：

a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，

ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; NKX3.1 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 及 PSMA 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;

d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; NKX3.1 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 及 PSMA 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;

e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 PAP 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;

f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 SSX2 多

肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

g) ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100 多肽，其包含與 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

h) 其任何組合。

【0022】 在一些態樣中，a) -h) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0023】 提供治療有需要個體之癌症之方法，該方法包含投予個體治療有效量之包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞表現一或多種融合蛋白，其包含：

a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ

ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii)

95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

g) ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 100 中所闡述之 ActAN100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

h) 其任何組合。

【圖式簡單說明】

【0024】 當結合附圖閱讀時，應進一步理解發明內容以及以下實施方式。出於說明所揭示之組成物及方法的目的，圖式中展示組成物及方法之例示性具體實例；然而，組成物及方法不限於所揭示之特定具體實例。在圖式中：

【0025】 圖 1 說明 BH5290 菌株之例示性示意圖，其中五種癌症抗原多肽表示為三種單獨的免疫原性融合蛋白。

【0026】 圖 2 說明包含 NKX3.1(R41G)變異之免疫原性融合物之表現。

【0027】 圖 3A-圖 3E 說明包含 NKX3.1(R41G)變異之例示性免疫原性

融合蛋白之免疫原性。(圖 3A) SSX2 特異性免疫性；(圖 3B) PAP 特異性免疫性；(圖 3C) NKX3.1 特異性免疫性；(圖 3D) PSMA 特異性免疫性；及 (圖 3E) EGFRvIII 特異性免疫性。

【0028】 圖 4 說明用 BH5290 進行之疫苗接種針對野生型李斯特菌 (*Listeria*) 攻擊之保護性免疫。

【0029】 圖 5A-圖 5B 說明當與 EGFRvIII 融合時 SSX2 之表現。(A) 用於檢驗在 EGFRvIII 存在下之 SSX2 表現之例示性細菌菌株。為了評估 EGFRvIIIx5 之包涵體對抗原表現之影響，在相同 Lm 背景之 *tRNA^{Arg}* 基因座處引入僅在 EGFRvIIIx5 存在下不同之經匹配之 SSX2 表現卡匣，該 Lm 背景表現來自 *inlB* 基因座之 ActAN100*-NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白。BH4598 含有第一卡匣 ActAN100*-SSX2，且 BH4602 含有第二卡匣 ActAN100*-EGFRvIIIx5-SSX2 (圖 5A)。所有表現卡匣使用 *actA* 啟動子。(圖 5B) 細胞內西方墨點法 (Western Blot) 結果。泳道 1：Lm11 (陰性對照)，泳道 2：BH4598 (ActAN100*-SSX2)，泳道 3：BH4602 (ActAN100*-EGFRvIIIx5-SSX2)。

【0030】 圖 6 說明當 EGFRvIIIx5 為免疫原性融合蛋白之一部分時的 SSX2 免疫反應。

【0031】 圖 7A-圖 7B 說明當與 EGFRvIII 之多重複本融合時之 PAP 表現。(A) 構築六個 PAP 表現卡匣，其在構築體中所包括之 EGFRvIII 重複序列之複本數方面不同。在 Lm11 之 *tRNA^{Arg}* 基因座處整合所有構築體，產生六種 Lm 疫苗菌株：BH2868、PL1631、PL1629、PL1627、PL1625 及 PL1623。(B) 藉由細胞內西方墨點法評估表現。泳道 1：Lm11 (無表現卡匣)；泳

道 2 : BH2868 表現 ActAN100-PAP₃₃₋₃₈₆ ; 泳道 3 : PL1631 表現 ActAN100*-EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ ; 泳道 4 : PL1629 表現 ActAN100*-EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ ; 泳道 5 : PL1627 表現 ActAN100*-EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ ; 泳道 6 : PL1625 表現 ActAN100*-EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ ; 泳道 7 : PL1623 表現 ActAN100*-EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 。

【0032】 圖 8 說明當與 EGFRvIII 之多重複本融合時的 PAP 特異性免疫原性。測試六個 PAP 表現 Lm 菌株之 T 細胞反應之誘導，該等菌株在 EGFRvIII 複本數方面不同（BH2868、PL1631、PL1629、PL1627、PL1625 及 PL1623）。

【發明詳述】

【0033】 本發明之實施例具體實例之說明如下。

【0034】 結合隨附圖式，參考以下詳細描述可更容易地理解所揭示之組成物及方法，該等隨附圖式形成本發明之一部分。應理解，所揭示之組成物及方法不限於本文中描述及/或展示之特定組成物及方法，且本文所使用之術語僅出於作為實施例來描述特定具體實例的目的且不意欲限制所主張之組成物及方法。

【0035】 除非以其他方式特定說明，否則任何關於可能機制或作用模式或改良原因之說明僅意謂為說明性，且所揭示之組成物及方法不受限於任何此類建議機制或作用模式或改良原因之正確性或不正確性。

【0036】 遍及此文本，說明指組成物及使用該等組成物之方法。當本發明描述或主張與組成物相關之特徵或具體實例時，此類特徵或具體實例

同樣適用於使用該組成物之方法。類似地，當本發明描述或主張與使用組成物之方法相關之特徵或具體實例時，此類特徵或具體實例同樣適用於組成物。

【0037】 應瞭解，所揭示之組成物及方法之某些特徵，其為了清楚起見在本文中在單獨具體實例之情形下描述，亦可以單個具體實例之組合形式提供。相反，所揭示之組成物及方法之多種特徵，其為簡潔起見在單個具體實例之情形下描述，亦可單獨或以任何子組合形式提供。

【0038】 如本文中所使用，單數形成「一」及「該」包括複數形式。

【0039】 遍及本發明使用以下縮寫：EGFRvIII（表皮生長因子受體變異體 III 新抗原接合區域）；EGFRvIIIx5（EGFRvIII 之 5 個複本）；SSX2（滑膜肉瘤，X 斷點 2）（寄存編號 Q16385）；NKX3.1（NK3 同源盒 1 多肽）（寄存編號 Q99801）；PSMA（前列腺特異性細胞膜抗原）（寄存編號 Q04609）；PAP（前列腺酸磷酸酶）（寄存編號 P15309）；Lm（單核球增多性李氏菌（*Listeria monocytogenes*））；LADD（雙重缺失單核球增多性李氏菌）。

【0040】 δ 符號（ Δ 或「.DELTA.」）指缺失。舉例而言，「 Δ actA」（或「.DELTA.actA」）意謂全部或部分 actA 基因缺失。

【0041】 如本文所使用，術語「個體」指人類或非人類生物體。因此，本文中所描述之方法及組成物適用於人類及獸醫學疾病。在某些具體實例中，個體為「患者」，亦即接收疾病或病狀之醫學護理之活人。此包括正在接受病變跡象研究之不具有既定疾病之人。較佳為患有惡性腫瘤之個體，該惡性腫瘤表現 EGFRvIII、SSX2、NKX3.1、PMSA 及 PAP 中之一或多個且較佳每一種。在某些具體實例中，個體患有前列腺癌，且較佳患有轉移性

前列腺癌。

【0042】 如本文所使用，術語「一致百分比」、「序列一致性」及「一致性百分比」指兩個或更多個多肽之間相同（亦即一致）的胺基酸之百分比。兩個或更多個多肽之間的序列一致性可藉由以下方法測定：將多肽之胺基酸序列對準且對經對準之多肽中含有相同胺基酸殘基之位置數目進行評分，且將其與經對準之多肽中含有不同胺基酸殘基之位置數目進行比較。多肽可例如藉由含有不同胺基酸（亦即取代或突變）或缺失胺基酸（亦即一個或兩個多肽中之胺基酸插入或胺基酸缺失）而在一個位置處不同。序列一致性可藉由用含有相同胺基酸殘基之位置數目除以多肽中胺基酸殘基之總數來計算。舉例而言，可藉由用含有相同胺基酸殘基之位置數目除以多肽中胺基酸殘基之總數且乘以 100 來計算一致性百分比。

【0043】 「其免疫原性片段」包括能夠引起個體中之免疫原性反應的融合蛋白部分。在一些態樣中，免疫原性片段包含融合蛋白、由融合蛋白組成或基本上由融合蛋白組成。在其他態樣中，免疫原性片段包含信號序列-融合蛋白、由信號序列-融合蛋白組成或基本上由信號序列-融合蛋白組成。

【0044】 如本文中所使用，「融合蛋白」係指由接合兩個或更多個多肽而製得之由蛋白質。可藉由以化學方式結合多肽來產生融合蛋白。較佳地，藉由基因融合產生融合蛋白，其中編碼個別多肽之核酸分子同框接合，使得核酸分子之轉錄及轉譯產生包含個別多肽之單個蛋白質。所揭示之融合蛋白可具有多肽之間的一或多個連接殘基。

【0045】 如本文中所使用，「信號序列」係指多肽序列及編碼其之核

苷酸序列，其用於驅動融合蛋白之分泌。信號序列可操作地連接於包含融合蛋白之多肽且為具有包含融合蛋白之多肽的轉譯閱讀框架。「信號序列」亦可稱為「分泌信號序列」。

【0046】 如本文中所使用，「可操作地連接」指控制序列（諸如啟動子核糖體結合位點）以保持組分之正常功能之方式的併接。「控制序列」典型地指宿主生物體中可操作地連接之編碼序列之表現所需的 DNA 序列。控制序列可包括啟動子、核糖體結合位點及視情況選用之沙恩/達爾加諾序列（Shine/Dalgarno sequence）。-若需要，則可操作地連接於啟動子之信號序列以使得分泌信號序列之轉錄及轉譯由啟動子、核糖體結合位點及沙恩/達爾加諾序列控制之方式接合至啟動子。

【0047】 如本文所使用，「i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性」涵蓋與參考項目（例如生物序列）至少 90%一致、91%一致、92%一致、93%一致、94%一致、95%一致、96%一致、97%一致、98%一致、99%一致或 100%一致。

【0048】 對於 EGFRvIII 多肽及含有其之免疫原性融合蛋白，本文中所描述之任何序列變異型必須存在於 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 7 至 14（EEKKGNYV）之外。換言之，序列變異性可存在於 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 1 至 6（PASRAL）或含有其之免疫原性融合蛋白及/或 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 15 至 21（VTDHGSC）或含有其之免疫原性融合蛋白中。舉例而言，包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 90%一致性之胺基酸序列的 EGFRvIII 多肽涵蓋與 SEQ ID NO:6 具有 90%一致性、91%一致性、92%一致性、93%一致性、94%一致性、95%一致性、96%一致性、97%一致性、98%一致性、

99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列，其中變異性存在於 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 1 至 6 或 15 至 21 中。因此，各 EGFRvIII 多肽及含有其之免疫原性融合蛋白將含有 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 7 至 14 (EEKKGNYV)。

【0049】 可調節 EGFRvIII 多肽之長度以包括 SEQ ID NO:6 之更短部分。舉例而言，在一些具體實例中，EGFRvIII 多肽可包含與 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 6 至 18 具有至少 90%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。在一些具體實例中，EGFRvIII 多肽之一或多個複本可包含與 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 6 至 14 具有至少 90%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。如上文所描述，此等較短多肽中之變異性將存在於 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 1 至 6 或 15 至 21 中。因此，對於與 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 6 至 18 具有至少 90%一致性的胺基酸序列，變異性可存在於 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 6 或 15 至 18 中。對於與 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 6 至 14 具有至少 90%一致性的胺基酸序列，變異性可存在於胺基酸殘基 6 中。

【0050】 遍及本發明，描述包含一或多個 EGFRvIII 多肽之免疫原性融合蛋白及編碼包含一或多個 EGFRvIII 多肽之免疫原性融合蛋白的核酸。EGFRvIII 多肽可由表 1 中所提供之 EGFRvIII 核苷酸序列中之任一者編碼。因此，遍及本發明，當 *EGFRvIII* 聚核苷酸稱為「與 SEQ ID NO:5 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性」時（表 1 中之共同序列），意欲包括：與 SEQ ID NO:42 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性；與 SEQ ID NO:43 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性；與 SEQ

ID NO:44 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性；與 SEQ ID NO:45 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性；及/或與 SEQ ID NO:46 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。類似地，編碼多種免疫原性融合蛋白之核苷酸序列可包含 SEQ ID NO:42-46 中之任一者。因此，本文中提供之各含有 EGFRvIII 之免疫原性融合蛋白可由核酸分子編碼，其中該核酸分子包含一或多個聚核苷酸，其與 SEQ ID NO:42 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，與 SEQ ID NO:43 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，與 SEQ ID NO:44 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，與 SEQ ID NO:45 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性及/或與 SEQ ID NO:46 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

表 1

EGFRvIII 核苷酸序列		
重複 1 (SEQ ID NO:42)	1 (1) CCAGCTAGTCGTGCATTAGAGGAGAAAAAGGGGAATTACGTGGTGACGGATCATGGATCGTGT	63
重複 2 (SEQ ID NO:43)	(1) CCTGCATCACGAGCACTTGAAGAGAAAAAGGAACTATGTTGTGACCGATCATGGTAGCTGC	
重複 3 (SEQ ID NO:44)	(1) CCAGCATCTAGAGCTTTAGAGGAAAAAGAAGGGTAACATATGTCGTAACAGATCATGGAAGTTGT	
重複 4 (SEQ ID NO:45)	(1) CCAGCTTCTCGCGCATTAGAAGAAAAAGAAAGGCAATTATGTTGTAACAGACCATGGTAGTTGT	
重複 5 (SEQ ID NO:46)	(1) CCGGCTTCTCGTGCCTAGAAAGAGAAGAAAGGAAATTACGTAGTTACAGACCACGGCTCTTGC	
共同序 列 (SEQ ID NO:5)	(1) CCdGCwwswmGhGCdyTwGARGARAArAARGGnAAyTAyGTnGTdACvGAyCAyGGhwsbTGy	

【0051】 免疫原性融合蛋白

【0052】 本文中揭示免疫原性融合蛋白及編碼該等融合蛋白之核酸分子。例示性免疫原性融合蛋白提供於表 2 及 3 中。表 1 提供由融合蛋白表現之抗原之例示性組合。表 3 提供多種融合蛋白之例示性表現卡匣、細菌菌株及胺基酸範圍。

表 2

例示性抗原組合		
EGFRvIII	SSX2 ₁₋₂₃₄	
EGFRvIII	SSX2 ₂₋₂₃₄	
EGFRvIII	PAP ₃₃₋₃₈₆	
EGFRvIII	NKX3.1 ₁₁₋₂₃₄	PSMA _{1-20, 44-138, 169-750}
EGFRvIII	NKX3.1(R41G) ₁₁₋₂₃₄	PSMA _{1-20, 44-138, 169-750}
NKX3.1	PAP ₃₃₋₃₈₆	

【0053】 免疫原性融合蛋白可包含抗原（亦即 EGFRvIII、SSX2、NKX3.1、PAP、PSMA）之以上組合中之任一者。本文中所描述之抗原可包

括一個序列，其為來自全長蛋白質序列之 I 類 MHC 抗原決定基或 II 類 MHC 抗原決定基。

【0054】 EGFR 為對細胞生長及存活至關重要的受體酪胺酸激酶。EGFR 基因在人類癌症中頻繁過表現或突變，包括頭部及頸部、結腸、胰腺、乳房、卵巢、腎臟及惡性神經膠質瘤。EGFR 受體變異體 iii (EGFRvIII) 由外顯子 2 至 7 之 267 胺基酸缺失及外顯子 1 與外顯子 8 之融合產生，產生在接合點處具有新穎甘胺酸的腫瘤特異性肽。EGFRvIII 呈現組成性、非配位體依賴性信號傳導。在一個具體實例中，所描述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸包含編碼至少一個 I 類 MHC 抗原決定基或至少一個 II 類 MHC 抗原決定基的序列。類似地，本文中所描述之 EGFRvIII 多肽包括至少一個 I 類 MHC 抗原決定基或至少一個 II 類 MHC 抗原決定基。EGFRvIII 突變體之 N 端 10 個殘基之序列為 LEEKKGNVYVV，如 SEQ ID NO:61 中所闡述。

【0055】 SSX2 屬於高同源性滑膜肉瘤 X (SSX) 斷點蛋白質家族。此等蛋白質可充當轉錄壓製劑。SSX2 基因以及 *SSX1* 及 *SSX4* 家族成員與在所有滑膜肉瘤中特徵性發現之 t(X;18)(p11.2;q11.2) 易位有關。此易位引起染色體 18 上滑膜肉瘤易位基因與染色體 X 上 *SSX* 基因中之一者之融合。經編碼之雜交蛋白質可能引起轉型活性。此基因之替代性拼接產生多種轉錄變異體。在一個具體實例中，所描述之 *SSX2* 聚核苷酸包含編碼至少一個 I 類 MHC 抗原決定基或至少一個 II 類 MHC 抗原決定基之序列。類似地，本文中所描述之 SSX2 多肽包括至少一個 I 類 MHC 抗原決定基或至少一個 II 類 MHC 抗原決定基。SSX2 序列 (Swiss Prot 條目 Q16385) 闡述為 SEQ ID NO:62:

10	20	30	40	50
MNGDDAFARR	PTVGAQIPEK	IQKAFDDIAK	YFSKEEWEKM	KASEKIFYVY
60	70	80	90	100
MKRKYEAMTK	LGFKATLPPF	MCNKRAEDFQ	GNDLDNDPNR	GNQVERPQMT
110	120	130	140	150
FGRLQGISPK	IMPKKPAEEG	NDSEEVPEAS	GPQNDGKELC	PPGKPTTSEK
160	170	180		
IHERSGPKRG	EHAWTHRLRE	RKQLVIYEEI	SDPEEDDE	

【0056】 NKX3.1 (NK3 同源盒 1 多肽) (寄存編號 Q99801) 為轉錄因子，其優先結合共同序列 5'-TAAGT[AG]-3'且可起轉錄抑制劑作用。NKX3.1 在正常前列腺發育 (調節腺上皮之增殖) 及前列腺管之形成中起重要作用。在一個具體實例中，所描述之 *NKX3.1* 聚核苷酸包含編碼至少一個 I 類 MHC 抗原決定基或至少一個 II 類 MHC 抗原決定基之序列。類似地，本文中所描述之 NKX3.1 多肽包括至少一個 I 類 MHC 抗原決定基或至少一個 II 類 MHC 抗原決定基。NKX3.1 之人類標準序列 (Swiss Prot 條目 Q99801) 闡述為 SEQ ID NO:29：

10	20	30	40	50
MLRVPEPRPG	EAKAEGAAPP	TPSKPLTSFL	IQDILRDGAQ	RQGGRTSSQR
60	70	80	90	100
QRDPEPEPEP	EPEGGRSRAG	AQNDQLSTGP	RAAPEEAETL	AETEPERHLG
110	120	130	140	150
SYLLDSENTS	GALPRLPQTP	KQPQKRSRAA	FSHTQVIELE	RKFSSHQKYL
160	170	180	190	200
APERAH LAKN	LKLTETQVKI	WFQNRRYKTK	RKQLSSELGD	LEKHSSLPAL
210	220	230		
KEEAFSRASL	VSVYNSYPY	PYLYCVGSWS	PAFW	

【0057】 PSMA (前列腺特異性細胞膜抗原) (寄存編號 Q04609) 具有葉酸水解酶及 N-乙醯化- α -連接之酸性二肽酶 (NAALADase) 活性。PSMA

為三至 α -麩胺酸肽之優先選擇。在腸道中，PSMA 為捕捉葉酸所需要的；在大腦中，PSMA 經由神經肽 N-乙醯基天冬胺醯基麩胺酸 (NAAG) 之水解來調節激動性神經傳遞，從而釋放麩胺酸。PSMA 亦涉及前列腺腫瘤進程。在一個具體實例中，所描述之 *PSMA* 聚核苷酸包含編碼至少一個 I 類 MHC 抗原決定基或至少一個 II 類 MHC 抗原決定基之序列。類似地，本文中所描述之 PSMA 多肽包括至少一個 I 類 MHC 抗原決定基或至少一個 II 類 MHC 抗原決定基。PSMA 之人類標準序列 (Swiss Prot 條目 Q04609) 闡述為 SEQ ID NO:63：

10	20	30	40	50
MWNLLHETDS	AVATARRPRW	LCAGALVLAG	GFLLLGFLFG	WFIKSSNEAT
60	70	80	90	100
NITPKHNMKA	FLDELKAENI	KKFLYNFTQI	PHLAGTEQNF	QLAKQIQSQW
110	120	130	140	150
KEFGLDSVEL	AHYDVLLSYP	NKTHPNYISI	INEDGNEIFN	TSLFEPPPPG
160	170	180	190	200
YENVSDIVPP	FSAFSPQGMP	EGDLVYVNYA	RTEDFFKLER	DMKINCSGKI
210	220	230	240	250
VIARYGKVFR	GNKVKNAQLA	GAKGVILYSD	PADYFAPGVK	SYPDGWNLPG
260	270	280	290	300
GGVQQRGNILN	LNGAGDPLTP	GYPANEYAYR	RGIAEAVGLP	SIPVHPIGYI
310	320	330	340	350
DAQKLEKMG	GSAPPDSSWR	GSLKVPYNVG	PGFTGNFSTQ	KVKMHIHSTN
360	370	380	390	400
EVTRIYNVIG	TLRGAVEPDR	YVILGGHRDS	WVFGGIDPQS	GAADVHEIVR
410	420	430	440	450
SFRTLKKEGW	RPRRTILFAS	WDAEEFGLLG	STEWAEENSR	LLQERGVAYI
460	470	480	490	500
NADSSIEGNY	TLRVDCTPLM	YSLVHNLTK	LKSPDEGFEG	KSLYESWTKK

510	520	530	540	550
SPSPEFSGMP	RISKLGSGND	FEVFFQRLGI	ASGRARYTKN	WETNKFSGYP
560	570	580	590	600
LYHSVYETYE	LVEKFYDPMF	KYHLTVAQVR	GGMVFELANS	IVLPFDCRDY
610	620	630	640	650
AVVLRKYADK	IYSISMKHPQ	EMKTYSVSFD	SLFSAVKNFT	EIASKFSERL
660	670	680	690	700
QDFDKSNPIV	LRMMNDQLMF	LERAFIDPLG	LPDRPFYRHV	IYAPSSHNKY
710	720	730	740	750
AGESFPGIYD	ALFDIESKVD	PSKAWGEVKR	QIYVAAFTVQ	AAAETLSEVA

【0058】 PAP（前列腺酸磷酸酶）（寄存編號 P15309）為非特異性酪胺酸磷酸酶，其在酸性條件（pH 4-6）下使不同數目之受質去磷酸化，包括烷基、芳基及醯基正磷酸單酯及磷酸化蛋白質。PAP 具有脂質磷酸酶活性且不活化精漿中之溶血磷脂酸。在一個具體實例中，所描述之 *PAP* 聚核苷酸包含編碼至少一個 I 類 MHC 抗原決定基或至少一個 II 類 MHC 抗原決定基之序列。類似地，本文中所描述之 PAP 多肽包括至少一個 I 類 MHC 抗原決定基或至少一個 II 類 MHC 抗原決定基。PAP 之人類標準序列（Swiss Prot 條目 P15309）闡述為 SEQ ID NO:64：

10	20	30	40	50
MRAAPLLLAR	AASLSLGFLF	LLFFWLDRSV	LAKELKFVTL	VFRHGDRSPI
60	70	80	90	100
DTFPTDPIKE	SSWPQGFGQL	TQLGMEQHYE	LGEYIRKRYR	KFLNESYKHE
110	120	130	140	150
QVYIRSTDVD	RTLMSAMTNL	AALFPPEGVS	IWNPILLWQP	IPVHTVPLSE
160	170	180	190	200
DQLLYLPFRN	CPRFQELESE	TLKSEEFQKR	LHPYKDFIAT	LGKLSGLHGQ
210	220	230	240	250
DLFGIWSKVY	DPLYCESVHN	FTLPSWATED	TMTKLRELSE	LSLLSLYGIH
260	270	280	290	300
KQKEKSRLQG	GVLVNEILNH	MKRATQIPSY	KKLIMYSAHD	TTVSGLQMAL

310	320	330	340	350
DVYNGLLPPY	ASCHLTELYF	EKGEYFVEMY	YRNETQHEPY	PLMLPGCSPS
360	370	380		
CPLERFAELV	GPVIPQDWST	ECMTTNSHQG	TEDSTD	

【0059】 預測性演算法「BIMAS」根據肽/HLA 複合物之預測性半時間解離將潛在 HLA 結合抗原決定基分級。「SYFPEITHI」演算法根據說明主要及次要 HLA 結合錨殘基是否存在之評分來將肽分級。兩種電腦化演算法基於與先前公開之 HLA 結合抗原決定基具有類似結合主結構之既定蛋白質內之胺基酸序列對候選抗原決定基進行評分。其他演算法亦可用於鑑別候選物以用於其他生物測試。

表 3

表現卡匣	菌株	融合蛋白中胺 基酸之總數	融合蛋白之抗原區域	胺基酸
ActAN100*- EGFRvIII-SSX2	BH5290、 BH5258	475	EGFRvIIIx5-SSX2	89-475
ActAN100*- EGFRvIII-PAP ₃₃₋₃₈₆	BH5290、 BH5258	606	EGFRvIIIx5-PAP ₃₃₋₃₈₆	89-606
ActAN100*-EGFRvIII- NKX3.1 (R41G) ₁₁₋₂₃₄ - PSMA _{1-20, 44-138, 169-750}	BH5290	1177	EGFRvIII- NKX3.1(R41G) ₁₁₋₂₃₄ - PSMA _{1-20, 44-138, 169-750}	89-1177
ActAN100*- EGFRvIII-NKX3.1 ₁₁₋₂₃₄ - PSMA _{1-20, 44-138, 169-750}	BH5258	1177	EGFRvIII-NKX3.1 ₁₁₋₂₃₄ - PSMA _{1-20, 44-138, 169-750}	89-1177
ActAN100*-SSX2 ₂₋₂₃₄	BH4598	310	SSX2 ₂₋₂₃₄	89-310
ActAN100*- EGFRvIII-SSX2 ₂₋₂₃₄	BH4602	474	EGFRvIII-SSX2 ₂₋₂₃₄	89-474
ActAN100*- NKX3.1-PAP ₃₃₋₃₈₆	BH4598、 BH4602	678	NKX3.1-PAP ₃₃₋₃₈₆	89-678
ActAN100-PAP ₃₀₋₃₈₆	BH2868	491	PAP ₃₀₋₃₈₆	103-459
ActAN100*- EGFRvIIIx1-PAP ₃₃₋₃₈₆	PL1631	476	EGFRvIIIx1-PAP ₃₃₋₃₈₆	89-476
ActAN100*- EGFRvIIIx2-PAP ₃₃₋₃₈₆	PL1629	509	EGFRvIIIx2-PAP ₃₃₋₃₈₆	89-509
ActAN100*- EGFRvIIIx3-PAP ₃₃₋₃₈₆	PL1627	541	EGFRvIIIx3-PAP ₃₃₋₃₈₆	89-541
ActAN100*- EGFRvIIIx4-PAP ₃₃₋₃₈₆	PL1625	573	EGFRvIIIx4-PAP ₃₃₋₃₈₆	89-573
ActAN100*- EGFRvIIIx5-PAP ₃₃₋₃₈₆	PL1623	606	EGFRvIIIx5-PAP ₃₃₋₃₈₆	89-606

【0060】 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白

【0061】 本文中揭示融合蛋白，其包含表皮生長因子受體變異體 III (EGFRvIII) 多肽及滑膜肉瘤，X 斷點 2 (SSX2) 多肽。

【0062】 融合蛋白可包含 EGFRvIII 多肽之一或多個複本。在一些具體實例中，融合蛋白可包含一個 EGFRvIII 多肽。在其他具體實例中，融合蛋白可包含複數個 EGFRvIII 多肽。EGFRvIII 多肽之複本之適合數目包括(但

不限於) 2、3、4、5 個或更多個複本。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可包含一個 EGFRvIII 多肽(稱為 EGFRvIIIx1)。因此，在一些態樣中，融合蛋白可包含 EGFRvIIIx1-SSX2 融合蛋白。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可包含兩個 EGFRvIII 多肽之複本(稱為 EGFRvIIIx2)。因此，在一些態樣中，融合蛋白可包含 EGFRvIIIx2-SSX2 融合蛋白。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可包含三個 EGFRvIII 多肽之複本(稱為 EGFRvIIIx3)。因此，在一些態樣中，融合蛋白可包含 EGFRvIIIx3-SSX2 融合蛋白。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可包含四個 EGFRvIII 多肽之複本(稱為 EGFRvIIIx4)。因此，在一些態樣中，融合蛋白可包含 EGFRvIIIx4-SSX2 融合蛋白。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可包含五個 EGFRvIII 多肽之複本(稱為 EGFRvIIIx5)。因此，在一些態樣中，融合蛋白可包含 EGFRvIIIx5-SSX2 融合蛋白。

【0063】 一或多個 EGFRvIII 多肽之複本中之每一者可包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 90%一致性、91%一致性、92%一致性、93%一致性、94%一致性、95%一致性、96%一致性、97%一致性、98%一致性、99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，舉例而言，EGFRvIII 多肽可包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在其他具體實例中，EGFRvIII 多肽可包含 2、3、4、5 個或更多個 EGFRvIII 多肽之複本，各複本具有與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，EGFRvIII 多肽為 SEQ ID NO:6。EGFRvIIIx5 之例示性胺基酸序列闡述於 SEQ ID NO:8 中。

【0064】 在一些態樣中，一或多個 EGFRvIII 多肽之複本中之每一者可由與 SEQ ID NO:6 具有至少 90%一致性、91%一致性、92%一致性、93%一致性、94%一致性、95%一致性、96%一致性、97%一致性、98%一致性、99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列組成。在一些態樣中，一或多個 EGFRvIII 多肽之複本中之每一者可基本上由與 SEQ ID NO:6 具有至少 90%一致性、91%一致性、92%一致性、93%一致性、94%一致性、95%一致性、96%一致性、97%一致性、98%一致性、99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列組成。

【0065】 一或多個 EGFRvIII 多肽之複本可包含與 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 6 至 18 具有至少 90%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。在一些具體實例中，EGFRvIII 多肽之一或多個複本可包含與 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 6 至 14 具有至少 90%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。

【0066】 EGFRvIII 多肽可在 EGFRvIII 多肽之 N 端、C 端或 N 端及 C 端處由一或多個序列側接。切割序列經組態以由個體中之蛋白酶處理。當 EGFRvIII 多肽包含 2 個或更多個 EGFRvIII 多肽之複本時，切割序列可存在於 EGFRvIII 多肽之個別複本之間。舉例而言且不意欲為限制性，SEQ ID NO:8 含有 5 個 EGFRvIII 多肽之複本(各 EGFRvIII 多肽之複本闡述於 SEQ ID NO:6 中)及切割序列(ASKVL/ADGSVKTS (SEQ ID NO:54)、ASKVA/GDGSIK (SEQ ID NO:55)、LSKVL/ADGSVK (SEQ ID NO:56)、ASKVA/GDGSIK (SEQ ID NO:57) 及 LSKVL/ADGSVK (SEQ ID NO:58)；其中「/」表示 EGFRvIII 多肽)。此等切割序列在自然界中僅為例示性。適合的切割序列描述於美國

專利申請案第 13/988,076 號(美國專利公開案第 2014/037662 號); Toes 等人, J. Exp. Med. (2001) 194: 1-12; Lauer 等人, Infect. Immun. (2008) 76: 3742-53; 及 Sinnathamby 等人, J. Immunother. (2009) 32: 856-69 中, 其皆以全文引用的方式併入本文中。

【0067】 EGFRvIII 多肽可與 SSX2 多肽之 N 端或 C 端融合。EGFRvIII 多肽較佳可與 SSX2 多肽之 N 端融合。

【0068】 適合的 SSX2 多肽包括 SSX2 之胺基酸 1-234 (「SSX2」或「SSX2₁₋₂₃₄」)及 SSX2 之胺基酸 2-234(「SSX2₂₋₂₃₄」)。在一些具體實例中, SSX2 多肽可包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。在一些態樣中, SSX2 多肽為 SEQ ID NO:10。在一些具體實例中, SSX2 多肽可包含與如 SEQ ID NO:10 之胺基酸殘基 2-234 中所闡述之 SSX2₂₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。

【0069】 融合蛋白可包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其中 EGFRvIII 多肽包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 SSX2 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中, 融合蛋白可包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其中 EGFRvIII 多肽包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的

胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 之胺基酸殘基 2-234 中所闡述之 SSX2₂₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0070】 融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0071】 所揭示之融合蛋白可進一步包含信號序列，其中信號序列位於與 EGFRvIII 多肽及 SSX2 多肽一起的轉譯閱讀框架中。適合的信號序列包括例如 ActAN100(如 SEQ ID NO:60 中所闡述)、ActAN100*(如 SEQ ID NO:2 中所闡述)、LLO441(如 SEQ ID NO:49 中所闡述)、LLO441 Δ PEST(如 SEQ ID NO:51 中所闡述)及 LLO441 Δ 26(如 SEQ ID NO:53 中所闡述)。在一些具體實例中，信號序列可包含與如 SEQ ID NO:60 中所闡述之 ActAN100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，信號序列可包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。因此，在一些具體實例中，融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:4 中所闡述之 ActAN100*-EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0072】 所揭示之融合蛋白可在如本文中其他地方所揭示之許多適合的宿主細胞中表現。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可在細菌中表現，諸如單核球增多性李氏菌或其經遺傳修飾之形式。

【0073】 亦揭示編碼 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白之核酸分子。所揭示之核酸分子可編碼本文中所揭示之 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白中之任一者。

【0074】 核酸分子可編碼具有一或多個 EGFRvIII 多肽之 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白。在一些具體實例中，核酸分子可編碼具有一個 EGFRvIII 多肽之 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白。在其他具體實例中，核酸分子可編碼具有複數個 EGFRvIII 多肽之 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白。由所揭示之核酸分子編碼之 EGFRvIII 多肽之適合數目包括（但不限於）2、3、4、5 個或更多個複本。在一些具體實例中，核酸分子可編碼具有 5 個 EGFRvIII 多肽之複本之 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白（EGFRvIIIx5）。各 EGFRvIII 多肽可由 *EGFRvIII* 聚核苷酸編碼，該 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有與 SEQ ID NO:5 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。*EGFRvIIIx5* 聚核苷酸之例示性核酸序列闡述於 SEQ ID NO:7 中。因此，所揭示之核酸分子可編碼包含一或多個 EGFRvIII 多肽之 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中 EGFRvIII 多肽由與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。舉例而言，核酸分子可編碼 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中 EGFRvIII 多肽由與如 SEQ ID NO:7 中所闡述之 *EGFRvIIIx5* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0075】 所揭示之核酸分子可編碼 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中 SSX2 多肽由與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 *SSX2* 聚核苷酸具有至少 i) 90%

一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0076】 在一些具體實例中，核酸分子可包含一或多個與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 *SSX2* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0077】 核酸分子可編碼 EGFRvIIIx5-SSX2 融合蛋白。在一些具體實例中，核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:7 中所闡述之 *EGFRvIIIx5* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 *SSX2* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0078】 核酸分子可進一步包含啟動子、信號序列或其兩者，其中啟動子、信號序列或其兩者與編碼 EGFRvIII 多肽之核苷酸序列及編碼 SSX2 多肽之核苷酸序列可操作地連接。適合的啟動子包括例如 *actA* (如 SEQ ID NO:21 中所闡述)或 *hly*(如 SEQ ID NO:47 中所闡述)。啟動子可包含例如 與如 SEQ ID NO:21 中所闡述之 *actA* 啟動子具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。適合的信號序列包括例如 *ActAN100* (如 SEQ ID NO:59 中所闡述)、*ActAN100** (如 SEQ ID NO:1 中所闡述)、*LLO441* (如 SEQ ID NO:48 中所闡述)、*LLO441ΔPEST* (如 SEQ

ID NO:50 中所闡述) 及 *LLO441Δ26* (如 SEQ ID NO:52 中所闡述)。信號序列可包含例如與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。因此, 在一些具體實例中, 編碼 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白之核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *actA-ActAN100*-EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的聚核苷酸、由該聚核苷酸組成或基本上由該聚核苷酸組成。

【0079】 核酸分子可進一步包含其他核酸序列, 包括(但不限於)限制核酸內切酶裂解位點(選殖連接子)。核酸分子可使用多種適合的限制性核酸內切酶產生, 其中核酸內切酶裂解位點可保持於最終核酸分子中。

【0080】 核酸分子中可包括之其他核酸序列包括「切割序列」(如本文中其他地方所定義), 其與個別 *EGFRvIII* 聚核苷酸側接。

【0081】 核酸分子可為表現卡匣之一部分。表現卡匣可包含啟動子、包含所揭示之核酸分子之開放閱讀框架及 3' 非轉譯區域。表現卡匣可用於引導宿主細胞之機器以產生所揭示之融合蛋白。

【0082】 亦提供包含所揭示之核酸分子之載體。適合的載體包括例如細菌載體、病毒載體、裸 DNA 載體及裸 RNA 載體。

【0083】 *EGFRvIII*-PAP 融合蛋白

【0084】 本文中揭示融合蛋白, 其包含 *EGFRvIII* 多肽及前列腺酸磷酸酶 (PAP) 多肽。

【0085】 融合蛋白可包含 *EGFRvIII* 多肽之一或多個複本。在一些具體實例中, 融合蛋白可包含一個 *EGFRvIII* 多肽。在其他具體實例中, 融合

蛋白可包含複數個 EGFRvIII 多肽。EGFRvIII 多肽之複本之適合數目包括(但
不限於) 2、3、4、5 個或更多個複本。在一些具體實例中，舉例而言，融
合蛋白可包含一個 EGFRvIII 多肽(稱為 EGFRvIIIx1)。因此，在一些態樣中，
融合蛋白可包含 EGFRvIIIx1-PAP 融合蛋白。在一些具體實例中，舉例而言，
融合蛋白可包含兩個 EGFRvIII 多肽之複本(稱為 EGFRvIIIx2)。因此，在一
些態樣中，融合蛋白可包含 EGFRvIIIx2-PAP 融合蛋白。在一些具體實例中，
舉例而言，融合蛋白可包含三個 EGFRvIII 多肽之複本(稱為 EGFRvIIIx3)。
因此，在一些態樣中，融合蛋白可包含 EGFRvIIIx3-PAP 融合蛋白。在一些
具體實例中，舉例而言，融合蛋白可包含四個 EGFRvIII 多肽之複本(稱為
EGFRvIIIx4)。因此，在一些態樣中，融合蛋白可包含 EGFRvIIIx4-PAP 融合
蛋白。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可包含五個 EGFRvIII 多肽
之複本(稱為 EGFRvIIIx5)。因此，在一些態樣中，融合蛋白可包含
EGFRvIIIx5-PAP 融合蛋白。

【0086】 一或多個 EGFRvIII 多肽之複本中之每一者可包含與 SEQ ID
NO:6 具有至少 90%一致性、91%一致性、92%一致性、93%一致性、94%一
致性、95%一致性、96%一致性、97%一致性、98%一致性、99%一致性或 100%
一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，舉例而言，EGFRvIII 多肽可包
含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性
或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在其他具體實例中，EGFRvIII 多肽可包
含 2、3、4、5 個或更多個 EGFRvIII 多肽之複本，各複本具有與 SEQ ID NO:6
具有至少 90%一致性的胺基酸序列。EGFRvIIIx5 之例示性胺基酸序列闡述
於 SEQ ID NO:8 中。

【0087】 在一些態樣中，一或多個 EGFRvIII 多肽之複本中之每一者可由與 SEQ ID NO:6 具有至少 90%一致性、91%一致性、92%一致性、93%一致性、94%一致性、95%一致性、96%一致性、97%一致性、98%一致性、99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列組成。在一些態樣中，一或多個 EGFRvIII 多肽之複本中之每一者可基本上由與 SEQ ID NO:6 具有至少 90%一致性、91%一致性、92%一致性、93%一致性、94%一致性、95%一致性、96%一致性、97%一致性、98%一致性、99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列組成。

【0088】 在一些具體實例中，一或多個 EGFRvIII 多肽之複本可包含與 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 6 至 18 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。在一些具體實例中，一或多個 EGFRvIII 多肽之複本可包含與 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 6 至 14 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。

【0089】 EGFRvIII 多肽可在 EGFRvIII 多肽之 N 端、C 端或 N 端及 C 端處由一或多個序列側接。切割序列經組態以由個體中之蛋白酶處理。當 EGFRvIII 多肽包含 2 個或更多個 EGFRvIII 多肽之複本時，切割序列可存在於 EGFRvIII 多肽之個別複本之間。舉例而言且不意欲為限制性，SEQ ID NO:8 含有 5 個 EGFRvIII 多肽之複本(各 EGFRvIII 多肽之複本闡述於 SEQ ID NO:6 中)及切割序列(ASKVL/ADGSVKTS(SEQ ID NO:54)、ASKVA/GDGSIK(SEQ ID NO:55)、LSKVL/ADGSVK(SEQ ID NO:56)、ASKVA/GDGSIK(SEQ

ID NO:57) 及 LSKVL/ADGSVK (SEQ ID NO:58); 其中「/」表示 EGFRvIII 多肽)。此等切割序列在自然界中僅為例示性。適合的切割序列描述於美國專利申請案第 13/988,076 號(美國專利公開案第 2014/037662 號); Toes 等人, J. Exp. Med. (2001) 194: 1-12; Lauer 等人, Infect. Immun. (2008) 76: 3742-53; 及 Sinnathamby 等人, J. Immunother. (2009) 32: 856-69 中, 其皆以全文引用的方式併入本文中。

【0090】 EGFRvIII 多肽可與 PAP 多肽之 N 端或 C 端融合。EGFRvIII 多肽較佳可與 PAP 多肽之 N 端融合。

【0091】 適合的 PAP 多肽包括 PAP 之胺基酸 33-386 (「PAP₃₃₋₃₈₆」)。因此, 在一些具體實例中, PAP 多肽可包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中, PAP 多肽可由與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。在一些具體實例中, PAP 多肽可基本上由與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。

【0092】 在一些具體實例中, 融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:6 中所闡述之 EGFRvIII 多肽具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的多肽, 及與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 多肽具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的多肽。舉例而言, 融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%

一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，融合蛋白可包含兩個多肽，其與如 SEQ ID NO:6 中所闡述之 EGFRvIII 多肽具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，及與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 多肽具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的多肽。舉例而言，融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，融合蛋白可包含三個多肽，其與如 SEQ ID NO:6 中所闡述之 EGFRvIII 多肽具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，及與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 多肽具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的多肽。舉例而言，融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，融合蛋白可包含四個多肽，其與如 SEQ ID NO:6 中所闡述之 EGFRvIII 多肽具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，及與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 多肽具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的多肽。舉例而言，融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，融合蛋白可包含五個多肽，其與如 SEQ ID NO:6 中所闡述之 EGFRvIII 多肽

具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，及與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 多肽具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的多肽。舉例而言，融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0093】 所揭示之融合蛋白進一步包含信號序列，其中信號序列位於與 EGFRvIII 多肽及 PAP 多肽一起的轉譯閱讀框架中。適合的信號序列包括例如 ActAN100（如 SEQ ID NO:60 中所闡述）、ActAN100*（如 SEQ ID NO:2 中所闡述）、LLO441（如 SEQ ID NO:49 中所闡述）、LLO441 Δ PEST（如 SEQ ID NO:51 中所闡述）及 LLO441 Δ 26（如 SEQ ID NO:53 中所闡述）。在一些具體實例中，信號序列可包含與如 SEQ ID NO:2 中闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，信號序列可包含與如 SEQ ID NO:60 中所闡述之 ActAN100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。因此，在一些具體實例中，融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:35 中所闡述之 ActAN100*-EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:37 中所闡述之 ActAN100*-EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:39 中所闡述之 ActAN100*-EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有

至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中, 融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:41 中所闡述之 ActAN100*-EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中, 融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:12 中所闡述之 ActAN100*-EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0094】 所揭示之融合蛋白可在如本文中其他地方所揭示之許多適合的宿主細胞中表現。在一些具體實例中, 舉例而言, 融合蛋白可在細菌中表現, 諸如單核球增多性李氏菌或其經遺傳修飾之形式。

【0095】 亦揭示編碼 EGFRvIII-PAP 融合蛋白之核酸分子。所揭示之核酸分子可編碼本文中所揭示之 EGFRvIII-PAP 融合蛋白中之任一者。

【0096】 核酸分子可編碼具有一或多個 EGFRvIII 多肽之 EGFRvIII-PAP 融合蛋白。在一些具體實例中, 核酸分子可編碼具有一個 EGFRvIII 多肽之 EGFRvIII-PAP 融合蛋白。在其他具體實例中, 核酸分子可編碼具有複數個 EGFRvIII 多肽之 EGFRvIII-PAP 融合蛋白。由所揭示之核酸分子編碼之 EGFRvIII 多肽之適合數目包括 (但不限於) 2、3、4、5 個或更多個複本。在一些具體實例中, 核酸分子可編碼具有 1 個 EGFRvIII 多肽之複本 (EGFRvIIIx1)、2 個 EGFRvIII 多肽之複本 (EGFRvIIIx2)、3 個 EGFRvIII 多肽之複本 (EGFRvIIIx3)、4 個 EGFRvIII 多肽之複本 (EGFRvIIIx4) 或 5 個 EGFRvIII 多肽之複本 (EGFRvIIIx5) 的 EGFRvIII-PAP 融合蛋白。*EGFRvIII* 聚核苷酸之例示性核酸序列闡述於 SEQ ID NO:5 中且 *EGFRvIIIx5* 聚核苷酸

之例示性核酸序列闡述於 SEQ ID NO:7 中。因此，所揭示之核酸分子可編碼 EGFRvIII-PAP 融合蛋白，其中融合蛋白包含 1、2、3、4 或 5 個 EGFRvIII 多肽之複本，該 EGFRvIII 多肽由與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，所揭示之核酸分子可編碼 EGFRvIII-PAP 融合蛋白，其中 EGFRvIII 多肽由與如 SEQ ID NO:7 中所闡述之 *EGFRvIIIx5* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0097】 所揭示之核酸分子可編碼 EGFRvIII-PAP 融合蛋白，其中 PAP 多肽由與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0098】 在一些具體實例中，核酸分子可包含一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸，其中各 *EGFRvIII* 聚核苷酸與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，及聚核苷酸，其與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:7 中所闡述之 *EGFRvIIIx5* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少

i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0099】 核酸分子可進一步包含啟動子、信號序列或其兩者，其中啟動子、信號序列或其兩者與編碼 EGFRvIII 多肽之核苷酸序列及編碼 PAP 多肽之核苷酸序列可操作地連接。適合的啟動子包括例如 *actA* (如 SEQ ID NO:21 中所闡述)或 *hly*(如 SEQ ID NO:47 中所闡述)。啟動子可包含例如 與如 SEQ ID NO:21 中所闡述之 *actA* 啟動子具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。適合的信號序列包括例如 *ActAN100* (如 SEQ ID NO:59 中所闡述)、*ActAN100** (如 SEQ ID NO:1 中所闡述)、*LLO441* (如 SEQ ID NO:48 中所闡述)、*LLO441ΔPEST* (如 SEQ ID NO:50 中所闡述) 及 *LLO441Δ26* (如 SEQ ID NO:52 中所闡述)。信號序列可包含例如與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。因此，在一些具體實例中，編碼 EGFRvIII-PAP 融合蛋白之核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *actA-ActAN100*-EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸、由該聚核苷酸組成或基本上由該聚核苷酸組成。在一些具體實例中，編碼 EGFRvIII-PAP 融合蛋白之核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *actA-ActAN100*-EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸、由該聚核苷酸組成或基本上由該聚核苷酸組成。在一些具體實例中，編碼 EGFRvIII-PAP 融合蛋白之核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之

actA-ActAN100-EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的聚核苷酸、由該聚核苷酸組成或基本上由該聚核苷酸組成。在一些具體實例中, 編碼 EGFRvIII-PAP 融合蛋白之核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *actA-ActAN100*-EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的聚核苷酸、由該聚核苷酸組成或基本上由該聚核苷酸組成。在一些具體實例中, 編碼 EGFRvIII-PAP 融合蛋白之核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *actA-ActAN100*-EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的聚核苷酸、由該聚核苷酸組成或基本上由該聚核苷酸組成。

【0100】 核酸分子可進一步包含其他核酸序列, 包括(但不限於)限制核酸內切酶裂解位點(選殖連接子)及「切割序列」(如本文中其他地方所定義)。

【0101】 核酸分子可為表現卡匣之一部分。表現卡匣可包含啟動子、包含所揭示之核酸分子之開放閱讀框架及 3'非轉譯區域。表現卡匣可用於引導宿主細胞之機器以產生所揭示之融合蛋白。

【0102】 亦提供包含所揭示之核酸分子之載體。適合的載體包括例如細菌載體、病毒載體、裸 DNA 載體及裸 RNA 載體。

【0103】 EGFRvIII-NKX3.1-PSMA 融合蛋白

【0104】 本文中揭示融合蛋白, 其包含 EGFRvIII 多肽、NK3 同源盒 1 (NKX3.1) 多肽及前列腺特異性細胞膜抗原 (PSMA) 多肽。

【0105】 融合蛋白可包含 EGFRvIII 多肽之一或多個複本。在一些具體實例中，融合蛋白可包含一個 EGFRvIII 多肽。在其他具體實例中，融合蛋白可包含複數個 EGFRvIII 多肽。EGFRvIII 多肽之複本之適合數目包括(但不限於) 2、3、4、5 個或更多個複本。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可包含一個 EGFRvIII 多肽(稱為 EGFRvIIIx1)。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可包含兩個 EGFRvIII 多肽之複本(稱為 EGFRvIIIx2)。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可包含三個 EGFRvIII 多肽之複本(稱為 EGFRvIIIx3)。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可包含四個 EGFRvIII 多肽之複本(稱為 EGFRvIIIx4)。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可包含五個 EGFRvIII 多肽之複本(稱為 EGFRvIIIx5)。

【0106】 一或多個 EGFRvIII 多肽之複本中之每一者可包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 90%一致性、91%一致性、92%一致性、93%一致性、94%一致性、95%一致性、96%一致性、97%一致性、98%一致性、99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，舉例而言，EGFRvIII 多肽可包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在其他具體實例中，EGFRvIII 多肽可包含 2、3、4、5 個或更多個 EGFRvIII 多肽之複本，各複本具有與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。EGFRvIIIx5 之例示性胺基酸序列闡述於 SEQ ID NO:8 中。

【0107】 在一些態樣中，一或多個 EGFRvIII 多肽之複本中之每一者可由與 SEQ ID NO:6 具有至少 90%一致性、91%一致性、92%一致性、93%一致性、94%一致性、95%一致性、96%一致性、97%一致性、98%一致性、

99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列組成。在一些態樣中，一或多個 EGFRvIII 多肽之複本中之每一者可基本上由與 SEQ ID NO:6 具有至少 90% 一致性、91%一致性、92%一致性、93%一致性、94%一致性、95%一致性、96%一致性、97%一致性、98%一致性、99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列組成。

【0108】 在一些具體實例中，一或多個 EGFRvIII 多肽之複本可包含與 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 6 至 18 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。在一些具體實例中，一或多個 EGFRvIII 多肽之複本可包含與 SEQ ID NO:6 之胺基酸殘基 6 至 14 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。

【0109】 EGFRvIII 多肽可在 EGFRvIII 多肽之 N 端、C 端或 N 端及 C 端處由一或多個序列側接。切割序列經組態以由個體中之蛋白酶處理。當 EGFRvIII 多肽包含 2 個或更多個 EGFRvIII 多肽之複本時，切割序列可存在於 EGFRvIII 多肽之個別複本之間。舉例而言且不意欲為限制性，SEQ ID NO:8 含有 5 個 EGFRvIII 多肽之複本(各 EGFRvIII 多肽之複本闡述於 SEQ ID NO:6 中)及切割序列(ASKVL/ADGSVKTS (SEQ ID NO:54)、ASKVA/GDGSIK (SEQ ID NO:55)、LSKVL/ADGSVK (SEQ ID NO:56)、ASKVA/GDGSIK (SEQ ID NO:57) 及 LSKVL/ADGSVK (SEQ ID NO:58)；其中「/」表示 EGFRvIII 多肽)。此等切割序列在自然界中僅為例示性。適合的切割序列描述於美國專利申請案第 13/988,076 號(美國專利公開案第 2014/037662 號)；Toes 等人，

J. Exp. Med. (2001) 194: 1-12 ; Lauer 等人, Infect. Immun. (2008) 76: 3742-53 ; 及 Sinnathamby 等人, J. Immunother. (2009) 32: 856-69 中, 其皆以全文引用的方式併入本文中。

【0110】 較佳地, 融合蛋白可包含與 NKX3.1 多肽之 N 端融合之 EGFRvIII 多肽, 及與 PSMA 多肽之 N 端融合之 NKX3.1 多肽。EGFRvIII 多肽、NKX3.1 多肽及 PSMA 多肽之其他次序亦為適合的。舉例而言: EGFRvIII-PSMA-NKX1 ; PSMA-NKX-EGFRvIII ; PSMA-EGFRvIII-NKX1 ; NKX1-EGFRvIII-PSMA ; 及 NKX1-PSMA-EGFRvIII 融合蛋白為適合的。

【0111】 適合的 NKX3.1 多肽包括 NKX3.1 之胺基酸 11-234 (「NKX3.1₁₁₋₂₃₄」)。在一些具體實例中, NKX3.1 多肽可包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中, NKX3.1 多肽可由與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。在一些具體實例中, NKX3.1 多肽可基本上由與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。

【0112】 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 多肽可在胺基酸 41 處具有精胺酸 (R) 至甘胺酸 (G) 突變 (「NKX3.1(R41G)」)。在一些具體實例中, NKX3.1 多肽可包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中, NKX3.1 多肽可由與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄

具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。在一些具體實例中，NKX3.1 多肽可基本上由與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。

【0113】 適合的 PSMA 多肽包括 PSMA 之胺基酸 1-20 及 44-750 (PSMA_{1-20, 44-750}) 或 PSMA 之胺基酸 1-20、44-138 及 169-750 (「PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}」)。PSMA 多肽較佳可包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，PSMA 多肽可由與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。在一些具體實例中，PSMA 多肽可基本上由與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。

【0114】 EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白可包含：

a) 一或多個 EGFRvIII 多肽，其具有與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIIIx5 多肽，其與 SEQ ID NO:8 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

c) 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0115】 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白可包含：

a) 一或多個 EGFRvIII 多肽，其具有與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIIIx5 多肽，其具有與 SEQ ID NO:8 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i)

90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

c) 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0116】 所揭示之融合蛋白可進一步包含信號序列。在一些具體實例中，融合蛋白可進一步包含信號序列，其中信號序列位於與 EGFRvIII 多肽、NKX3.1 多肽及 PSMA 多肽一起的轉譯閱讀框架中。適合的信號序列包括例如 ActAN100 (如 SEQ ID NO:60 中所闡述)、ActAN100* (如 SEQ ID NO:2 中所闡述)、LLO441 (如 SEQ ID NO:49 中所闡述)、LLO441 ΔPEST (如 SEQ ID NO:51 中所闡述) 及 LLO441 Δ26 (如 SEQ ID NO:53 中所闡述)。在一些具體實例中，信號序列可包含與如 SEQ ID NO:60 中所闡述之 ActAN100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，信號序列可包含與如 SEQ ID NO:2 中闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。因此，在一些具體實例中，EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:23 中所闡述之 ActAN100*-EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。在一些具體實例

