I722653

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I722653 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：108141487　(22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 08 月 26 日

(51)Int. Cl.：　*C07K7/06* *(2006.01)*　*C07K7/08* *(2006.01)*
C07K14/74 *(2006.01)*　*C07K14/725* *(2006.01)*
A61K38/00 *(2006.01)*　*A61K39/00* *(2006.01)*
A61P35/00 *(2006.01)*

(30)優先權：2015/08/28　美國　62/211,276
2015/08/28　英國　1515321.6

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

(72)發明人：馬爾　安德列 MAHR, ANDREA (DE)；文史恩克　湯尼 WEINSCHENK, TONI (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

(56)參考文獻：

WO　2015/018805A1

NCBI GenBank accession no.XP_011848411, 2015/03/30

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：24 項　圖式數：5　共 402 頁

(54)名稱

用於多種癌症之免疫治療的新穎胜肽、胜肽的組合物及支架

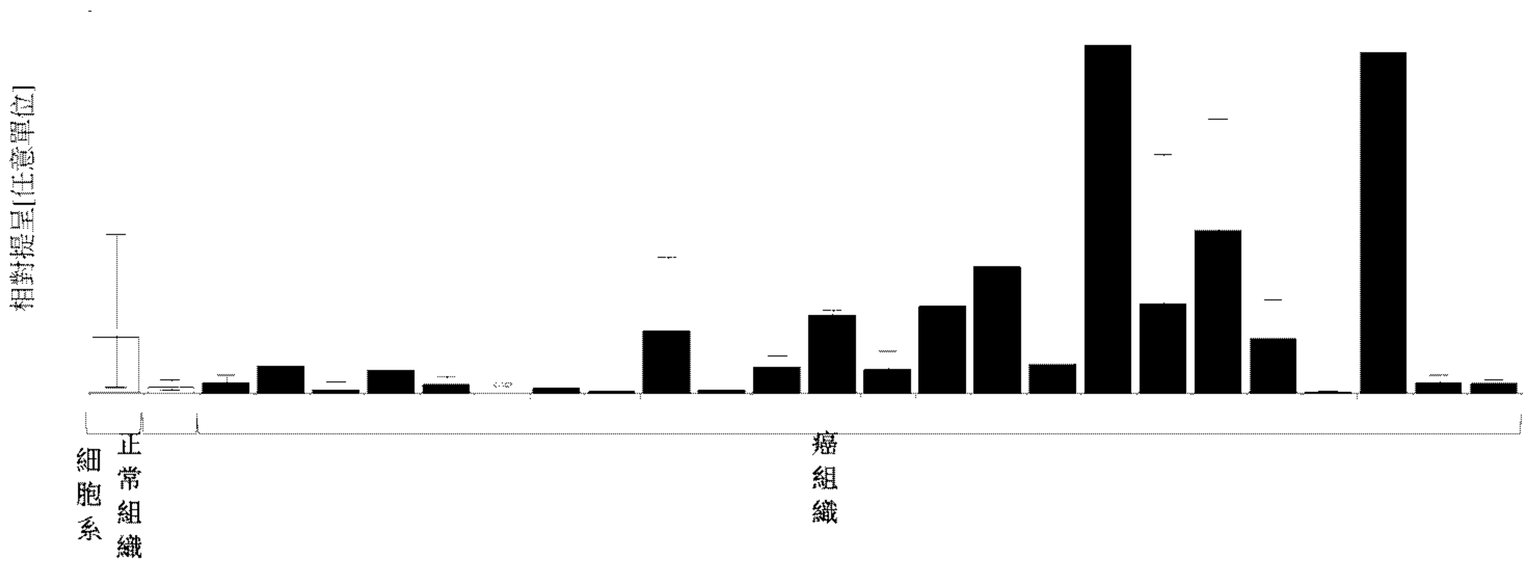
(57)摘要

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 im-munotherapy of cancer. The present invention furthermore relates to tumor-associated 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：

圖 1A
肽：LLLPLLPPLSPSLG (A*02)
SEQ ID NO: 33



肽檢測到在
1 細胞系（**1** 胰腺癌），**1** 正常組織（**1** 甲狀腺），**22** 癌組織（**5** 腦癌，**1** 乳腺癌，**1** 結腸癌，**1** 食管癌，**1** 膽囊癌，**1** 肝癌，**10** 肺癌，**1** 胰腺癌，**1** 胃癌）（從左到右）

專利案號：108141487

公告本

I722653

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於多種癌症之免疫治療的新穎胜肽、胜肽的組合物及支架

【英文發明名稱】NOVEL PEPTIDES, COMBINATION OF PEPTIDES AND SCAFFOLDS FOR USE IN IMMUNOTHERAPEUTIC TREATMENT OF VARIOUS 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 im-munotherapy of cancer. The present invention furthermore relates to tumor-associated 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】第（ 1A ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於多種癌症之免疫治療的新穎胜肽、胜肽的組合物及支架

【英文發明名稱】NOVEL PEPTIDES, COMBINATION OF PEPTIDES AND SCAFFOLDS FOR USE IN IMMUNOTHERAPEUTIC TREATMENT OF VARIOUS 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】 根據世界衛生組織(WHO)的資料，癌症是2012年全球範圍內四大非傳染性致命疾病之一。同年，

結直腸癌、乳腺癌和呼吸道癌症在高收入國家被列為前10位死亡原因內(http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/)。

流行病學

【0004】 2012年，估計全球有1,410萬新增癌症病例，3,260萬癌症患者（5年之內確診），820萬癌症死亡病例 (Ferlay et al., 2013; Bray et al., 2013)。

【0005】 在腦癌、白血病和肺癌組群內，本申請特別著重於膠質母細胞瘤 (GB)、慢性淋巴細胞白血病 (CLL)和非小細胞和小細胞肺癌（NSCLC 和 SCLC）。

【0006】 肺癌是全球範圍內最常見的癌症類型，在很多國家是癌症死亡的首要原因。

【0007】 乳腺癌是一種免疫原性腫瘤實體，原發腫瘤中不同類型的浸潤免疫細胞表現出不同的預後和預測意義。在乳腺癌患者中進行過大量的早期免疫試驗。大部分已完成的疫苗接種研究均針對 HER2 和糖類抗原如MUC-1的，並顯示了令人失望的結果。對於在乳腺癌患者中使用易普利姆瑪和其他 T細胞活化抗體進行免疫步驟調製的作用，正在出現臨床資料 (Emens, 2012)。

慢性淋巴細胞白血病

【0008】 雖然目前 CLL 不可治癒，很多患者只顯示緩慢的病情進展或症狀惡化。由於患者並沒有從早期治療中獲益，因此最初方法是「觀望和等待」(Richards et al., 1999)。對於有症狀或疾病進展迅速的患者，有幾種治療方案可供選擇。這些包括化學療法、靶向治療、基於免疫的療法(如單克隆抗體、嵌合抗原受體（CARS）和主動免疫療法）和幹細胞移植。

【0009】 單克隆抗體被廣泛應用於血液惡性疾病。這是由於基於免疫細胞表面分子良好表徵和血液或骨髓腫瘤細胞可取性瞭解了合適的抗原。CLL 治療中所用的常見單克隆抗體靶向作用於 CD20 或 CD52。利妥昔單抗是第一個經 FDA 批准用於治療 NHL 的單克隆抗 CD20 抗體，現已廣泛應用於 CLL 治療。與氟達拉濱/環磷醯胺組合治療相比，利妥昔單抗/氟達拉濱/環磷醯胺組合治療帶來了更高的 CR 率並提高了總生存率（OS），後者已成為首選治療方案 (Hallek et al., 2008)。Ofatumomab 靶向作用於 CD20，用於治療難治性 CLL 患者 (Wierda et al., 2011)。Obinutuzumab 是與苯丁酸氮芥組合的一線治療中使用的另一種單克隆抗 CD20 抗體 (Goede et al., 2014)。

【0010】 阿侖單抗是一種抗 CD52 抗體，用於治療化療耐藥性疾病患者或存在不良預後因素（如 del 17p 或 p53 突變）的患者 (Parikh et al., 2011)。

【0011】新型單克隆抗體靶向作用於CD37（otlertuzumab、BI 836826、IMGN529和(177)Lu-tetulomab）或CD40（dacetuzumab和lucatumumab），並在臨床前環境中進行了測試(Robak and Robak, 2014)。

【0012】一些已完成和正在進行的試驗是基於具有CD19特異性的工程自體嵌合抗原受體（CAR）修飾的T細胞（Maus et al., 2014)。到目前為止，只有少數患者顯示出可檢測到或持續性的CAR。Porter等人和Kalos等人在CAR T細胞試驗中檢測到了一例部分反應（PR）和2例完全反應（CR）(Kalos et al., 2011; Porter et al., 2011)。

【0013】主動免疫治療包括以下策略：基因治療、整體修飾的腫瘤細胞疫苗、基於DC的疫苗和腫瘤相關抗原(TAA)衍生肽疫苗。

【0014】基因治療方法利用自體基因修飾腫瘤細胞。這些B-CLL細胞用免疫（共同）刺激基因（如IL-2、IL-12、TNF-α、GM-CSF、CD80、CD40L、LFA-3和ICAM-1）轉染，以提高抗原提呈和T細胞活化(Carballido et al., 2012)。雖然腫瘤細胞中的特異性T細胞應答和減少是很容易觀察到，但是免疫應答僅僅是短暫性的。

【0015】幾項研究已經使用自體DC作為抗原提呈細胞來引起抗腫瘤反應。DC已經在體外載有腫瘤相關肽、

全腫瘤細胞裂解物和腫瘤衍生RNA或DNA。另一種策略採用全腫瘤細胞與DC融合並產生DC-B-CLL細胞雜合物。轉染的DC引發CD4+和CD8+ T細胞應答(Muller et al., 2004)。載有腫瘤細胞裂解物或凋亡體的融合雜合體和DC增加腫瘤特異性CD8+ T細胞應答。顯示出臨床反應的患者IL-12血清水準增加，Tregs數量減少(Palma et al., 2008)。

【0016】 不同的方法使用改變的腫瘤細胞來引發或增加CLL特異性免疫應答。此策略的一個實例是產生三瘤細胞：B-CLL細胞融合至具有抗APC特異性的抗Fc受體表達雜交瘤細胞。三瘤細胞在體外誘導CLL特異性T細胞應答(Kronenberger et al., 2008)。

【0017】 另一種策略利用以芽孢桿菌卡介苗作為佐劑的照射自體CLL細胞充當一種疫苗。數名患者顯示白細胞水準下降或病情穩定(Hus et al., 2008)。

【0018】 除了分離的CLL細胞之外，在製備於血液治療單位後，使用來自CLL患者的全血作為疫苗。該疫苗引發CLL特異性T細胞反應，並在幾名患者中帶來部分臨床反應或穩定病情(Spaner et al., 2005)。

【0019】 幾種TAA在CLL中呈過度表達並適於接種。這些包括纖維調節素(Mayr et al., 2005)、RHAMM/CD168(Giannopoulos et al., 2006)、MDM2(Mayr et al., 2006)、hTERT(Counter et al., 1995)、癌胚抗原未成熟層黏連蛋白受體蛋白質

(OFAiLRP)(Siegel et al., 2003)、脂肪分化相關蛋白(Schmidt et al., 2004)、生存素(Granziero et al., 2001)、KW1至KW14(Krackhardt et al., 2002)以及腫瘤衍生的IgVHCDR3區域(Harig et al., 2001; Carballido et al., 2012)。一項I期臨床試驗使用RHAMM衍生R3肽作為疫苗。6名患者中有5名可檢測到R3特異性CD8+T細胞應答(Giannopoulos et al., 2010)。

結直腸癌

【0020】 根據所述結直腸癌(CRC)期別，有不同的標準療法可用於結腸癌和直腸癌。標準方法包括外科手術、放射治療、化學治療和靶向治療CRC(Berman et al., 2015a; Berman et al., 2015b)。

【0021】 除了化療藥物外，靶向作用於表皮生長因子受體(EGFR、西妥昔單抗、帕尼單抗)或血管內皮生長因子-A(VEGF-A、貝伐單抗)的若干單克隆抗體施用給疾病期別高的患者。對於二線治療和之後的治療，可使用VEGF抑制劑阿柏西普、酪氨酸激酶抑制劑瑞戈非尼、胸苷酸合成酶抑制劑TAS-102和磷酸酶抑制劑TAS-114(Stintzing, 2014; Wilson et al., 2014)。

【0022】 最近的臨床試驗分析了主動免疫療法作為CRC的一種治療選擇。這些治療策略包括用腫瘤相關抗

原（TAA）的肽、全腫瘤細胞、樹突狀細胞（DC）疫苗和病毒載體進行疫苗接種（Koido et al., 2013）。

【0023】迄今為止的肽疫苗針對癌胚抗原（CEA）、黏蛋白1、EGFR、T細胞識別的鱗狀細胞癌抗原3（SART3）、β-人絨毛膜促性腺激素（β-hCG）、腎母細胞瘤抗原1（WT1）、生存素-2B、MAGE3、p53、環指蛋白43和線粒體外膜移位酶34（TOMM34）或突變KRAS。在幾項一期和二期臨床試驗中，患者表現為抗原特異性CTL反應或產生抗體。與免疫反應相反，許多患者沒有從肽疫苗中獲得臨床水準上的利益（Koido et al., 2013; Miyagi et al., 2001; Moulton et al., 2002; Okuno et al., 2011）。

【0024】樹突細胞疫苗包括用TAA衍生肽、腫瘤細胞裂解物、凋亡腫瘤細胞脈衝處理的DC或腫瘤RNA或DC腫瘤細胞融合產物。雖然I/II期試驗的許多患者表現出特異性免疫反應，但只有少數人獲得臨床益處（Koido et al., 2013）。

【0025】全腫瘤細胞疫苗由自體腫瘤細胞組成，被修飾以分泌GM-CSF，透過輻射或病毒感染、照射細胞被修飾。多數患者在幾項II/III期臨床試驗中沒有表現獲得臨床利益（Koido et al., 2013）。

【0026】編碼CEA以及B7.1、ICAM-1和LFA-3的牛痘病毒或複製缺陷型禽流痘病毒已經在I期臨床試驗的病毒載體疫苗中被用作賦形劑。不同的研究使用了編

碼 CEA 和 B7.1 的非複製型金絲雀痘病毒。除了誘導 CEA 特異性 T細胞應答外，40% 的患者表現出客觀臨床反應 (Horig et al., 2000; Kaufman et al., 2008)。

食管癌

【0027】 食管癌的主要治療策略取決於腫瘤分期和位置、組織學類型和患者病情。單純手術是不夠的，除非用於一小部分的鱗狀細胞癌患者。

【0028】 食管癌免疫治療方法的資料很少，這是因為只進行了數量很有限的早期階段臨床試驗。在一項 I 期試驗中，晚期食管癌患者被給予一種疫苗，其包含來自三個不同癌症-睪丸抗原（TTK 蛋白激酶、淋巴細胞抗原 6 複合體基因座 K 和胰島素樣生長因子 (IGF)-II mRNA 結合蛋白 3），結果一般。在一項 I/II 期研究中，11 名患者中有 4 名患者自體腫瘤細胞在體外刺激後腫瘤內注入活化的T細胞引起完全或部分腫瘤反應 (Toomey et al., 2013)。

胃癌

【0029】 胃癌 (GC) 首先發生於黏膜層內壁，隨著生長而擴散至外層。手術是胃癌的主要治療方法並且是唯一的一種治癒性治療方法。對於晚期胃癌，當前治療方案的療效都較差，導致 5 年生存率低。免疫療法可能是改善

胃癌患者生存期的另一種方法。在胃癌臨床試驗中，腫瘤相關淋巴細胞和細胞因子誘導的殺傷細胞、基於肽的HER2/neu靶向疫苗、MAGE-3或血管內皮生長因子受體1和2以及基於樹突狀細胞的HER2/neu靶向疫苗的過繼轉移顯示出有希望的結果。免疫步驟抑制和工程T細胞可能代表了更多的治療選擇，目前正在臨床前研究和臨床研究中進行評估（Matsueda and Graham, 2014）。

膠質母細胞瘤

【0030】 膠質母細胞瘤（WHO Ⅳ級）的治療選擇非常有限。根據德國神經學學會發佈的指南，年輕患者的標準治療包括腫瘤切除或活組織活檢、局灶放射治療以及替莫唑胺或CCNU/洛莫司汀或丙卡巴肼與CCNU和長春新堿（PCV）組合的化學治療。在美國、加拿大和瑞士，貝伐單抗（抗VEGF抗體）也被批准用於治療復發(Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 2014)。

【0031】 不同免疫治療方法針對膠質母細胞瘤（GB）進行了研究，包括免疫檢查點抑制、疫苗接種和工程化T細胞過繼轉移。

【0032】 針對抑制T細胞受體或其配體的抗體被證明可有效地提高在不同癌症類型（包括黑素瘤和膀胱癌）中的T細胞介導抗腫瘤免疫應答。因此，易普利姆瑪和

nivolumab 等 T細胞活化抗體的效果在臨床 GB 試驗中進行了評估，但初步資料顯示了自身免疫相關不良事件。

【0033】 GB 患者的不同疫苗接種策略目前正在研究，包括基於肽的疫苗、熱休克蛋白疫苗、自體腫瘤細胞疫苗、基於樹突狀細胞的疫苗以及基於病毒蛋白的疫苗。在這些方法中，來自 GB 相關蛋白衍生的肽，如表皮生長因子受體變體 III (EGFRvIII) 或熱休克蛋白或用自體腫瘤細胞裂解物或巨細胞病毒組分刺激的樹突細胞用於誘導 GB 患者的抗腫瘤免疫應答。其中一些研究顯示出良好的安全性和耐受性以及有前景的療效資料。

【0034】 轉基因 T細胞的過繼轉移是 GB 治療的另一個免疫治療方法。不同的臨床試驗目前評估嵌合抗原受體的安全性和有效性，其載有針對 HER2、IL-13 受體 α 2 和 EGFRvIII 的 T細胞 (Ampie et al., 2015)。

肝癌

【0035】 疾病管理取決於診斷時腫瘤的階段以及肝臟的整體狀況。如果手術不是一種治療選項，可用現有的其他療法。

【0036】 最近，對於 HCC 進行了少量的免疫療法試驗。細胞因子已被用於活化免疫細胞的亞群和/或增加腫瘤免疫原性 (Reinisch et al., 2002; Sangro et al., 2004)。其他的試驗主要關注腫瘤浸潤性淋巴細胞或活化

外周血淋巴細胞的輸注（Shi et al., 2004; Takayama et al., 1991; Takayama et al., 2000b）。

【0037】 到目前為止，已經進行了少量的治療性疫苗接種試驗。Butterfield等人使用源自甲胎蛋白（AFP）的肽或載有 AFP 肽的 DC 進行了兩項體外試驗（Butterfield et al., 2003; Butterfield et al., 2006）。在兩項不同的研究中，自體樹突細胞（DC）用自體腫瘤裂解物（Lee et al., 2005）或肝母細胞瘤細胞系 HepG2 的裂解物（Palmer et al., 2009）進行體外衝擊。到目前為止，疫苗接種試驗僅顯示臨床結果的有限改善。

黑色素瘤

【0038】 黑色素瘤的標準療法是手術完全切除連同周圍的健康組織。如果切除不完全或完全不能切除，則患者接受主要的輻射治療，這種療法可以與干擾素 α 聯合使用於晚期疾病（IIB/C 和 III A-C 期）。

【0039】 增強抗腫瘤免疫反應似乎是晚期黑色素瘤治療的一種有前景的策略。在美國，免疫檢查點抑制劑易普利姆瑪以及 BRAF 激酶抑制劑 vemurafenib 和 dabrafenib 和 MEK 抑制劑 trametinib 已經被批准用於治療晚期黑色素瘤。這兩種方法均可增加患者的抗腫瘤免疫性——易普利姆瑪直接透過減少 T細胞抑制起作用，激酶抑制劑間接透過增強黑色素細胞分化抗原的表達

起作用。目前正在臨床研究中測試其他檢查點抑制劑（nivolumab 和 lambrolizumab），取得了初步令人鼓舞的結果。此外，針對抗腫瘤免疫應答的不同聯合療法正在臨床試驗中測試，包括易普利姆瑪+nivolumab，易普利姆瑪+ gp100 衍生肽疫苗，易普利姆瑪+達卡巴嗪，易普利姆瑪+IL-2 和易普利姆瑪+GM-CSF（Srivastava and McDermott, 2014）。

【0040】 幾種不同的疫苗接種方法已經在晚期黑色素瘤中進行了評估。到目前為止，III 期臨床試驗顯示相當令人失望的結果，疫苗接種策略顯然需要加以改進。因此，新的臨床試驗，如 OncoVEX GM-CSF 試驗或 DERMA 試驗均針對提高臨床療效而不降低耐受性（http://www.cancerresearchuk.org）。

【0041】 T細胞過繼轉移顯示了晚期黑色素瘤治療的巨大潛力。浸潤淋巴細胞的體外增大自體腫瘤以及含有對癌症-睾丸抗原 NY-ESO-1 具有高親和力的 T細胞受體的 T細胞在轉移到黑素瘤患者時具有顯著有益的和較低的毒性作用。不幸的是，含有對黑素細胞特異性抗原 MART1 和 gp100以及癌症-睾丸抗原 MAGEA3 具有高親和力 T細胞受體的 T細胞在臨床試驗中誘導相當的毒性作用。因此，T細胞過繼轉移具有較高的治療潛力，但這些治療的安全性和耐受性需要進一步提高（Phan and Rosenberg, 2013; Hinrichs and Restifo, 2013）。

非小細胞肺癌

【0042】 治療選擇根據癌症的類型(小細胞和非小細胞肺癌）和階段進行確定，包括手術、放療、化療、靶向生物治療，如貝伐單抗、埃羅替尼和吉非替尼。

【0043】 為了擴大 NSCLC 的治療方案，已經研究了或正在研究不同的免疫治療方法。雖然用 L-BLP25 或 MAGEA3 進行疫苗接種未能證明在 NSCLC 患者中疫苗介導的生存優勢，但是同種異體細胞源性疫苗在臨床研究中表現出有希望的結果。此外，針對神經節苷脂、表皮生長因子受體和其他幾個抗原的進一步接種試驗目前正在進行中。增強患者抗腫瘤 T細胞反應的另一策略包括使用特異性抗體阻斷抑制性 T細胞受體或其配體。目前，正在臨床試驗中評估上述幾種抗體（包括 ipilimumab、nivolumab、pembrolizumab、MPDL3280A 和 MEDI-4736）在 NSCLC 中的治療潛力（Reinmuth et al., 2015）。

卵巢癌

【0044】 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。

【0045】 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。

【0046】 因此，大量的科學工作均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，目前有臨床資料。

【0047】 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。

【0048】 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。

【0049】 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 抗體或 egovomab 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。

【0050】 另一種方法使用單克隆抗體來靶向作用於並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。

【0051】 免疫細胞的過繼轉移實現了臨床試驗中的異質結果。自體、體外增大的腫瘤浸潤性 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 期試驗中不會誘導顯著臨床反應。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。

【0052】 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多柔比星）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、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）。

胰腺癌

【0053】 胰腺癌患者的治療選擇非常有限。有效治療的一個主要問題是在確診時通常處於腫瘤晚期。此外，胰腺癌對化療藥物相當耐藥，這可能是由緻密和少血管結締組織增生腫瘤基質引起的。

【0054】 根據德國抗癌協會、德國癌症援助組織和德國科學醫學協會發佈的指導方針，切除腫瘤是唯一可用的有效治療選擇。

【0055】 疫苗接種策略作為胰腺癌治療的進一步創新和有前途的替代方法進行了研究。靶向作用於 KRAS 突變、活性端粒酶、胃泌素、存活蛋白、CEA 和 MUC1 已經在臨床試驗中進行評估，部分顯示有希望的結果。此外，針對胰腺癌患者的樹突狀細胞疫苗、異基因 GM-CSF 分泌疫苗和 algenpantucel-L 臨床試驗還顯示了免疫療法的有益效果。進一步研究不同疫苗接種方案效率的臨床試驗目前正在進行中（Salman et al., 2013）。

攝護腺癌

【0056】 攝護腺癌的治療策略主要取決於癌症的分期。基於樹突狀細胞的疫苗 sipuleucel-T 是 FDA 批准的第一個抗癌疫苗。由於其對 CRPC 患者的生存有積極效果，許多努力被投入到進一步免疫療法的開發上。關於疫苗接種策略，肽疫苗攝護腺特異性抗原(PSA)-TRICOM、個性化肽疫苗 PPV、DNA 疫苗 pTVG-HP以及表達 GM-CSF GVAX 的全細胞疫苗在

不同的臨床試驗中均表現出有希望的結果。此外，除了sipuleucel-T 外，基於樹突狀細胞的疫苗，即BPX-101 和 DCVAC/Pa 被證明可引起攝護腺癌患者的臨床反應。免疫步驟抑制劑，如易普利姆瑪（ipilimumab）和 nivolumab 目前正在臨床研究中作為單一療法以及與其他治療（包括雄激素剝奪療法、局部放射治療、PSA-TRICOM 和 GVAX）聯合進行評估。在 II 期臨床試驗中顯著減緩進展和增加無進展生存期的免疫調節物質 tasquinimod 目前正在 III 期臨床試驗中進行進一步的研究。另一種免疫調節劑來那度胺在早期臨床研究中誘導出有前途的作用，但在 III 期臨床試驗中未能改善生存。儘管有這些令人失望的結果，但是來那度胺的進一步試驗正在進行中（Quinn et al., 2015）。

腎細胞癌

【0057】 初始治療最常見是部分或完全切除患病腎臟，仍然是主要的有效治療方法（Rini et al., 2008）。RCC 的已知免疫原性代表了支持在晚期 RCC 中使用免疫治療和癌症疫苗的基礎。淋巴細胞 PD-1 表達和 RCC 晚期分期、分級和預後以及 RCC 腫瘤細胞選擇性 PD-L1 表達之間的有趣相關性以及其與較差臨床結果的潛在關聯性導致新的抗 PD-1/PD-L1 製劑的開發，單獨使用或與抗血管生成藥物或其他免疫治療方法聯合使

用治療 RCC（Massari et al., 2015）。在晚期 RCC 中，一項名為 TRIST 研究的 III 期癌症疫苗試驗評估了 TroVax（使用腫瘤相關抗原 5T4 的疫苗，含痘病毒載體）加入到一線標準治療後是否延長局部晚期或 mRCC 患者的生存期。兩組均未達到平均生存期，399 名患者（54%）繼續參加研究，但是資料分析證實了之前的臨床效果，這表明 TroVax 具有免疫活性，5T4-特異性抗體反應強度與生存期改善存在相關性。另外，有幾項研究尋找在 RCC 中過度表達的使用表位的肽疫苗。

【0058】 腫瘤疫苗的各種方法已在研究中。採用全腫瘤方法（包括腫瘤細胞裂解物，與腫瘤細胞的樹突狀細胞融合體或整個腫瘤 RNA）的研究在 RCC 患者中完成，在一些試驗中報告了腫瘤病灶的緩解（Avigan et al., 2004; Holtl et al., 2002; Marten et al., 2002; Su et al., 2003; Wittig et al., 2001）。

小細胞肺癌

【0059】 小細胞肺癌（SCLC）的治療和預後強烈地依賴確診癌症分期。免疫療法是癌症治療的過度研究領域。對於 SCLC 的治療研究了各種方法。其中一種方法靶向阻斷 CTLA-4，這是一種天然的人免疫抑制物。CTLA-4 的抑制旨在增強對抗癌症的免疫系統。最近，開始研發用於治療 SCLC 的有前景的免疫步驟抑制劑。另一種方法基於防癌疫苗，這是目前可用於臨床研究的 SCLC 治療

方法（American Cancer Society, 2015; National Cancer Institute, 2015）。

急性髓性白血病

【0060】 急性髓性白血病（AML）的一種治療選擇是用抗體-藥物偶聯物（抗 CD33 + calechiamicin、SGN-CD33a、抗 CD33 +鋼-225）、雙特異性抗體（識別CD33+CD3 （AMG 330)或CD33+CD16）和嵌合抗原受體 （CAR） 靶向作用 CD33 （Estey, 2014）。

非霍奇金淋巴瘤

【0061】 非霍奇金淋巴瘤（NHL） 的治療取決於組織類型和分期 （National Cancer Institute, 2015）：在淋巴瘤患者中可觀察到腫瘤自發消退。因此，主動免疫療法是一種治療選擇 （Palomba, 2012）。

【0062】 一種重要的疫苗接種方案包括 Id 疫苗。B 淋巴細胞表達在其重鏈和輕鏈可變區以特定的氨基酸序列表達表面免疫球蛋白，每個細胞克隆都是獨特的（=個體基因型，Id）。個體基因型作為腫瘤相關抗原。

【0063】 被動免疫包括單獨注射重組鼠抗-Id 單克隆抗體或與干擾素 α 、IL2或苯丁酸氮芥聯合使用。

【0064】 主動免疫包括注射偶聯至佐劑 （KLH） 的重組蛋白 （Id），其與 GM-CSF 一起作為免疫佐劑給予。

腫瘤特異性 Id 透過雜交瘤培養物或使用重組 DNA 技術（質粒）透過細菌、昆蟲或哺乳動物細胞培養物產生。

【0065】 已經進行了三項 III 期臨床試驗（Biovest、Genitope、Favrille）。在兩項試驗中，患者接受了利妥昔單抗。所有三項試驗均給予 GM-CSF。Biovest 使用了雜交瘤產生的蛋白質，Genitope 和 Favrille 使用了重組蛋白。在所有三項試驗中，Id 均偶聯至 KLH。只有 Biovest 獲得有意義的結果。

【0066】 除了 Id 之外的疫苗包括癌睪丸抗原 MAGE、NY-ESO1 和 PASD-1、B 細胞抗原 CD20 或細胞疫苗。最新提及的包括凋亡腫瘤細胞脈衝處理的 DC、腫瘤細胞裂解物、DC-腫瘤細胞融合物或腫瘤衍生 RNA 脈衝處理的 DC。

【0067】 原位接種涉及使用腫瘤內 CpG 與化療或在出現 GM-CSF 和收集/擴展/再灌注 T細胞情況下生長的照射腫瘤細胞聯合進行免疫接種。

【0068】 採用可改變免疫檢查點的抗體進行接種包括抗 CD40、抗 OX40、抗 41BB、抗 CD27、抗 GITR（直接增強抗腫瘤反應的激動劑抗體）或抗 PD1、抗 CTLA-4（阻斷會妨礙免疫應答的檢查點的阻滯抗體）。實例為易普利姆瑪（抗 CTLA-4）和 CT-011（抗 PD1）(Palomba, 2012)。

子宮癌

【0069】 子宮內膜癌的治療與分期相關。多數子宮內膜癌包括良好至中度分化的子宮內膜腺癌，其在診斷時通常局限於子宮體並且可以透過全子宮切除術治癒（World Cancer Report, 2014）。

【0070】 宮頸癌的治療也取決於分期。在早期階段，切除是標準治療，也可能與放療（化療）結合治療。在有淋巴結浸潤或腫瘤不能切除的病例中，較晚期別（III期及以上）時主要選擇放（化）療治療。

【0071】 目前也正在測試一些免疫治療方法。在一項I/II期臨床試驗中，子宮癌患者採用Wilms腫瘤基因1（WT1）mRNA電穿孔的自體樹突狀細胞(DC)接種。除了一例對佐劑局部過敏反應的病例，沒有觀察到不良反應，6名患者中有3名表現出免疫應答（Coosemans et al., 2013）。

【0072】 如上所述，HPV感染引發的病變可能最終導致宮頸癌。因此，在高度病變和癌症中組成性表達且是惡性表型發生和維持所需的HPV病毒癌蛋白E6和E7被視為免疫治療方法的有前景的靶標（Hung et al., 2008; Vici et al., 2014）。一項研究在轉移性宮頸癌患者中進行了過繼T細胞療法(ACT)。患者接受E6和E7反應性腫瘤浸潤性T細胞(TIL)輸注，9名患者中，2名完全消退，1名有部分反應（Stevanovic et al., 2015）。此外，根據報告，靶向作用於 E7 的細胞內抗體可阻止小鼠腫瘤生長（Accardi et al., 2014）。此外，靶向作

用於HPV E6和E7的肽、DNA和基於DC的疫苗也在臨床試驗中進行研究（Vici et al., 2014）。

膽囊腺癌及膽管癌

【0073】 由於診斷困難，膽管癌發現時大多數是晚期。膽管癌難以治療，通常是致命的。

【0074】 膽囊癌是世界範圍內最常見和侵襲性最強的膽道惡性腫瘤。

膀胱癌

【0075】 膀胱癌的標準治療包括手術、放射療法、化學療法和免疫療法。

【0076】 在第0和I期，膀胱癌的治療方法通常進行經尿道切除術，之後可能進行膀胱內化療或與BCG（卡介苗）膀胱免疫治療相結合。

【0077】 一種有效的免疫治療方法在治療侵襲性非肌層浸潤性膀胱癌(NMIBC)中得到確定。由此，一種弱化形式的細菌牛型分枝桿菌（卡介苗=BCG）作為一種膀胱內解決方案。BCG治療的主要作用很長期（長達10年）阻止癌症復發並降低進展率。原則上，用BCG治療可誘導局部炎症反應，其刺激細胞免疫應答。BCG免疫應答基於以下關鍵步驟：透過BCG感染尿路上皮和膀胱癌細胞，之後增加抗原呈遞分子的表達，透過細胞因子釋放介導而誘導免疫應答，透過各種免疫細胞（細胞毒性T淋巴

細胞、中性粒細胞、自然殺傷細胞和巨噬細胞）的參與誘導抗腫瘤活性（Fuge et al., 2015; Gandhi et al., 2013）。

【0078】 BCG治療一般患者耐受性良好，但是特別對於免疫缺陷患者可能是致命的。約30-40%的患者中觀察到了BCG的難治性（Fuge et al., 2015; Steinberg et al., 2016a)對於BCG療法失敗的患者，治療具有挑戰性。BCG治療失敗的患者存在發生肌層浸潤性疾病的高風險。根治性膀胱切除是無應答者優選的治療選擇（Steinberg et al., 2016b; von Rundstedt and Lerner, 2015）。對於希望保留膀胱的患者，FDA批准的BCG失敗NMIBC二線治療為戊柔比星化學治療。其他一些二線療法目前可獲得或正在研究中，包括免疫治療方法，如BCG-干擾素聯合或BCG-檢查點抑制劑治療，前BCG透皮疫苗接種，草分枝桿菌細胞壁核酸(MCNA)複合物，單獨化療或配合各種藥物如像絲裂黴素C、吉西他濱、多西他賽、白蛋白結合型紫杉醇、表柔比星聯合化療，絲裂黴素/吉西他濱，吉西他濱/多西他賽，以及裝置輔助化療如熱化療、放化療、電療或光動力療法（Fuge et al., 2015; Steinberg et al., 2016b; von Rundstedt and Lerner, 2015）。仍然需要在臨床試驗中進一步評估現有的治療。

【0079】 對於晚期膀胱癌的替代治療方案在正在進行的臨床試驗中進行研究。目前的臨床試驗集中于分子靶向

療法和免疫療法的開發。靶向療法研究致癌相關途徑抑制劑（即 mTOR、血管內皮、成纖維細胞或表皮生長因子受體、抗血管生成或細胞週期抑制劑）在治療膀胱癌中的效果。由於膀胱癌的高度因子多樣性，因此，分子靶向治療的開發仍具有挑戰性。當前免疫治療的主要焦點是開發檢查點阻斷劑，如抗 PD1 單克隆抗體和過繼 T細胞轉移（Knollman et al., 2015b; Grivas et al., 2015; Jones et al., 2016; Rouanne et al., 2016）。

頭頸部鱗狀細胞癌

【0080】 頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）是異構腫瘤，其流行病學、病因和治療均具有差異（Economopoulou et al., 2016）。

【0081】 HNSCC 被視為是一種免疫抑制疾病，其特徵在於免疫活性細胞和受損細胞因子分泌的失調（Economopoulou et al., 2016）。HPV 陰性和 HPV 陽性腫瘤的免疫治療策略不同。

【0082】 對於 HPV 陽性腫瘤，病毒癌蛋白 E6 和 E7 代表著良好的靶標，這是因為他們連續地透過腫瘤細胞中表達，對於保持 HPV 陽性癌細胞的轉化狀態必不可少。幾種疫苗療法目前正在 HPV 陽性 HNSCC 中進行研究，包括 DNA 疫苗、肽疫苗和涉及樹突狀細胞（DC）的疫苗。此外，正在進行的 II 期臨床試驗在 HPV 陽性腫

瘤患者中研究了淋巴細胞耗竭繼而自體輸注 TIL 的療效（Economopoulou et al., 2016）。

【0083】 在 HPV 陰性腫瘤中，目前正在使用和研究幾種免疫治療策略。嵌合 IgG1 抗 EGFR 單克隆抗體西妥昔單抗已被 FDA 批准用於組合化療，作為復發/轉移性 HNSCC 的標準一線治療。其他的抗 EGFR 單克隆抗體（包括帕尼單抗、尼妥珠單抗和紮妥木單抗）在 HNSCC 中進行了評估。一些免疫檢查點抑制劑在 HNSCC 的用途在臨床試驗中進行了研究。他們包括以下抗體：易普利姆瑪（抗 CTLA-4）、tremelimumab（抗 CTLA-4）、pembrolizumab（抗 PD-1）、nivolumab（抗 PD-1）、durvalumab（抗 PD-1）、抗 KIR、urelumab（抗 CD137）和抗 LAG-3。

【0084】 HNSCC 患者的兩項臨床研究評估了載有 p53 肽或凋亡腫瘤細胞的 DC 的用途。免疫應答令人滿意的，副作用可以接受。

【0085】 數項研究使用了過繼性 T細胞療法（ACT）進行。T細胞被誘導對抗任何輻照的自體腫瘤細胞或 EB 病毒。疾病控制和總生存率結果是看好的（Economopoulou et al., 2016）。

【0086】 考慮到嚴重的副作用及與治療癌症相關的費用，有必要確定可用於總體上治療癌症，尤其是治療肝細胞癌（HCC）、結直腸癌（CRC）、膠質母細胞瘤（GB）、胃癌（GC）、食道癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、胰腺

癌（PC）、腎細胞癌（RCC）、良性攝護腺增生（BPH）、攝護腺癌（PCA）、卵巢癌（OC）、黑色素瘤、乳腺癌、慢性淋巴細胞白血病（CLL）、梅克爾細胞癌（MCC）、小細胞肺癌（SCLC）、非何傑金氏淋巴瘤（NHL）、急性骨髓性白血病（AML）、膽囊癌和膽管癌（GBC、CCC）、膀胱癌（UBC）、子宮癌（UEC）、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）的因子。通常也有必要確定代表癌症生物標誌物的因子，尤其是上述癌症類型，從而更好地診斷癌症、評估預後和預測治療成功性。

【0087】 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。

【0088】 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。

【0089】 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。

【0090】 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。

【0091】 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。

【0092】 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。

【0093】 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)。

【0094】 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)。

【0095】 本發明的拉長肽可作為MHC-II類活性表位。

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

【0097】 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)。

【0098】 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)。

【0099】 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。

【0100】 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 。

【0101】 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。

【0102】 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。

【0103】 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。

【0104】 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。

【0105】 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】

【0106】 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:388的組的一個氨基酸序列、或該序列的與SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:388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）。

【0107】 雖然作為癌症治療靶標的肽最重要的標準是其在原發腫瘤組織中相比于正常組織過度提呈，但是，相應基因的 RNA 表達譜也可有助於選擇適當的肽。特別是，由於它們的化學性質或在細胞上的低拷貝數，部分肽很難透過質譜檢測，側重於肽提呈檢測的篩選方法可能無法識別這些靶標。然而，這些靶標可透過另一種方法來檢測，開始分析正常組織的基因表達，其次評估腫瘤肽提呈和基因表達。這種方法在發明中使用 mRNA 資料庫(Lonsdale, 2013)結合進一步的基因表達資料（包括腫瘤樣本）以及肽提呈資料實現。如果一個基因的 mRNA 在正常組織中幾乎不存在，特別是在重要器官系統中不存在，透過很有效的策略（例如雙特異性親和力優化的抗體或 T細胞受體）靶向作用於相應肽更可能是安全的。雖然此類肽僅在一小部分腫瘤組織中被發現，但其代表了令人關注的靶標。常規質譜分析不夠敏感，無法在肽水準上

評估靶標範圍。相反，腫瘤mRNA表達可用於評估靶標範圍。為了檢測肽本身，比在常規篩選中敏感度更高的靶向質譜方法可能是必要的，並可能更好地在肽提呈水準上評估靶標範圍。

【0108】 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:388的組的一個序列、或與SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:388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。

【0109】 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1A和表2A中的所有肽均與HLA-A*02結合。表1C和表2B中的所有肽均與HLA-A*24結合。表1B中的肽與HLA-II類等位基因結合。表3中的肽是與HLA-A*24結合並可與本發明其他肽組合使用的其他肽。

【0110】 表1A：與HLA-A*02結合的本發明肽

SEQ ID No.	序列	基因ID	正式基因符號
1	PLWGKVFYL	10926	DBF4
2	ALYGKLLKL	157680	VPS13B
3	TLLGKQVTL	157680	VPS13B
4	ELAEIVFKV	203427,349075,51373	SLC25A43, ZNF713, MRPS17
5	SLFGQEVYC	10840	ALDH1L1
6	FLDPAQRDL	57677	ZFP14
7	AAAAKVPEV	23382	AHCYL2
8	KLGPFLLNA	100508781,653199,9747	FAM115B, FAM115A

SEQ ID No.	序列	基因 ID	正式基因符號
9	FLGDYVENL	54832	VPS13C
10	KTLDVFNIIL	54832	VPS13C
11	GVLKVFLENV	121504,55431 3,8294,8359,8 360,8361,8362 ,8363,8364,83 65,8366,8367, 8368,8370	HIST4H4, HIST2H4B, HIST1H4I, HIST1H4A, HIST1H4D, HIST1H4F, HIST1H4K, HIST1H4J, HIST1H4C, HIST1H4H, HIST1H4B, HIST1H4E, HIST1H4L, HIST2H4A
12	GLIYEETRGV		
13	VLRDNIQGI		
14	LLDHLSFINKI	64863	METTL4
15	ALGDYVHAC	4588	MUC6
16	HLYNNEEQV	101060798,16 45,8644	AKR1C1, AKR1C3
17	ILHEHHIFL	4233	MET
18	YVLNEEDLQKV	4233	MET
19	TLLPTVLTL	127707	KLHDC7A
20	ALDGHLYAI	127707	KLHDC7A
21	SLYHRVLLY	57221	KIAA1244
22	MLSDLTLQL	57221	KIAA1244
23	AQTVVVIKA	101059911,45 86,727897	MUC5AC, MUC5B
24	FLWNGEDSAL	4586,727897	MUC5AC, MUC5B
25	IQADDFRTL	101059911,45 86,727897	MUC5AC, MUC5B
26	KVDGVVIQL	101059911,45 86,727897	MUC5AC, MUC5B
27	KVFGDLDQV	169611	OLFML2A
28	TLYSMDLMKV	169611	OLFML2A
29	TLCNKTFTA	26137	ZBTB20
30	TVIDECTRI	26137	ZBTB20
31	ALSDETKNNWEV	5591	PRKDC
32	ILADEAFFSV	5591	PRKDC
33	LLLPLLPPLSPSLG	347252	IGFBPL1
34	LLPKKTESHHKT	8330,8331	HIST1H2AK, HIST1H2AJ
35	YVLPKLYVKL	100128168,10 0996747,4415 02,6231,64300 3,644166,6449 28,644934,646 753,728937,72 9188	RPS26P39, RPS26P11, RPS26, RPS26P28, RPS26P20,RPS26P15, RPS26P50, RPS26P2, RPS26P25, RPS26P58
36	KLYGIEIEV	56107	PCDHGA9
37	ALINDILGELVKL	85463	ZC3H12C

SEQ ID No.	序列	基因 ID	正式基因符號
38	KMQEDLVTL	781	CACNA2D1
39	ALMAVVSGL	55103	RALGPS2
40	SLLALPQDLQA	1364,1365,23562,9074,9080	CLDN4, CLDN3, CLDN14, CLDN6, CLDN9
41	FVLPLVVTL	2848	GPR25
42	VLSPFILTL	113730	KLHDC7B
43	LLWAGPVTA	28603	TRBV6-4
44	GLLWQIIKV	5357	PLS1
45	VLGPTPELV	100124692	
46	SLAKHGIVAL	10693	CCT6B
47	GLYQAQVNL	89886	SLAMF9
48	TLDHKPVTV	203447	NRK
49	LLDESKLTL	64097	EPB41L4A
50	EYALLYHTL	26	ABP1
51	LLLDGDFTL	347051	SLC10A5
52	ELLSSIFFL	160418	TMTC3
53	SLLSHVIVA	545	ATR
54	FINPKGNWLL	3673	ITGA2
55	IASAIVNEL	57448	BIRC6
56	KILDLTRVL	79783	C7orf10
57	VLISSTVRL	166379	BBS12
58	ALDDSLTSL	2302	FOXJ1
59	ALTKILAEL	339766	MROH2A
60	FLIDTSASM	203522,26512	DDX26B, INTS6
61	HLPDFVKQL	9857	CEP350
62	SLFNQEVQI	100528032,22914,8302	KLRK1, KLRC4
63	TLSSERDFAL	100293534,720,721	C4A,C4B
64	GLSSSSYEL	89866	SEC16B
65	KLDGICWQV	733	C8G
66	FITDFYTTV	80055	PGAP1
67	GVIETVTSL	79895	ATP8B4
68	ALYGFFFKI	118663	BTBD16
69	GIYDGILHSI	158809,392433	MAGEB6, MAGEB6P1
70	GLFSQHFNL	1789	DNMT3B
71	GLITVDIAL	84162	KIAA1109
72	GMIGFQVLL	6006,6007	RHCE,RHD
73	GVPDTIATL	23120	ATP10B
74	ILDETLENV	167227	DCP2
75	ILDNVKNLL	4602	MYB

SEQ ID No.	序列	基因 ID	正式基因符號
76	ILLDESNFNHFL	222584	FAM83B
77	IVLSTIASV	10559,154313	SLC35A1, C6orf165
78	LLWGHPRVA	25878	MXRA5
79	SLVPLQILL	101060288,101060295,101060308,343068,343070,400735,440560,440561,441873,645359,653619,729368	PRAMEF5, PRAMEF9, PRAMEF4,PRAMEF11,PRAMEF6, PRAMEF15, PRAMEF23
80	TLDEYLTYL	101060308,343068,343070,653619	PRAMEF5, PRAMEF9, PRAMEF15
81	VLFLGKLLV	204962	SLC44A5
82	VLLRVLIL	102	ADAM10
83	ELLEYLPQL	5288	PIK3C2G
84	FLEEEITRV	6570	SLC18A1
85	STLDGSLHAV	2081	ERN1
86	LLVTSLVVV	118471,118472	PRAP1, ZNF511
87	YLTEVFLHVV	55024	BANK1
88	ILLNTEDLASL	388015	RTL1
89	YLVAHNLLL	9365	KL
90	GAVAEEVLSSI	340273	ABCB5
91	SSLEPQIQPV	23029	RBM34
92	LLRGPPVARA	3486	IGFBP3
93	SLLTQPIFL	151295	SLC23A3

【0111】 表1B：與HLA-II類結合的本發明肽。

SEQ ID No.	序列	基因 ID	正式基因符號
94	LKMENKEVLPQLVDAVTS	4547	MTTP
95	GLYLPLFKPSVSTSKAIGGGP	10165	SLC25A13

【0112】 表1C：與HLA-A*24類結合的本發明肽。

SEQ ID No.	序列	基因 ID	正式基因符號
96	YYTQYSQTI	25878	MXRA5
97	TYTFLKETF	203238	CCDC171
98	VFPRLHNVLF	9816	URB2
99	QYILAVPVL	91147	TMEM67
100	VYIESRIGTSTSF	10112	KIF20A
101	IYIPVLPPHL	163486	DENND1B
102	VYPFENFEF	127700	OSCP1

103	NYIPVKNGKQF	3096	HIVEP1
104	SYLTWHQQI	125919	ZNF543
105	IYNETITDLL	1062	CENPE
106	IYNETVRDLL	3833	KIFC1
107	KYFPYLVVI	80131	LRRC8E
108	PYLVVIHTL	80131	LRRC8E
109	LFITGGQFF	114134	SLC2A13
110	SYPKIIEEF	2177	FANCD2
111	VYVQILQKL	4998	ORC1
112	IYNFVESKL	4998	ORC1
113	IYSFHTLSF	55183	RIF1
114	QYLDGTWSL	55083	KIF26B
115	RYLNKSFVL	63926	ANKRD5
116	AYVIAVHLF	10178	TENM1
117	IYLSDLTYI	55103	RALGPS2
118	KYLNSVQYI	55103	RALGPS2
119	VYRVYVTTF	57089	ENTPD7
120	GYIEHFSLW	5069	PAPPA
121	RYGLPAAWSTF	79713	IGFLR1
122	EYQARIPEF	55758	RCOR3
123	VYTPVLEHL	5591	PRKDC
124	TYKDYVDLF	5591	PRKDC
125	VFSRDFGLLVF	5591	PRKDC
126	PYDPALGSPSRLF	389058	SP5
127	QYFTGNPLF	3237	HOXD11
128	VYPFDWQYI	7941	PLA2G7
129	KYIDYLMTW	55233,92597	MOB1A, MOB1B
130	VYAHIYHQHF	55233,92597	MOB1A, MOB1B
131	EYLDRIGQLFF	51608	GET4
132	RYPALFPVL	11237	RNF24
133	KYLEDMKTYF	5273	SERPINB10
134	AYIPTPIYF	81796	SLCO5A1
135	VYEAMVPLF	85465	EPT1
136	IYPEWPVVFF	51146	A4GNT
137	EYLHNCSYF	25909,285116	AHCTF1, AHCTF1P1
138	VYNAVSTSF	79915	ATAD5
139	IFGIFPNQF	79895	ATP8B4
140	RYLINSYDF	84002	B3GNT5
141	SYNGHLTIWF	56245	C21orf62
142	VYVDDIYVI	57082	CASC5
143	KYIFQLNEI	347475	CCDC160
144	VFASLPGFLF	1233	CCR4
145	VYALKVRTI	1237	CCR8

146	NYYERIHAL	8832	CD84
147	LYLAFPLAF	253782	CERS6
148	SYGTVSQIF	23601	CLEC5A
149	SYGTVSQI	23601	CLEC5A
150	IYITRQFVQF	81501	DCSTAMP
151	AYISGLDVF	8632	DNAH17
152	KFFDDLGDELLF	8632	DNAH17
153	VYVPFGGKSMITF	146754	DNAH2
154	VYGVPTPHF	151651	EFHB
155	IYKWITDNF	2302	FOXJ1
156	YYMELTKLLL	51659	GINS2
157	DYIPASGFALF	84059	GPR98
158	IYEETRGVLKVF	121504, 554313, 8294, 8359, 8360, 8361, 8362, 8363, 8364, 8365, 8366, 8367, 8368, 8370	HIST4H4, HIST2H4B, HIST1H4I, HIST1H4A, HIST1H4D, HIST1H4F, HIST1H4K, HIST1H4J, HIST1H4C, HIST1H4H, HIST1H4B, HIST1H4E, HIST1H4L, HIST2H4A
159	IYEETRGVL		
160	RYGDGGSSF	3188	HNRNPH2
161	KYPDIVQQF	29851	ICOS
162	KYTSYILAF	3458	IFNG
163	RYLTISNLQF	28785	IGLV4-60
164	HYVPATKVF	259307	IL4I1
165	EYFTPLLSGQF	55175	KLHL11
166	FYTLPFHLI	55175	KLHL11
167	RYGFYYVEF	197021	LCTL
168	RYLEAALRL	10609	LEPREL4
169	NYITGKGDVF	84125	LRRIQ1
170	QYPFHVPLL	4049	LTA
171	NYEDHFPLL	4109	MAGEA10
172	VFIFKGNEF	4319	MMP10
173	QYLEKYYNL	4319	MMP10
174	VYEKNGYIYF	4322	MMP13
175	LYSPVPFTL	387521	TMEM189
176	FYINGQYQF	55728	N4BP2
177	VYFKAGLDVF	254827	NAALADL2
178	NYSSAVQKF	4983	OPHN1
179	TYIPVGLGRLL	58495	OVOL2
180	KYLQVVGMF	5021	OXTR
181	VYPPYLNYL	5241	PGR
182	AYAQLGYLLF	9033	PKD2L1
183	PYLQDVPRI	92340	C17orf72

184	IYSVGAFENF	389677	RBM12B
185	QYLVHVNDL	23322	RPGRIP1L
186	VFTTSSNIF	10371	SEMA3A
187	AYAANVHYL	151473	SLC16A14
188	GYKTFFNEF	64078	SLC28A3
189	AYFKQSSVF	54790	TET2
190	LYSELTETL	54790	TET2
191	TYPDGTYTGRIF	201633	TIGIT
192	RYSTFSEIF	8277	TKTL1
193	LYLENNAQTQF	8626	TP63
194	VYQSLSNSL	286827	TRIM59
195	AYIKGGWIL	125488	TTC39C
196	GYIRGSWQF	79465	ULBP3
197	IFTDIFHYL	54464	XRN1
198	DYVGFTLKI	19	ABCA1
199	SYLNHLNNL	154664	ABCA13
200	VFIHHLPQF	116285	ACSM1
201	GYNPNRVFF	158067	AK8
202	RYVEGIVSL	246	ALOX15
203	VYNVEVKNAEF	84250	ANKRD32
204	EYLSTCSKL	196528	ARID2
205	VYPVVLNQI	79798	ARMC5
206	NYLDVATFL	10973	ASCC3
207	LYSDAFKFIVF	344905	ATP13A5
208	TYLEKIDGF	100526740,26024,9551	ATP5J2-PTCD1, PTCD1, ATP5J2
209	AFIETPIPLF	631	BFSP1
210	IYAGVGEFSF	701	BUB1B
211	VFKSEGAYF	375444	C5orf34
212	SYAPPSEDLF	100533105,23678	SGK3
213	SYAPPSEDLFL	100533105,23678	SGK3
214	KYLMELTLI	9133	CCNB2
215	SYVASFFLL	9398	CD101
216	FYVNVKEQF	79682	MLF1IP
217	IYISNSIYF	54967	CXorf48
218	LYSELNKWSF	1591	CYP24A1
219	SYLKAVFNL	163720,199974	CYP4Z2P, CYP4Z1
220	SYSEIKDFL	64421	DCLRE1C
221	KYIGNLDLL	8701	DNAH11
222	HYSTLVHMF	8701	DNAH11

223	TFITQSPLL	1767	DNAH5
224	PYFFANQEF	79843	FAM124B
225	TYTNTLERL	55719	FAM178A
226	MYLKLVQLF	2175	FANCA
227	IYRFITERF	2301	FOXE3
228	IYQYVADNF	2299	FOXI1
229	IYQFVADSF	344167	FOXI3
230	TYGMVMVTF	84059	GPR98
231	AFADVSVKF	84059	GPR98
232	YYLSDSPLL	51512	GTSE1
233	QYLTAAALHNL	3552	IL1A
234	SYLPAIWLL	3641	INSL4
235	VYKDSIYYI	84541	KBTBD8
236	VYLPKIPSW	157855	KCNU1
237	KYVGQLAVL	9928	KIF14
238	SYLEKVRQL	100653049,3881,3883,3884,3885,3886	KRT31, KRT33A, KRT33B, KRT34, KRT35
239	VYAIFRILL	987	LRBA
240	YYFFVQEKI	84944	MAEL
241	SYVKVLHHL	101060230,4111	MAGEA12
242	VYGEPRELL	392555,51438	MAGEC2
243	SYLELANTL	4163	MCC
244	VHFEDTGKTLLF	4322	MMP13
245	LYPQLFVVL	377711,727957	MROH1
246	KYLSVQLTL	339766	MROH2A
247	SFTKTSPNF	200958	MUC20
248	AFPTFSVQL	4588	MUC6
249	RYHPTTCTI	4608	MYBPH
250	KYPDIASPTF	89795	NAV3
251	VYTKALSSL	64151	NCAPG
252	AFGQETNVPLNNF	4695	NDUFA2
253	IYGFFNENF	10886	NPFFR2
254	KYLESSATF	91181	NUP210L
255	VYQKIILKF	139135	PASD1
256	VFGKSAYLF	118987	PDZD8
257	IFIDNSTQPLHF	5288	PIK3C2G
258	AYAQLGYLL	9033	PKD2L1
259	YFIKSPPSQLF	79949	PLEKHS1
260	VYMNVMTRL	5523	PPP2R3A
261	GYIKLINFI	10196	PRMT3

