



(21) 申请号 201880024739.2

(22) 申请日 2018.03.01

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110546277 A

(43) 申请公布日 2019.12.06

(30) 优先权数据
62/465,547 2017.03.01 US
62/514,680 2017.06.02 US
62/572,979 2017.10.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.10.11

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/020460 2018.03.01

(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/160841 EN 2018.09.07

(73) 专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 P·黑格德 M·侯赛尼

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 岑晓东

(51) Int.Cl.
C12Q 1/6886 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 105256036 A, 2016.01.20
WO 2015119930 A1, 2015.08.13
WO 2015157655 A2, 2015.10.15
WO 2016200835 A1, 2016.12.15

David F McDermott等.Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma.《Nat Med》.2018,第24卷(第6期),第749-757页.

David F McDermott等.A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts).《Journal of Clinical Oncology》.2017,第35卷(第6期),会议摘要431.

Jeffrey J Wallin等.Atezolizumab in combination with bevacizumab enhances antigen-specific T-cell migration in metastatic renal cell carcinoma.《Nat Commun》.2016,第7卷摘要、第2-6页. (续)

审查员 何永培

权利要求书2页 说明书181页
序列表87页 附图63页

(54) 发明名称

用于癌症的诊断和治疗方法

(57) 摘要

本发明提供用于癌症(例如肾癌(例如肾细胞癌(RCC)),肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)),膀胱癌症(例如尿道上皮膀胱癌(UBC)),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如三重阴性乳腺癌(TNBC)))的治疗的诊断方法,治疗方法,和组合物。本发明至少部分基于如下发现,即可以在预测用VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑

替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPD3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)),或用血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的治疗的治疗功效的方法中使用来自具有癌症的个体的样品中一种或多种本文中描述的生物标志物的表达水平。

[接上页]

(56) 对比文件

Miguel A López-Lago等. Genomic deregulation during metastasis of renal cell carcinoma implements a myofibroblast-like program of gene expression.《Cancer Res》.2010,第70卷(第23

期),第9682-9692页.

Roy S Herbst等. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients.《Nature》.2014,第515卷(第7528期),第563-567页.

1. 用于测定样品中CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平的试剂制备供一种鉴定可能受益于用包含贝伐珠单抗和阿特珠单抗的抗癌症疗法的治疗的具有肾细胞癌(RCC)的个体的方法使用的试剂或试剂盒的用途, 该方法包含测定来自该个体的样品中CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平,

其中该样品中CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照表达水平将该个体鉴定为可能受益于用包含贝伐珠单抗和阿特珠单抗的抗癌症疗法的治疗的个体, 其中该基因的参照表达水平是在具有肾细胞癌(RCC)的患者的群体中测定的中值表达水平。

2. 权利要求1的用途, 其中该方法进一步包含对该个体施用有效量的该抗癌症疗法。

3. 权利要求1的用途, 其中该方法进一步包含测定来自该个体的样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2的表达水平, 其中该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2的表达水平处于或高于IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2的参照表达水平。

4. 权利要求1的用途, 其中该方法进一步包含测定来自该个体的样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的表达水平, 其中该样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的表达水平低于VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的参照表达水平。

5. 权利要求1的用途,

其中该方法进一步包含测定来自该个体的样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2的表达水平, 其中该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2的表达水平处于或高于IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2的参照表达水平, 且

其中该方法进一步包含测定来自该个体的样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的表达水平, 其中该样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的表达水平低于VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的参照表达水平。

6. 权利要求1的用途, 其中该参照表达水平是该基因的标准化表达水平的Z得分的中值。

7. 权利要求1的用途, 其中该表达水平是核酸表达水平。

8. 权利要求7的用途, 其中该核酸表达水平是mRNA表达水平。

9. 权利要求8的用途, 其中该mRNA表达水平是通过RNA-seq, qPCR, 微阵列分析, SAGE, MassARRAY技术, ISH, 或其组合测定的。

10. 权利要求9的用途, 其中该qPCR是RT-qPCR和/或多路qPCR。

11. 权利要求10的用途, 其中该qPCR是多路RT-qPCR。

12. 权利要求1的用途, 其中该表达水平是蛋白质表达水平。

13. 权利要求12的用途, 其中该蛋白质表达水平是通过免疫组织化学(IHC), Western印迹, 酶联免疫吸附测定法(ELISA), 免疫沉淀, 免疫荧光, 放射免疫测定法, 或质谱术测定的。

14. 权利要求1的用途, 其中该样品是组织样品, 细胞样品, 全血样品, 血浆样品, 血清样品, 或其组合。

15. 权利要求14的用途, 其中该组织样品是肿瘤组织样品。

16. 权利要求15的用途, 其中该肿瘤组织样品包含肿瘤细胞, 肿瘤浸润性免疫细胞, 基质细胞, 或其组合。

17. 权利要求15的用途, 其中该肿瘤组织样品是福尔马林固定且石蜡包埋 (FFPE) 的样品。

18. 权利要求15的用途, 其中该肿瘤组织样品是存档的样品。

19. 权利要求15的用途, 其中该肿瘤组织样品是新鲜的样品。

20. 权利要求15的用途, 其中该肿瘤组织样品是冷冻的样品。

21. 权利要求1的用途, 其中该个体先前没有治疗该肾细胞癌 (RCC)。

22. 权利要求1的用途, 其中该肾细胞癌 (RCC) 是转移性RCC (mRCC)。

23. 权利要求1的用途, 其中该抗癌疗法进一步包含另外的治疗剂。

24. 权利要求23的用途, 其中该另外的治疗剂选自免疫疗法药剂, 细胞毒剂, 生长抑制剂, 放射疗法药剂, 抗血管发生剂, 和其组合组成的组。

25. 权利要求1的用途, 其中该个体是人。

26. 一种用于鉴定可受益于用包含贝伐珠单抗和阿特殊单抗的抗癌疗法的治疗的具有肾细胞癌 (RCC) 的个体的试剂盒, 该试剂盒包含:

(a) 用于测定来自该个体的样品中CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平的试剂, 和, 任选地,

(b) 关于使用该试剂来鉴定可受益于用包含贝伐珠单抗和阿特殊单抗的抗癌疗法的治疗的具有肾细胞癌 (RCC) 的个体的说明书, 且该试剂盒进一步包含:

用于测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2的表达水平的试剂; 和

用于测定VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的表达水平的试剂。

27. 一种用于鉴定可受益于用包含贝伐珠单抗和阿特殊单抗的抗癌疗法的治疗的具有肾细胞癌 (RCC) 的个体的试剂盒, 该试剂盒包含:

(a) 用于测定来自该个体的样品中CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平的试剂, 和, 任选地,

(b) 关于使用该试剂来鉴定可受益于用包含贝伐珠单抗和阿特殊单抗的抗癌疗法的治疗的具有肾细胞癌 (RCC) 的个体的说明书, 且该试剂盒进一步包含用于测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2的表达水平的试剂。

28. 一种用于鉴定可受益于用包含贝伐珠单抗和阿特殊单抗的抗癌疗法的治疗的具有肾细胞癌 (RCC) 的个体的试剂盒, 该试剂盒包含:

(a) 用于测定来自该个体的样品中CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平的试剂, 和, 任选地,

(b) 关于使用该试剂来鉴定可受益于用包含贝伐珠单抗和阿特殊单抗的抗癌疗法的治疗的具有肾细胞癌 (RCC) 的个体的说明书, 且该试剂盒进一步包含用于测定VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的表达水平的试剂。

用于癌症的诊断和治疗方法

[0001] 序列表

[0002] 本申请含有序列表,已经以ASCII格式电子提交且据此通过援引以其全部收录。于2018年2月28日创建的所述ASCII拷贝,名称为50474-164W04_Sequence_Listing_02.28.18_ST25且大小为235,647个字节。

发明领域

[0003] 本发明致力于用于癌症的治疗的诊断和治疗方法。还提供的是相关试剂盒和测定法。

[0004] 发明背景

[0005] 癌症仍然是人类健康的最致命威胁之一。在美国,癌症每年侵袭几乎130万新患者,而且是位居心脏病之后的第二位死亡原因,大约占4例死亡中的1例。还预测癌症可能在五年内超越心血管疾病成为第一名死亡原因。实体瘤对大多数那些死亡负有责任。虽然某些癌症的医学治疗有显著进步,但是所有癌症的总体5年存活率在过去20年中仅仅改善了约10%。特别是,恶性实体瘤以不受控制的方式快速转移和生长,使得它们的及时检测和治疗极其困难。

[0006] 在人中用免疫检查点抑制剂进行的研究已经展现驾驭免疫系统控制和根除肿瘤生长的希望。程序性死亡1 (PD-1) 受体和它的配体程序性死亡配体1 (PD-L1) 是一种已经与慢性感染,妊娠,组织同种异体移植物,自身免疫病,和癌症期间免疫系统应答的遏制联系起来的免疫检查点蛋白质。PD-L1通过结合在T细胞,B细胞,和单核细胞的表面上表达的抑制性受体PD-1来调节免疫应答。PD-L1还经由与另一种受体,B7-1的相互作用负调节T细胞功能。PD-L1/PD-1和PD-L1/B7-1复合物的形成负调节T细胞受体信号传导,导致随后T细胞活化下调和抗肿瘤免疫活性遏制。

[0007] 尽管癌症的治疗取得显著的进步,仍然在寻求改良的诊断方法和癌症疗法。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供用于治疗具有癌症(例如肾癌(例如肾细胞癌(RCC)),肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)),膀胱癌(例如尿道上皮膀胱癌(UBC)),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如三重阴性乳腺癌(TNBC)))的个体的诊断和治疗方法 and 组合物。

[0010] 在一个方面,本发明特征在于一种鉴定可能受益于用包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌症疗法的治疗的具有肾癌的个体的方法,该方法包含测定来自该个体的样品中一种或多种下述基因的表达水平:CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2;VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9;其中(i) 该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平;或(ii) 该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,

CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或 S100A9 中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平将该个体鉴定为可能受益于用包含 VEGF 拮抗剂和 PD-L1 轴结合拮抗剂的抗癌疗法的治疗的个体。

[0011] 在另一个方面, 本发明特征在于一种用于为具有肾癌的个体选择疗法的方法, 该方法包含测定来自该个体的样品中一种或多种下述基因的表达水平: CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或 TAP2; VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或 CD34; 或 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或 S100A9; 其中 (i) 该样品中 CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或 TAP2 中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平; 或 (ii) 该样品中 VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或 CD34; 或 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或 S100A9 中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平将该个体鉴定为可能受益于用包含 VEGF 拮抗剂和 PD-L1 轴结合拮抗剂的抗癌疗法的治疗的个体。

[0012] 在任何前述方面的一些实施方案中, 该样品中 CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或 TAP2 中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且该方法进一步包含对该个体施用有效量的该抗癌疗法。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或 TAP2 中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 至少十种, 至少十一种, 至少十二种, 至少十三种, 至少十四种, 至少十五种, 至少十六种, 至少十七种, 至少十八种, 至少十九种, 或所有二十种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或 PD-L1 中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的表达水平处于或高于 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或 S100A9 中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或 S100A9 中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 的表达水平处于或高于 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 的参照表达水平。

[0013] 在任何前述方面的一些实施方案中, 该样品中 PD-L1 的表达水平处于或高于 PD-L1 的参照表达水平, 且该样品中一种或多种选自由 CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 和 TAP2 组成的组的另外的基因的表达水平处于或高于该一种或多种另外的基因的参照表达水平。

[0014] 在任何前述方面的一些实施方案中, 该样品中 VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或 CD34 中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平, 且该方法进

一步包含对该个体施用有效量的该抗癌症疗法。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平低于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平,且该方法进一步包含对该个体施用有效量的该抗癌症疗法。

[0015] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,或PTGS2中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,或所有六种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平低于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照水平。

[0016] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且该方法进一步包含对该个体施用有效量的包含VEGF拮抗剂的抗癌症疗法。在一些实施方案中,该抗癌症疗法进一步包含PD-L1轴结合拮抗剂。在一些实施方案中,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平处于或高于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。

[0017] 在另一个方面,本发明特征在于一种治疗具有肾癌的个体的方法,该方法包含:(a)测定来自该个体的样品中一种或多种下述基因的表达水平:CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2;VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9;其中(i)该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平;或(ii)该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平;并(b)基于步骤(a)中测定的该一种或多种基因的表达水平将有效量的包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌症疗法施用于该个体。

[0018] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。

在一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平测定为处于或高于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照水平。

[0019] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中PD-L1的表达水平测定为处于或高于PD-L1的参照表达水平,且该样品中一种或多种选自CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2组成的组的另外的基因的表达水平测定为处于或高于该一种或多种另外的基因的参照表达水平。

[0020] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平测定为低于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。

[0021] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平测定为低于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照水平。

[0022] 在另一个方面,本发明提供一种治疗具有肾癌的个体的方法,该方法包含对该个体施用有效量的包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法,其中在治疗前(i)该

样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平;或(ii)该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。

[0023] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平已经测定为处于或高于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照水平。

[0024] 在一些实施方案中,该样品中PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于PD-L1的参照表达水平,且该样品中一种或多种选自CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2组成的组的另外的基因的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种另外的基因的参照表达水平。

[0025] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平已经测定为低于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。

[0026] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平已经测定为低于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照水平。

[0027] 在另一个方面,本发明特征在于一种治疗具有肾癌的个体的方法,该方法包含:(a)测定来自该个体的样品中一种或多种下述基因的表达水平:VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34,其中该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平;和(b)基于步骤(a)中测定的该一种或多种基因的表达水平将有效量的包含VEGF拮抗剂的抗癌疗法施用于该个体。在一些实施方案中,该抗癌疗法进一步包含PD-L1轴结合拮抗剂。

[0028] 在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平测定为处于或高于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。

[0029] 在另一个方面,本发明特征在于一种治疗具有肾癌的个体的方法,该方法包含对该个体施用有效量的包含VEGF拮抗剂的抗癌疗法,其中在治疗前该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该抗癌疗法进一步包含PD-L1轴结合拮抗剂。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平已经测定为处于或高于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。

[0030] 在任何前述方面的一些实施方案中,该一种或多种基因的参照水平是自具有肾癌的个体的群体测定的。在一些实施方案中,该一种或多种基因的参照水平是在具有肾癌的患者群体中测定的中值表达水平。在一些实施方案中,该参照水平是该一种或多种基因的标准化表达水平的Z得分的中值。

[0031] 在任何前述方面的一些实施方案中,该表达水平是核酸表达水平。在一些实施方案中,该核酸表达水平是mRNA表达水平。在一些实施方案中,该mRNA表达水平是通过RNA-seq,RT-qPCR,qPCR,多路qPCR或RT-qPCR,微阵列分析,SAGE,MassARRAY技术,ISH,或其组合测定的。

[0032] 在任何前述方面的其它实施方案中,该表达水平是蛋白质表达水平。在一些实施方案中,该蛋白质表达水平是通过免疫组织化学(IHC),Western印迹,酶联免疫吸附测定法

