(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107073107 A
(43)申请公布日 2017.08.18

(21)申请号 201580032538.3
(22)申请日 2015.06.17
(30)优先权数据
62/013157 2014.06.17 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.12.16
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/063552 2015.06.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/193352 EN 2015.12.23
(71)申请人 免疫医疗有限公司
地址 英国剑桥郡
(72)发明人 S.多韦迪 T.伊利德奇 R.斯图尔特 M.莫罗 R.威尔金森 E.潘
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 刘辛 黄希贵
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

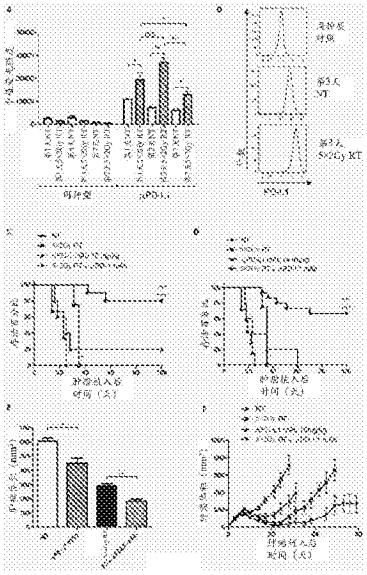
权利要求书1页 说明书24页
序列表47页 附图10页

(54)发明名称

使用针对PD-1和PD-L1的拮抗剂与放射疗法的组合的癌症治疗方法

(57)摘要

本申请提供一种治疗患者的癌症的方法，该方法包括给予至少一个剂量的辐射疗法和至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂，其中至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂在与放射疗法剂量同一天或达且包括4天之后给予。



CN 107073107 A

1.一种治疗患者的癌症的方法，该方法包括

a.给予至少一个剂量的放射疗法；以及

b.给予至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂，

其中至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂在与放射疗法剂量同一天或达且包括4天之后给予。

2.如权利要求1所述的方法，其中该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂是至少一种PD-1和/或PD-L1抗体或其功能部分。

3.如权利要求1所述的方法，其中该放射疗法剂量是约70Gy或更低。

4.如权利要求3所述的方法，其中该放射疗法剂量是约50Gy或更低。

5.如权利要求4所述的方法，其中该放射疗法是分割放射疗法。

6.如权利要求5所述的方法，其中该分割放射疗法包括从2至7个部分。

7.如权利要求6所述的方法，其中该分割放射疗法包括5个部分。

8.如权利要求7所述的方法，其中这些放射疗法部分是在连续天数给予的。

9.如权利要求8所述的方法，其中这些放射疗法部分是在第1天、第2天、第3天、第4天、以及第5天给予的。

10.如权利要求9所述的方法，其中该放射疗法包括在5个部分中约70Gy。

11.如权利要求1所述的方法，其中该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂是在第1天给予的。

12.如权利要求1所述的方法，其中该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂是在第5天给予的。

13.如权利要求1所述的方法，其中多次给予该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂。

14.如权利要求13所述的方法，其中一周3次给予该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂。

15.如权利要求14所述的方法，其中该抗PD-1和/或PD-L1抗体或其功能部分是MEDI4736。

16.如权利要求15所述的方法，其中该抗PD-1和/或抗PD-L1抗体或其功能部分是潘布陆利珠单抗、尼沃鲁单抗、BMS-936558、AMP-224或MPDL3280A。

17.如权利要求1所述的方法，其中该癌症是黑色素瘤、结肠直肠癌或乳腺癌。

18.如权利要求1所述的方法，其中进行多于一个治疗周期。

19.如权利要求18所述的方法，其中进行从2-8个治疗周期。

20.如权利要求19所述的方法，其中这些治疗周期是每周或每隔一周。

使用针对PD-1和PD-L1的拮抗剂与放射疗法的组合的癌症治疗方法

说明书

序列表

[000]本申请含有已以ASCII格式以电子方式提交且特此以引用的方式整体并入的序列表。2015年6月16日创建的所述ASCII副本命名为B7H1-275WO1_SL.txt并且大小为103,313字节。

领域

[0001] 用于癌症的治疗方法。

背景

[0002] 放射疗法(RT)仍然是实体恶性肿瘤的管理中最重要的非手术治疗,其中所有癌症患者中的约50%-60%接受这种治疗。RT包括于治疗方案中减少疾病复发并且提高大多数常见癌症(1-3)中的总体存活率。虽然有效,但许多患者患有局部复发和转移性疾病。

[0003] 除了RT的直接细胞减少作用之外,出现的证据表明,抗肿瘤免疫应答的产生可以在该治疗的有效性中发挥重要作用(4,5)。RT可以导致肿瘤细胞上外钙网蛋白的表达以及若干损伤相关分子模式(DAMP)(包括高迁移率族匣1(HMGB1)和ATP)的释放,其可导致抗原呈递细胞(APC)的募集和活化以及肿瘤抗原特异性T细胞应答的引发(6-10)。尽管这种免疫逃逸频繁发生,但肿瘤复发仍然是接受RT的患者中的死亡率的主要原因(11)。免疫抑制的关键驱动物的鉴别和抑制可以增强抗肿瘤免疫应答,具有改善患者结果的潜力。

[0004] 因此迫切需要对治疗失败和更有效的RT组合方法的新见解。

[0005] 程序性死亡-1(PD-1)/程序性死亡配体1(PD-L1)轴通过抑制T细胞功能并通过活化的T细胞的凋亡参与维持外周耐受性和调节急性炎症性应答(12,13)。除了结合PD-1,PD-L1还可以通过与CD80相互作用来抑制T细胞功能(14)。PD-L1的表达是可诱导的,并且被认为对局部炎性环境、特别是I型和II型干扰素(IFN)有反应(12、15、16)。虽然在大多数正常组织中几乎检测不到,但已在多种恶性肿瘤中描述了PD-L1的表达(在(17)中综述)。重要地是,使用PD-1抑或PD-L1靶向单克隆抗体(mAb)进行的最近临床研究已证明了在晚期疾病患者中的令人鼓舞的应答(18-21)。

[0006] 希望用于组合放射疗法与PD-1和/或PD-L1拮抗剂的给药策略对患有癌症的患者产生最大益处。

概述

[0007] 根据描述,一种治疗患者中的癌症的方法包括

a.给予至少一个剂量的放射疗法;并且

b.给予至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂,

其中至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂在与放射疗法剂量同一天或达且包括4天之后给予。

[0008] 在另一种模式中,该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂是至少一种PD-1和/或PD-L1抗体或其功能部分。

[0009] 在一方面，该放射疗法是分割放射疗法。在一种模式中，该分割放射疗法包括从2至7个部分。在另一种模式中，该分割放射疗法包括5个部分。

[0010] 在一个实施例中，这些放射疗法部分在连续天数给予。在另一个实施例中，这些放射疗法部分在第1天、第2天、第3天、第4天、以及第5天给予。在一个实施例中，该放射疗法包括在5个部分中约10Gy。

[0011] 在一方面，该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂在至少第1天和/或在第5天给予。在一种模式中，多次给予该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂。例如，该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂可一周3次给予。

[0012] 在一个实施例中，该抗PD-1和/或PD-L1抗体或其功能部分是MEDI4736。

[0013] 在另一个实施例中，该抗PD-1和/或抗PD-L1抗体或其功能部分是潘布陆利珠单抗(pembrolizumab)、尼沃鲁单抗(nivolumab)、BMS-936558、AMP-224或MPDL3280A。

[0014] 在一方面，该癌症是黑色素瘤、结肠直肠癌或乳腺癌。在另一方面，进行多于一个治疗周期。在另一方面，进行从2-8个治疗周期。在一种模式中，治疗周期是每周一次或每隔一周一次。

[0015] 另外的目的和优点将在随后的描述中部分阐述，并且部分目的和优点在描述中将是显而易见的，或可通过实践来领会。这些目的和优点将通过附加权利要求中特别指出的要素和组合来实现和获得。

[0016] 应了解，上文的一般描述与下文的详细描述均只是例示性和解释性的，而并非为权利要求的限制。

[0017] 并入并构成本说明书的一部分的附图示出了一个(若干个)实施例，并与说明书一起用于解释在此描述的原理。

附图简要说明

[0018] 图1A-图1F示出阻断PD-1/PD-L1轴加强分割放射疗法的活性。A和B，在用约10Gy(2Gy的5个每日部分)治疗之后第1天、第3天或第7天从肿瘤分离的CT26细胞上PD-L1表达的中值荧光强度(A)和代表性直方图(B)。C和D，携带CT26肿瘤的小鼠接受单独的抑或与以10mg/kg每周三次给药持续达3周的αPD-1(C)抑或αPD-L1(D)mAb组合的以2Gy的5个每日部分递送的约10Gy RT。E，接受单独的抑或与αPD-L1 mAb组合的以4Gy的5个每日部分递送的20Gy RT的携带4T1肿瘤的小鼠中在疗法开始后10天的肿瘤体积。F，携带4434肿瘤的小鼠接受单独的抑或与αPD-L1mAb组合的以2Gy的5个每日部分递送的约10Gy RT。实验组包括至少7只小鼠并且代表至少2个独立实验。A、E和F示出平均值±SEM。*，$P<0.05$，**，$P<0.01$，曼-惠特尼检验(Mann-Whitney test)。C和D，*表示与对照小鼠相比较时的显著性。$^{+}$表示与单一疗法相比较时的显著性。$^{***/+++}$，$P<0.001$，对数秩(曼特尔-考克斯(Mantel-Cox))检验。

[0019] 图2A-图2C展示分割RT和αPD-L1 mAb组合的治疗活性依赖于CD8+ T-淋巴细胞的活性。A，在使用2Gy的5个部分和αPD-L1 mAb的组合疗法治疗当天、之后7天和11天的肿瘤体积。将免疫细胞亚群(CD8、CD4抑或NK细胞)在治疗之前消减1天，其中消减维持持续2周。***，$P>0.001$，*，$P>0.01$，*，$P>0.05$，曼-惠特尼检验。B，存活曲线。$^{***/+++}$，$P<0.001$，对数秩(曼特尔-考克斯(Mantel-Cox))检验。数据代表10只小鼠/组。C，表示证实免疫细胞亚群的消减的外周血的密度图。

[0020] 图3A-图3C示出分割RT和αPD-L1 mAb组合产生保护性免疫记忆。A，在用5×10^5个

CT26细胞双侧再激发之后LTS小鼠的存活曲线。*相较于对照小鼠P＜0.05(对数秩;曼特尔-考克斯检验)。B,表示从用RT和αPD-L1 mAb初始治疗的肿瘤初试或LTS小鼠分离的$CD8^+$ T细胞的IFNγ产生的点印迹。C,在与H2-Ld限制肽(AH1(SPSYVYHQF)(SEQ ID NO:91);定义的CT26肿瘤相关抗原或β-半乳糖苷酶(TPHPARIGL)(SEQ ID NO:92);原核来源的对照肽)或50Gy照射的CT26细胞一起共培养5天、接着用50Gy照射的CT26细胞引发之后,从用RT和αPD-L1 mAb初始治疗的肿瘤初试或LTS小鼠分离的$IFN\gamma^+CD8^+$ T细胞的频率。*P＜0.05(曼-惠特尼检验)。数据代表2个独立实验。

[0021] 图4A-图4C示出分割RT增加体内肿瘤细胞PD-L1表达并且依赖于$CD8^+$ T细胞。A,在体外用RT(2.5-10Gy)治疗之后CT26细胞上PD-L1的表达。B和C,在接受2Gy的5个每日部分中约10Gy与CD8、CD4或NK细胞消减抗体的组合之后3天从肿瘤分离的CT26细胞(作为$CD45^-$细胞门控的)上PD-L1表达的代表性等值线图(B)和中值荧光强度(C)。*P＜0.05(曼-惠特尼检验)。实验组包括至少5只小鼠并且代表至少2个独立实验。

[0022] 图5A-图5E示出IFNγ的$CD8^+$ T细胞产生在分割RT之后负责上调肿瘤细胞上的PD-L1表达。A,在与20ng/ml IFNγ、TNFα或两种细胞因子的组合一起共培养24小时之后,野生型CT26肿瘤细胞(WT)或用非靶向对照(NTC)或IFNγR1 ShRNA转导的细胞上PD-L1的表达。B,示出在用PBS或佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)和离子霉素治疗之后,$CD8^+$T细胞的IFNγ和TNFα表达的密度图;C,在与PBS或PMA/离子霉素活化的脾细胞一起共培养24小时之后PD-L1阳性CT26肿瘤细胞(WT、NTC ShRNA或IFNγR1 ShRNA)的频率。n/s＝P＞0.05,***P＜0.001 **P＜0.01(双尾学生t检验)。D和E,表示在体内在αIFNγ阻断mAb(或同种型对照)存在下在用RT(5个部分中约10Gy)治疗之后CT26肿瘤细胞上PD-L1表达的等值线图(D)和中值荧光强度(E)。**P＜0.01,(曼-惠特尼检验)。实验组包括至少5只小鼠。

[0023] 图6A-图6D展示给药方案影响结果,其中仅在同时而非序贯αPD-L1 mAb疗法情况下观察到RT增强。A,剂量时程研究的图解。小鼠接受分割剂量RT(如2Gy的5个每日部分中约10Gy),单独地或与在RT周期的第1天(方案A)、RT周期的第5天(方案B)或RT的最后一个剂量之后7天(方案C)开始的αPD-L1 mAb组合。B,治疗的存活曲线。++,相较于单一疗法P＜0.01(对数秩;曼特尔-考克斯检验)。C和D,在RT的最后一个剂量之后24小时和7天$CD4^+$(C)和$CD8^+$(D)T细胞上PD-1的表达。*P＜0.05(曼-惠特尼检验)。实验组包括至少5只小鼠并且代表至少2个独立实验。

[0024] 图7示出阻断PD-1和PD-L1两者未进一步增强在携带CT26肿瘤的小鼠中与分割RT组合的功效。A)在分割剂量RT(如2Gy的5个每日部分中约10Gy)之后的存活曲线,单独地或与αPD-1、αPD-L1或两种mAb的组合联合给药每周3次持续3周。n/s,P＞0.05,对数秩;曼特尔-考克斯检验。实验组包括至少5只小鼠并且代表至少2个独立实验。

[0025] 图8A-图8B示出使用分割RT和αPD-1抑或αPD-L1 mAb的组合疗法在小鼠中是良好耐受的。,携带CT26肿瘤的小鼠接受单独的抑或与以10mg/kg每周三次给药持续3周或1周的αPD-L1 mAb组合的以2Gy的5个每日部分递送的10Gy RT。实验组包括至少7只小鼠并且代表至少2个独立实验。n/s,P＞0.05,曼-惠特尼检验。

[0026] 图9A-图9C示出用αPD-1或αPD-L1 mAb治疗肿瘤细胞对体外放射诱导的细胞死亡不敏感。在2μg/ml αPD1或αPD-L1存在或不存在下用RT(2.5-10Gy)处理的CT26细胞(A)、4T1细胞(B)和4434细胞(C)的克隆发生存活曲线。

[0027] 图10A-图10C示出给药方案影响结果。A)在分割剂量RT(如2Gy的5个每日部分中10Gy)之后的肿瘤体积,单独地或与在RT周期的第1天(方案A)、RT周期的第5天(方案B)或RT的最后一个剂量之后7天(方案C)开始的αPD-L1 mAb组合。B和C)RT治疗的小鼠的肿瘤体积展示跨不同给药方案相等的肿瘤体积。n/s,P>0.05(曼-惠特尼检验)。实验组包括至少5只小鼠并且代表至少2个独立实验。

