201713683

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201713683 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：105120767 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 06 月 30 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/725 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
C12N5/0783 (2010.01) *C12N15/115 (2010.01)*
A61K39/00 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/07/01 美國 62/187,507
2015/07/01 英國 1511546.2

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

(72)發明人：馬爾 安德列 MAHR, ANDREA (DE) ；文史恩克 湯尼 WEINSCHENK, TONI (DE) ；赫澤爾 海倫 HORZER, HELEN (DE) ；史古兒 奧利佛 SCHOOR, OLIVER (DE) ；弗里切 金斯 FRITSCHE, JENS (DE) ；辛格 哈皮特 SINGH, HARPREET (DE)

(74)代理人：李世章；彭國洋

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：3 共 722 頁

(54)名稱

用於對抗卵巢癌及其他癌症之免疫治療的新穎胜肽及胜肽組合物

NOVEL PEPTIDES AND COMBINATION OF PEPTIDES FOR USE IN IMMUNOTHERAPY AGAINST OVARIAN CANCER AND OTHER CANCERS

(57)摘要

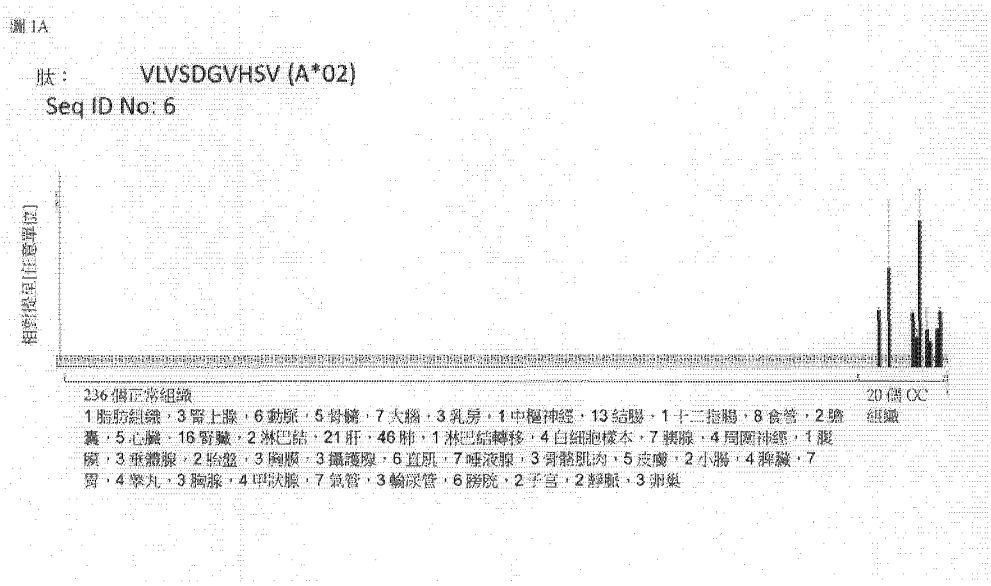
本發明涉及用於免疫治療方法的肽、蛋白質、核酸和細胞。特別是，本發明涉及癌症的免疫療法。本發明還涉及單獨使用或與其他腫瘤相關肽（刺激抗腫瘤免疫反應或體外刺激 T 細胞和轉入患者的疫苗複合物的活性藥物成分）聯合使用的腫瘤相關 T 細胞(CTL)肽表位。與主要組織相容性複合體(MHC)分子結合的肽或與此同類的肽也可能是抗體、可溶性 T 細胞受體和其他結合分子的靶標。

The present invention relates to peptides, proteins, nucleic acids and cells for use in immunotherapeutic methods. In particular, the present invention relates to the immunotherapy of cancer. The present invention furthermore relates to tumorassociated T-cell peptide epitopes, alone or in combination with other tumor-associated peptides that can for example serve as active pharmaceutical ingredients of vaccine compositions that stimulate anti-tumor immune responses, or to stimulate T cells ex vivo and transfer into patients. Peptides bound to molecules of the major histocompatibility complex (MHC), or peptides as such, can also be targets of antibodies, soluble T-cell receptors, and other binding molecules.

指定代表圖：

TW 201713683 A

圖 1A



【發明說明書】

【中文發明名稱】用於對抗卵巢癌及其他癌症之免疫治療的新穎胜肽及胜肽組合物

【英文發明名稱】NOVEL PEPTIDES AND COMBINATION OF PEPTIDES FOR USE IN IMMUNOTHERAPY AGAINST OVARIAN CANCER AND OTHER CANCERS

【技術領域】

【0001】 本發明涉及用於免疫治療方法的肽、蛋白質、核酸和細胞。特別是，本發明涉及癌症的免疫療法。本發明還涉及單獨使用或與其他腫瘤相關肽(刺激抗腫瘤免疫反應或體外刺激T細胞和轉入患者的疫苗複合物的活性藥物成分）聯合使用的腫瘤相關T細胞(CTL)肽表位。與主要組織相容性複合體(MHC)分子結合的肽或與此同類的肽也可能是抗體、可溶性T細胞受體和其他結合分子的靶標。

【0002】 本發明涉及數種新型肽序列及其變體，它們源自人腫瘤細胞的HLA-I類分子，可用于引發抗腫瘤免疫反應的疫苗組合物中或作為開發藥物/免疫活性化合物和細胞的目標。

【先前技術】

【0003】 *卵巢癌*

【0004】 卵巢癌2012年的新發病例估計為239 000例，是女性第七大最常見的癌症，占女性所有癌症的4%。

相對於其他的女性生殖器官癌症，卵巢癌的死亡率往往較高，病死率在資源少的環境下更高。因此，卵巢癌是女性癌症死亡的第八大最常見的原因，有152 000人死亡。2012年，所有新發病例中近55%發生在人類發展水準高或非常高的國家；37%的新發病例和39%的死亡病例發生在歐洲和北美。北歐、東歐、北美和澳洲發病率最高，非洲和亞洲大部分地區相對較低。發病率在人類發展水準很高的某些國家一直呈下降趨勢，特別是歐洲和北美。

【0005】 最常見的卵巢癌症是卵巢癌，這也是致命性最強的婦科惡性腫瘤。基於組織病理學和分子遺傳學，卵巢癌被分成五個主要類型：高級別漿液性癌(70%)、子宮內膜癌(10%)、透明細胞癌(10%)、黏液癌(3%)和低級別漿液性癌(<5%)，共占卵巢癌病例的95%以上。很少見的是惡性生殖細胞瘤（無性細胞瘤、卵黃囊瘤和未成熟畸胎瘤）（占卵巢癌的3%）和潛在惡性性索間質腫瘤(1-2%)（最常見的是顆粒細胞瘤）。

【0006】 10%的病例有卵巢癌家族史；當兩個或更多個一級親屬患有卵巢癌時，風險增加3倍。BRCA1或BRCA2種系突變的女性在70歲前罹患卵巢癌（主要是高級別漿液性癌）的風險為30-70% (Risch et al., 2006)。

【0007】 手術切除是早期和晚期卵巢癌的主要治療方法。手術切除之後使用鉑類似物進行全身化療，但無手術後化療適應症的非常低等級的卵巢癌（IA期、1級）除外。

對於晚期卵巢癌，一線化學療法包括卡鉑與紫杉醇聯合使用，可使用貝伐單抗作為補充。對於鉑類耐藥的卵巢癌的標準治療方法包括使用以下其中一種化療藥物的單一治療：聚乙二醇化脂質體阿黴素、托泊替康、吉西他濱或紫杉醇（S3-Leitlinie maligne Ovarialtumore, 2013）。

【0008】 免疫療法似乎是改善卵巢癌患者治療的一種有前景的策略，因為存在促炎性腫瘤浸潤淋巴細胞，尤其是CD8陽性T細胞與良好的預後相關，腫瘤相關肽特異性T細胞可從癌組織中分離。

【0009】 因此，大量的科學工作投入到卵巢癌不同免疫療法的研究中。已經進行了相當多的臨床前研究和臨床研究，進一步的研究目前正在進行中。對於細胞因子療法、接種疫苗、單克隆抗體治療、細胞過繼轉移和免疫調節，目前已有臨床資料。

【0010】 使用白介素-2、干擾素-α、干擾素-γ或粒細胞-巨噬細胞集落刺激因子的細胞因子治療目的在於增強患者自身的抗腫瘤免疫反應，這些治療已經在小型研究組中顯示出有前景的結果。

【0011】 使用來自幾種腫瘤相關蛋白（HER2/neu、NY-ESO-1、p53、Wilms腫瘤-1）的單個或多個肽或來自自體腫瘤細胞的全腫瘤抗原的I期和II期疫苗接種研究顯示了良好的安全性和耐受性特性，但臨床效果僅為低至中等。

【0012】 特異性識別腫瘤相關蛋白的單克隆抗體被視為可增強對腫瘤細胞的免疫細胞介導的殺傷力。抗CA-125抗體oregovomab和abagovomab以及抗EpCAM抗體catumaxomab在II期和III期研究中取得了有前景的結果。與此相反，抗MUC1抗體HMFG1在III期研究中未能明確地提高生存期。

【0013】 另一種方法使用單克隆抗體來靶向和阻止腫瘤細胞上的生長因子和存活受體。雖然施用曲妥單抗（抗HER2/neu抗體）和MOv18與MORAb-003（抗葉酸受體α抗體）僅對卵巢癌具有有限的臨床益處，但是在標準化療中加入貝伐單抗（抗VEGF抗體）對晚期卵巢癌似乎是有利的。

【0014】 免疫細胞的過繼轉移實現了臨床試驗中的異質結果。自體、體外擴增的腫瘤浸潤性T細胞的過繼轉移在中試試驗中被證明是一種有希望的方法。相反，轉移含有葉酸受體α特異性嵌合抗原受體的T細胞在I期試驗中沒有誘導顯著的臨床反應。用腫瘤細胞裂解物或腫瘤相關蛋白體外刺激的樹突細胞顯示可在轉移後增強抗腫瘤T細胞反應，但T細胞活化的程度與臨床效果無關。在II期研究中，自然殺傷細胞的轉移造成明顯的毒性。

【0015】 內在抗腫瘤免疫性以及免疫治療受免疫抑制腫瘤微環境影響。為了克服這個障礙，免疫調節藥物（如環磷醯胺、抗CD25抗體和聚乙二醇化脂質體阿黴素）與免疫療法組合進行了測試。增強T細胞活性的易普利姆瑪

(Ipilimumab)、抗CTLA4抗體目前有最可靠的資料。易普利姆瑪被證明可在卵巢癌患者中產生顯著的抗腫瘤效果(Mantia-Smaldone et al., 2012)。

【0016】 考慮到治療癌症相關的嚴重副作用和費用，通常有必要確定可用於治療癌症的因子，尤其是卵巢癌。通常也有必要確定代表癌症生物標誌物的因子，尤其是卵巢癌，從而更好地診斷癌症、評估預後和預測治療成功性。

【0017】 癌症免疫治療代表了癌症細胞特異性靶向作用的一個選項，同時最大限度地減少副作用。癌症免疫療法利用存在的腫瘤相關抗原。

【0018】 腫瘤相關抗原(TAA)的目前分類主要包括以下幾組：

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

b) 分化抗原：腫瘤和正常組織(腫瘤源自該組織)都含有TAA。大多數已知的分化抗原發現於黑色素瘤和正常黑色素細胞中。許多此類黑色素細胞譜系相關蛋白參與黑色素的生物合成，因此這些蛋白不具有腫瘤特異性，但是

仍然被廣泛用於癌症的免疫治療。例子包括，但不僅限於，黑色素瘤的酪氨酸酶和 Melan-A/MART-1 或攝護腺癌的 PSA。

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

d) 腫瘤特異性抗原：這些獨特的 TAA 產生于正常基因（如 β-catenin、CDK4 等）的突變。這些分子變化中有一些與致瘤性轉化和/或進展相關。腫瘤特異性抗原一般可在不對正常組織帶來自體免疫反應風險的情況下誘導很強的免疫反應。另一方面，這些 TAA 在多數情況下只與其上確認了有 TAA 的確切腫瘤相關，並且通常在許多個體腫瘤之間並不都共用 TAA。在含有腫瘤特定（相關）同種型蛋白的情況下，如果肽源自腫瘤（相關）外顯子也可能出現肽腫瘤特異性（或相關性）。

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

中導致諸如蛋白拼接的事件，這可能具有也可能不具有腫瘤特異性。

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

【0019】 基於 T細胞的免疫治療靶向作用于主要組織相容性複合體 (MHC) 分子提呈的來源於腫瘤相關蛋白或腫瘤特異性蛋白的肽表位。腫瘤特異性 T淋巴細胞所識別的抗原，即其表位，可以是源自所有蛋白類型的分子，如酶、受體、轉錄因子等，它們在相應腫瘤的細胞中被表達，並且與同源未變的細胞相比，其表達通常上調。

【0020】 MHC分子有兩類：MHC I 類和 MHC II 類。MHC I 類分子由一條 α 重鏈和 β-2-微球蛋白，MHC II 類分子由一條 α 和一條 β 鏈組成。其三位構造形成一個結合槽，用於與肽進行非共價相互作用。

【0021】 大部分有核細胞上都可發現 MHC-I 類分子。他們提呈主要為內源性的蛋白、缺陷核糖體產物 (DRIP) 和較大肽裂解生成的肽。然而，源自內體結構或外源性來源的肽也經常在 MHC-I 類分子上發現。這種 I-類分子非經典提呈方式在文獻中被稱為交叉提呈 (Brossart and Bevan, 1997; Rock et al., 1990)。MHC II 類分子主要發現于專業抗原提呈細胞

(APC)上，並且主要提呈，例如，在內吞作用過程中由APC佔據並且隨後被加工的外源性或跨膜蛋白的肽。

【0022】肽和MHC I類的複合體由負載相應T細胞受體(TCR)的CD8陽性T細胞進行識別，而肽和MHC II類分子的複合體由負載相應TCR的CD4陽性輔助T細胞進行識別。因此，TCR、肽和MHC按照1:1:1的化學計量呈現，這一點已是共識。

【0023】CD4陽性輔助T細胞在誘導和維持CD8陽性細胞毒性T細胞的有效反應中發揮重要作用。腫瘤相關抗原(TAA)衍生的CD4陽性T細胞表位的識別對開發能引發抗腫瘤免疫反應的藥物產品可能非常重要(Gnjatic et al., 2003)。在腫瘤部位，T輔助細胞維持著對細胞毒性T細胞(CTL)友好的細胞因子環境(Mortara et al., 2006)並吸引效應細胞，如CTL、天然殺傷(NK)細胞、巨噬細胞和粒細胞(Hwang et al., 2007)。

【0024】在沒有炎症的情況下，MHC II類分子的表達主要局限於免疫系統細胞，尤其是專業抗原提呈細胞(APC)，例如，單核細胞、單核細胞源性細胞、巨噬細胞、樹突狀細胞。在癌症患者的腫瘤細胞中發現有MHC II類分子的表達(Dengjel et al., 2006)。

【0025】本發明的拉長(較長)肽可作為MHC-II類活性表位。MHC-II類表位活化的輔助T細胞在編排抗腫瘤免疫的CTL效應子功能中發揮著重要作用。觸發

T_{H1} 細胞反應的輔助 T細胞表位支援 CD8 陽性殺傷 T 細胞的效應子功能，其中包括直接作用於腫瘤細胞的細胞毒性功能（該類腫瘤細胞表面顯示有腫瘤相關肽/MHC 複合體）。這樣，腫瘤相關 T 輔助細胞表位單獨使用或與其他腫瘤相關肽結合使用可作為刺激抗腫瘤免疫反應的疫苗化合物的活性藥物成分。

【0026】 哺乳動物（如小鼠）模型顯示，即使沒有CD8陽性T淋巴細胞，CD4陽性T細胞也能透過分泌干擾素-γ(IFNγ)抑制血管生成而足以抑制腫瘤的表現(Beatty and Paterson, 2001; Mumberg et al., 1999)。沒有CD4T細胞作為直接抗腫瘤效應因子的證據(Braumuller et al., 2013; Tran et al., 2014)。

【0027】 由於 HLA II 類分子的組成性表達通常僅限於免疫細胞，因此，直接從原發腫瘤中分離 II 類肽之前被認為是不可能的事。然而，Dengjel 等人成功地在腫瘤中直接識別了多個 MHC II 類表位 (WO 2007/028574, EP 1 760 088 B1)。

【0028】 由於 CD8 依賴型和 CD4 依賴型這兩種反應共同並協同地促進抗腫瘤作用，因此，確定和表徵由CD8+ T細胞（配體：MHC I 類分子 + 肽表位）或 CD4 陽性 T 輔助細胞（配體：MHC II 類分子）識別的腫瘤相關抗原對開發腫瘤疫苗非常重要。

【0029】 對於MHC I 類肽觸發（引發）細胞免疫反應的肽，它也必須與 MHC分子結合。這一過程依賴於 MHC

分子的等位基因以及肽氨基酸序列的特異性多態性。MHC-I類-結合肽的長度通常為8-12個氨基酸殘基，並且在其與MHC分子相應結合溝槽相互作用的序列中通常包含兩個保守殘基（「錨」）。這樣，每個MHC的等位基因都有「結合基序」，從而確定哪些肽能與結合溝槽特異性結合。

【0030】 在MHC-I類依賴性免疫反應中，肽不僅能與腫瘤細胞表達的某些MHC-I類分子結合，而且它們之後還必須能被T細胞負載的特異性T細胞受體(TCR)識別。

【0031】 對於被T淋巴細胞識別為腫瘤特異性抗原或相關性抗原以及用於治療的蛋白質，必須具備特殊的條件。該抗原應主要由腫瘤細胞表達，而不由正常健康組織表達，或表達數量相對較少。在一個優選的實施方案中，與正常健康組織相比，所述肽應在腫瘤細胞中過度提呈。更為適宜的情況是，該相應抗原不僅出現於一種腫瘤中，而且濃度（即每個細胞的相應肽拷貝數目）高。腫瘤特異性抗原和腫瘤相關抗原往往是源自直接參與因細胞週期控制或凋亡抑制中的其功能而發生的正常細胞向腫瘤細胞轉化的蛋白。另外，這些直接導致轉化事件的蛋白的下游靶標可能會被上調，因此可能與腫瘤間接相關。這些間接腫瘤相關抗原也可能是預防接種方法的靶標(Singh-Jasuja et al., 2004)。至關重要的是，表位存在於抗原氨基酸序列中，以確保這種來自腫瘤相關抗原的肽（「免疫原性肽」）可導致體外或體內T細胞反應。

【0032】 基本上，任何能與MHC分子結合的肽都可能充當一個 T細胞表位。誘導體外或體內 T細胞反應的前提是存在具有相應 TCR 的 T細胞並且不存在對該特定表位的免疫耐受性。

【0033】 因此，TAA 是基於 T細胞療法（包括但不限於腫瘤疫苗）研發的起點。識別和表徵 TAA 的方法通常基於對患者或健康受試者 T細胞的使用情況，或基於腫瘤與正常組織肽之間差別轉錄特性或差別表達模式的產生。然而，對腫瘤組織或人腫瘤細胞株中過量表達或選擇性表達的基因的識別並不提供在免疫療法中使用這些基因所轉錄抗原的準確資訊。這是因為，有著相應 TCR 的 T細胞必須要存在而且對這個特定表位的免疫耐受性必須不存在或為最低水準，因此，這些抗原的表位只有一部分適合這種應用。因此，在本發明的一非常優選的實施例中，只選擇那些針對可發現功能性和/或增殖性 T細胞情況的過量提呈或選擇性提呈肽，這一點非常重要。這種功能性 T細胞被定義為在以特異性抗原刺激後能夠克隆地擴展並能夠執行效應子功能（「效應子 T細胞」）的 T細胞。

【0034】 在透過根據本發明的特定 TCR（例如可溶性 TCR）和抗體或其他結合分子（支架）靶向作用於肽-MHC 的情況下，潛在肽的免疫原性是次要的。在這些情況下，提呈是決定因素。

【發明內容】

【0035】 在本發明的第一方面，本發明涉及一種肽，包含選自包括SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:640的組的一個氨基酸序列、或該序列的與SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:640具有至少77%，優選至少88%同源（優選至少77%或至少88%相同）的一種變體序列（其中所述變體與MHC結合和/或誘導T細胞與所述肽發生交叉反應），或其藥用鹽（其中所述肽不是潛在全長多肽）。

【0036】 本發明進一步涉及本發明的一種肽，包含選自包括SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:640的組的一個序列、或與SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:640具有至少77%、優選至少88%同源性(優選為至少77%或至少88%相同）的一種變體，其中所述肽或其變體的總長度為8至100個、優選為8至30個、最優選為8至14個氨基酸。

【0037】 下表顯示了根據本發明的肽、它們各自的SEQ ID NO、以及這些肽的可能源（潛在）基因。表1和表2中的所有肽均與 HLA-A*02 結合。表2中的肽之前在大型列表中披露，作為高通量篩查結果，錯誤率高，或使用演算法計算出，但之前與癌症毫無關聯。表3中的肽是可與本發明其他肽組合使用的其他肽。表4中的肽還可用於診斷和/或治療各種其他惡性疾病，這些疾病涉及過量表達或過度提呈各潛在多肽。

【0038】 表1：本發明中的肽。J＝磷酸絲氨酸

序列ID號	序列	基因ID	正式基因符號
1	SLMEPPAVLLL	8900	CCNA1
2	SLLEADPFL	8900	CCNA1
3	SLASKLTTL	94025	MUC16
4	GIMEHITKI	94025	MUC16
5	HLTEVYPEL	94025	MUC16
6	VLVSDGVHSV	1952	CELSR2
7	SLVGLLLYL	100101267,9883	POM121C, POM121
8	FTLGNVVGMYL	100287425,647087	C7orf73
9	GAAKDLPGV	100534599,57461	ISY1-RAB43, ISY1
10	FLATFPLAAV	10076	PTPRU
11	KIFEMLEGV	101060208,101060210,101060211,441519,441520,441521,541465,541466,728911	CT45A3, CT45A4, CT45A5, CT45A6, CT45A1, CT45A2
12	SLWPDPMEV	101060557,146177	VWA3A
13	YLMDESLNL	101060756,115948	CCDC151
14	AAYGGLNEKSFV	10140	TOB1
15	VLLTFKIFL	10149	GPR64
16	VLFQGQASL	10154	PLXNC1
17	GLLPGDRLVSV	10207	INADL
18	YLVAKLVEV	10277	UBE4B
19	FMVDNEAIYDI	10376,112714,113457,51807,7277,7278,7846,84790	TUBA1B, TUBA3E, TUBA3D, TUBA8, TUBA4A, TUBA3C, TUBA1A, TUBA1C
20	RMIEYFIDV	10396,153020	ATP8A1, RASGEF1B
21	VLDELDMEL	10437	IFI30
22	IMEENPGIFAV	10558	SPTLC1
23	VLLDDIFAQL	10565	ARFGEF1
24	SLSDGLEEV	10651	MTX2
25	FLPDEPYIKV	10686	CLDN16
26	ALLELAEEL	10694,644131	CCT8, CCT8P1
27	ILADIVISA	10797	MTHFD2
28	QLLDETSAITL	10915	TCERG1
29	KMLGIPISNILMV	10964	IFI44L
30	LILDWVPYI	10975	UQCR11
31	YLAPELFVNV	11035	RIPK3
32	KLDDLTQDLTV	11116	FGFR1OP
33	VLLSLLEKV	1130	LYST
34	ILVEADSLWVV	11329	STK38
35	KINDTIYEV	113510	HELQ
36	YVLEDLEVTV	114960,22820,26958	TSGA13, COPG1, COPG2
37	LLWDVVTGQSV	114987	WDR31
38	FLLEDDIHVS	116461	TSEN15

39	SVAPNLPAV	120114	FAT3
40	TLLVKVFSV	122402	TDRD9
41	SLMPHIPGL	122402	TDRD9
42	VLLQKIVSA	122402	TDRD9
43	VLSSLEINI	1233	CCR4
44	ILDPISSGFLL	127795	C1orf87
45	SLWQDIPDV	128272	ARHGEF19
46	ILTEENIHL	130540	ALS2CR12
47	ILLSVPLLVV	1314	COPA
48	ALAELYEDEV	137886	UBXN2B
49	YLPAVFEEV	9961	MVP
50	SLSELEALM	143686	SESN3
51	LLPDLEFYV	143888	KDELC2
52	FLLAHGLGFLL	144110	TMEM86A
53	KMIETDILQKV	146562	C16orf71
54	SLLEQGKEPWMV	147949,163087,342892, 374899,84503	ZNF583, ZNF383, ZNF850, ZNF829, ZNF527
55	SLLDLETLSL	148137	C19orf55
56	KLYEGIPVLL	152110	NEK10
57	TLAELQPPVQL	157922	CAMSAP1
58	FLDTLKDLI	162	AP1B1
59	IMEDIILTL	1656	DDX6
60	SLTIDGIYYV	1659	DHX8
61	FLQGYQLHL	19	ABCA1
62	VLLDVSAGQLLM	196463	PLBD2
63	YLLPSGGSVTL	196483,286042,348926, 55199,692099	FAM86A, FAM86B3P, FAM86EP, FAM86C1, FAM86DP
64	YAAPGGLIGV	1968,255308	EIF2S3
65	LKVNQGLESL	197358	NLRC3
66	FLDENIGGVAV	200424	TET3
67	TLLAEALVTV	200958	MUC20
68	SLMELPRGLFL	219527	LRRC55
69	FQLDPSSGVLVTV	2196	FAT2
70	GLLDYPVGV	219736	STOX1
71	GILARIASV	221322	C6orf170
72	SLLELDGINL	221806	VWDE
73	NIFDLQIYV	222256	CDHR3
74	ALLDPEVLSIFV	22898	DENND3
75	GLLEVMVNL	23001	WDFY3
76	ILIDSIYKV	23007	PLCH1
77	ILVEADGAWVV	23012	STK38L
78	SLFSSLEPQIQPV	23029	RBM34
79	SLFIGEKAVLL	23029	RBM34
80	FLYDNLVESL	23132	RAD54L2
81	FLFSQLQYL	23165	NUP205
82	FLSSVTYNL	23312	DMXL2

83	ILAPTVMMI	23312	DMXL2
84	VTFGEKLLGV	23428	SLC7A8
85	KMSELRVTL	23499	MACF1
86	NLIGKIENV	23639	LRRC6
87	ALPEAPAPLLPHIT	23786	BCL2L13
88	FLLVGDLMAV	23787	MTCH1
89	YILPTETIYV	254956	MORN5
90	TLLQIIETV	256309	CCDC110
91	IMQDFPAEIFL	25914	RTTN
92	YLIPFTGIVGL	26001	RNF167
93	LLQAIKLYL	260293	CYP4X1
94	YLIDIKTIAI	26160	IFT172
95	SVIPQIQKV	26272	FBXO4
96	YIFTDNPAAV	26301	GBGT1
97	SLINGSFLV	27	ABL2
98	LIIDQADIYL	27042	DIEXF
99	ALVSKGLATV	27044	SND1
100	YLLSTNAQL	27285	TEKT2
101	ILVGGGALATV	2820	GPD2
102	YLFESEGLVL	283431	GAS2L3
103	TLAEEVVAL	283755,400322,8924	HERC2P3, HERC2P2, HERC2
104	STMEQNFLL	284110	GSDMA
105	LLLEHSFEI	284361	EMC10
106	LLYDAVHIVSV	2899	GRIK3
107	FLQPVDDTQHL	2906	GRIN2D
108	ALFPGVALLLA	2923	PDIA3
109	IILSILEQA	2953,653689	GSTT2, GSTT2B
110	FLSQVDFEL	2968	GTF2H4
111	YVWGFYPAEV	3109	HLA-DMB
112	FLITSNNQL	353497,79441	POLN, HAUS3
113	GLLPTPLFGV	359710	BPIFB3
114	SLVGEPILQNV	359710	BPIFB3
115	AIAGAGILYGV	362	AQP5
116	YHIDEEVGF	3620	IDO1
117	ILPDGEDFLAV	3636	INPPL1
118	KLIDNNINV	3696	ITGB8
119	FLYIGDIVSL	3709	ITPR2
120	ALLGIPLTLV	3777,60598	KCNK3, KCNK15
121	GVVDPRAISVL	387522,7335	TMEM189-UBE2V1, UBE2V1
122	FLLAEDDIYL	389677	RBM12B
123	NLWDLTDASVV	3959	LGALS3BP
124	ALYETELADA	4001	LMNB1
125	VQIHQVAQV	4053	LTBP2
126	VLAYFLPEA	4171	MCM2
127	KIGDEPPKV	4291	MLF1
128	YLFDDPLSAV	4363	ABCC1

129	GLLDGGVDILL	4548	MTR
130	FLWNGEDSALL	4586,727897	MUC5AC, MUC5B
131	FVPPVTVFPSL	4586,727897	MUC5AC, MUC5B
132	LLVEQPPLAGV	4773	NFATC2
133	KVLSNIHTV	4867	NPHP1
134	YLQELIFSV	51000	SLC35B3
135	ALSEVDFQL	51059	FAM135B
136	YLADPSNLFVV	51072,728556	MEMO1, MEMO1P1
137	TLVLTLPTV	51073	MRPL4
138	YQYPRAILSV	51105	PHF20L1
139	SVMEVNSGIYRV	51182	HSPA14
140	YMDAPKAAL	51246	SHISA5
141	YLDFSNNRL	51284	TLR7
142	FLFATPVFI	51296	SLC15A3
143	LLLDITPEI	51430	SUCO
144	YIMEPSIFNTL	51497	TH1L
145	FLATSGTLAGI	51522	TMEM14C
146	SLATAGDGLIEL	5245	PHB
147	SLLEAVSFL	5261	PHKG2
148	ALNPEIVSV	5277	PIGA
149	NLLELFVQL	5297	PI4KA
150	RLWEEGEELEL	5329	PLAUR
151	KILQQLVTL	541468	LURAP1
152	ILFEDIFDV	5437	POLR2H
153	FLIANVLYL	5476	CTSA
154	ALDDGTPAL	54798	DCHS2
155	RVANLHFPSV	54809	SAMD9
156	AISQGITLPSL	54856	GON4L
157	SLNDEVPEV	54919	HEATR2
158	KLFDVDEDGYI	54947	LPCAT2
159	GLVGNPLPSV	55127	HEATR1
160	FLFDEEIEQI	55132	LARP1B
161	ALLEGVNTV	55211	DPPA4
162	YQQAQVPSV	55217	TMLHE
163	ALDEMGDLLQL	55304	SPTLC3
164	ALLPQPKNLTV	5546	PRCC
165	SLLDEIRAV	55567	DNAH3
166	YLNHLEPPV	55666	NPLOC4
167	KVLEVTEEFGV	55705	IPO9
168	KILDADIQL	55779	WDR52
169	NLPEYLPFV	55832,91689	CAND1, C22orf32
170	RLQETLSAA	5591	PRKDC
171	LLLPLQILL	5650	KLK7
172	VLYSYTIITV	56941	C3orf37
173	LLDSASAGLYL	56992	KIF15
174	ALAQYLITA	57060	PCBP4

175	YLFENISQL	57115	PGLYRP4
176	YLMEGSYNKVFL	5714	PSMD8
177	YLLPEEYTSTL	57143	ADCK1
178	ALTEIAFVV	57148	RALGAPB
179	KVLNELYTV	57522	SRGAP1
180	FQIDPHSGLVTV	57526	PCDH19
181	LLWAGTAFQV	57535	KIAA1324
182	MLLEAPGIFL	57570	TRMT5
183	FGLDLVTEL	57674	RNF213
184	YLMDINGKMWL	57674	RNF213
185	FLIDDKGYTL	57685	CACHD1
186	TLFFQQNAL	5771	PTPN2
187	RQISIRGIVGV	5836	PYGL
188	GLFPVTPEAV	59352	LGR6
189	ALQRKLPYV	60598	KCNK15
190	FLSSLTETI	629	CFB
191	LLQEGQALEYV	629	CFB
192	KMLDGASFTL	63941	NECAB3
193	QLLDADGFLNV	63967	CLSPN
194	ALPLFVITV	64078	SLC28A3
195	GLFADLLPRL	642475	MROH6
196	YLYSVEIKL	642987	TMEM232
197	ALGPEGGRV	64321	SOX17
198	KTINKVPTV	6498	SKIL
199	ALQDVPLSSV	65003	MRPL11
200	LLFGSVQEV	65250	C5orf42
201	RLVDYLEGI	65260	SELRC1
202	ALLDQQGSRWTL	6565	SLC15A2
203	VLLEDAHSHTL	6614	SIGLEC1
204	KIAENVEEV	6804	STX1A
205	SLYPGTETMGL	6840	SVIL
206	VLQEGKLQKLAQL	6891	TAP2
207	GLTSTNAEV	7029	TFDP2
208	KISPVTFSV	728661,9906	SLC35E2B, SLC35E2
209	KLIESKHEV	7328	UBE2H
210	LLLNAVLTV	7374	UNG
211	LLWPGAALL	7462	LAT2
212	ALWDQDNLSV	7464	CORO2A
213	VTAAYMDTVSL	7498	XDH
214	FLLDLDPLLL	7915	ALDH5A1
215	QLINHLHAV	79365	BHLHE41
216	NLWEDPYYL	79659	DYNC2H1
217	ALIHPVSTV	79690	GAL3ST4
218	SALEELVNV	79707	NOL9
219	KLSDIGITV	79725	THAP9
220	LLQKFVPEI	79832	QSER1

221	ALYEEGLLL	80311	KLHL15
222	NLIENVQRL	8195	MKKS
223	ALLENIALYL	833	CARS
224	TLIDAQWVL	84000	TMPRSS13
225	SLLKVLPAL	84125	LRRIQ1
226	MLYVVPIYL	84187	TMEM164
227	ALMNTLLYL	84197	
228	AMQEYIAVV	84320	ACBD6
229	RLPGPLGTV	84875	PARP10
230	ILVDWLVEV	85417,890,8900	CCNB3, CCNA2, CCNA1
231	FLSPQQPPLLL	8621	CDK13
232	ALLEAQDVELYL	8701	DNAH11
233	VLSETLYEL	8914	TIMELESS
234	ALMEDTGRQML	89782	LMLN
235	YLNDLHEVLL	898	CCNE1
236	GLLEAKVSL	89845	ABCC10
237	ALLEASGTLLL	90580	C19orf52
238	YLISFQTHI	90592	ZNF700
239	AAFAGKLLSV	91543	RSAD2
240	ILLEQAFYL	92255	LMBRD2
241	SLVEVNPAYSV	92305	TMEM129
242	AIAYILQGV	92335	STRADA
243	LLLNELPSV	92345	NAF1
244	SLFGGTEITI	93035	PKHD1L1
245	SMIDDLLGV	93233	CCDC114
246	LLWEVVSQL	9462	RASAL2
247	VLLPNDLLEKV	9472	AKAP6
248	FLFPNQYVDV	9632	SEC24C
249	LLDGFLVNV	9632	SEC24C
250	ALSEEGLLVYL	9690	UBE3C
251	ALYTGFSILV	972	CD74
252	LLIGTDVSL	9730	VPRBP
253	GLDAATATV	9869	SETDB1
254	TLLAFIMEL	987	LRBA
255	VLASYNLTV	987	LRBA
256	FLPPEHTIVYI	9896	FIG4
257	SIFSAFLSV	9918	NCAPD2
258	ELAERVPAI	9918	NCAPD2
259	TLMRQLQQV	140680	C20orf96
260	TLLEGPDPAELLL	100101267,9883	POM121C, POM121
261	YVLEFLEEI	10026	PIGK
262	LLWGDLIWL	101060729,548593,79008	SLX1A, SLX1B
263	LLVSNLDFGV	10189	ALYREF
264	SLQEQLHSV	133584	EGFLAM
265	LLFGGTKTV	1572	CYP2F1
266	KITDTLIHL	2099	ESR1

267	ALQDFLLSV	2189	FANCG
268	IAGPGLPDL	220074	LRTOMT
269	RVLEVGALQAV	25885	POLR1A
270	LLLDEEGTFSL	27013	CNPPD1
271	LVYPLELYPA	29956	CERS2
272	ALGNTVPAV	352909	DNAAF3
273	NLFQSVREV	367	AR
274	SLLFSLFEA	3938	LCT
275	YLVYILNEL	51202	DDX47
276	ALFTFSPLTV	54665	RSBN1
277	LLPPLESLATV	5518	PPP2R1A
278	QLLDVVLTI	55295	KLHL26
279	ALWGGTQPLL	56063	TMEM234
280	VLPDPEVLEAV	57326	PBXIP1
281	ILRESTEEL	57639	CCDC146
282	LLADVVPTT	57661	PHRF1
283	ALYIGDGYVIHLA	5920	RARRES3
284	ILLSQTTGV	7175	TPR
285	QLLHVGVTV	79598	CEP97
286	YLFPGIPEL	80308	FLAD1
287	FLNEFFLNV	833	CARS
288	NLINEINGV	8672	EIF4G3
289	VLLEIEDLQV	8826	IQGAP1
290	GLLDLNNAILQL	2104	ESRRG
291	GLDSNLKYILV	23269	MGA
292	LLWEAGSEA	26167	PCDHB5
293	GLGELQELYL	2811	GP1BA
294	ILDPFQYQL	9420	CYP7B1
295	VLDRESPNV	1000	CDH2
296	FMEGAIIYV	10006	ABI1
297	VLADIELAQA	10039	PARP3
298	VMITKLVEV	10076	PTPRU
299	YLLETSGNL	10135	NAMPT
300	ALLGQTFSL	10147	SUGP2
301	FLVEDLVDSL	10313,6253	RTN3, RTN2
302	ALLQEGEVYSA	10594	PRPF8
303	AILPQLFMV	10945	KDELR1
304	MTLGQIYYL	10959	TMED2
305	SIANFSEFYV	111,112	ADCY5, ADCY6
306	ALVNVQIPL	11194	ABCB8
307	ALPVSLPQI	11218	DDX20
308	SQYSGQLHEV	114884	OSBPL10
309	GLFDGVPTTA	122618	PLD4
310	FLVDTPLARA	124975	GGT6
311	RLYTGMHTV	130367	SGPP2
312	IISDLTIAL	144110	TMEM86A

313	VLFDDELLMV	1687	DFNA5
314	ALIAEGIALV	1778	DYNC1H1
315	YLQDVVEQA	19	ABCA1
316	ILLERLWYV	215	ABCD1
317	SLAALVVHV	2196	FAT2
318	GLINTGVLSV	221656	KDM1B
319	SLEPQIQPV	23029	RBM34
320	KMFEFVEPLL	23092	ARHGAP26
321	GLFEDVTQPGILL	23140	ZZEF1
322	TLMTSLPAL	23154	NCDN
323	IQIGEETVITV	2316	FLNA
324	FLYDEIEAEV	23191,26999	CYFIP1, CYFIP2
325	FIMPATVADATAV	23352	UBR4
326	FLPEALDFV	23511	NUP188
327	GLAPFTEGISFV	23780	APOL2
328	ALNDQVFEI	2475	MTOR
329	FLVTLNNVEV	25839	COG4
330	QLALKVEGV	25896	INTS7
331	KVDTVWVNV	25917	THUMPD3
332	YLISELEAA	25940	FAM98A
333	FLPDANSSV	25942	SIN3A
334	TLTKVLVAL	26292	MYCBP
335	YSLSSVVTV	28396,3500,3501,3502,3503,3507	IGHV4-31, IGHG1, IGHG2, IGHG3, IGHG4, IGHM
336	ILLTAIVQV	29100	TMEM208
337	HLLSELEAAPYL	2976	GTF3C2
338	SVLEDPVHAV	29927	SEC61A1
339	GLWEIENNPTVKA	3068	HDGF
340	ALLSMTFPL	3094	HINT1
341	SQIALNEKLVNL	339799,8665	EIF3FP3, EIF3F
342	HIYDKVMTV	340706	VWA2
343	SLLEVNEESTV	3428	IFI16
344	YLQDQHLLLTV	3636	INPPL1
345	VIWKALIHL	3689	ITGB2
346	LLDSKVPSV	3691	ITGB4
347	SLFKHDPAAWEA	3728	JUP
348	ILLDVKTRL	3728,3861,3868,3872	JUP, KRT14, KRT16, KRT17
349	SLTEYLQNV	3799	KIF5B
350	ALLDVTHSELTV	3911	LAMA5
351	SLIPNLRNV	3949	LDLR
352	SLLELLHIYV	401494	PTPLAD2
353	YLFEMDSSL	4074	M6PR
354	LILEGVDTV	4126	MANBA
355	SIQQSIERLLV	4809	NHP2L1
356	KLLGKLPEL	4929	NR4A2
357	SMHDLVLQV	51435	SCARA3
358	ALDEYTSEL	51477	ISYNA1

359	YLLPESVDL	51657	STYXL1
360	ALDJGASLLHL	54101	RIPK4
361	ALYELEGTTV	54625	PARP14
362	TLYGLSVLL	54896	PQLC2
363	KVLDVSDLESV	54961	SSH3
364	LLQNEQFEL	55329	MNS1
365	YVIDQGETDVYV	5573	PRKAR1A
366	RLLDMGETDLML	55898	UNC45A
367	SLQNHNHQL	56254,9810	RNF20, RNF40
368	ILLEEVSPEL	5660	PSAP
369	GLFPEHLIDV	56997	ADCK3
370	SLLQDLVSV	57169	ZNFX1
371	FLQAHLHTA	57674	RNF213
372	TMLLNIPLV	57674	RNF213
373	SLLEDKGLAEV	59342	SCPEP1
374	FLLQQHLISA	5993	RFX5
375	SLTETIEGV	629	CFB
376	AMFESSQNVLL	64328	XPO4
377	FLLDSSASV	64856	VWA1
378	ALGYFVPYV	6567	SLC16A2
379	IMEGTLTRV	6654	SOS1
380	TLIEDEIATI	6788	STK3
381	FIDEAYVEV	6873	TAF2
382	ALQNYIKEA	7022	TFAP2C
383	ALLELENSVTL	715,83481	C1R, EPPK1
384	ILFANPNIFV	728689,8663	EIF3CL, EIF3C
385	SLLEQGLVEA	7468	WHSC1
386	ILFRYPLTI	767	CA8
387	ALFQATAEV	7840	ALMS1
388	SLTIDGIRYV	79665	DHX40
389	LLADVTHLL	79699	ZYG11B
390	ALFMKQIYL	79781	IQCA1
391	YVYPQRLNFV	81704	DOCK8
392	ALLHPQGFEV	8269	TMEM187
393	GLLDTQTSQVLTA	83481	EPPK1
394	LLAVIGGLVYL	84061	MAGT1
395	ALALGGIAVV	84159	ARID5B
396	ALLPDLPAL	84273	NOA1
397	YLFGERLLEC	84365	MKI67IP
398	KLLEEDGTIITL	84612	PARD6B
399	YLFEPLYHV	8534	CHST1
400	SLLTEQDLWTV	90806	ANGEL2
401	ILLDDTGLAYI	9125	RQCD1
402	VLFSGALLGL	968	CD68
403	KLYDRILRV	9746	CLSTN3
404	AIDIJGRDPAV	100288805,54768	HYDIN2, HYDIN

405	ALYDVFLEV	1774	DNASE1L1
406	SVQGEDLYLV	2880	GPX5
407	YLMDLINFL	54536	EXOC6
408	VLDDSIYLV	57565	KLHL14
409	LLDAMNYHL	57565	KLHL14
410	VLSDVIPJI	139231	FAM199X
411	LLAHLSPEL	57194	ATP10A
412	YLDDLNEGVYI	9897	KIAA0196
413	TLLEKVEGC	149371	EXOC8
414	YVDDIFLRV	19	ABCA1
415	LLDKVYSSV	221960,51622	CCZ1B, CCZ1
416	VLSDIIQNLSV	3071	NCKAP1L
417	NLQDTEYNL	472	ATM
418	ALAELENIEV	55561	CDC42BPG
419	GQYEGKVSSV	55705	IPO9
420	FMYDTPQEV	629	CFB
421	RLPETLPSL	6337	SCNN1A
422	FLPKLLLLA	6614	SIGLEC1
423	GLDGPPPTV	7127	TNFAIP2
424	TLLDALYEI	8690	JRKL
425	FLYEKSSQV	89876	MAATS1
426	RLADKSVLV	9918	NCAPD2

【0039】 表2：本發明中的其他肽，之前與癌症無已知的關聯。J＝磷酸絲氨酸

序列ID號	序列	基因ID	正式基因符號
427	ALLPLSPYL	79679	VTCN1
428	KLGHTDILVGV	23016	EXOSC7
429	GLVNDLARV	10075	HUWE1
430	HLYSSIEHLTT	10075	HUWE1
431	SLVNVVPKL	1020	CDK5
432	TLIEESAKV	10257	ABCC4
433	AMLNEPWAV	10379,55072	IRF9, RNF31
434	KVSNSGITRV	10575	CCT4
435	WLMPVIPAL	10809,134266,26259,30820,54906,56260,57461,57619,9016,91133,91574	STARD10, GRPEL2, FBXW8, KCNIP1, FAM208B, C8orf44, ISY1, SHROOM3, SLC25A14, L3MBTL4, C12orf65
436	HLAEVSAEV	11130	ZWINT
437	SMAPGLVIQAV	11160	ERLIN2
438	KLLPLAGLYL	113655	MFSD3
439	YLLQEIYGI	114804,23295	RNF157, MGRN1
440	ALADGVTMQV	114960,26958	TSGA13, COPG2
441	ALLENPKMEL	140901,149420	STK35, PDIK1L
442	GLLGGGGVLGV	149954	BPIFB4

序列 ID 號	序列	基因 ID	正式基因符號
443	GLWEIENNPTV	154150,3068	HDGFL1, HDGF
444	GLLRDEALAEV	1663,440081,642846	DDX11, DDX12P
445	GLYQDPVTL	201292	TRIM65
446	QLIPALAKV	2070,2138,2139	EYA4, EYA1, EYA2
447	QLVPALAKV	2140	EYA3
448	NLLETKLQL	219988	PATL1
449	KLAEGLDIQL	221656	KDM1B
450	FMIDASVHPTL	221960,51622	CCZ1B, CCZ1
451	LLLLDTVTMQV	22820	COPG1
452	ILLEHGADPNL	22852	ANKRD26
453	KLLEATSAV	100129478,201725	C4orf46
454	KLPPPPPQA	23028	KDM1A
455	SLLKEPQKVQL	23154	NCDN
456	LLIGHLERV	23165	NUP205
457	SLLPGNLVEKV	23341	DNAJC16
458	SLIDKLYNI	25885	POLR1A
459	ALITEVVRL	26005	C2CD3
460	AMLEKNYKL	26160	IFT172
461	VMFRTPLASV	26271	FBXO5
462	KLAKQPETV	27085	MTBP
463	SLVESHLSDQLTL	284361	EMC10
464	ALNDCIYSV	3652	IPP
465	QLCDLNAEL	3833	KIFC1
466	VLIANLEKL	440590	ZYG11A
467	FLAKDFNFL	4600	MX2
468	YLRSVGDGETV	4904,8531	YBX1, CSDA
469	YLASDEITTV	4976	OPA1
470	MLQDSIHVV	4999	ORC2
471	YLYNNMIAKI	51284	TLR7
472	KLLEVSDDPQV	51606	ATP6V1H
473	AMATESILHFA	5297	PI4KA
474	YLDPALELGPRNV	537	ATP6AP1
475	LLLNEEALAQI	54497	HEATR5B
476	ALMERTGYSMV	54502	RBM47
477	ALLPASGQIAL	54512	EXOSC4
478	YLLHEKLNL	55010	PARPBP
479	SLFGNSGILENV	55125	CEP192
480	ALLEDSCHYL	55161	TMEM33
481	GLIEDYEALL	55755	CDK5RAP2
482	SLAPAGIADA	55839	CENPN
483	ALTDIVSQV	56924	PAK6
484	SLIEKVTQL	56992	KIF15
485	NVPDSFNEV	57508	INTS2
486	AVMESIQGV	57646	USP28
487	LLINSVFHV	57655	GRAMD1A
488	FLAEDPKVTL	60489	APOBEC3G
489	KMWEELPEVV	622	BDH1
490	FLLQHVQEL	64127	NOD2

序列 ID 號	序列	基因 ID	正式基因符號
491	GLNDRSDAV	64151	NCAPG
492	SLFDGFADGLGV	64219,9867	PJA1, PJA2
493	GLLGEKTQDLIGV	6522	SLC4A2
494	ALQPEPIKV	6653	SORL1
495	FIFSEKPVFV	6653	SORL1
496	FLVEKQPPQV	6778	STAT6
497	GLLEKLTAI	6875	TAF4B
498	KLWTGGLDNTV	7088,7090,7091	TLE1, TLE3, TLE4
499	KIFDIDEAEEGV	728350,8894	EIF2S2P4, EIF2S2
500	SLMEDQVLQL	7486	WRN
501	LLDPNVKSIFV	79033	ERI3
502	RLLAQVPGL	79096	C11orf49
503	SLNHFTHSV	79670	ZCCHC6
504	GLSDGNPSL	79684	MSANTD2
505	SLAPGDVVRQV	79729	SH3D21
506	KLLGKVETA	80185	TTI2
507	KLIDDQDISISL	80208	SPG11
508	ILAQEQLVVGV	80347	COASY
509	FLFDTKPLIV	821	CANX
510	KLYSVVSQL	8239,8287	USP9X, USP9Y
511	FLDPYCSASV	85415	RHPN2
512	SLSEIVPCL	8900	CCNA1
513	SLWPSPEQL	90480	GADD45GIP1
514	ILVDWLVQV	9133	CCNB2
515	LLQELVLFL	93589	CACNA2D4
516	AVGPASILKEV	9406	ZRANB2
517	LLMPIPEGLTL	9540	TP53I3
518	KLNAEVACV	9569	GTF2IRD1
519	GLLHLTLLL	9603	NFE2L3
520	LAVHPSGVAL	9636	ISG15
521	MLLTKLPTI	9804	TOMM20
522	TLWYRSPEV	983	CDK1
523	YQIPRTFTL	9846	GAB2
524	ALIENLTHQI	100508782,9677	PPIP5K1
525	VLLEAGEGLVTI	10072,582	DPP3, BBS1
526	RLAEVGQYEQV	23019	CNOT1
527	FLLEPGNLEV	23218	NBEAL2
528	SVAEGRALMSV	51428	DDX41
529	LLADELITV	56904	SH3GLB2
530	VMYADIGGMDI	5704	PSMC4
531	YTLPIASSIRL	7249	TSC2
532	ALNNLLHSL	101060416,101060589,23049,440345,440354,552900,641298	SMG1, BOLA2, SMG1P1
533	RMVAEIQNV	11262	SP140
534	HLANIVERL	117854,445372,53840	TRIM6, TRIM6-TRIM34, TRIM34
535	KLIAQNLEL	3832	KIF11

序列 ID 號	序列	基因 ID	正式基因符號
536	YLVEGRFSV	55125	CEP192
537	TLAPGEVLRSV	3996	LLGL1
538	LLLAHIIAL	9415	FADS2
539	ALFDAQAQV	7297	TYK2
540	ALIPETTTLTV	100529251,51192	CKLF-CMTM1, CKLF
541	SMLEPVPEL	10277	UBE4B
542	RVWDISTVSSV	11137	PWP1
543	GLLPTPITQQASL	133619	PRRC1
544	LLWDVPAPSL	1388,7148	ATF6B, TNXB
545	LLADLLHNV	1677	DFFB
546	VMIAGKVAVV	191	AHCY
547	TLDITPHTV	2177	FANCD2
548	ALWENPESGEL	22893	BAHD1
549	AMLENASDIKL	23	ABCF1
550	FLYDEIEAEVNL	23191,26999	CYFIP1, CYFIP2
551	KLYESLLPFA	23310	NCAPD3
552	GLLDLPFRVGV	23347	SMCHD1
553	SLLNQDLHWSL	23355	VPS8
554	LLMPSSEDLLL	26046	LTN1
555	YVLEGLKSV	26098	C10orf137
556	FLTDLEDLTL	26151	NAT9
557	KLYDDMIRL	26160	IFT172
558	GLLENIPRV	2618	GART
559	VTVPPGPSL	266971,5710	PIPSL, PSMD4
560	ALWDIETGQQTTT	2782	GNB1
561	YLQLTQSEL	283237	TTC9C
562	YLEELPEKLKL	2944,2949	GSTM1, GSTM5
563	WLLPYNGVTV	2976	GTF3C2
564	TVTNAVVTV	3312	HSPA8
565	ALQETPTSV	3434	IFIT1
566	VIADGGIQNV	3615	IMPDH2
567	SLLPLDDIVRV	3708,3709	ITPR1, ITPR2
568	TLYDIAHTPGV	4191	MDH2
569	KLVDRTWTL	441733,5613,5616	PRKXP1, PRKX, PRKY
570	ALANQIPTV	4436	MSH2
571	LLLTTIPQI	4507	MTAP
572	ALADLIEKELSV	4850	CNOT4
573	ILVANAIVGV	488,489	ATP2A2, ATP2A3
574	YLLQEPPRTV	5074	PAWR
575	YLISQVEGHQV	51002	TPRKB
576	ILLNNSGQIKL	51755	CDK12
577	VMFEDGVLMRL	545	ATR
578	FLDPGGPMMKL	55627	SMPD4
579	NLMEMVAQL	55636	CHD7
580	LLMENAERV	55726	ASUN
581	RLWNETVEL	55789	DEPDC1B
582	TLCDVILMV	55975	KLHL7
583	ILANDGVLLAA	5685	PSMA4

序列 ID 號	序列	基因 ID	正式基因符號
584	ALAEVAAMENV	56987	BBX
585	ALWDLAADKQTL	5701	PSMC2
586	KLKPGDLVGV	5702	PSMC3
587	VMNDRLYAI	57565	KLHL14
588	SLLPLSHLV	57674	RNF213
589	KLYPQLPAEI	57724	EPG5
590	SLIEKLWQT	5991	RFX3
591	SMAELDIKL	60561	RINT1
592	RLLJAAENFL	64092	SAMSN1
593	GLPRFGIEMV	64397	ZFP106
594	IMLKGDNITL	6635	SNRPE
595	VLLSIYPRV	6890	TAP1
596	ALLDQTKTLAESAL	7094	TLN1
597	KLLEGQVIQL	7629	ZNF76
598	FLFPHSVLV	79022	TMEM106C
599	YLLNDASLISV	79145	CHCHD7
600	ALAAPDIVPAL	79886	CAAP1
601	SAFPFPVTV	79939	SLC35E1
602	YLLEQIKLIEV	79956	ERMP1
603	FLIEPEHVNTV	80124	VCPIP1
604	SILDRDDIFV	8237	USP11
605	KLYEAVPQL	8317	CDC7
606	ALWETEVYI	8398	PLA2G6
607	RLYSGISGLEL	84172	POLR1B
608	SLLSVSHAL	84219	WDR24
609	ALWKQLLEL	85441	HELZ2
610	LLAPTPYIIGV	8567	MADD
611	YLLDDGTLVV	8872	CDC123
612	YLYNEGLSV	899	CCNF
613	RLLPPGAVVAV	90353	CTU1
614	LLLPDQPPYHL	9246	UBE2L6
615	VLPPDTDPA	93100	NAPRT1
616	VLIDEVESL	9319	TRIP13
617	ALMYESEKVGV	9342	SNAP29
618	VLFDSESIGIYV	9555	H2AFY
619	ALQDRVPLA	9636	ISG15
620	KLLNKIYEA	9875	URB1
621	VLMDRLPSLL	9875	URB1
622	RLLGEEVVRVLQA	9894	TELO2
623	YLVEDIQHI	9985	REC8
624	FLQEEPGQLL	101060729,548593,79008	SLX1A, SLX1B
625	VVLEGASLETV	10436	EMG1
626	LLMATILHL	1315	COPB1
627	KLLETELLQEI	151636	DTX3L
628	KLWEFFQVDV	178	AGL
629	HLLNESPML	23165	NUP205
630	LLSHVIVAL	545	ATR

序列 ID 號	序列	基因 ID	正式基因符號
631	FLDVFLPRV	5591	PRKDC
632	YLIPDIDLKL	6599	SMARCC1
633	ALSRVSVNV	80746	TSEN2
634	VVAEFVPLI	8295	TRRAP
635	SLDSTLHAV	85444	LRRCC1
636	LLTEIRAVV	9263	STK17A
637	SIYGGFLLGV	9276	COPB2
638	KLIQESPTV	9702	CEP57
639	SLFQNCFEL	9716	AQR
640	YLFSEALNAA	987	LRBA

【0040】 表3：用於癌症療法（例如個性化癌症療法）的肽

序列 ID 號	序列	基因 ID	正式基因符號
641	VLLPVEVATHYL	10568	SLC34A2
642	FLHDISDVQL	10715	CERS1
643	ALFPHLLQPV	1434	CSE1L
644	LTFGDVVAV	2173	FABP7
645	LLYDAVHIV	2899	GRIK3
646	ILSPTVVSI	3832	KIF11
647	SLGLFLAQV	51435	SCARA3
648	LLWGNAIFL	547	KIF1A
649	ALAFKLDEV	201780	SLC10A4
650	AIMGFIGFFV	23480	SEC61G
651	ILQDRLNQV	990	CDC6
652	TLWYRAPEV	1019,1021	CDK4, CDK6
653	TLISRLPAV	1104	RCC1
654	KILEDVVGV	22974	TPX2
655	ALMDKEGLTAL	26115	TANC2
656	KLLEYIEEI	3161	HMMR
657	SLAERLFFQV	339983	NAT8L
658	LLQDRLVSV	57664	PLEKHA4
659	ILFPDIIARA	64110	MAGEF1
660	AILDTLYEV	84725	PLEKHA8
661	SLIDADPYL	890	CCNA2
662	KIQEILTQV	10643	IGF2BP3
663	KIQEMQHFL	4321	MMP12

【0041】 本發明還一般涉及本發明的肽用於治療增殖性疾病，例如，非小細胞肺癌，小細胞肺癌、腎癌、腦癌、結腸或直腸癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、攝護腺癌、白血病、

乳腺癌、梅克爾細胞癌、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、膽管癌。

【0042】 肽SEQ ID NO. 466 (VLIANLEKL) 及其在卵巢癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎癌、腦癌、結腸癌或直腸癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、優選為卵巢癌的免疫治療用途尤其令人關注，因此為優選。

【0043】 特別優選的是本發明的肽（單獨或組合），其選自包括SEQ ID NO:1、11、427、408、198、512、519 和 587 的組群及其在卵巢癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎癌、腦癌、結腸癌或直腸癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、優選為卵巢癌的免疫治療用途。

【0044】 特別優選的是本發明的肽（單獨或組合），其選自包括SEQ ID NO: 3、4、5、6、8、10、12、14、15、18、20、25、29、32、37、38、39、41、44、45、52、53、54、57、64、69、72、73、77、78、83、89、90、91、93、94、96、99、100、102、104、106、107、109、113、114、117、120、123、124、136、137、138、139、141、143、148、150、151、157、158、160、163、165、166、170、171、173、175、179、180、184、185、187、189、191、192、

193、194、195、196、200、202、204、206、209、211、215、216、217、218、219、221、224、225、226、230、231、232、233、234、235、238、239、243、244、245、247、248、250、253、258、266、267、269、301、306、347、348、350、365、367、369、378、380、426、430、432、433、438、441、442、444、449、451、455、460、461、462、463、465、467、468、470、471、478、479、481、482、484、485、489、491、494、498、505、509、511、514、515、516、518、522、532、542、547、548、552、560、578 和 620 的組群及其在卵巢癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎癌、腦癌、結腸癌或直腸癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、優選為卵巢癌的免疫治療用途。

【0045】 特別優選的是本發明的肽（單獨或組合），其選自包括SEQ ID NO:1 至SEQ ID NO:640 的組。更優選的是所述肽(單獨或組合)選自包括SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:259（見表 1）的組，並且其用於卵巢癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎癌、腦癌、結腸癌或直腸癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、優選為卵巢癌的免疫治療。

【0046】 如示下面的表4A和4B所示，其中本發明的許多肽也發現於其他腫瘤中，因此也可用於其他適應症的免疫治療。另請參閱圖 1 和實施例 1。

【0047】 表4A：本發明的 肽及其在其他增殖性疾病（特別是其他癌性疾病）中的特定用途。該表顯示，對於其他腫瘤類型的選定肽，發現他們過量提呈（特定提呈）於 5% 以上測定的腫瘤樣本，或提呈於 5% 以上測定的腫瘤樣本且幾何學平均值腫瘤與正常組織的比值大於 3。過度提呈定義為與最高提呈的正常樣本相比，腫瘤樣本中的提呈更高。對比過度提呈組織檢測的正常組織有：脂肪組織、腎上腺、動脈、骨髓、腦、中樞神經、結腸、十二指腸、食道、膽囊、心臟、腎、肝、肺、淋巴結、單核白細胞、胰腺、外周神經、腹膜、垂體、胸膜、直腸、唾液腺、骨骼肌、皮膚、小腸、脾、胃、胸腺、甲狀腺、氣管、輸尿管、膀胱、靜脈。J ＝磷酸絲氨酸

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
1	SLMEPPAVLLL	NSCLC、SCLC、食管癌
2	SLLEADPFL	食管癌
6	VLVSDGVHSV	SCLC、腦癌、BrCa、MCC、食管癌
7	SLVGLLLYL	RCC、PC、BrCa
9	GAAKDLPGV	RCC、GC、HCC、膀胱癌
10	FLATFPLAAV	膀胱癌
11	KIFEMLEGV	NSCLC
14	AAYGGLNEKSFV	HCC、膀胱癌
17	GLLPGDRLVSV	NSCLC、SCLC、BrCa
19	FMVDNEAIYDI	SCLC、CRC、HCC、白血病、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌
20	RMIEYFIDV	SCLC、HCC、MCC
22	IMEENPGIFAV	CRC、白血病、黑色素瘤
24	SLSDGLEEV	CRC、PC、膀胱癌
26	ALLELAEEL	白血病、食管癌
27	ILADIVISA	NSCLC、SCLC、PC、BrCa、食管癌

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
28	QLLDETSAITL	SCLC、HCC、白血病、膀胱癌
31	YLAPELFVNV	SCLC、GC、白血病、黑色素瘤
32	KLDDLTQDLTV	HCC
33	VLLSLLEKV	白血病
34	ILVEADSLWVV	SCLC、PrC、白血病、黑色素瘤
36	YVLEDLEVTV	SCLC、HCC、白血病
38	FLLEDDIHVS	SCLC、白血病、黑色素瘤
45	SLWQDIPDV	NSCLC、SCLC
47	ILLSVPLLVV	SCLC、白血病、膽囊癌、膽管癌
48	ALAELYEDEV	SCLC、腦癌、HCC、白血病、黑色素瘤、子宮癌
49	YLPAVFEEV	白血病
51	LLPDLEFYV	SCLC、PrC、膽囊癌、膽管癌
54	SLLEQGKEPWMV	SCLC、HCC、膽囊癌、膽管癌
55	SLLDLETLSL	SCLC
56	KLYEGIPVLL	BrCa
57	TLAELQPPVQL	NSCLC、SCLC、HCC、白血病、黑色素瘤、食管癌
58	FLDTLKDLI	NSCLC、SCLC、GC、CRC、HCC、白血病、黑色素瘤、食管癌、膽囊癌、膽管癌
59	IMEDIILTL	SCLC、白血病、BrCa
60	SLTIDGIYYV	SCLC、攝護腺癌、白血病
61	FLQGYQLHL	NSCLC、SCLC、BrCa、黑色素瘤、食管癌
62	VLLDVSAGQLLM	NSCLC、黑色素瘤
63	YLLPSGGSVTL	HCC、黑色素瘤、食管癌
64	YAAPGGLIGV	HCC、PC、黑色素瘤、食管癌、膽囊癌、膽管癌
65	LKVNQGLESL	NSCLC、SCLC、PC、白血病、BrCa、食管癌
66	FLDENIGGVAV	SCLC、HCC
68	SLMELPRGLFL	腦癌
69	FQLDPSSGVLVTV	食管癌
72	SLLELDGINL	NSCLC、SCLC、攝護腺
74	ALLDPEVLSIFV	NSCLC、白血病、黑色素瘤
75	GLLEVMVNL	SCLC
76	ILIDSIYKV	SCLC、CRC、BrCa
77	ILVEADGAWVV	黑色素瘤、食管癌
79	SLFIGEKAVLL	NSCLC、SCLC、CRC、白血病、食管癌、膀胱癌
80	FLYDNLVESL	白血病
82	FLSSVTYNL	SCLC
84	VTFGEKLLGV	NSCLC、CRC、PC、PrC、膽囊癌、膽管癌
85	KMSELRVTL	SCLC、食管癌
86	NLIGKIENV	結腸、直腸
87	ALPEAPAPLLPHIT	HCC、PC、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌
88	FLLVGDLMAV	SCLC
91	IMQDFPAEIFL	SCLC
92	YLIPFTGIVGL	SCLC、HCC、白血病、黑色素瘤

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
93	LLQAIKLYL	BrCa
94	YLIDIKTIAI	HCC
95	SVIPQIQKV	PC、食管癌
97	SLINGSFLV	NSCLC、RCC、CRC、HCC、PC、黑色素瘤、食管癌
98	LIIDQADIYL	NSCLC、SCLC、RCC、CRC、HCC、白血病、黑色素瘤、食管癌
101	ILVGGGALATV	黑素瘤、膀胱癌
103	TLAEEVVAL	SCLC、BrCa、食管癌
104	STMEQNFLL	NSCLC
105	LLLEHSFEI	NSCLC、黑色素瘤
106	LLYDAVHIVSV	腦癌
107	FLQPVDDTQHL	黑色素瘤、食管癌
108	ALFPGVALLLA	SCLC、HCC、子宮內膜
110	FLSQVDFEL	BrCa
117	ILPDGEDFLAV	SCLC
118	KLIDNNINV	腦癌
119	FLYIGDIVSL	白血病
121	GVVDPRAISVL	食管癌
123	NLWDLTDASVV	SCLC、攝護腺
125	VQIHQVAQV	NSCLC、SCLC、HCC、PC、食管癌、膽囊癌、膽管癌
126	VLAYFLPEA	NSCLC、SCLC、CRC、PC、白血病、食管癌、子宮癌
127	KIGDEPPKV	NSCLC、SCLC、腦癌、PC、食管癌、子宮癌
128	YLFDDPLSAV	白血病、食管癌
129	GLLDGGVDILL	HCC、白血病、食管癌、子宮癌
130	FLWNGEDSALL	PC
131	FVPPVTVFPSL	BrCa
132	LLVEQPPLAGV	白血病
134	YLQELIFSV	子宮內膜
135	ALSEVDFQL	SCLC、腦癌
137	TLVLTLPTV	PC
139	SVMEVNSGIYRV	HCC、MCC
141	YLDFSNNRL	SCLC、BrCa
142	FLFATPVFI	SCLC
143	LLLDITPEI	NSCLC、腦癌、HCC、PC、BrCa、黑色素瘤、食管癌
144	YIMEPSIFNTL	HCC、白血病、黑色素瘤、膀胱癌
145	FLATSGTLAGI	攝護腺
146	SLATAGDGLIEL	膀胱、子宮內膜
148	ALNPEIVSV	食管癌、膀胱癌
149	NLLELFVQL	SCLC、白血病、BrCa、膀胱癌、子宮癌
150	RLWEEGEELEL	NSCLC、黑色素瘤、食管癌

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
151	KILQQLVTL	子宮內膜
152	ILFEDIFDV	SCLC、子宮內膜
153	FLIANVLYL	SCLC、膀胱癌、子宮癌
154	ALDDGTPAL	HCC
155	RVANLHFPSV	黑色素瘤、食管癌
157	SLNDEVPEV	NSCLC、腦癌、HCC、食管癌、子宮癌
159	GLVGNPLPSV	HCC、白血病
161	ALLEGVNTV	NSCLC、白血病
163	ALDEMGDLLQL	HCC
166	YLNHLEPPV	SCLC、HCC、白血病、食管癌
167	KVLEVTEEFGV	NSCLC、HCC、黑色素瘤
169	NLPEYLPFV	SCLC、BrCa、膀胱癌
170	RLQETLSAA	HCC、食管癌
171	LLLPLQILL	SCLC
174	ALAQYLITA	腦癌、HCC、PrC、食管癌、膀胱癌
176	YLMEGSYNKVFL	NSCLC、SCLC、CRC、HCC、黑色素瘤
177	YLLPEEYTSTL	黑色素瘤、食管癌
178	ALTEIAFVV	CRC、HCC、PrC
179	KVLNELYTV	NSCLC
183	FGLDLVTEL	NSCLC、SCLC、RCC、GC、PC、白血病、BrCa、黑色素瘤
184	YLMDINGKMWL	NSCLC、SCLC、黑色素瘤
186	TLFFQQNAL	攝護腺
188	GLFPVTPEAV	結腸、直腸、HCC
190	FLSSLTETI	膀胱癌
195	GLFADLLPRL	NSCLC
197	ALGPEGGRV	HCC
198	KTINKVPTV	NSCLC、HCC
199	ALQDVPLSSV	黑色素瘤
200	LLFGSVQEV	SCLC、PC、PrC、食管癌、膽囊癌、膽管癌
201	RLVDYLEGI	NSCLC、HCC、食管癌
204	KIAENVEEV	NSCLC、HCC、PC、白血病、BrCa、食管癌
205	SLYPGTETMGL	SCLC、膽囊、膽管
207	GLTSTNAEV	HCC、PrC、食管癌、子宮癌
208	KISPVTFSV	HCC
209	KLIESKHEV	腦癌、HCC
210	LLLNAVLTV	膀胱癌
212	ALWDQDNLSV	HCC、PrC、BrCa、膀胱癌
213	VTAAYMDTVSL	NSCLC、SCLC、HCC、黑色素瘤、食管癌、膽囊癌、膽管癌
214	FLLDLDPLLL	SCLC、HCC、白血病、子宮癌
216	NLWEDPYYL	SCLC、PrC、BrCa、膀胱癌
217	ALIHPVSTV	NSCLC、RCC、HCC、黑色素瘤、食管癌
218	SALEELVNV	RCC

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
222	NLIENVQRL	NSCLC、RCC、CRC、HCC、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌
223	ALLENIALYL	食管癌、膀胱癌
226	MLYVVPIYL	BrCa
228	AMQEYIAVV	NSCLC、SCLC、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
229	RLPGPLGTV	HCC、食管癌、子宮內膜
230	ILVDWLVEV	黑色素瘤、子宮內膜
233	VLSETLYEL	SCLC、子宮內膜
234	ALMEDTGRQML	NSCLC、SCLC、HCC、食管癌
235	YLNDLHEVLL	食管癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
237	ALLEASGTLLL	SCLC、HCC、PrC、白血病、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
240	ILLEQAFYL	SCLC
241	SLVEVNPAYSV	攝護腺、膽囊、膽管
242	AIAYILQGV	SCLC、白血病、BrCa、食管癌、膀胱癌
243	LLLNELPSV	結腸、直腸、食管癌
247	VLLPNDLLEKV	腦癌
248	FLFPNQYVDV	NSCLC、SCLC、HCC、白血病、黑色素瘤
249	LLDGFLVNV	SCLC
251	ALYTGFSILV	SCLC、白血病、黑色素瘤
252	LLIGTDVSL	PrC、白血病、食管癌、膀胱癌
253	GLDAATATV	攝護腺、白血病
255	VLASYNLTV	BrCa
256	FLPPEHTIVYI	SCLC、HCC、白血病、黑色素瘤
257	SIFSAFLSV	胃、膀胱癌
258	ELAERVPAI	食管癌
262	LLWGDLIWL	白血病
263	LLVSNLDFGV	NSCLC、SCLC、RCC、白血病
264	SLQEQLHSV	NSCLC、SCLC、PrC、BrCa、黑色素瘤、食管癌
266	KITDTLIHL	BrCa
267	ALQDFLLSV	HCC、食管癌、子宮內膜
268	IAGPGLPDL	NSCLC、RCC、BrCa
269	RVLEVGALQAV	HCC
270	LLLDEEGTFSL	白血病
271	LVYPLELYPA	RCC、HCC、白血病、BrCa、食管癌、膀胱癌
272	ALGNTVPAV	PC、白血病、子宮內膜
273	NLFQSVREV	HCC、BrCa
275	YLVYILNEL	RCC、GC、HCC、PC、白血病、食管癌
276	ALFTFSPLTV	白血病
277	LLPPLESLATV	SCLC、白血病、黑色素瘤
279	ALWGGTQPLL	SCLC、腦癌、食管癌
280	VLPDPEVLEAV	攝護腺、白血病
282	LLADVVPTT	白血病、黑色素瘤
283	ALYIGDGYVIHLA	SCLC、BrCa、MCC、黑色素瘤

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
284	ILLSQTTGV	攝護腺、白血病
285	QLLHVGVTV	NSCLC、RCC、CRC、白血病、食管癌
286	YLFPGIPEL	SCLC、HCC
287	FLNEFFLNV	NSCLC、白血病、黑色素瘤、食管癌
288	NLINEINGV	SCLC、PrC、食管癌、膀胱癌、子宮癌
289	VLLEIEDLQV	白血病、BrCa
290	GLLDLNNAILQL	HCC
291	GLDSNLKYILV	PC、黑色素瘤
292	LLWEAGSEA	腦癌、PC
294	ILDPFQYQL	HCC、食管癌
296	FMEGAIIYV	SCLC、白血病
298	VMITKLVEV	膀胱癌
299	YLLETSGNL	白血病、膀胱癌
300	ALLGQTFSL	SCLC、腦癌、CRC
301	FLVEDLVDSL	SCLC、HCC、白血病
303	AILPQLFMV	NSCLC、RCC、CRC、BrCa、食管癌、膀胱癌
306	ALVNVQIPL	HCC、食管癌
308	SQYSGQLHEV	白血病、膽囊、膽管
309	GLFDGVPTTA	HCC、白血病、BrCa、黑色素瘤
310	FLVDTPLARA	膀胱癌
311	RLYTGMHTV	RCC、CRC、PC、食管癌、膀胱癌
312	IISDLTIAL	SCLC、PC
313	VLFDDELLMV	NSCLC、RCC、腦癌、HCC、食管癌
314	ALIAEGIALV	SCLC、黑色素瘤
315	YLQDVVEQA	SCLC、子宮內膜
316	ILLERLWYV	黑色素瘤
317	SLAALVVHV	食管癌、膀胱癌
318	GLINTGVLSV	結腸、直腸
319	SLEPQIQPV	NSCLC、CRC、白血病、食管癌
320	KMFEFVEPLL	結腸、直腸
321	GLFEDVTQPGILL	白血病、黑色素瘤
322	TLMTSLPAL	SCLC
323	IQIGEETVITV	NSCLC、SCLC、PrC、白血病、黑色素瘤、食管癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
324	FLYDEIEAEV	白血病
325	FIMPATVADATAV	白血病
327	GLAPFTEGISFV	HCC
328	ALNDQVFEI	SCLC、腦癌、HCC、食管癌、子宮癌
329	FLVTLNNVEV	黑色素瘤
330	QLALKVEGV	食管癌
331	KVDTVWVNV	SCLC、白血病、BrCa、黑色素瘤、膀胱癌
332	YLISELEAA	腦癌、HCC、PC、PrC、食管癌、子宮癌
333	FLPDANSSV	NSCLC、腦癌、PrC、白血病、BrCa、食管癌、膀胱癌

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
334	TLTKVLVAL	膀胱癌
335	YSLSSVVTV	NSCLC、GC、PC、BrCa、膽囊癌、膽管癌
336	ILLTAIVQV	BrCa、食管癌
338	SVLEDPVHAV	NSCLC、SCLC、HCC、黑色素瘤
339	GLWEIENNPTVKA	HCC、黑色素瘤、子宮內膜
340	ALLSMTFPL	腦癌、HCC、BrCa
341	SQIALNEKLVNL	SCLC、HCC
342	HIYDKVMTV	結腸、直腸
343	SLLEVNEESTV	NSCLC、白血病、黑色素瘤
344	YLQDQHLLLTV	SCLC、黑色素瘤
345	VIWKALIHL	SCLC
346	LLDSKVPSV	SCLC、HCC、PC、食管癌、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌
347	SLFKHDPAAWEA	NSCLC、HCC、食管癌、膀胱癌
348	ILLDVKTRL	NSCLC、CRC、食管癌、膀胱癌
349	SLTEYLQNV	結腸、直腸、HCC
351	SLIPNLRNV	PC
354	LILEGVDTV	食管癌
355	SIQQSIERLLV	NSCLC、CRC、HCC、白血病、黑色素瘤、食管癌
356	KLLGKLPEL	NSCLC、CRC、食管癌
357	SMHDLVLQV	腦癌、PC、子宮內膜
358	ALDEYTSEL	腦癌、PC、白血病、BrCa、子宮癌
359	YLLPESVDL	NSCLC、CRC、HCC、食管癌
360	ALDJGASLLHL	RCC、HCC、食管癌、膀胱癌、子宮癌
361	ALYELEGTTV	食管癌
362	TLYGLSVLL	BrCa
363	KVLDVSDLESV	膀胱、子宮內膜
364	LLQNEQFEL	RCC
365	YVIDQGETDVYV	白血病、黑色素瘤
366	RLLDMGETDLML	SCLC、白血病、黑色素瘤
367	SLQNHNHQL	HCC、膀胱癌
369	GLFPEHLIDV	HCC
370	SLLQDLVSV	HCC
371	FLQAHLHTA	BrCa
372	TMLLNIPLV	SCLC、HCC、PC、PrC、BrCa
373	SLLEDKGLAEV	NSCLC、SCLC、白血病、BrCa、MCC、黑色素瘤
374	FLLQQHLISA	白血病
375	SLTETIEGV	BrCa、食管癌
376	AMFESSQNVLL	結腸、直腸
378	ALGYFVPYV	HCC
379	IMEGTLTRV	白血病
381	FIDEAYVEV	白血病
382	ALQNYIKEA	食管癌
383	ALLELENSVTL	HCC

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
384	ILFANPNIFV	CRC、白血病、黑色素瘤
385	SLLEQGLVEA	NSCLC、SCLC、腦癌、HCC、食管癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
386	ILFRYPLTI	膀胱癌
387	ALFQATAEV	HCC、食管癌
388	SLTIDGIRYV	SCLC、黑色素瘤
389	LLADVTHLL	腦癌、子宮內膜
390	ALFMKQIYL	膀胱癌
391	YVYPQRLNFV	白血病、黑色素瘤
393	GLLDTQTSQVLTA	HCC、BrCa、食管癌、膀胱癌
394	LLAVIGGLVYL	NSCLC、SCLC、RCC、HCC、PrC、白血病、黑色素瘤、膀胱癌
395	ALALGGIAVV	NSCLC、CRC、HCC、PrC、白血病、BrCa、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌
396	ALLPDLPAL	HCC、BrCa
397	YLFGERLLEC	結腸、直腸、白血病
398	KLLEEDGTIITL	結腸、直腸、PC
399	YLFEPLYHV	SCLC
400	SLLTEQDLWTV	白血病
401	ILLDDTGLAYI	SCLC、HCC、白血病、BrCa、黑色素瘤
403	KLYDRILRV	NSCLC、RCC
404	AIDIJGRDPAV	SCLC、白血病
405	ALYDVFLEV	PC、食管癌
406	SVQGEDLYLV	HCC、子宮內膜
407	YLMDLINFL	PC、攝護腺
408	VLDDSIYLV	白血病
409	LLDAMNYHL	HCC、白血病
410	VLSDVIPJI	SCLC、RCC、腦癌、GC、HCC、PC、PrC、白血病、黑色素瘤、食管癌
411	LLAHLSPEL	HCC
412	YLDDLNEGVYI	白血病、黑色素瘤
415	LLDKVYSSV	NSCLC、HCC、白血病、食管癌
418	ALAELENIEV	SCLC、MCC
419	GQYEGKVSSV	HCC
420	FMYDTPQEV	SCLC、HCC、BrCa
421	RLPETLPSL	NSCLC、SCLC、GC、CRC、PC
422	FLPKLLLLA	BrCa
423	GLDGPPPTV	HCC、PC、BrCa、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
424	TLLDALYEI	RCC、食管癌、子宮內膜
425	FLYEKSSQV	腦癌、子宮內膜
426	RLADKSVLV	結腸、直腸
427	ALLPLSPYL	NSCLC、SCLC、HCC、PC、BrCa、子宮癌
428	KLGHTDILVGV	NSCLC、SCLC、CRC、HCC、白血病

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
429	GLVNDLARV	NSCLC、HCC
430	HLYSSIEHLTT	NSCLC、CRC、HCC、MCC、食管癌
431	SLVNVVPKL	NSCLC、SCLC、RCC、腦癌、黑色素瘤、食管癌
432	TLIEESAKV	攝護腺
433	AMLNEPWAV	SCLC
434	KVSNSGITRV	NSCLC
435	WLMPVIPAL	SCLC
437	SMAPGLVIQAV	SCLC、攝護腺
439	YLLQEIYGI	SCLC、BrCa
440	ALADGVTMQV	膽囊、膽管
441	ALLENPKMEL	NSCLC、SCLC、CRC、HCC、MCC、食管癌
443	GLWEIENNPTV	NSCLC、SCLC、HCC、PC、PrC、黑色素瘤
444	GLLRDEALAEV	NSCLC、SCLC、CRC、黑色素瘤、食管癌
446	QLIPALAKV	NSCLC、SCLC、PrC、BrCa、MCC、子宮癌
447	QLVPALAKV	NSCLC、SCLC、HCC、PrC、食管癌、膀胱癌
448	NLLETKLQL	結腸、直腸、白血病
449	KLAEGLDIQL	SCLC、結腸、直腸
450	FMIDASVHPTL	NSCLC、SCLC、RCC、腦癌、CRC、HCC、白血病、黑色素瘤、食管癌
451	LLLLDTVTMQV	SCLC、HCC
452	ILLEHGADPNL	HCC、白血病、黑色素瘤
454	KLPPPPPQA	NSCLC、SCLC
455	SLLKEPQKVQL	RCC
456	LLIGHLERV	NSCLC、腦癌、CRC
457	SLLPGNLVEKV	NSCLC、HCC、白血病、黑色素瘤
458	SLIDKLYNI	NSCLC、結腸、直腸
459	ALITEVVRL	NSCLC、CRC、PC、白血病、BrCa、食管癌
461	VMFRTPLASV	SCLC、黑色素瘤、食管癌
463	SLVESHLSDQLTL	NSCLC、SCLC、HCC、黑色素瘤
464	ALNDCIYSV	腦癌、HCC、PC
465	QLCDLNAEL	HCC、食管癌
466	VLIANLEKL	BrCa、食管癌
468	YLRSVGDGETV	白血病、黑色素瘤
469	YLASDEITTV	SCLC
472	KLLEVSDDPQV	HCC、MCC、黑色素瘤、食管癌
473	AMATESILHFA	SCLC、腦癌、CRC、HCC、MCC、膽囊癌、膽管癌
474	YLDPALELGPRNV	NSCLC、SCLC、腦癌、HCC、MCC、黑色素瘤
475	LLLNEEALAQI	SCLC、白血病
476	ALMERTGYSMV	HCC
477	ALLPASGQIAL	NSCLC、HCC、食管癌、膀胱癌
478	YLLHEKLNL	結腸、直腸
479	SLFGNSGILENV	NSCLC、SCLC、HCC、MCC、膀胱癌
480	ALLEDSCHYL	NSCLC、CRC、HCC、白血病、食管癌

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
481	GLIEDYEALL	SCLC
483	ALTDIVSQV	膀胱癌
484	SLIEKVTQL	HCC
485	NVPDSFNEV	胃
486	AVMESIQGV	NSCLC、HCC、PrC、白血病、食管癌、膀胱癌、子宮癌
487	LLINSVFHV	黑色素瘤
488	FLAEDPKVTL	白血病
489	KMWEELPEVV	NSCLC、HCC、白血病
490	FLLQHVQEL	白血病
491	GLNDRSDAV	食管癌、子宮內膜
492	SLFDGFADGLGV	NSCLC、SCLC、腦癌、HCC、PrC、食管癌
493	GLLGEKTQDLIGV	NSCLC、SCLC
494	ALQPEPIKV	膀胱、膽囊、膽管
495	FIFSEKPVFV	膀胱癌
496	FLVEKQPPQV	白血病、黑色素瘤
497	GLLEKLTAI	NSCLC、RCC、食管癌、子宮癌
498	KLWTGGLDNTV	HCC、食管癌
499	KIFDIDEAEEGV	PC、黑色素瘤、食管癌
500	SLMEDQVLQL	SCLC、結腸、直腸
501	LLDPNVKSIFV	NSCLC、SCLC、腦癌、HCC、PrC、MCC、黑色素瘤、食管癌、膽囊癌、膽管癌
502	RLLAQVPGL	RCC、膀胱癌
503	SLNHFTHSV	NSCLC、白血病
504	GLSDGNPSL	白血病、BrCa
505	SLAPGDVVRQV	食管癌
506	KLLGKVETA	NSCLC、腦癌、白血病、食管癌
507	KLIDDQDISISL	白血病
508	ILAQEQLVVGV	白血病、食管癌
510	KLYSVVSQL	結腸、直腸、白血病
513	SLWPSPEQL	HCC、食管癌
514	ILVDWLVQV	NSCLC、SCLC、RCC、腦癌、GC、CRC、HCC、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌
517	LLMPIPEGLTL	NSCLC、SCLC、HCC、黑色素瘤
518	KLNAEVACV	CRC、PrC、食管癌
520	LAVHPSGVAL	白血病
521	MLLTKLPTI	NSCLC、SCLC、CRC、HCC、BrCa、黑色素瘤、膀胱癌
522	TLWYRSPEV	SCLC
523	YQIPRTFTL	SCLC、腦癌、HCC、白血病、黑色素瘤
525	VLLEAGEGLVTI	黑色素瘤
526	RLAEVGQYEQV	NSCLC、HCC、MCC、膽囊癌、膽管癌
527	FLLEPGNLEV	膀胱癌
528	SVAEGRALMSV	腦癌、CRC、HCC、食管癌

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
529	LLADELITV	攝護腺、白血病、膀胱癌
530	VMYADIGGMDI	SCLC、黑色素瘤
531	YTLPIASSIRL	SCLC、CRC、HCC
533	RMVAEIQNV	白血病、食管癌
535	KLIAQNLEL	結腸、直腸
536	YLVEGRFSV	白血病
538	LLLAHIIAL	NSCLC、腦癌、HCC
539	ALFDAQAQV	NSCLC、SCLC、腦癌、HCC、PC、PrC、BrCa、食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
540	ALIPETTTLTV	HCC、PC、黑色素瘤
541	SMLEPVPEL	NSCLC、SCLC、腦癌、CRC、HCC、食管癌
542	RVWDISTVSSV	SCLC、白血病、黑色素瘤、食管癌
543	GLLPTPITQQASL	食管癌
544	LLWDVPAPSL	白血病、黑色素瘤
545	LLADLLHNV	NSCLC、SCLC、結腸、直腸
546	VMIAGKVAVV	結腸、直腸、HCC
549	AMLENASDIKL	黑色素瘤
550	FLYDEIEAEVNL	白血病、黑色素瘤
551	KLYESLLPFA	SCLC、HCC、PrC、黑色素瘤
552	GLLDLPFRVGV	SCLC、腦癌、白血病、黑色素瘤
554	LLMPSSEDLLL	NSCLC、SCLC、CRC、HCC、PrC、BrCa、食管癌、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌
555	YVLEGLKSV	SCLC、黑色素瘤
556	FLTDLEDLTL	SCLC、白血病
557	KLYDDMIRL	結腸、直腸
558	GLLENIPRV	NSCLC、SCLC、RCC、腦癌、HCC、白血病、食管癌、膽囊癌、膽管癌
559	VTVPPGPSL	白血病
560	ALWDIETGQQTTT	SCLC、HCC、黑色素瘤、食管癌
561	YLQLTQSEL	SCLC、白血病、食管癌、膽囊癌、膽管癌
563	WLLPYNGVTV	SCLC、黑色素瘤
564	TVTNAVVTV	RCC、GC、HCC、黑色素瘤
565	ALQETPTSV	SCLC、黑色素瘤、食管癌、子宮癌
566	VIADGGIQNV	白血病、黑色素瘤、子宮內膜
567	SLLPLDDIVRV	白血病
568	TLYDIAHTPGV	NSCLC、SCLC、CRC、黑色素瘤、食管癌
571	LLLTTIPQI	攝護腺、白血病
572	ALADLIEKELSV	白血病
573	ILVANAIVGV	NSCLC、HCC、白血病、黑色素瘤
574	YLLQEPPRTV	SCLC
575	YLISQVEGHQV	CRC、HCC、MCC、黑色素瘤、食管癌
576	ILLNNSGQIKL	NSCLC、CRC、HCC、白血病、BrCa、黑色素瘤、食管癌
577	VMFEDGVLMRL	結腸、直腸、白血病

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
578	FLDPGGPMMKL	NSCLC、CRC、MCC、黑色素瘤
579	NLMEMVAQL	NSCLC、CRC、HCC、白血病
580	LLMENAERV	CRC、白血病、BrCa、黑色素瘤
581	RLWNETVEL	SCLC、結腸、直腸
583	ILANDGVLLAA	HCC、食管癌
584	ALAEVAAMENV	黑色素瘤
585	ALWDLAADKQTL	膀胱癌
586	KLKPGDLVGV	腦癌、HCC
587	VMNDRLYAI	白血病
588	SLLPLSHLV	黑色素瘤、食管癌
589	KLYPQLPAEI	NSCLC、SCLC、腦癌、HCC、白血病、MCC、黑色素瘤、食管癌
590	SLIEKLWQT	SCLC、腦癌
591	SMAELDIKL	白血病、食管癌、子宮內膜
592	RLLJAAENFL	SCLC、腦癌、BrCa、食管癌
593	GLPRFGIEMV	腦癌
594	IMLKGDNITL	食管癌
595	VLLSIYPRV	NSCLC、SCLC、RCC、白血病、BrCa
596	ALLDQTKTLAESAL	白血病、黑色素瘤
597	KLLEGQVIQL	NSCLC、SCLC、CRC、HCC、BrCa
599	YLLNDASLISV	NSCLC、CRC、HCC、黑色素瘤、食管癌
600	ALAAPDIVPAL	白血病
601	SAFPFPVTV	胃、白血病、食管癌
602	YLLEQIKLIEV	NSCLC、SCLC
603	FLIEPEHVNTV	HCC、PC、白血病、黑色素瘤
604	SILDRDDIFV	白血病
606	ALWETEVYI	SCLC、腦癌、HCC、PrC
607	RLYSGISGLEL	NSCLC
608	SLLSVSHAL	RCC
609	ALWKQLLEL	PC
610	LLAPTPYIIGV	NSCLC、SCLC、RCC、腦癌、CRC、HCC、PrC、白血病、BrCa、MCC、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌
611	YLLDDGTLVV	HCC、黑色素瘤
613	RLLPPGAVVAV	NSCLC、SCLC、HCC
614	LLLPDQPPYHL	黑色素瘤
616	VLIDEVESL	NSCLC、SCLC、RCC、GC、BrCa、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌
617	ALMYESEKVGV	HCC、膽囊、膽管
618	VLFDSESIGIYV	SCLC、黑色素瘤
619	ALQDRVPLA	腦癌、CRC、食管癌、子宮癌
620	KLLNKIYEA	腦癌
621	VLMDRLPSLL	黑色素瘤
622	RLLGEEVVRVLQA	NSCLC、SCLC、CRC、黑色素瘤

序列 ID 號	序列	其他相關器官/癌性疾病
624	FLQEEPGQLL	白血病、黑色素瘤、食管癌
625	VVLEGASLETV	SCLC、黑色素瘤
626	LLMATILHL	SCLC、黑色素瘤、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌
627	KLLETELLQEI	NSCLC、SCLC、CRC、HCC、MCC、黑色素瘤
628	KLWEFFQVDV	SCLC、腦癌、HCC
629	HLLNESPML	SCLC、食管癌
630	LLSHVIVAL	PC、白血病
631	FLDVFLPRV	PC、白血病、黑色素瘤、食管癌
632	YLIPDIDLKL	NSCLC、SCLC、CRC、HCC、PC、白血病、黑色素瘤、膀胱癌、子宮癌
633	ALSRVSVNV	黑色素瘤、食管癌
634	VVAEFVPLI	腦癌、白血病
635	SLDSTLHAV	NSCLC、腦癌、CRC、HCC、BrCa、食管癌
637	SIYGGFLLGV	NSCLC、SCLC、HCC、PrC、BrCa、子宮癌
638	KLIQESPTV	SCLC、HCC、攝護腺
639	SLFQNCFEL	白血病
640	YLFSEALNAA	NSCLC、GC、CRC、HCC、PrC、BrCa、MCC、食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌

NSCLC=非小細胞肺癌，SCLC=小細胞肺癌，RCC=腎癌，CRC=結腸或直腸癌，GC=胃癌，HCC=肝癌，PC=胰腺癌，PrC=攝護腺癌，BrCa=乳腺癌，MCC=Merkel 細胞癌

【0048】 表5B：本發明的肽及其在其他增殖性疾病（特別是其他癌性疾病）中的特定用途（表4修訂版）。該表（如表4A）顯示，對於其他腫瘤類型的選定肽，發現他們過量提呈（特定提呈）於 5% 以上測定的腫瘤樣本，或提呈於 5% 以上測定的腫瘤樣本且幾何學平均值腫瘤與正常組織的比值大於 3。過度提呈定義為與最高提呈的正常樣本相比，腫瘤樣本中的提呈更高。經過度提呈的正常組織有：脂肪組織、腎上腺、動脈、骨髓、腦、中樞神經、結腸、十二指腸、食道、膽囊、心臟、腎、肝、肺、淋巴結、單核白細胞、胰腺、外周神經、腹膜、垂體、胸

膜、直腸、唾液腺、骨骼肌、皮膚、小腸、脾、胃、胸腺、甲狀腺、氣管、輸尿管、膀胱、靜脈。

序列號	序列	其他器官/癌性疾病
1	SLMEPPAVLLL	BRCA、膀胱癌、子宮癌、AML、HNSCC
2	SLLEADPFL	CLL、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
3	SLASKLTTL	子宮癌
5	HLTEVYPEL	膀胱癌、子宮癌
6	VLVSDGVHSV	黑素瘤、膀胱癌、子宮癌、HNSCC
7	SLVGLLLYL	膽囊癌、膽管癌、AML
8	FTLGNVVGMYL	黑素瘤、膀胱癌、子宮癌
9	GAAKDLPGV	食管癌
11	KIFEMLEGV	膽囊癌、膽管癌
13	YLMDESLNL	NSCLC、腦癌、BRCA、黑色素瘤
14	AAYGGLNEKSFV	CLL、食管癌
15	VLLTFKIFL	子宮癌、NHL
16	VLFQGQASL	黑色素瘤、子宮癌、AML、NHL
18	YLVAKLVEV	NSCLC、BRCA、膀胱癌、HNSCC
21	VLDELDMEL	黑色素瘤
22	IMEENPGIFAV	CLL、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌
23	VLLDDIFAQL	CLL、子宮癌、AML
24	SLSDGLEEV	NSCLC、BRCA、黑色素瘤、子宮癌、HNSCC
26	ALLELAEEL	BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
27	ILADIVISA	黑色素瘤、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
28	QLLDETSAITL	CLL
29	KMLGIPISNILMV	膀胱癌、膽囊癌、膽管癌
30	LILDWVPYI	黑色素瘤、子宮癌、HNSCC
31	YLAPELFVNV	BRCA、子宮癌
32	KLDDLTQDLTV	SCLC、食管癌、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
33	VLLSLLEKV	CLL、黑色素瘤
34	ILVEADSLWVV	AML
36	YVLEDLEVTV	NSCLC、CLL、BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC
38	FLLEDDIHVS	CLL、膀胱癌、NHL
40	TLLVKVFSV	黑色素瘤
42	VLLQKIVSA	食管癌、AML
43	VLSSLEINI	NHL
45	SLWQDIPDV	BRCA、膀胱癌、HNSCC
47	ILLSVPLLVV	CLL、子宮癌
49	YLPAVFEEV	CLL
51	LLPDLEFYV	黑素瘤、膀胱癌
54	SLLEQGKEPWMV	NSCLC、CLL
57	TLAELQPPVQL	CLL、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC

58	FLDTLKDLI	膀胱癌、子宮癌、AML、NHL
60	SLTIDGIYYV	BRCA、子宮癌
61	FLQGYQLHL	膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC
63	YLLPSGGSVTL	膽囊癌、膽管癌、HNSCC
64	YAAPGGLIGV	NSCLC、SCLC、CLL、BRCA、膀胱癌、子宮癌、AML、NHL、HNSCC
65	LKVNQGLESL	黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL
66	FLDENIGGVAV	黑色素瘤、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
67	TLLAEALVTV	SCLC
69	FQLDPSSGVLVTV	HNSCC
71	GILARIASV	AML、NHL
72	SLLELDGINL	BRCA、子宮癌
73	NIFDLQIYV	BRCA
75	GLLEVMVNL	膽囊癌、膽管癌
76	ILIDSIYKV	子宮癌
77	ILVEADGAWVV	BRCA、子宮癌、AML、NHL
78	SLFSSLEPQIQPV	CLL、黑色素瘤、膀胱癌、AML、HNSCC
79	SLFIGEKAVLL	CLL、BRCA、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
80	FLYDNLVESL	CLL、NHL
81	FLFSQLQYL	膽囊癌、膽管癌、AML
82	FLSSVTYNL	黑色素瘤
83	ILAPTVMMI	黑色素瘤
84	VTFGEKLLGV	黑色素瘤
88	FLLVGDLMAV	黑色素瘤
91	IMQDFPAEIFL	CLL、BRCA、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
92	YLIPFTGIVGL	CLL、AML、NHL、HNSCC
93	LLQAIKLYL	膀胱癌、膽囊癌、膽管癌
94	YLIDIKTIAI	SCLC、黑色素瘤、膀胱癌
97	SLINGSFLV	CLL、BRCA、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
98	LIIDQADIYL	CLL、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL
100	YLLSTNAQL	膀胱癌
102	YLFESEGLVL	CLL、黑色素瘤
103	TLAEEVVAL	黑色素瘤、HNSCC
104	STMEQNFLL	SCLC、BRCA、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
105	LLLEHSFEI	膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC
107	FLQPVDDTQHL	子宮癌、膽囊癌、膽管癌
108	ALFPGVALLLA	黑色素瘤
111	YVWGFYPAEV	CLL、子宮癌、NHL
117	ILPDGEDFLAV	CLL、BRCA、子宮癌、NHL
119	FLYIGDIVSL	CLL、黑色素瘤
120	ALLGIPLTLV	子宮癌
123	NLWDLTDASVV	NSCLC、BRCA、黑色素瘤、食管癌、子宮癌、膽囊癌、