(ELISA), 免疫沉淀, 免疫荧光, 放射免疫测定法, 或质谱术测定的。

[0033] 在任何前述方面的一些实施方案中, 该样品是组织样品, 细胞样品, 全血样品, 血浆样品, 血清样品, 或其组合。在一些实施方案中, 该组织样品是肿瘤组织样品。在一些实施方案中, 该肿瘤组织样品包含肿瘤细胞, 肿瘤浸润性免疫细胞, 基质细胞, 或其组合。在一些实施方案中, 该肿瘤组织样品是福尔马林固定且石蜡包埋 (FFPE) 的样品, 存档的样品, 新鲜的样品, 或冷冻的样品。

[0034] 在任何前述方面的一些实施方案中, 该个体先前没有治疗该肾癌。在一些实施方案中, 该肾癌是肾细胞癌 (RCC)。在一些实施方案中, 该RCC是转移性RCC (mRCC)。

[0035] 在任何前述方面的一些实施方案中, 该VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体或VEGF受体 (VEGFR) 抑制剂。在一些实施方案中, 该VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体。在一些实施方案中, 该抗VEGF抗体是贝伐珠单抗。在一些实施方案中, 该VEGF拮抗剂是VEGFR抑制剂。在一些实施方案中, 该VEGFR抑制剂是多靶向性酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方案中, 该多靶向性酪氨酸激酶抑制剂是舒尼替尼 (sunitinib), 阿西替尼 (axitinib), 帕唑替尼 (pazopanib), 或卡博替尼 (cabozantinib)。在一些实施方案中, 该多靶向性酪氨酸激酶抑制剂是舒尼替尼。

[0036] 在任何前述方面的一些实施方案中, 该PD-L1轴结合拮抗剂选自PD-L1结合拮抗剂, PD-1结合拮抗剂, 和PD-L2结合拮抗剂组成的组。在一些实施方案中, 该PD-L1轴结合拮抗剂是PD-L1结合拮抗剂。在一些实施方案中, 该PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1对一种或多种它的配体结合配偶的结合。在一些实施方案中, 该PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1对PD-1的结合。在一些实施方案中, 该PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1对B7-1的结合。在一些实施方案中, 该PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1对PD-1和B7-1二者的结合。在一些实施方案中, 该PD-L1结合拮抗剂是抗PD-L1抗体。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体选自MPDL3280A (阿特殊单抗 (atezolizumab)), YW243.55.S70, MDX-1105, MEDI4736 (度伐单抗 (durvalumab)), 和MSB0010718C (阿维单抗 (avelumab)) 组成的组。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含下面的高变区 (HVR): (a) GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:63) 的HVR-H1序列; (b) AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:64) 的HVR-H2序列; (c) RHWPGGFDY (SEQ ID NO:65) 的HVR-H3序列; (d) RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:66) 的HVR-L1序列; (e) SASFLYS (SEQ ID NO:67) 的HVR-L2序列; 和 (f) QQYLYHPAT (SEQ ID NO:68) 的HVR-L3序列。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含与

[0037] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:69) 的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的重链可变 (VH) 域; (b) 包含与

[0038] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:70) 的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变 (VL) 域; 或 (c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含与SEQ ID NO:69的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的VH域; (b) 包含与SEQ ID NO:70的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的VL域; 或 (c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含与SEQ ID NO:69的氨基酸序列具有至少96%序列同一性的氨基酸序列的VH域; (b) 包含与SEQ ID NO:70的氨基酸序列具有至少96%序列同一

性的氨基酸序列的VL域;或(c)如(a)中的VH域和如(b)中的VL域。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含:(a)包含与SEQ ID NO:69的氨基酸序列具有至少97%序列同一性的氨基酸序列的VH域;(b)包含与SEQ ID NO:70的氨基酸序列具有至少97%序列同一性的氨基酸序列的VL域;或(c)如(a)中的VH域和如(b)中的VL域。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含:(a)包含与SEQ ID NO:69的氨基酸序列具有至少98%序列同一性的氨基酸序列的VH域;(b)包含与SEQ ID NO:70的氨基酸序列具有至少98%序列同一性的氨基酸序列的VL域;或(c)如(a)中的VH域和如(b)中的VL域。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含:(a)包含与SEQ ID NO:69的氨基酸序列具有至少99%序列同一性的氨基酸序列的VH域;(b)包含与SEQ ID NO:70的氨基酸序列具有至少99%序列同一性的氨基酸序列的VL域;或(c)如(a)中的VH域和如(b)中的VL域。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含:(a)包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH域;(b)包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL域;或(c)如(a)中的VH域和如(b)中的VL域。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含:(a)包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH域;和(b)包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL域。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体是阿特殊单抗。

[0039] 在任何前述方面的一些实施方案中,该方法进一步包含将另外的治疗剂施用于该个体。在一些实施方案中,该另外的治疗剂选自免疫疗法药剂,细胞毒剂,生长抑制剂,放射疗法药剂,抗血管发生剂,和其组合组成的组。

[0040] 在任何前述方面的一些实施方案中,该个体是人。

[0041] 在另一个方面,本发明特征在于一种用于鉴定可受益于用包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌症疗法的治疗的具有肾癌的个体的试剂盒,该试剂盒包含:(a)用于测定来自该个体的样品中一种或多种下述基因的表达水平的试剂:CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2;VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9;和,任选地,(b)关于使用该试剂来鉴定可受益于用包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌症疗法的治疗的具有肾癌的个体的说明书。

[0042] 在前述方面的一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至

少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平的试剂。

[0043] 在前述方面的一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平的试剂。

[0044] 在前述方面的一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定PD-L1和一种或多种选自CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2组成的组的另外的基因的表达水平的试剂。

[0045] 在另一个方面,本发明特征在于一种用于鉴定可受益于用VEGF拮抗剂的治疗的具有肾癌的个体的试剂盒,该试剂盒包含:(a)用于测定来自该个体的样品中一种或多种下述基因的表达水平的试剂:VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;和,任选地,(b)关于使用该试剂来鉴定可受益于用包含VEGF拮抗剂的抗癌疗法的治疗的具有肾癌的个体的说明书。在一些实施方案中,该抗癌疗法进一步包含PD-L1轴结合拮抗剂。在一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包含用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平的试剂。

[0046] 在另一个方面,本发明特征在于一种用于将具有肾癌的个体鉴定为用包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的治疗的候选者的测定法,该测定法包含测定来自该个体的样品中一种或多种下述基因的表达水平:CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2;VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9;其中(i)该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平高于该一种或多种基因的参照表达水平;或(ii)该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平将该个体鉴定为可能受益于用包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的治疗的个体。

[0047] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,

FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 至少十种, 至少十一种, 至少十二种, 至少十三种, 至少十四种, 至少十五种, 至少十六种, 至少十七种, 至少十八种, 至少十九种, 或所有二十种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或PD-L1中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或PD-L1的表达水平处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或PD-L1的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的表达水平处于或高于IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的参照表达水平。

[0048] 在任何前述方面的一些实施方案中, 该样品中PD-L1的表达水平处于或高于PD-L1的参照表达水平, 且该样品中一种或多种选自由CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2组成的组的另外的基因的表达水平处于或高于该一种或多种另外的基因的参照表达水平。

[0049] 在任何前述方面的一些实施方案中, 该样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, 该样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 或CD34中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 或所有七种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, 该样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 或CD34中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, 该样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的表达水平低于VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的参照水平。

[0050] 在任何前述方面的一些实施方案中, 该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, 该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, 该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的表达水平低于IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的参照水平。

[0051] 在另一个方面, 本发明特征在于一种用于将具有肾癌的个体鉴定为包含VEGF拮抗剂的治疗的候选者的测定法, 该测定法包含测定来自该个体的样品中一种或多种下述基因的表达水平: VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34, 其中该样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34中一种或多种的表达水平高于该一种或多种基因的参

照表达水平将该个体鉴定为可能受益于用包含VEGF拮抗剂的抗癌症疗法的治疗的个体。在一些实施方案中,该抗癌症疗法进一步包含PD-L1轴结合拮抗剂。

[0052] 在前述方面的一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平高于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。

[0053] 在另一个方面,本发明特征在于供一种治疗罹患肾癌的个体的方法中使用的一种包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌症疗法,其中在治疗前(i)来自该个体的样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平已经测定为高于该一种或多种基因的参照表达水平;或(ii)来自该个体的样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。

[0054] 在另一个方面,本发明提供包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌症疗法在制造用于治疗罹患肾癌的个体的药物中的用途,其中在治疗前(i)来自该个体的样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平已经测定为高于该一种或多种基因的参照表达水平;或(ii)来自该个体的样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。

[0055] 在任何前述方面的一些实施方案中,CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照水平。在一些实施方案中,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和

S100A9的表达水平已经测定为处于或高于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照水平。

[0056] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于PD-L1的参照表达水平,且该样品中一种或多种选自由CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2组成的组的另外的基因的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种另外的基因的参照表达水平。

[0057] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平已经测定为低于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。

[0058] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平已经测定为低于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照水平。

[0059] 在另一个方面,本发明特征在于供一种治疗罹患肾癌的个体的方法中使用的VEGF拮抗剂,其中在治疗前来自该个体的样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平已经测定为高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该VEGF拮抗剂为与PD-L1轴结合拮抗剂组合使用而配制。

[0060] 在另一个方面,本发明提供VEGF拮抗剂在制造用于治疗罹患肾癌的个体的药物中的用途,其中在治疗前来自该个体的样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平已经测定为高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该药物为与PD-L1轴结合拮抗剂组合使用而配制。

[0061] 在任何前述方面的一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平已经测定为处于或高于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。

[0062] 在任何前述方面的一些实施方案中,该VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体或VEGF受体

(VEGFR) 抑制剂。在一些实施方案中, 该VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体。在一些实施方案中, 该抗VEGF抗体是贝伐珠单抗。在一些实施方案中, 该VEGF拮抗剂是VEGFR抑制剂。在一些实施方案中, 该VEGFR抑制剂是多靶向性酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方案中, 该多靶向性酪氨酸激酶抑制剂是舒尼替尼, 阿西替尼, 帕唑替尼, 或卡博替尼。在一些实施方案中, 该多靶向性酪氨酸激酶抑制剂是舒尼替尼。

[0063] 在任何前述方面的一些实施方案中, 该PD-L1轴结合拮抗剂选自PD-L1结合拮抗剂, PD-1结合拮抗剂, 和PD-L2结合拮抗剂组成的组。在一些实施方案中, 该PD-L1轴结合拮抗剂是PD-L1结合拮抗剂。在一些实施方案中, 该PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1对一种或多种它的配体结合配偶的结合。在一些实施方案中, 该PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1对PD-1的结合。在一些实施方案中, 该PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1对B7-1的结合。在一些实施方案中, 该PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1对PD-1和B7-1二者的结合。在一些实施方案中, 该PD-L1结合拮抗剂是抗PD-L1抗体。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体选自MPDL3280A (阿特珠单抗), YW243.55.S70, MDX-1105, MEDI4736 (度伐单抗), 和MSB0010718C (阿维单抗) 组成的组。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含下面的高变区 (HVR): (a) GFTFSDSWIH (SEQ ID NO: 63) 的HVR-H1序列; (b) AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 64) 的HVR-H2序列; (c) RHWPGGFDY (SEQ ID NO: 65) 的HVR-H3序列; (d) RASQDVSTAVA (SEQ ID NO: 66) 的HVR-L1序列; (e) SASFLYS (SEQ ID NO: 67) 的HVR-L2序列; 和 (f) QQYLYHPAT (SEQ ID NO: 68) 的HVR-L3序列。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含与

[0064] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 69) 的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的重链可变 (VH) 域; (b) 包含与

[0065] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSDTFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGGQTKVEIKR (SEQ ID NO: 70) 的氨基酸序列具有至少90%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变 (VL) 域; 或 (c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含与SEQ ID NO: 69的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的VH域; (b) 包含与SEQ ID NO: 70的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的VL域; 或 (c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含与SEQ ID NO: 69的氨基酸序列具有至少96%序列同一性的氨基酸序列的VH域; (b) 包含与SEQ ID NO: 70的氨基酸序列具有至少96%序列同一性的氨基酸序列的VL域; 或 (c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含与SEQ ID NO: 69的氨基酸序列具有至少97%序列同一性的氨基酸序列的VH域; (b) 包含与SEQ ID NO: 70的氨基酸序列具有至少97%序列同一性的氨基酸序列的VL域; 或 (c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含与SEQ ID NO: 69的氨基酸序列具有至少98%序列同一性的氨基酸序列的VH域; (b) 包含与SEQ ID NO: 70的氨基酸序列具有至少98%序列同一性的氨基酸序列的VL域; 或 (c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含与SEQ ID NO: 69的氨基酸序列具有至少99%序列同一性的氨基酸序列的VH域; (b) 包含与SEQ ID NO: 70的氨基酸序列具有至少99%序列同一性的氨基酸序列的VL域; 或 (c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含SEQ ID NO: 69的氨

氨基酸序列的VH域; (b) 包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL域; 或(c) 如(a) 中的VH域和如(b) 中的VL域。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的VH域; 和(b) 包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的VL域。在一些实施方案中, 该抗PD-L1抗体是阿特殊单抗。

[0066] 附图简述

[0067] 图1是显示接受阿特殊单抗和贝伐珠单抗组合治疗的肾细胞癌(RCC) 患者间随时间的肿瘤负荷的图。该图上的点显示靶损害的最长直径之和(SLD) 方面自基线的最大降低。PR, 部分响应; PD, 进展性疾病; SD, 稳定的疾病。

[0068] 图2是显示每位RCC患者的研究治疗的持续时间的图。第一次PR或CR的时间以圆圈指示; 第一次PD的时间以三角形指示; 治疗中止以黑色条指示; 而到分析时仍然在治疗中的患者以箭标示。

[0069] 图3是显示贝伐珠单抗(“Bev”) 治疗后肿瘤生物标志物的基因表达水平的图。相对于基线表达水平(治疗前) 显示治疗时肿瘤样品的表达水平。血管签名基因(ANGPT2, CD34, DLL4, EGFL7, 和ESM1) 以黑色显示, CD8 T细胞效应基因(CD8A, CD8B, EOMES, GZMA, IFNG, 和PRF1) 以有图案的灰色显示, Th1趋化因子(CXCL10, CXCL11, CXCL13, 和CXCL9) 以白色显示, 而天然杀伤(NK) 细胞基因(GZMB, KLRK1, 和SLAMF7) 以实心灰色显示。

[0070] 图4是显示阿特殊单抗和贝伐珠单抗组合(“Bev+Atezo”) 治疗后肿瘤生物标志物的基因表达水平的图。相对于基线表达水平(治疗前) 显示治疗时肿瘤样品的表达水平。血管签名基因(ANGPT2, CD34, DLL4, EGFL7, 和ESM1) 以黑色显示, CD8 T细胞效应基因(CD8A, CD8B, EOMES, GZMA, IFNG, 和PRF1) 以有图案的灰色显示, Th1趋化因子(CXCL10, CXCL11, CXCL13, 和CXCL9) 以白色显示, 而NK细胞基因(GZMB, KLRK1, 和SLAMF7) 以实心灰色显示。

[0071] 图5是显示来自患者3的肿瘤样品中免疫和血管系统标志物的蛋白质表达的一系列代表性图像, 如通过免疫组织化学(IHC) 评估的。CD31染成深灰色(第一行), CD8染成深灰色(第二行), MHC-I染成深灰色(第三行), 而PD-L1染成深灰色(第四行)。治疗前样品显示于左手栏, 贝伐珠单抗后样品显示于中间栏, 而贝伐珠单抗+阿特殊单抗后样品显示于右手栏。