[0028] 图11示出急性对比慢性给予αPD-L1 mAb不影响组合疗法的功效。A,携带CT26肿瘤的小鼠接受单独的抑或与以10mg/kg每周三次给药持续3周或1周的αPD-L1 mAb组合的以2Gy的5个每日部分递送的10Gy RT。实验组包括至少7只小鼠并且代表至少2个独立实验。n/s,P>0.05,对数秩;曼特尔-考克斯检验。

序列说明

[0029] 表1提供当前实施例中提及的某些序列的列表。CDR以粗体且加下划线指示。

表1

描述	序列	SEQ ID NO
2.7A4 VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**TYSMN**WVRQAPGKGLEWVS**SISSSGDYIYYADSVKG**RFTISRDNAKNSLFLQMNSLKAEDTAVYYCAR**DLVTSMVAFDY**WGQGTLVTVSS	1
2.7A4 VL	TC**SGDALPQKYVF**WYQQKSGQAPVLVIY**EDSKRPS**GIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDEADYYC**YSTDRSGNHRV**FGGGTRLTVL	2
2.9D10 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYWMS**WVRQAPGKGLEWVA**NIKQDGGEQYYVDSVKG**RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**DWNYGYYDMDV**WGQGTT	3

	VTVSS	
2.9D10 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSNYLA**WFQQKP GQAPRLLIF**GTSSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYC**QQYGSSIFT**FGPGTKVDIK	4
2.14H9 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**RYWMS**WVRQ APGKGLEWVA**NIKQDGSEKYYVDSVKG**RFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**EGGWFGELAFDY**WGQGTL VTVSS	5
2.14H9 VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQRVSSSYLA**WYQQKP GQAPRLLIY**DASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYC**QQYGSLPWT**FGQGTEVEIK	6
2.20A8 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**NYAMS**WVRQA PGKGLEWVS**AIRGSGGSTYYADSVKG**RFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCAK**DLHYDSSGYLDY**WGQGTLVT VSS	7
2.20A8 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RASQGIRSWLA**WYQQKP GKAPKLLIY**AISRLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYC**QQANSFPLT**FGGGTKVEIK	8
3.15G8 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**SYWMS**WVRQ APGKGLEWVA**NIKQDGGEKYYVDSVKG**RFTISRDNAKNS LFLQMNSLRAEDTAVYYCAR**VQLYSDY**FDYWGQGTLVT VSS	9
3.15G8 VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC**RASQGISSWLA**WYQQKS GKAPKLLIY**AASGLQS**GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED LATYYC**QQSHSLPPT**FGQGTKVEIK	10
3.18G1 VH	EVQLLESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFN**SYAMS**WVRQA PGKGLEWVS**TISGSGGFTFSADSVKG**RFTISRDNSKNTLFL QMNSLRVEDSAVYSCAK**VLVGFNNGCWDY**WGQGTLVT VSS	11
3.18G1 VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITC**GGNNIGSKSVH**WYQQKPG QAPVLVVY**DDSDRPS**GIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGD EADYYC**QVWDSSNDHVV**FGGGTKLTVL	12
2.7A4 OPT VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFS**TYSMN**WVRQ APGKGLEWVS**SISSSGDYIYYADSVKG**RFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTAVYYCAR**DLVTSMVAFDY**WGQGTLVTV SS	13
2.7A4 OPT VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITC**SGDALPQKYVF**WYQQKSG QAPVLVIY**EDSKRPS**GIPERFSGSSSGTMATLTISGAQVEDE ADYYC**YSTDRSGNHRV**FGGGTKLTVL	14
2.14H9 OPT VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS**RYWMS**WVRQ APGKGLEWVA**NIKQDGSEKYYVDSVKG**RFTISRDNAKNS LYLQMNSLRAEDTAVYYCAR**EGGWFGELAFDY**WGQGTL	15

	VTVSS	
2.14H9 OPT VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQRVSSSYLA**WYQQKP GQAPRLLIY**DASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYC**QQYGSLPWT**FGQGTKVEIK	16
1E12 VH（抗PD-L1）	EVKLQESGPS LVKPSQTLSL TCSVT**GYSIT SDYWN**WIRKF PGNKLEYVG**Y ISYTGSTYYN PSLKS**RISIT RDTSKNQYYL QLNSVTSEDT ATYYCAR**YGG WLSPF**DYWGQ GTTLTVSS	17
1E12 VL（抗PD-L1）	DIVMTQSHKL MSTSVGDRVS ITC**KASQDVG TAVA**WYQQKP GQSPKLLIY**W ASTRHT**GVPD RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFC**QQ DSSYPLT**FGA GTKVELK	18
1F4 VH（抗PD-L1）	EVQLQESGPG LVAPSQSLSI TCTVS**GFSLT TYSIN**WIRQP PGKGLEWLG**V MWAGGGTNSN SVLKS**RLIIS KDNSKSQVFL KMNSLQTDDT ARYYCAR**YYG NSPYYAI**DYW GQGTSVTVSS	19
1F4 VL（抗PD-L1）	DIVTTQSHKL MSTSVGDRVS ITC**KASQDVG TAVA**WYQQKP GQSPKLLIY**W ASTRHT**GVPD RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFC**QQ DSSYPLT**FGA GTKVELK	20
2G11 VH（抗PD-L1）	EVKLQESGPS LVKPSQTLSL TCSVT**GYSII SDYWN**WIRKF PGNKLEYLG**Y ISYTGSTYYN PSLKS**RISIT RDTSKNQYYL QLNSVTTEDT ATYYCA**RRGG WLLPF**DYWGQ GTTLTVSS	21
2G11 VL（抗PD-L1）	DIVMTQSPSS LAVSVGEKVS MGC**KSSQSLL YSSNQKNSLA** WYQQKPGQSP KLLID**WASTR ES**GVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVKAEDLA VYYC**QQYYGY PLT**FGAGTKL ELK	22
3B6 VH（抗PD-L1）	EVKLQESGPS LVKPGASVKL SCKAS**GYTFT SYDIN**WVKQR PGQGLEWIG**W IFPRDNNTKY NENFKG**KATL TVDTSSTTAY MELHSLTSED SAVYFCTK**EN WVGDF**DYWGQ GTTLTLSS	23
3B6 VL（抗PD-L1）	DIVMTQSPAI MSASPGEKVT MTC**SASSSIR** YMH**WYQQKPG** TSPKRWIS**DT SKLTS**GVPAR FSGSGSGTSY ALTISSMEAE DAATYYC**HQR SSYPWTF**GGG TKLEIK	24
3D10 VH（抗PD-L1）	EVQLQQSGPD LVTPGASVRI SCQAS**GYTFP DYYMN**WVKQS HGKSLEWIG**D IDPNYGGTTY NQKFKG**KAIL TVDRSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCAR**GA L**TDWGQGTSL TVSS	25
3D10 VL（抗PD-L1）	QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTC**RASSSVS YIY**WFQQKPG SSPKPWIY**AT FNLAS**GVPAR FSGSGSGTSY SLTISRVETE DAATYYC**QQW SNNPLT**FGAG TKLELK	26
1E3 VH（抗PD-1）	EVQLQQSGPV LVKPGASVKM SCKAS**GYTFT DYYMN**WVKQS HGKSLEWIG**N INPYNGGTTY NQKFKG**KATL TVDKSSRTAY MEINSLTSED SAVYYCAR**GR IYDGSLDY**WG QGTALTVSS	27
1E3 VL（抗PD-1）	DIQMTQFPSS LCASQGGKVT VTC**KASQDIN NYMA**WYQHKP GKGPRLLIH**Y TSTLLS**GIPS RFSGSGSGRD YSFSISNLEP EDIATYYC**LQ YDNLWT**FGGG	28

	TKLEIK	
IE8 VH（抗PD-1）	QVQLQQSGAE LAKPGASVRL SCKAS**GYTFT** **NYWMH**WVKQR PGQGLEWIG**H** **INPSSGFTTY** **NQNFKD**KATL TADKSSNTAY MQLSSLTYED SAVYFCAR**ED YDVDY**WGQGT TLTVSS	29
IE8 VL（抗PD-1）	DIVMTQSQKF MSTSVGDRVS VTC**KASQSVD** **INVA**WYQQKP GQSPKALIF**S** **ASYRYS**GVPD RFTGSGSGTD FTLTINSVQS EDLAEYFC**QQ YNSYPY**TFGS GTKLEIK	30
IH3VH（抗PD-1）	EVQLVESGGG LVKPGGSLKL SCAAS**GFTFS** **DYGMH**WVRQA PEKGLEWVA**Y** **ISSGSYTIYY** **TDTVKG**RFTI SRDNAKNTLF LQMTSLRSED TAMYYCAR**RG YGSFYEYYFD Y**WGQGTTLTV SS	31
IH3 VL（抗PD-1）	QIVLTQSPAL MSASPGEKVT MTC**SASSSVS** **YMY**WYQQKPR SSPKPWIY**LT** **SNLAS**GVPAR FSGSGSGTSY SLTISSMEAE DAATYYC**QQW SSNPFT**FGSG TKLEIK	32
人源化抗人B7-H1重链HC1_1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYYMNWVR QAPGQGLEWMGDIDPNYGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSIS TAYMELSRLRSDDTAVYYCARGALTDWGQGTMVTVSS	33
人源化抗人B7-H1重链HC1_2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYYMNWVR QAPGQSLEWMGDIDPNYGGTNYNQKFQGRVTMTRDTSIST AYMELSRLRSDDTAVYYCARGALTDWGQGTMVTVSS	34
人源化抗人B7-H1重链HC1_3	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYYMNWVR QAPGQSLEWMGDIDPNYGGTNYNQKFQGRVTMTVDRSSS TAYMELSRLRSDDTAVYYCARGALTDWGQGTMVTVSS	35
人源化抗人B7-H1重链HC2_1	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGYTFPDYYMNWVRQ APGKGLEWVGDIDPNYGGTTYAASVKGRFTISVDRSKSIA YLQMSSLKTEDTAVYYCTRGALTDWGQGTMVTVSS	36
人源化抗人B7-H1重链HC2_2	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGYTFPDYYMNWVRQ APGKGLEWVGDIDPNYGGTTYNASVKGRFTISVDRSKSIA YLQMSSLKTEDTAVYYCARGALTDWGQGTMVTVSS	37
人源化抗人B7-H1重链HC2_3	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGYTFPDYYMNWVRQ APGKGLEWVGDIDPNYGGTTYNQSVKGRFTISVDRSKSIA YLQMSSLKTEDTAVYYCARGALTDWGQGTMVTVSS	38
人源化抗人B7-H1轻链LC1_1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYIYWFQQKPGQA PRLLIYAAFNRATGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVY YCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK	39
人源化抗人B7-H1轻链LC1_2	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYIYWFQQKPGQS PRPLIYAAFNRATGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVY YCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK	40
人源化抗人B7-H1轻链LC1_3	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYIYWFQQKPGQS PRPLIYATFNLASGIPARFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVY YCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK	41

人源化抗人B7-H1轻链LC2_1	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGVSYIYWFQQKPGKAPKLLIYAAFNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK	42
人源化抗人B7-H1轻链LC2_2	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGVSYIYWFQQKPGKAPKPLIYAAFNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK	43
人源化抗人B7-H1轻链LC2_3	DIQLTQSPSILSASVGDRVTITCRASSSVSYIYWFQQKPGKAPKPLIYATFNLASGVPSRFSGSGSGTSYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK	44
人源化抗人PD-1重链HC1_1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSGSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARRGYGSFYEYYFDYWGQGTTVTVSS	45
人源化抗人PD-1重链HC1_2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSYTIYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARRGYGSFYEYYFDYWGQGTTVTVSS	46
人源化抗人PD-1重链HC1_3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSYTIYSADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARRGYGSFYEYYFDYWGQGTTVTVSS*	47
人源化抗人PD-1重链HC2_1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSDYGMHWVRQAPGQRLEWMGYISSGSSTIYYSQKFQGRVTITRDNSASTLYMELSSLRSEDTAVYYCARRGYGSFYEYYFDYWGQGTTLTVSS	48
人源化抗人PD-1重链HC2_2	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGQRLEWMGYISSGSYTIYYSQKFQGRVTITRDNSASTLYMELSSLRSEDTAVYYCARRGYGSFYEYYFDYWGQGTTLTVSS	49
人源化抗人PD-1重链HC2_3	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGQRLEWVAYISSGSYTIYYSQKFQGRVTITRDNSASTLYMELSSLRSEDTAVYYCARRGYGSFYEYYFDYWGQGTTLTVSS	50
人源化抗人PD-1轻链LC1_1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYLASNRATGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSNPFTFGQGTKLEIK	51
人源化抗人PD-1轻链LC1_2	QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYLTSNRATGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSNPFTFGQGTKLEIK	52
人源化抗人PD-1轻链LC2_1	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYLASNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLEPEDFATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLEIK	53
人源化抗人PD-1轻链LC2_2	QIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYLTSNLASGVPSRFSGSGSGTEYTLTISSLEPEDFATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLEIK	54

某些特异性组合	抗体	轻链	重链	
	h1H3 Var 1	LC1_1	HC1_1	
	h1H3 Var 2	LC1_1	HC1_2	
	h1H3 Var 3	LC1_1	HC1_3	
	h1H3 Var 4	LC1_2	HC1_1	
	h1H3 Var 5	LC1_2	HC1_2	
	h1H3 Var 6	LC1_2	HC1_3	
	h1H3 Var 7	LC2_1	HC2_1	
	h1H3 Var 8	LC2_1	HC2_2	
	h1H3 Var 9	LC2_1	HC2_3	
	h1H3 Var 10	LC2_2	HC2_1	
	h1H3 Var 11	LC2_2	HC2_2	
	h1H3 Var 12	LC2_2	HC2_2	
	h1H3 Var 13	LC1_1	HC2_1	
	h1H3 Var 14	LC2_1	HC1_1	
17D8 (#1)	VH	QVQLVESGGDVVQPGGSLRLSCAASGVAFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNMLYLQMNSLRAEDTAMYYCARNDDYWGQGTLVTVSS		55
17D8 (#8)	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK		56
2D3 (#2)	VH	QVQLVESGGDVVQPGRSLRLSCAASGLTFTNYGFHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCATGDDYWGQGTLVTVSS		57
2D3 (#9)	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDTSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK		58
4H1 VH 3		QVYLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVALIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMTSLRVEDTAVYYCASNVDHWGQGTLVTVSS		59
4H1 VL 10		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK		60
5C4 VH 4 BMS-936558		QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSS		61
5C4 VL 11 BMS-936558		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK		62
4A11 VH 5		QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSLSRSSFFWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCVRDYDILTGDEDYWGQGTLVTVSS		63
4A11 VL 12		DIQMTQSPSSLSASVGDRVSITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASNLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA		64

	TYYCQQYYSYPRTFGQGTKVEIK	
7D3 VH 6	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCTTSGITFSSYGFHWVRQAP GKGLEWVAVIWYDGSKKYYADSVKGRFTLSRDDSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCVTGDDYWGQGTLVTVSS	65
7D3 VL 13	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK	66
5F4 VH 7	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGGSLSRSSYFWGWIRQ PPGKGLEWIASIFYSGETYFNPSLKSRVTISVDTSRNQFSLK LSSVTAADTAVYYCARDYDILTGDEDYWGQGTLVTVSS	67
5F4 VL 14	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPE KAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQYYSYPRTFGQGTKVEIK	68
3G10 VH 15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYGFSWVRQ APGQGLEWMGWITAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTST VYMELRSLRSDDTAVYYCARDYFYGMDVWGQGTTVTVS S	69
3G10 VL 25	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLVWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSNWPRTFGQGTKVEIK	70
12A4 VH 16 BMS-936559	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSTYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTV SS	71
12A4 VL 26 BMS-93655	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYY	72
10A5 VH 17	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYDVHWVRQ APGQRLEWMGWLHADTGITKFSQKFQGRVTITRDTSASTA YMELSSLRSEDTAVYYCARERIQLWFDYWGQGTLVTVSS	73
10A5 VL 27	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPE KAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK	74
5F8 VH 18	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKVSGGIFSTYAINWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGTANHAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCARDQGIAAALFDYWGQGTLVTVSS	75
5F8 28	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK	76
10H10 VH 19	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAVSGFTFDDYVVHWVRQ APGKGLEWVSGISGNSGNIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLY LQMNSLRAEDTALYYCAVPFDYWGQGTLVTVSS	77
10H10 29	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPE KAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK	78
1B12 VH 20	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGDTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGRAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTV SS	79