中，EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:16 中所闡述之 ActAN100*- EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。

【0117】 所揭示之融合蛋白可在如本文中其他地方所揭示之許多適合的宿主細胞中表現。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可在細菌中表現，諸如單核球增多性李氏菌或其經遺傳修飾之形式。

【0118】 亦揭示編碼 EGFRvIII-NKX3.1-PSMA 融合蛋白之核酸分子。所揭示之核酸分子可編碼本文中所揭示之 EGFRvIII-NKX3.1-PSMA 融合蛋白中之任一者。

【0119】 核酸分子可編碼具有一或多個 EGFRvIII 多肽之 EGFRvIII-NKX3.1-PSMA 融合蛋白。在一些具體實例中，核酸分子可編碼具有一個 EGFRvIII 多肽之 EGFRvIII 至 NKX3.1-PSMA 融合蛋白。在其他具體實例中，核酸分子可編碼具有複數個 EGFRvIII 多肽之 EGFRvIII-NKX3.1-PSMA 融合蛋白。由所揭示之核酸分子編碼之 EGFRvIII 多肽之適合數目包括（但不限於）2、3、4、5 個或更多個複本。在一些具體實例中，核酸分子可編碼具有 5 個 EGFRvIII 多肽之複本之 EGFRvIII-NKX3.1-PSMA 融合蛋白（EGFRvIIIx5）。EGFRvIII 聚核苷酸之例示性核酸序列闡述於 SEQ ID NO:5 中且 EGFRvIIIx5 聚核苷酸之例示性核酸序列闡述於 SEQ ID NO:7 中。因此，所揭示之核酸分子可編碼 EGFRvIII-NKX3.1-PSMA 融合蛋白，其中融合蛋白包含複數個 EGFRvIII 多肽，其各由與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 EGFRvIIIx5 聚核苷酸具有至少 i)

90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。所揭示之核酸分子可編碼 EGFRvIII-NKX3.1-PSMA 融合蛋白，其中 EGFRvIII 多肽由與如 SEQ ID NO:7 中所闡述之 *EGFRvIIIx5* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0120】 所揭示之核酸分子可編碼 EGFRvIII-NKX3.1-PSMA 融合蛋白，其中 NKX3.1 多肽由與如 SEQ ID NO:24 中所闡述之 *NKX3.1₁₁₋₂₃₄* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。或者，所揭示之核酸分子可編碼 EGFRvIII-NKX3.1-PSMA 融合蛋白，其中 NKX3.1 多肽由與如 SEQ ID NO:17 中所闡述之 *NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0121】 所揭示之核酸分子可編碼 EGFRvIII-NKX3.1-PSMA 融合蛋白，其中 PSMA 多肽由與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0122】 編碼 EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白之核酸分子可包含以下者、由以下者組成或基本上由以下者組成：

a) 一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸，其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致

性或 iv) 100%一致性；與如 SEQ ID NO:24 中所闡述之 *NKX3.1₁₁₋₂₃₄* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；或

b) 與如 SEQ ID NO:7 中所闡述之 *EGFRvIIIx5* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；與如 SEQ ID NO:24 中所闡述之 *NKX3.1₁₁₋₂₃₄* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。

【0123】 在一些態樣中，以上列舉之核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0124】 編碼 *EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 融合蛋白之核酸分子可包含以下者、由以下者組成或基本上由以下者組成：

a) 一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸，其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性；與如 SEQ ID NO:17 中所闡述之 *NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；或

b) 與如 SEQ ID NO:7 中所闡述之 *EGFRvIIIx5* 聚核苷酸具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的聚核苷酸; 與如 SEQ ID NO:17 中所闡述之 *NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的聚核苷酸; 及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的聚核苷酸。

【0125】 在一些態樣中, 以上列舉之核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0126】 核酸分子可進一步包含啟動子、信號序列或其兩者, 其中啟動子、信號序列或其兩者與編碼 *EGFRvIII* 多肽、*NKX3.1* 多肽及 *PSMA* 多肽之核苷酸序列可操作地連接。適合的啟動子包括例如 *actA* (如 SEQ ID NO:21 中所闡述) 或 *hly* (如 SEQ ID NO:47 中所闡述)。啟動子可包含例如與如 SEQ ID NO:21 中所闡述之 *actA* 啟動子具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。適合的信號序列包括例如 *ActAN100* (如 SEQ ID NO:59 中所闡述)、*ActAN100** (如 SEQ ID NO:1 中所闡述)、*LLO441* (如 SEQ ID NO:48 中所闡述)、*LLO441ΔPEST* (如 SEQ ID NO:50 中所闡述) 及 *LLO441Δ26* (如 SEQ ID NO:52 中所闡述)。信號序列可包含例如與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。因此, 在一些具體實例中, 編碼 *EGFRvIII-NKX3.1-PSMA* 融合蛋白之核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *actA-ActAN100*-EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii)

99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸、由該聚核苷酸組成或基本上由該聚核苷酸組成。在其他具體實例中，編碼 EGFRvIII-NKX3.1-PSMA 融合蛋白之核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:15 中闡述之 *actA-ActA*100*-*EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)*11-234-*PSMA*1-20, 44-138, 169-750 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸、由該聚核苷酸組成或基本上由該聚核苷酸組成。

【0127】 核酸分子可進一步包含其他核酸序列，包括（但不限於）限制核酸內切酶裂解位點（選殖連接子）及「切割序列」（如本文中其他地方所描述）。

【0128】 核酸分子可為表現卡匣之一部分。表現卡匣可包含啟動子、包含所揭示之核酸分子之開放閱讀框架及 3'非轉譯區域。表現卡匣可用於引導宿主細胞之機器以產生所揭示之融合蛋白。

【0129】 亦提供包含所揭示之核酸分子之載體。適合的載體包括例如細菌載體、病毒載體、裸 DNA 載體及裸 RNA 載體。

【0130】 NKX3.1-PAP 融合蛋白

【0131】 本文中揭示融合蛋白，其包含 NK3 同源盒 1（NKX3.1）多肽及 PAP 多肽。

【0132】 適合的 NKX3.1 多肽包括全長 NKX3.1（NKX3.1 之胺基酸 1-234；「NKX3.1」）。在一些具體實例中，NKX3.1 多肽可包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，NKX3.1 多肽可由與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%

一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。在一些具體實例中，NKX3.1 多肽可基本上由與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。

【0133】 適合的 PAP 多肽包括 PAP 之胺基酸 33-386 (「PAP₃₃₋₃₈₆」)。因此，在一些具體實例中，PAP 多肽可包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，PAP 多肽可由與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。在一些具體實例中，PAP 多肽可基本上由與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。

【0134】 NKX3.1 多肽可與 PAP 多肽之 N 端或 C 端融合。NKX3.1 多肽較佳可與 PAP 多肽之 N 端融合。

【0135】 融合蛋白可包含 NKX3.1 多肽及 PAP 多肽、由 NKX3.1 多肽及 PAP 多肽組成或基本上由 NKX3.1 多肽及 PAP 多肽組成，該 NKX3.1 多肽包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，該 PAP 多肽包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0136】 融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii)

99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。

【0137】 所揭示之融合蛋白可進一步包含信號序列。在一些具體實例中，融合蛋白可進一步包含信號序列，其中信號序列位於與 NKX3.1 多肽及 PAP 多肽一起的轉譯閱讀框架中。適合的信號序列包括例如 ActAN100（如 SEQ ID NO:60 中所闡述）、ActAN100*（如 SEQ ID NO:2 中所闡述）、LLO441（如 SEQ ID NO:49 中所闡述）、LLO441 Δ PEST（如 SEQ ID NO:51 中所闡述）及 LLO441 Δ 26（如 SEQ ID NO:53 中所闡述）。在一些具體實例中，信號序列可包含與如 SEQ ID NO:60 中所闡述之 ActAN100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，信號序列可包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。因此，在一些具體實例中，融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:27 中所闡述之 ActAN100*-NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0138】 所揭示之融合蛋白可在如本文中其他地方所揭示之許多適合的宿主細胞中表現。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可在細菌中表現，諸如單核球增多性李氏菌或其經遺傳修飾之形式。

【0139】 亦揭示編碼 NKX3.1-PAP 融合蛋白之核酸分子。所揭示之核酸分子可編碼本文中所揭示之 NKX3.1-PAP 融合蛋白中之任一者。

【0140】 所揭示之核酸分子可編碼 NKX3.1-PAP 融合蛋白，其中 NKX3.1 多肽由與如 SEQ ID NO:28 中所闡述之 NKX3.1 聚核苷酸具有至少 i)

90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0141】 所揭示之核酸分子可編碼 NKX3.1-PAP 融合蛋白，其中 PAP 多肽由與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸編碼。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0142】 核酸分子可編碼 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白。在一些具體實例中，舉例而言，核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:28 中所闡述之 *NKX3.1* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0143】 核酸分子可進一步包含啟動子、信號序列或其兩者，其中啟動子、信號序列或其兩者與編碼 NKX3.1 多肽之核苷酸序列及編碼 PAP 多肽之核苷酸序列可操作地連接。適合的啟動子包括例如 *actA* (如 SEQ ID NO:21 中所闡述) 或 *hly* (如 SEQ ID NO:47 中所闡述)。啟動子可包含例如與如 SEQ ID NO:21 中所闡述之 *actA* 啟動子具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。適合的信號序列包括例如 *ActAN100* (如 SEQ ID NO:59 中所闡述)、*ActAN100** (如 SEQ ID NO:1 中所闡述)、*LLO441* (如 SEQ ID NO:48 中所闡述)、*LLO441ΔPEST* (如 SEQ ID NO:50 中所闡述) 及 *LLO441Δ26* (如 SEQ ID NO:52 中所闡述)。信號序列可包含例如與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90%一

致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。

因此，在一些具體實例中，編碼 NKX3.1-PAP 融合蛋白之核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *actA-ActAN100*-NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸、由該聚核苷酸組成或基本上由該聚核苷酸組成。

【0144】 核酸分子可進一步包含其他核酸序列，包括（但不限於）限制核酸內切酶裂解位點（選殖連接子）。

【0145】 核酸分子可為表現卡匣之一部分。表現卡匣可包含啟動子、包含所揭示之核酸分子之開放閱讀框架及 3'非轉譯區域。表現卡匣可用於引導宿主細胞之機器以產生所揭示之融合蛋白。

【0146】 亦提供包含所揭示之核酸分子之載體。適合的載體包括例如細菌載體、病毒載體、裸 DNA 載體及裸 RNA 載體。

【0147】 ActAN100*-SSX2 融合蛋白

【0148】 本文中揭示融合蛋白，其包含 ActAN100*多肽及 SSX2 多肽。

【0149】 適合的 SSX2 多肽包括 SSX2 之胺基酸 1-234（「SSX2」或「SSX2₁₋₂₃₄」）及 SSX2 之胺基酸 2-234（「SSX2₂₋₂₃₄」）。在一些具體實例中，SSX2 多肽可包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，SSX2 多肽可由與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。在一些具體實例中，SSX2 多肽可基本上由與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性

或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。

【0150】 ActAN100*多肽可包含與如 SEQ ID NO:2 闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0151】 在一些具體實例中, 融合蛋白可包含 ActAN100*多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 SSX2 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中, 融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:31 中所闡述之 ActAN100*-SSX2 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0152】 其他適合的信號序列包括例如 ActAN100 (如 SEQ ID NO:60 中所闡述)、LLO441 (如 SEQ ID NO:49 中所闡述)、LLO441 Δ PEST (如 SEQ ID NO:51 中所闡述) 及 LLO441 Δ 26 (如 SEQ ID NO:53 中所闡述)。

【0153】 所揭示之融合蛋白可在如本文中其他地方所揭示之許多適合的宿主細胞中表現。在一些具體實例中, 舉例而言, 融合蛋白可在細菌中表現, 諸如單核球增多性李氏菌或其經遺傳修飾之形式。

【0154】 亦揭示編碼 ActAN100*-SSX2 融合蛋白之核酸分子。在一些具體實例中, 編碼 ActAN100*-SSX2 融合蛋白之核酸分子可包含 ActAN100* 聚核苷酸及 SSX2 聚核苷酸、由 ActAN100*聚核苷酸及 SSX2 聚核苷酸組成或基本上由 ActAN100*聚核苷酸及 SSX2 聚核苷酸組成, 該 ActAN100*聚核

核苷酸與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性, 該 *SSX2* 聚核苷酸與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 *SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中, 編碼 *ActAN100*-SSX2* 融合蛋白之核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:30 中闡述之 *actA-ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的聚核苷酸、由該聚核苷酸組成或基本上由該聚核苷酸組成。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0155】 其他適合的適合的信號序列包括例如 *ActAN100* (如 SEQ ID NO:59 中所闡述)、*LLO441* (如 SEQ ID NO:48 中所闡述)、*LLO441ΔPEST* (如 SEQ ID NO:50 中所闡述) 及 *LLO441Δ26* (如 SEQ ID NO:52 中所闡述)。

【0156】 核酸分子可進一步包含其他核酸序列, 包括 (但不限於) 限制核酸內切酶裂解位點 (選殖連接子)。核酸分子可使用多種適合的限制性核酸內切酶產生, 其中核酸內切酶裂解位點可保持於最終核酸分子中。

【0157】 核酸分子可為表現卡匣之一部分。表現卡匣可包含啟動子、包含所揭示之核酸分子之開放閱讀框架及 3' 非轉譯區域。表現卡匣可用於引導宿主細胞之機器以產生所揭示之融合蛋白。

【0158】 亦提供包含所揭示之核酸分子之載體。適合的載體包括例如細菌載體、病毒載體、裸 DNA 載體及裸 RNA 載體。

【0159】 *ActAN100-PAP* 融合蛋白

【0160】 本文中揭示融合蛋白, 其包含 *ActAN100* 多肽及 *PAP* 多肽。

【0161】 適合的 PAP 多肽包括 PAP 之胺基酸 30-386 (「PAP₃₀₋₃₈₆」)。在一些具體實例中，PAP 多肽可包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，PAP 多肽可由與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。在一些具體實例中，PAP 多肽可基本上由與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列組成。

【0162】 適合的信號序列包括例如 ActAN100 (如 SEQ ID NO:60 中所闡述)、ActAN100* (如 SEQ ID NO:2 中所闡述)、LLO441 (如 SEQ ID NO:49 中所闡述)、LLO441 Δ PEST (如 SEQ ID NO:51 中所闡述) 及 LLO441 Δ 26 (如 SEQ ID NO:53 中所闡述)。在一些具體實例中，ActAN100 多肽可包含與 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在其他具體實例中，ActAN100*多肽可包含與如 SEQ ID NO:2 中闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0163】 ActAN100-PAP 融合蛋白可進一步包含 SL8 多肽。SL8 多肽為 T 細胞抗原決定基標籤(來自雞卵白蛋白之「SIINFEKL」(OVA257-264))，其可用於幫助藉由例如西方墨點法偵測所連接之抗原。SL8 為 I 類 (Kb) 受限肽抗原決定基，其由 I 類 MHC 分子 (與 C57/BL6 小鼠相關之 H-2Kb) 表

現。

【0164】 在一些具體實例中，ActAN100-PAP 融合蛋白可包含 ActAN100 多肽及 PAP 多肽、由 ActAN100 多肽及 PAP 多肽組成或基本上由 ActAN100 多肽及 PAP 多肽組成，該 ActAN100 多肽包含與 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，該 PAP 多肽包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，ActAN100-PAP 融合蛋白可包含 ActAN100*多肽及 PAP 多肽、由 ActAN100*多肽及 PAP 多肽組成或基本上由 ActAN100*多肽及 PAP 多肽組成，該 ActAN100*多肽包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，該 PAP 多肽包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1-459 中所闡述之 ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。在一些具體實例中，融合蛋白可包含與如 SEQ ID NO:33 中所闡述之 ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列、由該胺基酸序列組成或基本上由該胺基酸序列組成。

【0165】 所揭示之融合蛋白可在如本文中其他地方所揭示之許多適

合的宿主細胞中表現。在一些具體實例中，舉例而言，融合蛋白可在細菌中表現，諸如單核球增多性李氏菌或其經遺傳修飾之形式。

【0166】 亦揭示編碼 ActAN100-PAP 融合蛋白之核酸分子。在一些具體實例中，編碼 ActAN100-PAP 融合蛋白之核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:32 中闡述之 *actA-ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸、由該聚核苷酸組成或基本上由該聚核苷酸組成。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0167】 適合的適合的信號序列包括例如 *ActAN100* (如 SEQ ID NO:59 中所闡述)、*LLO441* (如 SEQ ID NO:48 中所闡述)、*LLO441ΔPEST* (如 SEQ ID NO:50 中所闡述)及 *LLO441Δ26*(如 SEQ ID NO:52 中所闡述)。

【0168】 核酸分子可進一步包含其他核酸序列，包括(但不限於)限制核酸內切酶裂解位點(選殖連接子)。核酸分子可使用多種適合的限制性核酸內切酶產生，其中核酸內切酶裂解位點可保持於最終核酸分子中。

【0169】 核酸分子可為表現卡匣之一部分。表現卡匣可包含啟動子、包含所揭示之核酸分子之開放閱讀框架及 3'非轉譯區域。表現卡匣可用於引導宿主細胞之機器以產生所揭示之融合蛋白。

【0170】 亦提供包含所揭示之核酸分子之載體。適合的載體包括例如細菌載體、病毒載體、裸 DNA 載體及裸 RNA 載體。

【0171】 包含編碼免疫原性多肽之核酸分子的宿主細胞

【0172】 亦提供包含所揭示之核酸分子中之任一者的宿主細胞。亦揭示表現由所揭示之核酸分子中之任一者編碼之融合蛋白的宿主細胞。

【0173】 適合的宿主細胞包括例如細菌。宿主細胞可經滅毒、共生及/或殺滅，但具有代謝活性。在例示性具體實例中，宿主細胞可為經滅毒、共生及/或殺滅，但具有代謝活性之細菌。適合的細菌包括（但不限於）單核球增多性李氏菌、弗氏志賀菌（*Shigella flexneri*）、大腸桿菌（*Escherichia coli*）、小腸結腸炎耶爾森氏菌（*Yersinia enterocolitica*）、鼠傷寒沙門桿菌（*Salmonella typhimurium*）、傷寒沙門氏菌（*Salmonella typhi*）或分枝桿菌（*mycobacterium*）物種，或其經修飾之形式。在一些具體實例中，舉例而言，宿主細胞可為單核球增多性李氏菌或其經修飾之形式。修飾包括突變、變化及其他遺傳變化/變異，以及熱處理或化學修飾，其降低宿主細胞對個體之毒性。細菌可經修飾例如以降低與個體內之細胞的結合、降低自一個細胞對個體內另一個細胞之傳播、降低個體中之細胞外生長或降低個體中之細胞內生長。

【0174】 適合作為宿主細胞之細菌菌株包括美國專利申請案第 13/988,076 號（美國專利公開案第 2014/037662 號）中所描述之細菌菌株，其以全文引用的方式併入本文中。舉例而言，宿主細胞可為單核球增多性李斯特菌之活滅毒菌株，其經遺傳修飾以包含 *actA* 及/或 *inlB* 中之緩解突變，且較佳為所有或一部分 *actA* 及 *inlB* 之缺失（在本文中稱為「*Lm* $\Delta actA/\Delta inlB$ 」），且含有編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。在一些具體實例中，單核球增多性李氏菌可為 *actA* 缺失（ $\Delta actA$ ）突變體、*actA* 插入突變體、*inlB* 缺失（ $\Delta inlB$ ）突變體、*inlB* 插入突變體或其組合。舉例而言，單核球增多性李氏菌可為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。

【0175】 宿主細胞可包含所揭示之核酸分子中之一或多者。一或多個

核酸分子可整合至宿主細胞基因組中。此類宿主細胞可含有受宿主細胞表現序列控制之核酸且從而無需真核轉錄或轉譯元件。核酸分子可整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些具體實例中，核酸分子可整合至 *actA* 基因座中。在一些具體實例中，核酸分子可整合至 *inlB* 基因座中。在一些具體實例中，核酸分子可整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。表 4 提供包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子之宿主細胞的例示性清單，其中核酸分子整合至宿主細胞基因組中。以下清單意欲僅為例示性。

表 4

菌株	背景	基因座	抗原表現卡匣
Lm11	Lm $\Delta actA$ $\Delta inlB$	-	-
DP-L4027	Lm Δhly	-	-
BH5258	Lm $\Delta actA$ $\Delta inlB$	<i>actA</i>	ActAN100*-EGFRvIIIx5-SSX2
		<i>inlB</i>	ActAN100*-EGFRvIIIx5-PAP ₃₃₋₃₈₆
		<i>tRNA^{Arg}</i>	ActAN100*-EGFRvIIIx5-NKX3.1 ₁₁₋₂₃₄ - PSMA _{1-20, 44-138, 169-750}
BH5290	Lm $\Delta actA$ $\Delta inlB$	<i>actA</i>	ActAN100*-EGFRvIIIx5-SSX2
		<i>inlB</i>	ActAN100*-EGFRvIIIx5-PAP ₃₃₋₃₈₆
		<i>tRNA^{Arg}</i>	ActAN100*-EGFRvIIIx5-NKX3.1 (R41G) ₁₁₋₂₃₄ -PSMA _{1-20, 44-138, 169-750}
BH4598	Lm $\Delta actA$ $\Delta inlB$	<i>inlB</i>	ActAN100*-NKX3.1-PAP ₃₃₋₃₈₆
		<i>tRNA^{Arg}</i>	ActAN100*-SSX2
BH4602	Lm $\Delta actA$ $\Delta inlB$	<i>inlB</i>	ActAN100*-NKX3.1-PAP ₃₃₋₃₈₆
		<i>tRNA^{Arg}</i>	ActAN100*-EGFRvIIIx5-SSX2
BH2868	Lm $\Delta actA$ $\Delta inlB$	<i>tRNA^{Arg}</i>	ActAN100*-PAP ₃₃₋₃₈₆
PL1631	Lm $\Delta actA$ $\Delta inlB$	<i>tRNA^{Arg}</i>	ActAN100*-EGFRvIIIx1-PAP ₃₃₋₃₈₆
PL1629	Lm $\Delta actA$ $\Delta inlB$	<i>tRNA^{Arg}</i>	ActAN100*-EGFRvIIIx2-PAP ₃₃₋₃₈₆
PL1627	Lm $\Delta actA$ $\Delta inlB$	<i>tRNA^{Arg}</i>	ActAN100*-EGFRvIIIx3-PAP ₃₃₋₃₈₆
PL1625	Lm $\Delta actA$ $\Delta inlB$	<i>tRNA^{Arg}</i>	ActAN100*-EGFRvIIIx4-PAP ₃₃₋₃₈₆
PL1623	Lm $\Delta actA$ $\Delta inlB$	<i>tRNA^{Arg}</i>	ActAN100*-EGFRvIIIx5-PAP ₃₃₋₃₈₆

【0176】 相反，宿主細胞可包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子以染色體外方式位於宿主細胞內。舉例而言，可將所揭示之編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子中之一或多者插入宿主細胞內附加型（episomal）質體上之表現卡匣中。

【0177】 在一些具體實例中，宿主細胞可包含所揭示之核酸分子中之一或多者，其中核酸分子包含：

a)聚核苷酸之一或多個複本，其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，及與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 *SSX2* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；

b)聚核苷酸之一或多個複本，其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；

c)聚核苷酸之一或多個複本，其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性；與如 SEQ ID NO:24 中所闡述之 *NKX3.1₁₁₋₂₃₄* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；

d)聚核苷酸之一或多個複本，其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv)

100%一致性；與如 SEQ ID NO:17 中所闡述之 *NKX3.1(R41G)*₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA*_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；

e) 與如 SEQ ID NO:28 中所闡述之 *NKX3.1* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP*₃₃₋₃₈₆ 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；

f) 與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的 *ActAN100** 聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 *SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的 *SSX2* 聚核苷酸；

g) 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100-PAP*₃₀₋₃₈₆-*SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；或

h) 其任何組合，

i) 其中核酸分子整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中，或其中核酸分子插入宿主細胞內附加型質體上之表現卡匣中。

【0178】 在一些態樣中，a) -h) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0179】 如本文中其他地方所揭示，所揭示之免疫原性融合蛋白及編碼其之核酸分子可包含一或多個 EGFRvIII 多肽。因此，「與如 SEQ ID NO:5

中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸之一或多個複本」包括(但不限於)免疫原性融合蛋白及編碼其之核酸分子, 其包含 2、3、4、5 個或更多個 *EGFRvIII* 多肽之複本。

【0180】 在一些具體實例中, 宿主細胞可包含核酸分子中之一或多者, 該等核酸分子包含:

a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;

b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;

c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;

d) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;

e) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;

f) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;

g) 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核酸序列;

- h) 與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列;
- i) 與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列;
- j) 與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列;
- k) 與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列;
- l) 其任何組合,
- m) 其中核酸分子整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中, 或其中核酸分子插入宿主細胞內附加型質體上之表現卡匣中。

【0181】 在一些態樣中, a) -l) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0182】 宿主細胞可包含核酸分子, 其包含: (a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列; (b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列; 及 (c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中, 可將與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii)

99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *actA* 基因座中；可將與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中；且可將與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0183】 宿主細胞可包含核酸分子，其包含：(a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；(b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 (c) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1 (R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *actA* 基因座中；可將與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中；且可將與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}*

基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0184】 宿主細胞可包含核酸分子，其包含：(a) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 (b) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中，且可將與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0185】 宿主細胞可包含核酸分子，其包含：(a) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 (b) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中，且可將與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0186】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其包含編碼以下者之核酸序列：

a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合

蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；

e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；

f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100* 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性之胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性之胺基酸序列；或

g) ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中融合蛋白包含 ActAN100* 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性之胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性之胺

基酸序列；

【0187】 其中核酸分子整合至 actA 基因座、inlB 基因座或 tRNA^{Arg} 基因座中，或其中核酸分子插入宿主細胞內附加型質體上之表現卡匣中。

【0188】 在一些態樣中，a) -g) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0189】 宿主細胞可表現一或多種融合蛋白，其包含：

【0190】 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

【0191】 EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

【0192】 EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}

具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

【0193】 EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

【0194】 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

【0195】 ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100* 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列；或

【0196】 ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中融合蛋白包含 ActAN100*

多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列。

【0197】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其包含編碼以下者之核酸序列：

a) 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

b) 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

c) 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

d) 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

e) 與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或

iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

f) 與如 SEQ ID NO:31 中所闡述之 ActAN100*-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

g) 與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1-459 中所闡述之 ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

h) 與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

i) 與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

j) 與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

k) 與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；或

l) 其任何組合；

m) 其中核酸分子整合至 actA 基因座、inlB 基因座或 tRNA^{Arg} 基因座中，或其中核酸分子插入宿主細胞內附加型質體上之表現卡匣中。

【0198】 在一些態樣中，a) -l) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0199】 宿主細胞可表現一或多種融合蛋白，其包含：

a) 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

b) 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

c) 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

d) 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

e) 與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

f) 與如 SEQ ID NO:31 中所闡述之 ActAN100*-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

g) 與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1-459 中所闡述之 ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

h) 與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

i) 與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

j) 與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

k) 與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；或

l) 其任何組合。

【0200】 本文中提供重組型李斯特菌 (*Listeria*)，其經修飾以包含所揭示之核酸分子中之任一者。核酸分子可以染色體外形式存在於李斯特菌中，或可整合至細菌基因組中。在一些具體實例中，舉例而言，宿主細胞可為單核球增多性李氏菌 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體，其具有編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，該免疫原性融合蛋白整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。李斯

特菌可用作表現平台以用於表現對宿主細胞而言為異源之所揭示之融合蛋白。此類表現可引起例如對含有宿主細胞之個體中之異源融合蛋白之免疫反應。

【0201】 免疫原性融合蛋白之表現由 *Lm actA* 啟動子驅動，其在 *Lm* 感染宿主細胞時高度誘導。*actA* 基因駐留於 PrfA 區域中，其為表現受 PrfA 控制及誘導之一系列 *Lm* 毒性基因，PrfA 為在受感染之宿主細胞之情形下誘導之轉錄活化因子蛋白質。所揭示之核酸分子中之表現卡匣獨佔地利用 *Lm* 轉錄、轉譯及分泌機器且其不含任何哺乳動物表現元件（諸如哺乳動物表現系統之啟動子或終止子區域特徵）。因此，與必須利用哺乳動物宿主細胞機器以表現指定相關基因之基於質體 DNA 或基於病毒之載體不同，且根據定義，其中基因轉移為基因表現之前提條件，*Lm* 為「自含型」自由活有機體。在經疫苗接種之宿主之受感染之細胞內，獨佔地使用所揭示之宿主細胞之原核表現機器以在宿主細胞內合成融合蛋白，其接著分泌至感染細胞之細胞質中以用於抗原處理及呈現。

【0202】 在一些具體實例中，宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其中該一或多種核酸分子包含如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2*、如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 及如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}*。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0203】 在一些具體實例中宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其中該一或多種核酸分子由以下者組成：如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2*、如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 及如 SEQ

ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}*。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0204】 宿主細胞可與醫藥學上可接受之賦形劑組合。

【0205】 本文中亦提供包含所揭示之宿主細胞及醫藥學上可接受之賦形劑的疫苗。疫苗可以足以引起如本文中所揭示之適合的免疫反應的量投予個體。

【0206】 引發免疫反應之方法

【0207】 本文中亦揭示引發個體中之免疫反應之方法，其包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。在一些具體實例中，該方法包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞表現本文中所揭示之融合蛋白中之一或多者。

【0208】 如本文中所使用，「宿主細胞」包括一或多個宿主細胞，其中各宿主細胞可包含一或多種編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。在一些具體實例中，宿主細胞可包含相同的編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。舉例而言且不意欲為限制性，該方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼 *EGFRvIII-SSX2* 之核酸分子。在一些具體實例中，宿主細胞可包含不同的編碼不同免疫原性融合蛋白之核酸分子。

【0209】 該等方法可使用本文中所揭示之宿主細胞中之任一者進行，其中宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。

【0210】 引發個體中之免疫反應之方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，該宿主細胞包含一或多個核酸分子，該等核酸分子包含編碼以下者之核酸序列：

a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有

至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性。ii) 95%一致性。iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

g) ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

h) 其任何組合。

【0211】 在一些態樣中，a) -h) 中列舉之一或多個核酸分子可操作

地連接於啟動子。

【0212】 本文中揭示引發個體中之免疫反應之方法，其包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞表現一或多種融合蛋白，其包含：

a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合

蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；

e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；

f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100* 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；

g) ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100* 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺

基酸序列；或

h) 其任何組合。

【0213】 在一些具體實例中，該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含一或多個與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸之複本，及與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 *SSX2* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之免疫原性融合蛋白。

【0214】 在一些具體實例中，該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含一或多個與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸之複本，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP³³⁻³⁸⁶* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之免疫原性融合蛋白。

【0215】 在一些具體實例中，該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含一或多個與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致

性的聚核苷酸之複本；與如 SEQ ID NO:24 中所闡述之 *NKX3.1₁₁₋₂₃₄* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之免疫原性融合蛋白。

【0216】 在一些具體實例中，該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含一或多個與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFR_{vIII}* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸之複本；與如 SEQ ID NO:17 中所闡述之 *NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之免疫原性融合蛋白。

【0217】 在一些具體實例中，該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:28 中所闡述之 *NKX3.1* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。

在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之免疫原性融合蛋白。

【0218】 在一些具體實例中，該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的 *ActAN100** 聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 *SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的 *SSX2* 聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之免疫原性融合蛋白。

【0219】 在一些具體實例中，該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之免疫原性融合蛋白。

【0220】 在一些具體實例中，該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含以上核酸分子之任何組合。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之免疫原性融合蛋白。

【0221】 宿主細胞可包含所揭示之核酸分子中之一或多者，其中核酸

分子包含：

- a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- d) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- e) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- f) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- g) 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- h) 與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- i) 與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- j) 與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%

一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

k) 與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

l) 其組合。

【0222】 在一些態樣中，a) -l) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0223】 在一些具體實例中，宿主細胞表現一或多種融合蛋白，該一或多種融合蛋白由包含以下者之核酸分子表現：

a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列；

d) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列；

e) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

f) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

- g) 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核酸序列;
- h) 與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;
- i) 與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;
- j) 與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;
- k) 與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;
- l) 其組合。

【0224】 在一些態樣中, a) -l) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0225】 該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物, 其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子, 其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中, 宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0226】 該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物, 其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子, 其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii)

95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0227】 該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0228】 該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0229】 該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0230】 該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿

主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActANI00*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0231】 該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActANI00-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0232】 該方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0233】 該方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現

由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0234】 該方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0235】 該方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0236】 該方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0237】 如本文中先前所描述，核酸分子可整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中或可插入宿主細胞內附加型質體上之表現卡匣中。

【0238】 在一些具體實例中，該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含一或多個編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。該等方法中可使用本文中描述之包含一或多個核酸分子之宿主細胞中之任一者。

【0239】 該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含：(a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；(b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 (c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *actA* 基因座中；可將與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中；且可將與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0240】 該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，其中該核酸分子包含：(a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；(b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 (c) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *actA* 基因座中；可將與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中；且可將與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0241】 該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞表現一或多種融合蛋白，該融合蛋白由包含以下者之核酸分子表現：

a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列; 及

c) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。

【0242】 在一些態樣中, a) -c) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0243】 在一些具體實例中, 該一或多個核酸分子由以下者組成: 如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2*、如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 及如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}*。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0244】 該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物, 其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子, 其中該核酸分子包含: (a) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列; 及 (b) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中, 可將與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中, 且可將

與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中, 宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0245】 該等方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物, 其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子, 其中該核酸分子包含: (a) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; 及 (b) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActANI00*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中, 可將與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中, 且可將與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActANI00*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中, 宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0246】 本文中所揭示之宿主細胞中之任一者適用於所揭示之方法中。舉例而言, 宿主細胞可為單核球增多性李氏菌之活滅毒菌株, 其經遺傳修飾以包含 *actA* 及/或 *inlB* 中之緩解突變, 且較佳缺失所有或一部分 *actA* 及 *inlB* (在本文中稱為「*Lm ΔactA/ΔinlB*」), 且含有編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。在一些具體實例中, 單核球增多性李氏菌可為 *actA* 缺失突

變、actA 插入突變、inlB 缺失突變、inlB 插入突變或其組合。舉例而言，單核球增多性李氏菌可為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。

【0247】 向個體投予組成物之適合的模式包括（但不限於）靜脈內、經口、皮下、皮內、肌肉內、腹膜內、經黏膜、經鼻投藥或其任何組合。在一些具體實例中，投藥步驟可靜脈內進行。

【0248】 宿主細胞可用作表現平台以在個體內表現所揭示之免疫原性融合蛋白，由此引發針對含有宿主細胞之個體中之異源融合蛋白的免疫反應。舉例而言，融合蛋白可由宿主細胞在個體內受感染細胞之細胞質液中表現及分泌。受感染細胞包括個體內任何可吸收宿主細胞之細胞。在一些具體實例中，受感染細胞可為抗原呈現細胞。抗原呈現細胞（APC）為用於向 T 細胞呈現抗原之免疫系統之細胞。APC 包括樹突狀細胞、單核細胞、巨噬細胞、邊際區域庫普弗細胞（marginal zone Kupffer cells）、微神經膠質細胞、朗格罕氏細胞（Langerhans cells）、T 細胞及 B 細胞。在一些具體實例中，融合蛋白可在個體之一或多個細胞中表現。

【0249】 在一些具體實例中，方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼融合蛋白之核酸分子，該等融合蛋白包含：

a) 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

b) 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

c) 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段;

d) 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段;

e) 與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段;

f) 與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段;

g) 與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段;

h) 與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段;

i) 與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段; 或

j) 其任何組合。

【0250】 在一些態樣中，a) -j) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0251】 所揭示之方法可用於引發 EGFRvIII 免疫反應、SSX2 免疫反應、PAP 免疫反應、NKX3.1 免疫反應、PSMA 免疫反應、針對李斯特菌之免疫性或其任何組合。因此，提供引發個體中之 EGFRvIII 免疫反應之方法，其包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。亦提供引發個體中之 SSX2 免疫反應之方法，其包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。亦提供引發個體中之 PAP 免疫反應之方法，其包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。亦提供引發個體中之 NKX3.1 免疫反應之方法，其包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。亦提供引發個體中之 PSMA 免疫反應之方法，其包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。亦提供引發個體中之針對李斯特菌之免疫性的方法，其包含投予個體包含單核球增多性李氏菌之組成物，其中宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。

【0252】 增加抗原肽之表現之方法

【0253】 本文中亦揭示增加抗原肽之表現之方法，其包含在宿主細胞中表現所揭示之核酸分子中之一或多者。

【0254】 該等增加抗原多肽之表現之方法可包含在宿主細胞中表現

核酸分子，該核酸分子包含編碼以下者之核酸序列：

a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

g) ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

h) 其任何組合。

【0255】 在一些態樣中，a) -h) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0256】 該等方法可使用本文中所揭示之核酸分子中之任一者進行。在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸之一或多個複本，及與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 *SSX2* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸之一或多個複本，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸之一或多個複本；與如 SEQ ID NO:24 中所闡述之 *NKX3.1₁₁₋₂₃₄* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在

一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸之一或多個複本；與如 SEQ ID NO:17 中所闡述之 *NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:28 中所闡述之 *NKX3.1* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 90%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0257】 在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 *SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0258】 在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致

性的聚核苷酸。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0259】 在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現以上核酸分子之任何組合。

【0260】 宿主細胞可包含以下核酸分子中之一或多者：

- a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- d) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- e) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- f) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- g) 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核酸序列；
- h) 與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

i) 與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列;

j) 與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列;

k) 與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列;
或

l) 或其組合。

【0261】 在一些態樣中, a) -l) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0262】 在一些具體實例中, 該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子, 該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0263】 在一些具體實例中, 該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子, 該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0264】 在一些具體實例中, 該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子, 該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。在一些態樣中, 核

酸分子可操作地連接於啟動子。

【0265】 在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0266】 在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0267】 在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0268】 在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0269】 在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0270】 在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0271】 在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0272】 如本文中先前所描述，核酸分子可整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中或可插入宿主細胞內附加型質體上之表現卡匣中。

【0273】 在一些具體實例中，該等方法可包含在宿主細胞中表現以上核酸分子中之一或多者。

【0274】 該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該包含：(a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；(b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 (c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，

ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *actA* 基因座中；可將與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中；且可將與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0275】 該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該包含：(a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；(b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 (c) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *actA* 基因座中；可將與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中；且可將與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序

列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0276】 該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含：(a) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列；及 (b) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中，且可將與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0277】 該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含：(a) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列；及 (b) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基

因座中，且可將與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0278】 所揭示之方法可在任何支持或可經組態以支持所揭示之核酸分子之轉錄及抗原多肽之表現的宿主細胞中進行，包括（但不限於）細菌細胞、病毒細胞、酵母細胞、昆蟲細胞及哺乳動物細胞。表現步驟可藉由將核酸分子引入宿主細胞且使宿主細胞機器產生抗原多肽來進行。舉例而言，宿主細胞可為單核球增多性李氏菌之活滅毒菌株，其經遺傳修飾以包含 *actA* 及/或 *inlB* 中之緩解突變，且較佳缺失所有或一部分 *actA* 及 *inlB*（在本文中稱為「*Lm ΔactA/ΔinlB*」），且含有編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。在一些具體實例中，單核球增多性李氏菌可為 *actA* 缺失突變、*actA* 插入突變、*inlB* 缺失突變、*inlB* 插入突變或其組合。舉例而言，單核球增多性李氏菌可為 *ΔactA/ΔinlB* 突變體。

【0279】 或者，表現步驟可藉由向感興趣的細胞投予宿主細胞來進行，其中抗原多肽在該感興趣的細胞內產生。在一些具體實例中，表現步驟可藉由用宿主細胞感染感興趣的細胞來進行，其中抗原多肽在感興趣的細胞內產生。在一些具體實例中，表現步驟可藉由向個體投予宿主細胞來進行，其中抗原多肽在個體內產生。

【0280】 該等方法可包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子編碼包含以下者之融合蛋白：

a) 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之

EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

b) 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

c) 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

d) 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

e) 與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

f) 與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

g) 與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段；

h) 與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之

EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段;

i) 與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列或其免疫原性片段; 或

j) 其任何組合。

【0281】 在一些態樣中, a) -j) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0282】 治療癌症之方法

【0283】 本文中揭示治療有需要個體之癌症之方法, 該等方法包含授予個體治療有效量之包含宿主細胞之組成物, 其中該宿主細胞包含本文中所揭示之核酸中之一或多者。在一些具體實例中, 宿主細胞表現由該一或多個核酸分子編碼之一或多個融合蛋白。舉例而言, 宿主細胞可包含一或多種核酸分子, 其包含編碼以下者之核酸序列:

a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 SSX2 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;

b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 PAP 多肽, 其包含與如 SEQ

ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;

c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; NKX3.1 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 及 PSMA 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;

d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; NKX3.1 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 及 PSMA 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;

e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 PAP 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii)

95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

g) ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 100 中所闡述之 ActAN100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

h) 其任何組合。

【0284】 在一些態樣中，a) -h) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0285】 亦揭示治療有需要個體之癌症之方法，該方法包含投予個體治療有效量之包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞表現一或多種融合蛋白，其包含：

a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii)

99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

g) ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 100 中所闡述之 ActAN100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

h) 其任何組合。

【0286】 在一些具體實例中，宿主細胞表現 (a)、(b) 及 (d)。

【0287】 在一些具體實例中，該一或多個核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該一或多個核酸分子可

包含與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該一或多個核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該一或多個核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該一或多個核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該一或多個核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該一或多個核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該一或多個核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii)

95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該一或多個核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該一或多個核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該一或多個核酸分子可包含與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，該一或多個核酸分子可包含其任何組合。宿主細胞可表現由以上核酸分子中之任一者編碼之融合蛋白。

【0288】 在一些態樣中，該等方法包含投予個體治療有效量之包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞表現一或多種融合蛋白，該等融合蛋白由包含以下者之核酸分子表現：

a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
及

c) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA₁₋₂₀*

44-138, 169-750 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。

【0289】 在一些態樣中, a) -c) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0290】 在一些具體實例中, 核苷酸序列可操作地連接於 ActA 啟動子。ActA 啟動子可具有如 SEQ ID NO:21 中闡述之序列。

【0291】 在一些態樣中, 融合蛋白由核酸分子表現, 該核酸分子由以下者組成:

a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;

b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;
及

c) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。

【0292】 在一些態樣中, a) -c) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0293】 在一些具體實例中, 核苷酸序列可操作地連接於 ActA 啟動子。ActA 啟動子可具有如 SEQ ID NO:21 中闡述之序列。

【0294】 在一些態樣中, 融合蛋白由核酸分子表現, 該核酸分子由以下者組成: 如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2*、如 SEQ ID NO:11

中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 及如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}*。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0295】 宿主細胞可包含整合至宿主細胞基因組中之核酸分子。此類宿主細胞含有受宿主細胞表現序列控制之核酸且從而無需真核轉錄或轉譯元件。核酸分子可整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些具體實例中，核酸分子可整合至 *actA* 基因座中。在一些具體實例中，核酸分子可整合至 *inlB* 基因座中。在一些具體實例中，核酸分子可整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。宿主細胞可包含編碼融合蛋白之核酸分子，其中核酸分子以染色體外方式位於宿主細胞內。舉例而言，可將所揭示之編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子中之一或多者插入宿主細胞內附加型質體上之表現卡匣中。

【0296】 該等方法可包含投予個體治療有效量之包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含一或多個核酸分子，其包含：(a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；(b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 (c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，

iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *actA* 基因座中；可將與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中；且可將與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0297】 該等方法可包含投予個體治療有效量之包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含一或多個核酸分子，其包含：(a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；(b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 (c) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1 (R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *actA* 基因座中；可將與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中；且可將與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii)

95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0298】 該等方法可包含投予個體治療有效量之包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含一或多個核酸分子，其包含：(a) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 (b) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFR^{vIIIx5}-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中，且可將與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFR^{vIIIx5}-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0299】 該等方法可包含投予個體治療有效量之包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞包含一或多個核酸分子，其包含：(a) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 (b) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些態樣中，可將與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或

iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *inlB* 基因座中，且可將與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0300】 PAP 為由前列腺柱狀上皮細胞（良性及惡性）分泌之主要蛋白質中之一種。PAP 作為免疫療法中之藥劑之功效在西普亮塞-T（sipuleucel-T）（Provenge[®]）之 2010 FDA 批准中驗證，西普亮塞-T 為靶向 PAP 作為晚期前列腺癌之治療的自體細胞免疫療法。

【0301】 PSMA 為具有葉酸水解酶及神經羧基肽酶活性之 100 kDa II 型跨膜糖蛋白。非分泌型、完整細胞表面細胞膜蛋白質 PSMA 在幾乎所有前列腺癌症中表現，其中表現在高級惡性病、轉移性疾病及抗去勢性前列腺癌中逐漸增加。PSMA 在前列腺癌中之作用未知，然而，PSMA 之表現與疾病進程有關，其表明 PSMA 在前列腺癌之進程中具有功能性作用。PSMA 亦在實體腫瘤之新生血管而非正常脈管中表現。儘管在新生血管中之作用未知，但 PSMA 之葉酸水解酶活性可能在促進上皮組織中之血小管生成方面為重要的。

【0302】 SSX 蛋白為癌症-睪丸抗原（CTA），其代表具有細胞核定位、HLA I 類缺失型睪丸或卵巢生殖系細胞中之受限表現及多種組織學來源之腫瘤中（尤其晚期癌症中）之頻繁過表現的高度同源 CTA 之超家族。SSX 蛋白之表現已與幹細胞遷移相關，其表明其在轉移性表現型中起重要生物作用。因為胚細胞不表現 I 類 MHC 分子，其受保護避免旁觀者自體免疫性。SSX2 在癌細胞中之過表現及其在正常 HLA I 類表現細胞中之受限表現使得

SSX2 成為基於 T 細胞之策略之特定有吸引力的免疫療法目標。CTAs 通常僅在睪丸之胚細胞中表現且已在癌症患者中展示自發性免疫原性。CTA 在癌症組織中之異位表現使得此等蛋白質成為理想的免疫療法目標。重要的是，選擇 SSX2 作為前列腺癌之免疫目標，因為可在前列腺癌患者中偵測到對 SSX-2 具有特異性之 IgG 反應及 CD8⁺ T 細胞，且已在晚期前列腺癌中證明表現。

【0303】 NKX3.1 為同源盒蛋白且映射至人類染色體 hp21 之最小區域。NKX3.1 為正常前列腺發育所需且與胚胎前列腺發育、新生分化及成年人功能之所有態樣相關聯。其為最早已知的前列腺形成標記物且在前列腺分化之所有階段及成人期中持續表現。組織特異性調節基因 NKX3.1 為正常形態發生及前列腺之功能所必需的，而其不活化可引起可模型化瘤前病狀之前列腺上皮增生及發育不良。NKX3.1 標記具有莖幹類特性之腔細胞群體，其在男性荷爾蒙去除之後在前列腺中持續。重要的是，證實此等抗去勢性 NKX3.1 表現細胞 (CARN) 可充當前列腺癌之細胞來源，因為 NKX3.1 表現細胞之缺失使前列腺腫瘤在男性荷爾蒙去除及睪固酮耗乏之後不能發展。NKX3.1 在 CARNs 上之獨特過表現使得有可能藉由針對此抗原進行接種來靶向前列腺 CSC 之直接前驅物。此外，最近經由全基因組關聯篩檢發現人類 NKX3.1 為 7 種前列腺癌敏感性基因座中之 1 種，使其成為前列腺癌之免疫療法之極具吸引力的新抗原目標。當前分析指示可在所檢驗之幾乎所有前列腺癌症及癌轉移中發現少量 NKX3.1。因此，似乎存在在整個癌症進程中降低但不喪失 NKX3.1 表現之選擇。

【0304】 EGFR 為對細胞生長及存活至關重要的受體酪胺酸激酶。

EGFR 基因在人類癌症中頻繁過表現或突變，包括頭部及頸部、結腸、胰腺、乳房、卵巢、腎臟及惡性神經膠質瘤。EGFRvIII 由 267 個胺基酸缺失及外顯子 1 與外顯子 8 之融合產生，產生在接合點處具有新穎甘胺酸的腫瘤特異性肽。患有 EGFRvIII 表現乳癌之患者具有針對此肽之可偵測之體液及細胞免疫反應，表明其充當免疫原性新抗原。EGFRvIII 重複序列由於其與融合蛋白（PAP、PSMA、SSX2 及 NKX3.1）之較高表現及針對前列腺癌相關抗原之較高抗原特異性免疫反應之相關性而包括於所揭示之免疫原性融合蛋白中。由於原生 EGFR 為正常功能細胞群中之信號轉導所需的，值得注意的是，所揭示之免疫原性融合蛋白僅含有由腫瘤細胞中外顯子 2 至 7 之缺失表現的 EGFRvIII 新抗原區域之 21 胺基酸型片段。

【0305】 因此，可用所揭示之方法治療適合的癌症，包括表現 EGFRvIII 的癌症、表現 SSX2 的癌症、表現 PAP 的癌症、表現 NKX3.1 的癌症、表現 PSMA 的癌症或其任何組合。癌症較佳為前列腺癌。

【0306】 本文中所揭示之宿主細胞中之任一者適用於所揭示之方法中。舉例而言，宿主細胞可為單核球增多性李氏菌。在較佳態樣中，宿主細胞可為單核球增多性李氏菌之活滅毒菌株，其經遺傳修飾以包含 *actA* 及/或 *inlB* 中之緩解突變，且較佳缺失所有或一部分 *actA* 及 *inlB*（在本文中稱為「*Lm* $\Delta actA/\Delta inlB$ 」），且含有編碼所揭示之免疫原性融合蛋白中之一或多者的核酸分子。在一些具體實例中，單核球增多性李氏菌可為 *actA* 缺失（ $\Delta actA$ ）突變體、*actA* 插入突變體、*inlB* 缺失（ $\Delta inlB$ ）突變體、*inlB* 插入突變體或其組合。舉例而言，單核球增多性李氏菌可為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。

【0307】 宿主細胞可用作表現平台以用於表現由個體內之核酸分子編碼的免疫原性融合蛋白，由此引發針對 EGFRvIII 表現腫瘤細胞、SSX2 表現腫瘤細胞、PAP 表現腫瘤細胞、NKX3.1 表現腫瘤細胞及/或 PSMA 表現腫瘤細胞的抗腫瘤反應。融合蛋白可由宿主細胞在個體內受感染細胞之細胞質液中表現及分泌。受感染細胞包括個體內任何可吸收宿主細胞之細胞。在一些具體實例中，受感染細胞可為抗原呈現細胞。

【0308】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其包含編碼與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的核酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0309】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其包含編碼與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的核酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0310】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其包含編碼與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的核酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0311】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其包含編碼與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的核酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0312】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其包含編碼與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的核酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0313】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其包含編碼與如 SEQ ID NO:31 中所闡述之 ActAN100*-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0314】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其包含編碼與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1-459 中所闡述之 ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的核酸序列。在一些態樣中，核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中，宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0315】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子，其包含編碼與如 SEQ

ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 ActAN100*-EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的核酸序列。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中, 宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0316】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子, 其包含編碼與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 ActAN100*-EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的核酸序列。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中, 宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0317】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子, 其包含編碼與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 ActAN100*-EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的核酸序列。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中, 宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0318】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子, 其包含編碼與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 ActAN100*-EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的核酸序列。在一些態樣中, 核酸分子可操作地連接於啟動子。在一些具體實例中, 宿主細胞表現由核酸分子編碼之融合蛋白。

【0319】 宿主細胞可包含一或多種核酸分子, 其包含編碼以上胺基酸序列之任何組合的核酸序列。在一些具體實例中, 宿主細胞表現由該一或多個核酸分子編碼之融合蛋白之組合。舉例而言, 宿主細胞可表現一或多

種融合蛋白，其包含：

a) 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及

c) 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0320】 在一些態樣中，a) -c) 中列舉之一或多個核酸分子可操作地連接於啟動子。

【0321】 宿主細胞可表現一或多種融合蛋白，其由以下者組成：

a) 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b) 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及

c) 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0322】 宿主細胞可表現一或多種融合蛋白，其由以下者組成：如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2、如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP³³⁻³⁸⁶ 及如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1 (R41G)¹¹⁻²³⁴-PSMA^{1-20, 44-138, 169-750}。

【0323】 所揭示之方法可進一步包含在投予組成物之前，在來自個體之生物樣品中量測 EGFRvIII、SSX2、PAP、NKX3.1、PSMA 或其任何組合之表現。用於量測來自個體之生物樣品中之 EGFRvIII、SSX2、PAP、NKX3.1、PSMA 或其組合之表現量的方法包括（但不限於）免疫組織化學（IHC）、西方墨點法、顯微法、免疫沈澱、BCA 分析法、分光光度法、活體內成像或其任何組合。可在生物樣本中偵測 EGFRvIII、SSX2、PAP、NKX3.1 及/或 PSMA，包括（但不限於）血液、淋巴、體液、骨髓、實體腫瘤樣品或其任何組合。

【0324】 組成物可進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。舉例而言，宿主細胞可與任何適合的緩衝液組合，包括（但不限於）磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）及丙三醇。在一個例示性具體實例中，可在杜貝克氏磷酸鹽緩衝生理食鹽水（Dulbecco's phosphate-buffered saline；PBS）及丙三醇中調配組成物，冷凍儲存（處於或低於-60°C 下）直至投藥，且在氯化鈉中藉由靜脈內（IV）輸注經適合的時間段投予。熟習此項技術者將知曉，投予組成物之時間段部分取決於癌症類型、癌症之嚴重度及個體之年齡、體重等。組成物較佳可經數小時時段投予。舉例而言，組成物可經 1-2 小時時段投予。在其他具體實例中，組成物可在小於 1-2 小時內投予。在其他具體實例

中，組成物可在大於 1-2 小時內投予。

【0325】 治療可包括組成物之單一劑或組成物之多重劑。因此，所揭示之方法可包含投予個體包含宿主細胞之組成物之一或多劑，其中宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子。可決定劑的數目之因素包括例如癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合。不意欲為限制性，可基於癌症之進程或降低進程失效、癌症症狀之嚴重度增加或嚴重度無變化、癌症症狀之出現率增加或出現率無變化、腫瘤尺寸增加或腫瘤尺寸無變化或其任何組合賴增加劑的數目。舉例而言，可投予個體 1 至 100 劑或更多劑之組成物。

【0326】 可決定宿主細胞之劑的因素包括例如癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合。在一些具體實例中，組成物可包含宿主細胞之約 1×10^8 至約 1×10^9 個菌落形成單位（CFU）。在一些態樣中，組成物可包含宿主細胞之約 1×10^8 個 CFU。在一些態樣中，組成物可包含宿主細胞之約 1×10^9 個 CFU。