		膽管癌、HNSCC
124	ALYETELADA	CLL、子宮癌、AML、NHL
126	VLAYFLPEA	CLL、BRCA、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
127	KIGDEPPKV	BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
128	YLFDDPLSAV	CLL、BRCA、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
129	GLLDGGVDILL	HNSCC
131	FVPPVTVFPSL	子宮癌
132	LLVEQPPLAGV	CLL、黑色素瘤
134	YLQELIFSV	CLL、HNSCC
137	TLVLTLPTV	SCLC、CLL、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
138	YQYPRAILSV	NSCLC、AML
139	SVMEVNSGIYRV	SCLC、CLL、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC
140	YMDAPKAAL	黑色素瘤、AML
141	YLDFSNNRL	CLL
144	YIMEPSIFNTL	CLL、BRCA
146	SLATAGDGLIEL	BRCA
147	SLLEAVSFL	膽囊癌、膽管癌、AML、HNSCC
148	ALNPEIVSV	SCLC、CLL、黑色素瘤、NHL、HNSCC
150	RLWEEGEELEL	子宮癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
151	KILQQLVTL	BRCA、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌
152	ILFEDIFDV	BRCA、膽囊癌、膽管癌
153	FLIANVLYL	HNSCC
154	ALDDGTPAL	子宮癌
155	RVANLHFPSV	CLL、HNSCC
157	SLNDEVPEV	BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC
159	GLVGNPLPSV	BRCA
160	FLFDEEIEQI	BRCA
161	ALLEGVNTV	AML
163	ALDEMGDLLQL	BRCA、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
164	ALLPQPKNLTV	黑色素瘤
166	YLNHLEPPV	腦癌、CLL、BRCA、AML、NHL
167	KVLEVTEEFGV	BRCA、膀胱癌
170	RLQETLSAA	膀胱癌、AML
171	LLLPLQILL	HNSCC
172	VLYSYTIITV	SCLC、CLL、子宮癌、NHL
173	LLDSASAGLYL	SCLC、子宮癌、AML、NHL
174	ALAQYLITA	SCLC、BRCA、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌
175	YLFENISQL	食管癌、膀胱癌、HNSCC
176	YLMEGSYNKVFL	膀胱癌、膽囊癌、膽管癌
177	YLLPEEYTSTL	NHL、HNSCC

178	ALTEIAFVV	SCLC、CLL、BRCA、黑色素瘤、子宮癌
179	KVLNELYTV	CRC、BRCA、黑色素瘤、子宮癌
180	FQIDPHSGLVTV	SCLC
182	MLLEAPGIFL	CLL
183	FGLDLVTEL	CLL、膀胱癌、子宮癌、AML、NHL、HNSCC
184	YLMDINGKMWL	CLL、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL
185	FLIDDKGYTL	HNSCC
186	TLFFQQNAL	PC、NHL、HNSCC
187	RQISIRGIVGV	NSCLC、膀胱癌、子宮癌、AML、HNSCC
188	GLFPVTPEAV	子宮癌
190	FLSSLTETI	BRCA、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
191	LLQEGQALEYV	子宮癌、膽囊癌、膽管癌
192	KMLDGASFTL	BRCA
193	QLLDADGFLNV	SCLC、NHL
194	ALPLFVITV	AML、HNSCC
195	GLFADLLPRL	PC、子宮癌、AML、HNSCC
197	ALGPEGGRV	子宮癌
198	KTINKVPTV	SCLC、腦癌、CRC、膀胱癌、子宮癌、HNSCC
199	ALQDVPLSSV	SCLC、膀胱癌
201	RLVDYLEGI	SCLC、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML
205	SLYPGTETMGL	AML
206	VLQEGKLQKLAQL	NSCLC、SCLC、BRCA、子宮癌、HNSCC
207	GLTSTNAEV	AML
209	KLIESKHEV	黑色素瘤、子宮癌
210	LLLNAVLTV	SCLC、AML、NHL
211	LLWPGAALL	CLL、AML、NHL
214	FLLDLDPLLL	腦癌、CRC、CLL、膀胱癌
217	ALIHPVSTV	BRCA、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
218	SALEELVNV	GC
224	TLIDAQWVL	HNSCC
226	MLYVVPIYL	SCLC、黑色素瘤、AML、NHL
227	ALMNTLLYL	子宮癌、AML、HNSCC
228	AMQEYIAVV	PC、黑色素瘤、HNSCC
229	RLPGPLGTV	BRCA、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌
230	ILVDWLVEV	食管癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
233	VLSETLYEL	BRCA、HNSCC
234	ALMEDTGRQML	腦癌、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
235	YLNDLHEVLL	NSCLC、膀胱癌
236	GLLEAKVSL	膽囊癌、膽管癌
237	ALLEASGTLLL	BRCA、AML
238	YLISFQTHI	CLL
242	AIAYILQGV	RCC、CRC、CLL、黑色素瘤、子宮癌、AML、NHL、HNSCC
243	LLLNELPSV	SCLC、BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、AML、HNSCC

244	SLFGGTEITI	子宮癌
246	LLWEVVSQL	BRCA
247	VLLPNDLLEKV	黑色素瘤
248	FLFPNQYVDV	CLL、BRCA
249	LLDGFLVNV	CLL、黑色素瘤、NHL
250	ALSEEGLLVYL	BRCA、黑色素瘤
252	LLIGTDVSL	CLL、NHL
256	FLPPEHTIVYI	CLL、子宮癌
257	SIFSAFLSV	黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL
258	ELAERVPAI	CLL、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
259	TLMRQLQQV	子宮癌
260	TLLEGPDPAELLL	AML
261	YVLEFLEEI	RCC、CLL、BRCA
262	LLWGDLIWL	CRC、PrC、CLL、黑色素瘤、AML
263	LLVSNLDFGV	CRC、CLL、膀胱癌、AML、NHL
264	SLQEQLHSV	子宮癌
266	KITDTLIHL	子宮癌
267	ALQDFLLSV	NSCLC、SCLC、CRC、BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、AML、NHL、HNSCC
268	IAGPGLPDL	HCC、子宮癌、NHL
269	RVLEVGALQAV	CLL
270	LLLDEEGTFSL	CLL、BRCA、黑色素瘤、NHL
271	LVYPLELYPA	膽囊癌、膽管癌
274	SLLFSLFEA	膀胱癌、AML、NHL
275	YLVYILNEL	CLL、黑色素瘤、NHL
276	ALFTFSPLTV	子宮癌
277	LLPPLESLATV	CLL、BRCA、膀胱癌、HNSCC
278	QLLDVVLTI	HNSCC
280	VLPDPEVLEAV	膽囊癌、膽管癌、NHL、SCLC
281	ILRESTEEL	黑色素瘤
282	LLADVVPTT	CLL、子宮癌、AML、NHL、HNSCC
283	ALYIGDGYVIHLA	食管癌、膀胱癌、子宮癌、NHL
284	ILLSQTTGV	CLL、膀胱癌、AML、HNSCC
285	QLLHVGVTV	CLL、黑色素瘤、膀胱癌、AML、NHL
286	YLFPGIPEL	NSCLC、CLL、黑色素瘤、AML、NHL、HNSCC
289	VLLEIEDLQV	CLL、NHL
290	GLLDLNNAILQL	子宮癌
292	LLWEAGSEA	黑色素瘤
293	GLGELQELYL	AML、NHL
294	ILDPFQYQL	黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC
297	VLADIELAQA	CLL
298	VMITKLVEV	膽囊癌、膽管癌
300	ALLGQTFSL	AML、HNSCC
301	FLVEDLVDSL	CLL、BRCA、黑色素瘤、子宮癌、AML

302	ALLQEGEVYSA	黑素瘤、膀胱癌
303	AILPQLFMV	黑色素瘤
304	MTLGQIYYL	NSCLC、SCLC、CRC、HCC、BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、HNSCC
306	ALVNVQIPL	黑色素瘤、子宮癌
307	ALPVSLPQI	CLL、BRCA、黑色素瘤、AML、NHL、HNSCC
308	SQYSGQLHEV	CLL
309	GLFDGVPTTA	SCLC、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
310	FLVDTPLARA	膽囊癌、膽管癌、HNSCC
311	RLYTGMHTV	SCLC、BRCA、NHL、HNSCC
312	IISDLTIAL	NSCLC、CRC、BRCA、黑色素瘤、食管癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC
314	ALIAEGIALV	子宮癌
317	SLAALVVHV	NSCLC、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
318	GLINTGVLSV	SCLC、CLL、NHL、HNSCC
319	SLEPQIQPV	HCC、CLL、BRCA、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、AML、HNSCC
320	KMFEFVEPLL	SCLC、腦癌、BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、AML、HNSCC
321	GLFEDVTQPGILL	CLL
322	TLMTSLPAL	CLL、BRCA、黑色素瘤、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL
323	IQIGEETVITV	CRC、CLL、BRCA
324	FLYDEIEAEV	CLL
325	FIMPATVADATAV	CLL、BRCA、黑色素瘤、子宮癌、NHL
326	FLPEALDFV	CLL、AML、NHL
327	GLAPFTEGISFV	NSCLC、膽囊癌、膽管癌
328	ALNDQVFEI	AML
330	QLALKVEGV	CLL、膀胱癌、AML、NHL、HNSCC
331	KVDTVWVNV	CLL、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
332	YLISELEAA	RCC、GC、BRCA、黑色素瘤
333	FLPDANSSV	HCC、黑色素瘤
334	TLTKVLVAL	CLL
335	YSLSSVVTV	HNSCC
336	ILLTAIVQV	黑色素瘤
337	HLLSELEAAPYL	CLL
338	SVLEDPVHAV	BRCA、食管癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL
339	GLWEIENNPTVKA	膽囊癌、膽管癌
340	ALLSMTFPL	SCLC、AML
341	SQIALNEKLVNL	膀胱癌
342	HIYDKVMTV	食管癌、膽囊癌、膽管癌
343	SLLEVNEESTV	CLL
345	VIWKALIHL	NSCLC、黑色素瘤、NHL
346	LLDSKVPSV	HNSCC
347	SLFKHDPAAWEA	子宮癌、HNSCC

348	ILLDVKTRL	黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
350	ALLDVTHSELTV	BRCA、HNSCC
351	SLIPNLRNV	CRC、食管癌
352	SLLELLHIYV	CLL、AML
354	LILEGVDTV	BRCA、膀胱癌、子宮癌、NHL
356	KLLGKLPEL	黑素瘤、膀胱癌
358	ALDEYTSEL	膀胱癌
359	YLLPESVDL	CLL、子宮癌、NHL、HNSCC
360	ALDJGASLLHL	HNSCC
361	ALYELEGTTV	NSCLC、SCLC、CLL、BRCA、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC
362	TLYGLSVLL	AML
363	KVLDVSDLESV	NSCLC、食管癌、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
364	LLQNEQFEL	膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
365	YVIDQGETDVYV	CLL、膀胱癌、NHL
366	RLLDMGETDLML	CLL、膀胱癌、AML、NHL
367	SLQNHNHQL	NSCLC、CRC、黑色素瘤、食管癌、AML、NHL、HNSCC
370	SLLQDLVSV	BRCA、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
372	TMLLNIPLV	CLL、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL
374	FLLQQHLISA	CLL
375	SLTETIEGV	膽囊癌、膽管癌
376	AMFESSQNVLL	CLL
379	IMEGTLTRV	RCC、CLL、黑色素瘤、膀胱癌、NHL
380	TLIEDEIATI	SCLC、黑色素瘤、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、HNSCC
381	FIDEAYVEV	GC、CLL、黑色素瘤、NHL
382	ALQNYIKEA	BRCA
384	ILFANPNIFV	CLL、膀胱癌、子宮癌、NHL
385	SLLEQGLVEA	BRCA、AML、HNSCC
386	ILFRYPLTI	黑色素瘤、子宮癌、AML
387	ALFQATAEV	SCLC、黑色素瘤、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
388	SLTIDGIRYV	腦癌
389	LLADVTHLL	黑色素瘤、AML
393	GLLDTQTSQVLTA	CRC、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
394	LLAVIGGLVYL	BRCA
395	ALALGGIAVV	CLL、NHL、HNSCC
396	ALLPDLPAL	SCLC、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
397	YLFGERLLEC	CLL、子宮癌
398	KLLEEDGTIITL	BRCA、食管癌、膽囊癌、膽管癌
400	SLLTEQDLWTV	CLL
401	ILLDDTGLAYI	CLL、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、NHL
403	KLYDRILRV	BRCA
407	YLMDLINFL	AML
408	VLDDSIYLV	CLL、子宮癌、NHL

409	LLDAMNYHL	CLL、NHL
411	LLAHLSPEL	黑色素瘤
412	YLDDLNEGVYI	BRCA
413	TLLEKVEGC	黑色素瘤
414	YVDDIFLRV	GC、黑色素瘤
415	LLDKVYSSV	腦癌、CLL、BRCA、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
416	VLSDIIQNLSV	CLL、NHL
417	NLQDTEYNL	CLL、AML、NHL
418	ALAELENIEV	CLL、BRCA、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
419	GQYEGKVSSV	BRCA
420	FMYDTPQEV	膽囊癌、膽管癌
422	FLPKLLLLA	黑色素瘤
423	GLDGPPPTV	NHL
424	TLLDALYEI	黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、AML、HNSCC
425	FLYEKSSQV	SCLC
426	RLADKSVLV	BRCA、AML
427	ALLPLSPYL	膽囊癌、膽管癌
428	KLGHTDILVGV	CLL、子宮癌、HNSCC
429	GLVNDLARV	SCLC、BRCA、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、NHL
430	HLYSSIEHLTT	SCLC、BRCA、膀胱癌、NHL
431	SLVNVVPKL	CLL、BRCA、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL
433	AMLNEPWAV	BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、HNSCC
434	KVSNSGITRV	食管癌、HNSCC
435	WLMPVIPAL	黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、AML
436	HLAEVSAEV	NSCLC、SCLC、CLL、BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
438	KLLPLAGLYL	CLL、BRCA、黑色素瘤、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、HNSCC
439	YLLQEIYGI	AML
440	ALADGVTMQV	SCLC、BRCA、黑色素瘤、子宮癌
441	ALLENPKMEL	膀胱癌
443	GLWEIENNPTV	膽囊癌、膽管癌
444	GLLRDEALAEV	CLL、BRCA、膀胱癌、子宮癌、AML、NHL、HNSCC
445	GLYQDPVTL	子宮癌、AML
446	QLIPALAKV	腦癌
447	QLVPALAKV	BRCA、黑色素瘤、HNSCC
448	NLLETKLQL	CLL、黑色素瘤、NHL、HNSCC
450	FMIDASVHPTL	CLL、膀胱癌、HNSCC
451	LLLLDTVTMQV	黑色素瘤、HNSCC
452	ILLEHGADPNL	CLL、膀胱癌、NHL
453	KLLEATSAV	SCLC、BRCA、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
454	KLPPPPPQA	BRCA、AML、HNSCC
455	SLLKEPQKVQL	CLL、黑色素瘤、HNSCC

456	LLIGHLERV	BRCA、AML、NHL、HNSCC
458	SLIDKLYNI	SCLC、腦癌、黑色素瘤、膀胱癌、AML、HNSCC
459	ALITEVVRL	SCLC、CLL、AML、NHL
461	VMFRTPLASV	BRCA、膀胱癌、子宮癌、NHL
462	KLAKQPETV	NHL
463	SLVESHLSDQLTL	CLL、BRCA、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC
464	ALNDCIYSV	HNSCC
465	QLCDLNAEL	SCLC、黑色素瘤、AML、HNSCC
466	VLIANLEKL	膀胱癌、NHL
467	FLAKDFNFL	NSCLC、黑色素瘤、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC
468	YLRSVGDGETV	子宮癌
469	YLASDEITTV	CLL
470	MLQDSIHVV	BRCA
472	KLLEVSDDPQV	HNSCC
473	AMATESILHFA	AML
474	YLDPALELGPRNV	BRCA
476	ALMERTGYSMV	子宮癌
477	ALLPASGQIAL	CLL、BRCA、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
478	YLLHEKLNL	NHL
479	SLFGNSGILENV	黑色素瘤、子宮癌、AML、HNSCC
480	ALLEDSCHYL	HNSCC
481	GLIEDYEALL	黑色素瘤、AML
482	SLAPAGIADA	黑色素瘤、子宮癌、HNSCC
483	ALTDIVSQV	NSCLC、SCLC、BRCA、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
484	SLIEKVTQL	SCLC、CRC、CLL、BRCA、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌、AML、NHL
486	AVMESIQGV	CLL
487	LLINSVFHV	膀胱癌、NHL
488	FLAEDPKVTL	CLL、BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、NHL
489	KMWEELPEVV	CLL、食管癌、膀胱癌、AML、NHL、HNSCC
490	FLLQHVQEL	CLL、NHL
491	GLNDRSDAV	BRCA、AML、HNSCC
492	SLFDGFADGLGV	BRCA
493	GLLGEKTQDLIGV	CLL、黑色素瘤、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
495	FIFSEKPVFV	黑色素瘤、AML、NHL
496	FLVEKQPPQV	CLL、NHL
497	GLLEKLTAI	SCLC、CLL、BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、AML、NHL
498	KLWTGGLDNTV	NSCLC、腦瘤、CLL、膀胱癌、子宮癌、NHL
500	SLMEDQVLQL	CLL、AML
501	LLDPNVKSIFV	BRCA、膀胱癌、HNSCC
502	RLLAQVPGL	黑色素瘤、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL
503	SLNHFTHSV	HCC、CLL、膀胱癌、AML、NHL、HNSCC

504	GLSDGNPSL	CLL、子宮癌
505	SLAPGDVVRQV	BRCA、膀胱癌、HNSCC
506	KLLGKVETA	CLL、NHL
507	KLIDDQDISISL	CLL、膀胱癌、NHL
508	ILAQEQLVVGV	SCLC、膽囊癌、膽管癌
509	FLFDTKPLIV	CLL
510	KLYSVVSQL	NHL
511	FLDPYCSASV	SCLC、子宮癌
512	SLSEIVPCL	子宮癌、AML、HNSCC
513	SLWPSPEQL	黑色素瘤、AML、NHL、HNSCC
514	ILVDWLVQV	BRCA、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
517	LLMPIPEGLTL	膀胱癌、子宮癌、HNSCC
518	KLNAEVACV	BRCA、黑色素瘤、膀胱癌、子宮癌、HNSCC
519	GLLHLTLLL	SCLC、膽囊癌、膽管癌、AML、HNSCC
520	LAVHPSGVAL	SCLC、CLL、BRCA、膽囊癌、膽管癌
521	MLLTKLPTI	腦癌、CLL、子宮癌、AML、NHL、HNSCC
522	TLWYRSPEV	黑色素瘤
523	YQIPRTFTL	CLL、AML
524	ALIENLTHQI	CLL、黑色素瘤、NHL
525	VLLEAGEGLVTI	NSCLC、SCLC、CLL、膀胱癌、子宮癌、NHL、HNSCC
526	RLAEVGQYEQV	子宮癌、NHL
528	SVAEGRALMSV	NSCLC、CLL、BRCA、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
529	LLADELITV	SCLC、CLL、HNSCC
530	VMYADIGGMDI	CLL、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
531	YTLPIASSIRL	BRCA
532	ALNNLLHSL	黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL
533	RMVAEIQNV	CLL、NHL
534	HLANIVERL	CLL
535	KLIAQNLEL	AML、NHL、HNSCC
536	YLVEGRFSV	CLL、膀胱癌
538	LLLAHIIAL	BRCA、膀胱癌、子宮癌
539	ALFDAQAQV	黑色素瘤、AML
540	ALIPETTTLTV	NHL
541	SMLEPVPEL	膽囊癌、膽管癌
542	RVWDISTVSSV	NSCLC、CLL、BRCA
543	GLLPTPITQQASL	BRCA
544	LLWDVPAPSL	CLL、子宮癌、HNSCC
545	LLADLLHNV	BRCA
546	VMIAGKVAVV	SCLC、膀胱癌、HNSCC
547	TLDITPHTV	食管癌
548	ALWENPESGEL	BRCA
549	AMLENASDIKL	SCLC、CLL、膀胱癌
550	FLYDEIEAEVNL	CLL

551	KLYESLLPFA	CLL、BRCA、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
552	GLLDLPFRVGV	CLL、AML、NHL
553	SLLNQDLHWSL	CLL
554	LLMPSSEDLLL	CLL、黑色素瘤、HNSCC
555	YVLEGLKSV	CRC、CLL、食管癌、膀胱癌、子宮癌、NHL、HNSCC
556	FLTDLEDLTL	CLL、子宮癌、NHL
557	KLYDDMIRL	腦癌、NHL
558	GLLENIPRV	CLL、BRCA、黑色素瘤、AML、NHL
559	VTVPPGPSL	CLL、AML
560	ALWDIETGQQTTT	CLL、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC
561	YLQLTQSEL	CLL、NHL、HNSCC
563	WLLPYNGVTV	CLL、子宮癌、NHL
565	ALQETPTSV	BRCA、膽囊癌、膽管癌
566	VIADGGIQNV	CRC、CLL、BRCA、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、NHL
567	SLLPLDDIVRV	CLL、BRCA
568	TLYDIAHTPGV	CLL、膀胱癌、NHL、HNSCC
570	ALANQIPTV	HCC
571	LLLTTIPQI	黑色素瘤
572	ALADLIEKELSV	CLL、NHL
573	ILVANAIVGV	CLL、SCLC、膀胱癌
575	YLISQVEGHQV	NSCLC、SCLC、BRCA、膀胱癌、HNSCC
577	VMFEDGVLMRL	SCLC、CLL、膀胱癌、AML、NHL、HNSCC
578	FLDPGGPMMKL	SCLC、CLL、BRCA、膀胱癌、HNSCC
579	NLMEMVAQL	SCLC、CLL、黑色素瘤、膀胱癌、NHL
580	LLMENAERV	CLL、食管癌、膀胱癌、子宮癌、NHL、HNSCC
581	RLWNETVEL	AML、NHL
582	TLCDVILMV	黑色素瘤
583	ILANDGVLLAA	CLL、BRCA、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL、HNSCC
585	ALWDLAADKQTL	黑色素瘤
586	KLKPGDLVGV	子宮癌
587	VMNDRLYAI	CLL、NHL
588	SLLPLSHLV	CLL、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
589	KLYPQLPAEI	CLL、BRCA、膀胱癌
590	SLIEKLWQT	子宮癌、AML
591	SMAELDIKL	AML、HNSCC
594	IMLKGDNITL	子宮癌
595	VLLSIYPRV	CLL、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌
596	ALLDQTKTLAESAL	CLL、NHL
597	KLLEGQVIQL	CLL、黑色素瘤、膽囊癌、膽管癌、AML
598	FLFPHSVLV	CRC
599	YLLNDASLISV	SCLC
600	ALAAPDIVPAL	CLL、子宮癌、AML
601	SAFPFPVTV	CLL、膽囊癌、膽管癌、AML

603	FLIEPEHVNTV	CLL
604	SILDRDDIFV	CLL、黑色素瘤、NHL
605	KLYEAVPQL	膽囊癌、膽管癌、HNSCC
607	RLYSGISGLEL	CLL、黑色素瘤、AML、NHL
609	ALWKQLLEL	CRC、食管癌、子宮癌
611	YLLDDGTLVV	子宮癌
612	YLYNEGLSV	BRCA、膀胱癌、AML、NHL、HNSCC
613	RLLPPGAVVAV	CLL、BRCA、膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
614	LLLPDQPPYHL	CLL
615	VLPPDTDPA	黑色素瘤、食管癌
616	VLIDEVESL	CRC、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML、NHL、HNSCC
619	ALQDRVPLA	BRCA、膽囊癌、膽管癌
620	KLLNKIYEA	BRCA、AML
621	VLMDRLPSLL	CLL
622	RLLGEEVVRVLQA	膀胱癌、AML、NHL
623	YLVEDIQHI	NSCLC、PC
624	FLQEEPGQLL	CLL、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、NHL
625	VVLEGASLETV	CLL、膀胱癌
626	LLMATILHL	CLL、AML、NHL、HNSCC
627	KLLETELLQEI	CLL、膀胱癌
628	KLWEFFQVDV	黑色素瘤
629	HLLNESPML	RCC、PC、BRCA、黑色素瘤、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、AML
630	LLSHVIVAL	CLL、膽囊癌、膽管癌、NHL
631	FLDVFLPRV	SCLC、CLL、NHL
632	YLIPDIDLKL	CLL、AML、NHL、HNSCC
633	ALSRVSVNV	CLL
634	VVAEFVPLI	CLL、AML、NHL
635	SLDSTLHAV	SCLC、黑色素瘤、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌
636	LLTEIRAVV	CLL、NHL
637	SIYGGFLLGV	膀胱癌、膽囊癌、膽管癌、HNSCC
638	KLIQESPTV	膽囊癌、膽管癌、AML
639	SLFQNCFEL	CLL、黑色素瘤、子宮癌、NHL、HNSCC

NSCLC= non-small cell lung cancer, SCLC= small cell lung cancer, RCC= kidney NSCLC=非小細胞肺癌，SCLC=小細胞肺癌，RCC=腎癌，CRC=結腸或直腸癌，GC=胃癌，HCC=肝癌，PC=胰腺癌，PrC=攝護腺癌，BRCA=乳腺癌，MCC=Merkel細胞癌，OC=卵巢癌，NHL=非霍奇金淋巴瘤，AML=

急性骨髓性白血病，CLL=慢性淋巴細胞白血病，HNSCC=頭頸部鱗狀細胞癌。

【0049】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號 1、11、17、27、45、57、58、61、62、65、72、74、79、84、97、98、104、105、125、126、143、150、157、161、167、176、179、183、184、195、198、201、204、213、217、222、228、234、248、263、264、268、285、287、303、313、319、323、333、335、338、343、347、348、355、356、359、373、385、394、395、403、415、421、427、428、429、430、431、434、441、443、444、446、447、450、454、456、457、458、459、463、474、477、479、480、486、489、492、493、497、501、503、506、514、517、521、526、538、539、540、541、545、554、558、568、573、576、578、579、589、595、597、599、602、607、610、613、616、627、632、635 和637 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療NSCLC。

【0050】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號 1、6、17、19、20、27、28、31、34、36、38、45、47、48、51、54、55、56、57、58、59、60、61、65、66、72、75、76、79、82、85、88、91、92、98、103、108、117、123、125、126、127、135、141、142、149、152、153、166、167、169、

171、176、183、184、200、205、213、214、216、228、233、234、237、240、242、248、249、251、256、263、264、277、279、283、286、288、296、300、301、312、314、315、322、323、328、331、338、341、344、345、346、366、372、373、385、388、394、399、401、404、410、418、420、421、427、428、431、433、435、437、439、441、443、444、446、449、450、451、454、461、463、469、473、474、475、479、481、492、493、500、501、514、517、521、522、523、530、531、539、541、542、545、551、552、554、555、556、558、560、561、563、565、568、574、575、581、589、590、592、595、597、602、606、610、613、616、618、622、625、626、627、628、629、632、637、638和640中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療 SCLC。

【0051】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號1、2、6、19、26、27、57、58、61、63、64、65、69、77、79、85、95、97、98、103、107、121、125、126、127、128、129、143、148、150、155、157、166、170、174、177、200、201、204、207、213、217、222、223、229、234、235、242、243、252、258、264、267、271、275、279、285、287、294、303、306、311、313、317、319、323、328、

330、332、333、336、346、347、348、354、355、356、359、360、361、375、382、385、387、393、395、405、410、415、424、430、431、441、444、447、450、459、461、465、466、472、477、480、486、491、492、497、498、499、501、505、506、508、513、514、518、528、533、539、541、542、543、554、560、561、565、568、575、576、583、588、589、591、592、594、601、610、616、619、624、629、631、633、635 和 640 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療食管癌。

【0052】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 6、48、68、106、118、127、135、143、157、174、209、247、279、292、300、313、28、332、333、340、357、358、385、389、410、425、431、450、456、464、473、474、492、501、506、514、523、528、538、539、541、558、586、589、590、592、593、606、610、619、620、628 和 635 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療腦癌。

【0053】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 6、7、17、27、56、59、61、65、76、93、103、110、131、141、143、149、169、204、212、216、226、228、229、230、242、255、264、266、268、

271、273、283、284、285、286、287、288、289、303、309、331、333、335、336、340、358、362、371、372、373、375、393、395、396、401、420、422、423、427、439、446、459、466、504、521、539、554、576、580、592、595、597、610、616、635、637 和 640 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療乳腺癌（BrCa）。

【0054】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 6、20、139、283、373、396、418、430、441、446、472、473、474、479、501、575、578、589、627 和 640 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療 MCC。

【0055】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 7、9、97、98、183、217、218、222、234、235、237、240、241、242、263、268、271、275、285、303、311、313、360、364、394、403、410、424、431、450、455、497、502、514、558、564、595、608、610 和 616中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療 RCC。

【0056】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 7、24、27、64、65、84、87、95、97、125、126、127、130、137、143、183、200、272、275、291、292、311、312、332、335、346、351、357、358、364、372、398、405、407、410、421、423、

427、443、459、464、499、539、540、603、609、630、631 和 632 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療胰腺癌（PC）。

【0057】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 9、31、58、183、275、335、410、421、499、514、564、616 和 640 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療胃癌（GC）。

【0058】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ ID No. 9、14、19、20、28、32、36、48、54、57、58、63、64、66、87、92、94、97、98、108、125、129、139、143、144、154、157、159、163、166、167、170、174、176、178、188、197、198、201、204、207、208、209、212、213、214、217、222、229、234、237、248、256、267、269、271、273、275、286、290、294、301、306、309、313、327、328、332、338、339、340、341、346、347、349、355、359、360、367、369、370、371、372、378、383、385、387、393、394、395、396、401、406、409、410、411、415、419、420、423、427、428、429、430、432、441、443、447、450、451、452、457、463、464、465、472、473、474、476、477、479、480、484、486、489、492、498、501、513、514、517、521、523、526、528、531、538、539、

540、541、546、551、554、558、560、564、573、575、576、579、583、586、589、597、599、603、606、610、611、613、617、627、628、632、635、637、638 和 640中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療肝細胞癌(HCC)。

【0059】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號9、10、14、19、24、28、79、87、101、144、148、149、153、169、174、190、210、212、216、222、223、242、252、257、271、288、298、299、303、310、311、317、331、333、334、346、347、348、360、367、386、390、393、394、395、423、477、479、483、486、494、495、502、514、521、527、529、539、554、585、610、616、626、632 和 640 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療膀胱癌。

【0060】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ ID No. 19、22、26、28、31、33、34、36、38、47、48、49、57、58、59、60、65、74、79、80、92、98、119、126、128、129、132、144、149、159、161、166、183、204、214、237、242、248、251、252、253、256、262、263、270、271、272、275、276、277、280、282、284、285、287、289、296、299、301、308、309、319、321、323、324、325、

331、333、343、355、358、365、366、373、374、379、381、384、391、394、395、397、400、401、404、408、409、410、412、415、428、448、450、451,452、457、459、468、475、480、486、488、489、490、496、503、504、506、507、508、510、520、523、529、533、536、542、544、550、552、556、558、559、561、566、567、571、572、573、576、577、579、580、587、589、591、595、596、600、601、603、604、610、624、630、631、632、634 和 639 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療白血病。

【0061】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ ID No. 19、22、31、34、38、48、57、58、61、62、63、64、74、77、92、97、98、101、105、107、143、144、150、155、167、176、177、183、184、199、213、217、222、230、248、251、256、264、277、282、283、287、291、309、314、316、321、323、329、331、338、339、343、344、355、365、366、373、384、388、391、394、395、401、410、412、431、443、444、450、452、457、461、463、468、472、474、487、496、499、501、514、517、521、523、525、530、540、542、544、549、550、551、552、555、560、563、564、565、566、568、572、573、575、576、578、580、584、588、589、

596、599、603、611、614、616、618、621、622、624、625、626、627、631、632 和 633 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療黑色素瘤。

【0062】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ ID No. 19、22、24、58、76、79、84、86、97、98、126、176、178、188、222、243、285、300、301、303、311、318、319、320、342、348、349、355、356、359、376、384、395、397、398、421、426、428、430、441、444、448、449、450、456、458、459、473、478、480、510、514、518、521、528、531、535、541、545、546、554、557、568、575、576、577、578、579、580、581、597、599、610、619、622、627、632、635 和 640 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療結直腸癌（CRC）。

【0063】 因此，本發明的另一個方面涉及根據 SEQ 序列號 34、51、84、174、178、200、207、212、216、237、252、264、288、323、332、333、372、394、395、410、443、446、447、486、492、501、518、539、551、554、606、610、637 和 640 中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療攝護腺癌（PrC）。

【0064】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號47、51、54、58、64、84、87、125、200、213、228、235、237、323、335、346、385、423、473、501、526、539、554、558、561、610、626和640中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療膽囊癌。

【0065】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號47、51、54、58、64、84、87、125、200、213、228、235、237、323、335、346、385、423、473、501、526、539、554、558、561、610、626和640中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療膽管癌。

【0066】 因此，本發明的另一個方面涉及根據SEQ序列號48、126、127、129、149、153、157、207、214、228、235、237、288、323、328、332、358、360、385、395、423、427、446、497、514、539、558、565、599、619、632、637和640中任一項所述的本發明的至少一種肽與一種優選實施方案的肽聯合用於治療子宮癌。

【0067】 因此，本發明的另一個方面涉及本發明中肽的用途 - 優選聯合用於治療選自卵巢癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎癌、腦癌、結腸癌或直腸癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌、黑

色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌組中的增殖性疾病。

【0068】 本發明還涉及本發明的肽，其具有與主要組織相容性複合體（MHC）I 或以拉長形式存在的例如長度變化的- MHC-II 類分子結合的能力。

【0069】 本發明進一步涉及本發明中的肽，其中所述肽（每種肽）系由或基本系由根據SEQ ID NO:1 至SEQ ID NO:640 的一個氨基酸序列組成。

【0070】 本發明進一步涉及本發明的肽，其中所述肽被修飾和/或包含非肽鍵。

【0071】 本發明進一步涉及本發明的肽，其中所述肽為融合蛋白的一部分，特別是與 HLA-DR 抗原相關不變鏈（Ii）的 N-端氨基酸融合，或與抗體（例如，樹突狀細胞特定抗體）或抗體的序列融合。

【0072】 本發明進一步涉及一種核酸，其編碼本發明的肽。本發明進一步涉及一種本發明的核酸，為 DNA、cDNA、PNA、RNA，也可能為其組合物。

【0073】 本發明進一步涉及一種能表達和/或表達本發明核酸的表達載體。

【0074】 本發明進一步涉及本發明的一種肽、本發明的一種核酸或本發明的一種治療疾病的藥用表達載體，特別是用於治療癌症。

【0075】 本發明進一步涉及本發明中肽或本發明中所述肽複合體（含有MHC）的特定抗體以及製造這些抗體的方法。

【0076】 本發明進一步涉及本發明的T細胞受體(TCR)，特別是可溶性TCR(sTCRs)和加工為自體或異體T細胞的克隆TCR，以及製造這些TCR的方法和載有所述TCR或所述TCR交叉反應的NK細胞的製造方法。

【0077】 抗體和 TCR 是根據本發明的肽現有免疫治療用途的另外實施方案。

【0078】 本發明進一步涉及含本發明核酸或前述表達載體的一種宿主細胞。本發明進一步涉及本發明的宿主細胞，其為抗原提呈細胞，優選為樹突細胞。

【0079】 本發明進一步涉及配製本發明一種肽的一種方法，所述方法包括培養本發明的宿主細胞和從所述宿主細胞或其培養基中分離肽。

【0080】 本發明進一步涉及本發明中的所述方法，其中抗原透過與足夠量的含抗原提成細胞的抗原結合被載入表達於合適抗原提呈細胞或人工抗原呈遞細胞表面的 I 或 II 類 MHC分子。

【0081】 本發明進一步涉及本發明的方法，其中抗原提呈細胞由能表達含SEQ ID NO.1 至SEQ ID NO.640、優選為含SEQ ID No. 1 至SEQ ID No.259所述肽的一個表達載體、或一個變體氨基酸序列組成。

【0082】 本發明進一步涉及以本發明方法製造的活化T細胞，其中所述T細胞有選擇性地識別一種細胞，該細胞表達含一種本發明氨基酸序列的多肽。

【0083】 本發明進一步涉及一種殺傷患者靶細胞的方法，其中患者的靶細胞異常表達含本發明任何氨基酸序列的多肽，該方法包括給予患者按本發明方法製造的有效量T細胞。

【0084】 本發明進一步涉及任何所述肽、本發明的核酸、本發明的表達載體、本發明的細胞、本發明的作為藥劑或製造藥劑的活化T淋巴細胞、T細胞受體或抗體或其他肽-和/或肽-MHC 結合分子的用途。所述藥劑優選為具有抗癌活性。

【0085】 優選情況為，所述藥劑為基於可溶性TCR或抗體的細胞治療藥物、疫苗或蛋白質。

【0086】 本發明還一般涉及本發明的用途，其中所述癌細胞為卵巢癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎癌、腦癌、結腸癌或直腸癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌、優選為卵巢癌細胞。

【0087】 本發明進一步涉及一種基於本發明肽的生物標誌物，在此成為「靶標」，其可用於診斷癌症，優選為卵巢癌。所述標誌物可以肽本身過度提呈或相應基因過度表達。標誌物也可以用於預測治療成功的可能性，優選為免疫療法，最優選為靶向作用於該生物標誌物識別的相同

靶標的免疫療法。例如，抗體或可溶性 TCR 可用於染色腫瘤切片以檢測是否存在相關肽與 MHC 複合。

【0088】 或者，抗體具有進一步的效應子功能，如免疫刺激域或毒素。

【0089】 本發明還涉及這些癌症治療中新靶點的用途。

【0090】 ABCA1 已被證明在卵巢癌和攝護腺癌細胞系中超甲基化。ABCA1 甲基化與卵巢癌患者的不良預後相關 (Lee et al., 2013a; Chou et al., 2015)。在結腸癌中，ABCA1 過度表達導致細胞膽固醇減少和腫瘤生長抑制。這種生長抑制可能是由於細胞凋亡所致，因為 ABCA1 過度表達增強從線粒體釋放細胞色素 c 釋放 (Smith and Land, 2012)。

【0091】 ABCB8 與人黑色素瘤耐藥相關 (Chen et al., 2009b)。

【0092】 ABCC1在原發性乳腺癌、肺癌、食道癌、白血病和兒童期成神經細胞瘤中上調 (Cole et al., 1992; Burger et al., 1994; Norris et al., 1996; Nooter et al., 1997)。科學家們已經發現ABCC1是MCF7乳腺癌細胞系的依託泊苷耐藥變體中Notch1信令的一個直接轉錄靶標 (Cho et al., 2011)。若干出版物已經表明，ABCC1在癌症中表達增加與功能性p53損失有關 (Fukushima et al., 1999; Sullivan et al., 2000)。

【0093】 ABCC10被證明與乳腺癌的紫杉醇和吉西他濱耐藥、非小細胞肺癌細胞系A549的吉西他濱、非小細胞肺癌細胞系SK-LC6和NCI-H23的長春瑞濱耐藥有關 (Ikeda et al., 2011; Bessho et al., 2009; Dorman et al., 2015)。ABCC10被證明與乳腺癌發病有關 (Domanitskaya et al., 2014)。FHL2被證明在胰腺導管腺癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴細胞性白血病和兒科急性髓性白血病中上調 (Mohelnikova-Duchonova et al., 2013b; Borel et al., 2012; Steinbach et al., 2006; Wang et al., 2009c; Hoellein et al., 2010)。ABCC10表達被證明與結直腸癌的腫瘤分級和肺腺癌的病理分級和TNM分期相關 (Hlavata et al., 2012; Wang et al., 2009c)。

【0094】 ABCC4水準升高存在於人NK/T細胞淋巴瘤細胞、肺癌細胞和胃癌細胞。另外，ABCC4基因拷貝數變異與食管鱗狀細胞癌的風險相關 (Sun et al., 2014b; Zhao et al., 2014b; Zhang et al., 2015d; Zhang et al., 2015n)。此外，耐藥胃癌細胞中ABCC4表達的沉寂導致細胞凋亡增加和G1期細胞週期停滯。另一組表明，ABCC4敲減抑制胃癌細胞的生長並阻滯細胞週期進展 (Chen et al., 2014d; Zhang et al., 2015d)。

【0095】 在腎細胞癌、結直腸癌和黑色素瘤腫瘤發生中觀察到了 ABCD1 表達下調 (Heimerl et al., 2007; Galamb et al., 2009; Hour et al., 2009)。

【0096】 與非腫瘤組織相比，ABCF1 在治療後的腫瘤中上調 (Hlavac et al., 2013)。此外，透過 miR-23a 過度表達或 siABCF1 抑制 ABCF1 表達過表達導致微衛星不穩定性大腸癌細胞中 5-氟尿嘧啶敏感度恢復 (Li et al., 2015c)。

【0097】 若干出版物表明 ABI1 水準在各種癌症中升高，如卵巢癌、結直腸癌、乳腺癌和肝細胞癌 (Wang et al., 2007a; Liu et al., 2009a; Steinestel et al., 2013; Steinestel et al., 2014; Zhang et al., 2015f)。在上皮性卵巢癌中，ABI1 過度表達與晚期、高級別和 CA-125 水準升高有關 (Zhang et al., 2015f)。ABI1 的敲減導致乳腺癌細胞系中侵襲性和遷移能力下降。同樣地，ABI1 基因在白血病細胞中沉寂導致細胞遷移受損和肌動蛋白重塑異常 (Wang et al., 2007a; Yu et al., 2008)。

【0098】 ABL2 在非小細胞肺癌、未分化甲狀腺癌、黑色素瘤、結直腸癌、胰腺癌、肝細胞癌、卵巢漿液性囊腺癌、肺腺癌和肺鱗狀細胞癌中過度表達 (Gil-Henn et al., 2013; Greuber et al., 2013; Xing et al., 2014)。在高度侵襲性乳腺癌細胞系中，ABL2 調節失調節 EGFR、Her2、IGFR 和 Src 激酶的增殖、存活

和侵襲下游 (Srinivasan and Plattner, 2006; Srinivasan et al., 2008)。

【0099】 ADCK3 表達被證明在結直腸癌中改變 (Hennig et al., 2012)。

【0100】 ADCY5 編碼腺苷酸環化酶 5，這是一種膜結合腺苷酸環化酶，透過第二信使 cAMP 的合成介導 G 蛋白偶聯受體信令 (RefSeq, 2002)。ADCY5 基因超甲基化和 mRNA 表達減少發生於急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病和肺腺癌 (Kuang et al., 2008; Tong et al., 2010; Sato et al., 2013)。

【0101】 ADCY6 的表達顯示在喉鱗狀細胞癌中差異性調節 (Colombo et al., 2009)。

【0102】 AGL已被證明是膀胱癌的一種腫瘤抑制因子。AGL在癌細胞中的損失經由甘氨酸合成酶絲氨酸羥甲2的誘導透過增加甘氨酸合成誘導體內和體外的腫瘤生長 (Guin et al., 2014; Ritterson et al., 2015)。

【0103】 AHCY 下調有助於腫瘤發生 (Leal et al., 2008)。AHCY 能促進細胞凋亡。它能抑制食管鱗狀細胞癌的黏附和遷移，提示具有食管致癌作用 (Li et al., 2014b)。AHCY 蛋白表達在結腸癌中上調 (Kim et al., 2009; Watanabe et al., 2008; Fan et al., 2011)。AHCY 可能是卵巢癌的潛在生物標誌物 (Peters et al., 2005)。

【0104】 最近的工作確定 AKAP6 基因在胃癌中突變 (Li et al., 2016)。

【0105】 根據報告，ALDH5A1 在原位乳腺導管癌中過度表達。此外，ALDH5A1 抑制劑（如雙硫侖和丙戊酸）能抑制乳房導管癌模型的淨增殖 (Kaur et al., 2012)。

【0106】 已經觀察到，由於ALMS1基因突變所致的阿爾斯特倫症候群患者也有乳頭狀甲狀腺癌。另一項研究確定ALMS1是慢性淋巴細胞性白血病的一種腫瘤新抗原 (Rajasagi et al., 2014; Papadakis et al., 2015)。

【0107】 ALS2CR12 被證明與皮膚基底細胞癌的易感性有關 (Stacey et al., 2015)。ALS2CR12 中內含子單核苷酸多態性顯示出與乳腺癌的風險有關 (Lin et al., 2015b)。

【0108】 在口腔鱗狀細胞癌 (OSCC) 中，ALYREF mRNA 和蛋白水準上調與細胞侵襲和轉移所致的區域淋巴結轉移相關 (Saito et al., 2013)。ALYREF mRNA 在多種腫瘤組織中過度表達，而蛋白質水準在高級別癌症中檢測較低 (Dominguez-Sanchez et al., 2011)。ALYREF 是核 PI3K 信令的一個靶標，它透過核 Akt 磷酸化和磷脂醯肌醇相關性調節其子核居所、細胞增殖和 mRNA 輸出活動 (Okada et al., 2008)。

【0109】 ANKRD26 屬於被證明在預後較差腫瘤患者中高度表達的基因家族 (Sahab et al., 2010)。ANKRD26 被證明與推定的腫瘤抑制因子 RARRES1 有關 (Sahab et al., 2010)。

【0110】 AP1B1 基因的純合性缺失被認為在散發性腦膜瘤中無活性。這些發現提示，AP1B1 基因可能在腦膜瘤發生中具有重要作用 (Peyrard et al., 1994; Sayagues et al., 2007)。

【0111】 APOBEC3G與結直腸癌、肝細胞癌和淋巴瘤的肝臟轉移有關 (Nowarski et al., 2012; Chang et al., 2014b; Weidle et al., 2015)。APOBEC3G與結腸癌伴肝轉移的較差預後以及彌漫性大B細胞淋巴瘤總生存率降低相關 (Lan et al., 2014; Jais et al., 2008)。

【0112】 APOL2被證明在卵巢/腹膜癌中過度表達 (Davidson et al., 2011)。

【0113】 AQP5過度表達與多種癌症相關，如結直腸癌、宮頸癌、肺癌、乳腺癌和上皮卵巢癌 (Shan et al., 2014; Yan et al., 2014a)。在非小細胞肺癌中，AQP5表達水準升高與淋巴結轉移有關。此外，AQP5在III期和IV期腫瘤中的表達水準明顯高於I期和II期腫瘤 (Song et al., 2015a)。先前的研究表明，AQP5可以活化直腸癌中的RAS/ERK/RB途徑，並提高癌症發病率和進展 (Woo et al., 2008; Kang et al., 2008b)。

【0114】 AR牽涉各種癌症的發生，如攝護腺癌、去勢抵抗性攝護腺癌、乳腺癌、膠質母細胞瘤、結腸癌和胃癌(Wang et al., 2009d; Yu et al., 2015b; Mehta et al., 2015; Wang et al., 2015a; Sukocheva et al., 2015)。除了促進攝護腺癌的增殖，透過AR的雄激素信令經由誘導p21（WAF1/CIP1，一種細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑）的表達導致細胞凋亡(Yeh et al., 2000)。

【0115】 一項研究表明，ARFGEF1在乳腺癌細胞系中下調。另一組報告了ARFGEF1是乳腺癌患者的一種腫瘤抑制劑(Pongor et al., 2015; Kim et al., 2011a)。據推測，微小RNA-27b介導的ARFGEF1上調透過活化ARFGEF1/Akt途徑促進腫瘤生長(Matsuyama et al., 2016)。

【0116】 ARHGAP26被證明在急性髓細胞白血病中和CML進展期間下調(Qian et al., 2010; Aly and Ghazy, 2014)。ARHGAP26與來自原發性肺腺癌轉移性腦腫瘤有關(Zohrabian et al., 2007)。ARHGAP26與子宮肌瘤的風險、腫瘤大小和CML風險增加有關，是AML的一種良好的預後標誌物(Dzikiewicz-Krawczyk et al., 2014; Aissani et al., 2015)。

【0117】 ARHGEF19被證明與肝細胞癌的轉移有關(Zhou et al., 2014a)。ARHGEF19被描述為平面

細胞極性/非經典 Wnt 途徑的一部分，該途徑與癌症有關 (Miller et al., 2011)。

【0118】 ARID5B 被證明在攝護腺癌中失調 (Davalieva et al., 2015)。ARID5B 被證明與兒童急性淋巴細胞白血病的易感性、復發危險和較差治療結果有關 (Xu et al., 2012; Evans et al., 2014)。ARID5B 被證明是受 SALL4 調節的潛在標靶，SALL4 是與急性骨髓性白血病相關的一種轉錄因子 (Milanovich et al., 2015)。ARID5B 被證明是胃癌致癌 TEAD4 蛋白的一個靶標 (Lim et al., 2014)。ARID5B 被證明在子宮內膜樣腫瘤中頻繁突變 (Kandoth et al., 2013)。ARID5B 可能透過充當人乳頭瘤病毒 16 整合位點而在宮頸癌發展中發揮作用 (Matovina et al., 2009)。ARID5B 被證明在人類唾液腺高度轉移性腺樣囊性癌細胞系 ACC-M 中上調，可能參與腺樣囊性癌的肺轉移，並可能作為診斷標誌物和治療靶標 (Sun et al., 2004a)。

【0119】 ARL6IP1 與宮頸癌細胞生長和侵襲有關 (Guo et al., 2010)。

【0120】 ASUN 被證明在睾丸精原細胞瘤和卵巢癌細胞系中上調 (Bourdon et al., 2002)。一項研究表明，ATF6B 對於人類卵巢癌細胞系的溶血磷脂酸誘導的 YAP 去磷酸化必不可少 (Cai and Xu, 2013)。

【0121】 ATM是一種腫瘤抑制劑，其在廣泛的人類癌症，包括肺、結直腸、乳腺和造血細胞癌症中經常發生突變（Weber and Ryan, 2014）。ATM損失與各種癌症（包括乳腺癌、結直腸癌、攝護腺癌、肺癌和胰腺導管腺癌）的風險增加有關（Swift et al., 1987; Geoffroy-Perez et al., 2001; Angele et al., 2004; Roberts et al., 2012; Grant et al., 2013; Russell et al., 2015）。研究表明，IL-8能救援ATM耗竭細胞中細胞遷移和侵襲缺陷（Chen et al., 2015d）。低水準ATM蛋白與乳腺癌患者的無轉移生存差相關。此外，miR-203和miR-421過度表達可能參與這些患者的ATM失調節（Bueno et al., 2014; Rondeau et al., 2015）。

【0122】 ATP10A與B細胞前體急性淋巴細胞白血病的復發和無事件生存率下降有關（Olsson et al., 2014）。

【0123】 ATP2A2與皮膚癌、結腸癌和肺癌有關（Korosec et al., 2006; Hovnanian, 2007）。

【0124】 ATP2A3的表達在結腸癌、胃癌、肺癌和乳腺癌中明顯降低，並且當這些細胞進行體外分化時誘導ATP2A3表達（Gelebart et al., 2002; Arbabian et al., 2013; Papp et al., 2012）。在結腸癌中，ATP2A3的表達顯示透過APC/β-連環蛋白/TCF4致癌途徑進行負調控（Brouland et al., 2005）。此外，

ATP2A3表達被發現與淋巴管浸潤負相關(Gou et al., 2014)。

【0125】研究人員指出，患有各種惡性腫瘤如黑色素瘤、非小細胞肺癌和慢性骨髓性白血病的患者在採用經照射的自體 GM-CSF 分泌腫瘤細胞接種或異體骨髓移植後會產生針對 ATP6AP1 的高滴度 IgG 抗體。另一份報告檢測到浸潤性導管和小葉癌以及乳腺癌中 ATP6AP1 水準升高。此外，在濾泡淋巴瘤中發現 ATP6AP1 基因突變(Hodi et al., 2002; Anderson et al., 2011; Okosun et al., 2016)。

【0126】ATP6V1H 被證明會與結腸癌細胞系 HCT116 和 SW480 中的腫瘤相關基因 TM9SF4 產生相互作用(Lozupone et al., 2015)。ATP6V1H，是 V-ATP 酶 V1 的一部分，顯示與結腸癌細胞的侵襲性為和腫瘤 pH 梯度相關(Lozupone et al., 2015)。

【0127】細胞內 ATP8A1 蛋白水準升高降低了 miR-140-3p 在非小細胞肺癌細胞生長和遷移中的抑制作用(Dong et al., 2015)。

【0128】ATR編碼ATR絲氨酸/蘇氨酸激酶，其屬於PI3/PI4激酶家族。這種激酶顯示可磷酸化關卡激酶CHK1、關卡蛋白RAD17和RAD9以及腫瘤抑制蛋白BRCA1(RefSeq, 2002)。在口腔鱗癌細胞系中觀察到ATR基因的拷貝數增加、擴增或易位(Parikh et al., 2014)。已經證實，子宮內膜癌截斷ATR突變與降低無

病和總體生存下降相關（Zighelboim et al., 2009）。VE-822，是一種ATR抑制劑，被證明可在體外對胰腺癌細胞和體內對胰腺腫瘤異種移植物有放射增敏和化學增敏作用（Fokas et al., 2012; Benada and Macurek, 2015）。

【0129】 AURKA 在產生於乳腺、結腸、卵巢、皮膚和其他組織的許多腫瘤中過度表達，且顯示，當在許多細胞系模型中外源表達時可充當一種致癌基因（Nikonova et al., 2013）。

【0130】 AURKB表達在不同的癌症類型，包括肺、結直腸和乳腺癌以及白血病中上調，因而與預後不良相關。所以，針對臨床治療研發AURKB抑制劑是一個有趣的領域（Hayama et al., 2007; Pohl et al., 2011; Hegyi et al., 2012; Goldenson and Crispino, 2015）。AURKB過度表達導致組蛋白H3的磷酸化和染色體的不穩定，這是癌變的關鍵因素（Ota et al., 2002; Tatsuka et al., 1998）。AURKB 活性增強了致癌Ras介導的細胞轉化（Kanda et al., 2005）。

【0131】 在攝護腺和乳腺癌細胞系以及結直腸癌、甲狀腺癌和子宮頸癌中檢測到 AURKC 的過度表達和基因擴增。其他人觀察到在精原細胞瘤中 AURKC 蛋白增加，這意味著它可能在睾丸癌進展中發揮作用。此外，AURKC 已被證明具有致癌性，因為其過度表達將 NIH 3T3 細胞轉變為腫瘤（Baldini et al., 2010; Tsou

et al., 2011; Khan et al., 2011; Zekri et al., 2012)。在結直腸癌中，AURKC 的表達與疾病分級和腫瘤大小相關(Hosseini et al., 2015)。此外，AURKC 的過度表達誘導癌細胞的增殖、轉化和遷移的增加(Tsou et al., 2011)。

【0132】 BBS1 基因的雜合子攜帶者似乎能增加透明細胞腎細胞癌的風險 (Beales et al., 2000)。此外，BBS1 由黑色素瘤患者而非健康對照者的血清抗體識別(Hartmann et al., 2005)。據報告，BBS1 表達高的惡性胸膜間皮瘤患者與 BBS1 表達低的患者相比中位總生存期增加 16.5 個月(對比 8.7 個月)(Vavougios et al., 2015)。

【0133】 BBX 表達顯示與 NF-kB/Snail/YY1/RKIP回路基因表達相關，後者與轉移性攝護腺癌和非霍奇金淋巴瘤相關 (Zaravinos et al., 2014)。

【0134】 BCL2L13 顯示在實體癌和血癌中過度表達，包括膠質母細胞瘤和急性淋巴細胞白血病 (Jensen et al., 2014; Yang et al., 2010)。BCL2L13 與兒童急性淋巴細胞白血病的不良臨床結果相關(Holleman et al., 2006)。

【0135】 定量 PCR 和免疫組化分析表明，BDH1 在高級別攝護腺癌中上調。此外，BDH1 基因在轉移性結膜黑色素瘤中頻繁擴增 (Lake et al., 2011; Saraon et al., 2013)。

【0136】 BHLHE41 與乳腺癌轉移、子宮內膜癌轉移、三陰乳腺癌轉移、胰腺癌、人鱗狀細胞癌和肺癌有關(Sato et al., 2012a; Piccolo et al., 2013; Liao et al., 2014a; Takeda et al., 2014; Falvella et al., 2008; Adam et al., 2009)。BHLHE41 與人口腔癌的 CDDP 抗性相關 (Wu et al., 2012e)。

【0137】 BOLA2 被描述為 c-Myc 致癌基因的一種新候選靶向基因，可能透過改變細胞週期的控制與惡性肝細胞轉化有關 (Hunecke et al., 2012)。

【0138】 BOP1 與卵巢癌和結直腸癌有關(Wrzeszczynski et al., 2011; Killian et al., 2006)。BOP1 被證明是 Wnt 連環蛋白的靶基因，其在小鼠中誘導結直腸癌細胞的 EMT、細胞遷移和實驗性轉移。因此，BOP1 可作為結直腸癌轉移的治療靶標 (Qi et al., 2015)。BOP1 與肝細胞癌的侵襲和轉移有關(Chung et al., 2011)。BOP1 被描述為與黴酚酸治療後胃癌細胞系細胞週期阻滯相關的分子途徑的成員，表明 BOP1 與藥物的抗癌活性具有潛在相關性 (Dun et al., 2013a; Dun et al., 2013b)。BOP1 是直腸癌一種可能的標誌物 (Lips et al., 2008)。BOP1 被描述為卵巢癌的潛在致癌基因(Wrzeszczynski et al., 2011)。BOP1 被證明在肝細胞癌中上調 (Chung et al., 2011)。BOP1 被證明是與肝細胞癌的微血管侵犯、較短的無病生存期和轉移有關 (Chung et al.,

2011)。BOP1 被描述為 PeBoW 複合體的亞基，這是細胞核糖體大亞基增殖和成熟必不可少的。BOP1 的過度表達被證明可抑制細胞增殖 (Rohrmoser et al., 2007)。氨基端截短形式的 BOP1 表達導致 G(1) 特異性 Cdk2 和 Cdk4 激酶複合體、視網膜母細胞瘤和細胞週期蛋白 A 下調，而 Cdk 抑制因子 p21 和 p27 上調。這導致 G(1) 期阻滯 (Pestov et al., 2001)。

【0139】 BUB1B 是一種腫瘤抑制蛋白。BUB1B 調節紡錘體裝配步驟。BUB1B 在腫瘤中失活或下調。BUB1B 基因突變也與腫瘤的發展相關 (Aylon and Oren, 2011; Fagin, 2002; Malumbres and Barbacid, 2007; Rao et al., 2009)。BUB1B 透過活化癌基因而與胃癌發生有關 (Resende et al., 2010)。BUB1B 突變是結直腸癌的原因之一 (Karess et al., 2013; Grady, 2004)。

【0140】 C10orf137 與鱗狀細胞肺癌和結直腸癌相關 (Gylfe et al., 2010; Zheng et al., 2013)。

【0141】 在口腔鱗狀細胞癌患者唾液中發現 C1R 過度表達。另一方面，在喉咽癌患者中使用基於紫杉醇的治療時觀察到 C1R 失活 (Xu et al., 2013a; Kawahara et al., 2016)。

【0142】 C2CD3 被證明與口咽鱗狀細胞癌有關 (Wang et al., 2013g)。

【0143】 C4orf46 被證明在腎細胞癌中下調，C4orf46 表達顯示與透明細胞腎細胞癌的 Fuhrman分級呈負相關 (Yu et al., 2014)。

【0144】 之前報告過 CA8 在鱗狀細胞癌、腺癌、腺細胞癌和結直腸癌中表達增加 (Akisawa et al., 2003)。CA8 過度表達顯示可誘導肺癌 A549 和人胚腎 HEK293 細胞凋亡。另外，它抑制黑色素瘤、攝護腺癌、肝癌和膀胱癌細胞的細胞增殖 (Liu et al., 2002a)。CA8 的 siRNA-介導敲減顯示可顯著抑制結腸癌細胞系 HCT116 的細胞增殖和集落形成 (Nishikata et al., 2007)。

【0145】 CAAP1 顯示與癌症的藥物抗性相關 (Wijdeven et al., 2015)。

【0146】 CAMSAP1 被證明與兒童急性淋巴細胞白血病的結果和喉鱗狀細胞癌的預後相關 (Sun et al., 2014a; Wang et al., 2015c)。CAMSAP1 被證明在喉鱗狀細胞癌中上調 (Sun et al., 2014a)。

【0147】 CAND1 與攝護腺癌和肺癌有關(Zhai et al., 2014; Salon et al., 2007)。

【0148】 最近的研究表明，與健康對照人群相比，CANX 在肺癌患者中過表達。這些結果提示，CANX 可用作肺癌的診斷標誌物 (Kobayashi et al., 2015b)。CANX 在 HT-29 細胞和 MCF-7 人乳腺癌細胞中下

調，相比于單層生長為集落 (Yeates and Powis, 1997)。

【0149】 CARS 基因的多態性與中國人群的乳腺癌發展相關。此外，CARS 表明與多形性膠質母細胞瘤的不同分子網路具有顯著較高的關聯性 (He et al., 2014; Kim et al., 2012c)。

【0150】 CCAR1 與髓母細胞瘤、小細胞攝護腺癌、結腸癌和非霍奇金淋巴瘤有關 (Bish and Vogel, 2014; Levi et al., 2011; Scott et al., 2014; Ou et al., 2009)。CCAR1 顯示在乳腺癌中下調 (Zhang et al., 2007)。

【0151】 CCDC110 被證明與酵母雙雜交系統中的高風險人乳頭瘤病毒 18 E6 癌基因相互作用，因此，是可用於癌症生物治療的一種潛在致癌靶標 (Li et al., 2008b)。CCDC110 被描述為與多發性骨髓瘤相關的癌症-睪丸抗原，這可能被用於接種患者 (Condomines et al., 2007)。CCDC110 被證明是一種新型癌症-睪丸抗原，其在各種類型癌症患者中引發體液免疫應答。因此，CCDC110 可能是癌症免疫療法的一個靶標 (Monji et al., 2004)。

【0152】 CCNA1 編碼細胞週期蛋白A1，其屬於參與 CDK 激酶調節的高度保守的細胞週期蛋白家族 (RefSeq, 2002)。在上皮性卵巢癌、淋巴母細胞白血病細胞系以及兒童急性淋巴細胞白血病患者中檢測到

CCNA1 水準升高。其他人觀察到 CCNA1 蛋白和 mRNA 在攝護腺癌和甲狀腺未分化癌患者的腫瘤組織中過度表達 (Holm et al., 2006; Wegiel et al., 2008; Marlow et al., 2012; Arsenic et al., 2015)。最近的研究表明，CCNA1 在表達 ML1 白血病細胞的高細胞週期蛋白 A1 中的沉寂減慢進入 S 期、降低增殖和抑制集落形成 (Ji et al., 2005)。

【0153】 CCNA2 的過度表達抑制肝細胞癌細胞的增殖。CCNA2 在子宮內膜腺癌細胞中的過度表達降低細胞生長並增加細胞凋亡。CCNA2 在黑色素瘤細胞中的過度表達降低腫瘤生長和轉移，並且同時增加腫瘤細胞凋亡 (Lau, 2011)。CCNA2 可促進癌細胞增殖、侵襲、黏附、分化、存活和轉移。它在血管生成和細胞外基質的產生中起著重要作用。當在胃癌細胞中過度表達時，CCNA2 促進腫瘤生長並增加腫瘤血管形成。CCNA2 表達的沉寂降低胰腺癌細胞的腫瘤生長。CCNA2 可促進攝護腺癌細胞的增殖 (Lau, 2011; Chen and Du, 2007)。CCNA2 過度表達誘導上皮-間質轉化，導致咽喉腫瘤的侵襲和轉移 (Liu et al., 2015e)。CCNA2 在結直腸癌失調 (Chang et al., 2014)。CCNA2 在攝護腺癌、神經膠質瘤、胰腺癌和乳腺癌中過度表達。CCNA2 與乳腺癌的侵襲性增加、血管化和雌激素非依賴性相關，這表明 CCNA2 在乳腺癌進展中的主要作用 (Zuo et al., 2010)。

【0154】 CCNB2 在結直腸腺癌中上調 (Park et al., 2007)。CCNB2 在各種人腫瘤中過度表達。CCNB2 在腫瘤細胞中的強表達與肺腺癌和浸潤性乳腺癌的不良預後相關 (Takashima et al., 2014; Albulescu, 2013)。

【0155】 CCNB3-BCOR 基因融合顯示與未分化小圓形細胞肉瘤的癌症實體相關 (Haidar et al., 2015)。位於中軸骨骼和軟組織的 CCNB3-BCOR (尤因氏樣) 肉瘤被證明與相比于尤因氏肉瘤較短生存期相關 (Puls et al., 2014)。CCNB3 被證明與 cdk2 相互作用，cdk2 是參與細胞週期轉變的蛋白質 (Nguyen et al., 2002)。

【0156】 在各種類型的癌症中，包括乳腺癌、結腸癌、胃癌、肺癌、子宮內膜上皮內癌、子宮漿液性癌和高級別漿液性卵巢癌中觀察到了 CCNE1 過度表達和擴增 (Donnellan and Chetty, 1999; Kuhn et al., 2014; Noske et al., 2015)。此外，CCNE1 表達增加是肺癌不良預後的有用標誌物 (Huang et al., 2012)。一項研究表明，CCNE1 被 miR-497 和 miR-34a 下調，其協同地延緩人肺癌細胞的生長 (Han et al., 2015b)。

【0157】 研究表明，AML 細胞長期體外增殖的急性髓細胞白血病患者顯示 CCNF 表達改變 (Hatfield et

al., 2014)。此外，CCNF 表達與肝細胞癌患者的較差總體生存率和無復發生存率有關 (Fu et al., 2013a)。

【0158】 CCR4 被描述為各種腫瘤的預後標誌物，如腎細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、胃癌、乳腺癌、結腸癌和霍奇金淋巴瘤 (Ishida et al., 2006; Olkhanud et al., 2009; Yang et al., 2011; Tsujikawa et al., 2013; Al-haidari et al., 2013; Liu et al., 2014d)。研究顯示，有 CCR4 陽性腫瘤的胃癌患者與有 CCR4 陰性腫瘤的患者相比預後明顯較差 (Lee et al., 2009)。

【0159】 CCT4 失調形成食管鱗狀細胞癌和肺腺癌 (Wang et al., 2015j; Tano et al., 2010)。CCT4 在胃癌中上調 (Malta-Vacas et al., 2009)。

【0160】 CCT5 與乳腺癌有關 (Campone et al., 2008)。CCT5 被證明在鼻腔鼻竇腺癌中上調 (Tripodi et al., 2009)。CCT5 與小細胞肺癌患者的總體生存，胃癌和乳腺癌的耐藥性，以及食管鱗狀細胞癌淋巴結轉移有關 (Niu et al., 2012; Ooe et al., 2007; Uchikado et al., 2006; Ludwig et al., 2002)。

【0161】 CCT8 被證明在肝細胞癌中上調 (Huang et al., 2014b)。CCT8 與肝細胞癌的組織學分級、腫瘤大小及不良預後有關 (Huang et al., 2014b)。

【0162】 CD68 強表達被發現於基底細胞癌、纖維板層癌、霍奇金淋巴瘤、人神經膠質瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、

腺細胞癌、小細胞癌、乳頭狀腺癌、轉移性腺癌、細支氣管肺泡癌，以及誘導的大鼠腫瘤 (Strojnik et al., 2006; Strojnik et al., 2009; Ross et al., 2011; Glaser et al., 2011; Yoon et al., 2012; Banat et al., 2015)。在乳腺癌中，CD68 表達增加與腫瘤尺寸較大、TNM 分期較高和 Her-2 陽性有關。此外，CD68 細胞的數量與 Ras 表達呈正相關 (Li et al., 2015b)。

【0163】 CD74 表達在各種癌症，包括胃腸道癌、腎癌、非小細胞肺癌、膠質母細胞瘤細胞系、胸腺上皮腫瘤和頭頸部鱗狀細胞癌中被觀察到 (Ioachim et al., 1996; Datta et al., 2000; Young et al., 2001; Ishigami et al., 2001; Kitange et al., 2010; Gold et al., 2010; Kindt et al., 2014)。B 細胞淋巴瘤和多發性骨髓瘤的臨床前研究表明，CD74 可作為對這些疾病的治療靶標 (Burton et al., 2004)。

【0164】 CDC123 的過度表達在絨毛膜上皮癌細胞系中觀察到。其他研究發現到基底乳腺癌中的 CDC123 蛋白 (Adelaide et al., 2007; Kobayashi et al., 2013)。

【0165】 在不同類型癌症，包括膽囊癌、宮頸癌和攝護腺癌中 CDC6 表達失調 (Wu et al., 2009; Wang et al., 2009e; Robles et al., 2002; Shu et al., 2012)。CDC6 與 c-Myc 一起促進基因不穩定性、腫

瘤樣轉化和凋亡衰減（Chen et al., 2014a）。缺氧誘導的ATR促進CDC6的降解。DNA複製的起始由p53基因透過Cdc6蛋白穩定性調節（Duursma and Agami, 2005; Martin et al., 2012）。

【0166】若干出版物報告，CDC7許多人類腫瘤，包括卵巢癌、結直腸癌、黑色素瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、口腔鱗狀細胞癌和乳腺癌中過度表達(Clarke et al., 2009; Kulkarni et al., 2009; Choschzick et al., 2010; Hou et al., 2012; Cheng et al., 2013a; Chen et al., 2013b)。CDC7蛋白水準升高可預測卵巢癌患者的無病生存期（Kulkarni et al., 2009）。

【0167】胃癌、乳腺癌、攝護腺癌、膀胱癌、惡性骨腫瘤和軟組織腫瘤患者中報告了CDH2水準升高(Rieger-Christ et al., 2001; Chan et al., 2001; Jaggi et al., 2006; Nagi et al., 2005; Niimi et al., 2013)。在結直腸癌中，CDH2過度表達與局部浸潤深度、腫瘤分期、血管侵犯和腫瘤分化程度有關(Ye et al., 2015)。

【0168】CDK1在不同癌症類型中，包括乳腺癌、胃癌、肝癌和結腸癌中過度表達，並與腫瘤進展和預後不良有關(Kim et al., 1999; Sung et al., 2014; Masuda et al., 2003; Kim, 2007; Ito et al., 2000; Chae et al., 2011)。CDK1透過磷酸化調節

HIF-1α、Bcl-2 蛋白質、Sp1 和 p53，並由此影響腫瘤的生長、凋亡和 DNA 損傷反應 (Nantajit et al., 2010; Zhang et al., 2011; Chuang et al., 2012; Sakurikar et al., 2012; Warfel et al., 2013)。

【0169】 CDK12 突變在多種腫瘤中發現，包括卵巢癌、乳腺癌、攝護腺癌和腸道腫瘤 (Vrabel et al., 2014)。

【0170】 CDK13 與胰腺癌和皮膚癌有關 (Ansari et al., 2015; Nelson et al., 1999; Chandramouli et al., 2007)。CDK13 在肝細胞癌中擴增 (Kim et al., 2012a)。

【0171】 在許多類型腫瘤中，如口腔鱗狀細胞癌、胰腺內分泌腫瘤、肺癌和鼻咽癌中觀察到了 CDK4 過度表達 (Dobashi et al., 2004; Wikman et al., 2005; Lindberg et al., 2007; Poomsawat et al., 2010; Jiang et al., 2014c)。研究人員指出，CDK4 表達水準較高的鼻咽癌患者與 CDK4 表達水準較低者相比，生存較差 (Liu et al., 2014j)。

【0172】 CDK5 在許多種腫瘤中，包括攝護腺癌、胰腺癌、膠質母細胞瘤和乳腺癌中過度表達 (Strock et al., 2006; Liu et al., 2008b; Feldmann et al., 2010; Demelash et al., 2012; Liang et al., 2013)。使用 CDK5 顯性負突變體或藥物 roscovitine 抑制 CDK5 激酶活性可在體外顯著降低胰腺癌細胞的遷

移和侵襲 (Eggers et al., 2011; Pozo et al., 2013)。

【0173】 CDK6 已顯示可調節腫瘤抑制 Rb 蛋白的活性。CDK6 可透過增強細胞增殖和刺激血管生成發揮其腫瘤促進功能 (Kollmann et al., 2013)。CDK6 的藥理抑制顯示可抑制異常白血病細胞的生長分化 (Placke et al., 2014)。

【0174】 在頭頸部鱗狀細胞癌樣本中發現 CELSR2 過度表達，而在乳腺癌中 CELSR2 下調 (Lin et al., 2004; Huang et al., 2005a)。

【0175】 CENPN 可能是早期乳腺癌的預後標誌物 (Li et al., 2013d)。

【0176】 CEP55 在人胃癌中強烈上調 (Tao et al., 2014b)。纖蛋白-5 增加 CEP55 的活性，導致促進鼻咽癌細胞轉移 (Hwang et al., 2013)。CEP55 可經由骨橋蛋白/CD44 途徑調節鼻咽癌 (Chen et al., 2012a)。CEP55 在口咽鱗狀細胞癌中過度表達 (Janus et al., 2011)。CEP55 被認定為肺癌的一個新靶標 (Lai et al., 2010)。CEP55 可在結腸癌和乳腺癌中檢測到 (Colak et al., 2013; Inoda et al., 2009; Inoda et al., 2011b; Inoda et al., 2011a; Castle et al., 2014)。CEP55 下調抑制卵巢癌的細胞運動和侵襲性 (Zhang et al., 2015m)。與正常細胞和鄰近非癌性卵巢組織相比，CEP55 在卵巢癌細胞系和病變中

顯著上調 (Zhang et al., 2015m)。CEP55 被歸類為致癌基因，其失調影響細胞週期途徑。這可能在喉鱗狀細胞癌的進展中起著一定的作用 (Hui et al., 2015)。CEP55 過度表達與多個腫瘤類型的腫瘤階段、侵襲性、轉移和預後不良顯著相關 (Jeffery et al., 2015b; Chen et al., 2009a; Janus et al., 2011)。CEP55 與 Aurora-A 的複合體可增強頭頸部癌症的進展和轉移 (Chen et al., 2015a; Waseem et al., 2010)。一種石蓮花的提取物能下調 CEP55 在肝細胞癌中的表達水準 (Hsu et al., 2015)。CEP55 在膀胱癌和攝護腺癌中過度表達(Singh et al., 2015; Shiraishi et al., 2011)。與非肌肉侵襲性膀胱癌相比，CEP55 mRNA 在肌肉侵襲性膀胱癌中表達顯著增加。但是，蛋白質表達沒有差異 (Singh et al., 2015)。

【0177】 據報告，CEP57 原發性攝護腺腺癌的一個子集中上調，而在乳腺癌中檢測到 CEP57 基因缺失 (Gentile et al., 2001; Sinha et al., 2011; Cuevas et al., 2013)。此外，CEP57 突變與乳腺癌發病年齡早的患者較差預後有關。另一方面，在攝護腺癌中，CEP57 水準升高與患者較差生存期無關，但與中度且顯著的無 BCR 生存優勢相關 (Sinha et al., 2011; Mang et al., 2015)。有人假定，CEP57 可透過調節乳腺癌的 Bcl-2 活性或功能導致細胞凋亡 (Zhao et al., 2005)。

【0178】 CEP97 與乳腺癌有關 (Rappa et al., 2014)。

【0179】 CERS1 在尼洛替尼抗性慢性髓性白血病細胞中下調 (Camgoz et al., 2013)。CERS1 生成的 C(18)-神經醯胺水準在頭頸部鱗狀細胞癌 (HNSCC) 中顯著下降。HNSCC 腫瘤組織中 C(18)-神經醯胺水準下降與淋巴管浸潤和病理淋巴結轉移的較高發生率相關 (Karahatay et al., 2007)。CERS1 生成的 C(18)-神經醯胺介導癌症細胞的細胞死亡 (Saddoughi and Ogretmen, 2013)。

【0180】 CERS2 被證明在腦膜瘤中下調 (Ke et al., 2014b)。CERS2 被證明在結直腸癌、肺鱗狀細胞癌和乳腺癌中上調 (Moriya et al., 2012; Chen et al., 2015c; Schiffmann et al., 2009)。CERS2 與乳腺癌的轉移和耐藥性，攝護腺的生長、侵襲和轉移，膀胱癌和肝細胞癌的多樣增殖、轉移和侵襲有關 (Tang et al., 2010; Zhao et al., 2013a; Perez et al., 2014; Xu et al., 2014a; Zi et al., 2015)。CERS2 可能是結直腸癌、腦膜瘤和膀胱癌的潛在生物標誌物 (Zhao et al., 2013a; Ke et al., 2014b; Chen et al., 2015c)。

【0181】 研究表明，CFB 的表達在鼻咽癌患者的血清中減少。另一方面，與健康個體的血漿相比，CFB 的表達在胰腺導管腺癌患者血漿樣本中高 2 倍以上。其他人

已經觀察到 CFB 位點與黑色素瘤的關聯性 (Budowle et al., 1982; Seriramalu et al., 2010; Lee et al., 2014a)。

【0182】 CHCHD7 與多形性腺瘤有關(Matsuyama et al., 2011)。

【0183】 CHD7 與皮膚 T細胞淋巴瘤、CpG 島甲基化表型 1 結直腸癌、胃癌微衛星不穩定性和小細胞肺癌相關 (Kim et al., 2011b; Tahara et al., 2014; Litvinov et al., 2014b; Pleasance et al., 2010)。CHD7 被證明在結腸癌中上調 (Scanlan et al., 2002)。CHD7 與胰腺癌的生存結果有關 (Colbert et al., 2014)。

【0184】 一項報告推測，CHST1 基因多態性可能解釋結直腸癌患者中 5-氟尿嘧啶誘導的毒性。另一項研究發現，LN229 膠質母細胞瘤細胞表達了升高水準的 CHST1 (Hayatsu et al., 2008; Rumiato et al., 2013; Arbitrio et al., 2016)。

【0185】 CKLF 被證明在高級別膠質瘤中上調 (Yang et al., 2013)。

【0186】 CLDN16 被證明在乳頭狀甲狀腺癌和卵巢癌中上調 (Rangel et al., 2003; Fluge et al., 2006)。CLDN16 表達被證明與乳腺癌的侵襲性、高死亡率和較差預後相關(Martin et al., 2008; Martin and Jiang, 2011)。CLDN16 被證明與腎癌有關 (Men

et al., 2015)。CLDN16 被描述為乳腺癌的潛在生物標誌物 (Kuo et al., 2010)。

【0187】 CLSPN 在非小細胞肺癌 (NSCLC) 中上調。CLSPN 的過度表達與 NSCLC 預後不良有關 (Allera-Moreau et al., 2012)。

【0188】 CLSTN3 過度表達在睾丸癌以及人胚胎性癌中發現 (Dormeyer et al., 2008)。

【0189】 CNOT1 基因中的單核苷酸多態性 (SNP) 在骨肉瘤和急性淋巴細胞白血病 (ALL) 中檢測到 (Gutierrez-Camino et al., 2014; Bilbao-Aldaiturriaga et al., 2015)。CNOT1 耗竭誘導 mRNA的穩定性和 ER 應激介導細胞凋亡的活化 (Ito et al., 2011)。

【0190】 CNOT4 基因的單核苷酸多態性與骨肉瘤的風險相關(Bilbao-Aldaiturriaga et al., 2015)。

【0191】 COPA 基因表達和 RNA 編輯的變化被證明與肝細胞癌相關，實驗研究顯示了 COPA 在間皮瘤細胞中的抗凋亡作用 (Qi et al., 2014; Sudo et al., 2010; Wong et al., 2003)。

【0192】 shRNA 文庫篩選確定了 COPB1 為對 2-去氧葡萄糖（癌細胞中糖酵解抑制劑）敏感性的決定因素。此外，COPB1 表達的沉寂讓細胞對 2-去氧葡萄糖毒性敏感 (Kobayashi et al., 2015a)。

【0193】 COPB2 在不同類型癌症，如乳腺癌、結腸癌、攝護腺癌、胰腺癌、膠質母細胞瘤和肺腺癌中表達 (Erdogan et al., 2009)。其他人的研究提示，COPB2 參與間皮瘤的抗凋亡功能 (Sudo et al., 2010)。

【0194】 COPG1（也稱為 COPG）編碼套體素蛋白複合體 (COPI) 的 γ 亞基，其介導逆行運輸（從高爾基體返回至 ER）和高爾基體內運輸。COPG1 結合至 ARF-GAP (Waters et al., 1991; Watson et al., 2004)。COPG1 與患者年齡以及惡性腫瘤的較高等級以及神經膠質肉瘤的等級相關 (Coppola et al., 2014)。COPG1 被發現在肺癌和肺癌相關內皮細胞中大量表達 (Park et al., 2008)。

【0195】 基於功能的基因組篩選確定了 COPZ1 為不同腫瘤細胞的必需基因。COPZ1 的敲減被證明可引起高爾基體塌陷、阻滯自噬並增殖和非分裂腫瘤細胞中誘導細胞凋亡。因此，COPZ1 可能是一種新的治療靶標，它提供了對腫瘤細胞的增殖非依賴性選擇性殺傷的機會 (Shtutman et al., 2011)。

【0196】 CORO2A 的過度表達在乳腺癌和結腸癌中被發現 (Bubnov et al., 2012; Rastetter et al., 2015)。研究人員發現，MAPK14 和 PRMT5 信號通路在腫瘤進展中發揮關鍵作用 (Rastetter et al., 2015)。CORO2A 在結直腸癌細胞中下調與早期凋亡下降有關 (Kim et al., 2013a)。

【0197】 單核苷酸多態性以及CSDA基因突變與肝細胞癌有關。另一組發現，相較於相應的非腫瘤組織，CSDA在肝細胞癌中mRNA表達水準較高。此外，相較于鄰近的正常組織，在胃癌組織和細胞系中觀察到CSDA水準升高(Hayashi et al., 2002; Wang et al., 2009a; Yasen et al., 2012)。最近的工作表明，肝癌中CSDA水準升高與較差預後之間存在關聯(Yasen et al., 2005)。在慢性骨髓性白血病中，Akt和MEK/P90核蛋白體S6激酶可磷酸化CSDA的絲氨酸134殘基(Sears et al., 2010)。

【0198】 CSE1L被證明在肝細胞癌、膀胱尿路上皮癌、漿液性卵巢癌、乳腺癌和轉移性癌症中高表達(Behrens et al., 2001; Tung et al., 2009; Stawerski et al., 2010; Tai et al., 2012; Zang et al., 2012)。研究人員證明，CSE1L調節結直腸癌細胞MMP-2的易位和分泌(Liao et al., 2008; Tsao et al., 2009)。此外，抑制MEK1介導的磷酸化導致紫杉醇（紫杉醇）誘導的凋亡在乳腺癌、卵巢癌和肺癌細胞系中增強。因為CSE1L也由MEK1活化，透過MEK1抑制改變CSE1L的活性/磷酸化狀態可呈現實驗癌症治療的潛在策略(Behrens et al., 2003)。

【0199】 CT45基因被證明是上皮卵巢癌的潛在預後生物標誌物和治療靶標(Zhang et al., 2015l)。通常僅在睾丸生殖細胞中表達的CT45A1蛋白被證明也在肺

癌、乳腺癌和卵巢癌中表達（Chen et al., 2009d）。CT45A1 也被證明與多發性骨髓瘤的較差預後和較差結果相關（Andrade et al., 2009）。CT45A1 被描述為基因上調上皮-間質轉化（EMT）和轉移基因，促進 EMT 和腫瘤的擴散。此外，CT45A1 被描述為牽涉癌症幹細胞樣細胞的活化和維持，促進腫瘤發生和惡性進展（Yang et al., 2015a）。CT45A1 在乳腺癌模型中過度表達顯示可導致各種致癌和轉移基因的上調，組成性活化的 ERK 和 CREB 信號通路並增加腫瘤發生、浸潤和轉移。CT45A1 的沉寂被證明可降低癌細胞的遷移和侵襲。因此，CT45A1 可作為一種新的原癌基因，並能是抗癌藥物開發和治療的靶標（Shang et al., 2014）。

【0200】 CT45A2 被證明是新雙表型急性白血病兒科患者的新型剪接 MLL 融合伴侶，因此可能與白血病的發生相關（Cerveira et al., 2010）。癌/睾丸抗原家族 45 被證明在癌細胞系和肺癌標本中頻繁表達（Chen et al., 2005）。CT45 基因被證明是上皮卵巢癌的潛在預後生物標誌物和治療靶標（Zhang et al., 2015l）。

【0201】 癌/睾丸抗原家族 45 被證明在癌細胞系和肺癌標本中頻繁表達（Chen et al., 2005）。CT45 基因被證明是上皮卵巢癌的潛在預後生物標誌物和治療靶標（Zhang et al., 2015l）。

【0202】 癌/睾丸抗原家族 45 被證明在癌細胞系和肺癌標本中頻繁表達（Chen et al., 2005）。CT45 基

因被證明是上皮卵巢癌的潛在預後生物標誌物和治療靶標（Zhang et al., 2015l）。

【0203】 癌/睾丸抗原家族 45 被證明在癌細胞系和肺癌標本中頻繁表達（Chen et al., 2005）。CT45 基因被證明是上皮卵巢癌的潛在預後生物標誌物和治療靶標（Zhang et al., 2015l）。

【0204】 癌/睾丸抗原家族 45 被證明在癌細胞系和肺癌標本中頻繁表達（Chen et al., 2005）。CT45 基因被證明是上皮卵巢癌的潛在預後生物標誌物和治療靶標（Zhang et al., 2015l）。

【0205】 與正常的黏膜相比，CTSA 水準在鱗狀細胞癌中水準升高。其他人檢測到相較于原發性局灶裂解物，CTSA 活性在惡性黑色素瘤的轉移灶裂解物中水準更高。另一項報告表明，相較於眼內腫瘤患者，CTSA 活性在絕對青光眼患者的玻璃體中高 2 倍（Obuchowska et al., 1999; Kozlowski et al., 2000; Marques Filho et al., 2006）。

【0206】 CYFIP1 被證明在上皮性腫瘤侵襲期間下調（Silva et al., 2009）。CYFIP1 下調與上皮腫瘤的預後不良相關（Silva et al., 2009）。

【0207】 CYFIP2 表達在乳腺癌新形成淋巴結中增加（Gantsev et al., 2013）。與對照組織相比，CYFIP2 表達在人胃腫瘤樣本中降低（Cheng et al., 2013b）。

CYFIP2 是慢性淋巴細胞性白血病甲基化的幾種凋亡相關基因之一 (Halldorsdottir et al., 2012)。

【0208】 CYP2F1 的表達發現于原發性卵巢癌和非癌性鼻咽組織中。但是，在乳腺腫瘤以及對照組織中不存在 (Downie et al., 2005; Iscan et al., 2001; Jiang et al., 2004)。在結直腸癌中，CYP2F1 在淋巴結轉移癌中的表達與其在相應原發性腫瘤是否存在強烈相關 (Kumarakulasingham et al., 2005)。

【0209】 CYP4X1 被證明是乳腺癌中含 CYP4Z2P 的截止框融合轉錄物 (Kim et al., 2015a)。CYP4X1 被證明與乳腺癌腫瘤分級相關，可能是潛在的生物標誌物以幫助對最佳輔助激素治療作出決定 (Murray et al., 2010)。CYP4X1 被證明是 ER-β 過度表達 HEK293 細胞系中雌激素受體 β (ER-β) 的潛在主要靶標 (Zhao et al., 2009)。

【0210】 CYP7B1 基因的單個多態性與攝護腺癌的風險相關。此外，CYP7B1 水準升高發現于高級別攝護腺上皮內瘤、腺癌和乳腺癌中 (Jakobsson et al., 2004; Olsson et al., 2007; Pu et al., 2015)。

【0211】 DCBLD2 在膠質母細胞瘤和頭頸部癌症 (HNCS) 中上調，是 EGFR 刺激腫瘤發生所需要的 (Feng et al., 2014)。此外，DCBLD2 在高度轉移性肺癌亞系和組織樣本中上調 (Koshikawa et al.,

2002)。與此相反，在胃癌中，DCBLD2 的表達透過其啟動子的甲基化而沉寂 (Kim et al., 2008b)。

【0212】 DCHS2 與具有高微衛星不穩定性的胃癌和結直腸癌有關 (An et al., 2015)。

【0213】 DDX11 屬於 DNA 解旋酶的 DEAH 家族，在晚期黑色素瘤中高度表達，是黑色素瘤細胞的生存所必需的 (Bhattacharya et al., 2012)。

【0214】 DX20 被證明在肝細胞癌中下調 (Takata et al., 2013a)。DDX20 與結直腸癌和膀胱癌的風險增加，乳腺癌總體存活率下降以及轉移可能性增加有關 (Yang et al., 2008a; Zhao et al., 2015b; Shin et al., 2014)。DDX20 可能是乳腺癌的預後生物標誌物 (Shin et al., 2014)。

【0215】 DDX41 與急性骨髓性白血病相關 (Antony-Debre and Steidl, 2015)。

【0216】 DDX47 可能是鑒別慢性粒細胞白血病不同疾病分期的潛在標誌物 (Oehler et al., 2009)。

【0217】 DDX6 被發現在結直腸腺癌、胃癌、肝細胞癌、結節邊緣區淋巴瘤、神經母細胞瘤、橫紋肌肉瘤和肺癌細胞系中過度表達 (Akao et al., 1995; Nakagawa et al., 1999; Miyaji et al., 2003; Lin et al., 2008a; Stary et al., 2013; Iio et al., 2013)。在結節邊緣區淋巴瘤中，DDX6 似乎以 NF-Î°B 非依賴性方式干擾 BCL6 和 BCL2 的表達 (Stary et al.,

2013)。最近的研究表明，DDX6 轉錄後透過促進其宿主基因產物 NCR143/145 RNA 的降解下調 miR-143/145 的表達 (Iio et al., 2013)。

【0218】 DEPDC1B 被證明在口腔癌和非小細胞肺癌中上調 (Yang et al., 2014e; Su et al., 2014)。DEPDC1B 的表達與患者生存、非小細胞肺癌的遷移和轉移以及淋巴母細胞腫瘤細胞系的放射敏感性相關 (Niu et al., 2010; Yang et al., 2014e)。

【0219】 DFFB 基因高水準在膀胱癌順鉑耐藥中檢測到，而 DFFB 水準在 1p 等位基因缺失的少突膠質細胞瘤中降低。另一組發現 DFFB 基因在神經母細胞瘤中無突變 (Judson et al., 2000; McDonald et al., 2005; Kim et al., 2016)。DFFB 過度表達導致乙醯唑胺和磺胺苯醯培養的乳腺癌細胞生存力降低。此外，這些組中，凋亡增加，特別是使用乙醯唑胺的組。同樣地，與 GM-CSF 融合的 DFFB 被發現透過誘導細胞凋亡而促進急性髓性白血病細胞的靶向殺傷 (Mathew et al., 2013; Bagheri et al., 2014)。

【0220】 DFNA5 表達被認為在肝細胞癌細胞、雌激素受體 (ER) 陽性乳腺癌和胃癌細胞系中較低 (Thompson and Weigel, 1998; Akino et al., 2007; Wang et al., 2013c)。而且，黑色素瘤細胞的依託泊苷耐藥性與 DFNA5 表達降低有關 (Lage et al., 2001)。DFNA5 的敲減導致結直腸癌細胞系的細

胞浸潤、集落數、菌落大小和細胞生長增加（Kim et al., 2008c）。

【0221】 DDX40 與上皮性卵巢癌相關（Zheng et al., 2004）。

【0222】 PrognoScan 資料庫顯示，DHX8 在膀胱癌、血癌、腦癌、乳腺癌、結直腸癌、眼癌、頭頸部癌、肺癌、卵巢癌、皮膚癌、軟組織癌組織中表達（Wang et al., 2014f）。研究人員觀察到，DHX8 同時存在于正常腎上腺皮質以及惡性腎上腺皮質癌中（Szabo et al., 2009）。

【0223】 DEF 被證明可介導腫瘤抑制基因 p53 的非蛋白酶體降解 （Tao et al., 2013）。

【0224】 研究表明，DLG5 在攝護腺癌以及膀胱癌中下調。另一方面，在胰腺導管腺癌中觀察到 DLG5 過度表達。此外，DLG5 基因的單核苷酸多態性與結直腸癌的風險無關（Taniuchi et al., 2005; Suchy et al., 2008; Tomiyama et al., 2015; Zhou et al., 2015b）。內源性 DLG5 的敲減導致攝護腺癌細胞的遷移和侵襲增加，同時抑制胰腺導管腺癌的生長（Taniuchi et al., 2005; Tomiyama et al., 2015）。

【0225】 DMXL2 被證明在 ER-α 陽性乳腺癌中上調（Faronato et al., 2015）。DMXL2 是 ER-α 陽性

乳腺癌的一種功能性生物標誌物（Faronato et al., 2015）。

【0226】 DNAH3 與結腸癌有關（Tanaka et al., 2008a）。

【0227】 研究在口腔鱗狀細胞癌患者中檢測到了 DNASE1L1。此外，DNASE1L1 的表達與這些患者的無病生存率較差相關（Grimm et al., 2013）。

【0228】 DOCK8 被證明在肺鱗狀細胞癌中下調（Kang et al., 2010）。DOCK8 被證明與神經母細胞瘤、小兒毛細胞型星形細胞瘤、肝細胞癌、神經膠質瘤和肺癌有關（Schramm et al., 2015; Saelee et al., 2009; Takahashi et al., 2006; Zhao et al., 2014a; Idbaih et al., 2008）。DOCK8 被證明與食管癌細胞系 TE-11 的輻射敏感性相關（Ogawa et al., 2008）。

【0229】 一份報告顯示，DPP3 在膠質瘤細胞以及鱗狀細胞肺癌中過度表達。同樣地，與正常組織中的活性相比，在子宮內膜癌和卵巢惡性腫瘤中觀察到更高的 DPP3 活性（Simaga et al., 1998; Simaga et al., 2003; Hast et al., 2013; Singh et al., 2014）。

【0230】 DPPA4 被證明在結腸癌中上調（Zhang et al., 2015j）。DPPA4 與膀胱癌、攝護腺癌、胚胎性癌、多能生殖細胞瘤和肉瘤相關（Tung et al., 2013; Amini et al., 2014）。DPPA4 與結腸癌的分期、浸

潤深度、遠處轉移和分化程度有關（Zhang et al., 2015j）。DPPA4 是結腸癌無病生存和總體生存的獨立預後指標（Zhang et al., 2015j）。

【0231】 DTX3L 被證明在黑色素瘤、宮頸鱗狀細胞癌和有明顯炎性浸潤的彌漫性大 B 細胞淋巴瘤中上調（Thang et al., 2015; Wilting et al., 2008; Juszczynski et al., 2006）。DTX3L 被證明可透過 FAK/PI3K/AKT 信號通路調節黑色素瘤的侵襲和轉移的調節。因此，DTX3L 可作為黑色素瘤的潛在治療靶以及潛在生物標誌物（Thang et al., 2015）。DTX3L 被描述為一種化療耐藥因子，在 EZH2 獲取功能的突變彌漫性大 B 細胞淋巴瘤中上調（Johnson et al., 2015）。DTX3L 被證明是轉移性攝護腺癌細胞中的一種新穎致癌因子，其與致癌蛋白 ARTD8 和 ARTD9 相互作用介導轉移性攝護腺癌的增殖、化學抗性和生存（Bachmann et al., 2014）。DTX3L 被證明與轉移性攝護腺癌細胞中的轉錄因子 STAT1 和 STAT3 以及腫瘤抑制因子 IRF1 相關（Bachmann et al., 2014）。DTX3L 被描述為 DNA 損傷應答途徑的真正成員，其與腫瘤抑制因子 BRCA1 的PARP1 活化和招募直接相關（Yan et al., 2013b）。

【0232】 整個外顯子測序研究發現胰腺內導管內乳頭狀黏液性腫瘤患者的 DYNC1H1 基因內有體細胞突變（Furukawa et al., 2011）。

【0233】 DYNC2H1 被證明在多形性膠質母細胞瘤中上調 (Yokota et al., 2006)。

【0234】 與良性卵巢疾病相比，EGFLAM 啟動子 CGI 甲基化率在上皮性卵巢癌中降低 (Gu et al., 2009)。EGFLAM 的啟動子 CGI 可能卵巢癌特異性低甲基化腫瘤標誌物的一種新型候選 (Gu et al., 2009)。

【0235】 EIF2S2 被證明在高度增殖性管腔乳腺腫瘤患者中擴增 (Gatza et al., 2014)。

【0236】 EIF2S3 在結直腸癌患者外周血樣本和健康對照組之間差異表達的 5 個分子標誌物之一 (Chang et al., 2014c)。EIF2S3 與 N-*myc* 下游調節基因 1 (NDRG1) 相互作用，NDRG1 在攝護腺癌轉移的細胞分化和抑制中發揮作用 (Tu et al., 2007)。

【0237】 EIF3C 在結腸癌中高表達 (Song et al., 2013)。EIF3C mRNA 在睾丸精原細胞瘤中過度表達 (Rothe et al., 2000)。

【0238】 據報告，EIF3F 在胰腺癌和黑色素瘤中表達下調。此外，與正常組織相比，在黑色素瘤和胰腺腫瘤中均被證實 EIF3F 損失並且基因拷貝數有統計學顯著的降低 (Shi et al., 2006; Doldan et al., 2008a; Doldan et al., 2008b)。最近的工作表明，EIF3F 表達降低可作為受胃癌影響患者的不良結果的預後標記 (Cheng et al., 2015a)。高水準 EIF3F 在黑色素瘤

和胰腺癌細胞中抑制細胞增殖並誘導細胞凋亡（Shi et al., 2006; Doldan et al., 2008a）。

【0239】 EIF4G3 在彌漫性大 B 細胞淋巴瘤中上調。此外，透過 siRNA 的 EIF4G3 下調導致翻譯、細胞增殖和形成集落能力的下降並誘導細胞衰老（Mazan-Mamczarz et al., 2014）。

【0240】 EMC10 上調被證明與高級別膠質瘤和參與腫瘤發生信號途徑的調節相關（Junes-Gill et al., 2011; Junes-Gill et al., 2014）。EMC10 被證明可抑制神經膠質瘤誘導的細胞週期進程、細胞遷移、侵襲和血管生成，因此，可能是惡性膠質母細胞瘤的一個治療靶標（Junes-Gill et al., 2014）。