262	VYSSQFETI	23362	PSD3
263	RYILENHDF	442247	RFPL4B
264	LYTETRLQF	26150	RIBC2
265	SYLNEAFSF	286205	SCAI
266	KYTDWTEFL	57713	SFMBT2
267	SFLNIEKTEILF	347051	SLC10A5
268	IFITKALQI	159371	SLC35G1
269	QYPYLQAFF	146857	SLFN13
270	YYSQESKVLYL	55181	SMG8
271	RFLMKSYSF	8435	SOAT2
272	RYVFPLPYL	8403	SOX14
273	IYGEKLQFIF	57405	SPC25
274	KQLDIANYELF	51430	SUCO
275	KYGTLDVTF	255928	SYT14
276	QYLDVLHAL	51256	TBC1D7
277	FYTFPFQQL	6996	TDG
278	KYVNLVMYF	116238	TLCD1
279	VWLPASVLF	85019	TMEM241
280	TYNPNLQDKL	5651	TMPRSS15
281	NYSPGLVSLIL	28677	TRAV9-2
282	NYLVDPVTI	129868,653192	TRIM43, TRIM43B
283	EYQEIFQQL	129868,653192	TRIM43, TRIM43B
284	DYLKDPVTI	391712,653794	TRIM61, TRIM60P14
285	VYVGDALLHAI	7223	TRPC4
286	SYGTILSHI	54986	ULK4
287	IYNPNLLTASKF	81839	VANGL1
288	VYPDTVALTF	284403	WDR62
289	FFHEGQYVF	389668	XKR9
290	KYGDFKLLEF	143570	XRRA1
291	YYLGSGRETF	152002	XXYLT1
292	FYPQIINTF	79776	ZFHX4
293	VYPHFSTTNLI	79776	ZFHX4
294	RFPVQGTVTF	79818	ZNF552
295	SYLVIHERI	84775	ZNF607
296	SYQVIFQHF	344905	ATP13A5
297	TYIDTRTVF	827	CAPN6
298	AYKSEVVYF	441402,728577,79937	CNTNAP3B, CNTNAP3
299	KYQYVLNEF	400823	FAM177B
300	TYPSQLPSL	26290	GALNT8

301	KFDDVTMLF	2977	GUCY1A2
302	LYLPVHYGF	253012	HEPACAM2
303	LYSVIKEDF	285600	KIAA0825
304	EYNEVANLF	57097	PARP11
305	NYENKQYLF	144406	WDR66
306	VYPAEQPQI	2334	AFF2
307	GYAFTLPLF	440138	ALG11
308	TFDGHGVFF	29785	CYP2S1
309	KYYRQTLLF	27042	DIEXF
310	IYAPTLLVF	23341	DNAJC16
311	EYLQNLNHI	79659	DYNC2H1
312	SYTSVLSRL	57724	EPG5
313	KYTHFIQSF	26301	GBGT1
314	RYFKGDYSI	3709	ITPR2
315	FYIPHVPVSF	89866	SEC16B
316	VYFEGSDFKF	55164	SHQ1
317	VFDTSIAQLF	6477	SIAH1
318	TYSNSAFQYF	28672	TRAV12-3
319	KYSDVKNLI	57623	ZFAT
320	KFILALKVLF	6790	AURKA

【0113】 表2A：與HLA-A*02結合的本發明其他肽

SEQ ID No.	序列	基因 ID	正式基因符號
321	SLWFKPEEL	4831,654364	NME2, NME1-NME2
322	ALVSGGVAQA	64326	RFWD2
323	ILSVVNSQL	80183	KIAA0226L
324	AIFDFCPSV	23268	DNMBP
325	RLLPKVQEV	168417,89958	ZNF679, SAPCD2
326	SLLPLVWKI	1130	LYST
327	SIGDIFLKY	1894	ECT2
328	SVDSAPAAV	10635	RAD51AP1
329	FAWEPSFRDQV	1244	ABCC2
330	FLWPKEVEL	146206	RLTPR
331	AIWKELISL	55183	RIF1
332	AVTKYTSAK	54145,85236,8970	H2BFS, HIST1H2BK, HIST1H2BJ
333	GTFLEGVAK	126328	NDUFA11
334	GRADALRVL	79713	IGFLR1
335	VLLAAGPSAA	23225	NUP210
336	GLMDGSPHFL	157680	VPS13B
337	KVLGKIEKV	987	LRBA
338	LLYDGKLSSA	987	LRBA
339	VLGPGPPPL	254359	ZDHHC24

SEQ ID No.	序列	基因 ID	正式基因符號
340	SVAKTILKR	55233,92597	MOB1A, MOB1B

【0114】 表2B：與HLA-A*24結合的本發明其他肽

SEQ ID No.	序列	基因 ID	正式基因符號
341	SYLTQHQRI	162655,344065,9422	ZNF519, ZNF264
342	NYAFLHRTL	200316,9582	APOBEC3F, APOBEC3B
343	NYLGGTSTI	367	AR
344	EYNSDLHQF	699	BUB1
345	EYNSDLHQFF	699	BUB1
346	IYVIPQPHF	57082	CASC5
347	VYAEVNSL	1459	CSNK2A2
348	IYLEHTESI	2177	FANCD2
349	QYSIISNVF	28982	FLVCR1
350	KYGNFIDKL	85865	GTPBP10
351	IFHEVPLKF	728432,79664	NARG2
352	QYGGDLTNTF	3673	ITGA2
353	TYGKIDLGF	57650	KIAA1524
354	VYNEQIRDLL	81930	KIF18A
355	IYVTGGHLF	113730	KLHDC7B
356	NYMPGQLTI	346389	MACC1
357	QFITSTNTF	94025	MUC16
358	YYSEVPVKL	25878	MXRA5
359	NYGVLHVTF	204801	NLRP11
360	VFSPDGHLF	143471,5688	PSMA8, PSMA7
361	TYADIGGLDNQI	5700	PSMC1
362	VYNYAEQTL	100526737,10432,5936	RBM14-RBM4, RBM14, RBM4
363	SYAELGTTI	23657	SLC7A11
364	KYLNENQLSQL	6491	STIL
365	VFIDHPVHL	26011	TENM4
366	QYLELAHSL	4796	TONSL
367	LYQDHMQYI	7474	WNT5A
368	KYQNVKHNL	79830	ZMYM1
369	VYTHEVVTL	983	CDK1
370	RFIGIPNQF	79659	DYNC2H1
371	AYSHLRYVF	2195	FAT1
372	VYVIEPHSMEF	23225	NUP210
373	GYISNGELF	116143,5534,5535	WDR92, PPP3R1, PPP3R2
374	VFLPRVTEL	5591	PRKDC

SEQ ID No.	序列	基因 ID	正式基因符號
375	KYTDYILKI	374462	PTPRQ
376	VYTPVASRQSL	56852	RAD18
377	QYTPHSHQF	57521	RPTOR
378	VYIAELEKI	27127	SMC1B
379	VFIAQGYTL	160418	TMTC3
380	VYTGIDHHW	25879	DCAF13
381	KYPASSSVF	3217	HOXB7
382	AYLPPLQQVF	26523	EIF2C1
383	RYKPGEPITF	163486	DENND1B
384	RYFDVGLHNF	55733	HHAT
385	QYIEELQKF	55103	RALGPS2
386	TFSDVEAHF	55609	ZNF280C
387	KYTEKLEEI	95681	CEP41
388	IYGEKTYAF	5273	SERPINB10

【0115】 表3：用於癌症療法（例如個性化癌症療法）的本發明肽

SEQ ID No.	序列	基因 ID	正式基因符號
389	EYLPEFLHTF	154664	ABCA13
390	RYLWATVTI	259266	ASPM
391	LYQILQGIVF	983	CDK1
392	RYLDSLKAIVF	55839	CENPN
393	KYIEAIQWI	81501	DCSTAMP
394	FYQPKIQQF	55215	FANCI
395	LYINKANIW	55632	G2E3
396	YYHFIFTTL	2899	GRIK3
397	IYNGKLFDL	11004	KIF2C
398	IYNGKLFDLL	11004	KIF2C
399	SYIDVLPEF	4233	MET
400	KYLEKYYNL	4312	MMP1
401	VFMKDGFFYF	4312	MMP1
402	VWSDVTPLTF	4320	MMP11
403	TYKYVDINTF	4321	MMP12
404	RYLEKFYGL	4321	MMP12
405	NYPKSIHSF	4321	MMP12
406	TYSEKTTLF	94025	MUC16
407	VYGIRLEHF	83540	NUF2
408	QYASRFVQL	10733	PLK4
409	YFISHVLAF	6241	RRM2
410	RFLSGIINF	83540	NUF2
411	VYIGHTSTI	23499,93035	MACF1, PKHD1L1

SEQ ID No.	序列	基因 ID	正式基因符號
412	SYNPLWLRI	259266	ASPM
413	NYLLYVSNF	4486	MST1R
414	MYPYIYHVL	54954	FAM120C
415	SYQKVIELF	55872	PBK
416	AYSDGHFLF	26011	TENM4
417	VYKVVGNLL	128239	IQGAP3

【0116】 本發明還一般涉及本發明的肽用於治療增殖性疾病，例如，腦膠質細胞瘤（GB）、乳腺癌（BRCA）、結直腸癌（CRC）、腎細胞癌（RCC）、慢性淋巴細胞白血病（CLL）、肝細胞癌（HCC）、非小細胞和小細胞肺癌（NSCLC、SCLC）、非霍奇金淋巴瘤（NHL）、急性骨髓性白血病（AML）、卵巢癌（OC）、胰腺癌（PC）、攝護腺癌（PCA）、包括胃食管交界癌（OSCAR）的食管癌、膽囊癌和膽管癌（GBC、CCC）、黑色素瘤（MEL）、胃癌（GC）、睾丸癌（TC）、膀胱癌（UBC）、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）、子宮癌（UEC）。

【0117】 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:388的組團。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:295 的組團（見表 1A、B、C）並且其用於免疫治療腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌或子宮癌。

【0118】 特別優選的是本發明的肽（單獨或組合），其選自包括SEQ ID NO:770、80、323和325的組團。更優選的是所述肽（單獨或組合）選自包括SEQ ID NO:770、80、323和325的組團，並且其用於免疫治療腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌或子宮癌。

【0119】 特別優選的是本發明的肽（單獨或組合），其選自包括SEQ ID NO: 391 和 403的組團。更優選的是所述肽（單獨或組合）選自包括SEQ ID NO: 391 和 403 的組團，並且其用於免疫治療腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌或子宮癌。

【0120】 如示實施例 1 所示，其中本發明的許多肽也發現於各種類型腫瘤中，因此也可用於各種適應症的免疫治療。如實施例 2 所示，潛在肽在各種癌症中過度表達提示在各種其他腫瘤適應症中這些肽的有用性。

【0121】 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腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌或子宮癌組中的增殖性疾病。

【0122】 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。

【0123】 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:388 的一個氨基酸序列組成。

【0124】 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。

【0125】 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。

【0126】 本發明的另一實施方案涉及一種非天然肽，其中所述肽系由或基本系由根據SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:48 的一個氨基酸序列組成，並經合成產生（即，合成）為一種藥用鹽。合成產生肽的方法是本領域公知的。本發明肽的鹽與其體內狀態的肽顯著不同，因為這些體內

產生的肽不是鹽。該肽的非天然鹽形式介導肽的溶解度，特別是包含所述肽的藥物組合物的情況下，例如，本文所公開的肽疫苗。為了向需要治療的受試者有效地提供肽，需要肽具有充分、至少基本的溶解度。優選地，鹽為肽的藥用鹽。本發明的這些鹽包括堿和堿土鹽類，諸如Hofmeister系列的鹽，包含陰離子PO_4^{3-}、SO_4^{2-}、CH_3COO^-、Cl^-、Br^-、NO_3^-、ClO_4^-、I^-、SCN^-和陽離子NH_4^+、Rb^+、K^+、Na^+、Cs^+、Li^+、Zn^{2+}、Mg^{2+}、Ca^{2+}、Mn^{2+}、Cu^{2+}和Ba^{2+}。特別地，鹽選自$(NH_4)_3PO_4$、$(NH_4)_2HPO_4$、$(NH_4)H_2PO_4$、$(NH_4)_2SO_4$、NH_4CH_3COO、NH_4Cl、NH_4Br、NH_4NO_3、NH_4ClO_4、NH_4I、NH_4SCN、Rb_3PO_4、Rb_2HPO_4、RbH_2PO_4、Rb_2SO_4、Rb_4CH_3COO、Rb_4Cl、Rb_4Br、Rb_4NO_3、Rb_4ClO_4、Rb_4I、Rb_4SCN、K_3PO_4、K_2HPO_4、KH_2PO_4、K_2SO_4、KCH_3COO、KCl、KBr、KNO_3、$KClO_4$、KI、KSCN、Na_3PO_4、Na_2HPO_4、NaH_2PO_4、Na_2SO_4、$NaCH_3COO$、NaCl、NaBr、$NaNO_3$、$NaClO_4$、NaI、NaSCN、$ZnCI_2Cs_3PO_4$、Cs_2HPO_4、CsH_2PO_4、Cs_2SO_4、$CsCH_3COO$、CsCl、CsBr、$CsNO_3$、$CsClO_4$、CsI、CsSCN、Li_3PO_4、Li_2HPO_4、LiH_2PO_4、Li_2SO_4、$LiCH_3COO$、LiCl、LiBr、$LiNO_3$、$LiClO_4$、LiI、LiSCN、Cu_2SO_4、$Mg_3(PO_4)_2$、Mg_2HPO_4、$Mg(H_2PO_4)_2$、Mg_2SO_4、

$Mg(CH_3COO)_2$、$MgCl_2$、$MgBr_2$、$Mg(NO_3)_2$、$Mg(ClO_4)_2$、MgI_2、$Mg(SCN)_2$、$MnCl_2$、$Ca_3(PO_4)$,、Ca_2HPO_4、$Ca(H_2PO_4)_2$、$CaSO_4$、$Ca(CH_3COO)_2$、$CaCl_2$、$CaBr_2$、$Ca(NO_3)_2$、$Ca(ClO_4)_2$、CaI_2、$Ca(SCN)_2$、$Ba_3(PO_4)_2$、Ba_2HPO_4、$Ba(H_2PO_4)_2$、$BaSO_4$、$Ba(CH_3COO)_2$、$BaCl_2$、$BaBr_2$、$Ba(NO_3)_2$、$Ba(ClO_4)_2$、BaI_2和$Ba(SCN)_2$。特別優選為NH乙酸、$MgCl_2$、KH_2PO_4、Na_2SO_4、KCl、NaCl和$CaCl_2$，例如：氯化物或乙酸酯（三氟乙酸）鹽。

【0127】 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裂解。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）。

【0128】 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（水相凍乾後，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。

【0129】 純化可通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）。

【0130】 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。

【0131】 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。

【0132】 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。

【0133】 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。

【0134】 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。

【0135】 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。

【0136】 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。

【0137】 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。

【0138】 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。

【0139】 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.388、優選為含SEQ ID NO. 1至SEQ ID NO.295 所述肽的一個表達載體、或一個變體氨基酸序列組成。

【0140】 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。

【0141】 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。

【0142】 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。

【0143】 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。

【0144】 本發明還一般涉及本發明的用途，其中所述癌細胞為腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢

性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌或子宮癌。

【0145】 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，優選為腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌或子宮癌。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。

【0146】 或者，抗體具有進一步的效應子功能，如免疫刺激域或毒素。

【0147】 本發明還涉及這些癌症治療中新靶點的用途。

【0148】 針對其他癌性疾病的治療和診斷用途在本發明肽的基礎表達產物（多肽）的以下描述中進行披露。

【0149】 A4GNT在胰腺癌細胞中頻繁表達，但在外周血細胞中並非如此，外周血單核細胞部分中A4GNT

mRNA表達的定量分析將有助於檢測胰腺癌（Ishizone et al., 2006）。當癌細胞局限于胃黏膜時，A4GNT mRNA可在 80% 早期胃癌患者中檢測到，A4GNT mRNA的表達水準增加與腫瘤進展相關（Shimizu et al., 2003）。

【0150】 ABCC2 在原發性輸卵管癌中的上調表達與較差預後相關（Halon et al., 2013）。

【0151】 在人類癌症中，ADAM10 上調，其水準一般與腫瘤進展和不良結局的參數相關。在臨床前模型中，ADAM10 的選擇性抑制劑已被證明在減少腫瘤生長的現有療法中具有協同作用（Duffy et al., 2009）。

【0152】 AHCYL2 被證明在結腸癌和一部分肺癌組織中下調（Lleonart et al., 2006）。AHCYL2 的 mRNA 表達被描述為可能與 p53 功能控制以及 ras-MAPK 途徑、甲基化和轉錄細胞程序相關，因此，AHCYL2 可能是涉及人類結腸和肺腫瘤的調節抑制基因（Lleonart et al., 2006）。

【0153】 AKR1C1 在宮頸癌、卵巢癌和肺癌細胞中起著順鉑的抗性作用，其包括線粒體膜去極化、產生 ROS 和活化 JNK 途徑（Chen et al., 2015）。對新輔助化療有反應者與無反應者相比，發現 AKR1C1 在前者的瘤內水準顯著更高（Hlavac et al., 2014）。

【0154】 AKR1C3 的表達被證明與攝護腺癌的Gleason評分升高呈正相關，這表明AKR1C3可以作為

攝護腺癌進展的一個有前途的生物標誌物（Tian et al., 2014）。AKR1C3被證明可催化4-雄甾烯-3,17-二酮還原為睾酮，雌酮還原為17β雌二醇，從而分別促進激素依賴性攝護腺癌和乳腺癌的增殖（Byrns et al., 2011）。AKR1C3被證明在乳腺癌、攝護腺癌和皮膚鱗狀細胞癌中上調（Byrns et al., 2011; Mantel et al., 2014）。AKR1C3被證明是基因標籤內的一個標誌物，其能夠辨別局部晚期直腸癌患者放化療後有反應者和無反應者（Agostini et al., 2015）。AKR1C3透過腫瘤抑制因子PTEN喪失來活化抗凋亡PTEN/Akt途徑被證明與人乳腺癌中的多柔比星抗性有關（Zhong et al., 2015）。AKR1C3被證明與暴露於燃煤排放的中國縣域肺癌患者的較高風險相關（Li et al., 2015a）。AKR1C3被描述為絨毛膜癌的一個潛在治療標誌物，也與該病的甲氨蝶呤抗性發生有關（Zhao et al., 2014a）。

【0155】 研究顯示 ALDH1L1 的表達在 HCC 和腦膠質瘤中下調。ALDH1L1 在上述癌症中的下調與較差的預後和更具侵襲性的表型相關（Chen et al., 2012; Rodriguez et al., 2008）。

【0156】 與正常組織相比，ALOX15 以高水準存在於攝護腺癌（PCa）、肺癌、乳腺癌、黑色素瘤和結腸腺癌中（Kelavkar et al., 2002）。ALOX15 酶活性有助於 PCa 的發生和發展（Kelavkar et al., 2007）。

【0157】 AR牽涉各種癌症的發生，如攝護腺癌、去勢抵抗攝護腺癌、乳腺癌、膠質母細胞瘤、結腸癌和胃癌(Wang et al., 2009b; 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)。

【0158】 ARMC5 突變導致皮質醇結節產瘤、雙側結節樣增生、原發性腎上腺結節增生和腦膜瘤 (Espiard and Bertherat, 2015; Kirschner and Stratakis, 2016; Elbelt et al., 2015)。

【0159】 藥物基因組學研究顯示，ATAD5 和抗癌藥物之間存在相互關係（Abaan et al., 2013)。ATAD5在惡性神經鞘瘤中顯著上調 (Pasmant et al., 2011)。B型肝炎病毒X蛋白顯著增強ATAD5在HBV相關肝癌中的表達(Ghosh et al., 2016)。ATAD5損失可導致小鼠胚胎死亡，它充當小鼠和人類的腫瘤抑制因子，並與人範可尼貧血途徑組件交互作用。此外，它可能負責一些與神經纖維瘤病（一種遺傳性疾病，伴有腫瘤生長的高風險）相關的表型（Gazy et al., 2015; Jenne et al., 2001)。ATAD5 基因位點的變體與上皮性卵巢癌風險相關 (Kuchenbaecker et al., 2015)。

ATAD5 具有非小細胞肺癌中至少一種哺乳動物表型上的支座 (Li et al., 2014)。

【0160】 ATP10B 的表達在高度侵襲性膠質瘤細胞中失調，並于侵襲行為相關 (Tatenhorst et al., 2004)。

【0161】 ATP8B4 可能是多發性骨髓瘤患者和其他實體中的預後標誌物和治療靶標（美國專利號 20070237770 A1）(Ni et al., 2012)。

【0162】 ATR 編碼 ATR絲氨酸/蘇氨酸激酶，其屬於 PI3/PI4 激酶家族。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)。

【0163】 B3GNT5 在急性髓性白血病和小鼠胚胎癌中過度表達，其表達與膠質母細胞瘤的啟動子甲基化呈負相關 (Ogasawara et al., 2011; Etcheverry et al., 2010; Wang et al., 2012)。B3GNT5 透過 miRNA-203 的下調可能促進下咽鱗狀細胞癌的惡性程度 (Wang et al., 2015g)。B3GNT5 與乳腺癌患者的存活相關 (Potapenko et al., 2015)。

【0164】 在淋巴瘤、乳腺癌、胃癌和攝護腺癌子集中 Bub1 表達增加。Bub1 過度表達與不良臨床預後相關 (Ricke and van Deursen, 2011)。Bub1 突變可發現於顯示出染色體不穩定的結直腸癌中 (Williams et al., 2007)。

【0165】 C4A被描述為多囊卵巢綜合症和子宮內膜癌的生物標誌物，實驗資料表明，C4可介導癌症生長(Galazis et al., 2013; Rutkowski et al., 2010)。

【0166】 在急性單核細胞白血病細胞系 JIH3 中，染色體缺失包括 C7orf10 (Pan et al., 2012)。

【0167】 C8 由人肝癌細胞系 HepG2 組成性表達，在細胞因子 IL-6、IFN-γ 和 IL-1β 刺激後表達大度增強 (Scheurer et al., 1997)。

【0168】 睾丸癌抗原特異性引物可檢測多形性膠質母細胞瘤（惡性程度最高和侵襲性最強的腫瘤之一，預後很差）中的 CASC5。CASC5 在 N-末端（針對 Bub1 和 BubR1)和 C-末端(針對 Zwint-1 和 hMis14/hNsl1）有特異性結合基序。此連接的破壞可導致腫瘤發生(Kiyomitsu et al., 2011; Jiang et al., 2014c)。CASC5 與腫瘤抑制因子 pRb 相互作用 (Bogdanov and Takimoto, 2008)。CASC5 在增殖體細胞、腫瘤和健康人睾丸中高度表達 (Bogdanov and Takimoto, 2008; Sasao et al., 2004)。CASC5 與細胞生長抑制和成熟增強關聯，其破壞可能是白血病形成的關鍵因素 (Hayette et al., 2000; Bogdanov and Takimoto, 2008; Chinwalla et al., 2003; Kuefer et al., 2003; Yang et al., 2014a)。

【0169】 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., 2014a)。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., 2009a)。

【0170】 CCR8表達在尿路上皮和腎癌患者的外周血中的單核細胞和粒髓樣細胞亞群中增加。在人膀胱和腎癌組織內也檢測到CCR8表達上調，主要限於腫瘤相關巨噬細胞。CCL1/CCR8軸是癌症相關炎症的一個組成部分，並可能有助於免疫逃避 (Eruslanov et al., 2013)。

【0171】 CD101 中的單核苷酸多態性被證明與胰腺癌風險相關，但結果在攝護腺癌病例對照和同組列人口中不能被複製，因此，需要未來的研究查明 CD101 在胰腺癌中的可能作用 (Reid-Lombardo et al., 2011)。CD101 被確定為 6基因標籤中的一個基因，其使用貝葉斯模型平均方法鑒別慢性期和原始細胞慢性髓細胞性白血病 (Oehler et al., 2009)。

【0172】 CD84 被描述為 CD 抗原，相比於減緩進展和穩定的慢性淋巴細胞白血病，其在進行性慢性淋巴細胞白血病中差異化豐富表達 (Huang et al., 2014)。

CD84 表達被證明從慢性淋巴細胞性白血病的早期階段開始顯著升高（Binsky-Ehrenreich et al., 2014）。

【0173】 CENPE 表達與膠質瘤級別顯著相關，可能為神經膠質瘤患者預測生存時間補充其他參數（Bie et al., 2011）。與化療敏感腫瘤相比，CENPE 在化療耐藥卵巢上皮性腫瘤中上調（Ju et al., 2009）。CENPE 在浸潤性和侵襲-浸潤性垂體泌乳素瘤中上調（Wierinckx et al., 2007）。

【0174】 CLDN14 被證明在胃癌中上調（Gao et al., 2013）。CLDN14 表達被證明與胃癌淋巴轉移有關（Gao et al., 2013）。CLDN14 被描述為在小鼠腫瘤血管完整性和血管生成中具有調節作用（Baker et al., 2013）。

【0175】 CLDN3 在許多人類腫瘤中高度差異化表達，可提供有效的分子工具來特異性識別和靶向作用於生物侵襲性人體癌細胞，因為 CLDN3 是產氣莢膜梭菌腸毒素的高親和力受體（Black et al., 2015）。CLDN3 在幾種瘤中頻繁過度表達，包括卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌和攝護腺癌（Morin, 2005）。CLDN3 被確定為攝護腺癌生物標誌物，因為它在攝護腺癌中高度表達（Amaro et al., 2014）。CLDN3 表達下降與完全切除的肺鱗癌預後不良和 EMT 相關（Che et al., 2015）。CLDN3 透過 Wnt-EMT 信令抑制癌症侵襲性，是肝細胞癌潛在的預後生物標誌物（Jiang et al., 2014b）。

【0176】 CLDN4 在許多人類腫瘤中高度差異化表達，可提供有效的分子工具來特異性識別和靶向作用於生物侵襲性人體癌細胞，因為 CLDN4 是產氣莢膜梭菌腸毒素的高親和力受體（Black et al., 2015）。CLDN4 在幾種瘤中頻繁過度表達，包括卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌和攝護腺癌（Morin, 2005）。針對 CLDN4 胞外域的抗體在膀胱癌中有親化療作用（Kuwada et al., 2015）。CLDN4 高表達與更加差異化的腸型胃癌有關，並在低分化彌漫型胃癌中缺失。CLDN4 低表達與淋巴管生成有關（Shareef et al., 2015）。

【0177】 CLDN6表達被證明與非小細胞肺癌的淋巴結轉移和TNM分期有關（Wang et al., 2015f）。此外，CLDN6低表達被證明與非小細胞肺癌患者的顯著降低的存活率有關（Wang et al., 2015f）。因此，CLDN6低表達是一個獨立的預後生物標誌物，提示非小細胞肺癌患者的預後較差（Wang et al., 2015f）。CLDN6 被證明在宮頸癌和胃癌中下調（Zhang et al., 2015; Lin et al., 2013）。CLDN6被證明在BRCA1相關乳腺癌和卵巢乳頭狀漿液性癌中上調（Wang et al., 2013b; Heerma van Voss et al., 2014）。CLDN6被描述為乳腺癌的腫瘤抑制因子（Zhang et al., 2015）。宮頸癌細胞系HeLa和C33A中CLDN6表達增加被證明可在抑制細胞增殖、體外集落形成、體內腫瘤生長，這表明CLDN6可充當宮頸癌細胞中的腫瘤抑制因子（Zhang

et al., 2015)。CLDN6可能在卵巢癌的侵襲和轉移中起著積極作用 (Wang et al., 2013b)。CLDN6被證明在生殖細胞瘤中始終如一地表達，因此，是原始生殖細胞腫瘤的新型診斷標誌物 (Ushiku et al., 2012)。CLDN6表達被證明在接受評估的一組非典型畸胎瘤/中樞神經系統橫紋肌樣瘤大部分腫瘤中呈陽性，且CLDN6呈強陽性，是疾病結局的潛在的獨立預後因子 (Dufour et al., 2012)。

【0178】 CLDN9被證明在轉移性Lewis肺癌細胞系p-3LL中、由這些細胞衍生的腫瘤中以及垂體嗜酸細胞瘤中上調 (Sharma et al., 2016; Hong et al., 2014)。轉移性Lewis肺癌p-3LL細胞中CLDN9表達的敲減被證明可導致運動性、體外侵襲性和體內轉移顯著降低，而在這些細胞中暫態過度表達被證明可提高他們的運動性 (Sharma et al., 2016)。因此，CLDN9可能在促進肺癌轉移中起重要作用 (Sharma et al., 2016)。CLDN9被證明在宮頸癌組織中下調 (Zhu et al., 2015a)。CLDN9表達被發現與宮頸癌淋巴轉移有關 (Zhu et al., 2015a)。CLDN9被描述為垂體嗜酸細胞瘤中突變和上調最顯著的基因，與非侵襲性嗜酸細胞瘤相比，在侵襲性嗜酸細胞瘤中表達水準較高 (Hong et al., 2014)。因此，CLDN9可能是侵襲性垂體嗜酸細胞瘤的重要生物標誌物 (Hong et al., 2014)。CLDN9在胃癌細胞系AGS中的過度表達被證明可提高侵襲能

力、細胞遷移和增殖速度，因此足以增強胃癌細胞系的致瘤性（Zavala-Zendejas et al., 2011）。與腸型胃腺癌相比，CLDN9強表達被證明與彌漫型胃腺癌的較高死亡率相關，檢測值被描述為「腸型」和「彌漫型」胃腺癌一個有用的預後指標（Rendon-Huerta et al., 2010）。

【0179】 CLEC5A mRNA表達被證明在原發性急性髓細胞白血病患者的樣本中比健康供體的巨噬細胞和粒細胞中明顯降低（Batliner et al., 2011）。CLEC5A被描述為單核細胞/巨噬細胞和粒細胞中腫瘤抑制因子PU.1的一個新轉錄靶標（Batliner et al., 2011）。

【0180】 DCP2被確定為miR-224靶標，在甲氨蝶呤抗性人結腸癌細胞中差異表達超過2倍（Menciaetal., 2011）。

【0181】 DCSTAMP表達在乳頭狀甲狀腺癌中增加（Lee et al., 2009b; Kim et al., 2010b）。DCSTAMP下調導致MCF-7細胞集落形成降低，可能的原因是增殖和細胞週期進展下降以及細胞凋亡增加（Zeng et al., 2015）。DCSTAMP在外周巨噬細胞中過度表達，樹突狀細胞和骨髓瘤漿細胞顯示出對DCSTAMP的高敏感性並能夠轉分化成破骨細胞。表達癌幹細胞表型的惡性漿細胞和高轉移性能力表達破骨細胞標誌物，其活化導致ERK1/2磷酸化和骨吸收活性活化的β3轉錄途徑（Silvestris et al., 2011）。七葉亭

和白菊抑制c-Fos和活化T細胞c1信號傳導途徑的核因子，導致抑制DCSTAMP表達，這是破骨細胞分化的標誌物基因（Ihn et al., 2015; Baek et al., 2015; Cicek et al., 2011; Courtial et al., 2012; Kim et al., 2014a）。

【0182】 DENND1B 的 SNP 與胰腺癌風險顯著相關（Cotterchio et al., 2015）。

【0183】 DNAH17，也稱為 DNEL2，被描述為黑色素瘤患者中確定的腫瘤抗原的一個同源物（Ehlken et al., 2004）。DNAH17 被描述為幾個候選基因之一，他們被映射到與常染色體顯性疾病遺傳神經痛肌萎縮和胼胝症中散發性乳腺癌、卵巢腫瘤、食管癌相關的小染色體間隔（Kalikin et al., 1999）。

【0184】 DNAH2 是在 ⩾10% 慢性粒細胞白血病患者中突變的基因之一（Mason et al., 2015）。編碼微管相關蛋白的基因，如 DNAH2，在 CpG 島甲基化表型陽性腎透明細胞癌中顯示有 10% 或更高的遺傳畸變發生率（Arai et al., 2015）。

【0185】 透過抑制DNMT3B讓甲基化沉寂腫瘤抑制基因再表達已成為針對癌症的有效策略（Singh et al., 2013）。

【0186】 FAM83B mRNA表達在鱗狀細胞癌中比在正常肺或腺癌中顯著更高，因此，FAM83B是診斷和預後的一種新生物標誌物（Okabe et al., 2015）。

FAM83B被確定為參與活化CRAF/MAPK信號和驅動上皮細胞轉化的癌基因。表達升高與腫瘤分級升高和總生存率降低有關（Cipriano et al., 2014）。FAM83B表達升高還活化PI3K/AKT信號傳導途徑，並對PI3K、AKT和mTOR抑制劑敏感度降低（Cipriano et al., 2013）。

【0187】 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）。

【0188】 FOXJ1表達上調，與腫瘤分期、組織學分級和大小有關，並與透明細胞腎細胞癌患者預後相關（Zhu et al., 2015b）。FOXJ1表達下降與臨床分期、淋巴結轉移及遠處轉移顯著相關，較低的FOXJ1表達獨立預測胃癌生存期較短（Wang et al., 2015c）。FOXJ1過度表達可促進肝細胞癌的腫瘤細胞增殖和細胞週期過

渡，並與組織學分級和較差預後相關（Chen et al., 2013）。

【0189】 高GINS2轉錄水準預測較差預後，透過乳腺癌患者的乳腺癌幹細胞與高組織學分級及內分泌治療耐藥相關（Zheng et al., 2014）。據報告，GINS2以高水準存在於肺腺癌中，並與TNM分期相關（Liu et al., 2013b）。GINS2在許多惡性實體腫瘤（如乳腺癌、黑色素瘤和肝細胞癌）中大量異常表達。此外，GINS2過度表達可促進白血病細胞系的增殖（Zhang et al., 2013a）。

【0190】 相對于正常組織，GPR98 在原發性神經內分泌腫瘤中表達增加（Sherman et al., 2013）。GPR98是與多形性膠質母細胞瘤存活相關的基因之一（Sadeque et al., 2012）。GPR98 顯示由糖皮質激素調節的轉錄物，糖皮質激素用於急性淋巴細胞白血病，因為它們導致細胞凋亡的誘導（Rainer et al., 2012）。

【0191】 GTPBP10 與膠質母細胞瘤的拷貝數變異、基因表達和患者轉歸相關（Kong et al., 2016）。

【0192】 GTSE1表達抑制了凋亡信令，並導致胃癌細胞的順鉑耐藥（Subhash et al., 2015）。GTSE1在子宮平滑肌肉瘤(ULMS)中過度表達並參與細胞週期調控。

【0193】 H2BFS 一貫表達為與低風險急性淋巴細胞白血病亞組相關的重要簇群（Qiu et al., 2003）。

【0194】 HIST1H2BJ 被證明在腦腫瘤中下調，並描述為可用于開發有診斷或預後價值的分子標誌物（Luna et al., 2015）。

【0195】 HISTH4A 乙醯化可能是滅活胚胎腎細胞癌（Wilms 腫瘤）的潛在靶標（Yan-Fang et al., 2015）。

【0196】 HIST1H4C 可作為治療相關骨髓性白血病發生的風險區別因子（Bogni et al., 2006）。

【0197】 HIST1H4F 被發現在攝護腺癌中超甲基化，這也可能與患者的老化相關（Kitchen et al., 2016）。

【0198】 HIST1H4K 高甲基化率發現于高級別無肌層浸潤性膀胱癌以及攝護腺癌中，因此代表著一種潛在的生物標誌物（Payne et al., 2009; Kachakova et al., 2013）。

【0199】 結果表明，HIST1H4L 在 ERG + 攝護腺癌中顯著上調（Camoes et al., 2012）。HIST1H4L 編碼複製依賴組蛋白簇 1 — H4L，這是組蛋白 H4 家族的一員（RefSeq, 2002）。

【0200】 HIST2H4B 被確定為是感染了呼腸孤病毒亞型的細胞中關鍵細胞致病途徑的新蛋白，在目前臨床試驗中作為抗癌溶瘤劑（Berard et al., 2015）。

【0201】 HIST4H4 是以下的基因之一：這些基因顯示在使用由特異性靶向作用於表達突變 d9-E-鈣黏蛋白

的細胞的 α-發射體和單克隆抗體 d9Mab 組成的免疫偶聯物治療後在胃癌細胞中連續下調（Seidl et al., 2010）。組蛋白 H4 家族其他成員的超甲基化與 I 期非小細胞肺癌較短的無復發生存期顯著相關（Sandoval et al., 2013）。

【0202】 HIVEP1 被確定為透過淋巴瘤細胞系中人類 T 淋巴細胞病毒 1 型融合破壞的細胞基因（Cao et al., 2015）。HIVEP1 與 11q 不良缺失相關，還與慢性淋巴細胞性白血病的不良 Binet 階段 B 和 C 相關（Aalto et al., 2001）。

【0203】 HNRNPH2 在不同癌症類型（包括胰腺癌、肝癌和胃癌）中上調（Honore et al., 2004; Zeng et al., 2007）。HNRNPH2 參與 hTERT 的 β-缺失轉錄物的剪接，這在癌細胞中高度表達和競爭，從而抑制內源性端粒酶活性（Listerman et al., 2013）。

【0204】 HOXD11 在頭頸部鱗狀細胞癌中失調，在細胞系和患者腫瘤樣本中顯示出極高的水準。HOXD11 敲減降低了侵襲性（Sharpe et al., 2014）。HOXD11 在口腔鱗狀細胞癌中顯著上調（Rodini et al., 2012）。HOXD11 在人乳腺癌中異常甲基化（Miyamoto et al., 2005）。HOXD11 基因融合至含有 t(2;11)(q31;p15) 的急性髓性白血病中的 NUP98 基因（Taketani et al., 2002）。

【0205】 ICOS 作為 T細胞上程序性死亡-1 (PD-1)的配體，誘導癌細胞的免疫逃逸，也充當介導對腫瘤細胞抗凋亡作用的受體 (Yang et al., 2015c)。小鼠腫瘤模型為腫瘤生長期間涉及 ICOS 的多個免疫檢查點的靶向作用提供了重要支援 (Leung and Suh, 2014)。ICOS+ 細胞浸潤與患者的不良預後相關，識別 ICOS 為癌症免疫治療的新靶標 (Faget et al., 2013)。ICOS 能在體外和體內增強針對膽管癌的細胞因子誘導殺傷細胞的細胞毒性作用 (He et al., 2011)。

【0206】 IFNG瘤內表達被證明與MHCII類分子表達及其在人黑色素瘤中更具侵襲性的表型相關 (Brocker et al., 1988)。自分泌IFNG信令被證明可增強IFNG基因轉染哺乳動物腺癌細胞的實驗性轉移能力，並可提高對NK細胞的抗性 (Lollini et al., 1993)。

【0207】 與預後不良標誌物相關的 IGFBP3 在三陰性乳腺癌中高表達 (Marzec et al., 2015)。特異性結合至 IGFBP3 的一種新型細胞死亡受體被確定，並可用於乳腺癌的治療 (Mohanraj and Oh, 2011)。IGFBP3 顯示出體外的促生存和促生長特性 (Johnson and Firth, 2014)。IGFBP3 是尿路上皮細胞癌復發的獨立標誌物 (Phe et al., 2009)。

【0208】 IGFBPL1是胰島素生長因子的調節因子，因異常超甲基化在乳腺癌細胞系下調。IGFBPL1甲基化與

較差的總生存率和無病生存率明顯相關（Smith et al., 2007）。

【0209】 IGFLR1 在結直腸癌中突變（Donnard et al., 2014）。IGFLR1 具有與腫瘤壞死因子受體家族相似的結構（Lobito et al., 2011）。

【0210】 IL4I1 蛋白表達在腫瘤中非常頻繁。IL4I1 在不同腫瘤實體的腫瘤相關巨噬細胞、淋巴瘤腫瘤細胞中檢測到，在罕見情況下，在實體癌（主要間皮瘤）中檢測到（Carbonnelle-Puscian et al., 2009）。人 Th17 細胞中 IL4I1 上調透過阻斷參與 IL-2 啟動子活化的分子途徑和維持高水準的 Tob1 限制了它們的 T細胞受體 （TCR） 介導擴張，這影響進入細胞週期（Santarlasci et al., 2014）。

【0211】 IQGAP3在肺癌中過度表達，與腫瘤細胞生長、遷移和侵襲相關。此外，它在肝細胞癌中由染色體擴增上調，IQGAP3表達在p53突變預後差的結直腸癌患者中增加 （Katkoori et al., 2012; Yang et al., 2014b; Skawran et al., 2008）。IQGAP3調製所述EGFR/Ras/ERK信號級聯，並與Rac/Cdc42相互作用（Yang et al., 2014b; Kunimoto et al., 2009）。

【0212】 與正常培養的黑色素細胞和非轉移性黑色素瘤細胞系相比，ITGA2 水準升高發現於高度侵襲性和轉移性黑色素瘤細胞系中（van Muijen et al., 1995）。黏附分子 ITGA2 被黑色素瘤細胞中的 IFN-γ 、TNF-

α 和 IL-1-β 上調 (Garbe and Krasagakis, 1993)。ITGA2 轉染入不表達 ITGA2 的人橫紋肌肉瘤細胞增強了各器官轉移的頻率 (Matsuura et al., 1995)。

【0213】 KCNU1位於經常參與乳腺癌複雜染色體重排區域中的染色體8p上 (Gelsi-Boyer et al., 2005)。KCNU1是兒科癌症樣本肝母細胞瘤中前25位過度表達的細胞外膜蛋白之一 (Orentas et al., 2012)。

【0214】 KIAA0226L被認為是一種腫瘤抑制基因，在宮頸癌中超甲基化。KIAA0226L重新活化導致細胞生長、活力和集落形成下降 (Huisman et al., 2015; Eijsink et al., 2012; Huisman et al., 2013)。KIAA0226L的甲基化模式可用於分辨前體病變和正常宮頸癌 (Milutin et al., 2015)。KIAA0226L的甲基化模式不可用作宮頸癌的特定生物標誌物 (Sohrabi et al., 2014)。KIAA0226L重新活化部分去甲基化其啟動子區域，也降低壓制性組蛋白甲基化 (Huisman et al., 2013)。

【0215】 KIAA1244 過度表達是乳腺癌細胞激素相關生長中造成雌激素/雌激素受體 α 信號傳導途徑活化的重要機制之一 (Kim et al., 2009)。KIAA1244 和 PHB2 相互作用的抑制可能是管腔型乳腺癌的一種新治療策略 (Yoshimaru et al., 2013)。

【0216】 KIAA1524編碼蛋白磷酸酶2A的癌抑制劑(CIP2A)。CIP2A的一個重要角色在NSCLC、HCC、HNSCC、膀胱癌、胰腺癌、宮頸癌、乳腺癌、攝護腺癌、卵巢癌和結直腸癌中已得到證明 (Ventela et al., 2015; Ma et al., 2014; Guo et al., 2015b; Rincon et al., 2015; Guo et al., 2015c; Wu et al., 2015; Peng et al., 2015; Lei et al., 2014; Liu et al., 2014c; Farrell et al., 2014; Fang et al., 2012; He et al., 2012; Bockelman et al., 2012)。

【0217】 KIF18A被證明在肝細胞癌中過度表達，這與較短的無病生存期和總生存率相關。因此，KIF18A可能是肝癌診斷的生物標誌物，並且是手術切除後無病生存和總生存的獨立預測因子 (Liao et al., 2014)。KIF18A表達在滑膜肉瘤特定亞型中上調 (Przybyl et al., 2014)。雌激素強烈誘導乳腺癌的KIF18A表達，這與增殖增加和細胞凋亡減少相關 (Zou et al., 2014)。

【0218】 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）。

【0219】 乳腺癌中KIF26B的高表達與較差預後相關（Wang et al., 2013c）。KIF26B上調與腫瘤大小顯著相關，可用於分析CRC腫瘤組織和癌旁正常黏膜。KIF26B在結直腸癌發生中起著重要作用，並充當CRC的一種新型預後指標和潛在的治療靶點（Wang et al., 2015d）。

【0220】 KIF2C 被證明參與腫瘤細胞的定向遷移和侵襲（Ritter et al., 2015）。KIF2C 過度表達被證明與胃癌和結直腸癌患者的淋巴浸潤和淋巴結轉移相關（Ritter et al., 2015）。KIF2C 被證明在口腔舌癌中上調（Wang et al., 2014a）。KIF2C 高表達被證明與口腔舌鱗狀細胞癌的淋巴結轉移和腫瘤分期相關（Wang et al., 2014a）。KIF2C 的沉寂被證明可導致人口腔鱗狀細胞癌細胞系 Tca8113 的增殖和遷移抑制（Wang et al., 2014a）。KIF2C 突變被描述為與結直腸癌相關（Kumar et al., 2013）。

【0221】 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。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., 2014; Pannu et al., 2015; De et al., 2009; Li et al., 2015b）。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。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）。

【0222】 KL被描述為一種腫瘤抑制因子，其抑制宮頸癌中上皮至間質的轉變，並透過抑制胰島素/IGF1、p53/p21和Wnt信號充當幾種類型人類癌症的腫瘤抑制因子（Xie et al., 2013; Qureshi et al., 2015）。在許多癌症（包括乳腺癌、肺癌和肝細胞癌）中，KL被描述為一個異常表達基因（Zhou and Wang, 2015）。KL被描述為在胰腺癌、肝細胞癌和其他腫瘤中下調（Zhou and Wang, 2015）。KL被描述為癌症的一個新生物標誌物，其下調被描述為可導致促進增殖和減少癌細胞凋亡。在此背景下，Wnt/β-連環蛋白信號是幾個相關信號通路之一（Zhou and Wang, 2015）。KL基因多態性被證明與結直腸癌的風險增加有關（Liu et al., 2015）。

【0223】 KLHDC7B 與宮頸鱗狀細胞癌相關，是宮頸鱗狀細胞癌的一個潛在生物標誌物 (Guo et al., 2015a)。

【0224】 KLHL 基因負責幾種孟德爾疾病並與癌症相關 (Dhanoa et al., 2013)。

【0225】 在源自指甲基質角質的侵襲性指甲細胞癌中觀察到 KRT31 局灶性表達 (Wang et al., 2015e)。毛母質瘤是模擬毛囊基質細胞分化的腫瘤，顯示出皮質分化，順序性過度表達 KRT35 和 KRT31 角蛋白 (Battistella et al., 2014)。

【0226】 KRT35 是毛母質瘤中最常和最強烈表達的毛髮角蛋白中的一個。毛母質瘤是模擬毛囊基質細胞分化的腫瘤，顯示出皮質分化，順序性過度表達 KRT35 和 KRT31 角蛋白 (Battistella et al., 2014)。

【0227】 LCTL 的敲減使 hTERT 穩定人結腸上皮細胞 (Kim et al., 2011)。

【0228】 研究人員觀察到，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)。

【0229】 與正常樣本相比，LRRC8E 在骨肉瘤和神經母細胞瘤組織中過度表達 (Orentas et al., 2012)。

【0230】 LTA多態性導致癌症風險增加 (Huang et al., 2013a)。如LTA等骨吸收因子由某些實體和血液

癌產生，也與腫瘤誘導超鈣血症相關（Goni and Tolis, 1993）。LTA至LtbetaR信號軸和癌症之間存在關聯（Drutskaya et al., 2010）。B細胞衍生的淋巴毒素促成去勢抗性攝護腺癌（Ammirante et al., 2010）。

【0231】 MACC1在許多癌症實體中，包括胃癌、結直腸癌、肺癌和乳腺癌中過度表達，並與癌症的進展、轉移和患者生存期差有關（Huang et al., 2013b; Ma et al., 2013a; Stein, 2013; Wang et al., 2015b; Wang et al., 2015h; Ilm et al., 2015）。MACC1透過靶向作用於β-連環蛋白和PI3K/AKT信號通路促進致癌作用，從而導致增加c-Met和β-連環蛋白和其下游靶基因包括c-Myc、細胞週期蛋白D1、胱天蛋白酶9、BAD和MMP9（Zhen et al., 2014; Yao et al., 2015）。

【0232】 MAGEA10編碼MAGE家族成員A10，其牽涉某些遺傳性疾病，如先天性角化不良（RefSeq, 2002）。透過針對MAGEA10的疫苗和另外兩種癌症-睪丸抗原（所有這些都是已知的細胞毒性T淋巴細胞應答靶標），將涵蓋三分之二以上的乳腺癌（Taylor et al., 2007）。MAGEA10在36.7%的肝細胞癌患者腫瘤組織中表達，但是在癌旁組織中不表達（Chen et al., 2003）。在79種肺癌組織中，MAGEA10表達於14%的這些組織中（Kim et al., 2012）。

【0233】 MAGEB6被確定為在正常組織（睾丸除外）中不表達而在不同組織學來源的腫瘤中表達的新MAGE基因（Lucas et al., 2000）。MAGEB6被發現在頭頸部鱗狀細胞癌中頻繁表達，mRNA陽性表現出與不良結局公認的臨床特點顯著相關（Zamuner et al., 2015）。

【0234】 MCC 與β-連環蛋白相互作用，MCC 在結腸癌細胞重新表達特異性抑制 Wnt 信號（Fukuyama et al., 2008）。MCC 基因與 5 號染色體上的腺瘤性結腸息肉病基因密切聯繫，5 號染色體是結直腸癌中雜合性（LOH）頻繁缺失的區域（Kohonen-Corish et al., 2007）。MCC 基因的 LOH 可在早期和晚期階段的胃癌、肺癌、食管癌和乳腺癌中找到（Wang et al., 1999a; Medeiros et al., 1994）。

【0235】 MET 被證明在去分化脂肪肉瘤中上調，並且與黑素細胞瘤、肝細胞癌、非小細胞肺癌、遺傳性乳頭狀腎癌和胃腺癌相關（Petrini, 2015; Finocchiaro et al., 2015; Steinway et al., 2015; Bill et al., 2015; Yeh et al., 2015）。

【0236】 MMP10 在口腔鱗狀細胞癌中表達密集，在疣狀癌中表達中度（Kadeh et al., 2015）。MMP10 有助於肝癌形成，與基質衍生因子 1/C-X-C 趨化因子受體 4 軸產生新的串擾（Garcia-Irigoyen et al., 2015）。幽門螺桿菌感染透過增加 MMP10 的表達提升胃癌的侵襲性和轉移（Jiang et al., 2014a）。MMP10

透過宮頸腫瘤血管生成和細胞凋亡途徑的調節促進腫瘤進展（Zhang et al., 2014）。

【0237】 術前MMP-13升高被發現與食管鱗狀細胞癌患者的腫瘤進展和較差預後差相關（Jiao et al., 2014）。PAI-1（miR-143靶基因）透過增強人骨肉瘤細胞中的MMP-13表達和分泌調節侵襲性和肺轉移，這表明這些分子可能是預防骨肉瘤患者肺轉移的潛在治療靶基因（Hirahata et al., 2016）。MMP13在口腔扁平苔蘚(OLP)中上調，OLP被歸類為口腔鱗狀細胞癌(OSCC)的癌前疾病（Agha-Hosseini and Mirzaii-Dizgah, 2015）。MMP-13在成骨細胞樣細胞再生中可能發揮獨特的生理作用（Ozeki et al., 2016）。

【0238】 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侵襲性的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）。

【0239】 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）。

【0240】 根據報告，MUC6基因變異可改變胃癌發生的風險（Resende et al., 2011）。在涎腺腫瘤中，MUC6的表達方式似乎與組織病理學腫瘤類型非常密切相關，提示他們可用於提高診斷的準確性（Mahomed, 2011）。研究發現，與非腫瘤乳腺組織相比，MUC6在乳腺癌組織中差異表達（Mukhopadhyay et al., 2011）。

【0241】 一項中國的研究確定MXRA5為非小細胞肺癌中第二最常見的突變基因（Xiong et al., 2012）。在結腸癌中，MXRA5被證明過度表達，並可能作為早期診斷和網膜轉移的生物標誌物（Zou et al., 2002; Wang et al., 2013a）。

【0242】 MYB可透過幾種突變被轉換為致癌轉化蛋白（Zhou and Ness, 2011）。MYB被稱為致癌基因，並透過調節關鍵靶基因（如，環氧合酶-2、Bcl-2、BclX(L)和c-Myc）的表達與細胞凋亡、細胞週期控制、細胞生長/血管生成和細胞黏附相關（Ramsay et al., 2003; Stenman et al., 2010）。致癌融合蛋白MYB-NFIB和MYB過度表達發現於唾液腺腺樣囊性癌以及乳腺癌、兒童彌散膠質瘤、急性髓細胞性白血病和胰腺癌（Wallrapp et al., 1999; Pattabiraman and Gonda, 2013; Nobusawa et al., 2014; Chae et

al., 2015; Marchio et al., 2010)。透過 Wnt 信號傳導期間 MYB 和 β-連環蛋白之間的協同作用，MYB 與結腸腫瘤發生有關 (Burgess et al., 2011)。由於 MYB 是雌激素信號的直接靶標，因此考慮抗 MYB 療法來治療 ER 陽性乳腺癌 (Gonda et al., 2008)。

【0243】 N4BP2 在鼻咽癌的發生中發揮潛在作用。與散發鼻咽癌風險相關的兩個不同的單倍型區段存在統計學相關差異。此外，相對于相應正常組織，N4BP2 在這些腫瘤組織中過度表達 (Zheng et al., 2007)。

【0244】 在 12518 名攝護腺癌病例的多期別單純病例全基因組關聯研究中，NAALADL2 被確定為與 Gleason 評分（疾病侵襲性病理學指標）相關的基因座 (Berndt et al., 2015)。NAALADL2 在攝護腺癌和結腸癌中過度表達，並促進與不良生存相關的遷移前和轉移前表型 (Whitaker et al., 2014)。

【0245】 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., 2012a)。NCAPG 在嫌色亞型人類細胞癌中高度上調，但在常規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)。

【0246】 NRK編碼Nik相關激酶，這是可能參與後期胚胎形成中肌動蛋白聚合誘導的JNK活化所需要的蛋白激酶 (RefSeq, 2002)。NRK活化c-Jun N-末端激酶信號傳導途徑，可能透過絲切蛋白磷酸化參與骨骼肌細胞中肌動蛋白細胞骨架組織的調控 (Nakano et al., 2003)。

【0247】 NUP210 被證明是攜帶結直腸癌風險相關多態性的候選基因 (Landi et al., 2012)。NUP210 被證明在宮頸癌中上調，提示在腫瘤發生的早期階段發揮作用 (Rajkumar et al., 2011)。

【0248】 ORC1 被證明在腫瘤衍生細胞系中過度表達，被預測為攝護腺癌以及白血病的生物標誌物(Struyf et al., 2003; Zimmerman et al., 2013; Young et al., 2014)。透過與組蛋白乙醯轉移酶（如HBO1）相互作用，ORC1 在乳腺癌中發揮致癌功能(Wang et al., 2010)。

【0249】 OSCP1中兩個SNP雜合突變的非載體可能是非病毒性肝臟癌敏感性的生物標誌物 (Toda et al., 2014)。

【0250】 OVOL2 誘導導致轉移減少的間充質上皮轉化 (Roca et al., 2013)。OVOL2 抑制 c-Myc 和Notch1 (Wells et al., 2009)。OVOL2 在結直腸

癌中超甲基化，導致其不能抑制 Wnt 信令（Ye et al., 2016）。OVOL2 過度表達降低細胞遷移和侵襲型，減少上皮-間質轉化標誌物並抑制轉移（Ye et al., 2016）。OVOL2 在結直腸癌中下調，與腫瘤分期呈負相關（Ye et al., 2016）。OVOL2 由 Wnt 信號通路調控（Ye et al., 2016）。

【0251】 OXTR在原發性小腸和胰腺神經內分泌腫瘤、肺小細胞癌、卵巢癌以及攝護腺癌中顯著過度表達，介導細胞遷移和轉移（Morita et al., 2004; Zhong et al., 2010; Carr et al., 2012; Carr et al., 2013; Pequeux et al., 2002）。但是，OXTR1還具有對上皮、神經或骨來源的腫瘤細胞增殖的抑制作用，這被認為依賴於膜上的受體定位（Cassoni et al., 2004）。