[0072] 图6是显示指定时间点时免疫和血管系统标志物的量化的一系列图, 如通过IHC评估的。CD31表达显示于顶部小图, CD8表达显示于中间小图, 而MHC-I表达显示于底部小图。通过配对t检验确定P值。“VPOSVE”是血管密度的度量。

[0073] 图7是显示来自患者3的肿瘤样品的系列切片中免疫和血管系统标志物的蛋白质表达的一系列代表性图像, 如通过IHC评估的。第一行显示CD34, α 平滑肌肌动蛋白(α SMA), 和podoplanin的表达。第二行显示CD8和Ki67的表达。第三行显示CD68和CD163的表达。治疗前样品显示于左手栏, 贝伐珠单抗后样品显示于中间栏, 而贝伐珠单抗+阿特殊单抗后样品显示于右手栏。

[0074] 图8是显示肿瘤样品中CD34和 α SMA的蛋白质表达的一系列代表性图像, 如通过IHC评估的。治疗前样品显示于左手栏, 贝伐珠单抗后样品显示于中间栏, 而贝伐珠单抗+阿特殊单抗后样品显示于右手栏。在每一行上排列个体患者1-6的切片。还指示每一名患者的响应。

[0075] 图9是显示来自肿瘤的系列切片中免疫和血管系统标志物的蛋白质表达的一系列

代表性图像,如通过IHC评估的。第一行显示CD34, α SMA,和podoplanin的表达。第二行显示CD8和Ki67的表达。第三行显示CD68和CD163的表达。贝伐珠单抗后样品显示于左手栏,而贝伐珠单抗+阿特殊单抗后样品显示于右手栏。

[0076] 图10是显示贝伐珠单抗+阿特殊单抗后来自肿瘤的系列切片中免疫和血管系统标志物的蛋白质表达的一系列代表性图像,如通过IHC评估的。顶部图像显示CD34, α SMA,和podoplanin的表达。中间图像显示CD8和Ki67的表达。底部图像显示CD68和CD163的表达。

[0077] 图11是显示肿瘤中响应贝伐珠单抗和贝伐珠单抗+阿特殊单抗治疗的VEGF转录物表达的上调的图。针对持家(HK)基因表达将表达标准化。每条线代表一个个体患者。

[0078] 图12是显示来自肿瘤切片的CD8(染成深灰色)的蛋白质表达的一系列代表性图像,如通过IHC评估的。治疗前样品显示于左手栏,贝伐珠单抗后样品显示于中间栏,而贝伐珠单抗+阿特殊单抗后样品显示于右手栏。在每一行上排列个体患者1-6的切片。还指示每一名患者的响应。

[0079] 图13是显示来自肿瘤切片的CD8和Ki67的蛋白质表达的一系列代表性图像,如通过IHC评估的。治疗前样品显示于左手栏,贝伐珠单抗后样品显示于中间栏,而贝伐珠单抗+阿特殊单抗后样品显示于右手栏。在每一行上排列个体患者1-6的切片。

[0080] 图14A-14C是显示在治疗前时间点时每一名患者的每平方毫米(mm^2)肿瘤面积中表达CD8或Ki67和CD8二者的细胞的数目的一系列图。图14A显示患者1和2的数据。图14B显示患者3和4的数据。图14C显示患者5的数据。还指示每一名患者的响应。

[0081] 图15A-15C是显示在贝伐珠单抗后时间点时每一名患者的每 mm^2 肿瘤面积中表达CD8或Ki67和CD8二者的细胞的数目的一系列图。图15A显示患者1和2的数据。图15B显示患者3和5的数据。图15C显示患者6的数据。还指示每一名患者的响应。

[0082] 图16A-16C是显示在贝伐珠单抗+阿特殊单抗后时间点时每一名患者的每 mm^2 肿瘤面积中表达CD8或Ki67和CD8二者的细胞的数目的一系列图。图16A显示患者1和2的数据。图16B显示患者3和4的数据。图16C显示患者5和6的数据。还指示每一名患者的响应。

[0083] 图17A和17B是显示表达CX3CR1的肿瘤样品中CD8⁺细胞的百分比的一系列流式细胞术图。治疗前样品显示于左手栏,贝伐珠单抗后样品显示于中间栏,而贝伐珠单抗+阿特殊单抗后样品显示于右手栏。每一行显示个体患者的结果。图17A显示患者2和3的数据。图17B显示患者5和6的数据。

[0084] 图18是作为总CD8⁺细胞的百分比(左)和作为肿瘤抗原特异性(Dex-APC⁺)T细胞的百分比(右)显示CX3CR1的表达的图,基于流式细胞术分析。

[0085] 图19是显示血液中抗原特异性T细胞的代表频率的一系列流式细胞术图。显示来自两名HLA-A2-阳性患者的代表性数据,具有与肿瘤活检时间点匹配的采血。

[0086] 图20是显示在指定治疗时间点时肿瘤中趋化因子表达(CCL2,CCL5,CCR5,CX3CL1,CCR7,和CXCL10)的变化的一系列图。将表达针对持家(HK)基因表达标准化。

[0087] 图21A-21C是显示来自患者6的肿瘤样品中在治疗之前和之后浸润性淋巴细胞(TIL)的TCR β 测序的结果的一系列图。显示每个组的头等克隆(直至25)。趋势性TCR β 克隆群体的流行度在图21A(底部小图),21B,和21C中以更深的线显示。

[0088] 图22是显示在贝伐珠单抗+阿特殊单抗治疗之前和之后来自患者3TIL的TCR β 测序的结果的图。

[0089] 图23A和23B是显示来自患者2,3,和6的治疗前PBMC,贝伐珠单抗+阿特珠单抗后外周血单个核细胞(PBMC),和贝伐珠单抗+阿特珠单抗后TIL的TCR β 测序的结果的一系列图。图23A显示患者2和3的数据,而图23B显示患者6的数据。显示每个组的头等克隆(直至25)。

[0090] 图24是显示对于患者3和6,在每个治疗时间点时PBMC池对TIL池中病毒抗原特异性克隆的数目的热图。

[0091] 图25是显示所示基因表达亚组中与无进展存活(PFS)关联的总体响应率(ORR)的图。Atezo,阿特珠单抗;atezo+bev;阿特珠单抗和贝伐珠单抗。Ang指示VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34;Teff指示CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1。

[0092] 图26是显示RCC肿瘤中血管发生性的,免疫相关的,和髓样相关的基因的转录组图的热图。

[0093] 图27A和27B是一系列图,显示将贝伐珠单抗添加至阿特珠单抗在T效应(Teff)^高/髓样炎症(髓样)^高亚组中与改善的PFS益处有关(图27B),但是在Teff^高髓样^低亚组中不然(图27A)。Teff指示CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1。髓样指示IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,和PTGS2。高: $\geq$ 中值表达,低: $<$ 中值表达。

[0094] 图28是显示在比较实施例5中描述的研究的Atezo+Bev臂内髓样^高与髓样^低患者时,独立于Teff基因,髓样基因(IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,和PTGS2)与相对较差的PFS结局有关的图。在与舒尼替尼(Sun)相比时,在髓样^高群体中Atezo+Bev与Sun没有不同,但是在髓样^低群体中Atezo+Bev展现改善的PFS益处。高: $\geq$ 中值表达,低: $<$ 中值表达。

[0095] 图29A和29B是一系列图,显示在血管发生^低亚组中阿特珠单抗+贝伐珠单抗展现与舒尼替尼相比改善的PFS(图29A),而在血管发生^高亚组中舒尼替尼治疗展现改善的PFS(图29B)。为所示治疗臂显示具有血管发生基因(VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34)的高($\geq$ 中值表达)或低($<$ 中值表达)表达的患者的PFS。

[0096] 图30A-30C是一系列图,显示与血管发生^低子集相比在血管发生^高子集中舒尼替尼治疗展现改善的PFS。对于具有血管发生基因(VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34)的高($\geq$ 中值表达)或低($<$ 中值表达)表达的患者亚组评估舒尼替尼(图30A),阿特珠单抗+贝伐珠单抗(图30B),和阿特珠单抗(图30C)治疗臂中的患者的PFS。图下面的表显示危害比(HR)和95%置信区间(95%CI)。

[0097] 图31A和31B是一系列图,显示在Teff^高子集中与舒尼替尼相比阿特珠单抗+贝伐珠单抗展现改善的PFS。为所示治疗臂显示具有Teff基因(CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1)的高($\geq$ 中值表达)(图31A)或低($<$ 中值表达)(图31B)表达的患者的PFS。

[0098] 图32A-32C是一系列图,显示与Teff^低亚组相比在Teff^高亚组中阿特珠单抗+贝伐珠单抗展现改善的PFS。为具有Teff基因(CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1)的高($\geq$ 中值表达)或低($<$ 中值表达)表达的患者亚组评估舒尼替尼(图32A),阿特珠单抗+贝伐珠单抗(图32B),和阿特珠单抗(图32C)治疗臂中患者的PFS。图下面的表显示危害比(HR)和95%置信区间(95%CI)。

[0099] 图33是示意图,显示在IMmotion150试验中将患者随机化至三个治疗臂之一的流程图:舒尼替尼,阿特珠单抗单一疗法,或阿特珠单抗+贝伐珠单抗组合。舒尼替尼臂中的一名患者由于撤回同意没有接受研究药物并排除在安全性分析以外。

[0100] 图34A-34C是一系列图,显示在具有PD-L1+IC的mRCC患者中与阿特珠单抗+贝伐珠

单抗有关的正面的由独立审查机构 (IRF) 评估的功效。Kaplan-Meier 曲线描绘在 33 个月里在 ITT 群体 (图 34A) 和 PD-L1+ (IC 上的 $\geq 1\%$ PD-L1 表达, 通过 IHC) 群体 (图 34B) 中的阿特殊单抗贝伐珠单抗, 阿特殊单抗单一疗法, 和舒尼替尼治疗臂中的由 IRF 评估的中值 PFS。在 Kaplan-Meier 曲线中以垂直记号标记指示经过审查的数据。以部分响应 (PR) 和完全响应 (CR) 描绘每个治疗臂的 ITT 和 PD-L1+ 群体的客观响应率 (ORR) (图 34C)。

[0101] 图 35A 和 35B 是一系列图, 显示在具有 PD-L1+IC 的 mRCC 患者中与阿特殊单抗+贝伐珠单抗有关的由调查人员 (INV) 评估的 PFS。Kaplan-Meier 曲线描绘在 33 个月里在 ITT 群体 (图 35A) 和 PD-L1+ (IC 上的 $\geq 1\%$ PD-L1 表达, 通过 IHC) 群体 (图 35B) 的阿特殊单抗+贝伐珠单抗, 阿特殊单抗单一疗法, 和舒尼替尼治疗臂中由 INV 评估的中值 PFS。在 Kaplan-Meier 曲线中以垂直记号标记指示经过审查的数据。

[0102] 图 36A 和 36B 是一系列森林图, 显示在关键亚组中由 IRF 评估的 PFS 危害比 (HR)。显示的森林图描绘在阿特殊单抗+贝伐珠单抗 (图 36A) 和阿特殊单抗单一疗法 (图 36B) 的特定患者亚组中中值 PFS 较之舒尼替尼 HR。该分析是未分层的。

[0103] 图 37A 和 37B 是一系列图, 显示不良事件 (AE) 有阿特殊单抗+贝伐珠单抗较之舒尼替尼臂之间 $>5\%$ 频率差异 (图 37A) 和阿特殊单抗较之舒尼替尼群体内 $\geq 20\%$ 频率 (图 37B)。

[0104] 图 38A 是显示 263 份治疗前肿瘤 (列) 中感兴趣基因 (行) 的表达的热图。在显现前将与血管发生, 免疫和抗原呈递, 和髓样炎症有关的基因的标准化的计数进行 Z 得分换算。样品注解包括肿瘤浸润性免疫细胞 (IC) 的 PD-L1 IHC 状态, 肉瘤样特征的存在, MSKCC 得分, 和肿瘤阶段。

[0105] 图 38B 是显示 Angio^高 群体中的均值 CD31 IHC 染色强度比 Angio^低 群体要高的图 (双尾 t 检验, $P=4.19 \times 10^{-21}$)。在图上方指示每组的样品数目。

[0106] 图 38C 和 38D 是一系列图, 显示 Teff 签名得分与通过 IHC 得到的 IC 上的 PD-L1 蛋白质表达水平 (图 38C; Wald 检验 $P=3.26 \times 10^{-20}$) 和通过 IHC 得到的肿瘤内 CD8A 蛋白质表达 (图 38D; 双尾 t 检验 $P=1.26 \times 10^{-28}$) 有关。在每幅图上方指示每组的样品数目。

[0107] 图 38E 是显示每个治疗臂的 Angio^高 和 Angio^低 群体中的 ORR (PR+CR) 的图。误差棒代表 ORR 的 95% CI。

[0108] 图 38F 是显示每个治疗臂内的 Angio^高 较之 Angio^低 群体的 PFS HR 和 CI 的森林图的图。

[0109] 图 38G 和 38H 是显示 Kaplan-Meier 曲线的一系列图, 显示在 Angio^低 (图 38G) 和 Angio^高 (图 38H) 亚组中的治疗臂间 PFS 的概率; HR 是较之舒尼替尼计算的。

[0110] 图 38I 是显示每个治疗臂的 Teff^高 和 Teff^低 群体中的 ORR (PR+CR) 的图。误差棒代表 ORR 的 95% CI。

[0111] 图 38J 是显示每个治疗臂内的 Teff^高 较之 Teff^低 群体的 PFS HR 和 CI 的森林图的图。

[0112] 图 38K 和 38L 是显示 Kaplan-Meier 曲线的一系列图, 显示在 Teff^低 (图 38K) 和 Teff^高 (图 38L) 亚组中的治疗臂间的 PFS 的概率; HR 是较之舒尼替尼计算的。

[0113] 图 38M 和 38N 是显示 Kaplan-Meier 曲线的一系列图, 显示 Teff^高 髓样^低 (图 38M) 和 Teff^高 髓样^高 (图 38N) 亚组中的 PFS 的概率; HR 是较之阿特殊单抗单一疗法计算的。在 Kaplan-Meier 曲线中以垂直记号标记指示经过审查的数据。PFS 的所有 HR 和 CI 值是自 Cox 比例危害回归模型提取的; 指示了每组的中值存活时间。

[0114] 发明详述

[0115] 本发明提供用于癌症(例如肾癌(例如肾细胞癌(RCC)),肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)),膀胱癌(例如尿道上皮膀胱癌(UBC)),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如三重阴性乳腺癌(TNBC)))的治疗的诊断方法和测定法,治疗方法和用途,和组合物。本发明至少部分基于自具有癌症(例如肾癌(例如肾细胞癌(RCC)),肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)),膀胱癌(例如尿道上皮膀胱癌(UBC)),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如三重阴性乳腺癌(TNBC)))的个体获得的样品中一种或多种基因(例如CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, TAP2, VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, CD34, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和/或S100A9)的表达水平可以用作鉴定该个体是否有可能响应包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))的治疗;为治疗该个体选择疗法;优化包括VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的治疗的治疗功效;和/或监测该个体对包括VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的治疗的响应的方法中的生物标志物(例如预测性生物标志物)的发现。本发明还提供用于治疗具有癌症(例如肾癌(例如肾细胞癌(RCC)),肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)),膀胱癌(例如尿道上皮膀胱癌(UBC)),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如三重阴性乳腺癌(TNBC)))的个体的方法,其通过施用包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))的抗癌症疗法。