【0241】 使用皂苷 D 治療後，在肝細胞癌細胞系中發現到 EMG1 下調（Lu et al., 2015）。

【0242】 EPG5 與乳腺癌有關（Halama et al., 2007）。

【0243】 EPPK1 被證明與肝內膽管細胞癌和子宮頸鱗狀細胞癌相關（Zou et al., 2014b; Guo et al., 2015）。

【0244】 ERLIN2 與乳腺癌和肝細胞癌有關（Wang et al., 2012a）。

【0245】 ERMP1 被證明與乳腺癌有關（Wu et al., 2012c）。

【0246】 ESR1 的突變和單核苷酸多態性與不同癌症類型的風險相關，包括肝癌、攝護腺癌、膽囊和乳腺癌。ESR1 表達的上調與細胞增殖和腫瘤生長相關，但是，ESR1 陽性腫瘤患者由於使用選擇性雌激素受體調節劑成功治療總體生存更好 (Sun et al., 2015c; Hayashi et al., 2003; Bogush et al., 2009; Miyoshi et al., 2010; Xu et al., 2011; Yakimchuk et al., 2013; Fuqua et al., 2014)。ESR1 信令干擾負責細胞轉化、生長和存活的不同途徑，如 EGFR/IGFR、PI3K/Akt/ mTOR、p53、HER2、NFκB 和 TGF-β 途徑 (Frasor et al., 2015; Band and Laiho, 2011; Berger et al., 2013; Skandalis et al., 2014; Mehta and Tripathy, 2014; Ciruelos Gil, 2014)。

【0247】 ESRRG 信令與他莫昔芬治療後 ER + 乳腺癌的無遠處轉移生存期下降有關 (Madhavan et al., 2015)。最近的工作表明，ESRRG 透過 AKT 和 ERK1/2 信號途徑的活化介導雌激素對子宮內膜癌細胞增殖的影響 (Sun et al., 2014c)。高水準 ESRRG 誘導 ER +乳腺癌細胞的增殖，不論存在或不存在雌激素。與此相反，ESRRG 的沉寂抑制肝癌細胞系的生長並誘導細胞凋亡 (Ijichi et al., 2011; Yuan et al., 2015)。

【0248】 EXOC8 被證明與大腦中的癌症相關 Ras 樣小 GTP 酶 RalA 相互作用 (Das et al., 2014)。EXOC8 與 RalA 的相互作用被描述為攝護腺癌腫瘤細胞的遷移和侵襲所需要的 (Hazelett and Yeaman, 2012)。EXOC8 被證明參與真皮成纖維細胞的腫瘤促進作用，它由 RalA 執行。真皮成纖維細胞的 RalA 信號級聯涉及 EXOC8，並被描述為皮膚鱗狀細胞癌進展的一種潛在抗癌靶標 (Sowalsky et al., 2011)。EXOC8 被描述為促進致癌 ras 介導腫瘤發生的一種蛋白 (Issaq et al., 2010)。

【0249】 由於 DNA 低甲基化，EXOSC4 啟動子活性在肝細胞癌增加。EXOSC4 有效和特異地抑制癌細胞生長和細胞侵入能力 (Stefanska et al., 2014; Drazkowska et al., 2013)。

【0250】 EXOSC7 與宮頸癌有關 (Choi et al., 2007)。

【0251】 與相鄰的正常組織相比，在胃腫瘤組織中，EYA1 表達顯著降低。此外，EYA1 在腎母細胞瘤中顯著過度表達 (Li et al., 2002; Nikpour et al., 2014)。據報告，EYA1 的基因沉寂使乳腺癌細胞對 PI3K/Akt 信號的藥理學抑制顯著敏感。這些發現提示，它們可一起發揮作用來調節癌細胞行為 (Sun et al., 2015g)。

【0252】 在幾種腫瘤類型中，如上皮性卵巢腫瘤、攝護腺癌、乳腺癌、泌尿道癌、膠質母細胞瘤、肺腺癌、宮頸癌、結腸癌和造血癌症中觀察到 EYA2 過度表達 (Bierkens et al., 2013; Zhang et al., 2005a; Guo et al., 2009; Patrick et al., 2013; Kohrt et al., 2014)。研究表明，EYA2 影響 TGFβ 途徑成員的轉錄以及 TGFBR2 的磷酸化，這意味著 EYA2 在胰腺中具有雙重作用 (Vincent et al., 2014)。

【0253】 與間質幹細胞相比，EYA3 在尤因氏肉瘤腫瘤樣本和細胞系中高度表達。另一方面，EYA3 基因缺失與某些胰腺導管腺癌相關 (Gutierrez et al., 2011; Robin et al., 2012)。最近的工作表明，EYA3 過度表達導致乳腺癌細胞的增殖、遷移、浸潤和轉化增加 (Pandey et al., 2010)。

【0254】 據報告，EYA4 在非小細胞肺癌亞型以及肺癌最早期階段和原位腺癌、結直腸癌和肝細胞癌中被經常和伴隨刪除、超甲基化和低表達 (Selamat et al., 2011; Wilson et al., 2014; Hou et al., 2014; Kim et al., 2015c)。在結直腸癌中，EYA4 是一種腫瘤抑制基因，透過誘導上調 DKK1 和抑制 Wnt 信號通路起作用 (Kim et al., 2015c)。

【0255】 表達分析表明，腎細胞癌患者腫瘤或尿液中以及膠質母細胞瘤和黑色素瘤組織中有 FABP7 轉錄物 (Liang et al., 2005; Seliger et al., 2005; Goto

et al., 2010; Takaoka et al., 2011)。此外，FABP7在膠質母細胞瘤和黑色素瘤中過度表達與生存期較短相關 (Liang et al., 2006; Slipicevic et al., 2008)。在膠質瘤細胞系中，NFI去磷酸化與FABP7表達相關 (Bisgrove et al., 2000)。

【0256】 FADS2在肝細胞癌中上調 (Muir et al., 2013)。FADS2活性在乳腺癌組織中增加 (Pender-Cudlip et al., 2013)。FADS2表達與乳腺癌侵襲性有關 (Lane et al., 2003)。FADS2抑制阻礙腸腫瘤發生 (Hansen-Petrik et al., 2002)。

【0257】 FAM135B與食管鱗狀細胞癌相關 (Song et al., 2014b)。

【0258】 FAM86A被證明與腫瘤相關真核延伸因子2相互作用 (Davydova et al., 2014)。

【0259】 由於基因突變導致的FANCD2下調和功能障礙在不同癌症類型中報告過，包括乳腺癌、急性淋巴性白血病和睾丸精原細胞瘤，並與癌症發展有關。另外，FANCD2再次表達和上調被證明與膠質瘤和結直腸癌的腫瘤進展和轉移有關 (Patil et al., 2014; Shen et al., 2015a; Shen et al., 2015b; Ozawa et al., 2010; Rudland et al., 2010; Zhang et al., 2010a; Smetsers et al., 2012)。PI3K/mTOR/Akt途徑促進FANCD2誘導ATM/Chk2檢查點作為DNA損傷應答，並且單泛素化FANCD2活化腫瘤抑制因子

TAp63 的轉錄 (Shen et al., 2013; Park et al., 2013)。

【0260】 FANCG mRNA 在新診斷的急性骨髓性白血病患者中的表達水準明顯低於對照組和急性骨髓性白血病完全緩解組。此外，FANCG 的種系突變可能有助於胰腺癌的進展。與此相反，FANCG 突變在膀胱癌細胞系中不能檢測到 (Couch et al., 2005; Neveling et al., 2007; Duan et al., 2013)。人腺癌細胞系中 FANCG 的內源破壞導致誘裂損傷、G2/M 期阻滯增加以及細胞增殖減少 (Gallmeier et al., 2006)。

【0261】 FAT2 基因的突變發現於食管鱗狀細胞癌以及頭頸部鱗狀細胞癌。此外，FAT2 mRNA 在胃癌、胰腺癌和卵巢癌中表達 (Katoh and Katoh, 2006; Lin et al., 2014; Gao et al., 2014)

【0262】 FAT3 顯示，當雄激素受體沉寂後，在紫杉醇抗卵巢癌細胞系中下調，導致在這些細胞系中對紫杉醇敏感。因此，FAT3 可能是與紫杉醇抗性相關的候選基因 (Sun et al., 2015e)。FAT3 被證明在食管鱗狀細胞癌中突變，導致河馬信號傳導途徑的失調 (Gao et al., 2014)。FAT3 被證明在早期 T細胞前體急性淋巴細胞白血病中週期性突變 (Neumann et al., 2013)。FAT3 被描述為一種具有腦膜腦膜瘤特定簽名的基因，因此，與這種亞型的良性腦膜瘤腫瘤發生有關 (Fevre-Montange et al., 2009)。FAT3 被描述為

一種腫瘤抑制因子，對發育不良細胞的肺癌發展有抑制作用（Rohrbeck and Borlak, 2009）。

【0263】 FBXO4 被證明在肝細胞癌中下調（Chu et al., 2014）。FBXO4 與食管鱗狀細胞癌、黑色素瘤、淋巴瘤和組織細胞肉瘤相關（Vaites et al., 2011; Lee et al., 2013b; Lian et al., 2015）。

【0264】 FBXO5 被證明在乳腺癌和肝細胞癌中上調（Zhao et al., 2013c; Liu et al., 2014h）。FBXO5 被證明在原發性胃癌中下調（Zhang et al., 2014e）。FBXO5 與乳腺癌的侵襲和轉移可能性，胃癌的腫瘤大小、浸潤、臨床分期及預後，乳腺癌的組織學分級，卵巢透明細胞癌的組織學分級和較差總體生存期，肝細胞癌的分期及預後以及食管鱗狀細胞癌的較差預後相關（Kogo et al., 2011; Zhao et al., 2013c; Min et al., 2013; Liu et al., 2013d; Zhang et al., 2014e; Liu et al., 2014h）。FBXO5 與乳腺癌、卵巢癌、肝細胞癌、攝護腺癌和套細胞淋巴瘤相關（Johansson et al., 2014; Schraders et al., 2008）。FBXO5 是乳腺癌和食管鱗狀細胞癌的預後預測因子（Kogo et al., 2011; Liu et al., 2014h）。

【0265】 FBXW8 被證明在絨毛膜癌中上調（Shi et al., 2014a）。FBXW8 與胰腺癌和絨毛膜癌有關（Wang et al., 2014b; Lin et al., 2011）。

【0266】 FGFR1OP 與慢性粒細胞白血病、急性髓性白血病和骨髓增殖瘤有關 (Hu et al., 2011; Bossi et al., 2014)。FGFR1OP 被證明在肺癌中上調 (Mano et al., 2007)。FGFR1OP 表達與較短的腫瘤特異性生存時間相關 (Mano et al., 2007)。FGFR1OP 是肺癌的預後生物標誌物 (Mano et al., 2007)。

【0267】 與非致瘤性細胞相比，FIG4 在三陰性乳腺癌中被發現過度表達 (Ikonomov et al., 2013)。

【0268】 FLAD1 被證明與非小細胞肺癌相關 (Mitra et al., 2011)。

【0269】 根據其亞細胞定位，細絲蛋白 A 在癌症中起雙重作用：在細胞質中，細絲蛋白 A 除了參與細胞遷移和黏附通路外，還在不同的生長信號通路中發揮作用。因此，其過度表達有腫瘤促進作用。相比全長細絲蛋白 A，C 端片段（蛋白質蛋白水解後釋放）定位於細胞核，在那裏，它與轉錄因子相互作用，從而抑制腫瘤生長和轉移 (Savoy and Ghosh, 2013)。

【0270】 FOXM1 過度表達發現於多種侵襲性人類癌症，包括肺癌、膠質母細胞瘤、攝護腺癌、基底細胞癌、肝細胞癌、原發性乳腺癌和胰腺癌 (Teh et al., 2002; Kalinichenko et al., 2004; Kalin et al., 2006; Kim et al., 2006; Liu et al., 2006; Wang et al., 2007b)。最近的研究表明，FOXM1 基因由於 Sonic

Hedgehog 通路的轉錄調控而在胰腺癌中上調 (Katoh and Katoh, 2004)。

【0271】 若干證據提示癌症中存在 GAB2，例如，乳腺癌、卵巢癌以及一些轉移性黑色素瘤中發現 GAB2 水準升高。其他人的研究顯示，GAB2 是慢性粒細胞白血病中 BCR/ABL介導的轉化所需要的 (Sattler et al., 2002; Daly et al., 2002; Horst et al., 2009; Wang et al., 2012c)。在卵巢癌中，GAB2 過度表達導致磷脂醯肌醇 3-激酶途徑的活化 (Dunn et al., 2014)。

【0272】 GADD45GIP1 被證明與白血病相關 Lck 相互作用 (Vahedi et al., 2015)。ADD45GIP1 被證明在急性髓性白血病中下調 (Ran et al., 2014)。GADD45GIP1 被證明在宮頸癌和卵巢癌細胞系 HeLa 和 SKOV3 中有腫瘤抑制效果 (Nakayama et al., 2007)。GADD45GIP1 被證明與攝護腺癌中的腫瘤抑制因子 STAT3 相互作用，並與 CDK2 相互作用作為一種細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑 (Ran et al., 2014; Tan et al., 2014)。GADD45GIP1 被證明由 NAC1 負調節，NAC1 被認為對卵巢癌和宮頸癌的預後有不良影響 (Nishi et al., 2012)。GADD45GIP1 被證明與卵巢癌中的紫杉醇抗性相關 (Jinawath et al., 2009)。GADD45GIP1 可透過其作為 AR 輔阻遏物在攝護腺雄激素受體 (AR) 陽性生

長的調節中發揮著重要作用 (Suh et al., 2008)。GADD45GIP1 被證明在淋巴結 (+) 乳腺癌中上調 (Abba et al., 2007)。

【0273】 GART 的表達在人膠質瘤和肝細胞癌中顯著上調。GART 的單核苷酸多態性與中國人群的肝細胞癌風險顯著相關 (Liu et al., 2014g; Cong et al., 2014; Zhang et al., 2015e)。在肝細胞癌中，GART 過度表達與組織學分級、腫瘤大小、腫瘤結節數量和肝內轉移呈正相關 (Cong et al., 2014)。GART 可透過靶向作用於腫瘤相關巨噬細胞而充當腎細胞癌腫瘤進展和生存的調節因子 (Ohba et al., 2005)。

【0274】 GAS2L3 被證明在致死劑量 (213) Bi-d9Mab 培育後在胃癌細胞系 HSC45-M2 中下調。因此，GAS2L3 可能是腫瘤細胞選擇性消除的一個新靶標 (Seidl et al., 2010)。

【0275】 GBGT1 與卵巢癌和口腔鱗狀細胞癌相關 (Viswanathan et al., 2003; Jacob et al., 2014)。

【0276】 GGT6 被證明在脈絡叢乳頭狀瘤患者中被擴增 (de Leon et al., 2015)。

【0277】 研究人員發現，與正常腺體組織相比，GNB1 的 mRNA 轉錄水準在乳腺癌標本中更高。與對照組相比，在子宮內膜癌中，GNB1 的表達顯著改變 (Orchel et al., 2012; Wazir et al., 2013)。此外，GNB1

的 mRNA 表達隨著 TNM 分期、腫瘤分級而升高，並與患者的不良結果相關 (Wazir et al., 2013)。

【0278】 GON4L 與肝細胞癌和唾液腺癌症相關 (Simons et al., 2013; Kim et al., 2009b)。

【0279】 GP1BA 基因的串聯重複多態性的可變數目與口腔癌和乳腺癌的風險有關。相反，其他人沒有檢測到 GP1BA 基因串聯重複多態性的可變數目與乳腺癌侵襲性有任何關聯 (Oleksowicz et al., 1998; Ayala et al., 2003; Vairaktaris et al., 2007)。在乳腺癌中，GP1BA 表達與腫瘤分期、腫瘤大小和雌激素受體陰性顯著相關 (Oleksowicz et al., 1998)。

【0280】 GPD2 豐度和活性在攝護腺癌細胞中顯著上調，並與癌細胞中的高活性氧簇 (ROS) 的產生相關 (Chowdhury et al., 2005; Chowdhury et al., 2007)。

【0281】 在乳腺癌細胞系中，GPR64 敲減導致細胞黏附和細胞遷移大大降低 (Peeters et al., 2015)。

【0282】 GPX5 rs451774 被發現與接受鉑類 + 吉西他濱治療的非小細胞肺癌患者的總體存活相關 (Li et al., 2011c)。

【0283】 GRAMD1A 被證明在癌細胞系中表達 (Song et al., 2014a)。

【0284】 GRHL2 被證明在結直腸癌和口腔鱗狀細胞癌中上調 (Quan et al., 2015b; Kang et al.,

2009)。GRHL2 被證明在宮頸癌和各種乳腺癌子類中下調 (Cieply et al., 2012; Torres-Reyes et al., 2014)。GRHL2 被證明與結直腸癌的較差預後、透明細胞腎細胞癌的較低無病生存率和乳腺癌的較差無復發生存率相關 (Butz et al., 2014; Quan et al., 2015b; Xiang et al., 2012)。GRHL2 被證明與乳腺癌和肝細胞癌轉移相關 (Tanaka et al., 2008b; Werner et al., 2013)。GRHL2 可能是結直腸癌、透明細胞腎細胞癌和肝細胞癌的預後生物標誌物 (Butz et al., 2014; Quan et al., 2015b; Tanaka et al., 2008b)。

【0285】 GRIK3 與肺腺癌（甲基化、功能修飾）、兒童中樞神經系統腫瘤、淋巴細胞性白血病和神經母細胞瘤相關 (Pradhan et al., 2013)。GRIK3 在中樞神經系統的幾個兒科腫瘤中差異表達 (Brocke et al., 2010)。

【0286】 GRIN2D 的過度表達或體細胞突變發現於兒科中樞神經系統腫瘤、人乳腺癌以及攝護腺癌細胞系中。此外，GRIN2D 敲減不影響 TE671 和 RPMI8226 癌細胞系中的癌症表型 (Brocke et al., 2010; Pissimissis et al., 2009; Luksch et al., 2011; Jiao et al., 2012)。

【0287】 GSDMA 被描述為在胃癌細胞系中經常沉寂，與細胞凋亡相關 (Lin et al., 2015a)。GSDMA

被證明在不同癌症的 3'-UTR 中突變，導致推定的微小 RNA 靶標位點的創建或破壞，因而，可能導致基因表達的失調 (Ziebarth et al., 2012)。食道癌和胃癌的 GSDMA 表達分析表明，GSDMA 是一種腫瘤抑制基因 (Saeki et al., 2009)。

【0288】 乳腺癌患者與對照組相比，表現出更高頻率的 GSTM1 基因純合性缺失。GSTM1 基因的基因多態性與伊朗人群的膀胱癌易感性，中國人群的肺癌風險，印度人群的攝護腺癌、食管癌和宮頸癌有關 (Mittal et al., 2004; Singh et al., 2008; Safarinejad et al., 2013; Sharma et al., 2013; Possuelo et al., 2013; Chen et al., 2014g)。

【0289】 研究顯示，相對于正常樣本，巴雷特腺癌中存在 GSTM5 的頻繁下調和啟動子 DNA 超甲基化。另一方面，在急性淋巴細胞白血病患者中沒有檢測到 GSTM5 轉錄物 (Kearns et al., 2003; Peng et al., 2009)。研究人員觀察到，GSTM5 基因的單核苷酸多態性可影響 I 至 II 期或較低期別非小細胞肺癌的總體生存 (Pankratz et al., 2011)。

【0290】 GSTT2 啟動子多態性及其單倍型與在韓國人群中的結直腸癌風險相關。另一些報告稱，GSTT2 基因的缺失可能對南非混血人群食管鱗狀細胞癌的發生和發展具有保護作用。此外，在巴雷特腺癌中發現了較低頻

率的 GSTT2 基因 DNA 甲基化 (Peng et al., 2009; Jang et al., 2007; Matejcic et al., 2011)。

【0291】 GSTT2B 被證明與食管鱗狀細胞癌相關，因為 GSTT2B 缺失對南非混血人群中引發食管鱗狀細胞癌的風險具有潛在的保護作用 (Matejcic et al., 2011)。

【0292】 據報告，GTF2H4 中單核苷酸多態性可增加發生吸煙相關肺癌和乳頭狀瘤病毒誘導的宮頸癌的風險 (Buch et al., 2012; Mydlikova et al., 2010; Wang et al., 2010)。

【0293】 研究人員觀察到甲狀腺癌中的 GTF2IRD1-ALK 融合 (Stransky et al., 2014)。

【0294】 研究人員在斯皮茨腫瘤佇列中確定 GTF3C2 為一種新型 ALK 融合基因 (Yeh et al., 2015)。

【0295】 若干出版物報告了 H2AFY 在各種人類癌症中下調，包括結直腸癌、肺癌、睾丸癌、膀胱癌、宮頸癌、乳腺癌、結腸癌、卵巢癌和子宮內膜癌 (Novikov et al., 2011; Sporn and Jung, 2012)。此外，黑色素瘤細胞中 H2AFY 的敲減導致體內增殖和遷移以及體外生長和轉移顯著增加 (Kapoor et al., 2010)。在膀胱癌中，H2AFY 表達耗竭與 Lin28B 表達水準升高顯著有關 (Park et al., 2016)。

【0296】 HAUS3 與乳腺癌有關 (Shah et al., 2009)。

【0297】 HDGF 高水準表達與乳腺癌和胰腺導管癌預後不良相關 (Uyama et al., 2006; Chen et al., 2012b)。研究表明，HDGF 在誘導癌細胞增殖、血管生成、侵襲和轉移中起著重要作用，如口腔鱗狀細胞癌、胃癌、結腸癌、肺癌和食道癌 (Yamamoto et al., 2007; Mao et al., 2008; Liao et al., 2010; Meng et al., 2010; Lin et al., 2012; Tao et al., 2014a)。

【0298】 HEATR1 被證明在膠質母細胞瘤中上調 (Wu et al., 2014c)。

【0299】 HELQ 被描述與 RAD51 旁系複合體 BCDX2 相互作用。這種複合體的不同組件分別與卵巢癌和乳腺癌的風險增加相關 (Pelttari et al., 2015)。HELQ 被證明是一個候選卵巢癌基因，因為它與 RAD51 旁系有關 (Takata et al., 2013b)。HELQ 作為聚合酶途徑的一部分，被證明與口腔/咽癌有關，因為在第二外顯子中錯義突變 (Babron et al., 2014)。HELQ 被證明在 DNA 修復和腫瘤抑制中發揮作用 (Adelman et al., 2013)。使用全基因組關聯分析顯示，HELQ 與中國漢族人群的食管鱗狀細胞癌相關 (Li et al., 2013b)。

【0300】 HELZ2 被證明是基因系列中一個生物標誌物，可早期診斷上皮性卵巢癌 (Pils et al., 2013)。

【0301】 染色體 15q13.1 上的 HERC2/OCA2 區域是易患皮膚黑素瘤的幾個位點之一 (Amos et al., 2011; Xiao et al., 2014)。HERC2 調節不同 DNA 修復因子的穩定性，包括 CHK1、p53 和 BRCA1 (Bekker-Jensen et al., 2010; Cubillos-Rojas et al., 2014; Zhu et al., 2014a; Peng et al., 2015c)。

【0302】 HINT1 在各種癌症中轉錄沉寂或下調，包括肝細胞癌、一些人非小細胞肺癌細胞系和胃癌。與此相反，HINT1 在攝護腺癌中過度表達 (Zhang et al., 2009; Huang et al., 2011; Symes et al., 2013)。已經觀察到肝癌細胞系中的 HINT1 經由 TCF4 抑制 Wnt/β-連環蛋白信號傳導和基因轉錄的活性 (Wang et al., 2009b)。

【0303】 HLA-DMB 基因中的變體被證明可能與 HIV 相關的卡波濟氏肉瘤風險關聯。此外，在 ERG 陽性和 ETV1 陽性的攝護腺癌中發現到了 HLA-DMB 基因的失調節 (Paulo et al., 2012; Aissani et al., 2014)。此外，腫瘤上皮的 HLA-DMB 表達水準升高與晚期漿液性卵巢癌的生存改善相關 (Callahan et al., 2008)。

【0304】 HLTF 是具有解旋酶和 E3 泛素連接酶活性的轉錄調節因子 SWI/SNF 家族中的一員，被發現透過結腸、胃、子宮、膀胱和肺腫瘤的超甲基化而失活

(Castro et al., 2010; Debauve et al., 2008; Garcia-Baquero et al., 2014)。

【0305】 HMMR表達在不同癌症實體（乳腺癌、結腸癌、胃癌、胰腺癌和攝護腺癌）中上調，並與細胞運動性、浸潤和轉移有關 (Yamada et al., 1999; Wang et al., 1998; Abetamann et al., 1996; Gust et al., 2009; Ishigami et al., 2011; Sankaran et al., 2012)。HMMR 與 BRCA1 相互作用，透過促進基因組不穩定性導致腫瘤進展。此外，HMMR與Src相關，這提升細胞運動性並且 HMMR-CD44 合作刺激 ERK 信號傳導，導致促進腫瘤發生。此外，HMMR是幾個腫瘤相關蛋白（包括 E2F1、p53 和 Ras）的一個靶標 (Blanco et al., 2015; Hall et al., 1995; Hall and Turley, 1995; Maxwell et al., 2008; Sohr and Engeland, 2008; Meier et al., 2014)。

【0306】 HSPA14 被證明在肝細胞癌中上調 (Yang et al., 2015c)。HSPA14 與非小細胞肺癌相關 (Wu et al., 2011a)。

【0307】 HSPA8 被證明在食管鱗狀細胞癌中過量表達，HSPA8在食管癌細胞中的高表達在體外抵消這些細胞的氧化應激誘導的細胞凋亡。此外，HSPA8在多發性骨髓瘤和結腸癌中過量表達，HSPA8 的 BCR-ABL1-誘導表達促進慢性髓性白血病細胞的存活 (Chatterjee et al., 2013; Dadkhah et al., 2013; Jose-Eneriz

et al., 2008; Kubota et al., 2010; Wang et al., 2013b)。

【0308】 HUWE1 過度表達發現於不同類型腫瘤，如肺癌、乳腺癌、攝護腺癌、膠質母細胞瘤和結腸癌。另一報告顯示，HUWE1 牽涉到肝細胞癌的發病機理 (Yoon et al., 2005; Adhikary et al., 2005; Liu et al., 2012)。此外，HUWE1 的枯竭防止了子集人類腫瘤細胞的增殖，而 HUWE1 水準升高與可檢測的 p53 相關 (Adhikary et al., 2005; Confalonieri et al., 2009)。

【0309】 IDO1 被發現表達於多種腫瘤，例如，結直腸癌、黑色素瘤、漿液性卵巢癌和甲狀腺乳頭狀微癌 (Brandacher et al., 2006; Takao et al., 2007; Brody et al., 2009; Ryu et al., 2014)。IDO1 在子宮內膜癌組織以及在兒童急性髓細胞白血病中過度表達與疾病進展和患者存活受影響正相關 (Ino et al., 2008; Folgiero et al., 2014)。

【0310】 IFI16 蛋白在某些人攝護腺和乳腺癌細胞系中相對較低或檢測不到 (Xin et al., 2003; Alimirah et al., 2007)。研究人員發現，IFI16 在人類乳頭瘤病毒陽性頭頸部鱗狀細胞癌中表達，並且與較好的預後相關 (Azzimonti et al., 2004)。此外，使用 5-aza-dC 治療乳腺癌細胞系導致 IFI16 表達上調 (Fujiuchi et al., 2004)。

【0311】 IFI30 表達被證明與細胞活化減少相關，包括磷酸化 ERK1/2 下降、細胞增殖和癌症患者生存期下降 (Rausch and Hastings, 2015)。IFI30 被證明在原發性和轉移性乳腺癌中下調 (Xiang et al., 2014)。乳腺癌中 IFI30 表達下降被證明與較差的無病生存相關，而缺少 IFI30 與乳腺癌不良特徵（例如腫瘤大小和淋巴結狀態）正相關 (Xiang et al., 2014)。因此，IFI30 可作為乳腺癌的一個潛在腫瘤抑制因子和新的獨立預後因素 (Xiang et al., 2014)。彌漫性大 B 細胞淋巴瘤中 IFI30 表達下降被證明與總體生存較差有關 (Phipps-Yonas et al., 2013)。IFI30 的單核苷酸多態性被證明是接受雄激素剝奪療法治療晚期攝護腺癌患者的疾病進展的一個有意義的預測因子 (Bao et al., 2011)。IFI30 被證明是皮膚鱗狀細胞癌和基底細胞癌中上調的幾種基因之一 (Wenzel et al., 2008)。IFI30 被證明與黑色素瘤和旁鄰抗原提呈細胞顯示的抗原性表位元特徵差異相關，並且因此可以在免疫防禦下促進腫瘤細胞生存 (Haque et al., 2002)。

【0312】 IFI44L 被證明與 CDKN2A 相關，該基因與皮膚黑色素瘤和非黑色素瘤皮膚癌以及 miR-9 相關，而 miR-9 與鼻咽癌相關 (Gao et al., 2013; Puig-Butille et al., 2014)。

【0313】 IFIT1 基因在 MCF7 乳腺癌細胞中下調。其他報告顯示，IFIT1 基因在喉咽癌中失活 (Xu et al.,

2013a; Motaghed et al., 2014)。此外，miR-9 可以調節人類癌細胞中的 IFIT1 基因表達 (Gao et al., 2013)。

【0314】 IFT172 與胃癌的化學抗性有關 (Huang et al., 2014a)。

【0315】 與相鄰非癌組織相比，IGHG1 在人類胰腺癌組織中過度表達。與此相反，IGHG1 蛋白在浸潤性導管癌組織中下調 (Kabbage et al., 2008; Li et al., 2011b)。IGHG1 的 siRNA 靶向沉寂能夠抑制細胞活力，促進細胞凋亡 (Pan et al., 2013)。

【0316】 研究人員發現，IGHG3 在受乳腺癌影響的沙特女性中表達。同樣，在攝護腺癌非洲裔男性中檢測到拷貝數提高以及 IGHG3 水準升高。另一份報告顯示，IGHG3 表達發現於鱗狀非小細胞肺癌、惡性間皮瘤以及腫瘤細胞，這些細胞偶爾見於 MALT 淋巴瘤並顯示有分化成漿細胞的傾向 (Remmelink et al., 2005; Bin Amer et al., 2008; Ledet et al., 2013; Zhang et al., 2013c; Sugimoto et al., 2014)。

【0317】 最近的工作檢測到，在原發性睪丸彌漫性大 B 細胞淋巴瘤中涉及 IGHG4 的重排 (Twa et al., 2015)。

【0318】 研究發現 IGHM 在受橫紋肌肉瘤影響的中國患者中下調。其他人檢測到彌漫性大 B 細胞淋巴瘤中的 IGHM 表達。另一組發現，在彌漫性大 B 細胞淋巴瘤中，

IGHM 基因只在大多數 IgM+ 腫瘤中有效 IGH 等位基因上保存。此外，上皮錯構瘤樣本對結合到 IGHM 增強因子 3 的轉錄因子或轉錄因子 EB 顯示任何反應性 (Kato et al., 2009; Blenk et al., 2007; Ruminy et al., 2011; Liu et al., 2014a)。

【0319】 IMPDH2 過度表達發現於骨肉瘤和人攝護腺癌組織以及在白血病細胞中 (Nagai et al., 1991; Zhou et al., 2014b)。IMPDH2 的抑制劑，如噻唑呋林和苯甲醯胺核苷，在急性骨髓性白血病和原始細胞危象中慢性骨髓性白血病患者中顯示良好的臨床應答 (Wright et al., 1996; Jayaram et al., 1999)。

【0320】 INADL在對順鉑-吉西他濱聯合化療有反應的非小細胞肺癌中下調 (Ma et al., 2015)。

【0321】 在乳腺癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌和喉鱗狀細胞癌中觀察到 INPPL1 過度表達 (Prasad et al., 2008b; Zhou et al., 2011; Fu et al., 2013b; Fu et al., 2013c)。據報告，乳腺癌細胞中的 INPPL1 沉寂降低體外細胞增殖和體內癌症生長，並抑制腫瘤轉移 (Prasad et al., 2008a)。

【0322】 與非癌組織相比，IPP 的表達在人乳腺腫瘤樣本中升高 (Govindaraj et al., 2012)。

【0323】 一些證據表明，IQGAP1 在各種腫瘤類型(包括結直腸癌、胃癌、肝細胞癌、胰腺癌、卵巢癌和食管鱗狀細胞癌）中過度表達 (Takemoto et al., 2001;

Dong et al., 2006; Hayashi et al., 2010; White et al., 2010; Wang et al., 2013i; Wang et al., 2014i)。此外，高水準的 IQGAP1 與卵巢癌和結直腸癌的較差預後相關 (Dong et al., 2006; Hayashi et al., 2010)。

【0324】 最近的一項研究表明，IRAK2 rs35060588 與結直腸癌的生存存在基因關聯。另一方面，在慢性淋巴細胞白血病患者的 IRAK2 中未發現突變 (Martinez-Trillos et al., 2014; Wang et al., 2014c)。研究人員觀察到，IRAK2 的過度表達與非腺癌患者的無病生存下降有關 (Seol et al., 2014)。

【0325】 IL6 在 mRNA 和蛋白水準上調攝護腺癌細胞系中的 IRF9 (Erb et al., 2013)。另一項研究表明，該上調的 IRF9 在耐藥性乳腺癌細胞總對抗微管製劑紫杉醇產生抗性 (Luker et al., 2001)。

【0326】 許多研究報告了 ISG15 在多種腫瘤中過度表達，如膀胱癌、乳腺癌、口腔鱗狀細胞癌、宮頸癌和攝護腺癌 (Andersen et al., 2006; Chi et al., 2009; Kiessling et al., 2009; Rajkumar et al., 2011; Wood et al., 2012; Vincent-Chong et al., 2012)。在乳腺癌中，ISG15 高表達與預後不良有關 (Wood et al., 2012)。

【0327】 ISYNA1 與皮膚惡性黑色素瘤的化療應答相關 (Azimi et al., 2014)。ISYNA1 被證明在各種

條件下在人肝癌細胞系 HepG2 中上調 (Guan et al., 2003)。ISYNA1 抑制與 SK-N-SH 神經母細胞瘤細胞系的增殖下降有關 (Ye and Greenberg, 2015)。

【0328】 ITGB2 基因多態性與結直腸瘤和散發浸潤性導管乳腺癌有關。此外，在晚期卵巢癌患者外周血嗜中性粒細胞以及白血病中觀察到 ITGB2 過度表達。與此相反，在早幼粒細胞白血病中 ITGB2 不存在或僅依稀表達 (Phongpradist et al., 2010; Fu et al., 2011; Zhou et al., 2012b; Chang et al., 2013; Bednarska et al., 2016)。cIBR 耦合 PLGA 納米粒靶向 ITGB2 有望成為白血病治療的一種選擇性藥物遞送系統 (Chittasupho et al., 2010)。

【0329】 ITGB4 與攝護腺癌、胃癌、乳腺癌、口腔鱗狀細胞癌和卵巢癌相關，並且被證明在胰腺導管腺癌中上調 (Chen et al., 2014e; Xin et al., 2014; Zubor et al., 2015; Masugi et al., 2015; Gao et al., 2015; Kawakami et al., 2015)。ITGB4（也稱為 CD104）往往與 α6 亞基關聯，並可能在幾種浸潤性癌症的生物學中發揮重要作用，如食管鱗狀細胞癌、膀胱癌和卵巢癌 (Kwon et al., 2013; Pereira et al., 2014; Chen et al., 2014e)。ITGB4 單核苷酸多態性似乎影響腫瘤的侵襲性和存活，並可能對乳腺癌患者具有預後價值 (Brendle et al., 2008)。

【0330】 ITGB8過度表達見於幾種癌症，包括肝細胞癌、頭頸部癌、一些卵巢癌和黑色素瘤細胞系以及原發性非小細胞肺癌樣本和來自幾種上皮癌的腦轉移癌中 (Liu et al., 2002b; Goodman et al., 2012; Vogetseder et al., 2013)。此外，ITGB8的沉寂造成Snail和NF-Î°B轉錄活化，以及肺癌細胞系中MEK和Akt磷酸化水準變化 (Xu and Wu, 2012)。PC-3和22Rv1攝護腺癌細胞體外ITGB8敲減導致細胞遷移和侵襲顯著下降 (Mertens-Walker et al., 2015)。研究人員發現，ITGB8過度表達可能是肝癌吉非替尼耐藥的誘導因子。ITGB8可能與TGF-β途徑相互作用以實現其抗吉非替尼作用 (Wang et al., 2015f)。

【0331】 據報告，ITPR1的表達在他莫昔芬耐藥性乳腺癌細胞系中被改變 (Elias et al., 2015)。研究人員推測，HIF2α/ITPR1軸在調節透明細胞腎細胞癌的細胞存活中具有作用。此外，ITPR1與乳腺癌的總體生存顯著相關 (Messai et al., 2014; Gu et al., 2016)。

【0332】 ITPR2基因的單核苷酸多態性與中國人群中腎細胞癌的風險相關。同樣地，ITPR2基因連鎖不平衡中的兩種常見變體rs718314和rs1049380被確定為腎細胞癌的新易感性基因座。此外，與健康人相比，在正常急性骨髓性白血病患者中觀察到ITPR2的過度表達 (Wu et al., 2012d; Shi et al., 2015; Zhang

et al., 2016a)。在正常的急性骨髓性白血病中，ITPR2表達水準升高與較短的總體生存期和無事件生存期相關(Shi et al., 2015)。

【0333】 研究發現結直腸癌和肺癌腺癌中有 JUP 表達，而在口腔鱗狀細胞癌中發現高 ITGB4/JUP 比率(Wang and Zheng, 2014; Yang et al., 2012a; Schuetz et al., 2012; Sheng and Zhu, 2014; Nagata et al., 2013)。

【0334】 KARS 過度表達發現於胃癌以及腫瘤相關炎症細胞中。此外，在結直腸患者中發現 KARS 基因突變。其他人觀察到，乳腺癌中染色體 16q 的整組缺失與 KARS 表達降低相關 (Yen et al., 2009; Hungermann et al., 2011; Kim et al., 2014a)。據報告，在 KARS 介導的轉移期間 KARS參與細胞-細胞和細胞-ECM 的黏附 (Nam et al., 2015)。

【0335】 KCNK15 基因超甲基化發現於幾個細胞系，包括結腸癌、白血病和膀胱癌(Shu et al., 2006)。

【0336】 KDELR1 在腫瘤發生中發揮作用 (Yi et al., 2009)。在肝癌細胞中發現 KDELR1 水準降低(Hou et al., 2015)。KDELR1 下調見於急性髓細胞白血病 (Caldarelli et al., 2013)。

【0337】 KDM1A 過度表達促進腫瘤細胞增殖、遷移和侵襲，並與 NSCLC 和 HCC 較差的預後相關 (Lv et al., 2012; Zhao et al., 2013d)。KDM1A 表達升

高與攝護腺癌復發和 VEGF-A 表達增加相關(Kashyap et al., 2013)。用曲古黴素A (TSA) 和5-氮雜-2'-去氧胞苷(地西他濱)的組合物抑制 KDM1A 可壓制卵巢癌腹水細胞系 SKOV3 的成瘤 (Meng et al., 2013)。

【0338】 KDM1B 顯示由於其 E3 泛素連接酶活性可抑制肺癌細胞系 A549 的細胞生長 (Yang et al., 2015b)。KDM1B 被證明參與推定腫瘤抑制組織因子途徑抑制劑 2 的調節 (Mino et al., 2014)。KDM1B 被證明在乳腺癌中上調,在高級別尿路上皮癌中擴增和上調(Heidenblad et al., 2008; Katz et al., 2014)。KDM1B 被證明在乳腺癌的 DNA 甲基化和基因沉寂中發揮作用。KDM1B 和 DNA 甲基轉移酶的抑制被描述為乳腺癌後生治療的新方法 (Katz et al., 2014)。KDM1B 被證明與癌症幹細胞性質的獲得有關,包括透明質酸 CD44v3 活化頭頸癌的自我更新、克隆形成和化療耐藥 (Bourguignon et al., 2012)。

【0339】 在臨床攝護腺癌中觀察到 KIAA0196 過度表達,也在 30-40%的異種移植體和激素難治性腫瘤中擴增 (Porkka et al., 2004)。 KIAA0196 基因擴增與高級別雌激素受體陰性乳腺癌的較差預後相關(Chin et al., 2007)。在攝護腺癌中,KIAA0196 在體外生長、錨定非依賴性生長或侵襲中似乎沒有任何顯著作用 (Jalava et al., 2009)。

【0340】 KIAA1324 在不同癌症類型中過度表達，包括乳腺癌、肺癌、胰腺癌和卵巢癌 (Schlumbrecht et al., 2011; Estrella et al., 2014; Bauer et al., 2004)。KIAA1324 在胃癌中顯示了腫瘤抑制行為，其中 KIAA1324 被下調，這與不良預後相關 (Kang et al., 2015b)。

【0341】 KIF11 的抑制顯示可停止治療更耐藥的膠質母細胞瘤腫瘤起始細胞 (TIC) 和非 TIC 的生長，並阻止 TIC 人群的腫瘤發生和自我更新 (Venere et al., 2015)。靶向作用於 KIF11 還顯示可減少膠質瘤細胞侵襲並延長負荷原位膠質母細胞瘤小鼠的生存期 (Venere et al., 2015)。因此，KIF11 對膠質母細胞瘤的侵襲、增殖和自我更新發揮著驅動器的作用 (Venere et al., 2015)。有絲分裂相關基因（如 KIF11）的高表達被證明與肝細胞癌對經動脈化學栓塞治療完全反應相關 (Gaba et al., 2015)。KIF11 的功能干擾被描述可導致實驗腫瘤模型中腫瘤血管生成的有效抑制 (Exertier et al., 2013)。KIF11 被證明在多發性骨髓瘤和急性骨髓性白血病患者的骨髓樣本中下調 (Cohen et al., 2014)。KIF11 核表達被描述為轉移性去勢抵抗性侵襲性攝護腺癌中多西他賽反應的潛在預測生物標誌物，以及攝護腺癌侵襲性的預後生物標誌物 (Wissing et al., 2014)。KIF11 被證明是非小細胞肺癌及頭頸部鱗狀細胞癌的腫瘤細胞生存所必需

的，因此可能是潛在的抗癌靶標（Martens-de Kemp et al., 2013）。KIF11 上調被證明與兒童室管膜瘤復發有關（Peyre et al., 2010）。

【0342】 在乳腺癌中，KIF15 被顯示過量表達並具有免疫原性，這是因為抗 KIF15 抗體可從乳腺癌患者中分離獲得（Scanlan et al., 2001）。此外，似乎肺腺癌中含有 KIF15（Bidkhori et al., 2013）。

【0343】 在甲狀腺癌、乳腺癌、頭頸部鱗狀細胞癌中 KIF1A 已知頻繁甲基化並顯示較高水準（Aviles et al., 1991; Hoque et al., 2008; Demokan et al., 2010; Guerrero-Preston et al., 2014）。此外，與對照組相比，KIF1A 被發現於肺癌和頭頸部鱗狀細胞癌患者中血漿和唾液。這些結果表明，它可用作這些疾病早期檢測的生物標記物（Ostrow et al., 2010）。在乳腺癌中，KIF1A 過度表達被發現與細胞系中化療耐藥相關（De et al., 2009）。

【0344】 在胰腺導管腺癌、黑色素瘤、膀胱癌、非小細胞肺癌和膽管細胞癌中檢測到 KIF20A 過度表達（Imai et al., 2011; Yamashita et al., 2012; Stangel et al., 2015）。最近，據報告，用 KIF20A 衍生肽接種的胰腺導管腺癌患者與對照組相比，表現出更好的預後（Asahara et al., 2013）。此外，KIF20A 的沉寂導致抑制胰腺癌細胞系的增殖、運動性和侵襲性（Stangel et al., 2015）。

【0345】 在肺癌、腺癌和非小細胞肺癌患者中觀察到KIF5B基因和RET原癌基因(RET)的融合(Kohno et al., 2012; Cai et al., 2013b; Qian et al., 2014)。根據白細胞介素-3(IL-3)非依賴性生長確定Ba/F3細胞中的KIF5B-RET表達導致致癌性轉化(Lipson et al., 2012)。

【0346】 KIFC1透過焦距偏離中心微管組織中心至兩個紡錘體極進行減數分裂細胞的細胞分裂而發揮至關重要的作用。在癌細胞中，KIFC1被證明是獨立來自大量形成的中心體(正常或多餘中心體)的紡錘體正確組裝、穩定極聚焦和癌細胞生存所需要的。癌症中DNA損傷應答的組成性活化部分顯示可介導偏離中心紡錘體的形成。來自KIFC1的偏離中心紡錘體形成的依賴性使得KIFC1稱為癌症治療有吸引力的靶標。一些潛在的KIFC1抑制劑目前正在研究中(Li et al., 2015e; Kleylein-Sohn et al., 2012; Wu et al., 2013a; Watts et al., 2013; Zhang et al., 2016b)。此外，KIFC1顯示了中心體聚類依賴性促增殖作用，這基於保護生存素免於蛋白酶體介導的降解(Pannu et al., 2015)。KIFC1表達被證明在乳腺癌，特別是雌激素受體陰性、孕激素受體陰性和三陰性乳腺癌和8個人乳腺癌細胞系中上調。在雌激素受體陽性乳腺癌細胞中，KIFC1是由雌激素強烈誘導表達的其他19種動力蛋白之一。在乳腺癌中，KIFC1過度表達及其核積累被證明

與組織學分級有關，並可預測較差的無進展和總生存期。在乳腺癌細胞系中，KIFC1 過度表達被證明可介導對多西他賽的抗性。KIFC1 沉寂負面影響乳腺癌細胞生存力 (Zou et al., 2014a; Pannu et al., 2015; De et al., 2009; Li et al., 2015e)。KIFC1 被證明在卵巢癌中過度表達，其與腫瘤侵襲性、晚期腫瘤分級和分期相關。因此，KIFC1 可作為預測更差預後、較差總體存活差和轉移性傳播發病的潛在生物標誌物 (Pawar et al., 2014)。KIFC1 被確定為三種基因之一，其在原發性 NSCLC 腫瘤中高表達提示發生腦轉移的風險較高 (Grinberg-Rashi et al., 2009)。

【0347】 KLHL14 與原發性中樞神經系統淋巴瘤相關 (Vater et al., 2015)。

【0348】 KLHL15 被證明可作為 E3 泛素連接酶連接蛋白與磷酸酶 2A 蛋白相互作用，後者是一種腫瘤抑制因子，被證明在許多實體癌中基因改變或功能失活 (Oberg et al., 2012; Perrotti and Neviani, 2013)。

【0349】 KLHL7 被證明在甲狀腺腫瘤中上調 (Jacques et al., 2005)。KLHL7 與富含淋巴細胞的經典霍奇金淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤和彌漫性大 B 細胞淋巴瘤有關 (Weigert et al., 2012; Trifonov et al., 2013; Nam-Cha et al., 2009)。

【0350】 若干出版物報告了在早期卵巢腫瘤、結腸癌、宮頸癌和乳腺癌中檢測到 KLK7 mRNA 和蛋白過度表達。其他人觀察到 KLK7 在攝護腺中表達水準低 (Talieri et al., 2004; Walker et al., 2014; Li et al., 2014e; Zhang et al., 2015c; Tamir et al., 2014)。此外，KLK7 表達與不可切除胰腺導管腺癌和乳腺癌患者的不良結果相關 (Talieri et al., 2004; Iakovlev et al., 2012)。似乎 KLK7 誘導癌症細胞遷移、侵襲並誘導攝護腺腫瘤細胞的上皮-間質轉化樣改變 (Mo et al., 2010)。

【0351】 KRT14 在各種鱗狀細胞癌（如食管癌、肺癌、喉癌、宮頸癌）以及腺瘤牙源性腫瘤中高度表達。但是，在膀胱小細胞癌中不存在，在肺腺癌、胃腺癌、結直腸腺癌、肝細胞癌、胰腺導管腺癌、乳腺浸潤性導管癌、甲狀腺乳頭狀癌和子宮內膜樣腺癌中較弱 (Xue et al., 2010; Terada, 2012; Vasca et al., 2014; Hammam et al., 2014; Shruthi et al., 2014)。在膀胱癌中，KRT14 表達與較差生存期強烈相關 (Volkmer et al., 2012)。

【0352】 KRT16 過度表達發現於基底樣乳腺癌細胞系以及原位癌中。其他人未發現非復發性成釉細胞瘤和復發性成釉細胞瘤之間 KRT16 免疫組化表達的顯著差異 (Joosse et al., 2012; Ida-Yonemochi et al., 2012; Safadi et al., 2016)。此外，矽片分析表明

了轉移性乳腺癌中 KRT16 表達與較短無復發生存之間相關 (Joosse et al., 2012)。

【0353】 KRT17 過度表達發現於各種癌症中，如原位癌、鱗狀細胞癌、尤因氏肉瘤和卵巢癌 (Mikami et al., 2011; Wang et al., 2013j; Sankar et al., 2013)。此外，KRT17 高水準表達與鱗狀細胞癌、卵巢癌、乳腺癌和胰腺癌的較差預後顯著相關 (van de Rijn et al., 2002; Sarbia et al., 2007; Wang et al., 2013j; Escobar-Hoyos et al., 2014)。研究人員證明，KRT17 表達促進鱗癌細胞的生長和細胞大小，但不影響細胞遷移 (Mikami et al., 2015)。

【0354】 L3MBTL4 被證明透過乳腺癌的刪除、斷裂和突變進行靶向作用。它也顯示出在乳腺癌中下調，因此，可能是潛在的腫瘤抑制基因 (Addou-Klouche et al., 2010)。L3MBTL4 駐留的染色體區域被證明在罕見的急性髓系白血病亞型中經常被刪除，且預後差 (Veigaard et al., 2011)。

【0355】 研究表明，LAMA5 水準在基底細胞癌、宮頸癌和乳腺癌中升高 (Simonova et al., 2015; Scotto et al., 2008; Mostafa et al., 2010; Georgiou et al., 2013)。

【0356】 LAT2 表達能夠將 T 系白血病分成兩個亞組，而其他報告表明，LAT2 充當能夠提高白血病原始細胞近端信令的腫瘤抑制因子 (Svojgr et al., 2009;

Svojgr et al., 2012)。此外，LAT2 缺失抑制 AKT 活化，降低細胞增殖並提高細胞對藥物（如 ODPC、呱立福辛和三氧化二砷的敏感度 (Thome et al., 2012)。

【0357】 LCT基因的 C/C(-13910) 基因型與芬蘭人群的結直腸癌風險增加顯著相關，但在英國或西班牙受試者中不相關 (Fairfield et al., 2004; Rasinpera et al., 2005; Travis et al., 2013)。在 LCT C/C (-13910) 基因型的結直腸癌患者中觀察到生存率降低 (Bacsi et al., 2008)。

【0358】 幾個研究觀察到在不同類型癌症中 LDLR 高水準表達或無效地調節，例如，在肺腺癌細胞系、攝護腺癌細胞以及人結腸癌活檢物中報告有 LDLR 過度表達。與此相反，在急性骨髓性患者白血病細胞中報告有 LDLR 回饋調節降低 (Gueddari et al., 1993; Tatidis et al., 1997; Lum et al., 1999; Chen and Hughes-Fulford, 2001)。

【0359】 研究發現，在結直腸癌組織以及肺癌中 mRNA 以及 LGALS3BP 蛋白水準上調 (Ozaki et al., 2004; Iacovazzi et al., 2010; Wu et al., 2008)。LGALS3BP 水準升高與彌漫性大 B 細胞淋巴瘤預後差呈正相關 (Kim et al., 2008d)。此外，在肺癌中，LGALS3BP 透過增加癌細胞的黏附力參與癌轉移 (Ozaki et al., 2004)。

【0360】 LGR6 與三陰性乳腺癌、胃癌和結腸癌有關(Gong et al., 2012; Rocken, 2013; Purrington et al., 2014)。LGR6 被證明在胃癌中上調(Steffen et al., 2012)。LGR6 與胃癌的局部腫瘤生長和患者生存期相關(Steffen et al., 2012)。

【0361】 LLGL1 表達在乳腺癌、肺癌、攝護腺癌、卵巢癌、結直腸癌、黑色素瘤、子宮內膜癌和肝細胞癌中下降或缺失(Schimanski et al., 2005; Kuphal et al., 2006; Tsuruga et al., 2007; Lu et al., 2009; Song et al., 2013b)。似乎 LLGL1 透過線粒體相關途徑抑制細胞增殖並促進食管癌細胞系的細胞凋亡。此外，LLGL1 轉錄下降與淋巴結轉移相關，而 LLGL1 過度表達導致細胞黏附增加和細胞遷移降低(Schimanski et al., 2005; Kuphal et al., 2006; Tsuruga et al., 2007; Song et al., 2013b)。

【0362】 在結腸癌和胃癌中 LMNB1 表達下降，而在攝護腺癌、肝細胞癌和胰腺癌中過度表達(Moss et al., 1999; Lim et al., 2002; Coradeghini et al., 2006; Li et al., 2013a)。在肝細胞癌中，LMNB1 的表達水準與腫瘤分期、腫瘤大小和結節數量呈正相關。這些結果表明，LMNB1 可以用於檢測早期肝細胞癌(Sun et al., 2010)。

【0363】 癌/睪丸抗原家族 45 被證明在癌細胞系和肺癌標本中頻繁表達(Chen et al., 2005)。CT45 基

因被證明是上皮卵巢癌的潛在預後生物標誌物和治療靶標（Zhang et al., 2015l）。

【0364】 LPCAT2 與攝護腺癌有關（Williams et al., 2014）。LPCAT2 被證明在乳腺癌、宮頸癌和結直腸癌中下調（Agarwal and Garg, 2010）。LPCAT2 表達與攝護腺癌的患者結果有關（Williams et al., 2014）。

【0365】 透過 RNA 干擾或透過顯性負突變體抑制 LRBA 表達導致癌細胞的生長抑制。這些發現提示，LRBA 表達失調促進癌細胞生長特性的改變（Wang et al., 2004）。

【0366】 LTBP2 被證明在肝細胞癌、胰腺導管腺癌中上調，而在食管鱗狀細胞癌細胞系和腫瘤組織中，LTBP2 表達下調（Chan et al., 2011; Turtoi et al., 2011; Cho et al., 2016）。在肝細胞癌中，高水準 LTBP2 與較短的至腫瘤復發時間顯著有關。同樣地，LTBP2 水準升高與 ER(-)/PR(-) 乳腺癌患者的較差結果有關（Naba et al., 2014; Cho et al., 2016）。

【0367】 LTN1，也稱為 ZNF294，編碼 listerin E3 泛素蛋白連接酶 1，位於 21q22.11 染色體上（RefSeq, 2002）。LTN1 與結直腸癌的高級別微衛星不穩定性有關（Reuschenbach et al., 2010）。

【0368】 LURAP1 被證明是一種 NF-κB 活化劑，它可能是調節樹突細胞功能以抵抗腫瘤相關因子介導功能異常的候選基因 (Jing et al., 2010)。

【0369】 據報告，LYST 基因位於多發性骨髓瘤的拷貝數變異區域內 (Ivyna Bong et al., 2014)。

【0370】 研究人員報告，M6PR 在結腸癌細胞系以及絨毛膜細胞中有表達 (Braulke et al., 1992; O'Gorman et al., 2002)。在乳腺癌中，M6PR 低水準表達與患者預後較差相關 (Esseghir et al., 2006)。此外，M6PR 過度表達導致在體外細胞生長率降低以及裸鼠中腫瘤生長下降 (O'Gorman et al., 2002)。

【0371】 MACF1 與結直腸癌、腎細胞癌和肺腺癌相關 (Bidkhori et al., 2013; Arai et al., 2014; Kim et al., 2015b)。MACF1 被證明與 CLB-Bar 細胞系的神經細胞瘤有關 (Schleiermacher et al., 2005)。

【0372】 在許多類型人類腫瘤，包括非小細胞肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞癌、甲狀腺癌、乳腺癌和卵巢癌中發現 MADD 過度表達 (Subramanian et al., 2009; Li et al., 2011a; Wei et al., 2012; Bi et al., 2013; Turner et al., 2013)。研究人員證明，在 A549 細胞中 MADD 水準升高抑制細胞凋亡和增加生存率，而 MADD 的敲減促進細胞凋亡和減少細胞增殖 (Wei et

al., 2012; Bi et al., 2013)。此外，MADD 的功能由 PTEN-PI3K-Akt 信號途徑調節 (Jayarama et al., 2014)。

【0373】 MAGEA4 被描述為一種癌症睾丸抗原，發現於在一小部分典型精原細胞瘤中表達，但不在非精睾丸生殖細胞腫瘤中表達，在乳腺癌、霍奇金淋巴瘤 EB 病毒陰性病例、食管癌、肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、結直腸癌、口腔鱗狀細胞癌和肝細胞癌中表達 (Ries et al., 2005; Bode et al., 2014; Li et al., 2005; Ottaviani et al., 2006; Hennard et al., 2006; Chen et al., 2003)。 MAGEA4 被證明在頭頸部原發性黏膜黑色素瘤中頻繁表達，因此可能是基於癌症睾丸抗原的免疫治療的潛在靶標 (Prasad et al., 2004)。MAGEA4 被證明在來自 LHK2 肺腺癌細胞的癌幹細胞樣細胞、SW480 結腸腺癌細胞和 MCF7 乳腺癌細胞中優先表達 (Yamada et al., 2013)。MAGEA4 在自發轉化的正常口腔角質中過度表達表明可透過阻止細胞週期阻滯和透過抑制 p53 轉錄靶標 BAX 和 CDKN1A 介導的細胞凋亡而促進生長 (Bhan et al., 2012)。MAGEA4 被證明在丙型肝炎病毒感染的肝硬化和晚期肝細胞癌患者中比早期肝細胞癌患者中更頻繁表達，從而使 MAGEA4 轉錄物的檢測潛在有助於預測預後 (Hussein et al., 2012)。MAGEA4 被證明是幾種癌症/睾丸抗原之一，其在肺癌中表達並可作為肺癌患者

的多價免疫治療的潛在候選抗原（Kim et al., 2012b）。MAGEA4被描述為在食管癌和肝細胞癌中上調（Zhao et al., 2002; Wu et al., 2011c）。稱為p286-1Y2L9L的MAGEA4衍生原生肽類似物被描述為適用于開發針對食管癌肽疫苗的一個新候選表位（Wu et al., 2011c）。MAGE基因家族的幾個成員，包括MAGEA4，均顯示在黑色素瘤中經常發生突變（Caballero et al., 2010）。

【0374】在各種腫瘤中，如肝細胞癌、結直腸癌和卵巢癌中檢測到MAGEA8表達（Hasegawa et al., 1998; Tahara et al., 1999; Eng et al., 2015）。此外，MAGEA8過度表達與高CD3腫瘤患者的較差無進展生存期相關（Eng et al., 2015）。

【0375】MAGEC3被描述為僅在睾丸以及不同組織學來源的腫瘤中表達。因此，MAGEC3可能是癌症免疫療法的一個靶標（Lucas et al., 2000）。

【0376】夫拉平度誘導人腫瘤細胞增殖的抑制以及在不同人類腫瘤細胞系中MAGEF1的下調（Lu et al., 2004）。MAGEF1在結直腸癌組織中顯著過度表達（Chung et al., 2010）。

【0377】MAGT1被證明與淋巴瘤的易感性有關（Chaigne-Delalande et al., 2013）。

【0378】MANBA基因的多態性與瑞典人群的結直腸癌風險有關，但在中國人群中並非如此。其他人觀察到

MANBA 在食管癌中水準上升 (Sud et al., 2004; Gao et al., 2008)。

【0379】 MCM10 被證明在食管鱗狀細胞癌和宮頸癌中上調 (Das et al., 2013a; Lu et al., 2014b)。MCM10 表達與膠質瘤腫瘤和宮頸癌的腫瘤分級相關 (Das et al., 2013a; Hua et al., 2014)。MCM10 與早期胃癌、乳腺癌和肺癌有關 (Wu et al., 2012a; Kang et al., 2013)。MCM10 可用作食管鱗狀細胞癌的一種生物標誌物 (Lu et al., 2014b)。

【0380】 MCM2 被證明是早期乳腺癌、腎細胞癌、食管癌、喉鱗狀細胞癌和腦少突膠質細胞瘤 增殖和預後的最敏感指標 (Wharton et al., 2001; Going et al., 2002; Rodins et al., 2002; Gonzalez et al., 2003; Cai et al., 2012; Joshi et al., 2015)。

【0381】 研究人員在副神經節瘤中觀察到 MDH2 表達水準較低。另一方面，其他報告顯示，MDH2 在胃癌以及攝護腺癌細胞系和患者標本中過度表達 (Liu et al., 2013b; Yao et al., 2015; Cascon et al., 2015)。在胃癌中，MDH2 水準升高與浸潤深度、淋巴結轉移、遠處轉移和 TNM 分期有關 (Yao et al., 2015)。MDH2 被證明參與了阿黴素耐藥性子宮癌的發展，而其他報告顯示，MDH2 經由 JNK 途徑誘導攝護腺癌對多西紫杉醇化學療法的抗性 (Liu et al., 2013b; Lo et al., 2015)。

【0382】 MEMO1 與頰黏膜鱗狀細胞癌相關 (Shah et al., 2013)。MEMO1 與乳腺癌的遷移、侵襲和肺轉移有關 (MacDonald et al., 2014)。MEMO1 被證明在胰腺癌細胞系 PaCa 中上調 (Kalinina et al., 2010)。MEMO1 是原發性乳腺癌早期遠處轉移的預後因素 (MacDonald et al., 2014)。

【0383】 在各種腫瘤中，包括乳腺癌、惡性黑色素瘤、膀胱腫瘤、卵巢癌和鱗狀細胞癌中發現 MFGE8 過度表達 (Jinushi et al., 2008; Sugano et al., 2011; Carrascosa et al., 2012; Tibaldi et al., 2013; Yamazaki et al., 2014)。似乎 MFGE8 能夠經由 Akt 依賴性和 Twist 依賴性途徑來增強致瘤性和轉移能力 (Jinushi et al., 2008)。

【0384】 MGA 被證明在肺腺癌中突變 (2014)。MGA 被證明在非小細胞肺癌、小細胞肺癌和慢性淋巴細胞白血病中失活 (De et al., 2013; Romero et al., 2014)。

【0385】 MGRN1 與骨肉瘤相關 (Man et al., 2004)。

【0386】 MKI67IP 被證明由 c-Myc 反式活化，MKI67IP 的沉寂導致細胞增殖抑制。因此，MKI67IP 可能在癌症中發揮作用 (Pan et al., 2015)。

【0387】 一項研究表明，MKKS 與同步腺瘤腫瘤中上調 (Kim et al., 2008a)。

【0388】 MLF1 甲基化和過度表達與肺鱗狀細胞癌、髓性白血病和胃癌相關。基因組譜研究確定了人食管癌中的 MLF1 基因 (Shi et al., 2012; Matsumoto et al., 2000; Sun et al., 2004b; Chen et al., 2008)。在胃癌中，MLF1 基因的甲基化與淋巴結轉移數量呈正相關。但是，這對胃癌患者無任何預後價值 (Shi et al., 2012)。據報告，MLF1 促進攝護腺癌細胞增殖、集落形成並顯著抑制細胞凋亡 (Zhang et al., 2015h)。

【0389】 MMP7 常在人癌組織（包括結直腸癌、轉移性肺癌和胃癌）中過度表達，與癌症進展和轉移形成相關 (Ii et al., 2006; Sun et al., 2015b; Han et al., 2015a; Long et al., 2014)。MMP7 已顯示發揮重要的腫瘤促進作用，如：細胞外基質蛋白降解、透過增加胰島素樣生長因子和肝素結合表皮生長因子活化腫瘤細胞增殖、透過裂解膜結合 Fas 配體誘導腫瘤相鄰細胞的細胞凋亡 (Ii et al., 2006)。

【0390】 與正常組織相比，MRPL11 被證明在鱗狀細胞癌中差異表達 (Sugimoto et al., 2009)。MRPL11 表達與無進展生存期和宮頸癌的轉移性表型相關 (Lyng et al., 2006)。

【0391】 數項研究報告了 MSH2 基因甲基化與多種惡性腫瘤（如，肝癌、急性淋巴細胞白血病、腎透明細胞癌和食管鱗狀細胞癌）之間的聯繫。相反，MSH2 在散發

性結直腸癌中啟動子超甲基化是一種罕見事件(Vlaykova et al., 2011; Ling et al., 2012; Hinrichsen et al., 2014; Wang et al., 2014a; Yoo et al., 2014)。最近的工作證明，順鉑可透過下調 miR-21 來上調 MSH2 的表達，以抑制 A549 細胞增殖 (Zhang et al., 2013e)。

【0392】 在間皮瘤中顯示，MSLN 透過增加 MMP-9 的分泌誘導腫瘤細胞侵襲 (Servais et al., 2012)。若干出版物表明 MSLN 在不同類型癌症，例如間皮瘤、三陰性乳腺癌、胰腺癌、卵巢癌和肺腺癌中過度表達(Chang and Pastan, 1996; Argani et al., 2001; Ho et al., 2007; Tozbikian et al., 2014)。

【0393】 在許多腫瘤中，如乳腺癌、白血病、膠質母細胞瘤、非小細胞肺癌和膀胱癌中觀察到 MTAP 活性損失。此外，啟動子超甲基化被認為是 MTAP 缺陷肝細胞癌的優勢滅活機制 (Nobori et al., 1991; Smaaland et al., 1987; Kamatani and Carson, 1980; Stadler et al., 1994; Nobori et al., 1993; Hellerbrand et al., 2006)。MTAP 在 MTAP 缺陷黏液纖維肉瘤細胞系中再表達抑制細胞遷移、侵襲、增殖、錨定非依賴性集落形成，並下調細胞週期素 D1 (Li et al., 2014a)。

【0394】 MTBP 被證明在肝細胞癌中下調 (Bi et al., 2015)。MTBP 被證明在乳腺癌和淋巴瘤中上調

(Grieb et al., 2014; Odvody et al., 2010)。MTBP被證明與肝細胞癌的囊/血管浸潤和淋巴結轉移呈負相關(Bi et al., 2015)。MTBP與乳腺癌和頭頸部鱗狀細胞癌患者的生存相關(Iwakuma and Agarwal, 2012; Grieb et al., 2014)。MTBP可能是骨肉瘤癌症進展的一種潛在生物標誌物(Agarwal et al., 2013)。

【0395】MTCH1與ContinB和ContinD結腸癌細胞系中5-氟尿嘧啶耐藥相關(De Angelis et al., 2006)。

【0396】MTHFD2被證明在伯基特淋巴瘤、瀰散性大細胞淋巴瘤、乳腺癌和SAPC-3攝護腺癌細胞系中上調(Liu et al., 2014b; Patrikainen et al., 2007; Tedeschi et al., 2015)。MTHFD2表達與乳腺癌的腫瘤大小、組織學分級、淋巴結轉移及遠處轉移相關(Liu et al., 2014b)。MTHFD2與乳腺癌的生存期差以及膀胱癌的更高癌症易感性和生存期有關(Nilsson et al., 2014; Andrew et al., 2009)。MTHFD2是乳腺癌的預後因素(Liu et al., 2014b)。

【0397】mTOR信號的過度表達與各種類型癌症的臨床預後差有關，如，腎癌、肺癌、乳腺癌、喉鱗狀細胞癌、神經內分泌腫瘤、膽道癌、結腸癌、宮頸癌、卵巢癌、食道癌、惡性黑色素瘤和頭頸部鱗狀細胞癌(Faried et al., 2006; Hou et al., 2007; Liu et al., 2007;

Molinolo et al., 2007; Karbowniczek et al., 2008; Faried et al., 2008; Shao et al., 2014)。研究人員發現，透過慢病毒介導的mTOR特異性shRNA的MTOR基因敲減導致攝護腺癌細胞的活力和生長顯著下降 (Du et al., 2014b)。

【0398】 研究人員發現，MTR基因多態性與乳腺癌、多發性骨髓瘤和頭頸部鱗狀細胞癌有顯著的聯繫 (Zhang et al., 2005b; Kim et al., 2007; Cui et al., 2012; Lopez-Cortes et al., 2013; Hosseini, 2013; Yang et al., 2014a)。

【0399】 MTX2與急性骨髓性白血病亞組的患者預後鑒別有關 (Vey et al., 2004)。

【0400】 MUC1在幾個腫瘤，如結直腸癌、乳腺癌、肺癌和食管腺癌中上調 (Khodarev et al., 2009; Gronnier et al., 2014; Kesari et al., 2015)。在胰腺癌中，MUC1透過靶向作用於特定的信號通路（如，p42-44 MAPK、Akt、Bcl-2和MMP13）影響細胞增殖、遷移和侵襲。其他人觀察到MUC1水準在B16和B16BL6鼠黑色素瘤細胞中上升介導Akt磷酸化的上調 (Trehoux et al., 2015; Wang et al., 2015h)。MUC1過度表達過度表達可減少β-內連環蛋白易位到細胞核，降低T細胞因子的活性，抑制細胞週期蛋白D1和c-Myc表達 (Wang et al., 2013e)。

【0401】 MUC16 最初被確認在卵巢癌被過度表達。它可在卵巢癌患者的血清中檢測到，並且是這種癌症類型確定的生物標誌物。此外，胰腺癌和乳腺癌中報告了 MUC16 過度表達。MUC16 水準升高的癌症患者表現出腫瘤復發的較高可能性 (Haridas et al., 2014)。

【0402】 MUC20 被描述為在一些上皮性腫瘤中上調的預後分子標誌物 (Wang et al., 2015b)。MUC13 表達與 MUC20 表達一起被證明是對接受新輔助化療後手術的食管鱗狀細胞癌患者的潛在預後標誌物 (Wang et al., 2015b)。MUC20 被證明在結直腸癌和子宮內膜癌中上調 (Chen et al., 2013a; Xiao et al., 2013)。MUC20 表達被證明與結直腸癌的復發和較差預後有關。無病生存期和總生存期在 MUC20 上調後顯著惡化 (Xiao et al., 2013)。MUC20 被證明是較差生存期的預後因素，這也與子宮內膜癌的細胞生長、遷移和侵襲有關 (Chen et al., 2013a)。MUC20 可能在癌肉瘤的腫瘤發生中發揮作用 (Vekony et al., 2009)。

【0403】 MUC5AC 在多種癌症類型（包括結直腸癌、胃癌、肺癌和胰腺癌）中失調。結直腸癌和胃癌中表達損耗或低表達與更強的侵襲性行為和較差預後相關。在肺癌中過度表達導致復發和轉移的可能性增加 (Yonezawa et al., 1999; Kocer et al., 2002; Kim et al., 2014b; Yu et al., 1996)。MUC5AC 表達由不同的

途徑和轉錄因子（包括 SP1、PKC/ERK/AP-1、PKC/JNK/AP-1、CREB、NF-κB 和 Il-1β/EGFR/AKT/GK-3β/β-連環蛋白調控（Kato et al., 2006; Raja et al., 2012; Chen et al., 2014h）。

【0404】 MUC5B 在不同癌症實體（包括結直腸癌、肺癌和乳腺癌中）過度表達，並與腫瘤進展相關（Sonora et al., 2006; Valque et al., 2012; Walsh et al., 2013; Nagashio et al., 2015）。MUC5B 可在甲基化的影響下被抑制，並且由 ATF-1、c-Myc、NFκB、Sp1、CREB、TTF-11 和 GCR 調節（Perrais et al., 2001; Van, I et al., 2000）。

【0405】 MVP 在幾種中樞神經系統腫瘤中高表達（Yang et al., 2012b）。MVP 在癌症以及幾種化療耐藥癌細胞系中高表達（Szaflarski et al., 2011; Mossink et al., 2003）。MVP 表達水準隨著年齡的增加而增加，並促進凋亡抗性（Ryu and Park, 2009）。

【0406】 肝細胞癌細胞中顯示出脂多糖刺激後的 MX2 等位基因表達。此外，MX2 基因單核苷酸多態性與多發原發性黑色素瘤顯著相關（Park et al., 2014; Gibbs et al., 2015）。

【0407】 MYCBP 被證明在結腸癌細胞和口腔癌細胞系 Hep-2、SSC-9 和 Tu-177 中上調（Rey et al., 1999; Jung and Kim, 2005）。MYCBP 與少突膠質

細胞腫瘤的化療敏感性有關（Shaw et al., 2011）。MYCBP 被證明在乳腺癌細胞系 MCF-7 有限葡萄糖和氧氣可用期間與癌細胞存活相關（Sedoris et al., 2010）。MYCBP 被證明在慢性粒細胞白血病中差異表達（Pizzatti et al., 2006）。

【0408】 MYO1G 被證明對於乳腺癌細胞系 MCF7 的細胞存活和溶酶體穩定性很重要（Groth-Pedersen et al., 2012）。

【0409】 NAF1 被證明與 GRIM-1（攝護腺中一種潛在的共同腫瘤抑制劑）相互作用（Nallar et al., 2011）。

【0410】 NAMPT 基因多態性與發生食管鱗狀細胞癌以及膀胱癌的風險有關。此外，在結直腸癌、乳腺癌、攝護腺癌、胃癌、甲狀腺癌、卵巢癌和胰腺癌中報告了 NAMPT 水準升高（Shackelford et al., 2010; Dalamaga, 2012; Zhang et al., 2014c; Zhang et al., 2015b; Sawicka-Gutaj et al., 2015）。此外，NAMPT 基因的單核苷酸多態性與總體膀胱癌患者和非肌肉侵襲性膀胱癌患者的無復發生存期相關（Zhang et al., 2014c）。

【0411】 NAPRT1 被證明是與癌症相關。它也顯示，使 NAPRT1 表達下降的突變可預測煙酸在 NAMPT 抑制劑腫瘤治療中的用處（Duarte-Pereira et al., 2014）。NAPRT1 表達被證明由於啟動子超甲基化在很

多癌症類型中丟失，使兩種 NAD 補救途徑之一失活。同時給予阻斷第二 NAD 補救途徑的 NAMPT 抑制劑導致合成致死。因此，NAPRT1 提供了 NAMPT 抑制劑的一種新穎預測生物標誌物 (Shames et al., 2013)。NAPRT1 被描述在膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤和肉瘤中高頻率喪失，可能與腫瘤細胞凋亡有關 (Cerna et al., 2012)。NARPT1 被證明在霍奇金淋巴瘤中下調 (Olesen et al., 2011)。

【0412】 NAT8L 表達在大約 40%的腺癌和鱗狀細胞癌病例中升高。過度表達導致 NSCLC 患者血液中的 N-乙醯轉移酶水準升高，提呈一個用於肺癌早期檢測的潛在生物標誌物 (Lou et al., 2016)。

【0413】 NBEAL2 缺乏與小鼠中癌症轉移預防相關 (Guerrero et al., 2014)。NBEAL2 是一組生物標誌物的一部分，用於卵巢癌期別鑒別 (Kashuba et al., 2012)。

【0414】 NCAPD2 過度表達發現於卵巢癌發展及腫瘤進展過程中的擴增和突變 (Emmanuel et al., 2011)。

【0415】 NCAPD3 是亞型 1 攝護腺癌和攝護腺癌術後生化復發的潛在生物標誌物 (Jung et al., 2014; Lapointe et al., 2008)。

【0416】 NCAPG 在多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病患者中以及來自血液的白血病細胞或骨髓瘤細胞中下

調（Cohen et al., 2014）。NCAPG 可能是結直腸癌的多重抗藥性基因（Li et al., 2012）。NCAPG 在嫌色亞型人類細胞癌中高度上調，但在傳統的人類腎細胞癌中不是這樣（Kim et al., 2010a）。NCAPG 上調與黑色素瘤進展相關（Ryu et al., 2007）。NCAPG 與葡萄膜黑色素瘤相關相關（Van Ginkel et al., 1998）。NCAPG 在不同腫瘤細胞中表現出不同表達（Jager et al., 2000）。

【0417】 NCKAP1L 過度表達與慢性淋巴細胞白血病不良結果相關。另一方面，NCKAP1L 在患者慢性淋巴細胞白血病細胞中下調導致其對氟達拉濱（fludarabine）介導的殺傷易感性顯著增加（Joshi et al., 2007）。

【0418】 3p24 的非同義單核苷酸多態性 NEK10-L513S 被證明與患乳腺癌的風險有關（Milne et al., 2014）。BRCA2 攜帶者中 SLC4A7/NEK10 的單核苷酸多態性被證明與 ER 陽性乳腺癌有關（Mulligan et al., 2011）。NEK10 被描述為牽涉 DNA 損傷應答（Fry et al., 2012）。NEK10 被描述為 G2/M 細胞週期阻滯的調節因子，其與 MAPK/ERK 信號通路成員ERK1/2、RAF-1 和 MEK1 有關（Moniz and Stambolic, 2011）。

【0419】 NFATC2 被證明在人類癌症（如乳腺癌和肺癌）中表達。此外，在尤因氏肉瘤中發現 NFATC2 的

染色體易位以及與 EWSR1 癌基因框內融合。此外，NFATC2 基因在胰腺癌中高度擴增 (Holzmann et al., 2004; Yiu and Toker, 2006; Szuhai et al., 2009; Liu et al., 2013a)。在乳腺癌中，NFATC2 能夠透過誘導 COX-2 來誘導侵襲性。其他報告顯示，NFATC2 經由 LCN2/TWEAKR/TWEAK 軸增加乳腺癌細胞的侵襲性 (Yiu and Toker, 2006; Gaudineau et al., 2012)。

【0420】 NFE2L3 損失容易使小鼠發生淋巴瘤。其他人觀察到在結腸癌細胞中有高水準的 NFE2L3，而 NFE2L3 的異常表達發現于霍奇金淋巴瘤中。此外，NFE2L3 在 ER 陽性腫瘤中顯示出超甲基化 (Kuppers et al., 2003; Chevillard et al., 2011; Palma et al., 2012; Rauscher et al., 2015)。

【0421】 在含有神經內分泌元素的肺腫瘤中以及小細胞肺癌中發現了 NHP2L1 水準升高 (Jensen et al., 1994; Harken et al., 1999)。

【0422】 NLRC3 被證明在結直腸癌中下調，下調與癌症進展相關 (Liu et al., 2015d)。NLRC3 被描述為炎症反應的潛在負調節因子，其與具有不同炎性成分（如，胱天蛋白酶 1 和 5）相互作用 (Gultekin et al., 2015)。

【0423】 NOA1 過度表達被證明透過增加線粒體蛋白酪氨酸硝化和細胞色素 c 釋放在人乳腺腺癌細胞系

MCF-7 中誘導凋亡 (Parihar et al., 2008a)。NOA1 被證明可調節人類神經母細胞瘤細胞的細胞凋亡 (Parihar et al., 2008b)。

【0424】 NOD2 與結直腸癌、胃癌風險、MALT 淋巴瘤、乳腺癌、肺癌、喉癌和攝護腺癌相關 (Kang et al., 2012; Liu et al., 2014c; Castano-Rodriguez et al., 2014; Ahangari et al., 2014)。NOD2 與尿路上皮膀胱癌的淋巴結轉移有關 (Guirado et al., 2012)。NOD2 基因多態性可能與睾丸、肝臟、膽囊、膽道、胰腺、小腸、腎和皮膚癌、非甲狀腺內分泌腫瘤、淋巴瘤和白血病的風險改變有關 (Kutikhin, 2011)。

【0425】 NPLOC4 被證明與複合體介導的替代 NF-kB 途徑中的 p97 和 Ufd1 相關，該途徑牽涉癌症 (Zhang et al., 2015o)。

【0426】 NR4A2 在幾種癌症（如，膀胱癌、結直腸癌和胃癌）中高度表達。與此相反，相對于正常乳腺組織，在乳腺癌中觀察到 NR4A2 表達下調 (Holla et al., 2006; Inamoto et al., 2008; Llopis et al., 2013; Han et al., 2013)。在鼻咽癌中，NR4A2 高細胞質表達與腫瘤大小、淋巴結轉移及臨床分期顯著相關。此外，與細胞質 NR4A2 表達較低的患者相比，細胞質 NR4A2 表達較高的患者表現出顯著較低的生存率 (Wang et al., 2013f)。

【0427】 靶向作用於 MARK 的 siRNA 抑制宮頸癌細胞系生長，並導致 NUP188 的下調 (Huang et al., 2008; Yuan et al., 2010)。NUP188 似乎是乳腺癌中腫瘤抑制基因 BRCA1 的一個靶標 (Bennett et al., 2008)。透過 K-纖維形成和募集 NUMA 到紡錘體極的有絲分裂中染色體排列需要 NUP188 (Itoh et al., 2013)。

【0428】 NUP205 被 TMEM209 穩定。這種相互作用是肺癌細胞增殖的關鍵驅動因子 (Fujitomo et al., 2012)。

【0429】 NUP62 與經培養的高級別卵巢癌細胞的藥物抗性相關 (Kinoshita et al., 2012)。

【0430】 OPA1 過度表達在嗜酸甲狀腺腫瘤以及肺腺癌中檢測到 (Fang et al., 2012; Ferreira-da-Silva et al., 2015)。其他報告顯示，肝細胞癌細胞可透過 OPA1 siRNA 敲減對索拉非尼誘導的凋亡變得敏感。此外，OPA1 表達的沉寂導致順鉑抗性降低，增加細胞色素 c 的釋放和活化胱天蛋白酶依賴性凋亡途徑 (Fang et al., 2012; Zhao et al., 2013b)。

【0431】 在轉移性透明細胞腎細胞癌標本中觀察到 ORC2 水準升高 (Tan et al., 2008)。研究人員證明，表達 ORC2 的 Plk1 非磷酸化變體的胰腺癌細胞對吉西他濱治療更敏感 (Song et al., 2013a)。

【0432】 OSBPL10 被證明是在乳腺癌中突變的致癌基因 (Pongor et al., 2015)。OSBPL10 被證明是原發性中樞神經系統淋巴瘤相關的異常體細胞超突變的靶標 (Vater et al., 2015)。

【0433】 PAK6 被證明在結腸癌組織和細胞系以及肝細胞癌中上調 (Chen et al., 2014b; Tian et al., 2015)。PAK6 被證明在透明細胞腎細胞癌下調 (Liu et al., 2014e)。PAK6 被證明可促進結腸癌的化學抵抗性和進展，以及細胞系 LNCAP 中攝護腺細胞的活動性和侵襲性 (Liu et al., 2013c; Chen et al., 2015b)。PAK6 與攝護腺癌有關 (Zapatero et al., 2014)。PAK6 與透明細胞腎細胞癌的不良總生存期和無復發生存期、肝細胞癌的不良預後以及頭頸癌細胞系的藥物（吉非替尼）抗性有關 (Chen et al., 2014b; Liu et al., 2014e; Hickinson et al., 2009)。PAK6 是 II、III 期結腸癌 5-FU 輔助化療、結直腸的總體和無病生存率、以及透明細胞腎細胞癌腎切除後的無復發生存率的預後標誌物 (Liu et al., 2014e; Chen et al., 2015b)。PAK6 可能是區分宮頸腺癌和宮頸鱗狀細胞癌的有用標記物 (Lee et al., 2010)。

【0434】 PARD6B 被證明是 p53 的新候選靶向基因 (Garritano et al., 2013)。PARD6B 被證明在乳腺癌細胞系中上調 (Cunliffe et al., 2012)。PARD6B 被證明在人類上皮結腸直腸腺癌細胞系 Caco-2 的形態

發生中發揮作用(Durgan et al., 2011)。PARD6B被證明受乳腺癌細胞系MCF-7中的癌基因類固醇受體共活化因子-3調節(Labhart et al., 2005)。

【0435】PARP10被證明與細胞凋亡、NF-kB信令和DNA損傷修復相關，可能在癌症生物學發揮功能(Kaufmann et al., 2015)。PARD6B被證明是NF-kB信令的一個調節因子(Verheugd et al., 2013)。PARP10被證明與原癌基因c-Myc相互作用(Yu et al., 2005)。

【0436】PARP14是介導轉移性攝護腺癌細胞的增殖、化學抗性和存活的一個因子(Bachmann et al., 2014)。PARP14在骨髓瘤漿細胞高表達，與疾病進展和不良生存期相關。PARP14與JNK2依賴型生存期極度相關。PARP14被發現可透過結合和抑制JNK1促進骨髓瘤細胞的存活(Barbarulo et al., 2013)。

【0437】研究人員發現在原發性膠質母細胞瘤組織中mRNA和PARP3蛋白水準升高。另一組發現在乳腺癌以及非小細胞肺癌中PARP3下調(Frias et al., 2008; Bieche et al., 2013; Quan et al., 2015a)。PARP3基因沉寂導致膠質母細胞瘤異種移植物小鼠模型中體內細胞增殖和腫瘤生長抑制下降。在肺癌細胞系中，miR-630透過下調幾個凋亡調節劑(如，PARP3)減少細胞凋亡(Cao et al., 2014; Quan et al., 2015a)。

【0438】 PARPBP 被證明在胰腺癌中上調(O'Connor et al., 2013)。PARPBP 被證明在 HeLa 細胞系中與宮頸癌潛在相關 (van et al., 2012)。

【0439】 PAWR 被證明在許多癌症中下調，包括乳腺癌、淋巴瘤和腎細胞癌 (Cook et al., 1999; Boehrer et al., 2001; Nagai et al., 2010)。此外，PAWR 表達下降與乳腺癌患者預後不良相關 (Nagai et al., 2010; Alvarez et al., 2013)。透過 Akt 的 PAWR 磷酸化導致其在細胞質中結合和隱蔽，從而防止攝護腺癌細胞凋亡 (Goswami et al., 2005)。

【0440】 PBXIP1 被證明在結直腸癌、口腔鱗狀細胞癌、高級別膠質瘤、室管膜瘤和肝癌中上調 (Xu et al., 2013b; van Vuurden et al., 2014; Okada et al., 2015; Feng et al., 2015b)。PBXIP1 與乳腺癌和肝細胞癌有關 (Okada et al., 2015; Bugide et al., 2015; Wang et al., 2008)。PBXIP1 促進結直腸癌細胞遷移和侵襲 (Feng et al., 2015b)。PBXIP1 與結直腸的不良臨床預後和平滑肌肉瘤的總生存期相關 (Silveira et al., 2013; Feng et al., 2015b)。

【0441】 PCBP4 被證明在肺癌中下調 (Pio et al., 2004)。

【0442】 PDIA3 可用作生物標誌物和用於腫瘤診斷 (Shishkin et al., 2013)。PDIA3 在神經膠質瘤中分化表達 (Deighton et al., 2010)。PDIA3 涉及人

體病理，包括癌症和阿爾茨海默氏病 (Coe and Michalak, 2010)。PDIA3 是在 MHC I 類分子上載入病毒和自我肽的 TAP 輔助因子 (Coe and Michalak, 2010; Abele and Tampe, 2011)。

【0443】 PHB 活化參與細胞生長和惡性轉化的 Raf/MEK/ERK 通路 (Rajalingam and Rudel, 2005)。PHB 是鼻咽癌的一種潛在生物標誌物，可預測對放射療法的治療反應 (Chen et al., 2015e)。PHB 在耐藥癌細胞、藥物作用和疾病狀態組織的蛋白質組分析中被確定 (Guo et al., 2013)。PHB 在許多癌症實體中過度表達 (Zhou and Qin, 2013)。丙型肝炎病毒的核心蛋白是肝細胞癌的主要危險因素，其透過削弱抑制素誘導過度產生氧化應激 (Theiss and Sitaraman, 2011; Schrier and Falk, 2011; Koike, 2014)。PHB 在神經膠質瘤中分化表達 (Deighton et al., 2010)。

【0444】 PHF20L1 被證明在細胞系 ZR-75-30 中與乳腺癌相關 (Schulte et al., 2012)。PHF20L1 與卵巢癌有關 (Wrzeszczynski et al., 2011)。

【0445】 PHKG2 在甲狀腺乳頭狀癌中經常甲基化 (Kikuchi et al., 2013)。PHKG2 在子宮內膜癌中失調，並可充當一種分子生物標誌物 (Colas et al., 2011)。

【0446】 PHRF1 與急性早幼粒細胞白血病有關(Prunier et al., 2015)。PHRF1 被證明在乳腺癌中刪除或沉寂 (Ettahar et al., 2013)。

【0447】 與正常肝組織相比，在肝細胞癌中觀察到 PI4KA 水準升高。另外，在胰腺癌細胞系中檢測到 PI4KA 基因 (Ishikawa et al., 2003; Ilboudo et al., 2014)。PI4KA mRNA 濃度較高的肝細胞癌患者腫瘤復發以及疾病特定生存期較短風險較高 (Ilboudo et al., 2014)。最近，PI4KA 被發現參與髓母細胞瘤細胞系的細胞增殖和順鉑耐藥。其他人的研究顯示，PI4KA 在胰腺癌的侵襲和轉移中起著至關重要的作用 (Ishikawa et al., 2003; Guerreiro et al., 2011)。

【0448】 研究人員證明了應用 PIGA 突變導致 GPI 錨定蛋白表達喪失作為發現癌症突變基因 (Mut) 表型的新技術 (Chen et al., 2001)。最近的研究表明，PIGA 引起大鼠 C6 膠質瘤細胞凋亡。此外，在 PIGA 處理細胞中觀察到細胞色素 c 的胞質積累、胱天蛋白酶-3 活化和 DNA 片段化。其他報告顯示，存在 PIGA 突變的白血病細胞與其被自然殺傷細胞體外殺傷的對照配對物相比較不敏感 (Nagakura et al., 2002; Chelli et al., 2005)。

【0449】 在受結直腸癌影響的患者中檢測到了 PIGK 基因的單核苷酸多態性。另一份報告觀察到 PIGK

mRNA 水準在膀胱癌、肝細胞癌和結腸癌中下調(Nagpal et al., 2008; Dasgupta et al., 2012)。

【0450】 PJA1 被證明在胃癌中上調 (Mishra et al., 2005a)。

【0451】 相對於未分化甲狀腺癌，PJA2 過度表達發現於乳頭狀甲狀腺癌和膠質母細胞瘤樣本的裂解物(Cantara et al., 2012; Lignitto et al., 2013)。此外，PJA2-FER 酪氨酸激酶 mRNA 嵌合體也被發現與非小細胞肺癌的術後預後差相關 (Kawakami et al., 2013)。最近的研究證明，PJA2 是控制 cAMP 依賴性 PKA 活性和促存活信令的關鍵元素 (Hedrick et al., 2013)。

【0452】 PKHD1L1 被證明在 T-細胞大顆粒淋巴細胞白血病中被表達為融合轉錄物 (Izykowska et al., 2014)。

【0453】 在胃癌中，PLA2G6 的水準升高與腫瘤大小、腫瘤分化程度和 TNM 分期相關，它是胃癌患者生存期的一種獨立預測因子 (Wang et al., 2013h)。在多種人類癌症中，包括膽管癌、胃癌、結直腸癌、肺癌、胰腺癌、膀胱癌和巴雷特腺癌中檢測到 PLA2G6 過度表達 (Wu et al., 2002; Lagorce-Pages et al., 2004; Cai et al., 2013a; Wang et al., 2013h)。溴烯醇內酯——PLA2G6 抑制劑引起卵巢癌細胞凋亡以

及誘導 S- 和 G2/M 期細胞週期阻滯的增加 (Song et al., 2007)。

【0454】 若干出版物顯示，PLAUR 在各種腫瘤中上調，例如，膀胱尿路上皮瘤、結直腸癌和乳腺癌 (Bianchi et al., 1994; Illemann et al., 2014; Dohn et al., 2015)。PLAUR 過度表達與結直腸癌和胃癌患者的總體生存相關 (Yang et al., 2000; Seetoo et al., 2003; Alpizar-Alpizar et al., 2012)。

【0455】 PLCH1 與肺鱗狀細胞癌有關 (Zhang et al., 2013d)。

【0456】 PLEKHA8 被證明與結直腸癌有關 (Eldai et al., 2013)。PLEKHA8 被證明與原發性乳腺癌培養細胞對 5-氟尿嘧啶的反應性相關 (Tsao et al., 2010)。

【0457】 最近的研究確定了 PLXNC1 的體細胞錯義突變以及胰腺導管腺癌和黑色素瘤的拷貝數量損失。另一組顯示了 PLXNC1 在轉移性黑色素瘤中相對于原發性黑色素瘤的顯著損失。其他的報告顯示，PLXNC1 在急性髓性白血病中下調 (Stirewalt et al., 2008; Lazova et al., 2009; Balakrishnan et al., 2009)。似乎 PLXNC1 顯著抑制黑色素瘤的遷移和增殖 (Chen et al., 2013c)。

【0458】 一項基因關聯分析顯示 POLN 在肺癌中邊緣性顯著 (Kazma et al., 2012)。POLN 被證明與黑

色素瘤家族（有和沒有 CDKN2A 突變）中黑色素瘤風險增加相關 (Liang et al., 2012b)。POLN 被證明參與 DNA 修復，與同源重組和交聯修復有關 (Moldovan et al., 2010)。POLN 顯示被神經母細胞瘤的易位中斷點破壞，因此，可能在神經母細胞瘤的發展中發揮作用 (Schleiermacher et al., 2005)。

【0459】 RNA 聚合酶 I（聚合酶I）的活性在人類癌症中通常失調。POLR1A 充當 Pol I 大催化亞基蛋白，因此可代表癌症的治療靶點 (Colis et al., 2014)。此外，藥物誘發的 POLR1A 破壞被證明與 NCI60 癌細胞系的癌細胞殺傷相關 (Peltonen et al., 2014)。POLR1A 的干擾顯示可抑制 rRNA 合成並阻礙含滅活 p53 的細胞的細胞週期進展。因此，POLR1A 可能是妨礙 p53 缺陷癌細胞增殖的一種新穎選擇性靶標 (Donati et al., 2011)。

【0460】 POLR1B 被證明受原癌基因 c-Myc 的調節 (Poortinga et al., 2011)。POLR1B 被證明與治療有關急性骨髓性白血病的發病機制相關 (Cahan and Graubert, 2010)。

【0461】 最近的研究確定了 POM121 為白血病和兒童急性淋巴細胞白血病中的一種 PAX5 融合蛋白 (Nebral et al., 2009; Fortschegger et al., 2014)。

【0462】在 MCF7DAP3kd 和 MDA-MB-231 DAP1kd乳腺癌細胞系中發現了低水準的 PPIP5K1 (Wazir et al., 2015a; Wazir et al., 2015b)。高水準 PPIP5K1 被證明可促進促凋亡基因 TRAIL 的誘導，而抗凋亡基因，如 BCL2、BIRC3 和 PRKCE 受到抑制。此外，PPIP5K1 能夠誘導胱天蛋白酶的活化。最近的研究表明，PPIP5K1 透過 LKB1 滅活誘導癌細胞遷移、侵襲和腫瘤轉移 (Rao et al., 2015; Kumar et al., 2015)。

【0463】PPP2R1A 基因的突變可歸因於各種癌症，例如，乳腺癌、攝護腺癌和子宮漿液性癌。其他人觀察到，PPP2R1A 突變在卵巢癌、子宮內膜癌中不常見，在透明細胞和癌肉瘤亞型中不存在 (Calin et al., 2000; Shih et al., 2011; Cheng et al., 2011; Nagendra et al., 2012; Rahman et al., 2013)。研究人員證明，PRAME 顯示在多發性骨髓瘤、透明細胞腎細胞癌、乳腺癌、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、慢性粒細胞白血病、頭頸部鱗狀細胞癌和骨肉瘤細胞系中上調 (Dannenmann et al., 2013; Yao et al., 2014a; Zou et al., 2012; Szczepanski and Whiteside, 2013; Zhang et al., 2013b; Beard et al., 2013; Abdelmalak et al., 2014; Qin et al., 2014)。PRAME 與黏液樣和圓形細胞脂肪肉瘤相關 (Hemminger et al., 2014)。PRAME 與接受

R-CHOP 治療的彌漫性大 B 細胞淋巴瘤的較短無進展生存期和化療反應、頭頸部鱗狀細胞癌不良預後的指標、尿路上皮癌的化療反應不佳以及骨肉瘤的不良預後和肺轉移相關 (Tan et al., 2012; Dyrskjot et al., 2012; Szczepanski et al., 2013; Mitsuhashi et al., 2014)。PRAME 與急性淋巴細胞性白血病的較低復發、較低死亡率和總生存率相關 (Abdelmalak et al., 2014)。PRAME 可能是接受 R-CHOP 療法治療的彌漫性大 B 細胞淋巴瘤的預後標誌物 (Mitsuhashi et al., 2014)。

【0464】 若干出版物表明，乳頭狀腎細胞癌中發現的易位導致 PRCC 基因融合至 TFE3 轉錄因子 (Sidhar et al., 1996; Weterman et al., 1996; Weterman et al., 2001)。

【0465】 一些研究人員觀察到 PRKAR1A 表達在未分化甲狀腺癌中相對于正常甲狀腺組織和分化型甲狀腺腫瘤的顯著增加。與此相反，在牙源性腫瘤子集中報告了 PRKAR1A 表達下調。另一組顯示，PRKAR1A 可能參與牙源性黏液瘤以及散發性腎上腺皮質腺瘤的發病機制 (Bertherat et al., 2003; Perdigao et al., 2005; Ferrero et al., 2015; Sousa et al., 2015)。

【0466】 PRKDC 是子宮內膜異位症相關卵巢癌和乳腺癌中常見的突變基因 (Er et al., 2016; Wheler et

al., 2015)。在結直腸癌中，與正常組織相比，PRKDC在癌組織中上調。PRKDC 高表達的患者表現出較差的總生存期 (Sun et al., 2016b)。

【0467】 在顎骨的角化牙源性腫瘤中檢測到 PRKX 過度表達 (Kong et al., 2015)。據報告，PRKX 下調導致腎癌和黑色素瘤細胞系對舒尼替尼（Sunitinib）敏感。同樣地，在三種 FOLR1 siRNA 治療的紫杉醇耐藥性鼻咽癌細胞中檢測到 PRKX 水準降低 (Bender and Ullrich, 2012; Song et al., 2015b)。

【0468】 研究已經檢測到 PRKY 在攝護腺癌組織中表達，而在性腺母細胞瘤中檢測不到 PRKY 表達 (Dasari et al., 2001; Lau and Zhang, 2000; Su et al., 2006)。

【0469】 PRPF8 與急性髓細胞白血病的不良預後以及 Mcl1依賴型神經母細胞瘤的耐藥性有關 (Laetsch et al., 2014; Kurtovic-Kozaric et al., 2015)。

【0470】 PRRC1 被證明與繼發性急性淋巴細胞性白血病中的 MLL 融合 (Douet-Guilbert et al., 2014)。

【0471】 據報告，PSAP 在許多雄激素非依賴性攝護腺癌細胞系、乳腺癌細胞系和食道鱗狀細胞癌中被擴增和過度表達 (Koochekpour et al., 2005b; Pawar et al., 2011; Wu et al., 2012f)。此外，PSAP 的高 mRNA 水準與接受一線三苯氧胺療法治療復發性疾病的