【0252】 PAPPA 表示轉移相關基因，發生於廣泛的癌症類型，如 NSCLC 和肝細胞癌，這與生長（VEGF 和 IGF-I）和轉錄因子（NF-κB p50、NF-κB p65、HIF-1α）正相關（Salim et al., 2013; Iunusova et al., 2013; Engelmann et al., 2015）。PAPPA 透過調節乳腺癌和卵巢癌細胞的 IGF-1 信號通路調控有絲分裂進程，它主要發現于原發位置（Boldt and Conover, 2011; Loddo et al., 2014; Becker et al., 2015; Iunusova et al., 2014）。

【0253】 PGAP1 在腺癌細胞系 AsPC-1 中下調 (Yang et al., 2016)。

【0254】 PGR 與乳腺癌發生和發展高度相關，其活化 MAPK 和 PI3K/AKT 通路以及生長因子受體 (GFR) 的表達 (Jaiswal et al., 2014; Piasecka et al., 2015)。PGR（除了 HER 和雌激素受體）充當一種分類因子，幫助區分乳腺癌的三種不同亞型 (Safarpour and Tavassoli, 2015)。

【0255】 PLA2G7 對乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤和攝護腺癌細胞的脂質代謝有強烈影響，其中酶堵塞導致癌症致病性受損 (Vainio et al., 2011a; Massoner et al., 2013; Kohnz et al., 2015)。PLA2G7 與攝護腺癌高度相關，因此代表此類癌症的潛在生物標誌物 (Vainio et al., 2011b)。

【0256】 PPP3R1 在影響多達 10 個不同信號通路的肝細胞癌細胞中上調 (Zekri et al., 2008)。

【0257】 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., 2016)。

【0258】 PSMA7T 上調表達發現於轉移性肺癌、去勢後復發攝護腺癌 (CRPC) 以及原發性結直腸癌中，其增加肝臟轉移的風險 (Hu et al., 2008; Hu et al.,

2009; Romanuik et al., 2010; Cai et al., 2010)。PSMA7T 數量還被證明與雄激素/AR 介導的攝護腺腫瘤生長中雄激素受體 (AR) 反式活化相關(Ogiso et al., 2002)。

【0259】 據證明，PSMC1 能夠影響細胞生長，因此代表攝護腺癌、多發性骨髓瘤和成膠質細胞瘤細胞中的潛在抗癌靶標 (Dahlman et al., 2012; Kim et al., 2008)。

【0260】 RAD18 由於其在 DNA 損傷旁路、複製後修復和同源重組中眾所周知的作用而牽涉腫瘤生成(Ting et al., 2010)。RAD18 Arg302Gln 多態性與結直腸癌和非小細胞肺癌的風險相關 (Kanzaki et al., 2008; Kanzaki et al., 2007)。RAD18 介導對人腦膠質瘤細胞中電離輻射的抗性，RAD18 敲減破壞同源重組介導的修復，導致雙鏈斷裂積累增加 (Xie et al., 2014)。黑色素瘤組織微陣列表明，與發育不良痣相比，核 RAD18 表達在原發性和轉移性黑色素瘤中上調 (Wong et al., 2012)。

【0261】 RAD51AP1 被證明與放射暴露乳頭狀甲狀腺癌相關 (Handkiewicz-Junak et al., 2016)。RAD51AP1 擴增被證明與卵巢癌的細胞永生性和較短生存時間相關 (Sankaranarayanan et al., 2015)。RAD51AP1 被描述通常在腫瘤細胞和組織中過度表達，RAD51AP1 功能的破壞表明是腫瘤靶向治療一種

有前景的方法（Parplys et al., 2014）。RAD51AP1轉錄被證明由抑癌因子MEN1直接刺激（Fang et al., 2013）。RAD51AP1被證明在肝內膽管癌、頭頸部人乳頭狀瘤病毒陽性鱗狀細胞癌以及相較於散發性乳腺腫瘤在BRCA1缺陷乳腺腫瘤中上調（Martinez et al., 2007; Martin et al., 2007; Obama et al., 2008）。RAD51AP1抑制被證明可導致肝內膽管癌細胞生長抑制，這表明其參與肝內膽管癌的發展和/或進展（Obama et al., 2008）。

【0262】 RBM14敲減被證明可阻斷體內照射後多形性膠質母細胞瘤再生長（Yuan et al., 2014）。RBM14被證明在腎細胞癌中下調（Kang et al., 2008）。RBM14被描述為腎癌的一個潛在腫瘤抑制因子，其抑制人腎細胞G(1)-S過渡，並透過下調原癌基因c-myc抑制錨定非依賴性生長和部分抑制異種移植物腫瘤形成（Kang et al., 2008）。RBM14被證明參與PEA3和MCF7人類癌細胞的遷移增強作用（Verreman et al., 2011）。RBM14基因被證明在子集原發性人類癌症（包括非小細胞肺癌、鱗狀細胞皮膚癌和淋巴瘤）中擴增（Sui et al., 2007）。

【0263】 RBM4參與前體信使RNA的調控剪接機制，抑制各種癌細胞的增殖和遷移（Lin et al., 2014; Wang et al., 2014c）。BBM4活性的失調發現于宮

頸癌、乳腺癌、肺癌、結腸癌、卵巢癌和直腸癌（Liang et al., 2015; Markus et al., 2016）。

【0264】 肝癌患者血清RCOR3水準顯著低於中度慢性B型肝炎、輕度慢性B型肝炎患者 （Xue et al., 2011）。

【0265】 RFWD2 下調與胃癌不良預後相關（Sawada et al., 2013）。RFWD2 直接與 p27 相互作用，該相互作用的失調參與腫瘤發生（Choi et al., 2015b; Choi et al., 2015a; Marine, 2012）。RFWD2 上調與膀胱癌、胃癌和三陰性乳腺癌不良預後相關（Ouyang et al., 2015; Li et al., 2016; Li et al., 2012c）。

【0266】 RIF1 在人乳腺腫瘤中高度表達，編碼 DNA 修復所需的抗凋亡因子，是癌症治療的潛在靶標（Wang et al., 2009a）。 RIF1 在維持基因組穩定性的作用已經擴大到包括染色質結構、複製時間和 S 期內檢查點的調節（Kumar and Cheok, 2014）。

【0267】 在診斷有內臟多中心嬰兒肌纖維瘤病的患者中，發現有RLTPR基因的新純合變體（Linhares et al., 2014）。

【0268】 RNF24 被證明在食管腺癌中上調，在 Barrett 食管進展為食管腺癌中起著關鍵作用（Wang et al., 2014b）。RNF24 被證明根據某些風險因素在口腔鱗狀細胞癌中差異表達（Cheong et al., 2009）。

【0269】 RPGRIP1L 部分透過有絲分裂步驟蛋白 Mad2 抑制錨定非依賴性生長，並且是人肝細胞癌的候選腫瘤抑制基因 (Lin et al., 2009)。

【0270】 Rtl1 在成年小鼠肝臟中過度表達導致高度滲透腫瘤形成，在 30% 分析的人肝細胞癌樣本中檢測到 RTL1 過度表達 (Riordan et al., 2013)。印跡基因 RTL1 的轉錄活性在一組 32 個 Wilms 細胞瘤中進行了評估，與正常腎組織相比檢測到大量的過度表達 (Hubertus et al., 2011)。

【0271】 SAPCD2（也稱為 p42.3 或 C9orf140）編碼最初發現表達於胃癌但不表達于正常胃黏膜的蛋白 (Xu et al., 2007)。SAPCD2 在不同癌症實體（包括結直腸癌、胃癌、肝細胞癌和腦癌）中過度表達，SAPCD2 高水準與腫瘤進展相關 (Sun et al., 2013; Weng et al., 2014; Wan et al., 2014)。在胃癌蛋白調控網路中 SAPCD2 基因的最佳途徑是 Ras 蛋、Raf-1 蛋白、MEK、MAPK 激酶、MAPK、微管蛋白、紡錘體蛋白、著絲粒蛋白和腫瘤 (Zhang et al., 2012a; Weng et al., 2014)。

【0272】 SEMA3A 較低表達被證明與較短的總生存期相關，並在頭頸部鱗狀細胞癌患者具有獨立預後重要性 (Wang et al., 2016)。SEMA3A 過度表達被證明可抑制遷移、侵襲和上皮至間質轉變，部分原因是頭頸部鱗狀細胞癌細胞系中 NF-κB 和 SNAI2 的抑制 (Wang

et al., 2016)。因此，SEMA3A 充當頭頸部鱗狀細胞癌的腫瘤抑制因子，可能是治療這種疾病的新靶標(Wang et al., 2016)。SEMA3A 表達被證明與肝細胞癌的轉移顯著負相關 (Yan-Chun et al., 2015)。SEMA3A 被描述為在許多類型癌症（包括攝護腺癌、乳腺癌、神經膠質瘤、卵巢癌和胃癌）中下調 (Jiang et al., 2015a; Tang et al., 2014)。SEMA3A 低表達被證明與胃癌的低分化、血管浸潤、浸潤深度、淋巴結轉移、遠處轉移、高級別 TNM 分期及預後不良相關 (Tang et al., 2014)。SEMA3A 被描述為胃癌發生中的候選腫瘤抑制因子和潛在預後生物標誌物 (Tang et al., 2014)。

【0273】 SERPINB10 基因的錯義變異被證明具有致瘤性特徵，導致攝護腺癌風險增加 (Shioji et al., 2005)。此外，SERPINB10 表達在轉移性乳腺腫瘤中顯著上調 (Klopfleisch et al., 2010)。

【0274】 SLC16A14 表達水準與無進展生存顯著相關，並提出了上皮性卵巢癌進展的一個新型推定標誌物(Elsnerova et al., 2016)。

【0275】 SLC18A1 在預後不良的神經母細胞瘤腫瘤類型中相較於預後良好者表達降低 (Wilzen et al., 2009)。

【0276】 SLC25A43 被確定為透過乳腺癌細胞系中推定的線粒體檢查點作為細胞週期進程和細胞增殖的調

節因子（Gabrielson et al., 2016）。SLC25A43影響乳腺癌細胞系藥物暴露後的藥物療效和細胞週期調控（Gabrielson and Tina, 2013）。

【0277】SLC28A3被證明在胰腺導管腺癌下調（Mohelnikova-Duchonova et al., 2013）。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., 2012b; 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）。

【0278】SLC2A13在口腔鱗狀細胞癌樣本原代培養物球形成細胞中持續增加，共焦顯微鏡檢查顯示，SLC2A13表達細胞在腫瘤組織局限區域包埋為群集，提示，SLC2A13可能是癌症幹細胞的一個潛在標誌物（Lee et al., 2011）。SLC2A13被確定為與非小細胞肺癌促進和進展有關的基因（Bankovic et al., 2010）。

【0279】SLC35A1抑制被證明可減少癌細胞唾液酸化，降低癌細胞的轉移可能性（Maggioni et al., 2014）。

【0280】SLC7A11被證明是在W1卵巢癌細胞系的耐藥變種中下調，從而可能在癌細胞藥物抗性中發揮作用

(Januchowski et al., 2013)。SLC7A11被描述為可調節腫瘤微環境，導致癌症生長優勢(Savaskan and Eyupoglu, 2010)。SLC7A11被描述為參與膠質瘤的神經變性過程(Savaskan et al., 2015)。SLC7A11被證明在鐵死亡的情況下透過p53抑制，p53-SLC7A11軸被描述為保留於p53(3KR)突變體，並有助於其在不存在經典腫瘤抑制機制時抑制腫瘤發生(Jiang et al., 2015b)。SLC7A11被描述為系統Xc-的功能性亞基，其功能在侵襲性乳腺癌細胞中增加(Linher-Melville et al., 2015)。順鉑耐藥性膀胱癌中SLC7A11高膜染色被證明與較差的臨床結果相關，並且SLC7A11抑制被描述為本病一種有前景的治療方法(Drayton et al., 2014)。SLC7A11被證明在已被暴露於苯和其代謝物的人早幼粒白血病細胞系HL-60中差異表達，因而強調了SLC7A11與白血病發生的潛在關聯性(Sarma et al., 2011)。SLC7A11破壞被描述為可導致多種癌症(包括淋巴瘤、神經膠質瘤、攝護腺癌和乳腺癌)的生長抑制(Chen et al., 2009)。SLC7A11抑制被證明可在體外抑制食管癌細胞系KYSE150的細胞浸潤和裸鼠的實驗性轉移，從而確立了SLC7A11在腫瘤轉移中的作用(Chen et al., 2009)。

【0281】 SLCO5A1位於質膜，並且可透過影響藥物的胞內運輸有助於小細胞肺癌的化療(Olszewski-Hamilton et al., 2011)。SLCO5A1

是轉移性小細胞肺癌最突出的有機陰離子轉運多肽，SLCO5A1 的 mRNA 水準在肝腫瘤和乳腺癌中高度增加（Kindla et al., 2011; Wlcek et al., 2011; Brenner et al., 2015）。口咽鱗狀細胞癌的基因融合與 SLCO5A1 下調相關（Guo et al., 2016）。

【0282】 SP5 在結直腸癌細胞系 β-連環蛋白耗盡後下調，是 Wnt 信號通路中一種新的直接下游靶標（Takahashi et al., 2005）。SP5 過度表達證實了罕見人類胰腺腫瘤 β-連環蛋白通路的活化（Cavard et al., 2009）。在顯示去調節 Wnt 信號傳導的人結直腸癌細胞中，莫能菌素減少 β 連環蛋白的細胞內水準，導致 Wnt 信號靶基因（如 SP5）表達減少和增殖速率降低（Tumova et al., 2014）。

【0283】 STIL 屬於在 15 種皮質醇分泌腎上腺皮質腺瘤中拷貝數變化和雜合性複製中性損失的基因（Ronchi et al., 2012）。融合此基因和相鄰基因座的染色體缺失通常發生於 T細胞白血病，被認為透過非法的 V-(D)-J 重組事件產生（Karrman et al., 2009; Alonso et al., 2012）。

【0284】 TBC1D7表達升高發現於大多數肺癌，免疫組織化學染色表明TBC1D7表達與NSCLC患者的不良預後相關（Sato et al., 2010）。TBC7過度表達增強TSC1的泛素化，並透過位於mTOR信號傳導途徑的S6

激酶增加S6蛋白的磷酸化（Nakashima et al., 2007）。

【0285】 TDG經由與轉錄因子TCF4交互影響以上調方式影響Wnt信號通路，並且被認為是結直腸癌的潛在生物標誌物（Xu et al., 2014）。另一方面，TDG的表達降低導致城基切除修復（BER）途徑受損且具有較強的致癌特性（van de Klundert et al., 2012）。在早期乳腺癌、食管鱗狀細胞癌（ESCC）以及胃癌中觀察到了該蛋白質的下調（Li et al., 2013; Du et al., 2015; Yang et al., 2015a）。

【0286】 在四個最頻繁突變的基因中，TENM4在原發性CNS淋巴瘤中表現出蛋白改變性突變（Vater et al., 2015）。MDA-MB-175細胞系含有一個染色體易位，導致TENM4和ErbB家族受體融合。在神經母細胞瘤中也發現嵌合基因（Wang et al., 1999b; Boeva et al., 2013）。

【0287】 TET2是造血幹細胞穩態的關鍵調節因子，其功能障礙導致血液惡性腫瘤（Nakajima and Kunimoto, 2014）。TET2突變對預後產生不良影響，並可能有助於證明急性髓細胞白血病患者風險適應治療策略的合理性（Liu et al., 2014b）。TET2的核定位元在結直腸癌組織的一個重要部分丟失，與轉移相關（Huang et al., 2016）。

【0288】 TKTL1 與多種腫瘤類型的發展和進展有關，諸如食管鱗狀細胞癌、口腔鱗狀細胞癌、肺癌、結直腸癌和非小細胞肺癌（Kayser et al., 2011; Bentz et al., 2013; Grimm et al., 2014）。

【0289】 TMEM67 在中心粒遷移至頂膜和初級纖毛形成中發揮作用。此基因的缺陷是梅克爾症候群 3 型（MKS3）和茹貝爾症候群 6 型（JBTS6）的原因（RefSeq, 2002）。TMEM67 參與纖毛形成，有缺陷的纖毛可能導致眼部缺損、舌瘤、髓母細胞瘤（Yang et al., 2015b; Parisi, 2009）。

【0290】 TONSL 透過穩定致癌蛋白 MMS22L 參與肺癌和食管癌形成（Nguyen et al., 2012）。TONSL 和 BRCA1 之間顯示出進一步的相互作用，其作為乳腺癌和卵巢腫瘤的一個抑制基因（Hill et al., 2014）。

【0291】 TP63 易位被描述為間變性淋巴瘤激酶陽性間變性大細胞淋巴瘤子集中的一個事件，其與疾病的侵襲過程相關（Hapgood and Savage, 2015）。TP63 被描為由於其參與上皮細胞分化、細胞週期停滯和細胞凋亡而在癌症中發揮複雜的作用（Lin et al., 2015）。TP63 異構體 TAp63 被描述為在惡性血液病中過度表達，而 TP63 錯義突變報告發生於淋巴瘤和一些肺腺癌中的鱗狀癌和 TP63 易位處（Orzol et al., 2015）。導致 TP63 異構體 δNp63 過度表達的異常剪接在人類癌症（如，皮膚鱗狀細胞癌）中經常發現，其很可能有利於腫

瘤發生和發展（Missero and Antonini, 2014; Inoue and Fry, 2014）。

【0292】 TRIM59透過上調細胞週期蛋白促進非小細胞肺癌細胞的增殖和遷移（Zhan et al., 2015）。與非腫瘤組織相比，推定的泛素連接酶TRIM59在胃癌中上調，TRIM59水準與腫瘤進展和患者存活時間相關。TRIM59與P53相互作用，促進其泛素化和降解，TRIM59可能透過此機制促進胃癌形成（Zhou et al., 2014）。

【0293】 TRPC4被發現在肺癌、卵巢癌、頭頸癌、腎癌和非小細胞肺癌中上調（Zhang et al., 2010b; Zeng et al., 2013a; Jiang et al., 2013; Park et al., 2016）。

【0294】 ULBP3在許多腫瘤細胞中表達為可溶性和膜結合異構體。相比成人原始細胞，小兒急性淋巴細胞白血病原始細胞表達顯著更高水準的ULBP3（Torelli et al., 2014）。相比於其他白血病細胞系，發現在白血病細胞系K562中ULBP3表達水準高得多。此外，它可能存在於白血病細胞系和原發性惡性白血病細胞中（Mat et al., 2013b）。ULBP3基因座在結腸癌細胞系中甲基化（Bormann et al., 2011）。在人肺癌細胞系SW-900中檢測到mRNA水準和ULBP3表面表達水準增加（Park et al., 2011）。ULBP3在白血病細胞中呈更高的表面表達（Ogbomo et al., 2008）。不同腫瘤細胞

系的ULBP3水準與NK細胞細胞毒性相關，但是，ULBP3似乎不適合作為生物標誌物（Wang et al., 2008; Linkov et al., 2009）。人鼻咽癌細胞系CNE2中不表達ULBP3（Mei et al., 2007）。ULBP3在卵巢癌中表達，與患者存活呈負相關（Carlsten et al., 2007; McGilvray et al., 2010）。B細胞在非霍奇金淋巴瘤中表達ULBP3，也可在外周血、骨髓或淋巴結中發現（Catellani et al., 2007）。ULBP3在乳腺癌、膠質母細胞瘤細胞系U251、人腦腫瘤、頭頸部鱗狀細胞癌中表達（Eisele et al., 2006; Butler et al., 2009; Bryant et al., 2011; de Kruijf et al., 2012）。腫瘤細胞表達可溶性和表面ULBP3以調節NK細胞活性（Mou et al., 2014）。在某些上皮腫瘤中ULBP3過度表達。此外，與健康供體相比，ULBP3水準在癌症患者血清中升高（Mou et al., 2014）。

【0295】 VPS13B 等位基因在小細胞肺癌中突變(Iwakawa et al., 2015)。在胃癌和結直腸癌中觀察到 VPS13B 突變（An et al., 2012）。

【0296】 在微衛星不穩定性胃癌和結直腸癌中發現 VPS13C 移碼突變（An et al., 2012）。

【0297】 WDR62表達在胃癌組織和細胞系中顯著上升，並與分化程度和預後相關。此外，WDR62表達在多藥耐藥細胞中升高（Zeng et al., 2013b）。WDR62過度表達與中心體擴增相關，可能是卵巢癌一種新的有用

分化生物標誌物和潛在治療靶標（Zhang et al., 2013b）。

【0298】外來體結合WDR92透過降解雙調蛋白mRNA抑制乳腺癌細胞侵襲（Saeki et al., 2013）。WDR92增強腫瘤壞死因子-α和放線菌酮誘導的細胞凋亡（Ni et al., 2009）。

【0299】WNT5A屬於WNT基因家族，由編碼分泌信號蛋白且結構上相關的基因組成。這些蛋白質涉及腫瘤發生和幾個發育過程，包括胚胎發育過程中細胞命運和模式的調節。WNT5A基因編碼WNT家族的一員，其透過經典和非經典WNT途徑傳導信號。這種蛋白是7跨膜受體捲曲型5和酪氨酸激酶孤兒受體2的配體。該蛋白在胚胎發育過程中對調節發育途徑起著重要作用。這種蛋白質也在癌形成中發揮作用（RefSeq, 2002）。WNT5A在CRC中過度表達，與原發腫瘤和轉移部位之間具有76%的一致率（Lee et al., 2014a）。在人胃癌細胞、鼻咽癌和胰腺癌中，WNT5A上調並且是上皮-間質轉化和轉移的關鍵調節因子（Kanzawa et al., 2013; Zhu et al., 2014; Bo et al., 2013）。

【0300】XRN1可能參與星形膠質細胞和星形細胞瘤細胞中的一些調節性mRNA通路（Moser et al., 2007）。XRN1敲減抑制攝護腺癌細胞的雄激素受體表達，並在攝護腺腺癌的miR-204/XRN1軸中起重要作用（Ding et al., 2015）。

【0301】 全基因組關聯研究確定了 XXYLT1 的基因多態性。研究提出，這些多態性是非小細胞肺癌發展的易感性基因 (Zhang et al., 2012b)。

【0302】 ZBTB20 透過 FoxO1 抑制促進非小細胞肺癌的細胞增殖 (Zhao et al., 2014b)。ZBTB20 表達在肝細胞癌中增加，與不良預後相關 (Wang et al., 2011c)。ZBTB20 基因多態性與胃癌有關 (Song et al., 2013)。

【0303】 ZFHX4 被認為可調節細胞分化，其抑制與無膠質瘤生存期相關 (Chudnovsky et al., 2014)。松果體區乳頭狀瘤顯示 ZFHX4 高表達水準 (Fevre-Montange et al., 2006)。ZFHX4 被發現是基底細胞癌易感基因 (Stacey et al., 2015)。

【0304】 ZMYM1 是 ZNF131 的主要相互作用因子，其在雌激素信號和乳腺癌細胞增殖中發揮作用 (Oh and Chung, 2012; Kim et al., 2016)。

【圖式簡單說明】

【0305】 圖 1 顯示了正常組織（白色柱）和不同癌症（黑色柱）中各種肽的過量提呈。圖 1A) 基因符號：IGFBPL1，肽：LLPLLPPLSPSLG (SEQ ID NO:33) - 從左至右的組織：1細胞系（1胰腺癌），1正常組織（1甲狀腺），22癌組織（5腦癌，1乳腺癌，1結腸癌，1食管癌，1膽囊癌，1肝癌，10肺癌，1胰腺癌，1胃癌）；

圖1B）基因符號：HIVEP1，肽：NYIPVKNGKQF（SEQ ID NO:103）- 從左至右的組織：11癌組織（1腦癌，1肝癌，8肺癌，1攝護腺癌）；圖1C）基因符號：GET4，肽：EYLDRIGQLFF（SEQ ID NO:131）- 從左至右的組織：2正常組織（1腎，1肺），41癌組織（2腦癌，1腎癌，3肝癌，29肺癌，2攝護腺癌，4胃癌）；圖1D）基因符號：N4BP2，肽：FYINGQYQF（SEQ ID NO:176）- 從左至右的組織：1細胞系（1攝護腺），3正常組織（1腎臟，1腦垂體，1皮膚），67癌組織（4腦癌，2肝癌，42肺癌，12攝護腺癌，7胃癌）。圖1E）至Z）顯示了與正常組織相比各種肽在不同癌症組織中的過度提呈。分析包括來自440多個正常組織樣本以及526個癌症樣本的資料。顯示的僅是被發現提呈肽的樣本。圖1E）基因符號：AKR1C1、AKR1C3，肽：HLYNNEEQV（SEQ ID NO:16）- 從左至右的組織：1細胞系（胰腺），15癌組織（1膽管癌，1食管癌，6肝癌，5肺癌，2膀胱癌）；圖1F）基因符號：RPS26P39、RPS26P11、RPS26、RPS26P28、RPS26P20,RPS26P15、RPS26P50、RPS26P2、RPS26P25、RPS26P58，肽：YVLPKLYVKL（SEQ ID NO:35）- 從左至右的組織：1正常組織（1白細胞樣本），8癌組織（1頭頸部癌，3白細胞白血病癌症，1骨髓細胞癌，1膽囊癌，1結腸癌，1淋巴結癌）；圖1G）基因符號：CLDN4、CLDN3、CLDN14、CLDN6、

CLDN9，肽：SLLALPQDLQA（SEQ ID NO:40）-從左至右的組織：21癌組織（1膽管癌，1乳腺癌，3結腸癌，1直腸癌，6肺癌，2卵巢癌，1攝護腺癌，3膀胱癌，3子宮癌）；圖1H）基因符號：KLHDC7B，肽：VLSPFILTL（SEQ ID NO:42）- 從左至右的組織：18癌組織（1白細胞白血病癌，1骨髓細胞癌，1乳腺癌，1腎癌，6肺癌，3淋巴結癌，2卵巢癌，2膀胱癌，1子宮癌）；圖1I）基因符號：ATR，肽：SLLSHVIVA（SEQ ID NO:53）- 從左至右的組織：3細胞系（1血細胞，2胰腺），21癌組織（1頭頸部癌，1膽管癌，2白細胞白血病癌症，1乳腺癌，2食管癌，1膽囊癌，1腎癌，1肝癌，2肺癌，4淋巴結癌，1卵巢癌，3皮膚癌，1膀胱癌）；圖1J）基因符號：PGAP1，肽：FITDFYTTV（SEQ ID NO:66）- 從左至右的組織：1細胞系（皮膚），1正常組織（1結腸），13癌組織（1頭頸癌，6腦癌，1結腸癌，1肝癌，2皮膚癌，2膀胱癌）；圖1K）基因符號：ZNF679、SAPCD2，肽：RLLPKVQEV（SEQ ID NO:325）- 從左至右的組織：4細胞系（2血細胞，1腎臟，1大腸），22癌組織（1骨髓細胞癌，1乳腺癌，1食管癌，4結腸癌，1直腸癌，10肺癌，2卵巢癌，1胃癌，1膀胱癌）；圖1L）基因符號：ZDHHC24，肽：VLGPGPPPL（SEQ ID NO:339）- 從左至右的組織：2細胞系（1腎臟，1脾），19癌組織（4白細胞白血病癌症，1骨髓細胞癌，1骨髓癌，2腦癌，1肝癌，2肺

癌，6淋巴結癌，1皮膚癌，1子宮癌）；圖1M）基因符號：ORC1，肽：VYVQILQKL（SEQ ID NO:111）- 從左至右的組織：1正常組織（1肝臟），32癌組織（2肝癌，24肺癌，6胃癌）；圖1N）基因符號：RIF1，肽：IYSFHTLSF（SEQ ID NO:113）- 從左至右的組織：28癌組織（1攝護腺，1腦癌，25肺癌，2胃癌）；圖1O）基因符號：ANKRD5，肽：RYLNKSFVL（SEQ ID NO:115）- 從左至右的組織：1正常組織（1胃），25癌組織（1腦癌，2肝癌，17肺癌，2攝護腺癌，3胃癌）；圖1P）基因符號：IGFLR1，肽：RYGLPAAWSTF（SEQ ID NO:121）- 從左至右的組織：20癌組織（2肝癌，17肺癌，1胃癌）；圖1Q）基因符號：CCR8，肽：VYALKVRTI（SEQ ID NO:145）- 從左至右的組織：25癌組織(25肺癌)；圖1R）基因符號：CLEC5A，肽：SYGTVSQIF（SEQ ID NO:148）- 從左至右的組織：5正常組織（1肝臟，3肺，1腦下垂體），100癌組織（10腦癌，4肝癌，74肺癌，1攝護腺癌，11胃癌）；圖1S）基因符號：FOXJ1，肽：IYKWITDNF（SEQ ID NO:155）- 從左至右的組織：4正常組織（4腎臟），53癌組織（10腦癌，1肝癌，26肺癌，1攝護腺癌，15胃癌）；圖1T）基因符號：IFNG，肽：KYTSYILAF（SEQ ID NO:162）- 從左至右的組織：3細胞系（3攝護腺），4正常組織（1肝臟，1肺，1胰腺，1胃），95癌組織（1腎癌，5肝癌，71肺癌，2攝護腺癌，16胃

癌）；圖1U）基因符號：KLHL11，肽：EYFTPLLSGQF（SEQ ID NO:165）- 從左至右的組織：10癌組織（10肺癌）；圖1V）基因符號：TMEM189，肽：LYSPVPFTL（SEQ ID NO:175）- 從左至右的組織：42癌組織（4腦癌，1肝癌，30肺癌，7胃癌）；圖1W）基因符號：BUB1，肽：EYNSDLHQFF（SEQ ID NO:345）- 從左至右的組織：13癌組織（3腦癌，10肺癌）；圖1X）基因符號：CASC5，肽：IYVIPQPHF（SEQ ID NO:346）- 從左至右的組織：21癌組織（3腦癌，1腎癌，1肝癌，14肺癌，2胃癌）；圖1Y）基因符號：KIF18A，肽：VYNEQIRDLL（SEQ ID NO:354）- 從左至右的組織：13癌組織（1腦癌，11肺癌，1胃癌）；圖1Z）基因符號：PSMA8、PSMA7，肽：VFSPDGHLF（SEQ ID NO:360）- 從左至右的組織：33癌組織（4肝癌，27肺癌，1攝護腺癌，1胃癌）。

【0306】 圖2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）的不同癌症中以及不同癌症樣本（黑色柱）中高度過度表達或專門表達。圖 2A）基因符號：MXRA5 - 從左到右的組織：61正常組織樣本（6動脈，1腦，1心臟，2肝，2肺，2靜脈，1脂肪組織，1腎上腺，5骨髓，1軟骨，1結腸，1食管，2膽囊，1腎臟，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脾臟，1胃，1胸腺，1甲狀腺，5氣管，1膀胱，1乳腺，5卵巢，3胎盤，1攝護

腺，1睾丸，1子宮）和70癌症樣本（10乳腺癌，11肺癌，12卵巢癌，11食管癌，26胰腺癌）；圖2B）基因符號：KIF26B - 從左到右的組織：61正常組織樣本（6動脈，1腦，1心臟，2肝，2肺，2靜脈，1脂肪組織，1腎上腺，5骨髓，1軟骨，1結腸，1食管，2膽囊，1腎臟，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脾臟，1胃，1胸腺，1甲狀腺，5氣管，1膀胱，1乳腺，5卵巢，3胎盤，1攝護腺，1睾丸，1子宮）和58癌症樣本（10乳腺癌，11肺癌，11食管癌，26胰腺癌）；圖2C）基因符號：IL4I1 - 從左到右的組織：61正常組織樣本（6動脈，1腦，1心臟，2肝，2肺，2靜脈，1脂肪組織，1腎上腺，5骨髓，1軟骨，1結腸，1食管，2膽囊，1腎臟，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脾臟，1胃，1胸腺，1甲狀腺，5氣管，1膀胱，1乳腺，5卵巢，3胎盤，1攝護腺，1睾丸，1子宮）和34癌症樣本（11肺癌，12卵巢癌，11食管癌）；圖2D）基因符號：TP63 - 從左到右的組織：61正常組織樣本（6動脈，1腦，1心臟，2肝，2肺，2靜脈，1脂肪組織，1腎上腺，5骨髓，1軟骨，1結腸，1食管，2膽囊，1腎臟，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脾臟，1胃，1胸腺，1甲狀腺，5氣管，1膀胱，1乳腺，5卵巢，3胎盤，1攝護腺，1睾丸，1子宮）和11個食管癌樣本

【0307】 圖3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。

【0308】 圖4顯示了健康 HLA-A*02+ 供體的肽特異性 CD8+ T細胞體外反應的示例性結果。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SEQ ID NO: 2 肽（A，左圖）、SEQ ID NO: 9 肽（B，左圖）或SEQ ID NO: 331 肽（C，左圖）合成。經過 3 個週期的刺激後，用 A*02/SEQ ID NO: 2 (A)、A*02/SEQ ID NO: 9 (B) 或 A*02/SEQ ID NO: 331 (C) 的 2D 多聚體染色法對肽反應性細胞進行檢測。右圖（A、B 和 C）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。

【0309】 圖 5 顯示了健康 HLA-A*24+ 供體的肽特異性 CD8+ T細胞體外反應的示例性結果。CD8+ T細胞製備的方法為：使用抗CD28 mAb 和 HLA-A*24 塗層的人工 APC 分別與SEQ ID NO: 99 肽（A，左圖）或SEQ ID NO: 119 肽（B，左圖）、SEQ ID NO: 142 肽（C，左圖）和SEQ ID NO: 174 肽（D，左圖）合成。經過 3 個週期的刺激後，用 A*24/SEQ ID NO: 99 (A)、A*24/SEQ ID NO: 119 (B)、A*24/SEQ ID NO: 142 (C) 或 A*24/SEQ ID NO: 174 (D) 的

2D 多聚體染色法對肽反應性細胞進行檢測。右圖（A、B、C 和 D）顯示用不相關A*24 /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】

【0310】 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。

【0311】 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）。

【0312】 除非另有說明，否則本文使用的所有術語定義如下。

【0313】 術語「T細胞反應」應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。

【0314】 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15、16、17、18、19或20個氨基酸長度或更長。

【0315】 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。

【0316】 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。

【0317】「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。

【0318】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。

【0319】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。

【0320】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。

【0321】 **表 4**：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%

等位基因	人群	根據等位元基因頻率算得的顯型
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%
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%

等位基因	人群	根據等位元基因頻率算得的顯型
A*24	南美	20%
A*24	歐洲	18%

【0322】 本發明的肽，優選當如本文描述納入本發明的疫苗時優選與所指定的A*02、A*24或II類等位基因結合。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。

【0323】 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）。

【0324】 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。

【0325】 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。

【0326】 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）啟動和停止密碼子。

【0327】 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。

【0328】 「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。

【0329】 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。

【0330】 「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。

【0331】 「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。

【0332】「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。

【0333】「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。

【0334】「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。

【0335】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。

【0336】 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。

【0337】 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。

【0338】 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。

【0339】 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：

【0340】 等同度百分比= 100 [1 -(C/R)]

【0341】 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域基或氨基酸的參考序列中的域基或氨基酸數目。

【0342】 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。

【0343】 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:388 組成的組團的一個序列、或與SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:388 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。

【0344】 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。

【0345】 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）。

【0346】 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:388 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。

【0347】 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:388 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。

【0348】 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。

【0349】 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）。

【0350】 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。

【0351】 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。

【0352】 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。

【0353】 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。

【0354】 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）。

【0355】 **表 5**：根據 SEQ ID NO: 2、4 和 6 的 HLA-A*02肽的優選變體和基序

位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 4	E	L	A	E	I	V	F	K	V
變體									I
									L
									A
		M							I
		M							L
		M							
		M							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

位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Q							
		Q							A
位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 2	A	L	Y	G	K	L	L	K	L
變體									V
									I
									A
		M							V
		M							I
		M							
		M							A
		A							V
		A							I
		A							
		A							A
		V							V
		V							I
		V							
		V							A
		T							V
		T							I
		T							
		T							A
		Q							V
		Q							I
		Q							
		Q							A
位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9
SEQ ID NO. 6	F	L	D	P	A	Q	R	D	L
變體									V
									I
									A
		M							V
		M							I
		M							
		M							A
		A							V
		A							I
		A							
		A							A
		V							V
		V							I

位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9
		V							
		V							A
		T							V
		T							I
		T							
		T							A
		Q							V
		Q							I
		Q							
		Q							A

【0356】 **表6**：根據SEQ ID No: 98、114和158的HLA-A*24結合肽的優選變體和基序

位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SEQ ID 158	I	Y	E	E	T	R	G	V	L	K	V	F
變體												I
												L
		F										
		F										I
		F										L
位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SEQ ID 114	Q	Y	L	D	G	T	W	S	L			
變體									I			
									F			
		F										
		F							I			
		F							F			
位置	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SEQ ID 98	V	F	P	R	L	H	N	V	L	F		
變體		Y								I		
		Y								L		
		Y										
										I		
										L		

【0357】 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。

【0358】 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7。

【0359】 表7：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

【0360】 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。

【0361】 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。

【0362】 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。

【0363】 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）。

【0364】 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。

【0365】 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。

【0366】 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: 388 所選的氨基酸序列組成。

【0367】 基本由「...組成」系指本發明的肽，除了根據SEQ ID NO: 1至SEQ ID NO: 388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。

【0368】 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。

【0369】 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。

【0370】 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）中所述的方法，以引用的方式併入本文。這種方法涉及製備包含骨架（而並非側鏈）改變的模擬肽。Meziere 等人（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。

【0371】 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。

【0372】 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。

【0373】 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。

【0374】 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巯基進行氨基修飾、形成易變衍生物、與其他巯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。

【0375】 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。

【0376】 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。

【0377】 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。

【0378】 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）。

【0379】 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。

【0380】 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% 二甲基呱啶中對這種堿高度敏感的保護基團進行

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

【0381】 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（水相凍乾後，

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。

【0382】 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)。

【0383】 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。

【0384】 為了識別本發明的肽,對約3000個正常(健康)組織樣本的RNA表達數據庫(Lonsdale, 2013)進行了篩選在重要器官系統中近乎無表達而在其他重要器官系統中低表達的基因。然後,從這些基因的蛋白質產物衍生的癌相關肽透過使用如本文所述的XPRESIDENT™ 平臺質譜法識別。

【0385】 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(參見實施例1)。

【0386】 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，將癌症樣本（N = 來自 377 個供體的 377 個 A*02 陽性樣本，N= 204 個 A*24 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 574 名癌症患者的原發癌症織上確定肽的自然加工和提呈提供了直接證據。

【0387】 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。

【0388】 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。

【0389】 對來自組織樣本的 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 用此方式確定于原發性癌症樣本上，證實它們提呈于原發性腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌或子宮癌。

【0390】 在多個癌症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。

【0391】 此外，發現管道 XPRESIDENT® v2.1 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 14）。

【0392】 RNA 表達和質譜分析資料的這種組合分析獲得本發明的 417 種肽。

【0393】 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腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌或子宮癌。這些肽由質譜分析法直接顯示出，而由 HLA 分子自然提呈于人原發癌樣本中。

【0394】 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」應指源自與腫瘤相同器官的健康細胞或組織或其他正常組織細胞，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」是指來自癌症患者的樣本），但不在正常組織中過度提呈（如見實施例 1）。

【0395】 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：提呈衍生肽的腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌或子宮癌細胞）。

【0396】 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）。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。

【0397】 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。

【0398】 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。

【0399】 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。

【0400】 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。

【0401】 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。

【0402】 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。

【0403】 本說明書的TCR優選結合至肽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。

【0404】 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 或更小的肽-HLA 分子複合體有結合親和力(KD)的 TCR。

【0405】 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。

【0406】 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。

【0407】 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。

【0408】 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 TCR 相比，已經修改了糖基化。

【0409】 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或變體對本發明的肽的親和力可透過本領域熟知的方法來增強。

【0410】 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/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。

【0411】 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），用相關肽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。

【0412】 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。

【0413】 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)。

【0414】 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。

【0415】 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)。

【0416】 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)。

【0417】 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）。

【0418】 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)。

【0419】 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。

【0420】「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。

【0421】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。

【0422】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。

【0423】本發明中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。

【0424】 一方面，疫苗包括至少含有SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:388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。

【0425】 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。

【0426】 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。

【0427】 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。

【0428】 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。

【0429】 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。

【0430】 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。

【0431】 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。

【0432】 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。

【0433】 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。

【0434】 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。

【0435】 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。

【0436】 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。

【0437】 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。

【0438】 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。

【0439】 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)中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。

【0440】 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。

【0441】 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。

【0442】 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）。

【0443】 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。

【0444】 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)。

【0445】 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。

【0446】 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)。

【0447】 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。

【0448】 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。

【0449】 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。

【0450】 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。

【0451】 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。

【0452】 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。

【0453】 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)。

【0454】 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。

【0455】「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。

【0456】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。

【0457】 各支架可與第二個活性分子（例如 IL-21、抗 CD3、抗 CD28）共軛。

【0458】 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。

【0459】 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。

【0460】 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。

【0461】 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。

【0462】 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。

【0463】 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。

【0464】 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 388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。

【0465】 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。

【0466】 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。

【0467】 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。

【0468】 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。

【0469】 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」。

【0470】 本發明涉及一種肽，包含選自SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:388 組成的組的一個序列或該序列的與SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:388 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。

【0471】 本發明進一步涉及一種肽，包含選自SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:388 組成的組的一個序列、或與SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:388 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。

【0472】 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。

【0473】 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:388 的一個氨基酸序列組成。

【0474】 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。

【0475】 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。

【0476】 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。

【0477】 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。

【0478】 本發明進一步涉及一種能表達或表達本發明核酸的表達載體。

【0479】 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，特別是用於治療癌症，例如，腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌（GC）、睾丸癌（TC）、膀胱癌（UBC）、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）或子宮癌(UEC)。

【0480】 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。

【0481】 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。

【0482】 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。

【0483】 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。

【0484】 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:388 的肽或所述變體氨基酸序列。

【0485】 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。

【0486】 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。

【0487】 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。

【0488】 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。

【0489】 本發明還一般涉及本發明的用途，其中所述癌細胞為實體或血液腫瘤細胞，如：例如，腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）或子宮癌。

【0490】 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/或判斷腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）或子宮癌的預後。本發明還涉及這些供癌症治療使用的新靶點。

【0491】 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，腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）或子宮癌標誌物（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癌細胞和/或抑制癌標誌物多肽的活性）。

【0492】 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腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺

癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）或子宮癌（UEC）標誌物多肽或其片段可用于產生本發明的抗體。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。

【0493】 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:388 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上述癌症標誌物多肽的單克隆或多克隆抗體製劑。

【0494】 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。

【0495】 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）。

【0496】 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。

【0497】 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）。

【0498】 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。

【0499】 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。

【0500】 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。

【0501】 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。

【0502】 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。

【0503】 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。

【0504】 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。

【0505】 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，優選為治療腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇

金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)或子宮癌後，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。

【0506】 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。

【0507】 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。

【0508】 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。

【0509】 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。

【0510】 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。

【0511】 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。

【0512】 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 1963；小鼠 RMA-S 細胞株 Ljunggren 等人描述過（Ljunggren and Karre, 1985）。

【0513】 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。

【0514】 當MHC I類表位用作一種抗原時，T細胞為CD8陽性T細胞。

【0515】 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:388的肽或變體氨基酸序列。

【0516】 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。

【0517】 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。

【0518】 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。

【0519】 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 388 氨基酸序列的多肽。

【0520】 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。

【0521】 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））。

【0522】 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。

【0523】 發明人所用的「異常表達」的意思還包括，與正常組織表達水準相比，多肽過量表達，或該基因在從腫瘤獲得的組織中未表達而在腫瘤中表達。「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。

【0524】 T細胞可用本領域已知的方法制得（如，上述方法）。

【0525】 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)。

【0526】 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。

【0527】 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。

【0528】 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/或凍乾製劑使用的說明。

【0529】 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乾的。

【0530】 本發明中的套件優選包含一種置於合適容器中的凍乾製劑以及重組和/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，標籤可能表明凍乾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。

【0531】 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。

【0532】 稀釋液和凍乾製劑混合後，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。

【0533】 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。

【0534】 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。

【0535】 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）。

【0536】 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。

【0537】 由於本發明的肽分離自腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、食管癌（包括胃食管交界癌）、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌或子宮癌，因此，本發明的藥劑優選用於治療腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、食管癌（包括胃食管交界癌）、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）或子宮癌。

【0538】 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。

【0539】 「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。

【0540】 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 等位元基因腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）或子宮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。除了從幾種癌症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。

【0541】 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，患者腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）和子宮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，使用健康供體以及癌症患者的人 T細胞進行體外免疫原性測定。

【0542】 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。

【0543】 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。

【0544】 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。

【0545】 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。

【0546】 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。

【0547】 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。

【0548】 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。

【0549】 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。

【0550】 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。

【0551】 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。

【0552】 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。

【0553】 本發明的肽除了用於治療癌症，也可用於診斷。由於肽由腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）或子宮癌樣本產生，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。

【0554】 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，也可用作腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、非霍奇金淋巴瘤、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、包括胃食管交界癌的

食管癌、膽囊癌和膽管癌、黑色素瘤、胃癌、睾丸癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）或子宮癌的生物標誌物。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。

【0555】 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。

【0556】 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。

【0557】 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

【0558】 患者的腫瘤組織的獲得在所有患者在手術或屍檢前都給予了書面知情同意。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。

【0559】 如果以下兩個條件是真實的，則選擇肽：(1)其潛在轉錄物和/或外顯子表達水準非常低，對於以下器官，每百萬讀數每千堿基讀數中值 (RPKM) 要求小於 2，且 75% 百分位數要求小於 5：腦、血管、心臟、肝、肺、血液。此外，對於以下器官的中位 RPKM 要求小於 10：膀胱、唾液腺、胃、腎上腺、結腸、小腸、脾、骨髓、胰腺、肌肉、脂肪組織、皮膚、食管、腎、甲狀腺、腦垂體、神經。(2)肽與腫瘤相關，即，特異發現或在腫瘤上或與基線正常組織相比過度表達（參照實施例 1）。

【0560】 HLA-A*02 TUMAP 選擇的樣本數量為：胰腺癌 N = 16，腎癌 N = 20，結直腸癌 N = 28，包括胃食管交界癌的食管癌 N = 15，攝護腺腫瘤 N = 35，肝細胞癌 N = 16，非小細胞肺癌 N = 88，胃癌 N = 29，乳腺癌 N = 9，黑色素瘤 N = 3，卵巢癌 N = 20，慢性淋巴細胞性白血病 N = 13（12 個供體），膀胱癌 N = 5，睾丸癌 N = 1，小細胞肺癌 N = 18（13 個供體），膽囊癌和膽管癌 N = 3，急性骨髓性白血病 N

= 5（4 個供體），腦膠質細胞瘤 N = 40，子宮癌 N = 5。

【0561】 HLA-A*24 TUMAP 選擇的樣本數量為：胃癌 N = 44，攝護腺腫瘤 N = 37，非小細胞肺癌 N = 88，肝細胞癌 N = 15，腎癌 N = 2，結直腸癌 N = 1，腦膠質細胞瘤 N = 17。

從組織樣本中分離 HLA 肽

【0562】 根據公開的方案（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、HLA-¬C特異性抗體W6/32、HLA-II 類特異性抗體L243、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

【0563】 獲得的 HLA 肽庫根據其疏水性用反相色譜（nanoAcquity UPLC system, Waters）分離，洗脫肽用裝有電噴霧源的 LTQ- velos 融合雜交質譜（ThermoElectron）進行了分析。肽庫被直接載入填充有 1.7 μm C18 反相材料（Waters）的分析用熔煉石英微毛細管柱（75 μm 內徑x 250 mm），應用流速為 400 nL 每分鐘。隨後，使用來自流速為 300 nL每分鐘、濃度為10% 至 33% 溶劑 B 中的兩步180分鐘二

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

【0564】 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。這些特徵使不同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。

【0565】 表8（A 和 B）和表9（A 和 B）顯示了選定肽在各種癌症實體上的提呈，因此顯示所提及的肽特別相關性用於診斷和/或治療所示的癌症（例如，肽序列ID號 1 用於膀胱癌、包括胃食管交界癌的食管癌、肝細胞癌、非小細胞肺癌和胰腺癌，肽序列ID號 2 用於腎癌、包括胃食管交界癌的食管癌、腦膠質細胞瘤…等等）。

【0566】 表8A：本發明選定 HLA-A*02 結合腫瘤相關肽在各種實體中提呈概述。GB =膠質母細胞瘤，BRCA =乳腺癌，CRC =結直腸癌，RCC=腎細胞癌，CLL=慢性淋巴細胞性白血病，HCC=肝細胞癌，NSCLC=非小細胞肺癌，SCLC=小細胞肺癌，NHL=非霍奇金淋巴瘤（8 個樣本），AML=急性骨髓性白血病，OC =卵巢癌，PC =胰腺癌，c1PC = 胰腺癌細胞系，PCA=攝護腺癌和良性攝護腺增生，OSCAR=食管癌，包括胃食管交界處癌，GBC_CCC =膽囊腺癌和膽管癌，MEL =黑色素瘤，GC =胃癌，TC =睾丸癌，UBC =膀胱癌，UEC =子宮癌。

SEQ ID No.	序列	癌症實體上肽提呈
1	HLYNNEEQV	UBC, OSCAR, HCC, NSCLC, clPC
2	ALYGKLLKL	RCC, OSCAR, GB, BRCA, CLL, UBC, HCC, SCLC, NSCLC, CRC, OC, GC, NHL
4	ELAEIVFKV	CRC, CLL, NSCLC, GB
5	SLFGQEVYC	HCC, GB, CRC
6	FLDPAQRDL	UBC, NSCLC, GB, AML, clPC
7	AAAAKVPEV	NSCLC, GB, CRC
8	KLGPFLLNA	GC, GB, clPC, NSCLC

9	FLGDYVENL	CLL, CRC, UBC
10	KTLDVFNIIL	CLL, GC, GBC_CCC, OSCAR
11	GVLKVFLENV	HCC, NSCLC, GC, OC, OSCAR
12	GLIYEETRGV	GC, OSCAR, NSCLC, NHL
13	VLRDNIQGI	NSCLC, GBC_CCC, OC, GC, BRCA, OSCAR, CRC, GB, UEC, CLL, RCC, UBC, HCC, MEL, SCLC, NHL
15	ALGDYVHAC	HCC, GC
16	PLWGKVFYL	GBC_CCC, NSCLC, GB, clPC, CRC
17	ILHEHHIFL	RCC, NSCLC
19	TLLPTVLTL	RCC, UBC, SCLC
20	ALDGHLYAI	RCC, UBC, GC
21	SLYHRVLLY	RCC, OSCAR, NSCLC
22	MLSDLTLQL	CRC, PCA, RCC, NSCLC, BRCA, GC, SCLC, PC, OSCAR
23	AQTVVVIKA	GC
24	FLWNGEDSAL	PC, CRC
25	IQADDFRTL	GC
26	KVDGVVIQL	OSCAR, GC
27	KVFGDLDQV	OSCAR, GC
29	TLCNKTFTA	PCA, GB
30	TVIDECTRI	GC
31	ALSDETKNNWEV	AML, CLL
32	ILADEAFFSV	CLL, PC, GB, UBC, PCA, CRC, SCLC, HCC, RCC, OC, NSCLC, MEL, OSCAR, clPC, GC, BRCA, NHL
34	LLPKKTESHHKT	CRC, HCC, NSCLC, GB
35	YVLPKLYVKL	CLL, CRC, NSCLC, GBC_CCC, UBC, OSCAR
36	KLYGIEIEV	NSCLC, GB, RCC
37	ALINDILGELVKL	clPC, CRC, RCC, HCC
38	KMQEDLVTL	NSCLC, RCC, OC, GC, GBC_CCC, OSCAR, clPC, GB, BRCA, PCA, PC, UEC, HCC, CRC, SCLC, NHL
39	ALMAVVSGL	OSCAR, GBC_CCC, CLL, BRCA, HCC, UBC, NSCLC, OC, GC, MEL
40	SLLALPQDLQA	PCA, NSCLC, CRC, UBC, OC
41	FVLPLVVTL	OC, OSCAR, CLL, PCA, SCLC, NSCLC, NHL
42	VLSPFILTL	NSCLC, RCC, BRCA, UBC, OC, NHL
43	LLWAGPVTA	CLL, HCC, CRC, NSCLC, RCC, UBC, NHL, TC
44	GLLWQIIKV	CRC, NSCLC, GC
45	VLGPTPELV	CRC, SCLC, GC, clPC, PC

46	SLAKHGIVAL	PC, NSCLC, CRC, RCC, OC, clPC, PCA, NHL
47	GLYQAQVNL	NSCLC, SCLC
48	TLDHKPVTV	OC, PCA, NSCLC
49	LLDESKLTL	UBC, OC, PCA, NSCLC, RCC
50	EYALLYHTL	CRC, GC
51	LLLDGDFTL	SCLC, HCC
52	ELLSSIFFL	UBC, NSCLC, CRC, RCC
53	SLLSHVIVA	clPC, RCC, GBC_CCC, UBC, NSCLC
54	FINPKGNWLL	UBC, NSCLC, clPC
55	IASAIVNEL	BRCA, GC
56	KILDLTRVL	CRC, NSCLC
57	VLISSTVRL	clPC, RCC, CLL, NHL
58	ALDDSLTSL	clPC, PC, GB
59	ALTKILAEL	UBC, NSCLC
60	FLIDTSASM	UBC, SCLC, RCC
61	HLPDFVKQL	BRCA, CLL, GBC_CCC
62	SLFNQEVQI	CLL, NHL
63	TLSSERDFAL	NSCLC, GC
66	FITDFYTTV	GB
67	GVIETVTSL	NSCLC, GC, CRC
68	ALYGFFFKI	UBC
69	GIYDGILHSI	UEC, GB
70	GLFSQHFNL	HCC, NSCLC
71	GLITVDIAL	SCLC, PCA
72	GMIGFQVLL	UBC, OC, CLL, GB, GBC_CCC
74	ILDETLENV	UBC, SCLC, NHL
76	ILLDESNFNHFL	NSCLC
77	IVLSTIASV	clPC, CRC, PCA
81	VLFLGKLLV	CRC, UBC
82	VLLRVLIL	NSCLC, TC
83	ELLEYLPQL	PC, GBC_CCC
84	FLEEEITRV	CRC, GC
85	STLDGSLHAV	OSCAR, PCA, GC
87	YLTEVFLHVV	CLL, NHL
89	YLVAHNLLL	RCC
90	GAVAEEVLSSI	GB
92	LLRGPPVARA	clPC, PC, RCC, UBC, OSCAR
93	SLLTQPIFL	RCC, HCC
321	SLWFKPEEL	GC, BRCA, CLL, PC, GB, UBC, PCA, CRC, SCLC, HCC, MEL, OC, NSCLC, GBC_CCC, OSCAR, clPC, NHL
322	ALVSGGVAQA	GBC_CCC, OSCAR, BRCA, CLL, UBC,

		HCC, PC, SCLC, NSCLC, CRC, OC, NHL
323	ILSVVNSQL	CRC, GC, BRCA, OC, CLL, NSCLC, NHL
324	AIFDFCPSV	NSCLC, CRC, GC, MEL, GB, OSCAR, CLL
325	RLLPKVQEV	OSCAR, NSCLC, CRC, SCLC, OC
326	SLLPLVWKI	NSCLC, CRC, GB, RCC, MEL, CLL, TC
327	SIGDIFLKY	GC, GB, CRC, RCC, NSCLC
328	SVDSAPAAV	SCLC, OC, PC, OSCAR, RCC, NSCLC, UBC
329	FAWEPSFRDQV	SCLC, HCC
330	FLWPKEVEL	NSCLC, BRCA, SCLC, OC, CLL, NHL
331	AIWKELISL	GB, CRC
332	AVTKYTSAK	CLL, NSCLC, MEL, NHL
333	GTFLEGVAK	RCC, CLL, HCC
334	GRADALRVL	BRCA, SCLC, CLL
335	VLLAAGPSAA	UBC, CLL, NSCLC, GC, clPC
336	GLMDGSPHFL	PC, NSCLC
337	KVLGKIEKV	RCC, CRC
339	VLGPGPPPL	NSCLC, clPC, CLL, NHL
340	SVAKTILKR	NSCLC, OSCAR