【0327】 組成物可約每 7 天投予一次、約每 14 天投予一次、約每 21 天投予一次、約每 28 天投予一次、約每 35 天投予一次、約每 42 天投予一次、約每 49 天投予一次、約每 56 天投予一次、約每 63 天投予一次、約每 70 天投予一次、約每 77 天投予一次、約每 84 天投予一次或約每 91 天投予一次。

【0328】 基於前述內容，熟習此項技術者將理解，可藉由投予所描述之本文中所描述之組成物中之任一者的劑來治療個體之癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥以

所描述之常規間隔重複。因此，在一個具體實例中，可以約 1×10^8 至約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 7 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 至約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 14 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 至約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 21 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 至約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 35 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 至約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 45 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 至約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 60 天重複一次。此外，

本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 至約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 90 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 7 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 14 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 21 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 35 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 45 天重複一次。

此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 60 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^8 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 90 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 7 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 14 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 21 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 35 天重複一次。

此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 45 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 60 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。在一個具體實例中，可以約 1×10^9 個 CFU 之劑量投予個體組成物，以治療癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合，其中給藥約每 90 天重複一次。此外，本文中所描述之組成物可以適於此類劑量以此方式投予之醫藥學製劑形式製備。

【0329】 治療較佳可包括其中不投予個體組成物之給藥之間的時間段。舉例而言，該等方法可包含投予個體第一劑之包含宿主細胞之組成物，其中宿主細胞包含編碼免疫原性融合蛋白之核酸分子，監測第一劑之功效，且若第一劑無效，則投予個體一或多劑之組成物。可決定組成物之功效的因素包括例如癌症之進程、癌症症狀之嚴重度、癌症症狀之出現率、腫瘤尺寸或其任何組合。不意欲為限制性，癌症發展或降低癌症進程失效、癌症症狀之嚴重度增加或嚴重度不變化、癌症症狀之出現率增加或出現率不變化、腫瘤尺寸增加或尺寸不變化或其任何組合可指示第一劑之組成物無效。各次給藥之間適合的時間段包括數天、數週或數月。在一些具體實

例中，各次給藥之間的時間段可為約 1 天至約 90 天、約 5 天至約 80 天、約 10 天至約 70 天、約 15 天至約 60 天、約 20 天至約 50 天或約 25 天至約 40 天。舉例而言，各次給藥之間的週期可為約 1 天、約 2 天、約 3 天、約 4 天、約 5 天、約 6 天、約 7 天、約 14 天、約 21 天、約 28 天、約 35 天、約 42 天、約 49 天、約 56 天、約 60 天、約 65 天、約 70 天、約 80 天、約 85 天或約 90 天。

【0330】 向個體投予組成物之適合的模式包括（但不限於）靜脈內、經口、皮下、皮內、肌肉內、腹膜內、經黏膜、經鼻投藥或其任何組合。在一些具體實例中，投藥步驟可靜脈內進行。

【0331】 治療可進一步包含在投予組成物之後投予個體抗生素。舉例而言，一旦投予患者最終劑之組成物且在適合的間隔時間之後，可投予患者抗生素。因此，在較佳態樣中，在組成物之最後一次給藥之後投予抗生素。在對青黴素過敏之個體中，適合的抗生素包括（但不限於）阿莫西林（amoxicillin）或甲氧苄啶（trimethoprim）/磺胺甲基異噁唑。熟習此項技術者將能夠測定用於投予個體抗生素之足夠的劑及給藥時程。

【0332】 提供以下實施例以進一步描述一些本文中所揭示之具體實例。實施例意欲說明但不限制所揭示之具體實例。

【0333】 實施例

【0334】 方法

【0335】 疫苗菌株之分子構築

【0336】 如 Brockstedt, D.G.等人, *Listeria*-based cancer vaccines that segregate immunogenicity from toxicity. PNAS (2004) 101(38): 13832-13837 (其以

全文引用的方式併入本文中) 中所描述，在單核球增多性李氏菌 $\Delta actA$ $\Delta inlB$ 菌株背景中構築所有疫苗菌株。使用單核球增多性李氏菌密碼子偏移對 EGFRvIII、SSX2、PAP、NKX3.1 及 PSMA 開放閱讀框架進行密碼子最佳化，接著對表 1 中所描述之片段進行 PCR 擴增且在 *actA* 啟動子控制下選殖，且可操作地與經修飾之 ActAN100* 序列連接，如國際公開案第 WO2014/106123 號；美國公開案第 2014/186387 號中所揭示，其以引用的方式併入本文中。藉由對偶基因交換在 *actA* 或 *inlB* 基因座處插入抗原表現卡匣，如 Camilli, A.等人, Dual roles of *plcA* in *Listeria monocytogenes* pathogenesis. *Molecular Microbiology* (1993) 8(1): 143-157 中所描述，其以全文引用的方式併入本文中。藉由自缺失 *actA* 或 *inlB* 之任一側將約 1 千鹼基之 DNA 序列選殖至 pKSV7 之衍生物中來組裝對偶基因交換載體。將抗原表現卡匣選殖至 *actA* 或 *inlB* 側接同源性之間的 pKSV7 載體中。

【0337】 將單一表現卡匣選殖至包含 *actA* 啟動子、ActAN100*編碼序列、5 個 21 胺基酸型 EGFRvIII 接合區域之複本及密碼子最佳化全長 SSX2 序列之 *actA* 對偶基因交換載體中，且用於構築菌株 BH5258 及 BH5290。類似地，將兩個表現卡匣選殖至 *inlB* 對偶基因交換載體中：第一表現卡匣包括 *actA* 啟動子、ActAN100*編碼序列、5 個 21 胺基酸型 EGFRvIII 接合區域之複本及編碼胺基酸 33-386 之密碼子最佳化 PAP（用於構築體 BH5258 及 BH5290）；第二表現卡匣包括 *actA* 啟動子、ActAN100*編碼序列、全長密碼子最佳化 NKX3.1 序列及編碼胺基酸 33-386 之密碼子最佳化 PAP（用於構築菌株 BH4598 及 BH4602）。如 Camilli, A.等人, Dual roles of *plcA* in *Listeria monocytogenes* pathogenesis. *Molecular Microbiology* (1993) 8(1): 143-157 中先前

所描述進行對偶基因交換。

【0338】 對於在 *tRNA^{Arg}* 基因座處插入之抗原表現卡匣，使用位點特異性再結合在 *Lm* 染色體上穩定地整合構築體。將抗原表現卡匣選殖至 pPL2 整合載體之衍生物中，如 Lauer 等人, Infect. Immun. (2008) 76: 3742-53（其以全文引用的方式併入本文中）中所描述，該載體經修飾以允許移除額外的包括所有抗生素抗性標記物之載體序列，如國際公開案第 WO2007/103225 號；美國申請案第 PCT/US2007/005457 號中所描述，其以引用的方式併入本文中。在跨越基因座處選殖及整合表現卡匣，其包括 *actA* 啟動子、ActAN100* 編碼序列、5 個 EGFRvIII 接合區域之複本、跨越胺基酸 11-243 之 NKX3.1 之密碼子最佳化序列及跨越胺基酸 1-20、44-138 及 169-750 之 PSMA。兩個變異型菌株在胺基酸 41 處之 NKX3.1 編碼序列中之單一編碼胺基酸方面不同：BH5258 編碼胺基酸 41 處之精胺酸；且 BH5290 編碼胺基酸 41 處之甘胺酸。使用來自溫度敏感性質體之短暫 FLP 重組酶表現移除質體主鏈及抗生素抗性標記物。藉由 DNA 測序確認所有最終抗原表現卡匣。

【0339】 細胞內西方墨點法

【0340】 在感染倍率 (MOI) 為 10 情況下，小鼠樹突狀細胞株 DC2.4 用單核球增多性李氏菌株接種 1 小時，細胞用 PBS 及補充有 50 μ g/mL 健大黴素 (gentamycin) 之 DMEM 培養基洗滌 3 次。在感染後 7 小時收集細胞。細胞用 SDS 樣品緩衝液溶解，收集且 4-12% 聚丙烯醯胺凝膠上處理，且轉移至硝化纖維薄膜以用於西方墨點分析。觀測抗原偵測且使用針對 ActA 蛋白質之成熟 N 端培養之 Licor Odyssey IR 偵測系統進行定量，且用抗 p60 單株抗體針對 p60 表現（不相關 *Lm* 蛋白質）進行正規化。P60 含量與實驗中

之細菌數目直接相關。

【0341】 經疫苗接種之小鼠中之抗原特異性免疫反應

【0342】 6 週齡 Balb/c 小鼠 ($n=5$) 用 5×10^6 個 cfu 靜脈內 (IV) 疫苗接種。在七天之後，收集脾且使用 SSX2、PAP、NKX3.1 或 PSMA (藉由 11 個胺基酸重疊之 15mer 肽) 或非刺激性培養基對照物至重疊肽文庫，藉由 IFN γ ELIspot 分析法量測免疫反應。對於 EGFRvIII 特異性免疫原性，6 週齡 C3H/HeN 小鼠 ($n=5$) 用 5×10^6 個 cfu 靜脈內疫苗接種。在七天之後，收集脾且使用 EGFRvIII₂₆₋₃₃ (K^k 結合肽 EEKKGNYV)，藉由 IFN γ ELIspot 分析法量測免疫反應。藉由非刺激性反應標繪各菌株/抗原之資料或作為減去背景 (非刺激性) 之資料。使用不成對 T 測試測定統計顯著性。

【0343】 針對野生型李斯特菌攻擊之保護性免疫

【0344】 Balb/c 小鼠用 2×10^6 個 cfu 之各 Lm 菌株靜脈內疫苗接種。四十天之後，用 5×10^4 個 cfu ($2 \times LD_{50}$ 劑量) 之 WT Lm 菌株 DP-L4056 靜脈內攻擊小鼠，如 Lauer, 2002 中所描述。三天之後，收集脾且均質化。在含有 200 $\mu\text{g/mL}$ 鏈黴素之 BHI 盤上塗佈稀釋物以測定每個器官之 cfu。此分析法中之偵測極限為 50 CFU。

【0345】 癌症之治療

【0346】 進行在人類中首次行進 (FIH)、1 期、開放標記、多中心、2 部分研究以表徵安全性，測定 2 期劑量 (RP2D)，評估基本臨床功效且測定單劑 ADU-741 (亦稱為菌株 BH5290) 之免疫反應 (在投予患有轉移性抗去勢性前列腺癌之個體時)。個體必須患有對激素療法不起反應且在篩選時正在發展之疾病，且已接收至少 2 種先前批准之療法。約 42 名個體將參與

研究。

【0347】 部分 1 (劑量遞增): 經設計以基於安全性及藥效學評估來測定 RP2D。依序投予兩種劑量之 ADU-741 (劑量群組 1A: 1×10^8 個 CFU 及劑量群組 1B: 1×10^9 個 CFU)。參與個體之總數將取決於何時及/或是否觀測到劑量限制性毒性。

【0348】 部分 2 (劑量擴增): 經設計以在測定 ADU-741 之 RP2D 之後評估 2 個擴增群組 (群組 2A 及 2B)。擴增群組之目標為進一步評估 ADU-741 之安全性 (群組 2A) 及評估處理前及處理後腫瘤位點處活檢體之免疫反應 (群組 2B)。

【0349】 一旦確定個體符合研究條件, 則在開放標記治療週期期間, 每 21 天靜脈內投予 ADU-741 一次。經由周邊靜脈導管投予 ADU-741。在 1 小時時段內投予研究藥物, 其中在必要時可選擇增加輸注持續時間。密切監測個體之不良事件、實驗室異常以及臨床及免疫反應。投予治療直至確認放射疾病進程、不可接受之毒性、同意戒斷、研究者決定停止治療、開始後續抗癌療法或發起人終止研究。評估安全性及功效。

【0350】 研究群體-年齡超過 18 週歲、以組織學方式確認前列腺之腺癌 (患有抗去勢性轉移性疾病)、接收至少 2 種先前批准之療法且具有至少 1 種以下疾病進程準則之個體符合研究條件: (1) 前列腺特異性抗原 (PSA) 上升, 其中至少上升 3 倍含量, 各次測定之間間隔 >1 週 (最後一次測定必須具有 ≥ 2 ng/ml 之值, 在參與之前的 2 週內獲得); (2) 可量測之疾病, 其定義為電腦斷層攝影術 (CT) 或磁共振成像 (MRI) 掃描上之新的或進行性軟組織疾病; (3) 放射性核種骨掃描或 ^{18}F 氟化鈉正電子發射斷層攝

影法/電腦斷層攝影術 (NaF PET/CT) 結果，具有至少 2 個新的骨病灶，如藉由前列腺癌臨床試驗工作組 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group ; PCWG2) 準則所測定；且必須接收至少 2 種先前批准之療法。個體之東部腫瘤協作組 (Eastern Cooperative Oncology Group ; ECOG) 效能狀態評分必須為 0 或 1。

【0351】 功效評估-由研究者根據 PCWG2 準則、實體腫瘤 (V1.1) (RECIST) 準則中之反應評估準則及免疫相關反應準則 (irRC) 評估功效評定。使用具有胸部、腹部及骨盆之 IV 對比的 CT 掃描來評估疾病反應。對 IV CT 造影劑不耐受之個體用口服造影劑進行 CT 掃描。可使用磁共振成像 (MRI) 評估無法使用 CT 充分成像之疾病位點。藉由 CT 及/或 MRI 評估軟組織疾病 (亦即放射性可偵測腫瘤)。進行放射性核種骨掃描或 18F-NaF PET/CT 以評估骨疾病位點。在整個研究期間，在各時間點使用與用於在基線下評估疾病相同之評估方法進行此等評估。亦在後續抗癌療法及治療後之隨訪期中之整個存活期中收集資料。

【0352】 結果

【0353】 NKX3.1 (R41G) 引起所有經編碼之抗原之較高表現

【0354】 兩種多價疫苗菌株 BH5258 (含有「野生型」NKX3.1) 及 BH5290 (具有 NKX3.1 R41G 變異) 在 NKX3.1 之位置 41 處之單個胺基酸方面不同。構築可自如所描述之 Lm 基因組中之三個基因座表現五個經編碼之抗原的菌株 (圖 1)。使用此等菌株感染小鼠樹突狀細胞株 DC2.4，且使用半定量西方墨點法量測表現。在約預測尺寸處偵測各融合蛋白。意外的是，對於各經編碼之融合蛋白抗原 (PSMA、PAP、NKX3.1、SSX2 及 EGFRvIII)，

含有 NKX3.1 (R41G) 變異之菌株中之表現高 2.1 倍-3.2 倍，表明 NKX3.1 中之單一胺基酸變化可促進所有經編碼之抗原之表現。特定言之，NKX3.1 及 PSMA 在 BH5290 中高 2.7 倍，PAP 在 BH5290 中之表現高 3.2 倍，SSX2 在 BH5290 中高 2.1 倍且 EGFRvIII 在 BH5290 中高 2.1 倍-3.2 倍。

【0355】 NKX3.1 (R41G) 引起較高抗原特異性免疫原性

【0356】 在小鼠中比較兩種多價疫苗菌株 BH5258 及 BH5290 之 T 細胞免疫原性 (圖 3)。在 Balb/c 小鼠中量測對 SSX2、PAP、NKX3.1 及 PSMA 之免疫反應。在 C3H/HeN 小鼠中量測 EGFRvIII。在 BH5290 中，對 5 種經編碼之抗原中之 4 種的反應較高，在 NKX3.1 編碼序列中具有單個胺基酸差異 (NKX3.1 (R41G))。與 BH5258 相比，在 BH5290 中之對 PAP 之反應以統計方式較高。兩種菌株之 PSMA 反應實質上等效。BH5290 與 BH5258 之間的單個胺基酸差異引起對大部分經編碼之抗原之較高免疫反應，表明其為更強效的前列腺癌疫苗。

【0357】 BH5290 在用 WT Lm 攻擊時誘導完全功能性及保護性免疫

【0358】 如圖 4 中所示，用 BH5290 進行之單一疫苗接種可誘導針對 WT 李斯特菌攻擊之全面保護、長期免疫性。在 WT-Lm 攻擊之後，用 BH5290 進行之疫苗接種引起脾中 CFU 之 5-log 下降。功能性免疫為抗原特異性免疫反應之量值與免疫反應保護免受未來的攻擊之能力的組合。在此情況下，用完全毒力野生型李斯特菌攻擊測試功能性。實驗中包括用 HBSS Lm 菌株 DP-L4027 (hly-) 進行之疫苗接種作為陰性對照。

【0359】 SSX2 表現在包括 EGFRvIIIx5 作為一部分融合蛋白時增加

【0360】 為了評估 EGFRvIIIx5 之包涵體對抗原表現之影響，在相同

Lm 背景之 *tRNA^{Arg}* 基因座處引入僅在 EGFRvIIIx5 存在下不同之經匹配之 SSX2 表現卡匣，該 Lm 背景表現來自 *inlB* 基因座之 ActAN100*-NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白。BH4598 含有第一卡匣 ActAN100*-SSX2，且 BH4602 含有第二卡匣 ActAN100*-EGFRvIIIx5-SSX2(圖 5A)。所有表現卡匣使用 *actA* 啟動子。接著藉由細胞內西方墨點法評估此等卡匣之表現(圖 5B)。泳道 1：Lm11 (陰性對照)，泳道 2：BH4598 (ActAN100*-SSX2)，泳道 3：BH4602 (ActAN100*-EGFRvIIIx5-SSX2)。在右側指示各融合蛋白之全長定尺寸條帶。對表現量進行定量且針對組成性李斯特菌 P60 蛋白質正規化資料。恆定表現卡匣(NKX3.1-PAP 融合物)之相對表現量在兩個菌株之間類似(BH4598 中為 0.43 且 BH4602 中為 0.33)。然而，SSX2 融合蛋白之表現在含有 EGFRvIIIx5 作為一部分融合物之菌株中高 200 倍(在 BH4598 中為 1 且在 BH4602 中為 224)。此資料明確說明 EGFRvIIIx5 可增強 SSX2 之表現。

【0361】 當 EGFRvIIIx5 為免疫原性融合蛋白之一部分時，SSX2 免疫反應顯著較高

【0362】 比較由 BH4598 及 BH4602 誘導之原發性免疫反應。BH4602 誘導顯著高於 BH4598 之 SSX2 特異性免疫反應($p=0.0024$)。此表明在免疫原性之小鼠模型中，來自 EGFRvIII-SSX2 融合蛋白之較高表現轉譯成較高免疫反應。

【0363】 當與 EGFRvIII 之多重複本融合時，PAP 表現較高

【0364】 如圖 7 中所示，各其他 EGFRvIII 重複單位引起較高 PAP 表現。分別在泳道 2-7 中量測相對表現：1 倍、2.4 倍、19.6 倍、127 倍、156

倍及 213 倍。此外，EGFRvIIIx5 與 SSX2 及 PAP 之融合物之表現增加可引起兩種抗原之表現增加 200 倍。

【0365】 PAP 反應在與 EGFRvIII 之多重複本融合時較高且在與 5 個 EGFRvIII 之複本融合時顯著較高

【0366】 測試六個 PAP 表現 Lm 菌株之 T 細胞反應之誘導，該等菌株在 EGFRvIII 複本數方面不同（BH2868、PL1631、PL1629、PL1627、PL1625 及 PL1623）。BH2868（零個 EGFRvIII 之複本）誘導較低但可偵測之 PAP 特異性免疫反應。所有包括至少一個 EGFRvIII 之複本作為 PAP 融合物之一部分的菌株誘導較高 PAP 特異性免疫反應，且免疫反應中存在反映表現量增加之趨勢-更多的 EGFRvIII 之複本引起更高的免疫反應。自 PL1623（五個 EGFRvIII 之複本）觀測到最高免疫反應，且反應以統計方式高於不具有 EGFRvIII 或具有一個 EGFRvIII 重複之複本的菌株。類似地，具有兩個重複之複本之 PL1629 與具有零個 EGFRvIII 之複本之菌株相比誘導顯著更高的 PAP 反應。

【0367】 在此處插入

【0368】 熟習此項技術者應瞭解，可對本發明之較佳具體實例進行許多變化及修改，且可在不偏離本發明之精神的情況下進行此類變化及修改。因此，意欲隨附申請專利範圍涵蓋屬於本發明之真實精神及範疇內的所有此類等效變化。

【0369】 此文件中所引用或所描述之各專利、專利申請案及公開案的揭示內容在此以全文引用之方式併入本文中。

表 5

<i>ActAN100</i> *核苷酸序列 (SEQ ID NO:1)
gtgggattaaatagatttatgctgctgatgatgtagttttcattactgccaaactgcattacgattaaccccgacataatatttgcagcgacagatagcg aagattccagtcctaaacacagatgaatgggaagaagaatacgaactgcacgtgaagtaagttcacgtgatattgaggaactagaaaaatcgaata aagtgaaaaatacgaacaaagcagaccaagataataaacgtaaagcaaaagcagagaaaaggt
<i>ActAN100</i> *胺基酸序列 (SEQ ID NO:2) (BamHI 連接子 gs=帶下劃線)
MGLNRFMRAMMVVFITANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEYETAREVSSRDIEELEKS NKVKNTNKADQDNKRKAKAEK <u>GS</u>
<i>actAp-ActAN100*-EGFRvIIIx5-SSX2</i> 核苷酸序列 (SEQ ID NO:3)
gggaagcagttgggttaactgattaacaaatgtagagaaaaattaattctccaagtgatattctaaaataattcatgaatatttttcttatattagctaa ttaagaagataattaactgctaattttaaacggaataaattagtgaaaatgaaggccgaattttccttgttctaaaaaggttgattagcgtatcac gaggagggagtataagtgggattaaatagatttatgctgctgatgatgtagttttcattactgccaaactgcattacgattaaccccgacataatatttg cagcgacagatagcgaagattccagtcctaaacacagatgaatgggaagaagaatacgaactgcacgtgaagtaagttcacgtgatattgaggaa ctagaaaaatcgaataaagtgaataaacgaacaaagcagaccaagataataaacgtaaagcaaaagcagagaaaaggttgatccgcaagcaaa gtattgccagctagtcgtgcattagaggagaaaaaggggaattacgtggtgacggatcatggatcgtgtgccgatggctcagtaaagactagtgcg agcaaaagtggccctgcatcacgagcacttgaagagaaaaaaggaaactatgttgtgaccgatcatggtagctgcggagatggttcaattaaattat caaaagtcttaccgactctagagcttttagaggaaaagaagggttaactatgtcgtaacagatcatggaagttgtgctgacggaagtgttaaagcgtc gaaagtagctccagcttctcgcgcattagaagaaaaaaggcaattatgttgaacagaccatggtagtgtgtgtaggctcgatcaaattgtcaa aagttctaccggcttctcgtgcgctagaagagaagaaaggaaattacgtagttacagaccacggctcttgcgcggatggttccgttaaacaattgatg aatggtgatgacgttttcgcacgccgtctaccgtaggagcacaaaattccagaaaagattcaaaaagcatttgatgacatcgctaaatacttttctaaa gaagaatgggagaaaatgaaagcgagcgagaaaaatctttatgtctatatgaaccgaaaatgaagcaatgacaaaattgggttcaaagcaacat taccaccatttatgtgcaataaacgtgcgggaagattttcaagggaatgatttagacaatgatcctaatcgaggcaaccaagtggaaagaccgcaaat gactttcggacgtttacaagggattttcctcaaagataatgccgaaaaagccagccgaagaaggtaatgatagtgaagaagtacctgaagcgagtg tccacaaaatgatggtaaagaactttgtctccaggcaaacccgacaacgtctgagaagattcatgaacggtcgggtaaccgtgaagctcaagagaa agaagaacgacgtggaactgctcacagatggagttcacagaatacacataacattggccgctttagcctatcaacaagcatgggggctgttcattgg aactccaaaaacgatcacgcataacagagatccaaaaggcggaacatgccgggtccaacagattgtgttagagaaaattcgtggttaa
<i>ActAN100*-EGFRvIIIx5-SSX2</i> 胺基酸序列 (SEQ ID NO:4) (<i>ActAN100</i> *=正常文本；BamHI 連接子 gs=帶下劃線；EGFRvIIIx5=加雙下劃線；MfeI 連接子 gl=帶下劃線的粗體；SSX2=粗體)
MGLNRFMRAMMVVFITANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEYETAREVSSRDIEELEKS NKVKNTNKADQDNKRKAKAEK <u>GGS</u> ASKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCADGSVKTSAS KVAPASRALEEKKGNYVVTDHGSCGDGSIKLSKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCADGSV <u>KASKVAPASRALEEKKGNYVVTDHGSCGDGSIKLSKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCAD</u> <u>GSVK</u> <u>q</u> IMNGDDAFARRPTVGAQIPEKIQKAFDDIAKYFSKEEWEKMKASEKIFYVYMKRKYE AMTKLGFKATLPPFMCNKRAEDFQGNLDNDPNRGNQVERPQMTFGRLQGISPKIMPKKPA EEGNDSEEVPEASGPQNDGKELCPPGKPTTSEKIHERSGNREAQEKEERRGTAHRWSSQNTN NIGRFSLSSTMGAVHGTPTTTHNRDPKGGNMPGPTDCVRENSW
<i>EGFRvIII</i> 核苷酸序列 (SEQ ID NO:5)
CCdGCwwswmGhGCdyTwGArGArAArAArGGnAAyTAyGTnGTdACvGAyCAyGGhwsbTGy
<i>EGFRvIII</i> 胺基酸序列 (SEQ ID NO:6)
PASRALEEKKGNYVVTDHGSC
<i>EGFRvIIIx5</i> 核苷酸序列 (SEQ ID NO:7)
gcaagcaaaagtattgccagctagtcgtgcattagaggagaaaaaggggaattacgtggtgacggatcatggatcgtgtgccgatggctcagtaaa gactagtgcgagcaaaagtggccctgcatcacgagcacttgaagagaaaaaaggaaactatgttgtgaccgatcatggtagctgcggagatggtt

caattaaattatcaaaagtcttaccagcatctagagctttagaggaaaagaagggttaactatgtcgtaacagatcatggaagttgtgctgacggaagt gttaaagcgtcgaaagtagctccagcttctcgcgcattagaagaaaaaaggcaattatgttgtaacagaccatggtagttgtggtgatggctcgat caaattgtcaaaagtcttaccggcttctcgtcgcgctagaagagaagaaaggaaattacgtagttacagaccacggctcttgcgcggatggttccgtta aa
EGFRvIIIx5 胺基酸序列 (SEQ ID NO:8) (帶下劃線的個別 EGFRvIII)
<u>ASKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCADGSVKTSASKVAPASRALEEKKGNYVVTDHGSC</u> <u>GDGSIKLSKVLPA</u> <u>SRALEEKKGNYVVTDHGSCADGSVK</u> <u>ASKVAPASRALEEKKGNYVVTDH</u> <u>GSCGDGSIKLSKVLPA</u> <u>SRALEEKKGNYVVTDHGSCADGSVK</u>
SSX2 核苷酸序列 (SEQ ID NO:9)
atgaatggtgatgacgctttcgcacgccgtcctaccgtaggagcacaattccagaaaagattcaaaaagcattttagacatcgctaaatacttttct aaagaagaatgggagaaaatgaaagcgagcgagaaaaatctttatgtctatatgaaacggaatatgaagcaatgacaaaattgggttcaaagca acattaccaccatttatgtgcaataaacgtgcggaagatttcaagggaatgatttagacaatgatcctaatacgaggcaaccaagtggaaagaccgc aatgactttcggacgtttacaagggaatttccaaagataatgccgaaaagccagccgaagaaggtaatgatagtgagaagtacgtgaagcga gtgtccacaaaatgatggtaaagaactttgtcctccaggcaaaccgacaacgtctgagaagattcatgaacggtcggtaaccgtgaagctcaag agaaagaagaacgacgtggaactgtcacagatggagttcacagaatacacataacattggccgctttagcctatcaacaagcatgggggctgttc atggaactccaaaacgatcagcataacagagatccaaaaggcggaacatgccgggtccaacagattgtgttagagaaaaattcgtgg
SSX2 胺基酸序列 (SEQ ID NO:10)
MNGDDAFARRPTVGAQIPEKIQKAFDDIAKYFSKEEWEKMKASEKIFYVYMKRKYEAMTKL GFKATLPPFMCNKRAEDFQGNLDNDPNRGNQVERPQMTFGRLQGISPKIMPKKPAEEGND SEEVPEASGPQNDGKELCPPGKPTTSEKIHERSGNREAQEKEERRGTAHRWSSQNTNIGRFS LSTSMGAVHGTPTTTHNRDPKGGNMPGPTDCVRENSW
<i>actAp-ActAN100*-EGFRvIIIx5-PAP³³⁻³⁸⁶</i> 核苷酸序列 (SEQ ID NO:11)
gggaagcagttggggtaactgattaacaaatgttagagaaaaattaattctccaagtgatattctaaaataattcatgaatattttcttatattagctaa ttaagaagataattaactgctaatttttaacggaataaattagtgaaatgaaggccgaattttccttgttctaaaaaggtgtattagcgtatcac gaggagggagataagtgggattaaatagattatgcgtgcgatgatggtagtttcattactgccactgcattacgattaaccccgacataatatttg cagcgacagatagcgaagattccagtcataaacacagatgaatgggaagaagaatacgaactgcacgtgaagtaagttcacgtgatattgaggaa ctagaaaaatcgaataaagtgaataaacgaacaaagcagaccaagataataaacgtaaaagcaaaagcagagaaagtggtatcgcaagcaaa gtattgccagctagtcgtcattagaggagaaaaaggggaattacgtggtgacggatcatggatcgtgtgccgatggctcagtaaaagactagtgcg agcaaagtggccctgcatcacgagcacttgaagagaaaaaaggaaactatgttgtagccgatcatggtagctgcggagatggttcaattaaattat caaaagtcttaccagcatctagagctttagaggaaaagaagggttaactatgtcgtaacagatcatggaagttgtgctgacggaagtgttaaagcgtc gaaagtagctccagcttctcgcgcattagaagaaaagaaaggcaattatgttgtaacagaccatggtagttgtggtgatggctcgatcaaattgtcaa aagtctaccggcttctcgtcgcgctagaagagaagaaaggaaattacgtagttacagaccacggctcttgcgcggatggttccgttaaaggatccaa agaactaaagtgttaacgttagtcttagacatggtgatcgtatgcttattgatacctttctacagatccaatcaaagagagtagttggccacaaggc ttcggacaacttacacaattaggaatggaacaacattatgaattagggtgaatacatcgcgaacgttatcgcaatttctaatgaatcgtacaacacg aacaagtgtatatccgttcactgacgttgatagaacactaatgtcagctatgacaaatctagctgcattagtccaccagaaggcggttagcatttgga atcctatcttactttggcagccaatacctgtacatacgggttccgttatctgaagatcaattactttatcttccatttcgcaactgccacgattccaagaatt agaatccgaaacattgaaaagcgaagaatttcagaaaagattacccatacaaagactttatcgcaaccttaggcaaattgtcagggttacacgga caggatctatttggaaatttggcgaagtttatgatcctttgactgtgaatctgtacataactttacattacctagtgcgccacggaagatactatgacg aaactacgtgaactttccgaactttcttactatcgttgatggtatgcataaacaagaaagagcagattgcaaggtggtgttttagtaaatgaaat ctfaaacatatgaaaagagctacacaaattccgtcttacaagaaattgattatgtatagtgtcatgatacgacagtatctgggcttcaaatggcgta gatgtctataacggcttacttccaccgtatgcgtcatgtcaccttacggaactttactttgagaaaggtgagtactttgttgagatgtactatcgcaatga aaccacatgaaccatatccgttgatgttaccaggttgtagtccatcttcccgttagaacgatttcggaattagtggttcagtgataccacaaga ctggtctactgagtgtatgactactaatagccaccaagggtactgaagattcaacagattaa
ActAN100*-EGFRvIIIx5-PAP ³³⁻³⁸⁶ (SEQ ID NO:12) (ActAN100*=正常文本；BamHI 連接子 gs=帶下劃線；EGFRvIIIx5=加雙下劃線；PAP ³³⁻³⁸⁶ =

粗體)
MGLNRFMRAMMVVFTANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEYETAREVSSRDIEELEKS NKVKNTNKADQDNKRKAKAEKGGSSASKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCADGSVKTSAS KVAPASRALEEKKGNYVVTDHGSCDGSIKLSKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCADGSV KASKVAPASRALEEKKGNYVVTDHGSCDGSIKLSKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCAD GSVK _{gs} KELKFVTLVFRHGDRSPIDTFPTDPIKESSWPQGFQLTQLGMEQHYELGEYIRKRY RKFLNESYKHEQVYIRSTDVDRTLMSAMTNLAALVPPEGVSIWNPILLWQIPVHTVPLSEDQ LLYLPFRNCPRFQELESETLKSEEFQKRLHPYKDFIATLGKLSGLHGQDLFGIWSKVYDPLYC ESVHNFTLPSRATEDTMTKLRELSLSLYGIHKQKEKSRLQGGVLVNEILNHMKRATQIP SYKKLIMYSAHDTTVSGLQMALDVYNGLLPYASCHLTELYFEKGEYFVEMYRNETQHEP YPLMLPGCSPSCPLERFAELVGPVIPQDWSTECMTTNSHQGTEDSTD
PAP ₃₃₋₃₈₆ 核苷酸序列 (SEQ ID NO:13)
aaagaactaaagttgtaacgttagctttagacatggtgatcgtagtcctattgatacctttctacagatccaatcaaagagagtagtggccacaag gcttcggacaacttacacaattaggaatggaacaacattatgaattagggaatacattcgcaaacttatcgcaaattccttaataatgatacacaaca cgaacaagtgtatatccgttcactgacgttgatagaacactaatgtcagctatgacaaatctagctgcattagtgccaccagaaggcgttagcatttg gaatcctatcttactttggcagccaatacctgtacatacgggtccgttatctgaagatcaattactttatcttccatttcgcaactgcccacgattccaaga attagaatccgaacattgaaaagcgaagaatttcagaaaagattacatccatacaaagactttatcgcaaccttaggcaaattgtcagggttacacg gacaggatctatttggaatttggtcgaaagtttatgatcctttgtactgtgaatctgtacataactttacattacctagtcgcgccacggaagatactatga cgaaactacgtgaactttccgaactttcttactatcgttgatggtattcataaacaagaaagagcagattgcaagggtggtgttttagtaaatgaa atcttaaaccatataaaaagagctacacaaattccgtcttacaagaaattgattatgtatagtgctcatgatacgacagtatctgggcttcaaatggcgtt agatgtctataacggcttacttccaccgtatgcgtcatgtcaccttacggaactttactttgagaaaggtgagtactttgtgagatgtactatcgcaatg aaaccaacatgaaccatataccgttgatgttaccagggtgtagtcctcttgcgcgttagaacgatttgcggaattagtggtccagtataccacaag actggtctactgagtgtatgactactaataagccaccaagggaactgaagattcaacagat
PAP ₃₃₋₃₈₆ 胺基酸序列 (SEQ ID NO:14)
KELKFVTLVFRHGDRSPIDTFPTDPIKESSWPQGFQLTQLGMEQHYELGEYIRKRYRKFLNE SYKHEQVYIRSTDVDRTLMSAMTNLAALVPPEGVSIWNPILLWQIPVHTVPLSEDQLLYLPF RNCPRFQELESETLKSEEFQKRLHPYKDFIATLGKLSGLHGQDLFGIWSKVYDPLYCESVHNF TLPSRATEDTMTKLRELSLSLYGIHKQKEKSRLQGGVLVNEILNHMKRATQIPSYKKLI MYSAHDTTVSGLQMALDVYNGLLPYASCHLTELYFEKGEYFVEMYRNETQHEPYPLMLP GCSPSCPLERFAELVGPVIPQDWSTECMTTNSHQGTEDSTD
actAp-ActAN100*-EGFRvIIIx5-NKX3.1 (R41G) 11-234-PSMA1-20, 44-138, 169-750核苷酸序列 (SEQ ID NO:15)
gggaagcagttggggttaactgattaacaaatgttagagaaaaattaattctccaagtgatattcttaaaataattcatgaatatttttcttatattagctaa ttaagaagataattaactgctaatttttaacggaataaattagtgaaaatgaaggccgaattttccttgttctaaaaaggtgtattagcgtatcac gaggagggagtagtaagtgggattaaatagatttatgcgtgcgatgatggtagtttcattactgccaaactgcattacgattaaccccgacataatattg cagcgacagatagcgaagattccagtctaaacacagatgaatgggaagaagaatacgaactgcacgtgaagtaagttcacgtgatattgaggaa ctagaaaaatcgaataaagtgaataaacgaacaaagcagaccaagataataaacgtaaaagcaaaagcagagaaaggtggatctgcaagcaaa gtattgccagctagtcgtgcattagaggagaaaaaggggaattacgtggtgacggatcatggatcgtgtgccgatggctcagtaaaagactagcgcg agcaaaagtgccccctgcatcacgagcacttgaagagaaaaaaggaaactatgttgaccgatcatggtagctgcggagatggttcaattaaattat caaaagtcttaccagcatctagagctttagaggaaaaagaagggttaactatgtcgtaacagatcatggaagtgtgctgacggaagtgttaaagcgtc gaaagtagctccagcttctcgcgcattagaagaaaaaaggcaattatgttgtaacagaccatggtagttgtggtgatggctgatcaaatgtcaa aagttctaccggcttctcgtgcgctagaagagaagaaaggaaattacgtagttacagaccacggctcttgcgcggatggttccgttaaaggatccga agcaaaagctgaaggcgagcgccaccgactcctagtaaaccactaacaagtttcttaaccaagatattcttctgacgggtgcacaaggacaagg cggacgaacttctcacaacgtcaacgagatcctgagccagaaccggagcctgaaccggaagggggacgctcccagctggagcacaacacg atcagttatctactggtccaagagctgccctgaagaagcagagacactagccgaacggaaccagaaagacatttgggttcatacttacttgactc agaaaaacacaagcggggctttaccgagattaccacaaacacaaaacagcctcaaaaacgtagtcgtgctgcattttcgcacacgcaagtcataga

gttagaacgcaaattcagccatcaaaagtattgtccgcaccagaacgtgctcatcttgcgaagaattgaaacttacagaaacccaagtaaaagtattg
gtttcaaaatcgccgtataagacgaaacgtaacaacttcttctgaactaggtgatttagaaaaacattcaagccttccggcggttaaaggaagaag
catttagctgtgcgagcttagtttctgtttacaatagttatccatactatccatactatctactgtgtaggtcgtggtcgccagctttttgactagtatgtg
aacttattacacgaaacagactcagcagtagcaacagccagacgccctcgttgaaatcaagcaacgaagctaccaatatacccccgaacacaa
tatgaaagcattcctagacgaactaaaagcagaaaacataaaaaattctttacaatttcacacagattccacatttagctggttacggagcaaaacttt
caattagcaaaacaaattcaatctcaatggaaagaatttggttagacagtgtagaattggctcattacgatgtccttttatcttccgaataaaacgcat
ccaaattacatttcaattattaatgaagatggaaatgaaatacaattgatgcctgagggcgatttagtgtatgtaactatgcgcgcacagaggatttctt
aaacttgaacgggatgaaaatcaactgttctggtaaaatcgctattgctgttatggcaaagtatttcgtggcaacaaagtaagaatgcacaatta
gcgggtgcgaaaggcgctcatattatactccgatccagcagattacttgcacctggagtaaaatcctatccagatggctggaatttgcaggtgggg
gtgtacagcgtggcaatattcttaattcttaattggggctggtgacctttaactcctggttatccagctaataacgcttatcgtcgtggaatcgaga
agccgtgggactaccctcaattcctgtacatccaatcgatactatgatgctcaaaaattattagaaaagatgggggggtccgctccaccagattcga
gctggcgtggaagtctcaaaagttccatacaatgtaggcccggttttactggcaacttttcaacacaaaaagtgaanaatgcacattcattccagaatg
aagtgactcgaatatacaatgtcattggaactctccgtggtgcggttgagccagacagatatgtaatccttggcggacaccgagatagttgggtattt
ggaggtattgatccacaaagtggagcagcgggtgttcatgaaattgttagaagtttcggtacacttaagaaagaagggtggcgaccacgccgtacg
atfttgttctcgtgggatgccgaagagttcggacttttgggatctacagaatgggcagaaagagaacagccgtttattgcaagaacgcggggtagc
ttatattaatgctgtagtagtattgaagtaactatacattaagagtggactgtacgccgttaattgtattcgtatgccataacctacaaaagaacttaa
aagcccagatgaaggggtcgaagggaatcgctttatgaatcatggacaaaagaatctccatcaccagagtctctggaatgcctcgtatcagtaaat
tgggtgagcggaaacgactttgaagtttttcaacgtctaggcattgcgtcggggagagcgcgggtacacaaaaactgggaaccaataagtttag
cggctatccactctatcattctgtgtatgaacatacagagctttagaaaaattttatgatccgatgtttaatatcatcttacagttgctcaggtccgggg
tggaatggtttttgagttggctaattccattgtacttccatttgactgccgcgattacgctgtggtgctaagaaaatagcgtgataaaatctattccattca
atgaacacccacaagaatgaaaacttatagcgtgagttttgatagtttattcagtgccgtaaagaactttactgaaatgccagcaagttttctgaaa
gattacaagatttcgataaatctaactctatagattaagaatgatgaatgatcaactaattgttttagaacgagcgttcattgatccgttaggtttaccgga
tcgacctttctatcgtcagttatctacgctcccagtagccataacaaatatgcaggcgaatctttccaggaatctatgacgcctattcgatatagaaa
gtaaagttgatccgagtaagcatggggtgaagttaaacgacaaatctatgtcgcggcattcactgttcaagcagcggctgaaactttatcagaagtt
gcttaa

ActAN100*-EGFRvIIIx5-NKX3.1 (R41G) ¹¹⁻²³⁴-PSMA^{1-20, 44-138, 169-750} 胺基酸序列 (SEQ ID NO:16)
(ActAN100*=正常文本; BamHI 連接子 (gs)=帶下劃線; EGFRvIIIx5=加雙下劃線; NKX3.1
(R41G) ¹¹⁻²³⁴=粗體; SpeI 連接子 (ts)=帶下劃線的粗體; PSMA^{1-20, 44-138, 169-750}=斜體; MfeI 連
接子 (gl)=帶點狀下劃線)

MGLNRFMRAMMVVFITANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEYETAREVSSRDIEELEKS
NKVKNTNKADQDNKRKAKAEKGGASAKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCADGSVKTSAS
KVAPASRALEEKKGNYVVTDHGSCGDGSIKLSKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCADGSV
KASKVAPASRALEEKKGNYVVTDHGSCGDGSIKLSKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCAD
GSVK_{gs}EAKAEGAAPPTPSKPLTSFLIQDILRDGAQGQGGRTSSQRQRDPEPEPEPEPEGGRSR
AGAQNQLSTGPRAAPEEAETLAETEPERHLGSYLLDSENTSGALPRLPQTPKQPQKRSRAAF
SHTQVIELERKFHQKYL SAPERAHLAKNLKL TETQVKIWFQNRRYKTKRKQLSSELGDLEK
HSSLPALKEEAFSRASLVSVYNSYPYPYL YCVGSWSPAFW_{ts}MWNLLHETDSA VATAARRPR
WKSSNEA TNITPKHNMKAFLDELKAENIKKFL YNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFG
LDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEI_{gl}MPGDL VYVNYARTEDFFKLERDMKINC
SGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVIL YSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRG
NILNLNGAGDPLTPGYPANEYA YRRGIAEA VGLPSIPVHPIGYDAQKLEKMGGSAPPDSS
WRGSLKVPYNVGPFGFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGA VEPDRYVILGGHRDS
WVFGGIDPQSGAA VVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEENSRL
QERGVA YINADSSIEGNYTLRVDCTPLMYSL VHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPE
FSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWNENKFSGYPL YHSVYETYELVEKFYD
PMFKYHLTVAQVRGGMVFE_{gl}LANSIVLPFDCRDYA VVLRKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVS

<i>FDSLFSAVKNFTEIASKFSERLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGSFPGIYDALFDIESKVDPSKAWGEVVKRQIYVAFTVQAAAETLSEVA</i>
<i>NKX3.1 (R41G)</i> 11-234 核苷酸序列 (SEQ ID NO:17)
gaagcaaaagctgaaggcgacgcccaccgactcctagtaaaccactaacaagtttctaataccaagatattctctgtagcggtgcacaaaggacaa ggcggacgaacttctcacaacgtcaacgagatcctgagccagaaccggagcctgaaccggaagggggacgctcccagctggagcacaaaa cgatcagttatctactggtccaagagctgcccctgaagaagcagagacactagccgaaacggaaccagaaagacatttgggttcatacttactgac tcagaaaacacaagcggggctttaccgagattaccacaaacacaaaacagcctcaaaaacgtagtcgtgctgcattttcgcacacgcaagtcata gagttagaacgcaaattcagccatcaaaagtattgtccgcaccagaacgtgctcatcttgcgaagaatttgaaacttacagaaacccaagtaaagat ttggttcaaaatcgccgctataagacgaaacgtaaacactttcttgaactaggtgatttagaaaaacattcaagccttccggcggttaaaggaga agcatttagtcgtgcgagcttagtttctgtttacaatagttatccatactatccatatactgtgtaggctcgtggtcgccagcttttgg
<i>NKX3.1 (R41G)</i> 11-234 氨基酸序列 (SEQ ID NO:18)
EAKAEGAAPPTPSKPLTSFLIQDILRDGAQGQGGRTSSQRQRDPEPEPEPEPEGGRSRAGAQN DQLSTGPRAAPEEAETLAETEPERHLGSYLDSSENTSGALPRLPQTPKQPQKRSRAAFSHTQV IELERKFHQKYL SAPERAHLAKNLKLTETQVKIWFQNRRYKTKRKQLSSELGDLEKHSSLP ALKEEAFSRASLVSVYNSYPYPYLYCVGSWSPAFW
<i>PSMA</i> 1-20, 44-138, 169-750 核苷酸序列 (SEQ ID NO:19) (帶點狀下劃線的 MfeI 連接子)
atgtggaacttattacgaaacagactcagcagtagcaacagccagacgcccctgttggaatcaagcaacgaagctaccaatatccccgaa acacaatatgaaagcattcctagacgaactaaaagcagaaaacataaaaaatttcttacaatttcacacagattccacatttagctggtacggagca aaactttcaattagcaaaacaaattcaatctcaatggaagaatttggtttagacagtgtagaattggctcattacgatgtccttttatcttccgaataaa acgcatccaaattacattcaattattaatgaagatggaatgaatacaattgatcgctgagggcgatttagtgtatgtaactatgcgcgcacagagg atttcttaaaactgaacgggatatgaaaatcaactgttctggtaaaatcgtcattgctcgttatggcaaaagtatttctgtggcaacaaagtaaagaatgca caattagcgggtgcgaaaggcgtcatattatactccgatccagcagattacttgcacctggagtaaaatcctatccagatggctggaattgccaggt gggggtgtacagcgtggcaatattcttaattctaatggggctggtgacctttaactcctggttatccagctaataacacgcttatcgtcgtggaatcg cagaagccgtgggactaccctcaattcctgtacatccaatcgatactatgatgctcaaaaattattagaaaagatgggggggtccgctccaccaga ttcgagctggcgtggaagtctcaaaagttccatacaatgtaggccgggtttactggcaacttttaacacadaaaagtgaatgcacattcattccac gaatgaagtgactgcaatatacaatgtcattggaactcctcggtgctggtgagccagacagatatgtaaccttggcggacaccgagatagttgg gtatttggaggtattgatccacaaagtggagcagcgggtgttcataaattgtagaagtttgggtacacttaagaagaagggtggcgaccacgcc gtacgatttgtttgcttctggtgatgccgaagagttcggacttttgggtacagaaatgggcagaagagaacagccgtttattgcaagaacgcggg gtagcttatattaatgctgatagtagattgaaggttaactatacattaagagtggactgtacgccgttaattgtattcgtagtccataaccttacaaga acttaaaagcccagatgaagggttcgaagggaatcgtttatgaatcatggacaaagaatctccatcaccagagtctctggaatgctcgtatca gtaaattgggtagcggaaacgactttgaagttttcttaacgtctaggcattgcgtcggggagagcgcggtacacaaaaactgggaaaccaataa gtttagcggctatccactctatcattctgtgtatgaacatacagagctttagaaaaattttatgccgatgttttaatatcatcttacagttgctcaggtc cgggggtggaatggttttagttggttaattccattgtacttccatttactgcccgcattacgctgtggtgtaagaaaatcagctgataaaatctattc catttcaatgaaacccccacaagaatgaaaacttatagcgtgagttttagatttattcagtgccgtaagaactttactgaaatcgccagcaagttt ctgaaagattacaagatttcgataaatctatagatttaagaatgatgaatgataactaatgttttagaacgagcgttcattgatccgttaggtt accggatcgacctttctatcgtcacgttatctacgtcccagtagccataacaaatgtagggcgaaatctttccaggaatctatgacgccctattcgat atagaaagttaaagttgatccgagtaaagcatgggtgaagttaaacgacaaatctatgtcgcggcattcactgttcaagcagcggctgaaactttatc agaagttgct
<i>PSMA</i> 1-20, 44-138, 169-750 氨基酸序列 (SEQ ID NO:20) (MfeI 連接子: gl=帶點狀下劃線)
MWNLLHETDSAVATARRPRWKSSNEATNITPKHNMKAFLELKAENIKKFLYNFTQIPH LAGEQNFQLAKQIQSQWKEFGLDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEIqlMPEGDLVY VNYARTEDFFKLERDMKINCSGKIVIARYGKVFRGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAP GVKSYPDGNLPGGGVQRGNINLNGAGDPLTPGYPANeyaYRRGIAEA VGLPSIPVHPIGY YDAQKLEKMGGsAPPDSSWRGSLKVPYNVGPFTGNFSTQKVKMHIHSTNEVTRIYNVIGT