[0116] 在另一个方面,本发明至少部分基于如下发现,即自具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体获得的样品中一种或多种基因(例如VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 和/或CD34)的表达水平可用作鉴定该个体是否有可能响应应用包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的抗癌症疗法的治疗;为治疗该个体选择疗法;优化用包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的抗癌症疗法的治疗的治疗功效;和/或监测该个体对包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的治疗的响应的方法中的生物标志物(例如预测性生物标志物)。本发明还提供用于治疗具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的方法,其通过施用血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))。在一些情况中,该VEGF拮抗剂是作为单一疗法施用的。

[0117] I. 定义

[0118] 要理解的是,本文中描述的发明的各个方面和实施方案包括“包含”,“由……组成”,和“基本上由……组成”方面和实施方案。如本文中使用的,单数形式“一个”,“一种”,和“所述/该”包括复数提及物,除非另外指明。

[0119] 如本文中使用的,术语“约”指此技术领域中的技术人员容易知道的相应数值的通常误差范围。本文中提到的“约”数值或参数包括(且描述)涉及该数值或参数本身的实施方案。

[0120] 如本文中使用的,术语“个体”,“患者”,或“受试者”可互换使用且指想要治疗的任何单一动物,更优选哺乳动物(包括非人动物,诸如例如猫,犬,马,家兔,动物园动物,牛,猪,绵羊,和非人灵长类)。在特定实施方案中,本文中的患者是人。患者可以是“癌症患者”,即罹患癌症,或有风险罹患癌症,或罹患癌症的一种或多种症状的患者。

[0121] 术语“癌症”和“癌性”指或描述哺乳动物中典型地以不受调节的细胞生长为特征的生理疾患。癌症的例子包括但不限于癌,淋巴瘤,母细胞瘤,肉瘤,和白血病或淋巴样恶性。此类癌症的更具体例子包括但不限于肾癌或肾的癌(例如肾细胞癌(RCC));肺癌(包括小细胞肺癌,非小细胞肺癌,肺的腺癌,和肺的鳞癌);膀胱癌(例如尿道上皮膀胱癌(UBC),肌肉侵入性膀胱癌(MIBC),和BCG不应性非肌肉侵入性膀胱癌(NMIBC));尿道癌;乳腺癌(例如HER2+乳腺癌和雌激素受体(ER-),孕酮受体(PR-),和HER2(HER2-)阴性的三重阴性乳腺癌(TNBC));前列腺癌,诸如去势抗性前列腺癌(CRPC);腹膜癌;肝细胞癌;胃的癌或胃癌(包括胃肠癌和胃肠基质癌);胰腺癌;成胶质细胞瘤;宫颈癌;卵巢癌;肝癌(例如肝细胞癌(HCC));肝瘤;结肠癌;直肠癌;结肠直肠癌;子宫内膜或子宫癌;唾液腺癌;前列腺癌;外阴癌;甲状腺癌;肝的癌;肛门癌;阴茎癌;黑素瘤,包括浅表扩散性黑素瘤,恶性雀斑样痣黑素瘤,肢端黑素瘤,和结节性黑素瘤;多发性骨髓瘤和B细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞性(SL)NHL;中级/滤泡性NHL;中级弥漫性NHL;高级成免疫细胞性NHL;高级成淋巴细胞性NHL;高级小无核裂细胞NHL;贮积病NHL;套细胞淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;和瓦尔登斯特伦(Waldenstrom)氏巨球蛋白血症);慢性淋巴细胞性白血病(CLL);急性成淋巴细胞性白血病(ALL);急性髓性白血病(AML);毛细胞白血病;慢性成髓细胞性白血病(CML);移植后淋巴增殖性病症(PTLD);和骨髓增生异常综合征(MDS),以及与癥瘕病,水肿(诸如与脑瘤有关的),梅格斯(Meigs)氏综合征有关的异常血管增殖,脑癌,头和颈癌,和相关转移。在一些实施方案中,癌症是肾癌。在特定实施方案中,肾癌是RCC(例如晚期RCC或转移性RCC(mRCC),包括先前未治疗的RCC)。

[0122] “早期癌症”或“早期肿瘤”意指并非侵入性或转移性的,或者归类为0,1,或2期癌症的癌症。

[0123] “晚期”癌症是通过局部侵入或转移而扩散到起源的部位或器官之外的癌症。

[0124] “顽固性/不应性”癌症是即使对癌症患者施用抗肿瘤剂,诸如化疗剂仍然进展的癌症。顽固性/不应性癌症的一个例子是铂不应性的癌症。

[0125] “复发性”癌症是在对初始疗法的响应之后,在初始部位或在远端部位再次生长的癌症。

[0126] 术语“细胞增殖性病症”和“增殖性病症”指与一定程度的异常细胞增殖有关的病症。在一个实施方案中,细胞增殖性病症是癌症。

[0127] 如本文中使用的,术语“肿瘤”指所有赘生性细胞生长和增殖,无论是恶性的还是

良性的,及所有癌前和癌性细胞和组织。

[0128] 术语“癌症”,“癌性”,“细胞增殖性病症”,“增殖性病症”,和“肿瘤”在本文中提及时并不互相排斥。

[0129] “病症”是会受益于治疗的任何状况,包括但不限于慢性和急性病症或疾病,包括那些使哺乳动物易患上所讨论病症的病理状况。

[0130] 术语“检测”包括任何检测手段,包括直接和间接检测。

[0131] 如本文中使用的,术语“样品”指自感兴趣患者和/或个体获得或衍生的,含有要例如基于物理,生化,化学,和/或生理特征来表征和/或鉴定的细胞和/或其它分子实体的组合。样品包括但不限于组织样品,原代或培养的细胞或细胞系,细胞上清液,细胞裂解物,血小板,血清,血浆,玻璃体液,淋巴液,滑液,滤泡液(follicular fluid),精液,羊水,乳液,全血,血液衍生的细胞,尿液,脑脊髓液,唾液,痰,泪液,汗液,粘液,肿瘤裂解物,和组织培养液,组织提取物诸如匀浆化组织,肿瘤组织,细胞提取物,和其组合。

[0132] 如本文中使用的,表述“细胞”,“细胞系”,和“细胞培养物”可互换使用且所有此类名称包括后代。如此,词语“转化子/转化体”和“转化细胞”包括原代受试细胞和自其衍生的培养物,不管转移的次数。还理解的是,由于有意或无意的突变,所有后代可以是在DNA内容方面不是精确相同的。具有与在原始转化细胞中筛选的相同的功能或生物学活性的突变后代包括在内。在旨在不同命名的情况中,根据上下文会是清楚的。

[0133] 术语“生物标志物”和“标志物”在本文中可互换使用,指其在患者的样品中的表达或存在可通过标准方法(或本文中公开的方法)来检测的DNA,RNA,蛋白质,碳水化合物,糖脂,或基于细胞的分子标志物。此类生物标志物包括但不限于CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,TAP2,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,CD34,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和/或S100A9。此类生物标志物的表达可测定为在自对治疗(例如用包括VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌症疗法的治疗,或用多靶向性酪氨酸激酶抑制剂的治疗)敏感性或响应性的患者获得的样品中比参照水平(包括例如来自一组/群患者,例如具有癌症且正在测试对治疗的响应性的患者的样品中生物标志物的中值表达水平;来自一组/群患者,例如具有癌症且鉴定为不响应治疗的患者的样品中生物标志物的中值表达水平;在在先时间时先前自个体获得的样品中的水平;或来自接受过原发性肿瘤设置中的(例如用包括VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌症疗法,或用多靶向性酪氨酸激酶抑制剂的治疗)在先治疗且现在可能经历转移的患者的样品中的水平)要高或低。

[0134] 如本文中使用的,术语“CD8A”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CD8A,包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的CD8A以及源自细胞中的加工的任何形式的CD8A。该术语还涵盖CD8A的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CD8A的核酸序列在SEQ ID NO:1中列出。一种例示性的由人CD8A编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:2中显示。

[0135] 如本文中使用的,术语“EOMES”指来自任何脊椎动物来源的任何天然EOMES(Eomesodermin),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的EOMES以及源自细胞中的加工的任何形式的EOMES。该

术语还涵盖EOMES的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人EOMES的核酸序列在SEQ ID NO:3中列出。一种例示性的由人EOMES编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:4中显示。

[0136] 如本文中使用的,术语“GZMA”指来自任何脊椎动物来源的任何天然GZMA(粒酶A),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的GZMA以及源自细胞中的加工的任何形式的GZMA。该术语还涵盖GZMA的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人GZMA的核酸序列在SEQ ID NO:51中列出。一种例示性的由人GZMA编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:52中显示。

[0137] 如本文中使用的,术语“GZMB”指来自任何脊椎动物来源的任何天然GZMB(粒酶B),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的GZMB以及源自细胞中的加工的任何形式的GZMB。该术语还涵盖GZMB的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人GZMB的核酸序列在SEQ ID NO:53中列出。一种例示性的由人GZMB编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:54中显示。

[0138] 如本文中使用的,术语“PRF1”指来自任何脊椎动物来源的任何天然PRF1(穿孔蛋白1;也称作孔形成蛋白),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的PRF1以及源自细胞中的加工的任何形式的PRF1。该术语还涵盖PRF1的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人PRF1的核酸序列在SEQ ID NO:5中列出。一种例示性的由人PRF1编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:6中显示。

[0139] 如本文中使用的,术语“IFNG”指来自任何脊椎动物来源的任何天然IFNG(干扰素,伽马),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的IFNG以及源自细胞中的加工的任何形式的IFNG。该术语还涵盖IFNG的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人IFNG的核酸序列在SEQ ID NO:7中列出。一种例示性的由人IFNG编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:8中显示。

[0140] 术语“编程性死亡配体1”和“PD-L1”在本文中指天然序列PD-L1多肽,多肽变体,和天然序列多肽和多肽变体的片段(其在本文中进一步定义)。本文中描述的PD-L1多肽可以是自多种来源,诸如自人组织类型或自另一来源分离,或通过重组或合成方法制备的。

[0141] “天然序列PD-L1多肽”包含与自自然界衍生的相应PD-L1多肽具有相同氨基酸序列的多肽。该术语涵盖“全长”,未加工的PD-L1以及源自细胞中的加工的任何形式的PD-L1。该术语还涵盖PD-L1的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。

[0142] “PD-L1多肽变体”或其变异意指与如本文中公开的任何天然序列PD-L1多肽序列具有至少约80%氨基酸序列同一性的PD-L1多肽,一般是活性PD-L1多肽,如本文中定义的。例如,此类PD-L1多肽变体包括如下的PD-L1多肽,其中在天然氨基酸序列的N或C端处添加或删除一个或多个氨基酸残基。通常,PD-L1多肽变体会与如本文中公开的天然序列PD-L1多肽序列具有至少约80%氨基酸序列同一性,或者至少约81%,82%,83%,84%,85%,86%,87%,88%,89%,90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,或99%氨基酸序列同一性。通常,PD-L1变体多肽的长度是至少约10个氨基酸,或者长度是至少约20,30,40,50,60,70,80,90,100,110,120,130,140,150,160,170,180,190,200,210,220,230,240,250,260,270,280,281,282,283,284,285,286,287,288,或289个氨基酸,或更多个。任

选地,PD-L1变体多肽会具有与天然PD-L1多肽序列相比不超过一处保守氨基酸替代,或者与天然PD-L1多肽序列相比不超过2,3,4,5,6,7,8,9,或10处保守氨基酸替代。

[0143] 术语“血管内皮生长因子”或“VEGF”指如由Swiss Prot登录号P15692, Gene ID (NCBI):7422例示的血管内皮生长因子蛋白A(VEGFA)。术语“VEGF”涵盖具有Swiss Prot登录号P15692, Gene ID (NCBI):7422的氨基酸序列的蛋白质以及其同源物和同等型。术语“VEGF”还涵盖VEGF的已知同等型,例如剪接同等型,例如VEGF₁₁₁, VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, 和VEGF₂₀₆, 连同其天然发生等位和加工形式,包括通过纤溶酶切割VEGF₁₆₅生成的110个氨基酸的人血管内皮细胞生长因子,如Ferrara, Mol. Biol. Cell. 21:687, 2010; Leung et al., Science 246:1306, 1989; 及Houck et al., Mol. Endocrin., 5:1806, 1991中描述的。术语“VEGF”还指来自非人物种诸如小鼠,大鼠或灵长类的VEGF。有时,来自特定物种的VEGF以诸如用于人VEGF的hVEGF,用于鼠VEGF的mVEGF,等等术语表示。术语“VEGF”还用于指包含165个氨基酸的人血管内皮细胞生长因子的氨基酸8至109或1至109的截短形式的多肽。在本申请中可通过例如“VEGF₁₀₉”, “VEGF(8-109)”, “VEGF(1-109)”或“VEGF₁₆₅”来鉴别任何此类形式的VEGF的提及。“截短的”天然VEGF的氨基酸位置如天然VEGF序列中标示来编号。例如,截短的天然VEGF中的氨基酸位置17(甲硫氨酸)也是天然VEGF中的位置17(甲硫氨酸)。截短的天然VEGF具有与天然VEGF相当的对KDR和Flt-1受体的结合亲和力。如本文中使用的,术语“VEGF变体”指在天然VEGF序列中包括一处或多处氨基酸突变的VEGF多肽。任选地,一处或多处氨基酸突变包括氨基酸替代。为了本文中描述的VEGF变体的速记名称的目的,注意数字指沿着推定天然VEGF的氨基酸序列的氨基酸残基位置(在Leung等人,见上文及Houck等人,见上文中提供)。除非另有规定,如本文中使用的,术语“VEGF”指示VEGF-A。

[0144] 如本文中使用的,术语“激酶插入域受体”或“KDR”指来自任何脊椎动物来源的任何天然KDR(在本领域中也称作胎肝激酶1(FLK1)或血管内皮生长因子受体2(VEGFR2)),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的KDR以及源自细胞中的加工的任何形式的KDR。该术语还涵盖KDR的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人KDR的核酸序列在SEQ ID NO:9中列出。一种例示性的由人KDR编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:10中显示。

[0145] 如本文中使用的,术语“内皮细胞特异性分子1”或“ESM1”指来自任何脊椎动物来源的任何天然ESM1(在本领域中也称作endocan),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的ESM1以及源自细胞中的加工的任何形式的ESM1。该术语还涵盖ESM1的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人ESM1的核酸序列在SEQ ID NO:11中列出。一种例示性的由人ESM1编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:12中显示。

[0146] 如本文中使用的,术语“血小板和内皮细胞粘附分子1”或“PECAM1”指来自任何脊椎动物来源的任何天然PECAM1(在本领域中也称作CD31, endoCAM, GPIIA, 或PECA1),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的PECAM1以及源自细胞中的加工的任何形式的PECAM1。该术语还涵盖PECAM1的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人PECAM1的核酸序列在SEQ ID NO:13中列出。一种例示性的由人PECAM1编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:14中显示。