【0567】 表8B顯示選定肽在其他癌症實體中的提呈，因此顯示所提及的肽特別相關性用於診斷和/或治療所示的癌症。

【0568】 表8**B**：選定HLA-A*02肽在各種實體中提呈概述。GB=膠質母細胞瘤，BRCA=乳腺癌，CRC=結直腸癌，RCC=腎細胞癌，CLL=慢性淋巴細胞性白血病，HCC=肝細胞癌，NSCLC=非小細胞肺癌，SCLC=小細胞肺癌，NHL=非霍奇金淋巴瘤，AML=急性骨髓性白血病，OC=卵巢癌，PC=胰腺癌，BPH=攝護腺癌和良性攝護腺增生，OSCAR=食管癌，包括胃食管交界處癌，GBC_CCC=膽囊腺癌和膽管癌，MEL=黑色素瘤，GC=胃癌，UBC=膀胱癌，UTC=子宮癌，HNSCC=頭頸部鱗狀細胞癌。

SEQ ID NO.	序列	癌症實體上肽提呈
1	HLYNNEEQV	GBC_CCC
2	ALYGKLLKL	clPC, UTC, PCA, MEL, AML
3	TLLGKQVTL	CLL, NSCLC, NHL, AML
5	SLFGQEVYC	GBC_CCC, PCA
6	FLDPAQRDL	MEL
7	AAAAKVPEV	MEL, HNSCC, NHL
8	KLGPFLLNA	UTC, HCC
9	FLGDYVENL	UTC, AML, OC, clPC
12	GLIYEETRGV	AML, UTC, HNSCC
13	VLRDNIQGI	AML, HNSCC
17	ILHEHHIFL	UTC
18	YVLNEEDLQKV	UTC, NSCLC
19	TLLPTVLTL	GBC_CCC, BRCA, UTC
22	MLSDLTLQL	MEL
24	FLWNGEDSAL	NSCLC, GC, UTC
28	TLYSMDLMKV	HNSCC, RCC
32	ILADEAFFSV	HNSCC, UTC, AML, GBC_CCC
33	LLLPLLPPLSPSLG	MEL, NSCLC, GBC_CCC, GC, clPC, SCLC, GB, PC, MCC, CRC, HCC
34	LLPKKTESHHKT	UTC
35	YVLPKLYVKL	HNSCC, NHL, AML
36	KLYGIEIEV	UTC
37	ALINDILGELVKL	MEL, UTC
38	KMQEDLVTL	MEL, AML
39	ALMAVVSGL	HNSCC, NHL, UTC, AML
40	SLLALPQDLQA	GBC_CCC, BRCA, UTC
41	FVLPLVVTL	AML, CRC, BRCA, HNSCC, UTC
42	VLSPFILTL	AML, CLL, UTC
43	LLWAGPVTA	HNSCC
45	VLGPTPELV	OSCAR, GBC_CCC, BRCA
46	SLAKHGIVAL	UBC, HNSCC, GB, CLL, MEL, UTC, HCC
47	GLYQAQVNL	OSCAR
50	EYALLYHTL	GBC_CCC
51	LLLDGDFTL	OSCAR
53	SLLSHVIVA	HCC, AML, OC, OSCAR, HNSCC, MEL, CLL, NHL, BRCA
54	FINPKGNWLL	UTC, HNSCC
55	IASAIVNEL	HCC, GBC_CCC
56	KILDLTRVL	GBC_CCC
57	VLISSTVRL	MEL
59	ALTKILAEL	HCC

60	FLIDTSASM	AML, CLL, BRCA, HNSCC, UTC, NHL
61	HLPDFVKQL	MEL, AML
64	GLSSSSYEL	GBC_CCC, HCC
65	KLDGICWQV	GBC_CCC, HCC
66	FITDFYTTV	MEL, UBC, HCC, HNSCC, CRC
67	GVIETVTSL	AML
70	GLFSQHFNL	BRCA, UTC, HNSCC, UBC, AML, OSCAR, clPC
71	GLITVDIAL	AML, MEL, UTC
72	GMIGFQVLL	HNSCC, AML
73	GVPDTIATL	GC
74	ILDETLENV	AML, BRCA
75	ILDNVKNLL	AML
77	IVLSTIASV	AML
78	LLWGHPRVA	NSCLC
79	SLVPLQILL	HCC
80	TLDEYLTYL	HCC
81	VLFLGKLLV	HNSCC
86	LLVTSLVVV	HCC, GBC_CCC
88	ILLNTEDLASL	RCC
91	SSLEPQIQPV	MEL, CLL
93	SLLTQPIFL	GBC_CCC
321	SLWFKPEEL	UTC, HNSCC, AML
322	ALVSGGVAQA	AML, GC, clPC, UTC, MEL
323	ILSVVNSQL	MEL, GBC_CCC, AML, OSCAR
324	AIFDFCPSV	BRCA, NHL, UTC, AML, HNSCC
325	RLLPKVQEV	AML, BRCA, UBC, GC
326	SLLPLVWKI	AML
327	SIGDIFLKY	MEL, AML
328	SVDSAPAAV	NHL, BRCA, AML, UTC, CLL, HNSCC, MEL
329	FAWEPSFRDQV	GBC_CCC
330	FLWPKEVEL	AML
331	AIWKELISL	MEL, CLL, NSCLC
333	GTFLEGVAK	MEL, NSCLC
334	GRADALRVL	MEL, GBC_CCC, AML
335	VLLAAGPSAA	AML, CRC, UTC, NHL
336	GLMDGSPHFL	MEL
338	LLYDGKLSSA	CRC, UBC, OC
339	VLGPGPPPL	MEL, GB, UTC, AML, HCC
340	SVAKTILKR	NHL

【0569】 **表9A**：本發明選定HLA-A*24結合腫瘤相關肽在各種實體中提呈概述。GB＝腦膠質細胞瘤，HCC＝肝細胞癌，NSCLC＝非小細胞肺癌，PCA＝攝護腺癌，GC＝胃癌，CRC＝結直腸癌，RCC＝腎細胞癌。

SEQ ID NO.	序列	實體
96	LYSPVPFTL	HCC, NSCLC, GC, GB
97	TYTFLKETF	PCA, HCC, NSCLC, GB
98	VFPRLHNVLF	HCC, NSCLC, GC
99	QYILAVPVL	NSCLC, GC, GB, PCA
100	VYIESRIGTSTSF	GB, HCC, NSCLC, GC
101	IYIPVLPPHL	HCC, NSCLC
102	VYPFENFEF	GC, NSCLC
103	NYIPVKNGKQF	PCA, HCC, NSCLC, GB
104	SYLTWHQQI	PCA, HCC, NSCLC
105	IYNETITDLL	GC, GB, HCC, NSCLC
106	IYNETVRDLL	GC, GB, NSCLC
107	KYFPYLVVI	HCC, NSCLC, GC
109	LFITGGQFF	HCC, NSCLC, GC
110	SYPKIIEEF	GB, HCC, NSCLC, GC
111	VYVQILQKL	GC, HCC, NSCLC
112	IYNFVESKL	NSCLC, GC
113	IYSFHTLSF	NSCLC, GC, GB
114	QYLDGTWSL	NSCLC, GC, GB
115	RYLNKSFVL	NSCLC, GC, GB, PCA, HCC
116	AYVIAVHLF	GB, PCA, HCC, NSCLC
117	IYLSDLTYI	HCC, NSCLC, GC, PCA
118	KYLNSVQYI	HCC, NSCLC, GC, GB, PCA
119	VYRVYVTTF	NSCLC, GC
120	GYIEHFSLW	HCC, NSCLC, GC
121	RYGLPAAWSTF	HCC, NSCLC, GC
122	EYQARIPEF	NSCLC, GC, GB, PCA, HCC
123	VYTPVLEHL	NSCLC, GC, GB, HCC
124	TYKDYVDLF	GC, RCC, GB, PCA, HCC, NSCLC
125	VFSRDFGLLVF	GC, HCC, NSCLC
126	PYDPALGSPSRLF	NSCLC, GC, PCA, HCC
127	QYFTGNPLF	NSCLC, GC, GB, RCC, PCA
128	VYPFDWQYI	GB, PCA, HCC, NSCLC, GC
129	KYIDYLMTW	NSCLC, GC, GB, PCA, HCC
130	VYAHIYHQHF	NSCLC, GC, PCA, HCC

131	EYLDRIGQLFF	NSCLC, GC, RCC, GB, PCA, HCC
132	RYPALFPVL	HCC, NSCLC, GC, GB, PCA
133	KYLEDMKTYF	HCC, NSCLC, GC, GB
134	AYIPTPIYF	PCA, NSCLC, GB
135	VYEAMVPLF	GC, NSCLC
136	IYPEWPVVFF	GC
137	EYLHNCSYF	GC, PCA, HCC, NSCLC
138	VYNAVSTSF	NSCLC, GC
139	IFGIFPNQF	PCA, NSCLC
142	VYVDDIYVI	NSCLC, GC
143	KYIFQLNEI	GB, NSCLC
144	VFASLPGFLF	NSCLC, GC
145	VYALKVRTI	NSCLC
147	LYLAFPLAF	NSCLC, GC, PCA, HCC
148	SYGTVSQIF	PCA, HCC, NSCLC, GC, GB
149	SYGTVSQI	HCC, NSCLC, GB
150	IYITRQFVQF	PCA, HCC, NSCLC, GB
151	AYISGLDVF	HCC, NSCLC, PCA
153	VYVPFGGKSMITF	NSCLC
154	VYGVPTPHF	GB, NSCLC
155	IYKWITDNF	HCC, NSCLC, GC, GB
156	YYMELTKLLL	NSCLC, GC, HCC
157	DYIPASGFALF	NSCLC, GB
158	IYEETRGVLKVF	HCC, NSCLC, GC
159	IYEETRGVL	HCC, NSCLC
160	RYGDGGSSF	PCA, NSCLC, GC
161	KYPDIVQQF	PCA, HCC, NSCLC, GC
162	KYTSYILAF	NSCLC, GC, PCA, HCC
163	RYLTISNLQF	NSCLC
165	EYFTPLLSGQF	NSCLC
166	FYTLPFHLI	HCC, NSCLC
168	RYLEAALRL	NSCLC, GC, GB, PCA, HCC
169	NYITGKGDVF	NSCLC, PCA
170	QYPFHVPLL	GC, PCA, HCC, NSCLC
174	VYEKNGYIYF	NSCLC, GB
175	YYTQYSQTI	GB, NSCLC
176	FYINGQYQF	GB, PCA, HCC, NSCLC, GC
177	VYFKAGLDVF	PCA, NSCLC
178	NYSSAVQKF	PCA, HCC, NSCLC, GB
179	TYIPVGLGRLL	NSCLC, GC
180	KYLQVVGMF	NSCLC, GB
182	AYAQLGYLLF	NSCLC

183	PYLQDVPRI	NSCLC, GB
186	VFTTSSNIF	NSCLC, GB
187	AYAANVHYL	NSCLC
188	GYKTFFNEF	NSCLC
192	RYSTFSEIF	HCC, NSCLC, GC
194	VYQSLSNSL	NSCLC
195	AYIKGGWIL	RCC, HCC, NSCLC, GC
196	GYIRGSWQF	NSCLC, GC
197	IFTDIFHYL	HCC, NSCLC, GC, GB
199	SYLNHLNNL	NSCLC
201	GYNPNRVFF	GB, NSCLC
202	RYVEGIVSL	NSCLC
204	EYLSTCSKL	NSCLC, HCC
206	NYLDVATFL	NSCLC, GC, GB, PCA, HCC
207	LYSDAFKFIVF	NSCLC
209	AFIETPIPLF	NSCLC
210	IYAGVGEFSF	NSCLC, GC
215	SYVASFFLL	GC, NSCLC
217	IYISNSIYF	NSCLC, GC
221	KYIGNLDLL	NSCLC, GB
223	TFITQSPLL	NSCLC
225	TYTNTLERL	NSCLC
226	MYLKLVQLF	HCC, GC
228	IYQYVADNF	NSCLC
229	IYQFVADSF	NSCLC
232	YYLSDSPLL	NSCLC, GC
234	SYLPAIWLL	GC
235	VYKDSIYYI	GB, PCA, HCC, NSCLC, GC
236	VYLPKIPSW	HCC, NSCLC
238	SYLEKVRQL	NSCLC
240	YYFFVQEKI	HCC, NSCLC
243	SYLELANTL	PCA, NSCLC
248	AFPTFSVQL	NSCLC
249	RYHPTTCTI	NSCLC
250	KYPDIASPTF	HCC
251	VYTKALSSL	NSCLC, HCC
252	AFGQETNVPLNNF	HCC
253	IYGFFNENF	HCC
254	KYLESSATF	NSCLC
255	VYQKIILKF	HCC
257	IFIDNSTQPLHF	HCC
259	YFIKSPPSQLF	NSCLC, GC
260	VYMNVMTRL	NSCLC

261	GYIKLINFI	GC
262	VYSSQFETI	GB
264	LYTETRLQF	NSCLC
265	SYLNEAFSF	PCA
266	KYTDWTEFL	HCC, NSCLC, GC, GB, PCA
268	IFITKALQI	GC
269	QYPYLQAFF	NSCLC
271	RFLMKSYSF	HCC
274	KQLDIANYELF	NSCLC, GB, HCC
275	KYGTLDVTF	NSCLC
276	QYLDVLHAL	GC, RCC
277	FYTFPFQQL	GC, RCC, PCA, HCC, NSCLC
280	TYNPNLQDKL	HCC
281	NYSPGLVSLIL	NSCLC
284	DYLKDPVTI	NSCLC
285	VYVGDALLHAI	PCA
286	SYGTILSHI	NSCLC
288	VYPDTVALTF	NSCLC, GC
289	FFHEGQYVF	GC
290	KYGDFKLLEF	PCA, GB
295	SYLVIHERI	NSCLC, GC
296	SYQVIFQHF	NSCLC, GC
297	TYIDTRTVF	PCA, HCC, NSCLC, GC
298	AYKSEVVYF	NSCLC, GB
299	KYQYVLNEF	NSCLC, GC, GB
300	TYPSQLPSL	CRC, GC
301	KFDDVTMLF	NSCLC, GC, HCC
303	LYSVIKEDF	GB, PCA, HCC, NSCLC, GC
304	EYNEVANLF	HCC, NSCLC, GC, RCC, GB, PCA
305	NYENKQYLF	NSCLC, GB, HCC
306	VYPAEQPQI	NSCLC
307	GYAFTLPLF	NSCLC, GC
308	TFDGHGVFF	NSCLC, GC
309	KYYRQTLLF	PCA, HCC, NSCLC, GC, GB
310	IYAPTLLVF	GC, GB, RCC, HCC, NSCLC
311	EYLQNLNHI	PCA
312	SYTSVLSRL	PCA, HCC, NSCLC
313	KYTHFIQSF	NSCLC, GC, RCC, GB, PCA, HCC
314	RYFKGDYSI	GB, HCC
315	FYIPHVPVSF	HCC, NSCLC
316	VYFEGSDFKF	GB, PCA, HCC, NSCLC

317	VFDTSIAQLF	GB, RCC, HCC, NSCLC, GC
318	TYSNSAFQYF	GC, RCC, PCA, HCC, NSCLC
319	KYSDVKNLI	PCA, HCC, NSCLC, GB
320	KFILALKVLF	HCC, NSCLC
341	SYLTQHQRI	PCA, NSCLC
343	NYLGGTSTI	PCA, HCC, GB
344	EYNSDLHQF	GB, RCC, HCC, NSCLC, GC
345	EYNSDLHQFF	GB, NSCLC
346	IYVIPQPHF	NSCLC, GC, GB, HCC
347	VYAEVNSL	GB, NSCLC, GC
348	IYLEHTESI	GC, HCC, NSCLC
349	QYSIISNVF	GC, HCC, NSCLC
350	KYGNFIDKL	NSCLC, GC, HCC
351	IFHEVPLKF	HCC, NSCLC
352	QYGGDLTNTF	NSCLC, GB
353	TYGKIDLGF	HCC, NSCLC, GC, GB
354	VYNEQIRDLL	NSCLC, GC, GB
355	IYVTGGHLF	HCC, NSCLC, GC, RCC, GB, PCA
356	NYMPGQLTI	RCC, NSCLC, GC
357	QFITSTNTF	NSCLC
358	YYSEVPVKL	NSCLC, GB
359	NYGVLHVTF	RCC, HCC, NSCLC
360	VFSPDGHLF	GB, PCA, HCC, NSCLC
361	TYADIGGLDNQI	PCA, NSCLC, GC, GB, RCC
362	VYNYAEQTL	GC, GB, NSCLC
363	SYAELGTTI	GB, NSCLC, GC
365	VFIDHPVHL	NSCLC, GB
366	QYLELAHSL	HCC, NSCLC, GC
367	LYQDHMQYI	HCC, NSCLC, GC, GB, PCA
368	KYQNVKHNL	NSCLC, HCC
369	VYTHEVVTL	NSCLC
370	RFIGIPNQF	PCA
371	AYSHLRYVF	GB, PCA, HCC, NSCLC
373	GYISNGELF	PCA, HCC
375	KYTDYILKI	NSCLC
376	VYTPVASRQSL	HCC, NSCLC, GC, GB, PCA
377	QYTPHSHQF	HCC, NSCLC
378	VYIAELEKI	HCC, NSCLC
380	VYTGIDHHW	NSCLC, GC, RCC, GB, PCA, HCC
382	AYLPPLQQVF	PCA, HCC, NSCLC, GC, RCC, GB

383	RYKPGEPITF	GB, PCA, HCC, NSCLC
384	RYFDVGLHNF	GC, GB, PCA, HCC, NSCLC
385	QYIEELQKF	NSCLC, HCC
386	TFSDVEAHF	HCC, NSCLC, GC, GB
387	KYTEKLEEI	HCC, NSCLC, GB, PCA
388	IYGEKTYAF	HCC, NSCLC, GC, RCC, GB, PCA
389	EYLPEFLHTF	NSCLC
390	RYLWATVTI	GC, HCC, NSCLC
391	LYQILQGIVF	NSCLC, GC, GB, RCC, HCC
392	RYLDSLKAIVF	NSCLC, GC, RCC, HCC
393	KYIEAIQWI	HCC, NSCLC
394	FYQPKIQQF	GB, PCA, HCC, NSCLC, GC
395	LYINKANIW	NSCLC, GC, HCC
396	YYHFIFTTL	GB
397	IYNGKLFDL	GB, NSCLC, GC
398	IYNGKLFDLL	CRC, GC, RCC, GB, PCA, HCC, NSCLC
399	SYIDVLPEF	HCC, NSCLC, GC, RCC, GB, PCA
400	KYLEKYYNL	NSCLC
401	VFMKDGFFYF	NSCLC, GC, PCA
402	VWSDVTPLTF	NSCLC, CRC, GC, RCC, GB, PCA, HCC
403	TYKYVDINTF	NSCLC, GC
404	RYLEKFYGL	NSCLC, GC, HCC
405	NYPKSIHSF	NSCLC
406	TYSEKTTLF	NSCLC, GC
407	VYGIRLEHF	HCC, NSCLC, GC, GB
408	QYASRFVQL	GC, GB, HCC, NSCLC
409	YFISHVLAF	GC, NSCLC
410	RFLSGIINF	NSCLC, GC, GB, HCC
411	VYIGHTSTI	NSCLC
412	SYNPLWLRI	GB, RCC, HCC, NSCLC, GC
413	NYLLYVSNF	HCC, NSCLC, GC
414	MYPYIYHVL	HCC, NSCLC, GC, GB, PCA
415	SYQKVIELF	PCA, HCC, NSCLC, CRC, GC, RCC, GB
416	AYSDGHFLF	NSCLC, GC, RCC, GB, PCA, HCC
417	VYKVVGNLL	GB, RCC, HCC, NSCLC, GC

【0570】 表9B顯示選定肽在其他癌症實體中的提呈，因此顯示所提及的肽特別相關性用於診斷和/或治療所示的癌症。

【0571】 **表9B**：選定HLA-A*24肽在各種實體中提呈概述。GB =腦膠質細胞瘤，CRC = 結直腸癌，RCC = 腎細胞癌，HCC=肝細胞癌，NSCLC=非小細胞肺癌，PCA =攝護腺癌和良性攝護腺增生，GC =胃癌。

SEQ ID NO.	序列	癌症實體上肽提呈
50	EYALLYHTL	PCA, HCC, NSCLC, CRC, GC, RCC
104	SYLTWHQQI	GB
108	PYLVVIHTL	NSCLC
110	SYPKIIEEF	PCA
132	RYPALFPVL	RCC
135	VYEAMVPLF	HCC
140	RYLINSYDF	NSCLC
141	SYNGHLTIWF	GB
146	NYYERIHAL	NSCLC
148	SYGTVSQIF	CRC
152	KFFDDLGDELLF	NSCLC
155	IYKWITDNF	PCA
164	HYVPATKVF	NSCLC
167	RYGFYYVEF	GB
171	NYEDHFPLL	NSCLC
172	VFIFKGNEF	NSCLC
173	QYLEKYYNL	NSCLC
181	VYPPYLNYL	PCA
184	IYSVGAFENF	NSCLC
185	QYLVHVNDL	GB
189	AYFKQSSVF	NSCLC
190	LYSELTETL	NSCLC
191	TYPDGTYTGRIF	NSCLC
193	LYLENNAQTQF	NSCLC
198	DYVGFTLKI	NSCLC
200	VFIHHLPQF	HCC
203	VYNVEVKNAEF	NSCLC
204	EYLSTCSKL	PCA
205	VYPVVLNQI	NSCLC

208	TYLEKIDGF	NSCLC
211	VFKSEGAYF	NSCLC
212	SYAPPSEDLF	NSCLC
213	SYAPPSEDLFL	NSCLC
214	KYLMELTLI	NSCLC
216	FYVNVKEQF	NSCLC
218	LYSELNKWSF	NSCLC
219	SYLKAVFNL	NSCLC
220	SYSEIKDFL	NSCLC
222	HYSTLVHMF	NSCLC
224	PYFFANQEF	HCC
227	IYRFITERF	NSCLC
230	TYGMVMVTF	NSCLC
231	AFADVSVKF	NSCLC
233	QYLTAAALHNL	NSCLC
237	KYVGQLAVL	HCC
239	VYAIFRILL	GC
241	SYVKVLHHL	HCC
242	VYGEPRELL	HCC
244	VHFEDTGKTLLF	NSCLC
245	LYPQLFVVL	GC
246	KYLSVQLTL	NSCLC
247	SFTKTSPNF	HCC
256	VFGKSAYLF	NSCLC
258	AYAQLGYLL	NSCLC
263	RYILENHDF	HCC
267	SFLNIEKTEILF	HCC
270	YYSQESKVLYL	HCC
272	RYVFPLPYL	NSCLC
273	IYGEKLQFIF	NSCLC
278	KYVNLVMYF	NSCLC
279	VWLPASVLF	NSCLC
282	NYLVDPVTI	NSCLC
283	EYQEIFQQL	NSCLC
287	IYNPNLLTASKF	NSCLC
291	YYLGSGRETF	NSCLC, GB, PCA, HCC
292	FYPQIINTF	NSCLC
293	VYPHFSTTNLI	HCC
294	RFPVQGTVTF	PCA
302	LYLPVHYGF	NSCLC
342	NYAFLHRTL	NSCLC
344	EYNSDLHQF	PCA
348	IYLEHTESI	GB

350	KYGNFIDKL	PCA
364	KYLNENQLSQL	NSCLC
372	VYVIEPHSMEF	NSCLC
374	VFLPRVTEL	NSCLC
379	VFIAQGYTL	NSCLC
381	KYPASSSVF	RCC, NSCLC

實施例 2

編碼本發明肽的基因的表達譜

【0572】 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，基因表達高腫瘤-正常比例表提示治療窗口。此外，尚未進行肽提呈分析的腫瘤實體源基因過度表達提示某種肽可能在各實體中具有重要性。

【0573】 對於本發明的 HLA-I 類肽，根據涵蓋大約 3000 個正常組織樣本 RNASeq 資料的數據庫，所有源基因的正常組織表達被證明是最少的 (Lonsdale, 2013)。此外，腫瘤與正常組織的基因表達數據進行了分析，以評估在各種腫瘤實體中靶標覆蓋情況。

RNA 來源與製備

【0574】 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。

【0575】 用於RNASeq實驗來自健康人體組織的總RNA獲得自：Asterand (Detroit, MI, USA & Royston, Herts, UK)、Bio-Options Inc. (Brea, CA, USA)、ProteoGenex Inc. (Culver City, CA, USA)、Geneticist Inc. (Glendale, CA, USA)、Istituto Nazionale Tumori "Pascale" (Naples, Italy)、BioServe (Beltsville, MD, USA)、Capital BioScience Inc. (Rockville, MD, USA)。

【0576】 用於 RNASeq 實驗來自腫瘤組織的總 RNA 獲得自：Asterand (Detroit, MI, USA & Royston, Herts, UK)、Bio-Options Inc. (Brea, CA, USA)、BioServe (Beltsville, MD, USA)、Geneticist Inc. (Glendale, CA, USA)、ProteoGenex Inc. (Culver City, CA, USA)、Tissue Solutions Ltd (Glasgow, UK)、波恩大學醫院 (Bonn, Germany)、海德堡大學醫院

(Heidelberg, Germany)、蒂賓根大學醫院 (Tübingen, Germany)。

【0577】 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。

RNA 序列實驗

【0578】 腫瘤和正常組織的 RNA 樣本都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 序列數據庫的說明 (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。

【0579】 本發明的代表性源基因在不同癌症中高度過量表達的表達譜如圖 2 所示。根據內部RNA測序分析，進一步的示例性靶標的表達分數如表 10（A 和 B）所示。其他實體的表達資料和進一步的示例性肽總結於表 11 中，其基於 TCGA 研究網路 http://cancergenome.nih.gov/ 產生的資料。

【0580】 **表 10A**：各種腫瘤實體內的靶標覆蓋，針對選定肽源基因的表達。過度表達被定義為相比最高表達該基因的相關正常組織，在腫瘤上的表達超過 1.5 倍。<19% 過度表達 = I，20-49% = II，50-69% = III，>70% = IV。如果一種肽能夠從多個源基因獲得，最少範圍的基因則是決定性的。基線包括以下相關正常組織：脂肪組織、腎上腺、動脈、骨髓、腦、軟骨、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、膀胱和靜脈。如果獲得同一組織類型幾個樣本的表達資料，則使用各樣本的算術平均值進行計算。

SEQ ID NO.	序列	AML (N=7)	BRCA (N=10)	CLL (N=10)	CRC (N=20)	GB (N=24)	HCC (N=15)	pNSCLC (N=11)	OC (N=12)	OSCAR (N=11)	PC (N=26)	RCC (N=10)	SCLC (N=10)
2	ALYGKLLKL	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
3	TLLGKQVTL	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
5	SLFGQEVYC	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I
9	FLGDYVENL	I	I	IV	I	III	I	I	I	I	I	I	II
10	KTLDVFNIIL	I	I	IV	I	III	I	I	I	I	I	I	II
11	GVLKVFLENV	I	II	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I

SEQ ID NO.	序列	AML (N=7)	BRCA (N=10)	CLL (N=10)	CRC (N=20)	GB (N=24)	HCC (N=15)	pNSCLC (N=11)	OC (N=12)	OSCAR (N=11)	PC (N=26)	RCC (N=10)	SCLC (N=10)
12	GLIYEETRGV	I	II	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I
13	VLRDNIQGI	I	II	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I
14	LLDHLSFINKI	I	I	III	I	I	I	I	I	I	I	I	III
16	HLYNNEEQV	I	I	I	I	I	IV	I	I	II	I	II	I
17	ILHEHHIFL	I	I	I	II	I	II	II	II	I	II	IV	I
18	YVLNEEDLQKV	I	I	I	II	I	II	II	II	I	II	IV	I
19	TLLPTVLTL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	IV	I
20	ALDGHLYAI	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	IV	I
27	KVFGDLDQV	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I
28	TLYSMDLMKV	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I
31	ALSDETKNNWEV	I	III	I	II	III	I	III	III	II	I	I	IV
32	ILADEAFFSV	I	III	I	II	III	I	III	III	II	I	I	IV
33	LLLPLLPPLSPSLG	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
36	KLYGIEIEV	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I
39	ALMAVVSGL	I	I	IV	I	I	I	I	I	I	I	I	I
42	VLSPFILTL	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I
44	GLLWQIIKV	I	I	I	III	I	I	I	I	I	I	I	I
45	VLGPTPELV	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I
46	SLAKHGIVAL	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
47	GLYQAQVNL	I	I	I	II	II	II	III	I	IV	II	I	II
49	LLDESKLTL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	III	I
50	EYALLYHTL	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	II	I
51	LLLDGDFTL	I	I	I	I	I	III	I	I	I	I	I	I
52	ELLSSIFFL	I	I	I	I	I	I	II	I	II	I	II	II
53	SLLSHVIVA	I	II	I	II	I	I	II	II	II	I	I	II
54	FINPKGNWLL	I	I	I	I	I	I	II	I	I	II	I	I
55	IASAIVNEL	I	II	II	I	II	I	II	II	I	I	I	II
59	ALTKILAEL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
63	TLSSERDFAL	I	I	I	I	I	III	I	I	I	I	II	I
64	GLSSSSYEL	I	I	I	I	I	III	I	I	I	I	I	I
65	KLDGICWQV	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I
67	GVIETVTSL	IV	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
69	GIYDGILHSI	I	I	I	II	II	II	II	II	II	I	I	II
70	GLFSQHFNL	III	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I
73	GVPDTIATL	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I

SEQ ID NO.	序列	AML (N=7)	BRCA (N=10)	CLL (N=10)	CRC (N=20)	GB (N=24)	HCC (N=15)	pNSCLC (N=11)	OC (N=12)	OSCAR (N=11)	PC (N=26)	RCC (N=10)	SCLC (N=10)
75	ILDNVKNLL	IV	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
78	LLWGHPRVA	I	IV	I	II	I	I	III	III	IV	III	I	I
79	SLVPLQILL	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I
80	TLDEYLTYL	I	I	I	I	I	II	I	II	I	I	I	I
81	VLFLGKLLV	I	I	II	II	III	II	I	II	II	II	II	IV
84	FLEEEITRV	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
86	LLVTSLVVV	I	I	I	I	I	III	I	I	I	I	I	I
88	ILLNTEDLASL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	II
91	SSLEPQIQPV	I	II	II	I	II	I	I	II	III	I	II	I
322	ALVSGGVAQA	I	III	I	I	I	I	I	III	III	II	I	I
323	ILSVVNSQL	I	I	IV	II	I	I	I	I	I	I	I	I
324	AIFDFCPSV	I	I	IV	I	I	I	I	I	I	I	I	I
325	RLLPKVQEV	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I
327	SIGDIFLKY	I	II	I	III	II	I	IV	III	III	II	I	IV
328	SVDSAPAAV	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
329	FAWEPSFRDQV	I	I	I	I	I	III	I	I	I	I	I	I
331	AIWKELISL	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	III
332	AVTKYTSAK	I	II	I	I	I	II	I	I	I	I	I	II
334	GRADALRVL	I	I	IV	I	I	I	I	I	I	I	I	I
335	VLLAAGPSAA	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	II
336	GLMDGSPHFL	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
337	KVLGKIEKV	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
338	LLYDGKLSSA	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
96	YYTQYSQTI	I	IV	I	II	I	I	III	III	IV	III	I	I
98	VFPRLHNVLF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
100	VYIESRIGTSTSF	I	II	I	I	I	I	I	II	II	I	I	II
101	IYIPVLPPHL	I	IV	I	I	I	I	IV	III	III	I	I	I
103	NYIPVKNGKQF	I	I	III	I	I	I	I	I	I	I	I	I
106	IYNETVRDLL	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I
107	KYFPYLVVI	I	II	I	I	I	I	I	II	III	I	II	I
108	PYLVVIHTL	I	II	I	I	I	I	I	II	III	I	II	I
110	SYPKIIEEF	I	I	III	I	I	I	I	I	I	I	I	I
113	IYSFHTLSF	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	III
114	QYLDGTWSL	I	IV	I	II	II	I	IV	II	IV	III	I	II
115	RYLNKSFVL	I	II	I	II	I	I	I	III	I	I	I	II
117	IYLSDLTYI	I	I	IV	I	I	I	I	I	I	I	I	I
118	KYLNSVQYI	I	I	IV	I	I	I	I	I	I	I	I	I

SEQ ID NO.	序列	AML (N=7)	BRCA (N=10)	CLL (N=10)	CRC (N=20)	GB (N=24)	HCC (N=15)	pNSCLC (N=11)	OC (N=12)	OSCAR (N=11)	PC (N=26)	RCC (N=10)	SCLC (N=10)
119	VYRVYYVTTF	I	I	I	I	I	I	II	I	II	I	I	I
121	RYGLPAAWSTF	I	I	IV	I	I	I	I	I	I	I	I	I
123	VYTPVLEHL	I	III	I	II	III	I	III	III	II	I	I	IV
124	TYKDYVDLF	I	III	I	II	III	I	III	III	II	I	I	IV
125	VFSRDFGLLVF	I	III	I	II	III	I	III	III	II	I	I	IV
126	PYDPALGSPSRLF	I	I	I	II	I	III	I	II	I	I	I	I
127	QYFTGNPLF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
132	RYPALFPVL	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I
135	VYEAMVPLF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
138	VYNAVSTSF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
139	IFGIFPNQF	IV	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
140	RYLINSYDF	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	II
141	SYNGHLTIWF	I	I	I	I	III	I	I	I	I	I	I	I
146	NYYERIHAL	III	I	IV	I	II	I	II	II	I	I	I	I
147	LYLAFPLAF	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
151	AYISGLDVF	I	I	I	I	I	I	II	I	IV	I	I	II
152	KFFDDLGDELLF	I	I	I	I	I	I	II	I	IV	I	I	II
156	YYMELTKLLL	I	I	I	I	I	I	I	I	III	I	I	IV
157	DYIPASGFALF	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I
158	IYEETRGVLKVF	I	II	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I
159	IYEETRGVL	I	II	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I
162	KYTSYILAF	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	II	I
164	HYVPATKVF	I	II	I	I	I	I	IV	IV	III	I	II	II
167	RYGFYYVEF	I	I	I	I	IV	I	III	II	II	I	I	I
171	NYEDHFPLL	I	I	I	I	I	I	I	II	II	I	I	II
172	VFIFKGNEF	I	I	I	I	I	I	II	I	II	I	I	I
173	QYLEKYYNL	I	I	I	I	I	I	II	I	II	I	I	I
174	VYEKNGYIYF	I	II	I	I	I	I	II	I	III	I	I	I
175	LYSPVPFTL	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I
176	FYINGQYQF	III	I	III	I	II	I	II	I	II	I	I	II
177	VYFKAGLDVF	I	II	I	II	I	I	I	II	I	I	I	I
178	NYSSAVQKF	I	I	I	I	III	I	I	I	I	I	I	I
179	TYIPVGLGRLL	I	I	I	I	I	I	I	III	II	I	I	II
181	VYPPYLNYL	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
182	AYAQLGYLLF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
184	IYSVGAFENF	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II

SEQ ID NO.	序列	AML (N=7)	BRCA (N=10)	CLL (N=10)	CRC (N=20)	GB (N=24)	HCC (N=15)	pNSCLC (N=11)	OC (N=12)	OSCAR (N=11)	PC (N=26)	RCC (N=10)	SCLC (N=10)
185	QYLVHVNDL	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	II	II
189	AYFKQSSVF	II	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I
190	LYSELTETL	IV	III	IV	I	II	I	IV	I	I	II	I	IV
191	TYPDGTYTGRIF	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I
193	LYLENNAQTQF	I	I	I	I	I	I	II	I	IV	I	I	I
195	AYIKGGWIL	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I
198	DYVGFTLKI	I	I	I	I	III	I	II	I	I	I	I	I
203	VYNVEVKNAEF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
204	EYLSTCSKL	II	II	I	I	I	I	I	II	I	I	I	III
205	VYPVVLNQI	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
206	NYLDVATFL	I	I	I	I	II	I	II	I	I	I	I	II
208	TYLEKIDGF	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I
210	IYAGVGEFSF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
211	VFKSEGAYF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
212	SYAPPSEDLF	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
213	SYAPPSEDLFL	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
214	KYLMELTLI	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
216	FYVNVKEQF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
218	LYSELNKWSF	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I
219	SYLKAVFNL	I	III	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
220	SYSEIKDFL	I	I	IV	I	I	I	I	I	I	I	I	I
221	KYIGNLDLL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I
222	HYSTLVHMF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I
224	PYFFANQEF	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
226	MYLKLVQLF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
227	IYRFITERF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
230	TYGMVMVTF	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I
231	AFADVSVKF	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I
233	QYLTAAALHNL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
235	VYKDSIYYI	II	I	IV	I	I	I	I	I	I	I	I	I
236	VYLPKIPSW	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I
237	KYVGQLAVL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
239	VYAIFRILL	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
240	YYFFVQEKI	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I
241	SYVKVLHHL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
242	VYGEPRELL	I	II	I	I	I	II	I	I	I	I	I	II
243	SYLELANTL	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I

SEQ ID NO.	序列	AML (N=7)	BRCA (N=10)	CLL (N=10)	CRC (N=20)	GB (N=24)	HCC (N=15)	pNSCLC (N=11)	OC (N=12)	OSCAR (N=11)	PC (N=26)	RCC (N=10)	SCLC (N=10)
244	VHFEDTGKTLLF	I	II	I	I	I	I	II	I	III	I	I	I
245	LYPQLFVVL	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I
246	KYLSVQLTL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
247	SFTKTSPNF	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I
251	VYTKALSSL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	III
256	VFGKSAYLF	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
258	AYAQLGYLL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
263	RYILENHDF	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I
267	SFLNIEKTEILF	I	I	I	I	I	III	I	I	I	I	I	I
270	YYSQESKVLYL	I	II	II	I	II	I	I	III	II	I	I	II
272	RYVFPLPYL	I	I	I	II	I	II	I	I	I	I	I	I
273	IYGEKLQFIF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
274	KQLDIANYELF	I	III	I	I	II	I	I	II	I	I	I	II
276	QYLDVLHAL	I	II	I	I	I	I	I	II	II	I	II	II
277	FYTFPFQQL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
278	KYVNLVMYF	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I
279	VWLPASVLF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
282	NYLVDPVTI	I	II	I	I	I	I	I	III	I	I	I	I
283	EYQEIFQQL	I	II	I	I	I	I	I	III	I	I	I	I
287	IYNPNLLTASKF	I	III	I	I	I	I	I	III	III	I	I	I
291	YYLGSGRETF	I	I	I	I	II	I	II	II	III	I	I	II
292	FYPQIINTF	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I
293	VYPHFSTTNLI	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I
294	RFPVQGTVTF	I	IV	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I
295	SYLVIHERI	I	I	II	I	II	I	I	III	I	I	I	II
300	TYPSQLPSL	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I
302	LYLPVHYGF	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I	II
304	EYNEVANLF	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I
307	GYAFTLPLF	I	II	I	II	II	I	I	II	I	I	II	II
308	TFDGHGVFF	I	I	I	II	I	I	I	I	II	I	I	I
309	KYYRQTLLF	I	I	I	I	I	I	I	III	IV	I	II	II
310	IYAPTLLVF	I	II	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I
314	RYFKGDYSI	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I
315	FYIPHVPVSF	I	I	I	I	I	III	I	I	I	I	I	I
320	KFILALKVLF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
342	NYAFLHRTL	II	I	I	I	I	I	I	II	III	I	I	I
343	NYLGGTSTI	I	II	I	I	I	II	I	I	I	I	I	II

SEQ ID NO.	序列	AML (N=7)	BRCA (N=10)	CLL (N=10)	CRC (N=20)	GB (N=24)	HCC (N=15)	pNSCLC (N=11)	OC (N=12)	OSCAR (N=11)	PC (N=26)	RCC (N=10)	SCLC (N=10)
344	EYNSDLHQF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
345	EYNSDLHQFF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
348	IYLEHTESI	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I
350	KYGNFIDKL	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I
351	IFHEVPLKF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
352	QYGGDLTNTF	I	I	I	I	I	I	II	I	I	II	I	I
353	TYGKIDLGF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
354	VYNEQIRDLL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
355	IYVTGGHLF	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I
356	NYMPGQLTI	I	I	I	II	I	I	II	II	I	II	II	I
358	YYSEVPVKL	I	IV	I	II	I	I	III	III	IV	III	I	I
359	NYGVLHVTF	II	I	II	II	II	III	I	I	I	I	II	II
360	VFSPDGHLF	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
361	TYADIGGLDNQI	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
363	SYAELGTTI	I	I	I	I	II	I	I	I	II	I	I	I
364	KYLNENQLSQL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	III
365	VFIDHPVHL	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	II
366	QYLELAHSL	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	II
367	LYQDHMQYI	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I
368	KYQNVKHNL	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
371	AYSHLRYVF	I	I	I	IV	III	I	IV	II	IV	III	III	II
372	VYVIEPHSMEF	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	II
374	VFLPRVTEL	I	III	I	II	III	I	III	III	II	I	I	IV
376	VYTPVASRQSL	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	II
377	QYTPHSHQF	I	I	I	I	II	I	II	I	I	I	I	III
378	VYIAELEKI	I	II	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
379	VFIAQGYTL	I	I	I	I	I	I	II	I	II	I	II	II
380	VYTGIDHHW	I	II	I	II	I	I	II	III	IV	I	I	III
381	KYPASSSVF	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	III	I
382	AYLPPLQQVF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
383	RYKPGEPITF	II	IV	I	II	I	I	IV	II	II	I	I	II
385	QYIEELQKF	I	I	IV	I	I	I	I	I	I	I	I	I
386	TFSDVEAHF	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II
387	KYTEKLEEI	I	I	I	I	IV	I	I	II	I	I	I	III

【0581】 **表 10B**：選定肽源基因的靶標範圍。過度表達被定義為相比最高表達該基因的相關正常組織，在腫瘤上的表達超過 1.5 倍。<19% 過度表達 = I，20-49% = II，50-69% = III，>70% = IV。如果一種肽能夠從多個源基因獲得，最少範圍的基因則是決定性的。基線包括以下相關正常組織：脂肪組織、腎上腺、動脈、骨髓、腦、軟骨、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、膀胱和靜脈。如果獲得同一組織類型幾個樣本的表達資料，則使用各樣本的算術平均值進行計算。NHL=非霍奇金淋巴瘤，PCA =攝護腺癌和良性攝護腺增生，GC =胃癌，GBC_CCC =膽囊腺癌和膽管癌，MEL =黑色素瘤，UBC =膀胱癌，UTC =子宮癌，HNSCC=頭頸部小細胞癌。

SEQ ID NO.	序列	NHL (N=10)	PCA (n=10)	GC (N=11)	GBC_CCC (N=10)	MEL (N=10)	UBC (N=10)	UTC (N=10)	HNSCC (N=10)
2	ALYGKLLKL	I	I	I	I	I	I	I	I
3	TLLGKQVTL	I	I	I	I	I	I	I	I
4	ELAEIVFKV	I	I	I	I	I	I	I	II
9	FLGDYVENL	I	I	I	I	I	I	I	I
12	GLIYEETRGV	II	II	I	I	II	I	I	I
13	VLRDNIQGI	II	II	I	I	II	I	I	I
19	TLLPTVLTL	I	I	I	I	I	III	I	I
32	ILADEAFFSV	II	I	I	I	II	I	I	I
34	LLPKKTESHHKT	II	I	I	I	I	I	I	I
35	YVLPKLYVKL	I	I	I	I	I	I	I	I
37	ALINDILGELVKL	I	I	I	I	I	I	I	I
39	ALMAVVSGL	II	I	I	I	I	I	I	I

SEQ ID NO.	序列	NHL (N=10)	PCA (n=10)	GC (N=11)	GBC_CCC (N=10)	MEL (N=10)	UBC (N=10)	UTC (N=10)	HNSCC (N=10)
41	FVLPLVVTL	I	I	I	I	I	I	I	I
42	VLSPFILTL	I	I	I	II	I	II	I	II
45	VLGPTPELV	I	I	II	II	I	I	I	I
46	SLAKHGIVAL	I	I	I	I	I	I	II	I
47	GLYQAQVNL	I	I	I	II	IV	II	I	III
51	LLLDGDFTL	I	I	I	I	I	I	I	I
53	SLLSHVIVA	III	I	I	II	I	I	II	I
55	IASAIVNEL	II	I	I	II	I	I	I	I
60	FLIDTSASM	I	I	I	I	I	I	I	I
61	HLPDFVKQL	I	I	I	I	I	I	I	I
70	GLFSQHFNL	I	I	I	II	I	II	III	II
96	YYTQYSQTI	I	I	I	II	I	I	I	II
98	VFPRLHNVLF	I	I	I	I	I	I	I	I
99	QYILAVPVL	I	I	I	I	I	I	I	I
100	VYIESRIGTSTSF	I	I	I	I	II	I	I	I
101	IYIPVLPPHL	III	III	I	III	I	II	III	III
103	NYIPVKNGKQF	I	I	I	I	I	I	I	I
104	SYLTWHQQI	I	I	I	I	I	I	I	I
105	IYNETITDLL	I	I	I	I	I	I	I	I
110	SYPKIIEEF	II	I	I	I	I	I	I	I
113	IYSFHTLSF	I	I	I	I	I	I	I	II
114	QYLDGTWSL	II	I	II	IV	IV	III	IV	III
116	AYVIAVHLF	I	I	I	I	I	I	I	I
117	IYLSDLTYI	II	I	I	I	I	I	I	I
118	KYLNSVQYI	II	I	I	I	I	I	I	I
119	VYRVYVTTF	I	I	I	I	I	I	II	I
121	RYGLPAAWSTF	I	I	I	I	I	I	I	I
123	VYTPVLEHL	II	I	I	I	II	I	I	I
124	TYKDYVDLF	II	I	I	I	II	I	I	I
126	PYDPALGSPSRLF	I	II	II	II	I	I	III	I
127	QYFTGNPLF	I	I	I	I	I	I	I	I
128	VYPFDWQYI	I	I	I	I	I	I	I	I
132	RYPALFPVL	I	I	I	I	I	I	I	I
135	VYEAMVPLF	I	I	I	I	I	I	I	I
144	VFASLPGFLF	III	I	I	I	I	I	I	I
145	VYALKVRTI	II	I	I	II	II	II	I	II
147	LYLAFPLAF	I	I	I	I	I	I	I	I

SEQ ID NO.	序列	NHL (N=10)	PCA (n=10)	GC (N=11)	GBC_CCC (N=10)	MEL (N=10)	UBC (N=10)	UTC (N=10)	HNSCC (N=10)
150	IYITRQFVQF	I	I	I	I	II	I	I	I
151	AYISGLDVF	I	I	I	I	I	I	I	III
155	IYKWITDNF	I	I	I	I	I	I	II	I
156	YYMELTKLLL	II	I	I	II	I	I	I	I
158	IYEETRGVLKVF	II	II	I	I	II	I	I	I
161	KYPDIVQQF	II	I	I	I	I	I	I	I
162	KYTSYILAF	II	I	I	II	I	I	I	I
163	RYLTISNLQF	I	I	I	I	I	I	I	I
165	EYFTPLLSGQF	I	I	I	I	I	I	I	I
166	FYTLPFHLI	I	I	I	I	I	I	I	I
168	RYLEAALRL	I	I	I	I	II	I	I	I
170	QYPFHVPLL	III	I	I	I	I	I	I	I
171	NYEDHFPLL	I	I	II	I	IV	II	I	II
172	VFIFKGNEF	I	I	I	I	I	I	I	I
175	LYSPVPFTL	I	I	I	II	I	I	I	II
176	FYINGQYQF	I	II	I	I	I	I	I	II
177	VYFKAGLDVF	I	III	I	II	I	II	II	I
178	NYSSAVQKF	I	III	I	I	II	I	I	I
179	TYIPVGLGRLL	I	I	I	I	I	I	III	II
180	KYLQVVGMF	I	I	I	I	I	I	I	I
191	TYPDGTYTGRIF	II	I	I	I	I	I	I	I
195	AYIKGGWIL	I	I	I	I	I	I	I	I
197	IFTDIFHYL	I	I	I	I	I	I	I	I
204	EYLSTCSKL	II	II	I	I	I	I	IV	II
206	NYLDVATFL	I	I	I	I	I	I	II	I
235	VYKDSIYYI	IV	I	I	I	I	I	I	I
277	FYTFPFQQL	I	I	I	I	I	I	I	II
291	YYLGSGRETF	I	I	I	II	II	II	III	III
296	SYQVIFQHF	I	I	I	I	I	I	I	II
297	TYIDTRTVF	I	I	I	I	I	I	III	I
304	EYNEVANLF	I	III	I	I	I	I	I	I
307	GYAFTLPLF	I	II	I	I	I	I	II	I
309	KYYRQTLLF	I	I	I	I	I	I	II	I
312	SYTSVLSRL	II	I	I	I	II	I	I	I
316	VYFEGSDFKF	II	I	I	I	I	I	I	I
317	VFDTSIAQLF	I	I	I	I	I	I	I	I
318	TYSNSAFQYF	I	I	I	I	I	I	I	I

SEQ ID NO.	序列	NHL (N=10)	PCA (n=10)	GC (N=11)	GBC_CCC (N=10)	MEL (N=10)	UBC (N=10)	UTC (N=10)	HNSCC (N=10)
319	KYSDVKNLI	I	I	I	I	I	I	I	I
326	SLLPLVWKI	I	I	I	I	I	I	I	I
327	SIGDIFLKY	I	I	II	III	I	I	III	II
328	SVDSAPAAV	II	I	I	I	I	I	I	I
330	FLWPKEVEL	II	I	I	I	I	I	I	I
331	AIWKELISL	I	I	I	I	I	I	I	II
332	AVTKYTSAK	I	I	I	I	I	I	I	I
333	GTFLEGVAK	I	I	I	I	I	I	I	I
334	GRADALRVL	I	I	I	I	I	I	I	I
335	VLLAAGPSAA	III	I	I	I	I	I	I	I
342	NYAFLHRTL	I	I	I	I	I	II	I	I
343	NYLGGTSTI	I	IV	I	I	I	I	II	I
344	EYNSDLHQF	II	I	I	I	I	I	I	I
345	EYNSDLHQFF	II	I	I	I	I	I	I	I
347	VYAEVNSL	I	I	I	I	I	I	I	I
348	IYLEHTESI	I	I	I	I	I	I	I	I
350	KYGNFIDKL	I	I	I	I	I	I	I	I
352	QYGGDLTNTF	I	I	I	II	I	II	I	I
353	TYGKIDLGF	II	I	I	I	I	I	I	I
354	VYNEQIRDLL	I	I	I	I	I	I	I	I
355	IYVTGGHLF	I	I	I	II	I	II	I	II
356	NYMPGQLTI	I	I	II	II	I	I	I	I
359	NYGVLHVTF	IV	I	I	I	II	I	I	I
360	VFSPDGHLF	II	I	I	I	I	I	I	I
361	TYADIGGLDNQI	I	I	I	I	I	I	I	I
362	VYNYAEQTL	I	I	I	I	I	I	I	I
363	SYAELGTTI	I	I	I	I	I	I	I	I
365	VFIDHPVHL	I	I	I	I	I	I	I	I
366	QYLELAHSL	I	I	I	I	I	I	I	I
367	LYQDHMQYI	I	I	I	I	I	I	I	I
371	AYSHLRYVF	I	I	III	II	I	IV	I	II
376	VYTPVASRQSL	II	I	I	II	I	II	I	I
380	VYTGIDHHW	II	I	I	II	I	I	I	II
383	RYKPGEPITF	II	III	I	III	I	II	III	II
386	TFSDVEAHF	II	I	I	I	I	I	I	I
387	KYTEKLEEI	I	I	I	I	I	I	I	I

【0582】 **表11**：各種腫瘤實體內的靶標覆蓋，針對選定肽源基因的表達。如果腫瘤樣本中表達水準超過從以下器官（鄰近腫瘤）樣本中測定的最高75% 百分位數2倍以上，則考慮該基因：直腸（n=10），食管（n = 11），膀胱（n = 19），腎（n = 129），胃癌（n=35），結腸癌（n=41），頭頸部（n = 43），肝臟（n = 50），肺（n=51），甲狀腺（n = 59），肺（n = 59）。

【0583】 過度表達類別分為「A」（> =50% 的腫瘤高於臨界值）、「B」（>= 20% 但 <50% 的腫瘤高於臨界值）和「C」（>= 5% 但 <20% 的腫瘤高於臨界值）。

【0584】 ACC =腎上腺皮質癌（N = 79），BLCA =膀胱尿路上皮癌（N = 408），LGG =較低級別神經膠質瘤（N = 534），CESC =宮頸鱗狀細胞癌和宮頸腺癌（N = 307），STAD =胃腺癌（N = 415），CHOL =膽管癌（N = 36），MESO =間皮瘤（N = 87），KICH =腎嫌色細胞癌（N = 66），PRAD =攝護腺癌（N = 498），DLBC =淋巴腫瘤彌散性大B細胞淋巴瘤（N = 48），PCPG =嗜鉻細胞瘤和副神經節瘤（N = 184），KIRP =腎乳頭細胞癌（N = 291），SKCM =皮膚黑色素瘤（N = 473），SARC =肉瘤（N = 263），THCA =甲狀腺癌（N = 513），THYM =胸腺瘤（N = 120），UCS =子宮癌肉瘤（N = 57），UCEC =子宮體子宮內膜癌（N = 546），UVM =葡萄膜黑色素瘤（N = 80），

TGCT=睾丸生殖細胞腫瘤（N = 156），HNSC =頭頸部鱗狀細胞癌（N = 521）

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
16		C	C	C		C		C													
2																					
3																					
4		B	C		B	B							C		C	A			C	C	
5																					
6																					
8	C								C			C									
9																					
10																					
11	C	B	B	B	A	C	C		C	C	B	A	C	B	B	B	C	A	A	B	C
12	C	B	B	B	A	C	C		C	C	B	A	C	B	B	B	C	A	A	B	C
13	C	B	B	B	A	C	C		C	C	B	A	C	B	B	B	C	A	A	B	C
1		C	B		B	C							C	C	B	A		B	C	B	
17							B	A		C				C	C		A				B
18							B	A		C				C	C		A				B
21											C	B									
22											C	B									
24			C												C				C		
27													C								
28													C								
29															C						
30															C						
31		C	C			B							C	C	B	B				B	C
32		C	C			B							C	C	B	B				B	C
34		C	C		B										C	B		B	B	C	
35																			B		
36				C				C	B	C	C		C								

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
37																					
38											C										
39				C	B										C						
40		C	C	A		C				C	C				C	A	A	C	B	A	
42		A	A		B	B	B	C		C			C	C	C		C	A	C		
45															B						
47		C	C	C	C	B				C			C	B	C	C				C	
48	C															C				C	
49																					
51				C								C			C						
52						C															
53																					
54		C	C	C		C									C		C	C			
55																C					
56													C								
58			C																B	C	
60	C	C			B					C	C			C				C			
61																					
62					B								C	C		C		C			
63																					
64				C																	
65																					
66						C			B		A		C	C	C	C		C			
67							B					C	B								
68		C																			
69																C					
70		B	B	C		B		B					C	C	C	A		B	A	A	
72	C	C							B		C	B	C	C		B		C	C	C	
74					A											A		A			

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
75																		B			
76						C															
78	C		C			C				B			B		B		C	C		C	
79																C					
80																					
81	C	C	C	C		C		C	C			C			C			C			
84											A										
86																					
87					C							C									
88				C							A									B	
90	C							C					B	A		C					A
91			C	C												C				C	
92		B	C			C		C					C	C					C		
321	B	B	C	C	B	B		C	A	B	B	C	B	B		C		B	B	B	B
323					B																
325		C	B		C	B			A			C			B	C			B	C	
326														A			C	C			C
327		B	A	C		A				C			B	C	A	A			B	B	
328		C	B		C	C							C		B	A		C	C	B	
329																					
330		C	C	C	A				C	C	A			C	C	A		A	C	C	
331																B					
332	C	B	A	B	B	B	C			B		A	B	B	B	A	C	B	A	B	B
334					A								C	C		C		C			
335		B	A	C	A	C				C		C	C	B	B	C		A	B	C	
336																					
340					B		B								C						
175		C	C			B							C		C						
97																C		B			