1B12 30	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK	80
7H1 VH 21	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGTFSSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTTTAY MELSSLRSEDTAVYYCARKYDYVSGSPFGMDVWGQGTTV TVSS	81
7H1 31	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK*	82
11E6 VH 22	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAINWVRQA PGQGLEWMGGIIPIFGSANYAQKFQDRVTITADESTSAAYM ELSSLRSEDTAVYYCARDSSGWSRYYMDVWGQGTTVTVS S	83
11E6 32	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKP GQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYGSSPFGGGTKVEIK*	84
12B7 VH 23	QVQLVQSGAEVKEPGSSVKVSCKASGGTFNSYAISWVRQA PGQGLEWMGGIIPLFGIAHYAQKFQGRVTITADESTNTAY MDLSSLRSEDTAVYYCARKYSYVSGSPFGMDVWGQGTTV TVSS	85
12B7 33	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFA VYYCQQRSNWPTFGQGTRLEIK	86
13G4 VH 24	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGITFDDYGMHWVRQ APGKGLEWVSGISWNRGRIEYADSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTALYYCAKGRFRYFDWFLDYWGQGTLV TVSS	87
13G4 34	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPG KAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQFNSYPFTFGPGTKVDIK	88
28-8 VH 35	METGLRWLLLVAVLKGVQCLSVEESGGRLVTPGTPLTLTC TASGFTITNYHMFWVRQAPGKGLEWIGVITSSGIGSSSTTY YATWAKGRFTISKTSTTVNLRITSPTTEDTATYFCARDYFT NTYYALDIWGPGTLVTVSS	89
28-8 VL 36	MDTRAPTQLLGLLLLWLPGARCALVMTQTPSSTSTAVGGT VTIKCQASQSISVYLAWYQQKPGQPPKLLIYSASTLASGVP SRFKGSRSGTEYTLTISGVQREDAATYYCLGSAGS	90

实施方式说明

I.治疗方法

[0030] 本发明方法涵盖采用至少一个剂量的辐射疗法和至少一个剂量的至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂治疗癌症。例如，一种治疗患者中的癌症的方法可以包括给予至少一个剂量的辐射疗法且给予至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂，其中该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂在与放射疗法剂量同一天或达且包括4天之后给予。

[0031] 该治疗癌症的方法可以一次给予(作为单个治疗周期)或它可以多于一次给予(即，使用多个治疗周期)，如每周、每隔一周、每三周或每月周期。如果该方法多于一次给予，则它可以2、3、4、5、6、7、或8次或更多次给予。

[0032] 虽然不受理论限制，但在所建立的同系肿瘤模型的范围中，据发现低剂量的分割

RT导致体内PD-L1的肿瘤细胞表达上调。表明以与αPD-1或αPD-L1 mAb的组合递送的分割RT产生了有效抗肿瘤$CD8^+$应答，这改善了局部肿瘤控制和长期存活，并且通过诱导肿瘤抗原特异性记忆免疫应答来保护免受肿瘤再激发。IFNγ的$CD8^+$ T细胞产生据发现在分割RT之后负责上调肿瘤细胞上的PD-L1。此外，相对于分割RT的递送安排抗PD-L1 mAb似乎影响治疗结果；其中在与RT同一天或在第一剂量的分割RT之后达且包括4天给予该拮抗剂显示优于在结束放射疗法之后超过7天给予该拮抗剂的益处。此外，虽然不受理论限制，但如在临床上常规使用的，响应于低剂量的分割RT上调肿瘤细胞PD-L1表达似乎是肿瘤细胞适应性免疫抗性的机制；其中PD-L1/PD-1信号传导轴因此潜在促成RT治疗失败。使用RT和阻断PD-1/PD-L1信号传导轴的组合疗法具有克服这种抗性的潜力，但基于临床前研究，剂量时程影响治疗结果，从而提供转换到临床上的重要新见解。

A.用于在治疗方法中使用的PD-1和/或PD-L1拮抗剂

[0033] 在一个实施例中，用于使用本发明方法的至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂是抗PD-1和/或抗PD-L1抗体或其功能部分。

[0034] 在一方面，该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂在与放射疗法剂量同一天或达且包括4天之后给予。例如，在一方面，如果在治疗周期的第1天提供放射疗法，则该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂也可以在该治疗周期的第1天(即，与放射疗法剂量同一天)给予。在另一方面，如果在治疗周期的第1天提供放射疗法，则在第5天(即，4天之后)给予该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂。在另一方面，该PD-1和/或PD-L1拮抗剂可以在治疗周期的第1天、第2天、第3天、第4天、第5天、第6天、和/或第7天给予(包括单次和多次治疗方案)。

[0035] 在一个实施例中，该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂在治疗周期中多次给予。在另一个实施例中，该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂在治疗周期中2、3、4、5或更多次给予。例如，该拮抗剂可以一周三次给予持续一周治疗周期，或一周三次给予持续具有两周或更多个周的治疗周期，如上所述。

[0036] 在一方面，该抗体或其功能部分选自在美国公开2010/0028330中披露的那些，该公开通过引用并入以用于传授这些抗体及其功能部分。在一个实施例中，该抗体是MEDI4736。

[0037] 在另一个实施例中，该抗PD-1和/或抗PD-L1抗体是潘布陆利珠单抗、尼沃鲁单抗、BMS-936558、AMP-224或MPDL3280A。

[0038] 以治疗有效量给予这些抗体或其功能部分。一般来说，治疗有效量可以根据受试者的年龄、状况和性别以及受试者的医学病状的严重程度变化。抗体或其功能部分的治疗有效量在从约0.001至约30mg/kg体重、从约0.01至约25mg/kg体重、从约0.1至约20mg/kg体重或从约1至约10mg/kg的范围内。该剂量可以根据需要进行调整以变适合所观察到的治疗作用。适当剂量是由治疗医师基于临床适应症进行选择的。

[0039] 这些抗体可以作为浓注剂量给予以便使抗体的循环水平在该剂量之后最大化持续最长时间长度。在浓注剂量之后还可以使用连续输注。

[0040] 如在此所使用，术语抗体或其功能部分是以最广泛的意义使用的。其可以为人造的，如通过常规杂交瘤技术、重组技术产生的单克隆抗体(mAb)和/或其功能片段。它可以包括完整的免疫球蛋白分子，例如多克隆抗体、单克隆抗体(mAb)、单特异性抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、人抗体、人源化抗体、动物抗体(例如，骆驼科动物抗体)、嵌合抗体，以及

其部分、片段、区、肽和衍生物(通过任何已知的技术诸如但不限于酶促裂解、肽合成或重组技术所提供的),例如像缺乏轻链的免疫球蛋白、Fab、Fab′、F(ab′)$_2$、Fv、scFv、抗体片段、双抗体、Fd、CDR区、或抗体的能够结合抗原或表位的任何部分或肽序列。在一个实施例中,该功能部分是单链抗体、单链可变区片段(scFv)、Fab片段或F(ab′)$_2$片段。

[0041] 如果一种抗体或功能部分能够特异性地与一种分子反应从而使该分子结合至该抗体,则称该抗体或功能部分"能够结合"该分子。抗体片段或部分可以缺乏完整抗体的Fc片段,从循环中更快速清除,并且可以具有比完整抗体更少的非特异性组织结合。抗体的实例可以使用本领域中熟知的方法由完整抗体产生,例如通过用酶诸如木瓜蛋白酶(以产生Fab片段)或胃蛋白酶(以产生F(ab′)$_2$片段)进行蛋白水解裂解。抗体的部分可以通过上述方法中的任一种而产生,或者可以通过表达重组分子的一部分而产生。例如,可以将重组抗体的一个或多个CDR区域进行分离并亚克隆到适当的表达载体中。

[0042] 在一个实施例中,抗体或功能部分是人抗体。人抗体用于人疗法可以减小由于人个体中针对非人序列的免疫反应而引起的副反应的可能性。在另一个实施例中,抗体或功能部分是人源化的。在另一个实施例中,抗体或功能部分是嵌合抗体。这样,所感兴趣的序列,诸如像所感兴趣的结合位点能够被包括到抗体或功能部分中。

[0043] 在一个实施例中,抗体可以具有IgG、IgA、IgM或IgE同种型。在一个实施例中,该抗体是IgG。

B.用于在治疗方法中使用的放射疗法

[0044] 还被称为高剂量电离照射的放射疗法是本发明治疗方法的组成部分。

[0045] 在一种模式中,该放射疗法是分割放射疗法。在一个实施例中,该分割放射疗法包括从2至7个部分。在另一个实施例中,该分割放射疗法包括从3至6个部分。在另一个实施例中,该分割放射疗法包括从4至5个部分。在一种模式中,该分割放射疗法包括2、3、4、5、6、或7个部分。在一个实施例中,该分割放射疗法包括5个部分。

[0046] 在一种模式中,这些放射疗法部分在连续天数给予。在一种模式中,放射疗法可以包括在一天的多于一个剂量和/或在连续天数的多个剂量。在一种模式中,这些放射疗法部分在第1天、第2天、第3天、第4天、以及第5天给予。在另一种模式中,该放射疗法包括5个部分中的约10Gy(即,在5天中的每一天2Gy)。

[0047] 可以采用其他分割方案,包括加速分割(以较大每日或每周剂量给予的治疗以便减少治疗周数)、超分割(一天多于一次给予的较小剂量的放射)或低分割(一天一次或更低频率给予的较大剂量以便减少治疗次数)。

[0048] 放射疗法可以是x射线、γ射线或带电粒子。该放射疗法可以是外部波束放射疗法或内部放射疗法(还称为短距离放射疗法)。还可以采用使用放射性物质(如放射性碘)的全身放射疗法。

[0049] 外部波束放射疗法包括3D构象放射疗法、调强放射疗法、图像引导的放射疗法、断层放射疗法、立体定位放射手术、质子疗法或其他带电粒子束。

C.用于治疗的癌症

[0050] 本发明方法可以用于治疗多种类型的癌症。在一方面,该方法可以用于治疗黑色素瘤、结肠直肠癌或乳腺癌。在一个实施例中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0051] 在一个实施例中,该癌症是肾上腺皮质肿瘤、肾上腺癌、肛门癌、胆管癌、膀胱癌、

骨癌、脑癌、乳腺癌、中枢神经系统癌、子宫颈癌、胸癌、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、表皮样癌、食道癌、眼癌、成胶质细胞瘤、神经胶质瘤、胆囊癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤、妊娠滋养细胞疾病、头颈部癌、霍奇金病、卡波西肉瘤、肾癌、喉癌和下咽癌、白血病、肝癌(如肝细胞癌)、肺癌(包括非小细胞肺癌、小细胞肺癌和肺类癌瘤)、淋巴结癌、淋巴瘤、皮肤淋巴瘤、黑色素瘤、间皮瘤、口腔癌、多发性骨髓瘤、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、口腔和口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、阴茎癌、垂体癌、前列腺癌、小儿科恶性肿瘤、直肠癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、皮肤癌、小肠癌、胃癌、睾丸癌、胸腺癌、咽喉癌、甲状腺癌、子宫癌、阴道癌或外阴癌。

[0052] 现在将详细参考当前的示例性实施例,其实例在附图中展示。在一切可能之处,将贯穿整个附图使用相同的参考数字来指代相同或类似部分。通过考虑在此披露的说明和实践,其他实施例对于本领域技术人员也是显而易见的。在以下实例中进一步解释这些实施例。这些实例并非限制权利要求的范围,仅用来说明某些实施例。目的在于,说明书和实例仅被认为是示例性的,其中本发明的真正范围和精神将由以下权利要求指出。

实例

实例1.方法

A)小鼠和细胞系

[0053] BALB/c和C57B1/6小鼠获自哈兰(Harlan),英国。所有动物实验由当地伦理委员会批准并且在英国内政部(United Kingdom Home Office)许可下进行。将从BRafV600E $p16^{-/-}$小鼠(理查德马里亚斯(Richard Marias),英国癌症研究中心(Cancer Research UK),曼彻斯特学院(Manchester Institute))分离的CT26鼠结肠癌细胞(ATCC)和4434细胞维持在DMEM中,并且将4T1三阴性乳腺癌(ATCC)细胞维持在补充有10%FCS、1%L-谷氨酰胺的RPMI-1640中(英杰公司(Invitrogen),英国)。对所有细胞系进行常规筛选以确认不存在支原体污染。

B)肿瘤疗法

[0054] 将小鼠皮下(s.c.)接种5×10^5个CT26细胞、1×10^5个4T1细胞、抑或5×10^6个4434细胞。使用Pantak HF-320320kV x-射线单元(高美医疗公司(Gulmay Medical),英国)在接种之后7-10天(当肿瘤是至少100mm^3时)进行照射。该机器在300kV、9.2mA下操作,其中滤光器装配在x-射线束中以得到2.3mm Cu半值层的放射质量。将小鼠定位在距x-射线焦点350mm的距离处,其中剂量速率是0.80Gy/分钟。给予αPD-1(克隆RMPI-14)、αPD-L1(克隆10F.9G2)(两者均是Biolegend公司)或同种型对照mAb(分别IgG2a和IgG2b)在分割RT周期的第1天开始(除非另外说明)并且以10mg/kg的剂量以于PBS中100μ 1/10g的剂量体积腹膜内(i.p.)给予,每周3次持续达3周。对于细胞和细胞因子消减实验,小鼠接受αCD8mAb;克隆YTS169(来自M.格伦尼(M.Glennie)的赠品,南安普顿大学(Southampton University),αCD4mAb;克隆GK1.5(Biolegend公司),αAsialo-GM1(和光化学公司(Wako Chemicals))或αIFNγ;克隆XMG1.2(BioXcell)。在治疗期间对外周血进行采用以曲儿细胞消减。对于肿瘤再激发实验,将长期存活(LTS)小鼠在先前肿瘤植入之后最少100天双侧植入肿瘤细胞。另外对照小鼠也植入以便确认肿瘤生长。实验组包括至少5只小鼠/组并且代表至少2个独立实验。

C)测量从长期存活小鼠分离的$CD8^+$ T细胞的细胞因子产生

[0055] 对于体外刺激，将来自LTS抑或对照小鼠的3.5×10^{6}个脾细胞在补充有10％FCS、100U/ml青霉素、100μg/ml链霉素、1％L-谷氨酰胺、50μM 2-ME以及10IU/ml人重组IL-2的RPMI-1640中在用50Gy照射的1×10^{6}个肿瘤细胞抑或1μmol/ml的H2-Ld限制肽SPSYVYHQF(SEQ ID NO:91)(AH1)/TPHPARIGL(SEQ ID NO:92)(β-半乳糖苷酶)(Anaspec公司，英国)存在下培养5天。实验组包括3-5只小鼠并且代表2个独立实验。在培养5天之后，将细胞在3ug/ml布雷菲德菌素A(BD Pharmingen，英国)和100IU/ml人重组IL-2(凯龙公司(Chiron)，NL)存在下以1:1比例用50Gy照射的肿瘤细胞再刺激16小时。对于FACS分析，将细胞洗涤且与大鼠抗CD16/32(eBioscience公司，英国)一起孵育以便阻断非特异性结合且随后用FITC共轭的抗CD8α mAb(eBioscience公司，英国)染色。然后将细胞固定/透化且使用APC共轭的mAb(eBioscience公司，英国)针对IFNγ的表达进行染色。