乳腺癌患者的較短無進展生存期顯著相關 (Meijer et al., 2009)。最近的研究表明，PSAP 誘導攝護腺癌細胞系的細胞增殖、遷移和侵襲 (Lee et al., 2004; Koochekpour et al., 2005a)。

【0472】 PSMA4 基因的單核苷酸多態性與中國漢族人群肺癌風險相關。其他報告顯示，PSMA4 基因的單核苷酸多態性不是非小細胞肺癌易感性的主要促成因素。此外，與正常肺組織相比，在肺腫瘤中觀察到了 PSMA4 過度表達 (Liu et al., 2008a; Liu et al., 2009b; Yongjun Zhang et al., 2013; Wang et al., 2015e)。

【0473】 在 轉基因小鼠腫瘤以及人肝細胞癌中報告了 PSMC2 上調 (Cui et al., 2006)。PSMC2 推測可能在急性早幼粒細胞白血病細胞系的細胞凋亡和部分分化中起著重要作用 (Wang et al., 2003)。

【0474】 PSMC3 被確定為人胃癌相關抗原。此外，PSMC3 能夠與肝細胞癌患者的血清反應 (Zeng et al., 2007; Uemura et al., 2003)。

【0475】 與相應的鄰近正常攝護腺組織相比，PSMC4 在攝護腺癌細胞中顯著和相干上調 (Hellwinkel et al., 2011)。

【0476】 在結腸癌、骨髓瘤和肝細胞癌中檢測到 PSMD4 水準升高 (Arlt et al., 2009; Midorikawa et al., 2002; Shaughnessy, Jr. et al., 2011)。

【0477】 PSMD8 在周圍肺細胞中表達增加可能對哪些臨界細胞群體參與侵入性癌症發生提供潛在的資訊 (Zhou et al., 1996)。

【0478】 PTPLAD2 被證明在食管鱗狀細胞癌中下調，這是與不良預後相關 (Zhu et al., 2014b)。PTPLAD2 被證明與 STAT3 相互作用並在上調後抑制腫瘤增殖。因此，PTPLAD2 是一種潛在的腫瘤抑制因子和預後指標以及食管鱗狀細胞癌治療的可能靶標 (Zhu et al., 2014b)。PTPLAD2 被描述為包含於膠質母細胞瘤純合缺失位點內的一個新候選腫瘤抑制基因 (Nord et al., 2009)。

【0479】 在人乳腺癌細胞系的子集中觀察到了 PTPN2 蛋白水準下調。此外，PTPN2 在所有人類 T 細胞急性淋巴細胞白血病中刪除。另外，在霍奇金淋巴瘤細胞系 SUP-HD1 中發現到 PTPN2 基因的雙等位基因失活 (Kleppe et al., 2010; Kleppe et al., 2011a; Kleppe et al., 2011b; Shields et al., 2013)。最近的工作表明，PTPN2 基因損失和較低的 mRNA 水準與乳腺癌預後不良相關 (Karlsson et al., 2015)。似乎 PTPN2 透過抑制 JAK/STAT 信號通路充當一種典型的癌症抑制因子 (Kleppe et al., 2011b)。

【0480】 在胃癌組織中以及膠質瘤中發現了 PTPRU 表達水準升高。其他的報告顯示，PTPRU 充當結腸癌的

一種腫瘤抑制因子（Yan et al., 2006; Zhu et al., 2014c; Liu et al., 2014i）。此外，PTPRU 敲減抑制胃癌的生長和活動性，而在膠質瘤中，它抑制增殖、存活、侵襲、遷移和黏附。在乳腺癌中，PTPRU 阻止腫瘤生長和轉移形成（Zhu et al., 2014c; Liu et al., 2014i; Liu et al., 2015f）。

【0481】 PWP1 被證明在胰腺癌中上調（Honore et al., 2002）。

【0482】 在多重耐藥性癌細胞系中觀察到了 PYGL 過度表達。此外，PYGL 基因多態性與兒童急性淋巴細胞白血病復發的較高風險相關（Heim and Lage, 2005; Yang et al., 2012c）。

【0483】 RAD54L2 與胃腸道間質瘤較短的總體生存期相關（Schoppmann et al., 2013）。

【0484】 RALGAPB 枯竭被證明可導致染色體錯位，降低有絲分裂細胞週期蛋白 B1，而過度表達干擾細胞分裂。RALGAPB 失調可引起基因組不穩定性，導致癌變（Personnic et al., 2014）。Ral GTP 酶活化蛋白的抑制被證明可造成 mTORC1 依賴性胰腺腫瘤細胞侵襲，提示 Ral 和 mTOR信號網路之間的串擾。mTOR 信令與癌症相關（Martin et al., 2014）。

【0485】 若干出版物觀察到了RARRES3 表達在基底細胞癌和鱗狀細胞癌中減弱（DiSepio et al., 1998; Duvic et al., 2000; Duvic et al., 2003）。此外，

RARRES3 被證明可抑制宮頸癌細胞的 RAS 信令途徑 (Tsai et al., 2006)。在皮膚癌中，RARRES3 顯示可誘導中心體周圍細胞器聚集，而這又導致細胞週期蛋白 D1、細胞週期蛋白 E 和細胞週期蛋白 A 水準降低和 p21 水準升高。此外，在睾丸癌細胞中，RARRES3 顯著抑制細胞遷移和侵襲 (Scharadin et al., 2011; Wu et al., 2012b)。

【0486】 RASAL2 是一種 RAS-GTP 酶活化蛋白，在雌激素受體陽性乳腺癌、卵巢癌和肺癌中具有腫瘤抑制功能 (Huang et al., 2014d; Li and Li, 2014)。與此相反，RASAL2 在三陰乳腺癌中具有致癌性，並促進間質浸潤和轉移 (Feng et al., 2014b)。

【0487】 RASGEF1B 被描述為一種 Ras 活化啟動子，其由細胞週期相關轉錄因子 E2F1 調節 (Korotayev et al., 2008)。

【0488】 RBM47 與乳腺癌的進展和轉移相關 (Vanharanta et al., 2014)。

【0489】 最近的工作顯示，RCC1 在低分化胃細胞系和胃癌組織中下調。其他人報告顯示，在 PTEN null T 細胞白血病系中回應於 PTEN 表達的 RCC1 水準升高 (Huang et al., 2005b; Lin et al., 2015c)。在胃癌中，RCC1 表達缺失與腫瘤的分化和浸潤深度有關 (Lin et al., 2015c)。

【0490】 REC8 編碼 REC8 減數分裂重組蛋白，它是染色體蛋白夥伴結構維持 kleisin 家族的成員(RefSeq, 2002)。最近的一項研究顯示，REC8 基因在皮膚 T細胞淋巴瘤以及在源自患者的細胞系中不均勻表達。其他人的研究表明，REC8 在黑色素瘤中超甲基化。此外，REC8 在內多倍體腫瘤細胞上組成型表達(Litvinov et al., 2014a; Furuta et al., 2006; Erenpreisa et al., 2009)。REC8 的超甲基化與甲狀腺癌患者的較差臨床病理結果（包括晚期腫瘤、疾病期別和患者死亡率）相關 (Liu et al., 2015a)。

【0491】 在松果體區乳頭狀腫瘤和原發性睾丸彌漫性大 B 細胞淋巴瘤中檢測到基因組重排或RFX3 的過度表達。其他報告顯示，RFX3 在胃癌細胞中表達水準低(Twa et al., 2015; Fevre-Montange et al., 2006; Seidl et al., 2010)。

【0492】 RFX5 基因突變發現于微衛星不穩定性結直腸癌病變中。這些發現表明，RFX5 基因突變代表著腫瘤細胞中 HLA II 類抗原表達損失的新機制。最近的工作表明，RFX5 與胃腸癌相關 (Satoh et al., 2004; Michel et al., 2010; Surmann et al., 2015)。

【0493】 RHPN2 被證明與結直腸癌有關 (He et al., 2015)。RHPN2 多態性可能結直腸癌手術切除患者的預後生物標誌物 (He et al., 2015)。RHPN2 被證明與結直腸癌的生存結果、無病生存和總體生存預後更差以

及膠質母細胞瘤患者生存期下降有關（Danussi et al., 2013; Kang et al., 2015a）。RHPN2 被證明在人類垂體非功能性腺瘤形成中發揮作用（Zhan and Desiderio, 2006）。

【0494】 RINT1 被描述為膠質母細胞瘤的一種癌基因，作為乳腺癌和 Lynch 症候群相關癌症中所見的一種適度滲透劑癌症易感基因（Ngeow and Eng, 2014; Quayle et al., 2012）。

【0495】 RIPK3 被證明在結直腸癌、乳腺癌和漿液性卵巢癌中下調（McCabe et al., 2014; Koo et al., 2015a; Feng et al., 2015a）。RIPK3 表達與宮頸癌基於 PolyIC-免疫治療方法的臨床結果以及在 5-氨基乙醯丙酸介導的光動力療法後骨肉瘤細胞系 U2OS 更好的生存有關（Coupienne et al., 2011; Schmidt et al., 2015）。RIPK3 與非霍奇金淋巴瘤和肺癌有關（Yang et al., 2005; Fukasawa et al., 2006; Cerhan et al., 2007）。RIPK3 是結直腸癌總體生存率和無病生存率的獨立預後因素（Feng et al., 2015a）。RIPK3 是預測凋亡抗性和晚期食管癌的順鉑敏感性的潛在標誌物（Xu et al., 2014b）。

【0496】 RIPK4 被證明在皮膚鱗狀細胞癌中下調（Poligone et al., 2015）。RIPK4 與舌鱗癌細胞系 TCA-8113 的遷移和侵襲，彌漫性大 B 細胞淋巴瘤的生存期以及宮頸鱗狀細胞癌總體生存、無病生存、進展和

不良預後相關 (Wang et al., 2014h; Liu et al., 2015b; Kim et al., 2008e)。RIPK4 與家族性胰腺癌相關 (Lucito et al., 2007)。RIPK4 可能是宮頸鱗狀細胞癌的一個潛在的診斷性和獨立的預後標誌物，是舌癌預後和治療的生物標誌物 (Wang et al., 2014h; Liu et al., 2015b)。

【0497】 RNF167 的 RING 結構域點突變在人腫瘤樣本中確定，其阻止了泛素連接酶的活性和功能 (van Dijk et al., 2014)。RNF167 與 UbcH6 一起充當推定腫瘤抑制因子 TSSC5 的一種泛素連接酶，TSSC5 是一種在某些腫瘤中發生突變的基因。RNF167 與 UbcH6 一起可確定靶向作用於 TSSC5 的一種新泛素-蛋白酶體途徑 (Yamada and Gorbsky, 2006)。

【0498】 RNF20 被證明在睾丸精原細胞瘤和轉移性攝護腺癌中下調 (Jaaskelainen et al., 2012; Chernikova et al., 2012)。

【0499】 RNF213 與慢性骨髓性白血病有關 (Zhou et al., 2013b)。RNF213 與間變性淋巴瘤激酶陽性間變性大細胞淋巴瘤的預後較差相關 (Moritake et al., 2011)。

【0500】 RNF31 被證明在乳腺癌中以及骨肉瘤 LM8 細胞系的肺轉移中上調 (Tomonaga et al., 2012; Zhu et al., 2015)。RNF31 與彌漫性大 B 細胞淋巴瘤活化的 B 細胞樣亞型有關 (Yang et al., 2014f;

Grumati and Dikic, 2014)。RNF31 與卵巢癌順鉑耐藥性相關 (Mackay et al., 2014)。

【0501】 相比于正常睾丸，睾丸生殖細胞癌精原細胞瘤中報告了 RNF40 下調。其他人也觀察到了結直腸癌中的 RNF40 低水準 (Chernikova et al., 2012; Tarcic et al., 2016)。此外，RNF40 損失強烈阻礙了攝護腺癌細胞的生長 (Jaaskelainen et al., 2012)。

【0502】 最近，在黑色素瘤中確定了 RQCD1 基因突變。此外，在乳腺癌標本以及乳腺癌細胞系中發現了 RQCD1 過度表達 (Ajiro et al., 2009; Wong et al., 2015)。在乳腺癌細胞系中，RQCD1蛋白被證明與 GIGYF1 和 GIGYF2 蛋白相互作用，這些蛋白參與了 Akt 活化的調節。此外，RQCD1 敲減導致 Akt 磷酸化水準降低，這由表皮生長因子的刺激引起 (Ajiro et al., 2009; Ajiro et al., 2010)。

【0503】 最近的工作證明，RTN2 過度表達在人乳腺癌細胞系中誘導抗雌激素抗性 (Near et al., 2007; Makkinje et al., 2009)。

【0504】 在口腔鱗狀細胞癌患者的唾液中檢測到了 RTN3 過度表達。同樣地，在各個期別的上皮性卵巢癌患者的血清中檢測到了 RTN3 水準升高，特別是第 III 期最高。其他人在白血病和泌尿生殖癌中觀察到了 RTN3 高水準 (Mitchell et al., 1988; Dunzendorfer et

al., 1980; Chen et al., 2009c; Jessie et al., 2013)。另外，迴圈 RTN3 顯示與上皮性卵巢癌患者的腫瘤期別和生存期相關 (Zhao et al., 2007)。

【0505】 SAMD9 被證明在乳腺癌、結腸癌、非小細胞肺癌和纖維瘤病中下調 (Ma et al., 2014; Li et al., 2007)。SAMD9 與非小細胞肺癌細胞系 H1299 的侵襲、遷移和增殖，食管鱗狀細胞癌和髓系白血病的淋巴浸潤和轉移相關 (Nagamachi et al., 2013; Tang et al., 2014b; Ma et al., 2014)。

【0506】 SAMSN1 被證明在多形性膠質母細胞瘤中上調 (Yan et al., 2013c)。SAMSN1 被證明在肝細胞癌、多發性骨髓瘤和大細胞肺癌細胞系 Calu-6 中下調 (Noll et al., 2014; Sueoka et al., 2015; Yamada et al., 2008)。SAMSN1 與潰瘍性結腸炎相關癌症和急性骨髓性白血病相關 (Watanabe et al., 2011; Claudio et al., 2001)。SAMSN1 與肝細胞癌的較短總生存期和無復發生存期以及多形性膠質母細胞瘤的總生存期較差相關 (Yan et al., 2013c; Sueoka et al., 2015)。SAMSN1 是肝細胞癌進展的獨立預後因素和多發性骨髓瘤的潛在預後標誌物 (Ni et al., 2012; Sueoka et al., 2015)。

【0507】 SCARA3 被證明在卵巢/原發性腹膜癌中上調 (Bock et al., 2012)。SCARA3 是多發性骨髓瘤進展和治療反應的預測因子 (Brown et al., 2013)。

【0508】 在乳腺癌細胞系以及在神經母細胞瘤中檢測到 SCNN1A 的甲基化。最近的一項研究提議SCNN1A可能牽涉睾丸生殖細胞腫瘤的病因，因為視黃酸抑制胚胎癌細胞的致瘤性 (Giuliano et al., 2005; Roll et al., 2008; Caren et al., 2011)。研究人員已使用了 cox 比例風險模型，顯示 SCNN1A 可以預測腺癌患者預後 (Endoh et al., 2004)。

【0509】 SEC61A1 與攝護腺癌有關 (Bull et al., 2001)。

【0510】 SEC61G 被證明在胃癌中上調 (Tsukamoto et al., 2008)。SEC61G 與膠質瘤有關 (Neidert et al., 2013)。

【0511】 SESN3 被描述為 mTOR 複合體 1 的一個獨特的細胞抑制劑 (Vakana et al., 2013)。SESN3 被描述在活性氧簇解毒背景下，可由腫瘤抑制因子 FOXO3 誘導 (Hagenbuchner and Ausserlechner, 2013)。SESN3 抑制被描述為在細胞增殖後活性氧簇調節背景下透過致癌 Ras 誘導 (Zamkova et al., 2013)。SESN3 被證明在 PC12 細胞系神經生長因子介導的分化後由腫瘤抑制基因 p53 調節 (Brynczka et al., 2007)。SESN3 5'CpG 島甲基化被證明是一種新的子宮內膜癌特異性標誌物 (Zighelboim et al., 2007)。

【0512】 研究人員已經確定 SETDB1 是斑馬魚黑色素瘤模型以及人肺癌中新的癌基因。此外，在非小細胞肺癌、攝護腺癌和膠質瘤中發現 SETDB1 過度表達 (Ceol et al., 2011; Rodriguez-Paredes et al., 2014; Spyropoulou et al., 2014; Sun et al., 2014d; Sun et al., 2015f)。似乎 SETDB1 能夠積極刺激 WNT-β-連環蛋白途徑的活性 (Sun et al., 2015f)。此外，透過 siRNA 的 SETDB1 敲減抑制了攝護腺癌細胞的生長、侵襲、遷移，降低了集落形成和誘導了細胞週期停滯 (Sun et al., 2014d)。

【0513】 SGPP2 被證明在鞘氨醇-1-磷酸酯富集膠質母細胞瘤中下調 (Abuhusain et al., 2013)。SGPP2 被證明是一種 NF-κB 依賴性基因，因此可能是促炎症信號傳導的一種潛在的新基因 (Mechtcheriakova et al., 2007)。

【0514】 SH3GLB2 被證明在攝護腺癌中上調 (Fasso et al., 2008)。

【0515】 SHISA5 與頭頸部鱗狀細胞癌有關 (Ghosh et al., 2008)。

【0516】 在脾邊緣細胞淋巴瘤以及 AIDS 相關卡波濟氏肉瘤中觀察到 SIGLEC1 表達增加。其他人發現，SIGLEC1 基因的突變與胰腺導管腺癌的發展有關 (Zhou et al., 2012a; Cornelissen et al., 2003; Marmey et al., 2006)。SIGLEC1 表達水準升高與

結直腸癌和惡性黑色素瘤患者的更好預後相關(Ohnishi et al., 2013; Saito et al., 2015)。

【0517】 SIN3A 被證明與肺腺癌細胞系 A549 中的侵襲相關 (Das et al., 2013b)。SIN3A 與乳腺癌有關 (Ellison-Zelski and Alarid, 2010)。SIN3A 被證明在非小細胞肺癌中下調 (Suzuki et al., 2008)。

【0518】 在人乳腺癌細胞系、肺腺癌細胞系、黑色素瘤和骨肉瘤觀察到 SKIL 過度表達。其他報告顯示，SKIL 在原發性食管鱗狀細胞癌中擴增 (Imoto et al., 2001; Zhang et al., 2003; Zhu et al., 2007)。在乳腺癌中，SKIL 表達下降與雌激素受體陽性患者較長的遠期無病生存率相關 (Zhang et al., 2003)。

【0519】 一項研究顯示，與 PC-3 和 DU145 細胞相比較，在攝護腺癌細胞系 LNCaP 上發現 SLC15A2 mRNA 水準最高。其他的報告顯示，SLC15A2 基因的基因組變體可能與肝細胞癌患者對索拉非尼（sorafenib）反應相關 (Tai et al., 2013; Lee et al., 2015)。

【0520】 SLC15A3 與結直腸癌有關 (Zhou et al., 2013a)。SLC15A3 被證明與攝護腺癌細胞系 LNCaP、DU-145、PC-3 和 MDA2b 的攝護腺癌相關 (Ibragimova et al., 2010)。

【0521】 與非腫瘤甲狀腺組織相比，在甲狀腺髓樣癌中報告了 SLC16A2 下調 (Hudson et al., 2013)。

【0522】 報告顯示，SLC25A14表達與ERα/Erβ比率低的絕經後人類乳腺腫瘤顯著負相關。其他人在ERα/Erβ比率低的乳腺癌細胞系中觀察到SLC25A14水準升高。此外，在結腸癌細胞中發現高水準SLC25A14，這與線粒體功能障礙相關（Santandreu et al., 2009; Nadal-Serrano et al., 2012; Sastre-Serra et al., 2013）。

【0523】 SLC28A3 被證明在胰腺導管腺癌下調（Mohelnikova-Duchonova et al., 2013a）。SLC28A3與接受紫杉醇和吉西他濱化療的轉移性乳腺癌臨床結果、吉西他濱治療的非小細胞肺癌總體生存、基於吉西他濱化放療的胰腺癌的總體生存相關（Li et al., 2012c; Lee et al., 2014b; Marechal et al., 2009）。SLC28A3與慢性淋巴細胞性白血病的氟達拉濱抗性以及T細胞白血病的耐藥性相關（Karim et al., 2011; Fernandez-Calotti et al., 2012）。

【0524】 SLC29A3與接受吉西他濱化療的非小細胞肺癌患者的總體存活以及接受核苷類似物治療的胰腺癌患者的總體生存相關（Mohelnikova-Duchonova et al., 2013a; Chen et al., 2014f）。SLC29A3接受吉西他濱治療晚期非小細胞肺癌患者一個潛在的預後生物標誌物（Chen et al., 2014f）。

【0525】 SLC34A2的表達在非小細胞肺癌手術樣本和正常組織之間顯著不同。此外，在肺腺癌細胞系中發現

SLC34A2表達水準低。其他人已經證明，SLC34A2可能是MX35的靶標，MX35是一種開發用於治療卵巢癌的抗體(Yin et al., 2008; Yang et al., 2014c; Wang et al., 2015k)。另外，肺腺癌細胞系中SLC34A2上調能在體外顯著抑制細胞生存力和侵襲(Wang et al., 2015k)。另一方面，SLC34A2表達的減少使乳腺癌幹細胞透過SLC34A2-Bmi1-ABCC5信令對阿黴素敏感(Ge et al., 2015)。

【0526】 SLC35B3與結直腸癌有關(Kamiyama et al., 2011)。SLC35B3被證明與卵巢癌中的化療耐藥性相關(Cheng et al., 2010)。

【0527】 SLC35E1被證明與直腸癌對新輔助放化療的反應相關(Rimkus et al., 2008)。

【0528】 根據報告，SLC35E2在神經母細胞瘤中下調(Thorell et al., 2009)。

【0529】 SLC35E2B轉錄物顯示在不良神經母細胞瘤中表達顯著降低(Thorell et al., 2009)。

【0530】 在結腸癌和肝細胞癌中觀察到SLC4A2過度表達。另一方面，SLC4A2表達在胃癌中下調(Wu et al., 2006; Yang et al., 2008b; Song et al., 2012)。在結腸癌中，SLC4A2水準升高與不良預後相關(Song et al., 2012)。此外，SLC4A2表達的抑制降低了細胞活力，在亞G1期阻滯細胞週期，並且在

低分化肝癌細胞中誘導細胞凋亡（Hwang et al., 2009）。

【0531】 SLC7A8 與平滑肌瘤相關（Xia et al., 2010; Luo et al., 2009）。SLC7A8 被證明與卵巢癌細胞系 W1 變體的藥物抗性相關（Januchowski et al., 2013）。SLC7A8 被證明在雌激素受體 α 陽性乳腺癌細胞系 T-47D 中上調（Thakkar et al., 2010）。

【0532】 若干出版物報告了在攝護腺癌、結直腸癌和宮頸上皮內瘤中 SMARCC1 mRNA 和蛋白表達增加。與此相反，在卵巢癌細胞系中沒有檢測到 SMARCC1 蛋白表達（Shadeo et al., 2008; Heeboll et al., 2008; Andersen et al., 2009; DelBove et al., 2011）。此外，SMARCC1 過度表達與結直腸癌預後差和復發有關（Andersen et al., 2009）。研究人員證明，SMARCC1 在精氨酸殘基 R1064 甲基化影響 MCF7 乳腺癌細胞的集落形成能力。此外，似乎這種修飾完全依賴於 CARM1（Wang et al., 2014e）。

【0533】 SMCHD1 與造血癌有關（Leong et al., 2013）。

【0534】 SMG1 被證明在胰腺癌中上調（Wang et al., 2015d）。SMG1 被證明在肝細胞癌中下調（Han et al., 2014）。SMG1 被證明與胰腺癌細胞系和肺癌細胞系 H1299 的吉西他濱與順鉑化學敏感性以及肝癌細胞系的索拉非尼抗性有關（Xia et al., 2011; Nam et

al., 2014; Wang et al., 2015d)。SMG1 與急性骨髓性白血病相關 (Du et al., 2014a)。SMG1 與肝細胞癌的總體生存較差相關 (Han et al., 2014)。

【0535】 SMPD4 被證明與細胞應激反應、DNA 損傷和 p53 活化有關，表達被證明在幾種原發腫瘤中失調 (Corcoran et al., 2008)。

【0536】 SND1 被證明在非小細胞肺癌、乳腺癌、結腸癌、肝細胞癌、膠質瘤和攝護腺癌中上調 (Cappellari et al., 2014; Emdad et al., 2015; Yu et al., 2015a; Zagryazhskaya et al., 2015)。SND1 與非小細胞肺癌的化學抗性相關 (Zagryazhskaya et al., 2015)。SND1 與攝護腺癌、原發性皮膚惡性黑色素瘤和皮膚惡性黑色素瘤轉移有關 (Sowalsky et al., 2015; Sand et al., 2012)。SND1 與肝細胞癌的遷移和侵襲有關 (Santhekadur et al., 2014)。SND1 與結腸癌較短總生存期和不良預後相關 (Wang et al., 2012b)。SND1 是一種很有前途的攝護腺癌生物標誌物 (Kuruma et al., 2009)。

【0537】 SNRPE 在肝細胞癌以及高級別攝護腺癌中過度表達 (Jia et al., 2011; Anchi et al., 2012; Xu et al., 2015c)。此外，SNRPE 水準升高與肺癌患者的預後較差相關 (Valles et al., 2012)。SNRPE 的siRNA-介導耗盡導致乳腺癌、肺癌和黑色素瘤癌細胞系的細胞活力下降 (Quidville et al., 2013)。

【0538】 研究發現，與健康對照組相比，在濾泡性淋巴瘤、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤和外周 T細胞淋巴瘤患者中血清 SORL1 水準高。另一份報告也指出，SORL1 水準在急性白血病患者升高，而緩解期急性髓細胞白血病和急性淋巴細胞白血病患者表現出 SORL1 水準顯著下降。此外，SORL1 下調還見於高級別星形細胞瘤中(MacDonald et al., 2007; Sakai et al., 2012; Bujo, 2012; Fujimura et al., 2014)。

【0539】 在膀胱癌的埃及患者和攝護腺癌上皮細胞中發現 SOS1 過度表達。另一份報告顯示，在一個胰腺腫瘤、一個肺腺癌和一個 T細胞急性淋巴細胞性白血病細胞系中發生錯義 SOS1 突變 (Zekri et al., 2015; Swanson et al., 2008; Timofeeva et al., 2009)。在攝護腺癌細胞中，SOS1 的耗竭導致細胞增殖、遷移和侵襲下降 (Timofeeva et al., 2009)。

【0540】 SOX17 被證明在乳腺癌、陰莖癌、肝細胞癌、急性髓性白血病和食管鱗狀細胞癌中下調 (Kuo et al., 2014; Tang et al., 2014a; Yang et al., 2014b; Kuasne et al., 2015; Fu et al., 2015)。SOX17 與卵巢癌、少突神經膠質瘤、黑色素瘤、乳頭狀甲狀腺癌和胃癌有關 (Oishi et al., 2012; Li et al., 2012b; Lu et al., 2014a; Li et al., 2014b; Du et al., 2015b)。SOX17 與乳腺癌的較差無病生存和總體生存、黑色素瘤患者的進展和不良生存、急性髓細胞

白血病患者的總體生存和胃癌的總體生存有關(Balgkouranidou et al., 2013; Tang et al., 2014a; Lu et al., 2014a; Fu et al., 2015)。SOX17是乳腺癌、黑色素瘤、生殖細胞腫瘤和食管鱗狀細胞癌有用的預後生物標誌物 (Kuo et al., 2014; van der Zwan et al., 2015; Lu et al., 2014a; Fu et al., 2015)。

【0541】 SP140 被證明在喉鱗狀細胞癌中上調(Zhou et al., 2007)。SP140 與慢性淋巴細胞性白血病、多發性骨髓瘤 和急性早幼粒細胞性白血病有關(Bloch et al., 1996; Lan et al., 2010; Kortum et al., 2015)。

【0542】 SPG11 被證明在對 α 發射體 (213)Bi 共軛抗體治療反應的胃癌細胞系 HSC45-M2中下調，可能是腫瘤細胞選擇性消除的潛在新靶標 (Seidl et al., 2010)。

【0543】 在惡性組織和子宮內膜癌組織中檢測到 SPLTC1 表達和活性升高 (Carton et al., 2003; Knapp et al., 2010)。此外，SPTLC1 可作為潛在的治療靶標，以減輕BCR-ABL 陽性白血病細胞对伊馬替尼（imatinib）抗性 (Taouji et al., 2013)。

【0544】 SPTLC3 與乳腺浸潤性微乳頭狀癌有關(Gruel et al., 2014)。

【0545】 SRGAP1 被證明與細胞系 U87-IM3 和 U251-IM3中的多形性膠質母細胞瘤，非甲狀腺髓樣癌、乳頭狀甲狀腺癌和上皮卵巢癌的家族型相關 (He et al., 2013; Chen et al., 2014c; Pereira et al., 2015; Koo et al., 2015b)。

【0546】 STARD10 顯示在乳腺癌中上調 (Olayioye et al., 2005)。STARD10 與乳腺癌的不良預後相關 (Murphy et al., 2010)。

【0547】 研究人員發現，STAT6 基因的單核苷酸多態性以及突變參與宮頸癌和濾泡性淋巴瘤的發展。此外，在孤立性纖維瘤、攝護腺癌和結腸癌中發現 STAT6 過度表達 (Ni et al., 2002; Li et al., 2008a; Yoshida et al., 2014; Zhang et al., 2014g; Yildiz et al., 2015)。其他報告顯示，STAT6 敲減誘導 HT-29 結腸癌細胞的細胞增殖抑制、G1/S 期阻滯和細胞凋亡。與此相反，未磷酸化的 STAT6 增加 COX-2 的表達，從而保護非小細胞肺癌免於細胞凋亡 (Zhang et al., 2006; Cui et al., 2007)。

【0548】 STK17A 表達失調與不同癌症類型相關。宮頸癌和結直腸癌中表達降低與腫瘤進展相關 STK17A 的促凋亡特徵有關。膠質母細胞瘤和頭頸部癌的 STK17A 以級別依賴性過度表達，可能透過對其他腫瘤相關途徑（如，TGF-β）的影響引起 (Mao et al., 2013a; Thomas et al., 2013; Park et al., 2015;

Bandres et al., 2004)。STK17A 是腫瘤抑制基因 p53 的直接靶標，是活性氧簇 (ROS) 的調節劑 (Kerley-Hamilton et al., 2005; Mao et al., 2011)。

【0549】 在軟組織肉瘤中發現 STK3 超甲基化，而在頭頸部鱗狀細胞癌中不那麼頻繁。其他報告顯示，STK3 損失導致肝細胞癌的發展 (Seidel et al., 2007; Zhou et al., 2009; Steinmann et al., 2009)。

【0550】 STK35 被證明可調節 CDKN2A 和抑制內皮細胞中的 G1 期到 S 期過渡，從而在內皮細胞的細胞週期和遷移的連接中發揮作用 (Goyal et al., 2011)。

【0551】 STK38 與 B 細胞淋巴瘤相關 (Bisikirska et al., 2013)。STK38 被證明與宮頸癌細胞系 HeLa 的輻射敏感性相關 (Enomoto et al., 2013)。STK38 顯示在胃癌中下調 (Cui et al., 2005)。

【0552】 STK38L 被證明在人體皮膚腫瘤中下調 (Hummerich et al., 2006)。STK38L 與膠質瘤有關 (Deng et al., 2005)。

【0553】 STRADA 是腫瘤抑制因子 LKB1 的調節伴侶 (Sun et al., 2015a)。STRADA 被證明在攝護腺癌細胞系 LNCaP 的細胞增殖和活力中發揮作用，因此可能是攝護腺癌的一種新的藥物靶標 (Dahlman et al., 2012)。STRADA 被證明參與髓母細胞瘤細胞系的細胞增殖和順鉑耐藥 (Guerreiro et al., 2011)。

STRADA 被證明在神經管細胞瘤中上調 (Guerreiro et al., 2011)。STRADA 被證明是一種乳腺癌抗原 (Scanlan et al., 2001)。

【0554】 在乳腺癌以及小細胞肺癌中發現 STX1A 過度表達。最近的工作確定 STX1A 為轉移性骨肉瘤的治療靶標 (Graff et al., 2001; Diao et al., 2014; Fernandez-Nogueira et al., 2016)。有研究表明，STX1A 的表達與乳腺癌亞型的較短總生存期和無遠處轉移生存率顯著相關 (Fernandez-Nogueira et al., 2016)。STX1A 的抑制降低了膠質母細胞瘤細胞的增殖和遷移能力 (Ulloa et al., 2015)。

【0555】 STYXL1 與尤因氏肉瘤家族腫瘤有關 (Siligan et al., 2005)。

【0556】 SVIL 主要透過啟動子甲基化在攝護腺癌組織中顯著下調 (Vanaja et al., 2006)。SVIL 透過 p53 水準的控制調節細胞的存活。SVIL 表達是生存信號傳導和細胞運動途徑之間的串擾所必需的 (Fang and Luna, 2013)。

【0557】 研究人員在高級別漿液性卵巢癌中發現到擴增、拷貝數增加和 TAF2 的 mRNA 過度表達 (Ribeiro et al., 2014)。

【0558】 在高級別漿液性卵巢癌中發現到擴增、拷貝數增加或 TAF4B 的 mRNA 上調 (Ribeiro et al., 2014)。此外，TAF4B 能夠與 AP-1 一起調節參與上

皮至間質轉變的靶基因整合素 6，因此，改變癌症相關的遷移性質 (Kalogeropoulou et al., 2010)。

【0559】 TANC2 顯示在乳腺癌中上調 (Mahmood et al., 2014)。

【0560】 TAP1 基因的單核苷酸多態性以及損失似乎牽涉於某些癌症類型，如黑色素瘤、宮頸癌、結直腸癌和頭頸部鱗狀細胞癌。另一方面，在肺癌和卵巢漿液性癌中觀察到 TAP1 上調 (Yang et al., 2003; Meissner et al., 2005; Vermeulen et al., 2007; Yamauchi et al., 2014; Zhang et al., 2015g; Nymoen et al., 2015)。此外，TAP1 的表達與攝護腺癌患者的腫瘤分級、臨床分期、總生存期和無進展生存期相關 (Tahara et al., 2015)。在肺癌中，TAP1 損失抑制細胞增殖，並以 p53 依賴性方式引起細胞週期阻滯 (Zhang et al., 2015g)。

【0561】 一些研究沒有發現 TAP2 基因多態性與腎細胞癌和宮頸癌之間的相關性。與此相反，其他研究觀察到了 TAP2 基因多態性與慢性淋巴白血病易感性之間的相關性。此外，TAP2 的表達在乳腺癌、胃癌、小細胞肺癌及頭頸部鱗狀細胞癌中下降 (Restifo et al., 1993; Vitale et al., 1998; Kang et al., 2000; Hodson et al., 2003; Kordi Tamandani et al., 2009; Bandoh et al., 2010; Ozbas-Gerceker et al., 2013)。

【0562】 TCERG1 被證明可充當 DACH1 的轉錄共調節因子，這是一種顯示與各種類型癌症相關的轉錄因子 (Zhou et al., 2010)。

【0563】 TELO2 在不同癌症類型（包括白血病、乳腺癌和鼻咽癌）中失調 (He et al., 2007; Sang et al., 2015; Kawagoe et al., 2004)。TELO2 過度表達降低細胞週期長度，讓所述細胞對細胞凋亡超敏感，並增加端粒長度。TELO2 表達的抑制可逆地停滯細胞週期 (Jiang et al., 2003)。活化的TELO2 對於 PIKK 家族蛋白質（如，mTOR、ATM、ATR 和 SMG-1）的穩定性必不可少。TELO2 在調節翻譯、細胞生長和 DNA 損傷信令中具有重要作用 (Kaizuka et al., 2010; Horejsi et al., 2010)。

【0564】 TET3 被證明在肝細胞癌、結直腸癌及胃癌中下調 (Rawluszko-Wieczorek et al., 2015; Sajadian et al., 2015; Du et al., 2015a)。TET3 被證明在彌漫性固有腦橋膠質瘤中上調 (Ahsan et al., 2014)。TET3 被證明與腫瘤缺氧、腫瘤惡性和乳腺癌的較差預後相關 (Wu et al., 2015)。TET3 被證明與 TNFα-p38-MAPK 信令有關 (Wu et al., 2015)。TET3 被描述為 5-羥甲基化（與惡性腫瘤相關的表觀遺傳修飾）的調節因子。在平滑肌瘤中，5-羥甲基化內容的表觀遺傳失衡被描述為 TET3 上調所致，其可能導致發現平滑肌瘤治療的新靶標 (Navarro et al.,

2014)。TET3 被證明在結腸癌中重複突變，並可提供潛在的治療干預機會 (Seshagiri et al., 2012)。TET3 被描述為組蛋白修飾和骨髓增生異常症候群和急性髓細胞性白血病 WNT 通路的的潛在調節因子 (Gelsi-Boyer et al., 2009)。

【0565】 在乳腺癌以及生殖細胞腫瘤中發現 TFAP2C 過度表達 (Turner et al., 1998; Hoei-Hansen et al., 2004)。根據報告，TFAP2C 誘導 p21 表達、阻滯細胞週期和抑制乳腺癌細胞的腫瘤生長 (Li et al., 2006)。

【0566】 人類乳頭狀癌組織中觀察到 TFDP2 下調，而其他報告顯示，相比于正常肝臟組織，TFDP2 在肝細胞癌中過度表達。此外，TFDP2 變體與卵巢癌相關聯 (Liu et al., 2003; Lapouge et al., 2005; Cunningham et al., 2009)。

【0567】 TH1L 可能在人乳腺癌細胞增殖和侵襲的調節中起著重要作用，並且可能是人乳腺癌治療的潛在靶點 (Zou et al., 2010)。

【0568】 一些研究人員報告，TIMELESS 蛋白和 mRNA 在結直腸癌、宮頸癌、肺癌和攝護腺癌中過度表達。另一方面，另一項研究報告了 TIMELESS 在肝細胞癌中下調。此外，TIMELESS 基因的單核苷酸多態性與攝護腺癌風險無關，但與乳腺癌風險相關 (Lin et al., 2008b; Fu et al., 2012; Mazzoccoli et al.,

2011; Yoshida et al., 2013; Mao et al., 2013b; Markt et al., 2015; Elgohary et al., 2015)。在肺癌中，TIMELESS 水準升高與不良的總體生存相關(Yoshida et al., 2013)。

【0569】 在各種癌症（包括肺腫瘤、滑膜肉瘤、惡性間皮瘤、白血病和淋巴瘤）中發現 TLE1 過度表達和表觀遺傳失活(Allen et al., 2006; Fraga et al., 2008; Matsuyama et al., 2010; Seo et al., 2011; Rekhi et al., 2012)。此外，TLE1 抑制滑膜肉瘤細胞中阿黴素誘導的細胞凋亡。在肺癌細胞系中，TLE1 能夠透過抑制腫瘤抑制基因 E-cadherin 而增強上皮間質轉化(Seo et al., 2011; Yao et al., 2014b)。此外，曲古黴素 A 被發現顯著抑制 TLE1 轉基因小鼠中的肺癌發生 (Liu et al., 2015c)。

【0570】 與良性和非典型腦膜瘤相比，在一些惡性腦膜瘤中觀察到 TLE3 過度表達。其他報告顯示，TLE3 剪接同種型水準在攝護腺腫瘤以及攝護腺腫瘤細胞系中升高 (Cuevas et al., 2005; Nakaya et al., 2007)。研究表明，TLE3 mRNA 水準可預測接受他莫昔芬的乳腺癌患者的無進展生存期。相比之下，其他人報告了 TLE3 表達不代表是乳腺癌紫杉烷益處的一個可行的生物標誌物。另一項報告表明，TLE3 表達預示對含卵巢癌化療方案的紫杉烷反應良好 (van et al., 2009; Samimi et al., 2012; Bartlett et al., 2015)。

【0571】 最近的工作確定了 TLE4 基因在急性骨髓性白血病中的錯義突變。其他研究顯示，TLE4 在結直腸癌以及腺瘤中過度表達 (Greif et al., 2011; Ruebel et al., 2006; Wang et al., 2016a)。在結腸癌中，TLE4 水準升高與結直腸癌的 Dukes 晚期分期、淋巴結轉移和預後不良相關 (Wang et al., 2016a)。似乎 miR-93 過度表達負調節 TLE4 的 mRNA 和蛋白表達 (Yu et al., 2011)。

【0572】 以前的研究在多種腫瘤（包括攝護腺癌、口腔鱗狀細胞癌、卵巢漿液性癌和鼻咽癌）中發現 TLN1 過度表達 (Sakamoto et al., 2010; Lai et al., 2011; Tang et al., 2013; Xu et al., 2015d)。TLN1 過度表達與口腔鱗狀細胞癌患者的總體生存期下降有關 (Lai et al., 2011)。似乎 TLN1 S425 磷酸化在β1 整合素活化、細胞黏附、遷移、侵襲和攝護腺癌細胞轉移中起著至關重要的作用。此外，TLN1 水準升高與肝細胞癌細胞系的侵襲性和遷移降低以及惡性下降相關 (Fang et al., 2014; Jin et al., 2015)。

【0573】 TLR7 被證明在胰腺癌、口腔鱗狀細胞癌和肝細胞癌中上調 (Mohamed et al., 2015; Ni et al., 2015; Grimmig et al., 2015)。TLR7 與胰腺癌的腫瘤細胞增殖和化學抗性相關 (Grimmig et al., 2015)。TLR7 過度表達與肺癌的不良臨床結果和化療耐藥以及口腔鱗狀細胞癌的較差預後相關 (Ni et al.,

2015; Dajon et al., 2015)。TLR7 與膀胱癌有關(Cheng et al., 2014)。

【0574】 TMEM14C 與乳腺癌存活相關 (Burleigh et al., 2015)。TMEM14C 與乳腺癌細胞系 ZR-75-1 的他莫昔芬抗性相關 (Zarubin et al., 2005)。

【0575】 TMEM189-UBE2V1 同種型 2 (Uev1B) 被證明與泛素和 Hrs 相關，並且蛋白過度表達阻止了 Hrs 與癌症相關蛋白 EGFR 共定位的能力 (Duex et al., 2010)。

【0576】 TMPRSS13 編碼 II 型跨膜絲氨酸蛋白酶家族的一員，已知在發展、穩態、感染和腫瘤發生中發揮作用 (RefSeq, 2002)。TMPRSS13 被證明可充當肝細胞生長因子 (HGF)-轉化酶，轉化親 HGF 為生物活性 HGF。HGF 被證明與癌基因 c-Met 相互作用，並與多種癌症相關 (Hashimoto et al., 2010)。

【0577】 TNFAIP2 編碼 TNFα誘導蛋白 2，它已表明是急性早幼粒細胞性白血病的一種視黃酸靶基因 (RefSeq, 2002)。TNFAIP2 rs8126 多態性與頭頸部鱗狀細胞癌、胃癌和食管鱗狀細胞癌的易感性顯著相關。此外，與鄰近正常組織相比，TNFAIP2 mRNA 和蛋白被發現在鼻咽癌腫瘤細胞中升高。其他人觀察到 TNFAIP2 在膠質瘤樣本過度表達 (Chen et al., 2011; Liu et al., 2011; Xu et al., 2013c; Zhang et al., 2014b; Cheng et al., 2015b)。此外，

TNFAIP2 過度表達與鼻咽癌患者的較短無遠處轉移生存期相關 (Chen et al., 2011)。

【0578】 在卵巢癌和惡性間皮瘤中觀察到了 TNXB 上調，而在周圍神經鞘瘤中，TNXB 顯著下調。最近的工作在膠質母細胞瘤細胞系中確定了 TNXB (Levy et al., 2007; Yuan et al., 2009; Polisetty et al., 2011; Kramer et al., 2015)。研究表明，TNXB 缺乏透過 MMP2 和 MMP9 基因的活化導致腫瘤侵襲和轉移 (Matsumoto et al., 2001)。

【0579】 在胃癌、肺癌和乳腺癌中觀察到了低水準 TOB1。其他研究表明，缺乏 TOB1 的小鼠易在各種組織中自發形成腫瘤 (Yoshida et al., 2003; Iwanaga et al., 2003; O'Malley et al., 2009; Zhang et al., 2015k)。在胃癌中，TOB1 的細胞質表達水準與浸潤深度、分化分級和腫瘤-淋巴結-轉移階段相關 (Zhang et al., 2015k)。TOB1 下調增加了胃癌細胞的轉移、浸潤與擴散 (Li et al., 2015a)。

【0580】 一些報告顯示，相比於非癌甲狀腺組織，TOMM20 在乳頭狀甲狀腺癌中高度染色。其他研究觀察到，上皮癌細胞表現出高水準的線粒體膜標誌物 TOMM20。與此相反，在攝護腺癌組織中未發現 TOMM20 基因 mRNA 表達有顯著差異 (Whitaker-Menezes et al., 2011; Asmarinah et al., 2014; Curry et al., 2015)。在胃癌中，

TOMM20 過度表達與總體生存和無病生存期下降有關(Zhao et al., 2014c)。

【0581】 在甲狀腺乳頭狀癌、抗吉西他濱非小細胞肺癌中發現 TP53I3 過度表達，而在食管鱗狀細胞癌和彌漫性大 B 細胞淋巴瘤中下調。此外，TP53I3 啟動子中(TGYCC)n 重複的變體基因型與頭頸部鱗狀細胞癌的風險相關。其他報告顯示，TP53I3 啟動子 VNTR 與產生浸潤性膀胱癌有關 (Dadkhah et al., 2013; Ito et al., 2006; Guan et al., 2013; Zhu et al., 2013a; Zhang et al., 2013a; Xu et al., 2015b)。研究人員發現，乳頭狀甲狀腺癌細胞系 TP53I3 的沉寂導致 PI3K/AKT/PTEN 途徑的活性降低 (Xu et al., 2015b)。

【0582】 在非造血來源的人腫瘤以及胃癌衍生的幾個細胞系中檢測到 TPR-MET 重排。一項研究發現，在結直腸癌中檢測到 TPR-NTRK1 融合，而在肺腺癌中發現 TPR-ALK 融合。此外，在胃癌中報告了 TPR 基因的損失或缺失 (Soman et al., 1991; Soman et al., 1990; Cunningham et al., 1997; Yu et al., 2000; Choi et al., 2014; Creancier et al., 2015)。最近的工作表明，TPR 耗竭導致 G0/G1 期阻滯，從而誘導腫瘤細胞系的衰老樣表型 (David-Watine, 2011)。

【0583】 TPX2 被證明在肝細胞癌、胰腺癌、宮頸癌、甲狀腺髓樣癌、結腸癌和攝護腺癌中上調 (Vainio et

al., 2012; Wei et al., 2013; Yang et al., 2014d; Jiang et al., 2014b; Miwa et al., 2015; Liang et al., 2015b)。TPX2 與肝細胞癌預後較差，高級別漿液性上皮性卵巢癌總生存期差和無病生存期較低，食管鱗狀細胞癌患者結果和較差預後，膀胱癌的發展和進展以及肺腺癌較差的 5 年生存率相關 (Li et al., 2013c; Yan et al., 2013a; Hsu et al., 2014; Caceres-Gorriti et al., 2014; Liang et al., 2015b)。TPX2 與結直腸癌，非小細胞肺癌，頭頸部鱗狀細胞癌，ER 陽性乳腺癌轉移，肝細胞癌的轉移，甲狀腺髓樣癌的轉移和疾病分期以及結腸癌的轉移相關 (Martens-de Kemp et al., 2013; Wei et al., 2013; Yang et al., 2014d; Huang et al., 2014c; Geiger et al., 2014; Takahashi et al., 2015)。TPX2 是肝細胞癌早期診斷和預後、高級別漿液性上皮性卵巢癌預後以及結腸癌預後的一種潛在生物標誌物 (Wei et al., 2013; Caceres-Gorriti et al., 2014; Liang et al., 2015a)。

【0584】 TRIM6 被證明可調節原癌基因 Myc 的轉錄活性 (Sato et al., 2012b)。

【0585】 TRIP13 被證明可促進 Mad2 定位於紡錘體檢查點反應的獨立著絲粒 (Nelson et al., 2015)。TRIP13 過度表達被描述為癌症細胞的標誌，顯示染色體不穩定性 (Wang et al., 2014d)。透過 TRIP13 過

度表達引發的有絲分裂關卡提前沉寂表明可促進癌症發展（Wang et al., 2014d）。TRIP13 被證明參與乳腺癌腫瘤細胞運動性的調節（Maurizio et al., 2016）。TRIP13 在頭頸部鱗狀細胞癌的高表達被證明可侵襲性和治療抵抗性腫瘤，增強 DNA 損傷的修復，並促進容易出錯的非同源末端連接（Banerjee et al., 2014）。TRIP13 被描述為攝護腺癌進展的推定標記物，可以與手術前 PSA 水準和 Gleason 評分結合來預測攝護腺癌復發（Larkin et al., 2012）。TRIP13 被描述為證明在早期非小細胞肺癌中有高基因拷貝數變化的幾個基因之一（Kang et al., 2008a）。

【0586】 最近的研究提示，TRPS1 出現於多種人類癌症，如乳腺癌、結腸癌、骨肉瘤、白血病、子宮內膜癌和攝護腺癌（常牽連（Chang et al., 2004; Asou et al., 2007; Chen et al., 2010; Liang et al., 2012a; Hong et al., 2013; Li et al., 2015f）。此外，TRPS1 表達與乳腺癌患者的生存期改善顯著相關（Chen et al., 2010）。此外，TRPS1 過度表達透過影響乳腺癌的血管內皮生長因子表達而誘導血管生成（Hu et al., 2014）。

【0587】 在結直腸癌和黑色素瘤中發現 TRRAP 基因突變，而在甲狀腺和卵巢癌中無 TRRAP 基因突變（Wei et al., 2011; Murugan et al., 2013; Mouradov et al., 2014; Zou et al., 2015）。此外，TRRAP 敲

減導致培養的腦腫瘤起始細胞自我更新減少，並使細胞對替莫唑胺（temozolomide）誘導的細胞凋亡敏感(Wurdak et al., 2010)。

【0588】 TSC2 基因的單核苷酸多態性與結腸癌顯著相關。此外，在肝細胞癌和急性髓細胞白血病患者中觀察到了 TSC2 下調。在一個病例中，TSC2 基因的突變似乎是形成胰腺神經內分泌腫瘤的原因。其他人指出磷酸化 TSC2 水準在非小細胞肺癌中升高 (Xu et al., 2009; Yoshizawa et al., 2010; Slattery et al., 2010; Bombardieri et al., 2013; Huynh et al., 2015)。最近的工作證明，ERC-18 細胞中 TSC2 的表達增加 OKA 和磷脂醯肌醇-3' 激酶抑制劑 LY294002 誘導的細胞凋亡易感性 (Kolb et al., 2005)。

【0589】 TSEN15 是 miRNA-449A 的一個靶標，其功能是作為神經母細胞瘤的腫瘤抑制因子。TSEN15 在介導 miRNA-449A 分化誘導功能中起重要作用(Zhao et al., 2015)。TSEN15 與人胎兒股骨來源的細胞的細胞分化潛能相關 (Mirmalek-Sani et al., 2009)。

【0590】 TSGA13 被證明與除了膠質母細胞瘤和肺癌的相鄰正常組織相比，在大多數類型的人癌組織中下調。因此，TSGA13 與腫瘤惡性之間可能存在關係(Zhao et al., 2015a)。

【0591】 輻射轉化和致瘤性乳腺癌細胞系染色體重排列的 TUBA1A 和一些其他基因的去調節表達可能反映乳腺癌發生的早期分子事件 (Unger et al., 2010)。採用晚期漿液性卵巢癌的比較蛋白質組學分析發現，TUBA1A 為化學耐藥的一個潛在預測因子 (Kim et al., 2011c)。

【0592】 TUBA1B 的差異表達與某些其他基因表達結合與套細胞淋巴瘤的預後相關，預測 II 期結直腸癌患者的復發並且區別隨後轉移和不轉移的葡萄膜黑素瘤 (Blenk et al., 2008; Agesen et al., 2012; Linge et al., 2012)。TUBA1B 表達在肝細胞癌組織和增殖性肝細胞癌細胞中上調。TUBA1B 表達增加與較差的整體生存率和肝細胞癌患者對紫杉醇的耐藥相關 (Lu et al., 2013)。在卵巢癌細胞中，TUBA1B 表達下降與奧沙利鉑耐藥有關 (Tummala et al., 2009)。

【0593】 TUBA1C 的表達被證明在骨肉瘤和 HCV 相關肝細胞癌中上調，可能是骨肉瘤腫瘤發生或分化良好的 HCV 相關肝細胞癌的潛在生物標誌物 (Li et al., 2010; Kuramitsu et al., 2011)。

【0594】 食管鱗狀細胞癌 (ESCC) 的比較蛋白質組學分析顯示 TUBA4A 表達增加 (Qi et al., 2005)。

【0595】 在小鼠肝臟中，TUBA8 用一種非基因毒性致癌物苯巴比妥處理後誘導。在肝細胞癌細胞株中，

TUBA8 過度表達顯示可影響細胞生長、增殖和遷移(Kamino et al., 2011)。

【0596】 若干出版物在人乳腺癌細胞系以及在攝護腺癌和鱗狀頸癌觀察到 TYK2 過度表達。與此相反，小鼠缺乏 TYK2 與亞伯森誘導的 B 淋巴白血病和淋巴瘤發展有關。此外，TYK2 基因的單核苷酸多態性與直腸癌相關 (Stoiber et al., 2004; Ide et al., 2008; Song et al., 2008; Zhu et al., 2009; Slattery et al., 2013)。在攝護腺癌細胞系中，siRNA 對 TYK2 的壓制抑制了這些細胞的遷移能力 (Ide et al., 2008)。

【0597】 最近的工作確定了肝細胞癌中 UBE2H 基因的拷貝數量增加。其他人觀察到了乳腺癌中 UBE2H 水準增加，而在結腸癌中並非如此 (Chen and Madura, 2005; Keng et al., 2009)。

【0598】 在鼻咽癌中觀察到了 UBE2L6 下調，而在食管鱗狀細胞癌中，UBE2L6 過度表達 (Dadkhah et al., 2013; Zhou et al., 2015a)。此外，UBE2L6 水準低與鼻咽癌患者的較差結果相關 (Zhou et al., 2015a)。此外，UBE2L6 已被證明可在乳腺癌細胞系中干擾 F-肌動蛋白結構和黏著斑的形成，並促進細胞遷移。此外，UBE2L6 表達恢復抑制鼻咽癌細胞的增殖和集落形成，而同時誘導細胞凋亡 (Desai et al., 2012; Zhou et al., 2015a)。研究人員推測，UBE2L6 可

以作為急性早幼粒細胞白血病患者中硼替佐米治療反應的生物標誌物（Takenokuchi et al., 2015）。

【0599】 乳腺癌樣本以及在培養的腫瘤細胞系中檢測到UBE2V1表達水準升高。此外，UBE2V1基因已被確定為與攝護腺癌的發展有關（Stubbs et al., 1999; Xiao et al., 1998; Tanner et al., 1995）。研究人員的研究表明，UBE2V1誘導乳腺癌的細胞遷移和侵襲。類似地，高水準UBE2V1在異種移植小鼠模型中促進腫瘤生長和轉移。NSC697923是一種UBE2V1抑制劑，能夠抑制彌漫性大B細胞淋巴瘤細胞的增殖和存活（Pulvino et al., 2012; Wu et al., 2014b）。

【0600】 一些研究人員觀察到，與鄰近正常組織相比，UBE3C在透明細胞腎細胞癌組織中過度表達。其他人也發現UBE3C水準在肝細胞癌中升高。此外，根據報告，在骨髓瘤的側群細胞中UBE3C基因上調（Jiang et al., 2014a; Tagawa, 2014; Wen et al., 2015）。此外，肝細胞癌組織中UBE3C過度表達與術後肝細胞癌患者的生存期下降和早期腫瘤復發相關（Jiang et al., 2014a）。

【0601】 研究人員已經確定了UBE4B基因在神經母細胞瘤患者中突變。全基因組關聯分析顯示，UBE4B基因可能參與乙型肝炎病毒相關肝細胞癌。其他人報告了UBE4B在乳腺癌和腦腫瘤中過度表達（Krona et al., 2003; Zhang et al., 2010b; Wu et al., 2011b;

Zhang et al., 2014f)。此外，UBE4B 下調與神經母細胞瘤患者不良預後相關 (Zage et al., 2013)。

【0602】 UBR4 被證明與乳腺浸潤性微乳頭狀癌有關 (Gruel et al., 2014)。

【0603】 UNC45A 被證明在乳腺癌和卵巢癌中上調 (Guo et al., 2011; Bazzaro et al., 2007)。UNC45A 與乳腺癌轉移有關 (Guo et al., 2011)。UNC45A 與神經母細胞瘤的藥物抗性相關 (Epping et al., 2009)。

【0604】 在家族聚集性結直腸癌患者中檢測到 UNG 的新型生殖系序列變體，這強調這些變體也能參與疾病易感性。此外，與正常腸道相比，UNG 在結直腸組織中的活性似乎在腫瘤組織中更高 (Dusseau et al., 2001; Broderick et al., 2006; Marian et al., 2011; Yin et al., 2014)。此外，UNG 敲減誘導了攝護腺癌細胞系的細胞凋亡，降低了細胞增殖並增加了對基因毒性應激的細胞敏感性。其他人觀察到，缺乏 UNG 的結腸癌細胞對培美曲塞誘導的尿嘧啶積累敏感，從而導致細胞週期阻滯，DNA 雙鏈斷裂形成和細胞凋亡 (Pulukuri et al., 2009; Weeks et al., 2013)。

【0605】 UQCR11 與腎細胞癌有關 (Sarto et al., 1997)。

【0606】 USP11在早幼粒細胞白血病和胰腺癌起著主要作用 (Burkhart et al., 2013; Wu et al., 2014a)。

【0607】 USP28被證明在腸癌、膀胱癌、結腸癌和乳腺癌中上調 (Guo et al., 2014; Diefenbacher et al., 2014; Popov et al., 2007)。USP28與結直腸癌和乳腺癌有關 (Wu et al., 2013b; Diefenbacher et al., 2014)。USP28過度表達與非小細胞肺癌患者的低生存率和預後不良有關 (Zhang et al., 2015i)。USP28是膀胱癌的潛在預後標誌物 (Guo et al., 2014)。

【0608】 若干出版物已經發現，USP9X和不同類型癌症之間有關，包括乳腺癌、肺癌、結腸癌、非小細胞肺癌、低級別漿液性卵巢腫瘤 (Deng et al., 2007; Peddaboina et al., 2012; Peng et al., 2015b; Hunter et al., 2015)。此外，USP9X水準升高與非小細胞肺癌患者的陽性淋巴結轉移、臨床階段和總生存率下降相關 (Wang et al., 2015j)。siRNA對USP9X表達的沉寂導致細胞凋亡，抑制肝細胞癌的細胞生長和細胞遷移 (Hu et al., 2015)。

【0609】 在乳腺癌和攝護腺癌中觀察到USP9Y過度表達。近日，USP9Y-TTTY15融合在攝護腺癌中國人群中被確定。然而，其他人已證明，USP9Y-TTTY15融合並非特定於攝護腺癌，但也發現於非惡性攝護腺組織以

及來自其他器官的非惡性組織 (Deng et al., 2007; Dasari et al., 2001; Ren et al., 2012; Ren et al., 2014)。

【0610】 VCPIP1 被證明與乳腺癌有關 (Kuznetsova et al., 2007)。VCPIP1 在乳腺癌中表達下調 (Kuznetsova et al., 2007)。VCPIP1是一種去泛素酶，是卵巢腫瘤家族 (OTU) 成員之一 (Enesa and Evans, 2014)。

【0611】 在肺腺癌患者中，VPRBP 與預後不良相關 (Wang et al., 2013a)。其他人的研究提示，組蛋白 2A (H2AT120p) 的 VPRBP 介導磷酸化的下調阻礙了癌細胞增殖和異種移植物腫瘤進展 (Kim et al., 2013b)。

【0612】 VPS13D 被證明是致癌磷脂醯肌醇 3-激酶 (PI3K) 途徑相關的一種磷酸肽，可透過抑制藥物的 PI3K 途徑調節 (Andersen et al., 2010)。

【0613】 VTCN1 被證明在肺癌、結直腸癌、肝細胞癌、骨肉瘤、乳腺癌、宮頸癌、尿路上皮細胞癌、胃癌、子宮內膜癌、甲狀腺癌和喉癌中上調 (Klatka et al., 2013; Zhu et al., 2013b; Vanderstraeten et al., 2014; Shi et al., 2014b; Fan et al., 2014; Wang et al., 2014g; Leong et al., 2015; Dong and Ma, 2015; Zhang et al., 2015a; Peng et al., 2015a; Xu et al., 2015a)。VTCN1 與肝細胞癌的較差總體

生存和較高復發可能性，骨肉瘤、尿路上皮細胞癌、胰腺癌、胃癌、宮頸癌、黑色素瘤和甲狀腺癌的較差總體生存相關 (Zhu et al., 2013b; Seliger, 2014; Liu et al., 2014f; Chen et al., 2014i; Fan et al., 2014; Dong and Ma, 2015; Zhang et al., 2015a)。VTCN1 與腎透明細胞癌相關 (Xu et al., 2014c)。VTCN1 表達水準被證明與卵巢癌的患者生存期呈負相關 (Smith et al., 2014)。VTCN1 可能是尿路上皮細胞癌和胃癌的一個潛在預後指標 (Shi et al., 2014b; Fan et al., 2014)。

【0614】 VWA1 與透明細胞卵巢癌有關 (Cicek et al., 2013)。

【0615】 VWA2 被證明與結直腸癌有關 (Hoff et al., 2015)。VWA2 被證明在 II、III 和 IV 期結腸癌、結腸腺瘤和結腸癌細胞系中被高度誘導。因此，VWA2 是開發早期結腸癌血清診斷標誌物的新候選基因 (Xin et al., 2005)。

【0616】 VWA3A 被證明與卵巢癌生存相關 (Madden et al., 2014)。

【0617】 VWDE 在乳腺癌患者中突變，並顯示出致癌性質 (Pongor et al., 2015)。

【0618】 WDFY3 被證明在結直腸癌中下調 (Piepoli et al., 2012)。

【0619】 最近的研究觀察到 WHSC1 蛋白水準在幾種類型的人類癌症中上升，如，胃腸道癌（食管癌、胃癌、結腸癌、肛管癌）、小細胞肺癌、攝護腺癌和膀胱腫瘤、女性生殖道腫瘤和皮膚腫瘤。其他人已經報導，染色體易位造成的 WHSC1 過度表達在異種移植物模型中顯著影響多發性骨髓瘤細胞的致瘤性 (Lauring et al., 2008; Hudlebusch et al., 2011; Yang et al., 2012d)。攝護腺癌細胞系中 WHSC1 敲減導致軟瓊脂中細胞增殖、集落形成下降以及細胞遷移和侵襲下降。同樣地，在頭頸部細胞的鱗狀細胞癌中，WHSC1 敲減導致顯著生長抑制，誘導細胞凋亡和延遲細胞週期進程。此外，WHSC1 表達顯示出可在多發性骨髓瘤中誘導細胞黏附、克隆源性生長和致瘤性 (Kassambara et al., 2009; Ezponda et al., 2013; Saloura et al., 2015)。

【0620】 WRN 基因的單核苷酸多態性德國和澳大利亞人群的乳腺癌風險相關。其他人發現 WRN 基因的單核苷酸多態性與結直腸癌、攝護腺癌和食管癌之間存在相關性。此外，在宮頸癌標本觀察到了 WRN 異常甲基化 (Wirtenberger et al., 2006; Wang et al., 2011; Li et al., 2012d; Masuda et al., 2012; Sun et al., 2015d; Zins et al., 2015)。另外，WRN 基因的 siRNA 介導沉寂在體外抑制癌細胞生長 (Arai et al., 2011)。

【0621】 越來越多的證據表明，WT1 基因在不同形式的腫瘤（包括急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、肝細胞癌和頭頸部鱗狀細胞癌）中高表達 (Miwa et al., 1992; Perugorria et al., 2009; Li et al., 2015d)。此外，WT1 過度表達是原發性高級別漿液性卵巢癌的總體生存率和無進展生存率的顯著積極的預後因素。同樣地，總生存率和無病生存率在 WT1 基因突變的急性粒細胞性白血病患者中顯著降低。其他人也報告了 WT1 變體 rs2234593 與急性髓細胞白血病的復發和總生存之間存在相關性 (Niavarani et al., 2015; Taube et al., 2016; Toogeh et al., 2016)。

【0622】 一些研究人員在肝細胞癌、漿液性卵巢癌和乳腺癌中觀察到了 XDH 低表達。但是，其他人報告了在血吸蟲膀胱癌和非血吸蟲膀胱癌，腦腫瘤，小細胞及非小細胞肺癌中 XDH 活性顯著增加 (Kokoglu et al., 1990; Stirpe et al., 2002; Linder et al., 2005; Kaynar et al., 2005; Metwally et al., 2011; Linder et al., 2012)。另外，根據報告，XDH 下調與漿液性卵巢癌和乳腺癌患者的預後較差有關 (Linder et al., 2005; Linder et al., 2012)。

【0623】 XPO4 表達被肝細胞癌中的啟動子甲基化下調，與腫瘤大小、病理組織學分級和患者生存預後顯著較差相關 (Liang et al., 2011; Zhang et al., 2014a)。PI3K 的催化亞基突變形成高度活化的

Akt/mTOR 途徑並下調腫瘤抑制基因 Pten、Xpo4 和 Dlc1 (Kudo et al., 2011)。

【0624】 YBX1 被證明在不同類型癌症（包括結直腸癌、胃癌、多發性骨髓瘤和乳腺癌）中上調 (Bargou et al., 1997; Chatterjee et al., 2008; Wu et al., 2012g; Yan et al., 2014b)。在乳腺癌中，YBX1 過度表達與淋巴結狀態和高病理分級均不相關，但與 ER 陰性、HER2 陽性相關，這對 5 年總生存率產生不良影響 (Wang et al., 2015g)。研究人員證明，YBX1 可透過調節上皮-間質轉變而促進結直腸癌細胞的增殖、凋亡、侵襲和遷移 (Yan et al., 2014c)。

【0625】 TUT酶 ZCCHC6 被證明由腫瘤發生相關 RNA 結合蛋白 Lin28 募集，以阻止 let-7 生物合成。透過 TUT酶抑制劑恢復癌症中 let-7 表達可能在未來的藥物發明中利用 (Lin and Gregory, 2015)。

【0626】 ZNF583 被描述為結直腸癌的潛在生物標誌物 (Mori et al., 2011)。

【0627】 ZNF700 被證明是檢測結直腸癌自身抗體的捕獲抗原。在鋅指蛋白的系列檢查中，ZNF 特異性自身抗體檢測可發現到結直腸癌 (O'Reilly et al., 2015)。

【0628】 ZNFX1 可作為一種新型的攝護腺癌抗原 (Dunphy and McNeel, 2005)。

【0629】 ZRANB2 被證明在 III 級卵巢漿液性乳頭狀癌中過度表達 (Schaner et al., 2003; Mangs and Morris, 2008)。

【0630】 ZWINT 被證明與 COX-2 抑制後的攝護腺癌細胞週期進程阻滯有關 (Bieniek et al., 2014)。淋巴結中慢性淋巴細胞白血病細胞的 ZWINT 表達被證明與臨床結果相關 (Gilling et al., 2012)。ZWINT 被描述為雄激素受體的靶基因，顯示在去勢抗性攝護腺癌中上調 (Urbanucci et al., 2012)。ZWINT 在肺腺癌預後模型中被描述為具有特別預測價值的基因 (Endoh et al., 2004)。

【0631】 ZYG11A 在非小細胞肺癌中作為致癌基因，並影響 CCNE1 的表達 (Wang et al., 2016b)。

【0632】 ZZEF1 被描述可能與癌症相關，位於髓母細胞瘤相關染色體區域 (Cvekl, Jr. et al., 2004)。

【圖式簡單說明】

【0633】 圖 1A 至 1AE 顯示了正常組織（白色柱）和卵巢癌（黑色柱）中各種肽的過量提呈。圖 1A) 基因符號：CLSR2，肽：VLVSDGVHSV (SEQ ID NO.:6)；從左至右的組織：1脂肪組織，3腎上腺，6動脈，5骨髓，7大腦，3乳房，1中樞神經，13結腸，1十二指腸，8食管，2膽囊，5心臟，16腎臟，2淋巴結，21肝，46肺，1淋巴結轉移，4白細胞樣本，7胰腺，4周圍

神經，1腹膜，3垂體腺，2胎盤，3 胸膜，3攝護腺，6直肌，7唾液腺，3骨骼肌肉，5皮膚，2小腸，4脾臟，7胃，4睾丸，3 胸腺，4甲狀腺，7氣管，3輸尿管，6膀胱，2子宮，2靜脈，3卵巢，20 OC。該肽還在 1/6乳腺癌，1/2梅克爾細胞癌，3/17食管癌，3/91肺癌，10/29腦癌，1/22腎癌和1/15小細胞肺癌中檢測出（未列出）。圖 1B）基因符號：CCNA1，肽：SLMEPPAVLLL（SEQ ID NO.:1）；從左至右的組織：1脂肪組織，3腎上腺，6動脈，5骨髓，7大腦，3乳房，1中樞神經，13結腸，1十二指腸，8食管，2膽囊，5心臟，16腎臟，2淋巴結，21肝，46肺，1淋巴結轉移，4白細胞樣本，7胰腺，4周圍神經，1腹膜，3垂體腺，2胎盤，3 胸膜，3攝護腺，6直肌，7唾液腺，3骨骼肌肉，5皮膚，2小腸，4脾臟，7胃，4睾丸，3 胸腺，4甲狀腺，7氣管，3輸尿管，6膀胱，2子宮，2靜脈，3卵巢，20 OC。該肽還在 1/2AML，1/28結直腸癌，2/17食管癌，7/91肺癌，1/29腦癌，1/22腎癌和2/15小細胞肺癌中檢測出（未列出）。圖 1C）基因符號：VTCN1，肽：ALLPLSPYL（SEQ ID NO.:427）；從左至右的組織：1脂肪組織，3腎上腺，6動脈，5骨髓，7大腦，3乳房，1中樞神經，13結腸，1十二指腸，8食管，2膽囊，5心臟，16腎臟，2淋巴結，21肝，46肺，1淋巴結轉移，4白細胞樣本，7胰腺，4周圍神經，1腹膜，3垂體腺，2胎盤，3 胸膜，3攝護腺，6直肌，7唾液腺，3骨骼肌肉，5皮膚，2小腸，4脾臟，

7胃，4睾丸，3胸腺，4甲狀腺，7氣管，3輸尿管，6膀胱，2子宮，2靜脈，3卵巢，20 OC。該肽還在4/43攝護腺癌，3/6乳腺癌，4/16肝癌，1/17食管癌，4/19胰腺癌，19/91肺癌，1/15小細胞肺癌，1/4膀胱癌和3/4子宮癌中檢測出（未列出）。圖1D）基因符號：AP1B1，肽：FLDTLKDLISEQ ID NO.:514)；從左至右的組織：6細胞系（1淋巴細胞，1腎臟，1胰腺，2 PBMC，K562-A2)，4正常組織（2骨髓，2脾臟)，49癌組織（1乳腺癌，3結腸癌，2食管癌，1膽囊癌，2白血病，3肝癌，21肺癌，7卵巢癌，23直腸癌，1皮膚癌，4胃癌，1睾丸癌，1膀胱癌）。正常組織系列和癌症細胞系和測試的異種移植物與圖1A-C相同，包括1脂肪組織，3腎上腺，6動脈，5骨髓，7大腦，3乳房，1中樞神經，13結腸，1十二指腸，8食管，2膽囊，5心臟，16腎臟，2淋巴結，21肝，46肺，1淋巴結轉移，4白細胞樣本，7胰腺，4周圍神經，1腹膜，3垂體腺，2胎盤，3胸膜，3攝護腺，6直肌，7唾液腺，3骨骼肌肉，5皮膚，2小腸，4脾臟，7胃，4睾丸，3胸腺，4甲狀腺，7氣管，3輸尿管，6膀胱，2子宮，2靜脈，3卵巢，20 OC。該肽還在2/12慢性淋巴細胞白血病，5/28結腸癌，2/16肝癌，1/2黑色素瘤，2/17食管癌，17/91肺癌，4/46胃癌，4/15小細胞肺癌和1/4膀胱癌中檢測到。圖1D和表4之間的腫瘤類型相關的差異可能是由於表4採用更嚴格的選擇標準所致（詳情請參照表4）。圖1D顯示了可

檢測提呈肽 Y 的所有樣本，無論過度提呈參數和技術樣本品質檢查如何。圖1E）基因符號：CELSR2，肽：VLVSDGVHSV (SEQ ID NO.:6)。從左到右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，13大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，25大腸，24肝，49肺，7淋巴結，12神經，3卵巢，13胰腺，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，4攝護腺，7唾液腺，9骨骼肌，11皮膚，9小腸，12脾，8胃，5睾丸，3 胸腺，5甲狀腺，16氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，20卵巢癌樣本。該肽還發現於15/34腦癌，3/18乳腺癌，3/18食管癌，4/12頭頸部癌，1/23腎癌，6/107肺癌，5/18皮膚癌，5/15膀胱癌，3/16子宮癌。圖1F) 基因符號：SUCO，肽：LLLDITPEI (SEQ ID NO.:143)。從左到右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，13大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，25大腸，24肝，49肺，7淋巴結，12神經，3卵巢，13胰腺，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，4攝護腺，7唾液腺，9骨骼肌，11皮膚，9小腸，12脾，8胃，5睾丸，3 胸腺，5甲狀腺，16氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，20卵巢癌樣本。該肽還發現於2/34腦癌，4/18乳腺癌，2/18食管癌，1/12頭頸部癌，2/21肝癌，6/107肺癌，2/18皮膚癌，1/45胃癌，2/15膀胱癌。圖1G) 基因符號：PLAUR，肽：RLWEEGEELEL (SEQ ID NO.:150)。從左到

右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，13大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，25大腸，24肝，49肺，7淋巴結，12神經，3卵巢，13胰腺，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，4攝護腺，7唾液腺，9骨骼肌，11皮膚，9小腸，12脾，8胃，5睾丸，3 胸腺，5甲狀腺，16氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，20卵巢癌樣本。該肽還發現於4/17膽囊和膽管癌症，1/18乳腺癌，1/29結腸癌，2/18食管癌，1/12頭頸部癌，10/107肺癌，2/18皮膚癌，1/16子宮癌。圖1H)基因符號：HEATR2，肽：SLNDEVPEV(SEQ ID NO.:157)。從左到右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，13大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，25大腸，24肝，49肺，7淋巴結，12神經，3卵巢，13胰腺，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，4攝護腺，7唾液腺，9骨骼肌，11皮膚，9小腸，12脾，8胃，5睾丸，3 胸腺，5甲狀腺，16氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，20卵巢癌樣本。該肽還發現於1/17膽管癌，5/34腦癌，1/18乳腺癌，1/29結腸癌，2/18食管癌，1/12頭頸部癌，2/23腎癌，1/21肝癌，4/107肺癌，2/20淋巴結癌，1/18皮膚癌，1/15膀胱癌，1/16子宮癌。圖1I）基因符號：VTCN1，肽：ALLPLSPYL (SEQ ID NO.:427)。從左到右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，13大腦，7乳房，9食管，

2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，25大腸，24肝，49肺，7淋巴結，12神經，3卵巢，13胰腺，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，4攝護腺，7唾液腺，9骨骼肌，11皮膚，9小腸，12脾，8胃，5睪丸，3 胸腺，5甲狀腺，16氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，20卵巢癌樣本。該肽還發現於7/17膽囊和膽管癌，9/18乳腺癌，2/18食管癌，1/12頭頸部癌，7/21肝癌，22/107肺癌，4/19胰臟癌，4/87攝護腺癌，2/15膀胱癌，11/16子宮癌。圖1J）基因符號：DDX11、DDX12P、LOC642846，肽：GLLRDEALAEV (SEQ ID NO.:444)。從左到右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，13大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎臟，25大腸，24肝，49肺，7淋巴結，12神經，3卵巢，13胰腺，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，4攝護腺，7唾液腺，9骨骼肌，11皮膚，9小腸，12脾，8胃，5睪丸，3 胸腺，5甲狀腺，16氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，20卵巢癌樣本。該肽還發現於2/18乳腺癌，3/29結腸或直腸癌，1/18食管癌，1/12頭頸部癌，1/23腎癌，2/17白細胞白血病癌症，9/107肺癌，6/20淋巴結癌，1/18骨髓細胞癌，2/18皮膚癌，2/15膀胱癌，1/16子宮癌。圖1K）基因符號：KDM1B，肽：KLAEGLDIQL (SEQ ID NO.:449)。從左到右的組織：6脂肪組織，8腎上腺，24血細胞，15血管，10骨髓，13大腦，7乳房，9食管，2眼，3膽囊，16心臟，17腎

臟，25大腸，24肝，49肺，7淋巴結，12神經，3卵巢，13胰腺，6甲狀旁腺，1腹膜，6腦垂體，7胎盤，1胸膜，4攝護腺，7唾液腺，9骨骼肌，11皮膚，9小腸，12脾，8胃，5睾丸，3 胸腺，5甲狀腺，16氣管，7輸尿管，8膀胱，6子宮，20卵巢癌樣本。該肽還發現於3/29結腸或直腸癌，6/107肺癌，1/20淋巴結癌。圖1L）基因符號：CCNA1，肽：SLMEPPAVLLL（SEQ ID NO.:1)。從左到右的組織：1癌細胞系，1正常組織（1淋巴結），45癌組織（3骨髓癌，1腦癌，1乳腺癌，2食管癌，1頭頸部癌，1腎癌，3白細胞白血病癌症，12肺癌，1骨髓細胞癌，11卵巢癌，2膀胱癌，7子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-K 中相同。圖1M) 基因符號：CT45A5、LOC101060208、CT45A3、CT45A1、LOC101060211 、 CT45A6 、 CT45A4 、LOC101060210、CT45A2，肽：KIFEMLEGV（SEQ ID NO.:11)。從左到右的組織：3正常組織（1腦，1肺，1輸尿管），21癌組織（1膽管癌，1食管癌，1肝癌，10肺癌，1淋巴結癌，5卵巢癌， 2子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-K 中相同。圖1N) 基因符號：FGFR1OP ， 肽 ： KLDDLTQDLTV （SEQ ID NO.:32)。從左到右的組織：1細胞系，1正常組織（1肝），29癌組織（2膽管癌，1食管癌，2頭頸部癌，4肝癌，4肺癌，3淋巴結癌， 8卵巢癌，1攝護腺癌，1直腸癌，2膀胱癌，1子宮癌)。測試的正常組織系列與圖 1E-K

中相同。圖1O）基因符號：TSEN15，肽：FLLEDDIHVS（SEQ ID NO.:38）。從左到右的組織：1原代培養物，1正常組織（1氣管），28癌組織（2乳腺癌，1頭頸部癌，4白細胞白血病癌症，5肺癌，6淋巴結癌，1骨髓細胞癌，2卵巢癌，1直腸癌，3皮膚癌，2膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-K 中相同。圖1P）基因符號：ZNF527、ZNF829、ZNF383、ZNF850、ZNF583，肽：SLLEQGKEPWMV（SEQ ID NO.:54）。從左到右的組織：1細胞系，18癌組織（2腦癌，1乳腺癌，1膽囊癌，1白細胞白血病癌症，2肝癌，7肺癌，1淋巴結癌，2卵巢癌，1膀胱癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-K 中相同。圖1Q）基因符號：CAMSAP1，肽：TLAELQPPVQL（SEQ ID NO.:57）。從左到右的組織：4細胞系和原代培養物，32癌組織（1膽管癌，1腦癌，2食管癌，3頭頸部癌，2白細胞白血病癌症，1肝癌，9肺癌，4淋巴結癌，5卵巢癌，2皮膚癌，1膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-K 中相同。圖1R）基因符號：STK38L，肽：ILVEADGAWVV（SEQ ID NO.:77）。從左到右的組織：4細胞系，19癌組織（1腦癌，2乳腺癌，1結腸癌，1白細胞白血病癌症，4肺癌，3淋巴結癌，3卵巢癌，1攝護腺癌，1皮膚癌，1膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-K 中相同。圖1S）基因符號：PIGA，肽：ALNPEIVSV（SEQ ID NO.:148）。從左到右的

組織：3細胞系，20癌組織（1食管癌，2頭頸部癌，1白細胞白血病癌症，5肺癌，3淋巴結癌，2卵巢癌，2皮膚癌，4膀胱癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-K 中相同。圖1T) 基因符號：NPLOC4，肽：YLNHLEPPV (SEQ ID NO.:166)。從左到右的組織：2細胞系，20癌組織（3腦癌，1乳腺癌，1食管癌，3白細胞白血病癌症，2肝癌，4肺癌，2淋巴結癌，1骨髓細胞癌，3卵巢癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-K 中相同。圖1U) 基因符號：RNF213，肽：YLMDINGKMWL (SEQ ID NO.:184)。從左到右的組織：1細胞系，19癌組織（1乳腺癌，1膽囊癌，1白細胞白血病癌症，6肺癌，2淋巴結癌，5卵巢癌，2皮膚癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-K 中相同。圖1V) 基因符號：SKIL，肽：KTINKVPTV (SEQ ID NO.:198)。從左到右的組織：2細胞系和原代培養物，1正常組織（1氣管），36癌組織（3腦癌，2乳腺癌，2結腸癌，1頭頸部癌，1肝癌，14肺癌，1淋巴結癌，8卵巢癌，1直腸癌，2膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-K 中相同。圖1W) 基因符號：SEC24C，肽：FLFPNQYVDV (SEQ ID NO.:248)。從左到右的組織：3細胞系和原代培養物，1正常組織（1脾），24癌組織（1膽管癌，2乳腺癌，2白細胞白血病癌症，1肝癌，9肺癌，2淋巴結癌，3卵巢癌，1攝護腺癌，2皮膚癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-K 中相同。圖1X) 基因符號：PDIK1L、

STK35，肽：ALLENPKMEL (SEQ ID NO.:441)。從左到右的組織：5細胞系和原代培養物，1正常組織（1腎上腺），26癌組織（1乳腺癌，1結腸癌，1食管癌，1頭頸部癌，2肝癌，10肺癌，5卵巢癌，1攝護腺癌，1直腸癌，2膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖1E-K中相同。圖1Y) 基因符號：EMC10，肽：SLVESHLSDQLTL (SEQ ID NO.:463)。從左到右的組織：1原代培養物，32癌組織（1膽管癌，2腦癌，2乳腺癌，2頭頸部癌，3白細胞白血病癌症，1肝癌，8肺癌，3淋巴結癌，5卵巢癌，2皮膚癌，2膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖1E-K中相同。圖1Z) 基因符號：ZYG11A，肽：VLIANLEKL (SEQ ID NO.:466)。從左到右的組織：5細胞系，17癌組織（3乳腺癌，2食管癌，1肝癌，2肺癌，5淋巴結癌，3卵巢癌，1膀胱癌）。測試的正常組織系列與圖1E-K中相同。圖1AA) 基因符號：CEP192，肽：SLFGNSGILENV (SEQ ID NO.:479)。從左到右的組織：7細胞系，1正常組織（1脾），33癌組織（1乳腺癌，1結腸癌，1食管癌，1頭頸部癌，1白細胞白血病癌症，3肝癌，10肺癌，1淋巴結癌，1骨髓細胞癌，7卵巢癌，2皮膚癌，3膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖1E-K中相同。圖1AB) 基因符號：CCNA1，肽：SLSEIVPCL (SEQ ID NO.:512)。從左到右的組織：9癌組織（1頭頸部癌，2肺癌，1骨髓細胞癌，3

卵巢癌，2子宮癌）。測試的正常組織系列與圖1E-K中相同。圖1AC）基因符號：GNB1，肽：ALWDIETGQQTTT（SEQ ID NO.:560），從左至右的組織：5細胞系和原代培養物，26癌組織（1腦癌，1食管癌，1食管和胃癌，1膽囊癌，2頭頸部癌，1白細胞白血病癌症，1肝癌，5肺癌，6淋巴結癌，3卵巢癌，1攝護腺癌，1皮膚癌，1膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖 1E-K 中相同。圖1AD）基因符號：KLHL14，肽：VMNDRLYAI（SEQ ID NO.:587），從左至右的組織：5正常組織（1胰腺，3脾臟，1甲狀腺），38癌組織（14白細胞白血病癌症，10淋巴結癌，9卵巢癌，1攝護腺癌，4子宮癌）。測試的正常組織系列與圖1E-K 中相同。圖1AE）基因符號：URB1，肽：KLLNKIYEA（SEQ ID NO.:620），從左至右的組織：3細胞系和原代培養物，2正常組織（1肺，1子宮），27癌組織（5腦癌，2乳腺癌，2食管癌，5肺癌，1淋巴結癌，1骨髓細胞癌，5卵巢癌，3攝護腺癌，1直腸癌，1膀胱癌，1子宮癌）。測試的正常組織系列與圖1E-K中相同。

【0634】 圖2A至2D顯示了本發明的源基因的代表性表達特徵，這些基因在一系列正常組織（白色柱）的卵巢癌中以及20個卵巢癌症樣本（黑色柱）中高度過度表達或專門表達。從左到右的組織：7動脈，1腦，1心臟，2肝，2肺，2靜脈，1脂肪組織，1腎上腺，4骨髓，1結

腸，2食管，2膽囊，1腎，6淋巴結，1胰腺，1腦垂體，1直腸，1骨骼肌，1皮膚，1小腸，1脾，1胃，1胸腺，1甲狀腺，5氣管，1膀胱，1乳腺，3卵巢，3胎盤，1攝護腺，1睾丸，1子宮。 圖 2A) CT45A1、CT45A3、CT45A5、CT45A6、CT45A2、RP11-342L5.1；圖2B) CLDN16；圖2C) ESR1；圖 2D) IDO1。

【0635】 圖 3A 至 F顯示了示例性的免疫原性資料：肽特定多聚體染色後流式細胞儀結果。CD8+ T細胞製備的方法為：使用抗CD28 mAb 和 HLA-A*02 塗層的人工 APC 分別與 SSeqID No 662 肽（A，左圖）、SeqID No 663 肽（B，左圖）、SeqID No 11 肽（C，左圖）、 SeqID No 198 肽（D，左圖）、SeqID No 587 肽（E，左圖）和 SeqID No 427 肽（F，左圖）合成。經過 3 個週期的刺激後，用 A*02/SeqID No 662 (A)、A*02/SeqID No 663 (B)、A*02/SeqID No 11 (C)、A*02/SeqID No 198 (D)、A*02/SeqID No 587 (E) 或 A*02/SeqID No 427 (F) 的 2D 多聚體染色法對肽反應性細胞進行檢測。右圖（A、B、C、D、E 和 F）顯示用不相關A*02/肽複合體刺激的細胞對照染色。活單細胞在 CD8+ 淋巴細胞上得到門控。Boolean門控幫助排除用不同肽特定的多聚體檢測的假陽性事件。提示了特異性多聚體+ 細胞和 CD8+ 淋巴細胞的頻率。

【實施方式】

【0636】 是否能刺激免疫反應取決於是否存在被宿主免疫系統視為異物的抗原。發現腫瘤相關抗原的存在增加了運用宿主免疫系統干預腫瘤生長的可能性。目前，針對癌症免疫治療，正在探索利用免疫系統的體液和細胞進行免疫的各種機制。

【0637】 細胞免疫反應的特定元素能特異性地識別和破壞腫瘤細胞。從腫瘤浸潤細胞群或外周血中分離出的T-細胞表明，這些細胞在癌症的天然免疫防禦中發揮了重要作用。特別是 CD8 陽性 T細胞在這種反應中發揮重要作用，$TCD8^+$ 能識別通常8至10個源自蛋白或位於細胞質的缺損核糖體產物 (DRIP) 的氨基酸殘基的主要組織相容性複合體 (MHC) 所載的肽中所含的I類分子。人 MHC分子也稱為人白細胞-抗原 (HLA)。

【0638】 除非另有說明，否則本文使用的所有術語定義如下。

【0639】 術語「T細胞反應」是指由一種肽在體外或體內誘導的效應子功能的特異性擴散和活化。對於 MHC I類限制性細胞毒性 T細胞，效應子功能可能為溶解肽脈衝的、肽前體脈衝的或天然肽提呈的靶細胞、分泌細胞因子，優選為肽誘導的干擾素-γ，TNF-α 或 IL-2，分泌效應分子，優選為肽誘導的顆粒酶或穿孔素，或脫顆粒。

【0640】 本文所用「肽」這一術語，系指一系列氨基酸殘基，通常透過相鄰氨基酸的 α-氨基和羰基之間的肽鍵

來連接。這些肽的長度優選為9個氨基酸，但至短可為8個氨基酸長度，至長可為10、11、12、13或14個氨基酸或更長，如果為MHC-II類肽時（本發明肽的拉長變體），至長可為14、15、16、17、18、19或20個氨基酸長度或更長。

【0641】 因此，「肽」這一術語應包括一系列氨基酸殘基的鹽，通常透過相鄰氨基酸的α-氨基和羰基之間的肽鍵來連接。優選的情況是，鹽為肽的藥用鹽，例如：氯化物或乙酸（三氟乙酸）鹽。必須注意的是，本發明肽的鹽與其體內狀態的肽基本上不同，因為該不是體內的鹽。

【0642】 術語「肽」應也包括「寡肽」。本文使用的術語「寡肽」是指一系列氨基酸殘基，通常透過相鄰氨基酸的α-氨基和羰基之間的肽鍵來連接。寡肽的長度對於本發明來說並不十分關鍵，只要在寡肽中保持正確的表位即可。通常，寡肽長度約小於30個氨基酸殘基，約長於15個氨基酸。

【0643】 「多肽」這一術語是指一系列氨基酸殘基，通常透過相鄰氨基酸的α-氨基和羰基之間的肽鍵來連接。多肽的長度對於本發明來說並不十分關鍵，只要保持正確的表位即可。與術語肽或寡肽相對，「多肽」這一術語是指包含多於約30個氨基酸殘基的分子。

【0644】 一種肽、寡肽、蛋白質或編碼該分子的核苷酸如果能誘導免疫反應，則具有「免疫原性」（因此是本發明中的一種「免疫原」）。在本發明的情況下，免疫原性

的更具體定義是誘導 T細胞反應的能力。因此，「免疫原」是一種能夠誘導免疫反應的分子，並且在本發明的情況下，是一種能誘導 T細胞反應的分子。在另一方面，所述免疫原可以是肽，肽與 MHC 的複合體、和/或用於提高特異性抗體或 TCR 抗性的蛋白。

【0645】 I類T細胞「表位」要求的是一種結合至 MHC I類受體上的短肽，從而形成一種三元複合體（MHC I類α鏈、β-2-微球蛋白和肽），其可以透過 T細胞負載匹配 T細胞受體與具有適當親和力的 MHC/肽複合物結合來識別。結合至 MHC I類分子的肽的典型長度為 8-14 個氨基酸，最典型為 9 個氨基酸長度。

【0646】 在人類中，有三種編碼 MHC I 類分子的不同基因位點（人 MHC分子也是指定的人白細胞抗原(HLA)）：HLA-A、HLA-B 和 HLA-C。HLA-A*01、HLA-A*02 和 HLA-B*07 是可從這些基因位點表達的不同 MHC I 類等位元基因的實例。

【0647】 表 6：HLA-A*02 和 HLA-A*24 和最常見 HLA-DR 血清類型的表達頻率 F。頻率根據 Mori 等人 (Mori et al., 1997) 使用的 Hardy-Weinberg 公式 $F = 1 - (1-Gf)^2$ 改編，從美國人群範圍內的單體型頻率中推導出。由於連鎖不平衡，某些 HLA-DR 等位基因內的 A*02 或 A*24 組合與其預期單一頻率相比，可能是濃縮的或頻率較低。有關詳細資訊，請參閱 Chanock 等人的文獻 (Chanock et al., 2004)。

等位基因	人群	根據等位元基因頻率算得的顯型
A*02	高加索人（北美）	49.1%
A*02	非裔美國人（北美）	34.1%
A*02	亞裔美國人（北美）	43.2%
A*02	拉丁美洲（北美）	48.3%
DR1	高加索人（北美）	19.4%
DR2	高加索人（北美）	28.2%
DR3	高加索人（北美）	20.6%
DR4	高加索人（北美）	30.7%
DR5	高加索人（北美）	23.3%
DR6	高加索人（北美）	26.7%
DR7	高加索人（北美）	24.8%
DR8	高加索人（北美）	5.7%
DR9	高加索人（北美）	2.1%
DR1	非裔（北）美人	13.20%
DR2	非裔（北）美人	29.80%
DR3	非裔（北）美人	24.80%
DR4	非裔（北）美人	11.10%
DR5	非裔（北）美人	31.10%
DR6	非裔（北）美人	33.70%
DR7	非裔（北）美人	19.20%
DR8	非裔（北）美人	12.10%
DR9	非裔（北）美人	5.80%
DR1	亞裔（北）美人	6.80%
DR2	亞裔（北）美人	33.80%
DR3	亞裔（北）美人	9.20%
DR4	亞裔（北）美人	28.60%
DR5	亞裔（北）美人	30.00%
DR6	亞裔（北）美人	25.10%
DR7	亞裔（北）美人	13.40%

等位基因	人群	根據等位元基因頻率算得的顯型
DR8	亞裔（北）美人	12.70%
DR9	亞裔（北）美人	18.60%
DR1	拉丁裔（北）美人	15.30%
DR2	拉丁裔（北）美人	21.20%
DR3	拉丁裔（北）美人	15.20%
DR4	拉丁裔（北）美人	36.80%
DR5	拉丁裔（北）美人	20.00%
DR6	拉丁裔（北）美人	31.10%
DR7	拉丁裔（北）美人	20.20%
DR8	拉丁裔（北）美人	18.60%
DR9	拉丁裔（北）美人	2.10%
A*24	菲律賓	65%
A*24	俄羅斯涅涅茨人	61%
A*24:02	日本	59%
A*24	馬來西亞	58%
A*24:02	菲律賓	54%
A*24	印度	47%
A*24	韓國	40%
A*24	斯里蘭卡人	37%
A*24	中國	32%
A*24:02	印度	29%
A*24	澳大利亞西部人	22%
A*24	美國	22%
A*24	俄羅斯薩馬拉人	20%
A*24	南美	20%
A*24	歐洲	18%

【0648】 本發明的肽，優選當如本文描述納入本發明的疫苗時與A*02。疫苗還可能包括泛結合MHC II類肽。因此，本發明的疫苗可用於治療 A*02 陽性患者中的癌症，但不因為這些肽的廣泛結核性而必須選擇 II 類 MHC 同種異型。

【0649】 如果本發明的 A*02 肽與結合至另一等位基因例如 A*24 的肽組合，與單獨的 MHC I 類等位基因相比，可治療更高比例的患者群體。雖然在大多數人群中，低於 50%的患者可由單獨的等位基因來解決問題，但是本發明中一種含 HLA-A*24 和 HLA-A*02 表位的疫苗可以治療任何相關人群中至少 60%的患者。具體來說，各區域中，以下比例的患者這些等位基因中的至少一個有肯定效果：美國 61%、西歐 62%、中國 75%、韓國 77%、日本 86%（根據 www.allelefrequencies.net 計算）。

【0650】 在一項優選的實施方案中，術語「核苷酸序列」系指去氧核苷酸的雜聚物。

【0651】 編碼特定肽、寡肽或多肽的核苷酸序列可為天然核苷酸序列，也可為合成核苷酸序列。一般來說，編碼肽、多肽以及本發明蛋白的 DNA 片段由 cDNA 片段和短寡核苷酸銜接物，或一系列寡核苷酸組成，以提供一種合成基因，該基因能夠在包含源自微生物或病毒操縱子的調節元素的重組轉錄單元中被表達。

【0652】 如本文所用的術語「肽的核苷酸編碼」系指對肽進行核苷酸序列編碼，其中該肽包括與將由用於產生TCR的樹突細胞或另一細胞系統所表達該序列的生物系統相容的人工（人造）活化和停止密碼子。

【0653】 本文提到的核酸序列既包括單鏈核酸也包括雙鏈核酸。因此，除非本文另有所指，否則，例如對於DNA，具體的序列是該序列的單鏈DNA、該序列與其互補序列的雙工（雙鏈DNA）以及該序列的互補序列。

【0654】 「編碼區」這一術語是指在基因的天然基因組環境中天然或正常編碼該基因的表達產物的那部分基因，即，體內編碼該基因的天然表達產物的區域。

【0655】 編碼區可來自非突變（「正常」）基因、突變基因或異常基因，甚至還可以來自DNA序列，完全可在實驗室中使用本領域熟知的DNA合成方法合成。

【0656】 「表達產物」這一術語是指多肽或蛋白，它是基因和遺傳碼退化並因而編碼同樣的氨基酸所造成的任何核酸序列編碼同等物的翻譯產物。

【0657】 「片斷」這一術語，當指的是一種編碼序列時，表示包含非完整編碼區的DNA的一部分，其表達產物與完整編碼區表達產物基本上具有相同的生物學功能或活性。

【0658】 「DNA片段」這一術語是指一種DNA聚合物，以單獨的片段形式或一種較大DNA結構的組分形式存在，它們從至少分離過一次的DNA中以基本純

淨的形式獲得，即不含污染性內源性材料，並且獲得的數量或濃度能夠使用標準生化方法，例如使用克隆載體，進行識別、操縱和回收該片段及其組分核苷酸序列。此類片段以開放閱讀框架（未被內部未翻譯序列打斷）或內含子（通常提呈于真核基因中）的形式存在。未翻譯DNA序列可能存在於開放閱讀框架的下游，在那裏其不會干預編碼區的操縱或表達。

【0659】「引物」這一術語表示一種短核酸序列，其可與一個DNA鏈配對，並在DNA聚合酶開始合成去氧核糖核酸鏈之處提供一個游離的3'-OH末端。

【0660】「啟動子」這一術語表示參與RNA聚合酶的結合從而活化轉錄的DNA區域。

【0661】術語「分離」表示一種物質從其原來的環境（例如，如果是天然發生的則是天然環境）中被移走。例如，活體動物中的天然核苷酸或多肽不是分離的，但是，從天然系統中一些或所有共存物質中分離出來的核苷酸或多肽是分離的。此類多核苷酸可能是載體的一部分和/或此類多核苷酸和多肽可能是一種組合物的一部分，並且由於該載體或組合物不是其天然環境的一部分，因此它仍然是分離的。