LRGAVEPDRYVILGGHRDSWVFGGIDPQSGAAVVHEIVRSFGTLKKEGWPRRRTILFASWDA EEFGLLGSTEWAEENSRLQERGVAYINADSSIEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDE GFEGKSLYESWTKKSPSPFSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWETNKFSGY PLYHSVYETYELVEKFYDPMFKYHLTVAQVRGGMVFELANSIVLPFDCRDYAVVLRKYADK IYSISMKHPQEMKTYSVSFDSLFSVKNFTEIASKFSERLQDFDKSNPIVLRMMNDQLMFLER AFIDPLGLPDRPFYRHVIYAPSSHNKYAGESFPGIYDALFDIESKVDPSKA WGEVKRQIYVAAF TVQAAAETLSEVA
<i>act4</i> promoter 核苷酸序列 (SEQ ID NO:21)
gggaagcagttggggtaactgattaacaaatgtagagaaaaattaattctccaagtgatattctaaaataattcatgaatatttttcttatattagctaa ttaagaagataattaactgctaattccaattttaacggaataaattagtgaaaatgaaggccgaattttccttgttctaaaaaggtgtattagcgtatcac gaggagggagtataa
<i>actAp-ActANI00*-EGFRvIIIx5-NKX3.111-234-PSMA1-20, 44-138, 169-750</i> 核苷酸序列 (SEQ ID NO:22)
gggaagcagttggggtaactgattaacaaatgtagagaaaaattaattctccaagtgatattctaaaataattcatgaatatttttcttatattagctaa ttaagaagataattaactgctaattccaattttaacggaataaattagtgaaaatgaaggccgaattttccttgttctaaaaaggtgtattagcgtatcac gaggagggagtataaaggattgaaatagatttatgcgtgcgatgatggtagtttcattactgccaaactgcattacgattaaccccgacataatattg cagcgacagatagcgaagattccagtcctaacacagatgaatgggaagaagaatacgaactgcacgtgaagtaagttcacgtgatattgaggaa ctagaaaaatcgaataaagtgaataacgaacaaagcagaccaagataataaacgtaaaagcaaaagcagagaaaggtggatctgcaagcaaa gtattgccagctagtcgtgcattagaggagaaaaaggggaattacgtggtgacggatcatggatcgtgtgccgatggctcagtaaaagactagcgcg agcaaaagtggcccctgcatcacgagcacttgaagagaaaaaggaactatgtgtgaccgatcatggtagctgcggagatggttcaattaaattat caaaagtcttaccgcatctagagcttttagaggaaaaagggtaactatgtcgtaacagatcatggagttgtgctgacggaagtgttaaagcgtc gaaagtagctccagcttctcgcgcattagaagaaaaaggaagcaattatgttgaacagaccatggtagttgtgtgatggctcgtatcaaatgtcaa aagtctaccggcttctcgtgcgtagaagagaagaaagaaattacgtagtacagaccacggctcttgcgcggatggttccgttaaaggatccga agcaaaagctgaaggcgacgcgccaccgactcctagtaaaaccactaacaagtttctaataccaagatattcttctgacgggtgcacaaagacaagg cggacgaactcttcacaacgtcaacgagatcctgagccagaaccggagcctgaaccggaagggggacgctcccagctggagcacaacacg atcagttatctactggtccaagagctgcccctgaagaagcagagacactagccgaaacggaaccagaaagacatttgggttcatacttactgactc agaaaaacacaagcggggtttaccgagattaccacaaaacacaaacagcctcaaaaacgtagtcgtgctgcattttgcacacgcaagtcataga gttagaacgcaattcagccatcaaaaagtattgtccgcaccagaacgtgctcatcttgcgaagaattgaaacttacagaacccaagtaaaagattg gtttcaaatcgccgtataagacgaaacgtaaacactttcttgaactaggtgatttagaaaaacattcaagcctccggcgtaaaggagaag catttagtcgtgcgagcttagtttctgtttacaatagttatccatactatccatactatctactgtgtaggtcgtggtgccagctttttgactagtagtg aacttattacagaaacagactcagcagtagcaacagccagacgccctcgttgaaatcaagcaacgaagctaccaatatccccgaacacaa tatgaaagcattcctagacgaactaaaagcagaaaaacataaaaaaatttctttacaatttcacacagattccacatttagctgtgtacggagcaaaacttt caattagcaaaacaaattcaatctcaatggaagaatttggtttagacagtgtagaattggctcattacgatgtccttttatcttaccgaataaaacgcat ccaaattacatttcaattattaatgaagatggaatgaaatacaattgatgcctgagggcgatttagtgatgttaactatgcgcgcacagaggatttcttt aaacttgaacgggatatgaaatcaactgttctggtaaaaatcgtcattgctcgttatggcaaaagtatttctggcaacaaagtaagaatgcacaatta gcgggtgcgaaaggcgtcatattatactccgatccagcagattactttgcacctggagtaaaatcctatccagatggctggaatttgcaggtgggg gtgtacagcgtggcaattattcttaattatggggctggtgacctttaactcctggtatccagctaataacgcttatcgtgtggaatcgaga agccgtgggactaccctcaattctgtacatccaatcggatactatgatgtcaaaaattattagaaaagatgggggggtccgctccaccagattcga gctggcgtggaagtctcaaaagtccatacaatgtagggccgggtttactggcaacttttcaacacaaaaagtgaatgcacattcattccacgaatg aagtgactcgaatatacaatgtcattggaactcctggtgcggttagccagacagatatgtaatccttggcggacaccgagatagttgggtattt ggaggtattgatccaaaagtggagcagcgggtgtcatgaaattgttagaagtttcggtacacttaagaaagaagggtggcgaccacgccgtacg attttgttgcttctgtgggatgccgaagagttcggacttttgggatctacagaatgggcagagaagacagccgtttattgcaagaacgcggggtagc ttatattaatgctgatagtattgaaggttaactatacattaagagtggactgtacgccgttaattgtattcgtagtccataaccttacaaaaaacttaa aagcccagatgaagggttcgaagggaatcgctttatgaatcatggacaaagaatctccatcaccagagtttcttggaatgcctcgtatcagtaaat tgggtagcggaaacgactttgaagttttttcaacgtctagggcattgcgtcggggagagcgcggtacacaaaaactgggaaccaataagtttag cggctatccactctatcattctgtgtatgaacatacagagctttagaaaaattttatgatccgatgtttaaatatcatcttacagttgctcaggtccgggg tggaatggtttttaggttgctaattccattgtacttccatttgactgccgcgattacgctgtggtgctaagaaaatacgtgataaaatctattccattca

atgaaacaccacacaagaaatgaaaacttatagcgtgagttttgatagtttattcagtcgccgtaaagaactttactgaaatcgccagcaagttttctgaaagattacaagatttcgataaatctaactctatagattataagaatgatgaatgatcaactaatgtttttagaacgagcgttcattgatccgtaggtttaccgga tcgacctttctatcgtcacgttatctacgctcccagtagccataacaaatgatgcaggcgcaatctttccaggaatctatgacgccctattcgatatagaaa gtaaagttagtccgagtaaagcatggggtgaagtaaacgacaaatctatgctcgcgccattcactgttcaagcagcggtgaaactttatcagaagtt gcttaa
ActAN100*-EGFRvIIIx5-NKX3.1 ₁₁₋₂₃₄ -PSMA _{1-20, 44-138, 169-750} 胺基酸序列 (SEQ ID NO:23) (ActAN100*=正常文本; BamHI 连接子 (gs)=带下劃線; EGFRvIIIx5=加雙下劃線; NKX3.1 ₁₁₋₂₃₄ =粗體; SpeI 连接子 (ts)=带下劃線的粗體; PSMA _{1-20, 44-138, 169-750} =斜體; MfeI 连接 子 (gl)=带點狀下劃線)
MGLNRFMRAMMVVFITANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEYETAREVSSRDIEELEKS NKVKNTNKADQDNKRKAKAEKGSASKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCADGSVKTSAS KVAPASRALEEKKGNYVVTDHGSCGDGSIKLSKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCADGSV KASKVAPASRALEEKKGNYVVTDHGSCGDGSIKLSKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCAD GSVK _{gs} EAKAEGAAPPTPSKPLTSFLIQDILRDGAQRQGGRTSSQRQRDPEPEPEPEPEGGRSR AGAQNQLSTGPRAAPEEAETLAETEPERHLGSYLLDSENTSGALPRLPQTPKQPQKRSRAAF SHTQVIELERKFHQKYL SAPERAHLAKNLKLTETQVKIWFQNRRYKTKRKQLSSELGDLEK HSSLPALKEEAFSRASLVSVYNSYPYPYLYCVGSWSWPAFW _{ts} MWNLLHETDSA VATAARRPR WKSSNEATNITPKHNMKAF _{gl} DELKAENIKKFLYNFTQIPHLAGTEQNFQLAKQIQSQWKEFG LDSVELAHYDVLLSYPNKTHPNYISIINEDGNEI _{gl} LMPEGDLVYVNYARTEDFFKLERDMKINC SGKIVIRYRGKVF _{gl} RGNKVKNAQLAGAKGVILYSDPADYFAPGVKSYPDGWNLPGGGVQRG NILNLNGAGDPLTPGYPANeyaYRRGIAEA VGLPSIPVHPIGYYDAQKLEKMGGSAAPPDSS WRGSLKVPYNVGPFTGNFSTQVKMHIHSTNEVTRIYNVIGTLRGA VEPDRYVILGGHRDS WVFGGIDPQSGAA VVHEIVRSFGTLKKEGWRPRRTILFASWDAEEFGLLGSTEWAEEENSRL QERGVA YINADSSIEGNYTLRVDCTPLMYSLVHNLTKELKSPDEGFEGKSLYESWTKKSPSPE FSGMPRISKLGSGNDFEVFFQRLGIASGRARYTKNWE _{gl} TNKFSGYPLYHSVYETYELVEKFYD PMFKYHLTVAQVRGGMVFELANSIVLPFDCRDYA VVL _{gl} RKYADKIYSISMKHPQEMKTYSVS FDSL _{gl} FSA VKNFTEIASKFSE _{gl} RLQDFDKSNPVL _{gl} RM _{gl} MNDQLMFLERAFIDPLGLPDRPFYRHVIY APSSHNKYAGESFPGIYDALFDIESKVDPSKA WGEV _{gl} KRQIYVAAFTVQAAAETLSEVA
NKX3.1 ₁₁₋₂₃₄ 核苷酸序列 (SEQ ID NO:24)
gaagcaaaagctgaaggcgagcgccaccgactcctagtaaacactaacaagtttcttaaccaagatattctctgtgacgggtgcacaaagacaa ggcgagcgaacttcttcacaacgtcaacgagatcctgagccagaaccggagcctgaaccggaagggggacgctcccagctggagcacaaaa cgatcagttatctactggccaagagctgcccctgaagaagcagagacactagccgaaacggaaccagaaagacatttgggttcatactacttgac tcagaaaacacaagcggggtttaccgagattaccacaaacacaaaacagcctcaaaaacgtagctgctgctgcattttcgcacacgcaagtcata gagttagaacgcaaattcagccatcaaaagtattgtccgcaccagaacgtgctcatcttgcgaagaatttgaaacttacagaaacccaagtaaagat ttggtttcaaaatcgccgctataagacgaaacgtaaacactttcttgaactaggtgatttagaaaaacattcaagccttcggcggttaaaggaaga agcatttagtctgctgagcttagtttctgtttacaatagttatccatactatccatctatactgtgtaggctcgtggtcgccagctttttg
NKX3.1 ₁₁₋₂₃₄ 胺基酸序列 (SEQ ID NO:25)
EAKAEGAAPPTPSKPLTSFLIQDILRDGAQRQGGRTSSQRQRDPEPEPEPEPEPEGGRSRAGAQN DQLSTGPRAAPEEAETLAETEPERHLGSYLLDSENTSGALPRLPQTPKQPQKRSRAAFSHTQV IELERKFHQKYL SAPERAHLAKNLKLTETQVKIWFQNRRYKTKRKQLSSELGDLEKHSSLP ALKEEAFSRASLVSVYNSYPYPYLYCVGSWSWPAFW
actA-ActAN100*-NKX3.1-PAP ₃₃₋₃₈₆ 核苷酸序列 (SEQ ID NO:26)
gggaagcagttggggttaactgattaacaaatgtagagaaaaattaattctccaagtgatattcttaaaataattcatgaatatttttcttatattagctaa ttaagaagataattaactgctaattttaaacggaataaattagtgaaaatgaaggccgaatttctgttctaaaaaggttgattagcgtatcac gaggagggagtataagtgggattaaatagatttatgctgcatgatggtagtttcttactgccaactgcattacgattaaccccgacataatattg cagcgacagatagcgaagattccagctctaaacagatgaatgggaagaagaatacgaactgcacgtgaagtaagttcacgtgatattgaggaa

ctagaaaaatcgaataaagtgaaaaatacgaacaaagcagaccaagataataaacgtaaagcaaaagcagagaaaggatgatccatgtaagagt gcctgaaccaagaccaggagaagcaaaagctgaaggcgagcgccaccgactcctagtaaaccactaacaagtttctaatccaagatattctcg tgacggtgcacaaagacaaggcggaacttctcacaacgtcaacgagatcctgagccagaaccggagcctgaaccggaaggggacgct cccagctggagcacaaaacgatcagttatctactggtccaagagctgccctgaagaagcagagacactagccgaaacggaaccagaaagac atltgggttcatacttacttgactcagaaaaacacaaagcggggctttaccgagattaccacaaacacaaaacagcctcaaaaacgtatgctgctgc atlttcgcacacgcaagtcatagagttagaacgcaaattcagccatcaaaaagtattgtccgcaccagaacgtgctcatcttgcgaagaattgaaact tacagaaacccaagtaaagatttgggttcaaaatcgccgtataagacgaaacgtaaacactttcttctgaactaggtgatttagaaaaacattcaag ccttcggcggttaaaggagaagcatttagtctgctgcgagcttagtttctgtttacaatgattatccatactatccatattctatctgttaggctcgtggtc gccagcttttggactaggaaagaactaaagtgttaacgttagtcttttagacatggtgatcgtagctctattgatacctttctacagatccaatcaaag agagtagttggccacaaggcttcggacaacttacacaattaggaatggaacaacattatgaattaggtgaatacattcgaaaacgttatcgcaaattc cttaatgaatcgtaaaacacgaacaagtgtatatccgttccactgacgttgatagaacactaatgtcagctatgacaaatctagctgcattagtcca ccagaaggcggttagcatttggaaactctatcttactttggcagccaatacctgtacatacggttccgttatctgaagatcaattactttatcttccatttcga actgccacgattccaagaattagaatccgaaacattgaaaagcgaagaatttcagaaaagattatccatacaaaagactttatcgcaaccttaggc aaattgtcagggttacacggacaggatctatttgaatttggcgaagtttatgatcctttgtactgtgaatctgtacataactttacattacctagtcgcg ccacggaagatactatgacgaaactagtgaaacttccgaactttcttactatcgtgtatggtattcataaacaagaaagagcagattgcaag gtggtgttttagtaaatgaaactttaaaccatatgaaaagagctacacaaattccgtcttacaagaaattgattatgtatagtctcatgatacgacagtat ctgggcttcaaatggcggttagatgtctataacggcttacttccaccgtatgcgtcatgtcaccttacggaactttactttgagaaaggtagtactttgtg agatgtactatcgcaatgaaacccaacatgaaccatatccgttgatgttaccaggttgtagtccatcttggcgttagaacgatttgcggaattagtg gtccagtgtaccacaagactgggtctactgagtgtagtactactaataagccaccaagggactgaagattcaacagattaa
ActAN100*-NKX3.1-PAP ³³⁻³⁸⁶ 胺基酸序列 (SEQ ID NO:27) (ActAN100*=正常文本; BamHI 連接子 (gs) =帶下劃線; NKX3.1=粗體; 連接子 (tr) = 帶下劃線的粗體; PAP ³³⁻³⁸⁶ =斜體)
MGLNRFMRAMMVVFITANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEYETAREVSSRDIEELEKS NKVKNTNKADQDNKRKAKAEKGGSMLRVPEPRPGEAKAEGAAPPTPSKPLTSFLIQDILRDG AQRQGGRTSSQRQRDPEPEPEPEPEGGRSRAGAQNQDQLSTGPRAAPEEAETLAETEPERHLGS YLLDSENTSGALPRLPQTPKQPQKRSRAAFSHTQVIELERKFSHQKYLSAPER AHLAKNLKLT ETQVKIWFQNRRYKTKRKQLSSELGDLEKHSSLPALKEEAFSRASLVSVYNSYPYPYLYCV GSWSPAFW _{tr} <i>KELKFVTLVFRHGD</i> RSPI _{tr} TDPIKESSWPQGFQ _{tr} L _{tr} QLGMEQHYELGEYIR KRYRKFLNESYKHEQVYIRSTDVDR _{tr} TLM _{tr} SAM _{tr} TN _{tr} L _{tr} AALVPPEGVSIWN _{tr} PILLWQIPVHTVPLS EDQLLYL _{tr} PFRNCP _{tr} R _{tr} FQ _{tr} ELESETLKSEEFQKRLHPYKDFIATLGKLSGLHGQDLFGIWSKVYDP LYCESVHNFTLPSRATEDTMTKLRELSELSLLSYGIHKQKEKSRLQGGVLVNEILNHMKRAT QIPSYKKLIMYSAHDTTVSGLQMALDVYNGLLPPYASCHLTEL _{tr} YFEKGEYFVEMYRNETQ HEPYPLMLPGCSPSCPLERFAELVGPVIPQDWSTECMTTNSHQGTEDSTD
NKX3.1 核苷酸序列 (SEQ ID NO:28)
atgtaagagtgcctgaaccaagaccaggagaagcaaaagctgaaggcgagcgccaccgactcctagtaaaccactaacaagtttctaatcca agatattcttctgtagcgggtgcacaaagacaaggcggaacttctcacaacgtcaacgagatcctgagccagaaccggagcctgaaccggaa gggggacgctcccagctggagcacaaaacgatcagttatctactggtccaagagctgccctgaagaagcagagacactagccgaaacggaa ccagaaagacatttgggttcatacttacttgactcagaaaacacaaagcggggctttaccgagattaccacaaacacaaaacagcctcaaaaacgta gtcgtgctgcatttcgcacacgcaagtcatagagttagaacgcaaattcagccatcaaaaagtattgtccgcaccagaacgtgctcatcttgcgaag aatttgaacttacagaaacccaagtaaagatttgggttcaaaatcgccgtataagacgaaacgtaaacactttcttctgaactaggtgatttagaaa aacattcaagccttcggcggttaaaggagaagcatttagtctgctgcgagcttagtttctgtttacaatagttatccatactatccatattctatctgttag gctcgtggtcgccagcttttgg
NKX3.1 胺基酸序列 (SEQ ID NO:29)
MLRVPEPRPGEAKAEGAAPPTPSKPLTSFLIQDILRDGAQRQGGRTSSQRQRDPEPEPEPEPEGG GRSRAGAQNQDQLSTGPRAAPEEAETLAETEPERHLGSYLLDSENTSGALPRLPQTPKQPQKRS RAAFSHTQVIELERKFSHQKYLSAPER AHLAKNLKLTETQVKIWFQNRRYKTKRKQLSSELG

DLEKHSSLPALKEEAFSRASLVSVYNSYPYPYLYCVGSWSPAFW
<i>actA</i> 啟動子- <i>ActAN100</i> *- <i>SSX2</i> 核苷酸序列 (SEQ ID NO:30)
gggaagcagttggggtaactgattaacaaatgtagagaaaaattaattctccaagtgatattcttaaaataattcatgaatatttttcttatattagctaa ttaagaagataattaactgctaattccaattttaacggaataaattagtgaatatgaaggccgaattttccttgttctaaaaaggttgattagcgtatcac gaggagggagtataagtgggattaaatagatttatgcgtgcgatgatggtagtttcttactgccaactgcattacgattaaccccgacataatatttg cagcgacagatagcgaagattccagtctaaacacagatgaatgggaagaagaatacgaactgcacgtgaagtaagttcacgtgatattgaggaa ctagaaaaatcgaataaagtgaataacgaacaaagcagaccaagataataaacgtaaagcaaaagcagagaaaaggtggatccaatggtgatg acgtttcgcacgccgtctaccgttaggagcacaaattccagaaaaagattcaaaaagcatttgatgacatcgctaaatacttttctaaagaagaatgg gagaaaaatgaaagcgagcgagaaaaatctttatgtctatatgaaacggaaatatgaagcaatgacaaaattgggttcaaagcaacattaccaccatt tatgtgcaataaacgtgcggaagattttcaagggaatgatttagacaatgatcctaactgaggcaaccaagtggaaagaccgcaaatactttcggga cgtttacaagggattttccaaagataatgccgaaaaagccagccgaagaaggtaatgatagtgaagaagtacctaagcgagtggtccacaaaaat gatggtaaagaactttgtctccaggcacaacgcgtgagaagattcatgaacggtccggttaaccgtgaagctcaagagaaagaagaacg acgtggaactgctcacagatggagttcacagaatacacataacattggccgcttagcctatcaacaagcatggggcgcttcatggaactccaaaa acgatcacgcataacagagatccaaaaggcggaacatgccgggtccaacagattgtgttagagaaaattcgtggtaa
ActAN100*- <i>SSX2</i> 胺基酸序列 (SEQ ID NO:31) (BamHI 連接子 (gs) =帶下劃線; <i>SSX2</i> =粗體)
MGLNRFMRAMMVVFITANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEYETAREVSSRDIEELEKS NKVKNTNKADQDNKRKAKAEKGGNSGDDAFARRPTVGAQIPEKIQKAFDDIAKYFSKEEW EKMKASEKIFYVYMKRKYEAMTKLGFKATLPPFMCNKRAEDFQGNLDNDPNRGNQVERP QMTFGRLQGISP KIMPKPAEEGNDSEEVPEASGPQNDGKELCPPGKPTTSEKIHERSGNREA QEKEERRGTAHRWSSQNTHNIGRFSLS TSMGAVHGTPTTTHNRDPKGGNM PGPTDCVREN SW
<i>actAp</i> - <i>ActAN100</i> - <i>PAP</i> ₃₀₋₃₈₆ - <i>SL8</i> 核苷酸序列 (SEQ ID NO:32) (<i>actAp</i> =小寫字母斜體; <i>ActAN100</i> =大寫字母; <i>PAP</i> ₃₀₋₃₈₆ =粗體)
gggaagcagttggggtaactgattaacaaatgtagagaaaaattaattctccaagtgatattcttaaaataattcatgaatatttttcttatattagctaa ttaagaagataattaactgctaattccaattttaacggaataaattagtgaatatgaaggccgaattttccttgttctaaaaaggttgattagcgtatcac gaggagggagtataaGTGGGATTAAATAGATTTATGCGTGCATGATGGTAGTTTTTCATTACTGC CAACTGCATTACGATTAACCCCGACATAATATTTGCAGCGACAGATAGCGAAGATTCCA GTCTAAACACAGATGAATGGGAAGAAGAAAAAACAGAAGAGCAGCCAAGCGAGGTAAA TACGGGACCAAGATACGAAACTGCACGTGAAGTAAGTTCACGTGATATTGAGGAAGTAG AAAAATCGAATAAAGTGAAAAATACGAACAAAGCAGACCTAATAGCAATGTTGAAAGC AAAAGCAGAGAAAGGTggatccGTATTGGCAAAAGAACTAAAGTTTGTAACGTTAGTCTTT AGACATGGTGATCGTAGTCCTATTGATACCTTTCTACAGATCCAATCAAAGAGAGTAGT TGCCACAAGGCTTCGGACAACCTTACACAATTAGGAATGGAACAACATTATGAATTAGG TGAATACATTCGCAAACGTTATCGCAAATTCCTTAATGAATCGTACAAACACGAACAAGT GTATATCCGTTCCACTGACGTTGATAGAACTAATGTCAGCTATGACAAATCTAGCTGC ATTAGTGCCACCAGAAGGCGTTAGCATTGGAATCCTATCTTACTTTGGCAGCCAATACC TGTACATACGGTTCCGTTATCTGAAGATCAATTACTTTATCTTCCATTTTCGCAACTGCCCA CGATTCCAAGAATTAGAATCCGAAACATTGAAAAGCGAAGAATTCAGAAAAGATTACA TCCATACAAAGACTTTATCGCAACCTTAGGCAAATTGTGAGGGTTACACGGACAGGATCT ATTTGGAATTTGGTTCGAAAGTTTATGATCCTTTGTAAGTGTGATCTGTACATAACTTTACA TTACCTAGTCGCGCCACGGAAGATACTATGACGAACTACGTGAACCTTCCGAACTTTCT TTACTATCGTTGTATGGTATTCATAAACAAAAAGAAAAGAGCAGATTGCAAGGTGGTGT TTAGTAAATGAAATCTTAAACCATATGAAAAGAGCTACACAAATTCGTCTTACAAGA AATTGATTATGTATAGTGCTCATGATACGACAGTATCTGGGCTTCAAATGGCGTTAGATG TCTATAACGGCTTACTTCCACCGTATGCGTCATGTCACCTTACGGAACCTTACTTTGAGAA

AGGTGAGTACTTTGTTGAGATGTACTATCGCAATGAAACCCAACATGAACCATATCCGTT GATGTTACCAGGTTGTAGTCCATCTTGCCCGTTAGAACGATTTGCGGAATTAGTGGGTCC AGTGATAACCACAAGACTGGTCTACTGAGTGTATGACTACTAATAGCCACCAAGGGACTG AAGATTCAACAGAT <u>actagtcaattgggtgacggtagtattaaacttagcaaagtattacaattagaagattattatatttggaaaatta</u> <u>gctgatgggtcagttaaataa</u>
ActAN100-PAP ₃₀₋₃₈₆ -SL8 氨基酸序列 (SEQ ID NO:33) (PAP ₃₀₋₃₈₆ =粗體)
MGLNRFMRAMMVVFITANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEEEKTEEQPSEVNTGPRYET AREVSSRDIEELEKSNKVKNNTNKADLIAMLKAKAEKGGSVLAKELKFVTLVFRHGDSPIDT FPTDPIKESSWPQGFQQLTQLGMEQHYELGEYIRKRYRKFLNESYKHEQVYIRSTDVDRITLM SAMTNLAALVPPEGVSIWNPIILLWQPIPVHTVPLSEDQLLYLPFRNCPRFQELESETLKSEEFQ KRLHPYKDFIATLGKLSGLHGQDLFGIWSKVYDPLYCESVHNFTLPSRATEDTMTKLRELSEL SLLSLYGIHKQKEKSRLQGGVLVNEILNHMKRATQIPSYKKLIMYSAHDTTVSGLQMALDVY NGLPPYASCHLTELYFEKGEYFVEMYRNETQHEPYPLMLPGCSPSCPLERFAELVGPVIPQ DWSTECMTTNSHQGTEDSTDTSQLGDGSIKLSKVLQLESIINFEKLADGSVK
<i>actAp-ActAN100*-EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆</i> 核苷酸序列 (SEQ ID NO:34)
gggaagcagttggggtaactgattaacaaatgtagagaaaaattaattctccaagtgatattctaaaataattcatgaatatttttctatattagctaa ttaagaagataattaactgctaatacattttaacggaataaattagtgaataatgaaggccgaattttcctgttctaaaaaggtgtattagcgtatcac gaggagggagtataaGTGGGATTAAATAGATTTATGCGTGCGATGATGGTAGTTTTTCATTACTGC CAACTGCATTACGATTAACCCCGACATAATATTTGCAGCGACAGATAGCGAAGATTCCA GTCTAAACACAGATGAATGGGAAGAAGAATACGAAACTGCACGTGAAGTAAGTTCACGT GATATTGAGGAACTAGAAAAATCGAATAAAGTGAAAAATACGAACAAAGCAGACCAAG ATAATAAACGTAAAGCAAAGCAGAGAAAGGTggatctGCAAGCAAAGTATTGCCAGCTAG TCGTGCATTAGAGGAGAAAAAGGGGAATTACGTGGTGACGGATCATGGATCGTGTGCCG ATGGCTCAGTAAAGggatccAAAGAACTAAAGTTTGTAACTTAGTCTTTAGACATGGTGAT CGTAGTCCTATTGATACCTTTTCTACAGATCCAATCAAAGAGAGTAGTTGGCCACAAGGC TTCGGACAACCTTACACAATTAGGAATGGAACAACATTATGAATTAGGTGAATACATTTCG CAAACGTTATCGCAAATTCCTTAATGAATCGTACAAACACGAACAAGTGTATATCCGTTTC CACTGACGTTGATAGAACATAATGTCAGCTATGACAAATCTAGCTGCATTAGTGCCACC AGAAGGCGTTAGCATTTGGAATCCTATCTTACTTTGGCAGCCAATACCTGTACATACGGT TCCGTTATCTGAAGATCAATTACTTTATCTTCCATTTTCGCAACTGCCACGATTCCAAGAA TTAGAATCCGAAACATTGAAAAGCGAAGAATTTAGAAAAGATTACATCCATACAAAGA CTTTATCGCAACCTTAGGCAAATTGTCAGGGTTACACGGACAGGATCTATTTGGAATTTG GTCGAAAGTTTATGATCCTTTGTACTGTGAATCTGTACATAACTTTACATTACCTAGTCGC GCCACGGAAGATACTATGACGAAACTACGTGAACCTTTCCGAACCTTTCTTTACTATCGTTG TATGGTATTCATAAAACAAAAGAAAAGAGCAGATTGCAAGGTGGTGTTTTAGTAAATGA AATCTTAAACCATATGAAAAGAGCTACACAAATTCGCTCTTACAAGAAATTGATTATGTA TAGTGCTCATGATACGACAGTATCTGGGCTTCAAATGGCGTTAGATGTCTATAACGGCTT ACTTCCACCGTATGCGTCATGTCACCTTACGGAACCTTTACTTTGAGAAAGGTGAGTACTT TGTTGAGATGTACTATCGCAATGAAACCCAACATGAACCATATCCGTTGATGTTACCAGG TTGTAGTCCATCTTGCCCGTTAGAACGATTTGCGGAATTAGTGGGTCCAGTGATACCACA AGACTGGTCTACTGAGTGTATGACTACTAATAGCCACCAAGGGACTGAAGATTCAACAG ATtaa
ActAN100*-EGFRvIIIx1-PAP ₃₃₋₃₈₆ 氨基酸序列 (SEQ ID NO:35)
MGLNRFMRAMMVVFITANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEYETAREVSSRDIEELEKS NKVKNTNKADQDNKRKAKAEKGGSASKVLPASRALEEKKGNYVVTDHGSCADGSVKGSK

ELKFVTLVFRHGDRSPIDTFPTDPIKESSWPQGFQGLTQLGMEQHYELGEYIRKRYRKFLNES YKHEQVYIRSTDVDRITLMSAMTNLAALVPPEGVSIWNPILLWQIPVHTVPLSEDQLLYLPFR NCPRFQELESETLKSEEFQKRLHPYKDFIATLGKLSGLHGQDLFGIWSKVYDPLYCESVHNFT LPSRATEDTMTKLRELSELSLLSLYGIHKQKEKSRLQGGVLVNEILNHMKRATQIPSYKKLIM YSAHDTTVSGLQMALDVYNGLLPPYASCHLTELYFEKGEYFVEMYRNETQHEPYPLMLPG CSPSCPLERFAELVGPVIPQDWSTECMTTNSHQGTEDSTD
<i>actAp-ActAN100*-EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆</i> 核苷酸序列 (SEQ ID NO:36)
gggaagcagttggggtaactgattaacaaatgtagagaaaaaattctccaagtgatattctaaaataattcatgaatatttttcttatattagctaa ttaagaagataattaactgctaatacattttaacggaataaattagtgaaaatgaaggccgaattttcctgttctaaaaagggtgtattagcgtatcac gaggagggaggtataaGTGGGATTAAATAGATTTATGCGTGCGATGATGGTAGTTTTTCATTACTGC CAACTGCATTACGATTAACCCCGACATAATATTTGCAGCGACAGATAGCGAAGATTCCA GTCTAAACACAGATGAATGGGAAGAAGAATACGAAACTGCACGTGAAGTAAGTTCACGT GATATTGAGGAACTAGAAAAATCGAATAAAGTGAAAAATACGAACAAAGCAGACCAAG ATAATAAACGTAAAGCAAAAGCAGAGAAAGGTGGATCTGCAAGCAAAGTATTGCCAGCT AGTCGTGCATTAGAGGAGAAAAAGGGGAATTACGTGGTGACGGATCATGGATCGTGTGC CGATGGCTCAGTAAAGACTAGCGCGAGCAAAGTGGCCCCCTGCATCACGAGCACTTGAAG AGAAAAAAGGAAACTATGTTGTGACCGATCATGGTAGCTGCGGAGATGGTTCAAAAGGA TCCAAAGAACTAAAGTTTGTAAACGTTAGTCTTTAGACATGGTGATCGTAGTCCTATTGAT ACCTTTCCTACAGATCCAATCAAAGAGAGTAGTTGGCCACAAGGCTTCGGACAACCTTAC ACAATTAGGAATGGAACAACATTATGAATTAGGTGAATACATTTCGCAAACGTTATCGCA AATTCCTTAATGAATCGTACAAACACGAACAAGTGTATATCCGTTCCACTGACGTTGATA GAACACTAATGTCAGCTATGACAAATCTAGCTGCATTAGTGCCACCAGAAGGCGTTAGC ATTTGGAATCCTATCTTACTTTGGCAGCCAATACCTGTACATACGGTTCCGTTATCTGAAG ATCAATTACTTTATCTTCCATTTTCGCAACTGCCACGATTCCAAGAATTAGAATCCGAAA CATTGAAAAGCGAAGAATTTCAGAAAAGATTACATCCATACAAAGACTTTATCGCAACC TTAGGCAAATTGTCAGGGTTACACGGACAGGATCTATTTGGAATTTGGTCGAAAGTTTAT GATCCTTTGTACTGTGAATCTGTACATAACTTTACATTACCTAGTCGCGCCACGGAAGAT ACTATGACGAAACTACGTGAACCTTTCCGAACCTTTCTTTACTATCGTTGTATGGTATTCATA AACAAAAAGAAAAGAGCAGATTGCAAGGTGGTGTTTTAGTAAATGAAATCTTAAACCAT ATGAAAAGAGCTACACAAATTCCGTCTTACAAGAAATTGATTATGTATAGTGCTCATGAT ACGACAGTATCTGGGCTTCAAATGGCGTTAGATGTCTATAACGGCTTACTTCCACCGTAT GCGTCATGTCACCTTACGGAACCTTTACTTTGAGAAAGGTGAGTACTTTGTTGAGATGTAC TATCGCAATGAAACCAACATGAACCATATCCGTTGATGTTACCAGGTTGTAGTCCATCT TGCCCGTTAGAACGATTTGCGGAATTAGTGGGTCCAGTGATACCACAAGACTGGTCTACT GAGTGTATGACTACTAATAGCCACCAAGGGACTGAAGATTCAACAGATTAA
<i>ActAN100*-EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆</i> 氨基酸序列 (SEQ ID NO:37)
MGLNRFMRAMMVVFITANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEYETAREVSSRDIEELEKS NKVKNTNKADQDNKRKAKAEKGGSASKVLPASRALEEKKGNVVTDHGSCADGSKTSAS KVAPASRALEEKKGNVVTDHGSCDGSKGSKELKFVTLVFRHGDRSPIDTFPTDPIKESSW PQGFQGLTQLGMEQHYELGEYIRKRYRKFLNESYKHEQVYIRSTDVDRITLMSAMTNLAALV PPEGVSIWNPILLWQIPVHTVPLSEDQLLYLPFRNCPRFQELESETLKSEEFQKRLHPYKDFIA TLGKLSGLHGQDLFGIWSKVYDPLYCESVHNFTLPSRATEDTMTKLRELSELSLLSLYGIHKQ KEKSRLQGGVLVNEILNHMKRATQIPSYKKLIMYSAHDTTVSGLQMALDVYNGLLPPYASC HLTELYFEKGEYFVEMYRNETQHEPYPLMLPGCSPSCPLERFAELVGPVIPQDWSTECMTT NSHQGTEDSTD
<i>actAp-ActAN100*-EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆</i> 核苷酸序列 (SEQ ID NO:38)

gggaagcagttggggtaactgattaacaaatgtagagaaaaattaattctccaagtgatattcttaaataattcatgaatatttttcttatattagctaa ttaagaagataattaactgctaataccaatttttaacggaataaattagtgaaaatgaaggccgaattttcctgttctaaaaaggtgtattagcgtatcac gaggagggagtataaGTGGGATTAAATAGATTTATGCGTGCGATGATGGTAGTTTTTCATTACTGC CAACTGCATTACGATTAACCCCGACATAATATTTGCAGCGACAGATAGCGAAGATTCCA GTCTAAACACAGATGAATGGGAAGAAGAATACGAAACTGCACGTGAAGTAAGTTCACGT GATATTGAGGAACTAGAAAAATCGAATAAAGTGAAAAATACGAACAAAGCAGACCAAG ATAATAAACGTAAAGCAAAAGCAGAGAAAGGTggatctGCAAGCAAAGTATTGCCAGCTAG TCGTGCATTAGAGGAGAAAAAGGGGAATTACGTGGTGACGGATCATGGATCGTGTGCCG ATGGCTCAGTAAAGACTAGCGCGAGCAAAGTGGCCCCTGCATCACGAGCACTTGAAGAG AAAAAAGGAACTATGTTGTGACCGATCATGGTAGCTGCGGAGATGGTTCAATTAAATT ATCAAAAGTCTTACCAGCATCTAGAGCTTTAGAGGAAAAAGAAGGGTAAGTATGTTCGTAA CAGATCATGGAAAGTTGTGCTGACGGAAGTGTggatccAAAGAACTAAAGTTTGTAACGTTA GTCTTTAGACATGGTGATCGTAGTCCTATTGATACCTTTCCTACAGATCCAATCAAAGAG AGTAGTTGGCCACAAGGCTTCGGACAACCTACACAATTAGGAATGGAACAACATTATGA ATTAGGTGAATACATTCGCAAACGTTATCGCAAATTCCTTAATGAATCGTACAAACACGA ACAAGTGTATATCCGTTCCACTGACGTTGATAGAACACTAATGTCAGCTATGACAAATCT AGCTGCATTAGTGCCACCAGAAGGCGTTAGCATTGGAATCCTATCTTACTTTGGCAGCC AATACCTGTACATACGGTTCCGTTATCTGAAGATCAATTACTTTATCTTCCATTTTCGCAAC TGCCCACGATTCCAAGAATTAGAATCCGAAACATTGAAAAGCGAAGAATTCAGAAAAG ATTACATCCATACAAAGACTTTATCGCAACCTTAGGCAAATTGTCAGGGTTACACGGACA GGATCTATTTGGAATTTGGTCGAAAGTTTATGATCCTTTGTACTGTGAATCTGTACATAAC TTTACATTACCTAGTCGCGCCACGGAAGATACTATGACGAACTACGTGAACTTTCCGAA CTTTCTTTACTATCGTTGTATGGTATTCATAAAACAAAAAGAGCAGATTGCAAGGT GGTGTTTTGTAGTAAATGAAATCTTAAACCATATGAAAAGAGCTACACAAATTCCGTCTTAC AAGAAATTGATTATGTATAGTGCTCATGATACGACAGTATCTGGGCTTCAAATGGCGTTA GATGTCTATAACGGCTTACTTCCACCGTATGCGTCATGTCACCTTACGGAACCTTACTTTG AGAAAGGTGAGTACTTTGTTGAGATGTACTATCGCAATGAAACCCAACATGAACCATAT CCGTTGATGTTACCAGGTTGTAGTCCATCTTGCCCGTTAGAACGATTTGCGGAATTAGTG GGTCCAGTGATACCACAAGACTGGTCTACTGAGTGTATGACTACTAATAGCCACCAAGG GACTGAAGATTCAACAGATtaa
ActAN100*-EGFRvIIIx3-PAP ³³⁻³⁸⁶ 氨基酸序列 (SEQ ID NO:39)
MGLNRFMRAMMVVFITANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEYETAREVSSRDIEELEKS NKVKNTNKADQDNKRKAKAEKGSASKVLPASRALEEKKGNYVVDHGS CADG SVKTSAS KVAPASRALEEKKGNYVVDHGS CGD GSIKLSK VLPASRALEEKKGNYVVDHGS CADG SV GSKELKFVTLVFRHGD RSPIDTFPTDPIKESSWPQGFQQLTQLGMEQHYELGEYIRKRYRKFL NESYKHEQVYIRSTDVDR TLMSAMTNLAALVPPEGVSIWNPILLWQPIPVHTVPLSEDQLLYL PFRNCPRFQELESETLKSEEFQKRLHPYKDFIATLGKLSGLHGQDLFGIWSKVYDPLYCESVH NFTLPSRATEDTMTKLRELSELSLLSLYGIHKQKEKSRLQGGVLVNEILNHMKRATQIPSYKK LIMYSAHDTTVSGLQMALDVYNGLLPPYASCHLTEL YFEKGEYFVEMYRNETQHEPYPLM LPGCSPSCPLERFAELVGPVIPQDWSTECMTTNSHQGTEDSTD
actAp-ActAN100*-EGFRvIIIx4-PAP ³³⁻³⁸⁶ 核苷酸序列 (SEQ ID NO:40)
gggaagcagttggggtaactgattaacaaatgtagagaaaaattaattctccaagtgatattcttaaataattcatgaatatttttcttatattagctaa ttaagaagataattaactgctaataccaatttttaacggaataaattagtgaaaatgaaggccgaattttcctgttctaaaaaggtgtattagcgtatcac gaggagggagtataaGTGGGATTAAATAGATTTATGCGTGCGATGATGGTAGTTTTTCATTACTGC CAACTGCATTACGATTAACCCCGACATAATATTTGCAGCGACAGATAGCGAAGATTCCA GTCTAAACACAGATGAATGGGAAGAAGAATACGAAACTGCACGTGAAGTAAGTTCACGT

GATATTGAGGAACTAGAAAAATCGAATAAAGTGAAAAATACGAACAAAGCAGACCAAG ATAATAAACGTAAAGCAAAAGCAGAGAAAGGTGGATCTGCAAGCAAAGTATTGCCAGCT AGTCGTGCATTAGAGGAGAAAAAGGGGAATTACGTGGTGACGGATCATGGATCGTGTGC CGATGGCTCAGTAAAGACTAGCGCGAGCAAAGTGCCCCCTGCATCACGAGCACTTGAAG AGAAAAAAGGAAACTATGTTGTGACCGATCATGGTAGCTGCGGAGATGGTTCAATTAAA TTATCAAAAGTCTTACCAGCATCTAGAGCTTTAGAGGAAAAGAAGGGTAACTATGTCGT AACAGATCATGGAAGTTGTGCTGACGGAAGTGTTAAAGCGTCGAAAGTAGCTCCAGCTT CTCGCGCATTAGAAGAAAAGAAAGGCAATTATGTTGTAAACAGACCATGGTAGTTGTGGT GATGGCTCGAAAGGATCCAAAGAATAAAGTTTGTAAACGTTAGTCTTTAGACATGGTGA TCGTAGTCCTATTGATACCTTTCCTACAGATCCAATCAAAGAGAGTAGTTGGCCACAAGG CTTCGGACAACCTACACAATTAGGAATGGAACAACATTATGAATTAGGTGAATACATTC GCAAACGTTATCGCAAATTCCTTAATGAATCGTACAAACACGAACAAGTGTATATCCGTT CCACTGACGTTGATAGAACACTAATGTCAGCTATGACAAATCTAGCTGCATTAGTGCCAC CAGAAGGCGTTAGCATTGGAATCCTATCTTACTTTGGCAGCCAATACCTGTACATACGG TTCCGTTATCTGAAGATCAATTACTTTATCTTCCATTTTCGCAACTGCCACGATTCCAAGA ATTAGAATCCGAAACATTGAAAAGCGAAGAATTCAGAAAAGATTACATCCATACAAAG ACTTTATCGCAACCTTAGGCAAATTGTCAGGGTTACACGGACAGGATCTATTTGGAATTT GGTCGAAAGTTTATGATCCTTTGTACTGTGAATCTGTACATAACTTTACATTACCTAGTCG CGCCACGGAAGATACTATGACGAAACTACGTGAACCTTCCGAACCTTTCTTTACTATCGTT GTATGGTATTCATAAACAAGAAAAGAGCAGATTGCAAGGTGGTGTTTTAGTAAATG AAATCTTAAACCATATGAAAAGAGCTACACAAATTCGGTCTTACAAGAAATTGATTATGT ATAGTGCTCATGATACGACAGTATCTGGGCTTCAAATGGCGTTAGATGTCTATAACGGCT TACTTCCACCGTATGCGTCATGTCACCTTACGGAACCTTACTTTGAGAAAGGTGAGTACT TTGTTGAGATGTACTATCGCAATGAAACCCAACATGAACCATATCCGTTGATGTTACCAG GTTGTAGTCCATCTTGCCCGTTAGAACGATTTGCGGAATTAGTGGGTCCAGTGATACCAC AAGACTGGTCTACTGAGTGTATGACTACTAATAGCCACCAAGGGACTGAAGATTCAACA GATTAA
ActAN100*-EGFRvIIIx4PAP ³³⁻³⁸⁶ 氨基酸序列 (SEQ ID NO:41)
MGLNRFMRAMMVVFITANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEYETAREVSSRDIEELEKS NKVKNTNKADQDNKRKAKAEKGG ^S ASKVLPASRALEEKKGN ^Y VVTDHGSCADGSVKTSAS KVAPASRALEEKKGN ^Y VVTDHGSCDGSIKLSKVLPASRALEEKKGN ^Y VVTDHGSCADGSV KASKVAPASRALEEKKGN ^Y VVTDHGSCDGSK ^G SKELKFVTLVFRHGDRSPIDTFPTDPIKES SWPQGFQQLTQLGMEQHYELGEYIRKRYRKFLNESYKHEQVYIRSTVDVRTLMSAMTNLAA LVPPEGVSIWNPILLWQIPVHTVPLSE ^D QLLYLPFRNCPRFQELESETLKSEEFQKRLHPYKD FIATLGKLSGLHGQDLFGIWSKVYDPLYCESVHNFTLPSRATEDTMTKLRELSLSLSLYGIH KQKEKSRLQGGVLVNEILNHMKRATQIPSYKKLIMYSAHDTTVSGLQMALDVYNGLLPPYA SCHLTELYFEKGEYFVEMYRNETQHEPYPLMLPGCSPSCPLERFAELVGPVIPQDWSTECM TTNSHQGTEDSTD
EGFRvIII核苷酸序列 1 (SEQ ID NO:42)
CCAGCTAGTCGTGCATTAGAGGAGAAAAAGGGGAATTACGTGGTGACGGATCATGGATC GTGT
EGFRvIII核苷酸序列 2 (SEQ ID NO:43)
CCTGCATCACGAGCACTTGAAGAGAAAAAAGGAAACTATGTTGTGACCGATCATGGTAG CTGC
EGFRvIII核苷酸序列 3 (SEQ ID NO:44)
CCAGCATCTAGAGCTTTAGAGGAAAAGAAGGGTAACTATGTCGTAACAGATCATGGAAG

TTGT
<i>EGFRvIII</i> 核苷酸序列 4 (SEQ ID NO:45)
CCAGCTTCTCGCGCATTAGAAGAAAAGAAAGGCAATTATGTTGTAACAGACCATGGTAG TTGT
<i>EGFRvIII</i> 核苷酸序列 5 (SEQ ID NO:46)
CCGGCTTCTCGTGCGCTAGAAGAGAAGAAAGGAAATTACGTAGTTACAGACCACGGCTC TTGC
<i>hly</i> promoter 核苷酸序列 (SEQ ID NO:47)
tcctttgattagtataattcctatcttaaagttactttatgtggaggcattaacatttgtaatgacgtcaaaaggtagcaagactagaataaagctataaa gcaagcatataatattgcgtttcatctttagaagcgaatttcgccaatattataattatcaaaagagagggtggcaaacggatttggcattattagggt aaaaaatgtagaaggagagtgaaccc
<i>LLO441</i> 核苷酸序列 (SEQ ID NO:48)
ATGAAAAAAATAATGCTAGTTTTTATTACACTTATATTAGTTAGTCTACCAATTGCGCAA CAAAGTGAAGCAAAGGATGCATCTGCATTCAATAAAGAAAATTCAATTTTCATCCATGGC ACCACCAGCATCTCCGCCTGCAAGTCCTAAGACGCCAATCGAAAAGAAACACGCGGATG AAATCGATAAGTATATACAAGGATTGGATTACAATAAAAAACAATGTATTAGTATACCAC GGAGATGCAGTGACAAATGTGCCGCCAAGAAAAGGTTACAAAGATGGAAATGAATATAT TGTTGTGGAGAAAAAGAAGAAATCCATCAATCAAAATAATGCAGACATTCAAGTTGTGA ATGCAATTTTCGAGCCTAACCTATCCAGGTGCTCTCGTAAAAGCGAATTCGGAATTAGTAG AAAATCAACCAGATGTTCTCCCTGTAAAACGTGATTCATTAACACTCAGCATTGATTTGC CAGGTATGACTAATCAAGACAATAAAATAGTTGTAAAAAATGCCACTAAATCAAACGTT AACAAACGCAGTAAATACATTAGTGGAAGATGGAATGAAAAATATGCTCAAGCTTATCC AAATGTAAGTGCAAAAATTGATTATGATGACGAAATGGCTTACAGTGAATCACAATTAA TTGCGAAATTTGGTACAGCATTTAAAGCTGTAAATAATAGCTTGAATGTAACTTCGGCG CAATCAGTGAAGGGAAAATGCAAGAAGAAGTCATTAGTTTTAAACAAATTTACTATAAC GTGAATGTTAATGAACCTACAAGACCTTCCAGATTTTTTCGGCAAAGCTGTTACTAAAGAG CAGTTGCAAGCGCTTGGAGTGAATGCAGAAAATCCTCCTGCATATATCTCAAGTGTGGCG TATGGCCGTCAAGTTTATTTGAAATTATCAACTAATTCCCATAGTACTAAAGTAAAAGCT GCTTTTGATGCTGCCGTAAGCGGAAAATCTGTCTCAGGTGATGTAGAACTAACAAATATC ATCAAAAATTCTTCTTCAAAGCCGTAATTTACGGAGGTTCCGCAAAAGATGAAGTTCAA ATCATCGACGGCAACCTCGGAGACTTACGCGATATTTTGAAAAAAGGCGCTACTTTTAAT CGAGAAACACCAGGAGTTCCCATTTGCTTATACAACAACTTCCTAAAAGACAATGAATT AGCTGTTATTAAAAACAACCTCAGAATATATTGAAACAACCTCAAAAGCTTATACAGATG GAAAAATTAACATCGATCACTCTGGAGGATACGTTGCTCAATTCAACATTTCTTGGGATG AAGTAAATTATGAT
<i>LLO441</i> 氨基酸序列 (SEQ ID NO:49)
MKKIMLVFITLILVSLPIAQQTEAKDASAFNKENSISSMAPPASPASPKTPIEKKHADEIDKYI QGLDYNKNNVLVYHGDAVTNVPVRKGYKDGNEYIVVEKKKKSINQNNADIQVVNAISSLT PGALVKANSELVENQPDVLPVKRDSLTLSDLPGMTNQDNKIVVKNATKSNVNNAVNTLVE RWNEKYAQAYPNVSAKIDYDDEMAYSESQLIAKFGTAFKAVNNSLVNFGAISEGKMQUEEV ISFKQIYYNVNVNEPTRPSRFFGKAVTKEQLQALGVNAENPPAYISSVAYGRQVYLKLSTNSH STKVKAADFDAVSGKSVSGDVELTNIKNSSFKA VIYGGSAKDEVQIIDGNLGLDRDILKKGA TFNRETPGVPIAYTTNFLKDNELAVIKNNSEYIETTSKAYTDGKINIDHSGGYVAQFNISWDEV NYD
<i>LLO441 ΔPEST</i> 核苷酸序列 (SEQ ID NO:50)
ATGAAAAAAATAATGCTAGTTTTTATTACACTTATATTAGTTAGTCTACCAATTGCGCAA

CAAACCTGAAGCAAAGGATGCATCTGCATTCAATACGCCAATCGAAAAGAAACACGCGGA
TGAAATCGATAAGTATATACAAGGATTGGATTACAATAAAAACAATGTATTAGTATACC
ACGGAGATGCAGTGACAAATGTGCCGCCAAGAAAAGGTTACAAAGATGGAAATGAATA
TATTGTTGTGGAGAAAAAGAAGAAATCCATCAATCAAAATAATGCAGACATTCAAGTTG
TGAATGCAATTTTCGAGCCTAACCTATCCAGGTGCTCTCGTAAAAGCGAATTCGGAATTAG
TAGAAAATCAACCAGATGTTCTCCCTGTAAAACGTGATTCATTAACACTCAGCATTGATT
TGCCAGGTATGACTAATCAAGACAATAAAATAGTTGTAAAAAATGCCACTAAATCAAAC
GTTAACAACGCAGTAAATACATTAGTGGAAGATGGAATGAAAAATATGCTCAAGCTTA
TCCAAATGTAAGTGCAAAAATTGATTATGATGACGAAATGGCTTACAGTGAATCACAATT
AATTGCGAAATTTGGTACAGCATTTAAAGCTGTAAATAATAGCTTGAATGTAAACTTCGG
CGCAATCAGTGAAGGGAAAATGCAAGAAGAAGTCATTAGTTTTAAACAAATTTACTATA
ACGTGAATGTTAATGAACCTACAAGACCTTCAGATTTTTTCGGCAAAGCTGTTACTAAAG
AGCAGTTGCAAGCGCTTGGAGTGAATGCAGAAAATCCTCCTGCATATATCTCAAGTGTGG
CGTATGGCCGTCAAGTTTATTTGAAATTATCAACTAATTCCCATAGTACTAAAGTAAAG
CTGCTTTTGATGCTGCCGTAAGCGGAAAATCTGTCTCAGGTGATGTAGAACTAACAATA
TCATCAAAAATTCTTCCTTCAAAGCCGTAATTTACGGAGGTTCCGCAAAGATGAAGTTC
AAATCATCGACGGCAACCTCGGAGACTTACGCGATATTTTGAAAAAAGGCGCTACTTTTA
ATCGAGAAACACCAGGAGTTCCTTATACAACTTCCTAAAAGACAATGAA
TTAGCTGTTATTA AAAACA ACTCAGAATATATTGAAACA ACTTCAAAGCTTATACAGAT
GGAAAAATTAACATCGATCACTCTGGAGGATACGTTGCTCAATTCAACATTTCTTGGGAT
GAAGTAAATTATGAT

LLO441 ΔPEST 胺基酸序列 (SEQ ID NO:51)

MKKIMLVFITLLVSLPIAQQTAKDASAFNTPIEKKHADEIDKYIQGLDYNKNNVLVYHGDA
VTNVPPrKGYKDGNEYIVVEKKKKSINQNNADIQVVNAISSLTYPGALVKANSELVENQPDV
LPVKRDSLTLSDLPGMTNQDNKIVVKNATKSNVNNAVNTLVERWNEKYAQAYPNVSAKID
YDDEMAYESQLIAKFGTAFKAVNNSLVNFGAISEGKMQEEVISFKQIYYNVNVNEPTRPS
RFFGKAVTKEQLQALGVNAENPPAYISSVAYGRQVYLKLSTNSHSTKVKAAFDAAVSGKSV
SGDVELTNIKNSSFKA VIYGGSAKDEVQIIDGNLGDLRDILKKGATFNRETPGVPIAYTTNFL
KDNELAVIKNNSEYIETTSKAYTDGKINIDHSGGYVAQFNISWDEVNYD

LLO441 Δ26 核苷酸序列 (SEQ ID NO:52)

ATGAAAAAATAATGCTAGTTTTTATTACACTTATATTAGTTAGTCTACCAATTGCGCAA
CAAACCTGAAGCAAAGGATGCATCTGCATTCAATAAAGAAGAAATCGATAAGTATATACA
AGGATTGGATTACAATAAAAACAATGTATTAGTATACCACGGAGATGCAGTGACAAATG
TGCCGCCAAGAAAAGGTTACAAAGATGGAAATGAATATATTGTTGTGGAGAAAAAGAAG
AAATCCATCAATCAAAATAATGCAGACATTCAAGTTGTGAATGCAATTTTCGAGCCTAACCT
TATCCAGGTGCTCTCGTAAAAGCGAATTCGGAATTAGTAGAAAATCAACCAGATGTTCTC
CCTGTAAAACGTGATTCATTAACACTCAGCATTGATTTGCCAGGTATGACTAATCAAGAC
AATAAAATAGTTGTAAAAAATGCCACTAAATCAAACGTTAACAACGCAGTAAATACATT
AGTGGAAGATGGAATGAAAAATATGCTCAAGCTTATCCAAATGTAAGTGCAAAAATTG
ATTATGATGACGAAATGGCTTACAGTGAATCACAATTAATTGCGAAATTTGGTACAGCAT
TTAAAGCTGTAAATAATAGCTTGAATGTAACTTCGGCGCAATCAGTGAAGGGAAAATG
CAAGAAGAAGTCATTAGTTTTTAAACAAATTTACTATAACGTGAATGTTAATGAACCTACA
AGACCTTCAGATTTTTTCGGCAAAGCTGTTACTAAAGAGCAGTTGCAAGCGCTTGGAGTG
AATGCAGAAAATCCTCCTGCATATATCTCAAGTGTGGCGTATGGCCGTCAAGTTTATTTG
AAATTATCAACTAATCCCATAGTACTAAAGTAAAAGCTGCTTTTGATGCTGCCGTAAGC
GGAAAATCTGTCTCAGGTGATGTAGAACTAACAATATCATCAAAAATTCTTCCTTCAA

GCCGTAATTTACGGAGGTTCCGCAAAAGATGAAGTTCAAATCATCGACGGCAACCTCGG AGACTTACGCGATATTTTGAAAAAAGGCGCTACTTTTAATCGAGAAACACCAGGAGTTCC CATTGCTTATACAACAACTTCCTAAAAGACAATGAATTAGCTGTTATTAACAACTC AGAATATATTGAAACAACTTCAAAAGCTTATACAGATGGAAAAATTAACATCGATCACT CTGGAGGATACGTTGCTCAATTCAACATTCTTGGGATGAAGTAAATTATGAT
LLO441 Δ26 胺基酸序列 (SEQ ID NO:53)
MKKIMLVFITLILVSLPIAQQTAKDASAFNKEEIDKYIQGLDYNKNNVLVYHGDAVTNVPPR KGYKDGNEYIVVEKKKKSINQNNADIQVVNAISSLTYPGALVKANSELVENQPDVLPVKRDS LTLSIDLPGMTNQDNKIVVKNATKSNVNNAVNTLVERWNEKYAQAYPNVSAKIDYDDEMA YSESLIAKFGTAFKAVNNSLNVNFGAISEGKMQUEEVISFKQIYYNVNVNEPTRPSRFFGKAV TKEQLQALGVNAENPPAYISSVAYGRQVYLKLSTNSHSTKVKAAFDAAVSGKSVSGDVELT NIIKNSSFKA VIYGGSAKDEVQIIDGNLGDRLDILKKGATFNRETPGVPIAYTTNFLKDNELAV IKNNSEYIETTSKAYTDGKINIDHSGGYVAQFNISWDEVNYD
ActAN100 核苷酸序列 (SEQ ID NO:59)
GTGGGATTAAATAGATTTATGCGTGCGATGATGGTAGTTTTTCATTACTGCCAACTGCATT ACGATTAACCCCGACATAATATTTGCAGCGACAGATAGCGAAGATTCCAGTCTAAACAC AGATGAATGGGAAGAAGAAAAACAGAAGAGCAGCCAAGCGAGGTAAATACGGGACCA AGATACGAACTGCACGTGAAGTAAGTTCACGTGATATTGAGGAACTAGAAAAATCGAA TAAAGTGAAAAATACGAACAAAGCAGACCTAATAGCAATGTTGAAAGCAAAGCAGAG AAAGGT
ActAN100 胺基酸序列 (SEQ ID NO:60)
MGLNRFMRAMMVVFITANCITINPDIIFAATDSEDSSLNTDEWEEEEKTEEQPSEVNTGPRYET AREVSSRDIEELEKSNKVKNNTNKADLIAMLKAKAEKG