[0147] 如本文中使用的,术语“FLT1”指来自任何脊椎动物来源的任何天然FLT1(在本领

域中也称作血管内皮生长因子受体1 (VEGFR1) 或fms相关酪氨酸激酶1), 包括哺乳动物, 诸如灵长类 (例如人) 和啮齿类 (例如小鼠和大鼠), 除非另外指明。该术语涵盖“全长”, 未加工的FLT1以及源自细胞中的加工的任何形式的FLT1。该术语还涵盖FLT1的天然发生变体, 例如剪接变体或等位变体。一种例示性人FLT1的核酸序列在SEQ ID NO:55中列出。一种例示性的由人FLT1编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:56中显示。

[0148] 如本文中使用的, 术语“血管生成素样4”或“ANGPTL4”指来自任何脊椎动物来源的任何天然ANGPTL4 (在本领域中也称作肝纤维蛋白原/血管生成素相关蛋白 (HFARP), 过氧化物酶体增殖子活化的受体 (PPAR) γ , 肝血管生成素相关蛋白 (HARP), 血管生成素相关蛋白4 (Arp4), 或禁食诱导的脂肪因子 (FIAF)), 包括哺乳动物, 诸如灵长类 (例如人) 和啮齿类 (例如小鼠和大鼠), 除非另外指明。该术语涵盖“全长”, 未加工的ANGPTL4以及源自细胞中的加工的任何形式的ANGPTL4。该术语还涵盖ANGPTL4的天然发生变体, 例如剪接变体或等位变体。一种例示性人ANGPTL4的核酸序列在SEQ ID NO:15中列出。一种例示性的由人ANGPTL4编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:16中显示。

[0149] 如本文中使用的, 术语“CD34”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CD34 (在本领域中也称作CD34分子或CD34抗原), 包括哺乳动物, 诸如灵长类 (例如人) 和啮齿类 (例如小鼠和大鼠), 除非另外指明。该术语涵盖“全长”, 未加工的CD34以及源自细胞中的加工的任何形式的CD34。该术语还涵盖CD34的天然发生变体, 例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CD34的核酸序列在SEQ ID NO:17中列出。一种例示性的由人CD34编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:18中显示。

[0150] 如本文中使用的, 术语“白介素6”或“IL6”指来自任何脊椎动物来源的任何天然IL6, 包括哺乳动物, 诸如灵长类 (例如人) 和啮齿类 (例如小鼠和大鼠), 除非另外指明。该术语涵盖“全长”, 未加工的IL6以及源自细胞中的加工的任何形式的IL6。该术语还涵盖IL6的天然发生变体, 例如剪接变体或等位变体。一种例示性人IL6的核酸序列在SEQ ID NO:19中列出。一种例示性的由人IL6编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:20中显示。

[0151] 如本文中使用的, 术语“CXCL1”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CXCL1 (趋化因子 (C-X-C基序) 配体1; 也称作GRO1或嗜中性细胞激活蛋白3 (NAP-3)), 包括哺乳动物, 诸如灵长类 (例如人) 和啮齿类 (例如小鼠和大鼠), 除非另外指明。该术语涵盖“全长”, 未加工的CXCL1以及源自细胞中的加工的任何形式的CXCL1。该术语还涵盖CXCL1的天然发生变体, 例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CXCL1的核酸序列在SEQ ID NO:21中列出。一种例示性的由人CXCL1编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:22中显示。

[0152] 如本文中使用的, 术语“CXCL2”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CXCL2 (趋化因子 (C-X-C基序) 配体2; 也称作巨噬细胞炎性蛋白2- α (MIP2- α)), 包括哺乳动物, 诸如灵长类 (例如人) 和啮齿类 (例如小鼠和大鼠), 除非另外指明。该术语涵盖“全长”, 未加工的CXCL2以及源自细胞中的加工的任何形式的CXCL2。该术语还涵盖CXCL2的天然发生变体, 例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CXCL2的核酸序列在SEQ ID NO:23中列出。一种例示性的由人CXCL2编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:24中显示。

[0153] 如本文中使用的, 术语“CXCL3”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CXCL3 (趋化因子 (C-X-C基序) 配体3; 也称作巨噬细胞炎性蛋白2- β (MIP2- β)), 包括哺乳动物, 诸如灵长类 (例如人) 和啮齿类 (例如小鼠和大鼠), 除非另外指明。该术语涵盖“全长”, 未加工的

CXCL3以及源自细胞中的加工的任何形式的CXCL3。该术语还涵盖CXCL3的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CXCL3的核酸序列在SEQ ID NO:25中列出。一种例示性的由人CXCL3编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:26中显示。

[0154] 如本文中使用的,术语“CXCL8”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CXCL8(趋化因子(C-X-C基序)配体8;也称作白介素8(IL8)),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的CXCL8以及源自细胞中的加工的任何形式的CXCL8。该术语还涵盖CXCL8的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CXCL8的核酸序列在SEQ ID NO:27中列出。一种例示性的由人CXCL8编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:28中显示。

[0155] 如本文中使用的,术语“PTGS2”指来自任何脊椎动物来源的任何天然PTGS2(前列腺素-内过氧化物合酶2;也称作环加氧酶-2(COX-2)),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的PTGS2以及源自细胞中的加工的任何形式的PTGS2。该术语还涵盖PTGS2的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人PTGS2的核酸序列在SEQ ID NO:29中列出。一种例示性的由人PTGS2编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:30中显示。

[0156] 如本文中使用的,术语“CXCR1”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CXCR1(C-X-C基序趋化因子受体1;也称作白介素8受体, α , IL8RA,和CD181),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的CXCR1以及源自细胞中的加工的任何形式的CXCR1。该术语还涵盖CXCR1的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CXCR1的核酸序列在SEQ ID NO:75中列出。一种例示性的由人CXCR1编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:76中显示。

[0157] 如本文中使用的,术语“CXCR2”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CXCR2(C-X-C基序趋化因子受体2;也称作白介素8受体, β , IL8RB,和CD182),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的CXCR2以及源自细胞中的加工的任何形式的CXCR2。该术语还涵盖CXCR2的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CXCR2的核酸序列在SEQ ID NO:77中列出。一种例示性的由人CXCR2编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:78中显示。

[0158] 如本文中使用的,术语“S100A8”指来自任何脊椎动物来源的任何天然S100A8(S100钙结合蛋白A8;也称作钙粒蛋白A),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。S100A8能与S100A9形成称作钙防卫蛋白的异二聚体。该术语涵盖“全长”,未加工的S100A8以及源自细胞中的加工的任何形式的S100A8。该术语还涵盖S100A8的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人S100A8的核酸序列在SEQ ID NO:79中列出。一种例示性的由人S100A8编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:80中显示。

[0159] 如本文中使用的,术语“S100A9”指来自任何脊椎动物来源的任何天然S100A9(S100钙结合蛋白A9;也称作钙粒蛋白B和迁移抑制因子相关蛋白14(MRP14)),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的S100A9以及源自细胞中的加工的任何形式的S100A9。该术语还涵盖S100A9的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人S100A9的核酸序列在SEQ ID NO:81中

列出。一种例示性的由人S100A9编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:82中显示。

[0160] 如本文中使用的,术语“CXCL9”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CXCL9(趋化因子(C-X-C基序)配体9),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的CXCL9以及源自细胞中的加工的任何形式的CXCL9。该术语还涵盖CXCL9的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CXCL9的核酸序列在SEQ ID NO:57中列出。一种例示性的由人CXCL9编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:58中显示。

[0161] 如本文中使用的,术语“CXCL10”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CXCL10(趋化因子(C-X-C基序)配体10),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的CXCL10以及源自细胞中的加工的任何形式的CXCL10。该术语还涵盖CXCL10的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CXCL10的核酸序列在SEQ ID NO:59中列出。一种例示性的由人CXCL10编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:60中显示。

[0162] 如本文中使用的,术语“CXCL11”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CXCL11(趋化因子(C-X-C基序)配体11),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的CXCL11以及源自细胞中的加工的任何形式的CXCL11。该术语还涵盖CXCL11的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CXCL11的核酸序列在SEQ ID NO:61中列出。一种例示性的由人CXCL11编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:62中显示。

[0163] 如本文中使用的,术语“CD27”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CD27(在本领域中也称作CD27L受体或TNFRSF7),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的CD27以及源自细胞中的加工的任何形式的CD27。该术语还涵盖CD27的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CD27的核酸序列在SEQ ID NO:31中列出。一种例示性的由人CD27编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:32中显示。

[0164] 如本文中使用的,术语“FOXP3”指来自任何脊椎动物来源的任何天然FOXP3(叉头盒P3,在本领域中也称作scurfin),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的FOXP3以及源自细胞中的加工的任何形式的FOXP3。该术语还涵盖FOXP3的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人FOXP3的核酸序列在SEQ ID NO:33中列出。一种例示性的由人FOXP3编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:34中显示。

[0165] 如本文中使用的,术语“PD-1”指来自任何脊椎动物来源的任何天然PD-1(也称作PDCD1,程序性细胞死亡蛋白1,或CD279),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的PD-1以及源自细胞中的加工的任何形式的PD-1。该术语还涵盖PD-1的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人PD-1的核酸序列在SEQ ID NO:35中列出。一种例示性的由人PD-1编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:36中显示。

[0166] 如本文中使用的,术语“CTLA4”指来自任何脊椎动物来源的任何天然CTLA4(细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4,在本领域中也称作CD152),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)

和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的CTLA4以及源自细胞中的加工的任何形式的CTLA4。该术语还涵盖CTLA4的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人CTLA4的核酸序列在SEQ ID NO:37中列出。一种例示性的由人CTLA4编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:38中显示。

[0167] 如本文中使用的,术语“TIGIT”指来自任何脊椎动物来源的任何天然TIGIT(具有Ig和ITIM域的T细胞免疫受体),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的TIGIT以及源自细胞中的加工的任何形式的TIGIT。该术语还涵盖TIGIT的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人TIGIT的核酸序列在SEQ ID NO:39中列出。一种例示性的由人TIGIT编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:40中显示。

[0168] 如本文中使用的,术语“IDO1”指来自任何脊椎动物来源的任何天然IDO1(吡啶胺2,3-双加氧酶1),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的IDO1以及源自细胞中的加工的任何形式的IDO1。该术语还涵盖IDO1的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人IDO1的核酸序列在SEQ ID NO:41中列出。一种例示性的由人IDO1编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:42中显示。

[0169] 如本文中使用的,术语“PSMB8”指来自任何脊椎动物来源的任何天然PSMB8(蛋白酶体亚基 β 8型),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的PSMB8以及源自细胞中的加工的任何形式的PSMB8。该术语还涵盖PSMB8的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人PSMB8的核酸序列在SEQ ID NO:43中列出。一种例示性的由人PSMB8编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:44中显示。

[0170] 如本文中使用的,术语“PSMB9”指来自任何脊椎动物来源的任何天然PSMB9(蛋白酶体亚基 β 9型),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的PSMB9以及源自细胞中的加工的任何形式的PSMB9。该术语还涵盖PSMB9的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人PSMB9的核酸序列在SEQ ID NO:45中列出。一种例示性的由人PSMB9编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:46中显示。

[0171] 如本文中使用的,术语“TAP1”指来自任何脊椎动物来源的任何天然TAP1(与抗原加工有关的转运蛋白1;在本领域中也称作抗原肽转运蛋白1),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的TAP1以及源自细胞中的加工的任何形式的TAP1。该术语还涵盖TAP1的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人TAP1的核酸序列在SEQ ID NO:47中列出。一种例示性的由人TAP1编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:48中显示。

[0172] 如本文中使用的,术语“TAP2”指来自任何脊椎动物来源的任何天然TAP2(抗原肽转运蛋白2),包括哺乳动物,诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠),除非另外指明。该术语涵盖“全长”,未加工的TAP2以及源自细胞中的加工的任何形式的TAP2。该术语还涵盖TAP2的天然发生变体,例如剪接变体或等位变体。一种例示性人TAP2的核酸序列在SEQ ID NO:49中列出。一种例示性的由人TAP2编码的蛋白质的氨基酸序列在SEQ ID NO:50中显

示。

[0173] 术语“表达的水平”或“表达水平”一般可互换使用且一般指生物学样品中生物标志物的量。“表达”一般指信息(例如基因编码和/或表观遗传的信息)转化成细胞中存在且运转的结构的过程。因此,如本文中使用的,“表达”可以指转录成多核苷酸,翻译成多肽,或甚至多核苷酸和/或多肽修饰(例如多肽的翻译后修饰)。转录的多核苷酸,翻译的多肽,或多核苷酸和/或多肽修饰(例如多肽的翻译后修饰)的片段也应视为表达的,无论是它们源自通过可变剪接生成的转录物或降解的转录物,或者是源自多肽的翻译后加工,例如通过蛋白水解。“表达的基因”包括那些转录成多核苷酸为mRNA,然后翻译成多肽的,还有那些转录成RNA但不翻译成多肽的(例如转运和核糖体RNA)。可以通过本领域技术人员知道且本文中也公开的聚集方法来测定多于一种感兴趣基因的表达水平,包括例如通过计算所有感兴趣基因的表达水平的中值或均值。在聚集前,可以通过使用本领域技术人员知道的且本文中也公开的统计方法来标准化每种感兴趣基因的表达水平,包括例如针对一种或多种持家基因的表达水平标准化,或针对总文库大小标准化,或针对测量的所有基因间的中值或均值表达水平值标准化。在一些情况中,在多种感兴趣基因间聚集前,可以通过使用本领域技术人员知道的且本文中也公开的统计方法来标准化每种感兴趣基因的表达水平,包括例如通过计算每种感兴趣基因的标准化表达水平的Z得分。

[0174] “表达”感兴趣蛋白质的样品或细胞是其中测定出存在编码该蛋白质的mRNA或该蛋白质,包括其片段的样品或细胞。

[0175] 如本文中使用的,术语“参照表达水平”指如下的表达水平,即另一种表达水平,例如来自个体的样品本文中描述的一种或多种基因(例如表1中所列任何基因或其任何组合(例如表2-12中任一所列任何组合)要与之比较,例如为了进行预测,诊断,预后,和/或治疗测定。例如,参照表达水平可以衍生自参照群体中的表达水平(例如参照群体,例如具有癌症的患者的群体中的中值表达水平),参照样品,和/或预先指派的值(例如如下的截留值,即先前确定基于个体对用该抗癌疗法的治疗的响应性和个体对用该不同的抗癌疗法的治疗的响应性之间的显著差异高于该截留值和/或低于该截留值显著地(例如统计学上显著地)分开参照群体中已经用抗癌疗法(例如包括VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))的抗癌疗法,或包括多靶向性酪氨酸激酶抑制剂的抗癌疗法)治疗的第一个个体子集和相同参照群体中已经用不同的抗癌疗法治疗的(或尚未用该抗癌疗法治疗的)第二个个体子集)。在一些实施方案中,截留值可以是参照群体中的中值或均值表达水平。在其它实施方案中,参照水平是参照群体中表达水平的前40%,前30%,前20%,前10%,前5%,或前1%。在特定实施方案中,截留值可以是参照群体中的中值表达水平。本领域技术人员会领会,参照表达水平的数值可以随适应症(例如癌症(例如肾癌,乳腺癌,肺癌,或膀胱癌),用于检测表达水平的方法学(例如RNA-seq或RT-qPCR),和/或检查的具体基因组合(例如表1中所列基因的任何组合;或表2-12中所列任一基因组合)而变化。