【0662】本發明中披露的多核苷酸和重組或免疫原性多肽也可能以「純化」的形式存在。術語「純化」並非要求絕對的純度；它只是一個相對的定義，可以包括高度純化或部分純化的製劑，相關領域技術人員能理解這些術

語。例如，各個從已用傳統方法純化為具有電泳同質性的cDNA庫中分離出的各種克隆物。明確考慮到將起始材料或天然物質純化至少一個數量級，優選為兩或三個數量級，更優選為四或五個數量級。此外，明確涵蓋所述多肽的純度優選為99.999%，或至少為99.99%或99.9%；甚而適宜為以重量計99%或更高。

【0663】根據本發明公開的核酸和多肽表達產物，以及包含此類核酸和/或多肽的表達載體可能以「濃縮的形式」存在。本文使用的術語「濃縮」是指材料的濃度至少是其自然濃度的大約2、5、10、100或1000倍，有優勢的是，按重量計為0.01%，優選為至少0.1%。也明確考慮到，按重量計約為0.5%、1%、5%、10%和20%的濃縮製劑。序列、構型、載體、克隆物以及包含本發明的其他材料可有優勢地以濃縮或分離的形式存在。「活性片段」這一術語是指產生免疫反應的片段（即具有免疫原性活性），通常是一種肽、多肽或核酸序列的片段，不論是單獨或可選地與合適的佐劑一起或在載體中給予一種動物，比如哺乳動物，例如兔子或小鼠，也包括人；這種免疫反應採用的形式是在接受動物（如：人）體內刺激T細胞反應。或者，「活性片段」也可用於誘導體外T細胞反應。

【0664】本文使用的「部分」(portion)、「節段」(segment)、「片段」(fragment)這幾個術語，當與多肽相關地使用時是指殘基的連續序列，比如氨基酸殘

基，其序列形成一個較大序列的子集。例如，如果一個多肽以任一種肽鏈內切肽酶（如胰蛋白酶或糜蛋白酶）進行處理，則該處理獲得的寡肽會代表起始多肽的部分、節段或片段。當與多核苷酸相關地使用時，這些術語系指用任何核酸內切酶處理所述多核苷酸產生的產物。

【0665】 根據本發明，術語「等同度百分比」或「等同百分比」，如果指的是序列，則表示在待對比序列（「被對比序列」）與所述序列或請求項的序列（「參考序列」）對準之後將被對比序列與所述序列或請求項的序列進行比較。然後根據下列公式計算等同度百分比：

等同度百分比= 100 [1 -(C/R)]

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

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

(ii) 參考序列中每個空隙，以及

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

(iiii) 必須在對準序列的第 1 位置開始對準；

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

【0666】 如果「被對比序列」和「參考序列」之間存在的一個對準按上述計算的等同度百分比大致等於或大於

指定的最低等同度百分比，則被對比序列與參考序列具有指定的最低等同度百分比，雖然可能存在按本文上述計算的等同度百分比低於指定等同度百分比的對準。

【0667】 因此，如上所述，本發明提出了一種肽，其包括選自SEQ ID NO:1 至SEQ ID NO:640 群組的一個序列、或與SEQ ID NO:1 至SEQ ID NO:640 具有 88% 同源性的其變體、或誘導與該肽發生T細胞交叉反應的一個變體。本發明所述的肽具有與主要組織相容性複合體 (MHC) I 或所述肽拉長版本的 II 類分子結合的能力。

【0668】 在本發明中，「同源性」一詞系指兩個氨基酸序列之間的同一度（參見上文的等同度百分比，如肽或多肽序列。前文所述的「同源」是透過將理想條件下調整的兩個序列與待比較序列進行比對後確定的。此類序列同源性可透過使用 ClustalW 等演算法創建一個排列而進行計算。也可用使用一般序列分析軟體，更具體地說，是 Vector NTI、GENETYX 或由公共資料庫提供的其他工具。

【0669】 本領域技術人員能評估特定肽變體誘導的 T 細胞是否可與該肽本身發生交叉反應 (Appay et al., 2006; Colombetti et al., 2006; Fong et al., 2001; Zaremba et al., 1997)。

【0670】 發明人用給定氨基酸序列的「變體」表示，一個或兩個氨基酸殘基等的側鏈透過被另一個天然氨基酸

殘基的側鏈或其他側鏈取代而發生改變，這樣，這種肽仍然能夠以含有給定氨基酸序列(由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:640組成)的肽大致同樣的方式與HLA分子結合。例如，一種肽可能被修飾以便至少維持(如沒有提高)其能與HLA-A*02或-DR等合適MHC分子的結合槽相互作用和結合，以及至少維持(如沒有提高)其與活化T細胞的TCR結合的能力。

【0671】隨後，這些T細胞可與細胞和殺傷細胞發生交叉反應，這些細胞表達多肽(其中包含本發明中定義的同源肽的天然氨基酸序列)。正如科學文獻和資料庫(Rammensee et al., 1999; Godkin et al., 1997)中所述，HLA-A結合肽的某些位點通常為錨定殘基，可形成一種與HLA結合槽的結合模序相稱的核心序列，其定義由構成結合槽的多肽鏈的極性、電物理、疏水性和空間特性確定。因此，本領域技術人員能夠透過保持已知的錨殘基來修飾SEQ ID NO: 1至SEQ ID NO:640提出的氨基酸序列，並且能確定這些變體是否保持與MHC I或II類分子結合的能力。本發明的變體保持與活化T細胞的TCR結合的能力，隨後，這些T細胞可與表達一種包含本發明定義的同源肽的天然氨基酸序列的多肽的細胞發生交叉反應並殺死該等細胞。

【0672】如果無另有說明，那麼本文公開的原始(未修飾)肽可以透過在肽鏈內的不同(可能為選擇性)位點上取代一個或多個殘基而被修飾。優選情況是，這些取代位

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

【0673】 在本文中，保守取代定義為在以下五種基團之一的內部進行交換：基團 1 — 小脂肪族、非極性或略具極性的殘基 (Ala, Ser, Thr, Pro, Gly)；基團 2 — 極性、帶負電荷的殘基及其醯胺 (Asp, Asn, Glu, Gln)；基團 3 — 極性、帶正電荷的殘基 (His, Arg, Lys)；基團 4 — 大脂肪族非極性殘基 (Met, Leu, Ile, Val, Cys) 以及基團 5 — 大芳香殘基 (Phe, Tyr, Trp)。

【0674】 較不保守的取代可能涉及一個氨基酸被另一個具有類似特點但在大小上有所不同的氨基酸所取代，如：丙氨酸被異亮氨酸殘基取代。高度不保守的取代可能涉及一個酸性氨基酸被另一個具有極性或甚至具有鹼性性質的氨基酸所取代。然而，這種「激進」取代不能認為是無效的而不予考慮，因為化學作用是不完全可預測的，

激進的取代可能會帶來其簡單化學原理中無法預見的偶然效果。

【0675】 當然，這種取代可能涉及普通 L-氨基酸之外的其他結構。因此，D-氨基酸可能被本發明的抗原肽中常見的 L-氨基酸取代，也仍在本公開的範圍之內。此外，非標準氨基酸（即，除了常見的天然蛋白原氨基酸）也可以用於取代之目的，以生產根據本發明的免疫原和免疫原性多肽。

【0676】 如果在一個以上位置上的取代發現導致肽的抗原活性基本上等於或大於以下定義值，則對這些取代的組合進行測試，以確定組合的取代是否產生對肽抗原性的疊加或協同效應。肽內被同時取代的位置最多不能超過 4 個。

【0677】 基本上由本文所指氨基酸序列組成的一種肽可能有一個或兩個非錨定氨基酸（見下面錨基序相關內容）被交換，而不存在這種情況，即相比於未修飾的肽，與人類主要組織相容性複合體（MHC）-I 或 II 類分子的能力基本上被改變或受到不利影響。在另一實施方案中，在基本上由本文所述氨基酸序列組成的肽中，一個或兩個氨基酸可與其保守交換夥伴交換（見下文），而不存在這種情況，即相比於未修飾的肽，與人類主要組織相容性複合體（MHC）-I 或 II 類分子的能力基本上被改變或受到不利影響。

【0678】 這些基本不與 T細胞受體互動的氨基酸殘基可透過取代其他幾乎不影響 T細胞反應並不妨礙與相關 MHC 結合的氨基酸而得到修飾。因此，除了特定限制性條件外，本發明的肽可能為任何包括給定氨基酸序列或部分或其變體的肽（發明人所用的這個術語包括寡肽或多肽）。

【0679】 表 7：根據SEQ ID NO: 20、40 和 217 的肽的變體和基序

位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 20	R	M	I	E	Y	F	I	D	V
變體									I
									L
									A
		L							I
		L							L
		L							
		L							A
		A							I
		A							L
		A							
		A							A
		V							I
		V							L
		V							
		V							A
		T							I
		T							L
		T							
		T							A
		Q							I
		Q							L
		Q							
		Q							A
位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 40	T	L	L	V	K	V	F	S	V
變體		I							L
		I							I

		I							
		I							A
		M							L
		M							I
		M							
		M							A
		A							L
		A							I
		A							
		A							A
		V							L
		V							I
		V							
		V							A
		T							L
		T							I
		T							
		T							A
		Q							L
		Q							I
		Q							
		Q							A
位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 217	A	L	I	H	P	V	S	T	V
變體									L
									I
									A
		M							L
		M							I
		M							
		M							A
		A							L
		A							I
		A							
		A							A
		V							L
		V							I
		V							
		V							A
		T							L
		T							I
		T							
		T							A
		Q							L

		Q							I
		Q							
		Q							A

【0680】 較長（拉長）的肽也可能適合。MHC I 類表位（通常長度為 8 至 11 個氨基酸）可能由肽從較長的肽或包含實際表位的蛋白中加工而產生。兩側有實際表位的殘基優選為在加工過程中幾乎不影響暴露實際表位所需蛋白裂解的殘基。

【0681】 本發明的肽可被拉長多達四個氨基酸，即 1、2、3 或 4 個氨基酸，可按照 4:0 與 0:4之間的任何組合添加至任意一端。本發明的拉長組合可見表 8 。

【0682】 表 8：本發明肽的拉長組合

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

【0683】 拉伸/延長的氨基酸可以是所述蛋白或任何其他氨基酸的原序列肽。拉長可用于增強所述肽的穩定性或溶解性。

【0684】 因此，本發明所述的表位可能與天然腫瘤相關表位或腫瘤特異性表位相同，也可能包括來自參考肽的不超過四個殘基的不同肽，只要它們有基本相同的抗原活性即可。

【0685】 在一項替代實施方案中，肽的一邊或雙邊被拉長4個以上的氨基酸，優選最多30個氨基酸的總長度。這可形成MHC-II類結合肽。結合至MHC II類肽可透過本領域中已知的方法進行測試。

【0686】 因此，本發明提出了MHC I類表位的肽和變體，其中所述肽或抗體的總長度為8至100個、優選為8至30個、最優選為8至14個氨基酸長度（即10、11、12、13、14個氨基酸，如果為拉長II類結合肽時，長度也可為15、16、17、18、19、20、21或22個氨基酸）。

【0687】 當然，本發明的肽或變體能與人主要組織相容性複合體（MHC）I或II類分子結合。肽或變體與MHC複合物的結合可用本領域內的已知方法進行測試。

【0688】 優選情況是，當本發明的肽特異性T細胞相比於取代肽受到檢測時，如果取代肽在相對於背景肽溶解度增加達到最大值的一半，則該肽濃度不超過約1 mM，優選為不超過約1 μM，更優選為不超過約1 nM，再

優選為不超過約 100 pM，最優選為不超過約 10 pM。也優選為，取代肽被一個以上的 T細胞識別，最少為 2 個，更優選為 3 個。

【0689】 在本發明的一個特別優選實施方案中，肽系由或基本系由根據SEQ ID NO: 1 至SEQ ID NO: 640 所選的氨基酸序列組成。

【0690】 基本由「...組成」系指本發明的肽，除了根據SEQ ID NO: 1 至SEQ ID NO: 640 中的任一序列或其變體組成外，還含有位於其他 N 和/或 C 端延伸處的氨基酸，而它們不一定能形成作為 MHC分子表位的肽。

【0691】 但這些延伸區域對有效將本發明中的肽引進細胞具有重要作用。在本發明的一實施例中，該肽為融合蛋白的一部分，含來自 NCBI、GenBank 登錄號 X00497 的 HLA-DR 抗原相關不變鏈（p33，以下稱為「Ii」）的 80 個 N-端氨基酸等。在其他的融合中，本發明的肽可以被融合到本文所述的抗體、或其功能性部分，特別是融合入抗體的序列，以便所述抗體進行特異性靶向作用，或者，例如進入本文所述的樹突狀細胞特異性抗體。

【0692】 此外，該肽或變體可進一步修飾以提高穩定性和/或與 MHC分子結合，從而引發更強的免疫反應。肽序列的該類優化方法是本領域內所熟知的，包括，例如，反式肽鍵和非肽鍵的引入。

【0693】 在反式肽鍵氨基酸中，肽(-CO-NH-)並未連接其殘基，但是其肽鍵是反向的。這種逆向反向模擬肽(retro-inverso peptidomimetics)可透過本領域已知的方法製備，例如：Meziere 等人在 (Meziere et al., 1997) 所述的方法，以引用的方式併入本文。這種方法涉及製備包含骨架（而並非側鏈）改變的模擬肽。Meziere 等人 (Meziere et al., 1997) 的研究顯示，這些類比肽有利於 MHC 的結合和輔助性 T細胞的反應。以 NH-CO 鍵替代 CO-NH 肽鍵的逆向反向肽大大地提高了抗水解性能。

【0694】 非肽鍵為$-CH_2-NH$、$-CH_2S-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH=CH-$、$-COCH_2-$、$-CH(OH)CH_2-$和 $-CH_2SO-$等。美國 4897445 號專利提出了多肽鏈中非肽鍵($-CH_2-NH$)的非固相合成法，該方法涉及按標準程序合成的多肽以及透過氨基醛和一種含 $NaCNBH_3$ 的氨基酸相互作用而合成的非肽鍵。

【0695】 含上述序列的肽可與其氨基和/或羧基末端的其他化學基團進行合成，從而提高肽的穩定性、生物利用度、和/或親和力等。例如，苄氧羰基、丹醯基等疏水基團或叔丁氧羰基團可加入肽的氨基末端。同樣，乙醯基或9-芴甲氧羰基可能位於肽的氨基末端。此外，疏水基團、叔丁氧羰基團或氨基團都可能被加入肽的羧基末端。

【0696】 另外，本發明中的所有肽都可能經合成而改變其空間構型。例如，可能使用這些肽的一個或多個氨基酸

殘基的右旋體，通常不是其左旋體。更進一步地，本發明中肽的至少一個氨基酸殘基可被熟知的一個非天然氨基酸殘基取代。諸如此類的改變可能有助於增加本發明肽的穩定性、生物利用度和/或結合作用。

【0697】 同樣，本發明中的肽或變體可在合成肽之前或之後透過特異氨基酸的反應而進行化學修飾。此類修飾的實施例為本領域所熟知，例如，在 R. Lundblad 所著的《 Chemical Reagents for Protein Modification》 (3rd ed. CRC Press, 2004) (Lundblad, 2004) 中有概述，以參考文獻的方式併入本文。雖然氨基酸的化學修飾方法無限制，但其包括（但不限於）透過以下方法修飾：醯基化、脒基化、賴氨酸吡哆基化、還原烷基化、以 2,4,6-三硝基苯磺酸 (TNBS) 三硝基苯基化氨基團、透過將半胱氨酸過甲酸氧化為磺基丙氨酸而對羧基團和巰基進行氨基修飾、形成易變衍生物、與其他巰基化合物形成混合二硫化合物、與馬來醯亞胺反應，與碘乙酸或碘乙醯胺羧甲基化、在鹼性 pH 值下與氰酸鹽甲氨醯化。在這方面，技術人員參考了《Current Protocols In Protein Science》(Eds. Coligan et al. (John Wiley and Sons NY 1995-2000)) (Coligan et al., 1995) 中第 15 章所述的在蛋白質化學修飾相關的廣泛方法。

【0698】 簡言之，修飾蛋白質的精氨醯殘基等往往基於於鄰二羰基化合物（如苯甲醯甲醛、2,3 -丁二酮以及

1,2-烯巳二酮）的反應而形成加合物。另一個實施例是丙酮醛與精氨酸殘基的反應。半胱氨酸可在賴氨酸和組氨酸等親核位點不作隨同修飾的情況下就得到修飾。因此，有大量試劑可進行半胱氨酸的修飾。Sigma-Aldrich (http://www.sigma-aldrich.com) 等公司的網站含有具體試劑的資訊。

【0699】 蛋白質中二硫鍵的選擇性還原也很普遍。二硫鍵可在生物制藥熱處理中形成和氧化。伍德沃德氏試劑 K 可用於修飾特定的谷氨酸殘基。N-（3-二甲氨基丙基）-N′-乙基-碳二亞胺可用于形成賴氨酸殘基和谷氨酸殘基的分子內交聯。例如：焦碳酸二乙酯是修飾蛋白質組氨酸殘基的試劑。組氨酸也可使用 4-羥基-2-壬烯醛進行修飾。賴氨酸殘基與其他α-氨基團的反應，例如，有利於肽結合到蛋白/肽的表面或交聯處。賴氨酸聚是多（乙烯）乙二醇的附著點，也是蛋白質糖基化的主要修飾位點。蛋白質的蛋氨酸殘基可透過碘乙醯胺、溴乙胺、氯胺 T 等被修飾。

【0700】 四硝基甲烷和 N-乙醯基咪唑可用於酪氨酸殘基的修飾。經二酪氨酸形成的交聯可透過過氧化氫/銅離子完成。

【0701】 對色氨酸修飾的最近研究中使用了 N-溴代琥珀醯亞胺、2-羥基-5-硝基苄溴或 3-溴-3-甲基-2-(2-硝苯巯基)-3H-吲哚 (BPNS-糞臭素)。

【0702】 當蛋白與戊二醛、聚乙二醇二丙烯酸酯和甲醛的交聯用於配製水凝膠時，治療性蛋白和含聚乙二醇的肽的成功修飾往往可延長迴圈半衰期。針對免疫治療的變態反應原化學修飾往往透過氰酸鉀的氨基甲醯化實現。

【0703】 一種肽或變體，其中肽被修飾或含非肽鍵，優選為本發明的實施例。一般來說，肽和變體（至少含氨基酸殘基之間的肽聯接）可使用 Lukas 等人 (Lukas et al., 1981) 以及此處引用的參考文獻所披露的固相肽合成 Fmoc-聚醯胺模式進行合成。芴甲氧羰基 (Fmoc) 團對 N-氨基提供臨時保護。使用 N, N-二甲基甲醯胺中的 20% 二甲基吡啶中對這種堿高度敏感的保護基團進行重複分裂。由於它們的丁基醚（在絲氨酸蘇氨酸和酪氨酸的情況下）、丁基酯（在谷氨酸和天門冬氨酸的情況下）、叔丁氧羰基衍生物（在賴氨酸和組氨酸的情況下）、三苯甲基衍生物（在半胱氨酸的情況下）及 4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯磺醯基衍生物（在精氨酸的情況下），側鏈功能可能會受到保護。只要穀氨醯胺和天冬醯胺為 C-末端殘基，側鏈氨基功能保護所使用的是由 4,4'-二甲氧基二苯基團。固相支撐基於聚二甲基丙烯醯胺聚合物，其由三個單體二甲基丙烯醯胺（骨架單體）、雙丙烯醯乙烯二胺（交聯劑）和 N-丙烯醯肌胺酸甲酯（功能劑）構成。使用的肽-樹脂聯劑為酸敏感的 4 -羥甲基苯氧乙酸衍生物。所有的氨基酸衍生物均作為其預製對稱酸酐衍生物加入，但是天冬醯胺和穀氨醯胺除外，它們使用被逆轉的 N, N-

二環己基碳二亞胺/1-羥基苯並三唑介導的耦合程序而加入。所有的耦合和脫保護反應用茚三酮、硝基苯磺酸或isotin測試程序監測。合成完成後，用濃度為95%含50%清道夫混合物的三氟醋酸，從伴隨去除側鏈保護基團的樹脂支承物中裂解肽。常用的清道夫混合物包括乙二硫醇、苯酚、苯甲醚和水，準確的選擇依據合成肽的氨基酸組成。此外，固相和液相方法結合使用對肽進行合成是可能的（例如，請參閱(Bruckdorfer et al., 2004)以及本文引用的參考文獻）

【0704】 三氟乙酸用真空中蒸發、隨後用承載粗肽的二乙基乙醚滴定進行去除。用簡單萃取程序（水相凍幹後，該程序制得不含清道夫混合物的肽）清除任何存在的清道夫混合物。肽合成試劑一般可從Calbiochem-Novabiochem（英國諾丁漢）獲得。

【0705】 純化可透過以下技術的任何一種或組合方法進行，如：再結晶法、體積排阻色譜法、離子交換色譜法、疏水作用色譜法以及（通常）反相高效液相色譜法（如使用乙腈/水梯度分離）。

【0706】 可以使用薄層色譜法、電泳特別是毛細管電泳、固相萃取（CSPE）、反相高效液相色譜法、酸解後的氨基酸分析、快原子轟擊(FAB)質譜分析以及MALDI和ESI-Q-TOF質譜分析進行肽分析。

【0707】 為了選擇過度提呈的肽，計算了提呈圖，其顯示樣本中位元提呈量以及複製變化。該特點使相關腫瘤實

體的樣本與正常組織樣本的基線值並列。可透過計算調節線性混合效應模型（Pinheiro et al., 2015）的 p 值將以上每個特點併入過度提呈分數中，從而透過假發現率（Benjamini and Hochberg, 1995）調整多項檢驗。

【0708】 對於透過質譜法對 HLA 配體的識別和相對定量，對來自衝擊冷凍組織樣本的 HLA 分子進行純化並對 HLA 相關肽進行分離。分離的肽分開，並透過線上納米-電噴霧-電離（nanoESI）液相色譜-譜（LC-MS）實驗進行鑒定。由此產生的肽序列的驗證方法是，將卵巢癌樣本（N = 20 個 A*02 陽性樣本）中記錄的自然腫瘤相關肽（TUMAP）的片段模式與相同序列相應合成參考肽的片段模式進行比較。由於這些肽被直接鑒定為原發腫瘤 HLA 分子的配體，因此這些結果為來自 20 名卵巢癌患者的原發性癌組織上確定肽的自然加工和提呈提供了直接證據。

【0709】 發現管道 XPRESIDENT® v2.1（例如，參見 US 2013-0096016，並在此透過引用將其整體併入本文）考慮到識別和選擇相關過量提呈的候選肽疫苗，這基於與幾種不同的非癌組織和器官相比癌症或其他受感染組織的 HLA 限制肽水準直接相對定量結果。這透過以下方法實現：使用專有資料分析管道處理的 LC-MS 採集資料、結合序列識別演算法、譜聚類、計算離子、保留時間調整、充電狀態卷積以及正態化而開發無標記差異化定量方法。

【0710】 為每種肽和樣本確立了提呈水準，包括誤差估計值。腫瘤組織大量提呈的肽以及腫瘤與非腫瘤組織和器官中過量提呈的肽已經得到確定。

【0711】 對來自卵巢癌組織樣本的 HLA 肽複合物進行純化，並且對 HLA 相關肽使用 LC-MS 進行分離和分析（見實施例）。本申請中包含的所有 TUMAP 使用原發性卵巢癌樣本的方法進行鑒定，確認其在原發性卵巢癌上的提呈。

【0712】 在多個卵巢癌和正常組織上確定的 TUMAP 用無標記 LC-MS 資料的離子計數方法進行量化。該方法假定肽的 LC-MS 信號區域與樣本中其豐度相關。各種 LC-MS 實驗中肽的所有量化信號在集中趨勢基礎上進行正常化，根據每個樣品進行平均，併合併入柱狀圖（被稱為提呈圖）。提呈圖整合了不同分析方法，如：蛋白資料庫檢索、譜聚類、充電狀態卷積（除電）和保留時間校準和正態化。

【0713】 此外，發現管道 XPRESIDENT® v2.x 可對癌症或其他感染組織上的 MHC-肽（優選為 HLA 限制性肽）進行直接的絕對定量。簡言之，總細胞計數根據被分析的組織樣本的總 DNA 含量來計算。組織樣本中 TUMAP 的總肽量用 nanoLC-MS/MS 測定為天然 TUMAP 的比率以及 TUMAP 同位素標記版本的已知量，稱為內部標準。TUMAP 分離效率確定方法：把肽：所有選定 TUMAP 的 MHC 在 TUMAP 分離程序儘早

的時間點加入組織裂解液，並在肽分離成後完成後透過nanoLC-MS/MS 檢測。總細胞計數和總肽量根據每份組織樣本三次測量值來計算。所述肽特異性隔離效率計算為三次測量 10 次加標實驗的平均值（見實施例 6 和表 12）。

【0714】 除了過量提呈肽之外，也分析了潛在基因的mRNA 表達。mRNA 資料透過 RNA 測序分析正常組織和癌組織獲得（見實施例 2）。正常組織資料的額外來源是從 3000 個正常組織樣本中公開獲得的 RNA 表達資料的資料庫 (Lonsdale, 2013)。獲得自蛋白的肽在癌組織中顯示高表達編碼mRNA，但是在重要健康（正常）組織中非常低或不存在，這些肽作為優選肽納入本發明。

【0715】 本發明提出了有利於治療癌腫/腫瘤，優選為治療過量提呈或只提呈本發明肽的卵巢癌。這些肽由質譜分析法直接顯示出，而由 HLA 分子自然提呈于原發性人卵巢癌樣本中。

【0716】 與正常組織相比，癌症中高度過量表達肽來源的許多源基因/蛋白質（也指定為「全長蛋白」或「潛在蛋白」）- 本發明相關的「正常組織」是健康卵巢或其他正常組織，這表明腫瘤與這些源基因的高度關聯性（見實施例 2）。此外，這些肽本身也在腫瘤組織中過度提呈（本發明相關的「腫瘤組織」是指來自卵巢癌患者的樣本），但不在正常組織中過度提呈（見實施例 1）。

【0717】 HLA結合肽能夠被免疫系統識別，特別是T淋巴細胞。T細胞可破壞提呈被識別HLA/肽複合體的細胞（如：提呈衍生肽的卵巢癌細胞）。

【0718】 本發明的所有肽已被證明具有刺激T細胞反應的能力，並過量提呈，因而可用于製備本發明的抗體和/或TCR，例如可溶性TCR（參見實施例3和實施例4）。此外，肽與相應的MHC組合時，也可用于製備本發明的抗體和/或TCR，特別是sTCR。各個方法均為技術人員所熟知，並在各個文獻中可找到。因此，本發明的肽可用于在患者中產生免疫反應，從而能夠毀滅腫瘤細胞。患者的免疫反應能夠透過直接給予患者所述肽或前體物質（如，加長肽、蛋白或編碼這些肽的核酸），較理想是與加強免疫原性的製劑相結合，而進行誘導。源自該治療性疫苗的免疫反應預期能夠高度特異性地對抗腫瘤細胞，因為本發明的目標肽在正常組織上提呈的複製數目較少，防止患者發生對抗正常細胞的不良自體免疫反應的風險。

【0719】 本說明書還涉及包含一個α鏈和一個β鏈(「α/β TCR」)的T細胞受體(TCR)。還提供了由MHC分子提呈時可與TCR和抗體結合的HAVCR1-001肽。本說明書還涉及核酸、載體和用於表達TCR的宿主細胞和本說明書的肽；以及使用它們的方法。

【0720】 術語「T細胞受體」（縮寫TCR）是指一種異二聚體分子，其包含一個α多肽鏈（α鏈）和一個

β多肽鏈(β鏈),其中所述異二聚體受體能夠結合由HLA分子提呈的肽抗原。該術語還包括所謂的γ/δ TCR。

【0721】 在一個實施方案中,本說明書提供了如本文中所描述的產生TCR的方法,該方法包括在適於促進TCR表達的條件下培養能夠表達TCR的宿主細胞。

【0722】 另一個方面,本說明書涉及一種根據本說明書的方法,其中所述抗原透過與足夠量的含抗原提成細胞的抗原結合被載入表達於合適抗原提呈細胞或人工抗原呈遞細胞表面的I或II類MHC分子,或該抗原透過四聚化被載入I或II類MHC四聚體/I或II類MHC複合單體。

【0723】 α/β TCR的α和β鏈和γ/δ TCR的γ和δ鏈通常被視為各自有兩個「結構域」,即可變和恒定結構域。可變結構域由可變區(V)和連接區(J)的組合。可變結構域還可能包括一個前導區(L)。β和δ鏈還可能包括一個多樣區(D)。α和β恒定結構域還可能包括錨定α和β鏈至細胞膜的C末端跨膜(TM)結構域。

【0724】 相對於γ/δ的TCR,如本文所用的術語「TCR γ可變域」是指無前導區(L)的TCR γ V(TRGV)區與TCR γ(TRGJ)區的組合,術語TCR γ恒定結構域是指細胞外TRGC區域,或C-末端截短TRGC序列。同樣地,「TCR δ可變域」是指無前導區(L)的TCR δ V(TRDV)區與TCR δ D/J(TRDD/TRDJ)區的

組合，術語「TCR δ恒定結構域」是指細胞外TRDC區域，或 C-末端截短 TRDC 序列。

【0725】本說明書的 TCR 優選結合至 HAVCR1-001 肽 HLA分子複合體，其具有約 100 μM 或更小、約 50 μM或更小、約 25 μM或更小或約 10 μM 或更小的結合親和力(KD)。更為優選的情況是具有約 1 μM或更小、約 100 nM或更小、約 50 nM 或更小或約 25 nM或更小結合親和力的高親和力 TCR。本發明 TCR 優選結合親和力範圍的非限制性示例包括約 1 nM 至約 10 nM；約 10 nM 至約 20 nM；約 20 nM 至約 30 nM；約 30 nM 至約 40 nM；約 40 nM 至約 50 nM；約 50 nM 至約 60 nM；約 60 nM 至約 70 nM；約 70 nM 至約 80 nM；約 80 nM 至約 90 nM；以及約 90 nM 至約 100 nM。

【0726】與本說明書 TCR 相關，本文使用的「特異性結合」及其語法變體用於表示對 100μM 或更小的 HAVCR1-001 肽-HLA 分子複合體有結合親和力(KD)的 TCR。

【0727】本說明書的 α/β 異二聚體 TCR可能具有其恒定結構域之間的引入二硫鍵。這種類型的優選 TCR 包括那些具有一個 TRAC 恒定域序列和 TRBC1 或 TRBC2 恒定域序列的 TCR，除非 TRAC 的蘇氨酸 48 和 TRBC1 或 TRBC2 的絲氨酸 57被半胱氨酸殘基取

代，所述半胱氨酸形成 TRAC 恒定域序列和 TCR 的 TRBC1 或 TRBC2 恒定區序列之間的二硫鍵。

【0728】 不論具有或不具有上述的引入鏈間鍵，本說明書的α/β 雜二聚體TCR 可能具有一個 TRAC 恒定域序列和一個 TRBC1 或 TRBC2 恒定結構域序列，並且 TRAC 恒定結構域序列和 TCR 的 TRBC1 或 TRBC2 恒定結構域序列可能透過 TRAC 外顯子 2 的 Cys4 和 TRBC1或TRBC2外顯子2 的 Cys4 之間的天然二硫鍵相連。

【0729】 本說明書的 TCR 可能包括選自由放射性核素、螢光團和生物素組成組中的可檢測標記。本說明書的 TCR可能共軛至治療活性劑，如放射性核素、化學治療劑或毒素。

【0730】 在一個實施方案中，具有在 α 鏈中至少一個突變和/或具有在 β 鏈中至少一個突變的 TCR 與未突變的 TCR 相比，已經修改了糖基化。

【0731】 在一個實施方案中，在TCR α 鏈和/或TCR β 鏈中包括至少一個突變的 TCR 對 HAVCR1-001 肽 HLA 分子複合體有結合親和力和/或結合半衰期，其是包含未突變 TCR α鏈和/或未突變 TCR β 鏈的TCR 的結合親和力的至少兩倍。腫瘤特異性 TCR 親和力增強及其開發依賴於存在最佳 TCR 親和力的窗口。這樣窗口的存在是根據觀察結果：HLA-A2 限制性病原體特異性 TCR 與 HLA-A2 限制性腫瘤相關自身抗原特異性

TCR 相比， KD 值通常大約低 10 倍。現已知，儘管腫瘤抗原可能具有免疫原性，但是因為腫瘤來自個體自身的細胞，因此僅突變蛋白質或翻譯加工改變的蛋白將被免疫系統視為外來物質。上調或過度表達(所謂的自體抗原)的抗原不一定誘導針對腫瘤的功能免疫應答：表達對這些抗原具有高度反應性的 TCR 的 T細胞會在一種稱為中樞耐受的程序中在胸腺內被不利選擇，也就是說只有對自身抗原具有低親和力 TCR 的細胞才仍然存在。因此，本說明書的 TCR 或變體對 HAVCR1-001 的親和力可透過本領域熟知的方法來增強。

【0732】 本說明書還涉及一種識別和分離本發明 TCR 的一種方法，所述方法包括：用 A2/HAVCR1-001 肽單體從 HLA-A*02 陰性健康供體孵育 PBMC，用四聚體-藻紅蛋白 (PE) 孵育 PBMC 並透過螢光活化細胞分選 (FACS) – Calibur方法分析分離高親和力 T 細胞。

【0733】 本說明書還涉及一種識別和分離本發明 TCR 的一種方法，所述方法包括：獲得含整個人體 TCRαβ 基因位點 (1.1 and 0.7 Mb) 的轉基因小鼠 (其 T細胞表達多樣化人類 TCR，用於補償小鼠 TCR 缺乏)，用 HAVCR1-001 對小鼠進行免疫處理，用四聚體 - 藻紅蛋白 (PE) 孵育從轉基因小鼠中獲得的PBMC，並透過螢光活化細胞分選 (FACS) – Calibur方法分析分離高親和力 T細胞。

【0734】 一方面，為了獲得表達本說明書 TCR 的 T 細胞，編碼本說明書 TCR-α和/或TCR-β 鏈的核酸被克隆入表達載體，諸如 γ 反轉錄病毒或慢病毒。重組病毒產生，然後測試功能，如抗原專一性和功能性親合力。然後，最終產品的等分試樣被用於轉導靶 T細胞群體（一般純化自患者的 PBMC），在輸入患者前展開。另一方面，為了獲得表達本說明書 TCR 的T細胞，TCR RNA 透過本領域中已知的技術（例如，體外轉錄系統）合成。然後，體外合成的TCR RNA透過電穿孔來重新表達腫瘤特異性 TCR-α 和/或 TCR-β 鏈被引入獲得自健康供體的初級CD8+ T細胞。

【0735】 為了增加表達，編碼本說明書 TCR 的核酸在操作上可連接到強啟動子，例如逆轉錄病毒長末端重複序列 (LTR)、巨細胞病毒 (CMV)、鼠幹細胞病毒 (MSCV) U3、磷酸甘油酸激酶 (PGK)、β 肌動蛋白、泛素蛋白和猿猴病毒 40 (SV40)/CD43複合啟動子、延伸因子 (EF)-1a和脾臟病灶形成病毒 (SFFV) 啟動子。在一優選實施方案中，啟動子與被表達的核酸異源。除了強啟動子外，本說明書的 TCR 表達盒可能含有附加的元素，可提高轉基因表達，包括中樞多聚嘌呤區 (CPPT)，其促進了慢病毒構建體的核易位 (Follenzi et al., 2000)，和土撥鼠肝炎病毒轉錄後調控元素 (WPRE)，其透過提高 RNA 穩定性增加轉基因表達水準 (Zufferey et al., 1999)。

【0736】 本發明 TCR 的 α 和 β 鏈可由位於分開的載體核酸進行編碼，或者可透過位於同一載體的多核苷酸編碼。

【0737】 實現高水準的 TCR 表面表達需要引入 TCR 的 TCR-α 和 TCR-β 鏈高水準轉錄。為了實現它，本說明書的 TCR-α 和 TCR-β 鏈可在單一的載體中被克隆入雙順反子構建體，其已被證明能夠克服這一障礙。使用 TCR-α 和 TCR-β 鏈在之間的病毒核糖體間進入位元點 (IRES) 導致兩鏈的協同表達，因為 TCR-α 和 TCR-β 鏈均由在翻譯過程中分成兩個蛋白質的單一轉錄物產生，從而確保了產生 TCR-α 和 TCR-β 鏈的相等摩爾比。(Schmitt et al. 2009)。

【0738】 編碼本說明書 TCR 的核酸可以是被優化以從宿主細胞增加表達的密碼子。遺傳密碼冗餘讓一些氨基酸被一個以上的密碼子編碼，但某些密碼子沒有其他密碼子「優化」，因為匹配 tRNA 以及其他因子的相對可用性 (Gustafsson et al., 2004)。修改 TCR-α 和 TCR-β 基因序列使得每個氨基酸被用於哺乳動物基因表達的最佳密碼子編碼，以及消除 mRNA 不穩定性基序或隱蔽剪接位元點，已顯示可顯著提高 TCR-α 和 TCR-β 基因表達 (Scholten et al., 2006)。

【0739】 此外，引入的和內源性 TCR 鏈之間的錯配可能會導致獲得特異性，其構成自身免疫的顯著風險。例如，混合 TCR 二聚體的形成可能會減少可用以形成正

確配對 TCR 複合體的 CD3 分子數目，因此，可以顯著降低表達所引入 TCR的細胞的功能性親合力(Kuball et al., 2007)。

【0740】 為了減少錯配，本說明書引入的 TCR 鏈的C-末端結構域可以進行修改以促進鏈間親和力，同時降低引入鏈與內源 TCR 配對的能力。這些策略可能包括用鼠配對物取代人類 TCR-α 和 TCR-β C端結構域（鼠化 C 端結構域）；透過引入第二個半胱氨酸殘基到引入 TCR 的 TCR-α 和 TCR-β 鏈產生 C 末端結構域的第二個鏈間二硫鍵（半胱氨酸修飾）；交換 TCR-α 和 TCR-β 鏈 C 端結構域的相互作用殘基(「杵臼結構」)；直接融合 TCR-α和 TCR-β 鏈可變結構域至 CD3ζ（CD3ζ 融合）(Schmitt et al. 2009)。

【0741】 在一實施方案中，宿主細胞被改變結構以表達本說明書的 TCR。在一優選實施方案中，宿主細胞為人T細胞或 T細胞祖細胞。在一些實施方案中，T細胞或 T細胞祖細胞從癌症患者中獲得。在另一些實施方案中，T細胞或 T細胞祖細胞從健康供體中獲得。本說明書的宿主細胞相對於待治療的患者可以為同種異體或自體的。在一實施方案中，宿主是被轉化以表達 α/β TCR 的 γ/δ T細胞。

【0742】 「藥物組合物」是指適合在醫療機構用於人體的組合物。優選地，藥物組合物為無菌狀態，並根據 GMP指南生產。

【0743】 藥物組合物包括游離形式或以一種藥用鹽形式存在的肽（也參見上文）。此處使用的「藥用鹽」系指所公開的肽的一種衍生物，其中該肽由制酸或藥劑的堿鹽進行改性。例如，用與適合的酸反應的游離堿（通常其中的中性藥物有一個中性$-NH_2$基團）製備酸式鹽。適合製備酸鹽的酸包括有機酸，如：乙酸、丙酸、羥基酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、甲磺酸、苯磺酸、水楊酸等等、以及無機酸，如：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等。相反，可在一種肽上提呈的酸性基團的堿鹽製劑使用藥用堿基進行製備，如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、氫氧化鈣、三甲胺等等。

【0744】 在特別優選的實施方案中，藥物組合物包括乙酸（醋酸鹽），三氟乙酸鹽或鹽酸（氯化物）形式的肽。

【0745】 本發明所述的藥劑優選為一種免疫治療藥劑，例如，一種疫苗。該疫苗可直接給到患者的受影響器官，也可i.d.、i.m.、s.c.、i.p. 和 i.v. 注射方式全身給藥，或體外應用到來自患者或其細胞株的細胞（隨後再將這些細胞注入到患者中），或體外用於從來自患者的免疫細胞的一個細胞亞群（然後再將細胞重新給予患者）。如果核酸體外注入細胞，可能有益於細胞轉染，以共同表達免疫刺激細胞因子（如白細胞介素-2）。肽可完全單獨給藥，也可與免疫刺激佐劑相結合（見下文）、或與免疫刺激細胞因子聯合使用、或以適當的輸送系統給

藥（例如脂質體）。該肽也可共軛形成一種合適的載體（如鑰孔蟲戚血藍蛋白（KLH）或甘露）到合適的載體（參閱WO 95/18145及(Longenecker et al., 1993)）。肽也可能被標記，可能是融合蛋白，或可能是雜交分子。在本發明中給出序列的肽預計能刺激CD4或CD8 T細胞。然而，在有CD4 T-輔助細胞的幫助時，CD8 T細胞刺激更加有效。因此，對於刺激CD8 T細胞的MHC-I類表位，一種雜合分子的融合夥伴或片段提供了刺激CD4陽性T細胞的適當表位。CD4-和CD8刺激表位為本領域所熟知、並包括本發明中確定的表位。

【0746】 一方面，疫苗包括至少含有SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:640中提出的一種肽以及至少另外一種肽，優選為2至50個、更優選為2至25個、再優選為2至20個、最優選為2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18個肽。肽可能從一個或多個特定TAA中衍生，並且可能與MHC I類分子結合。

【0747】 另一方面，本發明提出了一種編碼本發明中肽或肽變體的核酸（如多聚核苷酸）。多聚核苷酸可能為，例如，DNA、cDNA、PNA、RNA或其組合物，它們可為單鏈和/或雙鏈、或多聚核苷酸的原生或穩定形式（如：具有硫代磷酸骨架的多聚核苷酸），並且只要它編碼肽，就可能包含也可能不包含內含子。當然，多聚核苷酸只能編碼加入天然肽鍵並含有天然氨基酸殘基的肽。另

一個方面，本發明提出了一種可根據本發明表達多肽的表達載體。

【0748】 對於連接多核苷酸，已經開發出多種方法，尤其是針對DNA，可透過向載體補充可連接性末端等方法進行連接。例如，可向DNA片段加入補充性均聚物軌道，之後DNA片段被插入到載體DNA。然後，透過補充性均聚物尾巴的氫鍵結合，將載體和DNA片段結合，從而形成重組DNA分子。

【0749】 含有一個或多個酶切位點的合成接頭為DNA片段與載體連接提供了另一種方法。含各種限制性核酸內切酶的合成接頭可透過多種管道購得，其中包括從國際生物技術公司（International Biotechnologies Inc, New Haven, CN, 美國）購得。

【0750】 編碼本發明多肽的DNA理想修飾方法是使用Saiki等人（Saiki et al., 1988）所採用的聚合酶鏈反應方法。此方法可用於將DNA引入合適的載體（例如，透過設計合適的酶切位點），也可用於本領域已知的其他有用方法修飾DNA。如果使用病毒載體，痘病毒載體或腺病毒載體為優選。

【0751】 之後，DNA（或在逆轉錄病毒載體情況下，RNA）可能表達於合適的宿主，從而製成含本發明肽或變體的多肽。因此，可根據已知技術使用編碼本發明肽或變體的DNA，用本文所述方法適當修飾後，構建表達載

體，然後表達載體用於轉化合適宿主細胞，從而表達和產生本發明中的多肽。此類技術包括那些公開於，例如，美國專利 4,440,859、4,530,901、4,582,800、4,677,063、4,678,751、4,704,362、4,710,463、4,757,006、4,766,075 和 4,810,648。

【0752】 編碼含本發明化合物多肽的 DNA（或在逆轉錄病毒載體情況下，RNA）可能被加入到其他多種 DNA 序列，從而引入到合適的宿主中。同伴 DNA 將取決於宿主的性質、DNA 引入宿主的方式、以及是否需要保持為游離體還是要相互結合。

【0753】 一般來說，DNA 可以適當的方向和正確的表達閱讀框架附著到一種表達載體（如質粒）中。如有必要，該 DNA 可能與所需宿主所識別的相應轉錄和翻譯調節控制核苷酸序列連接，儘管表達載體中一般存在此類控制功能。然後，該載體透過標準方法被引入宿主。一般來說，並不是所有的宿主都會被載體轉化。因此，有必要選擇轉化過的宿主細胞。選擇方法包括用任何必要的控制元素向表達載體插入一個 DNA 序列，該序列對轉化細胞中的可選擇性屬性（如抗生素耐藥性）進行編碼。

【0754】 另外，有這種選擇屬性的基因可在另外一個載體上，該載體用來協同轉化所需的宿主細胞。

【0755】 然後，本發明中的重組 DNA 所轉化的宿主細胞在本文中所述本領域技術人員熟悉的合適條件下培養足夠長的時間，從而表達之後可回收的肽。

【0756】 有許多已知的表達系統，包括細菌（如大腸桿菌和枯草芽孢桿菌）、酵母（如酵母菌）、絲狀真菌（如曲黴菌）、植物細胞、動物細胞及昆蟲細胞。該系統可優選為哺乳動物細胞，如來自ATCC細胞生物學庫(Cell Biology Collection)中的CHO細胞。

【0757】 典型的哺乳動物細胞組成型表達載體質粒包括CMV或含一個合適的多聚A尾巴的SV40啟動子以及抗性標誌物(如新黴素)。一個實例為從Pharmacia公司（Piscataway，新澤西，美國）獲得的pSVL。一種可誘導型哺乳動物表達載體的例子是pMSG，也可以從Pharmacia公司獲得。有用的酵母質粒載體是pRS403-406和pRS413-416，一般可從Stratagene Cloning Systems公司（La Jolla, CA 92037，美國)獲得。質粒pRS403、pRS404、pRS405和pRS406是酵母整合型質粒（YIp)，並插入了酵母可選擇性標記物HIS3、TRP1、LEU2和URA3。pRS413-416質粒為酵母著絲粒質粒（Ycp)。基於CMV啟動子的載體（如，來自於Sigma-Aldrich公司）提供了暫態或穩定的表達、胞漿表達或分泌，以及FLAG、3xFLAG、c-myc或MATN不同組合物中的N-端或C-端標記。這些融合蛋白可用於檢測、純化及分析重組蛋白。雙標融合為檢測提供了靈活性。

【0758】 強勁的人巨細胞病毒（CMV）啟動子調控區使得COS細胞中的組成蛋白表達水準高達1 mg/L。

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

【0759】 在另一個實施方案中，對本發明的兩個或更多的肽或肽變體進行編碼，因此，以一個連續順序（類似於「一串珠子」的構建體）表達。在達到目標，所述肽或肽變體可能透過連接子氨基酸的延伸處（例如LLLLLL）連接或融合一起，也可能他們之間沒有任何附加的肽而被連接。這些構建體也可用於癌症治療，可誘導涉及 MHC I 和 MHC II 類分子的免疫應答。

【0760】 本發明還涉及一種宿主細胞，其以本發明的多核苷酸載體構建轉化而來。宿主細胞可為原核細胞，也可為真核細胞。在有些情況下，細菌細胞為優選原核宿主細胞，典型為大腸桿菌株，例如，大腸桿菌菌株 DH5（從 Bethesda Research Laboratories 公司（Bethesda, MD, 美國）獲得）和 RR1（從美國菌種保藏中心（ATCC, Rockville, MD, 美國），ATCC 編號31343 獲得）。首選的真核宿主細胞包括酵母、昆

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

【0761】含本發明 DNA 結構的適當宿主細胞的轉化可使用大家熟知的方法完成，通常取決於使用載體的類型。關於原核宿主細胞的轉化，請參見，例如，Cohen 等人的文獻（Cohen et al., 1972）和（Green and Sambrook, 2012）。酵母細胞的轉化在 Sherman 等人的文章（Sherman et al., 1986）中進行了描述。Beggs（Beggs, 1978）所述的方法也很有用。對於脊椎動物細胞，轉染這些細胞的試劑等，例如，磷酸鈣和

DEAE-葡聚糖或脂質體配方，可從 Stratagene Cloning Systems 公司或 Life Technologies 公司（Gaithersburg, MD 20877，美國）獲得。電穿孔也可用於轉化和/或轉染細胞，是本領域用於轉化酵母細胞、細菌細胞、昆蟲細胞和脊椎動物細胞大家熟知的方法。

【0762】 被成功轉化的細胞（即含本發明 DNA 結構的細胞）可用大家熟知的方法（如 PCR）進行識別。另外，上清液存在的蛋白可使用抗體進行檢測。

【0763】 應瞭解，本發明中的某些宿主細胞用於製備本發明中的肽，例如細菌細胞、酵母細胞和昆蟲細胞。但是，其他宿主細胞可能對某些治療方法有用。例如，抗原提呈細胞（如樹突狀細胞）可用于表達本發明中的肽，使他們可以加載入相應的 MHC分子中。因此，本發明提出了含本發明中核酸或表達載體的一種宿主細胞。

【0764】 在一個優選實施方案中，宿主細胞為抗原提呈細胞，尤其是樹突狀細胞或抗原提呈細胞。2010 年 4 月 29 日，美國食品和藥物管理局（FDA）批准載有含攝護腺酸性磷酸酶（PAP）的重組融合蛋白可用於治療無症狀或症狀輕微的轉移性 HRPC （Rini et al., 2006; Small et al., 2006）。

【0765】 另一方面，本發明提出了一種配製一種肽及其變體的方法，該方法包括培養宿主細胞和從宿主細胞或其培養基中分離肽。

【0766】 在另一個實施方案中，本發明中的肽、核酸或表達載體用於藥物中。例如，肽或其變體可製備為靜脈(i.v.)注射劑、皮下(s.c.)注射劑、皮內(i.d.)注射劑、腹膜內(i.p.)注射劑、肌肉(i.m.)注射劑。肽注射的優選方法包括s.c.、i.d.、i.p.、i.m.和i.v.注射。DNA注射的優選方法為i.d.、i.m.、s.c.、i.p.和i.v.注射。例如，給予50 μg至1.5 mg，優選為125 μg至500 μg的肽或DNA，這取決於具體的肽或DNA。上述劑量範圍在以前的試驗中成功使用(Walter et al., 2012)。

【0767】 用於主動免疫接種的多聚核苷酸可為基本純化形式，也可包被於載體或輸送系統。核酸可能為DNA、cDNA、PNA、RNA，也可能為其組合物。這種核酸的設計和引入方法為本領域所熟知。例如，文獻中有其概述(Teufel et al., 2005)。多核苷酸疫苗很容易製備，但這些載體誘導免疫反應的作用模式尚未完全瞭解。合適的載體和輸送系統包括病毒DNA和/或RNA，如基於腺病毒、牛痘病毒、逆轉錄病毒、皰疹病毒、腺相關病毒或含一種以上病毒元素的混合病毒的系統。非病毒輸送系統包括陽離子脂質體和陽離子聚合物，是DNA輸送所屬領域內熟知的系統。也可使用物理輸送系統，如透過「基因槍」。肽或核酸編碼的肽可以是一種融合蛋白，例如，含刺激T細胞進行上述CDR的表位。

【0768】 本發明的藥劑也可能包括一種或多種佐劑。佐劑是那些非特異性地增強或加強免疫反應的物質（例如，透過 CD8-陽性 T細胞和輔助 T(T_H) 細胞介導的對一種抗原的免疫應答，因此被視為對本發明的藥劑有用。適合的佐劑包括（但不僅限於）1018ISS、鋁鹽、AMPLIVAX®、AS15、BCG、CP-870,893、CpG7909、CyaA、dSLIM、鞭毛蛋白或鞭毛蛋白衍生的 TLR5 配體、FLT3 配體、GM-CSF、IC30、IC31、咪喹莫特（ALDARA®）、resiquimod、ImuFact IMP321、白細胞介素 IL-2、IL-13、IL-21、干擾素 α 或 β，或其聚乙二醇衍生物、IS Patch、ISS、ISCOMATRIX、ISCOMs、JuvImmune®、LipoVac、MALP2、MF59、單磷醯脂A、Montanide IMS 1312、Montanide ISA 206、Montanide ISA 50V、Montanide ISA-51、水包油和油包水乳狀液、OK-432、OM-174、OM-197-MP-EC、ONTAK、OspA、PepTel® 載體系統、基於聚丙交酯複合乙交酯[PLG] 和右旋糖苷微粒、重組人乳鐵傳遞蛋白 SRL172、病毒顆粒和其他病毒樣顆粒、YF-17D、VEGF trap、R848、β-葡聚糖、Pam3Cys、源自皂角苷、分支桿菌提取物和細菌細胞壁合成模擬物的 Aquila 公司的 QS21 刺激子，以及其他專有佐劑，如：Ribi's Detox、Quil 或 Superfos。優選佐劑如：弗氏佐劑或 GM-CSF。前人對一些樹突狀細胞特異性免疫佐劑（如

MF59）及其製備方法進行了描述 （Allison and Krummel, 1995）。也可能使用細胞因子。一些細胞因子直接影響樹突狀細胞向淋巴組織遷移（如，TNF-），加速樹突狀細胞成熟為 T淋巴細胞的有效抗原提呈細胞（如，GM-CSF、IL-1 和 IL-4）（美國 5849589號專利，特別以其完整引用形式併入本文），並充當免疫佐劑（如 IL-12、IL-15、IL-23、IL-7、IFN-α、IFN-β）(Gabrilovich et al., 1996)。

【0769】 據報告，CpG 免疫刺激寡核苷酸可提高佐劑在疫苗中的作用。如果沒有理論的約束，CpG 寡核苷酸可透過 Toll 樣受體 (TLR) （主要為 TLR9）活化先天（非適應性）免疫系統從而起作用。CpG 引發的 TLR9 活化作用提高了對各種抗原的抗原特異性體液和細胞反應，這些抗原包括肽或蛋白抗原、活病毒或被殺死的病毒、樹突狀細胞疫苗、自體細胞疫苗以及預防性和治療性疫苗中的多糖結合物。更重要的是，它會增強樹突狀細胞的成熟和分化，導致 T_{H1} 細胞的活化增強以及細胞毒性 T淋巴細胞 (CTL) 生成加強，甚至 CD4 T細胞說明的缺失。甚至有疫苗佐劑的存在也能維持 TLR9 活化作用誘發的 T_{H1} 偏移，這些佐劑如：正常促進 T_{H2} 偏移的明礬或弗氏不完全佐劑 (IFA)。CpG 寡核苷酸與以下其他佐劑或配方一起製備或聯合給藥時，表現出更強的佐劑活性，如微粒、納米粒子、脂肪乳或類似製劑，當抗原相對較弱時，這些對誘發強反應尤為必要。他們還能加速免

疫反應，使抗原劑量減少約兩個數量級，在有些實驗中，對不含CpG 的全劑量疫苗也能產生類似的抗體反應(Krieg, 2006)。美國 6406705 B1 號專利對 CpG 寡核苷酸、非核酸佐劑和抗原結合使用促使抗原特異性免疫反應進行了描述。一種 CpG TLR9 拮抗劑為 Mologen 公司（德國柏林）的 dSLIM（雙幹環免疫調節劑），這是本發明藥物組合物的優選成分。也可使用其他如 TLR 結合分子，如：RNA 結合 TLR7、TLR8 和/或 TLR9。

【0770】 其他有用的佐劑例子包括（但不限於）化學修飾性 CpG（如 CpR、Idera）、dsRNA 模擬物，如，Poly(I:C) 及其衍生物（如：AmpliGen、Hiltonol、多聚-(ICLC)、多聚 (IC-R)、多聚 (I:C12U)）、非 CpG 細菌性 DNA 或 RNA 以及免疫活性小分子和抗體，如：環磷醯胺、舒尼替單抗、貝伐單抗®、西樂葆、NCX-4016、西地那非、他達拉非、伐地那非、索拉非尼、替莫唑胺、temsirolimus、XL-999、CP-547632、帕唑帕尼、VEGF Trap、ZD2171、AZD2171、抗-CTLA4、免疫系統的其他抗體靶向性主要結構（如：抗-CD40、抗-TGFβ、抗-TNFα受體）和 SC58175，這些藥物都可能有治療作用和/或充當佐劑。技術人員無需過度進行不當實驗就很容易確定本發明中有用的佐劑和添加劑的數量和濃度。

【0771】 首選佐劑是抗-CD40、咪喹莫特、瑞喹莫德、GM-CSF、環磷醯胺、舒尼替尼、貝伐單抗、干擾素α、

CpG 寡核苷酸及衍生物、多聚(I:C)及衍生物、RNA、西地那非和PLG或病毒顆粒的微粒製劑。

【0772】 本發明藥物組合物的一個優選實施方案中，佐劑從含集落刺激因子製劑中選擇，如粒細胞巨噬細胞集落刺激因子（GM-CSF，沙格司亭）、環磷醯胺、咪喹莫特、resiquimod 和干擾素-α。

【0773】 本發明藥物組合物的一個優選實施方案中，佐劑從含集落刺激因子製劑中選擇，如粒細胞巨噬細胞集落刺激因子（GM-CSF，沙格司亭）、環磷醯胺、咪喹莫特和 resimiquimod。在本發明藥物組合物的一個優選實施方案中，佐劑為環磷醯胺、咪喹莫特或resiquimod。更優選的佐劑是 Montanide IMS 1312、Montanide ISA 206、Montanide ISA 50V、Montanide ISA-51、聚-ICLC (Hiltonol®) 和抗CD40 mAB或其組合物。

【0774】 此組合藥物為非腸道注射使用，如皮下、皮內、肌肉注射，也可口服。為此，肽和其他選擇性分子在藥用載體中分解或懸浮，優選為水載體。此外，組合物可包含輔料，如：緩衝劑、結合劑、衝擊劑、稀釋劑、香料、潤滑劑等。這些肽也可與免疫刺激物質合用，如：細胞因子。可用於此類組合物的更多輔料可在從 A. Kibbe 所著的 Handbook of Pharmaceutical Excipients (Kibbe, 2000) 等書中獲知。此組合藥物可用於阻止、

預防和/或治療腺瘤或癌性疾病。例如，EP2112253 中有示例製劑。

【0775】 重要的是要認識到，透過本發明的疫苗引發的免疫應答在不同的細胞階段和開發的不同階段攻擊癌症。而且不同的癌症相關信號通路被攻擊。這相對於其他疫苗的優勢，這些疫苗只針對一個或幾個靶標，這可能會導致腫瘤很容易適應於攻擊（腫瘤逃逸）。此外，並非所有的個體腫瘤都表達相同模式的抗原。因此，幾個腫瘤相關肽的組合確保了每個腫瘤都承擔至少一些靶標。該組合物以這樣的方式設計，預期每個腫瘤可表達幾種抗原並覆蓋腫瘤生長和維持所需要的幾種獨立的途徑。因此，疫苗可易於「現成的」用於較大患者群體。這意味著，預選擇接受疫苗治療的患者可限制為 HLA 分型，無需抗原表達的任何額外的生物標誌物評估，但仍然確保多個靶標同時被誘導的免疫應答攻擊，這對於療效很重要(Banchereau et al., 2001; Walter et al., 2012)。

【0776】 本文所用的「支架」一詞是指與（如抗原）決定因子特異性結合的分子。在一項實施方案中，支架是能夠引導其所連接的實體（例如，（第二）抗原結合部分）至目標靶點，例如，至特定類型的腫瘤細胞或承載抗原決定簇的腫瘤基質（如根據目前申請中肽和 MHC 的複合體）。在另一項實施例中，支架能夠透過其靶抗原（例如 T細胞受體複合體抗原）活化信號通路。支架包括但不限

於抗體及其片段，抗體的抗原結合區，其包含抗體重鏈可變區和抗體輕鏈可變區，結合的蛋白包括至少一個錨蛋白重複序列基元和單域抗原結合（SDAB）分子、適體、（可溶）TCR 和（經修飾的）細胞，例如同種異體或自體 T 細胞。為了評估某個分子是否是結合至靶點的支架，可進行結合測定。

【0777】「特定」結合系指，與其他天然肽-MHC 複合體相比，該支架與感興趣的肽-MHC複合體更好地結合，結合程度為，擁有能夠殺死承載特定靶點細胞的活性分子的支架不能夠殺死無特定靶點但提呈一個或多個其他肽-MHC複合體的另一細胞。如果交叉反應性肽-MHC 的肽並不是天然的，即，並非來自人 HLA-多肽組，則結合至其他肽-MHC 複合體是無關緊要的。評估靶細胞殺傷的測試在本領域中是公知的。它們應該含有未改變的肽-MHC 提呈的靶細胞（原發細胞或細胞系）或載有肽的細胞進行，以便達到天然肽-MHC 的水準。

【0778】各支架可包括一個標記，其透過確定是否存在或不存在標籤所提供的信號可檢測到結合支架。例如，該支架可用螢光染料或任何其他適用的細胞標記分子進行標記。此類標記分子是本領域中公知的。例如，透過螢光染料進行的螢光標記可透過螢光或鐳射掃描顯微術或流式細胞術提供結合適體的視覺化。

【0779】各支架可與第二個活性分子（例如 IL-21、抗 CD3、抗 CD28）共軛。

【0780】 關於多肽支架的進一步資訊，可參閱，例如，在 WO 2014/071978A1 背景技術部分，並作為參考文獻引用。

【0781】 本發明還涉及適體。適體（例如，參見 WO 2014/191359 及其中引用的文獻）是短的單鏈核酸分子，其可以折疊為所定義的三維結構並識別特定的靶標結構。它們似乎是開發靶向治療的合適替代方法。適體已顯示可選擇性與具有高親和力和特異性的複合體靶標相結合。

【0782】 識別細胞表面分子的適體在過去十年內已經確定，並為開發診斷和治療方法提供了手段。由於適體已顯示幾乎無毒性和免疫原性，因此，它們是生物醫學應用中有前景的候選物質。事實上適體，例如攝護腺特異性膜抗原識別適體，已被成功地用於靶向治療並在體內模型的異種移植物中顯示出功能。此外，認識到特定腫瘤細胞系的適體也已確定。

【0783】 可選擇 DNA 適體來揭示各種癌細胞的廣譜識別屬性，特別是那些來自於實體瘤的細胞，而非致瘤和主要健康細胞不被識別。如果所識別的適體不僅識別腫瘤特異性子類型，而且與一系列腫瘤相互作用，這使適體適用于作為所謂的廣譜診斷和治療手段。

【0784】 此外，用流式細胞儀對細胞結合行為的研究顯示，適體在納摩爾範圍內顯示出很好的親和力。

【0785】 適體用於診斷和治療目的。此外，也可能顯示，一些適體被腫瘤細胞吸取，因而可作為抗癌劑靶向遞送的分子賦形劑，例如 siRNA 進入腫瘤細胞。

【0786】 可選擇適體針對複合體的靶標，如細胞和組織以及包含、優選包括根據任何SEQ ID NO 1 至SEQ ID NO 640 的一個序列、根據當前發明的肽複合體與 MHC 分子，使用細胞 SELEX(透過指數富集的配體系統進化)技術。

【0787】 本發明中的肽可用于生成和開發出針對 MHC/肽複合物的特定抗體。這些抗體可用於治療，將毒素或放射性物質靶向病變組織。這些抗體的另一用途是為了成像之目的（如 PET）將放射性核素靶向病變組織。這可有助於檢測小轉移灶或確定病變組織的大小和準確位置。

【0788】 因此，本發明的另一方面是提出產生特異性結合至與 HLA 限制性抗原絡合的 I 或 II 類人主要組織相容性複合體 (MHC) 的一種重組抗體的方法，該方法包括：用可溶形式的與 HLA 限制性抗原絡合的 (MHC) I 或 II 類分子對包含表達所述主要組織相容性說複合體 (MHC) I 或 II 類的基因工程非人哺乳動物進行免疫；將 mRNA 分子與產生所述非人哺乳動物細胞的抗體分離；產生一個噬菌體顯示庫，顯示由所述 mRNA 分子編碼的蛋白分子；以及將至少一個噬菌體與所述噬菌體顯示庫分離，所述的至少一個噬菌體顯示所述抗體特異性地結

合至與 HLA 限制性抗原絡合的所述人主要組織相容性說複合體（MHC）I 或 II 類。

【0789】 本發明的另一方面提出一種抗體，其特異性結合至與一種 HLA 限制性抗原絡合的 I 或 II 類人主要組織相容性說複合體（MHC），其中該抗體優選為多克隆抗體、單克隆抗體、雙特異性抗體和/或嵌合抗體。

【0790】 產生這種抗體和單鏈 I 類主要組織相容性複合物的相應方法，以及產生這些抗體的其他工具在 WO 03/068201、WO 2004/084798、WO 01/72768、WO 03/070752 以及出版物（Cohen et al., 2003a; Cohen et al., 2003b; Denkberg et al., 2003）中進行了披露，為了本發明之目的，所有參考文獻透過引用被完整地併入本文。

【0791】 優選地，該抗體與複合體的結合親和力低於 20 納摩爾，優選為低於 10 納摩爾，這在本發明情況下也被視為具有「特異性」。

【0792】 本發明涉及一種肽，包含選自SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:640組成的組的一個序列或該序列的與SEQ ID NO:1 至SEQ ID NO:640 具有 88% 同源性（優選為相同）的一種變體，或誘導與所述變異肽發生T細胞交叉反應的一種變體，其中，所述肽不是基本的全長多肽。

【0793】 本發明進一步涉及一種肽，包含選自SEQ ID NO:1 至SEQ ID NO:640 組成的組的一個序列、或與

SEQ ID NO:1 至SEQ ID NO:640 具有至少 88% 同源性（優選為相同）的一種變體，其中所述肽或變體的總長度為8至100個、優選為8至30個、最優選為 8 至 14 個氨基酸。

【0794】 本發明進一步涉及本發明的肽，其具有與主要組織相容性複合體（MHC）I 或 II 類分子結合的能力。

【0795】 本發明進一步涉及本發明中的肽，其中肽系由或基本系由根據SEQ ID NO:1 至SEQ ID NO:640 的一個氨基酸序列組成。

【0796】 本發明進一步涉及本發明的肽，其中該肽（在化學上）被修飾和/或包含非肽鍵。

【0797】 本發明進一步涉及本發明的肽，其中該肽為融合蛋白的一部分，特別包括 HLA-DR 抗原相關不變鏈（Ii）的 N-端氨基酸，或其中該肽與一種抗體（例如，樹突狀細胞特定抗體）融合。

【0798】 本發明進一步涉及一種核酸，其編碼本發明所述肽，前提是該肽並非完整（完全）的人蛋白。

【0799】 本發明進一步涉及一種本發明的核酸，為 DNA、cDNA、PNA、RNA，也可能為其組合物。

【0800】 本發明進一步涉及一種能表達本發明核酸的表達載體。

【0801】 本發明進一步涉及本發明的一種肽、本發明的一種核酸或本發明的一種藥用表達載體，特別是用於治療卵巢癌。

【0802】 本發明進一步涉及含本發明核酸或本發明表達載體的一種宿主細胞。

【0803】 本發明進一步涉及本發明的宿主細胞，其為抗原提呈細胞，優選為樹突細胞。

【0804】 本發明進一步涉及配製本發明一種肽的一種方法，所述方法包括培養本發明的宿主細胞和從所述宿主細胞或其培養基中分離肽。

【0805】 本發明進一步涉及本發明中的方法，其中抗原透過與足夠量的含抗原提成細胞的抗原結合被載入表達於合適抗原提呈細胞表面的 I 或 II 類 MHC分子。

【0806】 本發明進一步涉及本發明的方法，其中該抗原提呈細胞包括一個表達載體，該載體有能力表達含SEQ ID NO:1 至SEQ ID NO:640 的肽或所述變體氨基酸序列。

【0807】 本發明進一步涉及以本發明方法製造的活化T細胞，其中所述 T細胞有選擇性地識別一種細胞，該細胞異常表達含一種本發明氨基酸序列的多肽。

【0808】 本發明進一步涉及一種殺傷患者靶細胞的方法，其中患者的靶細胞異常表達含本發明任何氨基酸序列的多肽，該方法包括給予患者本發明的有效量 T細胞。

【0809】 本發明進一步涉及任何所述肽、本發明的一種核酸、本發明的一種表達載體、本發明的一種細胞、本發明一種作為藥劑或製造藥劑的活化細胞毒性 T淋巴細胞

的用途。本發明進一步涉及一種本發明的用途，其中藥劑可有效抗癌。

【0810】 本發明進一步涉及一種本發明的用途，其中該藥劑為一種疫苗。本發明進一步涉及一種本發明的用途，其中藥劑可有效抗癌。

【0811】 本發明還一般涉及本發明的用途，其中所述癌細胞為卵巢癌細胞或其他實體或血液腫瘤細胞，如：卵巢癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎癌、腦癌、結腸癌或直腸癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌。

【0812】 本發明進一步涉及一種基於本發明肽的特定標誌物蛋白和生物標誌物，在此成為「靶標」，其可用於診斷和/或判斷卵巢癌的預後。本發明還涉及這些供癌症治療使用的新靶點。

【0813】 本文中術語「抗體」為廣義上的定義，既包括多克隆也包括單克隆抗體。除了完整或「全部」的免疫球蛋白分子，「抗體」這一術語還包括這些免疫球蛋白分子和人源化免疫球蛋白分子的片段（如，CDR、Fv、Fab和Fc片段）或聚合物，只要它們表現出本發明的任何期望屬性（例如，卵巢癌標誌物（多）肽的特異性結合、將毒素傳遞給癌症標誌物基因表達水準增加時的卵巢癌細胞和/或抑制卵巢癌標誌物多肽的活性）。

【0814】 只要有可能，本發明的抗體可從商業來源購買。本發明的抗體也可能使用已知的方法制得。技術人員會瞭解全長卵巢癌標誌物多肽或其片段可用于製備本發明的抗體。用於產生本發明抗體的多肽可部分或全部地由天然源經純化而得，也可利用重組 DNA 技術生產。

【0815】 例如，本發明的編碼肽的 cDNA，例如，該肽為根據SEQ ID NO:1 至SEQ ID NO:640 多肽的肽，或其中一個變體或片段，可在原核細胞中（如：細菌）或真核細胞（如：酵母、昆蟲或哺乳動物細胞）中表達，之後，可純化重組蛋白，並用於產生一種特異性結合用於產生本發明抗體的卵巢癌標誌物多肽的單克隆或多克隆抗體製劑。

【0816】 本領域的技術人員會認識到，兩種或兩種以上不同集合的單克隆抗體或多克隆抗體能最大限度地增加獲得一種含預期用途所需的特異性和親和力（例如，ELISA 法、免疫組織化學、體內成像、免疫毒素療法）的抗體的可能性。根據抗體的用途，用已知的方法對其期望活性進行測試（例如，ELISA 法、免疫組織化學、免疫治療等；要獲取產生和測試抗體的進一步指導，請參閱，例如，Greenfield, 2014 (Greenfield, 2014)）。例如，該抗體可用 ELISA 法或免疫印跡法、免疫組織化學染色福馬林固定的癌組織或冰凍的組織切片進行檢測。在初次體外表徵後，用於治療或體內診斷用途的抗體根據已知的臨床測試方法進行檢測。

【0817】 此處使用的術語「單克隆抗體」系指從大量同質抗體中獲得的一種抗體，即，由相同的抗體組成的抗體群，但可能少量提呈的自然突變除外。此處所述的單克隆抗體具體包括「嵌合」抗體，其中一部分重鏈和/或輕鏈與從特定物種中獲得的抗體或屬於特定抗體類型和分類型抗體的相應序列相同（同質），同時，剩餘鏈與從其他物種中獲得的抗體或屬於特定抗體類型和子類型抗體的相應序列以及這些抗體的片段相同（同質），只要他們表現出預期的拮抗活性（美國 4816567 號專利，其在此以其整體併入）。

【0818】 本發明的單克隆抗體可能使用雜交瘤方法制得。在雜交瘤方法中，老鼠或其他適當的宿主動物，通常用免疫製劑以引發產生或能產生將特異性結合至免疫製劑的抗體。或者，淋巴細胞可在體外進行免疫。

【0819】 單克隆抗體也可由 DNA 重組方法制得，如：美國 4816567 號專利所述。編碼本發明單克隆抗體的 DNA 可很容易地使用傳統程序進行分離和測序（例如：透過使用能與編碼鼠抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針）。

【0820】 體外方法也適用於製備單價抗體。抗體消化以產生抗體的片段，尤其是 Fab 片段，可以透過使用本領域已知的常規技術完成。例如，可以透過使用木瓜蛋白酶完成消化。木瓜蛋白酶消化的實施例在 WO 94/29348 和美國 4342566 號專利中有描述。抗體的木瓜蛋白酶

消化通常產生兩種相同的抗原結合性片段，稱為 Fab 片段（每個片段都有一個抗原結合點）和殘餘 Fc 片段。胃蛋白酶處理產生一個 $F(ab')_2$ 片段和一個 pFc' 片段。

【0821】 抗體片段，不論其是否附著於其他序列，均可包括特定區域或特定氨基酸殘基的插入、刪除、替換、或其他選擇性修飾，但前提是，片段的活性與非修飾的抗體或抗體片段相比沒有顯著的改變或損害。這些修飾可提供一些額外的屬性，如：刪除/添加可與二硫鍵結合的氨基酸，以增加其生物壽命、改變其分泌特性等。在任何情況下，抗體片段必須擁有生物活性的特性，如：結合活性、調節結合域的結合力等。抗體的功能性或活性區域可透過蛋白特定區域的基因突變、隨後表達和測試所表達的多肽進行確定。這些方法為本行業技術人員所熟知，可包括編碼抗體片段的核酸的特定位點基因突變。

【0822】 本發明的抗體可進一步包括人源化抗體或人抗體。非人（如：鼠）抗體的人源化形式為嵌合抗體免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段（如：Fv、Fab、Fab'或抗體的其他抗原結合序列），其中包含從非人免疫球蛋白中獲得的最小序列。人源化抗體包括人免疫球蛋白（受體抗體），其中來自受體互補決定區(CDR)的殘基被來自非人物種（供體抗體）（如具有與其特異性、親和力和能力的小鼠、大鼠或兔子）CDR的殘基取代。在某些情況下，人類免疫球蛋白的Fv框架(FR)殘基被相應的非人殘基取代。人源化抗體可能還包括既非受體抗體、也非輸

入CDR或框架序列中發現的殘基。一般來說，人源化抗體將包括幾乎所有的至少一個、通常為二個可變域，其中，全部或幾乎全部的CDR區域均對應於非人免疫球蛋白的區域並且全部或幾乎全部的FR區域均為人免疫球蛋白相同序列的區域。理想情況是，人源化抗體還將包括至少免疫球蛋白恒定區(Fc)的一部分，通常是人免疫球蛋白的恒定區的一部分。

【0823】 人源化非人抗體的方法為本行業所熟知。一般來說，人源化抗體具有一個或多個從非人源頭引入的氨基酸殘基。這些非人氨基酸殘基往往被稱為「輸入」殘基，通常從「輸入」可變域中獲得。人源化基本上可以透過將齧齒動物 CDR 或 CDR 序列取代為相應的人抗體序列而完成。因此，這種「人源化」抗體為嵌合抗體（美國4816567號專利），其中大大少於完整的人可變域被來自於非人物種的相應序列取代。在實踐中，人源化抗體通常為人抗體，其中有些CDR殘基以及可能的一些FR殘基被來自齧齒動物抗體中的類似位點的殘基取代。

【0824】 可使用免疫後在內源性免疫球蛋白產生缺失時能產生完整人抗體的轉基因動物（如：小鼠）。例如，它被描述為，嵌合和種系突變小鼠中的抗體重鏈連接區域基因的純合性缺失導致內源性抗體生成的完全抑制。在此種系變種小鼠中人種系免疫球蛋白基因陣列的轉移在抗原挑戰後將導致人抗體的生成。人抗體也可在噬菌體展示庫中產生。

【0825】 本發明的抗體優選為透過藥用載體的形式給予受試者。通常，在製劑中使用適量的藥用鹽，以使製劑等滲。藥用載體的例子包括生理鹽水、林格氏液和葡萄糖溶液。溶液的 pH 值優選為約 5 至8，更優選為約 7 至 7.5。此外，載體還包括緩釋製劑，如：含有抗體的固體疏水性聚合物半透性基質，其中基質為有形物品形式，如：薄膜、脂質體或微粒。本行業的技術人員熟知，某些載體可能為更優選，取決於例如，抗體的給藥途徑和濃度。

【0826】 該抗體可透過注射（如：靜脈內、腹腔內、皮下、肌肉內）或透過輸注等其他方法給予受試者、患者或細胞，確保其以有效的形式傳輸到血液中。這些抗體也可以透過瘤內或瘤周途徑給予，從而發揮局部和全身的治療作用。局部或靜脈注射為優選。

【0827】 抗體給藥的有效劑量和時間表可根據經驗確定，並且作出此類決定屬本行業的技術範圍內。本行業的技術人員會明白，必須給予的抗體劑量根據以下因素會有所不同，例如：接受抗體的受試者、給藥途徑、使用的抗體以及其他正在使用的藥物的特定類型。單獨使用的抗體的通常日劑量可能為約 1 μg/kg 至最多 100 mg/kg 體重或更多，這取決於上述因素。給予抗體，優選為治療卵巢癌後，治療抗體的療效可透過技術人員熟知的不同方法評估。例如：接受治療的受試者癌症的大小、數量和/或分佈可使用標準腫瘤成像技術進行監測。因治療而給予的抗體與不給予抗體時的病程相比，可阻止腫瘤生長、導致

腫瘤縮小、和/或阻止新腫瘤的發展，這樣的抗體是一種有效治療癌症的抗體。

【0828】 本發明的另一方面提出了製備識別特異性肽-MHC複合物的可溶性T細胞受體（sTCR）的一種方法。這種可溶性T細胞受體可從特異性 T細胞克隆中產生，並且它們的親和力可以透過互補決定區靶向誘變而增加。為了 T細胞受體選擇之目的，可以使用噬菌體展示（美國2010/0113300，（Liddy et al., 2012））。為了在噬菌體展示期間以及實際使用為藥物時穩定 T細胞受體之目的，可透過非天然二硫鍵、其他共價鍵（單鏈T細胞受體）或透過二聚化結構域連接 α 和 β 鏈（Boulter et al., 2003; Card et al., 2004; Willcox et al., 1999）。T細胞受體可以連接到毒素、藥物、細胞因子（參見US 2013/0115191）、域招募效應細胞，如抗 CD3 域等，以便對靶細胞執行特定的功能。此外，它可能表達於用於過繼轉移的 T細胞。進一步的資訊可在 WO 2004/033685A1 和 WO 2004/074322A1 中找到。 sTCR 的組合在 WO 2012/056407A1 中進行了描述。WO 2013/057586A1 中公開了製備的進一步的方法。

【0829】 此外，可用本發明的肽和/或 TCR 或抗體或其他結合分子在活檢樣本的基礎上驗證病理師對癌症的診斷。

【0830】 該抗體或 TCR 也可用於體內診斷實驗。一般來說，抗體用放射性核素標記（如：^{111}In、^{99}Tc、^{14}C、^{131}I、^{3}H、^{32}P 或 ^{35}S），從而可免疫閃爍掃描法使腫瘤局限化。在一實施方案中，其中的抗體或片段與兩個或兩個以上選自包括上述蛋白的組的蛋白質靶標的細胞外域結合，並且親和力值（Kd）低於 1 x 10μM。

【0831】 診斷用抗體可透過各種影像學方法使用適合檢測的探針進行標記。探針檢測方法包括但不限於，螢光、光、共聚焦和電鏡方法；磁共振成像和光譜學技術；透視、電腦斷層掃描和正電子發射斷層掃描。合適的探針包括但不限於，螢光素、羅丹明、曙紅及其它螢光團、放射性同位素、黃金、釓和其他稀土、順磁鐵、氟-18 和其他正電子發射放射性核素。此外，探針可能是雙功能或多功能的，並且用一種以上的上述方法可進行檢測。這些抗體可用所述的探針直接或間接進行標記。抗體探針的連接，包括探針的共價連接、將探針融合入抗體、以及螯合化合物的共價連接從而結合探針、以及其他本行業熟知的方法。對於免疫組織化學方法，疾病組織樣本可能是新鮮或冷凍或可能包埋於石蠟中以及用福馬林等防腐劑固定。固定或包埋的切片包括與標記一抗和二抗接觸的樣本，其中該抗體用於檢測原位 蛋白的表達。

【0832】 本發明的另一方面包括一種體外製備活化的T細胞的方法，該方法包括將 T細胞與載有抗原的人MHC分子進行體外連接，這些分子在合適的抗原提呈細

胞表面表達足夠的一段時間從而以抗原特異性方式活化T細胞，其中所述抗原為根據本發明所述的一種肽。優選情況是足夠量的抗原與抗原提呈細胞一同使用。

【0833】 優選情況是，哺乳動物細胞的TAP肽轉運載體缺乏或水準下降或功能降低。缺乏TAP肽轉運載體的適合細胞包括T2、RMA-S和果蠅細胞。TAP是與抗原加工相關的轉運載體。

【0834】 人體肽載入的缺陷細胞株T2從屬美國菌種保藏中心（ATCC, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland 20852，美國）目錄號CRL1992；果蠅細胞株Schneider 2號株從屬ATCC目錄CRL 19863；小鼠RMA-S細胞株Ljunggren等人描述過（Ljunggren and Karre, 1985）。

【0835】 優選情況是，宿主細胞在轉染前基本上不表達MHC I類分子。刺激因子細胞還優選為表達對T細胞共刺激信號起到重要作用的分子，如，B7.1、B7.2、ICAM-1和LFA 3中的任一種分子。大量MHC I類分子和共刺激分子的核酸序列可從GenBank和EMBL資料庫中公開獲得。

【0836】 當MHC I類表位用作一種抗原時，T細胞為CD8陽性T細胞。

【0837】 如果抗原提呈細胞受到轉染而表達這種表位，則優選的細胞包括一個表達載體，該載體有能力表達

含SEQ ID NO:1 至SEQ ID NO:640 的肽或變體氨基酸序列。

【0838】 可使用其他一些方法來體外生成 T細胞。例如，自體腫瘤浸潤性淋巴細胞可用于生成 CTL。Plebanski 等人在 (Plebanski et al., 1995) 使用自體外周血淋巴細胞 (PLB) 制得 T細胞。另外，也可能用肽或多肽脈衝處理樹突狀細胞或透過與重組病毒感染而製成自體 T細胞。此外，B 細胞可用於製備自體 T細胞。此外，用肽或多肽脈衝處理或用重組病毒感染的巨噬細胞可用於配製自體 T細胞。S. Walter 等人在 (Walter et al., 2003) 中描述了透過使用人工抗原提呈細胞 (aAPC) 體外活化T細胞，這也是生成作用於所選肽的T細胞的一種合適方法。在本發明中，根據生物素：鏈黴素生物化學方法透過將預製的MHC：肽複合物耦合到聚苯乙烯顆粒（微球）而生成 aAPC。該系統實現了對 aAPC 上的 MHC 密度進行精確調節，這使得可以在血液樣本中選擇地引發高或低親合力的高效抗原特異性 T細胞反應。除了 MHC：肽複合物外，aAPC 還應攜運含共刺激活性的其他蛋白，如耦合至表面的抗-CD28 抗體。此外，此類基於 aAPC 的系統往往需要加入適當的可溶性因子，例如，諸如白細胞介素 12 的細胞因子。

【0839】 也可用同種異體細胞制得 T細胞，在 WO 97/26328 中詳細描述了一種方法，以參考文獻方式併

入本文。例如，除了果蠅細胞和 T2 細胞，也可用其他細胞來提呈肽，如 CHO 細胞、杆狀病毒感染的昆蟲細胞、細菌、酵母、牛痘感染的靶細胞。此外，也可使用植物病毒（例如，參閱 Porta 等人在 (Porta et al., 1994) 中描述了將豇豆花葉病毒開發為一種提呈外來肽的高產系統。

【0840】 被活化的 T細胞直接針對本發明中的肽，有助於治療。因此，本發明的另一方面提出了用本發明前述方法制得的活化T細胞。

【0841】 按上述方法製成的活化T細胞將會有選擇性地識別異常表達含SEQ ID NO:1 至SEQ ID NO 640 氨基酸序列的多肽。

【0842】 優選情況是，T細胞透過與其含 HLA/肽複合物的 TCR 相互作用（如，結合）而識別該細胞。T細胞是殺傷患者靶細胞方法中有用的細胞，其靶細胞異常表達含本發明中氨基酸序列的多肽。此類患者給予有效量的活化T細胞。給予患者的 T細胞可能源自該患者，並按上述方法活化（即，它們為自體 T細胞）。或者，T細胞不是源自該患者，而是來自另一個人。當然，優選情況是該供體為健康人。發明人使用「健康個人」系指一個人一般狀況良好，優選為免疫系統合格，更優選為無任何可很容易測試或檢測到的疾病。

【0843】 根據本發明，CD8-陽性 T細胞的體內靶細胞可為腫瘤細胞（有時表達 MHC-II 類抗原）和/或腫瘤

周圍的基質細胞（腫瘤細胞）（有時也表達 MHC-II 類抗原；（Dengjel et al., 2006））。

【0844】 本發明所述的T細胞可用作治療性組合物中的活性成分。因此，本發明也提出了一種殺傷患者靶細胞的方法，其中患者的靶細胞異常表達含本發明中氨基酸序列的多肽，該方法包括給予患者上述有效量的 T細胞。

【0845】 發明人所用的「異常表達」的意思還包括，與正常表達水準相比，多肽過量表達，或該基因在正常（健康）組織中未表達。「過量表達」系指多肽水準至少為正常組織中的 1.2 倍；優選為至少為正常組織中的 2 倍，更優選為至少 5 或 10 倍。

【0846】 T細胞可用本領域已知的方法制得（如，上述方法）。

【0847】 T細胞繼轉移方案為本領域所熟知的方案。綜述可發現於：Gattioni et al. 和 Morgan et al. (Gattinoni et al., 2006; Morgan et al., 2006)。

【0848】 本發明的另一個方面包括使用與 MHC 複合的肽，以生成 T細胞受體，其核酸被克隆並被引入至宿主細胞，優選為 T細胞。然後，該透過基因工程改變的 T細胞可轉給患者用於癌症治療。

【0849】 本發明的任一分子（即肽、核酸、抗體、表達載體、細胞，活化T細胞、T細胞受體或編碼核酸）都有益於治療疾病，其特點在於細胞逃避免疫反應的打擊。因此，本發明的任一分子都可用作藥劑或用於製造藥劑。這

種分子可單獨使用也可與本發明中的其他分子或已知分子聯合使用。

【0850】 本發明進一步提出了一種藥劑，其用於治療癌症，特別是卵巢癌和其他惡性腫瘤。

【0851】 本發明還涉及一種套件，其包括：

(a) 一個容器，包含上述溶液或凍乾粉形式的藥物組合物；

(b) 可選的第二個容器，其含有凍乾粉劑型的稀釋劑或重組溶液；和

(c) 可選的（i）溶液使用或（ii）重組和/或凍幹製劑使用的說明。

【0852】 該套件還步包括一個或多個 (iii) 緩衝劑，(iv) 稀釋劑，(v) 過濾液，(vi) 針，或 (v) 注射器。容器最好是瓶子、小瓶、注射器或試管，可以為多用途容器。藥物組合物最好是凍幹的。

【0853】 本發明中的套件優選包含一種置於合適容器中的凍幹製劑以及重組和/或使用說明。適當的容器包括，例如瓶子、西林瓶（如雙室瓶）、注射器（如雙室注射器）和試管。該容器可能由多種材料製成，如玻璃或塑膠。試劑盒和/或容器最好有容器或關於容器的說明書，指明重組和/或使用的方向。例如，標籤可能表明凍幹劑型將重組為上述肽濃度。該標籤可進一步表明製劑用於皮下注射。

【0854】 存放製劑的容器可使用多用途西林瓶，使得可重複給予（例如，2-6 次）重組劑型。該套件可進一步包括裝有合適稀釋劑（如碳酸氫鈉溶液）的第二個容器。

【0855】 稀釋液和凍幹製劑混合後，重組製劑中的肽終濃度優選為至少 0.15 mg/mL/肽 (=75μg)，不超過 3 mg/mL/肽 (=1500μg)。該套件還可包括商業和用戶角度來說可取的其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑，過濾液、針頭、注射器和帶有使用說明書的包裝插頁。

【0856】 本發明中的套件可能有一個單獨的容器，其中包含本發明所述的藥物組合物製劑，該製劑可有其他成分（例如，其他化合物或及其藥物組合物），也可無其他成分，或者每種成分都有其不同容器。

【0857】 優選情況是，本發明的套件包括與本發明的一種製劑，包裝後與第二種化合物（如佐劑（例如 GM-CSF）、化療藥物、天然產品、激素或拮抗劑、抗血管生成劑或抑制劑、凋亡誘導劑或螯合劑）或其藥物組合物聯合使用。該套件的成分可進行預絡合或每種成分在給予患者之前可放置於單獨的不同容器。該套件的成分可以是一種或多種溶液，優選為水溶液，更優選為無菌水溶液。該套件的成分也可為固體形式，加入合適的溶劑後轉換為液體，最好放置於另一個不同的容器中。

【0858】 治療套件的容器可能為西林瓶、試管、燒瓶、瓶子、注射器、或任何其他盛裝固體或液體的工具。通常，當成分不只一種時，套件將包含第二個西林瓶或其他容

器，使之可以單獨定量。該套件還可能包含另一個裝載藥用液體的容器。優選情況是，治療套件將包含一個設備（如，一個或多個針頭、注射器、滴眼器、吸液管等），使得可注射本發明的藥物（本套件的組合物）。

【0859】 本發明的藥物配方適合以任何可接受的途徑進行肽給藥，如口服（腸道）、鼻內、眼內、皮下、皮內、肌內，靜脈或經皮給藥。優選為皮下給藥，最優選為皮內給藥，也可透過輸液泵給藥。

【0860】 由於本發明的肽從卵巢癌中分離而得，因此，本發明的藥劑優選用於治療卵巢癌。

【0861】 本發明進一步涉及為個體患者製備個體化藥物的一種方法，其中包括：製造含選自預篩選 TUMAP 存儲庫至少一種肽的藥物組合物，其中藥物組合物中所用的至少一種肽選擇為適合於個體患者。在一項實施方案中，藥物組合物為一種疫苗。該方法也可以改動以產生下游應用的 T細胞克隆物，如：TCR 隔離物或可溶性抗體和其他治療選擇。

【0862】 「個體化藥物」系指專門針對個體患者的治療，將僅用於該等個體患者，包括個體化活性癌症疫苗以及使用自體組織的過繼細胞療法。

【0863】 如本文所述，「存儲庫」應指已經接受免疫原性預篩查和/或在特定腫瘤類型中過量提呈的一組或一系列肽。「存儲庫」一詞並不暗示，疫苗中包括的特定肽已預先製造並儲存於物理設備中，雖然預期有這種可能性。

明確預期所述肽可以用於新製造每種個體化疫苗，也可能被預先製造和儲存。存儲庫（例如，資料庫形式）由腫瘤相關肽組成，其在各種 HLA-A HLA-B 和 HLA-C 等位元基因卵巢癌患者的腫瘤組織中高度過度表達。其可能含有包括 MHC I 類和 MHC II 類肽或拉長的 MHC I 類肽。除了從幾種卵巢癌組織中採集的腫瘤相關肽外，存儲庫還可能包含 HLA-A*02 和 HLA-A*24 標記肽。這些肽可對 TUMAP 誘導的 T細胞免疫進行量化比較，從而可得出疫苗抗腫瘤反應能力的重要結論。其次，在沒有觀察到來自患者「自身」抗原 TUMAP 的任何疫苗誘導的 T細胞反應時，它們可作為來自「非自身」抗原的重要陽性對照肽。第三，它還可對患者的免疫功能狀態得出結論。

【0864】 存儲庫的 TUMAP 透過使用一種功能基因組學方法進行鑒定，該方法結合了基因表達分析、質譜法和 T細胞免疫學 (XPresident ®)。該方法確保了只選擇真實存在于高百分比腫瘤但在正常組織中不表達或僅很少量表達的 TUMAP 用於進一步分析。對於初始肽的選擇，患者卵巢癌樣本和健康供體的血液以循序漸進的方法進行分析：

1. 惡性材料的 HLA 配體用質譜法確定

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

3. 確定的 HLA 配體與基因表達資料進行比較。腫瘤組織上過度提呈或選擇性提呈的肽，優選為第 2 步中檢測到的選擇性表達或過量表達基因所編碼的考慮為多肽疫苗的合適候選 TUMAP。

4. 文獻檢索以確定更多證據以支持確認為 TUMP 的肽的相關性

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

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

【0865】 一方面，在將所述肽加入存儲庫之前，對其進行篩查以瞭解免疫原性。舉例來說（但不限於此），納入存儲庫的肽的免疫原性的確定方法包括體外 T細胞活化，具體為：用裝載肽/MHC 複合物和抗 CD28 抗體的人工抗原提呈細胞反復刺激來自健康供體的 CD8+ T細胞。

【0866】 這種方法優選用於罕見癌症以及有罕見表達譜的患者。與含目前開發為固定組分的多肽雞尾酒相反的是，存儲庫可將腫瘤中抗原的實際表達於疫苗進行更高程度的匹配。在多目標方法中，每名患者將使用幾種「現成」肽的選定單一肽或組合。理論上來說，基於從 50 抗原

肽庫中選擇例如 5 種不同抗原肽的一種方法可提供大約 170萬 種可能的藥物產品（DP）組分。

【0867】 在一方面，選擇所述肽用於疫苗，其基於個體患者的適合性，並使用本發明此處或後文所述的方法。

【0868】 HLA 表型、轉錄和肽組學資料從患者的腫瘤材料和血液樣本中收集，以確定最合適每名患者且含有「存儲庫」和患者獨特（即突變）TUMAP 的肽。將選擇的那些肽選擇性地或過度表達于患者腫瘤中，並且可能的情況下，如果用患者個體 PBMC 進行檢測，則表現出很強的體外免疫原性。

【0869】 優選的情況是，疫苗所包括的肽的一種確定方法包括：(a) 識別由來自個體患者腫瘤樣本提呈的腫瘤相關肽（TUMAP）；(b) 將 (a) 中鑒定的肽與上述肽的存儲庫（資料庫）進行比對；且 (c) 從與患者中確定的腫瘤相關肽相關的存儲庫（資料庫）中選擇至少一種肽。例如，腫瘤樣本提呈的 TUMAP 的鑒定方法有：(a1) 將來自腫瘤樣本的表達資料與所述腫瘤樣本組織類型相對應的正常組織樣本的表達資料相比對，以識別腫瘤組織中過量表達或異常表達的蛋白；以及 (a2) 將表達資料與結合到腫瘤樣本中 I 類 MHC 和/或 II 類分子的 MHC 配體序列想關聯，以確定來源於腫瘤過量表達或異常表達的蛋白質的 MHC 配體。優選情況是，MHC 配體的序列的確定方法是：洗脫來自腫瘤樣本分離的 MHC分子結

合肽，並測序洗脫配體。優選情況是，腫瘤樣本和正常組織從同一患者獲得。

【0870】 除了使用存儲庫（資料庫）模型選擇肽以外，或作為一種替代方法，TUMAP 可能在新患者中進行鑒定，然後列入疫苗中。作為一種實施例，患者中的候選 TUMAP 可透過以下方法進行鑒定：(a1) 將來自腫瘤樣本的表達資料與所述腫瘤樣本組織類型相對應的正常組織樣本的表達資料相比對，以識別腫瘤組織中過量表達或異常表達的蛋白；以及 (a2) 將表達資料與結合到腫瘤樣本中 I 類 MHC 和/或 II 類分子的 MHC 配體序列想關聯，以確定來源於腫瘤過量表達或異常表達的蛋白質的 MHC 配體。作為另一實施例，蛋白的鑒定方法為可包含突變，其對於腫瘤樣本相對于個體患者的相應正常組織是獨特的，並且 TUMAP 可透過特異性靶向作用於變異來鑒定。例如，腫瘤以及相應正常組織的基因組可透過全基因組測序方法進行測序：為了發現基因蛋白質編碼區域的非同義突變，從腫瘤組織中萃取基因組 DNA 和 RNA，從外周血單核細胞 (PBMC) 中提取正常非突變基因組種系 DNA。運用的 NGS 方法只限于蛋白編碼區的重測序（外顯子組重測序）。為了這一目的，使用供應商提供的靶序列富集試劑盒來捕獲來自人樣本的外顯子 DNA，隨後使用 HiSeq2000（Illumina公司）進行測序。此外，對腫瘤的 mRNA 進行測序，以直接定量基因表達，並確認突變基因在患者腫瘤中表達。得到的數以

百萬計的序列讀數透過軟體演算法處理。輸出列表中包含突變和基因表達。腫瘤特異性體突變透過與 PBMC 衍生的種系變化比較來確定，並進行優化。然後，為了存儲庫可能測試新確定的肽瞭解如上所述的免疫原性，並且選擇具有合適免疫原性的候選 TUMAP 用於疫苗。

【0871】 在一個示範實施方案中，疫苗中所含肽透過以下方法確定：(a) 用上述方法識別由來自個體患者腫瘤樣本提呈的腫瘤相關肽 (TUMAP)；(b) 將 (a) 中鑒定的肽與進行腫瘤（與相應的正常組織相比）免疫原性和過量提呈預篩查肽的存儲庫進行比對；(c) 從與患者中確定的腫瘤相關肽相關的存儲庫中選擇至少一種肽；及 (d) 可選地在 (a) 中選擇至少一種新確定的肽，確認其免疫原性。

【0872】 在一個示範實施方案中，疫苗中所含肽透過以下方法確定：(a) 識別由來自個體患者腫瘤樣本提呈的腫瘤相關肽 (TUMAP)；以及 (b) 在 (a) 中選擇至少一種新確定的肽，並確認其免疫原性。

【0873】 一旦選定了用於個體化肽疫苗的肽時，則產生疫苗。該疫苗優選為一種液體製劑，包括溶解於 20-40% DMSO 之間，優選為約 30-35% DMSO，例如，約 33% DMSO 中的個體肽。

【0874】 列入產品的每種肽都溶於 DMSO 中。單個肽溶液濃度的選擇取決於要列入產品中的肽的數量。單肽-DMSO 溶液均等混合，以實現一種溶液中包含所有的

肽，且濃度為每肽~2.5 mg/ml。然後該混合溶液按照1：3比例用注射用水進行稀釋，以達到在 33% DMSO 中每肽 0.826 mg/ml 的濃度。稀釋的溶液透過 0.22 μm 無菌篩檢程序進行過濾。從而獲得最終本體溶液。