D)通过流式细胞术进行的肿瘤和免疫细胞表型分析

[0056] 为获得单细胞悬浮液，将肿瘤使用温和Macs解离器和鼠肿瘤解离试剂盒(美天旎生物技术公司(Miltenyi Biotec)，英国)进行加工。对于分析，如上所述阻断非特异性结合，并且通过多参数流式细胞术检查CD4、CD8(BD生物科技公司，英国)、CD45、NKP46、PD-1以及PD-L1的表达(除非另外说明，否则全部eBioscience公司)。

E)体外共培养物

[0057] 将肿瘤细胞在20ng/ml IFNγ和/或TNFα存在下培养24小时，之后如上所述通过流式细胞术评价PD-L1表达。对于共培养测定，将静息抑或活化的脾细胞(分别用PBS或佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯和离子霉素细胞刺激混合物处理，(eBioscience公司，英国))以1:1比例与肿瘤细胞一起共培养且如上所述测定PD-L1的肿瘤细胞表达。IFNγR1表达的沉默通过用ShRNA慢病毒转导细胞来实现(还将细胞用非靶向ShRNA转导作为对照)(赛默科技公司(Thermo Scientific)，英国)。如上所述通过细胞内流式细胞术来测量脾细胞细胞因子产生(IFNγ和TNFα)的测量。

实例2.阻断PD-1或PD-L1增强RT的治疗功效

[0058] 放射疗法已显示调节肿瘤细胞的免疫原性，但很少能够单独产生带来全身抗肿瘤免疫力的持久治疗应答。显示当相较于时间匹配的未治疗的(NT)小鼠时，作为5个部分中的约10Gy递送的低剂量的局部分割剂量RT产生增加的PD-L1肿瘤细胞表达，其中升高的表达在RT的最后一个剂量之后第1天、第3天和第5天明显(图1A和图1B)。这种RT介导的肿瘤细胞PD-L1表达的增加在RT的最后一个剂量之后72小时达到峰值，并且虽然它在RT后7天显著下降(当相较于第1天和第3天的表达时；分别$P<0.05$和$P<0.01$，曼-惠特尼检验)，但当相较于NT小鼠时仍然升高($P<0.05$，曼-惠特尼检验)。

[0059] 鉴于这些观察结果，假设在RT之后产生的免疫应答可以通过PD-1/PD-L1轴进行限制。当相较于NT对照时，作为5个每日部分中的约10Gy递送的局部RT据发现显著改善携带已形成的CT26肿瘤的小鼠中的存活(图1C和图1D；$P<0.05$对数秩；曼特尔-考克斯检验)。数据证明这种RT介导的局部肿瘤控制可以通过与αPD-L1 mAb抑或αPD-1 mAb的组合实质性地改善(图1C和图1D；$P<0.001$对数秩；曼特尔-考克斯检验)。组合疗法产生协同抗肿瘤应答，其分别在66％和80％的接受RT与αPD-L1 mAb或αPD-1 mAb的组合的小鼠中有疗效。相较于与RT组合，使用αPD-L1 mAb抑或αPD-1 mAb的单一疗法未显著改善存活(图1C和图1D；$P>0.05$对数秩；曼特尔-考克斯检验)。此外，当小鼠接受RT与αPD-1和αPD-L1 mAb两者的组合对比

与单独任一mAb的组合时，未观察到显著益处(图7)。

[0060] 阻断PD-L1还改善携带已形成的4T1肿瘤的小鼠中对RT的应答，其中当相较于单独RT时，组合疗法使肿瘤负荷显著降低38％(图1E；治疗开始后10天；分布184.3±13.5mm^{2}对比292.8±14.3mm^2，P＜0.01曼-惠特尼检验)；并且显著改善存活(P＜0.001对数秩；曼特尔-考克斯检验；数据未示出)。在携带已形成的4434黑色素瘤的小鼠中也观察到类似结果(图1F)。使用局部RT和靶向PD-1抑或PD-L1的mAb的组合疗法在BALB/c和C57B1/6小鼠两者中均是良好耐受的(图8A和图8B)。这些临床前数据清楚地证明了通过阻断PD-1/PD-L1轴，改善在已形成的实体肿瘤的低剂量分割RT之后的结果的潜力。

实例3.NK细胞有助于组合疗法之后的局部肿瘤控制，但长期存活依赖于CD8$^+$ T细胞

[0061] 接下来研究在组合RT和αPD-L1 mAb疗法之后观察到的长期肿瘤控制的潜在机制。初始地，集落形成测定用于证实αPD-1和αPD-L1 mAb不通过与肿瘤细胞直接相互作用来充当放射致敏剂(图9A-9C)。使用消减抗体，接下来探究在RT/αPD-L1 mAb组合疗法之后效应T细胞和NK细胞在介导抗肿瘤活性中的作用。数据证明，当相较于NT小鼠时，早在5天分割RT周期开始之后7天(其中αPD-L1 mAb疗法在该RT周期的第1天开始)，降低的肿瘤负荷就在组合疗法之后的小鼠中明显(分别207.5±29.2mm^{2}对比409.4±86.88mm^2；P＝0.067，曼-惠特尼检验)(图2A)。然而，体积减小的这种统计趋势在CD8$^+$ T细胞抑或NK细胞消减之后丧失，其中肿瘤体积与NT组中的那些没有显著不同(分别P＝0.52和P＝0.70，曼-惠特尼U检验)，但显著大于接受组合疗法的无免疫细胞消减的小鼠(P＜0.01；组合疗法对比CD8消减，以及P＜0.05；组合疗法对比NK细胞消减，曼-惠特尼U检验)。到治疗后第11天，当相较于NT对照时，组合疗法显著降低肿瘤负荷(P＜0.001，曼-惠特尼U检验)。而在此时间点消减CD8$^+$ T细胞抑或NK细胞降低组合疗法的功效(分别P＜0.001和P＜0.05，曼-惠特尼U检验)，CD8$^+$ T细胞和NK细胞的相对贡献变得更加明显，其中在CD8对比NK细胞消减的小鼠中肿瘤控制显著降低(P＜0.05，曼-惠特尼U检验)。数据还揭示CD4$^+$ T细胞的消减改善组合疗法之后的局部肿瘤控制(分别153.2±27.0mm^{2}对比72.7±17.3mm^2；P＜0.05，曼-惠特尼U检验)。

[0062] 相较于早期肿瘤控制，在组合RT/αPD-L1 mAb疗法之后，长期存活(LTS)不受NK细胞的消减影响(在用RT/αPD-L1治疗之后70％LTS小鼠对比在NK细胞消减情况下在组合疗法之后77.8％)(图2B)。CD4$^+$ T淋巴细胞的消减使LTS小鼠的频率从70％增加至87.5％(组合对比组合+CD4消减)，但这未达到显著性(P＞0.05对数秩；曼特尔-考克斯检验)。然而，消减CD8$^+$ T细胞完全消除组合RT/αPD-L1 mAb疗法的治疗功效(P＜0.001对数秩；曼特尔-考克斯检验)。在外周血样品上通过流式细胞术确认免疫细胞群体的消减(图2C)。这些数据表明虽然NK细胞可以施加一些局部肿瘤控制，但这不影响总体存活，并且虽然CD4$^+$ T细胞是非必要的或甚至能够抑制应答，但CD8$^+$ T细胞似乎介导在用RT和αPD-L1 mAb治疗之后的有效长期肿瘤控制。

实例4.用αPD-L1 mAb和RT治疗产生保护性肿瘤抗原特异性记忆T细胞应答

[0063] 接下来研究在用RT和αPD-L1 mAb治疗之后是否产生免疫记忆。显示最初用RT和αPD-L1 mAb治疗的LTS小鼠在双侧再激发之后能够完全排斥肿瘤(图3A)。为了定量这种记忆应答，对从LTS小鼠收获的脾细胞进行评定，这些小鼠在与源自CT26肿瘤相关抗原的肽(AH1：SPSYVYHQF(SEQ ID NO：91))、对照肽(β-半乳糖苷酶：TPHARIGL(SEQ ID NO：93))或与照射的CT26细胞一起共培养之后具有大于100天无疾病存活和CD8$^+$ T细胞产生IFNγ的能

力(图3B和图3C)。数据揭示LTS小鼠在与AH1肽一起共培养之后被赋予比初次接受试验的小鼠显著更大的产生IFNγ的$CD8^+$ T淋巴细胞的频率(分别6.6%±0.8对比2.3%±0.2;P<0.05,曼-惠特尼检验)。在脾细胞与CT26细胞的共培养之后观察到类似的应答。肽和肿瘤细胞共培养的比较揭示记忆$CD8^+$ T细胞的频率在LTS小鼠中在与肿瘤细胞共培养之后比与AH1共培养之后低约3倍并且可以反映T细胞活化的肿瘤细胞介导的抑制。总之,这些数据证明在小鼠模型中当与PD-1/PD-L1轴的阻断组合时,RT能够在长期幸存者中产生保护性免疫记忆。

实例5.分割RT导致肿瘤细胞PD-L1表达的$CD8^+$ T细胞依赖性适应性上调

[0064] 初始地,证实了在体外用一系列RT剂量处理肿瘤细胞对PD-L1的表达不具有任何直接影响(图4A)。为了鉴别肿瘤微环境内的哪些细胞群体负责调解PD-L1的肿瘤细胞表达,使小鼠接受分割RT周期与CD8、CD4或NK细胞消减抗体的组合。数据揭示$CD8^+$ T细胞而非NK细胞的消减完全消除RT介导的肿瘤细胞上PD-L1的上调(图4B和图4C)。令人感兴趣地,$CD4^+$ T细胞的消减据发现进一步加强RT介导的肿瘤细胞上PD-L1的上调(相较于用单独RT治疗约2倍)。

实例6.在分割RT之后肿瘤细胞的PD-L1的适应性上调是IFNγ依赖性的

[0065] 鉴于肿瘤微环境中的IFNγ与PD-L1表达之间的临床相关性(16)以及TNFα对这种应答的影响(22),在细胞系中评价了这些细胞因子对PD-L1的影响。将肿瘤细胞与重组IFNγ共培养导致体外PD-L1的细胞表面表达的显著20倍增加(图5A)。此外,虽然单独添加重组TNFα对PD-L1的肿瘤细胞表达没有影响,但当相较于单独IFNγ情况下的表达时,IFNγ和TNFα两者的混合物可以进一步加强肿瘤细胞PD-L1表达(约2倍)(图5A)。显示使用ShRNA进行的CT26肿瘤细胞上IFN-γ-受体1(IFNγR1)的沉默完全消除在与重组IFNγ抑或IFNγ和TNFα两者共培养之后PD-L1的上调(图5A)。

[0066] 为了确立活化的免疫细胞是否能够通过IFNγ和TNFα的产生而导致PD-L1的肿瘤细胞表达的适应性变化,将WT CT26细胞以及用非靶向ShRNA(NTC ShRNA)和IFNγR1 ShRNA转导的那些细胞与分离的静息(PBS处理的)和活化的(佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)和离子霉素处理的)脾细胞一起共培养(图5B和图5C)。重要的是,这些实验证明活化的免疫细胞能够在生理学相关浓度的IFNγ和TNFα下以IFNγR1依赖性方式升高肿瘤细胞PD-L1表达。

[0067] 为了证实在体内响应于RT,IFNγ对PD-L1的肿瘤细胞表达的作用,小鼠接受RT与αIFNγ阻断抗体(或同种型对照)的组合。IFNγ阻断使NT小鼠中PD-L1的肿瘤细胞表达降低2.6倍至在体外培养的CT26细胞上观察到的水平;从而表明PD-L1的适应性上调在植入肿瘤之后发生(图5D和图5E)。然而,在RT之后观察到的PD-L1的显著上调(相较于NT对照2.4倍)通过IFNγ阻断完全消除,从而证实这是RT治疗之后PD-L1的适应性肿瘤细胞表达的驱动物。

实例7.伴随安排αPD-L1 mAb和RT产生有效的抗肿瘤免疫应答

[0068] 对3种不同的组合方案进行了评价,其中携带已形成的CT26肿瘤的小鼠接受5个部分中的约10Gy的分割RT周期,其中给予αPD-L1 mAb在该分割RT周期的第1天(方案A)、在该周期的第5天(方案B)抑或在完成RT之后7天(方案C)开始(图6A)。在方案A与方案B之间未发现总体存活的显著差异,其中LTS分别为60%和57%(P>0.05对数秩;曼特尔-考克斯检验)

(图6B和图10A)。相比之下,尽管跨多个组类似的肿瘤负荷,但当相较于单独RT时,使用RT接着7天之后αPD-L1 mAb的序贯治疗(方案C)在增强总体存活方面是完全无效的(分别30天对比35天的中值存活期;P＞0.05对数秩;曼特尔-考克斯检验)(图10B和图10C)。

[0069] 在RT的最后一个剂量之后24小时对肿瘤浸润$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞的分析揭示当相较于时间匹配的NT对照时增加的PD-1表达(P＜0.05,曼-惠特尼检验)(图6C)。相比之下,到RT后7天时,在$CD4^+$ T细胞上没有PD-1表达的明显变化并且据发现当相较于时间匹配的NT对照时,PD-1表达在$CD8^+$ T细胞上显著降低(P＜0.05,曼-惠特尼检验)(图6D)。PD-1的表达被一致地发现在肿瘤浸润$CD8^+$T细胞上比$CD4^+$ T细胞上更高(图6C和图6D)。接下来对急性对比延长的αPD-L1 mAb给药方案之后的活性进行了比较,其中小鼠与RT同时接受3个剂量的mAb抑或相同但给药延长(每周3次)持续另外2周。在延长的αPD-L1 mAb给予情况下未观察到另外的益处(图11)。

[0070] 总之,这些数据证明用低剂量的分割RT治疗导致T细胞上PD-1表达的急性增加,并且序贯疗法(其中PD-1/PD-L1信号传导轴的阻断被延迟直到完成RT周期)可能潜在由于肿瘤反应性$CD8^+$ T细胞的消减或无反应性而是无效的。

实例8.以上实例的讨论

[0071] 低剂量的分割RT导致继发于IFNγ的$CD8^+$ T细胞产生,肿瘤细胞上PD-L1表达的上调。在黑色素瘤、结肠直肠癌和乳腺癌的小鼠模型中,证明了RT的活性可以通过与αPD-L1 mAb组合而增强,从而导致长期存活小鼠中免疫记忆的产生,该免疫记忆能够保护免疫肿瘤复发。此外,数据揭示剂量时程可以影响结果,其中同时而非序贯疗法在改善局部肿瘤控制和存活方面有效。

[0072] 这是用于证明分割RT通过IFNγ的$CD8^+$ T细胞产生导致PD-L1的肿瘤细胞表达增加的第一临床前研究。在此,PD-L1的肿瘤细胞表达可以充当局部抗肿瘤应答的生物标志物,从而表明局部RT可能足以引发$CD8^+$ T细胞应答。然而,虽然用单独RT治疗不能产生持久抗癌免疫力,但活性据发现通过mAb介导的PD-1抑或PD-L1的阻断增强,从而表明通过此轴信号传导可以限制对RT的免疫应答。观察到在以与αPD-1或αPD-L1的组合或与两种mAb的组合联合递送的RT之间无总体存活的显著差异。鉴于此观察结果,看起来似乎在与RT组合递送时这些mAb的活性是通过阻断PD-1/PD-L1信号传导介导的,而不是通过PD-L1/CD80或PD-1/PD-L2轴介导的,但是需要进一步实验来证实这一点。