[0176] “高于”某水平(例如高于参照水平)的表达,“升高的表达”,“升高的表达水平”,“升高的水平”,“上升的表达”,“上升的表达水平”,或“上升的水平”指相对于对照(例如没有罹患疾病或病症(例如癌症)的一名或多名个体)中生物标志物的表达水平,内部对照(例如持家型生物标志物),或在施用疗法(例如包括VEGF拮抗剂和PD-L1拮抗剂的抗癌疗法)

前获得的样品中生物标志物的水平,或相对于参照水平(例如来自一组/群患者,例如正在测试对VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的响应性的具有癌症的患者的样品中该生物标志物的中值表达水平;来自一组/群患者,例如已经鉴定为不响应VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的具有癌症的患者的样品中该生物标志物的中值表达水平;或先前在在先时间自该个体获得的样品中的水平),个体中生物标志物的升高的表达或升高的水平。

[0177] “低于”某水平(例如低于参照水平)的表达,“降低的表达”,“降低的表达水平”,“降低的水平”,“下降的表达”,“下降的表达水平”,或“下降的水平”指相对于对照(例如没有罹患疾病或病症(例如癌症)的一名或多名个体)中生物标志物的表达水平,内部对照(例如持家型生物标志物),或在施用疗法(例如包括VEGF拮抗剂和PD-L1拮抗剂的抗癌疗法)前获得的样品中生物标志物的水平,或相对于参照水平(例如来自一组/群患者,例如正在测试对VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的响应性的具有癌症的患者的样品中该生物标志物的中值表达水平;来自一组/群患者,例如已经鉴定为不响应VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的具有癌症的患者的样品中该生物标志物的中值表达水平;或先前在在先时间自该个体获得的样品中的水平),个体中生物标志物的降低的表达或降低的水平。在一些实施方案中,降低的表达是很少的表达或不表达。

[0178] 如本文中使用的,“参照样品”,“参照细胞”,“参照组织”,“对样品”,“对照细胞”,或“对照组织”指用于比较目的样品,细胞,组织,或标准。在一个实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对样品,对照细胞,或对照组织是自同一患者或个体的身体的健康和/或无疾病部分(例如组织或细胞)获得的。例如,参照样品,参照细胞,参照组织,对样品,对照细胞,或对照组织可以是邻近患病细胞或组织的健康和/或无疾病细胞或组织(例如邻近肿瘤的细胞或组织)。在另一个实施方案中,参照样品是自同一患者或个体的身体的未治疗组织和/或细胞获得的。在还有另一个实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对样品,对照细胞,或对照组织是自不是患者或个体的个体的身体的健康和/或无疾病部分(例如组织或细胞)获得的。在甚至另一个实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对样品,对照细胞,或对照组织是自不是患者或个体的个体的身体的未治疗组织和/或细胞获得的。在另一个实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对样品,对照细胞,或对照组织是在施用疗法(例如包括VEGF拮抗剂和/或PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法)前自患者获得的。

[0179] 在本文中使用时,短语“基于”意味着使用关于一种或多种生物标志物的信息来告知治疗决定,包装插页上提供的信息,或营销/促销指导,等。

[0180] 术语“持家型生物标志物”指典型地在所有细胞类型中相似存在的一种生物标志物或一组生物标志物(例如多核苷酸和/或多肽)。在一些实施方案中,持家型生物标志物是“持家基因”。“持家基因”在本文中是指编码其活性对于细胞功能的维持而言是必要的且典型地在所有细胞类型中相似存在的蛋白质的一种基因或一组基因。

[0181] “关联”意指以任何方式比较第一分析或方案的性能和/或结果与第二分析或方案的性能和/或结果。例如,可以在进行第二方案中使用第一分析或方案的结果和/或可以使用第一分析或方案的结果来决定是否应当实施第二分析或方案。就多肽分析或方案的实施方案而言,可以使用多肽表达分析或方案的结果来决定是否应当实施特定治疗方案。就多核苷酸分析或方案的实施方案而言,可以使用多核苷酸表达分析或方案的结果来决定是否

应当实施特定治疗方案。

[0182] 如本文中使用的,“治疗/处理”(和其语法变异)指试图改变所治疗个体的自然进程的临床干预,而且可以是为了预防或在临床病理学的过程中实施的。治疗的期望效果包括但不限于预防疾病的发生或复发,缓解症状,削弱疾病的任何直接或间接病理学后果,预防转移,减缓疾病进展的速率,改善或减轻疾病状态,和消退或改善的预后。在一些实施方案中,使用抗体(例如抗VEGF抗体和抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体)来延迟疾病的发生或减缓疾病或病症的进展。

[0183] 如本文中使用的,“扩增”一般指生成多个拷贝的期望序列的过程。“多个拷贝”意指至少两个拷贝。“拷贝”并不必然意味着与模板序列的完全序列互补性或同一性。例如,拷贝可包括核苷酸类似物诸如脱氧肌苷,有意的序列改变(诸如经由包含与模板可杂交但不互补的序列的引物引入的序列改变),和/或扩增期间发生的序列错误。

[0184] 术语“多重PCR”指为了在单个反应中扩增两种或更多种DNA序列的目的使用超过一套引物在自单一来源(例如个体)获得的核酸上进行的单个PCR反应。

[0185] 如本文中使用的,“聚合酶链式反应”或“PCR”技术一般指其中如例如美国专利 No. 4,683,195 中所述扩增微量的核酸, RNA 和/或 DNA 的特定区段的规程。一般地,来自感兴趣区域的末端或以外的序列信息需要是可得的,使得能设计寡核苷酸引物;这些引物会是在序列上与要扩增的模板的相对链相同或相似的。两种引物的 5' 末端核苷酸可以与所扩增物质的末端一致。可使用 PCR 自总基因组 DNA, 和自总细胞 RNA 转录的 cDNA, 噬菌体, 或质粒序列, 等扩增特定 RNA 序列, 特定 DNA 序列。一般参见 Mullis et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51:263 (1987) 及 Erlich, ed., PCR Technology, (Stockton Press, NY, 1989)。如本文中使用的, PCR 视为用于扩增核酸测试样品, 包含使用已知核酸 (DNA 或 RNA) 作为引物的核酸聚合酶反应方法的一个但非唯一的例子且利用核酸聚合酶来扩增或生成特定核酸区段或扩增或生成与特定核酸互补的特定核酸区段。

[0186] “定量实时聚合酶链式反应”或“qRT-PCR”指 PCR 的一种形式, 其中在 PCR 反应的每一个步骤时测量 PCR 产物的量。这种技术已经描述于多份出版物, 包括例如 Cronin et al., Am. J. Pathol. 164(1):35-42 (2004); Ma et al., Cancer Cell. 5:607-616 (2004)。

[0187] 术语“微阵列”指可杂交阵列元素, 优选多核苷酸探针在基片上的有序排列。

[0188] 术语“RNA-seq”, 也称作“全转录组鸟枪测序 (WTSS)”, 指使用高通量测序技术来对 cDNA 测序和/或量化以获得关于样品的 RNA 内容的信息。描述 RNA-seq 的出版物包括: Wang et al., Nature Reviews Genetics 10(1):57-63, 2009; Ryan et al., BioTechniques 45(1):81-94, 2008; 和 Maher et al., Nature 458(7234):97-101, 2009。

[0189] 术语“诊断”在本文中用于指分子或病理状态, 疾病或状况(例如癌症(例如肾癌))的鉴定或归类。例如, “诊断”可以指特定类型的癌症的鉴定。“诊断”还可以指特定亚型的癌症的归类, 例如通过组织病理学标准或通过分子特征(例如通过一种或一组生物标志物(例如特定基因或由所述基因编码的蛋白质)的表达表征的亚型)。

[0190] 如本文中使用的, “肿瘤浸润性免疫细胞”指肿瘤或其样品中存在的任何免疫细胞。肿瘤浸润性免疫细胞包括但不限于肿瘤内免疫细胞, 肿瘤周围免疫细胞, 其它肿瘤基质细胞(例如成纤维细胞), 或其任何组合。此类肿瘤浸润性免疫细胞可以是例如 T 淋巴细胞(诸如 CD8⁺ T 淋巴细胞和/或 CD4⁺ T 淋巴细胞), B 淋巴细胞, 或其它骨髓谱系细胞, 包括粒细胞

(例如嗜中性细胞,嗜曙红细胞,和嗜碱性细胞),单核细胞,巨噬细胞(例如CD68⁺/CD163⁺巨噬细胞),树突细胞(例如指状树突细胞),组织细胞,和天然杀伤(NK)细胞。

[0191] 如本文中使用的,“肿瘤细胞”指肿瘤或其样品中存在的任何肿瘤细胞。可使用本领域已知的和/或本文中描述的方法来区分肿瘤细胞与肿瘤样品中可能存在的其它细胞,例如基质细胞和肿瘤浸润性免疫细胞。

[0192] 如本文中使用的,“施用”意指将一定剂量的化合物(例如VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))),PD-L1轴结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗),和/或血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))或组合物(例如药物组合物,例如包括VEGF拮抗剂,PD-L1轴结合拮抗剂,和/或血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的药物组合物)给予患者的方法。本文中描述的方法中利用的组合物可以例如肌肉内,静脉内,皮内,经皮,动脉内,腹膜内,损害内,颅内,关节内,前列腺内,胸膜内,气管内,鞘内,鼻内,阴道内,直肠内,表面,肿瘤内,腹膜,皮下,结膜下,囊内,粘膜,心包内,脐内,眼内,眶内,玻璃体内(例如通过玻璃体内注射),通过滴眼剂,口服,表面,透皮,胃肠外,通过吸入,通过注射,通过植入,通过输注,通过连续输注,通过直接沐浴靶细胞的局部灌注,通过导管,通过灌洗,在乳剂中,或在脂质组合物中施用。本文中描述的方法中利用的组合物还可以系统或局部施用。施用的方法可以随多个因素(例如所施用的化合物或组合物和所治疗的状况,疾病,或病症的严重程度)而变化。

[0193] “治疗有效量”指治疗剂在哺乳动物中治疗或预防疾病或病症(例如癌症,例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的量。在癌症的情况中,治疗有效量的治疗剂可减少癌细胞的数目;缩小原发性肿瘤尺寸;抑制(即一定程度减缓,优选阻止)癌细胞浸润入周围器官;抑制(即一定程度减缓,优选阻止)肿瘤转移;一定程度抑制肿瘤生长;和/或一定程度减轻与病症有关的一种或多种症状。就药物可阻止现有癌细胞生长和/或杀死现有癌细胞的程度而言,它可以是细胞抑制性的和/或细胞毒性的。对于癌症疗法,体内功效可以通过例如评估存活(例如总体存活或无进展存活)的持续时间,距疾病进展的时间(TTP),响应率(例如完全响应(CR)和部分响应(PR)),响应的持续时间,和/或生活质量来测量。

[0194] 术语“并行”在本文中用于指施用两种或更多种治疗剂,其中至少部分施用在时间上交叠。因而,并行施用包括如下的剂量给药方案,一种或多种药剂的施用在中止一种或多种其它药剂的施用后继续。例如,在一些实施方案中,可并行施用VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂。

[0195] “降低或抑制”意指引起20%,30%,40%,50%,60%,70%,75%,80%,85%,90%,95%,或更大的总体降低的能力。例如,降低或抑制可以指所治疗的病症的症状,转移的存在或大小,或原发性肿瘤的大小。

[0196] “加载”(loading)剂量在本文中一般包含施用于患者的治疗剂的初始剂量,而且继以其一个或多个维持剂量。一般地,施用单个加载剂量,但是本文中涵盖多个加载剂量。通常,所施用的加载剂量的量超过所施用的维持剂量的量和/或加载剂量的施用比维持剂量

更频繁,从而比用维持剂量所能实现更早实现治疗剂的期望稳态浓度。

[0197] “维持”(maintenance)剂量或“延长”剂量在本文中指在治疗期里施用于患者的一剂或多剂治疗剂。通常,维持剂量以隔开的治疗间隔施用,诸如大约每周,大约每2周,大约每3周,或大约每4周。

[0198] “对治疗的响应”,“对治疗的响应性”,或“来自治疗的益处”可使用指示对个体的益处的任何终点来评估,包括但不限于:(1)一定程度地抑制疾病进展(例如癌症进展),包括减缓和完全阻滞;(2)缩小肿瘤尺寸;(3)抑制(即减轻,减缓,或完全终止)癌细胞浸润入邻近外周器官和/或组织中;(4)抑制(即减轻,减缓,或完全终止)转移;(5)一定程度地减轻与疾病或病症(例如癌症)有关的一种或多种症状;(6)存活(包括总体存活(OS HR<1)和无进展存活(PFS HR<1))的长度延长或延伸;和/或(9)治疗(例如用包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)的抗癌疗法的治疗,或用包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的抗癌疗法的治疗)后给定时间点时的死亡率降低。

[0199] “客观响应”指可测量的响应,包括完全响应(CR)或部分响应(PR)。在一些实施方案中,“客观响应率(ORR)”指完全响应(CR)率和部分响应(PR)率的和。

[0200] “完全响应”或“CR”旨在癌症的所有体征响应治疗而消失(例如所有靶损害消失)。这并不总是意味着癌症已经治愈。

[0201] 如本文中使用的,“部分响应”或“PR”指一处或多处肿瘤或损害的大小或身体中癌症的程度响应治疗而减小。例如,在一些实施方案中,PR指以基线SLD作为参照,靶损害的最长直径和(SLD)缩小至少30%。

[0202] “持久响应”指在停止处理之后在降低肿瘤生长方面的持久效果。例如,与施用阶段开始时的大小相比,肿瘤大小可以保持为相同或更小。在一些实施方案中,持久响应具有与治疗持续时间至少相同的持续时间,治疗持续时间的至少1.5倍,2.0倍,2.5倍,或3.0倍长度,或更长。

[0203] 如本文中使用的,“稳定的疾病”或“SD”指以自治疗开始的最小SLD作为参照,既没有足够的靶损害收缩以符合PR,也没有足够的增大以符合PD。

[0204] 如本文中使用的,“进展性疾病”或“PD”指以自治疗开始记录的最小SLD作为参照,靶损害的SLD的至少20%增加或一种或多种新损害的存在。

[0205] 术语“存活”指患者仍然活着,而且包括总体存活以及无进展存活。

[0206] 如本文中使用的,“无进展存活”或“PFS”指治疗期间和之后,所治疗的疾病(例如癌症,例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),或乳腺癌(例如TNBC))没有进展或变坏的时间长度。无进展存活可以包括个体经历完全响应或部分响应的的时间量,以及个体经历稳定的疾病的时间量。

[0207] 如本文中使用的,“总体存活”或“OS”指一组中在特定持续时间(例如自诊断或治疗之时起6个月,1年,2年,3年,4年,5年,10年,15年,20年,或多于20年)之后有可能活着的受试者的百分比。