【0875】 最終本體溶液填充到小瓶中，在使用前儲存於 -20℃下。一個小瓶包含 700 μL 溶液，其中每種肽含有 0.578 mg。其中的 500 μL（每種肽約 400 μg）將用於皮內注射。

【0876】 本發明的肽除了用於治療癌症，也可用於診斷。由於肽由卵巢癌樣本產生，並且已確定這些肽在正常組織中不存在或水準較低，因此這些肽可用於診斷癌症是否存在。

【0877】 血液樣本中組織活檢物含請求項的肽，可有助於病理師診斷癌症。用抗體、質譜或其他本領域內已知的方法檢測某些肽可使病理師判斷該組織樣本為惡性的還是炎症或一般病變，也可用作卵巢癌的生物標誌物。肽基團的提呈使得能對病變組織進行分類或進一步分成子類。

【0878】 對病變標本中肽的檢測使得能對免疫系統治療方法的利益進行判斷，特別是如果 T- 淋巴細胞已知或預計與作用機制有關。MHC 表達的缺失是一種機制，充分說明了哪些受感染的惡性細胞逃避了免疫監視。因此，肽的提呈表明，分析過的細胞並沒有利用這種機制。

【0879】 本發明的肽可用於分析淋巴細胞對肽的反應（如 T細胞反應），或抗體對肽或 MHC分子絡合的肽發

生的反應。這些淋巴細胞反應可以作為預後指標，決定是否採取進一步的治療。這些反應也可以用作免疫療法中的替代反應指標，旨在以不同方式誘導淋巴細胞反應，如接種蛋白疫苗、核酸、自體材料、淋巴細胞過繼轉移。基因治療中，淋巴細胞對肽發生的反應可以在副作用的評估中考慮。淋巴細胞反應監測也可能成為移植療法隨訪檢查中的一種有價值的工具，如，用於檢測移植物抗宿主和宿主抗移植物疾病。

【0880】 下列描述優選方案的實施例將對本發明進行說明，並參照隨附圖表（但是不僅限於此）。考慮到本發明的目的，文中引用的所有參考文獻透過引用的方式併入在本文中。

實施例

實施例 1

細胞表面提呈的腫瘤相關肽的識別和定量

組織樣本

【0881】 患者的腫瘤組織獲得自 Asterand (Detroit, USA and Royston, Herts, UK)、Vald298Hebron 大學醫院 (Barcelona)、ProteoGenex Inc., (Culver City, CA, USA)、Stanford 癌症中心(Stanford, CA, USA)、蒂賓根大學醫院。正常（健康）組織獲得自 Asterand (Detroit, USA 和 Royston, Herts, UK)、Bio-Options Inc., CA, USA、BioServe, Beltsville, MD, USA、Capital

BioScience Inc., Rockville, MD, USA、Geneticist Inc., Glendale, CA, USA、日內瓦大學醫院、海德堡大學醫院、慕尼克大學醫院、ProteoGenex Inc., Culver City, CA, USA、德國蒂賓根大學醫院、京都府立醫科大學 (KPUM)。所有患者在手術或屍檢前都獲得了書面知情同意。切除後組織立即進行冷休克處理，在分離 TUMAP 前儲存於 -70°C 或以下。

從組織樣本中分離 HLA 肽

【0882】 根據方案 (Falk et al., 1991; Seeger et al., 1999) 略加修改，使用HLA-A*02特異性抗體BB7.2、HLA-A、HLA-B、HLAC特異性抗體W6/32、CNBr活化的瓊脂糖凝膠、酸處理和超濾方法以免疫沉澱法從實體組織中獲得了冷凍組織樣本的 HLA 肽庫。

質譜分析

【0883】 獲得的 HLA 肽庫根據其疏水性用反相色譜 (nanoAcquity UPLC system, Waters) 分離，洗脫肽用裝有電噴霧源的 LTQ- velos 融合雜交質譜 (ThermoElectron) 進行了分析。肽庫被直接載入填充有 1.7 μm C18 反相材料 (Waters) 的分析用熔煉石英微毛細管柱（75 μm 內徑x 250 mm），應用流速為 400 nL 每分鐘。隨後，使用來自流速為 300 nL每分鐘、濃度為10% 至 33% 溶劑 B 中的兩步180分鐘二元梯度法對肽進行分離。梯度由溶劑 A（含0.1% 甲酸

的水）和溶劑 B（含0.1 % 甲酸的乙腈）。金鍍膜玻璃毛細管 (PicoTip, New Objective) 用於引入到納升電噴霧源。使用前 5 (TOP5) 策略在資料依賴模式下操作 LTQ-Orbitrap 質譜儀。簡言之，首先以高精確品質完全掃描在 orbitrap 開始一個掃描週期 (R= 30 000)，之後用先前選定離子的動態排除技術在 orbitrap 中對 5 種含量最為豐富的前體離子進行 MS/MS 掃描 (R = 7500)。串聯質譜以 SEQUEST 和另一種手動控制器進行解讀。生成的自然肽破碎模式與合成序列相同參考肽的破碎模式進行比較後，確保了被識別的肽序列。

【0884】 無標記相對 LC-MS定量透過離子計數（即透過LC-MS功能提取和分析）來進行 (Mueller et al., 2007)。該方法假定肽的 LC-MS 信號區域與樣本中其豐度相關。提取的特徵透過充電狀態去卷積和保留時間校準進行進一步處理 (Mueller et al., 2008; Sturm et al., 2008)。最後，所有的 LC-MS 特徵與序列鑒定結果交叉引用，以將不同樣本和組織的定量資料與肽呈遞特徵結合。定量資料根據集中資料以兩層方式進行正態化處理，以說明技術和生物學複製變異。因此，每個被識別的肽均可與定量資料相關，從而可得出樣本和組織之間的相對定量。此外，對候選肽獲得的所有定量資料進行手動檢查，以確保資料的一致性，並驗證自動化分析的準確度。對於每種肽，計算了提呈圖，其顯示樣本平均提呈量以及複製變化。這些特徵使卵巢癌樣本與正常組織樣本的基線

值並列。示範性過度提呈肽的提呈譜示於圖 1 中。示範性肽的提呈分數見表 9。

【0885】 表 9：提呈分數。該表列出了與一系列正常組織相比在腫瘤上非常高度過量提呈 (+++)、與一系列正常組織相比在腫瘤上高度過量提呈 (++) 或與一系列正常組織相比在腫瘤上過量提呈 (+) 的肽。系列正常組織包括：脂肪組織、腎上腺、動脈、靜脈、骨髓、腦、中樞和周圍神經、結腸、直腸、小腸（包括十二指腸）、食道、膽囊、心臟、腎、肝、肺、淋巴結、單核白細胞、胰腺、腹膜、垂體、胸膜、唾液腺、骨骼肌、皮膚、脾、胃、胸腺、甲狀腺、氣管、輸尿管、膀胱。

序列 ID 號	序列	肽提呈
1	SLMEPPAVLLL	+++
2	SLLEADPFL	+++
3	SLASKLTTL	+++
4	GIMEHITKI	+++
5	HLTEVYPEL	+++
6	VLVSDGVHSV	+++
7	SLVGLLLYL	+++
8	FTLGNVVGMYL	+++
9	GAAKDLPGV	++
10	FLATFPLAAV	+++
11	KIFEMLEGV	+++
12	SLWPDPMEV	+++
13	YLMDESLNL	+++
14	AAYGGLNEKSFV	+++
15	VLLTFKIFL	+++
16	VLFQGQASL	++
17	GLLPGDRLVSV	+++
18	YLVAKLVEV	+++
20	RMIEYFIDV	+++
21	VLDELDMEL	+++
23	VLLDDIFAQL	+++
24	SLSDGLEEV	++

25	FLPDEPYIKV	+++
26	ALLELAEEL	+++
27	ILADIVISA	+
28	QLLDETSAITL	+++
29	KMLGIPISNILMV	++
30	LILDWVPYI	++
31	YLAPELFVNV	+++
32	KLDDLTQDLTV	+++
33	VLLSLLEKV	++
34	ILVEADSLWVV	+++
35	KINDTIYEV	+++
36	YVLEDLEVTV	+++
37	LLWDVVTGQSV	+++
38	FLLEDDIHVS	+++
39	SVAPNLPAV	+++
40	TLLVKVFSV	+++
41	SLMPHIPGL	+++
42	VLLQKIVSA	+++
43	VLSSLEINI	+
44	ILDPISSGFLL	+++
45	SLWQDIPDV	+++
46	ILTEENIHL	+++
47	ILLSVPLLVV	+++
48	ALAELYEDEV	+++
50	SLSELEALM	+++
51	LLPDLEFYV	+++
52	FLLAHGLGFLL	+++
53	KMIETDILQKV	+++
54	SLLEQGKEPWMV	+++
55	SLLDLETLSL	+++
56	KLYEGIPVLL	+++
57	TLAELQPPVQL	+++
58	FLDTLKDLI	++
59	IMEDIILTL	+++
60	SLTIDGIYYV	+++
61	FLQGYQLHL	+++
62	VLLDVSAGQLLM	+++
63	YLLPSGGSVTL	+++
64	YAAPGGLIGV	+
65	LKVNQGLESL	+++
67	TLLAEALVTV	+++
68	SLMELPRGLFL	+++
69	FQLDPSSGVLVTV	+++

70	GLLDYPVGV	+++
71	GILARIASV	+++
72	SLLELDGINL	+++
73	NIFDLQIYV	+++
74	ALLDPEVLSIFV	+++
75	GLLEVMVNL	+++
76	ILIDSIYKV	+++
77	ILVEADGAWVV	+++
78	SLFSSLEPQIQPV	+++
79	SLFIGEKAVLL	++
81	FLFSQLQYL	+++
82	FLSSVTYNL	+++
83	ILAPTVMMI	+++
84	VTFGEKLLGV	+++
86	NLIGKIENV	+
87	ALPEAPAPLLPHIT	+++
88	FLLVGDLMAV	+++
89	YILPTETIYV	+++
90	TLLQIIETV	+++
91	IMQDFPAEIFL	+++
92	YLIPFTGIVGL	+++
93	LLQAIKLYL	+++
94	YLIDIKTIAI	+++
96	YIFTDNPAAV	+++
97	SLINGSFLV	+++
98	LIIDQADIYL	+++
99	ALVSKGLATV	+++
100	YLLSTNAQL	+++
101	ILVGGGALATV	+++
102	YLFESEGLVL	+++
103	TLAEEVVAL	+++
105	LLLEHSFEI	++
106	LLYDAVHIVSV	+++
107	FLQPVDDTQHL	+++
108	ALFPGVALLLA	+++
109	IILSILEQA	+++
110	FLSQVDFEL	+++
111	YVWGFYPAEV	+++
112	FLITSNNQL	+++
113	GLLPTPLFGV	+++
114	SLVGEPILQNV	+++
116	YHIDEEVGF	+++
117	ILPDGEDFLAV	+++

118	KLIDNNINV	+++
119	FLYIGDIVSL	++
120	ALLGIPLTLV	+++
122	FLLAEDDIYL	+++
123	NLWDLTDASVV	+++
124	ALYETELADA	+++
125	VQIHQVAQV	+++
126	VLAYFLPEA	+
127	KIGDEPPKV	++
129	GLLDGGVDILL	++
130	FLWNGEDSALL	+++
131	FVPPVTVFPSL	+++
132	LLVEQPPLAGV	+++
134	YLQELIFSV	+++
135	ALSEVDFQL	+++
136	YLADPSNLFVV	+++
137	TLVLTLPTV	+++
138	YQYPRAILSV	+++
139	SVMEVNSGIYRV	+++
141	YLDFSNNRL	+++
142	FLFATPVFI	+++
143	LLLDITPEI	+++
144	YIMEPSIFNTL	++
145	FLATSGTLAGI	+++
146	SLATAGDGLIEL	+++
147	SLLEAVSFL	+
148	ALNPEIVSV	+++
149	NLLELFVQL	+++
150	RLWEEGEELEL	+++
151	KILQQLVTL	+++
152	ILFEDIFDV	+++
153	FLIANVLYL	+++
155	RVANLHFPSV	+
156	AISQGITLPSL	+++
157	SLNDEVPEV	+++
158	KLFDVDEDGYI	+++
159	GLVGNPLPSV	+++
160	FLFDEEIEQI	++
161	ALLEGVNTV	+++
162	YQQAQVPSV	+++
163	ALDEMGDLLQL	+++
164	ALLPQPKNLTV	+++
165	SLLDEIRAV	+++

166	YLNHLEPPV	+++
167	KVLEVTEEFGV	++
168	KILDADIQL	+++
169	NLPEYLPFV	+++
170	RLQETLSAA	+++
171	LLLPLQILL	+++
172	VLYSYTIITV	+++
173	LLDSASAGLYL	+++
174	ALAQYLITA	++
175	YLFENISQL	+++
176	YLMEGSYNKVFL	+++
177	YLLPEEYTSTL	+++
178	ALTEIAFVV	+
179	KVLNELYTV	+++
180	FQIDPHSGLVTV	+++
181	LLWAGTAFQV	+++
182	MLLEAPGIFL	+++
183	FGLDLVTEL	++
184	YLMDINGKMWL	+++
185	FLIDDKGYTL	+++
186	TLFFQQNAL	+
187	RQISIRGIVGV	+++
188	GLFPVTPEAV	+
189	ALQRKLPYV	+++
190	FLSSLTETI	+++
191	LLQEGQALEYV	+++
192	KMLDGASFTL	+++
193	QLLDADGFLNV	+++
194	ALPLFVITV	+++
196	YLYSVEIKL	+++
197	ALGPEGGRV	++
198	KTINKVPTV	+++
199	ALQDVPLSSV	+++
200	LLFGSVQEV	+++
201	RLVDYLEGI	+++
202	ALLDQQGSRWTL	+++
203	VLLEDAHSHTL	+++
204	KIAENVEEV	+++
205	SLYPGTETMGL	+++
206	VLQEGKLQKLAQL	+++
208	KISPVTFSV	+++
209	KLIESKHEV	+++
210	LLLNAVLTV	++

211	LLWPGAALL	+++
212	ALWDQDNLSV	+++
213	VTAAYMDTVSL	++
215	QLINHLHAV	+++
216	NLWEDPYYL	+++
217	ALIHPVSTV	+++
218	SALEELVNV	+++
219	KLSDIGITV	+++
220	LLQKFVPEI	+++
221	ALYEEGLLL	+++
222	NLIENVQRL	++
223	ALLENIALYL	+++
224	TLIDAQWVL	+++
225	SLLKVLPAL	+++
226	MLYVVPIYL	+++
227	ALMNTLLYL	+++
228	AMQEYIAVV	+
229	RLPGPLGTV	++
230	ILVDWLVEV	+++
231	FLSPQQPPLLL	+++
232	ALLEAQDVELYL	+++
233	VLSETLYEL	++
234	ALMEDTGRQML	+++
235	YLNDLHEVLL	+++
236	GLLEAKVSL	+++
237	ALLEASGTLLL	+++
238	YLISFQTHI	+++
239	AAFAGKLLSV	+++
240	ILLEQAFYL	+++
241	SLVEVNPAYSV	+++
242	AIAYILQGV	+++
243	LLLNELPSV	++
244	SLFGGTEITI	+++
245	SMIDDLLGV	+++
246	LLWEVVSQL	+++
247	VLLPNDLLEKV	+++
248	FLFPNQYVDV	+
249	LLDGFLVNV	+++
251	ALYTGFSILV	+++
252	LLIGTDVSL	+++
253	GLDAATATV	+++
254	TLLAFIMEL	+++
255	VLASYNLTV	+++

256	FLPPEHTIVYI	+++
257	SIFSAFLSV	+++
259	TLMRQLQQV	++
261	YVLEFLEEI	+
263	LLVSNLDFGV	+++
267	ALQDFLLSV	+++
271	LVYPLELYPA	++
274	SLLFSLFEA	+
275	YLVYILNEL	+
277	LLPPLESLATV	+
278	QLLDVVLTI	+
279	ALWGGTQPLL	++
280	VLPDPEVLEAV	+
281	ILRESTEEL	+
282	LLADVVPTT	+
285	QLLHVGVTV	+
288	NLINEINGV	+++
289	VLLEIEDLQV	+
292	LLWEAGSEA	+
296	FMEGAIIYV	++
298	VMITKLVEV	++
303	AILPQLFMV	+
307	ALPVSLPQI	+
308	SQYSGQLHEV	+
311	RLYTGMHTV	+
315	YLQDVVEQA	++
318	GLINTGVLSV	+
319	SLEPQIQPV	+
320	KMFEFVEPLL	+
321	GLFEDVTQPGILL	++
322	TLMTSLPAL	++
323	IQIGEETVITV	+
325	FIMPATVADATAV	+++
327	GLAPFTEGISFV	++
328	ALNDQVFEI	+
331	KVDTVWVNV	+
332	YLISELEAA	+
333	FLPDANSSV	++
334	TLTKVLVAL	+
338	SVLEDPVHAV	+
341	SQIALNEKLVNL	+
342	HIYDKVMTV	+
343	SLLEVNEESTV	+

345	VIWKALIHL	++
346	LLDSKVPSV	++
348	ILLDVKTRL	+++
351	SLIPNLRNV	+++
352	SLLELLHIYV	+
356	KLLGKLPEL	++
357	SMHDLVLQV	++
358	ALDEYTSEL	+
359	YLLPESVDL	+
360	ALDJGASLLHL	+
363	KVLDVSDLESV	++
368	ILLEEVSPEL	+
370	SLLQDLVSV	+
372	TMLLNIPLV	+++
373	SLLEDKGLAEV	+
375	SLTETIEGV	+++
379	IMEGTLTRV	+
382	ALQNYIKEA	+
384	ILFANPNIFV	+
385	SLLEQGLVEA	+
386	ILFRYPLTI	++
390	ALFMKQIYL	++
394	LLAVIGGLVYL	+
395	ALALGGIAVV	++
396	ALLPDLPAL	++
397	YLFGERLLEC	+
398	KLLEEDGTIITL	+
399	YLFEPLYHV	+++
401	ILLDDTGLAYI	+
403	KLYDRILRV	++
404	AIDIJGRDPAV	+
406	SVQGEDLYLV	++
410	VLSDVIPJI	++
411	LLAHLSPEL	+
413	TLLEKVEGC	++
414	YVDDIFLRV	+
415	LLDKVYSSV	+
418	ALAELENIEV	+
419	GQYEGKVSSV	+
420	FMYDTPQEV	++
421	RLPETLPSL	++
423	GLDGPPPTV	+++
424	TLLDALYEI	+

425	FLYEKSSQV	+
427	ALLPLSPYL	+++
428	KLGHTDILVGV	++
429	GLVNDLARV	+
430	HLYSSIEHLTT	+
431	SLVNVVPKL	+
432	TLIEESAKV	+++
433	AMLNEPWAV	+++
434	KVSNSGITRV	+++
435	WLMPVIPAL	+++
436	HLAEVSAEV	+++
437	SMAPGLVIQAV	+++
438	KLLPLAGLYL	+++
439	YLLQEIYGI	+++
440	ALADGVTMQV	+++
441	ALLENPKMEL	+++
442	GLLGGGGVLGV	+++
443	GLWEIENNPTV	++
444	GLLRDEALAEV	+++
446	QLIPALAKV	+++
447	QLVPALAKV	+++
448	NLLETKLQL	++
450	FMIDASVHPTL	+++
451	LLLLDTVTMQV	+++
454	KLPPPPPQA	+++
455	SLLKEPQKVQL	+
456	LLIGHLERV	++
457	SLLPGNLVEKV	+++
458	SLIDKLYNI	+++
459	ALITEVVRL	+++
460	AMLEKNYKL	+++
461	VMFRTPLASV	+++
462	KLAKQPETV	+++
463	SLVESHLSDQLTL	+++
464	ALNDCIYSV	+++
465	QLCDLNAEL	+++
466	VLIANLEKL	+++
468	YLRSVGDGETV	+
470	MLQDSIHVV	+++
471	YLYNNMIAKI	+++
472	KLLEVSDDPQV	++
473	AMATESILHFA	+++
474	YLDPALELGPRNV	+

475	LLLNEEALAQI	+++
476	ALMERTGYSMV	+++
477	ALLPASGQIAL	+++
478	YLLHEKLNL	+++
479	SLFGNSGILENV	+
480	ALLEDSCHYL	+
481	GLIEDYEALL	+++
482	SLAPAGIADA	+++
483	ALTDIVSQV	+
486	AVMESIQGV	++
487	LLINSVFHV	+
488	FLAEDPKVTL	+
489	KMWEELPEVV	+++
490	FLLQHVQEL	+++
491	GLNDRSDAV	+++
492	SLFDGFADGLGV	+++
494	ALQPEPIKV	+++
495	FIFSEKPVFV	+
496	FLVEKQPPQV	+++
497	GLLEKLTAI	+
498	KLWTGGLDNTV	+
499	KIFDIDEAEEGV	+++
500	SLMEDQVLQL	+
501	LLDPNVKSIFV	++
502	RLLAQVPGL	+++
503	SLNHFTHSV	+
504	GLSDGNPSL	+++
505	SLAPGDVVRQV	+++
506	KLLGKVETA	+++
507	KLIDDQDISISL	+
508	ILAQEQLVVGV	+++
509	FLFDTKPLIV	+++
510	KLYSVVSQL	+++
511	FLDPYCSASV	+++
512	SLSEIVPCL	+++
513	SLWPSPEQL	+++
514	ILVDWLVQV	+++
515	LLQELVLFL	+++
516	AVGPASILKEV	+++
517	LLMPIPEGLTL	+
518	KLNAEVACV	+++
519	GLLHLTLLL	+++
520	LAVHPSGVAL	++

521	MLLTKLPTI	++
522	TLWYRSPEV	+++
523	YQIPRTFTL	+
525	VLLEAGEGLVTI	+
526	RLAEVGQYEQV	+
527	FLLEPGNLEV	+++
528	SVAEGRALMSV	+
529	LLADELITV	++
530	VMYADIGGMDI	+
531	YTLPIASSIRL	+
538	LLLAHIIAL	++
539	ALFDAQAQV	++
540	ALIPETTTLTV	++
541	SMLEPVPEL	+
543	GLLPTPITQQASL	+
545	LLADLLHNV	+
546	VMIAGKVAVV	+
550	FLYDEIEAEVNL	+
551	KLYESLLPFA	++
554	LLMPSSEDLLL	++
557	KLYDDMIRL	+
558	GLLENIPRV	++
560	ALWDIETGQQTTT	+
561	YLQLTQSEL	+++
563	WLLPYNGVTV	+
564	TVTNAVVTV	++
565	ALQETPTSV	++
566	VIADGGIQNV	++
568	TLYDIAHTPGV	++
570	ALANQIPTV	+
574	YLLQEPPRTV	+
575	YLISQVEGHQV	+
576	ILLNNSGQIKL	++
579	NLMEMVAQL	++
586	KLKPGDLVGV	+
588	SLLPLSHLV	+
589	KLYPQLPAEI	+
590	SLIEKLWQT	+
591	SMAELDIKL	++
593	GLPRFGIEMV	+
595	VLLSIYPRV	+
597	KLLEGQVIQL	+
599	YLLNDASLISV	++

601	SAFPFPVTV	+
603	FLIEPEHVNTV	+
606	ALWETEVYI	++
610	LLAPTPYIIGV	+
613	RLLPPGAVVAV	++
618	VLFDSESIGIYV	+
619	ALQDRVPLA	+
625	VVLEGASLETV	+
626	LLMATILHL	++
627	KLLETELLQEI	+
629	HLLNESPML	++
630	LLSHVIVAL	+
631	FLDVFLPRV	+
632	YLIPDIDLKL	++
634	VVAEFVPLI	+
637	SIYGGFLLGV	++
638	KLIQESPTV	+
639	SLFQNCFEL	+
640	YLFSEALNAA	+

實施例 2

編碼本發明肽的基因的表達譜

【0886】 與正常細胞相比在腫瘤細胞上一種肽過度提呈或特定提呈足夠其在免疫治療中有效使用，一些肽為腫瘤特異性的，儘管存在其源蛋白也存在于正常組織中。但是，mRNA 表達譜增加了免疫治療目標肽選擇中其他級別的安全性。特別是對於具有高安全性風險的治療選擇，諸如親和力成熟的 TCR，理想的目標肽將來源於對該腫瘤獨一無二且不出現于正常組織中的蛋白。

RNA 來源與製備

【0887】 手術切除組織標本按如上所述（參見實施例 1）在獲得每名患者的書面知情同意後提供。手術後立即

速凍腫瘤組織標本，之後在液態氮中用杵臼勻漿。使用TRI試劑（Ambion公司，Darmstadt，德國）之後用RNeasy（QIAGEN公司，Hilden，德國）清理從這些樣本中製備總RNA；這兩種方法都根據製造商的方案進行。

【0888】用於RNASeq實驗來自健康人體組織的總RNA獲得自：Asterand, Detroit, USA and Royston, Herts, UK、ProteoGenex Inc. Culver City, CA, USA、Geneticist Inc., Glendale, CA, USA、Istituto Nazionale Tumori "Pascale", Molecular Biology and Viral Oncology Unit (IRCCS), Naples, Italy、德國海德堡大學醫院、BioCat GmbH, Heidelberg, Germany。

【0889】所有RNA樣本的品質和數量都在Agilent 2100 Bioanalyzer分析儀（Agilent公司，Waldbronn，德國）上使用RNA 6000 Pico LabChip Kit試劑盒（Agilent公司）進行評估。

RNAseq實驗

【0890】透過新一代測序技術（RNAseq）由CeGaT (Tübingen, Germany)對腫瘤和正常組織的RNA樣本進行基因表達分析。簡言之，根據供應商的方案(Illumina Inc., San Diego, CA, USA)，其中包括RNA碎片化、cDNA轉化和測序適配器的加入，利用Illumina HiSeq v4試劑盒準備測序文庫。從多個

樣本獲得的文庫根據製造商的說明等摩爾混合並在Illumina HiSeq 2500定序器上測序，產生50bp的單端讀數。處理的讀數使用STAR軟體映射至人類基因組（GRCh38）。根據ENSEMBL序列資料庫的說明（Ensembl77），表達資料在轉錄水準設置為RPKM（每百萬映射讀數每千堿基讀數，由Cufflinks軟體生成）並在外顯子水準上設置（總讀數，由Bedtools軟體生成）。外顯子讀數被歸為外顯子長度和校準尺寸，以獲得RPKM值。

【0891】本發明的代表性源基因在卵巢癌中高度過量表達的表達譜如圖2A至2D所示。進一步代表性基因的表達分數見表10。

【0892】表10：表達分數。該表列出了與一系列正常組織相比在腫瘤上非常高度過量表達（+++）、與一系列正常組織相比在腫瘤上高度過量表達（++）或與一系列正常組織相比在腫瘤上過量表達（+）的基因的肽。本得分基線根據以下正常組織的測量值計算：脂肪組織、腎上腺、動脈、骨髓、腦、結腸、食道、膽囊、心臟、腎、肝、肺、淋巴結、胰腺、垂體、直腸、骨骼肌、皮膚、小腸、脾、胃、胸腺、甲狀腺、氣管、膀胱、靜脈。

序列ID號	基因名稱	序列	基因表達
1	CCNA1	SLMEPPAVLLL	+++
2	CCNA1	SLLEADPFL	+++
3	MUC16	SLASKLTTL	+++
4	MUC16	GIMEHITKI	+++

5	MUC16	HLTEVYPEL	+++
11	CT45A1, CT45A3, CT45A5, CT45A6, CT45A2, RP11-342L5.1	KIFEMLEGV	+++
15	GPR64	VLLTFKIFL	+++
21	IFI30	VLDELDMEL	+
25	CLDN16	FLPDEPYIKV	+++
41	TDRD9	SLMPHIPGL	+
42	TDRD9	VLLQKIVSA	+
45	ARHGEF19	SLWQDIPDV	++
67	MUC20	TLLAEALVTV	+
69	FAT2	FQLDPSSGVLVTV	+++
72	VWDE	SLLELDGINL	+++
81	NUP205	FLFSQLQYL	+
101	GPD2	ILVGGGALATV	+
102	GAS2L3	YLFESEGLVL	++
113	BPIFB3	GLLPTPLFGV	+++
114	BPIFB3	SLVGEPILQNV	+++
115	AQP5	AIAGAGILYGV	++
116	IDO1	YHIDEEVGF	+++
118	ITGB8	KLIDNNINV	++
126	MCM2	VLAYFLPEA	+
171	KLK7	LLLPLQILL	+++
173	KIF15	LLDSASAGLYL	+++
181	KIAA1324	LLWAGTAFQV	+
183	RNF213	FGLDLVTEL	++
184	RNF213	YLMDINGKMWL	++
193	CLSPN	QLLDADGFLNV	+++
194	SLC28A3	ALPLFVITV	++

195	MROH6	GLFADLLPRL	+
197	SOX17	ALGPEGGRV	++
210	UNG	LLLNAVLTV	+
215	BHLHE41	QLINHLHAV	++
230	CCNA2, CCNA1, CCNB3	ILVDWLVEV	+++
233	TIMELESS	VLSETLYEL	++
235	CCNE1	YLNDLHEVLL	++
239	RSAD2	AAFAGKLLSV	+
244	PKHD1L1	SLFGGTEITI	+++
258	NCAPD2	ELAERVPAI	++
259	C20orf96	TLMRQLQQV	+
266	ESR1	KITDTLIHL	+++
310	GGT6	FLVDTPLARA	+
311	SGPP2	RLYTGMHTV	+
317	FAT2	SLAALVVHV	++
327	APOL2	GLAPFTEGISFV	++
335	IGHG1, IGHG4, IGHG3, IGHG2	YSLSSVVTV	+++
339	HDGF	GLWEIENNPTVKA	+
342	VWA2	HIYDKVMTV	++
350	LAMA5	ALLDVTHSELTV	++
371	RNF213	FLQAHLHTA	++
372	RNF213	TMLLNIPLV	++
387	ALMS1	ALFQATAEV	+
393	EPPK1	GLLDTQTSQVLTA	++
395	ARID5B	ALALGGIAVV	+
408	KLHL14	VLDDSIYLV	+++
409	KLHL14	LLDAMNYHL	+++
421	SCNN1A	RLPETLPSL	+++

423	TNFAIP2	GLDGPPPTV	++
426	NCAPD2	RLADKSVLV	+
427	VTCN1	ALLPLSPYL	+++
432	ABCC4	TLIEESAKV	+
442	BPIFB4	GLLGGGGVLGV	++
443	HDGF, HDGFL1	GLWEIENNPTV	+
446	EYA4, EYA1, EYA2	QLIPALAKV	+++
456	NUP205	LLIGHLERV	+
465	KIFC1	QLCDLNAEL	++
466	ZYG11A	VLIANLEKL	++
467	MX2	FLAKDFNFL	++
484	KIF15	SLIEKVTQL	+++
494	SORL1	ALQPEPIKV	++
495	SORL1	FIFSEKPVFV	+
509	CANX	FLFDTKPLIV	+
512	CCNA1	SLSEIVPCL	+++
519	NFE2L3	GLLHLTLLL	+++
523	GAB2	YQIPRTFTL	+++
551	NCAPD3	KLYESLLPFA	+
579	CHD7	NLMEMVAQL	++
580	ASUN	LLMENAERV	+
587	KLHL14	VMNDRLYAI	+++
588	RNF213	SLLPLSHLV	+
595	TAP1	VLLSIYPRV	++
602	ERMP1	YLLEQIKLIEV	++
609	HELZ2	ALWKQLLEL	+
614	UBE2L6	LLLPDQPPYHL	++
616	TRIP13	VLIDEVESL	++
629	NUP205	HLLNESPML	+

631	PRKDC	FLDVFLPRV	+
632	SMARCC1	YLIPDIDLKL	+

實施例 3

MHC-I 類提呈肽的體外免疫原性

【0893】 為了獲得關於本發明 TUMAP 的免疫原性資訊，發明人使用體外 T細胞擴增分析方法進行了研究，其中該分析方法基於使用裝載肽/MHC 複合物和抗 CD28 抗體的人工抗原提呈細胞 (aAPC) 進行反復刺激。用這種方法，發明人可顯示出本發明目前為止 22 種 HLA-A*0201 限制 TUMAP 具有免疫原性，這表明這些肽為對抗人 CD8+ 前體 T細胞的 T細胞表位（表 11）。

CD8+ T細胞體外活化

【0894】 為了用載有肽-MHC複合物 (pMHC) 和抗 CD28 抗體的人工抗原提呈細胞進行體外刺激，發明人首先從 University clinics Mannheim, Germany 中獲取健康供體 CD8 微珠 (Miltenyi Biotec, Bergisch-Gladbach, Germany) 透過積極選擇白細胞清除術後新鮮HLA-A*02 產物而分離出 CD8+ T細胞。

【0895】 PBMC 和分離出的 CD8+ 淋巴細胞使用前在 T細胞培養基 (TCM) 中培養，培養基包括 RPMI-Glutamax （Invitrogen公司，Karlsruhe，德國）

並補充10%熱滅活人AB血清（PAN-Biotech公司，Aidenbach，德國）、100U/ml青黴素/100 μg/ml鏈黴素（Cambrex公司，Cologne，德國），1mM丙酮酸鈉（CC Pro公司，Oberdorla，德國）和20 μg/ml慶大黴素（Cambrex公司）。在此步驟，2.5 ng/ml的IL-7（PromoCell公司，Heidelberg，德國）和10 U/ml的IL-2（Novartis Pharma公司，Nürnberg，德國）也加入TCM。

【0896】 對於pMHC/抗-CD28塗層珠的生成、T細胞的刺激和讀出，使用每刺激條件四個不同pMHC分子以及每個讀出條件8個不同的pMHC分子在高度限定的體外系統中進行。

【0897】 純化的共刺激小鼠IgG2a抗人CD28抗體9.3 (Jung et al., 1987)使用製造商（Perbio公司，波恩，德國）推薦的N-羥基琥珀醯亞胺生物素進行化學生物素化處理。所用珠為5.6 μm的鏈黴抗生物素蛋白包裹的多聚苯乙烯顆粒（Bangs Labooratories，伊利諾州，美國）。

【0898】 用於陽性和陰性對照刺激物的pMHC分別為A*0201/MLA-001（從Melan-A/MART-1中修飾制得的肽ELAGIGILTV (SEQ ID NO.664)）和A*0201/DDX5-001（從DDX5中獲得的YLLPAIVHI (SEQ ID NO.665)）。

【0899】 800.000珠/200 µl包裹於含有4 x 12.5 ng不同生物素-pMHC的96孔板、進行洗滌，隨後加入體積為200 µl的600 ng生物素抗-CD28。在37℃下，在含5 ng/ml IL-12 (PromoCell)的200 µl TCM中共培養1x10^6 CD8+T細胞與2x10^{5}的清洗塗層珠3天，從而活化刺激。之後，一半培養基與補充80 U/ml IL-2的新鮮TCM進行交換，並且培養在37℃下持續4天。這種刺激性週期總共進行3次。對於使用每條件8種不同pMHC分子的pMHC多聚體讀出，二維組合編碼方法如前述使用 (Andersen et al., 2012)，稍作修飾，涵蓋耦合至5種不同的螢光染料。最後，用Live/dead near IR染料（Invitrogen公司，Karlsruhe，德國）、CD8-FITC抗體克隆SK1（BD公司，Heidelberg，德國）和螢光pMHC多聚體而執行多聚體分析。對於分析，使用了配有合適鐳射儀和篩檢程序的BD LSRII SORP細胞儀。肽特異性細胞以占總CD8+細胞的百分比形式進行計算。多聚體分析結果使用FlowJo軟體 (Tree Star公司，Oregon，美國) 進行評估。特定多聚體+CD8+淋巴細胞的體外填裝用與陰性對照刺激組比較而進行檢測。如果健康供體中的至少一個可評價的體外刺激孔在體外刺激後發現含有特異性CD8+ T細胞株（即該孔包含至少1%特定多聚體+CD8+ T細胞，並且特定多聚體+的百分比至少為陰

性對照刺激中位數的 10 倍），則檢測給定抗原的免疫原性。

卵巢癌肽體外免疫原性

【0900】 對於受到測試的 HLA-I 類肽，可透過肽特異性 T細胞株的生成證明其體外免疫原性。TUMAP 特異性多聚體對本發明的 2 種肽染色後流式細胞儀檢測的典型結果如圖 3 所示，同時也含有相應的陰性對照資訊。本發明 6 種肽的結果匯總於表 11A 和 B。

【0901】 表 11A：本發明中 HLA I 類肽的體外免疫原性。申請人對本發明的肽所做的體外免疫原性實驗的示例性結果。<20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 69 %= +++; >= 70 % = ++++

SEQ ID NO:	序列	孔	供體
283	ALYIGDGYVIHLA	+	+++
648	LLWGNAIFL	++	+++
652	TLWYRAPEV	+++	++++
659	ILFPDIIARA	+	+++
662	KIQEILTQV	+	+++
663	KIQEMQHFL	+	+++

【0902】 表 12B：本發明其他HLA-I 類肽的體外免疫原性。

【0903】 申請人對本發明的 HLA-A*02 限制肽所做的體外免疫原性實驗的示例性結果。提示了體外免疫原性實驗的結果。陽性孔和供體（其他可評價）的百分比概括

為 <20 % = + ; 20 % - 49 % = ++ ; 50 % - 69 %= +++ ; >= 70 %= ++++

序列ID 號	序列	陽性孔[%]
2	SLLEADPFL	"+"
3	SLASKLTTL	"+"
5	HLTEVYPEL	"+++"
7	SLVGLLLYL	"++"
8	FTLGNVVGMYL	"+"
11	KIFEMLEGV	"+"
17	GLLPGDRLVSV	"++"
19	FMVDNEAIYDI	"++"
36	YVLEDLEVTV	"+"
38	FLLEDDIHVS	"+"
40	TLLVKVFSV	"++"
48	ALAELYEDEV	"+"
49	YLPAVFEEV	"++"
56	KLYEGIPVLL	"+"
60	SLTIDGIYYV	"++++"
61	FLQGYQLHL	"++"
79	SLFIGEKAVLL	"+"
108	ALFPGVALLLA	"++"
113	GLLPTPLFGV	"+"
118	KLIDNNINV	"+"
141	YLDFSNNRL	"+"
143	LLLDITPEI	"+"
150	RLWEEGEELEL	"+"
152	ILFEDIFDV	"++"
157	SLNDEVPEV	"+++"
166	YLNHLEPPV	"++++"
191	LLQEGQALEYV	"+++"
198	KTINKVPTV	"++"
199	ALQDVPLSSV	"+"
215	QLINHLHAV	"++"
242	AIAYILQGV	"+++"
247	VLLPNDLLEKV	"+"
319	SLEPQIQPV	"+"
384	ILFANPNIFV	"+"
395	ALALGGIAVV	"+++"
443	GLWEIENNPTV	"+"
446	QLIPALAKV	"++"
454	KLPPPPPQA	"++"
460	AMLEKNYKL	"+"

序列ID號	序列	陽性孔[%]
463	SLVESHLSDQLTL	"++"
489	KMWEELPEVV	"+"
499	KIFDIDEAEEGV	"+"
511	FLDPYCSASV	"+"
518	KLNAEVACV	"++"
603	FLIEPEHVNTV	"+"

實施例 4

肽的合成

【0904】 所有的肽透過使用 Fmoc 策略以標準、廣為接受的固相肽合成法合成。每個肽的身份和純度已使用質譜和 RP-HPLC 分析法確定。用凍幹法（三氟乙酸鹽）獲得白色至類白色的肽，純度為 >50%。所有的 TUMAP 優選作為三氟乙酸鹽或乙酸鹽進行給藥，其他藥用鹽形式也可以。

實施例 5

MHC 結合測定

【0905】 本發明基於 T細胞療法的候選肽進一步測試其 MHC 結合能力（親和性）。單個肽-MHC 複合體透過 UV-配體交換產生，其中，紫外線敏感肽經紫外線照射後裂解，與分析的相關肽交換。只有能夠有效地結合並穩定肽接受 MHC分子的候選肽才能阻止 MHC 複合物的解離。為了確定交換反應的產率，將基於穩定 MHC 複合物輕鏈（β2m）的檢測結果進行 ELISA 測定。檢測總體上按照 Rodenko 等人在（Rodenko et al., 2006）中描述的方法進行。

【0906】 96孔Maxisorp板（NUNC）在室溫下在PBS中以2ug/ml鏈黴包被過夜，用4倍洗滌並在37°C下在含封閉緩衝液的2% BSA中封閉1小時。折疊的HLA-A*02:01/MLA-001單體作為標準品，涵蓋15-500ng/ml的範圍。紫外線交換反應的肽-MHC單體在封閉緩衝液中稀釋100倍。樣本在37°C下孵育1小時，洗滌四次，在37°C下以2ug/ml HRP綴合抗-β2m溫育1小時，再次洗滌，並以NH_2SO_4封堵的TMB溶液進行檢測。在450nm處測量吸收。在生成和產生抗體或其片段時和/或T細胞受體或其片段時，通常優選顯示為高交換產率（優選為高於50%，最優選為高於75%）的候選肽，這是因為它們對MHC分子表現出足夠的親合力，並能防止MHC複合物的解離。

【0907】 表11：MHC-I類結合分數。HLA-I類限制肽與HLA-A*02:01的結合根據肽交換產量分類：≥10% = +; ≥20% = ++; ≥50 = +++; ≥75% = ++++

序列ID	肽代碼	肽交換
1	SLMEPPAVLLL	"+++"
2	SLLEADPFL	"+++"
3	SLASKLTTL	"++++"
4	GIMEHITKI	"++++"
5	HLTEVYPEL	"+++"
6	VLVSDGVHSV	"+++"
7	SLVGLLLYL	"++++"
8	FTLGNVVGMYL	"++++"

9	GAAKDLPGV	"++"
10	FLATFPLAAV	"++++"
11	KIFEMLEGV	"+++"
12	SLWPDPMEV	"+++"
13	YLMDESLNL	"+++"
14	AAYGGLNEKSFV	"+++"
15	VLLTFKIFL	"++"
16	VLFQGQASL	"+++"
17	GLLPGDRLVSV	"+++"
18	YLVAKLVEV	"++"
19	FMVDNEAIYDI	"++++"
20	RMIEYFIDV	"+++"
21	VLDELDMEL	"++"
22	IMEENPGIFAV	"+++"
23	VLLDDIFAQL	"+++"
24	SLSDGLEEV	"++"
25	FLPDEPYIKV	"+++"
26	ALLELAEEL	"+++"
27	ILADIVISA	"+++"
28	QLLDETSAITL	"+++"
29	KMLGIPISNILMV	"+++"
30	LILDWVPYI	"+++"
31	YLAPELFVNV	"++"
32	KLDDLTQDLTV	"++"
33	VLLSLLEKV	"++"
34	ILVEADSLWVV	"+++"
35	KINDTIYEV	"+++"
36	YVLEDLEVTV	"++"
38	FLLEDDIHVS	"+++"

39	SVAPNLPAV	"+++"
40	TLLVKVFSV	"+++"
41	SLMPHIPGL	"+++"
42	VLLQKIVSA	"+++"
43	VLSSLEINI	"++"
44	ILDPISSGFLL	"++"
45	SLWQDIPDV	"+++"
46	ILTEENIHL	"+++"
47	ILLSVPLLVV	"++"
48	ALAELYEDEV	"+++"
49	YLPAVFEEV	"+++"
50	SLSELEALM	"+++"
51	LLPDLEFYV	"++++"
52	FLLAHGLGFLL	"++++"
53	KMIETDILQKV	"++++"
54	SLLEQGKEPWMV	"+++"
55	SLLDLETLSL	"++++"
56	KLYEGIPVLL	"++++"
57	TLAELQPPVQL	"+++"
58	FLDTLKDLI	"+++"
59	IMEDIILTL	"+++"
60	SLTIDGIYYV	"++++"
61	FLQGYQLHL	"++++"
62	VLLDVSAGQLLM	"++++"
63	YLLPSGGSVTL	"++"
64	YAAPGGLIGV	"++"
66	FLDENIGGVAV	"+++"
67	TLLAEALVTV	"+++"
68	SLMELPRGLFL	"++++"

69	FQLDPSSGVLVTV	"+++"
70	GLLDYPVGV	"+++"
71	GILARIASV	"+++"
72	SLLELDGINL	"+++"
73	NIFDLQIYV	"+++"
74	ALLDPEVLSIFV	"+++"
75	GLLEVMVNL	"+++"
76	ILIDSIYKV	"+++"
77	ILVEADGAWVV	"++++"
78	SLFSSLEPQIQPV	"+++"
79	SLFIGEKAVLL	"+++"
80	FLYDNLVESL	"++"
81	FLFSQLQYL	"++"
82	FLSSVTYNL	"+++"
83	ILAPTVMMI	"+++"
84	VTFGEKLLGV	"++"
85	KMSELRVTL	"+++"
86	NLIGKIENV	"+++"
87	ALPEAPAPLLPHIT	"++"
88	FLLVGDLMAV	"+++"
89	YILPTETIYV	"++++"
90	TLLQIIETV	"+++"
91	IMQDFPAEIFL	"++++"
92	YLIPFTGIVGL	"++"
93	LLQAIKLYL	"++"
94	YLIDIKTIAI	"++"
95	SVIPQIQKV	"+++"
96	YIFTDNPAAV	"+++"
97	SLINGSFLV	"+++"

98	LIIDQADIYL	"+++"
99	ALVSKGLATV	"++"
100	YLLSTNAQL	"++++"
101	ILVGGGALATV	"+++"
102	YLFESEGLVL	"+++"
103	TLAEEVVAL	"+++"
104	STMEQNFLL	"++++"
106	LLYDAVHIVSV	"+++"
107	FLQPVDDTQHL	"+++"
108	ALFPGVALLLA	"++++"
109	IILSILEQA	"++++"
110	FLSQVDFEL	"+++"
111	YVWGFYPAEV	"+++"
113	GLLPTPLFGV	"+++"
114	SLVGEPILQNV	"++"
115	AIAGAGILYGV	"++"
116	YHIDEEVGF	"+"
117	ILPDGEDFLAV	"+++"
118	KLIDNNINV	"+++"
119	FLYIGDIVSL	"++++"
120	ALLGIPLTLV	"+++"
121	GVVDPRAISVL	"++"
122	FLLAEDDIYL	"+++"
123	NLWDLTDASVV	"+++"
124	ALYETELADA	"++"
125	VQIHQVAQV	"+++"
126	VLAYFLPEA	"++++"
127	KIGDEPPKV	"++"
128	YLFDDPLSAV	"++"

129	GLLDGGVDILL	"+++"
130	FLWNGEDSALL	"+++"
131	FVPPVTVFPSL	"++"
132	LLVEQPPLAGV	"+++"
133	KVLSNIHTV	"++"
134	YLQELIFSV	"+++"
135	ALSEVDFQL	"+++"
136	YLADPSNLFVV	"+++"
137	TLVLTLPTV	"++++"
138	YQYPRAILSV	"+++"
139	SVMEVNSGIYRV	"+++"
140	YMDAPKAAL	"++"
141	YLDFSNNRL	"++"
142	FLFATPVFI	"+++"
143	LLLDITPEI	"++++"
144	YIMEPSIFNTL	"+++"
145	FLATSGTLAGI	"++"
146	SLATAGDGLIEL	"++"
147	SLLEAVSFL	"+++"
148	ALNPEIVSV	"++"
149	NLLELFVQL	"+++"
150	RLWEEGEELEL	"+++"
151	KILQQLVTL	"+++"
152	ILFEDIFDV	"+++"
153	FLIANVLYL	"+"
154	ALDDGTPAL	"++"
155	RVANLHFPSV	"+++"
157	SLNDEVPEV	"++"
158	KLFDVDEDGYI	"+++"

159	GLVGNPLPSV	"++++"
160	FLFDEEIEQI	"+++"
161	ALLEGVNTV	"+++"
162	YQQAQVPSV	"+++"
163	ALDEMGDLLQL	"+++"
164	ALLPQPKNLTV	"+++"
165	SLLDEIRAV	"+++"
166	YLNHLEPPV	"+++"
167	KVLEVTEEFGV	"+++"
168	KILDADIQL	"++++"
169	NLPEYLPFV	"+++"
170	RLQETLSAA	"+++"
171	LLLPLQILL	"+++"
172	VLYSYTIITV	"++"
173	LLDSASAGLYL	"+++"
174	ALAQYLITA	"+++"
175	YLFENISQL	"+++"
176	YLMEGSYNKVFL	"++"
177	YLLPEEYTSTL	"++++"
178	ALTEIAFVV	"++++"
179	KVLNELYTV	"+++"
180	FQIDPHSGLVTV	"++"
181	LLWAGTAFQV	"+++"
182	MLLEAPGIFL	"+++"
183	FGLDLVTEL	"+++"
184	YLMDINGKMWL	"+++"
185	FLIDDKGYTL	"++"
186	TLFFQQNAL	"++"
187	RQISIRGIVGV	"+++"

188	GLFPVTPEAV	"+++"
189	ALQRKLPYV	"+++"
190	FLSSLTETI	"+++"
191	LLQEGQALEYV	"++"
192	KMLDGASFTL	"+++"
193	QLLDADGFLNV	"+++"
194	ALPLFVITV	"+++"
195	GLFADLLPRL	"+++"
196	YLYSVEIKL	"++++"
197	ALGPEGGRV	"++"
198	KTINKVPTV	"+++"
199	ALQDVPLSSV	"+++"
200	LLFGSVQEV	"+++"
201	RLVDYLEGI	"+++"
202	ALLDQQGSRWTL	"+++"
204	KIAENVEEV	"++"
205	SLYPGTETMGL	"+++"
206	VLQEGKLQKLAQL	"+++"
207	GLTSTNAEV	"++"
208	KISPVTFSV	"+++"
209	KLIESKHEV	"++"
210	LLLNAVLTV	"++"
211	LLWPGAALL	"++"
212	ALWDQDNLSV	"++"
214	FLLDLDPLLL	"+++"
215	QLINHLHAV	"+++"
216	NLWEDPYYL	"+++"
217	ALIHPVSTV	"++"
218	SALEELVNV	"++"

219	KLSDIGITV	"+++"
220	LLQKFVPEI	"++"
221	ALYEEGLLL	"++"
222	NLIENVQRL	"++"
223	ALLENIALYL	"+++"
224	TLIDAQWVL	"+++"
225	SLLKVLPAL	"+++"
226	MLYVVPIYL	"++"
227	ALMNTLLYL	"++"
228	AMQEYIAVV	"++"
229	RLPGPLGTV	"++"
230	ILVDWLVEV	"+"
231	FLSPQQPPLLL	"++"
232	ALLEAQDVELYL	"++"
233	VLSETLYEL	"++"
234	ALMEDTGRQML	"++"
235	YLNDLHEVLL	"++++"
236	GLLEAKVSL	"+++"
237	ALLEASGTLLL	"++++"
238	YLISFQTHI	"+++"
239	AAFAGKLLSV	"+++"
240	ILLEQAFYL	"+++"
241	SLVEVNPAYSV	"+++"
242	AIAYILQGV	"++"
243	LLLNELPSV	"+++"
244	SLFGGTEITI	"+++"
245	SMIDDLLGV	"+++"
246	LLWEVVSQL	"+++"
247	VLLPNDLLEKV	"+++"

248	FLFPNQYVDV	"+++"
249	LLDGFLVNV	"+++"
250	ALSEEGLLVYL	"+++"
251	ALYTGFSILV	"++"
252	LLIGTDVSL	"+++"
253	GLDAATATV	"++"
254	TLLAFIMEL	"+++"
255	VLASYNLTV	"+++"
256	FLPPEHTIVYI	"+++"
257	SIFSAFLSV	"+++"
258	ELAERVPAI	"++"
261	YVLEFLEEI	"++"
262	LLWGDLIWL	"+++"
263	LLVSNLDFGV	"+++"
264	SLQEQLHSV	"+++"
265	LLFGGTKTV	"++"
266	KITDTLIHL	"+++"
267	ALQDFLLSV	"+++"
269	RVLEVGALQAV	"++"
270	LLLDEEGTFSL	"++"
271	LVYPLELYPA	"+++"
272	ALGNTVPAV	"+++"
273	NLFQSVREV	"++"
274	SLLFSLFEA	"++"
275	YLVYILNEL	"++"
276	ALFTFSPLTV	"+++"
277	LLPPLESLATV	"++"
278	QLLDVVLTI	"++"
279	ALWGGTQPLL	"++"

280	VLPDPEVLEAV	"+++"
281	ILRESTEEL	"+++"
282	LLADVVPTT	"+++"
283	ALYIGDGYVIHLA	"+++"
284	ILLSQTTGV	"+++"
285	QLLHVGVTV	"+++"
286	YLFPGIPEL	"+++"
287	FLNEFFLNV	"+++"
288	NLINEINGV	"+++"
289	VLLEIEDLQV	"++++"
295	VLDRESPNV	"+++"
296	FMEGAIIYV	"+++"
297	VLADIELAQA	"+++"
298	VMITKLVEV	"+++"
299	YLLETSGNL	"+++"
300	ALLGQTFSL	"+++"
301	FLVEDLVDSL	"+++"
302	ALLQEGEVYSA	"+++"
303	AILPQLFMV	"++++"
304	MTLGQIYYL	"+++"
305	SIANFSEFYV	"++++"
306	ALVNVQIPL	"+++"
307	ALPVSLPQI	"+++"
308	SQYSGQLHEV	"+++"
309	GLFDGVPTTA	"+++"
310	FLVDTPLARA	"++++"
311	RLYTGMHTV	"+++"
312	IISDLTIAL	"+++"
313	VLFDDELLMV	"+++"

314	ALIAEGIALV	"+++"
315	YLQDVVEQA	"+++"
316	ILLERLWYV	"+++"
317	SLAALVVHV	"+++"
318	GLINTGVLSV	"++"
319	SLEPQIQPV	"++"
320	KMFEFVEPLL	"++++"
321	GLFEDVTQPGILL	"++++"
322	TLMTSLPAL	"+++"
324	FLYDEIEAEV	"+++"
325	FIMPATVADATAV	"+++"
326	FLPEALDFV	"+++"
327	GLAPFTEGISFV	"+++"
328	ALNDQVFEI	"+++"
329	FLVTLNNVEV	"++++"
330	QLALKVEGV	"+++"
331	KVDTVWVNV	"+++"
332	YLISELEAA	"+++"
333	FLPDANSSV	"++"
334	TLTKVLVAL	"+++"
335	YSLSSVVTV	"+++"
336	ILLTAIVQV	"+++"
337	HLLSELEAAPYL	"++++"
339	GLWEIENNPTVKA	"++++"
340	ALLSMTFPL	"++++"
341	SQIALNEKLVNL	"+++"
342	HIYDKVMTV	"+++"
343	SLLEVNEESTV	"+++"
344	YLQDQHLLLTV	"+++"

345	VIWKALIHL	"+++"
346	LLDSKVPSV	"+++"
347	SLFKHDPAAWEA	"++++"
348	ILLDVKTRL	"++++"
349	SLTEYLQNV	"++++"
350	ALLDVTHSELTV	"+++"
351	SLIPNLRNV	"+++"
352	SLLELLHIYV	"+++"
353	YLFEMDSSL	"++"
354	LILEGVDTV	"++"
355	SIQQSIERLLV	"++"
356	KLLGKLPEL	"+++"
357	SMHDLVLQV	"+++"
358	ALDEYTSEL	"++++"
359	YLLPESVDL	"+++"
361	ALYELEGTTV	"+++"
362	TLYGLSVLL	"+++"
363	KVLDVSDLESV	"++"
364	LLQNEQFEL	"+++"
365	YVIDQGETDVYV	"+++"
366	RLLDMGETDLML	"+++"
367	SLQNHNHQL	"+++"
369	GLFPEHLIDV	"+++"
370	SLLQDLVSV	"+++"
371	FLQAHLHTA	"++++"
372	TMLLNIPLV	"++"
373	SLLEDKGLAEV	"++"
374	FLLQQHLISA	"++"
375	SLTETIEGV	"++"

376	AMFESSQNVLL	"++"
377	FLLDSSASV	"++"
378	ALGYFVPYV	"+++"
379	IMEGTLTRV	"++"
380	TLIEDEIATI	"++"
381	FIDEAYVEV	"++"
382	ALQNYIKEA	"++"
383	ALLELENSVTL	"+++"
384	ILFANPNIFV	"+++"
385	SLLEQGLVEA	"++"
386	ILFRYPLTI	"+++"
387	ALFQATAEV	"++++"
388	SLTIDGIRYV	"+++"
389	LLADVTHLL	"++"
390	ALFMKQIYL	"+++"
391	YVYPQRLNFV	"+++"
392	ALLHPQGFEV	"++"
393	GLLDTQTSQVLTA	"++"
394	LLAVIGGLVYL	"+++"
395	ALALGGIAVV	"++++"
396	ALLPDLPAL	"+++"
397	YLFGERLLEC	"+++"
398	KLLEEDGTIITL	"++"
399	YLFEPLYHV	"+++"
400	SLLTEQDLWTV	"++"
401	ILLDDTGLAYI	"+++"
402	VLFSGALLGL	"++"
403	KLYDRILRV	"++"
405	ALYDVFLEV	"++"

407	YLMDLINFL	"+++"
408	VLDDSIYLV	"++"
409	LLDAMNYHL	"++"
412	YLDDLNEGVYI	"++"
426	RLADKSVLV	"+++"
427	ALLPLSPYL	"+++"
428	KLGHTDILVGV	"++"
429	GLVNDLARV	"++"
430	HLYSSIEHLTT	"+++"
431	SLVNVVPKL	"++"
432	TLIEESAKV	"++"
433	AMLNEPWAV	"+++"
434	KVSNSGITRV	"++"
436	HLAEVSAEV	"+++"
437	SMAPGLVIQAV	"+++"
438	KLLPLAGLYL	"++++"
439	YLLQEIYGI	"+++"
440	ALADGVTMQV	"++"
441	ALLENPKMEL	"+++"
442	GLLGGGGVLGV	"+++"
443	GLWEIENNPTV	"+++"
444	GLLRDEALAEV	"+++"
446	QLIPALAKV	"+++"
447	QLVPALAKV	"++"
448	NLLETKLQL	"+++"
449	KLAEGLDIQL	"+++"
450	FMIDASVHPTL	"+++"
451	LLLLDTVTMQV	"++"
452	ILLEHGADPNL	"+++"

453	KLLEATSAV	"++"
454	KLPPPPPQA	"+++"
455	SLLKEPQKVQL	"++"
456	LLIGHLERV	"+++"
457	SLLPGNLVEKV	"+++"
458	SLIDKLYNI	"++"
459	ALITEVVRL	"++"
460	AMLEKNYKL	"++++"
461	VMFRTPLASV	"++"
462	KLAKQPETV	"+++"
463	SLVESHLSDQLTL	"+++"
464	ALNDCIYSV	"+++"
465	QLCDLNAEL	"+++"
466	VLIANLEKL	"++++"
467	FLAKDFNFL	"+++"
468	YLRSVGDGETV	"+++"
469	YLASDEITTV	"+++"
471	YLYNNMIAKI	"+++"
472	KLLEVSDDPQV	"+++"
473	AMATESILHFA	"+++"
474	YLDPALELGPRNV	"+++"
475	LLLNEEALAQI	"+++"
476	ALMERTGYSMV	"+++"
477	ALLPASGQIAL	"+++"
478	YLLHEKLNL	"+++"
479	SLFGNSGILENV	"+++"
480	ALLEDSCHYL	"+++"
481	GLIEDYEALL	"+++"
484	SLIEKVTQL	"+++"

485	NVPDSFNEV	"+++"
486	AVMESIQGV	"+++"
487	LLINSVFHV	"+++"
488	FLAEDPKVTL	"+++"
489	KMWEELPEVV	"+++"
490	FLLQHVQEL	"+++"
491	GLNDRSDAV	"++"
492	SLFDGFADGLGV	"+++"
493	GLLGEKTQDLIGV	"+++"
494	ALQPEPIKV	"++"
495	FIFSEKPVFV	"+++"
496	FLVEKQPPQV	"+++"
497	GLLEKLTAI	"+++"
498	KLWTGGLDNTV	"+++"
499	KIFDIDEAEEGV	"++"
500	SLMEDQVLQL	"+++"
501	LLDPNVKSIFV	"+++"
502	RLLAQVPGL	"+++"
503	SLNHFTHSV	"+++"
504	GLSDGNPSL	"++"
505	SLAPGDVVRQV	"++"
506	KLLGKVETA	"+++"
507	KLIDDQDISISL	"+++"
508	ILAQEQLVVGV	"+++"
509	FLFDTKPLIV	"+++"
510	KLYSVVSQL	"++"
511	FLDPYCSASV	"++"
512	SLSEIVPCL	"+++"
513	SLWPSPEQL	"++"

514	ILVDWLVQV	"+++"
515	LLQELVLFL	"+++"
516	AVGPASILKEV	"++"
517	LLMPIPEGLTL	"+++"
518	KLNAEVACV	"+++"
519	GLLHLTLLL	"+++"
520	LAVHPSGVAL	"+"
521	MLLTKLPTI	"+++"
522	TLWYRSPEV	"++"
523	YQIPRTFTL	"++"
524	ALIENLTHQI	"++"
525	VLLEAGEGLVTI	"+++"
526	RLAEVGQYEQV	"++"
527	FLLEPGNLEV	"++++"
528	SVAEGRALMSV	"+++"
529	LLADELITV	"+++"
530	VMYADIGGMDI	"+++"
531	YTLPIASSIRL	"+++"
537	TLAPGEVLRSV	"+++"
538	LLLAHIIAL	"++"
539	ALFDAQAQV	"+++"
541	SMLEPVPEL	"+++"
542	RVWDISTVSSV	"+++"
543	GLLPTPITQQASL	"+++"
544	LLWDVPAPSL	"+++"
545	LLADLLHNV	"+++"
546	VMIAGKVAVV	"+++"
547	TLDITPHTV	"+++"
548	ALWENPESGEL	"++"

549	AMLENASDIKL	"+++"
550	FLYDEIEAEVNL	"+++"
551	KLYESLLPFA	"+++"
552	GLLDLPFRVGV	"++++"
553	SLLNQDLHWSL	"++++"
554	LLMPSSEDLLL	"+++"
555	YVLEGLKSV	"+++"
556	FLTDLEDLTL	"+++"
557	KLYDDMIRL	"+++"
558	GLLENIPRV	"+++"
559	VTVPPGPSL	"++"
560	ALWDIETGQQTTT	"+++"
561	YLQLTQSEL	"+++"
562	YLEELPEKLKL	"+++"
563	WLLPYNGVTV	"+++"
564	TVTNAVVTV	"+++"
565	ALQETPTSV	"++"
566	VIADGGIQNV	"++"
567	SLLPLDDIVRV	"+++"
568	TLYDIAHTPGV	"++++"
569	KLVDRTWTL	"+++"
570	ALANQIPTV	"++"
571	LLLTTIPQI	"+++"
572	ALADLIEKELSV	"+++"
573	ILVANAIVGV	"+++"
574	YLLQEPPRTV	"++"
575	YLISQVEGHQV	"+++"
576	ILLNNSGQIKL	"++++"
577	VMFEDGVLMRL	"+++"

578	FLDPGGPMMKL	"+++"
579	NLMEMVAQL	"++"
580	LLMENAERV	"++"
582	TLCDVILMV	"+++"
583	ILANDGVLLAA	"+++"
584	ALAEVAAMENV	"+++"
585	ALWDLAADKQTL	"++++"
586	KLKPGDLVGV	"+++"
587	VMNDRLYAI	"+++"
588	SLLPLSHLV	"+++"
589	KLYPQLPAEI	"+++"
590	SLIEKLWQT	"++"
591	SMAELDIKL	"+++"
592	RLLJAAENFL	"+++"
593	GLPRFGIEMV	"+++"
594	IMLKGDNITL	"+++"
595	VLLSIYPRV	"+++"
596	ALLDQTKTLAESAL	"+++"
597	KLLEGQVIQL	"+++"
598	FLFPHSVLV	"+++"
599	YLLNDASLISV	"+++"
600	ALAAPDIVPAL	"+++"
601	SAFPFPVTV	"+++"
602	YLLEQIKLIEV	"++++"
603	FLIEPEHVNTV	"++"
604	SILDRDDIFV	"+++"
605	KLYEAVPQL	"+++"
606	ALWETEVYI	"+++"
607	RLYSGISGLEL	"+++"

608	SLLSVSHAL	"+++"
609	ALWKQLLEL	"+++"
610	LLAPTPYIIGV	"+++"
611	YLLDDGTLVV	"++++"
612	YLYNEGLSV	"+++"
613	RLLPPGAVVAV	"+++"
614	LLLPDQPPYHL	"+++"
615	VLPPDTDPA	"++"
616	VLIDEVESL	"+++"
617	ALMYESEKVGV	"+++"
618	VLFDSESIGIYV	"+++"
619	ALQDRVPLA	"+++"
620	KLLNKIYEA	"++++"
621	VLMDRLPSLL	"++++"
622	RLLGEEVVRVLQA	"+++"
623	YLVEDIQHI	"+++"
635	SLDSTLHAV	"+++"

實施例 6

細胞表面提呈的腫瘤相關肽的絕對定量

【0908】 黏合劑例如抗體和/或 TCR 的產生是一個費力的過程，其可以僅針對一些選定靶標進行。在腫瘤相關和特異性肽的情況下，選擇標準包括但不限於排除提呈於細胞表面上肽的提呈和濃度。除了如實施例 1 中所述肽的分離和相對定量，發明人也分析了每個細胞的絕對肽拷貝數，如專利申請 PCT/EP2015/79873 所述。實體腫瘤樣本中每個細胞的 TUMAP 拷貝數定量需要分離

TUMAP 的絕對定量、TUMAP 分離效率和分析的組織樣本細胞計數。實驗步驟如下所述。

nanoLC-MS/MS 肽定量

【0909】 對於透過質譜法對肽的準確定量，使用內標法生成每種肽的校準曲線。內標是每種肽的雙同位素標記的變體，即，TUMAP合成中納入 2 個同位素標記的氨基酸。它與腫瘤相關肽僅在品質上不同，但在其他的物理化學性質方面無差異 (Anderson et al., 2012)。內標被摻入到每個 MS 樣本，所有 MS 信號均標準化為內標MS信號，以平衡 MS 實驗之間潛在的技術差異。

【0910】 校準曲線用至少三種不同的矩陣繪製，即，來自于類似於常規 MS 樣本的天然樣本的 HLA 肽洗脫液，並且每個制備品以重複 MS 運行進行測量。對於評價，MS信號被標準化為內標信號，校準曲線透過 logistic 回歸計算。

【0911】 對於來自組織樣本的腫瘤相關肽的定量，各樣本也摻有內標；MS信號標準化為內標並使用該肽校正曲線進行定量。

肽/MHC 分離的效率

【0912】 對於任何蛋白質純化過程，來自組織樣本蛋白的分離與相關蛋白的一定損失相關聯。為了確定 TUMAP 分離的效率，針對選定為絕對定量的所有 TUMAP 產生了肽/MHC複合體。為了能夠天然肽 MHC/複合體與加樣物，使用了單同位素標記版本的 TUMAP，即 TUMAP

合成期間納入 1 個同位素標記的氨基酸。這些複合物被摻入新製備的組織裂解物中，例如，在 TUMAP 分離過程中最早可能時間點，然後在之後的親和純化中像天然肽 MHC/複合物被獲取。因此，測量單標記 TUMAP 的恢復可得到個體 TUMAP 分離效率相關的結論。

【0913】 分離效率使用少量樣本進行分析，且這些組織樣本可比較。與此相反，個體肽之間的分離效率不同。這表明，分離效率雖然只在有限數量的樣本中進行測定，但可外推至任何其他組織制備品中。但是，由於分離效率不能從一種肽外推至其他肽，因此，有必要單獨分析每個 TUMAP。

固體、冷凍組織中細胞計數的測定

【0914】 為了確定經過絕對肽定量的組織樣本的細胞數，發明人採用了 DNA 含量分析。此方法適用于不同來源的廣泛樣本，最重要的是，冷凍樣本 (Alcoser et al., 2011; Forsey and Chaudhuri, 2009; Silva et al., 2013)。在肽分離方案期間，組織樣本被加工為均勻的裂解物，從中取一小等份裂解物。樣本等分為三份，從中分離 DNA被分離（QiaAmp DNA Mini Kit, Qiagen, Hilden，德國）。每次 DNA 分離的總 DNA 含量至少重複兩次使用基於螢光的 DNA 定量測定法（Qubit dsDNA HS Assay Kit, Life Technologies, Darmstadt，德國）進行定量。

【0915】 為了計算細胞數，生成了來自單個健康血細胞等分試樣的DNA標準曲線，使用一系列指定的細胞數。標準曲線用於計算每次 DNA 分離總 DNA 含量的總細胞含量。用於肽分離的組織樣本的平均總細胞計數，在考慮裂解物等份的已知體積和總裂解物體積的情況下進行推算。

每細胞的肽拷貝數

【0916】 使用前述實驗的資料，發明人以總肽量除以樣本總細胞計數計算得出每個細胞的 TUMAP 拷貝數，隨後除以分離效率。選定肽的細胞拷貝數如表12所示。

【0917】 表12：絕對拷貝數。該表列出了 NSCLC 腫瘤樣本中絕對肽定量的結果。針對每種肽，每個細胞的中位元拷貝數表示：<100 = +; >=100 = ++; >=1,000 +++; >=10,000 = ++++. 提示樣本數量，其中提供評估的高品質 MS 資料。

序列號	序列	拷貝數分類	可定量的樣本數量
11	KIFEMLEGV	++	32
198	KTINKVPTV	++	14
408	VLDDSIYLV	++	17
427	ALLPLSPYL	+++	13
587	VMNDRLYAI	++	18

【0918】 參考文獻列表

Nature **511** (2014): 543-550

Abba, M. C. et al., Mol.Cancer Res **5** (2007): 881-890

Abdelmalak, C. A. et al., Clin Lab **60** (2014): 55-61

Abele, R. et al., Essays Biochem. **50** (2011): 249-264

Abetamann, V. et al., Clin Cancer Res **2** (1996): 1607-1618

Abuhusain, H. J. et al., J Biol Chem **288** (2013): 37355-37364

Adam, A. P. et al., Cancer Res **69** (2009): 5664-5672

Addou-Klouche, L. et al., Mol.Cancer **9** (2010): 213

Adelaide, J. et al., Cancer Res **67** (2007): 11565-11575

Adelman, C. A. et al., Nature **502** (2013): 381-384

Adhikary, S. et al., Cell **123** (2005): 409-421

Agarwal, A. K. et al., J Lipid Res **51** (2010): 2143-2152

Agarwal, N. et al., Oncogene **32** (2013): 462-470

Agesen, T. H. et al., Gut **61** (2012): 1560-1567

Ahangari, F. et al., Med.Oncol **31** (2014): 173

Ahsan, S. et al., Acta Neuropathol.Commun. **2** (2014): 59

Aissani, B. et al., Genes Immun. **15** (2014): 424-429

Aissani, B. et al., Fertil.Steril. **103** (2015): 528-534

Ajiro, M. et al., Int.J Oncol **35** (2009): 673-681

Ajiro, M. et al., Int.J Oncol **37** (2010): 1085-1093

Akao, Y. et al., Cancer Res **55** (1995): 3444-3449

Akino, K. et al., Cancer Sci. **98** (2007): 88-95

Akisawa, Y. et al., Virchows Arch. **442** (2003): 66-70

Al-haidari, A. A. et al., Int.J Colorectal Dis. **28** (2013): 1479-1487

Albulescu, R., Biomark.Med. **7** (2013): 203

Alimirah, F. et al., Mol.Cancer Res **5** (2007): 251-259

Allen, T. et al., Cancer Res **66** (2006): 1294-1301

Allera-Moreau, C. et al., Oncogenesis. **1** (2012): e30

Allison, J. P. et al., Science **270** (1995): 932-933

Alpizar-Alpizar, W. et al., Int.J Cancer **131** (2012): E329-E336

Alvarez, J. V. et al., Cancer Cell **24** (2013): 30-44

Aly, R. M. et al., Blood Cells Mol.Dis. **53** (2014): 185-188

Amini, S. et al., Anat.Cell Biol **47** (2014): 1-11

Amos, C. I. et al., Hum.Mol.Genet. **20** (2011): 5012-5023

An, C. H. et al., Pathol.Oncol Res **21** (2015): 181-185

Anchi, T. et al., Oncol Lett. **3** (2012): 264-268

Andersen, C. L. et al., Br.J Cancer **100** (2009): 511-523

Andersen, J. B. et al., Br.J Cancer **94** (2006): 1465-1471

Andersen, J. N. et al., Sci.Transl.Med. **2** (2010): 43ra55

Andersen, R. S. et al., Nat.Protoc. **7** (2012): 891-902

Anderson, K. S. et al., J Proteome.Res **10** (2011): 85-96

Andrade, V. C. et al., Exp.Hematol. **37** (2009): 446-449

Andrew, A. S. et al., Hum.Genet. **125** (2009): 527-539

Angele, S. et al., Br.J Cancer **91** (2004): 783-787

Ansari, D. et al., J Cancer Res Clin Oncol **141** (2015): 369-380

Antony-Debre, I. et al., Cancer Cell **27** (2015): 609-611

Appay, V. et al., Eur.J Immunol. **36** (2006): 1805-1814

Arai, A. et al., Cancer Res **71** (2011): 4598-4607

Arai, E. et al., Int.J Cancer **135** (2014): 1330-1342

Arbabian, A. et al., FEBS J **280** (2013): 5408-5418

Arbitrio, M. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **77** (2016): 205-209

Argani, P. et al., Clin Cancer Res **7** (2001): 3862-3868

Arlt, A. et al., Oncogene **28** (2009): 3983-3996

Arsenic, R. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 784

Asahara, S. et al., J Transl.Med. **11** (2013): 291

Asmarinah, A. et al., Int.J Oncol **45** (2014): 1489-1496

Asou, N. et al., Blood **109** (2007): 4023-4027

Aviles, Velastegui J. et al., Minerva Chir **46** (1991): 533-537

Ayala, F. et al., Breast Cancer Res Treat. **80** (2003): 145-154

Aylon, Y. et al., Mol.Oncol **5** (2011): 315-323

Azimi, A. et al., Br.J Cancer **110** (2014): 2489-2495

Azzimonti, B. et al., Histopathology **45** (2004): 560-572

Babron, M. C. et al., Carcinogenesis **35** (2014): 1523-1527

Bachmann, S. B. et al., Mol Cancer **13** (2014): 125

Bacsi, K. et al., BMC.Cancer **8** (2008): 317

Bagheri, F. et al., Mol.Biol Rep. **41** (2014): 7387-7394

Balakrishnan, A. et al., Hum.Mutat. **30** (2009): 1167-1174

Baldini, E. et al., Andrologia **42** (2010): 260-267

Balgkouranidou, I. et al., Clin Chem Lab Med. **51** (2013): 1505-1510

Ball, A. R., Jr. et al., Mol.Cell Biol **22** (2002): 5769-5781

Banat, G. A. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0139073

Banchereau, J. et al., Cell **106** (2001): 271-274

Band, A. M. et al., J Mammary.Gland.Biol Neoplasia. **16** (2011): 109-115

Bandoh, N. et al., Oncol Rep. **23** (2010): 933-939

Bandres, E. et al., Oncol Rep. **12** (2004): 287-292

Banerjee, R. et al., Nat Commun. **5** (2014): 4527

Bao, B. Y. et al., Clin Cancer Res. **17** (2011): 928-936

Bar-Peled, L. et al., Science **340** (2013): 1100-1106

Barbarulo, A. et al., Oncogene **32** (2013): 4231-4242

Bargou, R. C. et al., Nat Med. **3** (1997): 447-450

Bartlett, J. M. et al., Br.J Cancer **113** (2015): 722-728

Bauer, M. et al., Oncol Rep. **11** (2004): 677-680

Bazzaro, M. et al., Am.J Pathol. **171** (2007): 1640-1649

Beales, P. L. et al., Nephrol.Dial.Transplant. **15** (2000): 1977-1985

Beard, R. E. et al., Clin Cancer Res **19** (2013): 4941-4950

Beatty, G. et al., J Immunol **166** (2001): 2276-2282

Bednarska, K. et al., Immunobiology **221** (2016): 323-332

Beggs, J. D., Nature **275** (1978): 104-109

Behrens, P. et al., Anticancer Res **21** (2001): 2413-2417

Behrens, P. et al., Apoptosis. **8** (2003): 39-44

Bekker-Jensen, S. et al., Nat Cell Biol **12** (2010): 80-86

Benada, J. et al., Biomolecules. **5** (2015): 1912-1937

Bender, C. et al., Int.J Cancer **131** (2012): E45-E55

Benjamini, Y. et al., Journal of the Royal Statistical Society.Series B (Methodological), **Vol.57** (1995): 289-300

Bennett, C. B. et al., PLoS.One. **3** (2008): e1448

Berger, C. et al., Curr.Mol.Med. **13** (2013): 1229-1240

Bertherat, J. et al., Cancer Res **63** (2003): 5308-5319

Bessho, Y. et al., Oncol Rep. **21** (2009): 263-268

Bhan, S. et al., Oncol Rep. **28** (2012): 1498-1502

Bhattacharya, C. et al., Mol Cancer **11** (2012): 82

Bi, Q. et al., Clin Exp.Metastasis **32** (2015): 301-311

Bi, W. et al., Oncol Rep. **29** (2013): 1533-1539

Bianchi, E. et al., Cancer Res **54** (1994): 861-866

Bidkhori, G. et al., PLoS.One. **8** (2013): e67552

Bieche, I. et al., Int.J Cancer **133** (2013): 2791-2800

Bieniek, J. et al., Prostate **74** (2014): 999-1011

Bierkens, M. et al., Genes Chromosomes.Cancer **52** (2013): 56-68

Bilbao-Aldaiturriaga, N. et al., Pediatr.Blood Cancer **62** (2015): 766-769

Bin Amer, S. M. et al., Saudi.Med.J **29** (2008): 507-513

Bisgrove, D. A. et al., J Biol Chem **275** (2000): 30668-30676

Bish, R. et al., Mol.Cells **37** (2014): 357-364

Bisikirska, B. C. et al., Oncogene **32** (2013): 5283-5291

Blanco, I. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0120020

Blenk, S. et al., Cancer Inform. **3** (2007): 399-420

Blenk, S. et al., BMC.Cancer **8** (2008): 106

Bloch, D. B. et al., J Biol Chem **271** (1996): 29198-29204

Bock, A. J. et al., Hum.Pathol. **43** (2012): 669-674

Bode, P. K. et al., Mod.Pathol. **27** (2014): 899-905

Boehrer, S. et al., Hematol.J **2** (2001): 103-107

Boehringer, J. et al., Biochem.J **448** (2012): 55-65

Bogush, T. A. et al., Antibiot.Khimioter. **54** (2009): 41-49

Boland, A. et al., Nat Struct.Mol.Biol **20** (2013): 1289-1297

Bombardieri, R. et al., Endocr.Pract. **19** (2013): e124-e128

Borel, F. et al., Hepatology **55** (2012): 821-832

Bossi, D. et al., Mol.Oncol **8** (2014): 221-231

Boulter, J. M. et al., Protein Eng **16** (2003): 707-711

Bourdon, V. et al., Cancer Res **62** (2002): 6218-6223

Bourguignon, L. Y. et al., J Biol Chem **287** (2012): 32800-32824

Brandacher, G. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 1144-1151

Brandenberger, R. et al., Nat Biotechnol. **22** (2004): 707-716

Braulke, T. et al., Arch.Biochem.Biophys. **298** (1992): 176-181

Braumuller, H. et al., Nature (2013)

Brendle, A. et al., Carcinogenesis **29** (2008): 1394-1399

Brocke, K. S. et al., Cancer Biol Ther. **9** (2010): 455-468

Broderick, P. et al., BMC.Cancer **6** (2006): 243

Brody, J. R. et al., Cell Cycle **8** (2009): 1930-1934

Brossart, P. et al., Blood **90** (1997): 1594-1599

Brouland, J. P. et al., Am.J Pathol. **167** (2005): 233-242

Brown, C. O. et al., Leuk.Res **37** (2013): 963-969

Bruckdorfer, T. et al., Curr.Pharm.Biotechnol. **5** (2004): 29-43

Brule, H. et al., Biochemistry **43** (2004): 9243-9255

Brynczka, C. et al., BMC.Genomics **8** (2007): 139

Bubnov, V. et al., Exp.Oncol **34** (2012): 370-372

Buch, S. C. et al., Mol Carcinog. **51 Suppl 1** (2012): E11-E20

Budowle, B. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **5** (1982): 247-251

Bueno, R. C. et al., Ann.Oncol **25** (2014): 69-75

Bugide, S. et al., Oncogene **34** (2015): 4601-4612

Bujo, H., Rinsho Byori **60** (2012): 469-476

Bull, J. H. et al., Br.J Cancer **84** (2001): 1512-1519

Burger, H. et al., Leukemia **8** (1994): 990-997

Burkhart, R. A. et al., Mol.Cancer Res **11** (2013): 901-911

Burleigh, A. et al., Breast Cancer Res **17** (2015): 4

Burton, J. D. et al., Clin Cancer Res **10** (2004): 6606-6611

Butz, H. et al., Clin Chem **60** (2014): 1314-1326

Caballero, O. L. et al., PLoS.One. **5** (2010)

Caceres-Gorriti, K. Y. et al., PLoS.One. **9** (2014): e91000

Cahan, P. et al., BMC.Genomics **11** (2010): 638

Cai, H. et al., PLoS.One. **8** (2013a): e57081

Cai, H. et al., Cell Commun.Signal. **11** (2013): 31

Cai, K. et al., Lin.Chung Er.Bi Yan.Hou Tou.Jing.Wai Ke.Za Zhi. **26** (2012): 425-428

Cai, W. et al., Cancer **119** (2013b): 1486-1494

Caldarelli, A. et al., Leukemia **27** (2013): 2301-2310

Calin, G. A. et al., Oncogene **19** (2000): 1191-1195

Callahan, M. J. et al., Clin Cancer Res **14** (2008): 7667-7673

Camgoz, A. et al., Leuk.Lymphoma **54** (2013): 1279-1287

Campone, M. et al., Breast Cancer Res Treat. **109** (2008): 491-501

Cantara, S. et al., J Clin Endocrinol.Metab **97** (2012): 4253-4259

Cao, J. X. et al., Cell Death.Dis. **5** (2014): e1426

Cao, L. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **333** (2005): 1050-1059

Cappellari, M. et al., Oncogene **33** (2014): 3794-3802

Card, K. F. et al., Cancer Immunol Immunother. **53** (2004): 345-357

Caren, H. et al., BMC.Cancer **11** (2011): 66

Carrascosa, C. et al., Oncogene **31** (2012): 1521-1532

Carton, J. M. et al., J Histochem.Cytochem. **51** (2003): 715-726

Cascon, A. et al., J Natl.Cancer Inst. **107** (2015)

Castano-Rodriguez, N. et al., Front Immunol. **5** (2014): 336

Castle, J. C. et al., BMC.Genomics **15** (2014): 190

Castro, M. et al., J Transl.Med. **8** (2010): 86

Ceol, C. J. et al., Nature **471** (2011): 513-517

Cerhan, J. R. et al., Blood **110** (2007): 4455-4463

Cerna, D. et al., J Biol Chem **287** (2012): 22408-22417

Cerveira, N. et al., BMC.Cancer **10** (2010): 518

Chae, S. W. et al., Yonsei Med.J **52** (2011): 445-453

Chaigne-Delalande, B. et al., Science **341** (2013): 186-191

Chan, A. O. et al., Gut **48** (2001): 808-811

Chan, S. H. et al., Int.J Cancer **129** (2011): 565-573

Chandramouli, A. et al., Carcinogenesis **28** (2007): 2028-2035

Chang, C. C. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014a): 6826-6831

Chang, C. M. et al., Carcinogenesis **34** (2013): 2512-2520

Chang, G. T. et al., Endocr.Relat Cancer **11** (2004): 815-822

Chang, H. et al., Breast Cancer Res Treat. **125** (2011): 55-63

Chang, K. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **93** (1996): 136-140

Chang, L. C. et al., Anticancer Drugs **25** (2014b): 456-461

Chang, Y. C. et al., J Biol Chem **287** (2012): 4376-4385

Chang, Y. T. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014c): 14463-14471

Chanock, S. J. et al., Hum.Immunol. **65** (2004): 1211-1223

Chatterjee, M. et al., Haematologica **98** (2013): 1132-1141

Chatterjee, M. et al., Blood **111** (2008): 3714-3722

Chelli, B. et al., Chembiochem. **6** (2005): 1082-1088

Chen, C. H. et al., Mol.Cancer **14** (2015a): 83

Chen, C. H. et al., Oncogene **28** (2009a): 2723-2737

Chen, C. H. et al., Oncotarget. **5** (2014a): 6300-6311

Chen, C. H. et al., J Transl.Med. **10** (2012a): 93

Chen, C. H. et al., Gynecol.Oncol **128** (2013a): 560-567

Chen, H. et al., J Surg.Res **189** (2014b): 81-88

Chen, H. J. et al., World J Gastroenterol. **19** (2013b): 3130-3133

Chen, H. S. et al., Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi. **11** (2003): 145-148

Chen, J. et al., Int.J Cancer **122** (2008): 2249-2254

Chen, J. et al., Oncotarget. **6** (2015b): 355-367

Chen, J. Q. et al., Horm.Cancer **1** (2010): 21-33

Chen, K. et al., Nat Commun. **5** (2014c): 4682

Chen, K. G. et al., Pigment Cell Melanoma Res **22** (2009b): 740-749

Chen, L. et al., Oncol Rep. **34** (2015c): 447-454

Chen, L. et al., Cell Mol.Biol (Noisy.-le-grand) **60** (2014d): 1-5

Chen, L. et al., Cancer Res **65** (2005): 5599-5606

Chen, L. C. et al., Mod.Pathol. **24** (2011): 175-184

Chen, Q. et al., PLoS.One. **9** (2014e): e88386

Chen, R. et al., Cancer Res **61** (2001): 654-658

Chen, W. T. et al., Elife. **4** (2015d)

Chen, X. et al., Pathol.Res Pract. **208** (2012b): 437-443

Chen, X. et al., Med.Oncol **31** (2014f): 865

Chen, X. P. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **15** (2014g): 7741-7746

Chen, Y. et al., J Cell Biochem. **100** (2007): 1337-1345

Chen, Y. et al., Am.J Physiol Lung Cell Mol.Physiol **306** (2014h): L797-L807

Chen, Y. et al., Int.J Cancer **91** (2001): 41-45

Chen, Y. et al., J Hematol.Oncol **2** (2009c): 37

Chen, Y. et al., Oncogene **32** (2013c): 4941-4949

Chen, Y. et al., Onco.Targets.Ther. **7** (2014i): 1465-1472

Chen, Y. T. et al., Int.J Cancer **124** (2009d): 2893-2898

Chen, Y. T. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **102** (2005): 7940-7945

Chen, Z. T. et al., Int.J Mol.Sci. **16** (2015e): 15497-15530

Cheng, A. N. et al., Cancer Lett. **337** (2013a): 218-225

Cheng, A. S. et al., Gastroenterology **144** (2013b): 122-133

Cheng, L. et al., Gynecol.Oncol **117** (2010): 159-169

Cheng, S. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 8118-8126

Cheng, Y. et al., Cancer Genet. **204** (2011): 375-381

Cheng, Y. et al., Clin Transl.Sci. **8** (2015a): 320-325

Cheng, Z. et al., J Exp.Clin Cancer Res **34** (2015b): 27

Chernikova, S. B. et al., Cancer Res **72** (2012): 2111-2119

Chevillard, G. et al., Blood **117** (2011): 2005-2008

Chi, L. M. et al., Mol.Cell Proteomics. **8** (2009): 1453-1474

Chin, S. F. et al., Genome Biol **8** (2007): R215

Chittasupho, C. et al., Mol.Pharm. **7** (2010): 146-155

Cho, H. J. et al., DNA Cell Biol **35** (2016): 71-80

Cho, S. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **108** (2011): 20778-20783

Choi, Y. L. et al., J Thorac.Oncol **9** (2014): 563-566

Choi, Y. W. et al., Int.J Gynecol.Cancer **17** (2007): 687-696

Choschzick, M. et al., Hum.Pathol. **41** (2010): 358-365

Chou, J. L. et al., Clin Epigenetics. **7** (2015): 1

Chowdhury, S. K. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **333** (2005): 1139-1145

Chowdhury, S. K. et al., Free Radic.Res **41** (2007): 1116-1124

Chu, X. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **447** (2014): 158-164

Chuang, J. Y. et al., Oncogene **31** (2012): 4946-4959

Chung, F. Y. et al., J Surg.Oncol **102** (2010): 148-153

Chung, K. Y. et al., Hepatology **54** (2011): 307-318

Cicek, M. S. et al., Hum.Mol.Genet. **22** (2013): 3038-3047

Cieply, B. et al., Cancer Res **72** (2012): 2440-2453

Ciruelos Gil, E. M., Cancer Treat.Rev **40** (2014): 862-871

Clarke, L. E. et al., J Cutan.Pathol. **36** (2009): 433-438

Claudio, J. O. et al., Oncogene **20** (2001): 5373-5377

Coe, H. et al., Int.J Biochem.Cell Biol **42** (2010): 796-799

Cohen, C. J. et al., J Mol Recognit. **16** (2003a): 324-332

Cohen, C. J. et al., J Immunol **170** (2003b): 4349-4361

Cohen, S. N. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **69** (1972): 2110-2114

Cohen, Y. et al., Hematology. **19** (2014): 286-292

Colak, D. et al., PLoS.One. **8** (2013): e63204

Colas, E. et al., Int.J Cancer **129** (2011): 2435-2444

Colbert, L. E. et al., Cancer Res **74** (2014): 2677-2687

Cole, S. P. et al., Science **258** (1992): 1650-1654

Coligan, J. E. et al., Current Protocols in Protein Science (1995)

Colis, L. et al., J Med.Chem **57** (2014): 4950-4961

Colombetti, S. et al., J Immunol. **176** (2006): 2730-2738

Colombo, J. et al., Oncol Rep. **21** (2009): 649-663

Condomines, M. et al., J Immunol. **178** (2007): 3307-3315

Confalonieri, S. et al., Oncogene **28** (2009): 2959-2968

Cong, X. et al., Hum.Pathol. **45** (2014): 1370-1378

Cook, J. et al., Oncogene **18** (1999): 1205-1208

Coppola, D. et al., J Geriatr.Oncol **5** (2014): 389-399

Coradeghini, R. et al., Oncol Rep. **15** (2006): 609-613

Corcoran, C. A. et al., Mol.Cancer Res **6** (2008): 795-807

Cornelissen, M. et al., BMC.Cancer **3** (2003): 7

Couch, F. J. et al., Cancer Res **65** (2005): 383-386

Coupienne, I. et al., Lasers Surg.Med. **43** (2011): 557-564

Creancier, L. et al., Cancer Lett. **365** (2015): 107-111

Cubillos-Rojas, M. et al., J Biol Chem **289** (2014): 14782-14795

Cuevas, I. C. et al., Cancer Res **65** (2005): 5070-5075

Cuevas, R. et al., Cancer Res **73** (2013): 1400-1410

Cui, D. X. et al., World J Gastroenterol. **11** (2005): 1273-1282

Cui, F. et al., Proteomics. **6** (2006): 498-504

Cui, L. H. et al., Med.Oncol **29** (2012): 1837-1842

Cui, X. et al., Oncogene **26** (2007): 4253-4260

Cunliffe, H. E. et al., Am.J Cancer Res **2** (2012): 478-491

Cunningham, J. D. et al., Am.J Surg. **173** (1997): 521-522

Cunningham, J. M. et al., Br.J Cancer **101** (2009): 1461-1468

Curry, J. M. et al., Laryngoscope (2015)

Cvekl, A., Jr. et al., Eur.J Cancer **40** (2004): 2525-2532

Dadkhah, E. et al., Arch.Iran Med. **16** (2013): 463-470

Dahlman, K. B. et al., PLoS.One. **7** (2012): e34414

Dajon, M. et al., Oncoimmunology **4** (2015): e991615

Dalamaga, M., Med.Hypotheses **79** (2012): 617-621

Daly, R. J. et al., Oncogene **21** (2002): 5175-5181

Dannenmann, S. R. et al., Cancer Immunol.Res. **1** (2013): 288-295

Danussi, C. et al., Cancer Res **73** (2013): 5140-5150

Das, A. et al., J Cell Sci. **127** (2014): 686-699

Das, M. et al., PLoS.One. **8** (2013a): e69607

Das, T. K. et al., Oncogene **32** (2013b): 3184-3197

Dasari, V. K. et al., J Urol. **165** (2001): 1335-1341

Dasgupta, S. et al., Int.J Oncol **41** (2012): 1405-1410

Datta, M. W. et al., Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol. **8** (2000): 210-215

Davalieva, K. et al., Prostate **75** (2015): 1586-1600

David-Watine, B., PLoS.One. **6** (2011): e22423

Davidson, B. et al., J Cell Mol.Med. **15** (2011): 535-544

Davydova, E. et al., J Biol Chem **289** (2014): 30499-30510

De Angelis, P. M. et al., Mol.Cancer **5** (2006): 20

de Leon, F. C. et al., Childs Nerv.Syst. **31** (2015): 141-146

De, Paoli L. et al., Leuk.Lymphoma **54** (2013): 1087-1090

De, S. et al., Cancer Res **69** (2009): 8035-8042

Debauve, G. et al., Cell Mol Life Sci. **65** (2008): 591-604

Deighton, R. F. et al., Brain Pathol. **20** (2010): 691-703

DelBove, J. et al., Epigenetics. **6** (2011): 1444-1453

Demelash, A. et al., Mol.Biol Cell **23** (2012): 2856-2866

Demokan, S. et al., Int.J Cancer **127** (2010): 2351-2359

Deng, S. et al., Breast Cancer Res Treat. **104** (2007): 21-30

Deng, Y. C. et al., Ai.Zheng. **24** (2005): 680-684

Dengjel, J. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 4163-4170

Denkberg, G. et al., J Immunol **171** (2003): 2197-2207

Desai, S. D. et al., Exp.Biol Med.(Maywood.) **237** (2012): 38-49

Diao, C. Y. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **15** (2014): 1817-1822

Diefenbacher, M. E. et al., J Clin Invest **124** (2014): 3407-3418

Diggle, C. P. et al., PLoS.Genet. **10** (2014): e1004577

DiSepio, D. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **95** (1998): 14811-14815

Dobashi, Y. et al., Int.J Cancer **110** (2004): 532-541

Dohn, L. H. et al., Urol.Oncol **33** (2015): 165-24

Doldan, A. et al., Mol.Carcinog **47** (2008a): 235-244

Doldan, A. et al., Mol.Carcinog **47** (2008b): 806-813

Domanitskaya, N. et al., Br.J Cancer **111** (2014): 696-707

Dominguez-Sanchez, M. S. et al., BMC.Cancer **11** (2011): 77

Donati, G. et al., J Cell Sci. **124** (2011): 3017-3028

Dong, P. et al., Cancer Lett. **243** (2006): 120-127

Dong, Q. et al., Biomed.Res Int. **2015** (2015): 156432

Dong, W. et al., Tumour.Biol (2015)

Donnellan, R. et al., FASEB J **13** (1999): 773-780

Dorman, S. N. et al., Mol.Oncol (2015)

Dormeyer, W. et al., J Proteome.Res **7** (2008): 2936-2951

Douet-Guilbert, N. et al., Leuk.Res **38** (2014): 1316-1319

Downie, D. et al., Clin Cancer Res. **11** (2005): 7369-7375

Drazkowska, K. et al., Nucleic Acids Res **41** (2013): 3845-3858

Du, C. et al., Gastric.Cancer **18** (2015a): 516-525

Du, L. et al., Tumori **101** (2015b): 384-389

Du, Y. et al., Int.J Mol.Sci. **15** (2014a): 17065-17076

Du, Y. F. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014b): 923-931

Duan, X. L. et al., Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi. **21** (2013): 7-11

Duarte-Pereira, S. et al., Sci.Rep. **4** (2014): 6311

Duex, J. E. et al., Exp.Cell Res **316** (2010): 2136-2151

Dun, B. et al., Am.J Transl.Res **6** (2013a): 28-42

Dun, B. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **6** (2013b): 2880-2886

Dunn, G. P. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **111** (2014): 1102-1107

Dunphy, E. J. et al., J Immunother. **28** (2005): 268-275

Dunzendorfer, U. et al., Eur.Urol. **6** (1980): 232-236

Durgan, J. et al., J Biol Chem **286** (2011): 12461-12474

Dusseau, C. et al., Int.J Oncol **18** (2001): 393-399

Duursma, A. et al., Mol.Cell Biol **25** (2005): 6937-6947

Duvic, M. et al., Clin Cancer Res **6** (2000): 3249-3259

Duvic, M. et al., J Invest Dermatol. **121** (2003): 902-909

Dyrskjot, L. et al., Br.J Cancer **107** (2012): 116-122

Dzikiewicz-Krawczyk, A. et al., J Hematol.Oncol 7 (2014): 43

Eggers, J. P. et al., Clin Cancer Res **17** (2011): 6140-6150

Eldai, H. et al., PLoS.One. **8** (2013): e76251

Elgohary, N. et al., Int.J Oncol **46** (2015): 597-606

Elias, D. et al., Oncogene **34** (2015): 1919-1927

Ellison-Zelski, S. J. et al., Mol.Cancer **9** (2010): 263

Emdad, L. et al., Neuro.Oncol **17** (2015): 419-429

Emmanuel, C. et al., PLoS.One. **6** (2011): e17617

Endoh, H. et al., J Clin Oncol **22** (2004): 811-819

Enesa, K. et al., Adv.Exp.Med.Biol. **809** (2014): 33-48

Eng, K. H. et al., Genes Cancer **6** (2015): 399-407

Enomoto, A. et al., Eur.J Cancer **49** (2013): 3547-3558

Epping, M. T. et al., Mol.Cancer Res **7** (2009): 1861-1870

Er, T. K. et al., J Mol.Med.(Berl) (2016)