[0073] 临床前数据揭示NK细胞的消减在早期时间点(到RT完成后11天)降低局部肿瘤控制,但并不影响总体存活。此外,消减NK细胞并不影响在RT之后PD-L1的肿瘤细胞表达,从而表明它们对局部IFNγ产生的有限贡献。相比之下,虽然消减$CD4^+$ T细胞并不影响组合疗法之后的存活,但观察到RT后PD-L1的肿瘤细胞表达的实质性增加。$CD4^+$ T细胞的消减影响辅助T细胞和Treg群体两者。虽然需要进一步研究来描述$CD4^+$ T细胞的这些亚群的相对贡献,但可以推测$CD4^+$辅助T细胞对于模型中RT/PD-L1 mAb疗法之后的有效$CD8^+$ T细胞应答的产生来说可能是非必要的,并且辅助T细胞抑或更可能Treg可以在局部肿瘤环境中主动抑制IFNγ产生。因此,通过Treg消减增强抗肿瘤应答的治疗潜力可以至少部分地通过增强的PD-L1肿瘤细胞表达减弱。

[0074] PD-L1表达可以通过多种细胞因子(包括1型和2型IFN、TNFα和TGFβ)进行调节(16、22、30-32)。显示PD-L1的肿瘤细胞应答可以在与IFNγ共培养之后增强并且添加TNFα可以

进一步加强这种应答。然而，阻断IFNγR1或体内消减IFNγ展示了IFNγ介导的信号传导对PD-L1的上调的依赖性，其中单独TNFα不能调节肿瘤细胞PD-L1表达。令人感兴趣地，体内消减IFNγ降低同系肿瘤细胞上的PD-L1表达，从而匹配体外肿瘤细胞的表达谱。这表明在治疗干预不存在下局部肿瘤微环境可以促进免疫驱动的肿瘤适应，这可以支持肿瘤发展。类似地，在人黑色素细胞病变中，PD-L1的表达已显示与$CD8^+$ T细胞浸润的区域共定位，并且被认为表示免疫逃逸的适应性机制(16)。然而，在临床前小鼠模型中，使用靶向PD-1/PD-L1的mAb的单一疗法仅展示适度活性，从而表明单独靶向此轴可能不能在所有环境中带来持久抗肿瘤免疫应答，并且强调了对组合方法的需求。

[0075] 相较于使用单一12Gy剂量(30)，结果证明PD-L1的上调在涉及使用5个每日部分中的约10Gy递送分割RT的更低生物学有效剂量下发生。鉴于每个部分的这种剂量更常用于常规临床实践中，这是重要的发现。若干研究已经评定了RT剂量分割对抗肿瘤免疫应答和肿瘤微环境的影响；比较了单次消融剂量、大分割和分割RT(4、5、25、26、33、34)。然而，这些研究的结果是不确定的，并且最优RT递送和RT剂量分割对PD-L1的肿瘤细胞表达的影响需要进一步研究。

[0076] 先前，没有研究解决了定序对RT和αPD-L1 mAb疗法的活性的影响。鉴于倾向于在临床中采用定序的组合方案作为最大化耐受性的策略，这是尤其相关的。显示在RT递送时仅阻断PD-L1可以增强小鼠模型中的治疗应答，其中在完成RT之后7天治疗并不比用单独RT治疗好。此外，数据揭示PD-L1表达在完成分割RT循环之后24小时升高并且保持升高持续完成之后至少7天。此外，发现当相较于对照组时，在RT之后24小时肿瘤浸润$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞上升高的PD-1表达。PD-1的表达据发现在$CD8^+$T细胞对比$CD4^+$T细胞上一致更高。总之，这些数据表明局部分割RT能够引发抗肿瘤$CD8^+$T细胞应答，但是这些可能通过经由PD-1/PD-L1轴信号传导减弱，并且此轴的早期抑制可以产生持久有效的抗肿瘤应答。此外，在与RT组合时，对PD-1/PD-L1轴的慢性对比急性阻断的要求是不清楚的。当与RT递送同时在1周内一周3次给予αPD-L1 mAb对比达3周的延长方案时未观察到存活的差异。这些数据表明与RT的组合方法可以允许实现治疗性抗肿瘤免疫应答所需的αPD-1/PD-L1 mAb疗法的持续时间的减少。这些数据一起对临床试验设计具有重要意义。

[0077] 总之，该研究证明用分割RT治疗导致PD-L1的肿瘤细胞表达上调并且阻断PD-1/PD-L1轴能够增强在多个同系小鼠癌症模型中对分割RT的免疫应答。数据表明αPD-L1 mAb与RT的剂量时程可以产生治疗性免疫应答，具有降低肿瘤负荷且改善存活的能力。这种治疗组合可以是用于治疗许多实体恶性肿瘤的有希望的方法，其中通常使用RT并且明确批准转换到早期临床试验。

实例9.治疗方案

[0078] 患者A具有结肠直肠癌。在第1周，患者A接受有效量的在五个部分中的放射疗法。在第1周，患者A还在第1天、第3天和第5天接受治疗剂量的MEDI4736。患者A重复此方案持续第2、3、4、和5周。

[0079] 患者B具有乳腺癌。在第1周，患者B接受有效量的放射疗法。在第1周，患者B还在第5天接受治疗剂量的MEDI4736。患者B重复此方案持续第3、5、和7周。

实例10.某些实施例

[0080] 以下项目提供在此披露的某些实施例。

[0081] 项目1.一种治疗患者的癌症的方法，该方法包括

a.给予至少一个剂量的放射疗法；并且

b.给予至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂，

其中至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂在与放射疗法剂量同一天或达且包括4天之后给予。

[0082] 项目2.如项目1所述的方法，其中该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂是至少一种PD-1和/或PD-L1抗体或其功能部分。

[0083] 项目3.如项目1-2中任一项所述的方法，其中该放射疗法剂量是约11Gy或更低。

[0084] 项目4.如项目3所述的方法，其中该放射疗法剂量是约10Gy或更低。

[0085] 项目5.如项目1-4中任一项所述的方法，其中该放射疗法是分割放射疗法。

[0086] 项目6.如项目5所述的方法，其中该分割放射疗法包括从2至7个部分。

[0087] 项目7.如项目6所述的方法，其中该分割放射疗法包括5个部分。

[0088] 项目8.如项目5-7中任一项所述的方法，其中这些放射疗法部分是在连续天数给予的。

[0089] 项目9.如项目5-8中任一项所述的方法，其中这些放射疗法部分是在第1天、第2天、第3天、第4天、以及第5天给予的。

[0090] 项目10.如项目7-9中任一项所述的方法，其中该放射疗法包括在5个部分中约10Gy。

[0091] 项目11.如项目1-10中任一项所述的方法，其中该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂是在第1天给予的。

[0092] 项目12.如项目1-11中任一项所述的方法，其中该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂是在第5天给予的。

[0093] 项目13.如项目1-12中任一项所述的方法，其中多次给予该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂。

[0094] 项目14.如项目1-13中任一项所述的方法，其中该至少一种PD-1和/或PD-L1拮抗剂一周3次给予。

[0095] 项目15.如项目1-14中任一项所述的方法，其中该抗PD-1和/或PD-L1抗体或其功能部分是MEDI4736。

[0096] 项目16.如项目1-15中任一项所述的方法，其中该抗PD-1和/或抗PD-L1抗体或其功能部分是潘布陆利珠单抗、尼沃鲁单抗、BMS-936558、AMP-224或MPDL3280A。

[0097] 项目17.如项目1-16中任一项所述的方法，其中该癌症是黑色素瘤、结肠直肠癌或乳腺癌。

[0098] 项目18.如项目1-17中任一项所述的方法，其中进行多于一个治疗周期。

[0099] 项目19.如项目18所述的方法，其中进行从2-8个治疗周期。

[0100] 项目20.如项目18-19中任一项所述的方法，其中这些治疗周期是每周。

[0101] 项目21.如项目18-19中任一项所述的方法，其中这些治疗周期是每隔一周。

参考文献

[0102] 1.D.费瑞伦(D.Verellen)等人，图像引导的放射疗法中的创新(Innovations in image-guided radiotherapy).癌症自然评论(Nat Rev Cancer)7,949-960(2007)。

[0103] 2.L.J.李(L.J.Lee)等人,用于乳腺癌的放射疗法(RT)中的创新(Innovations in radiation therapy(RT)for breast cancer).乳腺(Breast)18增刊3,S103-111(2009)。

[0104] 3.E.卡皮腾(E.Kapiteijn)等人,与用于可切除的直肠癌的全直肠系膜切除术组合的术前放射疗法(Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer).新英格兰医学杂志(N Engl J Med)345,638-646(2001)。

[0105] 4.Y.李(Y.Lee)等人,消融放射对局部肿瘤的治疗作用需要CD8+T细胞:改变用于癌症治疗的策略(Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8+ T cells:changing strategies for cancer treatment).血液(Blood)114,589-595(2009)。

[0106] 5.A.A.卢加德(A.A.Lugade)等人,B16黑色素瘤肿瘤的局部放射疗法增加运输至肿瘤的肿瘤抗原特异性效应细胞的产生(Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor).免疫学杂志(J Immunol)174,7516-7523(2005)。

[0107] 6.L.阿佩多(L.Apetoh)等人,免疫系统对抗癌化学疗法和放射疗法的Toll样受体4依赖性贡献(Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy).自然医学(Nat Med)13,1050-1059(2007)。

[0108] 7.S.J.加尔达(S.J.Gardai)等人,细胞表面钙网蛋白通过吞噬细胞上LRP的反式活化引发存活或凋亡细胞的清除(Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte).细胞(Cell)123,321-334(2005)。

[0109] 8.F.基林格利(F.Ghiringhelli)等人,树突细胞中NLRP3炎性体的活化诱导针对肿瘤的IL-1β依赖性适应性免疫(Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1beta-dependent adaptive immunity against tumors).自然医学(Nat Med)15,1170-1178(2009)。

[0110] 9.Y.马(Y.Ma)等人,抗癌化学疗法诱导的抗原呈递细胞的瘤内募集和分化(Anticancer chemotherapy-induced intratumoral recruitment and differentiation of antigen-presenting cells).免疫(Immunity)38,729-741(2013)。

[0111] 10.J.霍尼丘奇(J.Honeychurch)等人,照射的淋巴瘤细胞的免疫原性潜力通过佐剂免疫疗法和局部巨噬细胞群体的调节得以增强(Immunogenic potential of irradiated lymphoma cells is enhanced by adjuvant immunotherapy and modulation of local macrophage populations).白血病和淋巴瘤(Leuk Lymphoma)54,2008-2015(2013)。

[0112] 11.B.卡明斯(B.Cummings)等人,比较局部晚期头颈癌中四周的超分割与常规放射疗法的随机试验的五年结果(Five year results of a randomized trial comparing hyperfractionated to conventional radiotherapy over four weeks in locally advanced head and neck cancer).放射疗法与肿瘤学(Radiother Oncol)85,7-16(2007)。

[0113] 12.H.董(H.Dong)等人,肿瘤相关的B7-H1促进T细胞凋亡:免疫逃避的潜在机制(Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis:a potential mechanism of immune evasion).自然医学(Nat Med)8,793-800(2002)。

[0114] 13.G.J.弗里曼(G.J.Freeman)等人,通过新颖的B7家族成员结合PD-1免疫抑制性受体导致淋巴细胞活化的负调控(Engagement of the PD-1immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation).实验医学杂志(J Exp Med)192,1027-1034(2000)。

[0115] 14.M.J.布特(M.J.Butte)等人,程序性死亡-1配体1与B7-1共刺激分子特异性地相互作用以便抑制T细胞应答(Programmed death-1 ligand 1interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses).免疫(Immunity)27,111-122(2007)。

[0116] 15.S.施普兰格尔(S.Spranger)等人,黑色素瘤肿瘤微环境中PD-L1、IDO和T(regs)的上调由CD8(+)T细胞驱动(Up-regulation of PD-L1,IDO,and T(regs)in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+)T cells).科学转化医学(Sci Transl Med)5,200ra116(2013)。

[0117] 16.J.M.陶布(J.M.Taube)等人,人黑色素细胞病变中炎症应答与B7-H1表达的共定位支持免疫逃逸的适应性抗性机制(Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape).科学转化医学(Sci Transl Med)4,127ra137(2012)。

[0118] 17.M.斯诺尔(M.Sznol)等人,在晚期人癌症的治疗中的PD-1和B7-H1(PD-L1)的拮抗剂抗体(Antagonist antibodies to PD-1 and B7-H1(PD-L1)in the treatment of advanced human cancer).临床癌症研究(Clin Cancer Res)19,1021-1034(2013)。

[0119] 18.J.R.布拉默(J.R.Brahmer)等人,单药抗程序性死亡-1(MDX-1106)在难治性实体肿瘤中的I期研究:安全性、临床活性、药效学和免疫相关因素(Phase I study of single-agent anti-programmed death-1(MDX-1106)in refractory solid tumors:safety,clinical activity,pharmacodynamics,and immunologic correlates).临床肿瘤学杂志(J Clin Oncol)28,3167-3175(2010)。

[0120] 19.J.R.布拉默等人,抗PD-L1抗体在晚期癌症患者中的安全性和活性(Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer).新英格兰医学杂志(N Engl J Med)366,2455-2465(2012)。

[0121] 20.O.哈米德(O.Hamid)等人,黑色素瘤中兰布罗利珠单抗(抗PD-1)的安全性和肿瘤应答(Safety and tumor responses with lambrolizumab(anti-PD-1)in melanoma).新英格兰医学杂志(N Engl J Med)369,134-144(2013)。

[0122] 21.E.J.利普森(E.J.Lipson)等人,使用抗PD-1抗体的持久癌症消退停止治疗和有效再诱导治疗(Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody).临床癌症研究(Clin Cancer Res)19,462-468(2013)。

[0123] 22.A.近藤(A.Kondo)等人,在骨髓增生异常综合征中干扰素-γ和肿瘤坏死因子-α经由胚细胞中的核因子-κB活化诱导免疫抑制分子B7-H1(Interferon-gamma and tumor

necrosis factor-alpha induce an immunoinhibitory molecule,B7-H1,via nuclear factor-kappaB activation in blasts in myelodysplastic syndromes).血液(Blood)116,1124-1131(2010)。

[0124] 23.S.L.托帕利安(S.L.Topalian)等人,抗PD-1抗体在癌症中的安全性、活性与免疫相关因素(Safety,activity,and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer).新英格兰医学杂志(N Engl J Med)366,2443-2454(2012)。

[0125] 24.S.L.托帕利安等人,接受尼沃鲁单抗的晚期黑色素瘤患者中的持久肿瘤缓解和长期安全性(Durable Tumor Remission,and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab).临床肿瘤学杂志,(2014)。

[0126] 25.M.Z.德万(M.Z.Dewan)等人,当与抗CTLA-4抗体组合时,分割而非单剂量放射疗法诱导免疫介导的远位作用(Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4antibody).临床癌症研究(Clin Cancer Res)15,5379-5388(2009)。

[0127] 26.S.J.多维迪(S.J.Dovedi)等人,TLR7激动剂与放射的组合的全身递送在淋巴瘤小鼠模型中引发持久抗肿瘤免疫应答(Systemic delivery of a TLR7 agonist in combination with radiation primes durable antitumor immune responses in mouse models of lymphoma).血液(Blood)121,251-259(2013)。

[0128] 27.J.霍尼丘奇等人,抗CD40单克隆抗体疗法与照射的组合产生对B细胞淋巴瘤的CD8 T细胞依赖性免疫力(Anti-CD40monoclonal antibody therapy in combination with irradiation results in a CD8 T-cell-dependent immunity to B-cell lymphoma).血液(Blood)102,1449-1457(2003)。