【0370】 在一些具體實例中，本發明係關於融合蛋白，其包含表皮生長因子受體變異體 III (EGFRvIII) 多肽及滑膜肉瘤，X 斷點 2 (SSX2) 多肽。在一些具體實例中，該 EGFRvIII 多肽包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，該融合蛋白包含複數個 EGFRvIII 多肽。在一些具體實例中，該融合蛋白包含五個 EGFRvIII 多肽之複本。在某些具體實例中，該 EGFRvIII 多肽由一或多個序列側接。在某些具體實例中，EGFRvIII 多肽與 SSX2 多肽之 N 端融合。在某些具體實例中，SSX2 多肽包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列。

【0371】 在一些具體實例中，融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多

肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在某些具體實例中，融合蛋白包含與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0372】 在一些具體實例中，融合蛋白包含信號序列，其中信號序列位於與 EGFRvIII 多肽及 SSX2 多肽一起的轉譯閱讀框架中。在某些具體實例中，信號序列與 SEQ ID NO:2 中闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。

【0373】 在某些具體實例中，該融合蛋白在細菌中表現。在一個具體實例中，細菌為單核球增多性李氏菌。

【0374】 在各種具體實例中，本發明亦提供編碼前述具體實例中之任一者之融合蛋白的核酸分子。

【0375】 在某些具體實例中，該核酸分子包含一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸，其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，及與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 *SSX2* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。

【0376】 在一些具體實例中，核酸分子進一步包含啟動子、信號序列或其兩者，其中啟動子、信號序列或其兩者與編碼 EGFRvIII 多肽之核苷酸

序列及編碼 SSX2 多肽之核苷酸序列可操作地連接。在某些具體實例中，啟動子與如 SEQ ID NO:21 中所闡述之 *actA* 啟動子具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。在多種具體實例中，信號序列與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActANI00** 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。在一些具體實例中，核酸分子為表現卡匣之一部分。

【0377】 在一些具體實例中，本發明提供一種載體，其包含前述具體實例中之任一者之核酸分子。

【0378】 在一些具體實例中，本發明亦提供包含前述具體實例中之任一者之核酸分子的宿主細胞。在某些具體實例中，該宿主細胞為細菌。在一個具體實例中，細菌為單核球增多性李氏菌。在一些具體實例中，單核球增多性李氏菌為 *actA* 缺失突變體、*actA* 插入突變體、*inlB* 缺失突變體、*inlB* 插入突變體或其組合。在一個具體實例中，單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。在某些具體實例中，核酸分子整合至宿主細胞基因體中。在某些具體實例中，核酸分子整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

【0379】 在各種具體實例中，前述具體實例中之任一者之宿主細胞與醫藥學上可接受之賦形劑組合。

【0380】 在一些具體實例中，本發明提供一種疫苗，其包含前述具體實例中之任一者之宿主細胞及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0381】 在某些具體實例中，本發明提供一種融合蛋白，其包含 EGFRvIII 多肽及前列腺酸磷酸酶（PAP）多肽。在一些具體實例中，該

EGFRvIII 多肽包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在某些具體實例中, 該融合蛋白包含複數個 EGFRvIII 多肽。在一個具體實例中, 該融合蛋白包含五個 EGFRvIII 多肽之複本。

【0382】 在某些具體實例中, 該 EGFRvIII 多肽由一或多個序列側接。在一些具體實例中, EGFRvIII 多肽與 PAP 多肽之 N 端融合。

【0383】 在一些具體實例中, PAP 多肽包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。在某些具體實例中, 融合蛋白包含與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0384】 在某些具體實例中, 融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 PAP 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0385】 在一些具體實例中, 融合蛋白進一步包含信號序列, 其中該信號序列位於與 EGFRvIII 多肽及 PAP 多肽一起的轉譯閱讀框架中。在某些具體實例中, 信號序列與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。

【0386】 在各種具體實例中, 融合蛋白在細菌中表現。在一些具體實

例中，細菌為單核球增多性李氏菌。

【0387】 在某些具體實例中，本發明提供編碼前述具體實例中之任一者之融合蛋白的核酸分子。在一些具體實例中，該核酸分子包含一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸，其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。

【0388】 在一些具體實例中，核酸進一步包含啟動子、信號序列或其兩者，其中啟動子、信號序列或其兩者位於與編碼 *EGFRvIII* 多肽之核苷酸序列及編碼 *PAP* 多肽之核苷酸序列一起的轉譯框架中。在某些具體實例中，啟動子與如 SEQ ID NO:21 中所闡述之 *actA* 啟動子具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。在一些具體實例中，信號序列與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。

【0389】 在一個具體實例中，該核酸分子為表現卡匣之一部分。

【0390】 在某些具體實例中，本發明提供一種載體，其包含前述具體實例中之任一者之核酸分子。

【0391】 在一些具體實例中，本發明提供一種宿主細胞，其包含前述具體實例中之任一者之核酸分子。在某些具體實例中，該宿主細胞為細菌。在一個具體實例中，細菌為單核球增多性李氏菌。在各種具體實例中，單核球增多性李氏菌為 *actA* 缺失突變體、*actA* 插入突變體、*inlB* 缺失突變體、*inlB* 插入突變體或其組合。在一個具體實例中，單核球增多性李氏菌為

$\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。

【0392】 在一些具體實例中，核酸分子整合至宿主細胞基因體中。在某些具體實例中，核酸分子整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

【0393】 在某些具體實例中，宿主細胞與醫藥學上可接受之賦形劑組合。

【0394】 在一些具體實例中，本發明提供一種疫苗，其包含前述具體實例中之任一者之宿主細胞及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0395】 在某些具體實例中，本發明提供一種融合蛋白，其包含 EGFRvIII 多肽、NK3 同源盒 1 (NKX3.1) 多肽及前列腺特異性細胞膜抗原 (PSMA) 多肽。在一些具體實例中，該 EGFRvIII 多肽包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列。在一些具體實例中，融合蛋白包含複數個 EGFRvIII 多肽。在一個具體實例中，融合蛋白包含五個 EGFRvIII 多肽之複本。

【0396】 在一些具體實例中，該 EGFRvIII 多肽由一或多個切割序列側接。

【0397】 在某些具體實例中，EGFRvIII 多肽與 NKX3.1 多肽之 N 端融合，且其中 NKX3.1 多肽與 PSMA 多肽之 N 端融合。

【0398】 在一些具體實例中，PSMA 多肽包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列。

【0399】 在某些具體實例中，NKX3.1 多肽包含與如 SEQ ID NO:25 中

所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0400】 在某些具體實例中, NKX3.1 多肽包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ (R41G)具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0401】 在一些具體實例中, 融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; NKX3.1 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 及 PSMA 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列。

【0402】 在一個具體實例中, 融合蛋白包含與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0403】 在某些具體實例中, 融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; NKX3.1 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 及 PSMA 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致

性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 100%一致性的胺基酸序列。

【0404】 在一些具體實例中，融合蛋白包含與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0405】 在一些具體實例中，融合蛋白進一步包含信號序列，其中信號序列位於與 EGFRvIII 多肽、NKX3.1 多肽及 PSMA 多肽一起的轉譯閱讀框架中。在一些具體實例中，信號序列與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。

【0406】 在各種具體實例中，融合蛋白在細菌中表現。在一個具體實例中，細菌為單核球增多性李氏菌。

【0407】 在一些具體實例中，本發明提供一種編碼前述具體實例中之任一者之融合蛋白的核酸分子。在某些具體實例中，該核酸分子包含一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸，其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性；與如 SEQ ID NO:24 中所闡述之 *NKX3.1₁₁₋₂₃₄* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。

【0408】 在一些具體實例中，核酸分子包含一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸，其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%

一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性；與如 SEQ ID NO:17 中所闡述之 *NKX3.1(R41G)*₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA*_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。

【0409】 在一些具體實例中，核酸進一步包含啟動子、信號序列或其兩者，其中啟動子、信號序列或其兩者位於與編碼 EGFRvIII 多肽、NKX3.1 多肽及 PSMA 多肽之核苷酸序列一起的轉譯框架中。在一些具體實例中，啟動子與如 SEQ ID NO:21 中所闡述之 *actA* 啟動子具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。在一些具體實例中，信號序列與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。

【0410】 在一些具體實例中，前述具體實例中之任一者之核酸分子為表現卡匣之一部分。

【0411】 在一些具體實例中，本發明提供一種載體，其包含前述具體實例中之任一者之核酸分子。

【0412】 在一些具體實例中，本發明提供一種宿主細胞，其包含前述具體實例中之任一者之核酸分子。在一些具體實例中，宿主細胞為細菌。在一個具體實例中，細菌為單核球增多性李氏菌。在一些具體實例中，單核球增多性李氏菌為 *actA* 缺失突變體、*actA* 插入突變體、*inlB* 缺失突變體、*inlB* 插入突變體或其組合。在一些具體實例中，單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。

【0413】 在一些具體實例中，核酸分子整合至宿主細胞基因體中。在一些具體實例中，核酸分子整合至 actA 基因座、inlB 基因座或 tRNA^{Arg} 基因座中。

【0414】 在一些具體實例中，前述具體實例中之任一者之宿主細胞與醫藥學上可接受之賦形劑組合。

【0415】 在各種具體實例中，本發明提供一種疫苗，其包含前述具體實例中之任一者之宿主細胞及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0416】 在一些具體實例中，本發明提供融合蛋白，其包含 NKX3 同源盒 1 (NKX3.1) 多肽及 PAP 多肽。在一些具體實例中，NKX3.1 多肽包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0417】 在一些具體實例中，NKX3.1 多肽與 PAP 多肽之 N 端融合。

【0418】 在一些具體實例中，PAP 多肽包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0419】 在一些具體實例中，融合蛋白包含與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0420】 在一些具體實例中，融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%

一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

【0421】 在一些具體實例中，融合蛋白進一步包含信號序列，其中該信號序列位於與 NKX3.1 多肽及 PAP 多肽一起的轉譯閱讀框架中。在一些具體實例中，信號序列與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。

【0422】 在一些具體實例中，該融合蛋白在細菌中表現。在一個具體實例中，細菌為單核球增多性李氏菌。

【0423】 在一些具體實例中，本發明提供一種編碼前述具體實例中之任一者之融合蛋白的核酸分子。在一些具體實例中，該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:28 中所闡述之 *NKX3.1* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。

【0424】 在一些具體實例中，核酸進一步包含啟動子、信號序列或其兩者，其中啟動子、信號序列或其兩者位於與編碼 NKX3.1 多肽之核苷酸序列及編碼 PAP 多肽之核苷酸序列一起的轉譯框架中。在一些具體實例中，啟動子與如 SEQ ID NO:21 中所闡述之 *actA* 啟動子具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。在一些具體實例中，信號序列與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100**具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。

【0425】 在一些具體實例中，該核酸分子為表現卡匣之一部分。

【0426】 在一些具體實例中，本發明提供一種載體，其包含前述具體

實例中之任一者之核酸分子。

【0427】 在一些具體實例中，本發明提供一種宿主細胞，其包含前述具體實例中之任一者之宿主細胞。在一個具體實例中，該宿主細胞為細菌。在一些具體實例中，細菌為單核球增多性李氏菌。在一些具體實例中，單核球增多性李氏菌為 *actA* 缺失突變體、*actA* 插入突變體、*inlB* 缺失突變體、*inlB* 插入突變體或其組合。在某一具體實例中，單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。在一些具體實例中，核酸分子整合至宿主細胞基因體中。在各種具體實例中，核酸分子整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

【0428】 在一些具體實例中，前述具體實例中之任一者之宿主細胞與醫藥學上可接受之賦形劑組合。

【0429】 在一些具體實例中，本發明提供一種疫苗，其包含前述具體實例中之任一者之宿主細胞及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0430】 在一些具體實例中，本發明提供宿主細胞，其包含一或多個核酸分子，該等核酸分子包含編碼以下者之核酸序列：a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，

其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白，其包含有包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的一或多個 EGFRvIII 多肽、包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的 NKX3.1 多肽及包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性之胺基酸序列的 PSMA 多肽；d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，

其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 SSX2 多肽, 其包含如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; g) ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含 ActAN100 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 100 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 PAP 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 或小時) 其任何組合。

【0431】 在一些具體實例中, 宿主細胞之核酸分子包含: a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; d) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; e) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; f) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一

致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；g) 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActANI100*-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；h) 與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；i) 與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；j) 與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；k) 與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；或 l) 其任何組合。

【0432】 在一些具體實例中，宿主細胞為細菌。在一個具體實例中，細菌為單核球增多性李氏菌。在一些具體實例中，單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。

【0433】 在一些具體實例中，前述具體實例中之任一者之宿主細胞包含：a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。在一些具體實例中，(a) 整合至 *actA* 基因座中，(b) 整合至 *inlB*

基因座中且 (c) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

【0434】 在一些具體實例中，前述具體實例中之任一者之宿主細胞包含：a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列；b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列；及 c) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。在一些具體實例中，(a) 整合至 *actA* 基因座中，(b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (c) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

【0435】 在一些具體實例中，前述具體實例中之任一者之宿主細胞包含：a) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列；及 b) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。在一些具體實例中，(a) 整合至 *inlB* 基因座中且 (b) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

【0436】 在一些具體實例中，前述具體實例中之任一者之宿主細胞包含：a) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列；及 b) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列。在一些具體實例中，(a) 整合至 *inlB* 基因座中且 (b) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

【0437】 在一些具體實例中，前述具體實例中之任一者之宿主細胞之核酸分子包含編碼以下者之核酸序列：a) 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；b) 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；c) 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；d) 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；e) 與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；f) 與如 SEQ ID NO:31 中所闡述之 ActAN100*-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；g) 與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1-459 中所闡述之 ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；h) 與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；i) 與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序

列；j) 與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；k) 與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；或 l) 其任何組合。

【0438】 在一些具體實例中，本發明提供引發個體中之免疫反應之方法，其包含投予個體包含前述具體實例中之任一者之宿主細胞的組成物。

【0439】 在一些具體實例中，本發明提供引發個體中之免疫反應之方法，其包含投予個體包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞表現一或多種融合蛋白，其包含：a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%

一致性的胺基酸序列，NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；g)

ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或 h) 其任何組合。

【0440】 在一些具體實例中，該一或多種融合蛋白由包含以下者之核酸分子表現：a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；d) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；e) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；f) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；g) 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；h) 與如 SEQ ID NO:34 中所闡

述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; i) 與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; j) 與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; k) 與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; 或 l) 其任何組合。在一些具體實例中, (a) 整合至 *actA* 基因座中, (b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (c) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在某些具體實例中, (a) 整合至 *actA* 基因座中, (b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (d) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些具體實例中, (e) 整合至 *inlB* 基因座中且 (f) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在各種具體實例中, (e) 整合至 *inlB* 基因座中且 (a) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

【0441】 在一些具體實例中, 該一或多種融合蛋白包含: a) 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; b) 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; c) 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; d) 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之

EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; e) 與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; f) 與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; g) 與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; h) 與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; i) 與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 或 j) 其任何組合。

【0442】 在前述方法中之任一者之一些具體實例中, 該宿主細胞為細菌。在一個具體實例中, 細菌為單核球增多性李氏菌。在某些具體實例中, 單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。在各種具體實例中, 靜脈內進行投予步驟。在一些具體實例中, 該一或多種融合蛋白由宿主細胞在個體內受感染細胞之細胞質液中表現及分泌。在一些具體實例中, 受感染細胞為抗原呈現細胞。

【0443】 在一些具體實例中, 本發明提供增加抗原多肽之表現的方法, 該方法包含在宿主細胞中表現核酸分子, 該核酸分子包含編碼以下者

之核酸序列：a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20

中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 PAP 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 SSX2 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; g) ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 PAP 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 或 h) 其任何組合。

【0444】 在某些具體實例中, 該一或多個核酸分子包含: a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡

述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; d) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1 (R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; e) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; f) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActANI100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; g) 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActANI100*-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; h) 與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; i) 與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; j) 與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; k) 與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; 或 l) 其任何組合。

在一些具體實例中, (a) 整合至 *actA* 基因座中, (b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (c) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些具體實例中, (a) 整合至 *actA* 基因座中, (b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (d) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些具體實例中, (e) 整合至 *inlB* 基因座中且 (f) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

在一些具體實例中，(e) 整合至 *inlB* 基因座中且 (a) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

【0445】 在前述方法中之任一者之一些具體實例中，核酸分子編碼融合蛋白，該等融合蛋白包含：a) 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIII-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；b) 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；c) 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；d) 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；e) 與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；f) 與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；g) 與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；h) 與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序

列；i) 與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或 j) 其任何組合。

【0446】 在前述方法中之任一者之一些具體實例中，該宿主細胞為細菌。在某些具體實例中，細菌為單核球增多性李氏菌。

【0447】 在前述方法中之任一者之一些具體實例中，表現步驟包含用宿主細胞使感興趣的細胞感染。在一些具體實例中，該表現步驟包含投予個體宿主細胞。

【0448】 在一些具體實例中，將前述宿主細胞中之任一者之核酸分子插入宿主細胞內附加型質體上之表現卡匣中。

【0449】 在一些具體實例中，前述宿主細胞中之任一者之核酸分子包含如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2*、如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 及如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}*。

【0450】 在一些具體實例中，前述宿主細胞中之任一者之核酸分子由以下者組成：如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2*、如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 及如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}*。

【0451】 在前述方法中之任一者之一些具體實例中，該一或多個核酸分子包含：a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%

一一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及 c) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。

【0452】 在前述方法中之任一者之一些具體實例中，該一或多個核酸分子由以下者組成：如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2*、如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 及如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}*。

【0453】 在一些具體實例中，本發明提供治療有需要個體之癌症之方法，該方法包含投予個體治療有效量之包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞表現一或多種融合蛋白，該一或多種融合蛋白包含：a) EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；b) EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；c) EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii)

95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；d) EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PSMA 多肽。其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；e) NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；f) ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；g)

ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 100 中所闡述之 ActAN100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或 h) 其任何組合。在一些具體實例中，宿主細胞表現 (a)、(b) 及 (d)。

【0454】 在一些具體實例中，該一或多種融合蛋白由核酸分子表現，該核酸分子包含：a) 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；b) 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；c) 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；d) 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；e) 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；f) 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；g) 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii)

99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；h) 與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；i) 與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；j) 與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；k) 與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；或 l) 其任何組合。

【0455】 在一些具體實例中，該一或多種融合蛋白由包含 (a)、(b) 及 (d) 之核酸分子表現。在一些具體實例中，該一或多種融合蛋白由核酸分子表現，該核酸分子由 (a)、(b) 及 (d) 組成。在一些具體實例中，(a)、(b) 及 (d) 可操作地連接於 ActA 啟動子。在一些具體實例中，ActA 啟動子如 SEQ ID NO:21 中闡述。在一些具體實例中，(a) 整合至 *actA* 基因座中，(b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (c) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在某些具體實例中，(a) 整合至 *actA* 基因座中，(b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (d) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在一些具體實例中，(e) 整合至 *inlB* 基因座中且 (f) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。在某些具體實例中，(e) 整合至 *inlB* 基因座中且 (a) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

【0456】 在一些具體實例中，該一或多種融合蛋白由核酸分子表現，該核酸分子由以下者組成：如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2*、如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 及如 SEQ ID NO:15 中所闡

述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* °

【0457】 在某些具體實例中，癌症為表現 *EGFRvIII* 的癌症、表現 *SSX2* 的癌症、表現 *PAP* 的癌症、表現 *NKX3.1* 的癌症、表現 *PSMA* 的癌症或其任何組合。在一個具體實例中，癌症為前列腺癌。

【0458】 在某些具體實例中，宿主細胞為單核球增多性李氏菌。在各種具體實例中，單核球增多性李氏菌為 *actA* 缺失 ($\Delta actA$) 突變體、*actA* 插入突變體、*inlB* 缺失 ($\Delta inlB$) 突變體、*inlB* 插入突變體或其組合。在一個具體實例中，單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。

【0459】 在前述治療癌症之方法中之任一者之一些具體實例中，融合蛋白由宿主細胞在個體內受感染細胞之細胞質液中表現及分泌。在某些具體實例中，受感染細胞為抗原呈現細胞。

【0460】 在前述治療癌症之方法中之任一者之一些具體實例中，該一或多種融合蛋白包含：a) 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；b) 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；c) 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；d) 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；e)

與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; f) 與如 SEQ ID NO:31 中所闡述之 ActAN100*-SSX2 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; g) 與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1-459 中所闡述之 ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; h) 與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; i) 與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; j) 與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; k) 與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 或其任何組合。

【0461】 在前述治療癌症之方法中之任一者之一些具體實例中, 該一或多種融合蛋白包含 (a)、(b) 及 (d)。

【0462】 在前述治療癌症之方法中之任一者之一些具體實例中, 該一或多種融合蛋白由 (a)、(b) 及 (d) 組成。

【0463】 在前述治療癌症之方法中之任一者之一些具體實例中, 該一或多種融合蛋白由以下者組成: 如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中

所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2、如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5- PAP₃₃₋₃₈₆ 及如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}。

【0464】 在一些具體實例中，該方法進一步包含在投予組成物之前，量測來自個體之生物樣品中 EGFRvIII、SSX2、PAP、NKX3.1、PSMA 或任何組合之表現。

【0465】 在前述治療癌症之方法中之任一者之一些具體實例中，組成物進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。在某些具體實例中，靜脈內進行投予步驟。

【0466】 在一些具體實例中，治療癌症之方法進一步包含在投予組成物之後投予個體抗生素。在某些具體實例中，在組成物之最後一次投藥之後投予抗生素。在相關具體實例中，抗生素為阿莫西林或甲氧苄啶/磺胺甲基異噁唑。

【0467】 本文中所引用之所有專利、公開申請案及參考文獻之教示內容皆以全文引用之方式併入。

【0468】 儘管已參考本發明之實施例具體實例特定展示及描述本發明，但熟習此項技術者應理解，可在不偏離由隨附申請專利範圍涵蓋之本發明之範疇的情況下對形式及細節做出各種變化。

【符號說明】

無

序列表

<110> 伯洛克斯戴德 德克 G
勞爾 彼得 M
韓森 威廉 G
梁 麗玲
法索 馬榭拉
瑞 克里斯托福 史蒂芬
德瑞克 查理斯 G

<120> 用於治療癌症的免疫性融合蛋白

<130> 0148.2009-001

<150> 62/146,626

<151> 2015-04-13

<150> 62/146,654

<151> 2015-04-13

<150> 62/263,174

<151> 2015-12-04

<160> 60

<170> 適用於Windows的FastSEQ 4.0版

<210> 1

<211> 258

<212> DNA

<213> 人工序列

<400> 1
gtgggattaa atagatttat gcgtgcatg atggtagttt tcattactgc caactgcatt 60
acgattaacc cgcacataat atttgcagcg acagatagcg aagattccag tctaaacaca 120
gatgaatggg aagaagaata cgaaactgca cgtgaagtaa gttcacgtga tattgaggaa 180
ctagaaaaat cgaataaagt gaaaaatacg aacaaagcag accaagataa taaacgtaaa 240
gcaaaagcag agaaaggt 258

<210> 2

<211> 88

<212> PRT

<213> 人工序列

<400> 2
Met Gly Leu Asn Arg Phe Met Arg Ala Met Met Val Val Phe Ile Thr
1 5 10 15
Ala Asn Cys Ile Thr Ile Asn Pro Asp Ile Ile Phe Ala Ala Thr Asp
20 25 30
Ser Glu Asp Ser Ser Leu Asn Thr Asp Glu Trp Glu Glu Glu Tyr Glu
35 40 45
Thr Ala Arg Glu Val Ser Ser Arg Asp Ile Glu Glu Leu Glu Lys Ser
50 55 60
Asn Lys Val Lys Asn Thr Asn Lys Ala Asp Gln Asp Asn Lys Arg Lys
65 70 75 80
Ala Lys Ala Glu Lys Gly Gly Ser
85

<210> 3
<211> 1649
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 3
gggaaagcagt tgggggttaac tgattaacaa atgttagaga aaaattaatt ctccaagtga 60
tattcttaaa ataaitcatg aatatititit cttatattag ctaattaaga agataattaa 120
ctgctaatacc aattttttaac ggaataaaat agtgaaaatg aaggccgaat tttccttggt 180
ctaaaaaaggt tgtatttagcg tatcacgagg agggagtata agtgggatta aatagattta 240
tgcgtgcgat gatggtagit ttcattactg ccaactgcat tacgattaac cccgacataa 300
tatttgcagc gacagatagc gaagattcca gtctaaacac agatgaatgg gaagaagaat 360
acgaaactgc acgtgaagta agttcacgtg atattgagga actagaaaaa tcgaataaag 420
tgaaaaatac gaacaaagca gaccaagata ataaacgtaa agcaaaagca gagaaagggtg 480
gatccgcaag caaagtattg ccagctagtc gtgcattaga ggagaaaaag gggaattacg 540
tggtgacgga tcatggatcg tgtgccgatg gctcagtaaa gactagtgcg agcaaagtgg 600
ccccctgcac acgagcactt gaagagaaaa aaggaaacta tgttgtgacc gatcatggta 660
gctgcggaga tggttcaatt aaattatcaa aagtcttacc agcatctaga gcttttagagg 720
aaaagaaggg taactatgtc gtaacagatc atggaagttg tgctgacgga agtggttaaag 780
cgtcgaaaagt agctccagct tctcgcgcat tagaagaaaa gaaaggcaat tatgttgtaa 840
cagaccatgg tagttgtggt gatggctcga tcaaatgtc aaaagticta ccggcttctc 900
gtgcgctaga agagaagaaa ggaaattacg tagttacaga ccacggctct tgcgcggatg 960
gttccgita acaattgatg aatgggtgat acgctttcgc acgccgtcct accgtaggag 1020
cacaaattcc agaaaagatt caaaaagcat ttgatgacat cgctaaatac ttttctaaag 1080
aagaatggga gaaaatgaaa gcgagcgaga aaatcttita tgtctatatg aaacggaaat 1140
atgaagcaat gacaaaattg ggtttcaaag caacattacc accatttatg tgcaataaac 1200
gtgcggaaga ttttcaaggg aatgatttag acaatgatcc taatcgaggc aaccaagtgg 1260
aaagaccgca aatgactttc ggacgtttac aagggatitc tccaaagata atgccgaaaa 1320
agccagccga agaaggtaat gatagtgaag aagtacctga agcgagtggg ccacaaaatg 1380
atggtaaaaga actttgtcct ccaggcaaac cgacaacgtc tgagaagatt catgaacggt 1440
ccggtaaccg tgaagctcaa gagaagaag aacgacgtgg aactgctcac agatggagtt 1500
cacagaatac acataacatt ggccgcitta gcctatcaac aagcatgggg gctgttcatg 1560
gaactccaaa aacgatcacg catacacagag atccaaaagg cggaacaatg ccgggtccaa 1620
cagattgtgt tagagaaaat tcgtggttaa 1649

<210> 4
<211> 473
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 4
Met Gly Leu Asn Arg Phe Met Arg Ala Met Met Val Val Phe Ile Thr
1 5 10 15
Ala Asn Cys Ile Thr Ile Asn Pro Asp Ile Ile Phe Ala Ala Thr Asp
20 25 30
Ser Glu Asp Ser Ser Leu Asn Thr Asp Glu Trp Glu Glu Glu Tyr Glu
35 40 45
Thr Ala Arg Glu Val Ser Ser Arg Asp Ile Glu Glu Leu Glu Lys Ser
50 55 60
Asn Lys Val Lys Asn Thr Asn Lys Ala Asp Gln Asp Asn Lys Arg Lys
65 70 75 80
Ala Lys Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ala Ser Lys Val Leu Pro Ala Ser
85 90 95
Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly
100 105 110
Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys Thr Ser Ala Ser Lys Val Ala Pro

54404.seq.txt

115 120 125
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp
130 135 140
His Gly Ser Cys Gly Asp Gly Ser Ile Lys Leu Ser Lys Val Leu Pro
145 150 155 160
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp
165 170 175
His Gly Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys Ala Ser Lys Val Ala Pro
180 185 190
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp
195 200 205
His Gly Ser Cys Gly Asp Gly Ser Ile Lys Leu Ser Lys Val Leu Pro
210 215 220
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp
225 230 235 240
His Gly Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys Met Asn Gly Asp Asp Ala
245 250 255
Phe Ala Arg Arg Pro Thr Val Gly Ala Gln Ile Pro Glu Lys Ile Gln
260 265 270
Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe Ser Lys Glu Glu Trp Glu
275 280 285
Lys Met Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr Val Tyr Met Lys Arg Lys
290 295 300
Tyr Glu Ala Met Thr Lys Leu Gly Phe Lys Ala Thr Leu Pro Pro Phe
305 310 315 320
Met Cys Asn Lys Arg Ala Glu Asp Phe Gln Gly Asn Asp Leu Asp Asn
325 330 335
Asp Pro Asn Arg Gly Asn Gln Val Glu Arg Pro Gln Met Thr Phe Gly
340 345 350
Arg Leu Gln Gly Ile Ser Pro Lys Ile Met Pro Lys Lys Pro Ala Glu
355 360 365
Glu Gly Asn Asp Ser Glu Glu Val Pro Glu Ala Ser Gly Pro Gln Asn
370 375 380
Asp Gly Lys Glu Leu Cys Pro Pro Gly Lys Pro Thr Thr Ser Glu Lys
385 390 395 400
Ile His Glu Arg Ser Gly Asn Arg Glu Ala Gln Glu Lys Glu Glu Arg
405 410 415
Arg Gly Thr Ala His Arg Trp Ser Ser Gln Asn Thr His Asn Ile Gly
420 425 430
Arg Phe Ser Leu Ser Thr Ser Met Gly Ala Val His Gly Thr Pro Lys
435 440 445
Thr Ile Thr His Asn Arg Asp Pro Lys Gly Gly Asn Met Pro Gly Pro
450 455 460
Thr Asp Cys Val Arg Glu Asn Ser Trp
465 470

<210> 5
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> misc_feature
<222> 33, 42
<223> n = A、T、C或G

<400> 5

54404.seq.txt

ccdgcwswm ghgcdytwga rgaraaraar ggnaaytayg tngtdacvga ycaygghwsb 60
tgy 63

<210> 6
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 6
Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr
1 5 10 15
Asp His Gly Ser Cys
20

<210> 7
<211> 486
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 7
gcaagcaaag tattgccagc tagtcgtgca ttagaggaga aaaaggggaa ttacgtggtg 60
acggatcatg gatcgtgtgc cgatggctca gtaaagacta gtgcgagcaa agtggccct 120
gcatcacgag cacttgaaga gaaaaaagga aactatgttg tgaccgatca tggtagctgc 180
ggagatggtt caattaaatt atcaaaagtc ttaccagcat ctagagcttt agaggaaaag 240
aagggttaact atgtcgtaac agatcatgga agttgtgctg acggaagtgt taaagcgtcg 300
aaagtagctc cagcttctcg cgcattagaa gaaaagaaag gcaattatgt tgaacagac 360
catggtagtt gtggtgatgg ctcgatcaaa ttgtcaaaag ttctaccggc ttctcgtgcg 420
ctagaagaga agaaaggaaa ttacgtagtt acagaccacg gctcttgccg ggatggttcc 480
gttaaa 486

<210> 8
<211> 162
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 8
Ala Ser Lys Val Leu Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly
1 5 10 15
Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys
20 25 30
Thr Ser Ala Ser Lys Val Ala Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys
35 40 45
Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Gly Asp Gly Ser
50 55 60
Ile Lys Leu Ser Lys Val Leu Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys
65 70 75 80
Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Ala Asp Gly Ser
85 90 95
Val Lys Ala Ser Lys Val Ala Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys
100 105 110
Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Gly Asp Gly Ser
115 120 125
Ile Lys Leu Ser Lys Val Leu Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys
130 135 140
Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Ala Asp Gly Ser
145 150 155 160
Val Lys

<210> 9
<211> 669
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 9
atgaatggtg atgacgcttt cgcacgccgt cctaccgtag gagcacaaat tccagaaaag 60
attcaaaaag catttgatga catcgctaaa tacttttcta aagaagaatg ggagaaaatg 120
aaagcgagcg agaaaatctt ttatgtctat atgaaacgga aatatgaagc aatgacaaaa 180
ttgggtttca aagcaacatt accaccattt atgtgcaata aacgtgcgga agattttcaa 240
gggaatgatt tagacaatga tcctaatacg ggcaaccaag tggaaagacc gcaaatgact 300
ttcggacgtt tacaagggat ttctccaaag ataatgccga aaaagccagc cgaagaaggt 360
aatgatagtg aagaagtacc tgaagcgagt ggiccacaaa atgatggtaa agaactttgt 420
cctccaggca aaccgacaac gtctgagaag attcatgaac ggtccggtaa ccgtgaagct 480
caagagaaaag aagaacgacg tggaaactgt cacagatgga gttcacagaa tacacataac 540
attggccgct ttagcctatc aacaagcatg ggggctgttc atggaactcc aaaaacgatc 600
acgcataaca gagatccaaa aggcggaaac atgccgggtc caacagattg tgttagagaa 660
aattcgtgg 669

<210> 10
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 10
Met Asn Gly Asp Asp Ala Phe Ala Arg Arg Pro Thr Val Gly Ala Gln
1 5 10 15
Ile Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala Phe Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe
20 25 30
Ser Lys Glu Glu Trp Glu Lys Met Lys Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr
35 40 45
Val Tyr Met Lys Arg Lys Tyr Glu Ala Met Thr Lys Leu Gly Phe Lys
50 55 60
Ala Thr Leu Pro Pro Phe Met Cys Asn Lys Arg Ala Glu Asp Phe Gln
65 70 75 80
Gly Asn Asp Leu Asp Asn Asp Pro Asn Arg Gly Asn Gln Val Glu Arg
85 90 95
Pro Gln Met Thr Phe Gly Arg Leu Gln Gly Ile Ser Pro Lys Ile Met
100 105 110
Pro Lys Lys Pro Ala Glu Glu Gly Asn Asp Ser Glu Glu Val Pro Glu
115 120 125
Ala Ser Gly Pro Gln Asn Asp Gly Lys Glu Leu Cys Pro Pro Gly Lys
130 135 140
Pro Thr Thr Ser Glu Lys Ile His Glu Arg Ser Gly Asn Arg Glu Ala
145 150 155 160
Gln Glu Lys Glu Glu Arg Arg Gly Thr Ala His Arg Trp Ser Ser Gln
165 170 175
Asn Thr His Asn Ile Gly Arg Phe Ser Leu Ser Thr Ser Met Gly Ala
180 185 190
Val His Gly Thr Pro Lys Thr Ile Thr His Asn Arg Asp Pro Lys Gly
195 200 205
Gly Asn Met Pro Gly Pro Thr Asp Cys Val Arg Glu Asn Ser Trp
210 215 220

<210> 11
<211> 2042
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 11
gggaagcagt tgggggttaac tgattaacaa atgttagaga aaaattaatt ctccaagtga 60
tattcttaaa ataattcatg aatatttttt cttatattag ctaattaaga agataattaa 120
ctgctaattcc aatttttaac ggaataaatt agtgaaaatg aaggccgaat ttctcttggt 180
ctaaaaaggt tgtattagcg tatcacgagg agggagtata agtgggatta aatagattta 240
tgcgtgcgat gatggtagt ttctattactg ccaactgcat tacgattaac cccgacataa 300
tatttgcagc gacagatagc gaagattcca gtctaaacac agatgaatgg gaagaagaat 360
acgaaactgc acgtgaagta agttcacgtg atattgagga actagaaaaa tcgaataaag 420
tgaaaaatac gaacaaagca gaccaagata ataaacgtaa agcaaaagca gagaaagggtg 480
gatctgcaag caaagtattg ccagctagtc gtgcattaga ggagaaaaag gggaattacg 540
tgggtgacgga tcatggatcg tgtgccgatg gctcagtaaa gactagtgcg agcaaagggtg 600
cccctgcatac acgagcactt gaagagaaaa aaggaaacta tgttgtgacc gatcatggta 660
gctgcggaga tggttcaatt aaattatcaa aagtcttacc agcatctaga gcttttagagg 720
aaaagaaggg taactatgtc gtaacagatc atggaagtgtg tgctgacgga agtgttaaag 780
cgtcgaaagt agctccagct tctcgcgat tagaagaaaa gaaaggcaat tatgttgtaa 840
cagaccatgg tagttgtggt gatggctcga tcaaatgttc aaaagtctta ccggcttctc 900
gtgcgctaga agagaagaaa ggaaattacg tagttacaga ccacggctct tgcgcggatg 960
gttccgttaa aggatccaaa gaactaaagt ttgtaacgtt agtcctttaga catggtgatc 1020
gtagtcctat tgataccttt cctacagatc caatcaaaga gtagtattgg ccacaaggct 1080
tcggacaact tacacaatta ggaatggaac aacattatga attaggtgaa tacattcgca 1140
aacgttatcg caaatctctt aatgaatcgt acaaacacga acaagtgtat atccgttcca 1200
ctgacgttga tagaacacta atgtcagcta tgacaaatct agctgcatta gtgccaccag 1260
aaggcgtag catgttgaat cctatcttac tttggcagcc aatacctgta catacggttc 1320
cgttatctga agatcaatta ctttatcttc catttcgcaa ctgcccacga ttccaagaat 1380
tagaatccga aacattgaaa agcgaagaat ttcagaaaaa attacatcca tacaagact 1440
ttatcgcaac cttaggcaaa ttgtcagggt tacacggaca ggatctatctt ggaatttgggt 1500
cgaaagttaa tgatcctttg tactgtgaat ctgtacataa ctttacatta cctagtgcg 1560
ccacggaaga tactatgacg aaactacgtg aactttccga actttcttta ctatcgttgt 1620
atggtattca taaacaaaaa gaaaagagca gattgcaagg tgggtgttta gtaaatgaaa 1680
tcttaaacca tatgaaaaga gctacacaaa ttccgtctta caagaaattg attatgtata 1740
gtgctcatga tacgacagta tctgggcttc aaatggcggt agatgtctat aacggcttac 1800
ttccaccgta tgcgtcatgt caccctacgg aactttactt tgagaaagggt gagtactttg 1860
ttgagatgta ctatcgcaat gaaacccaac atgaaccata tccgttgatg ttaccagggt 1920
gtagtccatc ttgcccgtta gaacgatttg cggaattagt ggggtccagt ataccacaag 1980
actggtctac tgagtgtatg actactaata gccaccaagg gactgaagat tcaacagatt 2040
aa 2042

<210> 12
<211> 604
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 12
Met Gly Leu Asn Arg Phe Met Arg Ala Met Met Val Val Phe Ile Thr
1 5 10 15
Ala Asn Cys Ile Thr Ile Asn Pro Asp Ile Ile Phe Ala Ala Thr Asp
20 25 30
Ser Glu Asp Ser Ser Leu Asn Thr Asp Glu Trp Glu Glu Glu Tyr Glu
35 40 45
Thr Ala Arg Glu Val Ser Ser Arg Asp Ile Glu Glu Leu Glu Lys Ser
50 55 60
Asn Lys Val Lys Asn Thr Asn Lys Ala Asp Gln Asp Asn Lys Arg Lys
65 70 75 80

54404.seq.txt

Ala	Lys	Ala	Glu	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Ser	Lys	Val	Leu	Pro	Ala	Ser	
			85						90					95		
Arg	Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Gly	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	His	Gly	
		100						105					110			
Ser	Cys	Ala	Asp	Gly	Ser	Val	Lys	Thr	Ser	Ala	Ser	Lys	Val	Ala	Pro	
		115					120					125				
Ala	Ser	Arg	Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Gly	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	
	130					135					140					
His	Gly	Ser	Cys	Gly	Asp	Gly	Ser	Ile	Lys	Leu	Ser	Lys	Val	Leu	Pro	
145					150					155					160	
Ala	Ser	Arg	Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Gly	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	
			165						170					175		
His	Gly	Ser	Cys	Ala	Asp	Gly	Ser	Val	Lys	Ala	Ser	Lys	Val	Ala	Pro	
		180						185					190			
Ala	Ser	Arg	Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Gly	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	
		195					200					205				
His	Gly	Ser	Cys	Gly	Asp	Gly	Ser	Ile	Lys	Leu	Ser	Lys	Val	Leu	Pro	
	210					215					220					
Ala	Ser	Arg	Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Gly	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	
225					230					235					240	
His	Gly	Ser	Cys	Ala	Asp	Gly	Ser	Val	Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Phe	Val	
			245						250					255		
Thr	Leu	Val	Phe	Arg	His	Gly	Asp	Arg	Ser	Pro	Ile	Asp	Thr	Phe	Pro	
		260						265					270			
Thr	Asp	Pro	Ile	Lys	Glu	Ser	Ser	Trp	Pro	Gln	Gly	Phe	Gly	Gln	Leu	
		275					280					285				
Thr	Gln	Leu	Gly	Met	Glu	Gln	His	Tyr	Glu	Leu	Gly	Glu	Tyr	Ile	Arg	
	290					295					300					
Lys	Arg	Tyr	Arg	Lys	Phe	Leu	Asn	Glu	Ser	Tyr	Lys	His	Glu	Gln	Val	
305					310					315					320	
Tyr	Ile	Arg	Ser	Thr	Asp	Val	Asp	Arg	Thr	Leu	Met	Ser	Ala	Met	Thr	
			325						330					335		
Asn	Leu	Ala	Ala	Leu	Val	Pro	Pro	Glu	Gly	Val	Ser	Ile	Trp	Asn	Pro	
		340						345					350			
Ile	Leu	Leu	Trp	Gln	Pro	Ile	Pro	Val	His	Thr	Val	Pro	Leu	Ser	Glu	
	355						360					365				
Asp	Gln	Leu	Leu	Tyr	Leu	Pro	Phe	Arg	Asn	Cys	Pro	Arg	Phe	Gln	Glu	
	370					375					380					
Leu	Glu	Ser	Glu	Thr	Leu	Lys	Ser	Glu	Glu	Phe	Gln	Lys	Arg	Leu	His	
385					390					395					400	
Pro	Tyr	Lys	Asp	Phe	Ile	Ala	Thr	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gly	Leu	His	
			405						410					415		
Gly	Gln	Asp	Leu	Phe	Gly	Ile	Trp	Ser	Lys	Val	Tyr	Asp	Pro	Leu	Tyr	
		420						425					430			
Cys	Glu	Ser	Val	His	Asn	Phe	Thr	Leu	Pro	Ser	Arg	Ala	Thr	Glu	Asp	
		435					440					445				
Thr	Met	Thr	Lys	Leu	Arg	Glu	Leu	Ser	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Ser	Leu	
	450					455					460					
Tyr	Gly	Ile	His	Lys	Gln	Lys	Glu	Lys	Ser	Arg	Leu	Gln	Gly	Gly	Val	
465					470					475					480	
Leu	Val	Asn	Glu	Ile	Leu	Asn	His	Met	Lys	Arg	Ala	Thr	Gln	Ile	Pro	
			485						490					495		
Ser	Tyr	Lys	Lys	Leu	Ile	Met	Tyr	Ser	Ala	His	Asp	Thr	Thr	Val	Ser	
		500						505					510			
Gly	Leu	Gln	Met	Ala	Leu	Asp	Val	Tyr	Asn	Gly	Leu	Leu	Pro	Pro	Tyr	
		515					520					525				
Ala	Ser	Cys	His	Leu	Thr	Glu	Leu	Tyr	Phe	Glu	Lys	Gly	Glu	Tyr	Phe	
	530					535					540					

54404.seq.txt

Val Glu Met Tyr Tyr Arg Asn Glu Thr Gln His Glu Pro Tyr Pro Leu
545 550 555 560
Met Leu Pro Gly Cys Ser Pro Ser Cys Pro Leu Glu Arg Phe Ala Glu
565 570 575
Leu Val Gly Pro Val Ile Pro Gln Asp Trp Ser Thr Glu Cys Met Thr
580 585 590
Thr Asn Ser His Gln Gly Thr Glu Asp Ser Thr Asp
595 600

<210> 13
<211> 1062
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 13
aaagaactaa agtttgtaac gtttagtcttt agacatgggtg atcgtagtcc tattgatacc 60
tttcctacag atccaatcaa agagagtagt tggccacaag gcttcggaca acttacacaa 120
ttaggaatgg aacaacatta tgaattaggt gaatacattc gcaaacgtta tcgcaaattc 180
cttaatgaat cgtacaaaca cgaacaagtg tatatccgtt ccactgacgt tgatagaaca 240
ctaattgtcag ctatgacaaa tctagctgca ttagtgccac cagaaggcgt tagcatttgg 300
aatcctatct tactttggca gccaatacct gtacatacgg ttccgttatc tgaagatcaa 360
ttactttatc ttccatttcg caactgcccc cgattccaag aattagaatc cgaacattg 420
aaaagcgaag aatttcagaa aagattacat ccatacaaag actttatcgc aaccttaggc 480
aaattgtcag ggttacacgg acaggatcta ttiggaattt ggtcgaaagt ttatgatcc 540
ttgtactgtg aatctgtaca taactttaca ttacctagtc gcgccacgga agatactatg 600
acgaaactac gtgaactttc cgaactttct ttactatcgt tgtatggtat tcataaaca 660
aaagaaaaga gcgattgca aggtgggtgtt ttagtaaatg aaatcttaaa ccatatgaaa 720
agagctacac aaattccgtc ttacaagaaa ttgattatgt atagtgtcga tgatacgaca 780
gtatctgggc ttcaaattggc gttagatgtc tataacggct tacttccacc gtatgcgtca 840
tgtcacctta cggaacttta ctttgagaaa ggtgagtact ttgttgagat gtactatcgc 900
aatgaaaccc aacatgaacc atatccgttg atgttaccag gttgtagtcc atcttgccc 960
ttagaacgat ttgcggaatt agtgggtcca gtgataccac aagactggtc tactgagtgt 1020
atgactacta atagccacca agggactgaa gattcaacag at 1062

<210> 14
<211> 354
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 14
Lys Glu Leu Lys Phe Val Thr Leu Val Phe Arg His Gly Asp Arg Ser
1 5 10 15
Pro Ile Asp Thr Phe Pro Thr Asp Pro Ile Lys Glu Ser Ser Trp Pro
20 25 30
Gln Gly Phe Gly Gln Leu Thr Gln Leu Gly Met Glu Gln His Tyr Glu
35 40 45
Leu Gly Glu Tyr Ile Arg Lys Arg Tyr Arg Lys Phe Leu Asn Glu Ser
50 55 60
Tyr Lys His Glu Gln Val Tyr Ile Arg Ser Thr Asp Val Asp Arg Thr
65 70 75 80
Leu Met Ser Ala Met Thr Asn Leu Ala Ala Leu Val Pro Pro Glu Gly
85 90 95
Val Ser Ile Trp Asn Pro Ile Leu Leu Trp Gln Pro Ile Pro Val His
100 105 110
Thr Val Pro Leu Ser Glu Asp Gln Leu Leu Tyr Leu Pro Phe Arg Asn
115 120 125
Cys Pro Arg Phe Gln Glu Leu Glu Ser Glu Thr Leu Lys Ser Glu Glu

54404.seq.txt

130 135 140
Phe Gln Lys Arg Leu His Pro Tyr Lys Asp Phe Ile Ala Thr Leu Gly
145 150 155 160
Lys Leu Ser Gly Leu His Gly Gln Asp Leu Phe Gly Ile Trp Ser Lys
165 170 175
Val Tyr Asp Pro Leu Tyr Cys Glu Ser Val His Asn Phe Thr Leu Pro
180 185 190
Ser Arg Ala Thr Glu Asp Thr Met Thr Lys Leu Arg Glu Leu Ser Glu
195 200 205
Leu Ser Leu Leu Ser Leu Tyr Gly Ile His Lys Gln Lys Glu Lys Ser
210 215 220
Arg Leu Gln Gly Gly Val Leu Val Asn Glu Ile Leu Asn His Met Lys
225 230 235 240
Arg Ala Thr Gln Ile Pro Ser Tyr Lys Lys Leu Ile Met Tyr Ser Ala
245 250 255
His Asp Thr Thr Val Ser Gly Leu Gln Met Ala Leu Asp Val Tyr Asn
260 265 270
Gly Leu Leu Pro Pro Tyr Ala Ser Cys His Leu Thr Glu Leu Tyr Phe
275 280 285
Glu Lys Gly Glu Tyr Phe Val Glu Met Tyr Tyr Arg Asn Glu Thr Gln
290 295 300
His Glu Pro Tyr Pro Leu Met Leu Pro Gly Cys Ser Pro Ser Cys Pro
305 310 315 320
Leu Glu Arg Phe Ala Glu Leu Val Gly Pro Val Ile Pro Gln Asp Trp
325 330 335
Ser Thr Glu Cys Met Thr Thr Asn Ser His Gln Gly Thr Glu Asp Ser
340 345 350
Thr Asp

- <210> 15
- <211> 3755
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<400> 15
gggaagcagt tgggggttaac tgattaacaa atgtagaga aaaattaatt ctccaagtga 60
tattcttaaa ataattcatg aatatTTTTT ctatatttag ctaattaaga agataattaa 120
ctgctaatec aatttttaac ggaataaatt agtgaaaatg aaggccgaat ttcccttggt 180
ctaaaaaggt tgtatttagcg tatcacgagg agggagtata agtgggatta aatagattta 240
tgcgtgcgat gatggtagtt ttcattactg ccaactgcat tacgattaac cccgacataa 300
tatttgcagc gacagatagc gaagattcca gtctaaacac agatgaatgg gaagaagaat 360
acgaaactgc acgtgaagta agttcacgtg atattgagga actagaaaaa tcgaataaag 420
tgaaaaatac gaacaaagca gaccaagata ataaacgtaa agcaaaaagca gagaaagggtg 480
gatctgcaag caaagtattg ccagctagtc gtgcattaga ggagaaaaag gggaattacg 540
tggtgacgga tcatggatcg tgtgccgatg gtcagtaaaa gactagcgcg agcaaagtgg 600
ccccgcatc acgagcactt gaagagaaaa aaggaaacta tgttgtgacc gatcatggta 660
gctgoggaga tggttcaatt aaattatcaa aagtcttacc agcatctaga gctttagagg 720
aaaagaaggg taactatgtc gtaacagatc atggaagttg tgcgtgacgga agtggttaaag 780
cgctcgaaagt agctccagct tctcgcgcat tagaagaaaa gaaaggcaat tatgttgtaa 840
cagaccatgg tagttgttgt gatggctcga tcaaattgtc aaaagticta ccggcttctc 900
gtgcgctaga agagaagaaa ggaaattacg tagttacaga ccacggctct tgcgcggatg 960
gttccgttaa aggatccgaa gcaaaagctg aaggcgacgc gccaccgact cctagtaaac 1020
cactaacaag ttctttaatc caagatatc ttcgtgacgg tgcacaagga caaggcggac 1080
gaacttcttc acaacgtcaa cgagatcctg agccagaacc ggagcctgaa ccggaagggg 1140
gacgtccccg agctggagca caaaacgac agttatctac tgggtccaaga gctgccccctg 1200
aagaagcaga gacactagcc gaaacggaac cagaaagaca ttgggttca tacttacttg 1260

54404.seq.txt

actcagaaaa cacaagcggg gctttaccga gattaccaca aacaccaaaa cagcctcaaa 1320
aacgtagtcg tgctgcattt tcgcacacgc aagtcataga gttagaacgc aaattcagcc 1380
atcaaaaagta tttgtccgca ccagaacgtg ctcatcttgc gaagaatttg aaacttacag 1440
aaacccaagt aaagatttgg tttcaaaaatc gccgctataa gacgaaacgt aaacaacttt 1500
cttctgaact aggtgattta gaaaaacatt caagccttcc ggcgttaaag gaagaagcat 1560
ttagtcgtgc gagcttagtt tctgtttaca atagttaatc atactatcca tatctatact 1620
gtgtaggctc gtggtcgccca gctttttgga ctagtatgtg gaacttatta cacgaaacag 1680
actcagcagt agcaacagcc agacgccctc gtgggaaatc aagcaacgaa gctaccaata 1740
tcaccccgaa acacaatatg aaagcattcc tagacgaact aaaagcagaa aacataaaaa 1800
aatttcttta caatttcaca cagattccac atttagctgg tacggagcaa aactttcaat 1860
tagcaaaaca aattcaatct caatggaaag aatttggttt agacagtgtg gaattggctc 1920
attacgatgt ctttttatct tatccgaata aaacgcattc aaattacatt tcaattatta 1980
atgaagatgg aaatgaaata caattgatgc ctgaggcgga tttagtgtat gttactatg 2040
cgcgcacaga ggatttcttt aaacttgaac gggatatgaa aatcaactgt tctggtaaaa 2100
tcgtcattgc tcgttatggc aaagtaattc gtggcaacaa agtaaagaat gcacaattag 2160
cgggtgcgaa aggcgtcata ttatactccg atccagcaga ttactttgca cctggagtaa 2220
aatcctatcc agatggctgg aatttggccag gtgggggtgt acagcgtggc aatattctta 2280
atcttaatgg ggctgggtgac cctttaactc ctggttatcc agctaataa tacgcttata 2340
gtcgtggaat cgcagaagcc gtgggactac cctcaattcc tgtacatcca atcggatact 2400
atgatgctca aaaattatta gaaaagatgg ggggttccgc tccaccagat tcgagctggc 2460
gtggaagtct caaagtcca tacaatgtag gcccggttt tactggcaac tttcaacac 2520
aaaaagtga aatgcacatt cattccacga atgaagtgc tcgaatatac aatgtcattg 2580
gaactctccg tgggtcgggt gagccagaca gatatgtaat ccttggcgga caccgagata 2640
gttgggtatt tggaggtatt gatccacaaa gtggagcagc ggttgttcat gaaattgtta 2700
gaagtttcgg tacacttaag aaagaagggt ggcgaccacg ccgtacgatt ttgtttgctt 2760
cgtgggatgc cgaagagttc ggacttttgg gatctacaga atgggcagaa gagaacagcc 2820
gtttattgca agaacgcggg gtagcttata ttaatgctga tagtagtatt gaaggtaact 2880
atacattaag agtggactgt acgccgttaa tgtattcgct agtcataac cttacaaaag 2940
aacttaaaag ccagatgaa gggttcgaag ggaaatcgct ttatgaatca tggacaaaga 3000
aatctccatc accagagttc tctggaatgc ctctatcag taaattgggt agcggaaacg 3060
actttgaagt tttctttcaa cgtctaggca ttgcgtcggg gagagcgcgg tacacaaaaa 3120
actgggaaac caataagttt agcggctatc cactctatca ttctgtgtat gaaacatacg 3180
agcttgtaga aaaattttat gatccgatgt ttaaataatca tcttacagtt gctcaggtcc 3240
ggggtggaat ggtttttgag ttggctaatt ccattgtact tccatttgac tgcgcgatt 3300
acgctgtggt gctaagaaaa tacgctgata aaatctattc catttcaatg aaacaccac 3360
aagaaatgaa aacttatagc gtgagttttg atagttttatt cagtgccgta aagaacttta 3420
ctgaaatcgc cagcaagttt tctgaaagat tacaagattt cgataaatct aatcctatag 3480
tattaagaat gatgaatgat caactaatgt ttttagaacg agcgttcatt gatccgttag 3540
gtttaccgga tcgaccttc tatcgtcacg ttatctacgc tcccagtagc cataacaaat 3600
atgcaggcga atcttttcca ggaatctatg acgccctatt cgatatagaa agtaaagttg 3660
atccgagtaa agcatggggt gaagttaaac gacaaatcta tgtcgcggca ttcactgttc 3720
aagcagcggc tgaacttta tcagaagttg cttaa 3755