Erb, H. H. et al., Endocr.Relat Cancer **20** (2013): 677-689

Erdogan, E. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 1527-1533

Erenpreisa, J. et al., Exp.Cell Res **315** (2009): 2593-2603

Escobar-Hoyos, L. F. et al., Mod.Pathol. **27** (2014): 621-630

Esseghir, S. et al., J Pathol. **210** (2006): 420-430

Estrella, J. S. et al., Pancreas **43** (2014): 996-1002

Ettahar, A. et al., Cell Rep. **4** (2013): 530-541

Evans, T. J. et al., PLoS.One. **9** (2014): e110255

Exertier, P. et al., Oncotarget. **4** (2013): 2302-2316

Ezponda, T. et al., Oncogene **32** (2013): 2882-2890

Fackler, M. et al., FEBS J **281** (2014): 2123-2135

Fagin, J. A., Mol.Endocrinol. **16** (2002): 903-911

Fairfield, K. M. et al., Int.J Cancer **110** (2004): 271-277

Falk, K. et al., Nature **351** (1991): 290-296

Falvella, F. S. et al., Oncogene **27** (2008): 3761-3764

Fan, J. et al., Clin Cancer Res **17** (2011): 2908-2918

Fan, M. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 6768-6775

Fang, H. Y. et al., Hum.Pathol. **43** (2012): 105-114

Fang, K. P. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **15** (2014): 2655-2661

Fang, Z. et al., J Biol Chem **288** (2013): 7918-7929

Faried, L. S. et al., Mol.Carcinog **47** (2008): 446-457

Faried, L. S. et al., Oncol Rep. **16** (2006): 57-63

Faronato, M. et al., Oncotarget. (2015)

Fasso, M. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **105** (2008): 3509-3514

Feldmann, G. et al., Cancer Res **70** (2010): 4460-4469

Feng, H. et al., J Clin Invest **124** (2014a): 3741-3756

Feng, M. et al., J Clin Invest **124** (2014b): 5291-5304

Feng, X. et al., Neoplasma **62** (2015a): 592-601

Feng, Y. et al., Sci.Rep. **5** (2015b): 9429

Fernandez-Calotti, P. X. et al., Haematologica **97** (2012): 943-951

Fernandez-Nogueira, P. et al., Oncotarget. **7** (2016): 5313-5326

Ferreira-da-Silva, A. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0122308

Ferrero, S. et al., Histol.Histopathol. **30** (2015): 473-478

Fevre-Montange, M. et al., Int.J Oncol **35** (2009): 1395-1407

Fevre-Montange, M. et al., J Neuropathol.Exp.Neurol. **65** (2006): 675-684

Fitzgerald, J. et al., FEBS Lett. **517** (2002): 61-66

Fluge, O. et al., Thyroid **16** (2006): 161-175

Fokas, E. et al., Cell Death.Dis. **3** (2012): e441

Folgiero, V. et al., Oncotarget. **5** (2014): 2052-2064

Fong, L. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **98** (2001): 8809-8814

Fortschegger, K. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 595-606

Fraga, M. F. et al., Cancer Res **68** (2008): 4116-4122

Frasor, J. et al., Mol.Cell Endocrinol. **418 Pt 3** (2015): 235-239

Frias, C. et al., Lung Cancer **60** (2008): 416-425

Fry, A. M. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 4423-4433

Fu, A. et al., Mol.Carcinog **51** (2012): 923-929

Fu, D. Y. et al., Tumour.Biol (2015)

Fu, J. et al., Cancer Sci. **104** (2013a): 508-515

Fu, M. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **6** (2013b): 2185-2191

Fu, M. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **6** (2013c): 2515-2522

Fu, Z. et al., Breast Cancer Res Treat. **127** (2011): 265-271

Fujimura, K. et al., Clin Chim.Acta **430** (2014): 48-54

Fujitomo, T. et al., Cancer Res **72** (2012): 4110-4118

Fujiuchi, N. et al., J Biol Chem **279** (2004): 20339-20344

Fukasawa, M. et al., J Hum.Genet. **51** (2006): 368-374

Fukushima, Y. et al., Eur.J Cancer **35** (1999): 935-938

Fuqua, S. A. et al., Breast Cancer Res Treat. **144** (2014): 11-19

Furukawa, T. et al., Sci.Rep. **1** (2011): 161

Furuta, J. et al., Cancer Res **66** (2006): 6080-6086

Gaba, R. C. et al., J Vasc.Interv.Radiol. **26** (2015): 723-732

Gabrilovich, D. I. et al., Nat Med. **2** (1996): 1096-1103

Galamb, O. et al., Cell Oncol **31** (2009): 19-29

Gallmeier, E. et al., Gastroenterology **130** (2006): 2145-2154

Gantsev, S. K. et al., Biomed.Pharmacother. **67** (2013): 363-366

Gao, F. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **431** (2013): 610-616

Gao, J. et al., Acta Oncol **47** (2008): 372-378

Gao, W. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 367

Gao, Y. B. et al., Nat Genet. **46** (2014): 1097-1102

Gao, Z. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **407** (2011): 271-276

Garcia-Baquero, R. et al., Tumour.Biol. **35** (2014): 5777-5786

Garritano, S. et al., Oncogenesis. **2** (2013): e54

Gattinoni, L. et al., Nat Rev.Immunol **6** (2006): 383-393

Gatza, M. L. et al., Nat Genet. **46** (2014): 1051-1059

Gaudineau, B. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 4475-4486

Ge, G. et al., Tumour.Biol (2015)

Geiger, T. R. et al., PLoS.One. **9** (2014): e111813

Gelebart, P. et al., J Biol Chem **277** (2002): 26310-26320

Gelsi-Boyer, V. et al., Br.J Haematol. **145** (2009): 788-800

Gentile, M. et al., Oncogene **20** (2001): 7753-7760

Geoffroy-Perez, B. et al., Int.J Cancer **93** (2001): 288-293

Georgiou, G. K. et al., World J Surg.Oncol **11** (2013): 213

Ghosh, S. et al., Int.J Cancer **123** (2008): 2594-2604

Gibbs, D. C. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **24** (2015): 992-997

Gil-Henn, H. et al., Oncogene **32** (2013): 2622-2630

Gilling, C. E. et al., Br.J Haematol. **158** (2012): 216-231

Giuliano, C. J. et al., Biochim.Biophys.Acta **1731** (2005): 48-56

Glaser, R. et al., PLoS.One. **6** (2011): e25160

Gnjatic, S. et al., Proc Natl.Acad.Sci.U.S.A **100** (2003): 8862-8867

Godkin, A. et al., Int.Immunol **9** (1997): 905-911

Going, J. J. et al., Gut **50** (2002): 373-377

Gold, D. V. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **4** (2010): 1-12

Goldenson, B. et al., Oncogene **34** (2015): 537-545

Gong, X. et al., PLoS.One. **7** (2012): e37137

Gonzalez, M. A. et al., J Clin Oncol **21** (2003): 4306-4313

Goodman, S. L. et al., Biol Open. **1** (2012): 329-340

Goswami, A. et al., Mol.Cell **20** (2005): 33-44

Goto, Y. et al., J Invest Dermatol. **130** (2010): 221-229

Gou, W. F. et al., Oncol Rep. **31** (2014): 232-240

Govindaraj, V. et al., Horm.Mol.Biol Clin Investig. **9** (2012): 173-178

Goyal, P. et al., PLoS.One. **6** (2011): e16249

Grady, W. M., Cancer Metastasis Rev **23** (2004): 11-27

Graff, L. et al., Cancer Res **61** (2001): 2138-2144

Grant, R. C. et al., Hum.Genomics **7** (2013): 11

Green, M. R. et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual **4th** (2012)

Greenfield, E. A., Antibodies: A Laboratory Manual **2nd** (2014)

Greif, P. A. et al., Leukemia **25** (2011): 821-827

Greuber, E. K. et al., Nat Rev Cancer **13** (2013): 559-571

Grieb, B. C. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 1216-1224

Grimm, M. et al., BMC.Cancer **13** (2013): 569

Grimmig, T. et al., Int.J Oncol **47** (2015): 857-866

Grinberg-Rashi, H. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 1755-1761

Gronnier, C. et al., Biochim.Biophys.Acta **1843** (2014): 2432-2437

Groth-Pedersen, L. et al., PLoS.One. **7** (2012): e45381

Gruel, N. et al., Breast Cancer Res **16** (2014): R46

Grumati, P. et al., Cancer Discov **4** (2014): 394-396

Gu, X. H. et al., Zhonghua Fu Chan Ke.Za Zhi. **44** (2009): 754-759

Gu, Y. et al., Mol.Carcinog **55** (2016): 292-299

Guan, G. et al., Arch.Biochem.Biophys. **417** (2003): 251-259

Guan, X. et al., Carcinogenesis **34** (2013): 812-817

Gueddari, N. et al., Biochimie **75** (1993): 811-819

Guerreiro, A. S. et al., Mol.Cancer Res **9** (2011): 925-935

Guerrero, J. A. et al., Blood **124** (2014): 3624-3635

Guerrero-Preston, R. et al., Oncol Rep. **32** (2014): 505-512

Guin, S. et al., J Natl.Cancer Inst. **106** (2014)

Guirado, M. et al., Hum.Immunol. **73** (2012): 668-672

Gultekin, Y. et al., J Innate.Immun. **7** (2015): 25-36

Guo, F. et al., Mol.Biol Rep. **37** (2010): 3819-3825

Guo, G. et al., Tumour.Biol **35** (2014): 4017-4022

Guo, J. T. et al., Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi. **31** (2009): 528-531

Guo, S. et al., Drug Des Devel.Ther. **7** (2013): 1259-1271

Guo, W. et al., J Mol.Biol **412** (2011): 365-378

Guo, X. et al., Tumour.Biol **36** (2015): 1711-1720

Gust, K. M. et al., Neoplasia. **11** (2009): 956-963

Gutierrez, M. L. et al., PLoS.One. **6** (2011): e22315

Gutierrez-Camino, A. et al., Pediatr.Res **75** (2014): 767-773

Guyonnet, Duperat, V et al., Biochem.J **305 (Pt 1)** (1995): 211-219

Gylfe, A. E. et al., Int.J Cancer **127** (2010): 2974-2980

Hagenbuchner, J. et al., Front Physiol **4** (2013): 147

Haidar, A. et al., Am.J Case.Rep. **16** (2015): 87-94

Halama, N. et al., Int.J Oncol **31** (2007): 205-210

Hall, C. L. et al., J Neurooncol. **26** (1995): 221-229

Hall, C. L. et al., Cell **82** (1995): 19-26

Halldorsdottir, A. M. et al., Am.J Hematol. **87** (2012): 361-367

Hammam, O. et al., J Egypt.Soc.Parasitol. **44** (2014): 733-740

Han, J. C. et al., World J Surg.Oncol **13** (2015a): 5

Han, L. L. et al., Oncol Rep. **31** (2014): 2569-2578

Han, Y. et al., Cancer **119** (2013): 3436-3445

Han, Z. et al., Oncotarget. **6** (2015b): 13149-13163

Hansen-Petrik, M. B. et al., Cancer Lett. **175** (2002): 157-163

Hao, J. et al., Oncol Lett. **9** (2015): 2525-2533

Haque, M. A. et al., J Exp.Med. **195** (2002): 1267-1277

Haridas, D. et al., FASEB J **28** (2014): 4183-4199

Harken, Jensen C. et al., Tumour.Biol **20** (1999): 256-262

Hartmann, T. B. et al., Int.J Cancer **114** (2005): 88-93

Hasegawa, H. et al., Arch.Pathol.Lab Med. **122** (1998): 551-554

Hashimoto, T. et al., FEBS J **277** (2010): 4888-4900

Hast, B. E. et al., Cancer Res **73** (2013): 2199-2210

Hatfield, K. J. et al., Expert.Opin.Ther.Targets. **18** (2014): 1237-1251

Hayama, S. et al., Cancer Res **67** (2007): 4113-4122

Hayashi, H. et al., Int.J Cancer **126** (2010): 2563-2574

Hayashi, J. et al., Int.J Oncol **21** (2002): 847-850

Hayashi, S. I. et al., Endocr.Relat Cancer **10** (2003): 193-202

Hayatsu, N. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **368** (2008): 217-222

Hazelett, C. C. et al., PLoS.One. **7** (2012): e39602

He, D. et al., Biomed.Pharmacother. **74** (2015): 164-168

He, H. et al., J Clin Endocrinol.Metab **98** (2013): E973-E980

He, J. et al., Cancer Biol Ther. **6** (2007): 76-82

He, Y. et al., Mol Carcinog. (2014)

Hedrick, E. D. et al., J Mol.Signal. **8** (2013): 10

Heeboll, S. et al., Histol.Histopathol. **23** (2008): 1069-1076

Hegyi, K. et al., Pathobiology **79** (2012): 314-322

Heidenblad, M. et al., BMC.Med.Genomics **1** (2008): 3

Heim, S. et al., In Vivo **19** (2005): 583-590

Heimerl, S. et al., Melanoma Res **17** (2007): 265-273

Hellerbrand, C. et al., Carcinogenesis **27** (2006): 64-72

Hellwinkel, O. J. et al., Prostate Cancer Prostatic.Dis. **14** (2011): 38-45

Hemminger, J. A. et al., Mod.Pathol. **27** (2014): 1238-1245

Hennard, C. et al., J Pathol. **209** (2006): 430-435

Hennig, E. E. et al., J Mol.Med.(Berl) **90** (2012): 447-456

Hickinson, D. M. et al., Clin Transl.Sci. **2** (2009): 183-192

Hider, J. L. et al., BMC.Evol.Biol. **13** (2013): 150

Hinrichsen, I. et al., PLoS.One. **9** (2014): e84453

Hirota, Y. et al., Nucleic Acids Res **28** (2000): 917-924

Hlavac, V. et al., Pharmacogenomics. **14** (2013): 515-529

Hlavata, I. et al., Mutagenesis **27** (2012): 187-196

Ho, M. et al., Clin Cancer Res **13** (2007): 1571-1575

Hodi, F. S. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **99** (2002): 6919-6924

Hodson, I. et al., Int.J Oncol **23** (2003): 991-999

Hoei-Hansen, C. E. et al., Clin Cancer Res **10** (2004): 8521-8530

Hoellein, A. et al., J Cancer Res Clin Oncol **136** (2010): 403-410

Hoff, A. M. et al., Oncotarget. (2015)

Holla, V. R. et al., J Biol Chem **281** (2006): 2676-2682

Holleman, A. et al., Blood **107** (2006): 769-776

Holm, C. et al., Leuk.Res **30** (2006): 254-261

Holzmann, K. et al., Cancer Res **64** (2004): 4428-4433

Hong, J. et al., Biomed.Res Int. **2013** (2013): 454085

Honore, B. et al., Oncogene **21** (2002): 1123-1129

Hoque, M. O. et al., Cancer Res **68** (2008): 2661-2670

Horani, A. et al., Am J Hum.Genet. **91** (2012): 685-693

Horejsi, Z. et al., Mol.Cell **39** (2010): 839-850

Horst, B. et al., Am.J Pathol. **174** (2009): 1524-1533

Hosseini, M., Pol.J Pathol. **64** (2013): 191-195

Hosseini, S. et al., Clin Lab **61** (2015): 475-480

Hou, G. et al., Cancer Lett. **253** (2007): 236-248

Hou, J. et al., Mol.Oncol **9** (2015): 1312-1323

Hou, X. et al., Ann.Surg.Oncol **21** (2014): 3891-3899

Hou, Y. et al., Med.Oncol **29** (2012): 3498-3503

Hour, T. C. et al., Int.J Biol Markers **24** (2009): 171-178

Hovnanian, A., Subcell.Biochem. **45** (2007): 337-363

Hsu, P. K. et al., J Gastroenterol. **49** (2014): 1231-1240

Hsu, W. H. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0121298

Hu, H. et al., Oncol Lett. **10** (2015): 268-272

Hu, J. et al., Exp.Biol Med.(Maywood.) **239** (2014): 423-429

Hu, S. et al., Pediatr.Hematol.Oncol **28** (2011): 140-146

Hua, C. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 526

Huang, C. et al., Cell Biol Int. **32** (2008): 1081-1090

Huang, H. et al., Clin Cancer Res **11** (2005a): 4357-4364

Huang, H. et al., Beijing Da.Xue.Xue.Bao. **46** (2014a): 183-189

Huang, H. et al., Int.J Oncol **38** (2011): 1557-1564

Huang, L. N. et al., Clin Chim.Acta **413** (2012): 663-668

Huang, X. et al., APMIS **122** (2014b): 1070-1079

Huang, Y. et al., Int.J Mol.Sci. **15** (2014c): 18148-18161

Huang, Y. et al., Oncogene **24** (2005b): 3819-3829

Huang, Y. et al., Oncotarget. **5** (2014d): 6734-6745

Hudlebusch, H. R. et al., Clin Cancer Res **17** (2011): 2919-2933

Hudson, J. et al., Exp.Mol.Pathol. **95** (2013): 62-67

Hui, L. et al., Oncol Rep. **34** (2015): 2627-2635

Hummerich, L. et al., Oncogene **25** (2006): 111-121

Hunecke, D. et al., J Pathol. **228** (2012): 520-533

Hungermann, D. et al., J Pathol. **224** (2011): 517-528

Hunter, S. M. et al., Oncotarget. **6** (2015): 37663-37677

Hussein, Y. M. et al., Med.Oncol **29** (2012): 3055-3062

Huynh, H. et al., Mol.Cancer Ther. **14** (2015): 1224-1235

Hwang, C. F. et al., PLoS.One. **8** (2013): e84218

Hwang, J. M. et al., Mol.Cell Biochem. **327** (2009): 135-144

Hwang, M. L. et al., J Immunol. **179** (2007): 5829-5838

Iacovazzi, P. A. et al., Immunopharmacol.Immunotoxicol. **32** (2010): 160-164

Iakovlev, V. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **21** (2012): 1135-1142

Ibragimova, I. et al., Cancer Prev.Res (Phila) **3** (2010): 1084-1092

Ida-Yonemochi, H. et al., Mod.Pathol. **25** (2012): 784-794

Idbaih, A. et al., J Neurooncol. **90** (2008): 133-140

Ide, H. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **369** (2008): 292-296

Ii, M. et al., Exp.Biol.Med.(Maywood.) **231** (2006): 20-27

Iio, A. et al., Biochim.Biophys.Acta **1829** (2013): 1102-1110

Ijichi, N. et al., J Steroid Biochem.Mol.Biol **123** (2011): 1-7

Ikeda, R. et al., Int.J Oncol **38** (2011): 513-519

Ikonomov, O. C. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **440** (2013): 342-347

Ilboudo, A. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 7

Illemann, M. et al., Cancer Med. **3** (2014): 855-864

Imai, K. et al., Br.J Cancer **104** (2011): 300-307

Imoto, I. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **286** (2001): 559-565

Inamoto, T. et al., Mol.Cancer Ther. **7** (2008): 3825-3833

Ino, K. et al., Clin Cancer Res **14** (2008): 2310-2317

Inoda, S. et al., Am.J Pathol. **178** (2011a): 1805-1813

Inoda, S. et al., J Immunother. **32** (2009): 474-485

Inoda, S. et al., Exp.Mol.Pathol. **90** (2011b): 55-60

Ioachim, H. L. et al., Am.J Surg.Pathol. **20** (1996): 64-71

Iscan, M. et al., Breast Cancer Res Treat. **70** (2001): 47-54

Ishida, T. et al., Leukemia **20** (2006): 2162-2168

Ishigami, S. et al., Cancer Lett. **168** (2001): 87-91

Ishigami, S. et al., BMC.Cancer **11** (2011): 106

Ishikawa, S. et al., J Exp.Clin Cancer Res **22** (2003): 299-306

Issaq, S. H. et al., Mol.Cancer Res **8** (2010): 223-231

Ito, K. et al., Protein Cell **2** (2011): 755-763

Ito, M. et al., Jpn.J Clin Oncol **36** (2006): 116-120

Ito, Y. et al., Oncology **59** (2000): 68-74

Itoh, G. et al., Cancer Sci. **104** (2013): 871-879

Ivyna Bong, P. N. et al., Mol.Cytogenet. **7** (2014): 24

Iwakuma, T. et al., Cancer Metastasis Rev **31** (2012): 633-640

Iwanaga, K. et al., Cancer Lett. **202** (2003): 71-79

Izykowska, K. et al., Eur.J Haematol. **93** (2014): 143-149

Jaaskelainen, T. et al., Mol.Cell Endocrinol. **350** (2012): 87-98

Jackson, R. S. et al., Cell Cycle **6** (2007): 95-103

Jacob, F. et al., BMC.Mol.Biol **15** (2014): 24

Jacques, C. et al., J Clin Endocrinol.Metab **90** (2005): 2314-2320

Jager, D. et al., Cancer Res **60** (2000): 3584-3591

Jaggi, M. et al., Prostate **66** (2006): 193-199

Jais, J. P. et al., Leukemia **22** (2008): 1917-1924

Jakobsson, J. et al., Pharmacogenomics.J **4** (2004): 245-250

Jalava, S. E. et al., Int.J Cancer **124** (2009): 95-102

Jang, S. G. et al., BMC.Cancer **7** (2007): 16

Januchowski, R. et al., Biomed.Pharmacother. **67** (2013): 240-245

Janus, J. R. et al., Laryngoscope **121** (2011): 2598-2603

Jayaram, H. N. et al., Curr.Med.Chem **6** (1999): 561-574

Jayarama, S. et al., J Cell Biochem. **115** (2014): 261-270

Jeffery, J. et al., FASEB J **29** (2015a): 1999-2009

Jeffery, J. et al., Oncogene (2015b)

Jensen, C. H. et al., Eur.J Biochem. **225** (1994): 83-92

Jensen, S. A. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **111** (2014): 5682-5687

Jessie, K. et al., Electrophoresis **34** (2013): 2495-2502

Ji, P. et al., Oncogene **24** (2005): 2739-2744

Jia, D. et al., Hepatology **54** (2011): 1227-1236

Jiang, J. H. et al., Ai.Zheng. **23** (2004): 672-677

Jiang, J. H. et al., Hepatology **59** (2014a): 2216-2227

Jiang, N. et al., J Biol Chem **278** (2003): 21678-21684

Jiang, P. et al., Mol.Med.Rep. **9** (2014b): 2347-2351

Jiang, Q. et al., Histopathology **64** (2014c): 722-730

Jiao, X. et al., Genes Chromosomes.Cancer **51** (2012): 480-489

Jin, J. K. et al., Oncogene **34** (2015): 1811-1821

Jinawath, N. et al., Oncogene **28** (2009): 1941-1948

Jing, Z. et al., J Immunol. **185** (2010): 6719-6727

Jinushi, M. et al., Cancer Res **68** (2008): 8889-8898

Johansson, P. et al., J Biol Chem **289** (2014): 18514-18525

Johnson, D. P. et al., Oncotarget. **6** (2015): 4863-4887

Joosse, S. A. et al., Clin Cancer Res **18** (2012): 993-1003

Jose-Eneriz, E. S. et al., Br.J Haematol. **142** (2008): 571-582

Joshi, A. D. et al., Clin Cancer Res **13** (2007): 5295-5304

Joshi, S. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 546

Judson, H. et al., Hum.Genet. **106** (2000): 406-413

Junes-Gill, K. S. et al., J Neurooncol. **102** (2011): 197-211

Junes-Gill, K. S. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 920

Jung, G. et al., Proc Natl Acad Sci U S A **84** (1987): 4611-4615

Jung, H. C. et al., Life Sci. **77** (2005): 1249-1262

Jung, W. Y. et al., Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol. **22** (2014): 652-657

Juszczynski, P. et al., Mol.Cell Biol **26** (2006): 5348-5359

Kabbage, M. et al., J Biomed.Biotechnol. **2008** (2008): 564127

Kaizuka, T. et al., J Biol Chem **285** (2010): 20109-20116

Kalin, T. V. et al., Cancer Res **66** (2006): 1712-1720

Kalinichenko, V. V. et al., Genes Dev. **18** (2004): 830-850

Kalinina, T. et al., BMC.Cancer **10** (2010): 295

Kalogeropoulou, M. et al., Mol.Cancer Res **8** (2010): 554-568

Kamatani, N. et al., Cancer Res **40** (1980): 4178-4182

Kamino, H. et al., Cancer Genet. **204** (2011): 382-391

Kamiyama, S. et al., Glycobiology **21** (2011): 235-246

Kanda, A. et al., Oncogene **24** (2005): 7266-7272

Kandoth, C. et al., Nature **497** (2013): 67-73

Kang, B. W. et al., PLoS.One. **10** (2015a): e0119649

Kang, G. et al., PLoS.One. **8** (2013): e82770

Kang, J. K. et al., Int.J Oncol **16** (2000): 1159-1163

Kang, J. M. et al., Cancer Res **75** (2015b): 3087-3097

Kang, J. U. et al., Int.J Oncol **37** (2010): 327-335

Kang, J. U. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **182** (2008a): 1-11

Kang, M. J. et al., Prostate **72** (2012): 1351-1358

Kang, S. K. et al., Am.J Pathol. **173** (2008b): 518-525

Kang, X. et al., Oncogene **28** (2009): 565-574

Kapoor, A. et al., Nature **468** (2010): 1105-1109

Karahatay, S. et al., Cancer Lett. **256** (2007): 101-111

Karbowniczek, M. et al., J Invest Dermatol. **128** (2008): 980-987

Karess, R. E. et al., Int.Rev Cell Mol.Biol **306** (2013): 223-273

Karim, H. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **411** (2011): 156-161

Karlsson, E. et al., Breast Cancer Res Treat. **153** (2015): 31-40

Karytinos, A. et al., J Biol Chem **284** (2009): 17775-17782

Kashuba, V. et al., Int.J Mol.Sci. **13** (2012): 13352-13377

Kashyap, V. et al., Mol Oncol **7** (2013): 555-566

Kassambara, A. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **379** (2009): 840-845

Kato, I. et al., Pathol.Int. **59** (2009): 38-43

Kato, S. et al., Int.J Oncol **29** (2006): 33-40

Katoh, M. et al., Int.J Oncol **25** (2004): 1495-1500

Katoh, Y. et al., Int.J Mol.Med. **18** (2006): 523-528

Katz, T. A. et al., Breast Cancer Res Treat. **146** (2014): 99-108

Kaufmann, M. et al., Curr.Top.Microbiol.Immunol. **384** (2015): 167-188

Kaur, H. et al., PLoS.One. **7** (2012): e50249

Kawagoe, H. et al., Cancer Res **64** (2004): 6091-6100

Kawahara, R. et al., Proteomics. **16** (2016): 159-173

Kawakami, K. et al., Int.J Oncol (2015)

Kawakami, M. et al., Cancer Sci. **104** (2013): 1447-1454

Kaynar, H. et al., Cancer Lett. **227** (2005): 133-139

Kazma, R. et al., Carcinogenesis **33** (2012): 1059-1064

Ke, J. Y. et al., J Zhejiang.Univ Sci.B **15** (2014a): 1032-1038

Ke, R. H. et al., J Neurooncol. **118** (2014b): 369-376

Kearns, P. R. et al., Br.J Haematol. **120** (2003): 80-88

Keng, V. W. et al., Nat Biotechnol. **27** (2009): 264-274

Kerley-Hamilton, J. S. et al., Oncogene **24** (2005): 6090-6100

Kesari, M. V. et al., Indian J Gastroenterol. **34** (2015): 63-67

Khan, J. et al., PLoS.One. **6** (2011): e26512

Khodarev, N. N. et al., Cancer Res **69** (2009): 2833-2837

Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients **rd** (2000)

Kiessling, A. et al., Oncogene **28** (2009): 2606-2620

Kikuchi, Y. et al., Front Genet. **4** (2013): 271

Killian, A. et al., Genes Chromosomes.Cancer **45** (2006): 874-881

Kim, B. H. et al., Ann.Surg.Oncol **21** (2014a): 2020-2027

Kim, D. H., Yonsei Med.J **48** (2007): 694-700

Kim, D. S. et al., J Proteome.Res **9** (2010): 3710-3719

Kim, H. E. et al., PLoS.One. **7** (2012a): e43223

Kim, H. J. et al., J Proteome.Res **8** (2009a): 1368-1379

Kim, H. N. et al., Am.J Hematol. **82** (2007): 798-801

Kim, I. M. et al., Cancer Res **66** (2006): 2153-2161

Kim, J. et al., Genes Chromosomes.Cancer **54** (2015a): 681-691

Kim, J. C. et al., Int.J Radiat.Oncol Biol Phys. **86** (2013a): 350-357

Kim, J. C. et al., World J Gastroenterol. **14** (2008a): 6662-6672

Kim, J. H. et al., Cancer **85** (1999): 546-553

Kim, J. H. et al., BMB.Rep. **44** (2011a): 523-528

Kim, J. W. et al., Int.J Oncol **35** (2009b): 129-137

Kim, K. et al., Mol.Cell **52** (2013b): 459-467

Kim, M. et al., Mol Cancer Res **6** (2008b): 222-230

Kim, M. S. et al., Oncogene **27** (2008c): 3624-3634

Kim, M. S. et al., Histopathology **58** (2011b): 660-668

Kim, R. et al., PLoS.One. **10** (2015b): e0126670

Kim, S. H. et al., Investig.Clin Urol. **57** (2016): 63-72

Kim, S. J. et al., Acta Haematol. **120** (2008d): 211-216

Kim, S. J. et al., Mol.Carcinog **54** (2015c): 1748-1757

Kim, S. M. et al., Int.J Cancer **134** (2014b): 114-124

Kim, S. W. et al., OMICS. **15** (2011c): 281-292

Kim, S. W. et al., Blood **111** (2008e): 1644-1653

Kim, Y. D. et al., Int.J Mol.Med. **29** (2012b): 656-662

Kim, Y. W. et al., PLoS.One. **7** (2012c): e40960

Kindt, N. et al., J Cancer Res Clin Oncol **140** (2014): 937-947

Kinoshita, Y. et al., Am.J Pathol. **180** (2012): 375-389

Kitange, G. J. et al., J Neurooncol. **100** (2010): 177-186

Klatka, J. et al., Eur.Arch.Otorhinolaryngol. **270** (2013): 2683-2693

Kleppe, M. et al., Nat Genet. **42** (2010): 530-535

Kleppe, M. et al., Blood **117** (2011a): 7090-7098

Kleppe, M. et al., Haematologica **96** (2011b): 1723-1727

Kleylein-Sohn, J. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 5391-5402

Knapp, P. et al., Prostaglandins Other Lipid Mediat. **92** (2010): 62-66

Ko, H. W. et al., Dev.Cell **18** (2010): 237-247

Kobayashi, H. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **467** (2015a): 121-127

Kobayashi, M. et al., Lung Cancer **90** (2015b): 342-345

Kobayashi, Y. et al., Placenta **34** (2013): 110-118

Kocer, B. et al., Pathol.Int. **52** (2002): 470-477

Kogo, R. et al., Int.J Oncol **39** (2011): 155-159

Kohno, T. et al., Nat Med. **18** (2012): 375-377

Kohrt, D. et al., Cell Cycle **13** (2014): 62-71

Koike, K., Recent Results Cancer Res **193** (2014): 97-111

Kokoglu, E. et al., Cancer Lett. **50** (1990): 179-181

Kolb, T. M. et al., Toxicol.Sci. **88** (2005): 331-339

Kollmann, K. et al., Cancer Cell **24** (2013): 167-181

Kong, L. et al., Shanghai Kou Qiang.Yi.Xue. **24** (2015): 89-93

Koo, G. B. et al., Cell Res **25** (2015a): 707-725

Koo, S. et al., Anticancer Res **35** (2015b): 3209-3215

Koochekpour, S. et al., Asian J Androl 7 (2005a): 147-158

Koochekpour, S. et al., Genes Chromosomes.Cancer **44** (2005b): 351-364

Kordi Tamandani, D. M. et al., J Assist.Reprod.Genet. **26** (2009): 173-178

Korosec, B. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **171** (2006): 105-111

Korotayev, K. et al., Cell Signal. **20** (2008): 1221-1226

Kortum, K. M. et al., Ann.Hematol. **94** (2015): 1205-1211

Koshikawa, K. et al., Oncogene **21** (2002): 2822-2828

Kozlowski, L. et al., Arch.Dermatol.Res **292** (2000): 68-71

Kraemer, N. et al., Cell Mol Life Sci. **68** (2011): 1719-1736

Kramer, M. et al., Biomed.Res Int. **2015** (2015): 208017

Krieg, A. M., Nat Rev.Drug Discov. **5** (2006): 471-484

Krona, C. et al., Oncogene **22** (2003): 2343-2351

Kuang, S. Q. et al., Leukemia **22** (2008): 1529-1538

Kuasne, H. et al., Clin Epigenetics. **7** (2015): 46

Kubota, H. et al., Cell Stress.Chaperones. **15** (2010): 1003-1011

Kudo, Y. et al., J Hepatol. **55** (2011): 1400-1408

Kuhn, E. et al., Mod.Pathol. **27** (2014): 1014-1019

Kulkarni, A. A. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 2417-2425

Kumar, S. et al., Cell Death.Dis. **6** (2015): e1758

Kumarakulasingham, M. et al., Clin Cancer Res **11** (2005): 3758-3765

Kuo, I. Y. et al., Int.J Cancer **135** (2014): 563-573

Kuo, S. J. et al., Oncol Rep. **24** (2010): 759-766

Kuphal, S. et al., Oncogene **25** (2006): 103-110

Kuppers, R. et al., J Clin Invest **111** (2003): 529-537

Kuramitsu, Y. et al., Anticancer Res **31** (2011): 3331-3336

Kurtovic-Kozaric, A. et al., Leukemia **29** (2015): 126-136

Kuruma, H. et al., Am.J Pathol. **174** (2009): 2044-2050

Kutikhin, A. G., Hum.Immunol. **72** (2011): 955-968

Kuznetsova, E. B. et al., Mol.Biol.(Mosk) **41** (2007): 624-633

Kwon, J. et al., Int J Oncol **43** (2013): 1523-1530

La, Vecchia C., Eur.J Cancer Prev. **10** (2001): 125-129

Labhart, P. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **102** (2005): 1339-1344

Laetsch, T. W. et al., Cell Death.Dis. **5** (2014): e1072

Lage, H. et al., FEBS Lett. **494** (2001): 54-59

Lagorce-Pages, C. et al., Virchows Arch. **444** (2004): 426-435

Lai, J. M. et al., Methods Mol.Biol **623** (2010): 231-242

Lai, M. T. et al., J Pathol. **224** (2011): 367-376

Lake, S. L. et al., Invest Ophthalmol.Vis.Sci. **52** (2011): 5598-5604

Lan, H. et al., Int.J Clin Exp.Med. **7** (2014): 665-672

Lan, Q. et al., Eur.J Haematol. **85** (2010): 492-495

Lane, J. et al., Int.J Mol.Med. **12** (2003): 253-257

Langemeijer, S. M. et al., Cell Cycle **8** (2009): 4044-4048

Lapointe, J. et al., Am.J Surg.Pathol. **32** (2008): 205-209

Lapouge, G. et al., Cell Mol.Life Sci. **62** (2005): 53-64

Lara, P. C. et al., Radiat.Oncol **6** (2011): 148

Larkin, S. E. et al., Br.J Cancer **106** (2012): 157-165

Laske, K. et al., Cancer Immunol.Res **1** (2013): 190-200

Lau, L. F., Cell Mol.Life Sci. **68** (2011): 3149-3163

Lau, Y. F. et al., Mol.Carcinog **27** (2000): 308-321

Lauring, J. et al., Blood **111** (2008): 856-864

Lazova, R. et al., Am.J Dermatopathol. **31** (2009): 177-181

Leal, J. F. et al., Carcinogenesis **29** (2008): 2089-2095

Ledet, E. M. et al., Prostate **73** (2013): 614-623

Lee, B. H. et al., Cancer Res **73** (2013a): 1211-1218

Lee, E. J. et al., Oncol Res **18** (2010): 401-408

Lee, E. K. et al., Mol.Cell Biol **33** (2013b): 4422-4433

Lee, J. H. et al., Ann.Surg. **249** (2009): 933-941

Lee, M. J. et al., J Proteome.Res **13** (2014a): 4878-4888

Lee, S. Y. et al., Eur.J Cancer **50** (2014b): 698-705

Lee, T. J. et al., Mol.Cancer **3** (2004): 31

Lee, Y. S. et al., Oncotarget. **6** (2015): 16449-16460

Leong, H. S. et al., Cancer Res **73** (2013): 1591-1599

Leong, S. R. et al., Mol.Pharm. **12** (2015): 1717-1729

Levi, E. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **67** (2011): 1401-1413

Levy, P. et al., Clin Cancer Res **13** (2007): 398-407

Li, B. H. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **369** (2008a): 554-560

Li, B. S. et al., Oncogene **34** (2015a): 2556-2565

Li, C. F. et al., Oncotarget. **5** (2014a): 11428-11441

Li, C. F. et al., BMC.Genomics **8** (2007): 92

Li, C. M. et al., Am.J Pathol. **160** (2002): 2181-2190

Li, H. et al., Neoplasia. **8** (2006): 568-577

Li, J. et al., Zhonghua Bing.Li Xue.Za Zhi. **43** (2014b): 546-550

Li, J. F. et al., Zhonghua Wei Chang Wai Ke.Za Zhi. **15** (2012a): 388-391

Li, J. Y. et al., Chin Med.J (Engl.) **125** (2012b): 3526-3531

Li, L. et al., Clin Cancer Res **19** (2013a): 4651-4661

Li, L. et al., Pharmacogenet.Genomics **22** (2012c): 105-116

Li, L. C. et al., Am.J Obstet.Gynecol. **205** (2011a): 362-25

Li, M. et al., Clin Cancer Res **11** (2005): 1809-1814

Li, N. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **455** (2014): 358-362

Li, Q. et al., Mol.Biol Rep. **41** (2014c): 2409-2417

Li, S. et al., J Huazhong.Univ Sci.Technolog.Med.Sci. **28** (2008b): 93-96

Li, S. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **111** (2014d): 6970-6975

Li, T. et al., J Thorac.Oncol **7** (2012d): 448-452

Li, W. et al., Cancer Cell Int. **15** (2015b): 17

Li, W. et al., Med.Oncol **31** (2014e): 208

Li, W. Q. et al., Carcinogenesis **34** (2013b): 1536-1542

Li, X. et al., Curr.Protein Pept.Sci. **16** (2015c): 301-309

Li, X. et al., Pancreas **40** (2011b): 753-761

Li, X. et al., BMC.Cancer **15** (2015d): 342

Li, X. et al., Cancer Res (2016)

Li, Y. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **198** (2010): 97-106

Li, Y. et al., Cancer Biol Ther. **16** (2015e): 1316-1322

Li, Y. et al., Clin Cancer Res **17** (2011c): 3830-3840

Li, Y. et al., Lung Cancer **80** (2013c): 91-98

Li, Z. et al., Diagn.Pathol. **10** (2015f): 167

Li, Z. et al., Nan.Fang Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao. **33** (2013d): 1483-1488

Lian, Z. et al., Cancer Biol Ther. **16** (2015): 750-755

Liang, B. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. **95** (2015a): 408-411

Liang, B. et al., Dig.Dis.Sci. **60** (2015b): 2360-2372

Liang, H. et al., Genome Res **22** (2012a): 2120-2129

Liang, Q. et al., Sci.Rep. **3** (2013): 2932

Liang, X. S. et al., Int.J Cancer **130** (2012b): 2062-2066

Liang, X. T. et al., J Gastroenterol.Hepatol. **26** (2011): 544-549

Liang, Y. et al., BMC.Cancer **6** (2006): 97

Liang, Y. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **102** (2005): 5814-5819

Liao, C. F. et al., J Exp.Clin Cancer Res **27** (2008): 15

Liao, F. et al., Med.Oncol **27** (2010): 1219-1226

Liao, Y. et al., BMC.Cancer **14** (2014a): 487

Liao, Y. et al., PLoS.One. **9** (2014b): e99907

Liddy, N. et al., Nat Med. **18** (2012): 980-987

Lignitto, L. et al., Nat Commun. **4** (2013): 1822

Lim, B. et al., Carcinogenesis **35** (2014): 1020-1027

Lim, S. O. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **291** (2002): 1031-1037

Lin, D. C. et al., Nat Genet. **46** (2014): 467-473

Lin, F. et al., Cancer Biol Ther. **7** (2008a): 1669-1676

Lin, H. S. et al., Arch.Otolaryngol.Head Neck Surg. **130** (2004): 311-316

Lin, P. et al., Mol.Biol Rep. **38** (2011): 1741-1747

Lin, P. H. et al., J Biomed.Sci. **22** (2015a): 44

Lin, S. et al., RNA.Biol **12** (2015): 792-800

Lin, W. Y. et al., Hum.Mol.Genet. **24** (2015b): 285-298

Lin, Y. L. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015c): 14257-14269

Lin, Y. M. et al., Mol.Carcinog **47** (2008b): 925-933

Lin, Y. W. et al., Oral Oncol **48** (2012): 629-635

Lindberg, D. et al., Neuroendocrinology **86** (2007): 112-118

Linder, N. et al., Gynecol.Oncol **124** (2012): 311-318

Linder, N. et al., Clin Cancer Res **11** (2005): 4372-4381

Ling, Z. Q. et al., Eur.J Surg.Oncol **38** (2012): 326-332

Linge, A. et al., Invest Ophthalmol.Vis.Sci. **53** (2012): 4634-4643

Lips, E. H. et al., BMC.Cancer **8** (2008): 314

Lipson, D. et al., Nat Med. **18** (2012): 382-384

Litvinov, I. V. et al., Clin.Cancer Res. **20** (2014a): 3799-3808

Litvinov, I. V. et al., Oncoimmunology **3** (2014b): e970025

Liu, B. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **293** (2002a): 1396-1404

Liu, C. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014a): 690-698

Liu, D. et al., Oncotarget. **6** (2015a): 39211-39224

Liu, D. Q. et al., Sci.Rep. **5** (2015b): 11955

Liu, F. et al., Tumour.Biol **35** (2014b): 8685-8690

Liu, J. et al., PLoS.One. **9** (2014c): e89340

Liu, J. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **463** (2015c): 1230-1236

Liu, J. F. et al., Cancer Cell Int. **13** (2013a): 41

Liu, L. X. et al., World J Gastroenterol. **8** (2002b): 631-637

Liu, L. X. et al., Oncol Rep. **10** (2003): 1771-1775

Liu, L. Z. et al., Cancer Res **67** (2007): 6325-6332

Liu, M. et al., Cancer Res **66** (2006): 3593-3602

Liu, P. et al., J Natl.Cancer Inst. **100** (2008a): 1326-1330

Liu, Q. et al., Prostate **73** (2013b): 1028-1037

Liu, Q. et al., Med.Oncol **31** (2014d): 882

Liu, R. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **105** (2008b): 7570-7575

Liu, R. et al., Oncotarget. **6** (2015d): 33456-33469

Liu, S. Y. et al., Zhonghua Wai Ke.Za Zhi. **47** (2009a): 1732-1735

Liu, W. et al., Ann.Surg.Oncol **21 Suppl 4** (2014e): S575-S583

Liu, W. et al., J Biol.Chem. **279** (2004): 10167-10175

Liu, W. et al., Mol.Clin Oncol **2** (2014f): 219-225

Liu, X. et al., PLoS.One. **8** (2013c): e77367

Liu, X. et al., Pathol.Res Pract. **210** (2014g): 256-263

Liu, X. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. **94** (2014h): 2008-2012

Liu, X. et al., Med.Oncol **30** (2013d): 735

Liu, Y. et al., Cancer Res **69** (2009b): 7844-7850

Liu, Y. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **16** (2015e): 2659-2664

Liu, Y. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014i): 5750-5761

Liu, Y. X. et al., Oncol Lett. **4** (2012): 847-851

Liu, Z. et al., Oncol Rep. **33** (2015f): 1908-1914

Liu, Z. et al., BMC.Cancer **14** (2014j): 274

Liu, Z. et al., Carcinogenesis **32** (2011): 1668-1674

Ljunggren, H. G. et al., J Exp.Med. **162** (1985): 1745-1759

Llopis, S. et al., BMC.Cancer **13** (2013): 139

Lo, Y. W. et al., J Cell Mol.Med. **19** (2015): 744-759

Long, Z. W. et al., Tumour.Biol. **35** (2014): 11415-11426

Longenecker, B. M. et al., Ann N.Y.Acad.Sci. **690** (1993): 276-291

Lonsdale, J., Nat.Genet. **45** (2013): 580-585

Lopez-Cortes, A. et al., Am.J Med.Sci. **346** (2013): 447-454

Lou, T. F. et al., Cancer Prev.Res (Phila) **9** (2016): 43-52

Lozupone, F. et al., Oncogene (2015)

Lu, C. et al., Mol.Cell Biochem. **312** (2008): 71-80

Lu, C. et al., Dig.Dis.Sci. **58** (2013): 2713-2720

Lu, J. et al., Oncol Rep. **32** (2014a): 2571-2579

Lu, J. J. et al., Chin J Nat Med. **13** (2015): 673-679

Lu, P. et al., PLoS.One. **9** (2014b): e88918

Lu, X. et al., Mol.Cancer Ther. **3** (2004): 861-872

Lu, X. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 3287-3296

Lucas, S. et al., Int.J Cancer **87** (2000): 55-60

Lucito, R. et al., Cancer Biol Ther. **6** (2007): 1592-1599

Ludwig, A. et al., Anticancer Res **22** (2002): 3213-3221

Lukas, T. J. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **78** (1981): 2791-2795

Luker, K. E. et al., Cancer Res **61** (2001): 6540-6547

Luksch, H. et al., Anticancer Res **31** (2011): 3181-3192

Lum, D. F. et al., Int.J Cancer **83** (1999): 162-166

Lundblad, R. L., Chemical Reagents for Protein Modification **3rd** (2004)

Luo, X. et al., J Clin Endocrinol.Metab **94** (2009): 4533-4539

Lv, T. et al., PLoS.One. **7** (2012): e35065

Lyng, H. et al., BMC.Genomics **7** (2006): 268

Ma, G. F. et al., Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci. **19** (2015): 578-585

Ma, Q. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **454** (2014): 157-161

MacDonald, G. et al., Sci.Signal. **7** (2014): ra56

MacDonald, T. J. et al., Methods Mol.Biol **377** (2007): 203-222

Mackay, C. et al., Cancer Res **74** (2014): 2246-2257

Madden, S. F. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 241

Madhavan, S. et al., J Exp.Clin Cancer Res **34** (2015): 45

Magold, A. I. et al., PLoS.One. **4** (2009): e6952

Mahmood, S. F. et al., Carcinogenesis **35** (2014): 670-682

Makkinje, A. et al., Cell Signal. **21** (2009): 1423-1435

Malta-Vacas, J. et al., Clin Chem Lab Med. **47** (2009): 427-431

Malumbres, M. et al., Curr.Opin.Genet.Dev. **17** (2007): 60-65

Man, T. K. et al., BMC.Cancer **4** (2004): 45

Mang, J. et al., Transl.Oncol **8** (2015): 487-496

Mangs, A. H. et al., Int.J Biochem.Cell Biol **40** (2008): 2353-2357

Mano, Y. et al., Cancer Sci. **98** (2007): 1902-1913

Mantia-Smaldone, G. M. et al., Hum.Vaccin.Immunother. **8** (2012): 1179-1191

Mao, J. et al., Cancer Sci. **99** (2008): 2120-2127

Mao, P. et al., J Biol Chem **286** (2011): 19381-19391

Mao, P. et al., PLoS.One. **8** (2013a): e81803

Mao, Y. et al., BMC.Cancer **13** (2013b): 498

Marechal, R. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 2913-2919

Marian, C. et al., Eur.J Clin Nutr. **65** (2011): 683-689

Marini, F. et al., J Biol Chem **277** (2002): 8716-8723

Markt, S. C. et al., Cancer Causes Control **26** (2015): 25-33

Marlow, L. A. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 4253-4263

Marmey, B. et al., Hum.Pathol. **37** (2006): 68-77

Marques Filho, M. F. et al., Braz.J Otorhinolaryngol. **72** (2006): 25-30

Martens-de Kemp, S. R. et al., Clin Cancer Res **19** (2013): 1994-2003

Martin, L. et al., Oncogene **31** (2012): 4076-4084

Martin, T. A. et al., J Cell Biochem. **105** (2008): 41-52

Martin, T. A. et al., Methods Mol.Biol **762** (2011): 383-407

Martin, T. D. et al., Mol.Cell **53** (2014): 209-220

Martinez-Trillos, A. et al., Blood **123** (2014): 3790-3796

Masuda, K. et al., Oncol Rep. **28** (2012): 1146-1152

Masuda, T. A. et al., Clin Cancer Res **9** (2003): 5693-5698

Masugi, Y. et al., Lab Invest **95** (2015): 308-319

Matejcic, M. et al., PLoS.One. **6** (2011): e29366

Mathew, M. et al., Apoptosis. **18** (2013): 882-895

Matovina, M. et al., Gynecol.Oncol **113** (2009): 120-127

Matsumoto, K. et al., Genes Cells **6** (2001): 1101-1111

Matsumoto, N. et al., Leukemia **14** (2000): 1757-1765

Matsuyama, A. et al., Virchows Arch. **459** (2011): 539-545

Matsuyama, A. et al., Virchows Arch. **457** (2010): 577-583

Matsuyama, R. et al., Cancer Sci. **107** (2016): 28-35

Maurizio, E. et al., Mol.Cell Proteomics. **15** (2016): 109-123

Maxwell, C. A. et al., J Cell Sci. **121** (2008): 925-932

Mayne, M. et al., Eur.J Immunol. **34** (2004): 1217-1227

Mazan-Mamczarz, K. et al., PLoS.Genet. **10** (2014): e1004105

Mazzoccoli, G. et al., Chronobiol.Int. **28** (2011): 841-851

McCabe, K. E. et al., Cell Death.Dis. **5** (2014): e1496

McClung, J. K. et al., Exp.Gerontol. **30** (1995): 99-124

McDonald, J. M. et al., Mol.Cancer **4** (2005): 35

Mechtcheriakova, D. et al., Cell Signal. **19** (2007): 748-760

Mehta, A. et al., Breast **23** (2014): 2-9

Mehta, J. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0120622

Meier, C. et al., J Pathol. **234** (2014): 351-364

Meijer, D. et al., Breast Cancer Res Treat. **113** (2009): 253-260

Meissner, M. et al., Clin Cancer Res **11** (2005): 2552-2560

Men, W. et al., Cancer Genomics Proteomics. **12** (2015): 1-8

Meng, F. et al., Int J Oncol **43** (2013): 495-502

Meng, J. et al., Acta Biochim.Biophys.Sin.(Shanghai) **42** (2010): 52-57

Mertens-Walker, I. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 164

Messai, Y. et al., Cancer Res **74** (2014): 6820-6832

Metwally, N. S. et al., Cancer Cell Int. **11** (2011): 8

Meziere, C. et al., J Immunol **159** (1997): 3230-3237

Michel, S. et al., Int.J Cancer **127** (2010): 889-898

Midorikawa, Y. et al., Jpn.J Cancer Res **93** (2002): 636-643

Mikami, T. et al., Oral Oncol **47** (2011): 497-503

Mikami, T. et al., Virchows Arch. **466** (2015): 559-569

Milanovich, S. et al., Exp.Hematol. **43** (2015): 53-64

Miller, R. K. et al., J Am.Soc.Nephrol. **22** (2011): 1654-1664

Milne, R. L. et al., Hum.Mol.Genet. **23** (2014): 6096-6111

Min, K. W. et al., Int.J Gynecol.Pathol. **32** (2013): 3-14

Mino, K. et al., Biosci.Biotechnol.Biochem. **78** (2014): 1010-1017

Mirmalek-Sani, S. H. et al., J Cell Mol.Med. **13** (2009): 3541-3555

Mishra, L. et al., Cancer Biol Ther. **4** (2005a): 694-699

Mishra, S. et al., FEBS J **277** (2010): 3937-3946

Mishra, S. et al., Trends Mol.Med. **11** (2005b): 192-197

Mitchell, R. J. et al., Hum.Hered. **38** (1988): 144-150

Mitra, R. et al., Clin Cancer Res **17** (2011): 2934-2946

Mitsuhashi, K. et al., Int.J Hematol. **100** (2014): 88-95

Mittal, R. D. et al., Indian J Cancer **41** (2004): 115-119

Miwa, H. et al., Leukemia **6** (1992): 405-409

Miwa, T. et al., Cancer Med. **4** (2015): 1091-1100

Miyaji, K. et al., J Viral Hepat. **10** (2003): 241-248

Miyoshi, Y. et al., Med.Mol.Morphol. **43** (2010): 193-196

Mo, L. et al., Anticancer Res **30** (2010): 3413-3420

Mohamed, F. E. et al., Liver Int. **35** (2015): 1063-1076

Mohelnikova-Duchonova, B. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **72** (2013a): 669-682

Mohelnikova-Duchonova, B. et al., Pancreas **42** (2013b): 707-716

Moldovan, G. L. et al., Mol.Cell Biol **30** (2010): 1088-1096

Molinolo, A. A. et al., Clin Cancer Res **13** (2007): 4964-4973

Moniz, L. S. et al., Mol.Cell Biol **31** (2011): 30-42

Monji, M. et al., Clin Cancer Res **10** (2004): 6047-6057

Morgan, R. A. et al., Science **314** (2006): 126-129

Mori, M. et al., Transplantation **64** (1997): 1017-1027

Mori, Y. et al., Endocr.Relat Cancer **18** (2011): 465-478

Moritake, H. et al., Am.J Hematol. **86** (2011): 75-78

Moriya, Y. et al., J Hum.Genet. **57** (2012): 38-45

Mortara, L. et al., Clin Cancer Res. **12** (2006): 3435-3443

Moss, S. F. et al., Gut **45** (1999): 723-729

Mossink, M. H. et al., Oncogene **22** (2003): 7458-7467

Mostafa, W. Z. et al., J Cutan.Pathol. **37** (2010): 68-74

Motaghed, M. et al., Int.J Mol.Med. **33** (2014): 8-16

Mouradov, D. et al., Cancer Res **74** (2014): 3238-3247

Mueller, L. N. et al., J Proteome.Res **7** (2008): 51-61

Mueller, L. N. et al., Proteomics. **7** (2007): 3470-3480

Muir, K. et al., Cancer Res **73** (2013): 4722-4731

Mulligan, A. M. et al., Breast Cancer Res **13** (2011): R110

Mumberg, D. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **96** (1999): 8633-8638

Munoz, I. M. et al., Mol.Cell **35** (2009): 116-127

Murphy, N. C. et al., Int.J Cancer **126** (2010): 1445-1453

Murray, G. I. et al., Histopathology **57** (2010): 202-211

Murrin, L. C. et al., J Neuroimmune.Pharmacol. **2** (2007): 290-295

Murugan, A. K. et al., Oncol Lett. **6** (2013): 437-441

Muto, Y. et al., Cell Cycle **7** (2008): 2738-2748

Mydlikova, Z. et al., Neoplasma **57** (2010): 287-290

Naba, A. et al., Elife. **3** (2014): e01308

Nadal-Serrano, M. et al., J Cell Biochem. **113** (2012): 3178-3185

Nagai, M. et al., Cancer Res **51** (1991): 3886-3890

Nagai, M. A. et al., Int.J Oncol **37** (2010): 41-49

Nagakura, S. et al., Blood **100** (2002): 1031-1037

Nagamachi, A. et al., Cancer Cell **24** (2013): 305-317

Nagashio, R. et al., Sci.Rep. **5** (2015): 8649

Nagata, M. et al., BMC.Cancer **13** (2013): 410

Nagendra, D. C. et al., Mol.Carcinog **51** (2012): 826-831

Nagi, C. et al., Breast Cancer Res Treat. **94** (2005): 225-235

Nagpal, J. K. et al., Mod.Pathol. **21** (2008): 979-991

Nakagawa, Y. et al., Br.J Cancer **80** (1999): 914-917

Nakaya, H. I. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **364** (2007): 918-923

Nakayama, K. et al., Cancer Res **67** (2007): 8058-8064

Nallar, S. C. et al., PLoS.One. **6** (2011): e24082

Nam, S. H. et al., Oncotarget. **6** (2015): 21655-21674

Nam, S. W. et al., Int.J Oncol **45** (2014): 1450-1456

Nam-Cha, S. H. et al., Mod.Pathol. **22** (2009): 1006-1015

Nantajit, D. et al., PLoS.One. **5** (2010): e12341

Narita, T. et al., Mol Cell Biol. **23** (2003): 1863-1873

Navarro, A. et al., J Clin Endocrinol.Metab **99** (2014): E2437-E2445

Naylor, D. J. et al., J Biol Chem **273** (1998): 21169-21177

Near, R. I. et al., J Cell Physiol **212** (2007): 655-665

Nebral, K. et al., Leukemia **23** (2009): 134-143

Neidert, M. C. et al., J Neurooncol. **111** (2013): 285-294

Nelson, C. R. et al., J Cell Biol **211** (2015): 503-516

Nelson, M. A. et al., Cancer Genet.Cytogenet. **108** (1999): 91-99

Neumann, M. et al., Blood **121** (2013): 4749-4752

Neveling, K. et al., Cytogenet.Genome Res **118** (2007): 166-176

Ng, Y. et al., J Biol Chem **279** (2004): 34156-34164

Ngeow, J. et al., Cancer Discov. **4** (2014): 762-763

Nguyen, T. B. et al., J Biol Chem **277** (2002): 41960-41969

Ni, I. B. et al., Hematol.Rep. **4** (2012): e19

Ni, Y. H. et al., Histopathology (2015)

Ni, Z. et al., J Urol. **167** (2002): 1859-1862

Niavarani, A. et al., Ann.Hematol. (2015)

Niimi, R. et al., BMC.Cancer **13** (2013): 309

Nikonova, A. S. et al., Cell Mol.Life Sci. **70** (2013): 661-687

Nikpour, P. et al., Med.Oncol **31** (2014): 955

Nilsson, R. et al., Nat Commun. **5** (2014): 3128

Nishi, T. et al., Pathol.Int. **62** (2012): 802-810

Nishikata, M. et al., Mol.Carcinog **46** (2007): 208-214

Niu, N. et al., Genome Res **20** (2010): 1482-1492

Niu, N. et al., BMC.Cancer **12** (2012): 422

Nobori, T. et al., Cancer Res **51** (1991): 3193-3197

Nobori, T. et al., Cancer Res **53** (1993): 1098-1101

Noll, J. E. et al., Neoplasia. **16** (2014): 572-585

Nooter, K. et al., Br.J Cancer **76** (1997): 486-493

Nord, H. et al., Neuro.Oncol **11** (2009): 803-818

Norris, M. D. et al., N.Engl.J Med. **334** (1996): 231-238

Noske, A. et al., Exp.Mol.Pathol. **98** (2015): 47-54

Novikov, L. et al., Mol.Cell Biol **31** (2011): 4244-4255

Nowarski, R. et al., Blood **120** (2012): 366-375

Nymoen, D. A. et al., Gynecol.Oncol **139** (2015): 30-39

O'Connor, K. W. et al., Cancer Res **73** (2013): 2529-2539

O'Gorman, D. B. et al., Endocrinology **143** (2002): 4287-4294

O'Malley, S. et al., Int.J Cancer **125** (2009): 1805-1813

O'Reilly, J. A. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0123469

Oberg, E. A. et al., J Biol Chem **287** (2012): 43378-43389

Obuchowska, I. et al., Klin.Oczna **101** (1999): 167-168

Odvody, J. et al., Oncogene **29** (2010): 3287-3296

Oehler, V. G. et al., Blood **114** (2009): 3292-3298

Ogawa, C. et al., J Biol Chem **278** (2003): 1268-1272

Ogawa, R. et al., Dis.Esophagus. **21** (2008): 288-297

Oguri, T. et al., Mol.Cancer Ther. **7** (2008): 1150-1155

Ohba, K. et al., J Urol. **174** (2005): 461-465

Ohnishi, K. et al., Cancer Sci. **104** (2013): 1237-1244

Ohshima, K. et al., Mol Biol.Evol. **27** (2010): 2522-2533

Oishi, Y. et al., Tumour.Biol **33** (2012): 383-393

Okada, M. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **105** (2008): 8649-8654

Okada, S. et al., J Oral Pathol.Med. **44** (2015): 115-125

Okosun, J. et al., Nat Genet. **48** (2016): 183-188

Olayioye, M. A. et al., J Biol Chem **280** (2005): 27436-27442

Oleksowicz, L. et al., Cancer J Sci.Am. **4** (1998): 247-253

Olesen, U. H. et al., APMIS **119** (2011): 296-303

Olkhanud, P. B. et al., Cancer Res **69** (2009): 5996-6004

Olsson, L. et al., Leukemia **28** (2014): 302-310

Olsson, M. et al., Prostate **67** (2007): 1439-1446

Ooe, A. et al., Breast Cancer Res Treat. **101** (2007): 305-315

Orchel, J. et al., Int.J Gynecol.Cancer **22** (2012): 937-944

Ostrow, K. L. et al., Clin Cancer Res **16** (2010): 3463-3472

Ota, T. et al., Cancer Res **62** (2002): 5168-5177

Ottaviani, S. et al., Cancer Immunol.Immunother. **55** (2006): 867-872

Ou, C. Y. et al., J Biol Chem **284** (2009): 20629-20637

Ozaki, Y. et al., Oncol Rep. **12** (2004): 1071-1077

Ozawa, H. et al., Ann.Surg.Oncol **17** (2010): 2341-2348

Ozbas-Gerceker, F. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **14** (2013): 5213-5217

Ozgur, S. et al., RNA.Biol **10** (2013): 528-539

Palma, M. et al., BMC.Clin Pathol. **12** (2012): 2

Pan, B. et al., Mol.Biol Rep. **40** (2013): 27-33

Pan, W. A. et al., RNA.Biol **12** (2015): 255-267

Pandey, R. N. et al., Oncogene **29** (2010): 3715-3722

Pankratz, V. S. et al., J Thorac.Oncol **6** (2011): 1488-1495

Pannu, V. et al., Oncotarget. **6** (2015): 6076-6091

Papadakis, M. et al., Fam.Cancer **14** (2015): 599-602

Papp, B. et al., Biomolecules. **2** (2012): 165-186

Parihar, A. et al., Life Sci. **82** (2008a): 1077-1082

Parihar, M. S. et al., Biochim.Biophys.Acta **1780** (2008b): 921-926

Parikh, R. A. et al., Genes Chromosomes.Cancer **53** (2014): 25-37

Park, E. et al., Mol.Cell **50** (2013): 908-918

Park, H. J. et al., J Proteome.Res **7** (2008): 1138-1150

Park, S. H. et al., Clin Cancer Res. **13** (2007): 858-867

Park, S. J. et al., Oncogene **35** (2016): 1292-1301

Park, Y. et al., Oncogene **34** (2015): 5037-5045

Park, Y. M. et al., Gene **551** (2014): 236-242

Patil, A. A. et al., Oncotarget. **5** (2014): 6414-6424

Patrick, A. N. et al., Nat Struct.Mol.Biol **20** (2013): 447-453

Patrikainen, L. et al., Eur.J Clin Invest **37** (2007): 126-133

Paulo, P. et al., Neoplasia. **14** (2012): 600-611

Pavelec, D. M. et al., Genetics **183** (2009): 1283-1295

Pawar, H. et al., Cancer Biol Ther. **12** (2011): 510-522

Pawar, S. et al., J Ovarian.Res **7** (2014): 53

Peddaboina, C. et al., BMC.Cancer **12** (2012): 541

Peeters, M. C. et al., Cell Signal. **27** (2015): 2579-2588

Peltonen, K. et al., Cancer Cell **25** (2014): 77-90

Pelttari, L. M. et al., Fam.Cancer (2015)

Pender-Cudlip, M. C. et al., Cancer Sci. **104** (2013): 760-764

Peng, D. F. et al., Gut **58** (2009): 5-15

Peng, H. X. et al., Biomed.Res Int. **2015** (2015a): 326981

Peng, J. et al., Sichuan.Da.Xue.Xue.Bao.Yi.Xue.Ban. **46** (2015b): 413-416

Peng, Y. et al., Cancer Res **75** (2015c): 378-386

Perdigao, P. F. et al., Genes Chromosomes.Cancer **44** (2005): 204-211

Pereira, J. S. et al., Endocrine. **49** (2015): 204-214

Pereira, P. M. et al., Org.Biomol.Chem. **12** (2014): 1804-1811

Perez, A. et al., Cancers (Basel) **6** (2014): 179-192

Perez-Tomas, R., Curr.Med.Chem **13** (2006): 1859-1876

Perrais, M. et al., J Biol Chem **276** (2001): 15386-15396

Perrotti, D. et al., Lancet Oncol **14** (2013): e229-e238

Personnic, N. et al., FEBS J **281** (2014): 2977-2989

Perugorria, M. J. et al., Cancer Res **69** (2009): 1358-1367

Pestov, D. G. et al., Mol.Cell Biol **21** (2001): 4246-4255

Peters, D. G. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **14** (2005): 1717-1723

Peyrard, M. et al., Hum.Mol.Genet. **3** (1994): 1393-1399

Peyre, M. et al., PLoS.One. **5** (2010): e12932

Phipps-Yonas, H. et al., Front Immunol. **4** (2013): 425

Phongpradist, R. et al., Curr.Pharm.Des **16** (2010): 2321-2330

Piccolo, S. et al., Cancer Res **73** (2013): 4978-4981

Piepoli, A. et al., Exp.Biol Med.(Maywood.) **237** (2012): 1123-1128

Pils, D. et al., BMC.Cancer **13** (2013): 178

Pinheiro, J. et al., nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models (http://CRAN.R-project.org/packe=nlme) (2015)

Pio, R. et al., Cancer Res **64** (2004): 4171-4179

Pissimissis, N. et al., Anticancer Res **29** (2009): 371-377

Pizzatti, L. et al., Biochim.Biophys.Acta **1764** (2006): 929-942

Placke, T. et al., Blood **124** (2014): 13-23

Pleasance, E. D. et al., Nature **463** (2010): 184-190

Plebanski, M. et al., Eur.J Immunol **25** (1995): 1783-1787

Pohl, A. et al., Pharmacogenomics.J **11** (2011): 93-99

Poligone, B. et al., J Invest Dermatol. **135** (2015): 869-876

Polisetty, R. V. et al., J Proteomics. **74** (2011): 1918-1925

Pongor, L. et al., Genome Med. **7** (2015): 104

Poomsawat, S. et al., J Oral Pathol.Med. **39** (2010): 793-799

Poortinga, G. et al., Nucleic Acids Res **39** (2011): 3267-3281

Popov, N. et al., Nat Cell Biol **9** (2007): 765-774

Porkka, K. P. et al., Genes Chromosomes.Cancer **39** (2004): 1-10

Porta, C. et al., Virology **202** (1994): 949-955

Possuelo, L. G. et al., Rev Bras.Ginecol.Obstet. **35** (2013): 569-574

Pozo, K. et al., Cancer Cell **24** (2013): 499-511

Pradhan, M. P. et al., BMC.Syst.Biol **7** (2013): 141

Prasad, M. L. et al., Head Neck **26** (2004): 1053-1057

Prasad, N. K. et al., Carcinogenesis **29** (2008a): 25-34

Prasad, N. K. et al., Tumour.Biol **29** (2008b): 330-341

Prunier, C. et al., Cell Rep. (2015)

Pu, H. et al., World J Surg.Oncol **13** (2015): 323

Puig-Butille, J. A. et al., Oncotarget. **5** (2014): 1439-1451

Puls, F. et al., Am.J Surg.Pathol. **38** (2014): 1307-1318

Pulukuri, S. M. et al., Mol.Cancer Res **7** (2009): 1285-1293

Pulvino, M. et al., Blood **120** (2012): 1668-1677

Purrington, K. S. et al., Carcinogenesis **35** (2014): 1012-1019

Qi, J. et al., Gut (2015)

Qi, L. et al., Cancer Res **74** (2014): 1301-1306

Qi, Y. et al., Proteomics. **5** (2005): 2960-2971

Qian, Y. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 176

Qian, Z. et al., J Exp.Clin Cancer Res **29** (2010): 111

Qin, Y. et al., Chin Med.J (Engl.) **127** (2014): 1666-1671

Quan, J. J. et al., Tumour.Biol **36** (2015a): 8617-8624

Quan, Y. et al., J Cancer **6** (2015b): 342-350

Quayle, S. N. et al., Neuro Oncol **14** (2012): 1325-1331

Quek, H. H. et al., DNA Cell Biol. **16** (1997): 275-280

Quidville, V. et al., Cancer Res **73** (2013): 2247-2258

Rahman, M. et al., Anticancer Res **33** (2013): 113-118

Raja, S. B. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 703-713

Rajalingam, K. et al., Cell Cycle **4** (2005): 1503-1505

Rajasagi, M. et al., Blood **124** (2014): 453-462

Rajkumar, T. et al., BMC.Cancer **11** (2011): 80

Ramachandran, C., Curr.Pharm.Biotechnol. **8** (2007): 99-104

Rammensee, H. G. et al., Immunogenetics **50** (1999): 213-219

Ran, Q. et al., PLoS.One. **9** (2014): e85328

Rangel, L. B. et al., Oncogene **22** (2003): 7225-7232

Rao, C. V. et al., Carcinogenesis **30** (2009): 1469-1474

Rao, F. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **112** (2015): 1773-1778

Rappa, G. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 1840-1850

Rasinpera, H. et al., Gut **54** (2005): 643-647

Rastetter, R. H. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 638

Rausch, M. P. et al., Mol.Immunol. **68** (2015): 124-128

Rauscher, G. H. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 816

Rawluszko-Wieczorek, A. A. et al., J Cancer Res Clin Oncol **141** (2015): 1379-1392

RefSeq, The NCBI handbook [Internet], Chapter 18, (2002), http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21091/

Rekhi, B. et al., Indian J Med.Res **136** (2012): 766-775

Remmelink, M. et al., Int.J Oncol **26** (2005): 247-258

Ren, G. et al., OMICS. **18** (2014): 615-624

Ren, S. et al., Cell Res **22** (2012): 806-821

Resende, C. et al., Helicobacter. **15 Suppl 1** (2010): 34-39

Restifo, N. P. et al., J Exp.Med. **177** (1993): 265-272

Reuschenbach, M. et al., Fam.Cancer **9** (2010): 173-179

Rey, O. et al., Oncogene **18** (1999): 827-831

Ribeiro, J. R. et al., Front Oncol **4** (2014): 45

Rieger-Christ, K. M. et al., Hum.Pathol. **32** (2001): 18-23

Ries, J. et al., Int.J Oncol **26** (2005): 817-824

Rimkus, C. et al., Clin Gastroenterol.Hepatol. **6** (2008): 53-61

Rini, B. I. et al., Cancer **107** (2006): 67-74

Risch, H. A. et al., J Natl.Cancer Inst. **98** (2006): 1694-1706

Ritterson, Lew C. et al., Nat Rev Urol. **12** (2015): 383-391

Roberts, N. J. et al., Cancer Discov **2** (2012): 41-46

Robin, T. P. et al., Mol.Cancer Res **10** (2012): 1098-1108

Robles, L. D. et al., J Biol Chem **277** (2002): 25431-25438

Rock, K. L. et al., Science **249** (1990): 918-921

Rocken, C., Pathologe **34** (2013): 403-412

Rodins, K. et al., Clin Cancer Res **8** (2002): 1075-1081

Rodriguez-Paredes, M. et al., Oncogene **33** (2014): 2807-2813

Rohrbeck, A. et al., PLoS.One. **4** (2009): e7315

Rohrmoser, M. et al., Mol.Cell Biol **27** (2007): 3682-3694

Roll, J. D. et al., Mol.Cancer **7** (2008): 15

Romero, O. A. et al., Cancer Discov **4** (2014): 292-303

Rondeau, S. et al., Br.J Cancer **112** (2015): 1059-1066

Rosado, I. V. et al., RNA. **10** (2004): 1073-1083

Ross, H. M. et al., Mod.Pathol. **24** (2011): 390-395

Rothe, M. et al., Am.J Pathol. **157** (2000): 1597-1604

Rudland, P. S. et al., Am.J Pathol. **176** (2010): 2935-2947

Ruebel, K. H. et al., Endocrine. **29** (2006): 435-444

Rumiato, E. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **72** (2013): 483-488

Ruminy, P. et al., Leukemia **25** (2011): 681-688

Russell, R. et al., Nat Commun. **6** (2015): 7677

Ryu, B. et al., PLoS.One. **2** (2007): e594

Ryu, H. S. et al., Thyroid **24** (2014): 1232-1240

Ryu, S. J. et al., Expert.Opin.Ther.Targets. **13** (2009): 479-484

S3-Leitlinie maligne Ovarialtumore, **032-035OL**, (2013)

Saddoughi, S. A. et al., Adv.Cancer Res. **117** (2013): 37-58

Saeki, N. et al., Genes Chromosomes.Cancer **48** (2009): 261-271

Saelee, P. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **10** (2009): 501-506

Safadi, R. A. et al., Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol. **121** (2016): 402-411

Safarinejad, M. R. et al., Urol.Oncol **31** (2013): 1193-1203

Sahab, Z. J. et al., J Cancer **1** (2010): 14-22

Saiki, R. K. et al., Science **239** (1988): 487-491

Saito, Y. et al., J Cancer Res Clin Oncol **139** (2013): 585-594

Saito, Y. et al., Cancer Immunol.Res **3** (2015): 1356-1363

Sajadian, S. O. et al., Clin Epigenetics. **7** (2015): 98

Sakai, S. et al., Clin Chim.Acta **413** (2012): 1542-1548

Sakamoto, S. et al., Cancer Res **70** (2010): 1885-1895

Sakurikar, N. et al., J Biol Chem **287** (2012): 39193-39204

Salon, C. et al., J Pathol. **213** (2007): 303-310

Saloura, V. et al., Mol.Cancer Res **13** (2015): 293-304

Samimi, G. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **21** (2012): 273-279

Sand, M. et al., Cell Tissue Res **350** (2012): 119-126

Sang, Y. et al., Oncotarget. (2015)

Sankar, S. et al., Mol.Cell Biol **33** (2013): 4448-4460

Sankaran, D. et al., J Biol Chem **287** (2012): 5483-5491

Santandreu, F. M. et al., Cell Physiol Biochem. **24** (2009): 379-390

Santhekadur, P. K. et al., FEBS Open.Bio **4** (2014): 353-361

Saraon, P. et al., Mol.Cell Proteomics. **12** (2013): 1589-1601

Sarbia, M. et al., Am.J Clin Pathol. **128** (2007): 255-259

Sarto, C. et al., Electrophoresis **18** (1997): 599-604

Sastre-Serra, J. et al., Free Radic.Biol Med. **61** (2013): 11-17

Sato, F. et al., Int.J Mol.Med. **30** (2012a): 495-501

Sato, T. et al., PLoS.One. **8** (2013): e59444

Sato, T. et al., J Cell Sci. **125** (2012b): 1544-1555

Satoh, A. et al., Oncogene **23** (2004): 8876-8886

Sattler, M. et al., Cancer Cell **1** (2002): 479-492

Savoy, R. M. et al., Endocr.Relat Cancer **20** (2013): R341-R356

Sawicka-Gutaj, N. et al., Tumour.Biol **36** (2015): 7859-7863

Sayagues, J. M. et al., Med.Clin (Barc.) **128** (2007): 226-232

Scagliotti, G. V. et al., Ann.Oncol **10 Suppl 5** (1999): S83-S86

Scanlan, M. J. et al., Cancer Immun. **1** (2001): 4

Scanlan, M. J. et al., Cancer Res **62** (2002): 4041-4047

Schaner, M. E. et al., Mol.Biol Cell **14** (2003): 4376-4386

Scharadin, T. M. et al., PLoS.One. **6** (2011): e23230

Scheffer, G. L. et al., Curr.Opin.Oncol **12** (2000): 550-556

Schiffmann, S. et al., Carcinogenesis **30** (2009): 745-752

Schimanski, C. C. et al., Oncogene **24** (2005): 3100-3109

Schleiermacher, G. et al., Oncogene **24** (2005): 3377-3384

Schlumbrecht, M. P. et al., Mod.Pathol. **24** (2011): 453-462

Schmidt, S. V. et al., Oncotarget. **6** (2015): 8635-8647

Schoppmann, S. F. et al., Clin Cancer Res **19** (2013): 5329-5339

Schraders, M. .et al., Br.J Haematol. **143** (2008): 210-221

Schramm, A. et al., Nat Genet. **47** (2015): 872-877

Schrier, S. A. et al., Curr.Opin.Ophthalmol. **22** (2011): 325-331

Schuetz, J. M. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **21** (2012): 2272-2274

Schulte, I. et al., BMC.Genomics **13** (2012): 719

Scott, A. F. et al., Genes (Basel) **5** (2014): 366-384

Scotto, L. et al., Genes Chromosomes.Cancer **47** (2008): 755-765

Sears, D. et al., Cell Death.Dis. **1** (2010): e93

Sedoris, K. C. et al., BMC.Cancer **10** (2010): 157

Seeger, F. H. et al., Immunogenetics **49** (1999): 571-576

Seeling, J. M. et al., Science **283** (1999): 2089-2091

Seetoo, D. Q. et al., J Surg.Oncol **82** (2003): 184-193

Seidel, C. et al., Mol.Carcinog **46** (2007): 865-871

Seidl, C. et al., Invest New Drugs **28** (2010): 49-60

Sekine, I. et al., Jpn.J Clin Oncol **37** (2007): 329-336

Selamat, S. A. et al., PLoS.One. **6** (2011): e21443

Seliger, B., Methods Mol.Biol **1102** (2014): 367-380

Seliger, B. et al., Proteomics. **5** (2005): 2631-2640

Seo, S. W. et al., J Orthop.Res **29** (2011): 1131-1136

Seol, H. S. et al., Cancer Lett. **353** (2014): 232-241

Seriramalu, R. et al., Electrophoresis **31** (2010): 2388-2395

Servais, E. L. et al., Clin Cancer Res **18** (2012): 2478-2489

Seshagiri, S. et al., Nature **488** (2012): 660-664

Shackelford, R. E. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **3** (2010): 522-527

Shadeo, A. et al., BMC.Genomics **9** (2008): 64

Shah, S. P. et al., Nature **461** (2009): 809-813

Shah, T. M. et al., Oral Oncol **49** (2013): 604-610

Shames, D. S. et al., Clin Cancer Res **19** (2013): 6912-6923

Shan, T. et al., Oncol Rep. **32** (2014): 1564-1570

Shang, B. et al., Cell Death.Dis. **5** (2014): e1285

Shao, J. et al., PLoS.One. **9** (2014): e97085

Sharma, A. et al., Tumour.Biol **34** (2013): 3249-3257

Shaughnessy, J. D., Jr. et al., Blood **118** (2011): 3512-3524

Shaw, E. J. et al., Cell Oncol (Dordr.) **34** (2011): 355-367

Shen, C. et al., Cancer Res **73** (2013): 3393-3401

Shen, Y. et al., Oncotarget. **6** (2015a): 20396-20403

Shen, Y. et al., Cancer Cell Microenviron. **2** (2015b)

Sheng, S. H. et al., Clin Transl.Oncol **16** (2014): 153-157

Sherman, F. et al., Laboratory Course Manual for Methods in Yeast Genetics (1986)

Shi, D. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **450** (2014a): 1241-1246

Shi, H. et al., World J Surg.Oncol **12** (2014b): 188

Shi, J. et al., Oncogene **25** (2006): 4923-4936

Shi, J. et al., Am.J Cancer Res **2** (2012): 116-129

Shi, J. L. et al., Oncotarget. **6** (2015): 5299-5309

Shields, B. J. et al., Mol.Cell Biol **33** (2013): 557-570

Shih, IeM et al., Am.J Pathol. **178** (2011): 1442-1447

Shin, E. M. et al., J Clin Invest **124** (2014): 3807-3824

Shiraishi, T. et al., J Transl.Med. **9** (2011): 153

Shishkin, S. S. et al., Biochemistry (Mosc.) **78** (2013): 1415-1430

Shruthi, D. K. et al., J Oral Maxillofac.Pathol. **18** (2014): 365-371

Shtutman, M. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **108** (2011): 12449-12454

Shu, G. S. et al., Cancer Biomark. **11** (2012): 107-114

Shu, J. et al., Cancer Res. **66** (2006): 5077-5084

Sidhar, S. K. et al., Hum.Mol.Genet. **5** (1996): 1333-1338

Siligan, C. et al., Oncogene **24** (2005): 2512-2524

Silva, J. M. et al., Cell **137** (2009): 1047-1061

Silveira, S. M. et al., PLoS.One. **8** (2013): e67643

Simaga, S. et al., Eur.J Cancer **34** (1998): 399-405

Simaga, S. et al., Gynecol.Oncol **91** (2003): 194-200

Simonova, O. A. et al., Mol.Biol (Mosk) **49** (2015): 667-677

Simons, A. L. et al., Lab Invest **93** (2013): 711-719

Singh, G., Pharmaceuticals.(Basel) **7** (2014): 192-206

Singh, H. et al., Am.J Obstet.Gynecol. **198** (2008): 303-306

Singh, P. K. et al., Immunobiology **220** (2015): 103-108

Singh, R. et al., FEBS J **281** (2014): 1629-1641

Singh-Jasuja, H. et al., Cancer Immunol.Immunother. **53** (2004): 187-195

Sinha, S. et al., Mol.Oncol **5** (2011): 454-464

Skandalis, S. S. et al., Matrix Biol **35** (2014): 182-193

Slattery, M. L. et al., Carcinogenesis **31** (2010): 1604-1611

Slattery, M. L. et al., Mol.Carcinog **52** (2013): 155-166

Slipicevic, A. et al., BMC.Cancer **8** (2008): 276

Smaaland, R. et al., Breast Cancer Res Treat. **9** (1987): 53-59

Small, E. J. et al., J Clin Oncol. **24** (2006): 3089-3094

Smetsers, S. et al., Fam.Cancer **11** (2012): 661-665

Smith, B. et al., Cell Rep. **2** (2012): 580-590

Smith, J. B. et al., Gynecol.Oncol **134** (2014): 181-189

Sohr, S. et al., Cell Cycle **7** (2008): 3448-3460

Soman, N. R. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **88** (1991): 4892-4896

Soman, N. R. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **87** (1990): 738-742

Song, B. et al., Mol.Cancer Ther. **12** (2013a): 58-68

Song, J. et al., World J Gastroenterol. **19** (2013b): 4127-4136

Song, L. J. et al., J Mol.Med.(Berl) **90** (2012): 707-718

Song, N. et al., J Zhejiang.Univ Sci.B **14** (2013c): 451-459

Song, T. et al., Oncol Lett. **9** (2015a): 2799-2804

Song, X. et al., Monoclon.Antib.Immunodiagn.Immunother. **33** (2014a): 246-253

Song, X. C. et al., Mol.Cell Proteomics. **7** (2008): 163-169

Song, Y. et al., Nature **509** (2014b): 91-95

Song, Y. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015b): 11314-11322

Song, Y. et al., Biochem.J **406** (2007): 427-436

Sonora, C. et al., J Histochem.Cytochem. **54** (2006): 289-299

Soupene, E. et al., J Lipid Res. **49** (2008): 1103-1112

Sousa, S. F. et al., Endocr.Relat Cancer **22** (2015): 399-408

Sowalsky, A. G. et al., Cancer Res **71** (2011): 758-767

Sowalsky, A. G. et al., Mol.Cancer Res. **13** (2015): 98-106

Sporn, J. C. et al., Am.J Pathol. **180** (2012): 2516-2526

Spyropoulou, A. et al., Neuromolecular.Med. **16** (2014): 70-82

Srinivasan, D. et al., Cancer Res **66** (2006): 5648-5655

Srinivasan, D. et al., Oncogene **27** (2008): 1095-1105

St-Denis, N. et al., Mol.Cell Proteomics. **14** (2015): 946-960

Stacey, S. N. et al., Nat Commun. **6** (2015): 6825

Stadler, W. M. et al., Cancer Res **54** (1994): 2060-2063

Stangel, D. et al., J Surg.Res **197** (2015): 91-100

Stary, S. et al., Genes Chromosomes.Cancer **52** (2013): 33-43

Stawerski, P. et al., Pol.J Pathol. **61** (2010): 219-223

Stefanska, B. et al., Clin Cancer Res **20** (2014): 3118-3132

Steffen, J. S. et al., Virchows Arch. **461** (2012): 355-365

Steinbach, D. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 4357-4363

Steinestel, K. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 145

Steinestel, K. et al., Pathologe **34 Suppl 2** (2013): 189-194

Steinmann, K. et al., Oncol Rep. **22** (2009): 1519-1526

Stirewalt, D. L. et al., Genes Chromosomes.Cancer **47** (2008): 8-20

Stirpe, F. et al., Am.J Gastroenterol. **97** (2002): 2079-2085

Stoiber, D. et al., J Clin Invest **114** (2004): 1650-1658

Stone, B. et al., Gene **267** (2001): 173-182

Stransky, N. et al., Nat Commun. **5** (2014): 4846

Strock, C. J. et al., Cancer Res **66** (2006): 7509-7515

Strojnik, T. et al., Anticancer Res **26** (2006): 2887-2900

Strojnik, T. et al., Anticancer Res **29** (2009): 3269-3279

Stubbs, A. P. et al., Am.J Pathol. **154** (1999): 1335-1343

Sturm, M. et al., BMC.Bioinformatics. **9** (2008): 163

Su, M. T. et al., Gynecol.Oncol **103** (2006): 357-360

Su, Y. F. et al., J Biomed.Sci. **21** (2014): 67

Subramanian, M. et al., J Clin Endocrinol.Metab **94** (2009): 1467-1471

Suchy, J. et al., BMC.Cancer **8** (2008): 112

Sud, N. et al., Int.J Cancer **112** (2004): 905-907

Sudo, H. et al., Genomics **95** (2010): 210-216

Sueoka, S. et al., Ann.Surg.Oncol (2015)

Sugano, G. et al., Oncogene **30** (2011): 642-653

Sugimoto, K. J. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 8980-8987

Sugimoto, T. et al., Genes Chromosomes.Cancer **48** (2009): 132-142

Suh, J. H. et al., Mol.Endocrinol. **22** (2008): 33-46

Sukocheva, O. A. et al., World J Gastroenterol. **21** (2015): 6146-6156

Sullivan, G. F. et al., J Clin Invest **105** (2000): 1261-1267

Sun, A. et al., Prostate (2015a)

Sun, D. W. et al., Cancer Epidemiol. (2015b)

Sun, H. et al., J BUON. **20** (2015c): 296-308

Sun, J. Y. et al., Zhonghua Kou Qiang.Yi.Xue.Za Zhi. **39** (2004a): 114-117

Sun, K. et al., Tumour.Biol **36** (2015d): 1549-1559

Sun, N. K. et al., Oncotarget. **6** (2015e): 27065-27082

Sun, Q. Y. et al., J Pathol. **235** (2015f): 559-570

Sun, S. et al., Gene **584** (2016): 90-96

Sun, S. et al., J Proteome.Res **9** (2010): 70-78

Sun, W. et al., Cancer Lett. **212** (2004b): 83-93

Sun, X. et al., Int.J Oncol **44** (2014a): 1678-1684

Sun, Y. et al., Oncogene **34** (2015g): 2527-2537

Sun, Y. et al., Carcinogenesis **35** (2014b): 1941-1950

Sun, Y. et al., Eur.J Cancer Prev. **23** (2014c): 418-424

Sun, Y. et al., Asian J Androl **16** (2014d): 319-324

Sung, W. W. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 951

Surmann, E. M. et al., Cancer Immunol.Immunother. **64** (2015): 357-366

Suzuki, H. et al., Lung Cancer **59** (2008): 24-31

Svendsen, J. M. et al., Cell **138** (2009): 63-77

Svojgr, K. et al., Immunol.Lett. **122** (2009): 185-192

Svojgr, K. et al., Exp.Hematol. **40** (2012): 379-385

Swanson, K. D. et al., Genes Chromosomes.Cancer **47** (2008): 253-259

Swift, M. et al., N.Engl.J Med. **316** (1987): 1289-1294

Symes, A. J. et al., PLoS.One. **8** (2013): e84295

Szabo, P. M. et al., Virchows Arch. **455** (2009): 133-142

Szaflarski, W. et al., Postepy Biochem. **57** (2011): 266-273

Szczepanski, M. J. et al., Oral Oncol **49** (2013): 144-151

Szczepanski, M. J. et al., Biomark.Med. **7** (2013): 575-578

Szuhai, K. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 2259-2268

Tagawa, H., Nihon Rinsho **72** (2014): 1052-1057

Tahara, H. et al., Prostate Cancer Prostatic.Dis. **18** (2015): 56-62

Tahara, K. et al., Cancer **85** (1999): 1234-1240

Tahara, T. et al., Gastroenterology **146** (2014): 530-538

Tai, C. J. et al., Int.J Biol Markers **27** (2012): e280-e284

Tai, W. et al., Mol.Pharm. **10** (2013): 477-487

Takahashi, K. et al., Int.J Oncol **28** (2006): 321-328

Takahashi, Y. et al., Ann.Oncol **26** (2015): 935-942

Takao, M. et al., Oncol Rep. **17** (2007): 1333-1339

Takaoka, N. et al., BMC.Mol.Biol **12** (2011): 31

Takashima, S. et al., Tumour.Biol. **35** (2014): 4257-4265

Takata, A. et al., Hepatology **57** (2013a): 162-170

Takata, K. et al., Nat Commun. **4** (2013b): 2338

Takayanagi, S. et al., J Exp.Ther.Oncol **4** (2004): 239-246

Takeda, S. et al., J Toxicol.Sci. **39** (2014): 711-716

Takemoto, H. et al., Int.J Cancer **91** (2001): 783-788

Takenokuchi, M. et al., Anticancer Res **35** (2015): 3307-3316

Takeyama, K. et al., J Biol Chem **278** (2003): 21930-21937

Talieri, M. et al., Thromb.Haemost. **91** (2004): 180-186

Tamir, A. et al., J Ovarian.Res **7** (2014): 109

Tan, J. A. et al., Mol.Cell Endocrinol. **382** (2014): 302-313

Tan, P. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **419** (2012): 801-808

Tan, X. et al., Int.J Cancer **123** (2008): 1080-1088

Tanahashi, N. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **243** (1998): 229-232

Tanaka, M. et al., Cancer Sci. **99** (2008a): 979-985

Tanaka, Y. et al., J Hepatol. **49** (2008b): 746-757

Tang, C. Y. et al., Clin Chem Lab Med. **52** (2014a): 1843-1850

Tang, H. et al., Int.J Mol.Med. **32** (2013): 381-388

Tang, N. et al., Sheng Li Xue.Bao. **62** (2010): 196-202

Tang, S. et al., Xi.Bao.Yu Fen.Zi.Mian.Yi.Xue.Za Zhi. **30** (2014b): 411-413

Taniuchi, K. et al., Cancer Res **65** (2005): 105-112

Tanner, M. M. et al., Clin Cancer Res **1** (1995): 1455-1461

Tano, K. et al., FEBS Lett. **584** (2010): 4575-4580

Tao, F. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014a): 9564-9569

Tao, J. et al., Tumour.Biol **35** (2014b): 4389-4399

Tao, T. et al., Cell Res **23** (2013): 620-634

Taouji, S. et al., J Biol Chem **288** (2013): 17190-17201

Tarcic, O. et al., Cell Rep. **14** (2016): 1462-1476

Tatidis, L. et al., J Lipid Res **38** (1997): 2436-2445

Tatsuka, M. et al., Cancer Res **58** (1998): 4811-4816

Taube, E. T. et al., Gynecol.Oncol **140** (2016): 494-502

Tedeschi, P. M. et al., Mol.Cancer Res (2015)

Teh, M. T. et al., Cancer Res **62** (2002): 4773-4780

Terada, T., Int.J Clin Exp.Pathol. **5** (2012): 596-600

Teufel, R. et al., Cell Mol Life Sci. **62** (2005): 1755-1762

Thakkar, A. D. et al., Biomark.Cancer **2** (2010): 1-15

Thang, N. D. et al., Oncotarget. **6** (2015): 14290-14299

Theiss, A. L. et al., Biochim.Biophys.Acta **1813** (2011): 1137-1143

Thomas, A. et al., Cancer Med. **2** (2013): 836-848

Thome, C. H. et al., Mol.Cell Proteomics. **11** (2012): 1898-1912

Thompson, D. A. et al., Eur.J Biochem. **252** (1998): 169-177

Thorell, K. et al., BMC.Med.Genomics **2** (2009): 53

Tian, X. et al., Oncol Rep. **34** (2015): 707-714

Tibaldi, L. et al., PLoS.One. **8** (2013): e72708

Timofeeva, O. A. et al., Int.J Oncol **35** (2009): 751-760

Tomiyama, L. et al., Oncogene **34** (2015): 1141-1149

Tomonaga, M. et al., Int.J Oncol **40** (2012): 409-417

Tong, W. G. et al., Epigenetics. **5** (2010): 499-508

Toogeh, G. et al., Clin Lymphoma Myeloma.Leuk. **16** (2016): e21-e26

Torres-Reyes, L. A. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 7409-7418

Tozbikian, G. et al., PLoS.One. **9** (2014): e114900

Tran, E. et al., Science **344** (2014): 641-645

Travis, R. C. et al., Int.J Cancer **132** (2013): 1901-1910

Trehoux, S. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **456** (2015): 757-762

Trifonov, V. et al., BMC.Syst.Biol **7** (2013): 25

Tripodi, D. et al., BMC.Med.Genomics **2** (2009): 65

Trotta, C. R. et al., Nature **441** (2006): 375-377

Tsai, F. M. et al., Cell Signal. **18** (2006): 349-358

Tsao, D. A. et al., DNA Cell Biol **29** (2010): 285-293

Tsao, T. Y. et al., Mol.Cell Biochem. **327** (2009): 163-170

Tsou, J. H. et al., J Pathol. **225** (2011): 243-254

Tsujikawa, T. et al., Int.J Cancer **132** (2013): 2755-2766

Tsukamoto, Y. et al., J Pathol. **216** (2008): 471-482

Tsuruga, T. et al., Oncol Res **16** (2007): 431-435

Tu, L. C. et al., Mol.Cell Proteomics. **6** (2007): 575-588

Tucci, M. et al., Curr.Top.Med.Chem **9** (2009): 218-224

Tummala, R. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **64** (2009): 1187-1194

Tung, M. C. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **18** (2009): 1570-1577

Tung, P. Y. et al., Stem Cells **31** (2013): 2330-2342

Turner, A. et al., PLoS.One. **8** (2013): e56817

Turner, B. C. et al., Cancer Res **58** (1998): 5466-5472

Turtoi, A. et al., J Proteome.Res **10** (2011): 4302-4313

Twa, D. D. et al., J Pathol. **236** (2015): 136-141

Uchikado, Y. et al., Int.J Oncol **29** (2006): 1337-1347

Uchiyama, K. et al., J Cell Biol. **159** (2002): 855-866

Uemura, M. et al., Cancer **97** (2003): 2474-2479

Ulloa, F. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0119707

Unger, K. et al., Endocr.Relat Cancer **17** (2010): 87-98

Urbanucci, A. et al., Oncogene **31** (2012): 2153-2163

Uyama, H. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 6043-6048

Vahedi, S. et al., Oncol Rep. **34** (2015): 43-50

Vainio, P. et al., PLoS.One. 7 (2012): e39801

Vairaktaris, E. et al., Anticancer Res **27** (2007): 4121-4125

Vaites, L. P. et al., Mol.Cell Biol **31** (2011): 4513-4523

Vakana, E. et al., PLoS.One. **8** (2013): e78780

Valles, I. et al., PLoS.One. **7** (2012): e42086

Valque, H. et al., PLoS.One. **7** (2012): e46699

van de Rijn, M. et al., Am.J Pathol. **161** (2002): 1991-1996

van den Heuvel-Eibrink MM et al., Int.J Clin Pharmacol.Ther. **38** (2000): 94-110

van der Zwan, Y. G. et al., Eur.Urol. **67** (2015): 692-701

van Dijk, J. R. et al., Biochem.J **459** (2014): 27-36

Van Ginkel, P. R. et al., Biochim.Biophys.Acta **1448** (1998): 290-297

van Vuurden, D. G. et al., Neuro.Oncol **16** (2014): 946-959

van, Agthoven T. et al., J Clin Oncol **27** (2009): 542-549

van, Dam S. et al., BMC.Genomics **13** (2012): 535

Van, Seuningen, I et al., Biochem.J **348 Pt 3** (2000): 675-686

Vanaja, D. K. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 1128-1136

Vanderstraeten, A. et al., Cancer Immunol.Immunother. **63** (2014): 545-557

Vanharanta, S. et al., Elife. **3** (2014)

Vanneste, D. et al., Curr.Biol. **19** (2009): 1712-1717

Vasca, V. et al., Oncol Lett. **8** (2014): 2501-2504

Vater, I. et al., Leukemia **29** (2015): 677-685

Vavougios, G. D. et al., Am.J Physiol Lung Cell Mol.Physiol **309** (2015): L677-L686

Veigaard, C. et al., Cancer Genet. **204** (2011): 516-521

Vekony, H. et al., Oral Oncol **45** (2009): 259-265

Venere, M. et al., Sci.Transl.Med. **7** (2015): 304ra143

Verheugd, P. et al., Nat Commun. **4** (2013): 1683

Vermeulen, C. F. et al., Gynecol.Oncol **105** (2007): 593-599

Vey, N. et al., Oncogene **23** (2004): 9381-9391

Vincent, A. et al., Oncotarget. **5** (2014): 2575-2587

Vincent-Chong, V. K. et al., Oral Dis. **18** (2012): 469-476

Viswanathan, M. et al., Clin Cancer Res **9** (2003): 1057-1062

Vitale, M. et al., Cancer Res **58** (1998): 737-742

Vlaykova, T. et al., J BUON. **16** (2011): 265-273

Vogetseder, A. et al., Int.J Cancer **133** (2013): 2362-2371

Volkmer, J. P. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **109** (2012): 2078-2083

Vrabel, D. et al., Klin.Onkol. **27** (2014): 340-346

Walker, F. et al., Biol Chem **395** (2014): 1075-1086

Walsh, M. D. et al., Mod.Pathol. **26** (2013): 1642-1656

Walter, S. et al., J Immunol **171** (2003): 4974-4978

Walter, S. et al., Nat Med. **18** (2012): 1254-1261

Wang, B. S. et al., Clin Sci.(Lond) **124** (2013a): 203-214

Wang, B. S. et al., Cell Stress.Chaperones. **18** (2013b): 359-366

Wang, C. et al., Mol.Cancer Res **5** (2007a): 1031-1039

Wang, C. et al., Nucleic Acids Res **43** (2015a): 4893-4908

Wang, C. et al., Clin Cancer Res **4** (1998): 567-576

Wang, C. J. et al., Mol.Biol Rep. **40** (2013c): 6525-6531

Wang, C. X. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **15** (2014a): 355-362