[0129] 28.B.C.伯内特(B.C.Burnette)等人,放射疗法的功效依赖于i型干扰素依赖性先天性和适应性免疫的诱导(The efficacy of radiotherapy relies upon induction of type i interferon-dependent innate and adaptive immunity).癌症研究(Cancer Res)71,2488-2496(2011)。

[0130] 29.J.Y.金姆(J.Y.Kim)等人,通过热休克和电离放射增加NKG2D配体以及对NK细胞介导的肿瘤细胞的细胞毒性的敏感性(Increase of NKG2D ligands and sensitivity to NK cell-mediated cytotoxicity of tumor cells by heat shock and ionizing radiation).实验和分子医学(Exp Mol Med)38,474-484(2006)。

[0131] 30.L.登(L.Deng)等人,照射和抗PD-L1治疗协同促进小鼠中的抗肿瘤免疫力(Irradiation and anti-PD-L1 treatment synergistically promote antitumor immunity in mice).临床研究杂志(J Clin Invest)124,687-695(2014)。

[0132] 31.J.N.欧(J.N.Ou)等人,TNF-α和TGF-β反向调控全身性红斑狼疮中单核细胞上的PD-L1表达(TNF-alpha and TGF-beta counter-regulate PD-L1 expression on monocytes in systemic lupus erythematosus).科学报告(Sci Rep)2,295(2012)。

[0133] 32.S.寺脇(S.Terawaki)等人,IFN-α直接促进程序性细胞死亡-1转录且限制T细胞介导的免疫的持续时间(IFN-alpha directly promotes programmed cell death-1 transcription and limits the duration of T cell-mediated immunity).免疫学杂志(JImmunol)186,2772-2779(2011)。

[0134] 33.D.绍奥厄(D.Schaue)等人,用分割放射最大化肿瘤免疫力(Maximizing tumor immunity with fractionated radiation).国际放射肿瘤学·生物学·物理学杂志(Int J Radiat Oncol Biol Phys)83,1306-1310(2012)。

等效物

[0135] 前述书面说明书被认为足以使本领域的技术人员能够实践这些实施例。前述描述和实例详述了某些实施例,并且描述了诸位发明人所期望的最佳模式。然而,将了解到,无论前述内容以文本形式表现的如何详细,这些实施例仍可以许多方式实践,并且权利要求书包括其任何等效物。

[0136] 如在此使用,术语约是指数值,包括例如整数、分数和百分比,无论是否明确指示。术语约通常是指本领域的普通技术人员将认为等效于所列举的值(例如,具有相同的功能或结果)的数值范围(例如,所列举值的+/-5%-10%)。在一些情况下,术语约可以包括四舍五入成最接近有效数字的数值。

序列表

<110> 免疫医疗有限公司 (MEDIMMUNE LIMITED)
曼彻斯特大学 (THE UNIVERSITY OF MANCHESTER)

<120> 使用针对PD-1和PD-L1的拮抗剂与放射疗法的组合的癌症治疗方法

<130> B7H1-275WO1

<140>
<141>

<150> 62/013,157
<151> 2014-06-17

<160> 93

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 1
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

[0001] Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 2
<211> 88
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 2
Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val Phe Trp Tyr Gln
1 5 10 15

Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Glu Asp Ser Lys
20 25 30

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu Asp Glu Ala Asp
50 55 60

Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His Arg Val Phe Gly
65 70 75 80

Gly Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
85

<210> 3
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 3
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0002]

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Gly Glu Gln Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Trp Asn Tyr Gly Tyr Tyr Asp Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 4
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 4
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Phe Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ile
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 5
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 5
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

[0003] Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 6
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 6
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 7
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 7
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0004]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Arg Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Leu His Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 8
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ile Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 9
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 9
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0005]

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Gly Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gln Leu Tyr Ser Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 10
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 11
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 11
[0006] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Phe Thr Phe Ser Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
85 90 95

Ala Lys Val Leu Val Gly Phe Asn Asn Gly Cys Trp Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 12
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Asn Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 13
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

[0007]

<400> 13
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 14
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val
20 25 30

Phe Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 15
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

[0008] <220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 15
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 16
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 16
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 17
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

[0009]

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 17
Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Gly Gly Trp Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 18
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 18
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
100 105

<210> 19
<211> 120
[0010] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 19
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Met Trp Ala Gly Gly Gly Thr Asn Ser Asn Ser Val Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ile Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Arg Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Pro Tyr Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 20
Asp Ile Val Thr Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
100 105

[0011]

<210> 21
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 21
Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Ile Ser Asp
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Leu
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Tyr Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Arg Gly Gly Trp Leu Leu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 22
Asp Ile Val Met Thr Glu Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Ser Met Gly Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Asp Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

[0012] Lys

<210> 23
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 23
Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Arg Asp Asn Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Thr Lys Glu Asn Trp Val Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Leu Thr Leu Ser Ser
115

<210> 24
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 24
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Arg Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Ser
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

[0013] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 25
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 25
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 26
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 26
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Thr Glu
65 70 75 80

[0014] Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 27
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 27
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Ile Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Ile Tyr Asp Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 28
Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Cys Ala Ser Gln Gly
1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Met Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

[0015] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 29
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 29
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly His Ile Asn Pro Ser Ser Gly Phe Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Tyr Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Asp Tyr Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 30
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Phe Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Val Gln Ser
65 70 75 80

[0016] Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 31
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 31
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Thr Asp Thr Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 32
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 32
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

[0017]
Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 33
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 33
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 34
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 34
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

[0018] Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 35
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 35
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

```
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ser
```

<210> 36
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

```
<400> 36
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
```

[0019]

```
Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Ala Ala Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Arg Ser Lys Ser Ile Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
            100                 105                 110

Ser Ser
```

<210> 37
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

```
<400> 37
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
```

35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Ala Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Arg Ser Lys Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 38
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 38
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
[0020] 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Arg Ser Lys Ser Ile Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 39
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 39
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Ala Phe Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Glu Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 40
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 40
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0021] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Ala Phe Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 41
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 41
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 42
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 42
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Val Ser Tyr Ile
20 25 30

[0022]

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Ala Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 43
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 43
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Val Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Ala Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 44
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 44
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

[0023] Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 45
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 45
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 46
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 46
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0024]
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 47
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Ser Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 48
[0025] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 49
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 49
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 50
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

[0026]

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 50
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Ser Phe Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51

<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 51
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Leu Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

[0027]

<210> 52
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 52
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 53
<211> 106

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 53
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Leu Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 54
<211> 106
<212> PRT
[0028] <213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 54
Gln Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 55
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 55
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Val Ala Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

[0029]

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 56
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Ile Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 57

<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 57
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

[0030]

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 58
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 59
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 59
Gln Val Tyr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Asn Val Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

[0031]

Ser

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 60
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 61
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 61
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0032] Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Glu Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 62
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 63
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 63
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
20 25 30

Ser Phe Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

[0033] Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asp Glu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 64
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 65
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 65
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

[0034] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Gly Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 66
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 66
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 67
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 67
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Leu Ser Arg Ser
20 25 30

Ser Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Ala Ser Ile Phe Tyr Ser Gly Glu Thr Tyr Phe Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Arg Asn Gln Phe
65 70 75 80

[0035]

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asp Glu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 68
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 69
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 69
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Thr Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

[0036]
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 70
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 71
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 71
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

[0037] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 72
<211> 87
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 72
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
85

<210> 73
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 73
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Leu His Ala Asp Thr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0038]

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Ile Gln Leu Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 74
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 74
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 75
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 75
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Gly Ile Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn His Ala Gln Lys Phe
50 55 60

[0039] Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gln Gly Ile Ala Ala Ala Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 76
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 76
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 77
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 77
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Val Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0040]

Ser Gly Ile Ser Gly Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 78
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 78
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 79
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 79
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

[0041]

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 80
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 81
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 81
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

[0042]

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Tyr Asp Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 82
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 82
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 83
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意-“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 83
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

[0043]
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Ala Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Ser Gly Trp Ser Arg Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 84
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 84
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 85
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 85
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Glu Pro Gly Ser
1 5 10 15

[0044] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Leu Phe Gly Ile Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Lys Tyr Ser Tyr Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 86
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 86

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 87
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 87
[0045] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Arg Gly Arg Ile Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Arg Phe Arg Tyr Phe Asp Trp Phe Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”

<400> 88
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 89
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意="人工序列的描述：合成多肽"

[0046]

<400> 89
Met Glu Thr Gly Leu Arg Trp Leu Leu Leu Val Ala Val Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Leu Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro
20 25 30

Gly Thr Pro Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Ile Thr
35 40 45

Asn Tyr His Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
50 55 60

Trp Ile Gly Val Ile Thr Ser Ser Gly Ile Gly Ser Ser Ser Thr Thr
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser
85 90 95

Thr Thr Val Asn Leu Arg Ile Thr Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Tyr Phe Thr Asn Thr Tyr Tyr Ala Leu
115 120 125

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 90
<211> 116

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成多肽”
<400> 90
Met Asp Thr Arg Ala Pro Thr Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser
20 25 30

Thr Ser Thr Ala Val Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser
35 40 45

Gln Ser Ile Ser Val Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
50 55 60

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Arg Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr
85 90 95

Ile Ser Gly Val Gln Arg Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly
100 105 110

Ser Ala Gly Ser
115

[0047]

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 91
Ser Pro Ser Tyr Val Tyr His Gln Phe
1 5

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成肽”
<400> 92
Thr Pro His Pro Ala Arg Ile Gly Leu
1 5

<210> 93
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注意=“人工序列的描述：合成肽”

<400> 93
Thr Pro His Ala Arg Ile Gly Leu

[0048] 1 5

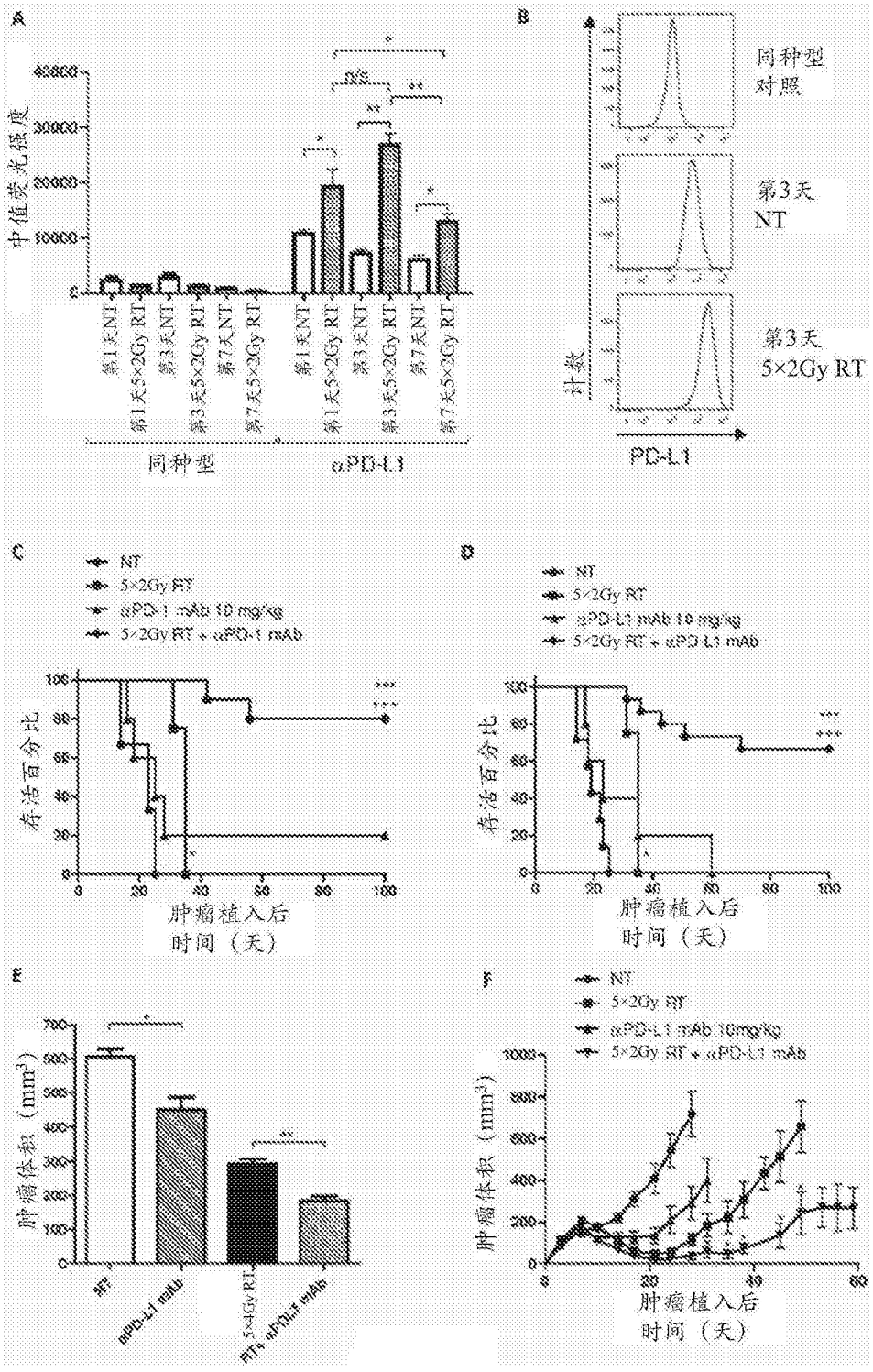

A
中值荧光强度
第1天NT
第1天5×2Gy RT
第3天NT
第3天5×2Gy RT
第7天NT
第7天5×2Gy RT
同种型
αPD-L1
B
同种型对照
第3天 NT
第3天 5×2Gy RT
计数
PD-L1
C
NT
5×2Gy RT
αPD-1 mAb 10 mg/kg
5×2Gy RT + αPD-1 mAb
存活百分比
肿瘤植入后时间（天）
D
NT
5×2Gy RT
αPD-L1 mAb 10 mg/kg
5×2Gy RT + αPD-L1 mAb
存活百分比
肿瘤植入后时间（天）
E
肿瘤体积（mm³）
NT
αPD-L1 mAb
5×4Gy RT
RT + αPD-L1 mAb
F
NT
5×2Gy RT
αPD-L1 mAb 10mg/kg
5×2Gy RT + αPD-L1 mAb
肿瘤体积（mm³）
肿瘤植入后时间（天）