[0208] “延长存活”意指相对于未治疗的患者(即相对于未用药物治疗的患者),或相对于不以指定水平表达生物标志物的患者,和/或相对于用已批准的抗肿瘤剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗),PD-L1轴结合拮抗剂(例如阿特珠单抗),和/或多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼))治疗的患者,延长所治疗的患者中的总体或无进展存活。

[0209] 如本文中使用的,“危害比”或“HR”是事件的比率的统计定义。为了本发明的目的,危害比定义为代表在任何特定时间点时实验(例如治疗)组/臂中事件(例如PFS或OS)的概率除以对照组/臂中事件的概率。值为1的HR指示终点(例如死亡)的相对风险在“治疗”和“对照”组二者中相等;大于1的值指示治疗组中的风险相对于对照组更大;而小于1的值指示对照组中的风险相对于治疗组更大。无进展存活分析中的“危害比”(即PFS HR)是两条无进展存活曲线之间差异的汇总,代表在随访期里治疗与对照相比死亡风险的降低。总体存活分析中的“危害比”(即OS HR)是两条总体存活曲线之间差异的汇总,代表随访期里治疗与对照相比死亡风险的降低。

[0210] 术语“抗癌疗法”指在治疗癌症中有用的疗法。抗癌治疗剂的例子包括但不限于细胞毒剂,化疗剂,生长抑制剂,放射疗法中使用的药剂,抗血管发生剂,凋亡剂,抗微管蛋白剂,和治疗癌症的其它药剂,例如抗CD20抗体,血小板衍生生长因子抑制剂(例如GLEEVEC™(甲磺酸伊马替尼)),COX-2抑制剂(例如塞来考昔),干扰素,细胞因子,结合一种或多种下述靶物的拮抗剂(例如中和性抗体):PDGFR- β ,B1yS,APRIL,BCMA受体,TRAIL/Apo2,其它生物活性和有机化学剂,等等。其组合也包括在本发明中。

[0211] “VEGF拮抗剂”或“VEGF特异性拮抗剂”指能够结合VEGF,降低VEGF表达水平,或中和,阻断,抑制,消除,降低,或干扰VEGF生物学活性(包括但不限于VEGF对一种或多种VEGF受体的结合,VEGF信号传导,和VEGF介导的血管发生和内皮细胞存活或增殖)的分子。例如,能够中和,阻断,抑制,消除,降低,或干扰VEGF生物学活性的分子能通过结合一种或多种VEGF受体(VEGFR)(例如VEGFR1,VEGFR2,VEGFR3,膜结合的VEGF受体(mbVEGFR),或可溶性VEGF受体(sVEGFR))来发挥其效果。此类拮抗剂在本文中也称作“VEGFR抑制剂”。作为在本发明的方法中有用的VEGF特异性拮抗剂包括的是特异性结合VEGF的多肽,抗VEGF抗体和其抗原结合片段,特异性结合VEGF由此隔绝其对一种或多种受体的结合的受体分子和衍生物,融合蛋白(例如VEGF陷阱(Regeneron)),和VEGF₁₂₁-白树毒素(Peregrine)。VEGF特异性拮抗剂还包括VEGF多肽的拮抗性变体,至少与编码VEGF多肽的核酸分子的片段互补的反义核碱基寡聚物,至少与编码VEGF多肽的核酸分子的片段互补的小RNA,靶向VEGF的核酶,针对VEGF的肽体,和VEGF适体。VEGF拮抗剂还包括结合VEGFR的多肽,抗VEGFR抗体,和其抗原结合片段,和结合VEGFR由此阻断,抑制,消除,降低,或干扰VEGF生物学活性(例如VEGF信号传导)的衍生物,或融合蛋白。VEGF特异性拮抗剂还包括结合VEGF或VEGFR且能够阻断,抑制,消除,降低,或干扰VEGF生物学活性的非肽小分子。如此,术语“VEGF活性”具体包括VEGF介导的VEGF生物学活性。在某些实施方案中,VEGF拮抗剂将VEGF的表达水平或生物学活性降低或抑制至少10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%或更多。在一些实施方案中,受到VEGF特异性拮抗剂抑制的VEGF是VEGF(8-109),VEGF(1-109),或VEGF₁₆₅。

[0212] 如本文中使用的,VEGF拮抗剂可包括但不限于抗VEGFR2抗体和相关分子(例如ramucirumab,tanibirumab,aflibercept),抗VEGFR1抗体和相关分子(例如icrucumab,aflibercept(VEGF Trap-Eye; EYLEA®),和ziv-aflibercept(VEGF Trap; ZALTRAP®)),

双特异性VEGF抗体(例如MP-0250, vanucizumab (VEGF-ANG2), 和US 2001/0236388中公开的双特异性抗体), 包括抗VEGF, 抗VEGFR1, 和抗VEGFR2臂中两种的组合的双特异性抗体, 抗VEGFA抗体(例如贝伐珠单抗, sevacizumab), 抗VEGFB抗体, 抗VEGFC抗体(例如VGX-100), 抗VEGFD抗体, 和非肽小分子VEGF拮抗剂(例如帕唑替尼(pazopanib), 阿西替尼(axitinib), 凡德他尼(vandetanib), stivarga(瑞戈非尼), 卡博替尼(cabozantinib), 仑伐替尼(lenvatinib), 尼达尼布(nintedanib), 奥兰替尼(orantinib), 替拉替尼(telatinib), 多韦替尼(dovitinib), 西地尼布(cediranib), 莫特沙尼(motesanib), 索凡替尼(sulfatinib), 阿帕替尼(apatinib), foretinib, 法米替尼(famitinib), 和替沃扎尼(tivozanib))。

[0213] “抗VEGF抗体”是以足够亲和力和特异性结合VEGF的抗体。在某些实施方案中, 抗体会具有足够高的对VEGF的结合亲和力, 例如, 抗体可以以介于100nM-1pM之间的Kd值结合hVEGF。抗体亲和力可通过例如基于表面等离子共振的测定法(诸如如PCT申请公开号W0 2005/012359中描述的BIAcore®测定法); 酶联免疫吸附测定法(ELISA); 和竞争测定法(例如放射免疫测定法(RIA))来测定。

[0214] 在某些实施方案中, 抗VEGF抗体可用作治疗剂, 用于靶向和干扰其中牵涉VEGF活性的疾病或状况。还有, 可对抗体进行其它生物学活性测定法, 例如为了评估其作为治疗剂的有效性。此类测定法是本领域知道的且取决于抗体的靶抗原和意图用途。例子包括HUVEC抑制测定法; 肿瘤细胞生长抑制测定法(如例如W0 89/06692中描述的); 抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)和补体介导的细胞毒性(CDC)测定法(美国专利No. 5,500,362); 和激动活性或造血测定法(参见W0 95/27062)。抗VEGF抗体通常不会结合其它VEGF同源物, 诸如VEGF-B或VEGF-C, 也不会结合其它生长因子, 诸如P1GF, PDGF, 或bFGF。在一个实施方案中, 抗VEGF抗体是与由杂交瘤ATCC HB 10709生成的单克隆抗VEGF抗体A4.6.1结合相同表位的单克隆抗体。在另一个实施方案中, 抗VEGF抗体是依照Presta et al., Cancer Res.57:4593-4599, 1997生成的重组人源化抗VEGF单克隆抗体, 包括但不限于称作贝伐珠单抗(BV; AVASTIN®)的抗体。

[0215] 抗VEGF抗体“贝伐珠单抗”(BV), 也称作“rhumaB VEGF”或“AVASTIN®”, 是依照Presta et al., Cancer Res.57:4593-4599, 1997生成的重组人源化抗VEGF单克隆抗体。它包含突变的人IgG1框架区和来自鼠抗hVEGF单克隆抗体A.4.6.1(其阻断人VEGF对其受体的结合)的抗原结合互补决定区。贝伐珠单抗大约93%的氨基酸序列, 包括大部分框架区, 是自人IgG1衍生的, 而且约7%的序列是自鼠抗体A4.6.1衍生的。贝伐珠单抗具有约149,000道尔顿的分子量且是糖基化的。贝伐珠单抗和其它人源化抗VEGF抗体进一步描述于2005年2月26日公告的美国专利No. 6,884,879, 通过援引明确将其完整公开内容收入本文。另外的优选的抗体包括G6或B20系列抗体(例如G6-31, B20-4.1), 如PCT申请公开号W0 2005/012359中描述的。关于另外的优选的抗体, 参见美国专利No. 7,060,269; 6,582,959; 6,703,020; 6,054,297; W0 98/45332; W0 96/30046; W0 94/10202; EP 0,666,868B1; 美国专利申请公开号2006009360, 20050186208, 20030206899, 20030190317, 20030203409, 和20050112126; 及Popkov et al., Journal of Immunological Methods 288:149-164, 2004。其它优选的抗体包括那些结合人VEGF上包含残基F17, M18, D19, Y21, Y25, Q89, I91, K101,

E103,和C104或者包含残基F17,Y21,Q22,Y25,D63,I83,和Q89的功能性表位的。

[0216] 术语“PD-L1轴结合拮抗剂”指如下的分子,其抑制PD-L1轴结合配偶与一种或多种其结合配偶相互作用,从而去除源自PD-1信号传导轴上的信号传导的T细胞功能障碍,一项结果是恢复或增强T细胞功能。如本文中使用的,PD-L1轴结合拮抗剂包括PD-L1结合拮抗剂和PD-1结合拮抗剂以及干扰PD-L1和PD-1之间的相互作用的分子(例如PD-L2-Fc融合物)。

[0217] 术语“抗PD-L1抗体”和“结合PD-L1的抗体”指能够以足够亲和力结合PD-L1,使得该抗体作为靶向PD-L1的诊断和/或治疗剂是有用的抗体。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体结合无关的,非PD-L1蛋白质的程度小于该抗体对PD-L1的结合的约10%,如例如通过RIA测量的。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体结合在来自不同物种的PD-L1间保守的PD-L1表位。

[0218] 术语“抗PD-1抗体”和“结合PD-1的抗体”指能够以足够亲和力结合PD-1,使得该抗体作为靶向PD-1的诊断和/或治疗剂是有用的抗体。在一个实施方案中,抗PD-1抗体结合无关的,非PD-1蛋白质的程度小于该抗体对PD-1的结合的约10%,如例如通过RIA测量的。在某些实施方案中,抗PD-1抗体结合在来自不同物种的PD-1间保守的PD-1表位。

[0219] 术语“PD-L1结合拮抗剂”指降低,阻断,抑制,消除或干扰源自PD-L1与一种或多种其结合配偶,诸如PD-1或B7-1的相互作用的信号转导的分子。在一些实施方案中,PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-L1结合其结合配偶的分子。在一个具体方面,PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1对PD-1和/或B7-1的结合。在一些实施方案中,该PD-L1结合拮抗剂包括降低,阻断,抑制,消除或干扰源自PD-L1与一种或多种其结合配偶,诸如PD-1或B7-1的相互作用的信号转导的抗PD-L1抗体,其抗原结合片段,免疫粘附素,融合蛋白,寡肽,和其它分子。在一个实施方案中,PD-L1结合拮抗剂降低由或经由T淋巴细胞上表达的介导经由PD-L1的信号传导的细胞表面蛋白质介导的负共刺激信号,从而使得功能障碍性T细胞不太功能障碍性(例如增强对抗原识别的效应器应答)。在一些实施方案中,PD-L1结合拮抗剂是抗PD-L1抗体。在一个具体方面,抗PD-L1抗体是本文中描述的阿特殊单抗(CAS注册号:1422185-06-5),也称作MPDL3280A。在另一个具体方面,抗PD-L1抗体是本文中描述的YW243.55.S70。在另一个具体方面,抗PD-L1抗体是本文中描述的MDX-1105。在仍有另一个具体方面,抗PD-L1抗体是本文中描述的MEDI4736(度伐单抗)。在仍有另一个具体方面,抗PD-L1抗体是本文中描述的MSB0010718C(阿维单抗)。

[0220] 如本文中使用的,“PD-1结合拮抗剂”是降低,阻断,抑制,消除或干扰源自PD-1与一种或多种其结合配偶,诸如PD-L1和/或PD-L2的相互作用的信号转导的分子。在一些实施方案中,PD-1结合拮抗剂是抑制PD-1对其结合配偶的结合的分子。在一个具体方面,PD-1结合拮抗剂抑制PD-1对PD-L1和/或PD-L2的结合。例如,PD-1结合拮抗剂包括降低,阻断,抑制,消除或干扰源自PD-1与PD-L1和/或PD-L2的相互作用的信号转导的抗PD-1抗体和其抗原结合片段,免疫粘附素,融合蛋白,寡肽,小分子拮抗剂,多核苷酸拮抗剂,和其它分子。在一个实施方案中,PD-1结合拮抗剂降低由或经由T淋巴细胞和其它细胞上表达的介导经由PD-1或PD-L1的信号传导的细胞表面蛋白质介导的负信号,从而使得功能障碍性T细胞不太功能障碍性。在一些实施方案中,PD-1结合拮抗剂是抗PD-1抗体。在一个具体方面,PD-1结合拮抗剂是MDX-1106(尼鲁单抗)。在另一个具体方面,PD-1结合拮抗剂是MK-3475(派姆单抗)。在另一个具体方面,PD-1结合拮抗剂是CT-011(匹迪单抗)。在另一个具体方面,PD-1结合拮抗剂是MEDI-0680(AMP-514)。在另一个具体方面,PD-1结合拮抗剂是PDR001。在另一个

具体方面,PD-1结合拮抗剂是REGN2810。在另一个具体方面,PD-1结合拮抗剂是BGB-108。在另一个具体方面,PD-1结合拮抗剂是AMP-224。

[0221] “血管发生抑制剂”或“抗血管发生剂”指或是直接或是间接抑制血管发生(angiogenesis),血管生成(vasculogenesis),或不想要的血管通透性的小分子量物质,多核苷酸,多肽,分离的蛋白质,重组蛋白,抗体,或其缀合物或融合蛋白。应当理解的是,抗血管发生剂包括那些结合血管发生性因子或其受体并阻断其血管发生性活性的药剂。例如,抗血管发生剂是上文定义的血管发生剂的抗体或其它拮抗剂,例如VEGF-A的或VEGF-A受体(例如KDR受体或Flt-1受体)的抗体,抗PDGFR抑制剂诸如GleevecTM(甲磺酸伊马替尼)。抗血管发生剂还包括天然血管发生抑制剂,例如血管他丁,内皮他丁,等。参见例如Klagsbrun and D'Amore,Annu.Rev.Physiol.,53:217-39(1991);Streit and Detmar,Oncogene,22:3172-3179(2003)(例如列举恶性黑素瘤中的抗血管发生疗法的表3);Ferrara&Alitalo,Nature Medicine 5(12):1359-1364(1999);Tonini et al.,Oncogene,22:6549-6556(2003)及Sato,Int.J.Clin.Oncol.,8:200-206(2003)。

[0222] 如本文中使用的,术语“细胞毒剂”指抑制或防止细胞的功能和/或引起细胞的破坏的物质。该术语意图包括放射性同位素(例如At²¹¹,I¹³¹,I¹²⁵,Y⁹⁰,Re¹⁸⁶,Re¹⁸⁸,Sm¹⁵³,Bi²¹²,P³²,和Lu的放射性同位素),化疗剂,例如甲氨蝶呤,阿霉素,长春花生物碱(长春新碱,长春碱,依托泊苷),多柔比星,美法仑,丝裂霉素C,苯丁酸氮芥,柔红霉素或其它嵌入剂,酶和其片段诸如溶核酶,抗生素,和毒素诸如小分子毒素或细菌,真菌,植物或动物起源的酶活性毒素,包括其片段和/或变体,和下文公开的各种抗肿瘤或抗癌剂。杀肿瘤剂引起肿瘤细胞的破坏。