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
98					C	C								B	C	B					
100	C	B	A		C	B				B			B	B	B	A		B	B	A	
101																					
103																					
104																					
105		B	A		B	B							B	C	A	B		B	C	B	
106		B	A		A	B							B	B	C	A		A	B	A	
107			C			B															
108			C			B															
110		B	A		A	C				C			C	B	C	A		B	B	B	
111		C	A		B	B							C	C	C	A		B	C		
112		C	A		B	B							C	C	C	A		B	C		
113																B					
114		C		B	C	C			C	C			B	B	B	C		C	C	C	C
115															C						
116								B	B		A	B	C			B	A	B	C	C	
117				C	B										C						
118				C	B										C						
119		C																			
121					A								C	C		C		C			
122																					
123		C	C			B							C	C	B	B				B	C
124		C	C			B							C	C	B	B				B	C
125		C	C			B							C	C	B	B				B	C
126			C							C	C	B	C		B	B			B		
127																				C	
128					C							B				C					
129					B		B								C						
130					B		B								C						

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
131	B																				
132													C		C						
133						C															
134					B				C			B	C	C		B		A	C	B	B
135						C	C								C	C					
136															C						
137																					
138		B	A	C	B	B			C				C	C	A	A		B	C	B	
139							B					C	B								
140																					
141																					
142		C	B		B	B			C				B	C	A	A		C	C		
144					C										C						
145					C	C									C	C		B			
146					B										C						
147															C						
148										C											
149										C											
150														C			A				
151			C			A			B												
152			C			A			B												
153																					
155			C																B	C	
156	C	C	A		A	B							C	C	C	B		B	C	C	
157	B								B		C							C			
158	C	B	B	B	A	C	C		C	C	B	A	C	B	B	B	C	A	A	B	C
159	C	B	B	B	A	C	C		C	C	B	A	C	B	B	B	C	A	A	B	C
161					C													B			
162		C	B		A	C				C			C	B	C	B		C	C		

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
164		B	B	C	A	B		B		B			B	B	B	A	C	C	A	B	
165															C						
166															C						
167									C				C	B							
168		C								C			B		C	C			C	A	
169																					
170			C	C	A	C				C			C	C	C	B		B			
171		B	C			C								B	C	C			C	C	
172		C	B			A						C							C	C	
173		C	B			A						C							C	C	
174		B	B		C	A				C			B	B	C	C	C	C		C	
96	C		C			C				B			B		B		C	C		C	
176																					
177												B									
178									A			C		C							
180		C		A				C	B	A	C		C		C	C		C	C	C	
181	C						B						C						A	C	
182								C													
183																	C		C		
184																					
185	C							C		C			C						C		
186													C	C						C	
187	C		C			C			A			C	C		C	C		C	C	C	
188		C	B	B		B				B					B	B					
189																					
190																					
191					A								C	C		C					
192									B				C	B	C	A			C	B	C
193			C			B															

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
194		B	A	C	A	B			C	B			B		B	A		A	B	B	
195																					
196																					
197															C						
198									C												
199		C	B			B											C	C			
200												A									
202			C																		
203	C	C	A		C	C			C	C	C		B	C		A		C	C	B	
204																					
205									C											C	
206						C									C						
207			C			C	C		C												
208						C			C					B	C	A					C
209														B		C					
210		B	A		B	B			C	C			B	B	B	A		B	B	B	
211	B	B	A		B	C			C	C			A	B	B	A		B	B	A	
212														C			C				
213														C			C				
214		B	A		B	B				C			B	C	B	A		A	C	B	
216	C	B	A		B	B			C				B	B	C	B		B	C	B	
217														C							
218		C						C													
219		C	C																C	C	
220															C			B			
221	B												C						C		
222	B												C						C		
223												C									
224																B					

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
225	C								C				C			C				C	
226	C	B	A	C	A	B							B	B	A	A		C	B	B	
227			C													C				C	
228							A														
229						C										A					
230	B								B		C							C			
231	B								B		C							C			
232	C	B	A	C	A	B			C	C			B	A	B	A		A	B	A	
233		B	C			B															
234		C	C												C	C			C		
235					A											C					
236																					
237	C	A	A	C	A	A			C	B			B	A	A	A		A	B	A	
238		C	C			B				C			C					B			
240								C	C					C		B					
241	C	B	C			C							C	A	B	C			C	C	
242	C	C				C					C		C	B	C	B				C	
243						C								C							
244		B	B		C	A				C			B	B	C	C	C	C		C	
247		C	C	C			A														
249						C														B	
250	C								A	C	C		B	B		C		C		B	
251	C	B	A	C	A	B			C	C			A	B	B	A		A	B	A	
253		C								B	B		C			C	C	C		C	
255														C		B					
256				C											B				C		
258								C													
259			C	C								C			B				B		
262	C								B				C				B				

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
263																B					
264		C	A			C							C		C				B	C	
265																		C			
266					C				B												
267				C								C			C						
268																					
269		C	A	A		C		B		C			B		B		C	B	C	C	
270														C		C					
271															C	A					
272												B			C			C	C		
273	C	C	B		A	C			C				C	C	B	A		A	C	B	
274				C						C			C								
276														A		C				C	A
277		C			C										C				C		
278		B										C			C				C		
279						C															
282																C		C	C		
283																C		C	C		
284																C					
285													C								
286														B		C			C		B
287																					
288	C	C	B		B	C			C				B	C	B	A		A	C	B	
289															C					C	
291			C			C							C			C			C	B	
292									C		C		C							B	
293									C		C		C							B	
294		C										C				C					
295																B				C	

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
296			C			C	C		C												
297				C				C		C			B			C			C	C	
298													C								
300									A		A		B			A				B	
301									C				C								
302							B														
304																					
305		C	B		C	A										B			C		
306	C		C	C	B				B				C			C	C	B	C	C	
307				C									C	C	C				C	C	
309				B										C	C	C					
312														C							
313	C																				C
314							B														
315				C																	
316																C					
317																B					C
319					B																
320	C	B	B		B	B							B	B	B	A		C	C	A	
341									B				C							C	
342		C	C		C	C													C		
343								C				B									
344		B	B		A	B				C			B	B	A	A		B	B	A	
345		B	B		A	B				C			B	B	A	A		B	B	A	
346		C	B		B	B			C				B	C	A	A		C	C		
347																					C
348		B	A		A	C				C			C	B	C	A		B	B	B	
349															C	B					
350															C	C					

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
351																					
352		C	C	C		C									C		C	C			
353	C	B	A	C	A	A			C	B			B	B	A	A		B	B	A	
354	C	B	A	C	B	B				B			B	B	A	A		B	B	A	
355		A	A		B	B	B	C		C			C	C	C		C	A	C		
356							C	B							C						
357		C	B	C	C	C				B					C				A	C	
358	C		C			C				B			B		B		C	C		C	
359	C				B									C						C	
360		C	C		B	C							C	C						B	
361		C	C		C					C			C			B		C	B	C	
363		C	C	C		C			B						C						
364		B	A	C	C	B							B	C	A	A		C	B	C	
365									C												
366	C	B	A	C	B	B							C	B	A	A		C	B	A	C
367																					
368																C					
369	C	B	A		B	B							B	C	B	C		B	B	B	
371						C		B					C		C						
372		B	A	C	A	C				C		C	C	B	B	C		A	B	C	
373									C												
374		C	C			B							C	C	B	B				B	C
375										B			C								
376		C	C		C	C				C			C	B	C	B					
377	C												C								
378		C	A			C								C	C	C			C	C	
379						C															
380		C	C			C							C	C	C	B			C	B	C
382																C					

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
383																					
385				C	B										C						
386			C		C	C							C		B	B			C	C	
387									B		B		C	C		C					
388						C															
389		C	B			B											C	C			
390	C	B	A	C	B	B				A			B	B	A	A		B	C	B	
391	C	B	A		B	B							B	C	B	C		B	B	B	
392	B	B	A	C	B	B				C		A	B	B	B	A		B	C	B	
393														C			A				
394		B	A	C	A	B			C	C			B	B	B	A		A	B	B	
395													C		C	B					
396									A		B		C	C							C
397		A	A	C	A	A			C	C			B	B	B	A		A	B	A	
398		A	A	C	A	A			C	C			B	B	B	A		A	B	A	
399							B	A		C				C	C		A				B
400		B	B		B	A				C			C	C	A				C	C	
401		B	B		B	A				C			C	C	A				C	C	
402	C	A	A	A	C	A	C	A		A	C	C	A	B	A	B	B	B	A	A	
403		C	B		B	B									B	B					
404		C	B		B	B									B	B					
405		C	B		B	B									B	B					
406		C	B	C	C	C				B					C				A	C	
407	C	A	A	C	A	B			C	C			B	B	B	A		A	B	A	
408		B	A		B	B							B	C	B	A		B	B	B	
409		B	A		B	B							C	C	B	B		B	C		
410	C	A	A	C	A	B			C	C			B	B	B	A		A	B	A	
412	C	B	A	C	B	B				A			B	B	A	A		B	C	B	
413															C						

SEQ CD NO.	ACC(N=79)	BLCA(N=408)	CESC(N=307)	CHOL(N=36)	DLBC(N=48)	HNSC(N=521)	KICH(N=66)	KIRP(N=291)	LGG(N=534)	MESO(N=87)	PCPG(N=184)	PRAD(N=498)	SARC(N=263)	SKCM(N=473)	STAD(N=415)	TGCT(N=156)	THCA(N=513)	THYM(N=120)	UCEC(N=546)	UCS(N=57)	UVM (N=80)
414									A				C			C					
415	C	C	B		C	C			C				C	B	B	C		C	C	C	
416									C												
417	C	B	A	B		B				C			B	B	A	A			B	B	

實施例 3

MHC-I 類提呈肽的體外免疫原性

【0585】 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，發明人可顯示本發明的 HLA-A*02:01 和HLA-A*24 的免疫原性，這表明這些肽為對抗人 CD8+前體 T細胞的 T細胞表位（表 9）。

CD8+ T細胞體外活化

【0586】 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。

【0587】 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。

【0588】 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。

【0589】 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）。

【0590】 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. 418））和A*0201/DDX5-001（從DDX5中獲得的YLLPAIVHI（SEQ ID NO. 419））。

【0591】 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。

不同癌症肽體外免疫原性

【0592】 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 5 種肽的結果匯總於表 12A。TUMAP 特異性多聚體對本發明的 7 種肽染色後流式細胞儀檢測的典型結果如圖 4 和 5 所示，同時也含有相應的陰性對照資訊。本發明 74 種肽的結果匯總於表 12B。

【0593】 **表12A**：本發明中 HLA I 類肽的體外免疫原性

【0594】 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	序列	孔
393	KYIEAIQWI	++
399	SYIDVLPEF	++
400	KYLEKYYNL	++
407	VYGIRLEHF	+++
414	MYPYIYHVL	++

【0595】 **表 12B**：本發明 HLA-I 類肽的體外免疫原性

【0596】 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	序列	陽性孔[%]
2	ALYGKLLKL	++++
7	AAAAKVPEV	+
8	KLGPFLLNA	+++

9	FLGDYVENL	+
17	ILHEHHIFL	+
43	LLWAGPVTA	++++
322	ALVSGGVAQA	+
331	AIWKELISL	++
96	YYTQYSQTI	+
98	VFPRLHNVLF	+
99	QYILAVPVL	+++
102	VYPFENFEF	+++
103	NYIPVKNGKQF	+
104	SYLTWHQQI	+
105	IYNETITDLL	+
106	IYNETVRDLL	+
107	KYFPYLVVI	++
109	LFITGGQFF	++
110	SYPKIIEEF	++
111	VYVQILQKL	+
112	IYNFVESKL	+++
114	QYLDGTWSL	+++
115	RYLNKSFVL	+
119	VYRVYVTTF	+++
120	GYIEHFSLW	++
122	EYQARIPEF	++
132	RYPALFPVL	+
137	EYLHNCSYF	+
139	IFGIFPNQF	++
140	RYLINSYDF	+++
142	VYVDDIYVI	++++
144	VFASLPGFLF	++
155	IYKWITDNF	++
156	YYMELTKLLL	+
157	DYIPASGFALF	+
158	IYEETRGVLKVF	+
160	RYGDGGSSF	+
161	KYPDIVQQF	+
162	KYTSYILAF	+
163	RYLTISNLQF	+
164	HYVPATKVF	+

166	FYTLPFHLI	++++
167	RYGFYYVEF	++++
168	RYLEAALRL	+++
170	QYPFHVPLL	+++
171	NYEDHFPLL	++
172	VFIFKGNEF	+
174	VYEKNGYIYF	++++
175	LYSPVPFTL	+
177	VYFKAGLDVF	+
179	TYIPVGLGRLL	+++
180	KYLQVVGMF	+
181	VYPPYLNYL	++++
182	AYAQLGYLLF	+++
186	VFTTSSNIF	+
190	LYSELTETL	++++
277	FYTFPFQQL	+++
344	EYNSDLHQF	+
345	EYNSDLHQFF	++
349	QYSIISNVF	++
350	KYGNFIDKL	+++
351	IFHEVPLKF	++
353	TYGKIDLGF	+
354	VYNEQIRDLL	+
356	NYMPGQLTI	+
358	YYSEVPVKL	++++
359	NYGVLHVTF	+
360	VFSPDGHLF	++
363	SYAELGTTI	+
365	VFIDHPVHL	+
366	QYLELAHSL	++
367	LYQDHMQYI	++
371	AYSHLRYVF	++
380	VYTGIDHHW	+

實施例 4

肽的合成

【0597】 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。用凍乾法（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

【0598】 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。

【0599】 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NH2SO4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。

【0600】 **表13**：MHC-I類結合分數。HLA-I類限制肽與HLA-A*02的結合根據肽交換產量進行範圍劃分：<20% = +; 20% - 49% = ++; 50% - 75% = +++; >= 75% = ++++

序列 ID	肽代碼	肽交換
1	PLWGKVFYL	++
2	ALYGKLLKL	+++
3	TLLGKQVTL	+++
4	ELAEIVFKV	+++
5	SLFGQEVYC	+++
6	FLDPAQRDL	+++
7	AAAAKVPEV	+++
8	KLGPFLLNA	+++
9	FLGDYVENL	++
10	KTLDVFNIIL	++
11	GVLKVFLENV	++
12	GLIYEETRGV	++
13	VLRDNIQGI	+++
14	LLDHLSFINKI	++
16	HLYNNEEQV	++
17	ILHEHHIFL	+++
18	YVLNEEDLQKV	+++
19	TLLPTVLTL	+++
20	ALDGHLYAI	+++
21	SLYHRVLLY	++++
22	MLSDLTLQL	++++
23	AQTVVVIKA	+

序列 ID	肽代碼	肽交換
24	FLWNGEDSAL	+++
25	IQADDFRTL	++
26	KVDGVVIQL	+++
27	KVFGDLDQV	+++
28	TLYSMDLMKV	+++
29	TLCNKTFTA	+++
31	ALSDETKNNWEV	++++
32	ILADEAFFSV	+++
33	LLLPLLPPLSPSLG	+++
35	YVLPKLYVKL	++
36	KLYGIEIEV	++++
37	ALINDILGELVKL	+++
38	KMQEDLVTL	+++
39	ALMAVVSGL	+++
40	SLLALPQDLQA	+++
41	FVLPLVVTL	+++
42	VLSPFILTL	+++
43	LLWAGPVTA	+++
44	GLLWQIIKV	++
45	VLGPTPELV	+++
46	SLAKHGIVAL	+++
47	GLYQAQVNL	+++
48	TLDHKPVTV	++
49	LLDESKLTL	+++
50	EYALLYHTL	++
51	LLLDGDFTL	+++
52	ELLSSIFFL	+++
53	SLLSHVIVA	+++
54	FINPKGNWLL	+++
55	IASAIVNEL	++
56	KILDLTRVL	++
57	VLISSTVRL	++
58	ALDDSLTSL	++
59	ALTKILAEL	+++
60	FLIDTSASM	++
61	HLPDFVKQL	++
62	SLFNQEVQI	+++
63	TLSSERDFAL	+
64	GLSSSSYEL	++
65	KLDGICWQV	+++
66	FITDFYTTV	+++
67	GVIETVTSL	++

序列 ID	肽代碼	肽交換
69	GIYDGILHSI	+++
70	GLFSQHFNL	+++
71	GLITVDIAL	+++
72	GMIGFQVLL	+++
74	ILDETLENV	++
75	ILDNVKNLL	+++
76	ILLDESNFNHFL	+++
77	IVLSTIASV	+++
78	LLWGHPRVA	+++
79	SLVPLQILL	++++
80	TLDEYLTYL	+++
81	VLFLGKLLV	++
82	VLLRVLIL	++
83	ELLEYLPQL	+++
84	FLEEEITRV	+++
85	STLDGSLHAV	+++
87	YLTEVFLHVV	+++
88	ILLNTEDLASL	+++
89	YLVAHNLLL	+++
90	GAVAEEVLSSI	+
91	SSLEPQIQPV	+
92	LLRGPPVARA	++
93	SLLTQPIFL	+++
321	SLWFKPEEL	+++
322	ALVSGGVAQA	+++
323	ILSVVNSQL	+++
324	AIFDFCPSV	++++
325	RLLPKVQEV	++
326	SLLPLVWKI	+++
327	SIGDIFLKY	+++
328	SVDSAPAAV	++
329	FAWEPSFRDQV	++
330	FLWPKEVEL	+++
331	AIWKELISL	+++
333	GTFLEGVAK	+++
334	GRADALRVL	+++
335	VLLAAGPSAA	++
336	GLMDGSPHFL	++
337	KVLGKIEKV	+++
338	LLYDGKLSSA	++
339	VLGPGPPPL	++
340	SVAKTILKR	++

【0601】 表14：MHC-I類結合分數。HLA-I類限制肽與 HLA-A*24 的結合根據肽交換產量進行範圍劃分：<20 % = +; 20 % - 49 % = ++; 50 % - 75 %= +++; >= 75 % = ++++

序列 ID	肽代碼	肽交換
96	YYTQYSQTI	++++
97	TYTFLKETF	++++
98	VFPRLHNVLF	+++
99	QYILAVPVL	++++
100	VYIESRIGTSTSF	+++
102	VYPFENFEF	+++
103	NYIPVKNGKQF	+++
104	SYLTWHQQI	++++
105	IYNETITDLL	+++
106	IYNETVRDLL	+++
107	KYFPYLVVI	+++
108	PYLVVIHTL	+++
109	LFITGGQFF	++++
110	SYPKIIEEF	+++
111	VYVQILQKL	+++
112	IYNFVESKL	+++
113	IYSFHTLSF	+++
114	QYLDGTWSL	++++
115	RYLNKSFVL	+++
116	AYVIAVHLF	++++
117	IYLSDLTYI	+++
118	KYLNSVQYI	+++
119	VYRVYVTTF	+++
120	GYIEHFSLW	++++
121	RYGLPAAWSTF	+++
122	EYQARIPEF	+++
123	VYTPVLEHL	++
124	TYKDYVDLF	+
125	VFSRDFGLLVF	+++
127	QYFTGNPLF	+++
128	VYPFDWQYI	++++
129	KYIDYLMTW	++++
131	EYLDRIGQLFF	+++
132	RYPALFPVL	++++

序列 ID	肽代碼	肽交換
133	KYLEDMKTYF	+++
134	AYIPTPIYF	+++
135	VYEAMVPLF	++++
136	IYPEWPVVFF	+++
137	EYLHNCSYF	++++
138	VYNAVSTSF	++
139	IFGIFPNQF	+++
140	RYLINSYDF	++++
141	SYNGHLTIWF	+++
142	VYVDDIYVI	+++
143	KYIFQLNEI	+++
144	VFASLPGFLF	++++
145	VYALKVRTI	+++
146	NYYERIHAL	+++
147	LYLAFPLAF	+++
148	SYGTVSQIF	++++
149	SYGTVSQI	++++
152	KFFDDLGDELLF	++
153	VYVPFGGKSMITF	++++
154	VYGVPTPHF	++++
155	IYKWITDNF	++++
156	YYMELTKLLL	++++
157	DYIPASGFALF	+++
158	IYEETRGVLKVF	+++
159	IYEETRGVL	+++
160	RYGDGGSSF	+++
161	KYPDIVQQF	+++
162	KYTSYILAF	++
163	RYLTISNLQF	++++
164	HYVPATKVF	+++
165	EYFTPLLSGQF	+++
166	FYTLPFHLI	++++
167	RYGFYYVEF	+++
168	RYLEAALRL	+++
169	NYITGKGDVF	+++
170	QYPFHVPLL	++++
171	NYEDHFPLL	+++
172	VFIFKGNEF	++++
173	QYLEKYYNL	++++
174	VYEKNGYIYF	+++
175	LYSPVPFTL	+++
176	FYINGQYQF	+++

序列 ID	肽代碼	肽交換
177	VYFKAGLDVF	+++
178	NYSSAVQKF	+++
179	TYIPVGLGRLL	+++
180	KYLQVVGMF	+++
181	VYPPYLNYL	+++
182	AYAQLGYLLF	++++
183	PYLQDVPRI	+++
184	IYSVGAFENF	++++
185	QYLVHVNDL	++++
186	VFTTSSNIF	++++
187	AYAANVHYL	++++
188	GYKTFFNEF	+++
190	LYSELTETL	+++
191	TYPDGTYTGRIF	+++
192	RYSTFSEIF	+++
193	LYLENNAQTQF	+++
194	VYQSLSNSL	+++
195	AYIKGGWIL	+++
196	GYIRGSWQF	++++
197	IFTDIFHYL	++++
198	DYVGFTLKI	++
199	SYLNHLNNL	+++
200	VFIHHLPQF	+++
201	GYNPNRVFF	+++
202	RYVEGIVSL	+++
204	EYLSTCSKL	+++
205	VYPVVLNQI	+++
206	NYLDVATFL	++++
207	LYSDAFKFIVF	+++
208	TYLEKIDGF	++++
209	AFIETPIPLF	++++
210	IYAGVGEFSF	++++
211	VFKSEGAYF	++++
212	SYAPPSEDLF	++
213	SYAPPSEDLFL	++
214	KYLMELTLI	+++
215	SYVASFFLL	++
216	FYVNVKEQF	+++
217	IYISNSIYF	++++
218	LYSELNKWSF	+++
219	SYLKAVFNL	+++
220	SYSEIKDFL	++++

序列 ID	肽代碼	肽交換
221	KYIGNLDLL	++++
223	TFITQSPLL	++++
224	PYFFANQEF	+++
225	TYTNTLERL	+++
226	MYLKLVQLF	++
227	IYRFITERF	+++
228	IYQYVADNF	+++
229	IYQFVADSF	+++
230	TYGMVMVTF	+++
231	AFADVSVKF	++++
232	YYLSDSPLL	+++
233	QYLTAAALHNL	+++
234	SYLPAIWLL	+++
235	VYKDSIYYI	+++
236	VYLPKIPSW	+++
237	KYVGQLAVL	+++
239	VYAIFRILL	+++
240	YYFFVQEKI	+++
241	SYVKVLHHL	+++
242	VYGEPRELL	+++
243	SYLELANTL	+++
244	VHFEDTGKTLLF	+++
245	LYPQLFVVL	+++
246	KYLSVQLTL	++
247	SFTKTSPNF	+++
248	AFPTFSVQL	++++
249	RYHPTTCTI	++++
250	KYPDIASPTF	++
251	VYTKALSSL	+++
252	AFGQETNVPLNNF	++++
253	IYGFFNENF	+++
254	KYLESSATF	+++
255	VYQKIILKF	+++
256	VFGKSAYLF	+++
257	IFIDNSTQPLHF	+++
258	AYAQLGYLL	+++
259	YFIKSPPSQLF	++
260	VYMNVMTRL	++++
261	GYIKLINFI	++++
262	VYSSQFETI	++++
263	RYILENHDF	+++
264	LYTETRLQF	++++

序列 ID	肽代碼	肽交換
265	SYLNEAFSF	++++
266	KYTDWTEFL	+++
267	SFLNIEKTEILF	++
268	IFITKALQI	++
269	QYPYLQAFF	+++
270	YYSQESKVLYL	+++
271	RFLMKSYSF	++++
272	RYVFPLPYL	++++
273	IYGEKLQFIF	+++
274	KQLDIANYELF	++++
275	KYGTLDVTF	++++
276	QYLDVLHAL	++++
277	FYTFPFQQL	+++
279	VWLPASVLF	+++
280	TYNPNLQDKL	++++
281	NYSPGLVSLIL	+++
282	NYLVDPVTI	+++
283	EYQEIFQQL	+++
284	DYLKDPVTI	+++
285	VYVGDALLHAI	+++
286	SYGTILSHI	++++
287	IYNPNLLTASKF	+++
288	VYPDTVALTF	++
289	FFHEGQYVF	++++
290	KYGDFKLLEF	++++
291	YYLGSGRETF	+++
292	FYPQIINTF	++++
293	VYPHFSTTNLI	++++
294	RFPVQGTVTF	+++
295	SYLVIHERI	+++
296	SYQVIFQHF	++++
297	TYIDTRTVF	++++
298	AYKSEVVYF	++++
299	KYQYVLNEF	+++
300	TYPSQLPSL	+++
301	KFDDVTMLF	++++
302	LYLPVHYGF	+++
303	LYSVIKEDF	+++
304	EYNEVANLF	+++
305	NYENKQYLF	++++
306	VYPAEQPQI	+++
307	GYAFTLPLF	+++

序列 ID	肽代碼	肽交換
308	TFDGHGVFF	+++
309	KYYRQTLLF	++
310	IYAPTLLVF	+++
311	EYLQNLNHI	++++
312	SYTSVLSRL	+++
313	KYTHFIQSF	++++
314	RYFKGDYSI	+++
315	FYIPHVPVSF	+++
316	VYFEGSDFKF	+++
317	VFDTSIAQLF	+++
318	TYSNSAFQYF	+++
319	KYSDVKNLI	++++
341	SYLTQHQRI	+++
342	NYAFLHRTL	+++
343	NYLGGTSTI	+++
344	EYNSDLHQF	+++
345	EYNSDLHQFF	+++
347	VYAEVNSL	+++
348	IYLEHTESI	+++
349	QYSIISNVF	+++
350	KYGNFIDKL	+++
351	IFHEVPLKF	+++
352	QYGGDLTNTF	+++
353	TYGKIDLGF	+++
354	VYNEQIRDLL	+++
355	IYVTGGHLF	+++
356	NYMPGQLTI	++++
357	QFITSTNTF	++++
358	YYSEVPVKL	+++
359	NYGVLHVTF	++++
360	VFSPDGHLF	+++
361	TYADIGGLDNQI	+++
362	VYNYAEQTL	++
363	SYAELGTTI	++
364	KYLNENQLSQL	+++
365	VFIDHPVHL	++++
366	QYLELAHSL	+++
367	LYQDHMQYI	++
368	KYQNVKHNL	+++
369	VYTHEVVTL	+++
370	RFIGIPNQF	+++
371	AYSHLRYVF	++

序列 ID	肽代碼	肽交換
372	VYVIEPHSMEF	+++
373	GYISNGELF	+++
374	VFLPRVTEL	++
375	KYTDYILKI	+++
376	VYTPVASRQSL	+++
377	QYTPHSHQF	+++
378	VYIAELEKI	+++
379	VFIAQGYTL	++++
380	VYTGIDHHW	++++
381	KYPASSSVF	+++
382	AYLPPLQQVF	+++
383	RYKPGEPITF	+++
384	RYFDVGLHNF	+++
385	QYIEELQKF	+++
386	TFSDVEAHF	+++
387	KYTEKLEEI	+++
388	IYGEKTYAF	+++

實施例 6

細胞表面提呈的腫瘤相關肽的絕對定量

【0602】 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，如實施例 1 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。

nanoLC-MS/MS 肽定量

【0603】 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。

【0604】 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。

【0605】 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

【0606】 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。

【0607】 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

【0608】 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。

【0609】 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

【0610】 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 15 所示。

【0611】 **表 15**：絕對拷貝數。該表列出了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 ID 號	肽代碼	每細胞拷貝數（中位數）	樣本數量
70	DNMT3B-001	++	16
323	KIAA0226L-002	++	19
325	ZNF-003	++	14

【0612】 參考文獻列表

Aalto, Y. et al., Leukemia **15** (2001): 1721-1728

Abaan, O. D. et al., Cancer Res **73** (2013): 4372-4382

Accardi, L. et al., Int.J Cancer **134** (2014): 2742-2747

Adams, D. J. et al., Mol.Cell Biol **25** (2005): 779-788

Agha-Hosseini, F. et al., Med.J Islam Repub.Iran **29** (2015): 218

Agostini, M. et al., Oncotarget. **6** (2015): 32561-32574

Akiyama, Y. et al., Oncol.Rep. **31** (2014): 1683-1690

Al-haidari, A. A. et al., Int.J Colorectal Dis. **28** (2013): 1479-1487

Alcoser, S. Y. et al., BMC.Biotechnol. **11** (2011): 124

Allison, J. P. et al., Science **270** (1995): 932-933

Alonso, C. N. et al., Leuk.Res. **36** (2012): 704-708

Amaro, A. et al., Cancer Metastasis Rev **33** (2014): 657-671

American Cancer Society, (2015), www.cancer.org

Ammirante, M. et al., Nature **464** (2010): 302-305

Ampie, L. et al., Front Oncol. **5** (2015): 12

An, C. H. et al., Hum.Pathol. **43** (2012): 40-47

Andersen, R. S. et al., Nat.Protoc. **7** (2012): 891-902

Anderson, N. L. et al., J Proteome.Res **11** (2012): 1868-1878

Appay, V. et al., Eur.J Immunol. **36** (2006): 1805-1814

Arai, E. et al., Int.J Cancer **137** (2015): 2589-2606

Armitage, J. O., Blood **110** (2007): 29-36

Armstrong, C. M. et al., Am.J Clin Exp.Urol. **3** (2015): 64-76

Asahara, S. et al., J Transl.Med. **11** (2013): 291

Atcheson, E. et al., Biosci.Rep. **31** (2011): 371-379

Avigan, D. et al., Clin Cancer Res. **10** (2004): 4699-4708

Azevedo, R. et al., J Control Release **214** (2015): 40-61

Baek, J. M. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **461** (2015): 334-341

Baker, M. et al., PLoS.One. **8** (2013): e62516

Banchereau, J. et al., Cell **106** (2001): 271-274

Bankovic, J. et al., Lung Cancer **67** (2010): 151-159

Barlin, J. N. et al., Neoplasia. **17** (2015): 183-189

Batliner, J. et al., Mol.Immunol. **48** (2011): 714-719

Battistella, M. et al., J Cutan.Pathol. **41** (2014): 427-436

Beatty, G. et al., J Immunol **166** (2001): 2276-2282

Becker, M. A. et al., Mol.Cancer Ther. **14** (2015): 973-981

Beggs, J. D., Nature **275** (1978): 104-109

Benada, J. et al., Biomolecules. **5** (2015): 1912-1937

Benjamini, Y. et al., Journal of the Royal Statistical Society.Series B (Methodological), **Vol.57** (1995): 289-300

Bentz, S. et al., Digestion **88** (2013): 182-192

Berard, A. R. et al., Proteomics. **15** (2015): 2113-2135

Berman, R. S. et al., National Cancer Institute: PDQ(R) Colon Cancer Treatment (2015a)

Berman, R. S. et al., National Cancer Institute: PDQ(R) Rectal Cancer Treatment (2015b)

Berndt, S. I. et al., Nat Commun. **6** (2015): 6889

Bie, L. et al., PLoS.One. **6** (2011): e25631

Bill, K. L. et al., Lab Invest (2015)

Binsky-Ehrenreich, I. et al., Oncogene **33** (2014): 1006-1016

Black, J. D. et al., Toxins.(Basel) **7** (2015): 1116-1125

Bo, H. et al., BMC.Cancer **13** (2013): 496

Bockelman, C. et al., Cancer Biol Ther. **13** (2012): 289-295

Boeva, V. et al., PLoS.One. **8** (2013): e72182

Bogdanov, K. V. et al., Tsitologiia **50** (2008): 590-596

Bogni, A. et al., Leukemia **20** (2006): 239-246

Boldt, H. B. et al., Endocrinology **152** (2011): 1470-1478

Bormann, F. et al., Mol.Genet.Genomics **286** (2011): 279-291

Boulter, J. M. et al., Protein Eng **16** (2003): 707-711

Braumuller, H. et al., Nature (2013)

Bray, F. et al., Int J Cancer **132** (2013): 1133-1145

Brenner, S. et al., Cancer Lett. **356** (2015): 517-524

Bridgewater, J. et al., J Hepatol. **60** (2014): 1268-1289

Brocker, E. B. et al., Int.J Cancer **41** (1988): 562-567

Brossart, P. et al., Blood **90** (1997): 1594-1599

Bruckdorfer, T. et al., Curr.Pharm.Biotechnol. **5** (2004): 29-43

Bryant, N. L. et al., J Neurooncol. **101** (2011): 179-188

Burgess, A. W. et al., Exp.Cell Res **317** (2011): 2748-2758

Butler, J. E. et al., J Immunol. **182** (2009): 6600-6609

Butterfield, L. H. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 2817-2825

Butterfield, L. H. et al., Clin Cancer Res **9** (2003): 5902-5908

Byrd, J. C. et al., N.Engl.J Med. **369** (2013): 32-42

Byrns, M. C. et al., J Steroid Biochem.Mol.Biol **125** (2011): 95-104

Cai, C. J. et al., Sichuan.Da.Xue.Xue.Bao.Yi.Xue.Ban. **41** (2010): 941-945

Camoes, M. J. et al., PLoS.One. **7** (2012): e49819

Cao, S. et al., J Virol. **89** (2015): 713-729

Cao, W. et al., J Biol Chem **282** (2007): 18922-18928

Carballido, E. et al., Cancer Control **19** (2012): 54-67

Carbonnelle-Puscian, A. et al., Leukemia **23** (2009): 952-960

Card, K. F. et al., Cancer Immunol Immunother. **53** (2004): 345-357

Carlsten, M. et al., Cancer Res **67** (2007): 1317-1325

Carr, J. C. et al., Surgery **152** (2012): 998-1007

Carr, J. C. et al., Ann.Surg.Oncol **20 Suppl 3** (2013): S739-S746

Cassoni, P. et al., J Neuroendocrinol. **16** (2004): 362-364

Catellani, S. et al., Blood **109** (2007): 2078-2085

Cavard, C. et al., J Pathol. **218** (2009): 201-209

Chae, Y. K. et al., Oncotarget. **6** (2015): 37117-37134

Chang, Y. S. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **59** (2007): 561-574

Chanock, S. J. et al., Hum.Immunol. **65** (2004): 1211-1223

Chapiro, J. et al., Radiol.Med. **119** (2014): 476-482

Che, J. et al., Tumour.Biol **36** (2015): 6559-6568

Chen, H. S. et al., Zhonghua Gan Zang.Bing.Za Zhi. **11** (2003): 145-148

Chen, H. W. et al., Mol.Carcinog **52** (2013): 647-659

Chen, J. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **75** (2015): 1217-1227

Chen, R. S. et al., Oncogene **28** (2009): 599-609

Chen, W. L. et al., BMC.Cancer **12** (2012): 273

Chen, Y. et al., Am.J Physiol Lung Cell Mol.Physiol **306** (2014): L797-L807

Cheong, S. C. et al., Oral Oncol **45** (2009): 712-719

Chinwalla, V. et al., Oncogene **22** (2003): 1400-1410

Chisholm, K. M. et al., PLoS.One. **7** (2012): e30748

Choi, H. H. et al., Oncotarget. **6** (2015a): 19721-19734

Choi, H. H. et al., Oncotarget. **6** (2015b): 11779-11793

Chudnovsky, Y. et al., Cell Rep. **6** (2014): 313-324

Cicek, M. et al., PLoS.One. **6** (2011): e17522

Cipriano, R. et al., Oncotarget. **4** (2013): 729-738

Cipriano, R. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 1156-1165

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

Coligan, J. E. et al., Current Protocols in Protein Science (1995)

Colombetti, S. et al., J Immunol. **176** (2006): 2730-2738

Coosemans, A. et al., Anticancer Res **33** (2013): 5495-5500

Cotterchio, M. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0125273

Counter, C. M. et al., Blood **85** (1995): 2315-2320

Courtial, N. et al., FASEB J **26** (2012): 523-532

Crawford, H. C. et al., Curr.Pharm.Des **15** (2009): 2288-2299

Cribier, B. et al., Br.J Dermatol. **144** (2001): 977-982

Cui, D. et al., Oncogene **33** (2014): 2225-2235

Dahlman, K. B. et al., PLoS.One. **7** (2012): e34414

Dai, X. et al., J Virol. **88** (2014): 12694-12702

de Kruijf, E. M. et al., BMC.Cancer **12** (2012): 24

De, S. et al., Cancer Res **69** (2009): 8035-8042

Dedes, K. J. et al., Sci.Transl.Med. **2** (2010): 53ra75

Dengjel, J. et al., Clin Cancer Res **12** (2006): 4163-4170

Denkberg, G. et al., J Immunol **171** (2003): 2197-2207

Dhanoa, B. S. et al., Hum.Genomics **7** (2013): 13

Ding, M. et al., Oncotarget. **6** (2015): 7686-7700

Donnard, E. et al., Oncotarget. **5** (2014): 9199-9213

Drayton, R. M. et al., Clin Cancer Res **20** (2014): 1990-2000

Drutskaya, M. S. et al., IUBMB.Life **62** (2010): 283-289

Du, C. et al., Gastric.Cancer **18** (2015): 516-525

Du, H. et al., Protein Pept.Lett. **16** (2009): 486-489

Duffy, M. J. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 1140-1144

Dufour, C. et al., Cancer **118** (2012): 3812-3821

Economopoulou, P. et al., Ann.Transl.Med. **4** (2016): 173

Ehlken, H. et al., Int.J Cancer **108** (2004): 307-313

Eichhorst, B. F. et al., Blood **107** (2006): 885-891

Eijsink, J. J. et al., Int.J Cancer **130** (2012): 1861-1869

Eisele, G. et al., Brain **129** (2006): 2416-2425

Elbelt, U. et al., J Clin Endocrinol.Metab **100** (2015): E119-E128

Elsnerova, K. et al., Oncol Rep. (2016)

Emens, L. A., Expert.Rev.Anticancer Ther. **12** (2012): 1597-1611

Engelmann, J. C. et al., PLoS.Comput.Biol **11** (2015): e1004293

Enguita-German, M. et al., World J Hepatol. **6** (2014): 716-737

Er, T. K. et al., J Mol.Med.(Berl) (2016)

Eruslanov, E. et al., Clin.Cancer Res. **19** (2013): 1670-1680

Espiard, S. et al., Endocrinol.Metab Clin North Am. **44** (2015): 311-334

Estey, E. H., Am.J Hematol. **89** (2014): 1063-1081

Etcheverry, A. et al., BMC.Genomics **11** (2010): 701

Faget, J. et al., Oncoimmunology **2** (2013): e23185

Falk, K. et al., Nature **351** (1991): 290-296

Fang, M. et al., Mol.Cell Biol **33** (2013): 2635-2647

Fang, Y. et al., Tumour.Biol **33** (2012): 2299-2306

Farrell, A. S. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 924-939

Ferlay et al., GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11 [Internet], (2013), http://globocan.iarc.fr

Fernandez-Calotti, P. X. et al., Haematologica **97** (2012): 943-951

Fevre-Montange, M. et al., J Neuropathol.Exp.Neurol. **65** (2006): 675-684

Finocchiaro, G. et al., Ann.Transl.Med. **3** (2015): 83

Fiorito, V. et al., Biochim.Biophys.Acta **1839** (2014): 259-264

Fokas, E. et al., Cell Death.Dis. **3** (2012): e441

Fong, L. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **98** (2001): 8809-8814

Ford-Hutchinson, A. W., Eicosanoids **4** (1991): 65-74

Forsey, R. W. et al., Biotechnol.Lett. **31** (2009): 819-823

Fremont, S. et al., EMBO Rep. **14** (2013): 364-372

Fritz, P. et al., Pathol.Res Pract. **208** (2012): 203-209

Fuge, O. et al., Res Rep.Urol. **7** (2015): 65-79

Fujita, H. et al., J Histochem.Cytochem. **63** (2015): 217-227

Fukuyama, R. et al., Oncogene **27** (2008): 6044-6055

Furman, R. R. et al., N.Engl.J Med. **370** (2014): 997-1007

Furukawa, T. et al., Sci.Rep. **1** (2011): 161

Gabrielson, M. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **469** (2016): 1090-1096

Gabrielson, M. et al., Oncol Rep. **29** (2013): 1268-1274

Gabrilovich, D. I. et al., Nat Med. **2** (1996): 1096-1103

Galazis, N. et al., Gynecol.Endocrinol. **29** (2013): 638-644

Gandhi, A. V. et al., Ann Surg.Oncol **20 Suppl 3** (2013): S636-S643

Gao, M. et al., Diagn.Pathol. **8** (2013): 205

Garbe, C. et al., J Invest Dermatol. **100** (1993): 239S-244S

Garcia-Irigoyen, O. et al., Hepatology **62** (2015): 166-178

Gattinoni, L. et al., Nat Rev.Immunol **6** (2006): 383-393

Gazy, I. et al., Mutat.Res Rev Mutat.Res **763** (2015): 267-279

Gelsi-Boyer, V. et al., Mol.Cancer Res **3** (2005): 655-667

Ghosh, A. et al., Int.J Biol Sci. **12** (2016): 30-41

Giannopoulos, K. et al., Leukemia **24** (2010): 798-805

Giannopoulos, K. et al., Int.J Oncol **29** (2006): 95-103

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

Goede, V. et al., N.Engl.J Med. **370** (2014): 1101-1110

Gonda, T. J. et al., Expert.Opin.Biol Ther. **8** (2008): 713-717

Goni, M. H. et al., Anticancer Res **13** (1993): 1155-1160

Granziero, L. et al., Blood **97** (2001): 2777-2783

Green, J. et al., Cochrane.Database.Syst.Rev (2005): CD002225

Green, M. R. et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual **4th** (2012)

Greenfield, E. A., Antibodies: A Laboratory Manual **2nd** (2014)

Grimm, M. et al., J Transl.Med. **12** (2014): 208

Grinberg-Rashi, H. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 1755-1761

Grivas, P. D. et al., Semin.Cancer Biol **35** (2015): 125-132

Gruel, N. et al., Breast Cancer Res **16** (2014): R46

Gunawardana, C. et al., Br.J Haematol. **142** (2008): 606-609

Guo, P. et al., Onco.Targets.Ther. **8** (2015a): 73-79

Guo, T. et al., Int.J Cancer (2016)

Guo, Z. et al., Tumour.Biol **36** (2015b): 3583-3589

Guo, Z. et al., Tumour.Biol **36** (2015c): 4777-4783

Guyonnet, Duperat, V et al., Biochem.J **305 (Pt 1)** (1995): 211-219

Hallek, Michael et al., ASH Annual Meeting Abstracts **112** (2008): 325

Halon, A. et al., Arch.Gynecol.Obstet. **287** (2013): 563-570

Handkiewicz-Junak, D. et al., Eur.J Nucl.Med.Mol.Imaging (2016)

Hapgood, G. et al., Blood **126** (2015): 17-25

Harig, S. et al., Blood **98** (2001): 2999-3005

Hayette, S. et al., Oncogene **19** (2000): 4446-4450

He, H. et al., Diagn.Mol.Pathol. **21** (2012): 143-149

He, M. et al., J Dig.Dis. **12** (2011): 393-400

Heerma van Voss, M. R. et al., Histopathology **65** (2014): 814-827

Heishima, K. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0137361

Hill, S. J. et al., Genes Dev. **28** (2014): 1957-1975

Hinrichs, C. S. et al., Nat.Biotechnol. **31** (2013): 999-1008

Hirahata, M. et al., Cancer Med. (2016)

Hirano, Y. et al., Genes Cells **11** (2006): 1295-1304

Hlavac, V. et al., Medicine (Baltimore) **93** (2014): e255

Holla, S. et al., Mol.Cancer **13** (2014): 210

Holtl, L. et al., Clin.Cancer Res. **8** (2002): 3369-3376

Hong, L. et al., Hum.Pathol. **45** (2014): 2423-2429

Honore, B. et al., Exp.Cell Res **294** (2004): 199-209

Horig, H. et al., Cancer Immunol Immunother. **49** (2000): 504-514

Hu, X. T. et al., Zhonghua Zhong.Liu Za Zhi. **30** (2008): 515-518

Hu, X. T. et al., Oncol Rep. **22** (2009): 1247-1252

Huang, P. Y. et al., Leuk.Lymphoma **55** (2014): 2085-2092

Huang, Y. et al., Clin Epigenetics. **8** (2016): 9

Huang, Y. et al., PLoS.One. **8** (2013a): e82519

Huang, Y. et al., Cell Biosci. **3** (2013b): 16

Huang, Y. X. et al., Nan.Fang Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao. **29** (2009): 1329-1332

Hubertus, J. et al., Oncol Rep. **25** (2011): 817-823

Huisman, C. et al., Mol.Ther. (2015)

Huisman, C. et al., Mol.Oncol **7** (2013): 669-679

Hung, C. F. et al., Immunol.Rev **222** (2008): 43-69

Hus, I. et al., Oncol Rep. **20** (2008): 443-451

Hussein, S. et al., Sci.Rep. **5** (2015): 15752

Huu, N. T. et al., FEBS J **282** (2015): 4727-4746

Hwang, M. L. et al., J Immunol. **179** (2007): 5829-5838

Ihn, H. J. et al., Exp.Biol Med.(Maywood.) **240** (2015): 1690-1697

Ilm, K. et al., Mol.Cancer **14** (2015): 38

Imai, K. et al., Br.J Cancer **104** (2011): 300-307

Inoue, K. et al., Subcell.Biochem. **85** (2014): 17-40

Ishida, T. et al., Leukemia **20** (2006): 2162-2168

Ishizone, S. et al., Cancer Sci. **97** (2006): 119-126

Iunusova, N. V. et al., Izv.Akad.Nauk Ser.Biol (2014): 448-455

Iunusova, N. V. et al., Izv.Akad.Nauk Ser.Biol (2013): 284-291

Iwakawa, R. et al., Carcinogenesis **36** (2015): 616-621

Jager, D. et al., Cancer Res **60** (2000): 3584-3591

Jaiswal, A. S. et al., Bioorg.Med.Chem Lett. **24** (2014): 4850-4853

Januchowski, R. et al., Biomed.Pharmacother. **67** (2013): 240-245

Januchowski, R. et al., Biomed.Pharmacother. **68** (2014): 447-453

Jelinek, J. et al., PLoS.One. **6** (2011): e22110

Jenne, D. E. et al., Am.J Hum.Genet. **69** (2001): 516-527

Jiang, H. et al., Int.J Mol.Med. **35** (2015a): 1374-1380

Jiang, H. et al., Exp.Ther.Med. **8** (2014a): 769-774

Jiang, H. N. et al., PLoS.One. **8** (2013): e67637

Jiang, L. et al., Cell Cycle **14** (2015b): 2881-2885

Jiang, L. et al., Oncotarget. **5** (2014b): 7663-7676

Jiang, Y. et al., Mol.Cell **53** (2014c): 75-87

Jiao, X. L. et al., Eur.Rev Med.Pharmacol.Sci. **18** (2014): 509-515

Johnson, M. A. et al., Growth Horm.IGF.Res **24** (2014): 164-173

Jones, R. T. et al., Urol.Clin North Am. **43** (2016): 77-86

Ju, W. et al., Oncol.Res. **18** (2009): 47-56

Jung, G. et al., Proc Natl Acad Sci U S A **84** (1987): 4611-4615

Junttila, M. R. et al., Cell Cycle **7** (2008): 592-596

Kachakova, D. et al., J BUON. **18** (2013): 660-668

Kadeh, H. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **16** (2015): 6609-6613

Kalikin, L. M. et al., Genomics **57** (1999): 36-42

Kalos, M. et al., Sci.Transl.Med. **3** (2011): 95ra73

Kang, Y. K. et al., Cancer Res **68** (2008): 7887-7896

Kanthan, R. et al., J Oncol **2015** (2015): 967472

Kanzaki, H. et al., Oncol Rep. **18** (2007): 1171-1175

Kanzaki, H. et al., J Cancer Res Clin Oncol **134** (2008): 211-217

Kanzawa, M. et al., Pathobiology **80** (2013): 235-244

Karim, H. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **411** (2011): 156-161

Karrman, K. et al., Br.J Haematol. **144** (2009): 546-551

Kasiappan, R. et al., Mol.Cancer **9** (2010): 311

Katkoori, V. R. et al., PLoS.One. **7** (2012): e30020

Kato, S. et al., Int.J Oncol **29** (2006): 33-40

Kaufman, H. L. et al., Clin Cancer Res **14** (2008): 4843-4849

Kayser, G. et al., Pathology **43** (2011): 719-724

Kelavkar, U. et al., Curr.Urol.Rep. **3** (2002): 207-214

Kelavkar, U. P. et al., Prostaglandins Other Lipid Mediat. **82** (2007): 185-197

Khanna, A. et al., Int.J Cancer **138** (2016): 525-532

Khanna, A. et al., Cancer Res **73** (2013): 6548-6553

Khatamianfar, V. et al., BMJ Open. **2** (2012)

Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients **rd** (2000)

Kim, D. S. et al., J Proteome.Res **9** (2010a): 3710-3719

Kim, H. S. et al., Korean J Intern.Med. **25** (2010b): 399-407

Kim, J. et al., J Biol Chem **286** (2011): 43294-43300

Kim, J. H. et al., J Prev.Med.Public Health **49** (2016): 61-68

Kim, J. W. et al., Cancer Sci. **100** (2009): 1468-1478

Kim, J. Y. et al., BMB.Rep. **47** (2014a): 451-456

Kim, K. et al., Mol.Cancer Res **6** (2008): 426-434

Kim, S. M. et al., Int.J Cancer **134** (2014b): 114-124

Kim, Y. D. et al., Int.J Mol.Med. **29** (2012): 656-662

Kindla, J. et al., Cancer Biol Ther. **11** (2011): 584-591

Kirschner, L. S. et al., Horm.Cancer **7** (2016): 9-16

Kitchen, M. O. et al., Epigenetics. **11** (2016): 237-246

Kiyomitsu, T. et al., Mol.Cell Biol **31** (2011): 998-1011

Kleylein-Sohn, J. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 5391-5402

Klopfleisch, R. et al., J Proteome.Res **9** (2010): 6380-6391

Knollman, H. et al., Ther.Adv.Urol. **7** (2015a): 312-330

Knollman, H. et al., Ther.Adv.Urol. **7** (2015b): 312-330

Kocer, B. et al., Pathol.Int. **52** (2002): 470-477

Kohnz, R. A. et al., ACS Chem Biol **10** (2015): 1624-1630

Kohonen-Corish, M. R. et al., Oncogene **26** (2007): 4435-4441

Koido, S. et al., World J Gastroenterol. **19** (2013): 8531-8542

Kong, D. S. et al., Oncotarget. (2016)

Krackhardt, A. M. et al., Blood **100** (2002): 2123-2131

Krieg, A. M., Nat Rev.Drug Discov. **5** (2006): 471-484

Kronenberger, K. et al., J Immunother. **31** (2008): 723-730

Krupenko, S. A. et al., Cell Growth Differ. **13** (2002): 227-236

Kubota, T. et al., Cell Cycle **12** (2013): 2570-2579

Kuchenbaecker, K. B. et al., Nat Genet. **47** (2015): 164-171

Kuefer, M. U. et al., Oncogene **22** (2003): 1418-1424

Kumar, A. et al., Cell Biochem.Biophys. **67** (2013): 837-851

Kumar, R. et al., DNA Repair (Amst) **15** (2014): 54-59

Kunimoto, K. et al., J Cell Physiol **220** (2009): 621-631

Kuwada, M. et al., Cancer Lett. **369** (2015): 212-221

Landi, D. et al., Cancer **118** (2012): 4670-4680

Lanier, M. H. et al., Mol.Biol Cell **26** (2015): 4577-4588

Lee, D. G. et al., Curr.Cancer Drug Targets. **11** (2011): 966-975

Lee, J. H. et al., Ann.Surg. **249** (2009a): 933-941

Lee, K. Y. et al., Yonsei Med.J **50** (2009b): 60-67

Lee, M. A. et al., BMC.Cancer **14** (2014a): 125

Lee, S. Y. et al., Eur.J Cancer **50** (2014b): 698-705

Lee, W. C. et al., J Immunother. **28** (2005): 496-504

Lei, N. et al., Oncol Rep. **32** (2014): 1689-1694

Leitlinie Endometriumkarzinom, **032/034**, (2008)

Leitlinie Magenkarzinom, **032-009OL**, (2012)

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, **030/099**, (2014)

Leonetti, M. D. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **109** (2012): 19274-19279

Leung, J. et al., Immune.Netw. **14** (2014): 265-276

Li, J. et al., Mol.Biol Rep. **41** (2014): 8071-8079

Li, J. et al., Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi. **18** (2015a): 16-22

Li, J. et al., Tumour.Biol (2016)

Li, J. F. et al., Zhonghua Wei Chang Wai Ke.Za Zhi. **15** (2012a): 388-391

Li, L. et al., Pharmacogenet.Genomics **22** (2012b): 105-116

Li, W. Q. et al., Carcinogenesis **34** (2013): 1536-1542

Li, Y. et al., Cancer Biol Ther. **16** (2015b): 1316-1322

Li, Y. et al., Cancer Epidemiol. **39** (2015c): 8-13

Li, Y. F. et al., Int.J Biol Sci. **8** (2012c): 1168-1177

Liang, Y. C. et al., Oncotarget. **6** (2015): 38046-38060

Liao, W. et al., Oncotarget. **5** (2014): 10271-10279

Liddy, N. et al., Nat Med. **18** (2012): 980-987

Lin, C. et al., Oncotarget. **6** (2015): 8434-8453

Lin, J. C. et al., RNA. **20** (2014): 1621-1631

Lin, Y. W. et al., Eur.J Cancer **45** (2009): 2041-2049

Lin, Z. et al., Diagn.Pathol. **8** (2013): 133

Lindqvist, B. M. et al., Epigenetics. **7** (2012): 300-306

Linhares, N. D. et al., Eur.J Med.Genet. **57** (2014): 643-648

Linher-Melville, K. et al., Mol.Cell Biochem. **405** (2015): 205-221

Linkov, F. et al., Eur.Cytokine Netw. **20** (2009): 21-26

Listerman, I. et al., Cancer Res **73** (2013): 2817-2828

Liu, C. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015): 7446-7449

Liu, L. et al., Biochem.J **451** (2013a): 55-60

Liu, M. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **14** (2013b): 6281-6286

Liu, Q. et al., Med.Oncol **31** (2014a): 882

Liu, T. et al., DNA Repair (Amst) **11** (2012): 131-138

Liu, W. J. et al., Leuk.Lymphoma **55** (2014b): 2691-2698

Liu, X. et al., Mol.Biol Rep. **41** (2014c): 7471-7478

Ljunggren, H. G. et al., J Exp.Med. **162** (1985): 1745-1759

Lleonart, M. E. et al., Oncol Rep. **16** (2006): 603-608

Llovet, J. M. et al., N.Engl.J Med. **359** (2008): 378-390

Lobito, A. A. et al., J Biol Chem **286** (2011): 18969-18981

Loddo, M. et al., J Pathol. **233** (2014): 344-356

Lollini, P. L. et al., Int.J Cancer **55** (1993): 320-329

Longenecker, B. M. et al., Ann N.Y.Acad.Sci. **690** (1993): 276-291

Lonsdale, J., Nat.Genet. **45** (2013): 580-585

Lu, G. et al., Cancer Cell **26** (2014): 222-234

Lucas, S. et al., Int.J Cancer **87** (2000): 55-60

Luhrig, S. et al., Cell Div. **8** (2013): 3

Luis, Espinoza J. et al., Cancer Sci. **104** (2013): 657-662

Lukas, T. J. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **78** (1981): 2791-2795

Lukka, H. et al., Clin Oncol (R Coll.Radiol.) **14** (2002): 203-212

Luna, B. et al., Mol.Neurobiol. **52** (2015): 1341-1363

Lundblad, R. L., Chemical Reagents for Protein Modification **3rd** (2004)