图1

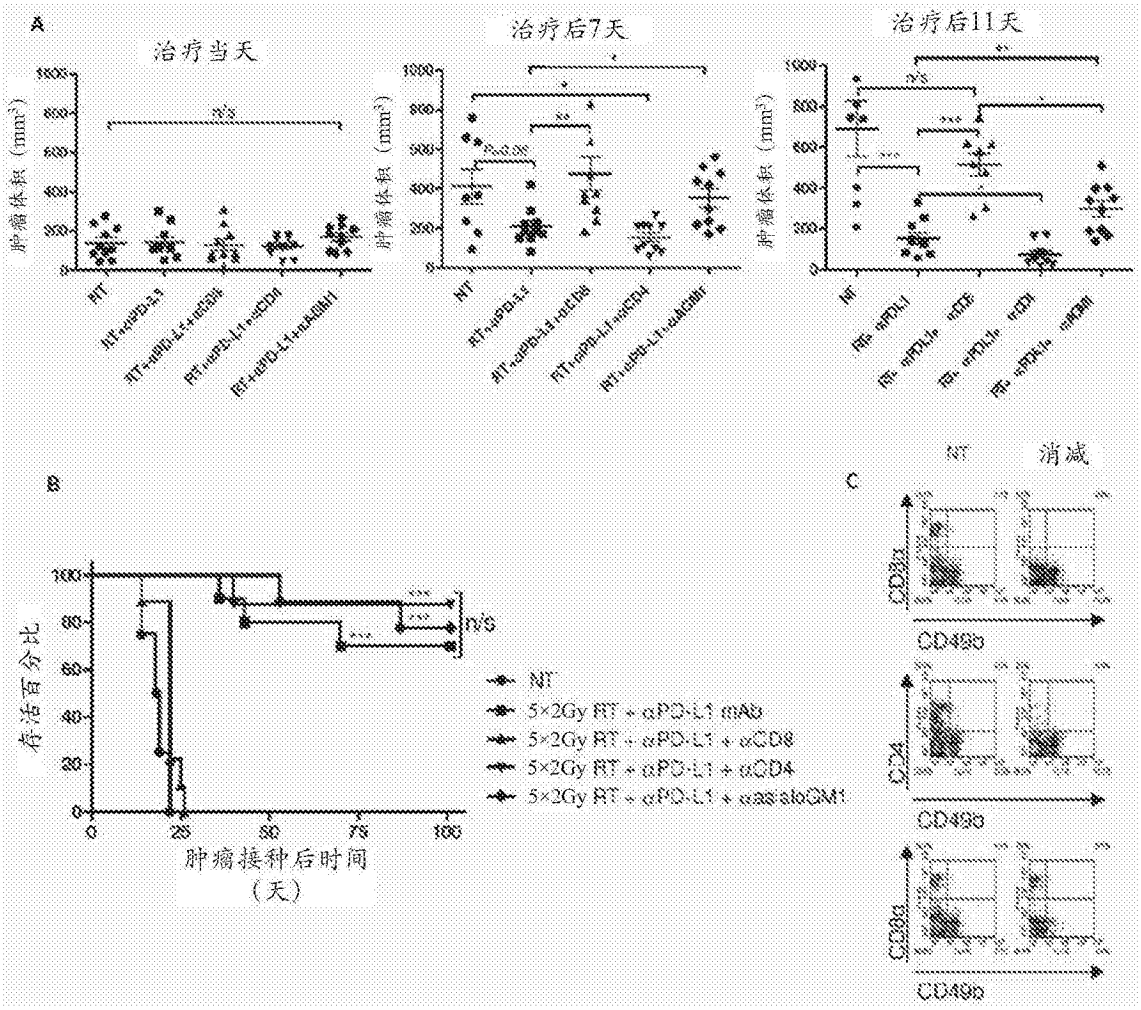

A
治疗当天
治疗后7天
治疗后11天
肿瘤体积（mm³）
NT
5×2Gy RT + αPD-L1 mAb
5×2Gy RT + αPD-L1 + αCD8
5×2Gy RT + αPD-L1 + αCD4
5×2Gy RT + αPD-L1 + αasialoGM1
B
存活百分比
肿瘤接种后时间（天）
n/s
C
NT
消减
CD3ε
CD49b
CD4
CD8α

图2

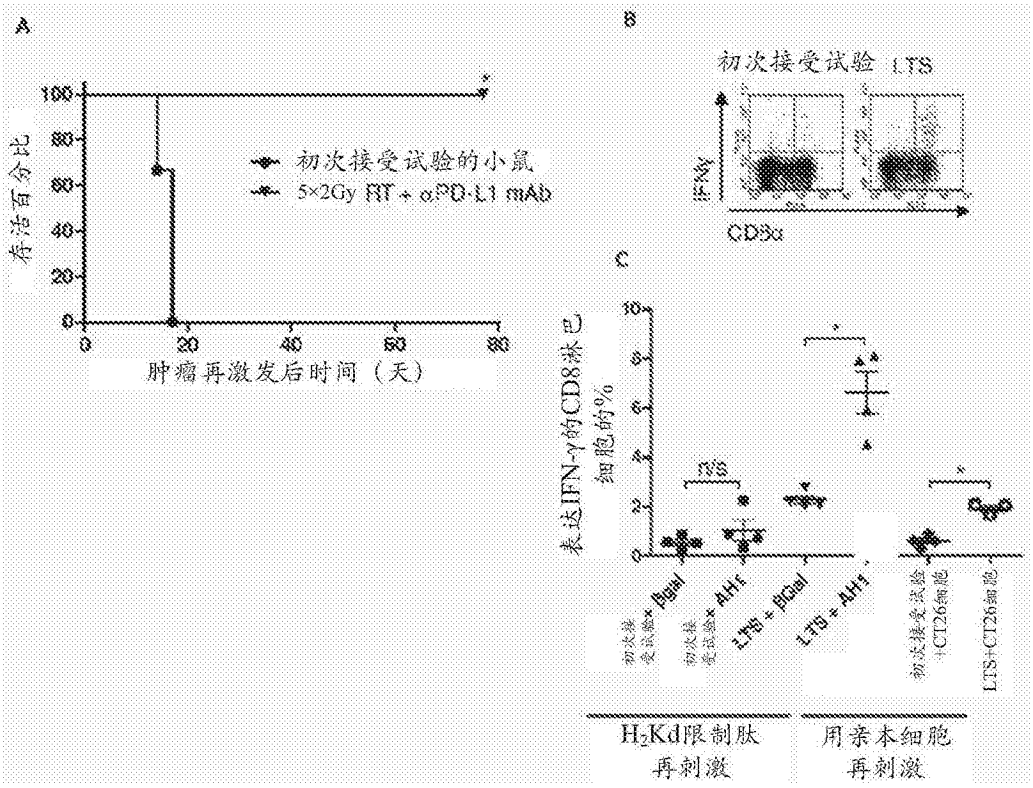

A
存活百分比
初次接受试验的小鼠
5×2Gy RT + αPD-L1 mAb
肿瘤再激发后时间（天）
B
初次接受试验 LTS
IFN-γ
CD8α
C
表达IFN-γ的CD8淋巴细胞的%
LTS
初次接受试验 + PBS
初次接受试验 + AH1
LTS + PBS
LTS + AH1
初次接受试验 + CT26细胞
LTS+CT26细胞
H2Kd限制肽再刺激
用亲本细胞再刺激

图3

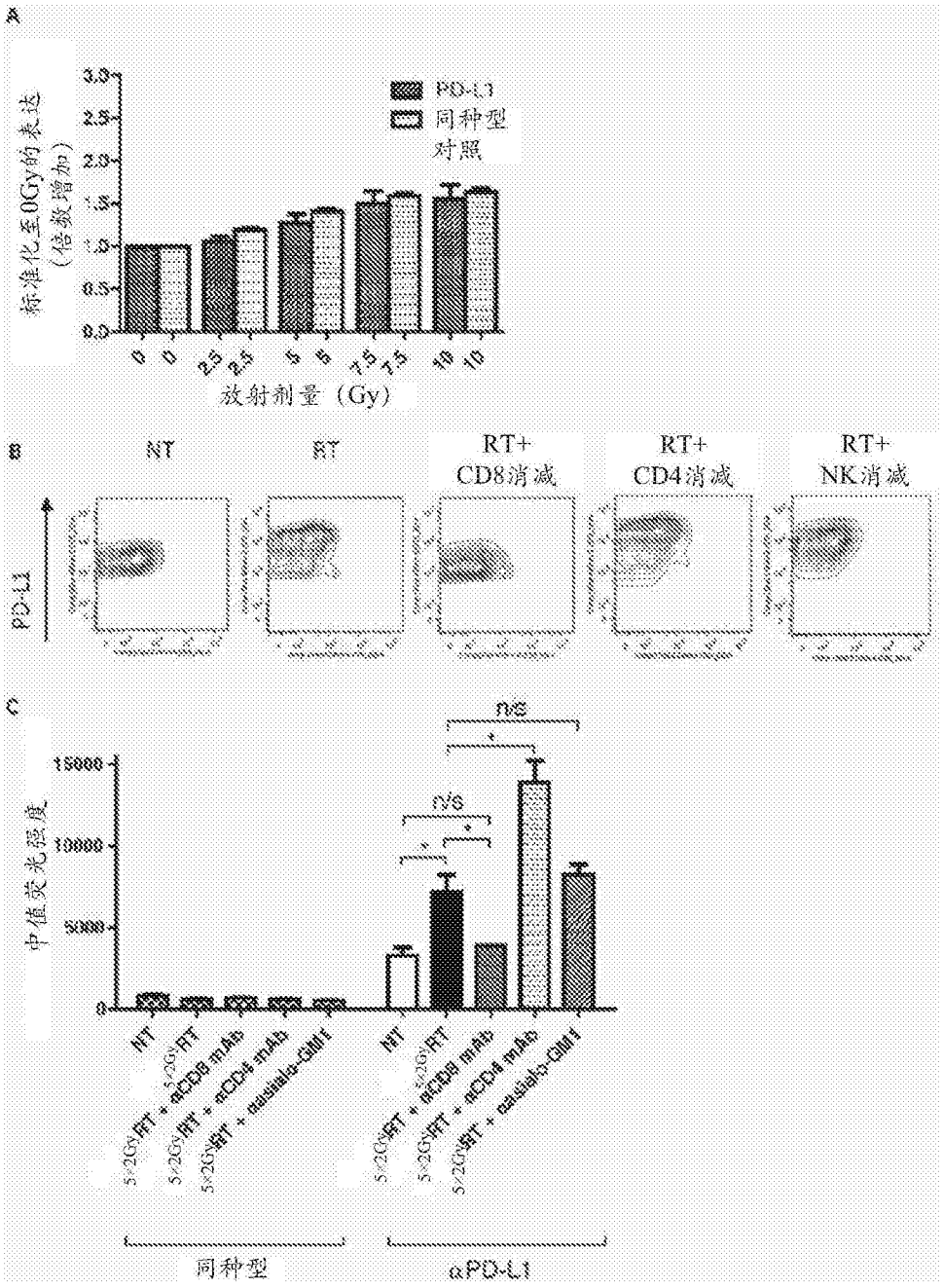

A
标准化至0Gy的表达
（倍数增加）
PD-L1
同种型
对照
放射剂量（Gy）
B
NT
RT
RT+
CD8消减
RT+
CD4消减
RT+
NK消减
PD-L1
C
中值荧光强度
同种型
αPD-L1

图4

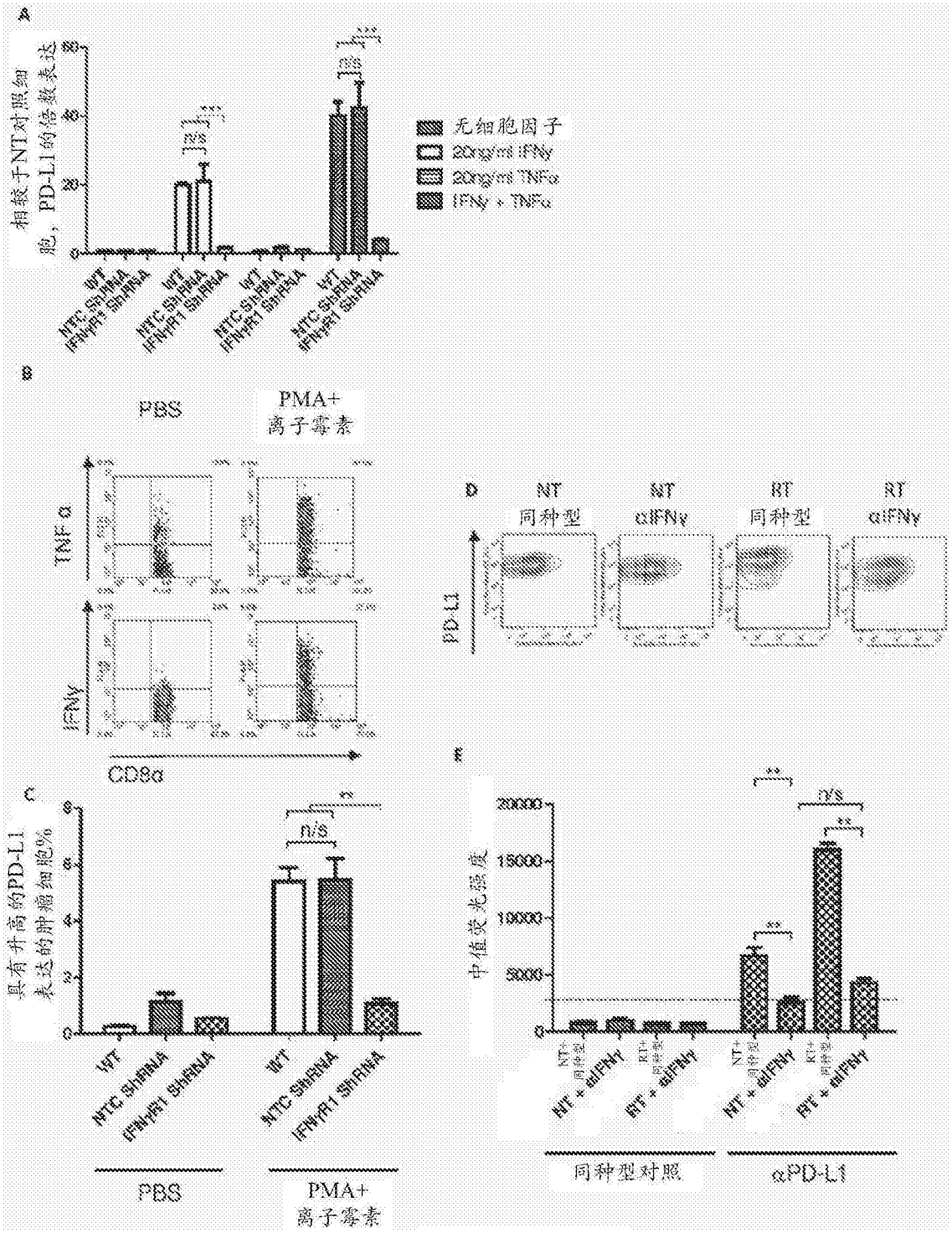

A
相较于NT对照细胞，PD-L1的倍数表达
无细胞因子
20ng/ml IFNγ
20ng/ml TNFα
IFNγ + TNFα
WT
NTC shRNA
IFNγR1 shRNA
B
PBS
PMA+离子霉素
TNF α
IFNγ
CD8α
D
NT 同种型
NT αIFNγ
RT 同种型
RT αIFNγ
PD-L1
C
具有升高的PD-L1表达的肿瘤细胞%
n/s
PBS
PMA+离子霉素
E
中值荧光强度
同种型对照
αPD-L1