- <210> 16
- <211> 1171
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<400> 16
Met Gly Leu Asn Arg Phe Met Arg Ala Met Met Val Val Phe Ile Thr
1 5 10 15
Ala Asn Cys Ile Thr Ile Asn Pro Asp Ile Ile Phe Ala Ala Thr Asp
20 25 30
Ser Glu Asp Ser Ser Leu Asn Thr Asp Glu Trp Glu Glu Glu Tyr Glu
35 40 45
Thr Ala Arg Glu Val Ser Ser Arg Asp Ile Glu Glu Leu Glu Lys Ser
50 55 60
Asn Lys Val Lys Asn Thr Asn Lys Ala Asp Gln Asp Asn Lys Arg Lys

54404.seq.txt

65	Ala	Lys	Ala	Glu	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Ser	Lys	Val	Leu	Pro	Ala	Ser	80
					85					90						95	
	Arg	Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Gly	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	His	Gly	
				100					105					110			
	Ser	Cys	Ala	Asp	Gly	Ser	Val	Lys	Thr	Ser	Ala	Ser	Lys	Val	Ala	Pro	
			115					120					125				
	Ala	Ser	Arg	Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Gly	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	
		130					135					140					
	His	Gly	Ser	Cys	Gly	Asp	Gly	Ser	Ile	Lys	Leu	Ser	Lys	Val	Leu	Pro	
	145					150					155					160	
	Ala	Ser	Arg	Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Gly	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	
				165						170						175	
	His	Gly	Ser	Cys	Ala	Asp	Gly	Ser	Val	Lys	Ala	Ser	Lys	Val	Ala	Pro	
			180						185					190			
	Ala	Ser	Arg	Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Gly	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	
		195						200					205				
	His	Gly	Ser	Cys	Gly	Asp	Gly	Ser	Ile	Lys	Leu	Ser	Lys	Val	Leu	Pro	
		210					215					220					
	Ala	Ser	Arg	Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Gly	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	
	225					230					235					240	
	His	Gly	Ser	Cys	Ala	Asp	Gly	Ser	Val	Lys	Glu	Ala	Lys	Ala	Glu	Gly	
				245						250					255		
	Ala	Ala	Pro	Pro	Thr	Pro	Ser	Lys	Pro	Leu	Thr	Ser	Phe	Leu	Ile	Gln	
			260						265					270			
	Asp	Ile	Leu	Arg	Asp	Gly	Ala	Gln	Gly	Gln	Gly	Gly	Arg	Thr	Ser	Ser	
		275						280					285				
	Gln	Arg	Gln	Arg	Asp	Pro	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Pro	Glu	Gly	
		290					295					300					
	Gly	Arg	Ser	Arg	Ala	Gly	Ala	Gln	Asn	Asp	Gln	Leu	Ser	Thr	Gly	Pro	
	305					310					315					320	
	Arg	Ala	Ala	Pro	Glu	Glu	Ala	Glu	Thr	Leu	Ala	Glu	Thr	Glu	Pro	Glu	
				325						330					335		
	Arg	His	Leu	Gly	Ser	Tyr	Leu	Leu	Asp	Ser	Glu	Asn	Thr	Ser	Gly	Ala	
			340						345					350			
	Leu	Pro	Arg	Leu	Pro	Gln	Thr	Pro	Lys	Gln	Pro	Gln	Lys	Arg	Ser	Arg	
		355						360					365				
	Ala	Ala	Phe	Ser	His	Thr	Gln	Val	Ile	Glu	Leu	Glu	Arg	Lys	Phe	Ser	
		370					375					380					
	His	Gln	Lys	Tyr	Leu	Ser	Ala	Pro	Glu	Arg	Ala	His	Leu	Ala	Lys	Asn	
	385					390					395					400	
	Leu	Lys	Leu	Thr	Glu	Thr	Gln	Val	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	
				405						410					415		
	Tyr	Lys	Thr	Lys	Arg	Lys	Gln	Leu	Ser	Ser	Glu	Leu	Gly	Asp	Leu	Glu	
			420						425					430			
	Lys	His	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Leu	Lys	Glu	Glu	Ala	Phe	Ser	Arg	Ala	
		435						440					445				
	Ser	Leu	Val	Ser	Val	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Tyr	Pro	Tyr	Leu	Tyr	
		450					455					460					
	Cys	Val	Gly	Ser	Trp	Ser	Pro	Ala	Phe	Trp	Met	Trp	Asn	Leu	Leu	His	
	465					470					475					480	
	Glu	Thr	Asp	Ser	Ala	Val	Ala	Thr	Ala	Arg	Arg	Pro	Arg	Trp	Lys	Ser	
				485						490					495		
	Ser	Asn	Glu	Ala	Thr	Asn	Ile	Thr	Pro	Lys	His	Asn	Met	Lys	Ala	Phe	
			500						505					510			
	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Ala	Glu	Asn	Ile	Lys	Lys	Phe	Leu	Tyr	Asn	Phe	
		515						520					525				
	Thr	Gln	Ile	Pro	His	Leu	Ala	Gly	Thr	Glu	Gln	Asn	Phe	Gln	Leu	Ala	

	530					535					540				
Lys 545	Gln	Ile	Gln	Ser	Gln 550	Trp	Lys	Glu	Phe	Gly 555	Leu	Asp	Ser	Val	Glu 560
Leu	Ala	His	Tyr	Asp 565	Val	Leu	Leu	Ser	Tyr 570	Pro	Asn	Lys	Thr	His 575	Pro
Asn	Tyr	Ile	Ser 580	Ile	Ile	Asn	Glu	Asp 585	Gly	Asn	Glu	Ile	Met 590	Pro	Glu
Gly	Asp	Leu 595	Val	Tyr	Val	Asn	Tyr 600	Ala	Arg	Thr	Glu	Asp 605	Phe	Phe	Lys
Leu	Glu 610	Arg	Asp	Met	Lys	Ile 615	Asn	Cys	Ser	Gly	Lys 620	Ile	Val	Ile	Ala
Arg 625	Tyr	Gly	Lys	Val	Phe 630	Arg	Gly	Asn	Lys	Val 635	Lys	Asn	Ala	Gln	Leu 640
Ala	Gly	Ala	Lys	Gly 645	Val	Ile	Leu	Tyr	Ser 650	Asp	Pro	Ala	Asp	Tyr 655	Phe
Ala	Pro	Gly	Val 660	Lys	Ser	Tyr	Pro	Asp 665	Gly	Trp	Asn	Leu	Pro	Gly	Gly
Gly	Val	Gln 675	Arg	Gly	Asn	Ile	Leu 680	Asn	Leu	Asn	Gly	Ala 685	Gly	Asp	Pro
Leu	Thr 690	Pro	Gly	Tyr	Pro	Ala 695	Asn	Glu	Tyr	Ala	Tyr 700	Arg	Arg	Gly	Ile
Ala 705	Glu	Ala	Val	Gly	Leu 710	Pro	Ser	Ile	Pro	Val 715	His	Pro	Ile	Gly	Tyr 720
Tyr	Asp	Ala	Gln 725	Lys	Leu	Leu	Glu	Lys	Met 730	Gly	Gly	Ser	Ala	Pro 735	Pro
Asp	Ser	Ser	Trp 740	Arg	Gly	Ser	Leu	Lys 745	Val	Pro	Tyr	Asn	Val 750	Gly	Pro
Gly	Phe	Thr 755	Gly	Asn	Phe	Ser	Thr 760	Gln	Lys	Val	Lys	Met 765	His	Ile	His
Ser	Thr 770	Asn	Glu	Val	Thr	Arg 775	Ile	Tyr	Asn	Val	Ile 780	Gly	Thr	Leu	Arg
Gly 785	Ala	Val	Glu	Pro	Asp 790	Arg	Tyr	Val	Ile	Leu 795	Gly	Gly	His	Arg	Asp 800
Ser	Trp	Val	Phe 805	Gly	Gly	Ile	Asp	Pro	Gln 810	Ser	Gly	Ala	Ala	Val 815	Val
His	Glu	Ile	Val 820	Arg	Ser	Phe	Gly	Thr 825	Leu	Lys	Lys	Glu	Gly 830	Trp	Arg
Pro	Arg	Arg 835	Thr	Ile	Leu	Phe	Ala 840	Ser	Trp	Asp	Ala	Glu 845	Glu	Phe	Gly
Leu	Leu 850	Gly	Ser	Thr	Glu	Trp 855	Ala	Glu	Glu	Asn	Ser 860	Arg	Leu	Leu	Gln
Glu 865	Arg	Gly	Val	Ala	Tyr 870	Ile	Asn	Ala	Asp	Ser 875	Ser	Ile	Glu	Gly	Asn 880
Tyr	Thr	Leu	Arg 885	Val	Asp	Cys	Thr	Pro	Leu 890	Met	Tyr	Ser	Leu	Val 895	His
Asn	Leu	Thr	Lys 900	Glu	Leu	Lys	Ser	Pro 905	Asp	Glu	Gly	Phe	Glu 910	Gly	Lys
Ser	Leu	Tyr 915	Glu	Ser	Trp	Thr	Lys 920	Lys	Ser	Pro	Ser	Pro 925	Glu	Phe	Ser
Gly	Met 930	Pro	Arg	Ile	Ser	Lys 935	Leu	Gly	Ser	Gly	Asn 940	Asp	Phe	Glu	Val
Phe 945	Phe	Gln	Arg	Leu	Gly 950	Ile	Ala	Ser	Gly	Arg 955	Ala	Arg	Tyr	Thr	Lys 960
Asn	Trp	Glu	Thr 965	Asn	Lys	Phe	Ser	Gly	Tyr 970	Pro	Leu	Tyr	His	Ser 975	Val
Tyr	Glu	Thr	Tyr 980	Glu	Leu	Val	Glu	Lys 985	Phe	Tyr	Asp	Pro	Met 990	Phe	Lys
Tyr	His	Leu	Thr	Val	Ala	Gln	Val	Arg	Gly	Gly	Met	Val	Phe	Glu	Leu

54404.seq.txt

995 1000 1005
Ala Asn Ser Ile Val Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val
1010 1015 1020
Leu Arg Lys Tyr Ala Asp Lys Ile Tyr Ser Ile Ser Met Lys His Pro
1025 1030 1035 1040
Gln Glu Met Lys Thr Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala
1045 1050 1055
Val Lys Asn Phe Thr Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln
1060 1065 1070
Asp Phe Asp Lys Ser Asn Pro Ile Val Leu Arg Met Met Asn Asp Gln
1075 1080 1085
Leu Met Phe Leu Glu Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp
1090 1095 1100
Arg Pro Phe Tyr Arg His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys
1105 1110 1115 1120
Tyr Ala Gly Glu Ser Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile
1125 1130 1135
Glu Ser Lys Val Asp Pro Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln
1140 1145 1150
Ile Tyr Val Ala Ala Phe Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser
1155 1160 1165
Glu Val Ala
1170

- <210> 17
- <211> 672
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<400> 17
gaagcaaaag ctgaaggcgc agcgccaccg actcctagta aaccactaac aagttttctta 60
atccaagata ttcttcgtga cgggtgcacaa ggacaaggcg gacgaacttc ttcacaacgt 120
caacgagatc ctgagccaga accggagcct gaaccggaag ggggacgctc ccgagctgga 180
gcacaaaacg atcagttatc tactgggtcca agagctgccc ctgaagaagc agagacacta 240
gccgaaacgg aaccagaaag acattttgggt tcatacttac ttgactcaga aaacacaagc 300
ggggcttttac cgagattacc acaaacacca aaacagcctc aaaaacgtag tctgtctgca 360
ttttcgcaca cgcaagtcac agagttagaa cgcaaattca gccatcaaaa gtattttgtcc 420
gcaccagaac gtgctcatct tgcgaaagaat ttgaaactta cagaaaccca agtaaagatt 480
tggtttcaaa atcgccgcta taagacgaaa cgtaaacaac tttctttctga actagggtgat 540
ttagaaaaac attcaagcct tccggcggtta aaggaagaag catttagtcg tgcgagctta 600
gtttctgttt acaatagtta tccatactat ccatatctat actgtgtagg ctggtggtcg 660
ccagcttttt gg 672

- <210> 18
- <211> 224
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<400> 18
Glu Ala Lys Ala Glu Gly Ala Ala Pro Pro Thr Pro Ser Lys Pro Leu
1 5 10 15
Thr Ser Phe Leu Ile Gln Asp Ile Leu Arg Asp Gly Ala Gln Gly Gln
20 25 30
Gly Gly Arg Thr Ser Ser Gln Arg Gln Arg Asp Pro Glu Pro Glu Pro
35 40 45
Glu Pro Glu Pro Glu Gly Gly Arg Ser Arg Ala Gly Ala Gln Asn Asp
50 55 60

54404.seq.txt

Gln Leu Ser Thr Gly Pro Arg Ala Ala Pro Glu Glu Ala Glu Thr Leu
65 70 75 80
Ala Glu Thr Glu Pro Glu Arg His Leu Gly Ser Tyr Leu Leu Asp Ser
85 90 95
Glu Asn Thr Ser Gly Ala Leu Pro Arg Leu Pro Gln Thr Pro Lys Gln
100 105 110
Pro Gln Lys Arg Ser Arg Ala Ala Phe Ser His Thr Gln Val Ile Glu
115 120 125
Leu Glu Arg Lys Phe Ser His Gln Lys Tyr Leu Ser Ala Pro Glu Arg
130 135 140
Ala His Leu Ala Lys Asn Leu Lys Leu Thr Glu Thr Gln Val Lys Ile
145 150 155 160
Trp Phe Gln Asn Arg Arg Tyr Lys Thr Lys Arg Lys Gln Leu Ser Ser
165 170 175
Glu Leu Gly Asp Leu Glu Lys His Ser Ser Leu Pro Ala Leu Lys Glu
180 185 190
Glu Ala Phe Ser Arg Ala Ser Leu Val Ser Val Tyr Asn Ser Tyr Pro
195 200 205
Tyr Tyr Pro Tyr Leu Tyr Cys Val Gly Ser Trp Ser Pro Ala Phe Trp
210 215 220

- <210> 19
- <211> 2097
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<400> 19
atgtggaact tattacacga aacagactca gcagtagcaa cagccagacg ccctcgttgg 60
aaatcaagca acgaagctac caatatcacc ccgaaacaca atatgaaagc attcctagac 120
gaactaaaag cagaaaacat aaaaaaattt ctttacaatt tcacacagat tccacattta 180
gctggtacgg agcaaaactt tcaattagca aaacaaattc aatctcaatg gaaagaattt 240
ggtttagaca gtgtagaatt ggctcattac gatgtccttt tatcttatcc gaataaaacg 300
catccaaatt acatttcaat tattaatgaa gatggaaatg aaatacaatt gatgcctgag 360
ggcgatttag tgtatgttaa ctatgcgcgc acagaggatt tctttaaact tgaacgggat 420
atgaaaatca actgttctgg taaaatcgtc attgctcgtt atggcaaagt atttcgtggc 480
aacaagtaa agaatgcaca attagcgggt gcgaaaggcg tcatattata ctccgatcca 540
gcagattact ttgcacctgg agtaaaatcc tatccagatg gctggaattt gccaggtggg 600
ggtgtacagc gtggcaatat tcttaatctt aatggggctg gtgacccttt aactcctggt 660
tatccagcta atgaatacgc ttatcgtcgt ggaatcgag aagccgtggg actaccctca 720
attcctgtac atccaatcgg atactatgat gctcaaaaat tattagaaaa gatggggggg 780
tccgctccac cagattcgag ctggcgtgga agtcicaaag ttccatacaa tgtaggcccg 840
ggttttactg gcaacttttc aacacaaaaa gtgaaaatgc acattcattc cacgaatgaa 900
gtgactcgaa tataaatgtc cattggaact ctccgtggtg cggttgagcc agacagatat 960
gtaatccitt gcggacaccg agatagttgg gtatttggag gtattgatcc acaaagtgga 1020
gcagcggttg ttcattgaaat tgttagaagt ttcggtacac ttaagaaaga aggggtggcg 1080
ccacgccgta cgatttfgtt tgcttcgtgg gatgccgaag agttcggact ttgggatct 1140
acagaatggg cagaagagaa cagccgttta ttgcaagaac gcggggtagc ttatattaat 1200
gctgatagta gtattgaagg taactataca ttaagagtgg actgtacgcc gttaatgtat 1260
tcgctagtcc ataaccttac aaaagaactt aaaagccag atgaagggtt cgaagggaaa 1320
tcgctttatg aatcatggac aaagaaatct ccatcaccag agttctctgg aatgcctcgt 1380
atcagtaaat tgggtagcgg aaacgacttt gaagttttct ttcaacgtct aggcattgcg 1440
tcggggagag cgcggtacac caaaaactgg gaaaccaata agtttagcgg ctatccactc 1500
tatcattctg tgtatgaaac atacgagctt gtagaaaaat tttatgatcc gatgtttaaa 1560
tatcatctta cagttgctca ggtccggggg ggaatggttt ttgagttggc taattccatt 1620
gtacttccat ttgactgccg cgattacgct gtggtgctaa gaaaatacgc tgataaaatc 1680
tattccattt caatgaaaca cccacaagaa atgaaaactt atagcgtgag ttttgatagt 1740
ttattcagtg ccgtaaagaa ctttactgaa atcgccagca agttttctga aagattacaa 1800

54404.seq.txt

gatttcgata aatctaattcc tatagtatta agaatgatga atgatcaact aatgttttta 1860
gaacgagcgt tcatgatgcc gttaggttta cggatcgac ctttctatcg tcacgtttatc 1920
tacgctccca gtagccataa caaatatgca ggcgaatctt ttccaggaat ctatgacgcc 1980
ctattcgata tagaaagtaa agttgatccg agtaaagcat ggggtgaagt taaacgacaa 2040
atctatgtcg cggcattcac tgttcaagca gcggctgaaa ctttatcaga agtttgct 2097

<210> 20
<211> 697
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 20
Met Trp Asn Leu Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Thr Ala Arg
1 5 10 15
Arg Pro Arg Trp Lys Ser Ser Asn Glu Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys
20 25 30
His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp Glu Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys
35 40 45
Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Gln Ile Pro His Leu Ala Gly Thr Glu
50 55 60
Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe
65 70 75 80
Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Ala His Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr
85 90 95
Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly
100 105 110
Asn Glu Ile Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr Val Asn Tyr Ala Arg
115 120 125
Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met Lys Ile Asn Cys Ser
130 135 140
Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys Val Phe Arg Gly Asn Lys
145 150 155 160
Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Lys Gly Val Ile Leu Tyr Ser
165 170 175
Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val Lys Ser Tyr Pro Asp Gly
180 185 190
Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg Gly Asn Ile Leu Asn Leu
195 200 205
Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly Tyr Pro Ala Asn Glu Tyr
210 215 220
Ala Tyr Arg Arg Gly Ile Ala Glu Ala Val Gly Leu Pro Ser Ile Pro
225 230 235 240
Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys Leu Leu Glu Lys Met
245 250 255
Gly Gly Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Trp Arg Gly Ser Leu Lys Val
260 265 270
Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly Asn Phe Ser Thr Gln Lys
275 280 285
Val Lys Met His Ile His Ser Thr Asn Glu Val Thr Arg Ile Tyr Asn
290 295 300
Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu Pro Asp Arg Tyr Val Ile
305 310 315 320
Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe Gly Gly Ile Asp Pro Gln
325 330 335
Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val Arg Ser Phe Gly Thr Leu
340 345 350
Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr Ile Leu Phe Ala Ser Trp
355 360 365

54404.seq.txt

Asp Ala Glu Glu Phe Gly Leu Leu Gly Ser Thr Glu Trp Ala Glu Glu
370 375 380
Asn Ser Arg Leu Leu Gln Glu Arg Gly Val Ala Tyr Ile Asn Ala Asp
385 390 395 400
Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val Asp Cys Thr Pro Leu
405 410 415
Met Tyr Ser Leu Val His Asn Leu Thr Lys Glu Leu Lys Ser Pro Asp
420 425 430
Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu Ser Trp Thr Lys Lys Ser
435 440 445
Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg Ile Ser Lys Leu Gly Ser
450 455 460
Gly Asn Asp Phe Glu Val Phe Phe Gln Arg Leu Gly Ile Ala Ser Gly
465 470 475 480
Arg Ala Arg Tyr Thr Lys Asn Trp Glu Thr Asn Lys Phe Ser Gly Tyr
485 490 495
Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr Glu Leu Val Glu Lys Phe
500 505 510
Tyr Asp Pro Met Phe Lys Tyr His Leu Thr Val Ala Gln Val Arg Gly
515 520 525
Gly Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Ile Val Leu Pro Phe Asp Cys
530 535 540
Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr Ala Asp Lys Ile Tyr Ser
545 550 555 560
Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys Thr Tyr Ser Val Ser Phe
565 570 575
Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe Thr Glu Ile Ala Ser Lys
580 585 590
Phe Ser Glu Arg Leu Gln Asp Phe Asp Lys Ser Asn Pro Ile Val Leu
595 600 605
Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu Arg Ala Phe Ile Asp
610 615 620
Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr Arg His Val Ile Tyr Ala
625 630 635 640
Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu Ser Phe Pro Gly Ile Tyr
645 650 655
Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val Asp Pro Ser Lys Ala Trp
660 665 670
Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Tyr Val Ala Ala Phe Thr Val Gln Ala
675 680 685
Ala Ala Glu Thr Leu Ser Glu Val Ala
690 695

<210> 21
<211> 221
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 21
gggaagcagt tggggttaac tgattaacaa atgittagaga aaaattaatt ctccaagtga 60
tattcttaaa ataattcatg aatatTTTTT cttatatagg ctaattaaga agataattaa 120
ctgctaattcc aatttttaac ggaataaatt agtgaaaatg aaggccgaat tttccttgtt 180
ctaaaaaggt tgtatttagcg tatcacgagg agggagtata a 221

<210> 22
<211> 3755
<212> DNA

<213> 人工序列

<400> 22

```

gggaagcagt tggggttaac tgattaacaa atgttagaga aaaattaatt ctccaagtga 60
tattcttaaa ataattcatg aatatttttt cttatattag ctaattaaga agataattaa 120
ctgctaattcc aatttttaac ggaataaatt agtgaaaatg aaggccgaat tticcttggt 180
ctaaaaaggt tgtattagcg tatcacgagg agggagtata agtgggatta aatagattta 240
tgcgtgcgat gatggtagtt ttcattactg ccaactgcat tacgattaac cccgacataa 300
tatttgcagc gacagatagc gaagattcca gtctaaacac agatgaatgg gaagaagaat 360
acgaaactgc acgtgaagta agttcacgtg atattgagga actagaaaaa tcgaataaag 420
tgaaaaatac gaacaaagca gaccaagata ataaacgtaa agcaaaagca gagaaagggtg 480
gatctgcaag caaagtattg ccagctagtc gtgcattaga ggagaaaaag gggaattacg 540
tggtagcgga tcatggatcg tgtgccgatg gctcagtaaa gactagcgcg agcaaaagggtg 600
ccccctgcac acgagcactt gaagagaaaa aaggaaacta tgttgtgacc gatcatggta 660
gctgcgagga tggttcaatt aaattatcaa agtcttacc agcatctaga gcttttagagg 720
aaaagaagggt taactatgtc gtaacagatc atggaagtig tctgacgga agtgttaaag 780
cgtcgaaagt agctccagct tctcgcgcat tagaagaaaa gaaaggcaat tatgttgtaa 840
cagaccatgg tagttgtggt gatggctcga tcaaatgttc aaaagtctta cgggtctctc 900
gtcgctaga agagaagaaa ggaaattacg tagttacaga ccacggctct tgcgcgatg 960
gttccgttaa aggatccgaa gcaaaagctg aaggcgcagc gccaccgact cctagttaaac 1020
cactaacaag ttctttaatc caagatattc ttcgtgacgg tgcacaaaga caaggcggac 1080
gaacttcttc acaacgtcaa cgagatcctg agccagaacc ggagcctgaa ccggaagggg 1140
gacgtccccg agctggagca caaaacgac agttatctac tggccaaga gctgccccctg 1200
aagaagcaga gacactagcc gaaacggaac cagaaagaca ttgggttca tacttacttg 1260
actcagaaaa cacaagcggg gctttaccga gattaccaca aacacaaaaa cagcctcaaa 1320
aacgtagtgc tgcgtcattt tgcacacgc aagtcataga gttagaacgc aaattcagcc 1380
atcaaaagta ttgttcgca ccagaacgtg ctcatcttgc gaagaatttg aaacttacag 1440
aaacccaagt aaagatttgg ttcaaaaatc gccgtataa gacgaaacgt aaacaacttt 1500
cttctgaact aggtgattta gaaaaacatt caagccttcc ggcgtaaag gaagaagcat 1560
ttagtctgtc gagcttagtt tctgtttaca atagttatcc atactatcca tatctatact 1620
gtgtaggctc gtggctcgcca gctttttgga ctagtatgtg gaacttatta cagaaacag 1680
actcagcagt agcaacagcc agacgccctc gttggaaatc aagcaacgaa gctaccaata 1740
tcaccccgaa acacaataig aaagcattcc tagacgaact aaaagcagaa aacataaaaa 1800
aatttcttta caatttcaca cagattccac atttagctgg tacggagcaa aactttcaat 1860
tagcaaaaca aattcaatct caatggaaag aatttgggtt agacagtgtg gaattggctc 1920
attacgatgt ctttttatct tatccgaata aaacgcattc aaattacatt tcaattatta 1980
atgaagatgg aaatgaaata caattgatgc ctgagggcga tttagtgtat gttactatg 2040
cgcgcacaga ggatttcttt aaacttgaac gggatatgaa aatcaactgt tctggtaaaa 2100
tcgtcattgc tcgttatggc aaagtatttc gtggcaacaa agtaaagaat gcacaattag 2160
cgggtgcgaa aggcgtcata ttatactccg atccagcaga ttactttgca cctggagtaa 2220
aatcctatcc agatggctgg aatttgccag gtgggggtgt acagcgtggc aatattctta 2280
atcttaattg ggctgggtgac ctttaactc ctggttatcc agctaataa tacgcttatt 2340
gtcgtggaat cgcagaagcc gtgggactac cctcaattcc tgtacatcca atcgataact 2400
atgatgctca aaaattatta gaaaagatgg ggggttccgc tccaccagat tcgagctggc 2460
gtggaagtct caaagtcca tacaatgtag gcccgggttt tactggcaac ttccaacac 2520
aaaaagtga aatgcacatt cattccacga atgaagtgc tcgaatatac aatgtcattg 2580
gaactctccg tggtagcggt gagccagaca gatatgtaat ccttggcgga caccgagata 2640
gttgggtatt tggaggtatt gatccacaaa gtggagcagc ggttgttcat gaaattgtta 2700
gaagtctcgg tacacttaag aaagaagggt ggccgaccag ccgtacgatt ttgtttgctt 2760
cgtgggatgc cgaagagttc ggacttttgg gatctacaga atgggcagaa gagaacagcc 2820
gtttattgca agaacgcggg gtagcttata ttaatgctga tagtagtatt gaaggtaact 2880
atacattaag agtggactgt acgccgttaa tgtattcgct agtcataac cttacaaaag 2940
aacttaaaag ccagatgaa ggggttcgaag ggaaatcgct ttatgaatca tggacaaaga 3000
aatctccatc accagagttc tctggaatgc ctgatatcag taaattgggt agcggaaacg 3060
actttgaagt ttcttttcaa cgtctaggca ttgcgtcggg gagagcgcgg tacaccaaaa 3120
actgggaaac caataagttt agcggctatc cactctatca ttctgtgtat gaaacatacg 3180
agcttgtaga aaaattttat gatccgatgt ttaaataatca tcttacagtt gctcaggtcc 3240
ggggtggaat ggttttttag ttggctaatt ccattgtact tccatttgac tgccgcgatt 3300

```

54404.seq.txt

acgctgtggt gctaagaaaa tacgctgata aaatctattc catttcaatg aaacacccac 3360
aagaaatgaa aacttatagc gtgagttttg atagttttatt cagtgccgta aagaacttta 3420
ctgaaatcgc cagcaagttt tctgaaagat tacaagattt cgataaatct aatcctatag 3480
tattaagaat gatgaatgat caactaatgt ttttagaacg agcgttcatt gatccgttag 3540
gtttaccgga tcgacctttc tatcgtcacg ttatctacgc tcccagtagc cataacaaat 3600
atgcaggcga atctttttcca ggaatctatg acgccctatt cgatatagaa agtaaagttg 3660
atccgagtaa agcatggggg gaagttaaac gacaaatcta tgtcgcggca ttcactgttc 3720
aagcagcggc tgaaacttta tcagaagttg cttaa 3755

<210> 23
<211> 1171
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 23
Met Gly Leu Asn Arg Phe Met Arg Ala Met Met Val Val Phe Ile Thr
1 5 10 15
Ala Asn Cys Ile Thr Ile Asn Pro Asp Ile Ile Phe Ala Ala Thr Asp
20 25 30
Ser Glu Asp Ser Ser Leu Asn Thr Asp Glu Trp Glu Glu Glu Tyr Glu
35 40 45
Thr Ala Arg Glu Val Ser Ser Arg Asp Ile Glu Glu Leu Glu Lys Ser
50 55 60
Asn Lys Val Lys Asn Thr Asn Lys Ala Asp Gln Asp Asn Lys Arg Lys
65 70 75 80
Ala Lys Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ala Ser Lys Val Leu Pro Ala Ser
85 90 95
Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly
100 105 110
Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys Thr Ser Ala Ser Lys Val Ala Pro
115 120 125
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp
130 135 140
His Gly Ser Cys Gly Asp Gly Ser Ile Lys Leu Ser Lys Val Leu Pro
145 150 155 160
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp
165 170 175
His Gly Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys Ala Ser Lys Val Ala Pro
180 185 190
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp
195 200 205
His Gly Ser Cys Gly Asp Gly Ser Ile Lys Leu Ser Lys Val Leu Pro
210 215 220
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp
225 230 235 240
His Gly Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys Glu Ala Lys Ala Glu Gly
245 250 255
Ala Ala Pro Pro Thr Pro Ser Lys Pro Leu Thr Ser Phe Leu Ile Gln
260 265 270
Asp Ile Leu Arg Asp Gly Ala Gln Arg Gln Gly Gly Arg Thr Ser Ser
275 280 285
Gln Arg Gln Arg Asp Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gly
290 295 300
Gly Arg Ser Arg Ala Gly Ala Gln Asn Asp Gln Leu Ser Thr Gly Pro
305 310 315 320
Arg Ala Ala Pro Glu Glu Ala Glu Thr Leu Ala Glu Thr Glu Pro Glu
325 330 335
Arg His Leu Gly Ser Tyr Leu Leu Asp Ser Glu Asn Thr Ser Gly Ala

			340					345				350			
Leu	Pro	Arg	Leu	Pro	Gln	Thr	Pro	Lys	Gln	Pro	Gln	Lys	Arg	Ser	Arg
		355					360					365			
Ala	Ala	Phe	Ser	His	Thr	Gln	Val	Ile	Glu	Leu	Glu	Arg	Lys	Phe	Ser
		370				375					380				
His	Gln	Lys	Tyr	Leu	Ser	Ala	Pro	Glu	Arg	Ala	His	Leu	Ala	Lys	Asn
385					390					395					400
Leu	Lys	Leu	Thr	Glu	Thr	Gln	Val	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg
				405					410					415	
Tyr	Lys	Thr	Lys	Arg	Lys	Gln	Leu	Ser	Ser	Glu	Leu	Gly	Asp	Leu	Glu
			420					425					430		
Lys	His	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala	Leu	Lys	Glu	Glu	Ala	Phe	Ser	Arg	Ala
		435					440					445			
Ser	Leu	Val	Ser	Val	Tyr	Asn	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Tyr	Pro	Tyr	Leu	Tyr
	450					455					460				
Cys	Val	Gly	Ser	Trp	Ser	Pro	Ala	Phe	Trp	Met	Trp	Asn	Leu	Leu	His
465					470					475					480
Glu	Thr	Asp	Ser	Ala	Val	Ala	Thr	Ala	Arg	Arg	Pro	Arg	Trp	Lys	Ser
				485					490					495	
Ser	Asn	Glu	Ala	Thr	Asn	Ile	Thr	Pro	Lys	His	Asn	Met	Lys	Ala	Phe
			500					505					510		
Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Ala	Glu	Asn	Ile	Lys	Lys	Phe	Leu	Tyr	Asn	Phe
		515					520					525			
Thr	Gln	Ile	Pro	His	Leu	Ala	Gly	Thr	Glu	Gln	Asn	Phe	Gln	Leu	Ala
	530					535					540				
Lys	Gln	Ile	Gln	Ser	Gln	Trp	Lys	Glu	Phe	Gly	Leu	Asp	Ser	Val	Glu
545					550					555					560
Leu	Ala	His	Tyr	Asp	Val	Leu	Leu	Ser	Tyr	Pro	Asn	Lys	Thr	His	Pro
				565					570					575	
Asn	Tyr	Ile	Ser	Ile	Ile	Asn	Glu	Asp	Gly	Asn	Glu	Ile	Met	Pro	Glu
			580					585					590		
Gly	Asp	Leu	Val	Tyr	Val	Asn	Tyr	Ala	Arg	Thr	Glu	Asp	Phe	Phe	Lys
		595					600					605			
Leu	Glu	Arg	Asp	Met	Lys	Ile	Asn	Cys	Ser	Gly	Lys	Ile	Val	Ile	Ala
	610					615					620				
Arg	Tyr	Gly	Lys	Val	Phe	Arg	Gly	Asn	Lys	Val	Lys	Asn	Ala	Gln	Leu
625					630					635					640
Ala	Gly	Ala	Lys	Gly	Val	Ile	Leu	Tyr	Ser	Asp	Pro	Ala	Asp	Tyr	Phe
				645					650					655	
Ala	Pro	Gly	Val	Lys	Ser	Tyr	Pro	Asp	Gly	Trp	Asn	Leu	Pro	Gly	Gly
			660					665					670		
Gly	Val	Gln	Arg	Gly	Asn	Ile	Leu	Asn	Leu	Asn	Gly	Ala	Gly	Asp	Pro
		675					680					685			
Leu	Thr	Pro	Gly	Tyr	Pro	Ala	Asn	Glu	Tyr	Ala	Tyr	Arg	Arg	Gly	Ile
	690														

54404.seq.txt

His Glu Ile Val 805 Arg Ser Phe Gly Thr 810 Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg 815
Pro Arg Arg Thr 820 Ile Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly 830
Leu Leu Gly Ser Thr Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln 845
Glu Arg Gly Val Ala Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn 860
Tyr Thr Leu Arg Val Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val His 875
Asn Leu Thr Lys Glu Leu Lys Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys 890
Ser Leu Tyr Glu Ser Trp Thr Lys Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser 910
Gly Met Pro Arg Ile Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val 925
Phe Phe Gln Arg Leu Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys 940
Asn Trp Glu Thr Asn Lys Phe Ser Gly Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val 955
Tyr Glu Thr Tyr Glu Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe Lys 970
Tyr His Leu Thr Val Ala Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu 985
Ala Asn Ser Ile Val Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val 1000
Leu Arg Lys Tyr Ala Asp Lys Ile Tyr Ser Ile Ser Met Lys His Pro 1015
Gln Glu Met Lys Thr Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala 1030
Val Lys Asn Phe Thr Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln 1045
Asp Phe Asp Lys Ser Asn Pro Ile Val Leu Arg Met Met Asn Asp Gln 1060
Leu Met Phe Leu Glu Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp 1075
Arg Pro Phe Tyr Arg His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys 1090
Tyr Ala Gly Glu Ser Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile 1105
Glu Ser Lys Val Asp Pro Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln 1120
Ile Tyr Val Ala Ala Phe Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser 1135
Glu Val Ala 1155 1160 1165
1170

<210> 24
<211> 672
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 24
gaagcaaaag ctgaaggcgc agcgccaccg actcctagta aaccactaac aagtttctta 60
atccaagata ttcttcgtga cgggtgcacaa agacaaggcg gacgaacttc ttcacaacgt 120
caacgagatc ctgagccaga accggagcct gaaccggaag ggggacgctc ccgagctgga 180

54404.seq.txt

```
gcacaaaacg atcagttatc tactgggtcca agagctgccc ctgaagaagc agagacacta 240
gccgaaacgg aaccagaaag acatttgggt tcatacttac ttgactcaga aaacacaagc 300
ggggcctttac cgagattacc acaaacacca aaacagcctc aaaaacgtag tcgtgctgca 360
ttttcgcaaca cgcaagtcac agagttagaa cgcaaattca gccatcaaaa gtatttgtcc 420
gcaccagaac gtgctcatct tgcgaagaat ttgaaactta cagaaaccca agtaaagatt 480
tggtttcaaaa atcgccgcta taagacgaaa cgtaaacaac tttcttctga actaggtgat 540
ttagaaaaaac attcaagcct tccggcggtta aaggaagaag catttagtcg tgcgagctta 600
gtttctgtttt acaatagtta tccatactat ccatactat actgtgtagg ctggtggtcg 660
ccagcttttt gg 672
```

<210> 25
 <211> 224
 <212> PRT
 <213> 人工序列

```
<400> 25
Glu Ala Lys Ala Glu Gly Ala Ala Pro Pro Thr Pro Ser Lys Pro Leu
 1          5          10          15
Thr Ser Phe Leu Ile Gln Asp Ile Leu Arg Asp Gly Ala Gln Arg Gln
 20          25          30
Gly Gly Arg Thr Ser Ser Gln Arg Gln Arg Asp Pro Glu Pro Glu Pro
 35          40          45
Glu Pro Glu Pro Glu Gly Gly Arg Ser Arg Ala Gly Ala Gln Asn Asp
 50          55          60
Gln Leu Ser Thr Gly Pro Arg Ala Ala Pro Glu Glu Ala Glu Thr Leu
 65          70          75          80
Ala Glu Thr Glu Pro Glu Arg His Leu Gly Ser Tyr Leu Leu Asp Ser
 85          90          95
Glu Asn Thr Ser Gly Ala Leu Pro Arg Leu Pro Gln Thr Pro Lys Gln
100          105          110
Pro Gln Lys Arg Ser Arg Ala Ala Phe Ser His Thr Gln Val Ile Glu
115          120          125
Leu Glu Arg Lys Phe Ser His Gln Lys Tyr Leu Ser Ala Pro Glu Arg
130          135          140
Ala His Leu Ala Lys Asn Leu Lys Leu Thr Glu Thr Gln Val Lys Ile
145          150          155          160
Trp Phe Gln Asn Arg Arg Tyr Lys Thr Lys Arg Lys Gln Leu Ser Ser
165          170          175
Glu Leu Gly Asp Leu Glu Lys His Ser Ser Leu Pro Ala Leu Lys Glu
180          185          190
Glu Ala Phe Ser Arg Ala Ser Leu Val Ser Val Tyr Asn Ser Tyr Pro
195          200          205
Tyr Tyr Pro Tyr Leu Tyr Cys Val Gly Ser Trp Ser Pro Ala Phe Trp
210          215          220
```

<210> 26
 <211> 2258
 <212> DNA
 <213> 人工序列

```
<400> 26
gggaagcagt tgggggttaac tgattaacaa atgtttagaga aaaattaatt ctccaagtga 60
tattctttaa ataatcattg aatatTTTTT cttatattag ctaattaaga agataattaa 120
ctgctaattcc aatttttaac ggaataaatt agtgaaaatg aaggccgaat tttccttggt 180
ctaaaaaggt tgtatttagcg tatcacgagg agggagtata agtgggatta aatagattta 240
tgcgtgcgat gatggtagt ttctattactg ccaactgcat tacgattaac cccgacataa 300
tatttgcagc gacagatagc gaagattcca gtctaaacac agatgaatgg gaagaagaat 360
```

54404.seq.txt

acgaaactgc acgtgaagta agttcacgtg atattgagga actagaaaaa tcgaataaag 420
tgaaaaatac gaacaaagca gaccaagata ataaacgtaa agcaaaagca gagaaggtg 480
gatccatgtt aagagtgcct gaaccaagac caggagaagc aaaagctgaa ggcgcagcgc 540
caccgactcc tagtaaacca ctaacaagtt tcttaatcca agatattctt cgtgacggtg 600
cacaaagaca aggcggacga acttcttcac aacgtcaacg agatcctgag ccagaaccgg 660
agcctgaacc ggaaggggga cgctcccgag ctggagcaca aaacgatcag ttatctactg 720
gtccaagagc tgcccctgaa gaagcagaga cactagccga aacggaacca gaaagacatt 780
tgggttcata cttacttgac tcagaaaaca caagcggggc tttaccgaga ttaccacaaa 840
caccaaaaca gcctcaaaaa cgtagtctgt ctgcattttc gcacacgcaa gtcatagagt 900
tagaacgcaa attcagccat caaaagtatt tgtccgcacc agaacgtgct catcttgcga 960
agaatttgaa acttacagaa acccaagtaa agatttgggt tcaaaatcgc cgctataaga 1020
cgaaacgtaa acaactttct tctgaactag gtgattttag aaaacattca agccttccgg 1080
cgttaaagga agaagcattt agtcgtgcga gcttagtttc tgtttacaat agttatccat 1140
actatccata tctatactgt gtaggctcgt ggtcgccagc tttttggact aggaaagaac 1200
taaagtttgt aacgttagtc tttagacatg gtgatcgtag tcctattgat acctttccta 1260
cagatccaat caaagagagt agttggccac aaggcttcgg acaacttaca caattaggaa 1320
tggaacaaca ttatgaatta ggtgaataca ttcgcaaacg ttatcgcaaa ttccttaatg 1380
aatcgtacaa acacgaacaa gtgtatatcc gtccactga cgttgataga acactaatgt 1440
cagctatgac aaatctagct gcatttagtc caccagaagg cgttagcatt tggaatccta 1500
tcttactttg gcagccaata cctgtacata cggttccgtt atctgaagat caattacttt 1560
atcttccatt tcgcaactgc ccacgattcc aagaattaga atccgaaaca ttgaaaagcg 1620
aagaatttca gaaaagatta catccataca aagactttat cgcaacctta ggcaaattgt 1680
cagggttaca cggacaggat ctatttggaa ttgggtcgaa agtttatgat cttttgtact 1740
gtgaatctgt acataacttt acattacctt gtgcgccac ggaagatact atgacgaaac 1800
taegtgaact ttccgaactt tctttactat cgttgtatgg tattcataaa caaaaagaaa 1860
agagcagatt gcaaggtggt gttttagtaa atgaaatctt aaaccatatg aaaagagcta 1920
cacaaattcc gtcttacaag aaattgatta tgtatagtgc tcatgatacg acagtatctg 1980
ggcttcaaat ggcgttagat gtctataacg gcttacttcc accgtatgcg tcatgtcacc 2040
ttacggaact ttactttgag aaaggtgagt actttgttga gatgtactat cgcaatgaaa 2100
cccaacatga accatatccg ttgatgttac caggttgtag tccatcttgc ccgttagaac 2160
gatttgcgga attagtgggt ccagtgtatc cacaagactg gtctactgag tgtatgacta 2220
ctaatagcc acaagggact gaagattcaa cagattaa 2258

<210> 27
<211> 676
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 27
Met Gly Leu Asn Arg Phe Met Arg Ala Met Met Val Val Phe Ile Thr
1 5 10 15
Ala Asn Cys Ile Thr Ile Asn Pro Asp Ile Ile Phe Ala Ala Thr Asp
20 25 30
Ser Glu Asp Ser Ser Leu Asn Thr Asp Glu Trp Glu Glu Glu Tyr Glu
35 40 45
Thr Ala Arg Glu Val Ser Ser Arg Asp Ile Glu Glu Leu Glu Lys Ser
50 55 60
Asn Lys Val Lys Asn Thr Asn Lys Ala Asp Gln Asp Asn Lys Arg Lys
65 70 75 80
Ala Lys Ala Glu Lys Gly Gly Ser Met Leu Arg Val Pro Glu Pro Arg
85 90 95
Pro Gly Glu Ala Lys Ala Glu Gly Ala Ala Pro Pro Thr Pro Ser Lys
100 105 110
Pro Leu Thr Ser Phe Leu Ile Gln Asp Ile Leu Arg Asp Gly Ala Gln
115 120 125
Arg Gln Gly Gly Arg Thr Ser Ser Gln Arg Gln Arg Asp Pro Glu Pro
130 135 140
Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gly Gly Arg Ser Arg Ala Gly Ala Gln

54404.seq.txt

145					150					155				160
Asn	Asp	Gln	Leu	Ser	Thr	Gly	Pro	Arg	Ala	Ala	Pro	Glu	Glu	Ala
				165					170					175
Thr	Leu	Ala	Glu	Thr	Glu	Pro	Glu	Arg	His	Leu	Gly	Ser	Tyr	Leu
			180					185					190	
Asp	Ser	Glu	Asn	Thr	Ser	Gly	Ala	Leu	Pro	Arg	Leu	Pro	Gln	Thr
		195					200					205		
Lys	Gln	Pro	Gln	Lys	Arg	Ser	Arg	Ala	Ala	Phe	Ser	His	Thr	Gln
	210					215					220			
Ile	Glu	Leu	Glu	Arg	Lys	Phe	Ser	His	Gln	Lys	Tyr	Leu	Ser	Ala
225					230					235				240
Glu	Arg	Ala	His	Leu	Ala	Lys	Asn	Leu	Lys	Leu	Thr	Glu	Thr	Gln
			245						250					255
Lys	Ile	Trp	Phe	Gln	Asn	Arg	Arg	Tyr	Lys	Thr	Lys	Arg	Lys	Gln
		260						265					270	
Ser	Ser	Glu	Leu	Gly	Asp	Leu	Glu	Lys	His	Ser	Ser	Leu	Pro	Ala
		275					280					285		
Lys	Glu	Glu	Ala	Phe	Ser	Arg	Ala	Ser	Leu	Val	Ser	Val	Tyr	Asn
	290					295					300			
Tyr	Pro	Tyr	Tyr	Pro	Tyr	Leu	Tyr	Cys	Val	Gly	Ser	Trp	Ser	Pro
305					310					315				320
Phe	Trp	Lys	Glu	Leu	Lys	Phe	Val	Thr	Leu	Val	Phe	Arg	His	Gly
			325						330					335
Arg	Ser	Pro	Ile	Asp	Thr	Phe	Pro	Thr	Asp	Pro	Ile	Lys	Glu	Ser
		340						345					350	
Trp	Pro	Gln	Gly	Phe	Gly	Gln	Leu	Thr	Gln	Leu	Gly	Met	Glu	Gln
		355					360					365		
Tyr	Glu	Leu	Gly	Glu	Tyr	Ile	Arg	Lys	Arg	Tyr	Arg	Lys	Phe	Leu
	370					375					380			
Glu	Ser	Tyr	Lys	His	Glu	Gln	Val	Tyr	Ile	Arg	Ser	Thr	Asp	Val
385					390					395				400
Arg	Thr	Leu	Met	Ser	Ala	Met	Thr	Asn	Leu	Ala	Ala	Leu	Val	Pro
			405						410					415
Glu	Gly	Val	Ser	Ile	Trp	Asn	Pro	Ile	Leu	Leu	Trp	Gln	Pro	Ile
		420						425					430	
Val	His	Thr	Val	Pro	Leu	Ser	Glu	Asp	Gln	Leu	Leu	Tyr	Leu	Pro
		435					440					445		
Arg	Asn	Cys	Pro	Arg	Phe	Gln	Glu	Leu	Glu	Ser	Glu	Thr	Leu	Lys
	450					455					460			
Glu	Glu	Phe	Gln	Lys	Arg	Leu	His	Pro	Tyr	Lys	Asp	Phe	Ile	Ala
465					470					475				480
Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gly	Leu	His	Gly	Gln	Asp	Leu	Phe	Gly	Ile
			485						490					495
Ser	Lys	Val	Tyr	Asp	Pro	Leu	Tyr	Cys	Glu	Ser	Val	His	Asn	Phe
		500						505					510	
Leu	Pro	Ser	Arg	Ala	Thr	Glu	Asp	Thr	Met	Thr	Lys	Leu	Arg	Glu
		515					520					525		
Ser	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Ser	Leu	Tyr	Gly	Ile	His	Lys	Gln	Lys
	530					535					540			
Lys	Ser	Arg	Leu	Gln	Gly	Gly	Val	Leu	Val	Asn	Glu	Ile	Leu	Asn
545					550					555				560
Met	Lys	Arg	Ala	Thr	Gln	Ile	Pro	Ser	Tyr	Lys	Lys	Leu	Ile	Met
			565						570					575
Ser	Ala	His	Asp	Thr	Thr	Val	Ser	Gly	Leu	Gln	Met	Ala	Leu	Asp
		580						585				590		
Tyr	Asn	Gly	Leu	Leu	Pro	Pro	Tyr	Ala	Ser	Cys	His	Leu	Thr	Glu
	595						600					605		
Tyr	Phe	Glu	Lys	Gly	Glu	Tyr	Phe	Val	Glu	Met	Tyr	Tyr	Arg	Asn

54404.seq.txt

610 615 620
Thr Gln His Glu Pro Tyr Pro Leu Met Leu Pro Gly Cys Ser Pro Ser
625 630 635 640
Cys Pro Leu Glu Arg Phe Ala Glu Leu Val Gly Pro Val Ile Pro Gln
645 650 655
Asp Trp Ser Thr Glu Cys Met Thr Thr Asn Ser His Gln Gly Thr Glu
660 665 670
Asp Ser Thr Asp
675

<210> 28
<211> 702
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 28
atgttaagag tgcctgaacc aagaccagga gaagcaaaag ctgaaggcgc agcgccaccg 60
actcctagta aaccactaac aagtttctta atccaagata ttcttcgtga cgggtgcacaa 120
agacaaggcg gacgaacttc ttcacaacgt caacgagatc ctgagccaga accggagcct 180
gaaccggaag ggggacgctc ccgagctgga gcacaaaacg atcagttatc tacttggtcca 240
agagctgccc ctgaagaagc agagacacta gccgaaacgg aaccagaaag acatttgggt 300
tcatacttac ttgactcaga aaacacaagc ggggctttac cgagattacc acaaacacca 360
aaacagcctc aaaaacgtag tcgtgctgca ttttcgcaca cgcaagtcac agagttagaa 420
cgcaaattca gccatcaaaa gtatttgtcc gcaccagaac gtgctcatct tgcgaagaat 480
ttgaaactta cagaaaccca agtaaagatt tggtttcaaa atcgccgcta taagacgaaa 540
cgtaaacac tttcttctga actaggtgat ttagaaaaac attcaagcct tccggcgtaa 600
aaggaagaag catttagtcg tgcgagctta gtttctgttt acaatagtta tccatactat 660
ccatatctat actgtgtagg ctcgtggctc ccagcttttt gg 702

<210> 29
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 29
Met Leu Arg Val Pro Glu Pro Arg Pro Gly Glu Ala Lys Ala Glu Gly
1 5 10 15
Ala Ala Pro Pro Thr Pro Ser Lys Pro Leu Thr Ser Phe Leu Ile Gln
20 25 30
Asp Ile Leu Arg Asp Gly Ala Gln Arg Gln Gly Gly Arg Thr Ser Ser
35 40 45
Gln Arg Gln Arg Asp Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gly
50 55 60
Gly Arg Ser Arg Ala Gly Ala Gln Asn Asp Gln Leu Ser Thr Gly Pro
65 70 75 80
Arg Ala Ala Pro Glu Glu Ala Glu Thr Leu Ala Glu Thr Glu Pro Glu
85 90 95
Arg His Leu Gly Ser Tyr Leu Leu Asp Ser Glu Asn Thr Ser Gly Ala
100 105 110
Leu Pro Arg Leu Pro Gln Thr Pro Lys Gln Pro Gln Lys Arg Ser Arg
115 120 125
Ala Ala Phe Ser His Thr Gln Val Ile Glu Leu Glu Arg Lys Phe Ser
130 135 140
His Gln Lys Tyr Leu Ser Ala Pro Glu Arg Ala His Leu Ala Lys Asn
145 150 155 160
Leu Lys Leu Thr Glu Thr Gln Val Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg
165 170 175

54404.seq.txt

Tyr Lys Thr Lys Arg Lys Gln Leu Ser Ser Glu Leu Gly Asp Leu Glu
180 185 190
Lys His Ser Ser Leu Pro Ala Leu Lys Glu Glu Ala Phe Ser Arg Ala
195 200 205
Ser Leu Val Ser Val Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Tyr Leu Tyr
210 215 220
Cys Val Gly Ser Trp Ser Pro Ala Phe Trp
225 230

<210> 30
<211> 1154
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 30
gggaagcagt tgggggttaac tgattaacaa atgttagaga aaaattaatt ctccaagtga 60
tattcttaaa ataattcatg aatatTTTT cttatattag ctaattaaga agataattaa 120
ctgctaattcc aatttttaac ggaataaatt agtgaaaatg aaggccgaat ttctcttggt 180
ctaaaaaggt tgtatttagcg tatcacgagg agggagtata agtgggatta aatagattta 240
tgcgtgcat gatggtagt ttctattactg ccaactgcat tacgattaac cccgacataa 300
tatttgcagc gacagatagc gaagattcca gtctaaacac agatgaatgg gaagaagaat 360
acgaaactgc acgtgaagta agttcacgtg atattgagga actagaaaaa tcgaataaag 420
tgaaaaatac gaacaaagca gaccaagata ataaacgtaa agcaaaagca gagaaagggtg 480
gatccaatgg tgatgacgct ttgcgacgcc gtcctaccgt aggagcacia attccagaaa 540
agattcaaaa agcatttgat gacatcgcta aatacttttc taaagaagaa tgggagaaaa 600
tgaaagcgag cgagaaaatc ttttatgtct atatgaaacg gaaatatgaa gcaatgacaa 660
aattgggttt caaagcaaca ttaccacat ttatgtgcaa taaacgtgcg gaagattttc 720
aagggaatga tttagacaat gatcctaatt gaggcaacca agtggaaaaga ccgcaaatga 780
ctttcgagc tttacaaggg atttctccaa agataatgcc gaaaaagcca gccgaagaag 840
gtaatgatag tgaagaagta cctgaagcga gtggtccaca aaatgatggt aaagaacttt 900
gtcctccagg caaacgcaca acgtctgaga agattcatga acggtccggt aaccgtgaag 960
ctcaagagaa agaagaacga cgtggaactg ctcacagatg gagttcacag aatacacata 1020
acattggccg ctttagccta tcaacaagca tgggggctgt tcatggaact ccaaaaacga 1080
tcacgcataa cagagatcca aaaggcgga acatgccggg tccaacagat tgtgttagag 1140
aaaattcgtg gtaa 1154