Ma, J. et al., Pathol.Oncol Res **19** (2013a): 821-832

Ma, L. D. et al., Zhongguo Shi Yan.Xue.Ye.Xue.Za Zhi. **21** (2013b): 1429-1434

Ma, T. et al., Zhonghua Yi.Xue.Za Zhi. **94** (2014): 3005-3007

Maggioni, A. et al., Protein Expr.Purif. **101** (2014): 165-171

Mahomed, F., Oral Oncol **47** (2011): 797-803

Mantel, A. et al., Exp.Dermatol. **23** (2014): 573-578

Mantia-Smaldone, G. M. et al., Hum.Vaccin.Immunother. **8** (2012): 1179-1191

Marchio, C. et al., J Clin Pathol. **63** (2010): 220-228

Marechal, R. et al., Clin Cancer Res **15** (2009): 2913-2919

Marine, J. C., Nat Rev Cancer **12** (2012): 455-464

Markus, M. A. et al., Genomics **107** (2016): 138-144

Marten, A. et al., Cancer Immunol.Immunother. **51** (2002): 637-644

Martin, R. W. et al., Cancer Res **67** (2007): 9658-9665

Martinez, I. et al., Eur.J Cancer **43** (2007): 415-432

Marzec, K. A. et al., Biomed.Res Int. **2015** (2015): 638526

Mason, C. C. et al., Leukemia (2015)

Massari, F. et al., Cancer Treat.Rev. **41** (2015): 114-121

Massoner, P. et al., PLoS.One. **8** (2013): e55207

Matsueda, S. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014): 1657-1666

Matsuura, N. et al., Nihon Rinsho **53** (1995): 1643-1647

Maus, M. V. et al., Blood **123** (2014): 2625-2635

Mayr, C. et al., Exp.Hematol. **34** (2006): 44-53

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

McGilvray, R. W. et al., Int.J Cancer **127** (2010): 1412-1420

Medeiros, A. C. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **3** (1994): 331-333

Mehta, J. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0120622

Mei, J. Z. et al., Nan.Fang Yi.Ke.Da.Xue.Xue.Bao. **27** (2007): 887-889

Mencia, N. et al., Biochem.Pharmacol. **82** (2011): 1572-1582

Mendoza-Maldonado, R. et al., PLoS.One. **5** (2010): e13720

Meziere, C. et al., J Immunol **159** (1997): 3230-3237

Migliorini, D. et al., J Clin Invest **121** (2011): 1329-1343

Milutin, Gasperov N. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0129452

Missero, C. et al., Exp.Dermatol. **23** (2014): 143-146

Miyagi, Y. et al., Clin Cancer Res **7** (2001): 3950-3962

Miyamoto, K. et al., Int.J Cancer **116** (2005): 407-414

Mohanraj, L. et al., Recent Pat Anticancer Drug Discov **6** (2011): 166-177

Mohelnikova-Duchonova, B. et al., Cancer Chemother.Pharmacol. **72** (2013): 669-682

Molina, J. R. et al., Mayo Clin Proc. **83** (2008): 584-594

Morgan, R. A. et al., Science **314** (2006): 126-129

Mori, M. et al., Transplantation **64** (1997): 1017-1027

Morin, P. J., Cancer Res **65** (2005): 9603-9606

Morita, T. et al., Int.J Cancer **109** (2004): 525-532

Mortara, L. et al., Clin Cancer Res. **12** (2006): 3435-3443

Moser, J. J. et al., J Neurosci.Res **85** (2007): 3619-3631

Mou, X. et al., Sci.Rep. **4** (2014): 6138

Moulton, H. M. et al., Clin Cancer Res **8** (2002): 2044-2051

Mueller, L. N. et al., J Proteome.Res **7** (2008): 51-61

Mueller, L. N. et al., Proteomics. **7** (2007): 3470-3480

Mukhopadhyay, P. et al., Biochim.Biophys.Acta **1815** (2011): 224-240

Muller, M. R. et al., Blood **103** (2004): 1763-1769

Mumberg, D. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **96** (1999): 8633-8638

Nagashio, R. et al., Sci.Rep. **5** (2015): 8649

Naito, T. et al., J Biol Chem **290** (2015): 15004-15017

Nakajima, H. et al., Cancer Sci. **105** (2014): 1093-1099

Nakano, K. et al., Exp.Cell Res **287** (2003): 219-227

Nakarai, C. et al., Clin Exp.Med. **15** (2015): 333-341

Nakashima, A. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **361** (2007): 218-223

National Cancer Institute, (5-6-2015), www.cancer.gov

Nguyen, M. H. et al., Int.J Oncol **41** (2012): 1285-1296

Ni, I. B. et al., Hematol.Rep. **4** (2012): e19

Ni, L. et al., J Cell Biochem. **106** (2009): 920-928

Nobusawa, S. et al., Brain Tumor Pathol. **31** (2014): 229-233

O'Brien, S. et al., Lancet Oncol **15** (2014): 48-58

O'Geen, H. et al., PLoS.Genet. **3** (2007): e89

Obama, K. et al., Clin Cancer Res **14** (2008): 1333-1339

Oehler, V. G. et al., Blood **114** (2009): 3292-3298

Ogasawara, N. et al., J Biochem. **149** (2011): 321-330

Ogbomo, H. et al., Neoplasia. **10** (2008): 1402-1410

Ogiso, Y. et al., Cancer Res **62** (2002): 5008-5012

Oh, Y. et al., J Biol.Chem **287** (2012): 17517-17529

Okabe, N. et al., Int.J Oncol **46** (2015): 999-1006

Okuno, K. et al., Exp.Ther Med. **2** (2011): 73-79

Olkhanud, P. B. et al., Cancer Res **69** (2009): 5996-6004

Olszewski-Hamilton, U. et al., Biomark.Cancer **3** (2011): 31-40

Orentas, R. J. et al., Front Oncol **2** (2012): 194

Orzol, P. et al., Histol.Histopathol. **30** (2015): 503-521

Ouyang, M. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 132

Ozawa, H. et al., Ann.Surg.Oncol **17** (2010): 2341-2348

Ozeki, N. et al., Int.J Mol.Sci. **17** (2016)

Palma, M. et al., Cancer Immunol Immunother. **57** (2008): 1705-1710

Palmer, D. H. et al., Hepatology **49** (2009): 124-132

Palomba, M. L., Curr.Oncol Rep. **14** (2012): 433-440

Pan, J. et al., Leuk.Res **36** (2012): 889-894

Pannu, V. et al., Oncotarget. **6** (2015): 6076-6091

Parikh, R. A. et al., Genes Chromosomes.Cancer **53** (2014): 25-37

Parikh, S. A. et al., Blood **118** (2011): 2062-2068

Parisi, M. A., Am.J Med.Genet.C.Semin.Med.Genet. **151C** (2009): 326-340

Park, E. et al., Mol.Cell **50** (2013): 908-918

Park, M. J. et al., Immunol.Invest **40** (2011): 367-382

Park, Y. R. et al., Cancer Genomics Proteomics. **13** (2016): 83-90

Parplys, A. C. et al., DNA Repair (Amst) **24** (2014): 87-97

Pasmant, E. et al., Mol.Med. **17** (2011): 79-87

Patil, A. A. et al., Oncotarget. **5** (2014): 6414-6424

Pattabiraman, D. R. et al., Leukemia **27** (2013): 269-277

Pawar, S. et al., J Ovarian.Res **7** (2014): 53

Payne, S. R. et al., Prostate **69** (2009): 1257-1269

Peng, B. et al., Mol.Biosyst. **11** (2015): 105-114

Pequeux, C. et al., Cancer Res **62** (2002): 4623-4629

Perrais, M. et al., J Biol Chem **276** (2001): 15386-15396

Petrini, I., Ann.Transl.Med. **3** (2015): 82

Phan, G. Q. et al., Cancer Control **20** (2013): 289-297

Phe, V. et al., BJU.Int. **104** (2009): 896-901

Piasecka, D. et al., Postepy Biochem. **61** (2015): 198-206

Pinheiro, J. et al., nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models (http://CRAN.R-project.org/packe=nlme) (2015)

Plebanski, M. et al., Eur.J Immunol **25** (1995): 1783-1787

Porta, C. et al., Virology **202** (1994): 949-955

Porter, D. L. et al., N.Engl.J Med. **365** (2011): 725-733

Potapenko, I. O. et al., Mol.Oncol **9** (2015): 861-876

Przybyl, J. et al., Int.J Biochem.Cell Biol **53** (2014): 505-513

Qian, M. X. et al., Cell **153** (2013): 1012-1024

Qiu, J. et al., Leukemia **17** (2003): 1891-1900

Quinn, D. I. et al., Urol.Oncol. (2015)

Qureshi, R. et al., Cancer Lett. **356** (2015): 321-331

Rainer, J. et al., Mol.Endocrinol. **26** (2012): 178-193

Raja, S. B. et al., J Cell Sci. **125** (2012): 703-713

Rajadhyaksha, A. M. et al., Am.J Hum.Genet. **87** (2010): 643-654

Rajkumar, T. et al., BMC.Cancer **11** (2011): 80

Rakic, M. et al., Hepatobiliary.Surg.Nutr. **3** (2014): 221-226

Rammensee, H. G. et al., Immunogenetics **50** (1999): 213-219

Ramsay, R. G. et al., Expert.Opin.Ther.Targets. **7** (2003): 235-248

RefSeq, The NCBI handbook [Internet], Chapter 18, (2002), http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21091/

Reid-Lombardo, K. M. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **20** (2011): 1251-1254

Reinisch, W. et al., J Immunother. **25** (2002): 489-499

Reinmuth, N. et al., Dtsch.Med.Wochenschr. **140** (2015): 329-333

Relogio, A. et al., PLoS.Genet. **10** (2014): e1004338

Rendon-Huerta, E. et al., J Gastrointest.Cancer **41** (2010): 52-59

Resende, C. et al., Helicobacter. **16 Suppl 1** (2011): 38-44

Richards, S. et al., J Natl.Cancer Inst. **91** (1999): 861-868

Ricke, R. M. et al., Cell Cycle **10** (2011): 3645-3651

Rincon, R. et al., Oncotarget. **6** (2015): 4299-4314

Rini, B. I. et al., Curr.Opin.Oncol. **20** (2008): 300-306

Rini, B. I. et al., Cancer **107** (2006): 67-74

Riordan, J. D. et al., PLoS.Genet. **9** (2013): e1003441

Ritter, A. et al., Cell Cycle **14** (2015): 3755-3767

Robak, T. et al., Expert.Opin.Biol.Ther **14** (2014): 651-661

Roca, H. et al., PLoS.One. **8** (2013): e76773

Rock, K. L. et al., Science **249** (1990): 918-921

Rodenko, B. et al., Nat Protoc. **1** (2006): 1120-1132

Rodini, C. O. et al., Int.J Oncol **40** (2012): 1180-1188

Rodriguez, F. J. et al., J Neuropathol.Exp.Neurol. **67** (2008): 1194-1204

Romanuik, T. L. et al., BMC.Med.Genomics **3** (2010): 43

Ronchi, C. L. et al., Neoplasia. **14** (2012): 206-218

Rouanne, M. et al., Crit Rev Oncol Hematol. **98** (2016): 106-115

Rucki, A. A. et al., World J Gastroenterol. **20** (2014): 2237-2246

Rudland, P. S. et al., Am.J Pathol. **176** (2010): 2935-2947

Rutkowski, M. J. et al., Mol Cancer Res **8** (2010): 1453-1465

Ryu, B. et al., PLoS.One. **2** (2007): e594

S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, **032-010OL**, (2013)

S3-Leitlinie Lungenkarzinom, **020/007**, (2011)

S3-Leitlinie maligne Ovarialtumore, **032-035OL**, (2013)

S3-Leitlinie Mammakarzinom, **032-045OL**, (2012)

S3-Leitlinie Melanom, **032-024OL**, (2013)

S3-Leitlinie Prostatakarzinom, **043/022OL**, (2014)

S3-Leitlinie Zervixkarzinom, **032/033OL**, (2014)

Sadeque, A. et al., BMC.Med.Genomics **5** (2012): 59

Saeki, M. et al., PLoS.One. **8** (2013): e67326

Safarpour, D. et al., Arch.Pathol.Lab Med. **139** (2015): 612-617

Saiki, R. K. et al., Science **239** (1988): 487-491

Salim, H. et al., Genes Chromosomes.Cancer **52** (2013): 895-911

Salman, B. et al., Oncoimmunology. **2** (2013): e26662

Sandoval, J. et al., J Clin Oncol **31** (2013): 4140-4147

Sangro, B. et al., J Clin Oncol **22** (2004): 1389-1397

Sankaranarayanan, P. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0121396

Santarlasci, V. et al., Eur.J Immunol. **44** (2014): 654-661

Sarma, S. N. et al., Environ.Toxicol.Pharmacol. **32** (2011): 285-295

Sasao, T. et al., Reproduction. **128** (2004): 709-716

Satija, Y. K. et al., Int.J Cancer **133** (2013): 2759-2768

Sato, N. et al., Genes Chromosomes.Cancer **49** (2010): 353-367

Savaskan, N. E. et al., Ann.Anat. **192** (2010): 309-313

Savaskan, N. E. et al., Curr.Neuropharmacol. **13** (2015): 258-265

Sawada, G. et al., Oncol Rep. **30** (2013): 1971-1975

Schetelig, J. et al., J Clin Oncol **26** (2008): 5094-5100

Scheurer, B. et al., Immunopharmacology **38** (1997): 167-175

Schmidt, S. M. et al., Cancer Res **64** (2004): 1164-1170

Schreiber, M. et al., J Biol Chem **273** (1998): 3509-3516

Seeger, F. H. et al., Immunogenetics **49** (1999): 571-576

Seidl, C. et al., Invest New Drugs **28** (2010): 49-60

Seppanen, M. et al., Acta Obstet.Gynecol.Scand. **87** (2008): 902-909

Shareef, M. M. et al., Arab.J Gastroenterol. **16** (2015): 105-112

Sharma, R. K. et al., Clin Exp.Metastasis **33** (2016): 263-275

Sharpe, D. J. et al., Oncotarget. **5** (2014): 8803-8815

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)

Sherman, F. et al., Laboratory Course Manual for Methods in Yeast Genetics (1986)

Sherman, S. K. et al., Surgery **154** (2013): 1206-1213

Shi, M. et al., World J Gastroenterol. **10** (2004): 1146-1151

Shi, Z. et al., Tumour.Biol **36** (2015): 8519-8529

Shimizu, F. et al., Lab Invest **83** (2003): 187-197

Shioji, G. et al., J Hum.Genet. **50** (2005): 507-515

Showel, M. M. et al., F1000Prime.Rep. **6** (2014): 96

Siegel, S. et al., Blood **102** (2003): 4416-4423

Siew, Y. Y. et al., Int.Immunol. **27** (2015): 621-632

Silva, L. P. et al., Anal.Chem. **85** (2013): 9536-9542

Silvestris, F. et al., Adv.Exp.Med.Biol **714** (2011): 113-128

Singh, V. et al., Curr.Cancer Drug Targets. **13** (2013): 379-399

Singh-Jasuja, H. et al., Cancer Immunol.Immunother. **53** (2004): 187-195

Skawran, B. et al., Mod.Pathol. **21** (2008): 505-516

Small, E. J. et al., J Clin Oncol. **24** (2006): 3089-3094

Smetsers, S. et al., Fam.Cancer **11** (2012): 661-665

Smith, P. et al., Clin Cancer Res **13** (2007): 4061-4068

Sohrabi, A. et al., Asian Pac.J Cancer Prev. **15** (2014): 6745-6748

Song, H. R. et al., Mol.Carcinog **52 Suppl 1** (2013): E155-E160

Sonora, C. et al., J Histochem.Cytochem. **54** (2006): 289-299

Spaner, D. E. et al., Cancer Immunol Immunother. **54** (2005): 635-646

Srivastava, N. et al., Cancer Manag.Res. **6** (2014): 279-289

Stacey, S. N. et al., Nat Commun. **6** (2015): 6825

Stahl, M. et al., Ann.Oncol. **24 Suppl 6** (2013): vi51-vi56

Stangel, D. et al., J Surg.Res **197** (2015): 91-100

Stein, U., Expert.Opin.Ther.Targets. **17** (2013): 1039-1052

Steinberg, R. L. et al., Urol.Oncol (2016a)

Steinberg, R. L. et al., Urol.Oncol (2016b)

Steinway, S. N. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0128159

Stenman, G. et al., Cell Cycle **9** (2010): 2986-2995

Stevanovic, S. et al., J Clin Oncol **33** (2015): 1543-1550

Stintzing, S., F1000Prime.Rep. **6** (2014): 108

Stratakis, C. A. et al., DNA Seq. **9** (1998): 227-230

Struyf, S. et al., Am.J Pathol. **163** (2003): 2065-2075

Sturm, M. et al., BMC.Bioinformatics. **9** (2008): 163

Su, Z. et al., Cancer Res. **63** (2003): 2127-2133

Subhash, V. V. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 550

Sui, Y. et al., Oncogene **26** (2007): 822-835

Sukocheva, O. A. et al., World J Gastroenterol. **21** (2015): 6146-6156

Sun, S. et al., Gene **584** (2016): 90-96

Sun, W. et al., World J Gastroenterol. **19** (2013): 2913-2920

Sutherland, C. L. et al., Blood **108** (2006): 1313-1319

Suzuki, N. et al., J Orthop.Res **32** (2014): 915-922

Tabares-Seisdedos, R. et al., Mol.Psychiatry **14** (2009): 563-589

Takahashi, M. et al., Int.J Oncol **27** (2005): 1483-1487

Takatsu, H. et al., J Biol Chem **286** (2011): 38159-38167

Takayama, M. A. et al., Genes Cells **5** (2000a): 481-490

Takayama, T. et al., Cancer **68** (1991): 2391-2396

Takayama, T. et al., Lancet **356** (2000b): 802-807

Taketani, T. et al., Cancer Res **62** (2002): 33-37

Tang, C. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **7** (2014): 4782-4794

Tatenhorst, L. et al., J Neuropathol.Exp.Neurol. **63** (2004): 210-222

Taverniti, V. et al., Nucleic Acids Res **43** (2015): 482-492

Taylor, M. et al., Breast Cancer Res **9** (2007): R46

Terabayashi, T. et al., PLoS.One. **7** (2012): e39714

Teufel, R. et al., Cell Mol Life Sci. **62** (2005): 1755-1762

Thakkar, J. P. et al., Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. **23** (2014): 1985-1996

Tian, Y. et al., Diagn.Pathol. **9** (2014): 42

Ting, L. et al., DNA Repair (Amst) **9** (2010): 1241-1248

Toda, M. et al., Meta Gene **2** (2014): 686-693

Toomey, P. G. et al., Cancer Control **20** (2013): 32-42

Torelli, G. F. et al., Haematologica **99** (2014): 1248-1254

Tran, E. et al., Science **344** (2014): 641-645

Tsujikawa, T. et al., Int.J Cancer **132** (2013): 2755-2766

Tumova, L. et al., Mol.Cancer Ther. **13** (2014): 812-822

Urata, Y. N. et al., Sci.Rep. **5** (2015): 13676

Ushiku, T. et al., Histopathology **61** (2012): 1043-1056

Utrera, R. et al., EMBO J **17** (1998): 5015-5025

Vainio, P. et al., Am.J Pathol. **178** (2011a): 525-536

Vainio, P. et al., Oncotarget. **2** (2011b): 1176-1190

Valque, H. et al., PLoS.One. **7** (2012): e46699

van de Klundert, M. A. et al., PLoS.One. **7** (2012): e48940

Van Ginkel, P. R. et al., Biochim.Biophys.Acta **1448** (1998): 290-297

van Muijen, G. N. et al., Recent Results Cancer Res **139** (1995): 105-122

Van, Seuningen, I et al., Biochem.J **348 Pt 3** (2000): 675-686

Vater, I. et al., Leukemia **29** (2015): 677-685

Ventela, S. et al., Oncotarget. **6** (2015): 144-158

Verreman, K. et al., Biochem.J **439** (2011): 469-477

Vici, P. et al., J Exp.Clin Cancer Res **33** (2014): 29

Von Hoff, D. D. et al., N.Engl.J Med. **369** (2013): 1691-1703

von Rundstedt, F. C. et al., Transl.Androl Urol. **4** (2015): 244-253

Wallrapp, C. et al., Ann.Oncol **10 Suppl 4** (1999): 64-68

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

Walton, E. L. et al., Biology.(Basel) **3** (2014): 578-605

Wan, W. et al., World J Surg.Oncol **12** (2014): 185

Wang, C. et al., Nucleic Acids Res **43** (2015a): 4893-4908

Wang, C. Q. et al., Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol. **117** (2014a): 353-360

Wang, D. et al., Chin Med.Sci.J **14** (1999a): 107-111

Wang, G. et al., Tumour.Biol **36** (2015b): 1055-1065

Wang, G. H. et al., Oncol Lett. **5** (2013a): 544-548

Wang, H. et al., Carcinogenesis **30** (2009a): 1314-1319

Wang, J. et al., Ann.Surg.Oncol **22** (2015c): 685-692

Wang, J. et al., J Exp.Clin Cancer Res **34** (2015d): 13

Wang, J. W. et al., Oncogene **23** (2004): 4089-4097

Wang, L. et al., J Cutan.Pathol. **42** (2015e): 361-367

Wang, L. et al., Mol.Biol Rep. **38** (2011a): 229-236

Wang, L. et al., Diagn.Pathol. **8** (2013b): 190

Wang, N. et al., Arch.Gynecol.Obstet. **283** (2011b): 103-108

Wang, Q. et al., Cell **138** (2009b): 245-256

Wang, Q. et al., BMC.Cancer **11** (2011c): 271

Wang, Q. et al., Onco.Targets.Ther. **8** (2015f): 1971-1977

Wang, Q. et al., PLoS.One. **8** (2013c): e61640

Wang, R. et al., Mol.Cell Biochem. **405** (2015g): 97-104

Wang, S. et al., J Cell Sci. **120** (2007): 567-577

Wang, W. Z. et al., J Exp.Clin Cancer Res **29** (2010): 140

Wang, X. W. et al., Gut Liver **8** (2014b): 487-494

Wang, X. Z. et al., Oncogene **18** (1999b): 5718-5721

Wang, Y. et al., Cancer Cell **26** (2014c): 374-389

Wang, Y. P. et al., Ai.Zheng. **27** (2008): 243-248

Wang, Z. et al., J Cancer Res Clin Oncol **141** (2015h): 1353-1361

Wang, Z. et al., Oncotarget. (2016)

Wang, Z. et al., Glycobiology **22** (2012): 930-938

Watanabe, N. et al., J Biol Chem **278** (2003): 26102-26110

Watts, C. A. et al., Chem Biol **20** (2013): 1399-1410

Wells, J. et al., J Biol Chem **284** (2009): 29125-29135

Weng, Y. R. et al., Carcinogenesis **35** (2014): 1389-1398

Wheler, J. J. et al., BMC.Cancer **15** (2015): 442

Whitaker, H. C. et al., Oncogene **33** (2014): 5274-5287

Wierda, W. G. et al., Blood **118** (2011): 5126-5129

Wierinckx, A. et al., Endocr.Relat Cancer **14** (2007): 887-900

Wilhelm, S. M. et al., Cancer Res **64** (2004): 7099-7109

Willcox, B. E. et al., Protein Sci. **8** (1999): 2418-2423

Williams, G. L. et al., Cell Cycle **6** (2007): 1699-1704

Wilson, P. M. et al., Nat Rev.Clin Oncol **11** (2014): 282-298

Wilzen, A. et al., Int.J Oncol **34** (2009): 697-705

Wittig, B. et al., Hum.Gene Ther. **12** (2001): 267-278

Wlcek, K. et al., Cancer Biol Ther. **11** (2011): 801-811

Wong, R. P. et al., Pigment Cell Melanoma Res **25** (2012): 213-218

World Cancer Report, (2014)

World Health Organization, (2014), http://www.who.int/en/

Wu, J. et al., ACS Chem Biol **8** (2013): 2201-2208

Wu, Y. et al., Cancer Lett. **356** (2015): 646-655

Xie, B. et al., Pathol.Oncol Res **19** (2013): 611-617

Xie, C. et al., Biochem.Biophys.Res Commun. **445** (2014): 263-268

Xiong, D. et al., Carcinogenesis **33** (2012): 1797-1805

Xu, X. et al., Oncogene **26** (2007): 7371-7379

Xu, X. et al., J Biol Chem **289** (2014): 8881-8890

Xue, J. H. et al., Acta Pharmacol.Sin. **32** (2011): 1019-1024

Yamada, T. et al., Br.J Cancer **108** (2013): 2495-2504

Yamashita, J. et al., Acta Derm.Venereol. **92** (2012): 593-597

Yamazoe, S. et al., J Exp.Clin Cancer Res **29** (2010): 53

Yan-Chun, L. et al., Appl.Immunohistochem.Mol.Morphol. (2015)

Yan-Fang, T. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0126566

Yang, J. J. et al., Haematologica **99** (2014a): e11-e13

Yang, L. et al., J Biol Chem **291** (2016): 3905-3917

Yang, L. et al., PLoS.One. **10** (2015a): e0133896

Yang, T. T. et al., Sci.Rep. **5** (2015b): 14096

Yang, Y. et al., Oncol Lett. **9** (2015c): 1833-1838

Yang, Y. et al., PLoS.One. **9** (2014b): e97578

Yang, Y. M. et al., Cancer Sci. **102** (2011): 1264-1271

Yao, Y. et al., Cell Physiol Biochem. **35** (2015): 983-996

Ye, B. G. et al., Oncotarget. (2016)

Yeh, I. et al., Nat.Commun. **6** (2015): 7174

Yeh, S. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **97** (2000): 11256-11261

Yonezawa, S. et al., Pathol.Int. **49** (1999): 45-54

Yoshimaru, T. et al., Nat Commun. **4** (2013): 2443

Yoshimaru, T. et al., Sci.Rep. **4** (2014): 7355

Young, A. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 808

Yu, C. J. et al., Int.J Cancer **69** (1996): 457-465

Yu, H. et al., Nat Chem Biol **11** (2015a): 847-854

Yu, T. et al., Cell Res **24** (2014): 1214-1230

Yu, X. et al., Tumour.Biol **36** (2015b): 967-972

Yuan, M. et al., Oncotarget. **5** (2014): 2820-2826

Zaganjor, E. et al., Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A **111** (2014): 10568-10573

Zamuner, F. T. et al., Mol.Cancer Ther. **14** (2015): 828-834

Zaremba, S. et al., Cancer Res. **57** (1997): 4570-4577

Zavala-Zendejas, V. E. et al., Cancer Invest **29** (2011): 1-11

Zekri, A. R. et al., BMC.Res Notes **1** (2008): 106

Zeng, B. et al., Curr.Cancer Drug Targets. **13** (2013a): 103-116

Zeng, S. et al., Eur.J Cancer **49** (2013b): 3752-3762

Zeng, X. et al., Ai.Zheng. **26** (2007): 1080-1084

Zeng, X. X. et al., Eur.Rev Med.Pharmacol.Sci. **19** (2015): 4353-4361

Zhan, W. et al., PLoS.One. **10** (2015): e0142596

Zhang, B. et al., J Huazhong.Univ Sci.Technolog.Med.Sci. **30** (2010a): 322-325

Zhang, G. et al., BMC.Cancer **14** (2014): 310

Zhang, J. et al., Theor.Biol Med.Model. **9** (2012a): 53

Zhang, Q. et al., Zhongguo Fei.Ai.Za Zhi. **13** (2010b): 612-616

Zhang, W. et al., Clin Cancer Res **7** (2001): 822s-829s

Zhang, W. et al., Biochem.J (2016)

Zhang, X. et al., EMBO J **30** (2011): 2177-2189

Zhang, X. et al., Med.Oncol **32** (2015): 148

Zhang, X. et al., Int.J Med.Sci. **10** (2013a): 1795-1804

Zhang, Y. et al., Gene **497** (2012b): 93-97

Zhang, Y. et al., J Ovarian.Res **6** (2013b): 55

Zhao, J. et al., Int.J Med.Sci. **11** (2014a): 1089-1097

Zhao, J. G. et al., FEBS Lett. **588** (2014b): 4536-4542

Zhen, T. et al., Oncotarget. **5** (2014): 3756-3769

Zheng, M. et al., Breast Cancer Res Treat. **148** (2014): 423-436

Zheng, M. Z. et al., J Transl.Med. **5** (2007): 36

Zhong, M. et al., Mol.Cancer Res **8** (2010): 1164-1172

Zhong, T. et al., Biomed.Pharmacother. **69** (2015): 317-325

Zhou, X. et al., J Cancer Res Clin Oncol **141** (2015): 961-969

Zhou, Y. et al., Front Biosci.(Landmark.Ed) **16** (2011): 1109-1131

Zhou, Z. et al., Gastroenterology **147** (2014): 1043-1054

Zhu, H. H. et al., Asian Pac.J Trop.Med. **7** (2014): 488-491

Zhu, J. et al., Int.J Clin Exp.Pathol. **8** (2015a): 9479-9486

Zhu, P. et al., Oncol Lett. **10** (2015b): 1487-1494

Zighelboim, I. et al., J Clin Oncol **27** (2009): 3091-3096

Zimmerman, K. M. et al., Mol.Cancer Res **11** (2013): 370-380

Zocchi, M. R. et al., Blood **119** (2012): 1479-1489

Zou, J. X. et al., Mol.Cancer Res **12** (2014): 539-549

Zou, T. T. et al., Oncogene **21** (2002): 4855-4862

【符號說明】

【0613】

無

【生物材料寄存】

【０６１４】　國內寄存資訊(請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

【０６１５】　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】

<110> 德商英麥提克生物技術股份有限公司(immatics biotechnologies GmbH)

<120> 用於多種癌症之免疫治療的新穎胜肽、胜肽的組合物及支架

<150> GB 1515321.6
<151> 2015-08-28

<150> US 62/211,276
<151> 2015-08-28

<160> 419

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Pro Leu Trp Gly Lys Val Phe Tyr Leu
1 5

<210> 2
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Ala Leu Tyr Gly Lys Leu Leu Lys Leu
1 5

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Thr Leu Leu Gly Lys Gln Val Thr Leu
1 5

<210> 4
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Glu Leu Ala Glu Ile Val Phe Lys Val
1 5

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Ser Leu Phe Gly Gln Glu Val Tyr Cys
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Phe Leu Asp Pro Ala Gln Arg Asp Leu
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

Ala Ala Ala Ala Lys Val Pro Glu Val
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Lys Leu Gly Pro Phe Leu Leu Asn Ala
1 5

<210> 9
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Phe Leu Gly Asp Tyr Val Glu Asn Leu
1 5

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Lys Thr Leu Asp Val Phe Asn Ile Ile Leu
1 5 10

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

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

<210> 12
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Gly Leu Ile Tyr Glu Glu Thr Arg Gly Val
1 5 10

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Val Leu Arg Asp Asn Ile Gln Gly Ile
1 5

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

Leu Leu Asp His Leu Ser Phe Ile Asn Lys Ile
1 5 10

<210> 15
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

Ala Leu Gly Asp Tyr Val His Ala Cys
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

His Leu Tyr Asn Asn Glu Glu Gln Val
1 5

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Ile Leu His Glu His His Ile Phe Leu
1 5

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Tyr Val Leu Asn Glu Glu Asp Leu Gln Lys Val
1 5 10

<210> 19
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Thr Leu Leu Pro Thr Val Leu Thr Leu
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 20

Ala Leu Asp Gly His Leu Tyr Ala Ile
1 5

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 21

Ser Leu Tyr His Arg Val Leu Leu Tyr
1 5

<210> 22

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

Met Leu Ser Asp Leu Thr Leu Gln Leu
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

Ala Gln Thr Val Val Val Ile Lys Ala
1 5

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

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

<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Ile Gln Ala Asp Asp Phe Arg Thr Leu
1 5

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Lys Val Asp Gly Val Val Ile Gln Leu
1 5

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

Lys Val Phe Gly Asp Leu Asp Gln Val
1 5

<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

Thr Leu Tyr Ser Met Asp Leu Met Lys Val
1 5 10

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29

Thr Leu Cys Asn Lys Thr Phe Thr Ala
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30

Thr Val Ile Asp Glu Cys Thr Arg Ile
1 5

<210> 31
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

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

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

Ile Leu Ala Asp Glu Ala Phe Phe Ser Val
1 5 10

<210> 33
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

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

<210> 34
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

Leu Leu Pro Lys Lys Thr Glu Ser His His Lys Thr
1 5 10

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

Tyr Val Leu Pro Lys Leu Tyr Val Lys Leu
1 5 10

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36

Lys Leu Tyr Gly Ile Glu Ile Glu Val
1 5

<210> 37
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

Ala Leu Ile Asn Asp Ile Leu Gly Glu Leu Val Lys Leu
1 5 10

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

Lys Met Gln Glu Asp Leu Val Thr Leu
1 5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 39

Ala Leu Met Ala Val Val Ser Gly Leu
1 5

<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Ser Leu Leu Ala Leu Pro Gln Asp Leu Gln Ala
1 5 10

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

Phe Val Leu Pro Leu Val Val Thr Leu
1 5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

Val Leu Ser Pro Phe Ile Leu Thr Leu
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

Leu Leu Trp Ala Gly Pro Val Thr Ala
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44

Gly Leu Leu Trp Gln Ile Ile Lys Val
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 45

Val Leu Gly Pro Thr Pro Glu Leu Val
1 5

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 46

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

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 47

Gly Leu Tyr Gln Ala Gln Val Asn Leu
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 48

Thr Leu Asp His Lys Pro Val Thr Val
1 5

<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

Leu Leu Asp Glu Ser Lys Leu Thr Leu
1 5

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50

Glu Tyr Ala Leu Leu Tyr His Thr Leu
1 5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

Leu Leu Leu Asp Gly Asp Phe Thr Leu
1 5

<210> 52
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

Glu Leu Leu Ser Ser Ile Phe Phe Leu
1 5

<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

Ser Leu Leu Ser His Val Ile Val Ala
1 5

<210> 54
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 54

Phe Ile Asn Pro Lys Gly Asn Trp Leu Leu
1 5 10

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 55

Ile Ala Ser Ala Ile Val Asn Glu Leu
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 56

Lys Ile Leu Asp Leu Thr Arg Val Leu
1 5

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 57

Val Leu Ile Ser Ser Thr Val Arg Leu
1 5

<210> 58
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 58

Ala Leu Asp Asp Ser Leu Thr Ser Leu
1 5

<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 59

Ala Leu Thr Lys Ile Leu Ala Glu Leu
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 60

Phe Leu Ile Asp Thr Ser Ala Ser Met
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 61

His Leu Pro Asp Phe Val Lys Gln Leu
1 5

<210> 62

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 62

Ser Leu Phe Asn Gln Glu Val Gln Ile
1 5

<210> 63
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 63

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

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 64

Gly Leu Ser Ser Ser Ser Tyr Glu Leu
1 5

<210> 65
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 65

Lys Leu Asp Gly Ile Cys Trp Gln Val
1 5

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 66

Phe Ile Thr Asp Phe Tyr Thr Thr Val
1 5

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 67

Gly Val Ile Glu Thr Val Thr Ser Leu
1 5

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 68

Ala Leu Tyr Gly Phe Phe Phe Lys Ile
1 5

<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 69

Gly Ile Tyr Asp Gly Ile Leu His Ser Ile
1 5 10

<210> 70
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 70

Gly Leu Phe Ser Gln His Phe Asn Leu
1 5

<210> 71
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 71

Gly Leu Ile Thr Val Asp Ile Ala Leu
1 5

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 72

Gly Met Ile Gly Phe Gln Val Leu Leu
1 5

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 73

Gly Val Pro Asp Thr Ile Ala Thr Leu
1 5

<210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 74

Ile Leu Asp Glu Thr Leu Glu Asn Val
1 5

<210> 75
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 75

Ile Leu Asp Asn Val Lys Asn Leu Leu
1 5

<210> 76
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 76

Ile Leu Leu Asp Glu Ser Asn Phe Asn His Phe Leu
1 5 10

<210> 77
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 77

Ile Val Leu Ser Thr Ile Ala Ser Val
1 5

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 78

Leu Leu Trp Gly His Pro Arg Val Ala
1 5

<210> 79
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 79

Ser Leu Val Pro Leu Gln Ile Leu Leu
1 5

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 80

Thr Leu Asp Glu Tyr Leu Thr Tyr Leu
1 5

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 81

Val Leu Phe Leu Gly Lys Leu Leu Val
1 5

<210> 82
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

Val Leu Leu Arg Val Leu Ile Leu
1 5

<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

Glu Leu Leu Glu Tyr Leu Pro Gln Leu
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 84

Phe Leu Glu Glu Glu Ile Thr Arg Val
1 5

<210> 85
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 85

Ser Thr Leu Asp Gly Ser Leu His Ala Val
1 5 10

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 86

Leu Leu Val Thr Ser Leu Val Val Val
1 5

<210> 87
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 87

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

<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 88

Ile Leu Leu Asn Thr Glu Asp Leu Ala Ser Leu
1 5 10

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 89

Tyr Leu Val Ala His Asn Leu Leu Leu
1 5

<210> 90
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 90

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

<210> 91
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 91

Ser Ser Leu Glu Pro Gln Ile Gln Pro Val
1 5 10

<210> 92
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 92

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

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 93

Ser Leu Leu Thr Gln Pro Ile Phe Leu
1 5

<210> 94
<211> 18
<212> PRT
<213> 智人

<400> 94

Leu Lys Met Glu Asn Lys Glu Val Leu Pro Gln Leu Val Asp Ala Val
1 5 10 15

Thr Ser

<210> 95
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人

<400> 95

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

Ile Gly Gly Gly Pro
20

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 96

Tyr Tyr Thr Gln Tyr Ser Gln Thr Ile
1 5

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 97

Thr Tyr Thr Phe Leu Lys Glu Thr Phe
1 5

<210> 98
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 98

Val Phe Pro Arg Leu His Asn Val Leu Phe
1 5 10

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 99

Gln Tyr Ile Leu Ala Val Pro Val Leu
1 5

<210> 100
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 100

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

<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 101

Ile Tyr Ile Pro Val Leu Pro Pro His Leu
1 5 10

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 102

Val Tyr Pro Phe Glu Asn Phe Glu Phe
1 5

<210> 103
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 103

Asn Tyr Ile Pro Val Lys Asn Gly Lys Gln Phe
1 5 10

<210> 104
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 104

Ser Tyr Leu Thr Trp His Gln Gln Ile
1 5

<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 105

Ile Tyr Asn Glu Thr Ile Thr Asp Leu Leu
1 5 10

<210> 106
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 106

Ile Tyr Asn Glu Thr Val Arg Asp Leu Leu
1 5 10

<210> 107

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 107

Lys Tyr Phe Pro Tyr Leu Val Val Ile
1 5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 108

Pro Tyr Leu Val Val Ile His Thr Leu
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 109

Leu Phe Ile Thr Gly Gly Gln Phe Phe
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 110

Ser Tyr Pro Lys Ile Ile Glu Glu Phe
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 111

Val Tyr Val Gln Ile Leu Gln Lys Leu
1 5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 112

Ile Tyr Asn Phe Val Glu Ser Lys Leu
1 5

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 113

Ile Tyr Ser Phe His Thr Leu Ser Phe
1 5

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 114

Gln Tyr Leu Asp Gly Thr Trp Ser Leu
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 115

Arg Tyr Leu Asn Lys Ser Phe Val Leu
1 5

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 116

Ala Tyr Val Ile Ala Val His Leu Phe
1 5

<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 117

Ile Tyr Leu Ser Asp Leu Thr Tyr Ile
1 5

<210> 118
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 118

Lys Tyr Leu Asn Ser Val Gln Tyr Ile
1 5

<210> 119
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 119

Val Tyr Arg Val Tyr Val Thr Thr Phe
1 5

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 120

Gly Tyr Ile Glu His Phe Ser Leu Trp
1 5

<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 121

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

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 122

Glu Tyr Gln Ala Arg Ile Pro Glu Phe
1 5

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 123

Val Tyr Thr Pro Val Leu Glu His Leu
1 5

<210> 124
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 124

Thr Tyr Lys Asp Tyr Val Asp Leu Phe
1 5

<210> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 125

Val Phe Ser Arg Asp Phe Gly Leu Leu Val Phe
1 5 10

<210> 126
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 126

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

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 127

Gln Tyr Phe Thr Gly Asn Pro Leu Phe
1 5

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 128

Val Tyr Pro Phe Asp Trp Gln Tyr Ile
1 5

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 129

Lys Tyr Ile Asp Tyr Leu Met Thr Trp
1 5

<210> 130
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 130

Val Tyr Ala His Ile Tyr His Gln His Phe
1 5 10

<210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 131

Glu Tyr Leu Asp Arg Ile Gly Gln Leu Phe Phe
1 5 10

<210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 132

Arg Tyr Pro Ala Leu Phe Pro Val Leu
1 5

<210> 133
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 133

Lys Tyr Leu Glu Asp Met Lys Thr Tyr Phe
1 5 10

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 134

Ala Tyr Ile Pro Thr Pro Ile Tyr Phe
1 5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 135

Val Tyr Glu Ala Met Val Pro Leu Phe

1 5

<210> 136
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 136

Ile Tyr Pro Glu Trp Pro Val Val Phe Phe
1 5 10

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 137

Glu Tyr Leu His Asn Cys Ser Tyr Phe
1 5

<210> 138
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 138

Val Tyr Asn Ala Val Ser Thr Ser Phe
1 5

<210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 139

Ile Phe Gly Ile Phe Pro Asn Gln Phe
1 5

<210> 140
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 140

Arg Tyr Leu Ile Asn Ser Tyr Asp Phe
1 5

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 141

Ser Tyr Asn Gly His Leu Thr Ile Trp Phe
1 5 10

<210> 142
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 142

Val Tyr Val Asp Asp Ile Tyr Val Ile
1 5

<210> 143
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 143

Lys Tyr Ile Phe Gln Leu Asn Glu Ile
1 5

<210> 144
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 144

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

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 145

Val Tyr Ala Leu Lys Val Arg Thr Ile
1 5

<210> 146
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 146

Asn Tyr Tyr Glu Arg Ile His Ala Leu
1 5

<210> 147

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 147

Leu Tyr Leu Ala Phe Pro Leu Ala Phe
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 148

Ser Tyr Gly Thr Val Ser Gln Ile Phe
1 5

<210> 149
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 149

Ser Tyr Gly Thr Val Ser Gln Ile
1 5

<210> 150
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 150

Ile Tyr Ile Thr Arg Gln Phe Val Gln Phe
1 5 10

<210> 151
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 151

Ala Tyr Ile Ser Gly Leu Asp Val Phe
1 5

<210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 152

Lys Phe Phe Asp Asp Leu Gly Asp Glu Leu Leu Phe
1 5 10

<210> 153
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 153

Val Tyr Val Pro Phe Gly Gly Lys Ser Met Ile Thr Phe
1 5 10

<210> 154
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 154

Val Tyr Gly Val Pro Thr Pro His Phe
1 5

<210> 155
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 155

Ile Tyr Lys Trp Ile Thr Asp Asn Phe
1 5

<210> 156
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 156

Tyr Tyr Met Glu Leu Thr Lys Leu Leu Leu
1 5 10

<210> 157
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 157

Asp Tyr Ile Pro Ala Ser Gly Phe Ala Leu Phe
1 5 10

<210> 158
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 158

Ile Tyr Glu Glu Thr Arg Gly Val Leu Lys Val Phe
1 5 10

<210> 159
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 159

Ile Tyr Glu Glu Thr Arg Gly Val Leu
1 5

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 160

Arg Tyr Gly Asp Gly Gly Ser Ser Phe
1 5

<210> 161
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 161

Lys Tyr Pro Asp Ile Val Gln Gln Phe
1 5

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 162

Lys Tyr Thr Ser Tyr Ile Leu Ala Phe
1 5

<210> 163
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 163

Arg Tyr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Phe
1 5 10

<210> 164
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 164

His Tyr Val Pro Ala Thr Lys Val Phe
1 5

<210> 165
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 165

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

<210> 166
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 166

Phe Tyr Thr Leu Pro Phe His Leu Ile
1 5

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 167

Arg Tyr Gly Phe Tyr Tyr Val Glu Phe
1 5

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 168

Arg Tyr Leu Glu Ala Ala Leu Arg Leu
1 5

<210> 169
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 169

Asn Tyr Ile Thr Gly Lys Gly Asp Val Phe
1 5 10

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 170

Gln Tyr Pro Phe His Val Pro Leu Leu
1 5

<210> 171
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 171

Asn Tyr Glu Asp His Phe Pro Leu Leu
1 5

<210> 172
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 172

Val Phe Ile Phe Lys Gly Asn Glu Phe
1 5

<210> 173
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 173

Gln Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu
1 5

<210> 174
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 174

Val Tyr Glu Lys Asn Gly Tyr Ile Tyr Phe
1 5 10

<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 175

Leu Tyr Ser Pro Val Pro Phe Thr Leu
1 5

<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 176

Phe Tyr Ile Asn Gly Gln Tyr Gln Phe
1 5

<210> 177
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 177

Val Tyr Phe Lys Ala Gly Leu Asp Val Phe
1 5 10

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 178

Asn Tyr Ser Ser Ala Val Gln Lys Phe
1 5

<210> 179
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 179

Thr Tyr Ile Pro Val Gly Leu Gly Arg Leu Leu
1 5 10

<210> 180
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 180

Lys Tyr Leu Gln Val Val Gly Met Phe
1 5

<210> 181
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 181

Val Tyr Pro Pro Tyr Leu Asn Tyr Leu
1 5

<210> 182
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 182

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

<210> 183
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 183

Pro Tyr Leu Gln Asp Val Pro Arg Ile
1 5

<210> 184
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 184

Ile Tyr Ser Val Gly Ala Phe Glu Asn Phe
1 5 10

<210> 185
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 185

Gln Tyr Leu Val His Val Asn Asp Leu
1 5

<210> 186
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 186

Val Phe Thr Thr Ser Ser Asn Ile Phe
1 5

<210> 187

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 187

Ala Tyr Ala Ala Asn Val His Tyr Leu
1 5

<210> 188
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 188

Gly Tyr Lys Thr Phe Phe Asn Glu Phe
1 5

<210> 189
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 189

Ala Tyr Phe Lys Gln Ser Ser Val Phe
1 5

<210> 190
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 190

Leu Tyr Ser Glu Leu Thr Glu Thr Leu
1 5

<210> 191
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 191

Thr Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe
1 5 10

<210> 192
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 192

Arg Tyr Ser Thr Phe Ser Glu Ile Phe
1 5

<210> 193
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 193

Leu Tyr Leu Glu Asn Asn Ala Gln Thr Gln Phe
1 5 10

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 194

Val Tyr Gln Ser Leu Ser Asn Ser Leu
1 5

<210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195

Ala Tyr Ile Lys Gly Gly Trp Ile Leu
1 5

<210> 196
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 196

Gly Tyr Ile Arg Gly Ser Trp Gln Phe
1 5

<210> 197
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 197

Ile Phe Thr Asp Ile Phe His Tyr Leu
1 5

<210> 198
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 198

Asp Tyr Val Gly Phe Thr Leu Lys Ile
1 5

<210> 199
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 199

Ser Tyr Leu Asn His Leu Asn Asn Leu
1 5

<210> 200
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 200

Val Phe Ile His His Leu Pro Gln Phe
1 5

<210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 201

Gly Tyr Asn Pro Asn Arg Val Phe Phe
1 5

<210> 202
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 202

Arg Tyr Val Glu Gly Ile Val Ser Leu
1 5

<210> 203
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 203

Val Tyr Asn Val Glu Val Lys Asn Ala Glu Phe
1 5 10

<210> 204
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 204

Glu Tyr Leu Ser Thr Cys Ser Lys Leu
1 5

<210> 205
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 205

Val Tyr Pro Val Val Leu Asn Gln Ile
1 5

<210> 206
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 206

Asn Tyr Leu Asp Val Ala Thr Phe Leu
1 5

<210> 207
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 207

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

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 208

Thr Tyr Leu Glu Lys Ile Asp Gly Phe
1 5

<210> 209
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 209

Ala Phe Ile Glu Thr Pro Ile Pro Leu Phe
1 5 10

<210> 210
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 210

Ile Tyr Ala Gly Val Gly Glu Phe Ser Phe
1 5 10

<210> 211
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 211

Val Phe Lys Ser Glu Gly Ala Tyr Phe
1 5

<210> 212
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 212

Ser Tyr Ala Pro Pro Ser Glu Asp Leu Phe
1 5 10

<210> 213
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 213

Ser Tyr Ala Pro Pro Ser Glu Asp Leu Phe Leu
1 5 10

<210> 214
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 214

Lys Tyr Leu Met Glu Leu Thr Leu Ile
1 5

<210> 215
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 215

Ser Tyr Val Ala Ser Phe Phe Leu Leu
1 5

<210> 216
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 216

Phe Tyr Val Asn Val Lys Glu Gln Phe
1 5

<210> 217
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 217

Ile Tyr Ile Ser Asn Ser Ile Tyr Phe
1 5

<210> 218
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 218

Leu Tyr Ser Glu Leu Asn Lys Trp Ser Phe
1 5 10

<210> 219
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 219

Ser Tyr Leu Lys Ala Val Phe Asn Leu
1 5

<210> 220
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 220

Ser Tyr Ser Glu Ile Lys Asp Phe Leu
1 5

<210> 221
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 221

Lys Tyr Ile Gly Asn Leu Asp Leu Leu
1 5

<210> 222
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 222

His Tyr Ser Thr Leu Val His Met Phe
1 5

<210> 223
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 223

Thr Phe Ile Thr Gln Ser Pro Leu Leu
1 5

<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 224

Pro Tyr Phe Phe Ala Asn Gln Glu Phe
1 5

<210> 225
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 225

Thr Tyr Thr Asn Thr Leu Glu Arg Leu
1 5

<210> 226
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 226

Met Tyr Leu Lys Leu Val Gln Leu Phe
1 5

<210> 227

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 227

Ile Tyr Arg Phe Ile Thr Glu Arg Phe
1 5

<210> 228
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 228

Ile Tyr Gln Tyr Val Ala Asp Asn Phe
1 5

<210> 229
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 229

Ile Tyr Gln Phe Val Ala Asp Ser Phe
1 5

<210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 230

Thr Tyr Gly Met Val Met Val Thr Phe
1 5

<210> 231
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 231

Ala Phe Ala Asp Val Ser Val Lys Phe
1 5

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 232

Tyr Tyr Leu Ser Asp Ser Pro Leu Leu

1 5

<210> 233
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 233

Gln Tyr Leu Thr Ala Ala Ala Leu His Asn Leu
1 5 10

<210> 234
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 234

Ser Tyr Leu Pro Ala Ile Trp Leu Leu
1 5

<210> 235
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 235

Val Tyr Lys Asp Ser Ile Tyr Tyr Ile
1 5

<210> 236
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 236

Val Tyr Leu Pro Lys Ile Pro Ser Trp
1 5

<210> 237
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 237

Lys Tyr Val Gly Gln Leu Ala Val Leu
1 5

<210> 238
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 238

Ser Tyr Leu Glu Lys Val Arg Gln Leu
1 5

<210> 239
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 239

Val Tyr Ala Ile Phe Arg Ile Leu Leu
1 5

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 240

Tyr Tyr Phe Phe Val Gln Glu Lys Ile
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 241

Ser Tyr Val Lys Val Leu His His Leu
1 5

<210> 242
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 242

Val Tyr Gly Glu Pro Arg Glu Leu Leu
1 5

<210> 243
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 243

Ser Tyr Leu Glu Leu Ala Asn Thr Leu
1 5

<210> 244
<211> 12

<212> PRT
<213> 智人

<400> 244

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

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 245

Leu Tyr Pro Gln Leu Phe Val Val Leu
1 5

<210> 246
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 246

Lys Tyr Leu Ser Val Gln Leu Thr Leu
1 5

<210> 247
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 247

Ser Phe Thr Lys Thr Ser Pro Asn Phe
1 5

<210> 248
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 248

Ala Phe Pro Thr Phe Ser Val Gln Leu
1 5

<210> 249
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 249

Arg Tyr His Pro Thr Thr Cys Thr Ile
1 5

<210> 250
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 250

Lys Tyr Pro Asp Ile Ala Ser Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 251
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 251

Val Tyr Thr Lys Ala Leu Ser Ser Leu
1 5

<210> 252
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<400> 252

Ala Phe Gly Gln Glu Thr Asn Val Pro Leu Asn Asn Phe
1 5 10

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 253

Ile Tyr Gly Phe Phe Asn Glu Asn Phe
1 5

<210> 254
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 254

Lys Tyr Leu Glu Ser Ser Ala Thr Phe
1 5

<210> 255
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 255

Val Tyr Gln Lys Ile Ile Leu Lys Phe
1 5

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 256

Val Phe Gly Lys Ser Ala Tyr Leu Phe
1 5

<210> 257
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 257

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

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 258

Ala Tyr Ala Gln Leu Gly Tyr Leu Leu
1 5

<210> 259
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 259

Tyr Phe Ile Lys Ser Pro Pro Ser Gln Leu Phe
1 5 10

<210> 260
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 260

Val Tyr Met Asn Val Met Thr Arg Leu
1 5

<210> 261
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 261

Gly Tyr Ile Lys Leu Ile Asn Phe Ile
1 5

<210> 262
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 262

Val Tyr Ser Ser Gln Phe Glu Thr Ile
1 5

<210> 263
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 263

Arg Tyr Ile Leu Glu Asn His Asp Phe
1 5

<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 264

Leu Tyr Thr Glu Thr Arg Leu Gln Phe
1 5

<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 265

Ser Tyr Leu Asn Glu Ala Phe Ser Phe
1 5

<210> 266
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 266

Lys Tyr Thr Asp Trp Thr Glu Phe Leu
1 5

<210> 267
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 267

Ser Phe Leu Asn Ile Glu Lys Thr Glu Ile Leu Phe
1 5 10

<210> 268
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 268

Ile Phe Ile Thr Lys Ala Leu Gln Ile
1 5

<210> 269
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 269

Gln Tyr Pro Tyr Leu Gln Ala Phe Phe
1 5

<210> 270
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 270

Tyr Tyr Ser Gln Glu Ser Lys Val Leu Tyr Leu
1 5 10

<210> 271
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 271

Arg Phe Leu Met Lys Ser Tyr Ser Phe
1 5

<210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 272

Arg Tyr Val Phe Pro Leu Pro Tyr Leu

1 5

<210> 273
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 273

Ile Tyr Gly Glu Lys Leu Gln Phe Ile Phe
1 5 10

<210> 274
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 274

Lys Gln Leu Asp Ile Ala Asn Tyr Glu Leu Phe
1 5 10

<210> 275
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 275

Lys Tyr Gly Thr Leu Asp Val Thr Phe
1 5

<210> 276
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 276

Gln Tyr Leu Asp Val Leu His Ala Leu
1 5

<210> 277
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 277

Phe Tyr Thr Phe Pro Phe Gln Gln Leu
1 5

<210> 278
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 278

Lys Tyr Val Asn Leu Val Met Tyr Phe
1 5

<210> 279
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 279

Val Trp Leu Pro Ala Ser Val Leu Phe
1 5

<210> 280
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 280

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

<210> 281
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 281

Asn Tyr Ser Pro Gly Leu Val Ser Leu Ile Leu
1 5 10

<210> 282
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 282

Asn Tyr Leu Val Asp Pro Val Thr Ile
1 5

<210> 283
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 283

Glu Tyr Gln Glu Ile Phe Gln Gln Leu
1 5

<210> 284
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 284

Asp Tyr Leu Lys Asp Pro Val Thr Ile
1 5

<210> 285
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 285

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

<210> 286
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 286

Ser Tyr Gly Thr Ile Leu Ser His Ile
1 5

<210> 287
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 287

Ile Tyr Asn Pro Asn Leu Leu Thr Ala Ser Lys Phe
1 5 10

<210> 288
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 288

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

<210> 289
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 289

Phe Phe His Glu Gly Gln Tyr Val Phe
1 5

<210> 290
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 290

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

<210> 291
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 291

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

<210> 292
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 292

Phe Tyr Pro Gln Ile Ile Asn Thr Phe
1 5

<210> 293
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 293

Val Tyr Pro His Phe Ser Thr Thr Asn Leu Ile
1 5 10

<210> 294
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 294

Arg Phe Pro Val Gln Gly Thr Val Thr Phe
1 5 10

<210> 295
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 295

Ser Tyr Leu Val Ile His Glu Arg Ile
1 5

<210> 296
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 296

Ser Tyr Gln Val Ile Phe Gln His Phe
1 5

<210> 297
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 297

Thr Tyr Ile Asp Thr Arg Thr Val Phe
1 5

<210> 298
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 298

Ala Tyr Lys Ser Glu Val Val Tyr Phe
1 5

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 299

Lys Tyr Gln Tyr Val Leu Asn Glu Phe
1 5

<210> 300
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 300

Thr Tyr Pro Ser Gln Leu Pro Ser Leu
1 5

<210> 301
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 301

Lys Phe Asp Asp Val Thr Met Leu Phe
1 5

<210> 302
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 302

Leu Tyr Leu Pro Val His Tyr Gly Phe
1 5

<210> 303
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 303

Leu Tyr Ser Val Ile Lys Glu Asp Phe
1 5

<210> 304
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 304

Glu Tyr Asn Glu Val Ala Asn Leu Phe
1 5

<210> 305
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 305

Asn Tyr Glu Asn Lys Gln Tyr Leu Phe
1 5

<210> 306
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 306

Val Tyr Pro Ala Glu Gln Pro Gln Ile
1 5

<210> 307
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 307

Gly Tyr Ala Phe Thr Leu Pro Leu Phe
1 5

<210> 308
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 308

Thr Phe Asp Gly His Gly Val Phe Phe
1 5

<210> 309
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 309

Lys Tyr Tyr Arg Gln Thr Leu Leu Phe
1 5

<210> 310
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 310

Ile Tyr Ala Pro Thr Leu Leu Val Phe
1 5

<210> 311
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 311

Glu Tyr Leu Gln Asn Leu Asn His Ile
1 5

<210> 312
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 312

Ser Tyr Thr Ser Val Leu Ser Arg Leu

1 5

<210> 313
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 313

Lys Tyr Thr His Phe Ile Gln Ser Phe
1 5

<210> 314
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 314

Arg Tyr Phe Lys Gly Asp Tyr Ser Ile
1 5

<210> 315
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 315

Phe Tyr Ile Pro His Val Pro Val Ser Phe
1 5 10

<210> 316
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 316

Val Tyr Phe Glu Gly Ser Asp Phe Lys Phe
1 5 10

<210> 317
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 317

Val Phe Asp Thr Ser Ile Ala Gln Leu Phe
1 5 10

<210> 318
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 318

Thr Tyr Ser Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 319
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 319