图5

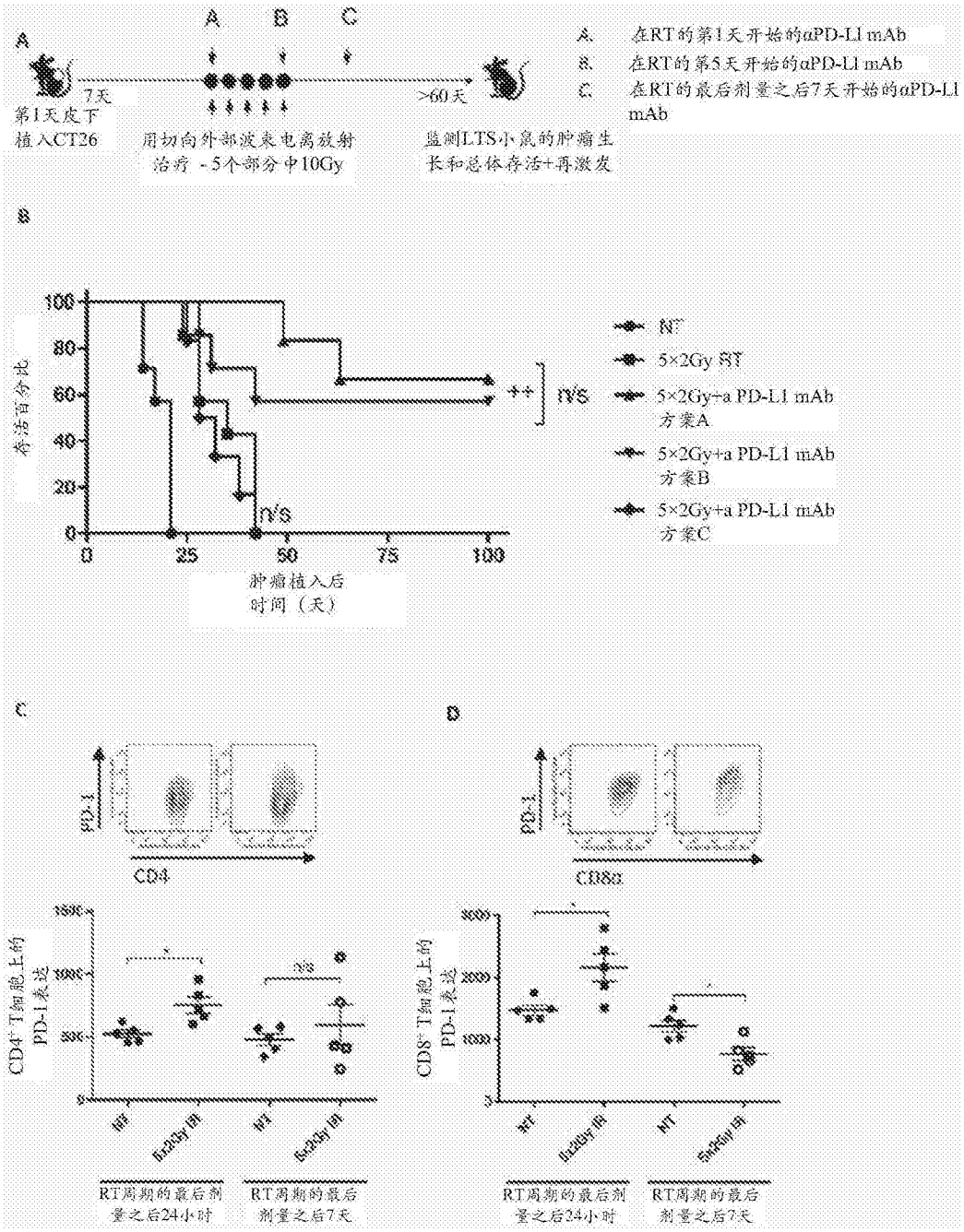

A
A
B
C
7天
第1天皮下
植入CT26
用切向外部波束电离放射
治疗 - 5个部分中10Gy
>60天
监测LTS小鼠的肿瘤生
长和总体存活+再激发
A. 在RT的第1天开始的αPD-L1 mAb
B. 在RT的第5天开始的αPD-L1 mAb
C. 在RT的最后剂量之后7天开始的αPD-L1 mAb
B
存活百分比
肿瘤植入后
时间（天）
NT
5×2Gy RT
5×2Gy+a PD-L1 mAb
方案A
5×2Gy+a PD-L1 mAb
方案B
5×2Gy+a PD-L1 mAb
方案C
++
NS
NS
C
D
PD-1
CD4
CD8α
CD4+ T细胞上的
PD-1表达
CD8+ T细胞上的
PD-1表达
RT周期的最后剂
量之后24小时
RT周期的最后
剂量之后7天

图6

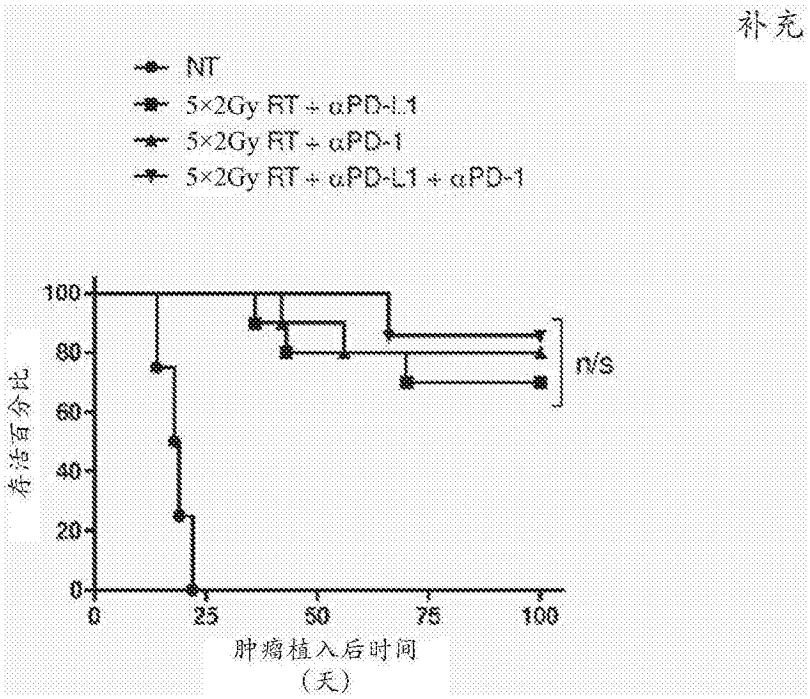

补充
NT
5×2Gy RT + αPD-L1
5×2Gy RT + αPD-1
5×2Gy RT + αPD-L1 + αPD-1
存活百分比
100
80
60
40
20
0
0
25
50
75
100
肿瘤植入后时间
（天）
n/s

图7

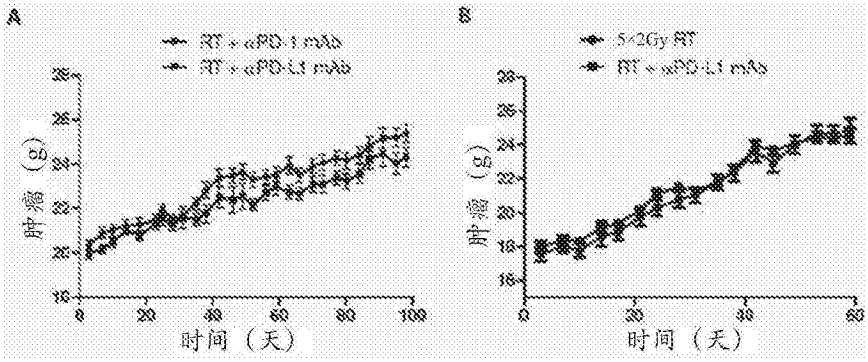

A
RT + αPD-1 mAb
RT + αPD-L1 mAb
肿瘤（g）
时间（天）
B
5×2Gy RT
RT + αPD-L1 mAb
肿瘤（g）
时间（天）

图8

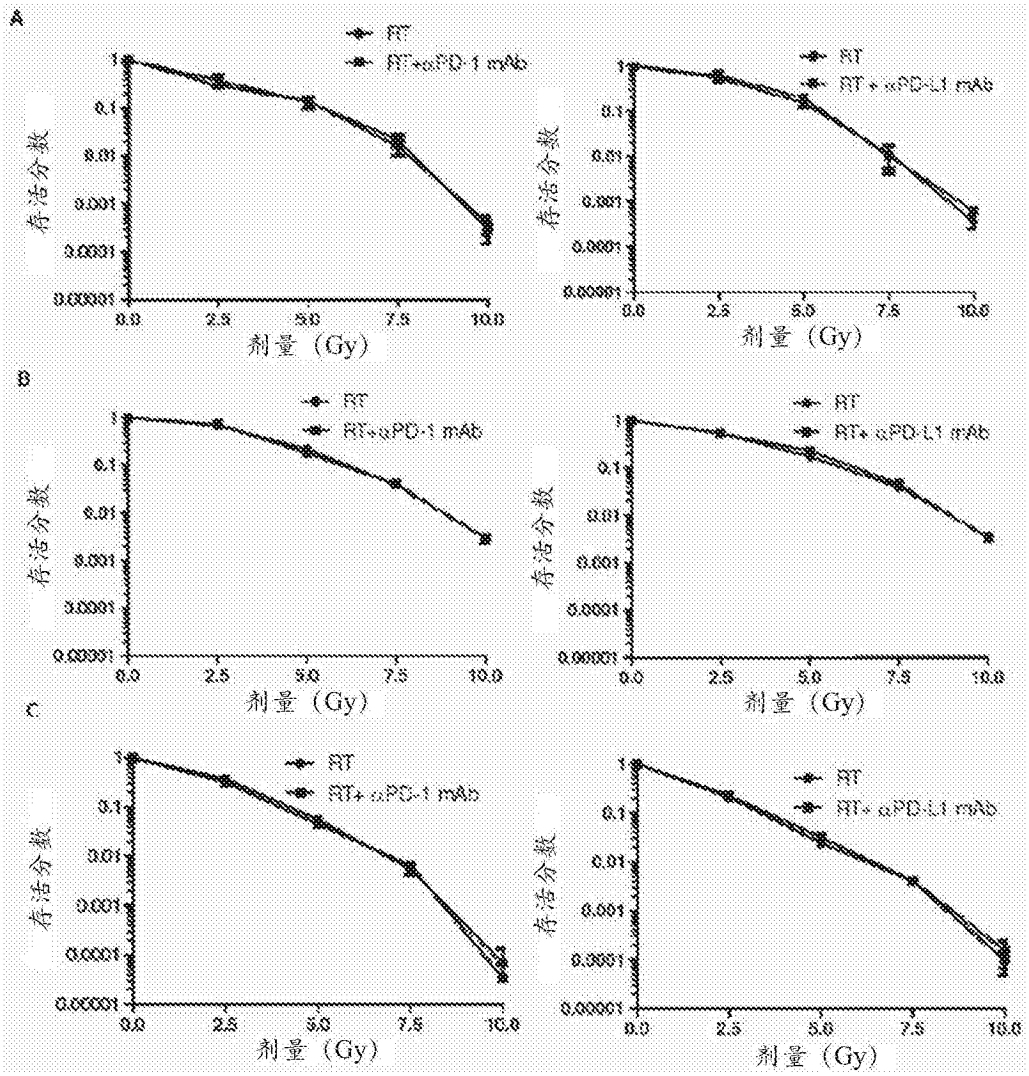


图9

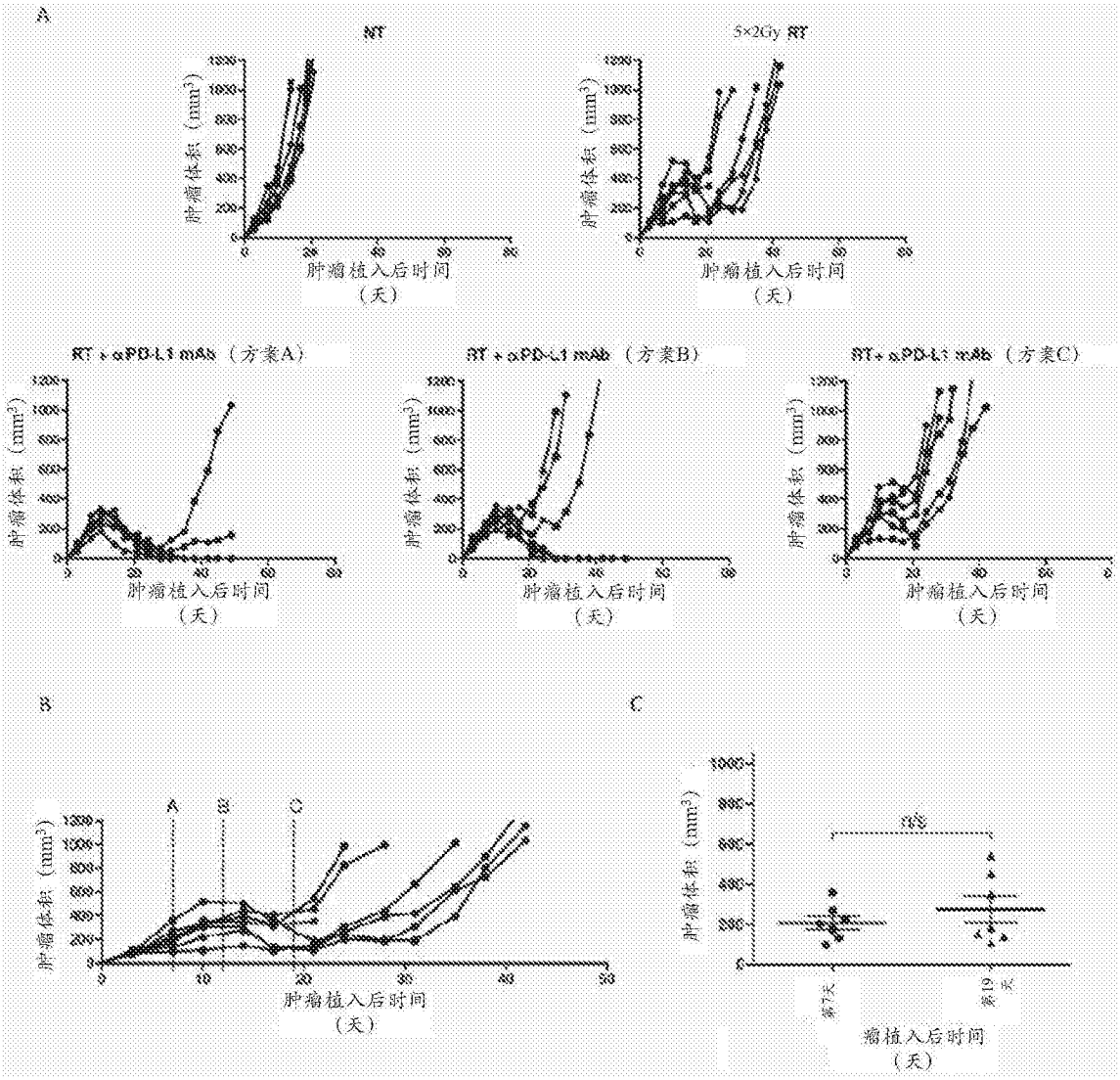

A
RT
5×2Gy RT
肿瘤体积（mm³）
肿瘤植入后时间
（天）
RT + αPD-L1 mAb（方案A）
RT + αPD-L1 mAb（方案B）
RT + αPD-L1 mAb（方案C）
B
A
B
C
C
肿瘤植入后时间
（天）

图10

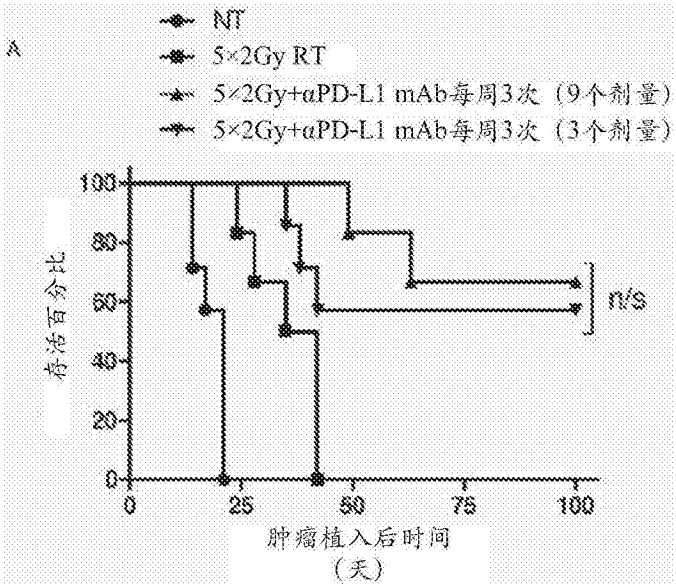

A
NT
5×2Gy RT
5×2Gy+αPD-L1 mAb每周3次（9个剂量）
5×2Gy+αPD-L1 mAb每周3次（3个剂量）
存活百分比
100
80
60
40
20
0
0
25
50
75
100
肿瘤植入后时间
（天）
n/s

图11