<210> 31
<211> 310
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 31
Met Gly Leu Asn Arg Phe Met Arg Ala Met Met Val Val Phe Ile Thr
1 5 10 15
Ala Asn Cys Ile Thr Ile Asn Pro Asp Ile Ile Phe Ala Ala Thr Asp
20 25 30
Ser Glu Asp Ser Ser Leu Asn Thr Asp Glu Trp Glu Glu Glu Tyr Glu
35 40 45
Thr Ala Arg Glu Val Ser Ser Arg Asp Ile Glu Glu Leu Glu Lys Ser
50 55 60
Asn Lys Val Lys Asn Thr Asn Lys Ala Asp Gln Asp Asn Lys Arg Lys
65 70 75 80
Ala Lys Ala Glu Lys Gly Gly Ser Asn Gly Asp Asp Ala Phe Ala Arg
85 90 95
Arg Pro Thr Val Gly Ala Gln Ile Pro Glu Lys Ile Gln Lys Ala Phe
100 105 110
Asp Asp Ile Ala Lys Tyr Phe Ser Lys Glu Glu Trp Glu Lys Met Lys

54404.seq.txt

115 120 125
Ala Ser Glu Lys Ile Phe Tyr Val Tyr Met Lys Arg Lys Tyr Glu Ala
130 135 140
Met Thr Lys Leu Gly Phe Lys Ala Thr Leu Pro Pro Phe Met Cys Asn
145 150 155 160
Lys Arg Ala Glu Asp Phe Gln Gly Asn Asp Leu Asp Asn Asp Pro Asn
165 170 175
Arg Gly Asn Gln Val Glu Arg Pro Gln Met Thr Phe Gly Arg Leu Gln
180 185 190
Gly Ile Ser Pro Lys Ile Met Pro Lys Lys Pro Ala Glu Glu Gly Asn
195 200 205
Asp Ser Glu Glu Val Pro Glu Ala Ser Gly Pro Gln Asn Asp Gly Lys
210 215 220
Glu Leu Cys Pro Pro Gly Lys Pro Thr Thr Ser Glu Lys Ile His Glu
225 230 235 240
Arg Ser Gly Asn Arg Glu Ala Gln Glu Lys Glu Glu Arg Arg Gly Thr
245 250 255
Ala His Arg Trp Ser Ser Gln Asn Thr His Asn Ile Gly Arg Phe Ser
260 265 270
Leu Ser Thr Ser Met Gly Ala Val His Gly Thr Pro Lys Thr Ile Thr
275 280 285
His Asn Arg Asp Pro Lys Gly Gly Asn Met Pro Gly Pro Thr Asp Cys
290 295 300
Val Arg Glu Asn Ser Trp
305 310

- <210> 32
- <211> 1697
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<400> 32
gggaagcagt tggggttaac tgattaacaa atgttagaga aaaattaatt ctccaagtga 60
tattcttaaa ataattcatg aatatTTTT cttataatag ctaattaaga agataattaa 120
ctgctaattcc aatttttaac ggaataaatt agtgaaaatg aaggccgaat ttctcttggt 180
ctaaaaaggt tgtattagcg tatcacgagg agggagtata agtgggatta aatagattta 240
tgcgtgcat gatggtagtt ttcattactg ccaactgcat tacgattaac ccgcacataa 300
tatttgcagc gacagatagc gaagattcca gtctaaacac agatgaatgg gaagaagaaa 360
aaacagaaga gcagccaagc gaggtaaata cgggaccaag atacgaaact gcacgtgaag 420
taagttcacg tgatatagag gaactagaaa aatcgaataa agtgaaaaat acgaacaaag 480
cagacctaat agcaatgttg aaagcaaaag cagagaaaagg tggatccgta ttggcaaaaag 540
aactaaagtt tgtaacgtta gtctttagac atgggtgatc tagtcctatt gataccttc 600
ctacagatcc aatcaaagag agtagttggc cacaaggctt cggacaactt acacaattag 660
gaatggaaca acattatgaa ttaggtgaat acattcgcaa acgttatcgc aaattcctta 720
atgaatcgta caaacacgaa caagtgtata tccgttccac tgacgttgat agaactacta 780
tgtcagctat gacaaatcta gctgcattag tgccaccaga aggcgttagc atttggaatc 840
ctatcttact ttggcagcca atacctgtac atacggttcc gttatctgaa gatcaattac 900
tttatcttcc atttcgcaac tgcccacgat tccaagaatt agaatccgaa acattgaaaa 960
gcgaagaatt tcagaaaaga ttacatccat acaagactt tatcgcaacc ttaggcaaat 1020
tgtcagggtt acacggacag gatctatttg gaatttggtc gaaagtattat gatcctttgt 1080
actgtgaatc tgtacataac ttacattac ctagtcgctc cacggaagat actatgacga 1140
aactacgtga actttccgaa ctttctttac tatcgttgta tggatttcat aaacaaaaag 1200
aaaagagcag attgcaagggt ggtgttttag taaatgaaat cttaaaccat atgaaaagag 1260
ctacacaaat tccgtcttac aagaaattga ttaigtatag tgctcatgat acgacagtat 1320
ctgggcttca aatggcggtta gatgtctata acggcttact tccaccgtat gcgtcatgtc 1380
accttacgga actttacttt gagaaagggt agtactttgt tgagatgtac tatcgcaatg 1440
aaaccaaca tgaaccatai ccgttgatgt taccaggttg tagtccatct tgcccgttag 1500

54404.seq.txt

aacgatttgc ggaattagtg ggtccagtga taccacaaga ctggtctact gagtgtatga 1560
 ctactaatag ccaccaaggg actgaagatt caacagatac tagtcaattg ggtgacggta 1620
 gtattaaact tagcaaagta ttacaattag aaagtattat taattttgaa aaattagctg 1680
 atggttcagt taaataa 1697

<210> 33
 <211> 491
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<400> 33
 Met Gly Leu Asn Arg Phe Met Arg Ala Met Met Val Val Phe Ile Thr
 1 5 10 15
 Ala Asn Cys Ile Thr Ile Asn Pro Asp Ile Ile Phe Ala Ala Thr Asp
 20 25 30
 Ser Glu Asp Ser Ser Leu Asn Thr Asp Glu Trp Glu Glu Glu Lys Thr
 35 40 45
 Glu Glu Gln Pro Ser Glu Val Asn Thr Gly Pro Arg Tyr Glu Thr Ala
 50 55 60
 Arg Glu Val Ser Ser Arg Asp Ile Glu Glu Leu Glu Lys Ser Asn Lys
 65 70 75 80
 Val Lys Asn Thr Asn Lys Ala Asp Leu Ile Ala Met Leu Lys Ala Lys
 85 90 95
 Ala Glu Lys Gly Gly Ser Val Leu Ala Lys Glu Leu Lys Phe Val Thr
 100 105 110
 Leu Val Phe Arg His Gly Asp Arg Ser Pro Ile Asp Thr Phe Pro Thr
 115 120 125
 Asp Pro Ile Lys Glu Ser Ser Trp Pro Gln Gly Phe Gly Gln Leu Thr
 130 135 140
 Gln Leu Gly Met Glu Gln His Tyr Glu Leu Gly Glu Tyr Ile Arg Lys
 145 150 155 160
 Arg Tyr Arg Lys Phe Leu Asn Glu Ser Tyr Lys His Glu Gln Val Tyr
 165 170 175
 Ile Arg Ser Thr Asp Val Asp Arg Thr Leu Met Ser Ala Met Thr Asn
 180 185 190
 Leu Ala Ala Leu Val Pro Pro Glu Gly Val Ser Ile Trp Asn Pro Ile
 195 200 205
 Leu Leu Trp Gln Pro Ile Pro Val His Thr Val Pro Leu Ser Glu Asp
 210 215 220
 Gln Leu Leu Tyr Leu Pro Phe Arg Asn Cys Pro Arg Phe Gln Glu Leu
 225 230 235 240
 Glu Ser Glu Thr Leu Lys Ser Glu Glu Phe Gln Lys Arg Leu His Pro
 245 250 255
 Tyr Lys Asp Phe Ile Ala Thr Leu Gly Lys Leu Ser Gly Leu His Gly
 260 265 270
 Gln Asp Leu Phe Gly Ile Trp Ser Lys Val Tyr Asp Pro Leu Tyr Cys
 275 280 285
 Glu Ser Val His Asn Phe Thr Leu Pro Ser Arg Ala Thr Glu Asp Thr
 290 295 300
 Met Thr Lys Leu Arg Glu Leu Ser Glu Leu Ser Leu Leu Ser Leu Tyr
 305 310 315 320
 Gly Ile His Lys Gln Lys Glu Lys Ser Arg Leu Gln Gly Gly Val Leu
 325 330 335
 Val Asn Glu Ile Leu Asn His Met Lys Arg Ala Thr Gln Ile Pro Ser
 340 345 350
 Tyr Lys Lys Leu Ile Met Tyr Ser Ala His Asp Thr Thr Val Ser Gly
 355 360 365
 Leu Gln Met Ala Leu Asp Val Tyr Asn Gly Leu Leu Pro Pro Tyr Ala

54404.seq.txt

370 375 380
Ser Cys His Leu Thr Glu Leu Tyr Phe Glu Lys Gly Glu Tyr Phe Val
385 390 395 400
Glu Met Tyr Tyr Arg Asn Glu Thr Gln His Glu Pro Tyr Pro Leu Met
405 410 415
Leu Pro Gly Cys Ser Pro Ser Cys Pro Leu Glu Arg Phe Ala Glu Leu
420 425 430
Val Gly Pro Val Ile Pro Gln Asp Trp Ser Thr Glu Cys Met Thr Thr
435 440 445
Asn Ser His Gln Gly Thr Glu Asp Ser Thr Asp Thr Ser Gln Leu Gly
450 455 460
Asp Gly Ser Ile Lys Leu Ser Lys Val Leu Gln Leu Glu Ser Ile Ile
465 470 475 480
Asn Phe Glu Lys Leu Ala Asp Gly Ser Val Lys
485 490

<210> 34
<211> 1652
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 34
gggaagcagt tgggggttaac tgattaacaa atgttagaga aaaattaatt ctccaagtga 60
tattcttaaa ataattcatg aatatttttt ctatatttag ctaattaaga agataattaa 120
ctgctaattc aatttttaac ggaataaatt agtgaaaatg aaggccgaat ttctcttggt 180
ctaaaaaggt tgtatttagcg tatcacgagg agggagtata agtgggatta aatagattta 240
tgcgtgcgat gatggtagtt ttctattactg ccaactgcat tacgattaac cccgacataa 300
tatttgcagc gacagatagc gaagattcca gtctaaacac agatgaatgg gaagaagaat 360
acgaaactgc acgtgaagta agttcacgtg atattgagga actagaaaaa tcgaataaag 420
tgaaaaatac gaacaaagca gaccaagata ataaacgtaa agcaaaaagca gagaaggtg 480
gatctgcaag caaagtattg ccagctagtc gtgcattaga ggagaaaaag gggaattacg 540
tggtgacgga tcatggatcg tgtgccgatg gctcagtaaa gggatccaaa gaactaaagt 600
ttgtaacgtt agtctttaga catgggtgatc gtagtcctat tgataacctt cctacagatc 660
caatcaaaga gagtagttgg ccacaaggct tccgacaact tacacaatta ggaatggaac 720
aacattatga attaggtgaa tacattcgca aacgttatcg caaatccctt aatgaatcgt 780
acaaacacga acaagtgtat atccgttcca ctgacgttga tagaacacta atgtcagcta 840
tgacaaatct agctgcatta gtgccaccag aaggcggttag catttggaat cctatcttac 900
tttggcagcc aataacctga catacgggtt cgttatctga agatcaatta ctttatcttc 960
catttcgcaa ctgcccacga ttccaagaat tagaatccga aacattgaaa agcgaagaat 1020
ttcagaaaag attacatcca tacaaagact ttatcgcaac cttaggcaaa ttgtcagggt 1080
tacacggaca ggatctattt ggaatttggg cgaaagttaa tgatcctttg tactgtgaat 1140
ctgtacataa ctttacatta cctagtcgcg ccacggaaga tactatgacg aaactacgtg 1200
aactttccga actttcttta ctatcgttgt atgggtattca taaacaaaaa gaaaagagca 1260
gattgcaagg tgggtgttta gtaaatgaaa tcftaaacca tatgaaaaga gctacacaaa 1320
ttccgtctta caagaaattg attatgtata gtgctcatga tacgacagta tctgggcttc 1380
aaatggcggt agatgtctat aacggcttac ttccaccgta tgcgtcatgt caccttacgg 1440
aactttactt tgagaaagggt gagtactttg ttgagatgta ctatcgcaat gaaacccaac 1500
atgaaccata tccgttgatg ttaccagggt gtatgccatc ttgcccgta gaacgatttg 1560
cggaattagt ggggtccagt ataccacaag actggtctac tgagtgtatg actactaata 1620
gccaccaagg gactgaagat tcaacagatt aa 1652

<210> 35
<211> 476
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 35

54404.seq.txt

Met	Gly	Leu	Asn	Arg	Phe	Met	Arg	Ala	Met	Met	Val	Val	Phe	Ile	Thr
1				5					10					15	
Ala	Asn	Cys	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp	Ile	Ile	Phe	Ala	Ala	Thr	Asp
			20					25					30		
Ser	Glu	Asp	Ser	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Glu	Trp	Glu	Glu	Glu	Tyr	Glu
		35					40					45			
Thr	Ala	Arg	Glu	Val	Ser	Ser	Arg	Asp	Ile	Glu	Glu	Leu	Glu	Lys	Ser
	50					55					60				
Asn	Lys	Val	Lys	Asn	Thr	Asn	Lys	Ala	Asp	Gln	Asp	Asn	Lys	Arg	Lys
65					70				75						80
Ala	Lys	Ala	Glu	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Ser	Lys	Val	Leu	Pro	Ala	Ser
				85				90						95	
Arg	Ala	Leu	Glu	Glu	Lys	Lys	Gly	Asn	Tyr	Val	Val	Thr	Asp	His	Gly
			100					105					110		
Ser	Cys	Ala	Asp	Gly	Ser	Val	Lys	Gly	Ser	Lys	Glu	Leu	Lys	Phe	Val
		115					120					125			
Thr	Leu	Val	Phe	Arg	His	Gly	Asp	Arg	Ser	Pro	Ile	Asp	Thr	Phe	Pro
	130					135					140				
Thr	Asp	Pro	Ile	Lys	Glu	Ser	Ser	Trp	Pro	Gln	Gly	Phe	Gly	Gln	Leu
145					150				155						160
Thr	Gln	Leu	Gly	Met	Glu	Gln	His	Tyr	Glu	Leu	Gly	Glu	Tyr	Ile	Arg
			165					170						175	
Lys	Arg	Tyr	Arg	Lys	Phe	Leu	Asn	Glu	Ser	Tyr	Lys	His	Glu	Gln	Val
			180					185					190		
Tyr	Ile	Arg	Ser	Thr	Asp	Val	Asp	Arg	Thr	Leu	Met	Ser	Ala	Met	Thr
		195					200					205			
Asn	Leu	Ala	Ala	Leu	Val	Pro	Pro	Glu	Gly	Val	Ser	Ile	Trp	Asn	Pro
	210					215					220				
Ile	Leu	Leu	Trp	Gln	Pro	Ile	Pro	Val	His	Thr	Val	Pro	Leu	Ser	Glu
225					230				235						240
Asp	Gln	Leu	Leu	Tyr	Leu	Pro	Phe	Arg	Asn	Cys	Pro	Arg	Phe	Gln	Glu
			245					250						255	
Leu	Glu	Ser	Glu	Thr	Leu	Lys	Ser	Glu	Glu	Phe	Gln	Lys	Arg	Leu	His
			260					265					270		
Pro	Tyr	Lys	Asp	Phe	Ile	Ala	Thr	Leu	Gly	Lys	Leu	Ser	Gly	Leu	His
		275					280					285			
Gly	Gln	Asp	Leu	Phe	Gly	Ile	Trp	Ser	Lys	Val	Tyr	Asp	Pro	Leu	Tyr
	290					295					300				
Cys	Glu	Ser	Val	His	Asn	Phe	Thr	Leu	Pro	Ser	Arg	Ala	Thr	Glu	Asp
305					310				315						320
Thr	Met	Thr	Lys	Leu	Arg	Glu	Leu	Ser	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Ser	Leu
			325					330						335	
Tyr	Gly	Ile	His	Lys	Gln	Lys	Glu	Lys	Ser	Arg	Leu	Gln	Gly	Gly	Val
			340					345					350		
Leu	Val	Asn	Glu	Ile	Leu	Asn	His	Met	Lys	Arg	Ala	Thr	Gln	Ile	Pro
		355					360					365			
Ser	Tyr	Lys	Lys	Leu	Ile	Met	Tyr	Ser	Ala	His	Asp	Thr	Thr	Val	Ser
	370					375					380				
Gly	Leu	Gln	Met	Ala	Leu	Asp	Val	Tyr	Asn	Gly	Leu	Leu	Pro	Pro	Tyr
385					390				395						400
Ala	Ser	Cys	His	Leu	Thr	Glu	Leu	Tyr	Phe	Glu	Lys	Gly	Glu	Tyr	Phe
			405						410					415	
Val	Glu	Met	Tyr	Tyr	Arg	Asn	Glu	Thr	Gln	His	Glu	Pro	Tyr	Pro	Leu
			420					425					430		
Met	Leu	Pro	Gly	Cys	Ser	Pro	Ser	Cys	Pro	Leu	Glu	Arg	Phe	Ala	Glu
		435					440					445			
Leu	Val	Gly	Pro	Val	Ile	Pro	Gln	Asp	Trp	Ser	Thr	Glu	Cys	Met	Thr
	450					455					460				

54404.seq.txt

Thr Asn Ser His Gln Gly Thr Glu Asp Ser Thr Asp
465 470 475

<210> 36
<211> 1751
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 36
gggaagcagt tgggggttaac tgattaacaa atgttagaga aaaattaatt ctccaagtga 60
tattcttaaa ataattcatg aatatttttt cttatattag ctaattaaga agataattaa 120
ctgctaattcc aatttttaac ggaataaatt agtgaaaatg aaggccgaat tttccttggt 180
ctaaaaaggt tgtatttagcg tatcacgagg agggagtata agtgggatta aatagattta 240
tgcgtgcgat gatggtagtt ttcattactg ccaactgcat tacgattaac cccgacataa 300
tatttgcagc gacagatagc gaagattcca gtctaaacac agatgaatgg gaagaagaat 360
acgaaactgc acgtgaagta agttcacgtg atattgagga actagaaaaa tcgaataaag 420
tgaaaaatac gaacaaagca gaccaagata ataaacgtaa agcaaaaagca gagaaagggtg 480
gatctgcaag caaagtattg ccagctagtc gtgcattaga ggagaaaaag gggaattacg 540
tggtgacgga tcatggatcg tgtgccgatg gctcagtaaa gactagcgcg agcaaagtgg 600
cccctgcadc acgagcactt gaagagaaaa aaggaaacta tgttgtgacc gatcatggta 660
gctgcggaga tggttcaaaa ggatccaaag aactaaagt tgtaacgtta gtcttttagac 720
atggtgatcg tagtcctatt gatacctttc ctacagatcc aatcaaagag agtagttggc 780
cacaaggctt cggacaactt acacaattag gaatggaaca acattatgaa ttaggtgaat 840
acattcgcaa acgttatcgc aaatttcctt atgaatcgta caaacacgaa caagtgtata 900
tccgttccac tgacgttgat agaacactaa tgtcagctat gacaaatcta gctgcattag 960
tgccaccaga aggcgttagc atttggaatc ctatcttact ttggcagcca atacctgtac 1020
atacggttcc gttatctgaa gatcaattac tttatcttcc atttcgcaac tgcccacgat 1080
tccaagaatt agaatccgaa acattgaaaa gcgaagaatt tcagaaaaga ttacatccat 1140
acaaagactt tatcgcaacc ttaggcaaat tgtcagggtt acacggacag gatctatttg 1200
gaatttggtc gaaagtttat gatcctttgt actgtgaatc tgtacataac ttacattac 1260
ctagtcgcgc cacggaagat actatgacga aactacgtga actttccgaa ctttctttac 1320
tatcgttgta tggatttcac aaacaaaaag aaaagagcag attgcaagg ggtgttttag 1380
taaataaat cttaaaccat atgaaaagag ctacacaaat tccgtcttac aagaaattga 1440
ttatgtatag tgctcatgat acgacagtat ctgggcttca aatggcggtta gatgtctata 1500
acggcttact tccaccgtat gcgtcatgtc accttacgga actttacttt gagaaagggtg 1560
agtactttgt tgagatgtac tatcgcaatg aaaccaaca tgaaccatat ccgttgatgt 1620
taccaggttg tagtccatct tggccgttag aacgatttgc ggaattagtg ggtccagtga 1680
taccacaaga ctggtctact gagtgtatga ctactaatag ccaccaaggg actgaagatt 1740
caacagatta a 1751

<210> 37
<211> 509
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 37
Met Gly Leu Asn Arg Phe Met Arg Ala Met Met Val Val Phe Ile Thr
1 5 10 15
Ala Asn Cys Ile Thr Ile Asn Pro Asp Ile Ile Phe Ala Ala Thr Asp
20 25 30
Ser Glu Asp Ser Ser Leu Asn Thr Asp Glu Trp Glu Glu Glu Tyr Glu
35 40 45
Thr Ala Arg Glu Val Ser Ser Arg Asp Ile Glu Glu Leu Glu Lys Ser
50 55 60
Asn Lys Val Lys Asn Thr Asn Lys Ala Asp Gln Asp Asn Lys Arg Lys
65 70 75 80
Ala Lys Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ala Ser Lys Val Leu Pro Ala Ser

54404.seq.txt

85 90 95
Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly
100 105 110
Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys Thr Ser Ala Ser Lys Val Ala Pro
115 120 125
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp
130 135 140
His Gly Ser Cys Gly Asp Gly Ser Lys Gly Ser Lys Glu Leu Lys Phe
145 150 155 160
Val Thr Leu Val Phe Arg His Gly Asp Arg Ser Pro Ile Asp Thr Phe
165 170 175
Pro Thr Asp Pro Ile Lys Glu Ser Ser Trp Pro Gln Gly Phe Gly Gln
180 185 190
Leu Thr Gln Leu Gly Met Glu Gln His Tyr Glu Leu Gly Glu Tyr Ile
195 200 205
Arg Lys Arg Tyr Arg Lys Phe Leu Asn Glu Ser Tyr Lys His Glu Gln
210 215 220
Val Tyr Ile Arg Ser Thr Asp Val Asp Arg Thr Leu Met Ser Ala Met
225 230 235 240
Thr Asn Leu Ala Ala Leu Val Pro Pro Glu Gly Val Ser Ile Trp Asn
245 250 255
Pro Ile Leu Leu Trp Gln Pro Ile Pro Val His Thr Val Pro Leu Ser
260 265 270
Glu Asp Gln Leu Leu Tyr Leu Pro Phe Arg Asn Cys Pro Arg Phe Gln
275 280 285
Glu Leu Glu Ser Glu Thr Leu Lys Ser Glu Glu Phe Gln Lys Arg Leu
290 295 300
His Pro Tyr Lys Asp Phe Ile Ala Thr Leu Gly Lys Leu Ser Gly Leu
305 310 315 320
His Gly Gln Asp Leu Phe Gly Ile Trp Ser Lys Val Tyr Asp Pro Leu
325 330 335
Tyr Cys Glu Ser Val His Asn Phe Thr Leu Pro Ser Arg Ala Thr Glu
340 345 350
Asp Thr Met Thr Lys Leu Arg Glu Leu Ser Glu Leu Ser Leu Leu Ser
355 360 365
Leu Tyr Gly Ile His Lys Gln Lys Glu Lys Ser Arg Leu Gln Gly Gly
370 375 380
Val Leu Val Asn Glu Ile Leu Asn His Met Lys Arg Ala Thr Gln Ile
385 390 395 400
Pro Ser Tyr Lys Lys Leu Ile Met Tyr Ser Ala His Asp Thr Thr Val
405 410 415
Ser Gly Leu Gln Met Ala Leu Asp Val Tyr Asn Gly Leu Leu Pro Pro
420 425 430
Tyr Ala Ser Cys His Leu Thr Glu Leu Tyr Phe Glu Lys Gly Glu Tyr
435 440 445
Phe Val Glu Met Tyr Tyr Arg Asn Glu Thr Gln His Glu Pro Tyr Pro
450 455 460
Leu Met Leu Pro Gly Cys Ser Pro Ser Cys Pro Leu Glu Arg Phe Ala
465 470 475 480
Glu Leu Val Gly Pro Val Ile Pro Gln Asp Trp Ser Thr Glu Cys Met
485 490 495
Thr Thr Asn Ser His Gln Gly Thr Glu Asp Ser Thr Asp
500 505

<210> 38
<211> 1847
<212> DNA

<213> 人工序列

<400> 38
gggaagcagt tgggggttaac tgattaacaa atgttagaga aaaattaatt ctccaagtga 60
tattcttaaa ataattcatg aatatTTTT cttatatag ctaattaaga agataattaa 120
ctgctaattc aatttttaac ggaataaatt agtgaaaatg aaggccgaat tttccttggt 180
ctaaaaaggt tgtattagcg tatcacgagg agggagtata agtgggatta aatagattta 240
tgcgtgcgat gatggtagtt ttcattactg ccaactgcat tacgattaac cccgacataa 300
tatttgcagc gacagatagc gaagattcca gtctaaacac agatgaatgg gaagaagaat 360
acgaaactgc acgtgaagta agttcacgtg atattgagga actagaaaaa tcgaataaag 420
tgaaaaatac gaacaaagca gaccaagata ataaacgtaa agcaaaaagca gagaaggtg 480
gatctgcaag caaagtattg ccagctagtc gtgcattaga ggagaaaaag gggaattacg 540
tggtgacgga tcatggatcg tgtgccgatg gctcagtaaa gactagcgcg agcaaagtgg 600
cccctgcatac acgagcactt gaagagaaaa aaggaaacta tgttgtgacc gatcatggta 660
gctgcggaga tggttcaatt aaattatcaa agtcttacc agcatctaga gcttttagagg 720
aaaagaaggg taactatgtc gtaacagatc atggaagtgg tgctgacgga agtgttggat 780
ccaaagaact aaagtttgta acgttagtct ttagacatgg tgatcgtagt cctattgata 840
cctttcctac agatccaatc aaagagagta gttggccaca aggcttcgga caacttacac 900
aattaggaat ggaacaacat tatgaattag gtgaatacat tcgcaaactg tatcgcaaat 960
tccttaatga atcgtaacaa cacgaacaag tgtatatccg ttccactgac gttgatagaa 1020
cactaatgtc agctatgaca aatctagctg cattagtgcc accagaaggc gttagcattt 1080
ggaatcctat cttactttgg cagccaatac ctgtacatac ggttccgtta tctgaagatc 1140
aattacttta tcttccattt cgcaactgcc cacgattcca agaattagaa tccgaaacat 1200
tgaaaagcga agaatttcag aaaagattac atccatacaa agactttatc gcaaccttag 1260
gcaaattgtc agggttacac ggacaggatc tatttggaaat ttggtcgaaa gtttatgac 1320
ctttgtactg tgaatctgta cataacttta cattacctag tcgcgccacg gaagatacta 1380
tgacgaaact acgtgaactt tccgaacttt cttactatc gttgtatggt attcataaac 1440
aaaaagaaaa gagcagattg caaggtgggtg ttttagtaaa tgaaatctta aaccatatga 1500
aaagagctac acaaattccg tcttaacaga aattgattat gtatagtgt catgatacga 1560
cagtatctgg gcttcaaatg gcgttagatg tctataacgg cttacttcca cegtatgcgt 1620
catgtcacct tacggaactt tactttgaga aaggtgagta ctttgttgag atgtactatc 1680
gcaatgaaac ccaacatgaa ccataatcgt tgatgttacc aggttgtagt ccatcttgcc 1740
cgttagaacg atttgcggaa ttagtgggtc cagtgtatcc acaagactgg tctactgagt 1800
gtatgactac taatagccac caagggactg aagattcaac agattaa 1847

<210> 39
<211> 541
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 39
Met Gly Leu Asn Arg Phe Met Arg Ala Met Met Val Val Phe Ile Thr
1 5 10 15
Ala Asn Cys Ile Thr Ile Asn Pro Asp Ile Ile Phe Ala Ala Thr Asp
20 25 30
Ser Glu Asp Ser Ser Leu Asn Thr Asp Glu Trp Glu Glu Glu Tyr Glu
35 40 45
Thr Ala Arg Glu Val Ser Ser Arg Asp Ile Glu Glu Leu Glu Lys Ser
50 55 60
Asn Lys Val Lys Asn Thr Asn Lys Ala Asp Gln Asp Asn Lys Arg Lys
65 70 75 80
Ala Lys Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ala Ser Lys Val Leu Pro Ala Ser
85 90 95
Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly
100 105 110
Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys Thr Ser Ala Ser Lys Val Ala Pro
115 120 125
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp

54404.seq.txt

130 135 140
His Gly Ser Cys Gly Asp Gly Ser Ile Lys Leu Ser Lys Val Leu Pro
145 150 155 160
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp
165 170 175
His Gly Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Gly Ser Lys Glu Leu Lys Phe
180 185 190
Val Thr Leu Val Phe Arg His Gly Asp Arg Ser Pro Ile Asp Thr Phe
195 200 205
Pro Thr Asp Pro Ile Lys Glu Ser Ser Trp Pro Gln Gly Phe Gly Gln
210 215 220
Leu Thr Gln Leu Gly Met Glu Gln His Tyr Glu Leu Gly Glu Tyr Ile
225 230 235 240
Arg Lys Arg Tyr Arg Lys Phe Leu Asn Glu Ser Tyr Lys His Glu Gln
245 250 255
Val Tyr Ile Arg Ser Thr Asp Val Asp Arg Thr Leu Met Ser Ala Met
260 265 270
Thr Asn Leu Ala Ala Leu Val Pro Pro Glu Gly Val Ser Ile Trp Asn
275 280 285
Pro Ile Leu Leu Trp Gln Pro Ile Pro Val His Thr Val Pro Leu Ser
290 295 300
Glu Asp Gln Leu Leu Tyr Leu Pro Phe Arg Asn Cys Pro Arg Phe Gln
305 310 315 320
Glu Leu Glu Ser Glu Thr Leu Lys Ser Glu Glu Phe Gln Lys Arg Leu
325 330 335
His Pro Tyr Lys Asp Phe Ile Ala Thr Leu Gly Lys Leu Ser Gly Leu
340 345 350
His Gly Gln Asp Leu Phe Gly Ile Trp Ser Lys Val Tyr Asp Pro Leu
355 360 365
Tyr Cys Glu Ser Val His Asn Phe Thr Leu Pro Ser Arg Ala Thr Glu
370 375 380
Asp Thr Met Thr Lys Leu Arg Glu Leu Ser Glu Leu Ser Leu Leu Ser
385 390 395 400
Leu Tyr Gly Ile His Lys Gln Lys Glu Lys Ser Arg Leu Gln Gly Gly
405 410 415
Val Leu Val Asn Glu Ile Leu Asn His Met Lys Arg Ala Thr Gln Ile
420 425 430
Pro Ser Tyr Lys Lys Leu Ile Met Tyr Ser Ala His Asp Thr Thr Val
435 440 445
Ser Gly Leu Gln Met Ala Leu Asp Val Tyr Asn Gly Leu Leu Pro Pro
450 455 460
Tyr Ala Ser Cys His Leu Thr Glu Leu Tyr Phe Glu Lys Gly Glu Tyr
465 470 475 480
Phe Val Glu Met Tyr Tyr Arg Asn Glu Thr Gln His Glu Pro Tyr Pro
485 490 495
Leu Met Leu Pro Gly Cys Ser Pro Ser Cys Pro Leu Glu Arg Phe Ala
500 505 510
Glu Leu Val Gly Pro Val Ile Pro Gln Asp Trp Ser Thr Glu Cys Met
515 520 525
Thr Thr Asn Ser His Gln Gly Thr Glu Asp Ser Thr Asp
530 535 540

- <210> 40
- <211> 1943
- <212> DNA
- <213> 人工序列

54404.seq.txt

<400> 40
gggaagcagt tgggggttaac tgatttaacaa atgttagaga aaaattfaatt ctccaagtga 60
tattcttaaa ataattcatg aatatTTTT cttatatag ctaattfaaga agataattaa 120
ctgctaattcc aatttttaac ggaataaatt agtgaaaatg aaggccgaat tttcttgtt 180
ctaaaaaggt tgtatttagcg tatcacgagg agggagtata agtgggatta aatagattta 240
tgcgtgcgat gatggtagt ttcattactg ccaactgcat tacgattaac cccgacataa 300
tatttgcagc gacagatagc gaagattcca gtctaaacac agatgaatgg gaagaagaat 360
acgaaactgc acgtgaagta agttcacgtg atattgagga actagaaaaa tcgaataaag 420
tgaaaaatac gaacaaagca gaccaagata ataaacgtaa agcaaaagca gagaaaggtg 480
gatctgcaag caaagtattg ccagctagtc gtgcattaga ggagaaaaag gggaattacg 540
tggtgacgga tcatggatcg tgtgccgatg gctcagtaaa gactagcgcg agcaaagtgg 600
ccccigcatc acgagcactt gaagagaaaa aaggaaacta tgttgtgacc gatcatggta 660
gctgcggaga tggttcaatt aaattatcaa aagtcttacc agcatctaga gcttttagagg 720
aaaagaaggg taactatgtc gtaacagatc atggaagtgg tgctgacgga agtgttaaag 780
cgctcgaaagt agctccagct tctcgcgcat tagaagaaaa gaaaggcaat tatgttgtaa 840
cagaccatgg tagttgtggg gatggctcga aaggatccaa agaactaaag tttgtaacgt 900
tagtcttttag acatgggtgat cgtagtccta ttgatacctt tcctacagat ccaatcaaag 960
agagtagttg gccacaaggc ttcggacaac ttacacaatt aggaatggaa caacattatg 1020
aattaggtga atacattcgc aaacgttatc gcaaatccct taatgaatcg tacaacacg 1080
aacaagtgtg tatccgttcc actgacgttg atagaacact aatgtcagct atgacaaatc 1140
tagctgcatt agtgccacca gaaggcggtt gcaatttgaa tcctatctta ctttggcagc 1200
caatacctgt acatacgggt ccgttatctg aagatcaatt actttatctt ccatctcgca 1260
actgcccacg attccaagaa ttagaatccg aaacattgaa aagcgaagaa tttcagaaaa 1320
gattacatcc atacaaagac tttatcgcaa ctttaggcaa attgtcaggg ttacacggac 1380
aggatctatt tggaaattgg tcgaaagttt atgatcctt gtactgtgaa tctgtacata 1440
actttacatt acctagtcgc gccacggaag atactatgac gaaactacgt gaactttccg 1500
aactttcttt actatcgttg tatggtattc ataaacaaaa agaaaagagc agattgcaag 1560
gtggtgtttt agtaaatgaa atcttaaac atatgaaaag agctacacaa attccgtctt 1620
acaagaaatt gattatgtat agtgctcatg atacgacagt atctgggcct caaatggcgt 1680
tagatgtcta taacggctta cttccaccgt atgcgtcatg tcaccttacg gaactttact 1740
ttgagaaagg tgagtacttt gttgagatgt actatcgcaa tgaaacccaa catgaacat 1800
atccgttgat gttaccaggt tgtagtccat ctggccggtt agaacgattt gcggaattag 1860
tgggtccagt gataccacaa gactggtcta ctgagtgtat gactactaat agccaccaag 1920
ggactgaaga ttcaacagat taa 1943

- <210> 41
- <211> 573
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<400> 41
Met Gly Leu Asn Arg Phe Met Arg Ala Met Met Val Val Phe Ile Thr
1 5 10 15
Ala Asn Cys Ile Thr Ile Asn Pro Asp Ile Ile Phe Ala Ala Thr Asp
20 25 30
Ser Glu Asp Ser Ser Leu Asn Thr Asp Glu Trp Glu Glu Glu Tyr Glu
35 40 45
Thr Ala Arg Glu Val Ser Ser Arg Asp Ile Glu Glu Leu Glu Lys Ser
50 55 60
Asn Lys Val Lys Asn Thr Asn Lys Ala Asp Gln Asp Asn Lys Arg Lys
65 70 75 80
Ala Lys Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ala Ser Lys Val Leu Pro Ala Ser
85 90 95
Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly
100 105 110
Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys Thr Ser Ala Ser Lys Val Ala Pro
115 120 125
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp

54404.seq.txt

130 135 140
His Gly Ser Cys Gly Asp Gly Ser Ile Lys Leu Ser Lys Val Leu Pro
145 150 155 160
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp
165 170 175
His Gly Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys Ala Ser Lys Val Ala Pro
180 185 190
Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp
195 200 205
His Gly Ser Cys Gly Asp Gly Ser Lys Gly Ser Lys Glu Leu Lys Phe
210 215 220
Val Thr Leu Val Phe Arg His Gly Asp Arg Ser Pro Ile Asp Thr Phe
225 230 235 240
Pro Thr Asp Pro Ile Lys Glu Ser Ser Trp Pro Gln Gly Phe Gly Gln
245 250 255
Leu Thr Gln Leu Gly Met Glu Gln His Tyr Glu Leu Gly Glu Tyr Ile
260 265 270
Arg Lys Arg Tyr Arg Lys Phe Leu Asn Glu Ser Tyr Lys His Glu Gln
275 280 285
Val Tyr Ile Arg Ser Thr Asp Val Asp Arg Thr Leu Met Ser Ala Met
290 295 300
Thr Asn Leu Ala Ala Leu Val Pro Pro Glu Gly Val Ser Ile Trp Asn
305 310 315 320
Pro Ile Leu Leu Trp Gln Pro Ile Pro Val His Thr Val Pro Leu Ser
325 330 335
Glu Asp Gln Leu Leu Tyr Leu Pro Phe Arg Asn Cys Pro Arg Phe Gln
340 345 350
Glu Leu Glu Ser Glu Thr Leu Lys Ser Glu Glu Phe Gln Lys Arg Leu
355 360 365
His Pro Tyr Lys Asp Phe Ile Ala Thr Leu Gly Lys Leu Ser Gly Leu
370 375 380
His Gly Gln Asp Leu Phe Gly Ile Trp Ser Lys Val Tyr Asp Pro Leu
385 390 395 400
Tyr Cys Glu Ser Val His Asn Phe Thr Leu Pro Ser Arg Ala Thr Glu
405 410 415
Asp Thr Met Thr Lys Leu Arg Glu Leu Ser Glu Leu Ser Leu Leu Ser
420 425 430
Leu Tyr Gly Ile His Lys Gln Lys Glu Lys Ser Arg Leu Gln Gly Gly
435 440 445
Val Leu Val Asn Glu Ile Leu Asn His Met Lys Arg Ala Thr Gln Ile
450 455 460
Pro Ser Tyr Lys Lys Leu Ile Met Tyr Ser Ala His Asp Thr Thr Val
465 470 475 480
Ser Gly Leu Gln Met Ala Leu Asp Val Tyr Asn Gly Leu Leu Pro Pro
485 490 495
Tyr Ala Ser Cys His Leu Thr Glu Leu Tyr Phe Glu Lys Gly Glu Tyr
500 505 510
Phe Val Glu Met Tyr Tyr Arg Asn Glu Thr Gln His Glu Pro Tyr Pro
515 520 525
Leu Met Leu Pro Gly Cys Ser Pro Ser Cys Pro Leu Glu Arg Phe Ala
530 535 540
Glu Leu Val Gly Pro Val Ile Pro Gln Asp Trp Ser Thr Glu Cys Met
545 550 555 560
Thr Thr Asn Ser His Gln Gly Thr Glu Asp Ser Thr Asp
565 570

54404.seq.txt

<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 42
ccagctagtc gtgcattaga ggagaaaaag gggaattacg tggtagcgga tcatggatcg 60
tgt 63

<210> 43
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 43
cctgcatcac gagcattga agagaaaaaa ggaaactatg ttgtgaccga tcatggtagc 60
tgc 63

<210> 44
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 44
ccagcatcta gagctttaga ggaaaagaag ggtaactatg tcgtaacaga tcatggaagt 60
tgt 63

<210> 45
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 45
ccagcttctc gcgcattaga agaaaagaaa ggcaattatg ttgtaacaga ccatggtagt 60
tgt 63

<210> 46
<211> 63
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 46
ccggcttctc gtgcgctaga agagaagaaa ggaaattacg tagttacaga ccacggctct 60
tgc 63

<210> 47
<211> 231
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 47
tcctttgatt agtatattcc tatcttaaag ttacttttat gtggaggcat taacatttgt 60
taatgacgtc aaaaggatag caagactaga ataaagctat aaagcaagca tataatattg 120
cgtttcattc ttagaagcga atttcgcca tattataatt atcaaaagag aggggtggca 180
aacggtattt ggcattatta ggttaaaaaa tgtagaagga gagtgaacc c 231

<210> 48
<211> 1323
<212> DNA

<213> 人工序列

<400> 48
atgaaaaaaa taatgctagt ttttattaca cttatatattag ttagtctiacc aattgcgcaa 60
caaactgaag caaaggatgc atctgcattc aataaagaaa attcaatttc atccatggca 120
ccaccagcat ctccgcctgc aagtcctaag acgccaatcg aaaagaaaca cgcggatgaa 180
atcgataagt atatacaagg attggattac aataaaaaaca atgtattagt ataccacgga 240
gatgcagtga caaatgtgcc gccaaagaaaa ggttacaaag atggaaatga atatatgtgt 300
gtggagaaaa agaagaaatc catcaatcaa aataatgcag acattcaagt tgtgaatgca 360
atttcgagcc taacctatcc aggtgctctc gtaaaagcga attcggaatt agtagaaaat 420
caaccagatg ttctccctgt aaaacgtgat tcattaacac tcagcattga ttigccaggt 480
atgactaatc aagacaataa aatagtgtga aaaaatgccca ctaaatcaaa cgttaacaac 540
gcagtaaaata cattagtggg aagatgggaat gaaaaatatg ctcaagctta tccaaatgta 600
agtgcacaaaa ttgattatga tgacgaaatg gcttacagtg aatcacaaat aattgcgaaa 660
tttggtacag catttaaaagc tgtaataaat agcttgaatg taaacttcgg cgcaatcagt 720
gaagggaaaa tgcaagaaga agtcattagt tttaaacaaa ttactataaa cgtgaatgtt 780
aatgaacctt caagaccttc cagatttttc ggcaaagctg ttactaaaga gcagttgcaa 840
gcgcttggag tgaatgcaga aaatcctcct gcataatatc caagtgtggc gtatggccgt 900
caagttttat tgaaattatc aactaatccc catagtacta aagtaaaagc tgcitttgat 960
gctgccgtaa gcggaaaaatc tgtctcaggt gatgtagaac taacaaatat catcaaaaat 1020
tcttctttca aagccgtaat ttacggaggt tccgcaaaaag atgaagttca aatcatcgac 1080
ggcaacctcg gagacttacg cgataatttg aaaaaaggcg ctacttttaa tcgagaaaaca 1140
ccaggagttc ccattgctta tacaacaaac ttcttaaaag acaatgaatt agctgtttat 1200
aaaaacaact cagaatataat tgaacaact tcaaaagctt atacagatgg aaaaattaac 1260
atcgatcact ctggaggata cgttgcctcaa ttcaacattt cttgggatga agtaaattat 1320
gat 1323

<210> 49
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 49
Met Lys Lys Ile Met Leu Val Phe Ile Thr Leu Ile Leu Val Ser Leu
1 5 10 15
Pro Ile Ala Gln Gln Thr Glu Ala Lys Asp Ala Ser Ala Phe Asn Lys
20 25 30
Glu Asn Ser Ile Ser Ser Met Ala Pro Pro Ala Ser Pro Pro Ala Ser
35 40 45
Pro Lys Thr Pro Ile Glu Lys Lys His Ala Asp Glu Ile Asp Lys Tyr
50 55 60
Ile Gln Gly Leu Asp Tyr Asn Lys Asn Asn Val Leu Val Tyr His Gly
65 70 75 80
Asp Ala Val Thr Asn Val Pro Pro Arg Lys Gly Tyr Lys Asp Gly Asn
85 90 95
Glu Tyr Ile Val Val Glu Lys Lys Lys Lys Ser Ile Asn Gln Asn Asn
100 105 110
Ala Asp Ile Gln Val Val Asn Ala Ile Ser Ser Leu Thr Tyr Pro Gly
115 120 125
Ala Leu Val Lys Ala Asn Ser Glu Leu Val Glu Asn Gln Pro Asp Val
130 135 140
Leu Pro Val Lys Arg Asp Ser Leu Thr Leu Ser Ile Asp Leu Pro Gly
145 150 155 160
Met Thr Asn Gln Asp Asn Lys Ile Val Val Lys Asn Ala Thr Lys Ser
165 170 175
Asn Val Asn Asn Ala Val Asn Thr Leu Val Glu Arg Trp Asn Glu Lys
180 185 190
Tyr Ala Gln Ala Tyr Pro Asn Val Ser Ala Lys Ile Asp Tyr Asp Asp

54404.seq.txt

195 200 205
Glu Met Ala Tyr Ser Glu Ser Gln Leu Ile Ala Lys Phe Gly Thr Ala
210 215 220
Phe Lys Ala Val Asn Asn Ser Leu Asn Val Asn Phe Gly Ala Ile Ser
225 230 235 240
Glu Gly Lys Met Gln Glu Glu Val Ile Ser Phe Lys Gln Ile Tyr Tyr
245 250 255
Asn Val Asn Val Asn Glu Pro Thr Arg Pro Ser Arg Phe Phe Gly Lys
260 265 270
Ala Val Thr Lys Glu Gln Leu Gln Ala Leu Gly Val Asn Ala Glu Asn
275 280 285
Pro Pro Ala Tyr Ile Ser Ser Val Ala Tyr Gly Arg Gln Val Tyr Leu
290 295 300
Lys Leu Ser Thr Asn Ser His Ser Thr Lys Val Lys Ala Ala Phe Asp
305 310 315 320
Ala Ala Val Ser Gly Lys Ser Val Ser Gly Asp Val Glu Leu Thr Asn
325 330 335
Ile Ile Lys Asn Ser Ser Phe Lys Ala Val Ile Tyr Gly Gly Ser Ala
340 345 350
Lys Asp Glu Val Gln Ile Ile Asp Gly Asn Leu Gly Asp Leu Arg Asp
355 360 365
Ile Leu Lys Lys Gly Ala Thr Phe Asn Arg Glu Thr Pro Gly Val Pro
370 375 380
Ile Ala Tyr Thr Thr Asn Phe Leu Lys Asp Asn Glu Leu Ala Val Ile
385 390 395 400
Lys Asn Asn Ser Glu Tyr Ile Glu Thr Thr Ser Lys Ala Tyr Thr Asp
405 410 415
Gly Lys Ile Asn Ile Asp His Ser Gly Gly Tyr Val Ala Gln Phe Asn
420 425 430
Ile Ser Trp Asp Glu Val Asn Tyr Asp
435 440

- <210> 50
- <211> 1266
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<400> 50
atgaaaaaaa taatgctagt ttttattaca cttatatattag ttagtctacc aattgcgcaa 60
caaaactgaag caaaggatgc atctgcattc aatacgccaa tcgaaaagaa acacgcggat 120
gaaatcgata agtatataca aggattggat tacaataaaa acaatgtatt agtataccac 180
ggagatgcag tgacaaatgt gccgccaaga aaagggttaca aagatggaaa tgaatatatt 240
gttgtggaga aaaagaagaa atccatcaat caaaataatg cagacattca agttgtgaat 300
gcaatttcga gcctaacctt tccagggtgt ctcgtaaaag cgaattcggga attagtagaa 360
aatcaaccag atgttctccc tgtaaaacgt gattcattaa cactcagcat tgatttgcca 420
ggtatgacta atcaagacaa taaaatagtt gtaaaaaatg ccactaaatc aaacgttaac 480
aacgcagtaa atacattagt ggaaagatgg aatgaaaaat atgctcaagc ttatccaaat 540
gtaagtgc aaattgatta tgatgacgaa atggcttaca gtgaatcaca attaatgctg 600
aaatttggtt cagcatttta agctgtaaat aatagcttga atgtaaactt cggcgcaatc 660
agtgaaggga aaatgcaaga agaagtcatt agttttaaac aaatttacta taacgtgaat 720
gttaatgaac ctacaagacc ttccagattt ttccggcaaag ctgttactaa agagcagttg 780
caagcgcttg gagtgaatgc agaaaatcct cctgcatata tctcaagtgt ggcgtatggc 840
cgtcaagttt atttgaaatt atcaactaat tcccatagta cttaaagtaaa agctgctttt 900
gatgctgccg taagcggaaa atctgtctca ggtgatgtag aactaacaaa tatcatcaaa 960
aatctcttct tcaaagccgt aatttacgga ggttccgcaa aagatgaagt tcaaatcatc 1020
gacggcaacc tcggagactt acgggatatt ttgaaaaaag gcgctacttt taatcgagaa 1080
acaccaggag ttcccatigc ttataacaaca aacttcctaa aagacaatga attagctgtt 1140

54404.seq.txt

attaaaaaca actcagaata tattgaaaca acttcaaaag cttatacaga tggaaaaatt 1200
aacatcgatc actctggagg atacgttgct caattcaaca ttcttggga tgaagtaaat 1260
tatgat 1266

<210> 51
<211> 422
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 51
Met Lys Lys Ile Met Leu Val Phe Ile Thr Leu Ile Leu Val Ser Leu
1 5 10 15
Pro Ile Ala Gln Gln Thr Glu Ala Lys Asp Ala Ser Ala Phe Asn Thr
20 25 30
Pro Ile Glu Lys Lys His Ala Asp Glu Ile Asp Lys Tyr Ile Gln Gly
35 40 45
Leu Asp Tyr Asn Lys Asn Asn Val Leu Val Tyr His Gly Asp Ala Val
50 55 60
Thr Asn Val Pro Pro Arg Lys Gly Tyr Lys Asp Gly Asn Glu Tyr Ile
65 70 75 80
Val Val Glu Lys Lys Lys Lys Ser Ile Asn Gln Asn Asn Ala Asp Ile
85 90 95
Gln Val Val Asn Ala Ile Ser Ser Leu Thr Tyr Pro Gly Ala Leu Val
100 105 110
Lys Ala Asn Ser Glu Leu Val Glu Asn Gln Pro Asp Val Leu Pro Val
115 120 125
Lys Arg Asp Ser Leu Thr Leu Ser Ile Asp Leu Pro Gly Met Thr Asn
130 135 140
Gln Asp Asn Lys Ile Val Val Lys Asn Ala Thr Lys Ser Asn Val Asn
145 150 155 160
Asn Ala Val Asn Thr Leu Val Glu Arg Trp Asn Glu Lys Tyr Ala Gln
165 170 175
Ala Tyr Pro Asn Val Ser Ala Lys Ile Asp Tyr Asp Asp Glu Met Ala
180 185 190
Tyr Ser Glu Ser Gln Leu Ile Ala Lys Phe Gly Thr Ala Phe Lys Ala
195 200 205
Val Asn Asn Ser Leu Asn Val Asn Phe Gly Ala Ile Ser Glu Gly Lys
210 215 220
Met Gln Glu Glu Val Ile Ser Phe Lys Gln Ile Tyr Tyr Asn Val Asn
225 230 235 240
Val Asn Glu Pro Thr Arg Pro Ser Arg Phe Phe Gly Lys Ala Val Thr
245 250 255
Lys Glu Gln Leu Gln Ala Leu Gly Val Asn Ala Glu Asn Pro Pro Ala
260 265 270
Tyr Ile Ser Ser Val Ala Tyr Gly Arg Gln Val Tyr Leu Lys Leu Ser
275 280 285
Thr Asn Ser His Ser Thr Lys Val Lys Ala Ala Phe Asp Ala Ala Val
290 295 300
Ser Gly Lys Ser Val Ser Gly Asp Val Glu Leu Thr Asn Ile Ile Lys
305 310 315 320
Asn Ser Ser Phe Lys Ala Val Ile Tyr Gly Gly Ser Ala Lys Asp Glu
325 330 335
Val Gln Ile Ile Asp Gly Asn Leu Gly Asp Leu Arg Asp Ile Leu Lys
340 345 350
Lys Gly Ala Thr Phe Asn Arg Glu Thr Pro Gly Val Pro Ile Ala Tyr
355 360 365
Thr Thr Asn Phe Leu Lys Asp Asn Glu Leu Ala Val Ile Lys Asn Asn
370 375 380

54404.seq.txt

Ser Glu Tyr Ile Glu Thr Thr Ser Lys Ala Tyr Thr Asp Gly Lys Ile
385 390 395 400
Asn Ile Asp His Ser Gly Gly Tyr Val Ala Gln Phe Asn Ile Ser Trp
405 410 415
Asp Glu Val Asn Tyr Asp
420

<210> 52
<211> 1245
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 52
atgaaaaaaa taatgctagt ttttattaca cttatattag ttagtctacc aattgcgcaa 60
caaaactgaag caaaggatgc atctgcattc aataaagaag aaatcgataa gtatatacaa 120
ggattggatt acaataaaaa caatgtatta gtataccacg gagatgcagt gacaaatgtg 180
ccgccaaagaa aagggttaca agatggaaat gaatatattg ttgtggagaa aaagaagaaa 240
tccatcaatc aaaataatgc agacattcaa gttgtgaatg caatttcgag cctaacctat 300
ccaggtgctc tcgtaaaagc gaattcggaa ttagtagaaa atcaaccaga tgttctccct 360
gtaaaacgtg attcattaac actcagcatt gatttgccag gtatgactaa tcaagacaat 420
aaaatagttg taaaaaatgc cactaaatca aacgttaaca acgcagtaaa tacattagtg 480
gaaagatgga atgaaaaata tgctcaagct tatccaaatg taagtgcaaa aattgattat 540
gatgacgaaa tggcttacag tgaatcacia ttaattgcga aatttggtac agcatttaaa 600
gctgtaaata atagcttgaa tgtaaaactc ggcgcaatca gtgaagggaa aatgcaagaa 660
gaagtcatta gttttaaaca aatttactat aacgtgaatg ttaatgaacc tacaagacct 720
tccagatttt tcggcaaagc tgttactaaa gagcagttgc aagcgcttgg agtgaatgca 780
gaaaatcctc ctgcatatat ctcaagtgtg gcgtatggcc gtcaagttta tttgaaatta 840
tcaactaatt cccatagtag taaagtaaaa gctgcttttg atgctgccgt aagcggaana 900
tctgtctcag gtgatgtaga actaacaat atcatcaaaa attcttcctt caaagccgta 960
atttacggag gttccgcaaa agatgaagtt caaatcatcg acggcaacct cggagactta 1020
cgcgatatit tgaanaaagg cgctactttt aatcgagaaa caccaggagt tccattgtct 1080
tatacaacaa acttcctaaa agacaatgaa ttagctgtta ttaaaaacaa ctccagaatat 1140
attgaaacaa cttcaaaagc ttatacagat ggaaaaatta acatcgatca ctctggagga 1200
tacgttgctc aattcaacat ttcttgggat gaagtaaaatt atgat 1245