Lys Tyr Ser Asp Val Lys Asn Leu Ile
1 5

<210> 320
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 320

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

<210> 321
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 321

Ser Leu Trp Phe Lys Pro Glu Glu Leu
1 5

<210> 322
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 322

Ala Leu Val Ser Gly Gly Val Ala Gln Ala
1 5 10

<210> 323
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 323

Ile Leu Ser Val Val Asn Ser Gln Leu
1 5

<210> 324

<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 324

Ala Ile Phe Asp Phe Cys Pro Ser Val
1 5

<210> 325
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 325

Arg Leu Leu Pro Lys Val Gln Glu Val
1 5

<210> 326
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 326

Ser Leu Leu Pro Leu Val Trp Lys Ile
1 5

<210> 327
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 327

Ser Ile Gly Asp Ile Phe Leu Lys Tyr
1 5

<210> 328
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 328

Ser Val Asp Ser Ala Pro Ala Ala Val
1 5

<210> 329
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 329

Phe Ala Trp Glu Pro Ser Phe Arg Asp Gln Val
1 5 10

<210> 330
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 330

Phe Leu Trp Pro Lys Glu Val Glu Leu
1 5

<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 331

Ala Ile Trp Lys Glu Leu Ile Ser Leu
1 5

<210> 332
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 332

Ala Val Thr Lys Tyr Thr Ser Ala Lys
1 5

<210> 333
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 333

Gly Thr Phe Leu Glu Gly Val Ala Lys
1 5

<210> 334
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 334

Gly Arg Ala Asp Ala Leu Arg Val Leu
1 5

<210> 335
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 335

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

<210> 336
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 336

Gly Leu Met Asp Gly Ser Pro His Phe Leu
1 5 10

<210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 337

Lys Val Leu Gly Lys Ile Glu Lys Val
1 5

<210> 338
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 338

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

<210> 339
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 339

Val Leu Gly Pro Gly Pro Pro Pro Leu
1 5

<210> 340
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 340

Ser Val Ala Lys Thr Ile Leu Lys Arg
1 5

<210> 341
<211> 9
<212> PRT

<213> 智人

<400> 341

Ser Tyr Leu Thr Gln His Gln Arg Ile
1 5

<210> 342
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 342

Asn Tyr Ala Phe Leu His Arg Thr Leu
1 5

<210> 343
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 343

Asn Tyr Leu Gly Gly Thr Ser Thr Ile
1 5

<210> 344
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 344

Glu Tyr Asn Ser Asp Leu His Gln Phe
1 5

<210> 345
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 345

Glu Tyr Asn Ser Asp Leu His Gln Phe Phe
1 5 10

<210> 346
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 346

Ile Tyr Val Ile Pro Gln Pro His Phe
1 5

<210> 347
<211> 8
<212> PRT
<213> 智人

<400> 347

Val Tyr Ala Glu Val Asn Ser Leu
1 5

<210> 348
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 348

Ile Tyr Leu Glu His Thr Glu Ser Ile
1 5

<210> 349
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 349

Gln Tyr Ser Ile Ile Ser Asn Val Phe
1 5

<210> 350
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 350

Lys Tyr Gly Asn Phe Ile Asp Lys Leu
1 5

<210> 351
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 351

Ile Phe His Glu Val Pro Leu Lys Phe
1 5

<210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 352

Gln Tyr Gly Gly Asp Leu Thr Asn Thr Phe
1 5 10

<210> 353
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 353

Thr Tyr Gly Lys Ile Asp Leu Gly Phe
1 5

<210> 354
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 354

Val Tyr Asn Glu Gln Ile Arg Asp Leu Leu
1 5 10

<210> 355
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 355

Ile Tyr Val Thr Gly Gly His Leu Phe
1 5

<210> 356
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 356

Asn Tyr Met Pro Gly Gln Leu Thr Ile
1 5

<210> 357
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 357

Gln Phe Ile Thr Ser Thr Asn Thr Phe
1 5

<210> 358
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 358

Tyr Tyr Ser Glu Val Pro Val Lys Leu
1 5

<210> 359
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 359

Asn Tyr Gly Val Leu His Val Thr Phe
1 5

<210> 360
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 360

Val Phe Ser Pro Asp Gly His Leu Phe
1 5

<210> 361
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 361

Thr Tyr Ala Asp Ile Gly Gly Leu Asp Asn Gln Ile
1 5 10

<210> 362
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 362

Val Tyr Asn Tyr Ala Glu Gln Thr Leu
1 5

<210> 363
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 363

Ser Tyr Ala Glu Leu Gly Thr Thr Ile
1 5

<210> 364

<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 364

Lys Tyr Leu Asn Glu Asn Gln Leu Ser Gln Leu
1 5 10

<210> 365
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 365

Val Phe Ile Asp His Pro Val His Leu
1 5

<210> 366
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 366

Gln Tyr Leu Glu Leu Ala His Ser Leu
1 5

<210> 367
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 367

Leu Tyr Gln Asp His Met Gln Tyr Ile
1 5

<210> 368
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 368

Lys Tyr Gln Asn Val Lys His Asn Leu
1 5

<210> 369
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 369

Val Tyr Thr His Glu Val Val Thr Leu
1 5

<210> 370
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 370

Arg Phe Ile Gly Ile Pro Asn Gln Phe
1 5

<210> 371
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 371

Ala Tyr Ser His Leu Arg Tyr Val Phe
1 5

<210> 372
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 372

Val Tyr Val Ile Glu Pro His Ser Met Glu Phe
1 5 10

<210> 373
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 373

Gly Tyr Ile Ser Asn Gly Glu Leu Phe
1 5

<210> 374
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 374

Val Phe Leu Pro Arg Val Thr Glu Leu
1 5

<210> 375
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 375

Lys Tyr Thr Asp Tyr Ile Leu Lys Ile
1 5

<210> 376
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 376

Val Tyr Thr Pro Val Ala Ser Arg Gln Ser Leu
1 5 10

<210> 377
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 377

Gln Tyr Thr Pro His Ser His Gln Phe
1 5

<210> 378
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 378

Val Tyr Ile Ala Glu Leu Glu Lys Ile
1 5

<210> 379
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 379

Val Phe Ile Ala Gln Gly Tyr Thr Leu
1 5

<210> 380
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 380

Val Tyr Thr Gly Ile Asp His His Trp
1 5

<210> 381
<211> 9

<212> PRT
<213> 智人

<400> 381

Lys Tyr Pro Ala Ser Ser Ser Val Phe
1 5

<210> 382
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 382

Ala Tyr Leu Pro Pro Leu Gln Gln Val Phe
1 5 10

<210> 383
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 383

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

<210> 384
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 384

Arg Tyr Phe Asp Val Gly Leu His Asn Phe
1 5 10

<210> 385
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 385

Gln Tyr Ile Glu Glu Leu Gln Lys Phe
1 5

<210> 386
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 386

Thr Phe Ser Asp Val Glu Ala His Phe
1 5

<210> 387
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 387

Lys Tyr Thr Glu Lys Leu Glu Glu Ile
1 5

<210> 388
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 388

Ile Tyr Gly Glu Lys Thr Tyr Ala Phe
1 5

<210> 389
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 389

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

<210> 390
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 390

Arg Tyr Leu Trp Ala Thr Val Thr Ile
1 5

<210> 391
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 391

Leu Tyr Gln Ile Leu Gln Gly Ile Val Phe
1 5 10

<210> 392
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 392

Arg Tyr Leu Asp Ser Leu Lys Ala Ile Val Phe
1 5 10

<210> 393
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 393

Lys Tyr Ile Glu Ala Ile Gln Trp Ile
1 5

<210> 394
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 394

Phe Tyr Gln Pro Lys Ile Gln Gln Phe
1 5

<210> 395
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 395

Leu Tyr Ile Asn Lys Ala Asn Ile Trp
1 5

<210> 396
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 396

Tyr Tyr His Phe Ile Phe Thr Thr Leu
1 5

<210> 397
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 397

Ile Tyr Asn Gly Lys Leu Phe Asp Leu
1 5

<210> 398
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 398

Ile Tyr Asn Gly Lys Leu Phe Asp Leu Leu
1 5 10

<210> 399
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 399

Ser Tyr Ile Asp Val Leu Pro Glu Phe
1 5

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 400

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu
1 5

<210> 401
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 401

Val Phe Met Lys Asp Gly Phe Phe Tyr Phe
1 5 10

<210> 402
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 402

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

<210> 403
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 403

Thr Tyr Lys Tyr Val Asp Ile Asn Thr Phe
1 5 10

<210> 404
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 404

Arg Tyr Leu Glu Lys Phe Tyr Gly Leu
1 5

<210> 405
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 405

Asn Tyr Pro Lys Ser Ile His Ser Phe
1 5

<210> 406
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 406

Thr Tyr Ser Glu Lys Thr Thr Leu Phe
1 5

<210> 407
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 407

Val Tyr Gly Ile Arg Leu Glu His Phe
1 5

<210> 408
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 408

Gln Tyr Ala Ser Arg Phe Val Gln Leu
1 5

<210> 409
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 409

Tyr Phe Ile Ser His Val Leu Ala Phe

1 5

<210> 410
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 410

Arg Phe Leu Ser Gly Ile Ile Asn Phe
1 5

<210> 411
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 411

Val Tyr Ile Gly His Thr Ser Thr Ile
1 5

<210> 412
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 412

Ser Tyr Asn Pro Leu Trp Leu Arg Ile
1 5

<210> 413
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 413

Asn Tyr Leu Leu Tyr Val Ser Asn Phe
1 5

<210> 414
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 414

Met Tyr Pro Tyr Ile Tyr His Val Leu
1 5

<210> 415
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 415

Ser Tyr Gln Lys Val Ile Glu Leu Phe
1 5

<210> 416
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 416

Ala Tyr Ser Asp Gly His Phe Leu Phe
1 5

<210> 417
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 417

Val Tyr Lys Val Val Gly Asn Leu Leu
1 5

<210> 418
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 418

Glu Leu Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val
1 5 10

<210> 419
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 419

Tyr Leu Leu Pro Ala Ile Val His Ile
1 5

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種肽或其藥用鹽，該肽由 SEQ ID NO：236的氨基酸序列所組成。

【第2項】 如請求項 1 所述的肽或其藥用鹽，其中該肽有能力與 MHC I 類分子結合，以及其中該肽與該 MHC 結合時能夠被 CD8 T 細胞識別。

【第3項】 如請求項 1 所述的肽或其藥用鹽，其中該肽被修飾及/或包含非肽鍵。

【第4項】 如請求項 1 所述的肽或其藥用鹽，其中該肽為融合蛋白的一部分，包含 HLA-DR 抗原相關不變鏈(Ii)的 N-端氨基酸。

【第5項】 一種核酸，編碼如請求項 1 所述的肽。

【第6項】 一種表達載體，表達如請求項 5 所述的核酸。

【第7項】 一種重組宿主細胞，含有如請求項 1 至 4 中任一項所述的肽、如請求項 5 所述的核酸、如請求項 6 所述的表達載體，其中該重組宿主細胞為抗原提呈細胞。

【第8項】 一種製備如請求項 1 至 4 中任一項所述的肽的方法，該方法包括培養如請求項 7 所述的重組宿主細胞，該重組宿主細胞提呈如請求項 1 至 4 中任一項所述的肽，或表達如請求項 5 所述的核酸或如請求項 6 所述的表達載體，以及從該重組宿主細胞或該重組宿

主細胞的培養基中分離出該肽。

【第9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 MHC I 類分子進行體外連接足夠的一段時間，從而以一抗原特異性方式活化所述 T 細胞，該等人 MHC I 類分子是表達在合適的抗原提呈細胞表面上或類比抗原提呈細胞的人工構築體表面上，其中所述抗原為如請求項 1 至 3 中任一項所述的肽。

【第10項】 一種活化的 T 淋巴細胞，以如請求項 9 所述的方法製成，該活化的 T 淋巴細胞選擇性地識別一細胞，該細胞提呈一多肽，該多肽包含如請求項 1 至 3 中任一項給定的氨基酸序列。

【第11項】 一種有效量的如請求項 10 定義的活化的 T 淋巴細胞用於製造一藥物的用途，該藥物用於殺滅一患者體內的靶向細胞，其中該等靶向細胞提呈一多肽，該多肽包含如請求項 1 至 3 中任一項所述的氨基酸序列。

【第12項】 一種抗體，當如請求項 1 至 4 中任一項所述的肽與 MHC I 類分子結合時，該抗體特異性地識別該肽。

【第13項】 一種如請求項 1 至 4 中任一項所述的肽、如請求項 5 所述的核酸、如請求項 6 所述的表達載體、

如請求項7所述的重組宿主細胞、如請求項10所述的活化的T淋巴細胞或如請求項12所述的抗體在製造抗癌藥劑中的用途。

【第14項】 如請求項13所述的用途，其中該癌症為選自下述所組成的組：腦膠質細胞瘤、乳腺癌、結直腸癌、腎細胞癌、慢性淋巴細胞性白血病、肝細胞癌、非小細胞和小細胞肺癌、急性骨髓性白血病、卵巢癌、胰腺癌以及包括胃食管交界癌的食管癌。

【第15項】 一種藥盒套件，包括：

一容器，包含溶液或凍乾形式的一藥物組合物，該藥物組合物含有如請求項1至4中任一項所述的肽、如請求項5所述的核酸、如請求項6所述的表達載體、如請求項7所述的重組宿主細胞、如請求項10所述的活化的T淋巴細胞或如請求項12所述的抗體。

【第16項】 如請求項15所述的藥盒套件，進一步包括緩衝劑、稀釋劑、過濾液、針或注射器中的一或多個。

【第17項】 一種T細胞受體，其與HLA配體反應，其中該配體具有SEQ ID NO：236的氨基酸序列。

【第18項】 如請求項17所述的T細胞受體，其中該T細胞受體為可溶性分子。

【第19項】 如請求項18所述的T細胞受體，其中該配體為肽-MHC複合體的一部分。

【第20項】 一種核酸，編碼如請求項17至19中任一項所述的T細胞受體。

【第21項】 一種表達載體，能表達如請求項20所述的核酸。

【第22項】 一種宿主細胞，含有如請求項20所述的核酸，或含有編碼如請求項12所述的抗體的核酸，或含有如請求項21所述的表達載體。

【第23項】 一種製備如請求項17至19中任一項所述的T細胞受體的方法，所述方法包括培養如請求項22所述的宿主細胞，以及從該宿主細胞及/或其培養基中分離出該T細胞受體。

【第24項】 一種藥物組合物，包括至少一種活性成分，該成分選自以下項組成的組：

a）一肽，該肽具有SEQ ID NO：236的氨基酸序列；

b）一T細胞受體，與如a)所述的肽及/或肽-MHC I類複合體產生反應；

c）一融合蛋白，包含如a)所述的肽以及HLA-DR抗原相關不變鏈(Ii)的第1至80個N-端氨基酸；

d）一核酸或一表達載體，該核酸編碼a)至c)中的任一項，該表達載體包含該核酸；

e）一宿主細胞，包括d)的表達載體；

f）一活化的T淋巴細胞，透過下列方法獲得：該方法包括將T細胞與如a)所述的肽進行體外連接足夠的一段時間，從而以一抗原特異性方式活化所述T細胞，該如a)所述的肽在合適的抗原提呈細胞表面上表達；

g）一抗體或可溶性T細胞受體，與a)中的肽及/或肽-MHC I類複合體及/或提呈如a)所述的肽的細胞反應，並有可能透過與免疫活化結構域或毒素融合而修飾；以及

h）一如a)至g)中任一項所述的共軛或標記之肽以及一藥用載體。

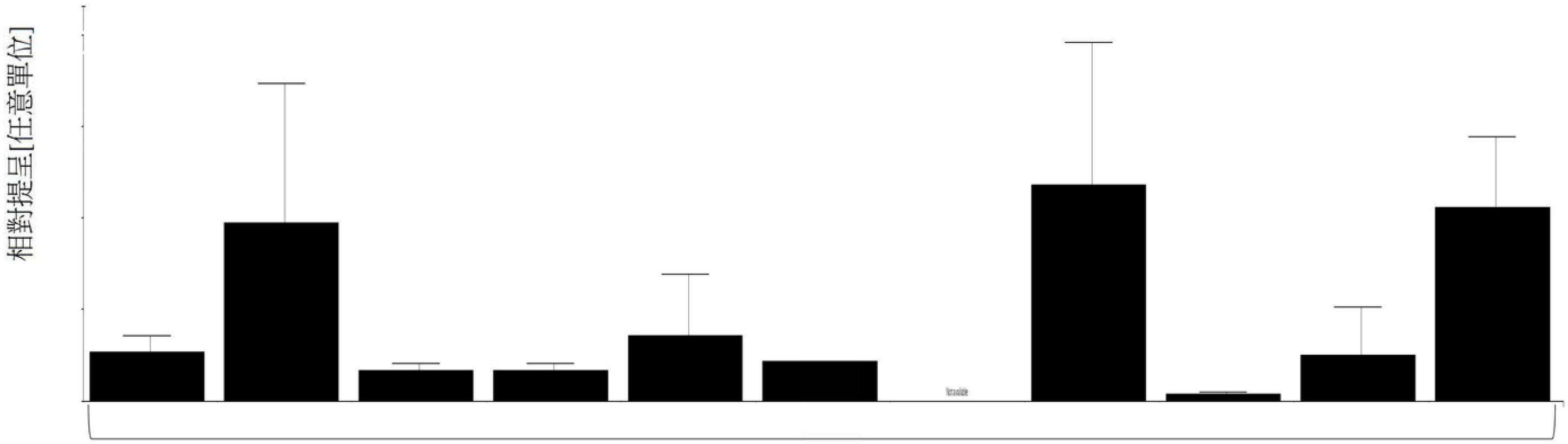
【發明圖式】

圖 1A
肽：LLLPLSPSLG (A*02)
SEQ ID NO: 33
正常組織
細胞系
癌組織
相對提呈[任意單位]
肽檢測到在1細胞系（1胰腺癌），1正常組織（1甲狀腺），22癌組織（5腦癌，1乳腺癌，1結腸癌，1食管癌，1膽囊癌，1肝癌，1胰腺癌，1胃癌）（從左到右）

圖 1B

肽：NYIPVKNGKQF (A*24)

SEQ ID NO: 103



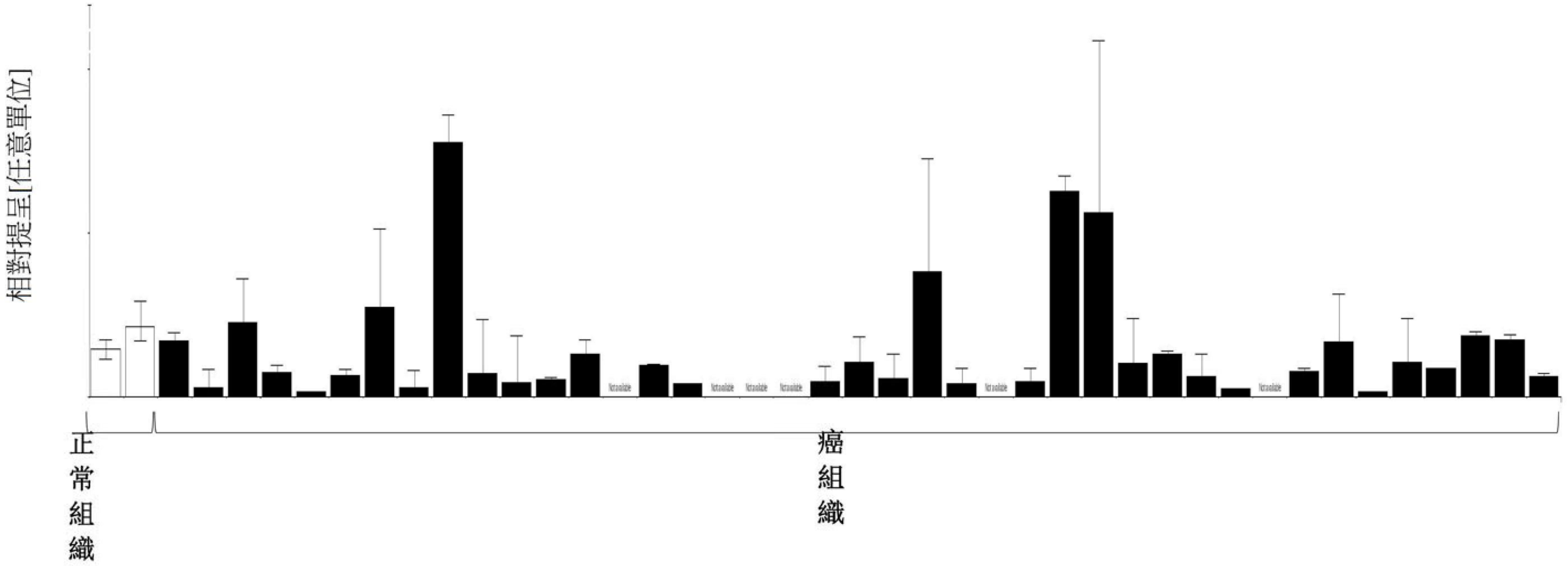
肽檢測到在

11 癌組織（**1** 腦癌，**1** 肝癌，**8** 肺癌，**1** 攝護腺癌）（從左到右）

圖 1C

肽：EYLDRIGQLFF (A*24)

SEQ ID NO: 131



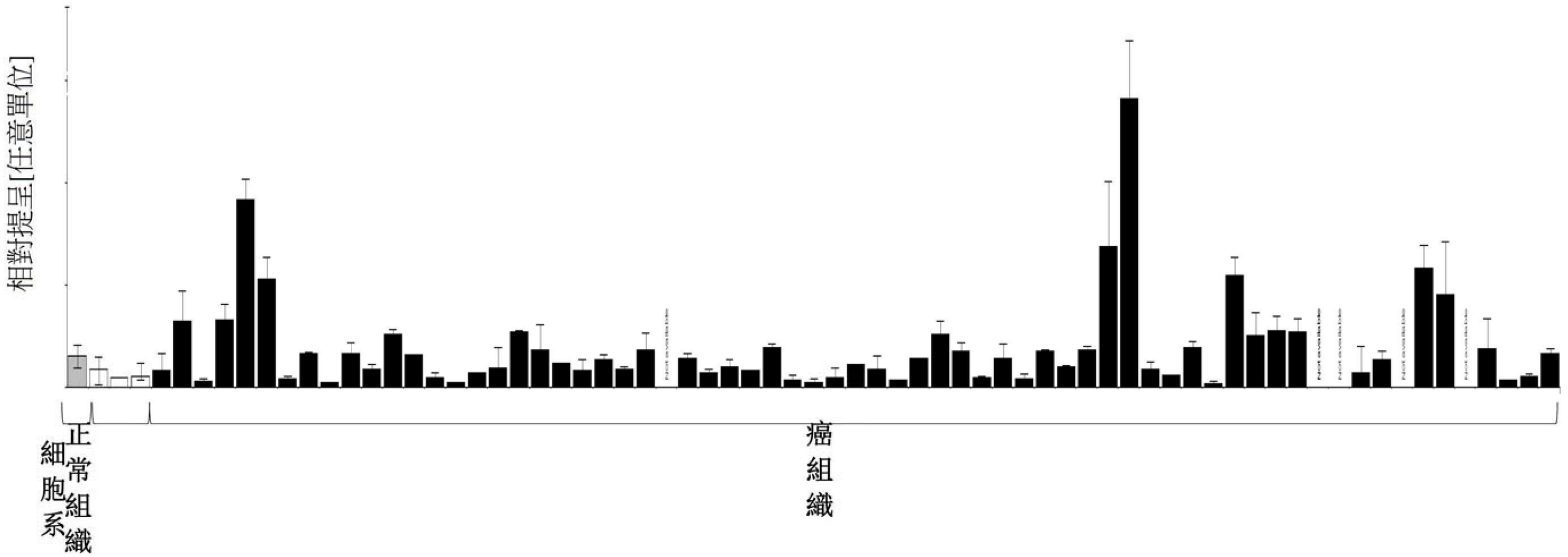
肽檢測到在

2 正常組織（**1** 腎，**1** 肺），**41** 癌組織（**2** 腦癌，**1** 腎癌，**3** 肝癌，**29** 肺癌，**2** 攝護腺癌，**4** 胃癌）（從左到右）

圖 1D

肽：FYINGQYQF (A*24)

SEQ ID NO: 176

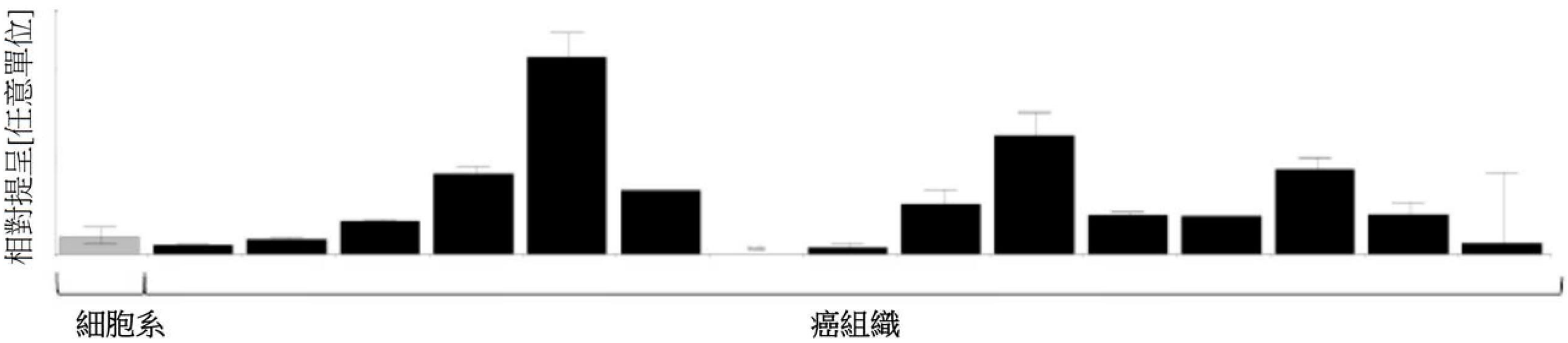


肽檢測到在

1 細胞系（**1** 攝護腺），**3** 正常組織（**1** 腎臟，**1** 腦垂體，**1** 皮膚），**67** 癌組織（**4** 腦癌，**2** 肝癌，**42** 肺癌，**12** 攝護腺癌，**7** 胃癌）（從左到右）

圖 1E

肽： HLYNNEEQV (A*02)
SEQ ID NO: 16

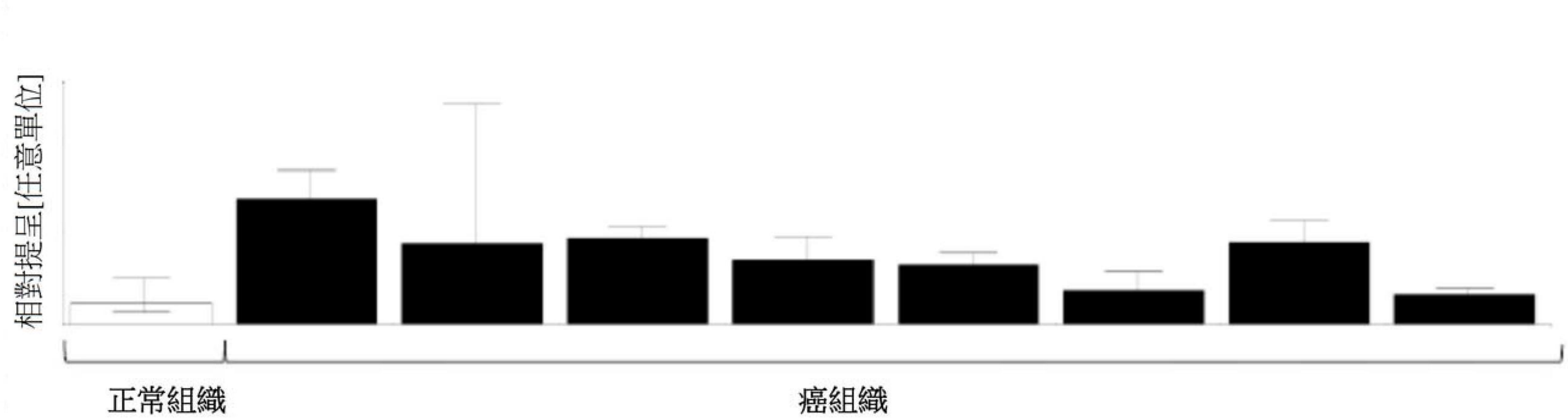


肽檢測到在
1細胞系（胰腺），15癌組織（1膽管癌，1食管癌，6肝癌，5肺癌，2膀胱癌）（從左到右）

圖 1F

肽： YVLPKLYVKL (A*02)

SEQ ID NO: 35

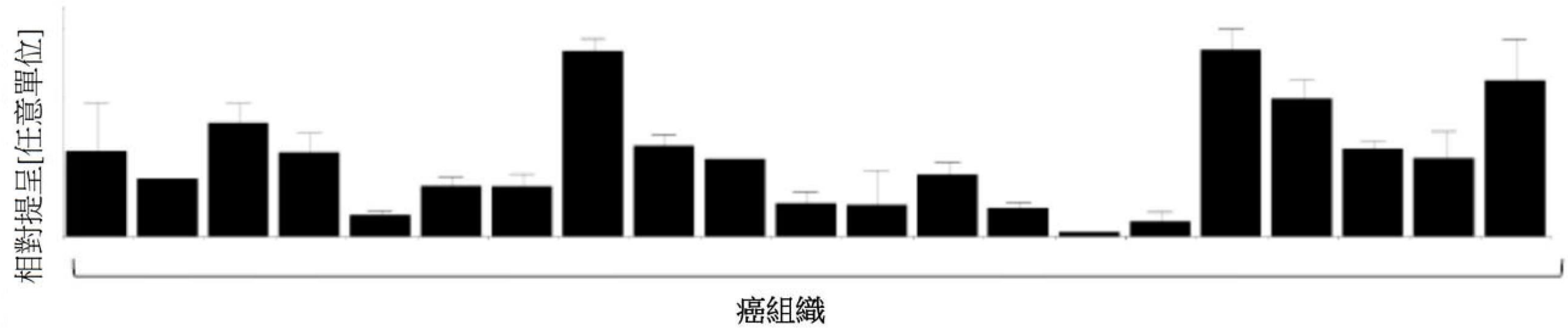


肽檢測到在
1正常組織（1白細胞樣本），8癌組織（1頭頸部癌，3白細胞白血病癌症，1骨髓細胞癌，1膽囊癌，1結腸癌，1淋巴結癌）（從左到右）

圖 1G

肽： SLLALPQDLQA (A*02)

SEQ ID NO: 40

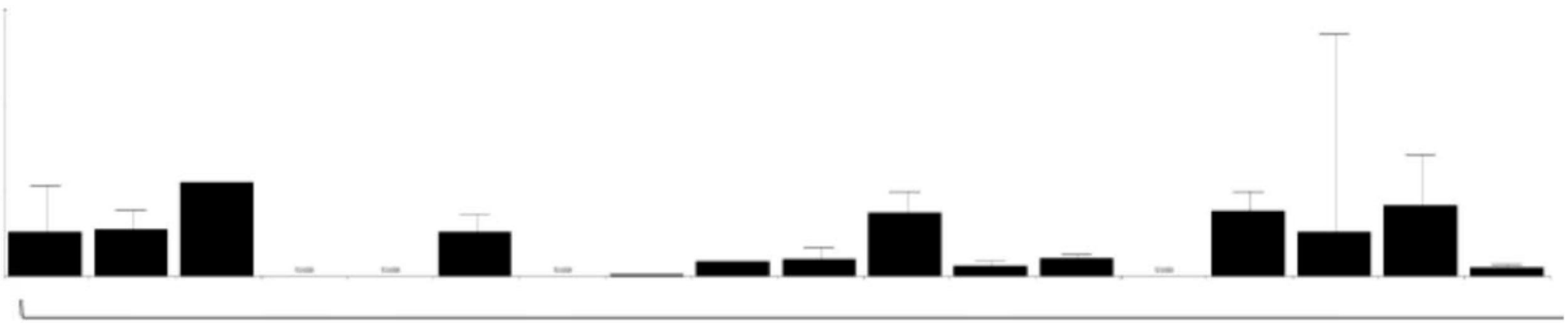


肽檢測到在
21癌組織（**1**膽管癌，**1**乳腺癌，**3**結腸癌，**1**直腸癌，**6**肺癌，**2**卵巢癌，**1**攝護腺癌，**3**膀胱癌，**3**子宮癌）（從左到右）

圖 1H

肽： VLSPFILTL (A*02)

SEQ ID NO: 42



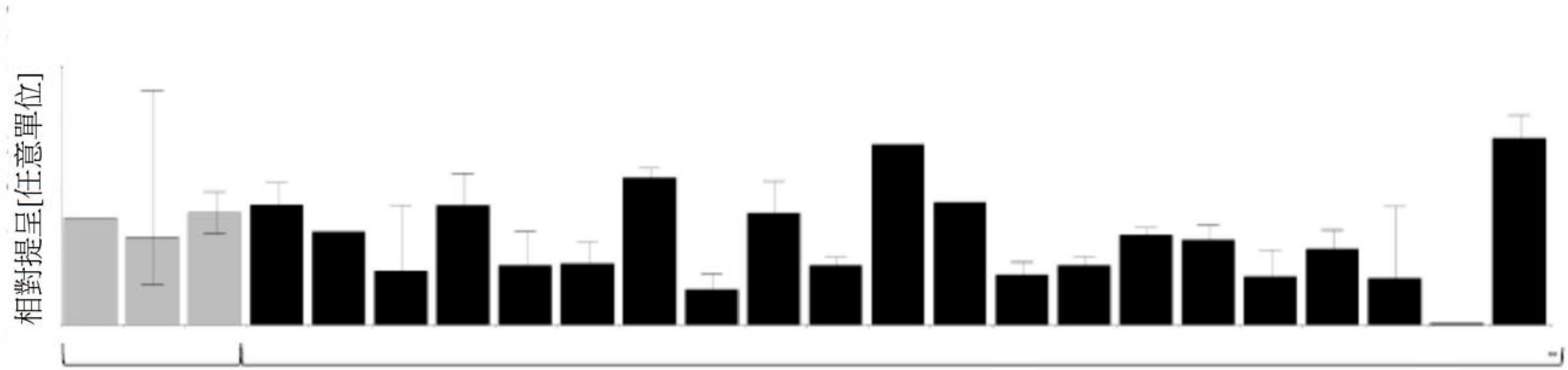
肽檢測到在

18癌組織（**1**白細胞白血病癌，**1**骨髓細胞癌，**1**乳腺癌，**1**腎癌，**6**肺癌，**3**淋巴結癌，**2**卵巢癌，**2**膀胱癌，**1**子宮癌）（從左到右）

圖 1I

肽： SLLSHVIVA (A*02)

SEQ ID NO: 53



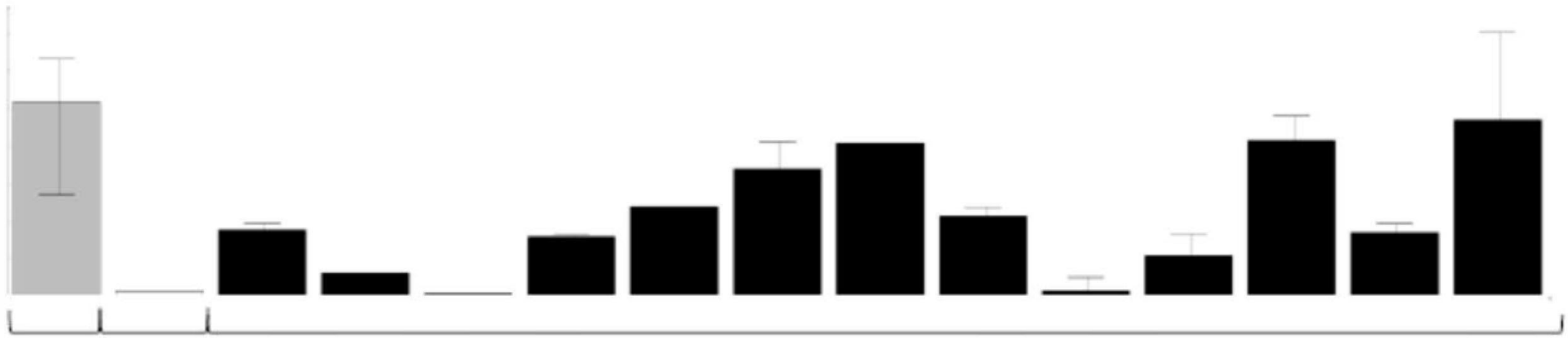
肽檢測到在

3細胞系（1血細胞，2胰腺），21癌組織（1頭頸部癌，1膽管癌，2白細胞白血病癌症，1乳腺癌，2食管癌，1膽囊癌，1腎癌，1肝癌，2肺癌，4淋巴結癌，1卵巢癌，3皮膚癌，1膀胱癌）（從左到右）

圖 1J

肽： FITDFYTTV (A*02)

SEQ ID NO: 66



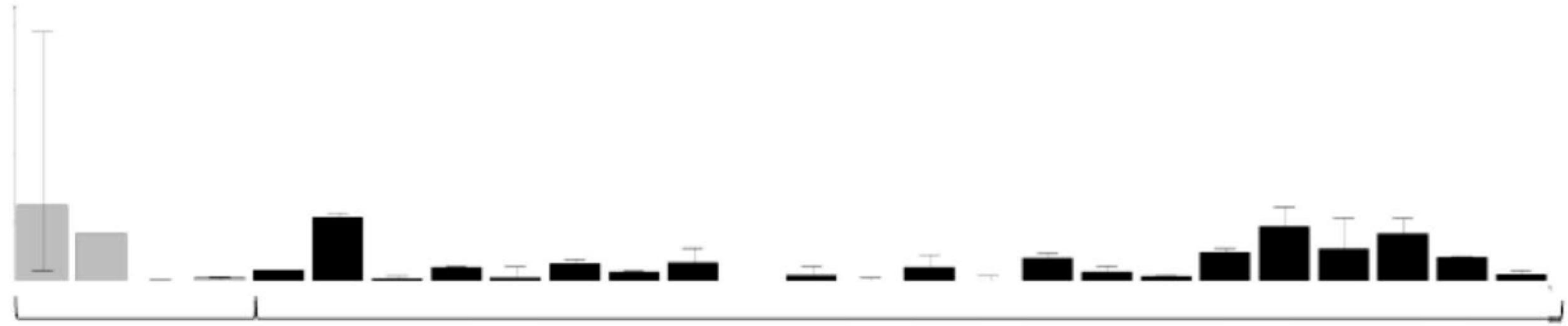
細胞系 正常組織 癌組織

肽檢測到在
1細胞系（皮膚），1正常組織（1結腸），13癌組織（1頭頸癌，6腦癌，1結腸癌，1肝癌，2皮膚癌，2膀胱癌）（從左到右）

圖 1K

肽： RLLPKVQEV (A*02)

SEQ ID NO: 325

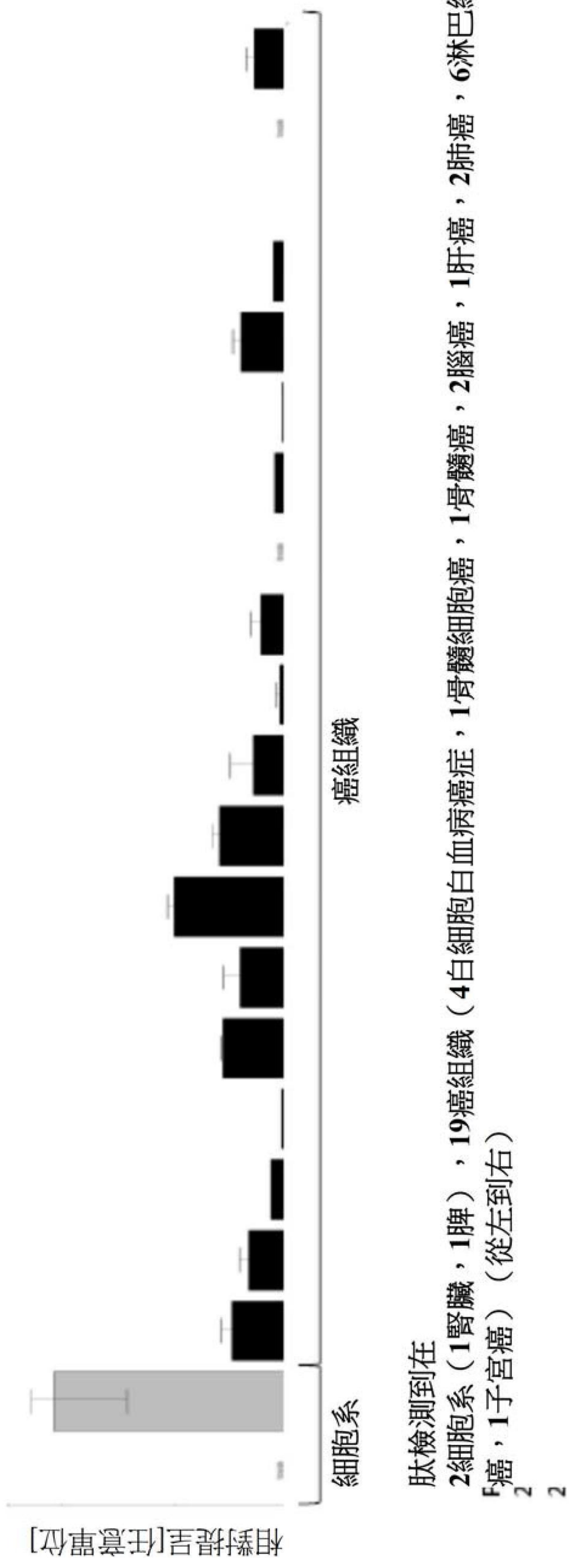


肽檢測到在

4細胞系（2血細胞，1腎臟，1大腸），22癌組織（1骨髓細胞癌，1乳腺癌，1食管癌，4結腸癌，1直腸癌，10肺癌，2卵巢癌，1胃癌，1膀胱癌）（從左到右）

圖 1L

肽： VLGPGPPPL (A*02)
SEQ ID NO: 339

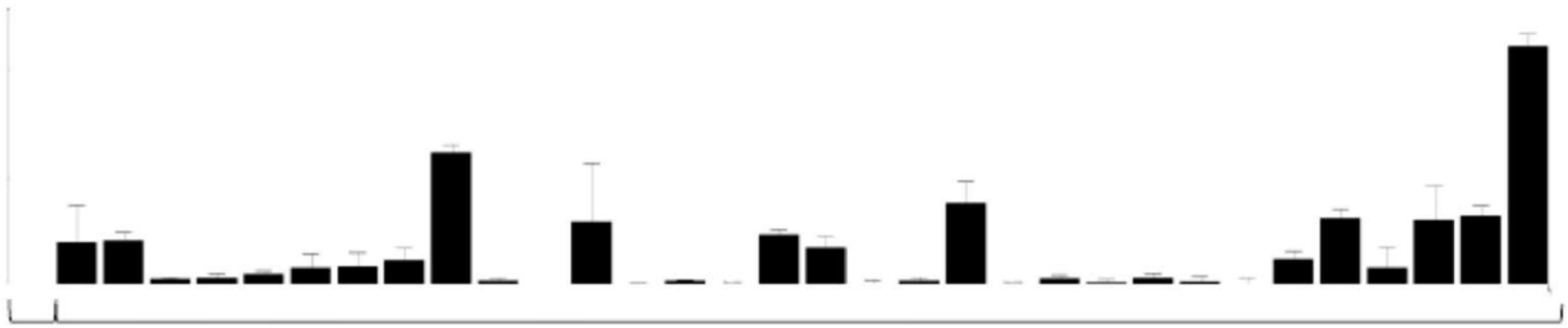


肽檢測到在**2**細胞系（**1**腎臟，**1**脾），**19**癌組織（**4**白細胞白血病癌症，**1**骨髓細胞癌，**1**骨髓癌，**2**腦癌，**2**肝癌，**2**肺癌，**6**淋巴結癌，**1**皮膚癌，**1**子宮癌）（從左到右）

圖 1M

肽： VYVQILQKL (A*24)

SEQ ID NO: 111



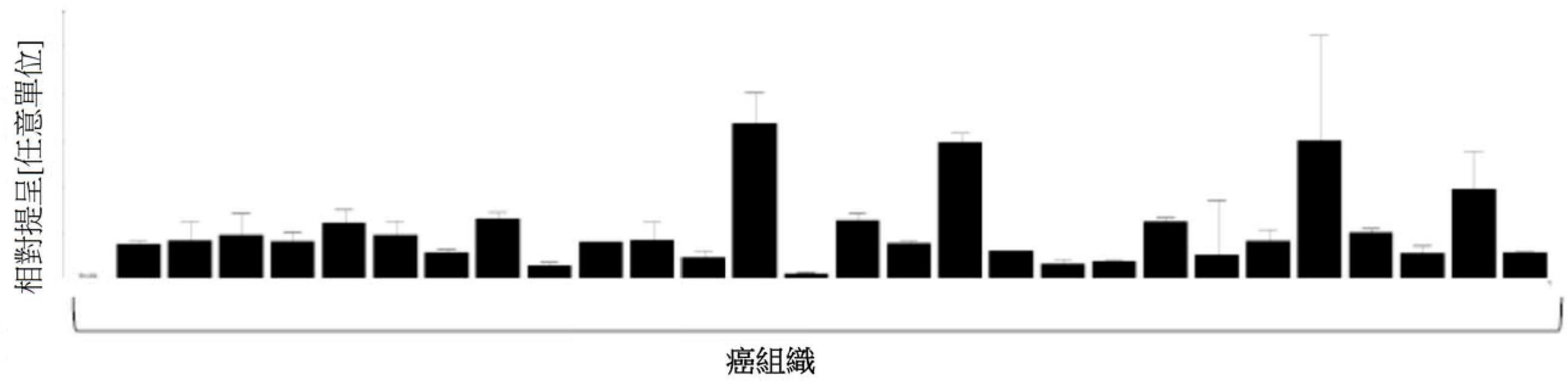
正常組織　　癌組織

肽檢測到在

1正常組織（**1**肝臟），**32**癌組織（**2**肝癌，**24**肺癌，**6**胃癌）（從左到右）

圖 1N

肽： IYSFHTLSF (A*24)
SEQ ID NO: 113

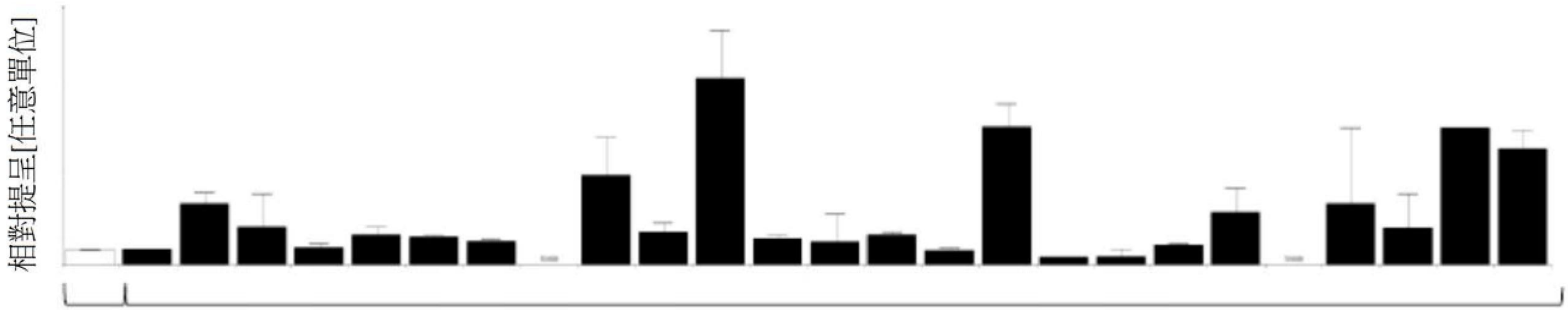


肽檢測到在
28癌組織（**1**攝護腺，**1**腦癌，**25**肺癌，**2**胃癌）（從左到右）

圖 10

肽： RYLNKSFVL (A*24)

SEQ ID NO: 115



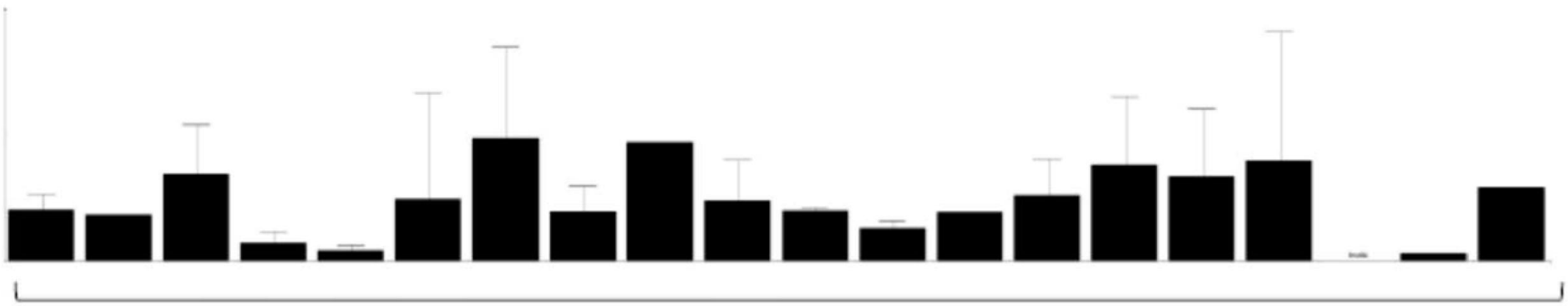
正常組織　　癌組織

肽檢測到在
1正常組織（1胃），25癌組織（1腦癌，2肝癌，17肺癌，2攝護腺癌，3胃癌）（從左到右）

圖 1P

肽： RYGLPAAWSTF (A*24)

SEQ ID NO: 121



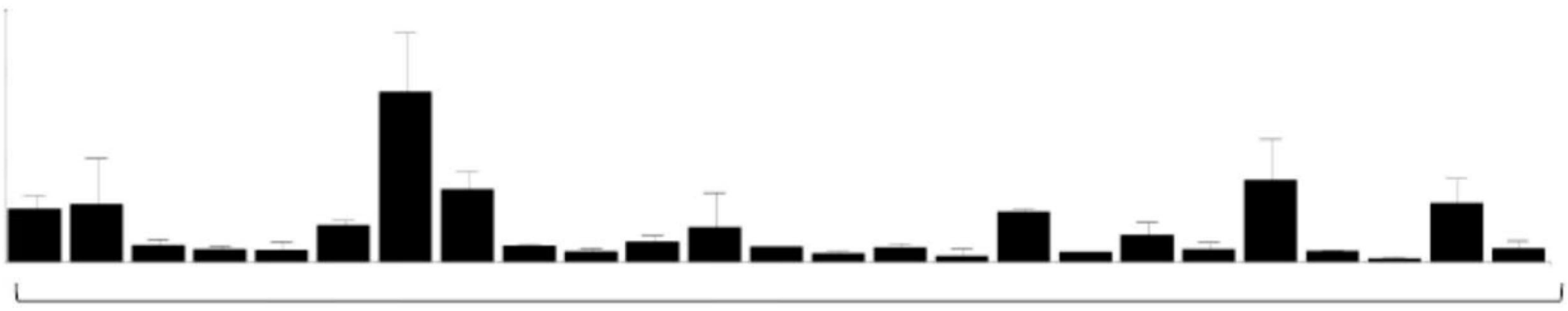
癌組織

肽檢測到在
20癌組織（**2**肝癌，**17**肺癌，**1**胃癌）（從左到右）

圖 1Q

肽： VYALKVRTI (A*24)

SEQ ID NO: 145



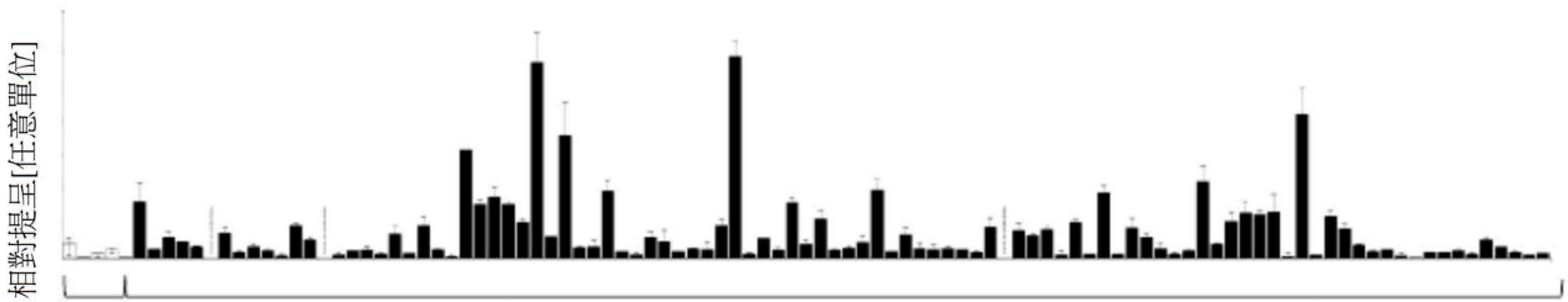
癌組織

肽檢測到在
25癌組織（25肺癌）（從左到右）

圖 1R

肽： SYGTVSQIF (A*24)