Wang, D. et al., J Biol.Chem. **277** (2002): 36216-36222

Wang, E. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **110** (2013d): 3901-3906

Wang, F. et al., Oncol Rep. **30** (2013e): 260-268

Wang, G. et al., Biochem.J **446** (2012a): 415-425

Wang, G. R. et al., Acta Pharmacol.Sin. **30** (2009a): 1436-1442

Wang, H. et al., J Biol.Chem **289** (2014b): 4009-4017

Wang, H. et al., J Biol Chem **289** (2014c): 23123-23131

Wang, H. et al., Chin Med.J (Engl.) **116** (2003): 1074-1077

Wang, H. et al., J Cancer Res Ther. **11 Suppl 1** (2015b): C74-C79

Wang, J. et al., Oncotarget. **6** (2015c): 16527-16542

Wang, J. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **14** (2013f): 2805-2809

Wang, J. W. et al., Oncogene **23** (2004): 4089-4097

Wang, K. et al., J Biol Chem **289** (2014d): 23928-23937

Wang, L. et al., Acta Med.Okayama **65** (2011): 315-323

Wang, L. et al., Int.J Cancer **124** (2009b): 1526-1534

Wang, L. et al., Cancer Cell **25** (2014e): 21-36

Wang, M. et al., Int.J Mol.Med. **33** (2014f): 1019-1026

Wang, N. et al., Mol.Biol Rep. **39** (2012b): 10497-10504

Wang, P. et al., Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi. **12** (2009c): 875-878

Wang, Q. et al., Cell **138** (2009d): 245-256

Wang, Q. et al., Mol.Med.Rep. **12** (2015d): 475-481

Wang, S. S. et al., PLoS.One. **5** (2010): e8667

Wang, S. Y. et al., Oncotarget. **7** (2016a): 2878-2888

Wang, T. et al., Clin Transl.Oncol **17** (2015e): 564-569

Wang, V. W. et al., Head Neck **35** (2013g): 831-835

Wang, W. W. et al., Int.J Clin Exp.Med. **8** (2015f): 3063-3071

Wang, W. X. et al., Sichuan.Da.Xue.Xue.Bao.Yi.Xue.Ban. **40** (2009e): 857-860

Wang, X. et al., Int.J Clin Exp.Med. **8** (2015g): 1780-1791

Wang, X. et al., Hum.Pathol. **44** (2013h): 2020-2027

Wang, X. et al., Am.J Cancer Res **5** (2015h): 2590-2604

Wang, X. et al., J Biol Chem **290** (2015i): 3925-3935

Wang, X. et al., Oncotarget. **7** (2016b): 8029-8042

Wang, X. et al., Hum.Immunol. **75** (2014g): 1203-1209

Wang, X. et al., Biochim.Biophys.Acta **1783** (2008): 1220-1228

Wang, X. et al., Int.J Biol Markers **29** (2014h): e150-e159

Wang, X. X. et al., Hepatobiliary.Pancreat.Dis.Int. **12** (2013i): 540-545

Wang, X. X. et al., PLoS.One. **9** (2014i): e96501

Wang, Y. et al., J Thorac.Dis. **7** (2015j): 672-679

Wang, Y. et al., Oncogene **31** (2012c): 2512-2520

Wang, Y. et al., J Biomed.Sci. **22** (2015k): 52

Wang, Y. et al., Pathol.Oncol Res. **20** (2014): 611-618

Wang, Y. F. et al., Tumour.Biol **34** (2013j): 1685-1689

Wang, Z. et al., Cancer Res **67** (2007b): 8293-8300

Warfel, N. A. et al., Cell Cycle **12** (2013): 3689-3701

Waseem, A. et al., Oral Oncol **46** (2010): 536-542

Watanabe, M. et al., Proteomics.Clin Appl. **2** (2008): 925-935

Watanabe, T. et al., Clin Colorectal Cancer **10** (2011): 134-141

Waters, M. G. et al., Nature **349** (1991): 248-251

Watson, P. J. et al., Traffic. **5** (2004): 79-88

Watts, C. A. et al., Chem Biol **20** (2013): 1399-1410

Wazir, U. et al., Cancer Genomics Proteomics. **10** (2013): 69-73

Wazir, U. et al., Oncol Rep. **33** (2015a): 1450-1458

Wazir, U. et al., Oncol Rep. **33** (2015b): 2575-2582

Weber, A. M. et al., Pharmacol.Ther (2014)

Weeks, L. D. et al., Mol.Cancer Ther. **12** (2013): 2248-2260

Wegiel, B. et al., J Natl.Cancer Inst. **100** (2008): 1022-1036

Wei, P. et al., J Transl.Med. **11** (2013): 313

Wei, X. et al., Nat Genet. **43** (2011): 442-446

Wei, Y. P. et al., Xi.Bao.Yu Fen.Zi.Mian.Yi.Xue.Za Zhi. **28** (2012): 354-357

Weidle, U. H. et al., Clin Exp.Metastasis **32** (2015): 623-635

Weigert, O. et al., Cancer Discov **2** (2012): 47-55

Wen, J. L. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0115622

Wenzel, J. et al., Int.J Cancer **123** (2008): 2605-2615

Werner, S. et al., J Biol Chem **288** (2013): 22993-23008

Weterman, M. A. et al., Cytogenet.Cell Genet. **92** (2001): 326-332

Weterman, M. A. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **93** (1996): 15294-15298

Wharton, S. B. et al., Neuropathol.Appl.Neurobiol. **27** (2001): 305-313

Wheler, J. J. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 442

Whitaker-Menezes, D. et al., Cell Cycle **10** (2011): 4047-4064

White, C. D. et al., BMC.Gastroenterol. **10** (2010): 125

Wijdeven, R. H. et al., Cancer Res **75** (2015): 4176-4187

Wikman, H. et al., Genes Chromosomes.Cancer **42** (2005): 193-199

Willcox, B. E. et al., Protein Sci. **8** (1999): 2418-2423

Williams, K. A. et al., PLoS.Genet. **10** (2014): e1004809

Wilson, I. M. et al., Oncogene **33** (2014): 4464-4473

Wilting, S. M. et al., Genes Chromosomes.Cancer **47** (2008): 890-905

Wirtenberger, M. et al., Carcinogenesis **27** (2006): 1655-1660

Wissing, M. D. et al., Oncotarget. **5** (2014): 7357-7367

Wong, N. et al., J Hepatol. **38** (2003): 298-306

Wong, S. Q. et al., Oncotarget. **6** (2015): 1115-1127

Woo, J. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **367** (2008): 291-298

Wood, L. M. et al., Cancer Immunol.Immunother. **61** (2012): 689-700

Wright, D. G. et al., Anticancer Res **16** (1996): 3349-3351

Wrzeszczynski, K. O. et al., PLoS.One. **6** (2011): e28503

Wu, C. et al., BMC.Bioinformatics. **13** (2012a): 182

Wu, C. C. et al., Proteomics.Clin Appl. **2** (2008): 1586-1595

Wu, C. C. et al., Biochim.Biophys.Acta **1823** (2012b): 2227-2236

Wu, C. Y. et al., J Biomed.Sci. **18** (2011a): 1

Wu, H. et al., Nat Med. **17** (2011b): 347-355

Wu, H. C. et al., Nat Commun. **5** (2014a): 3214

Wu, J. et al., Oncogene **31** (2012c): 333-341

Wu, J. et al., ACS Chem Biol **8** (2013a): 2201-2208

Wu, M. Z. et al., Cancer Res **75** (2015): 3912-3924

Wu, T. et al., Hepatology **36** (2002): 363-373

Wu, T. T. et al., Chin J Physiol **49** (2006): 192-198

Wu, W. et al., Cancer Res **67** (2007): 951-958

Wu, X. et al., Hum.Mol.Genet. **21** (2012d): 456-462

Wu, Y. et al., Biomed.Res **33** (2012e): 75-82

Wu, Y. et al., Cancer Sci. **103** (2012f): 1820-1825

Wu, Y. et al., Cell Rep. **5** (2013b): 224-236

Wu, Y. et al., J Surg.Oncol **105** (2012g): 724-730

Wu, Z. et al., Neoplasia. **11** (2009): 66-76

Wu, Z. et al., Breast Cancer Res **16** (2014b): R75

Wu, Z. B. et al., J Immunol.Res **2014** (2014c): 131494

Wu, Z. Y. et al., Scand.J Immunol. **74** (2011c): 561-567

Wurdak, H. et al., Cell Stem Cell **6** (2010): 37-47

Xia, Luo et al., Reprod.Sci. **17** (2010): 791-797

Xia, Q. S. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. **91** (2011): 554-559

Xiang, X. et al., PLoS.One. **7** (2012): e50781

Xiang, Y. J. et al., PLoS.One. **9** (2014): e109449

Xiao, F. et al., Hum.Genet. **133** (2014): 559-574

Xiao, J. et al., J Biol.Chem. **276** (2001): 6105-6111

Xiao, W. et al., Nucleic Acids Res **26** (1998): 3908-3914

Xiao, X. et al., J Transl.Med. **11** (2013): 151

Xin, B. et al., Oncogene **24** (2005): 724-731

Xin, H. et al., Oncogene **22** (2003): 4831-4840

Xin, Z. et al., Virchows Arch. **465** (2014): 35-47

Xing, Q. T. et al., Onco.Targets.Ther. **7** (2014): 881-885

Xu, C. et al., Biomarkers **20** (2015a): 271-274

Xu, C. Z. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **6** (2013a): 2745-2756

Xu, H. et al., J Clin Oncol **30** (2012): 751-757

Xu, J. et al., Oncol Rep. **34** (2015b): 1424-1430

Xu, L. et al., Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi. **14** (2011): 727-732

Xu, W. et al., Med.Oncol **32** (2015c): 96

Xu, X. et al., IUBMB.Life **65** (2013b): 873-882

Xu, X. et al., Zhonghua Bing.Li Xue.Za Zhi. **43** (2014a): 177-183

Xu, Y. et al., PLoS.One. **9** (2014b): e100127

Xu, Y. et al., PLoS.One. **8** (2013c): e64973

Xu, Y. et al., Oncol Lett. **7** (2014c): 1474-1478

Xu, Y. F. et al., BMC.Cancer **15** (2015d): 332

Xu, Z. et al., Leuk.Res **33** (2009): 891-897

Xu, Z. et al., Anat.Rec.(Hoboken.) **295** (2012): 1446-1454

Xue, L. Y. et al., Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi. **32** (2010): 838-844

Yakimchuk, K. et al., Mol.Cell Endocrinol. **375** (2013): 121-129

Yamada, H. et al., Genes Chromosomes.Cancer **47** (2008): 810-818

Yamada, H. Y. et al., Oncogene **25** (2006): 1330-1339

Yamada, R. et al., Tissue Antigens **81** (2013): 428-434

Yamada, Y. et al., Jpn.J Cancer Res **90** (1999): 987-992

Yamamoto, S. et al., Ann.Surg.Oncol **14** (2007): 2141-2149

Yamashita, J. et al., Acta Derm.Venereol. **92** (2012): 593-597

Yamauchi, T. et al., Environ.Health Prev.Med. **19** (2014): 265-270

Yamazaki, M. et al., Lab Invest **94** (2014): 1260-1272

Yamazoe, S. et al., J Exp.Clin Cancer Res **29** (2010): 53

Yan, C. et al., J Ovarian.Res **7** (2014a): 78

Yan, H. X. et al., J Biol Chem **281** (2006): 15423-15433

Yan, L. et al., Tumour.Biol **34** (2013a): 4089-4100

Yan, Q. et al., Mol.Cell Biol **33** (2013b): 845-857

Yan, X. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014b): 8715-8723

Yan, X. B. et al., Mol.Med.Rep. **10** (2014c): 2720-2728

Yan, Y. et al., PLoS.One. **8** (2013c): e81905

Yang, H. et al., Cancer Res **68** (2008a): 2530-2537

Yang, H. Y. et al., J Proteomics. **75** (2012a): 3639-3653

Yang, J. et al., Neurosurg.Clin N.Am. **23** (2012b): 451-458

Yang, J. et al., Cell Biochem.Biophys. **70** (2014a): 1943-1949

Yang, J. J. et al., Blood **120** (2012c): 4197-4204

Yang, J. L. et al., Int.J Cancer **89** (2000): 431-439

Yang, P. et al., Mol.Cell Biol **32** (2012d): 3121-3131

Yang, P. et al., Curr.Pharm.Des **21** (2015a): 1292-1300

Yang, P. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. **93** (2013): 5-7

Yang, T. et al., Tumour.Biol **35** (2014b): 11199-11207

Yang, T. et al., J Biol Chem **278** (2003): 15291-15296

Yang, W. et al., Mol.Med.Rep. **10** (2014c): 1205-1214

Yang, X. et al., Pathol.Oncol Res **20** (2014d): 641-648

Yang, Y. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **332** (2005): 181-187

Yang, Y. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **450** (2014e): 899-905

Yang, Y. et al., Cancer Discov **4** (2014f): 480-493

Yang, Y. et al., Exp.Oncol **30** (2008b): 81-87

Yang, Y. et al., Mol.Cell **58** (2015b): 47-59

Yang, Y. L. et al., Leuk.Res **34** (2010): 18-23

Yang, Y. M. et al., Cancer Sci. **102** (2011): 1264-1271

Yang, Z. et al., Int.J Med.Sci. **12** (2015c): 256-263

Yao, J. et al., Cancer Immunol.Res. **2** (2014a): 371-379

Yao, X. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **455** (2014b): 277-284

Yao, Y. S. et al., Clin Transl.Sci. **8** (2015): 137-142

Yasen, M. et al., Clin Cancer Res **11** (2005): 7354-7361

Yasen, M. et al., Int.J Oncol **40** (2012): 789-797

Ye, C. et al., J Neurochem. **133** (2015): 273-283

Ye, Z. et al., Int.J Clin Exp.Med. **8** (2015): 3707-3715

Yeates, L. C. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **238** (1997): 66-70

Yeh, I. et al., Am.J Surg.Pathol. **39** (2015): 581-591

Yeh, S. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **97** (2000): 11256-11261

Yen, L. C. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 4508-4513

Yi, C. H. et al., Cancer Lett. **284** (2009): 149-156

Yildiz, M. et al., Blood **125** (2015): 668-679

Yin, B. W. et al., Cancer Immun. **8** (2008): 3

Yin, J. et al., Med.Oncol **31** (2014): 272

Yiu, G. K. et al., J Biol Chem **281** (2006): 12210-12217

Yokota, T. et al., Acta Neuropathol. **111** (2006): 29-38

Yonezawa, S. et al., Pathol.Int. **49** (1999): 45-54

Yongjun Zhang, M. M. et al., J Cancer Res Ther. **9** (2013): 660-663

Yoo, K. H. et al., Oncol Lett. **8** (2014): 2135-2139

Yoon, D. H. et al., Eur.J Haematol. **88** (2012): 292-305

Yoon, S. Y. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **326** (2005): 7-17

Yoshida, A. et al., Am.J Surg.Pathol. **38** (2014): 552-559

Yoshida, K. et al., Cancer Sci. **104** (2013): 171-177

Yoshida, Y. et al., Genes Dev. **17** (2003): 1201-1206

Yoshizawa, A. et al., Clin Cancer Res **16** (2010): 240-248

Young, A. N. et al., Am.J Pathol. **158** (2001): 1639-1651

Yu, C. J. et al., Int.J Cancer **69** (1996): 457-465

Yu, J. et al., Cancer **88** (2000): 1801-1806

Yu, L. et al., Cancer Res **75** (2015a): 1275-1286

Yu, M. et al., Oncogene **24** (2005): 1982-1993

Yu, W. et al., Carcinogenesis **29** (2008): 1717-1724

Yu, X. et al., Tumour.Biol **36** (2015b): 967-972

Yu, X. F. et al., World J Gastroenterol. **17** (2011): 4711-4717

Yu, Z. et al., Mol.Med.Rep. **10** (2014): 1583-1589

Yuan, B. et al., Cancer Sci. **106** (2015): 819-824

Yuan, J. Y. et al., Oncol Lett. **1** (2010): 649-655

Yuan, Y. et al., Am.J Surg.Pathol. **33** (2009): 1673-1682

Zage, P. E. et al., Cancer **119** (2013): 915-923

Zagryazhskaya, A. et al., Oncotarget. **6** (2015): 12156-12173

Zamkova, M. et al., Cell Cycle **12** (2013): 826-836

Zang, H. et al., Zhonghua Shi Yan.He.Lin.Chuang.Bing.Du Xue.Za Zhi. **26** (2012): 285-287

Zapatero, A. et al., Urol.Oncol **32** (2014): 1327-1332

Zaravinos, A. et al., Tumour.Biol **35** (2014): 4987-5005

Zaremba, S. et al., Cancer Res. **57** (1997): 4570-4577

Zarubin, T. et al., Cell Res **15** (2005): 439-446

Zekri, A. et al., Oncol Res **20** (2012): 241-250

Zekri, A. R. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **16** (2015): 3543-3549

Zeng, X. et al., Ai.Zheng. **26** (2007): 1080-1084

Zhai, W. et al., Eur.Rev Med.Pharmacol.Sci. **18** (2014): 1354-1360

Zhan, X. et al., Anal.Biochem. **354** (2006): 279-289

Zhang, B. et al., J Huazhong.Univ Sci.Technolog.Med.Sci. **30** (2010a): 322-325

Zhang, C. et al., J Surg.Res **197** (2015a): 301-306

Zhang, C. et al., BMC.Gastroenterol. **15** (2015b): 49

Zhang, C. Y. et al., Asian J Androl **17** (2015c): 106-110

Zhang, F. et al., J Viral Hepat. **21** (2014a): 241-250

Zhang, F. et al., Cancer Res **63** (2003): 5005-5010

Zhang, G. et al., Oncol Rep. **33** (2015d): 1147-1154

Zhang, H. et al., Tumour.Biol **36** (2015e): 997-1002

Zhang, H. et al., Nat Genet. **42** (2010b): 755-758

Zhang, H. H. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **6** (2013a): 1734-1746

Zhang, J. et al., Hum.Pathol. **46** (2015f): 1331-1340

Zhang, J. et al., Tumour.Biol **36** (2015g): 2163-2168

Zhang, J. et al., PLoS.One. **9** (2014b): e109318

Zhang, K. et al., Tumour.Biol **35** (2014c): 4031-4040

Zhang, L. et al., Med.Oncol **32** (2015h): 454

Zhang, L. et al., Mol.Cancer Ther. **6** (2007): 1661-1672

Zhang, L. et al., J Cell Mol.Med. **19** (2015i): 799-805

Zhang, L. et al., Cancer Res **65** (2005a): 925-932

Zhang, M. et al., J Exp.Clin Cancer Res **34** (2015j): 60

Zhang, M. et al., Cancer Lett. **243** (2006): 38-46

Zhang, N. et al., Oncotarget. (2016a)

Zhang, P. et al., Genome **57** (2014d): 253-257

Zhang, S. Q. et al., Mol.Med.Rep. **12** (2015k): 1177-1182

Zhang, W. et al., Epigenetics. **10** (2015l): 736-748

Zhang, W. et al., Acta Haematol. **130** (2013b): 297-304

Zhang, W. et al., Tumour.Biol (2015m)

Zhang, W. et al., J Biol Chem **286** (2011): 35899-35905

Zhang, W. et al., Biochem.J (2016b)

Zhang, X. et al., Oncotarget. **5** (2014e): 6178-6190

Zhang, X. et al., PLoS.One. **8** (2013c): e72458

Zhang, X. et al., Leuk.Res **39** (2015n): 1448-1454

Zhang, Y. et al., Clin Lung Cancer **14** (2013d): 45-49

Zhang, Y. et al., PLoS.One. **9** (2014f): e90154

Zhang, Y. J. et al., Cancer Lett. **275** (2009): 277-284

Zhang, Y. X. et al., Biomed.Pharmacother. **67** (2013e): 97-102

Zhang, Z. et al., Gynecol.Oncol **135** (2014g): 69-73

Zhang, Z. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **14** (2005b): 1188-1193

Zhang, Z. et al., J Biol Chem **290** (2015o): 19558-19568

Zhao, C. et al., Neoplasia. **9** (2007): 1-7

Zhao, C. et al., Endocrine. **36** (2009): 224-232

Zhao, H. et al., Cancer Gene Ther. **21** (2014a): 448-455

Zhao, H. et al., Cell Tissue Res (2015a)

Zhao, H. et al., Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi. **10** (2002): 100-102

Zhao, Q. et al., Exp.Ther.Med. **5** (2013a): 942-946

Zhao, X. et al., Cancer Res **65** (2005): 2125-2129

Zhao, X. et al., Onco.Targets.Ther. **7** (2014b): 343-351

Zhao, X. et al., Lab Invest **93** (2013b): 8-19

Zhao, Y. et al., Onco.Targets.Ther. **8** (2015b): 421-425

Zhao, Y. et al., Hum.Pathol. **44** (2013c): 365-373

Zhao, Z. et al., Eur.J Surg.Oncol **40** (2014c): 1361-1368

Zhao, Z. et al., RNA.Biol **12** (2015c): 538-554

Zhao, Z. K. et al., Tumour.Biol. **34** (2013d): 173-180

Zheng, C. X. et al., Int.J Oncol **43** (2013): 755-764

Zheng, M. et al., Ai.Zheng. **23** (2004): 771-776

Zhou, B. et al., Cancer Biol.Ther **13** (2012a): 871-879

Zhou, D. et al., Cancer Cell **16** (2009): 425-438

Zhou, D. et al., PLoS.One. **8** (2013a): e53310

Zhou, J. et al., Lung Cancer **14** (1996): 85-97

Zhou, J. et al., J Biol Chem **285** (2010): 40342-40350

Zhou, J. et al., J Surg.Res **188** (2014a): 129-136

Zhou, J. B. et al., Mol.Med.Rep. **7** (2013b): 591-597

Zhou, J. R. et al., Zhonghua Er.Bi Yan.Hou Tou.Jing.Wai Ke.Za Zhi. **42** (2007): 934-938

Zhou, L. et al., Clin Transl.Oncol **16** (2014b): 906-913

Zhou, T. B. et al., J Recept.Signal.Transduct.Res **33** (2013): 28-36

Zhou, X. et al., Arch.Med.Res **42** (2011): 589-595

Zhou, X. et al., Oncotarget. **6** (2015a): 41077-41091

Zhou, Y. et al., Am.J Clin Pathol. **138** (2012b): 744-750

Zhou, Z. et al., Exp.Cell Res **331** (2015b): 399-407

Zhu, F. et al., Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi. **21** (2013a): 396-398

Zhu, J. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **14** (2013b): 3011-3015

Zhu, J. et al., Oncogene (2015)

Zhu, M. et al., Nucleic Acids Res **42** (2014a): 13074-13081

Zhu, Q. et al., Mol.Cell Biol **27** (2007): 324-339

Zhu, S. et al., FEBS Lett. **588** (2014b): 981-989

Zhu, X. et al., Gynecol.Oncol **112** (2009): 248-256

Zhu, Z. et al., Carcinogenesis **35** (2014c): 1901-1910

Zi, Y. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015): 1312-1320

Ziebarth, J. D. et al., PLoS.One. **7** (2012): e47137

Zighelboim, I. et al., Clin Cancer Res **13** (2007): 2882-2889

Zighelboim, I. et al., J Clin Oncol **27** (2009): 3091-3096

Zins, K. et al., Int.J Mol.Sci. **16** (2015): 29643-29653

Zohrabian, V. M. et al., Oncol Rep. **18** (2007): 321-328

Zou, C. et al., Cancer **118** (2012): 1845-1855

Zou, J. X. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014a): 539-549

Zou, S. et al., Nat Commun. **5** (2014b): 5696

Zou, T. T. et al., Oncogene **21** (2002): 4855-4862

Zou, W. et al., Cancer Sci. **101** (2010): 2156-2162

Zou, Y. et al., Biomed.Rep. **3** (2015): 33-37

Zubor, P. et al., Mol.Biol.Rep. **42** (2015): 977-988

Zuo, G. W. et al., Histol.Histopathol. **25** (2010): 795-806

【符號說明】

【0919】

無

【生物材料寄存】

【0920】 國內寄存資訊(請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【0921】 國外寄存資訊(請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

<110> immatics biotechnologies

<120> 用於卵巢癌和其他癌症免疫治療的新型肽和肽組合物

<130> I32868WO

<150> GB 1511546.2
<151> 2015-07-01

<150> US 62/187,507
<151> 2015-07-01

<160> 665

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Leu Met Glu Pro Pro Ala Val Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 2
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Ser Leu Leu Glu Ala Asp Pro Phe Leu
1 5

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Ser Leu Ala Ser Lys Leu Thr Thr Leu
1 5

<210> 4
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Gly Ile Met Glu His Ile Thr Lys Ile
1 5

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

His Leu Thr Glu Val Tyr Pro Glu Leu
1 5

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Val Leu Val Ser Asp Gly Val His Ser Val
1 5 10

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Ser Leu Val Gly Leu Leu Leu Tyr Leu
1 5

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Phe Thr Leu Gly Asn Val Val Gly Met Tyr Leu
1 5 10

<210> 9
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Gly Ala Ala Lys Asp Leu Pro Gly Val
1 5

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Phe Leu Ala Thr Phe Pro Leu Ala Ala Val
1 5 10

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Lys Ile Phe Glu Met Leu Glu Gly Val
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Ser Leu Trp Pro Asp Pro Met Glu Val
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

Tyr Leu Met Asp Glu Ser Leu Asn Leu
1 5

<210> 14
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 14

Ala Ala Tyr Gly Gly Leu Asn Glu Lys Ser Phe Val
1 5 10

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 15

Val Leu Leu Thr Phe Lys Ile Phe Leu

1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 16

Val Leu Phe Gln Gly Gln Ala Ser Leu
1 5

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 17

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

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Tyr Leu Val Ala Lys Leu Val Glu Val
1 5

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Phe Met Val Asp Asn Glu Ala Ile Tyr Asp Ile
1 5 10

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

Arg Met Ile Glu Tyr Phe Ile Asp Val
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 21

Val Leu Asp Glu Leu Asp Met Glu Leu
1 5

<210> 22
<211> 11
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

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

<210> 23
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 23

Val Leu Leu Asp Asp Ile Phe Ala Gln Leu
1 5 10

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 24

Ser Leu Ser Asp Gly Leu Glu Glu Val
1 5

<210> 25
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 25

Phe Leu Pro Asp Glu Pro Tyr Ile Lys Val
1 5 10

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 26

Ala Leu Leu Glu Leu Ala Glu Glu Leu
1 5

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 27

Ile Leu Ala Asp Ile Val Ile Ser Ala
1 5

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 28

Gln Leu Leu Asp Glu Thr Ser Ala Ile Thr Leu
1 5 10

<210> 29
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 29

Lys Met Leu Gly Ile Pro Ile Ser Asn Ile Leu Met Val
1 5 10

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 30

Leu Ile Leu Asp Trp Val Pro Tyr Ile
1 5

<210> 31
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 31

Tyr Leu Ala Pro Glu Leu Phe Val Asn Val
1 5 10

<210> 32

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 32

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

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 33

Val Leu Leu Ser Leu Leu Glu Lys Val
1 5

<210> 34
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Ile Leu Val Glu Ala Asp Ser Leu Trp Val Val
1 5 10

<210> 35
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 35

Lys Ile Asn Asp Thr Ile Tyr Glu Val
1 5

<210> 36
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 36

Tyr Val Leu Glu Asp Leu Glu Val Thr Val
1 5 10

<210> 37
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 37

Leu Leu Trp Asp Val Val Thr Gly Gln Ser Val
1 5 10

<210> 38
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 38

Phe Leu Leu Glu Asp Asp Ile His Val Ser
1 5 10

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

Ser Val Ala Pro Asn Leu Pro Ala Val
1 5

<210> 40
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 40

Thr Leu Leu Val Lys Val Phe Ser Val
1 5

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 41

Ser Leu Met Pro His Ile Pro Gly Leu
1 5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 42

Val Leu Leu Gln Lys Ile Val Ser Ala
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 43

Val Leu Ser Ser Leu Glu Ile Asn Ile
1 5

<210> 44
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 44

Ile Leu Asp Pro Ile Ser Ser Gly Phe Leu Leu
1 5 10

<210> 45
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 45

Ser Leu Trp Gln Asp Ile Pro Asp Val
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46

Ile Leu Thr Glu Glu Asn Ile His Leu
1 5

<210> 47
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47

Ile Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Val Val
1 5 10

<210> 48
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48

Ala Leu Ala Glu Leu Tyr Glu Asp Glu Val
1 5 10

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49

Tyr Leu Pro Ala Val Phe Glu Glu Val
1 5

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 50

Ser Leu Ser Glu Leu Glu Ala Leu Met
1 5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 51

Leu Leu Pro Asp Leu Glu Phe Tyr Val

1 5

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

Phe Leu Leu Ala His Gly Leu Gly Phe Leu Leu
1 5 10

<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 53

Lys Met Ile Glu Thr Asp Ile Leu Gln Lys Val
1 5 10

<210> 54
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 54

Ser Leu Leu Glu Gln Gly Lys Glu Pro Trp Met Val
1 5 10

<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 55

Ser Leu Leu Asp Leu Glu Thr Leu Ser Leu
1 5 10

<210> 56
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56

Lys Leu Tyr Glu Gly Ile Pro Val Leu Leu
1 5 10

<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 57

Thr Leu Ala Glu Leu Gln Pro Pro Val Gln Leu
1 5 10

<210> 58
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Phe Leu Asp Thr Leu Lys Asp Leu Ile
1 5

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 59

Ile Met Glu Asp Ile Ile Leu Thr Leu
1 5

<210> 60
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 60

Ser Leu Thr Ile Asp Gly Ile Tyr Tyr Val
1 5 10

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 61

Phe Leu Gln Gly Tyr Gln Leu His Leu
1 5

<210> 62
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 62

Val Leu Leu Asp Val Ser Ala Gly Gln Leu Leu Met
1 5 10

<210> 63
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63

Tyr Leu Leu Pro Ser Gly Gly Ser Val Thr Leu
1 5 10

<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 64

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

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 65

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

<210> 66
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 66

Phe Leu Asp Glu Asn Ile Gly Gly Val Ala Val
1 5 10

<210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 67

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

<210> 68

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 68

Ser Leu Met Glu Leu Pro Arg Gly Leu Phe Leu
1 5 10

<210> 69
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 69

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

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 70

Gly Leu Leu Asp Tyr Pro Val Gly Val
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 71

Gly Ile Leu Ala Arg Ile Ala Ser Val
1 5

<210> 72
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 72

Ser Leu Leu Glu Leu Asp Gly Ile Asn Leu
1 5 10

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 73

Asn Ile Phe Asp Leu Gln Ile Tyr Val
1 5

<210> 74
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 74

Ala Leu Leu Asp Pro Glu Val Leu Ser Ile Phe Val
1 5 10

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 75

Gly Leu Leu Glu Val Met Val Asn Leu
1 5

<210> 76
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 76

Ile Leu Ile Asp Ser Ile Tyr Lys Val
1 5

<210> 77
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 77

Ile Leu Val Glu Ala Asp Gly Ala Trp Val Val
1 5 10

<210> 78
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 78

Ser Leu Phe Ser Ser Leu Glu Pro Gln Ile Gln Pro Val
1 5 10

<210> 79
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 79

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

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 80

Phe Leu Tyr Asp Asn Leu Val Glu Ser Leu
1 5 10

<210> 81
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 81

Phe Leu Phe Ser Gln Leu Gln Tyr Leu
1 5

<210> 82
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 82

Phe Leu Ser Ser Val Thr Tyr Asn Leu
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 83

Ile Leu Ala Pro Thr Val Met Met Ile
1 5

<210> 84
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 84

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

<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 85

Lys Met Ser Glu Leu Arg Val Thr Leu
1 5

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86

Asn Leu Ile Gly Lys Ile Glu Asn Val
1 5

<210> 87
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87

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

<210> 88
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88

Phe Leu Leu Val Gly Asp Leu Met Ala Val
1 5 10

<210> 89
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89

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

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90

Thr Leu Leu Gln Ile Ile Glu Thr Val
1 5

<210> 91
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 91

Ile Met Gln Asp Phe Pro Ala Glu Ile Phe Leu
1 5 10

<210> 92
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

Tyr Leu Ile Pro Phe Thr Gly Ile Val Gly Leu
1 5 10

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 93

Leu Leu Gln Ala Ile Lys Leu Tyr Leu
1 5

<210> 94
<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 94

Tyr Leu Ile Asp Ile Lys Thr Ile Ala Ile
1 5 10

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 95

Ser Val Ile Pro Gln Ile Gln Lys Val
1 5

<210> 96
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 96

Tyr Ile Phe Thr Asp Asn Pro Ala Ala Val
1 5 10

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 97

Ser Leu Ile Asn Gly Ser Phe Leu Val
1 5

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 98

Leu Ile Ile Asp Gln Ala Asp Ile Tyr Leu
1 5 10

<210> 99
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 99

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

<210> 100
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 100

Tyr Leu Leu Ser Thr Asn Ala Gln Leu

1 5

<210> 101
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 101

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

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 102

Tyr Leu Phe Glu Ser Glu Gly Leu Val Leu
1 5 10

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 103

Thr Leu Ala Glu Glu Val Val Ala Leu
1 5

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 104

Ser Thr Met Glu Gln Asn Phe Leu Leu
1 5

<210> 105
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 105

Leu Leu Leu Glu His Ser Phe Glu Ile
1 5

<210> 106
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 106

Leu Leu Tyr Asp Ala Val His Ile Val Ser Val
1 5 10

<210> 107
<211> 11
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Phe Leu Gln Pro Val Asp Asp Thr Gln His Leu
1 5 10

<210> 108
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 108

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

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 109

Ile Ile Leu Ser Ile Leu Glu Gln Ala
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 110

Phe Leu Ser Gln Val Asp Phe Glu Leu
1 5

<210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 111

Tyr Val Trp Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Val
1 5 10

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 112

Phe Leu Ile Thr Ser Asn Asn Gln Leu
1 5

<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 113

Gly Leu Leu Pro Thr Pro Leu Phe Gly Val
1 5 10

<210> 114
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 114

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

<210> 115
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 115

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

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 116

Tyr His Ile Asp Glu Glu Val Gly Phe
1 5

<210> 117

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 117

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

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

Lys Leu Ile Asp Asn Asn Ile Asn Val
1 5

<210> 119
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119

Phe Leu Tyr Ile Gly Asp Ile Val Ser Leu
1 5 10

<210> 120
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 120

Ala Leu Leu Gly Ile Pro Leu Thr Leu Val
1 5 10

<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 121

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

<210> 122
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 122

Phe Leu Leu Ala Glu Asp Asp Ile Tyr Leu
1 5 10

<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123

Asn Leu Trp Asp Leu Thr Asp Ala Ser Val Val
1 5 10

<210> 124
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 124

Ala Leu Tyr Glu Thr Glu Leu Ala Asp Ala
1 5 10

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 125

Val Gln Ile His Gln Val Ala Gln Val
1 5

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 126

Val Leu Ala Tyr Phe Leu Pro Glu Ala
1 5

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 127

Lys Ile Gly Asp Glu Pro Pro Lys Val
1 5

<210> 128
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 128

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

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 129

Gly Leu Leu Asp Gly Gly Val Asp Ile Leu Leu
1 5 10

<210> 130
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 130

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

<210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 131

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

<210> 132
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 132

Leu Leu Val Glu Gln Pro Pro Leu Ala Gly Val
1 5 10

<210> 133
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 133

Lys Val Leu Ser Asn Ile His Thr Val
1 5

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 134

Tyr Leu Gln Glu Leu Ile Phe Ser Val
1 5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 135

Ala Leu Ser Glu Val Asp Phe Gln Leu
1 5

<210> 136
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 136

Tyr Leu Ala Asp Pro Ser Asn Leu Phe Val Val
1 5 10

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 137

Thr Leu Val Leu Thr Leu Pro Thr Val
1 5

<210> 138
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 138

Tyr Gln Tyr Pro Arg Ala Ile Leu Ser Val
1 5 10

<210> 139
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 139

Ser Val Met Glu Val Asn Ser Gly Ile Tyr Arg Val
1 5 10

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 140

Tyr Met Asp Ala Pro Lys Ala Ala Leu
1 5

<210> 141
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 141

Tyr Leu Asp Phe Ser Asn Asn Arg Leu
1 5

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 142

Phe Leu Phe Ala Thr Pro Val Phe Ile
1 5

<210> 143
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 143

Leu Leu Leu Asp Ile Thr Pro Glu Ile
1 5

<210> 144
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 144

Tyr Ile Met Glu Pro Ser Ile Phe Asn Thr Leu
1 5 10

<210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 145

Phe Leu Ala Thr Ser Gly Thr Leu Ala Gly Ile
1 5 10

<210> 146
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 146

Ser Leu Ala Thr Ala Gly Asp Gly Leu Ile Glu Leu
1 5 10

<210> 147
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 147

Ser Leu Leu Glu Ala Val Ser Phe Leu
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 148

Ala Leu Asn Pro Glu Ile Val Ser Val
1 5

<210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 149

Asn Leu Leu Glu Leu Phe Val Gln Leu
1 5

<210> 150
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 150

Arg Leu Trp Glu Glu Gly Glu Glu Leu Glu Leu
1 5 10

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 151

Lys Ile Leu Gln Gln Leu Val Thr Leu
1 5

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 152

Ile Leu Phe Glu Asp Ile Phe Asp Val
1 5

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 153

Phe Leu Ile Ala Asn Val Leu Tyr Leu
1 5

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 154

Ala Leu Asp Asp Gly Thr Pro Ala Leu
1 5

<210> 155
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 155

Arg Val Ala Asn Leu His Phe Pro Ser Val
1 5 10

<210> 156
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 156

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

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157

Ser Leu Asn Asp Glu Val Pro Glu Val
1 5

<210> 158
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 158

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

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 159

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

<210> 160
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 160

Phe Leu Phe Asp Glu Glu Ile Glu Gln Ile
1 5 10

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 161

Ala Leu Leu Glu Gly Val Asn Thr Val
1 5

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 162

Tyr Gln Gln Ala Gln Val Pro Ser Val
1 5

<210> 163
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 163

Ala Leu Asp Glu Met Gly Asp Leu Leu Gln Leu
1 5 10

<210> 164
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 164

Ala Leu Leu Pro Gln Pro Lys Asn Leu Thr Val
1 5 10

<210> 165
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165

Ser Leu Leu Asp Glu Ile Arg Ala Val
1 5

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 166

Tyr Leu Asn His Leu Glu Pro Pro Val
1 5

<210> 167
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 167

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

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 168

Lys Ile Leu Asp Ala Asp Ile Gln Leu
1 5

<210> 169
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169

Asn Leu Pro Glu Tyr Leu Pro Phe Val
1 5

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 170

Arg Leu Gln Glu Thr Leu Ser Ala Ala
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 171

Leu Leu Leu Pro Leu Gln Ile Leu Leu
1 5

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 172

Val Leu Tyr Ser Tyr Thr Ile Ile Thr Val
1 5 10

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 173

Leu Leu Asp Ser Ala Ser Ala Gly Leu Tyr Leu
1 5 10

<210> 174
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 174

Ala Leu Ala Gln Tyr Leu Ile Thr Ala
1 5

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 175

Tyr Leu Phe Glu Asn Ile Ser Gln Leu

1 5

<210> 176
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 176

Tyr Leu Met Glu Gly Ser Tyr Asn Lys Val Phe Leu
1 5 10

<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 177

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

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 178

Ala Leu Thr Glu Ile Ala Phe Val Val
1 5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179

Lys Val Leu Asn Glu Leu Tyr Thr Val
1 5

<210> 180
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180

Phe Gln Ile Asp Pro His Ser Gly Leu Val Thr Val
1 5 10

<210> 181
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 181

Leu Leu Trp Ala Gly Thr Ala Phe Gln Val
1 5 10

<210> 182
<211> 10
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

Met Leu Leu Glu Ala Pro Gly Ile Phe Leu
1 5 10

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 183

Phe Gly Leu Asp Leu Val Thr Glu Leu
1 5

<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 184

Tyr Leu Met Asp Ile Asn Gly Lys Met Trp Leu
1 5 10

<210> 185
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 185

Phe Leu Ile Asp Asp Lys Gly Tyr Thr Leu
1 5 10

<210> 186
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186

Thr Leu Phe Phe Gln Gln Asn Ala Leu
1 5

<210> 187
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

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

<210> 188
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 188

Gly Leu Phe Pro Val Thr Pro Glu Ala Val
1 5 10

<210> 189
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 189

Ala Leu Gln Arg Lys Leu Pro Tyr Val
1 5

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 190

Phe Leu Ser Ser Leu Thr Glu Thr Ile
1 5

<210> 191
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 191

Leu Leu Gln Glu Gly Gln Ala Leu Glu Tyr Val
1 5 10

<210> 192

<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 192

Lys Met Leu Asp Gly Ala Ser Phe Thr Leu
1 5 10

<210> 193
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 193

Gln Leu Leu Asp Ala Asp Gly Phe Leu Asn Val
1 5 10

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 194

Ala Leu Pro Leu Phe Val Ile Thr Val
1 5

<210> 195
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 195

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

<210> 196
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 196

Tyr Leu Tyr Ser Val Glu Ile Lys Leu
1 5

<210> 197
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 197

Ala Leu Gly Pro Glu Gly Gly Arg Val
1 5

<210> 198
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 198

Lys Thr Ile Asn Lys Val Pro Thr Val
1 5

<210> 199
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 199

Ala Leu Gln Asp Val Pro Leu Ser Ser Val
1 5 10

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 200

Leu Leu Phe Gly Ser Val Gln Glu Val
1 5

<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201

Arg Leu Val Asp Tyr Leu Glu Gly Ile
1 5

<210> 202
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 202

Ala Leu Leu Asp Gln Gln Gly Ser Arg Trp Thr Leu
1 5 10

<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 203

Val Leu Leu Glu Asp Ala His Ser His Thr Leu
1 5 10

<210> 204
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 204

Lys Ile Ala Glu Asn Val Glu Glu Val
1 5

<210> 205
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 205

Ser Leu Tyr Pro Gly Thr Glu Thr Met Gly Leu
1 5 10

<210> 206
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 206

Val Leu Gln Glu Gly Lys Leu Gln Lys Leu Ala Gln Leu
1 5 10

<210> 207
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 207

Gly Leu Thr Ser Thr Asn Ala Glu Val
1 5

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 208

Lys Ile Ser Pro Val Thr Phe Ser Val
1 5

<210> 209
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209

Lys Leu Ile Glu Ser Lys His Glu Val
1 5

<210> 210
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 210

Leu Leu Leu Asn Ala Val Leu Thr Val
1 5

<210> 211
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 211

Leu Leu Trp Pro Gly Ala Ala Leu Leu
1 5

<210> 212
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 212

Ala Leu Trp Asp Gln Asp Asn Leu Ser Val
1 5 10

<210> 213
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 213

Val Thr Ala Ala Tyr Met Asp Thr Val Ser Leu
1 5 10

<210> 214
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214

Phe Leu Leu Asp Leu Asp Pro Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 215
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 215

Gln Leu Ile Asn His Leu His Ala Val
1 5

<210> 216
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 216

Asn Leu Trp Glu Asp Pro Tyr Tyr Leu
1 5

<210> 217
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 217

Ala Leu Ile His Pro Val Ser Thr Val
1 5

<210> 218
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 218

Ser Ala Leu Glu Glu Leu Val Asn Val
1 5

<210> 219
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 219

Lys Leu Ser Asp Ile Gly Ile Thr Val
1 5

<210> 220
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 220

Leu Leu Gln Lys Phe Val Pro Glu Ile
1 5

<210> 221
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 221

Ala Leu Tyr Glu Glu Gly Leu Leu Leu
1 5

<210> 222
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 222

Asn Leu Ile Glu Asn Val Gln Arg Leu
1 5

<210> 223
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 223

Ala Leu Leu Glu Asn Ile Ala Leu Tyr Leu
1 5 10

<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 224

Thr Leu Ile Asp Ala Gln Trp Val Leu
1 5

<210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 225

Ser Leu Leu Lys Val Leu Pro Ala Leu
1 5

<210> 226
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 226

Met Leu Tyr Val Val Pro Ile Tyr Leu
1 5

<210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 227

Ala Leu Met Asn Thr Leu Leu Tyr Leu
1 5

<210> 228
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 228

Ala Met Gln Glu Tyr Ile Ala Val Val
1 5

<210> 229
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 229

Arg Leu Pro Gly Pro Leu Gly Thr Val
1 5

<210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 230

Ile Leu Val Asp Trp Leu Val Glu Val
1 5

<210> 231
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 231

Phe Leu Ser Pro Gln Gln Pro Pro Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 232
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 232

Ala Leu Leu Glu Ala Gln Asp Val Glu Leu Tyr Leu
1 5 10

<210> 233
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 233

Val Leu Ser Glu Thr Leu Tyr Glu Leu
1 5

<210> 234
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 234

Ala Leu Met Glu Asp Thr Gly Arg Gln Met Leu
1 5 10

<210> 235
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 235

Tyr Leu Asn Asp Leu His Glu Val Leu Leu
1 5 10

<210> 236
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 236

Gly Leu Leu Glu Ala Lys Val Ser Leu
1 5

<210> 237
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 237

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

<210> 238
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 238

Tyr Leu Ile Ser Phe Gln Thr His Ile
1 5

<210> 239
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 239

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

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 240

Ile Leu Leu Glu Gln Ala Phe Tyr Leu
1 5

<210> 241
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 241

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

<210> 242
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 242

Ala Ile Ala Tyr Ile Leu Gln Gly Val
1 5

<210> 243
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 243

Leu Leu Leu Asn Glu Leu Pro Ser Val
1 5

<210> 244
<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 244

Ser Leu Phe Gly Gly Thr Glu Ile Thr Ile
1 5 10

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 245

Ser Met Ile Asp Asp Leu Leu Gly Val
1 5

<210> 246
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 246

Leu Leu Trp Glu Val Val Ser Gln Leu
1 5

<210> 247
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 247

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

<210> 248
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 248

Phe Leu Phe Pro Asn Gln Tyr Val Asp Val
1 5 10

<210> 249
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 249

Leu Leu Asp Gly Phe Leu Val Asn Val
1 5

<210> 250
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 250

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

<210> 251
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 251

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

<210> 252
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 252

Leu Leu Ile Gly Thr Asp Val Ser Leu
1 5

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 253

Gly Leu Asp Ala Ala Thr Ala Thr Val
1 5

<210> 254
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 254

Thr Leu Leu Ala Phe Ile Met Glu Leu
1 5

<210> 255
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 255

Val Leu Ala Ser Tyr Asn Leu Thr Val
1 5

<210> 256
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 256

Phe Leu Pro Pro Glu His Thr Ile Val Tyr Ile
1 5 10

<210> 257
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 257

Ser Ile Phe Ser Ala Phe Leu Ser Val
1 5

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 258

Glu Leu Ala Glu Arg Val Pro Ala Ile
1 5

<210> 259
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 259

Thr Leu Met Arg Gln Leu Gln Gln Val
1 5

<210> 260
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 260

Thr Leu Leu Glu Gly Pro Asp Pro Ala Glu Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 261
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 261

Tyr Val Leu Glu Phe Leu Glu Glu Ile
1 5

<210> 262
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 262

Leu Leu Trp Gly Asp Leu Ile Trp Leu
1 5

<210> 263
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 263

Leu Leu Val Ser Asn Leu Asp Phe Gly Val
1 5 10

<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 264

Ser Leu Gln Glu Gln Leu His Ser Val
1 5

<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 265

Leu Leu Phe Gly Gly Thr Lys Thr Val
1 5

<210> 266
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 266

Lys Ile Thr Asp Thr Leu Ile His Leu
1 5

<210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 267

Ala Leu Gln Asp Phe Leu Leu Ser Val
1 5

<210> 268
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 268

Ile Ala Gly Pro Gly Leu Pro Asp Leu
1 5

<210> 269
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 269

Arg Val Leu Glu Val Gly Ala Leu Gln Ala Val
1 5 10

<210> 270
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 270

Leu Leu Leu Asp Glu Glu Gly Thr Phe Ser Leu
1 5 10

<210> 271
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 271

Leu Val Tyr Pro Leu Glu Leu Tyr Pro Ala
1 5 10

<210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 272

Ala Leu Gly Asn Thr Val Pro Ala Val
1 5

<210> 273
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 273

Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu Val
1 5

<210> 274
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 274

Ser Leu Leu Phe Ser Leu Phe Glu Ala
1 5

<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 275

Tyr Leu Val Tyr Ile Leu Asn Glu Leu
1 5

<210> 276
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 276

Ala Leu Phe Thr Phe Ser Pro Leu Thr Val
1 5 10

<210> 277
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 277

Leu Leu Pro Pro Leu Glu Ser Leu Ala Thr Val
1 5 10

<210> 278
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 278

Gln Leu Leu Asp Val Val Leu Thr Ile
1 5

<210> 279
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 279

Ala Leu Trp Gly Gly Thr Gln Pro Leu Leu
1 5 10

<210> 280
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

Val Leu Pro Asp Pro Glu Val Leu Glu Ala Val
1 5 10

<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 281

Ile Leu Arg Glu Ser Thr Glu Glu Leu
1 5

<210> 282
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 282

Leu Leu Ala Asp Val Val Pro Thr Thr
1 5

<210> 283
<211> 13

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283

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

<210> 284
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284

Ile Leu Leu Ser Gln Thr Thr Gly Val
1 5

<210> 285
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 285

Gln Leu Leu His Val Gly Val Thr Val
1 5

<210> 286
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 286

Tyr Leu Phe Pro Gly Ile Pro Glu Leu
1 5

<210> 287
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 287

Phe Leu Asn Glu Phe Phe Leu Asn Val
1 5

<210> 288
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 288

Asn Leu Ile Asn Glu Ile Asn Gly Val
1 5

<210> 289
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 289

Val Leu Leu Glu Ile Glu Asp Leu Gln Val
1 5 10

<210> 290
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 290

Gly Leu Leu Asp Leu Asn Asn Ala Ile Leu Gln Leu
1 5 10

<210> 291
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 291

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

<210> 292
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 292

Leu Leu Trp Glu Ala Gly Ser Glu Ala
1 5

<210> 293

<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 293

Gly Leu Gly Glu Leu Gln Glu Leu Tyr Leu
1 5 10

<210> 294
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 294

Ile Leu Asp Pro Phe Gln Tyr Gln Leu
1 5

<210> 295
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 295

Val Leu Asp Arg Glu Ser Pro Asn Val
1 5

<210> 296
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 296

Phe Met Glu Gly Ala Ile Ile Tyr Val
1 5

<210> 297
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 297

Val Leu Ala Asp Ile Glu Leu Ala Gln Ala
1 5 10

<210> 298
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 298

Val Met Ile Thr Lys Leu Val Glu Val
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 299

Tyr Leu Leu Glu Thr Ser Gly Asn Leu
1 5

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 300

Ala Leu Leu Gly Gln Thr Phe Ser Leu
1 5

<210> 301
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 301

Phe Leu Val Glu Asp Leu Val Asp Ser Leu
1 5 10

<210> 302
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 302

Ala Leu Leu Gln Glu Gly Glu Val Tyr Ser Ala
1 5 10

<210> 303
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 303

Ala Ile Leu Pro Gln Leu Phe Met Val
1 5

<210> 304
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 304

Met Thr Leu Gly Gln Ile Tyr Tyr Leu
1 5

<210> 305
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 305

Ser Ile Ala Asn Phe Ser Glu Phe Tyr Val
1 5 10

<210> 306
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 306

Ala Leu Val Asn Val Gln Ile Pro Leu
1 5

<210> 307
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 307

Ala Leu Pro Val Ser Leu Pro Gln Ile
1 5

<210> 308
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 308

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

<210> 309
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 309

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

<210> 310
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 310

Phe Leu Val Asp Thr Pro Leu Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 311
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 311

Arg Leu Tyr Thr Gly Met His Thr Val
1 5

<210> 312
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 312

Ile Ile Ser Asp Leu Thr Ile Ala Leu
1 5

<210> 313
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 313

Val Leu Phe Asp Asp Glu Leu Leu Met Val
1 5 10

<210> 314
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 314

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

<210> 315
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 315

Tyr Leu Gln Asp Val Val Glu Gln Ala
1 5

<210> 316

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 316

Ile Leu Leu Glu Arg Leu Trp Tyr Val
1 5

<210> 317
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 317

Ser Leu Ala Ala Leu Val Val His Val
1 5

<210> 318
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 318

Gly Leu Ile Asn Thr Gly Val Leu Ser Val
1 5 10

<210> 319
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 319

Ser Leu Glu Pro Gln Ile Gln Pro Val
1 5

<210> 320
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 320

Lys Met Phe Glu Phe Val Glu Pro Leu Leu
1 5 10

<210> 321
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 321

Gly Leu Phe Glu Asp Val Thr Gln Pro Gly Ile Leu Leu
1 5 10

<210> 322
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 322

Thr Leu Met Thr Ser Leu Pro Ala Leu
1 5

<210> 323
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 323

Ile Gln Ile Gly Glu Glu Thr Val Ile Thr Val
1 5 10

<210> 324
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 324

Phe Leu Tyr Asp Glu Ile Glu Ala Glu Val
1 5 10

<210> 325
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 325

Phe Ile Met Pro Ala Thr Val Ala Asp Ala Thr Ala Val
1 5 10

<210> 326
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 326

Phe Leu Pro Glu Ala Leu Asp Phe Val
1 5

<210> 327
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 327

Gly Leu Ala Pro Phe Thr Glu Gly Ile Ser Phe Val
1 5 10

<210> 328
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 328

Ala Leu Asn Asp Gln Val Phe Glu Ile
1 5

<210> 329
<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 329

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

<210> 330
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 330

Gln Leu Ala Leu Lys Val Glu Gly Val
1 5

<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 331

Lys Val Asp Thr Val Trp Val Asn Val
1 5

<210> 332
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 332

Tyr Leu Ile Ser Glu Leu Glu Ala Ala
1 5

<210> 333
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 333

Phe Leu Pro Asp Ala Asn Ser Ser Val
1 5

<210> 334
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 334

Thr Leu Thr Lys Val Leu Val Ala Leu
1 5

<210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 335

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
1 5

<210> 336
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 336

Ile Leu Leu Thr Ala Ile Val Gln Val
1 5

<210> 337
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 337

His Leu Leu Ser Glu Leu Glu Ala Ala Pro Tyr Leu
1 5 10

<210> 338
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 338

Ser Val Leu Glu Asp Pro Val His Ala Val
1 5 10

<210> 339

<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 339

Gly Leu Trp Glu Ile Glu Asn Asn Pro Thr Val Lys Ala
1 5 10

<210> 340
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 340

Ala Leu Leu Ser Met Thr Phe Pro Leu
1 5

<210> 341
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 341

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

<210> 342
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 342

His Ile Tyr Asp Lys Val Met Thr Val
1 5

<210> 343
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 343

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

<210> 344
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 344

Tyr Leu Gln Asp Gln His Leu Leu Leu Thr Val
1 5 10

<210> 345
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 345

Val Ile Trp Lys Ala Leu Ile His Leu
1 5

<210> 346
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 346

Leu Leu Asp Ser Lys Val Pro Ser Val
1 5

<210> 347
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 347

Ser Leu Phe Lys His Asp Pro Ala Ala Trp Glu Ala
1 5 10

<210> 348
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 348

Ile Leu Leu Asp Val Lys Thr Arg Leu
1 5

<210> 349
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 349

Ser Leu Thr Glu Tyr Leu Gln Asn Val
1 5

<210> 350
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 350

Ala Leu Leu Asp Val Thr His Ser Glu Leu Thr Val
1 5 10

<210> 351
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 351

Ser Leu Ile Pro Asn Leu Arg Asn Val
1 5

<210> 352
<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 352

Ser Leu Leu Glu Leu Leu His Ile Tyr Val
1 5 10

<210> 353
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 353

Tyr Leu Phe Glu Met Asp Ser Ser Leu
1 5

<210> 354
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 354

Leu Ile Leu Glu Gly Val Asp Thr Val
1 5

<210> 355
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 355

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

<210> 356
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 356

Lys Leu Leu Gly Lys Leu Pro Glu Leu
1 5

<210> 357
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 357

Ser Met His Asp Leu Val Leu Gln Val
1 5

<210> 358
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 358

Ala Leu Asp Glu Tyr Thr Ser Glu Leu

1 5

<210> 359
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 359

Tyr Leu Leu Pro Glu Ser Val Asp Leu
1 5

<210> 360
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 360

Ala Leu Asp Ser Gly Ala Ser Leu Leu His Leu
1 5 10

<210> 361
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 361

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

<210> 362
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 362

Thr Leu Tyr Gly Leu Ser Val Leu Leu
1 5

<210> 363
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 363

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

<210> 364
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 364

Leu Leu Gln Asn Glu Gln Phe Glu Leu
1 5

<210> 365
<211> 12
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 365

Tyr Val Ile Asp Gln Gly Glu Thr Asp Val Tyr Val
1 5 10

<210> 366
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 366

Arg Leu Leu Asp Met Gly Glu Thr Asp Leu Met Leu
1 5 10

<210> 367
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 367

Ser Leu Gln Asn His Asn His Gln Leu
1 5

<210> 368
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 368

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

<210> 369
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 369

Gly Leu Phe Pro Glu His Leu Ile Asp Val
1 5 10

<210> 370
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 370

Ser Leu Leu Gln Asp Leu Val Ser Val
1 5

<210> 371
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 371

Phe Leu Gln Ala His Leu His Thr Ala
1 5

<210> 372
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 372

Thr Met Leu Leu Asn Ile Pro Leu Val
1 5

<210> 373
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 373

Ser Leu Leu Glu Asp Lys Gly Leu Ala Glu Val
1 5 10

<210> 374
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 374

Phe Leu Leu Gln Gln His Leu Ile Ser Ala
1 5 10

<210> 375

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 375

Ser Leu Thr Glu Thr Ile Glu Gly Val
1 5

<210> 376
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 376

Ala Met Phe Glu Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu
1 5 10

<210> 377
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 377

Phe Leu Leu Asp Ser Ser Ala Ser Val
1 5

<210> 378
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 378

Ala Leu Gly Tyr Phe Val Pro Tyr Val
1 5

<210> 379
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 379

Ile Met Glu Gly Thr Leu Thr Arg Val
1 5

<210> 380
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 380

Thr Leu Ile Glu Asp Glu Ile Ala Thr Ile
1 5 10

<210> 381
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 381

Phe Ile Asp Glu Ala Tyr Val Glu Val
1 5

<210> 382
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 382

Ala Leu Gln Asn Tyr Ile Lys Glu Ala
1 5

<210> 383
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 383

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

<210> 384
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 384

Ile Leu Phe Ala Asn Pro Asn Ile Phe Val
1 5 10

<210> 385
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 385

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

<210> 386
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 386

Ile Leu Phe Arg Tyr Pro Leu Thr Ile
1 5

<210> 387
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 387

Ala Leu Phe Gln Ala Thr Ala Glu Val
1 5

<210> 388
<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 388

Ser Leu Thr Ile Asp Gly Ile Arg Tyr Val
1 5 10

<210> 389
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 389

Leu Leu Ala Asp Val Thr His Leu Leu
1 5

<210> 390
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 390

Ala Leu Phe Met Lys Gln Ile Tyr Leu
1 5

<210> 391
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 391

Tyr Val Tyr Pro Gln Arg Leu Asn Phe Val
1 5 10

<210> 392
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 392

Ala Leu Leu His Pro Gln Gly Phe Glu Val
1 5 10

<210> 393
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 393

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

<210> 394
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 394

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

<210> 395
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 395

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

<210> 396
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 396

Ala Leu Leu Pro Asp Leu Pro Ala Leu
1 5

<210> 397
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 397

Tyr Leu Phe Gly Glu Arg Leu Leu Glu Cys
1 5 10

<210> 398

<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 398

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

<210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 399

Tyr Leu Phe Glu Pro Leu Tyr His Val
1 5

<210> 400
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 400

Ser Leu Leu Thr Glu Gln Asp Leu Trp Thr Val
1 5 10

<210> 401
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 401

Ile Leu Leu Asp Asp Thr Gly Leu Ala Tyr Ile
1 5 10

<210> 402
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 402

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

<210> 403
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 403

Lys Leu Tyr Asp Arg Ile Leu Arg Val
1 5

<210> 404
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 404

Ala Ile Asp Ile Ser Gly Arg Asp Pro Ala Val
1 5 10

<210> 405
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 405

Ala Leu Tyr Asp Val Phe Leu Glu Val
1 5

<210> 406
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 406

Ser Val Gln Gly Glu Asp Leu Tyr Leu Val
1 5 10

<210> 407
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 407

Tyr Leu Met Asp Leu Ile Asn Phe Leu
1 5

<210> 408
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 408

Val Leu Asp Asp Ser Ile Tyr Leu Val
1 5

<210> 409
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 409

Leu Leu Asp Ala Met Asn Tyr His Leu
1 5

<210> 410
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 410

Val Leu Ser Asp Val Ile Pro Ser Ile
1 5

<210> 411
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 411

Leu Leu Ala His Leu Ser Pro Glu Leu
1 5

<210> 412
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 412

Tyr Leu Asp Asp Leu Asn Glu Gly Val Tyr Ile
1 5 10

<210> 413
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 413

Thr Leu Leu Glu Lys Val Glu Gly Cys
1 5

<210> 414
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 414

Tyr Val Asp Asp Ile Phe Leu Arg Val
1 5

<210> 415
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 415

Leu Leu Asp Lys Val Tyr Ser Ser Val
1 5

<210> 416
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 416

Val Leu Ser Asp Ile Ile Gln Asn Leu Ser Val
1 5 10

<210> 417
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 417

Asn Leu Gln Asp Thr Glu Tyr Asn Leu
1 5

<210> 418
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 418

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

<210> 419
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 419

Gly Gln Tyr Glu Gly Lys Val Ser Ser Val
1 5 10

<210> 420
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 420

Phe Met Tyr Asp Thr Pro Gln Glu Val
1 5

<210> 421

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 421

Arg Leu Pro Glu Thr Leu Pro Ser Leu
1 5

<210> 422
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 422

Phe Leu Pro Lys Leu Leu Leu Leu Ala
1 5

<210> 423
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 423

Gly Leu Asp Gly Pro Pro Pro Thr Val
1 5

<210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 424

Thr Leu Leu Asp Ala Leu Tyr Glu Ile
1 5

<210> 425
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 425

Phe Leu Tyr Glu Lys Ser Ser Gln Val
1 5

<210> 426
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 426

Arg Leu Ala Asp Lys Ser Val Leu Val
1 5

<210> 427
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 427

Ala Leu Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu
1 5

<210> 428
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 428

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

<210> 429
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 429

Gly Leu Val Asn Asp Leu Ala Arg Val
1 5

<210> 430
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 430

His Leu Tyr Ser Ser Ile Glu His Leu Thr Thr
1 5 10

<210> 431
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 431

Ser Leu Val Asn Val Val Pro Lys Leu
1 5

<210> 432
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 432

Thr Leu Ile Glu Glu Ser Ala Lys Val
1 5

<210> 433
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 433

Ala Met Leu Asn Glu Pro Trp Ala Val
1 5

<210> 434
<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 434

Lys Val Ser Asn Ser Gly Ile Thr Arg Val
1 5 10

<210> 435
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 435

Trp Leu Met Pro Val Ile Pro Ala Leu
1 5

<210> 436
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 436

His Leu Ala Glu Val Ser Ala Glu Val
1 5

<210> 437
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 437

Ser Met Ala Pro Gly Leu Val Ile Gln Ala Val
1 5 10

<210> 438
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 438

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

<210> 439
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 439

Tyr Leu Leu Gln Glu Ile Tyr Gly Ile
1 5

<210> 440
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 440

Ala Leu Ala Asp Gly Val Thr Met Gln Val
1 5 10

<210> 441
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 441

Ala Leu Leu Glu Asn Pro Lys Met Glu Leu
1 5 10

<210> 442
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 442

Gly Leu Leu Gly Gly Gly Gly Val Leu Gly Val
1 5 10

<210> 443
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 443

Gly Leu Trp Glu Ile Glu Asn Asn Pro Thr Val
1 5 10

<210> 444

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 444

Gly Leu Leu Arg Asp Glu Ala Leu Ala Glu Val
1 5 10

<210> 445
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 445

Gly Leu Tyr Gln Asp Pro Val Thr Leu
1 5

<210> 446
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 446

Gln Leu Ile Pro Ala Leu Ala Lys Val
1 5

<210> 447
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 447

Gln Leu Val Pro Ala Leu Ala Lys Val
1 5

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 448

Asn Leu Leu Glu Thr Lys Leu Gln Leu
1 5

<210> 449
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 449

Lys Leu Ala Glu Gly Leu Asp Ile Gln Leu
1 5 10

<210> 450
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 450

Phe Met Ile Asp Ala Ser Val His Pro Thr Leu
1 5 10

<210> 451
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 451

Leu Leu Leu Leu Asp Thr Val Thr Met Gln Val
1 5 10

<210> 452
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 452

Ile Leu Leu Glu His Gly Ala Asp Pro Asn Leu
1 5 10

<210> 453
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 453

Lys Leu Leu Glu Ala Thr Ser Ala Val
1 5

<210> 454
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 454

Lys Leu Pro Pro Pro Pro Pro Gln Ala
1 5

<210> 455
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 455

Ser Leu Leu Lys Glu Pro Gln Lys Val Gln Leu
1 5 10

<210> 456
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 456

Leu Leu Ile Gly His Leu Glu Arg Val
1 5

<210> 457
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 457

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

<210> 458
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 458

Ser Leu Ile Asp Lys Leu Tyr Asn Ile
1 5

<210> 459
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 459

Ala Leu Ile Thr Glu Val Val Arg Leu
1 5

<210> 460
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 460

Ala Met Leu Glu Lys Asn Tyr Lys Leu
1 5

<210> 461
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 461

Val Met Phe Arg Thr Pro Leu Ala Ser Val
1 5 10

<210> 462
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 462

Lys Leu Ala Lys Gln Pro Glu Thr Val
1 5

<210> 463
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 463

Ser Leu Val Glu Ser His Leu Ser Asp Gln Leu Thr Leu
1 5 10

<210> 464
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 464

Ala Leu Asn Asp Cys Ile Tyr Ser Val
1 5

<210> 465
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 465

Gln Leu Cys Asp Leu Asn Ala Glu Leu
1 5

<210> 466
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 466

Val Leu Ile Ala Asn Leu Glu Lys Leu
1 5

<210> 467

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 467

Phe Leu Ala Lys Asp Phe Asn Phe Leu
1 5

<210> 468
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 468

Tyr Leu Arg Ser Val Gly Asp Gly Glu Thr Val
1 5 10

<210> 469
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 469

Tyr Leu Ala Ser Asp Glu Ile Thr Thr Val
1 5 10

<210> 470
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 470

Met Leu Gln Asp Ser Ile His Val Val
1 5

<210> 471
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 471

Tyr Leu Tyr Asn Asn Met Ile Ala Lys Ile
1 5 10

<210> 472
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 472

Lys Leu Leu Glu Val Ser Asp Asp Pro Gln Val
1 5 10

<210> 473
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 473

Ala Met Ala Thr Glu Ser Ile Leu His Phe Ala
1 5 10

<210> 474
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 474

Tyr Leu Asp Pro Ala Leu Glu Leu Gly Pro Arg Asn Val
1 5 10

<210> 475
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 475

Leu Leu Leu Asn Glu Glu Ala Leu Ala Gln Ile
1 5 10

<210> 476
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 476

Ala Leu Met Glu Arg Thr Gly Tyr Ser Met Val
1 5 10

<210> 477
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 477

Ala Leu Leu Pro Ala Ser Gly Gln Ile Ala Leu
1 5 10

<210> 478
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 478

Tyr Leu Leu His Glu Lys Leu Asn Leu
1 5

<210> 479
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 479

Ser Leu Phe Gly Asn Ser Gly Ile Leu Glu Asn Val
1 5 10

<210> 480
<211> 10

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 480

Ala Leu Leu Glu Asp Ser Cys His Tyr Leu
1 5 10

<210> 481
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 481

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

<210> 482
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 482

Ser Leu Ala Pro Ala Gly Ile Ala Asp Ala
1 5 10

<210> 483
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 483

Ala Leu Thr Asp Ile Val Ser Gln Val
1 5

<210> 484
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 484

Ser Leu Ile Glu Lys Val Thr Gln Leu
1 5

<210> 485
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 485

Asn Val Pro Asp Ser Phe Asn Glu Val
1 5

<210> 486
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 486

Ala Val Met Glu Ser Ile Gln Gly Val
1 5

<210> 487
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 487

Leu Leu Ile Asn Ser Val Phe His Val
1 5

<210> 488
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 488

Phe Leu Ala Glu Asp Pro Lys Val Thr Leu
1 5 10

<210> 489
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 489

Lys Met Trp Glu Glu Leu Pro Glu Val Val
1 5 10

<210> 490

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 490

Phe Leu Leu Gln His Val Gln Glu Leu
1 5

<210> 491
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 491

Gly Leu Asn Asp Arg Ser Asp Ala Val
1 5

<210> 492
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 492

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

<210> 493
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 493

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

<210> 494
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 494

Ala Leu Gln Pro Glu Pro Ile Lys Val
1 5

<210> 495
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 495

Phe Ile Phe Ser Glu Lys Pro Val Phe Val
1 5 10

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 496

Phe Leu Val Glu Lys Gln Pro Pro Gln Val
1 5 10

<210> 497
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 497

Gly Leu Leu Glu Lys Leu Thr Ala Ile
1 5

<210> 498
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 498

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

<210> 499
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 499

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

<210> 500
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 500

Ser Leu Met Glu Asp Gln Val Leu Gln Leu
1 5 10

<210> 501
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 501

Leu Leu Asp Pro Asn Val Lys Ser Ile Phe Val
1 5 10

<210> 502
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 502

Arg Leu Leu Ala Gln Val Pro Gly Leu
1 5

<210> 503
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 503

Ser Leu Asn His Phe Thr His Ser Val
1 5

<210> 504
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 504

Gly Leu Ser Asp Gly Asn Pro Ser Leu
1 5

<210> 505
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 505

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

<210> 506
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 506

Lys Leu Leu Gly Lys Val Glu Thr Ala
1 5

<210> 507
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 507

Lys Leu Ile Asp Asp Gln Asp Ile Ser Ile Ser Leu
1 5 10

<210> 508
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 508

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

<210> 509
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 509

Phe Leu Phe Asp Thr Lys Pro Leu Ile Val
1 5 10

<210> 510
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 510

Lys Leu Tyr Ser Val Val Ser Gln Leu
1 5

<210> 511
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 511

Phe Leu Asp Pro Tyr Cys Ser Ala Ser Val
1 5 10

<210> 512
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 512

Ser Leu Ser Glu Ile Val Pro Cys Leu
1 5

<210> 513

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 513

Ser Leu Trp Pro Ser Pro Glu Gln Leu
1 5

<210> 514
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 514

Ile Leu Val Asp Trp Leu Val Gln Val
1 5

<210> 515
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 515

Leu Leu Gln Glu Leu Val Leu Phe Leu
1 5

<210> 516
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 516

Ala Val Gly Pro Ala Ser Ile Leu Lys Glu Val
1 5 10

<210> 517
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 517

Leu Leu Met Pro Ile Pro Glu Gly Leu Thr Leu
1 5 10

<210> 518
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 518

Lys Leu Asn Ala Glu Val Ala Cys Val
1 5

<210> 519
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 519

Gly Leu Leu His Leu Thr Leu Leu Leu
1 5

<210> 520
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 520

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

<210> 521
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 521

Met Leu Leu Thr Lys Leu Pro Thr Ile
1 5

<210> 522
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 522

Thr Leu Trp Tyr Arg Ser Pro Glu Val
1 5

<210> 523
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 523

Tyr Gln Ile Pro Arg Thr Phe Thr Leu
1 5

<210> 524
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 524

Ala Leu Ile Glu Asn Leu Thr His Gln Ile
1 5 10

<210> 525
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 525

Val Leu Leu Glu Ala Gly Glu Gly Leu Val Thr Ile
1 5 10

<210> 526
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 526

Arg Leu Ala Glu Val Gly Gln Tyr Glu Gln Val
1 5 10

<210> 527
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 527

Phe Leu Leu Glu Pro Gly Asn Leu Glu Val
1 5 10

<210> 528
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 528

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

<210> 529
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 529

Leu Leu Ala Asp Glu Leu Ile Thr Val
1 5

<210> 530
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 530

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

<210> 531
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 531

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

<210> 532
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 532

Ala Leu Asn Asn Leu Leu His Ser Leu

1 5

<210> 533
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 533

Arg Met Val Ala Glu Ile Gln Asn Val
1 5

<210> 534
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 534

His Leu Ala Asn Ile Val Glu Arg Leu
1 5

<210> 535
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 535

Lys Leu Ile Ala Gln Asn Leu Glu Leu
1 5

<210> 536
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 536

Tyr Leu Val Glu Gly Arg Phe Ser Val
1 5

<210> 537
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 537

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

<210> 538
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 538

Leu Leu Leu Ala His Ile Ile Ala Leu
1 5

<210> 539
<211> 9
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 539

Ala Leu Phe Asp Ala Gln Ala Gln Val
1 5

<210> 540
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 540

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

<210> 541
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 541

Ser Met Leu Glu Pro Val Pro Glu Leu
1 5

<210> 542
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 542

Arg Val Trp Asp Ile Ser Thr Val Ser Ser Val
1 5 10

<210> 543
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 543

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

<210> 544
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 544

Leu Leu Trp Asp Val Pro Ala Pro Ser Leu
1 5 10

<210> 545
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 545

Leu Leu Ala Asp Leu Leu His Asn Val
1 5

<210> 546
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 546

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

<210> 547
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 547

Thr Leu Asp Ile Thr Pro His Thr Val
1 5

<210> 548
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 548

Ala Leu Trp Glu Asn Pro Glu Ser Gly Glu Leu
1 5 10

<210> 549

<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 549

Ala Met Leu Glu Asn Ala Ser Asp Ile Lys Leu
1 5 10

<210> 550
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 550

Phe Leu Tyr Asp Glu Ile Glu Ala Glu Val Asn Leu
1 5 10

<210> 551
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 551

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

<210> 552
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 552

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

<210> 553
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 553

Ser Leu Leu Asn Gln Asp Leu His Trp Ser Leu
1 5 10

<210> 554
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 554

Leu Leu Met Pro Ser Ser Glu Asp Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 555
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 555

Tyr Val Leu Glu Gly Leu Lys Ser Val
1 5

<210> 556
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 556

Phe Leu Thr Asp Leu Glu Asp Leu Thr Leu
1 5 10

<210> 557
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 557

Lys Leu Tyr Asp Asp Met Ile Arg Leu
1 5

<210> 558
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 558

Gly Leu Leu Glu Asn Ile Pro Arg Val
1 5

<210> 559
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 559

Val Thr Val Pro Pro Gly Pro Ser Leu
1 5

<210> 560
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 560

Ala Leu Trp Asp Ile Glu Thr Gly Gln Gln Thr Thr Thr
1 5 10

<210> 561
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 561

Tyr Leu Gln Leu Thr Gln Ser Glu Leu
1 5

<210> 562
<211> 11

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 562

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

<210> 563
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 563

Trp Leu Leu Pro Tyr Asn Gly Val Thr Val
1 5 10

<210> 564
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 564

Thr Val Thr Asn Ala Val Val Thr Val
1 5

<210> 565
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 565

Ala Leu Gln Glu Thr Pro Thr Ser Val
1 5

<210> 566
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 566

Val Ile Ala Asp Gly Gly Ile Gln Asn Val
1 5 10

<210> 567
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 567

Ser Leu Leu Pro Leu Asp Asp Ile Val Arg Val
1 5 10

<210> 568
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 568

Thr Leu Tyr Asp Ile Ala His Thr Pro Gly Val
1 5 10

<210> 569
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 569

Lys Leu Val Asp Arg Thr Trp Thr Leu
1 5

<210> 570
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 570

Ala Leu Ala Asn Gln Ile Pro Thr Val
1 5

<210> 571
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 571

Leu Leu Leu Thr Thr Ile Pro Gln Ile
1 5

<210> 572

<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 572

Ala Leu Ala Asp Leu Ile Glu Lys Glu Leu Ser Val
1 5 10

<210> 573
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 573

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

<210> 574
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 574

Tyr Leu Leu Gln Glu Pro Pro Arg Thr Val
1 5 10

<210> 575
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 575

Tyr Leu Ile Ser Gln Val Glu Gly His Gln Val
1 5 10

<210> 576
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 576

Ile Leu Leu Asn Asn Ser Gly Gln Ile Lys Leu
1 5 10

<210> 577
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 577

Val Met Phe Glu Asp Gly Val Leu Met Arg Leu
1 5 10

<210> 578
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 578

Phe Leu Asp Pro Gly Gly Pro Met Met Lys Leu
1 5 10

<210> 579
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 579

Asn Leu Met Glu Met Val Ala Gln Leu
1 5

<210> 580
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 580

Leu Leu Met Glu Asn Ala Glu Arg Val
1 5

<210> 581
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 581

Arg Leu Trp Asn Glu Thr Val Glu Leu
1 5

<210> 582
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 582

Thr Leu Cys Asp Val Ile Leu Met Val
1 5

<210> 583
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 583

Ile Leu Ala Asn Asp Gly Val Leu Leu Ala Ala
1 5 10

<210> 584
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 584

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

<210> 585
<211> 12

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 585

Ala Leu Trp Asp Leu Ala Ala Asp Lys Gln Thr Leu
1 5 10

<210> 586
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 586

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

<210> 587
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 587

Val Met Asn Asp Arg Leu Tyr Ala Ile
1 5

<210> 588
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 588

Ser Leu Leu Pro Leu Ser His Leu Val
1 5

<210> 589
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 589

Lys Leu Tyr Pro Gln Leu Pro Ala Glu Ile
1 5 10

<210> 590
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 590

Ser Leu Ile Glu Lys Leu Trp Gln Thr
1 5

<210> 591
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 591

Ser Met Ala Glu Leu Asp Ile Lys Leu
1 5

<210> 592
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 592

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

<210> 593
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 593

Gly Leu Pro Arg Phe Gly Ile Glu Met Val
1 5 10

<210> 594
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 594

Ile Met Leu Lys Gly Asp Asn Ile Thr Leu
1 5 10

<210> 595

<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 595

Val Leu Leu Ser Ile Tyr Pro Arg Val
1 5

<210> 596
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 596

Ala Leu Leu Asp Gln Thr Lys Thr Leu Ala Glu Ser Ala Leu
1 5 10

<210> 597
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 597

Lys Leu Leu Glu Gly Gln Val Ile Gln Leu
1 5 10

<210> 598
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 598

Phe Leu Phe Pro His Ser Val Leu Val
1 5

<210> 599
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 599

Tyr Leu Leu Asn Asp Ala Ser Leu Ile Ser Val
1 5 10

<210> 600
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 600

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

<210> 601
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 601

Ser Ala Phe Pro Phe Pro Val Thr Val
1 5

<210> 602
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 602

Tyr Leu Leu Glu Gln Ile Lys Leu Ile Glu Val
1 5 10

<210> 603
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 603

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

<210> 604
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 604

Ser Ile Leu Asp Arg Asp Asp Ile Phe Val
1 5 10

<210> 605
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 605

Lys Leu Tyr Glu Ala Val Pro Gln Leu
1 5

<210> 606
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 606

Ala Leu Trp Glu Thr Glu Val Tyr Ile
1 5

<210> 607
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 607

Arg Leu Tyr Ser Gly Ile Ser Gly Leu Glu Leu
1 5 10

<210> 608
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 608

Ser Leu Leu Ser Val Ser His Ala Leu
1 5

<210> 609
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 609

Ala Leu Trp Lys Gln Leu Leu Glu Leu
1 5

<210> 610
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 610

Leu Leu Ala Pro Thr Pro Tyr Ile Ile Gly Val
1 5 10

<210> 611
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 611

Tyr Leu Leu Asp Asp Gly Thr Leu Val Val
1 5 10

<210> 612
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 612

Tyr Leu Tyr Asn Glu Gly Leu Ser Val
1 5

<210> 613
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 613

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

<210> 614
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 614

Leu Leu Leu Pro Asp Gln Pro Pro Tyr His Leu
1 5 10

<210> 615
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 615

Val Leu Pro Pro Asp Thr Asp Pro Ala
1 5

<210> 616
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 616

Val Leu Ile Asp Glu Val Glu Ser Leu
1 5

<210> 617
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 617

Ala Leu Met Tyr Glu Ser Glu Lys Val Gly Val
1 5 10

<210> 618

<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 618

Val Leu Phe Asp Ser Glu Ser Ile Gly Ile Tyr Val
1 5 10

<210> 619
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 619

Ala Leu Gln Asp Arg Val Pro Leu Ala
1 5

<210> 620
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 620

Lys Leu Leu Asn Lys Ile Tyr Glu Ala
1 5

<210> 621
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 621

Val Leu Met Asp Arg Leu Pro Ser Leu Leu
1 5 10

<210> 622
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 622

Arg Leu Leu Gly Glu Glu Val Val Arg Val Leu Gln Ala
1 5 10

<210> 623
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 623

Tyr Leu Val Glu Asp Ile Gln His Ile
1 5

<210> 624
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 624

Phe Leu Gln Glu Glu Pro Gly Gln Leu Leu
1 5 10

<210> 625
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 625

Val Val Leu Glu Gly Ala Ser Leu Glu Thr Val
1 5 10

<210> 626
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 626

Leu Leu Met Ala Thr Ile Leu His Leu
1 5

<210> 627
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 627

Lys Leu Leu Glu Thr Glu Leu Leu Gln Glu Ile
1 5 10

<210> 628
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 628

Lys Leu Trp Glu Phe Phe Gln Val Asp Val
1 5 10

<210> 629
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 629

His Leu Leu Asn Glu Ser Pro Met Leu
1 5

<210> 630
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 630

Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala Leu
1 5

<210> 631
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 631

Phe Leu Asp Val Phe Leu Pro Arg Val
1 5

<210> 632
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 632

Tyr Leu Ile Pro Asp Ile Asp Leu Lys Leu
1 5 10

<210> 633
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 633

Ala Leu Ser Arg Val Ser Val Asn Val
1 5

<210> 634
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 634

Val Val Ala Glu Phe Val Pro Leu Ile
1 5

<210> 635
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 635

Ser Leu Asp Ser Thr Leu His Ala Val
1 5

<210> 636
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 636

Leu Leu Thr Glu Ile Arg Ala Val Val
1 5

<210> 637
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 637

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

<210> 638
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 638

Lys Leu Ile Gln Glu Ser Pro Thr Val
1 5

<210> 639
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 639

Ser Leu Phe Gln Asn Cys Phe Glu Leu
1 5

<210> 640
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 640

Tyr Leu Phe Ser Glu Ala Leu Asn Ala Ala
1 5 10

<210> 641

<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 641

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

<210> 642
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 642

Phe Leu His Asp Ile Ser Asp Val Gln Leu
1 5 10

<210> 643
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 643

Ala Leu Phe Pro His Leu Leu Gln Pro Val
1 5 10

<210> 644
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 644

Leu Thr Phe Gly Asp Val Val Ala Val
1 5

<210> 645
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 645

Leu Leu Tyr Asp Ala Val His Ile Val
1 5

<210> 646
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 646

Ile Leu Ser Pro Thr Val Val Ser Ile
1 5

<210> 647
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 647

Ser Leu Gly Leu Phe Leu Ala Gln Val
1 5

<210> 648
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 648

Leu Leu Trp Gly Asn Ala Ile Phe Leu
1 5

<210> 649
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 649

Ala Leu Ala Phe Lys Leu Asp Glu Val
1 5

<210> 650
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 650

Ala Ile Met Gly Phe Ile Gly Phe Phe Val
1 5 10

<210> 651
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 651

Ile Leu Gln Asp Arg Leu Asn Gln Val
1 5

<210> 652
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 652

Thr Leu Trp Tyr Arg Ala Pro Glu Val
1 5

<210> 653
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 653

Thr Leu Ile Ser Arg Leu Pro Ala Val
1 5

<210> 654
<211> 9

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 654

Lys Ile Leu Glu Asp Val Val Gly Val
1 5

<210> 655
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 655

Ala Leu Met Asp Lys Glu Gly Leu Thr Ala Leu
1 5 10

<210> 656
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 656

Lys Leu Leu Glu Tyr Ile Glu Glu Ile
1 5

<210> 657
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 657

Ser Leu Ala Glu Arg Leu Phe Phe Gln Val
1 5 10

<210> 658
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 658

Leu Leu Gln Asp Arg Leu Val Ser Val
1 5

<210> 659
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 659

Ile Leu Phe Pro Asp Ile Ile Ala Arg Ala
1 5 10

<210> 660
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 660

Ala Ile Leu Asp Thr Leu Tyr Glu Val
1 5

<210> 661
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 661

Ser Leu Ile Asp Ala Asp Pro Tyr Leu
1 5

<210> 662
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 662

Lys Ile Gln Glu Ile Leu Thr Gln Val
1 5

<210> 663
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 663

Lys Ile Gln Glu Met Gln His Phe Leu
1 5

<210> 664

<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 664

Glu Leu Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
1 5 10

<210> 665
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 665

Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile
1 5

201713683
專利案號：105120767

E 申請日：105年06月30日
I IPC分類：C07K 14/725.38 (2006.01)
C12N 5/0783, 15/5 (2010.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

201713683

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於對抗卵巢癌及其他癌症之免疫治療的新穎胜肽及胜肽組合物

【英文發明名稱】NOVEL PEPTIDES AND COMBINATION OF PEPTIDES FOR USE IN IMMUNOTHERAPY AGAINST OVARIAN CANCER AND OTHER CANCERS

【中文】

本發明涉及用於免疫治療方法的肽、蛋白質、核酸和細胞。特別是，本發明涉及癌症的免疫療法。本發明還涉及單獨使用或與其他腫瘤相關肽（刺激抗腫瘤免疫反應或體外刺激T細胞和轉入患者的疫苗複合物的活性藥物成分）聯合使用的腫瘤相關T細胞(CTL)肽表位。與主要組織相容性複合體(MHC)分子結合的肽或與此同類的肽也可能是抗體、可溶性T細胞受體和其他結合分子的靶標。

【英文】

The present invention relates to peptides, proteins, nucleic acids and cells for use in immunotherapeutic methods. In particular, the present invention relates to the immunotherapy of cancer. The present invention furthermore relates to tumorassociated T-cell peptide epitopes, alone or in combination with other tumor-associated peptides that can for example serve as active pharmaceutical ingredients of vaccine compositions that stimulate anti-tumor immune responses, or to stimulate T cells ex vivo and transfer into patients. Peptides bound to

申請案號：105120767　　申請日：2016年06月30日
IPC分類：

molecules of the major histocompatibility complex (MHC), or peptides as such, can also be targets of antibodies, soluble T-cell receptors, and other binding molecules.

【指定代表圖】第（ 1A ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種肽，其包括選自SEQ ID No. 1至SEQ ID No. 640組成群組的一個氨基酸序列、以及與SEQ ID No. 1至SEQ ID No. 640具有至少88%同源性的其變體序列、其中所述變體與主要組織相容性複合體（MHC）結合和/或誘導與該變體肽發生T細胞交叉反應，及其一種藥用鹽，其中所述肽不是一種全長多肽。

【第2項】 根據請求項1所述的肽，其中所述肽有能力與MHC-I或-II類分子結合，其中所述肽與MHC結合時能夠被CD4和/或CD8 T細胞識別。

【第3項】 根據請求項1或2所述的肽或其變體，其中氨基酸序列包括任意SEQ ID No. 1至SEQ ID No. 640的一個連續的氨基酸延伸區。

【第4項】 根據請求項1至3中任一項所述的肽或其變體，其中所述肽或其變體的總長度為8至100個氨基酸、優選為8至30個氨基酸、更優選為8至16個氨基酸、最優選為該肽該肽系由或基本系由根據任意SEQ ID No. 1至SEQ ID No. 640的氨基酸序列組成。

【第5項】 根據請求項1至4中任一項所述的肽或其變體，其中所述肽被修飾和/或包含非肽鍵。

【第6項】 根據請求項1至5中任一項所述的肽或其變體，其中所述肽為融合蛋白的一部分，尤其包含HLA-DR抗原相關不變鏈（Ii）的N-端氨基酸。

【第7項】 根據請求項1至6中任一項所述的一種編碼肽或其變體的核酸，任選連接到一個異源啟動子序列。

【第8項】 根據請求項7所述的一種表達核酸的表達載體。

【第9項】 一種重組宿主細胞，其包括根據請求項1至6所述的肽、根據請求項7所述的核酸、根據請求項8所述的表達載體，其中所述宿主細胞優選為抗原提呈細胞，例如樹突狀細胞。

【第10項】 根據請求項1至6中任一項所述的肽或其變體、根據請求項7所述的核酸、根據請求項8所述或根據請求項9所述的藥用表達載體。

【第11項】 一種製備根據請求項1至6中任一項所述的肽或其變體的方法，該方法包括培養根據請求項9所述的宿主細胞、其提呈根據請求項1至6所述的肽或表達根據請求項7所述的核酸或載有根據請求項8所述的表達載體，以及從該宿主細胞或其培養基中分離出肽或其變體。

【第12項】 一種體外製備活化的T淋巴細胞的方法，

該方法包括將T細胞與載有抗原的人I或II類MHC分子進行體外連接，這些分子在合適的抗原提呈細胞表面或人工類比的抗原提呈細胞結構表面上表達足夠的一段時間從而以抗原特異性方式活化T細胞，其中所述抗原為請求項1至4中任一項所述的肽。

【第13項】 根據請求項12所述的方法製成的活化T淋巴細胞，其有選擇性地識別一種細胞，該細胞提呈含請求項1至4中任一項給定氨基酸序列的多肽。

【第14項】 一種殺滅患者體內靶向細胞的方法，其中靶向細胞提呈一種多肽，該多肽含請求項1至4中任一項給定的氨基酸序列；一種給藥方法，其中包括給予患者請求項13定義的有效量T細胞。

【第15項】 一種抗體，特別是可溶性或膜結合性抗體，其特異性地識別根據請求項1至5的肽或其變體，與MHC分子結合時優選為根據請求項1至5中任一項所述的肽或變體。

【第16項】 根據請求項1至6中任一項所述的一種肽、根據請求項7所述的核酸、根據請求項8所述的一種表達載體、根據請求項9所述的細胞 或根據請求項13所述的活化毒性T淋巴細胞或根據請求項15所述的抗體在診斷和/或治療癌症或製造抗癌藥劑中的用途。

【第17項】 根據請求項16所述的用途，其中所述癌症為選自卵巢癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、腎癌、腦癌、結腸癌或直腸癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、攝護腺癌、白血病、乳腺癌、梅克爾細胞癌、黑色素瘤、食管癌、膀胱癌、子宮癌、膽囊癌、膽管癌和其他腫瘤，這些腫瘤過度表達包括來自根據SEQ ID No. 1至SEQ ID No. 640獲得的蛋白。

【第18項】 一種藥盒套件，包括：

(a) 一個容器包含一種藥物組合物，其含有根據請求項1至6任一項所述的肽或變體、根據請求項7所述的核酸、根據請求項8所述的表達載體、根據請求項10所述的細胞、根據請求項13所述的活化T淋巴細胞或根據請求項15所述的溶液或凍幹形式的抗體；

(b) 可選地，第二個容器，其含有凍乾粉劑型的稀釋劑或重組溶液；

(c) 可選地，至少一種以上肽，選自由SEQ ID No. 1至SEQ ID No. 663基團，以及

(d) 可選地，(i)使用溶液或(ii)重組和/或使用凍乾粉劑型的說明書。

【第19項】 根據請求項18所述的藥盒套件，進一步包括一個或多個(iii)緩衝劑，(iv)稀釋劑，(v)過濾

液，(vi) 針，或(v) 注射器。

【第20項】 根據請求項18或19所述的藥盒套件，其中所述肽系選自SEQ ID No. 1至SEQ ID No. 640組成的組團。

【第21項】 一種用於生產個性化抗癌疫苗用作個體患者的基於化合物的和/或細胞療法，所述方法包括：

a) 識別所述個體患者腫瘤樣本提呈的腫瘤相關肽(TUMAP)；

b) 將a) 中確定的肽與已經接受過免疫原性預篩查和/或與正常組織相比在腫瘤中過度提呈的存儲庫的肽進行比較。

c) 選擇與患者中識別的TUMAP匹配的存儲庫中的至少一種肽；和

d) 生產和/或構想基於步驟c) 的所述個性化疫苗。

【第22項】 根據請求項21所述的方法，其中所述TUMAP透過以下方法識別，包括：

a1) 將腫瘤樣本的表達資料與腫瘤樣本組織類型相應的正常組織樣本的表達資料進行比較，以識別在腫瘤樣本中過度表達或異常表達的蛋白；和

a2) 將表達資料與腫瘤樣本中MHC I類和/或II類分子結合的MHC配體序列相關聯，以識別腫瘤過

度表達或異常的蛋白質衍生的 MHC 配體。

【第23項】 根據請求項 21 或 22 所述的方法，其中 MHC 配體的序列的確定方法是：洗脫來自腫瘤樣本分離的 MHC 分子結合肽，並測序洗脫配體。

【第24項】 根據請求項 21 至 23 中任一項所述的方法，其中該類型腫瘤樣本相應的正常組織樣本獲得自同一患者。

【第25項】 根據請求項 21 至 24 中任一項所述的方法，其中存儲庫包含的肽用基於以下步驟進行識別：

aa.透過高度並行的方法，例如微陣列或基於測序的表達譜，進行全基因組信使核糖核酸（mRNA）表達分析，其包括識別相較于正常組織在惡性組織中過度表達的基因；

ab.選擇步驟 aa 檢測到的特異性表達或過量表達的基因所編碼的肽，以及

ac.透過選定的肽確定誘導體內 T 細胞反應，包括使用健康供體或所述患者的人類 T 細胞的體外免疫原性測定；或

ba.用質譜法識別來自所述腫瘤樣本的 HLA 配體；

bb.透過高度並行的方法，例如微陣列或基於測序的表達譜，進行全基因組信使核糖核酸（mRNA）表達

分析，其包括識別相較于正常組織在惡性組織中過度表達的基因；

bc.比較識別的 HLA 配體與所述基因表達資料；

bd. 選擇步驟 bc 檢測到的特異性表達或過量表達的基因所編碼的肽；

be.重新檢測腫瘤組織上來自步驟 bd 的選定 TUMAP、其在健康組織上缺乏或不經常檢測到，並確定在 mRNA 水準上過度表達的相關性；以及

bf.透過選定的肽確定誘導體內 T 細胞反應，包括使用健康供體或所述患者的人類 T 細胞的體外免疫原性測定。

【第26項】 根據請求項21至25中任一項所述的方法，其中存儲庫是否包括肽免疫原性由含有體外免疫原性實驗、個體 HLA 結合性患者免疫監測、MHC 多聚體染色、ELISPOT 分析和/或細胞內細胞因子染色的一種方法確定。

【第27項】 根據請求項21至26中任一項所述的方法，其中所述存儲庫包括選自 SEQ ID No. 1 至 SEQ ID No. 663 組成的組團的多個肽。

【第28項】 根據請求項21至27中任一項所述的方法，其進一步包括以下步驟：識別與該個體患者相應正常組織相比對所述腫瘤樣本具有唯一性的至少一種突變，

以及選擇與突變相關並包含於疫苗或用於產生細胞療法的一種肽。

【第29項】 根據請求項28所述的方法，其中所述至少一種突變透過全基因組測序鑒定。

【第30項】 一種T細胞受體，優選為與HLA配體反應的重組可溶性或膜結合T細胞受體，其中所述配體由與選自SEQ ID No. 1至SEQ ID No. 640組成的組的氨基酸序列至少75%同源性。

【第31項】 根據請求項30所述的T細胞受體，其中所述氨基酸序列與SEQ ID No. 1至SEQ ID No. 640至少88%同源。

【第32項】 根據請求項30或31所述的T細胞受體，其中所述氨基酸序列包含SEQ ID No. 1至SEQ ID No. 640中的任何一個。

【第33項】 根據請求項30至32中任一項所述的T細胞受體，其中所述T細胞受體作為可溶性分子提供並任選具有進一步的效應子功能，如免疫刺激結構域或毒素。

【第34項】 根據請求項30至33中任一項所述的一種編碼TCR的核酸，任選連接到一個異源啟動子序列。

【第35項】 根據請求項34所述的一種能夠表達核酸的表達載體。

【第36項】 一種宿主細胞，其包括根據請求項34所述的核酸或編碼根據請求項15所述的一種抗體或根據請求項35所述的表達載體，其中所述宿主細胞優選為T細胞或NK細胞。

【第37項】 根據請求項30至33中任一項所述的一種製備T細胞受體的方法，所述方法包括根據請求項36所述的培養宿主細胞，以及從宿主細胞和/或其培養基中分離出所述T細胞受體。

【第38項】 一種藥物組合物，其包括至少一種活性成分，該成分選自以下項組成的組

a）選自由SEQ ID No. 1至SEQ ID No. 640組成的組團的一種肽；

b）與根據a）中的肽和/或肽MHC複合體產生反應的一種T細胞受體；

c）由根據a）所述的肽以及HLA-DR抗原相關不變鏈（Ii）的第1至80 N-端氨基酸組成的融合蛋白；

d）編碼a）至c）任一項的一種核酸或一種包含所述核酸的表達載體。

e）包括d中表達載體的宿主細胞，

f）一種活化的T淋巴細胞，透過一種方法獲得，該方法包括將T細胞與a）中所述肽進行體外連接，

該肽在合適的抗原提呈細胞表面表達足夠的一段時間從而以抗原特異性方式活化所述 T 細胞;以及將這些活化的 T 細胞轉入自體或其他患者的方法;

g) 與 a) 中一種肽和/或肽-MHC 複合體反應的一種抗體或可溶性 T 細胞受體和/或提供根據 a) 所述的並有可能透過與免疫活化結構域或毒素融合而修飾的一種肽,

h) 一種適體,其識別選自包含 SEQ ID No. 1 至 SEQ ID No. 640 組成的組團的一種肽和/或選自包含 SEQ ID No. 1 至 SEQ ID No. 640 組成的組團一種肽與 MHC 分子的一種複合體,

i) 根據 a) 至 h) 任一項的一種共軛或標記肽或支架以及藥用載體,或藥用賦形劑和/或穩定劑。

【第39項】 一種適體,其特異性地識別根據請求項 1 至 5 的肽或其變體,優選為根據請求項 1 至 5 中任一項所述的、與 MHC 分子結合的肽或變體。