<210> 53
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 53
Met Lys Lys Ile Met Leu Val Phe Ile Thr Leu Ile Leu Val Ser Leu
1 5 10 15
Pro Ile Ala Gln Gln Thr Glu Ala Lys Asp Ala Ser Ala Phe Asn Lys
20 25 30
Glu Glu Ile Asp Lys Tyr Ile Gln Gly Leu Asp Tyr Asn Lys Asn Asn
35 40 45
Val Leu Val Tyr His Gly Asp Ala Val Thr Asn Val Pro Pro Arg Lys
50 55 60
Gly Tyr Lys Asp Gly Asn Glu Tyr Ile Val Val Glu Lys Lys Lys Lys
65 70 75 80
Ser Ile Asn Gln Asn Asn Ala Asp Ile Gln Val Val Asn Ala Ile Ser
85 90 95
Ser Leu Thr Tyr Pro Gly Ala Leu Val Lys Ala Asn Ser Glu Leu Val
100 105 110
Glu Asn Gln Pro Asp Val Leu Pro Val Lys Arg Asp Ser Leu Thr Leu
115 120 125

54404.seq.txt

Ser Ile Asp Leu Pro Gly Met Thr Asn Gln Asp Asn Lys Ile Val Val
130 135 140
Lys Asn Ala Thr Lys Ser Asn Val Asn Asn Ala Val Asn Thr Leu Val
145 150 155 160
Glu Arg Trp Asn Glu Lys Tyr Ala Gln Ala Tyr Pro Asn Val Ser Ala
165 170 175
Lys Ile Asp Tyr Asp Asp Glu Met Ala Tyr Ser Glu Ser Gln Leu Ile
180 185 190
Ala Lys Phe Gly Thr Ala Phe Lys Ala Val Asn Asn Ser Leu Asn Val
195 200 205
Asn Phe Gly Ala Ile Ser Glu Gly Lys Met Gln Glu Glu Val Ile Ser
210 215 220
Phe Lys Gln Ile Tyr Tyr Asn Val Asn Val Asn Glu Pro Thr Arg Pro
225 230 235 240
Ser Arg Phe Phe Gly Lys Ala Val Thr Lys Glu Gln Leu Gln Ala Leu
245 250 255
Gly Val Asn Ala Glu Asn Pro Pro Ala Tyr Ile Ser Ser Val Ala Tyr
260 265 270
Gly Arg Gln Val Tyr Leu Lys Leu Ser Thr Asn Ser His Ser Thr Lys
275 280 285
Val Lys Ala Ala Phe Asp Ala Ala Val Ser Gly Lys Ser Val Ser Gly
290 295 300
Asp Val Glu Leu Thr Asn Ile Ile Lys Asn Ser Ser Phe Lys Ala Val
305 310 315 320
Ile Tyr Gly Gly Ser Ala Lys Asp Glu Val Gln Ile Ile Asp Gly Asn
325 330 335
Leu Gly Asp Leu Arg Asp Ile Leu Lys Lys Gly Ala Thr Phe Asn Arg
340 345 350
Glu Thr Pro Gly Val Pro Ile Ala Tyr Thr Thr Asn Phe Leu Lys Asp
355 360 365
Asn Glu Leu Ala Val Ile Lys Asn Asn Ser Glu Tyr Ile Glu Thr Thr
370 375 380
Ser Lys Ala Tyr Thr Asp Gly Lys Ile Asn Ile Asp His Ser Gly Gly
385 390 395 400
Tyr Val Ala Gln Phe Asn Ile Ser Trp Asp Glu Val Asn Tyr Asp
405 410 415

<210> 54
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 54
Ala Ser Lys Val Leu Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly
1 5 10 15
Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys
20 25 30
Thr Ser

<210> 55
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 55

54404.seq.txt

Ala Ser Lys Val Ala Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly
1 5 10 15
Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Gly Asp Gly Ser Ile Lys
20 25 30

<210> 56
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 56
Leu Ser Lys Val Leu Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly
1 5 10 15
Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys
20 25 30

<210> 57
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 57
Ala Ser Lys Val Ala Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly
1 5 10 15
Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Gly Asp Gly Ser Ile Lys
20 25 30

<210> 58
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<400> 58
Leu Ser Lys Val Leu Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly
1 5 10 15
Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Ala Asp Gly Ser Val Lys
20 25 30

<210> 59
<211> 300
<212> DNA
<213> 人工序列

<400> 59
gtgggattaa atagatttat gcgtgcatg atggtagttt tcattactgc caactgcatt 60
acgattaacc cgcacataat attgcagcg acagatagcg aagattccag tctaaacaca 120
gatgaatggg aagaagaaaa aacagaagag cagccaagcg aggtaaatac gggaccaaga 180
tacgaaactg cacgtgaagt aagttcacgt gatattgagg aactagaaaa atcgaataaa 240
gtgaaaaata cgaacaaagc agacctaata gcaatgttga aagcaaaagc agagaaaggt 300

<210> 60
<211> 100
<212> PRT

54404.seq.txt

<213> 人工序列

<400> 60

Met	Gly	Leu	Asn	Arg	Phe	Met	Arg	Ala	Met	Met	Val	Val	Phe	Ile	Thr
1				5				10						15	
Ala	Asn	Cys	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp	Ile	Ile	Phe	Ala	Ala	Thr	Asp
		20						25					30		
Ser	Glu	Asp	Ser	Ser	Leu	Asn	Thr	Asp	Glu	Trp	Glu	Glu	Glu	Lys	Thr
		35						40					45		
Glu	Glu	Gln	Pro	Ser	Glu	Val	Asn	Thr	Gly	Pro	Arg	Tyr	Glu	Thr	Ala
		50					55				60				
Arg	Glu	Val	Ser	Ser	Arg	Asp	Ile	Glu	Glu	Leu	Glu	Lys	Ser	Asn	Lys
65					70					75				80	
Val	Lys	Asn	Thr	Asn	Lys	Ala	Asp	Leu	Ile	Ala	Met	Leu	Lys	Ala	Lys
				85					90					95	
Ala	Glu	Lys	Gly												
			100												

申請專利範圍

1. 一種融合蛋白，其包含表皮生長因子受體變異體 III (EGFRvIII) 多肽及滑膜肉瘤，X 斷點 2 (SSX2) 多肽。
2. 如申請專利範圍第 1 項之融合蛋白，其中該 EGFRvIII 多肽包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含複數個 EGFRvIII 多肽。
4. 如申請專利範圍第 3 項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含五個 EGFRvIII 多肽之複本。
5. 如前述申請專利範圍中任一項之融合蛋白，其中該 EGFRvIII 多肽由一或多個切割序列(cleaver sequence)側接。
6. 如前述申請專利範圍中任一項之融合蛋白，其中該 EGFRvIII 多肽與該 SSX2 多肽之 N 端融合。
7. 如前述申請專利範圍中任一項之融合蛋白，其中該 SSX2 多肽包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
8. 如前述申請專利範圍中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基

酸序列。

9. 如前述申請專利範圍中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
10. 如前述申請專利範圍中任一項之融合蛋白，其進一步包含信號序列，其中該信號序列位於與該 EGFRvIII 多肽及該 SSX2 多肽一起的轉譯閱讀框架中。
11. 如申請專利範圍第 10 項之融合蛋白，其中該信號序列與如 SEQ ID NO:2 中闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。
12. 如前述申請專利範圍中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白在細菌中表現。
13. 如申請專利範圍第 12 項之融合蛋白，其中該細菌為單核球增多性李氏菌 (*Listeria monocytogenes*)。
14. 一種核酸分子，其編碼如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之融合蛋白。
15. 如申請專利範圍第 14 項之核酸分子，其中該核酸分子包含一或多個 EGFRvIII 聚核苷酸，其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 EGFRvIII 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，及與如 SEQ ID NO:9 中所闡述之 SSX2 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核

苷酸。

16. 如申請專利範圍第 15 項之核酸分子，其進一步包含啟動子、信號序列或其兩者，其中該啟動子、信號序列或其兩者與編碼該 EGFRvIII 多肽之核苷酸序列及編碼該 SSX2 多肽之核苷酸序列可操作地連接。
17. 如申請專利範圍第 16 項之核酸分子，其中該啟動子與如 SEQ ID NO:21 中所闡述之 *actA* 啟動子具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。
18. 如申請專利範圍第 16 項之核酸分子，其中該信號序列與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。
19. 如申請專利範圍第 14 項至第 18 項中任一項之核酸分子，該核酸分子為表現卡匣之一部分。
20. 一種載體，其包含如申請專利範圍第 14 項至第 19 項中任一項之核酸分子。
21. 一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第 14 項至第 19 項中任一項之核酸分子。
22. 如申請專利範圍第 21 項之宿主細胞，其中該宿主細胞為細菌。
23. 如申請專利範圍第 22 項之宿主細胞，其中該細菌為單核球增多性李氏菌。
24. 如申請專利範圍第 23 項之宿主細胞，其中該單核球增多性李氏菌為 *actA* 缺失突變體、*actA* 插入突變體、*inlB* 缺失突變體、*inlB* 插入突變體或其組合。

25. 如申請專利範圍第 24 項之宿主細胞，其中該單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。
26. 如申請專利範圍第 21 項至第 25 項中任一項之宿主細胞，其中該核酸分子整合至該宿主細胞基因體中。
27. 如申請專利範圍第 26 項之宿主細胞，其中該核酸分子整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
28. 如申請專利範圍第 21 項至第 27 項中任一項之宿主細胞，其與醫藥學上可接受之賦形劑組合。
29. 一種疫苗，其包含如申請專利範圍第 21 項至第 28 項中任一項之宿主細胞及醫藥學上可接受之賦形劑。
30. 一種融合蛋白，其包含 EGFRvIII 多肽及前列腺酸磷酸酶（PAP）多肽。
31. 如申請專利範圍第 30 項之融合蛋白，其中該 EGFRvIII 多肽包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
32. 如申請專利範圍第 30 項或第 31 項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含複數個 EGFRvIII 多肽。
33. 如申請專利範圍第 32 項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含五個 EGFRvIII 多肽之複本。
34. 如申請專利範圍第 30 項至第 33 項中任一項之融合蛋白，其中該 EGFRvIII 多肽由一或多個切割序列側接。
35. 如申請專利範圍第 30 項至第 34 項中任一項之融合蛋白，其中該 EGFRvIII 多肽與該 PAP 多肽之 N 端融合。

36. 如申請專利範圍第 30 項至第 35 項中任一項之融合蛋白，其中該 PAP 多肽包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
37. 如申請專利範圍第 30 項至第 36 項中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
38. 如申請專利範圍第 30 項至第 36 項中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
39. 如申請專利範圍第 30 項至第 38 項中任一項之融合蛋白，其進一步包含信號序列，其中該信號序列位於與該 EGFRvIII 多肽及該 PAP 多肽一起的轉譯閱讀框架中。
40. 如申請專利範圍第 39 項之融合蛋白，其中該信號序列與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。
41. 如申請專利範圍第 30 項至第 40 項中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白在細菌中表現。
42. 如申請專利範圍第 41 項之融合蛋白，其中該細菌為單核球增多性李氏

菌。

43. 一種核酸分子，其編碼如申請專利範圍第 30 項至第 42 項中任一項之融合蛋白。
44. 如申請專利範圍第 43 項之核酸分子，其中該核酸分子包含一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸，其與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。
45. 如申請專利範圍第 43 項或第 44 項之核酸分子，其進一步包含啟動子、信號序列或其兩者，其中該啟動子、信號序列或其兩者位於與編碼該 *EGFRvIII* 多肽之核苷酸序列及編碼該 *PAP* 多肽之核苷酸序列一起的轉譯框架中。
46. 如申請專利範圍第 45 項之核酸分子，其中該啟動子與如 SEQ ID NO:21 中所闡述之 *actA* 啟動子具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。
47. 如申請專利範圍第 45 項之核酸分子，其中該信號序列與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。
48. 如申請專利範圍第 43 項至第 47 項中任一項之核酸分子，該核酸分子為表現卡匣之一部分。
49. 一種載體，其包含如申請專利範圍第 43 項至第 48 項中任一項之核酸分

子。

50. 一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第 43 項至第 48 項中任一項之核酸分子。
51. 如申請專利範圍第 50 項之宿主細胞，其中該宿主細胞為細菌。
52. 如申請專利範圍第 51 項之宿主細胞，其中該細菌為單核球增多性李氏菌。
53. 如申請專利範圍第 52 項之宿主細胞，其中該其中該單核球增多性李氏菌為 *actA* 缺失突變體、*actA* 插入突變體、*inlB* 缺失突變體、*inlB* 插入突變體或其組合。
54. 如申請專利範圍第 53 項之宿主細胞，其中該單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。
55. 如申請專利範圍第 50 項至第 54 項中任一項之宿主細胞，其中該核酸分子整合至該宿主細胞基因體中。
56. 如申請專利範圍第 55 項之宿主細胞，其中該核酸分子整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
57. 如申請專利範圍第 50 項至第 56 項中任一項之宿主細胞，其與醫藥學上可接受之賦形劑組合。
58. 一種疫苗，其包含如申請專利範圍第 50 項至第 57 項中任一項之宿主細胞及醫藥學上可接受之賦形劑。
59. 一種融合蛋白，其包含 EGFRvIII 多肽、NK3 同源盒 1 (NK3 homeobox 1, NKX3.1) 多肽及前列腺特異性細胞膜抗原 (PSMA) 多肽。
60. 如申請專利範圍第 59 項之融合蛋白，其中該 EGFRvIII 多肽包含與 SEQ

ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

61. 如申請專利範圍第 59 項或第 60 項之融合蛋白, 其中該融合蛋白包含複數個 EGFRvIII 多肽。
62. 如申請專利範圍第 61 項之融合蛋白, 其中該融合蛋白包含五個 EGFRvIII 多肽之複本。
63. 如申請專利範圍第 59 項至第 62 項中任一項之融合蛋白, 其中該 EGFRvIII 多肽由一或多個切割序列側接。
64. 如申請專利範圍第 59 項至第 63 項中任一項之融合蛋白, 其中該 EGFRvIII 多肽與該 NKX3.1 多肽之 N 端融合, 且其中該 NKX3.1 多肽與該 PSMA 多肽之 N 端融合。
65. 如申請專利範圍第 59 項至第 64 項中任一項之融合蛋白, 其中該 PSMA 多肽包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
66. 如申請專利範圍第 59 項至第 65 項中任一項之融合蛋白, 其中該 NKX3.1 多肽包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
67. 如申請專利範圍第 59 項至第 65 項中任一項之融合蛋白, 其中該 NKX3.1 多肽包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ (R41G) 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基

酸序列。

68. 如申請專利範圍第 59 項至第 66 項中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列。
69. 如申請專利範圍第 59 項至第 66 項中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列。
70. 如申請專利範圍第 59 項至第 65 項或第 67 項中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90% 一致性，ii) 95% 一致性，iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的胺基酸序列。
71. 如申請專利範圍第 59 項至第 65 項或第 67 項中任一項之融合蛋白，其

中該融合蛋白包含與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。

72. 如申請專利範圍第 59 項至第 71 項中任一項之融合蛋白，其進一步包含信號序列，其中該信號序列位於與該 EGFRvIII 多肽、NKX3.1 多肽及該 PSMA 多肽一起的轉譯閱讀框架中。
73. 如申請專利範圍第 72 項之融合蛋白，其中該信號序列與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。
74. 如申請專利範圍第 59 項至第 73 項中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白在細菌中表現。
75. 如申請專利範圍第 74 項之融合蛋白，其中該細菌為單核球增多性李氏菌。
76. 一種核酸分子，其編碼如申請專利範圍第 59 項至第 75 項中任一項之融合蛋白。
77. 如申請專利範圍第 76 項之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 EGFRvIII 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的一或多個 EGFRvIII 聚核苷酸；與如 SEQ ID NO:24 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}具有至少 i)

- 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。
78. 如申請專利範圍第 76 項之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:5 中所闡述之 *EGFRvIII* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的一或多個 *EGFRvIII* 聚核苷酸；與如 SEQ ID NO:17 中所闡述之 *NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸；及與如 SEQ ID NO:19 中所闡述之 *PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。
79. 如申請專利範圍第 77 項或第 76 項之核酸分子，其進一步包含啟動子、信號序列或其兩者，其中該啟動子、信號序列或其兩者位於與編碼該 *EGFRvIII* 多肽、*NKX3.1* 多肽及該 *PSMA* 多肽之核苷酸序列一起的轉譯框架中。
80. 如申請專利範圍第 79 項之核酸分子，其中該啟動子與如 SEQ ID NO:21 中所闡述之 *actA* 啟動子具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。
81. 如申請專利範圍第 79 項之核酸分子，其中該信號序列與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。
82. 如申請專利範圍第 76 項至第 81 項中任一項之核酸分子，該核酸分子為表現卡匣之一部分。

83. 一種載體，其包含如申請專利範圍第 76 項至第 82 項中任一項之核酸分子。
84. 一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第 76 項至第 82 項中任一項之核酸分子。
85. 如申請專利範圍第 84 項之宿主細胞，其中該宿主細胞為細菌。
86. 如申請專利範圍第 85 項之宿主細胞，其中該細菌為單核球增多性李氏菌。
87. 如申請專利範圍第 86 項之宿主細胞，其中該其中該單核球增多性李氏菌為 actA 缺失突變體、actA 插入突變體、inlB 缺失突變體、inlB 插入突變體或其組合。
88. 如申請專利範圍第 87 項之宿主細胞，其中該單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。
89. 如申請專利範圍第 84 項至第 88 項中任一項之宿主細胞，其中該核酸分子整合至該宿主細胞基因體中。
90. 如申請專利範圍第 89 項之宿主細胞，其中該核酸分子整合至 actA 基因座、inlB 基因座或 tRNA^{Arg} 基因座中。
91. 如申請專利範圍第 84 項至第 90 項中任一項之宿主細胞，其與醫藥學上可接受之賦形劑組合。
92. 一種疫苗，其包含如申請專利範圍第 84 項至第 91 項中任一項之宿主細胞及醫藥學上可接受之賦形劑。
93. 一種融合蛋白，其包含 NK3 同源盒 1 (NKX3.1) 多肽及 PAP 多肽。
94. 如申請專利範圍第 93 項之融合蛋白，其中該 NKX3.1 多肽包含與如 SEQ

- ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
95. 如申請專利範圍第 93 項或第 94 項之融合蛋白，其中該 NKX3.1 多肽與該 PAP 多肽之 N 端融合。
 96. 如申請專利範圍第 93 項至第 95 項中任一項之融合蛋白，其中該 PAP 多肽包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
 97. 如申請專利範圍第 93 項至第 96 項中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
 98. 如申請專利範圍第 93 項至第 96 項中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列。
 99. 如申請專利範圍第 93 項至第 98 項中任一項之融合蛋白，其進一步包含信號序列，其中該信號序列位於與該 NKX3.1 多肽及該 PAP 多肽一起的轉譯閱讀框架中。
 100. 如申請專利範圍第 99 項之融合蛋白，其中該信號序列與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii)

99%一致性或 iv) 100%一致性。

101. 如申請專利範圍第 93 項至第 99 項中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白在細菌中表現。
102. 如申請專利範圍第 101 項之融合蛋白，其中該細菌為單核球增多性李氏菌。
103. 一種核酸分子，其編碼如申請專利範圍第 93 項至第 102 項中任一項之融合蛋白。
104. 如申請專利範圍第 103 項之核酸分子，其中該核酸分子包含與如 SEQ ID NO:28 中所闡述之 *NKX3.1* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸，及與如 SEQ ID NO:13 中所闡述之 *PAP₃₃₋₃₈₆* 聚核苷酸具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的聚核苷酸。
105. 如申請專利範圍第 103 項或第 104 項之核酸分子，其進一步包含啟動子、信號序列或其兩者，其中該啟動子、信號序列或其兩者位於與編碼該 *NKX3.1* 多肽之核苷酸序列及編碼該 *PAP* 多肽之核苷酸序列一起的轉譯框架中。
106. 如申請專利範圍第 105 項之核酸分子，其中該啟動子與如 SEQ ID NO:21 中所闡述之 *actA* 啟動子具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。
107. 如申請專利範圍第 105 項之核酸分子，其中該信號序列與如 SEQ ID NO:1 中所闡述之 *ActAN100** 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性。

108. 如申請專利範圍第 103 項至第 107 項中任一項之核酸分子，該核酸分子為表現卡匣之一部分。
109. 一種載體，其包含如申請專利範圍第 103 項至第 108 項中任一項之核酸分子。
110. 一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第 103 項至第 108 項中任一項之核酸分子。
111. 如申請專利範圍第 110 項之宿主細胞，其中該宿主細胞為細菌。
112. 如申請專利範圍第 111 項之宿主細胞，其中該細菌為單核球增多性李氏菌。
113. 如申請專利範圍第 112 項之宿主細胞，其中該其中該單核球增多性李氏菌為 *actA* 缺失突變體、*actA* 插入突變體、*inlB* 缺失突變體、*inlB* 插入突變體或其組合。
114. 如申請專利範圍第 113 項之宿主細胞，其中該單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。
115. 如申請專利範圍第 110 項至第 114 項中任一項之宿主細胞，其中該核酸分子整合至該宿主細胞基因體中。
116. 如申請專利範圍第 115 項之宿主細胞，其中該核酸分子整合至 *actA* 基因座、*inlB* 基因座或 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
117. 如申請專利範圍第 110 項至第 116 項中任一項之宿主細胞，其與醫藥學上可接受之賦形劑組合。
118. 一種疫苗，其包含如申請專利範圍第 110 項至第 117 項中任一項之宿主細胞及醫藥學上可接受之賦形劑。

119. 一種宿主細胞，其包含一或多種核酸分子，該核酸分子包含編碼以下者之核酸序列：

- a. EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- b. EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- c. EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- d. EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i)

90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

e. NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

f. ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

g. ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100 多肽，其包含與 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv)

100%一致性的胺基酸序列；

h. 其任何組合。

120. 如申請專利範圍第 119 項之宿主細胞，其中該核酸分子包含：

a. 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

b. 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

c. 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

d. 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

e. 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

f. 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

g. 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核酸序列；

h. 與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%

一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

i. 與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

j. 與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

k. 與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；或

l. 其任何組合。

121. 如申請專利範圍第 120 項之宿主細胞，其中該宿主細胞為細菌。

122. 如申請專利範圍第 121 項之宿主細胞，其中該細菌為單核球增多性李氏菌。

123. 如申請專利範圍第 122 項之宿主細胞，其中該單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。

124. 如申請專利範圍第 119 項至第 123 項中任一項之宿主細胞，其包含：

a. 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

b. 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序

列；及

c. 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。

125. 如申請專利範圍第 124 項之宿主細胞, 其中 (a) 整合至 *actA* 基因座中, (b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (c) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

126. 如申請專利範圍第 119 項至第 123 項中任一項之宿主細胞, 其包含:

a. 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;

b. 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; 及

c. 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。

127. 如申請專利範圍第 126 項之宿主細胞, 其中 (a) 整合至 *actA* 基因座中, (b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (c) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

128. 如申請專利範圍第 119 項至第 123 項中任一項之宿主細胞, 其包含:

a. 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; 及

b. 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一

致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。

129. 如申請專利範圍第 128 項之宿主細胞，其中 (a) 整合至 *inlB* 基因座中，
且 (b) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

130. 如申請專利範圍第 119 項至第 123 項中任一項之宿主細胞，其包含：

a. 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
及

b. 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
及

131. 如申請專利範圍第 130 項之宿主細胞，其中 (a) 整合至 *inlB* 基因座中，
且 (b) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

132. 如申請專利範圍第 119 項至第 131 項之宿主細胞，其中該核酸分子包含
編碼以下者之核酸序列：

a. 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

b. 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

c. 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%

一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

d. 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

e. 與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

f. 與如 SEQ ID NO:31 中所闡述之 ActAN100*-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

g. 與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 459 中所闡述之 ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

h. 與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

i. 與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

j. 與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

k. 與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之

EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 或

1. 其任何組合。

133. 一種引發個體中之免疫反應之方法, 其包含投予該個體包含如申請專利範圍第 119 項至第 132 項中任一項之宿主細胞的組成物。

134. 一種引發個體中之免疫反應之方法, 其包含投予該個體包含宿主細胞之組成物, 其中該宿主細胞表現一或多種融合蛋白, 其包含:

a. EGFRvIII-SSX2 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 SSX2 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;

b. EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列, 及 PAP 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;

c. EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白, 其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽, 其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; NKX3.1 多肽, 其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的

胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

d. EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

e. NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

f. ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

- g. ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或
- h. 其任何組合。

135. 如申請專利範圍第 134 項之方法，其中該一或多種融合蛋白由核酸分子表現，該核酸分子包含：

- a. 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- b. 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- c. 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- d. 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
- e. 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

- f. 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;
- g. 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核酸序列;
- h. 與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;
- i. 與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;
- j. 與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列;
- k. 與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列; 或
- l. 其任何組合。

136. 如申請專利範圍第 134 項或第 135 項之方法, 其中 (a) 整合至 *actA* 基因座中, (b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (c) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

137. 如申請專利範圍第 134 項或第 135 項之方法, 其中 (a) 整合至 *actA* 基因座中, (b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (d) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。

138. 如申請專利範圍第 134 項或第 135 項之方法，其中 (e) 整合至 *inlB* 基因座中且 (f) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
139. 如申請專利範圍第 134 項或第 135 項之方法，其中 (e) 整合至 *inlB* 基因座中且 (a) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
140. 如申請專利範圍第 134 項至第 139 項中任一項之方法，其中該一或多種融合蛋白包含：
- a. 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
 - b. 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
 - c. 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
 - d. 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
 - e. 與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
 - f. 與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之

EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;

g. 與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;

h. 與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;

i. 與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 或

j. 其任何組合。

141. 如申請專利範圍第 134 項至第 140 項中任一項之方法, 其中該宿主細胞為細菌。

142. 如申請專利範圍第 141 項之方法, 其中該細菌為單核球增多性李氏菌。

143. 如申請專利範圍第 142 項之方法, 其中該單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。

144. 如申請專利範圍第 134 項至第 143 項中任一項之方法, 其中以靜脈內進行該投予步驟。

145. 如申請專利範圍第 134 項至第 144 項中任一項之方法, 其中該一或多種融合蛋白由宿主細胞在該個體內受感染細胞之細胞質液中表現及分泌。

146. 如申請專利範圍第 145 項之方法，其中該受感染細胞為抗原呈現細胞。
147. 一種增加抗原多肽之表現的方法，該方法包含在宿主細胞中表現核酸分子，該核酸分子包含編碼以下者之核酸序列：
 - a. EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
 - b. EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
 - c. EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
 - d. EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合

蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

e. NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

f. ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

g. ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡

述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

h. 其任何組合。

148. 如申請專利範圍第 147 項之方法，其中該一或多種核酸分子包含：

a. 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

b. 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

c. 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

d. 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

e. 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

f. 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

g. 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100*-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核酸序列；

- h. 與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列;
 - i. 與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列;
 - j. 與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列;
 - k. 與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90% 一致性, ii) 95% 一致性, iii) 99% 一致性或 iv) 100% 一致性的核苷酸序列; 或
 - l. 其任何組合。
149. 如申請專利範圍第 147 項或第 148 項之方法, 其中 (a) 整合至 *actA* 基因座中, (b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (c) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
150. 如申請專利範圍第 147 項或第 148 項之方法, 其中 (a) 整合至 *actA* 基因座中, (b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (d) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
151. 如申請專利範圍第 147 項或第 148 項之方法, 其中 (e) 整合至 *inlB* 基因座中且 (f) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
152. 如申請專利範圍第 147 項或第 148 項之方法, 其中 (e) 整合至 *inlB* 基因座中且 (a) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
153. 如申請專利範圍第 147 項至第 152 項中任一項之方法, 其中該核酸分子

編碼融合蛋白，該融合蛋白包含：

- a. 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIII-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- b. 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- c. 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- d. 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- e. 與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- f. 與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- g. 與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

- h. 與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;
 - i. 與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列; 或
 - j. 其任何組合。
154. 如申請專利範圍第 147 項至第 153 項中任一項之方法, 其中該宿主細胞為細菌。
 155. 如申請專利範圍第 154 項之方法, 其中該細菌為單核球增多性李氏菌。
 156. 如申請專利範圍第 147 項至第 155 項中任一項之方法, 其中該表現步驟包含用該宿主細胞感染感興趣的細胞。
 157. 如申請專利範圍第 147 項至第 155 項中任一項之方法, 其中該表現步驟包含向個體投予該宿主細胞。
 158. 如申請專利範圍第 21 項至第 25 項中任一項之宿主細胞, 其中該核酸分子插入該宿主細胞內附加型 (episomal) 質體上之表現卡匣中。
 159. 如申請專利範圍第 50 項至第 54 項中任一項之宿主細胞, 其中該核酸分子插入該宿主細胞內附加型質體上之表現卡匣中。
 160. 如申請專利範圍第 84 項至第 88 項中任一項之宿主細胞, 其中該核酸分子插入該宿主細胞內附加型質體上之表現卡匣中。
 161. 如申請專利範圍第 110 項至第 114 項中任一項之宿主細胞, 其中該核酸分子插入該宿主細胞內附加型質體上之表現卡匣中。

162. 如申請專利範圍第 119 項至第 123 項中任一項之宿主細胞，其中該核酸分子插入該宿主細胞內附加型質體上之表現卡匣中。
163. 如申請專利範圍第 132 項之宿主細胞，其中該核酸分子包含如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2*、如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 及如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}*。
164. 如申請專利範圍第 132 項之宿主細胞，其中該核酸分子由以下者組成：如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2*、如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 及如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}*。
165. 如申請專利範圍第 134 項之方法，其中該一或多種核酸分子包含：
 - a. 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
 - b. 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；及
 - c. 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列。
166. 如申請專利範圍第 165 項之方法，其中該一或多種核酸分子由以下者組成：如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2*、如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 及如 SEQ ID NO:15 中所闡述之

EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} °

167. 一種在有需要的個體中治療癌症之方法，該方法包含投予該個體治療有效量之包含宿主細胞之組成物，其中該宿主細胞表現一或多種融合蛋白，其包含：

- a. EGFRvIII-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- b. EGFRvIII-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- c. EGFRvIII-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:25 中所闡述之 NKX3.1₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

- d. EGFRvIII-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 融合蛋白，其中該融合蛋白包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:18 中所闡述之 NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；及 PSMA 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:20 中所闡述之 PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- e. NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 NKX3.1 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:29 中所闡述之 NKX3.1 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:14 中所闡述之 PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
- f. ActAN100*-SSX2 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100*多肽，其包含與如 SEQ ID NO:2 中所闡述之 ActAN100*具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或
- g. ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 融合蛋白，其中該融合蛋白包含 ActAN100 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 100 中所闡述之 ActAN100 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%

一致性的胺基酸序列，及 PAP 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 103-459 中所闡述之 PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；或

h. 其任何組合。

168. 如申請專利範圍第 167 項之方法，其中該宿主細胞表現(a)、(b)及(d)。

169. 如申請專利範圍第 167 項之方法，其中該一或多種融合蛋白由核酸分子表現，該核酸分子包含：

a. 與如 SEQ ID NO:3 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

b. 與如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

c. 與如 SEQ ID NO:22 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

d. 與如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

e. 與如 SEQ ID NO:26 中所闡述之 *NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

f. 與如 SEQ ID NO:30 中所闡述之 *ActAN100*-SSX2* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；

- g. 與如 SEQ ID NO:32 中所闡述之 *ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆-SL8* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核酸序列；
 - h. 與如 SEQ ID NO:34 中所闡述之 *EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
 - i. 與如 SEQ ID NO:36 中所闡述之 *EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
 - j. 與如 SEQ ID NO:38 中所闡述之 *EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；
 - k. 與如 SEQ ID NO:40 中所闡述之 *EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆* 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的核苷酸序列；或
 - l. 其任何組合。
170. 如申請專利範圍第 169 項之方法，其中該一或多種融合蛋白由包含 (a)、(b) 及 (d) 之核酸分子表現。
171. 如申請專利範圍第 169 項之方法，其中該一或多種融合蛋白由核酸分子表現，該核酸分子由 (a)、(b) 及 (d) 組成。
172. 如申請專利範圍第 169 項之方法，其中該一或多種融合蛋白由核酸分子表現，該核酸分子由以下者組成：如 SEQ ID NO:3 中所闡述之

EGFRvIIIx5-SSX2、如 SEQ ID NO:11 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆* 及
如 SEQ ID NO:15 中所闡述之 *EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}* °

173. 如申請專利範圍第 169 項至第 172 項中任一項之方法，其中 (a)、(b) 及 (d) 可操作地連接於 ActA 啟動子。
174. 如申請專利範圍第 173 項之方法，其中該 ActA 啟動子如 SEQ ID NO:21 中所闡述。
175. 如申請專利範圍第 169 項之方法，其中 (a) 整合至 *actA* 基因座中，(b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (c) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
176. 如申請專利範圍第 169 項之方法，其中 (a) 整合至 *actA* 基因座中，(b) 整合至 *inlB* 基因座中且 (d) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
177. 如申請專利範圍第 169 項之方法，其中 (e) 整合至 *inlB* 基因座中且 (f) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
178. 如申請專利範圍第 169 項之方法，其中 (e) 整合至 *inlB* 基因座中且 (a) 整合至 *tRNA^{Arg}* 基因座中。
179. 如申請專利範圍第 167 項至第 178 項中任一項之方法，其中該癌症為表現 EGFRvIII 的癌症、表現 SSX2 的癌症、表現 PAP 的癌症、表現 NKX3.1 的癌症、表現 PSMA 的癌症或其任何組合。
180. 如申請專利範圍第 167 項至第 179 項中任一項之方法，其中該癌症為前列腺癌。
181. 如申請專利範圍第 167 項至第 180 項中任一項之方法，其中該宿主細胞為單核球增多性李氏菌。

182. 如申請專利範圍第 181 項之方法，其中該單核球增多性李氏菌為 *actA* 缺失 ($\Delta actA$) 突變體、*actA* 插入突變體、*inlB* 缺失 ($\Delta inlB$) 突變體、*inlB* 插入突變體或其組合。
183. 如申請專利範圍第 182 項之方法，其中該單核球增多性李氏菌為 $\Delta actA/\Delta inlB$ 突變體。
184. 如申請專利範圍第 167 項至第 183 項中任一項之方法，其中該融合蛋白由宿主細胞在該個體內受感染細胞之細胞質液中表現及分泌。
185. 如申請專利範圍第 184 項之方法，其中該受感染細胞為抗原呈現細胞。
186. 如申請專利範圍第 167 項至第 185 項中任一項之方法，其中該一或多種融合蛋白包含：
 - a. 與如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
 - b. 與如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
 - c. 與如 SEQ ID NO:23 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；
 - d. 與如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750} 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列；

- e. 與如 SEQ ID NO:27 之胺基酸殘基 89 至 678 中所闡述之 NKX3.1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;
- f. 與如 SEQ ID NO:31 中所闡述之 ActAN100*-SSX2 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;
- g. 與如 SEQ ID NO:33 之胺基酸殘基 1 至 459 中所闡述之 ActAN100-PAP₃₀₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;
- h. 與如 SEQ ID NO:35 之胺基酸殘基 89 至 476 中所闡述之 EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;
- i. 與如 SEQ ID NO:37 之胺基酸殘基 89 至 509 中所闡述之 EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;
- j. 與如 SEQ ID NO:39 之胺基酸殘基 89 至 541 中所闡述之 EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;
- k. 與如 SEQ ID NO:41 之胺基酸殘基 89 至 573 中所闡述之 EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ 具有至少 i) 90%一致性, ii) 95%一致性, iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列;
- l. 其任何組合。

187. 如申請專利範圍第 186 項之方法, 其中該一或多種融合蛋白包含 (a)、

(b) 及 (d)。

188. 如申請專利範圍第 186 項之方法，其中該一或多種融合蛋白由 (a)、(b) 及 (d) 組成。
189. 如申請專利範圍第 186 項之方法，其中該一或多種融合蛋白由以下者組成：如 SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 89 至 475 中所闡述之 EGFRvIIIx5-SSX2、如 SEQ ID NO:12 之胺基酸殘基 89 至 606 中所闡述之 EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 及如 SEQ ID NO:16 之胺基酸殘基 89 至 1177 中所闡述之 EGFRvIIIx5-NKX3.1(R41G)₁₁₋₂₃₄-PSMA_{1-20, 44-138, 169-750}。
190. 如申請專利範圍第 167 項至第 189 項中任一項之方法，其進一步包含在投予該組成物之前，量測來自該個體之生物樣品中 EGFRvIII、SSX2、PAP、NKX3.1、PSMA 或其任何組合之表現。
191. 如申請專利範圍第 167 項至第 190 項中任一項之方法，其中該組成物進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。
192. 如申請專利範圍第 167 項至第 191 項中任一項之方法，其中以靜脈內進行該投予步驟。
193. 如申請專利範圍第 167 項至第 192 項中任一項之方法，其進一步包含在投予該組成物之後，向該個體投予抗生素。
194. 如申請專利範圍第 193 項之方法，其中該抗生素在該組成物之最後一次給藥之後投予。
195. 如申請專利範圍第 193 項或第 194 項之方法，其中該抗生素為阿莫西林 (amoxicillin) 或甲氧苄啶 (trimethoprim) / 磺胺甲基異噁唑 (sulfamethoxazole)。

圖式

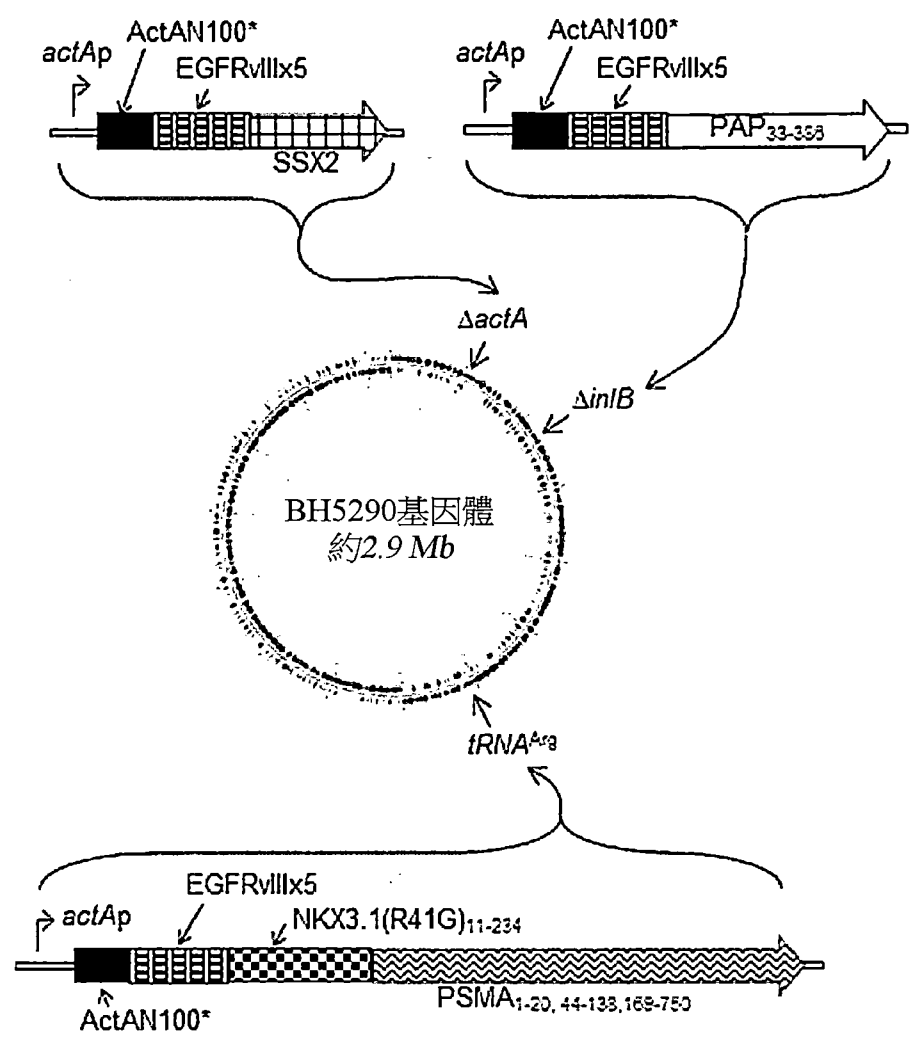


圖1

細胞內西方墨點法

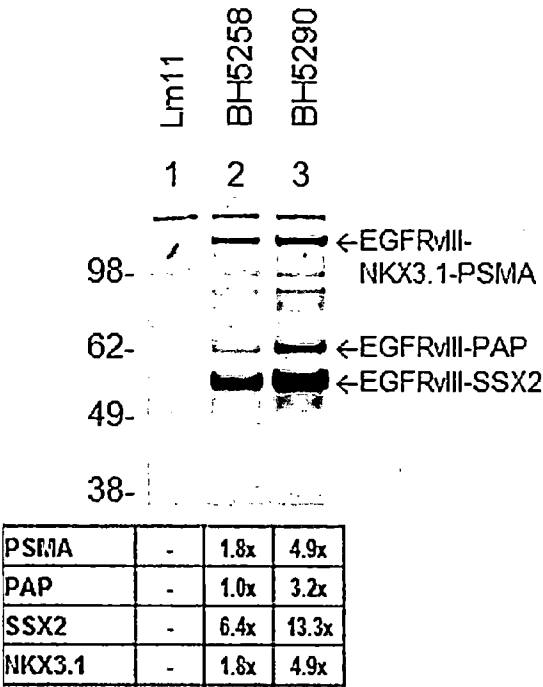


圖2

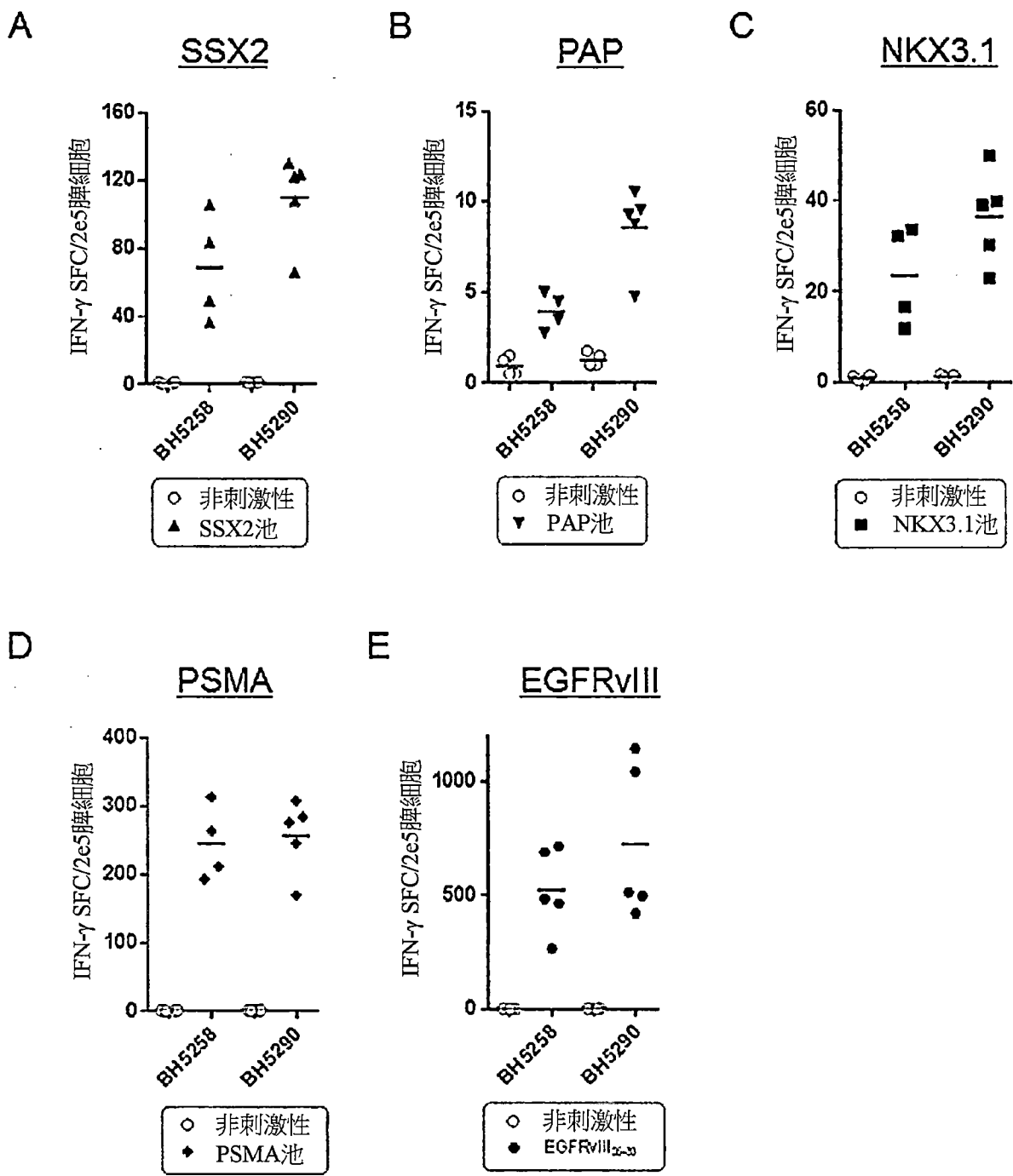


圖3

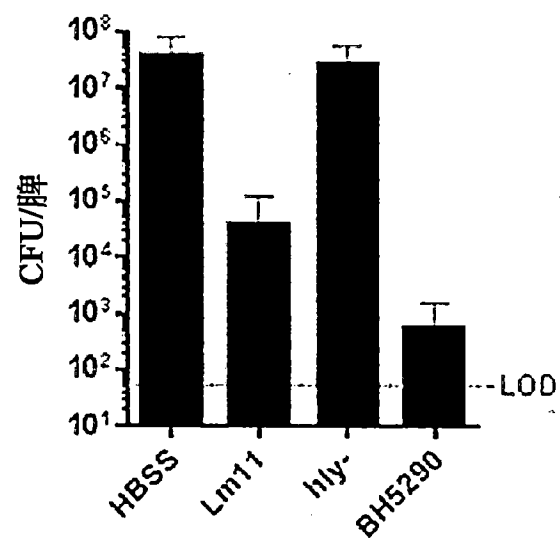


圖4

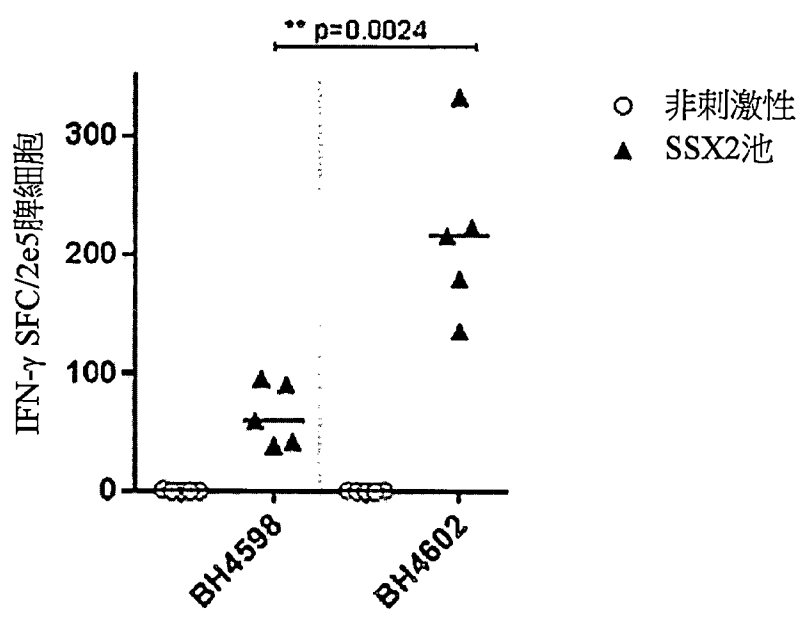


圖6

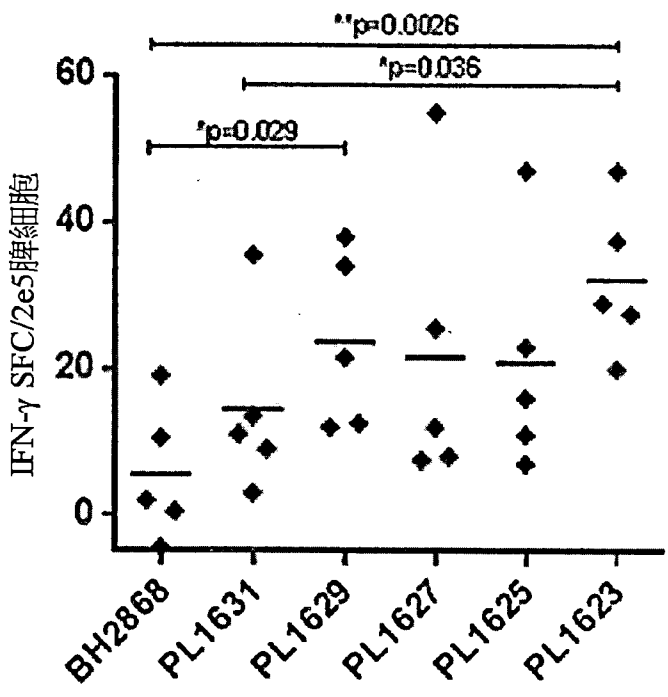


圖8

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療癌症的免疫性融合蛋白

IMMUNOGENIC FUSION PROTEINS FOR THE TREATMENT OF
CANCER

● 【相關申請案】

【0001】 本申請案主張 2015 年 4 月 13 日申請之美國臨時申請案第 62/146,626 號、2015 年 4 月 13 日申請之美國臨時申請案第 62/146,654 號及 2015 年 12 月 4 日申請之美國臨時申請案第 62/263,174 號之權利。以上申請案之全部教示內容以引用之方式併入本文中。

【ASCII 正文檔案形式之以引用的方式併入之材料】

● 【0002】 本申請案以引用的方式合併有與本申請案同時提交之以下 ASCII 正文檔案中所含之序列表。

a) 檔案名稱：[] .txt；創建日期：[]，大小：[] KB。

【政府支持】

【0003】 本發明在美國陸軍醫學研究學習活動（U.S. Army Medical Research Acquisition Activity；USAMRAA）之合約 W81XWH-12-1-0439 下，在政府支持下進行。在本發明中政府具有某些權利。

【技術領域】

【0004】 本案係關於用於在個體中引發免疫反應的組成物與方法以及免疫性融合蛋白。

【先前技術】

【0005】 除皮膚癌以外，前列腺癌為美國男性中最常見的癌症。根據美國癌症協會（American Cancer Society），估計在 2015 年，僅在美國將出現 220,800 曆新的前列腺癌病例及 27,540 例由前列腺癌引起之死亡。約 7 個人中便有 1 個人在其生命週期期間診斷患有前列腺癌。在最近十年期間，癌症診斷及治療之發展使治療選擇方案增加，但未提供用於轉移性前列腺癌患者之治癒性治療。此等患者需要其他療法。

【發明內容】

【0006】 本文中揭示融合蛋白，其包含表皮生長因子受體變異體 III（EGFRvIII）多肽及滑膜肉瘤，X 斷點 2（SSX2）多肽。在一些具體實例中，融合蛋白可包含一或多個 EGFRvIII 多肽，其包含與 SEQ ID NO:6 具有至少 i) 90%一致性，ii) 95%一致性，iii) 99%一致性或 iv) 100%一致性的胺基酸序列，及 SSX2 多肽，其包含與如 SEQ ID NO:10 中所闡述之 SSX2 具有至

道 2 : BH2868 表現 ActAN100-PAP₃₃₋₃₈₆ ; 泳道 3 : PL1631 表現 ActAN100*-EGFRvIIIx1-PAP₃₃₋₃₈₆ ; 泳道 4 : PL1629 表現 ActAN100*-EGFRvIIIx2-PAP₃₃₋₃₈₆ ; 泳道 5 : PL1627 表現 ActAN100*-EGFRvIIIx3-PAP₃₃₋₃₈₆ ; 泳道 6 : PL1625 表現 ActAN100*-EGFRvIIIx4-PAP₃₃₋₃₈₆ ; 泳道 7 : PL1623 表現 ActAN100*-EGFRvIIIx5-PAP₃₃₋₃₈₆ 。

【0032】 圖 8 說明當與 EGFRvIII 之多重複本融合時的 PAP 特異性免疫原性。測試六個 PAP 表現 Lm 菌株之 T 細胞反應之誘導，該等菌株在 EGFRvIII 複本數方面不同（BH2868、PL1631、PL1629、PL1627、PL1625 及 PL1623）。

【實施方式】

【0033】 本發明之實施例具體實例之說明如下。

【0034】 結合隨附圖式，參考以下詳細描述可更容易地理解所揭示之組成物及方法，該等隨附圖式形成本發明之一部分。應理解，所揭示之組成物及方法不限於本文中描述及/或展示之特定組成物及方法，且本文所使用之術語僅出於作為實施例來描述特定具體實例的目的且不意欲限制所主張之組成物及方法。

【0035】 除非以其他方式特定說明，否則任何關於可能機制或作用模式或改良原因之說明僅意謂為說明性，且所揭示之組成物及方法不受限於任何此類建議機制或作用模式或改良原因之正確性或不正確性。

【0036】 遍及此文本，說明指組成物及使用該等組成物之方法。當本發明描述或主張與組成物相關之特徵或具體實例時，此類特徵或具體實例

同樣適用於使用該組成物之方法。類似地，當本發明描述或主張與使用組成物之方法相關之特徵或具體實例時，此類特徵或具體實例同樣適用於組成物。

【0037】 應瞭解，所揭示之組成物及方法之某些特徵，其為了清楚起見在本文中在單獨具體實例之情形下描述，亦可以單個具體實例之組合形式提供。相反，所揭示之組成物及方法之多種特徵，其為簡潔起見在單個具體實例之情形下描述，亦可單獨或以任何子組合形式提供。

【0038】 如本文中所使用，單數形成「一」及「該」包括複數形式。

【0039】 遍及本發明使用以下縮寫：EGFRvIII（表皮生長因子受體變異體 III 新抗原接合區域）；EGFRvIIIx5（EGFRvIII 之 5 個複本）；SSX2（滑膜肉瘤，X 斷點 2）（寄存編號 Q16385）；NKX3.1（NK3 同源盒 1 多肽）（寄存編號 Q99801）；PSMA（前列腺特異性細胞膜抗原）（寄存編號 Q04609）；PAP（前列腺酸磷酸酶）（寄存編號 P15309）；Lm（單核球增多性李氏菌（*Listeria monocytogenes*））；LADD（雙重缺失單核球增多性李氏菌）。

【0040】 δ 符號（ Δ 或「.DELTA.」）指缺失。舉例而言，「 Δ actA」（或「.DELTA.actA」）意謂全部或部分 actA 基因缺失。

【0041】 如本文所使用，術語「個體」指人類或非人類生物體。因此，本文中所描述之方法及組成物適用於人類及獸醫學疾病。在某些具體實例中，個體為「患者」，亦即接收疾病或病狀之醫學護理之活人。此包括正在接受病變跡象研究之不具有既定疾病之人。較佳為患有惡性腫瘤之個體，該惡性腫瘤表現 EGFRvIII、SSX2、NKX3.1、PMSA 及 PAP 中之一或多個且較佳每一種。在某些具體實例中，個體患有前列腺癌，且較佳患有轉移性