SEQ ID NO: 148



正常組織　　癌組織

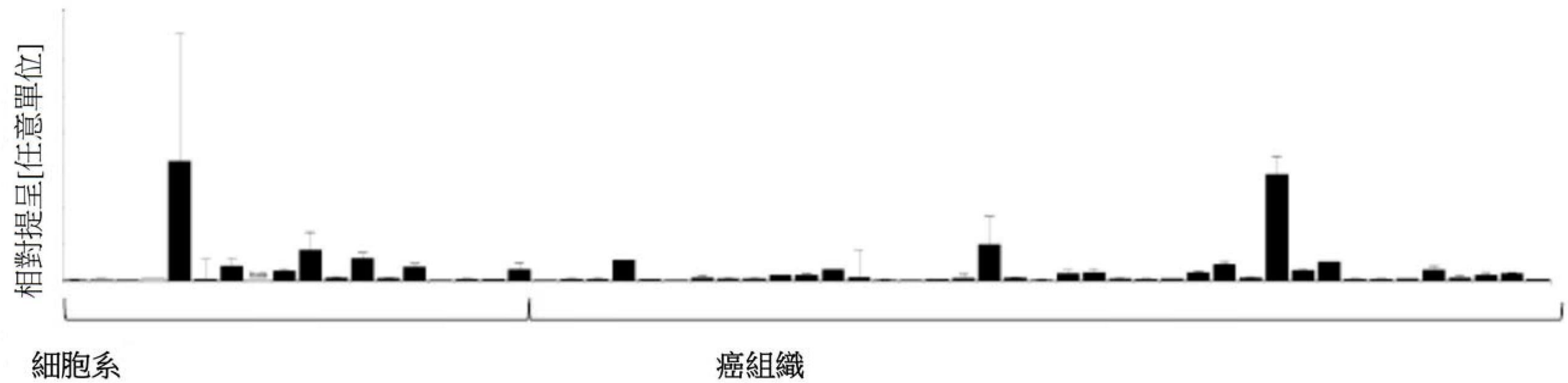
肽檢測到在

5正常組織（**1**肝臟，**3**肺，**1**腦下垂體），**100**癌組織（**10**腦癌，**4**肝癌，**74**肺癌，**1**攝護腺癌，**11**胃癌）（從左到右）

圖 1S

肽： IYKWITDNF (A*24)

SEQ ID NO: 155

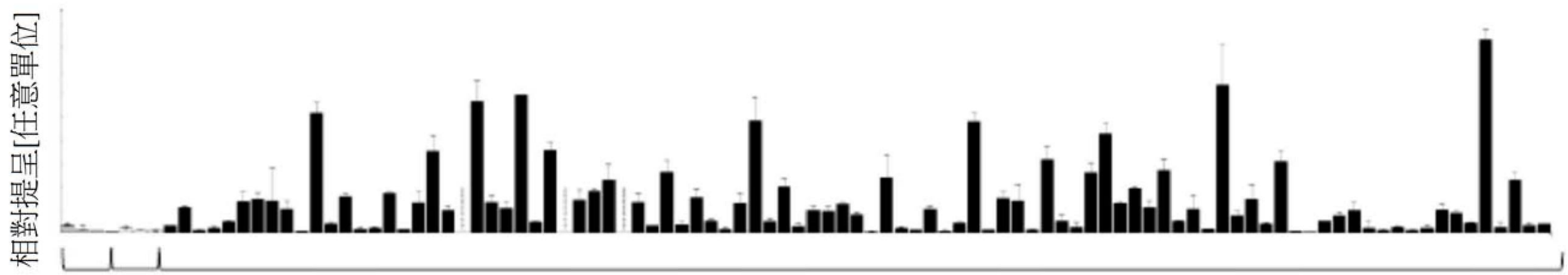


肽檢測到在
4正常組織（4腎臟），53癌組織（10腦癌，1肝癌，26肺癌，1攝護腺癌，15胃癌）（從左到右）

圖 1T

肽： KYTSYILAF (A*24)

SEQ ID NO: 162

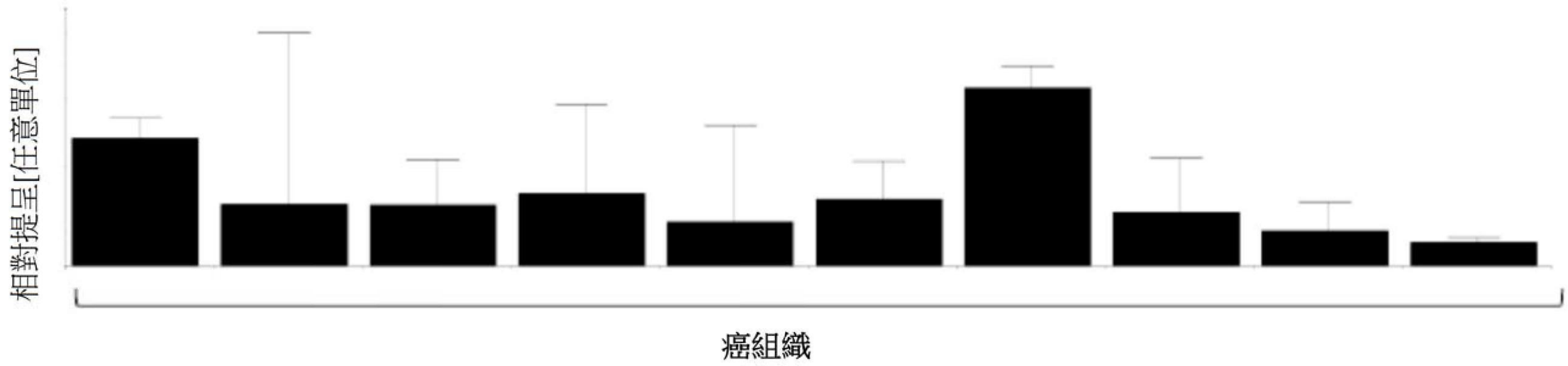


肽檢測到在
3細胞系（3攝護腺），4正常組織（1肝臟，1肺，1胰腺，1胃），95癌組織（1腎癌，5肝癌，71肺癌，2攝護腺癌，16胃癌）（從左到右）

圖 1U

肽： EYFTPLLSGQF (A*24)

SEQ ID NO: 165

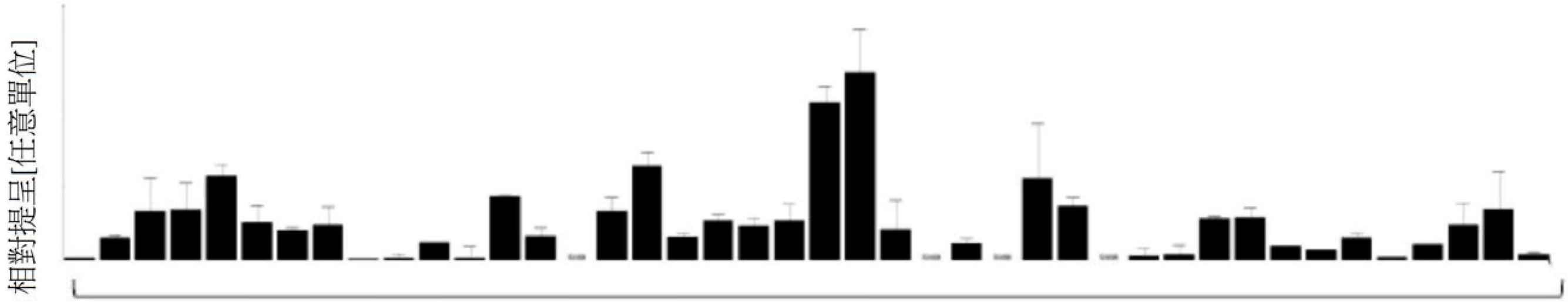


肽檢測到在
10癌組織（**10**肺癌）（從左到右）

圖 1V

肽： LYSPVPFTL (A*24)

SEQ ID NO: 175

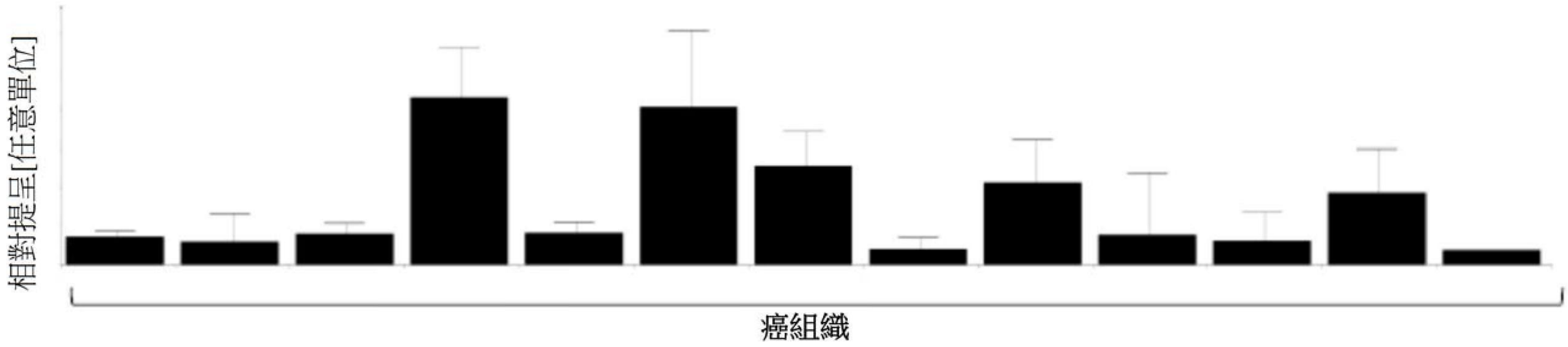


肽檢測到在
42癌組織（**4**腦癌，**1**肝癌，**30**肺癌，**7**胃癌）（從左到右）

圖 1W

肽： EYNSDLHQFF (A*24)

SEQ ID NO: 345

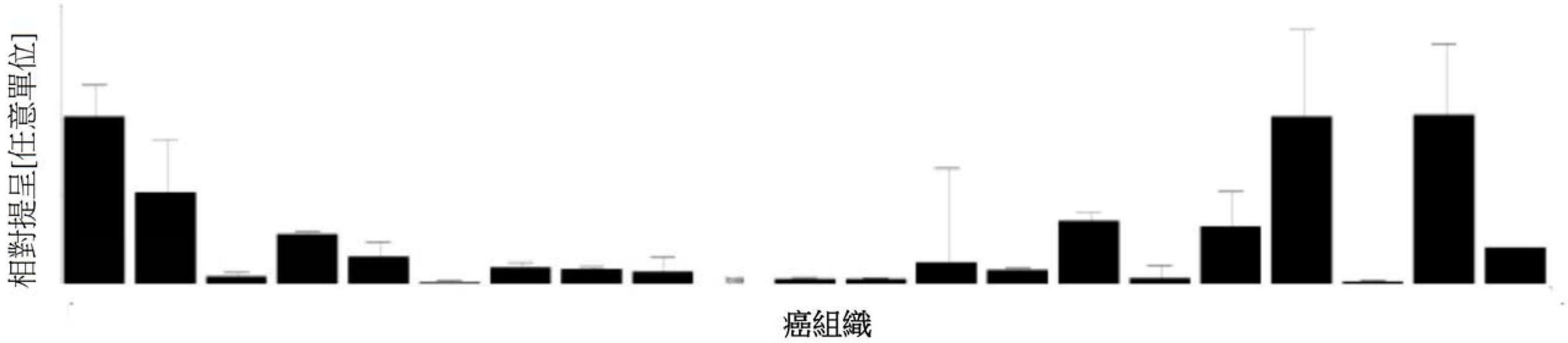


肽檢測到在
13癌組織（**3**腦癌，**10**肺癌）（從左到右）

圖 1X

肽： IYVIPQPHF (A*24)

SEQ ID NO: 346



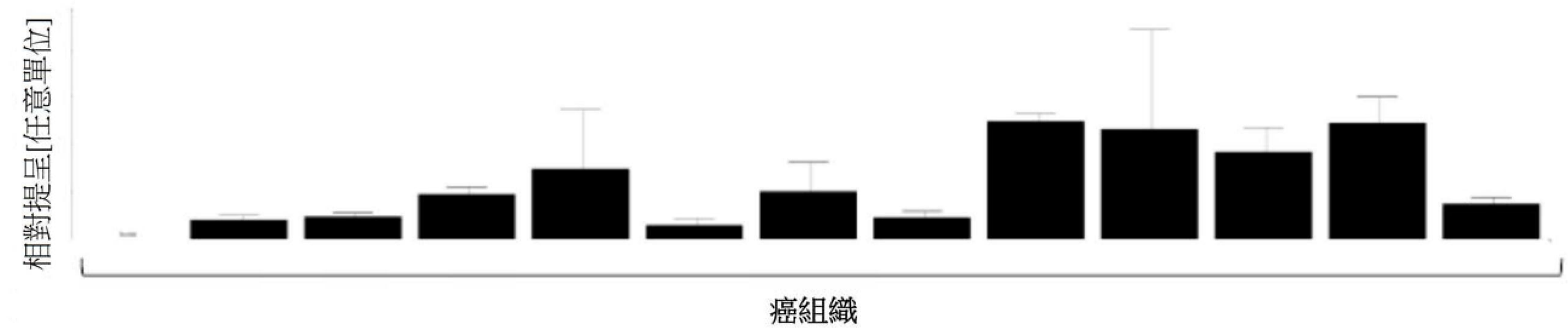
肽檢測到在

21癌組織（**3**腦癌，**1**腎癌，**1**肝癌，**14**肺癌，**2**胃癌）（從左到右）

圖 1Y

肽： VYNEQIRDLL (A*24)

SEQ ID NO: 354

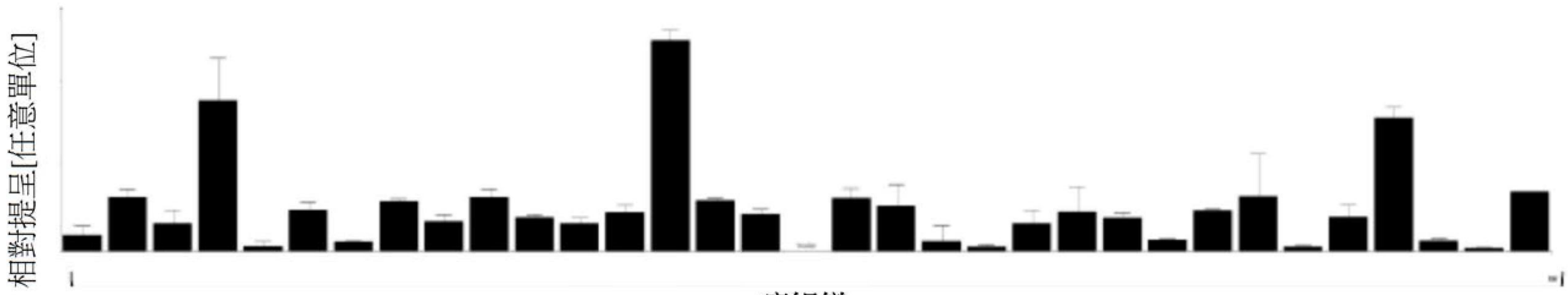


肽檢測到在
13癌組織（1腦癌，11肺癌，1胃癌）（從左到右）

圖 1Z

肽： VFSPDGHLF (A*24)

SEQ ID NO: 360



肽檢測到在

33癌組織（4肝癌，27肺癌，1攝護腺癌，1胃癌）（從左到右）

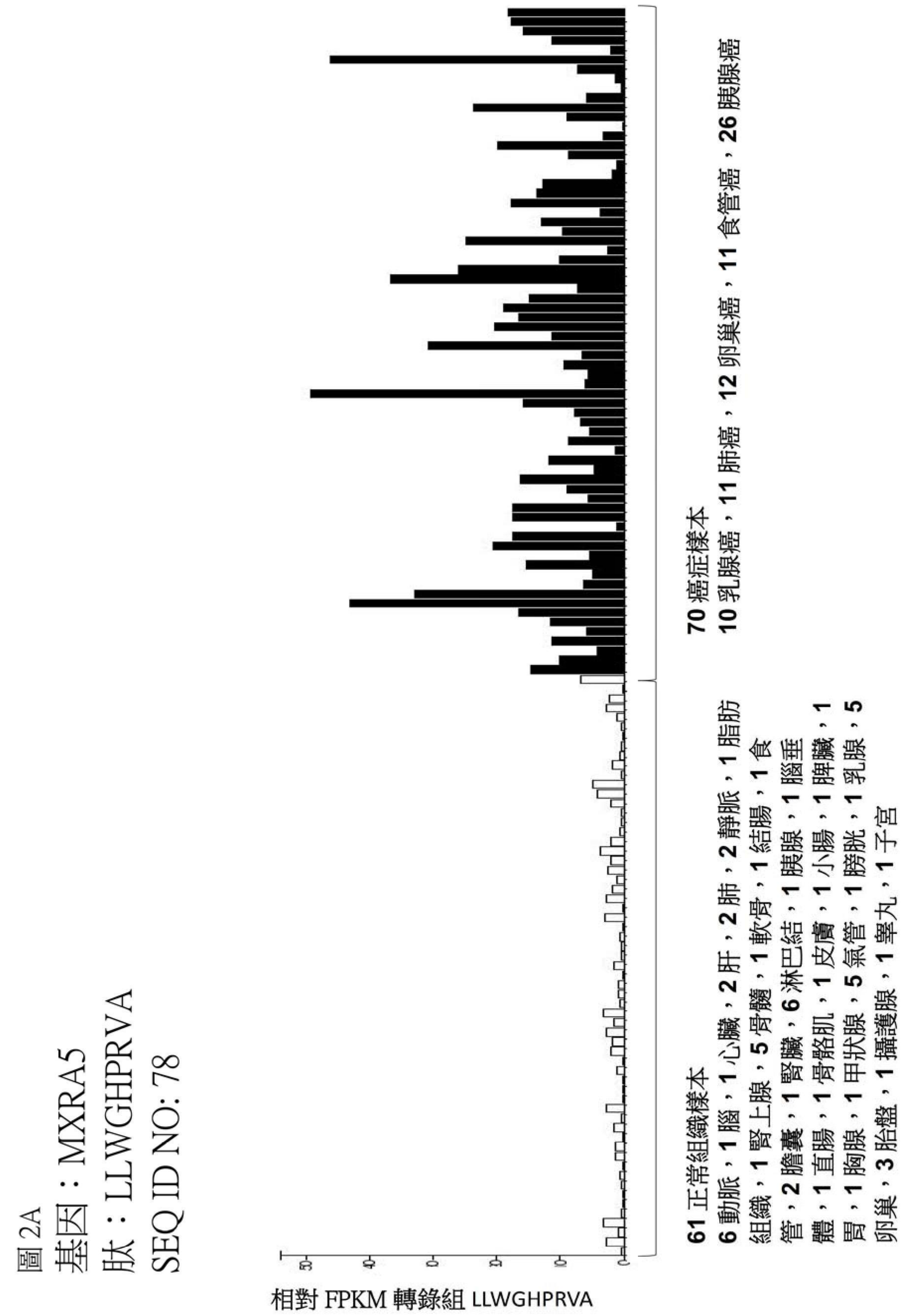


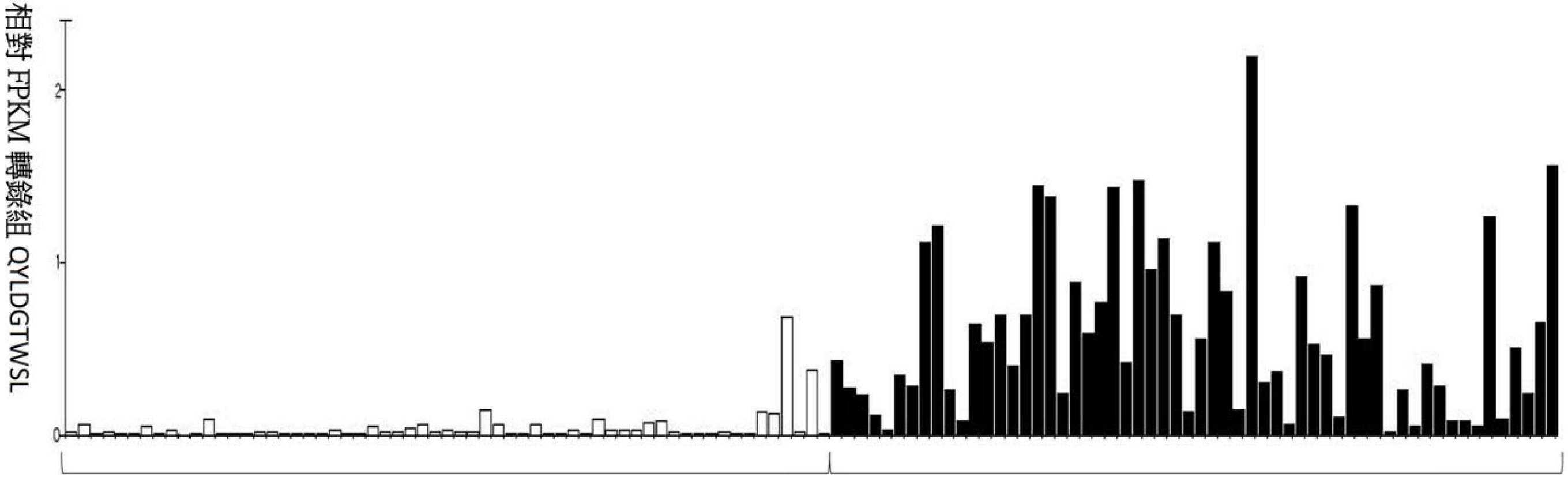
圖 2A
基因：MXRA5
肽：LLWGHPRVA
SEQ ID NO: 78

圖 2B

基因：KIF26B

肽：QYLDGTWSL

SEQ ID NO: 114



61 正常組織樣本

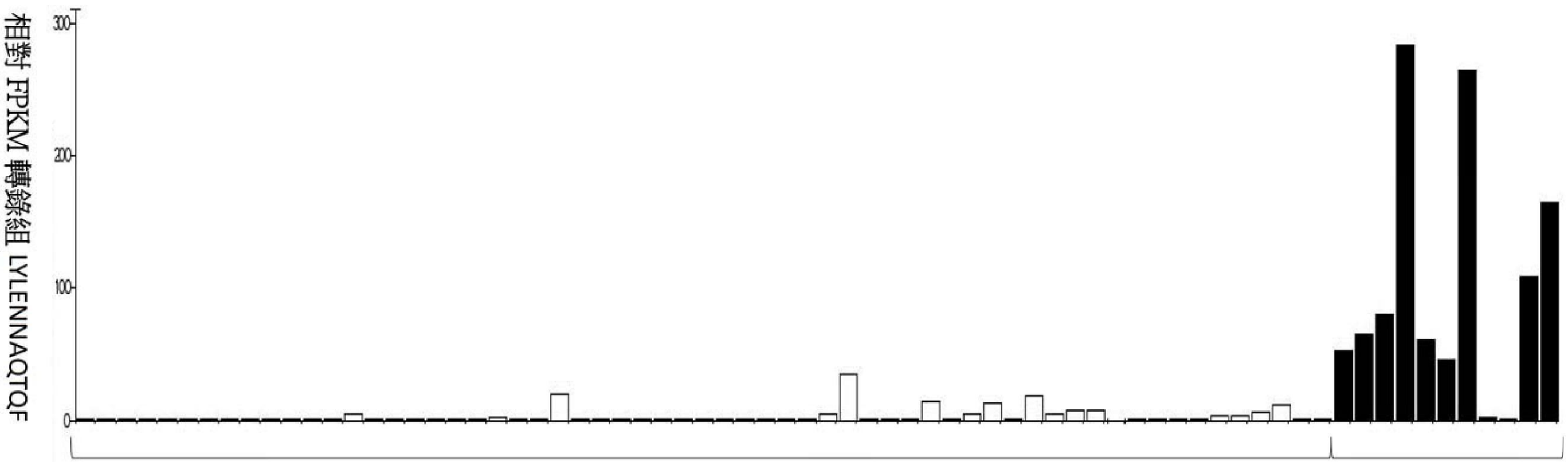
6 動脈，**1** 腦，**1** 心臟，**2** 肝，**2** 肺，**2** 靜脈，**1** 脂肪組織，**1** 腎上腺，**5** 骨髓，**1** 軟骨，**1** 結腸，**1** 食管，**2** 膽囊，**1** 腎臟，**6** 淋巴結，**1** 胰腺，**1** 腦垂體，**1** 直腸，**1** 骨骼肌，**1** 皮膚，**1** 小腸，**1** 脾臟，**1** 胃，**1** 胸腺，**1** 甲狀腺，**5** 氣管，**1** 膀胱，**1** 乳腺，**5** 卵巢，**3** 胎盤，**1** 攝護腺，**1** 睾丸，**1** 子宮

58 癌症樣本

10 乳腺癌，**11** 肺癌，**11** 食管癌，**26** 胰腺癌

圖 2C
基因：IL4I1
肽：HYVPATKVF
SEQ ID NO: 164

圖 2D
基因：TP63
肽：LYLENNAQTQF
SEQ ID NO: 193



61 正常組織樣本
6 動脈，**1** 腦，**1** 心臟，**2** 肝，**2** 肺，**2** 靜脈，**1** 脂肪組織，**1** 腎上腺，**5** 骨髓，**1** 軟骨，**1** 結腸，**1** 食管，**2** 膽囊，**1** 腎臟，**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** 脾臟，**1** 胃，**1** 胸腺，**1** 甲狀腺，**5** 氣管，**1** 膀胱，**1** 乳腺，**5** 卵巢，**3** 胎盤，**1** 攝護腺，**1** 睾丸，**1** 子宮

11 個食管癌樣本

圖 3

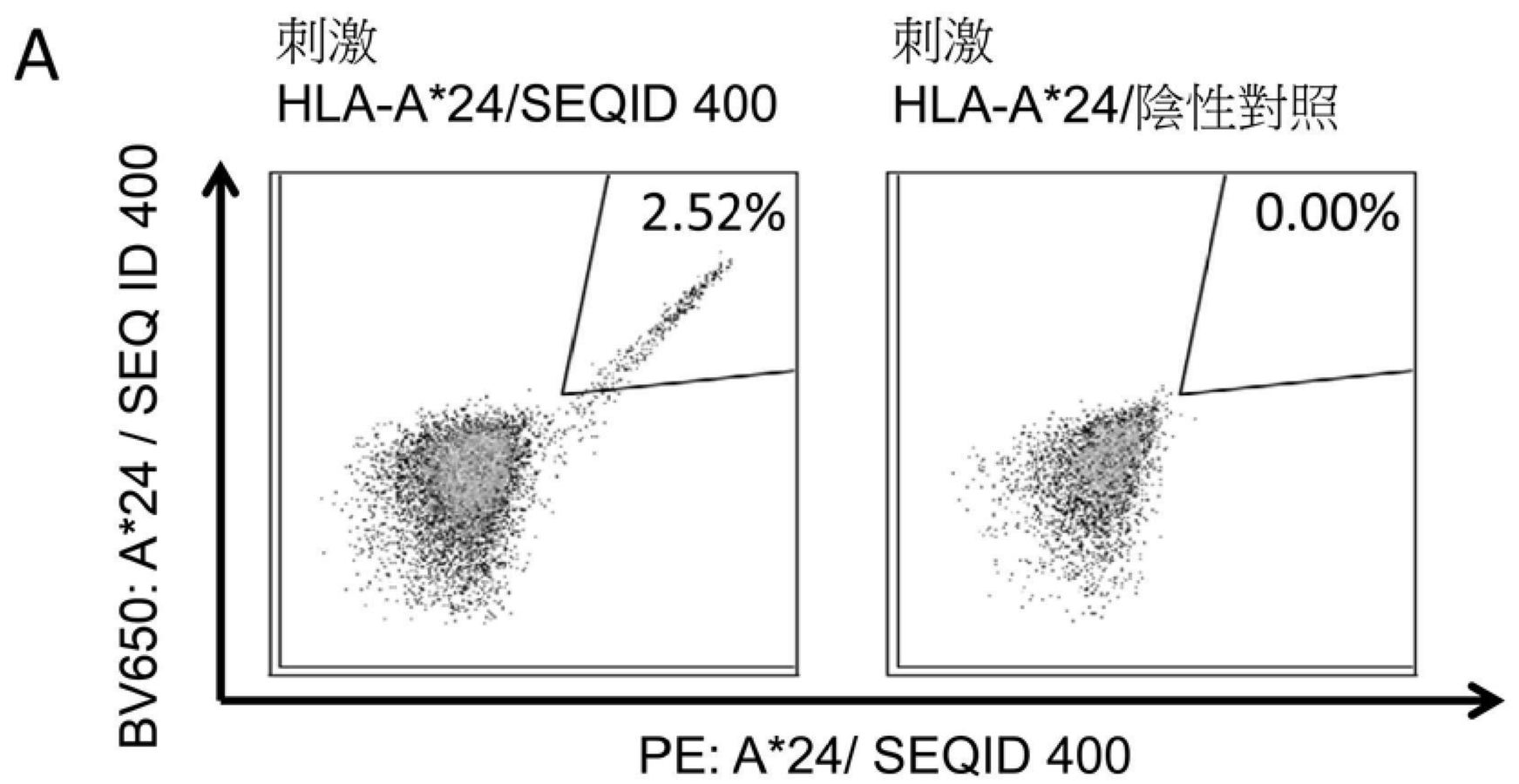
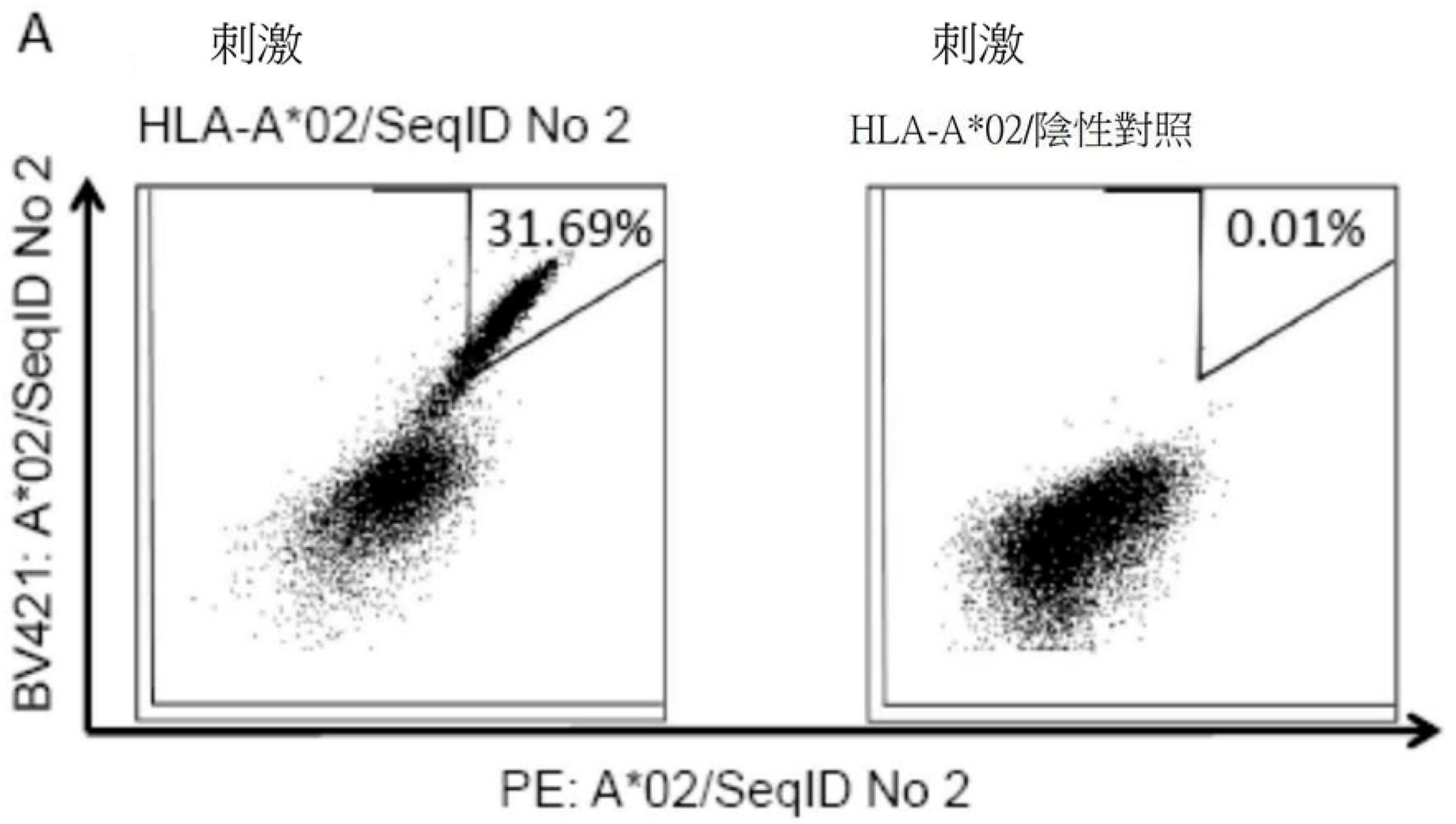

A
刺激
HLA-A*24/SEQID 400
刺激
HLA-A*24/陰性對照
2.52%
0.00%
BV650: A*24 / SEQ ID 400
PE: A*24/ SEQID 400
B
刺激
HLA-A*24/SEQID 392
刺激
HLA-A*24/陰性對照
5.19%
0.00%
PE-Cy7: A*24/ SEQID 392
BV421: A*24/ SEQID 392

圖 4


A
刺激
HLA-A*02/SeqID No 2
31.69%
刺激
HLA-A*02/陰性對照
0.01%
BV421: A*02/SeqID No 2
PE: A*02/SeqID No 2

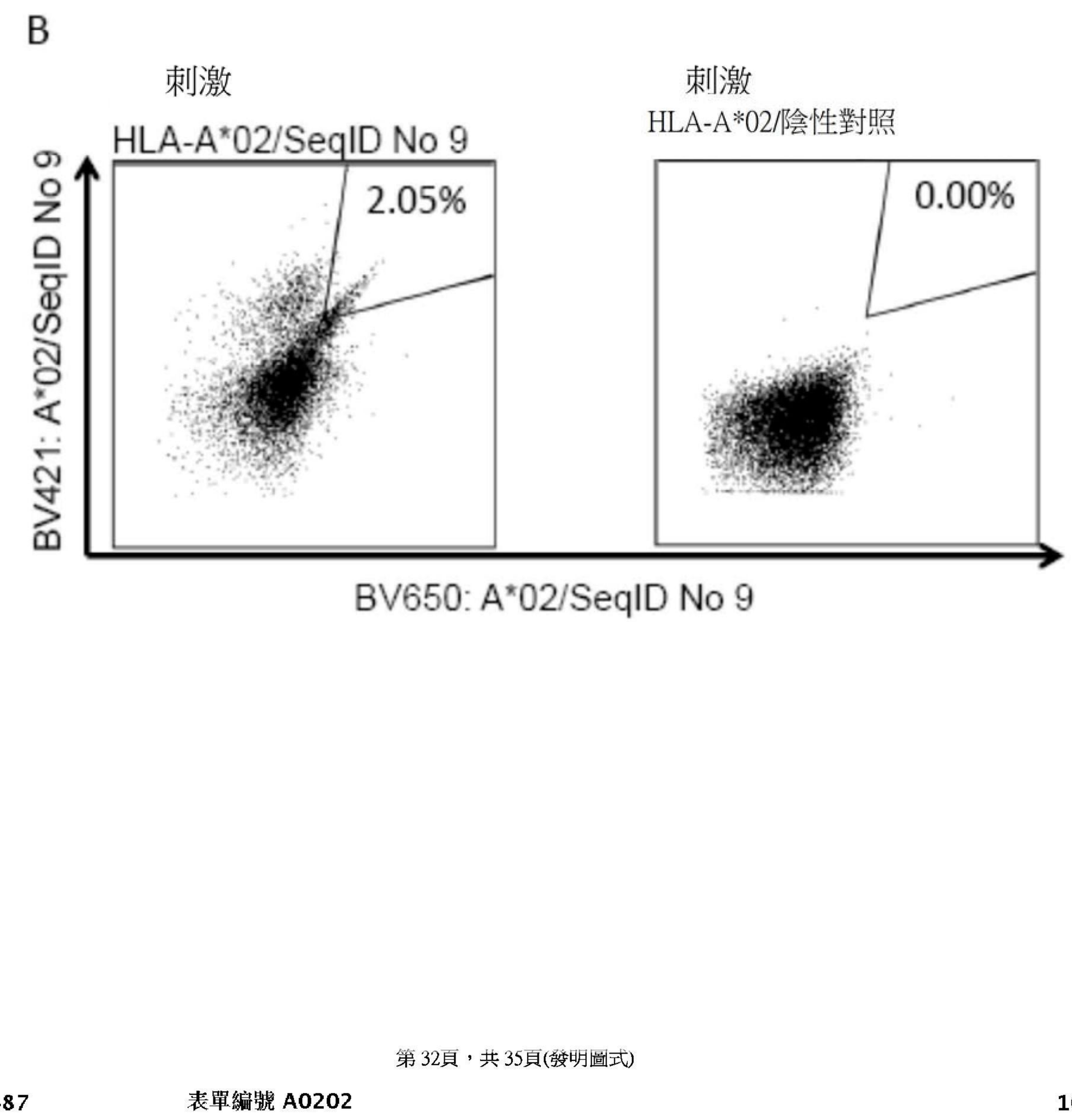

B
刺激
HLA-A*02/SeqID No 9
2.05%
刺激
HLA-A*02/陰性對照
0.00%
BV421: A*02/SeqID No 9
BV650: A*02/SeqID No 9

圖 4（續）

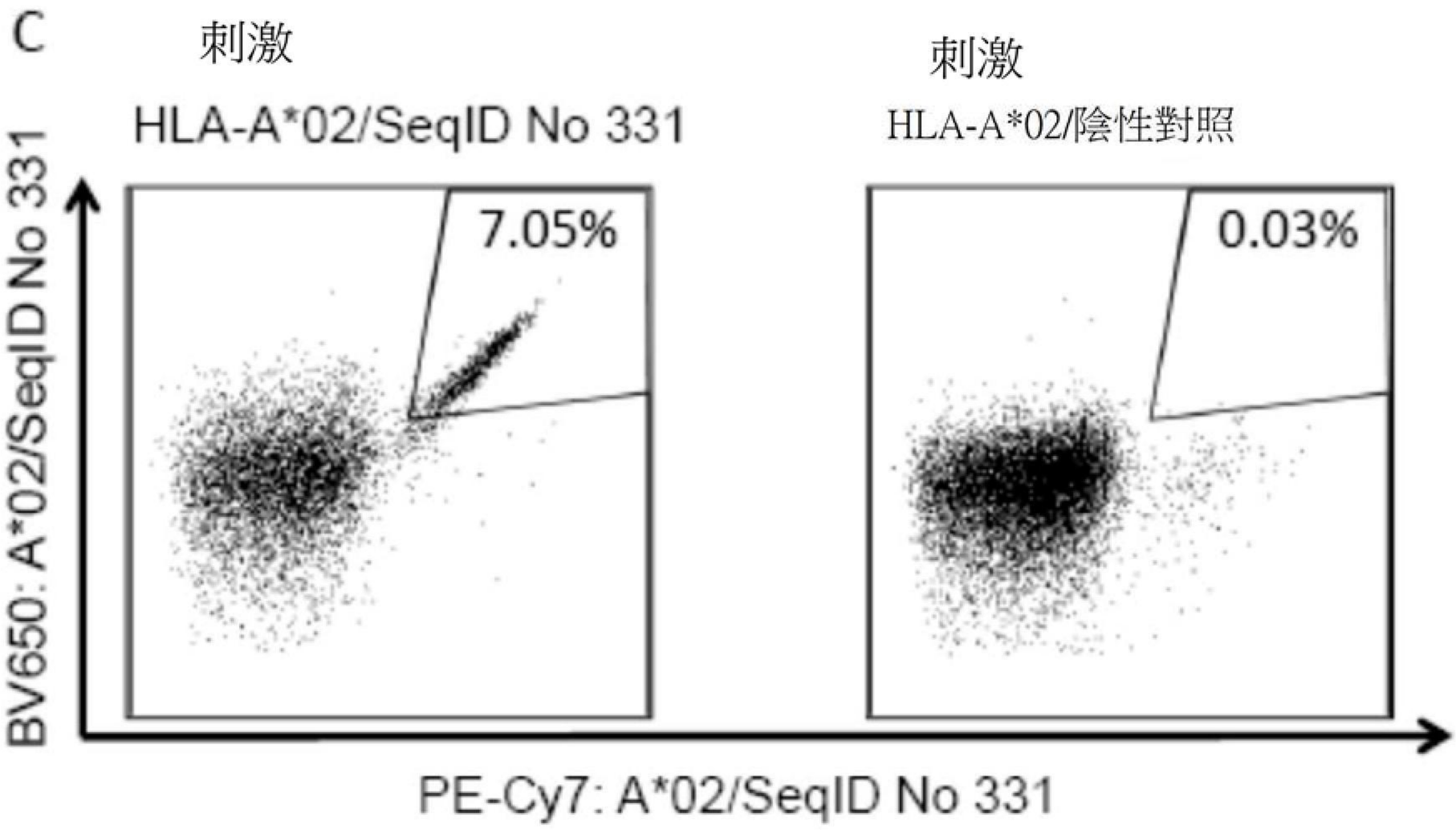
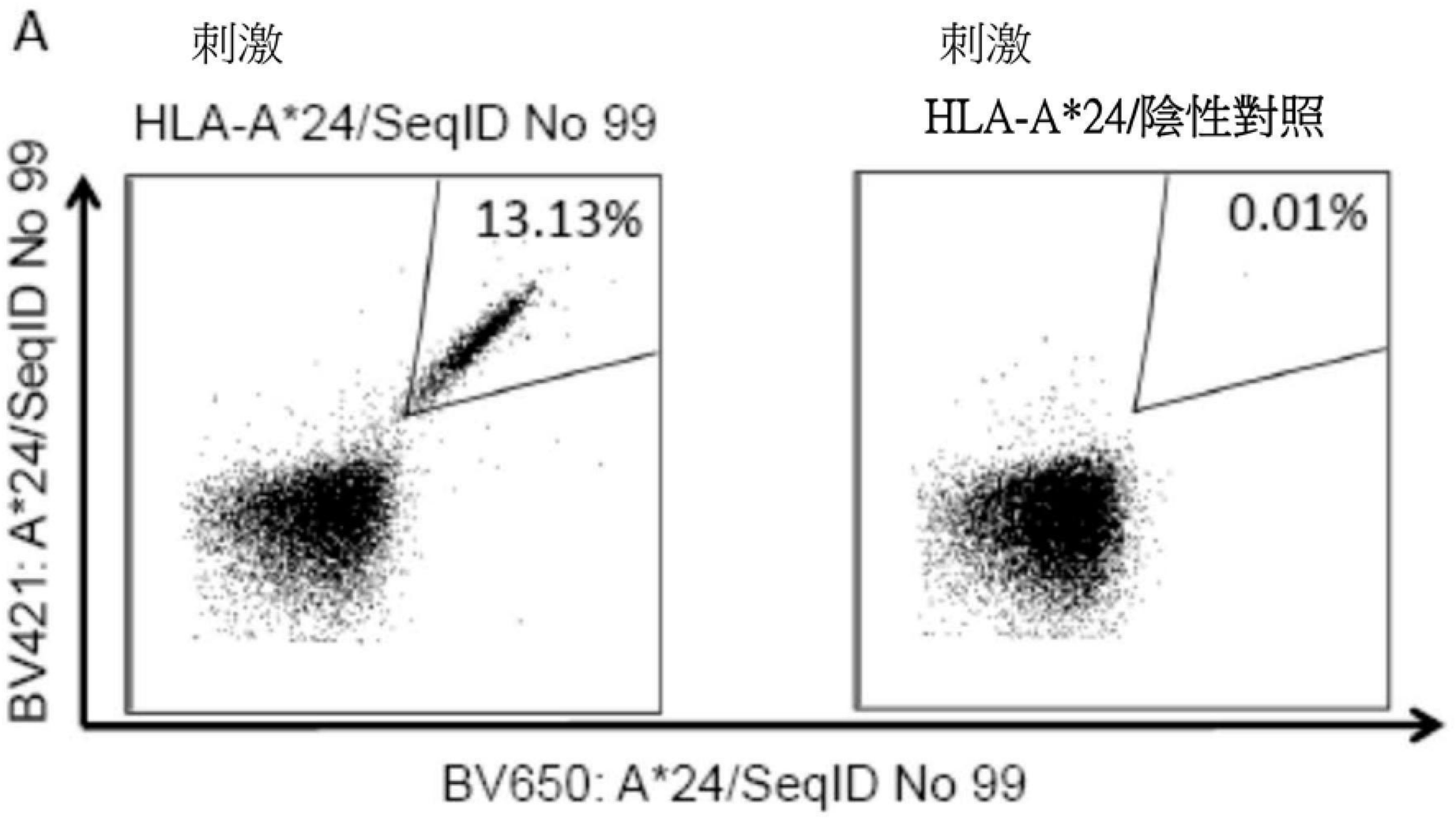

C
刺激
HLA-A*02/SeqID No 331
刺激
HLA-A*02/陰性對照
7.05%
0.03%
BV650: A*02/SeqID No 331
PE-Cy7: A*02/SeqID No 331

圖 5


A
刺激
HLA-A*24/SeqID No 99
13.13%
刺激
HLA-A*24/陰性對照
0.01%
BV421: A*24/SeqID No 99
BV650: A*24/SeqID No 99

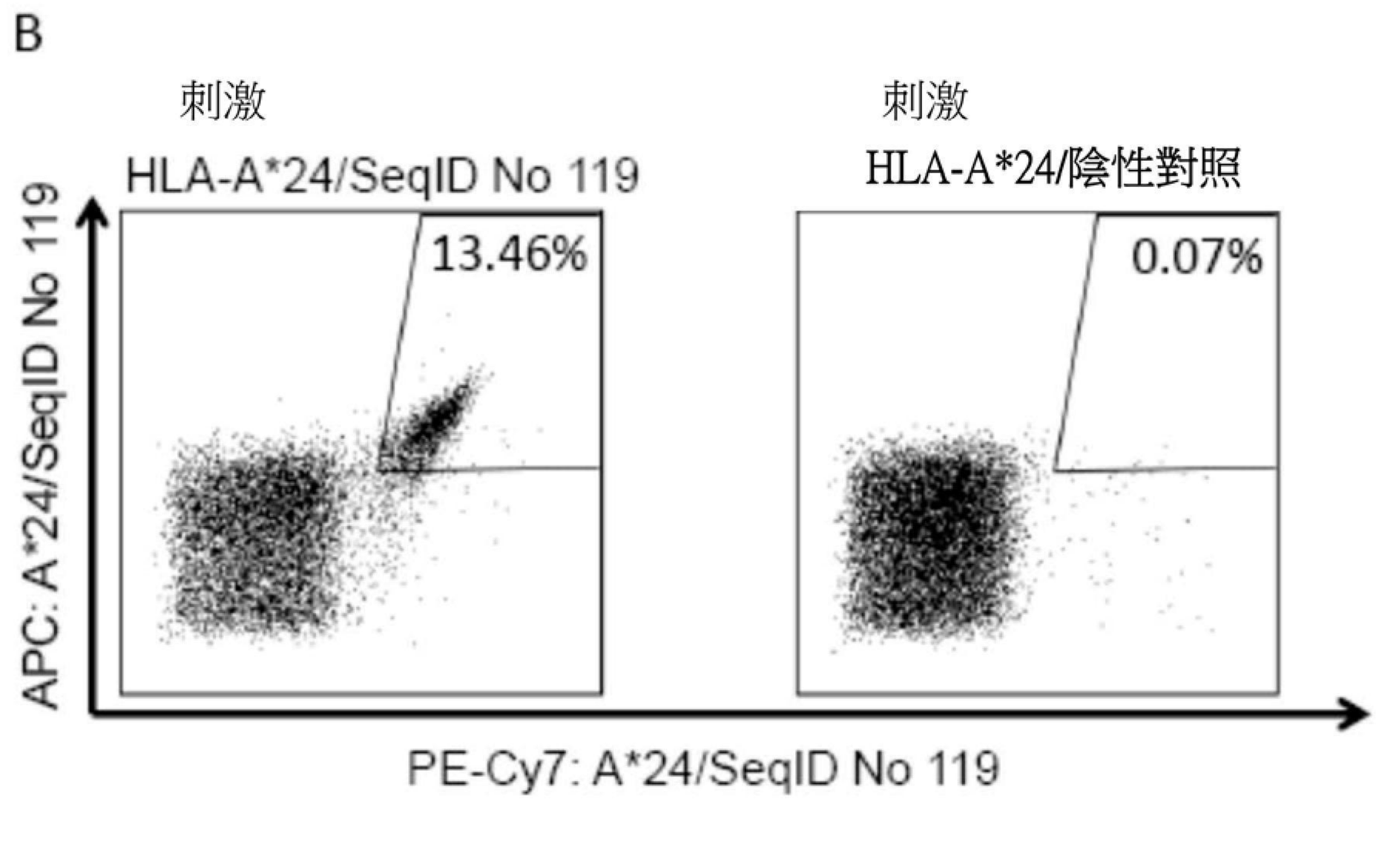
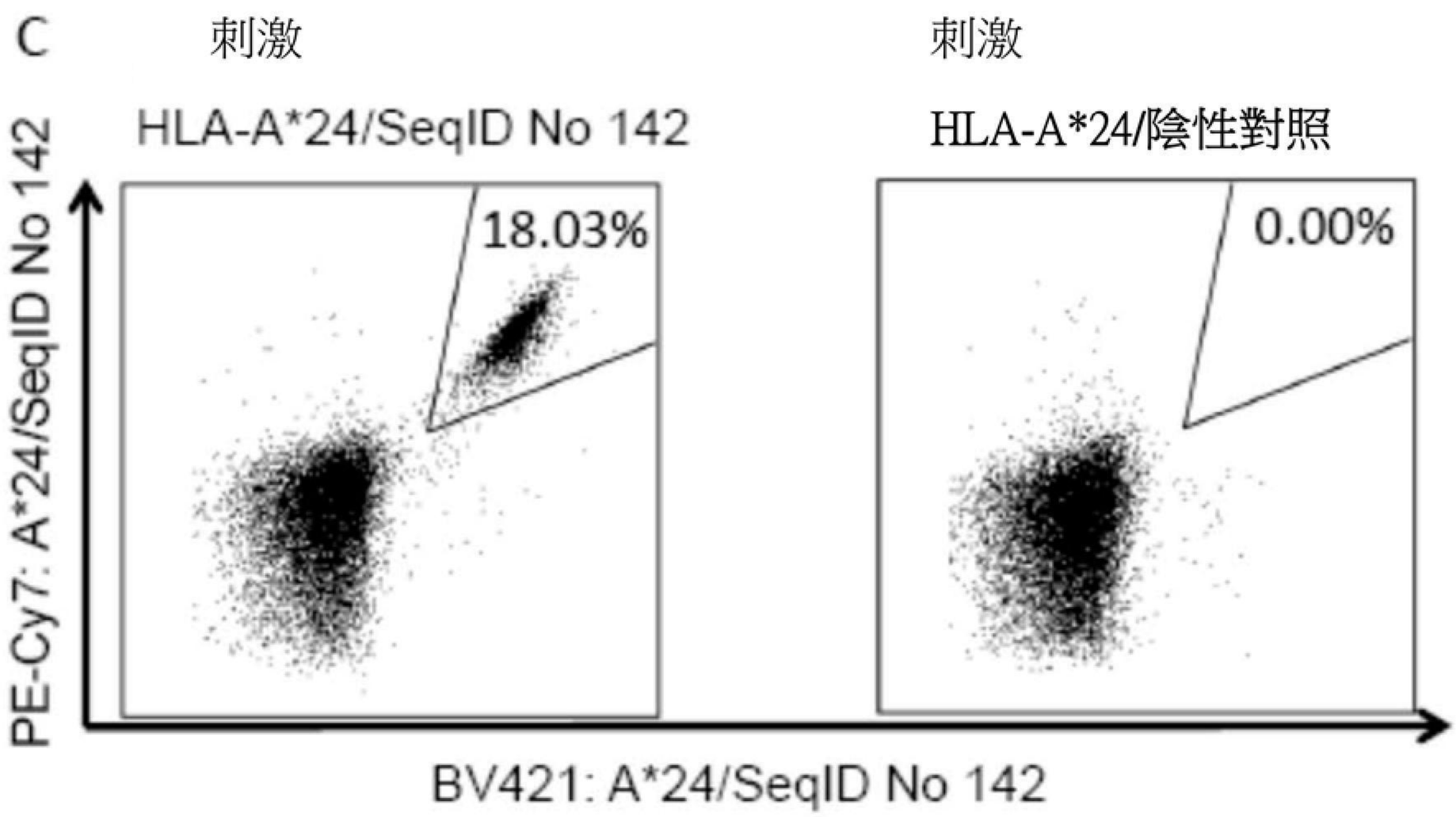
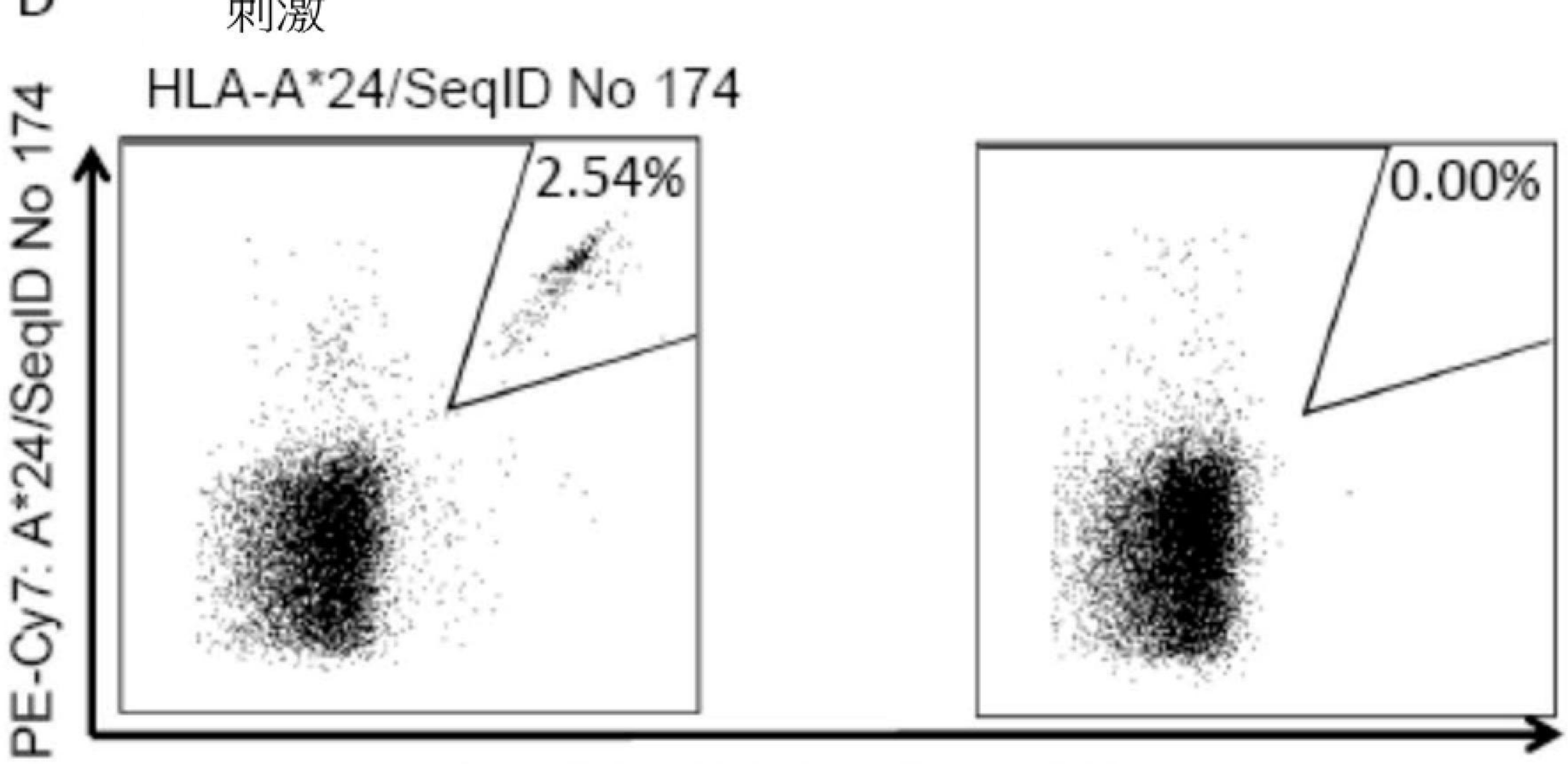

B
刺激
HLA-A*24/SeqID No 119
13.46%
刺激
HLA-A*24/陰性對照
0.07%
APC: A*24/SeqID No 119
PE-Cy7: A*24/SeqID No 119

圖 5（續）


C
刺激
HLA-A*24/SeqID No 142
18.03%
刺激
HLA-A*24/陰性對照
0.00%
PE-Cy7: A*24/SeqID No 142
BV421: A*24/SeqID No 142


D
刺激
HLA-A*24/SeqID No 174
2.54%
0.00%
PE-Cy7: A*24/SeqID No 174
BV421: A*24/SeqID No 174