[0223] “化疗剂”包括在治疗癌症中有用的化学化合物。化疗剂的例子包括厄洛替尼(erlotinib) **TARCEVA®**,Genentech/OSI Pharm.),硼替佐米(bortezomib) (**VELCADE®**,Millennium Pharm.),双硫仑(disulfiram),没食子酸表没食子儿茶精(epigallocatechin gallate),salinosporamide A,carfilzomib,17-AAG(格尔德霉素(geldanamycin)),根赤壳菌素(radicalin),乳酸脱氢酶A(LDH-A),氟维司群(fulvestrant) (**FASLODEX®**,AstraZeneca),舒尼替尼(sunitib) (**SUTENT®**,Pfizer/Sugen),来曲唑(letrozole) (**FEMARA®**,Novartis),甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate) (**GLEEVEC®**,Novartis),finasunate (**VATALANIB®**,Novartis),奥沙利铂(oxaliplatin) (**ELOXATIN®**,Sanofi),5-FU(5-氟尿嘧啶),甲酰四氢叶酸(leucovorin),雷帕霉素(Rapamycin)(西罗莫司(Sirolimus),**RAPAMUNE®**,Pfizer),拉帕替尼(Lapatinib) (**TYKERB®**,GSK572016,Glaxo Smith Kline),Lonafamib(SCH 66336),索拉非尼(sorafenib) (**NEXAVAR®**,Bayer Labs),吉非替尼(gefitinib) (**IRESSA®**,AstraZeneca),AG1478,烷化剂(alkylating agent),诸如塞替派(thiotepa)和**CYTOXAN®**环磷酰胺(cyclophosphamide);磺酸烷基酯(alkyl sulfonate),诸如白消安(busulfan),英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶(aziridine),诸如苯佐替派(benzodopa),卡波醌(carboquone),美妥替派(meturedopa),和乌瑞替派(uredopa);乙撑亚胺(ethylenimine)和甲基蜜胺(methylamelamine),包括六甲蜜胺(altretamine),三乙

撑蜜胺(triethylenemelamine),三乙撑磷酰胺(triethylenephosphoramidate),三乙撑硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲蜜胺(trimethylomelamine);番荔枝内酯(acetogenin)(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(camptothecin)(包括托泊替康(topotecan)和伊立替康(irinotecan));苔藓抑素(bryostatin);callystatin;CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin),卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);隐藻素(cryptophycin)(特别是隐藻素1和隐藻素8);肾上腺皮质类固醇(adrenocorticosteroid),包括泼尼松(prednisone)和泼尼松龙(prednisolone);醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate);5 α -还原酶,包括非那雄胺(finasteride)和度他雄胺(dutasteride);vorinostat,romidepsin,panobinostat,丙戊酸(valproic acid),mocetinostat多拉司他汀(dolastatin);阿地白介素(aldesleukin),滑石(talc)duocarmycin(包括合成类似物,KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素(eleutherobin);pancratistatin;sarcodictyin;海绵抑素(spongistatin);氮芥(nitrogen mustard),诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil),萘氮芥(chlomaphazine),胆磷酰胺(chlorophosphamide),雌莫司汀(estramustine),异环磷酰胺(ifosfamide),双氯乙基甲胺(mechlorethamine),盐酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride),美法仑(melphalan),新氮芥(novembichin),苯芥胆甾醇(phenesterine),泼尼莫司汀(prednimustine),曲磷胺(trofosfamide),尿嘧啶氮芥(uracil mustard);亚硝脲(nitrosourea),诸如卡莫司汀(carmustine),氯脲菌素(chlorozotocin),福莫司汀(fotemustine),洛莫司汀(lomustine),尼莫司汀(nimustine),和雷莫司汀(ranimustine);抗生素,诸如烯二炔抗生素(例如加利车霉素(calicheamicin),尤其是加利车霉素 γ 1I和加利车霉素 ω 1I(Angew,Chem.Intl.Ed.Engl.33:183-186,1994);蒽环类抗生素(dynemicin),包括dynemicin A;二膦酸盐(bisphosphonate),诸如氯膦酸盐(clodronate);埃斯波霉素(esperamicin);以及新制癌素(neocarzinostatin)发色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素发色团),阿克拉霉素(aclacinomycin),放线菌素(actinomycin),氨茴霉素(authramycin),偶氮丝氨酸(azaserine),博来霉素(bleomycin),放线菌素C(cactinomycin),carabycin,洋红霉素(caminomycin),嗜癌霉素(carzinophilin),色霉素(chromomycinis),放线菌素D(dactinomycin),柔红霉素(daunorubicin),地托比星(detorubicin),6-二氮-5-氧-L-正亮氨酸,ADRIAMYCIN®(多柔比星(doxorubicin)),吗啉代多柔比星,氰基吗啉代多柔比星,2-吡咯代多柔比星和脱氧多柔比星),表柔比星(epirubicin),依索比星(esorubicin),伊达比星(idarubicin),麻西罗霉素(marcellomycin),丝裂霉素(mitomycin),诸如丝裂霉素C,霉酚酸(mycophenolic acid),诺拉霉素(nogalamycin),橄榄霉素(olivomycin),培洛霉素(peplomycin),泊非霉素(porfiromycin),嘌呤霉素(puromycin),三铁阿霉素(quelamycin),罗多比星(rodorubicin),链黑菌素(streptonigrin),链佐星(streptozocin),杀结核菌素(tubercidin),乌苯美司(ubenimex),净司他丁(zinostatin),佐柔比星(zorubicin);抗代谢物,诸如甲氨蝶呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(flourouracil)(5-FU);叶酸类似物,诸如二甲叶酸(denopterin),甲氨蝶呤,蝶酰三谷氨酸(pteropterin),三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,诸如氟达拉滨(fludarabine),6-巯基嘌呤(mercaptapurine),硫咪嘌呤(thiamiprine),硫鸟嘌呤

(thioguanine);嘧啶类似物,诸如安西他滨(ancitabine),阿扎胞苷(azacitidine),6-氮尿苷,卡莫氟(carmofur),阿糖胞苷(cytarabine),双脱氧尿苷(dideoxyuridine),去氧氟尿苷(doxifluridine),依诺他滨(enocitabine),氟尿苷(floxuridine);雄激素,诸如卡鲁睾酮(calusterone),丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate),表硫雄醇(epitio stanol),美雄烷(mepitio stanane),睾内酯(testolactone);抗肾上腺,诸如氨鲁米特(aminogluthetimide),米托坦(mitotane),曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,诸如亚叶酸(frolinic acid);醋葡萄糖内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);恩尿嘧啶(eniluracil);安吡啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);地美可辛(demecolcine);地吡醌(diaziquone);elfomithine;依利醋铵(elliptinium acetate);epothilone;依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟脲(hydroxyurea);香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidainine);美登木素生物碱(maytansinoid),诸如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin);米托胍脲(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamnol);二胺硝吡啶(nitraerine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨酸芥(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼(ethylhydrazide);丙卡巴肼(procarbazine);**PSK®**多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,Oreg.);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);西索菲兰(sizofuran);螺旋锗(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢菌素(trichothecene)(尤其是T-2毒素,疣孢菌素(verracurin)A,杆孢菌素(roridin)A和蛇行菌素(anguidine));乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露醇氮芥(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿糖胞苷(arabinoside)("Ara-C");环磷酰胺(cyclophosphamide);塞替派(thiotepa);类紫杉醇(taxoid),例如泰素(TAXOL)(帕利他赛(paclitaxel);Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.),**ABRAXANE®**(无克列莫佛(Cremophor)的),帕利他赛的清蛋白改造的纳米颗粒配制剂(American Pharmaceutical Partners,Schaumburg,Ill.)和泰索帝(**TAXOTERE®**)(多西他赛(docetaxel,doxetaxel);Sanofi-Aventis);苯丁酸氮芥(chlorambucil);**GEMZAR®**(吉西他滨(gemcitabine));6-硫鸟嘌呤(thioguanine);巯基嘌呤(mercaptopurine);甲氨蝶呤(methotrexate);铂类似物,诸如顺铂(cisplatin)和卡铂(carboplatin);长春碱(vinblastine);依托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺(ifosfamide);米托蒽醌(mitoxantrone);长春新碱(vincristine);**NAVELBINE®**(长春瑞滨(vinorelbine));能灭瘤(novantrone);替尼泊苷(teniposide);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨基蝶呤(aminopterin);卡培他滨(capecitabine)(**XELODA®**);伊本膦酸盐(ibandronate);CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄酸(retinoid),诸如视黄酸(retinoic acid);和任何上述的药学可接受盐,酸和衍生物。

[0224] 化疗剂还包括起调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂,诸如抗雌激素

和选择性雌激素受体调控剂(SERM),包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(包括**NOLVADEX®**; 柠檬酸他莫昔芬),雷洛昔芬(raloxifene),屈洛昔芬(droloxifene),iodoxyfene,4-羟基他莫昔芬,曲沃昔芬(trioxifene),那洛昔芬(keoxifene),LY117018,奥那司酮(onapristone),和**FARESTON®**(柠檬酸托瑞米芬(toremifine citrate));抑制在肾上腺中调节雌激素生成的芳香酶的芳香酶抑制剂,诸如例如4(5)-咪唑,氨鲁米特(aminoglutethimide),**MEGASE®**(醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)),**AROMASIN®**(依西美坦(exemestane); Pfizer),福美坦(formestane),法偈唑(fadrozole),**RIVISOR®**(伏罗唑(vorozole)),**FEMARA®**(来曲唑(letrozole);Novartis),和**ARIMIDEX®**(阿那曲唑(anastrozole); AstraZeneca);抗雄激素,诸如氟他米特(flutamide),尼鲁米特(nilutamide),比卡米特(bicalutamide),亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin);布舍瑞林(buserelin),曲普瑞林(tripterelin),醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate),己烯雌酚(diethylstilbestrol),倍美力(premarin),氟甲睾酮(fluxymesterone),全反式视黄酸,芬维A胺(fenretinide),以及曲沙他滨(troxacitabine)(1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物);蛋白质激酶抑制剂;脂质激酶抑制剂;反义寡核苷酸,特别是那些抑制牵涉异常细胞增殖的信号传导途经中的基因表达的,诸如例如PKC- α ,Ralf和H-Ras;核酶,诸如VEGF表达抑制剂(例如**ANGIOZYME®**)和HER2表达抑制剂;疫苗,诸如基因疗法疫苗,例如**ALLOVECTIN®**,**LEUVECTIN®**,和**VAXID®**;**PROLEUKIN®**,rIL-2;拓扑异构酶1抑制剂,诸如**LURTOTECAN®**;**ABARELIX®** rmRH;和任何上述的药学可接受盐,酸和衍生物。

[0225] 化疗剂还包括抗体,诸如阿仑珠单抗(alemtuzumab)(Campath),贝伐珠单抗(bevacizumab)(**AVASTIN®**, Genentech);西妥昔单抗(cetuximab)(**ERBITUX®**, Imclone);帕尼单抗(panitumumab)(**VECTIBIX®**, Amgen),利妥昔单抗(rituximab)(**RITUXAN®**, Genentech/Biogen Idec),帕妥珠单抗(pertuzumab)(**OMNITARG®**, 2C4, Genentech),曲妥珠单抗(trastuzumab)(**HERCEPTIN®**, Genentech),托西莫单抗(tositumomab)(Bexxar, Corixa),和抗体药物缀合物,吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(**MYLOTARG®**, Wyeth)。具有作为与本发明的化合物组合的药剂的治疗潜力的另外的人源化单克隆抗体包括:阿泊珠单抗(apolizumab),阿塞珠单抗(aselizumab),atlizumab,巴匹珠单抗(bapineuzumab),bivatuzumab mertansine,莫坎妥珠单抗(cantuzumab mertansine),西利珠单抗(cedelizumab),培舍珠单抗(certolizumab pegol),cidfusituzumab,cidtuzumab,达克珠单抗(daclizumab),依库珠单抗(eculizumab),依法珠单抗(efalizumab),依帕珠单抗(epratuzumab),厄利珠单抗(erlizumab),非维珠单抗(felvizumab),芳妥珠单抗(fontolizumab),吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin),英妥珠单抗奥佐米星(inotuzumab ozogamicin),伊匹木单抗(ipilimumab),拉贝珠单抗(labetuzumab),林妥珠单抗(lintuzumab),马妥珠单抗(matuzumab),美泊利单抗(mepolizumab),莫维珠单抗(motavizumab),motovizumab,那他珠单抗(natalizumab),尼妥珠单抗(nimotuzumab),nolovizumab,numavizumab,

ocrelizumab, 奥马珠单抗 (omalizumab), 帕利珠单抗 (palivizumab), 帕考珠单抗 (pascolizumab), pecfusituzumab, pectuzumab, 培克珠单抗 (pexelizumab), ralivizumab, 雷珠单抗 (ranibizumab), reslivizumab, 瑞利珠单抗 (reslizumab), resyvizumab, 罗维珠单抗 (rovelizumab), 卢利珠单抗 (ruplizumab), 西罗珠单抗 (sibrotuzumab), 西利珠单抗 (siplizumab), 索土珠单抗 (sontuzumab), tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, 他利珠单抗 (talizumab), 特非珠单抗 (tefibazumab), 托珠单抗 (tocilizumab), 托利珠单抗 (toralizumab), tucotuzumab 西莫白介素 (celmoleukin), tucosituzumab, umavizumab, 乌珠单抗 (urtoxazumab), 优特克单抗 (ustekinumab), 维西珠单抗 (visilizumab), 和抗白介素-12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories), 其为经遗传修饰以识别白介素-12p40蛋白的重组专有人序列, 全长IgG1 λ 抗体。

[0226] 化疗剂还包括“EGFR抑制剂”, 其指结合EGFR或以其它方式直接与EGFR相互作用并阻止或降低其信号传导活性的化合物, 而且另外称作“EGFR拮抗剂”。此类药剂的例子包括结合EGFR的抗体和小分子。结合EGFR的抗体的例子包括MAb 579 (ATCC CRL HB8506), MAb 455 (ATCC CRL HB8507), MAb 225 (ATCC CRL 8508), MAb 528 (ATCC CRL 8509) (参见美国专利No. 4, 943, 533, Mendelsohn等人) 和其变体, 诸如嵌合化225 (C225或西妥昔单抗; **ERBUTIX®**) 和重构人225 (H225) (参见W096/40210, Imclone Systems Inc.); IMC-11F8, 一种完全人的EGFR靶向性抗体 (Imclone); 结合II型突变型EGFR的抗体 (美国专利No. 5, 212, 290); 结合EGFR的人源化和嵌合抗体, 如美国专利No. 5, 891, 996中所描述的; 和结合EGFR的人抗体, 诸如ABX-EGF或帕尼单抗 (Panitumumab) (参见W098/50433, Abgenix/Amgen); EMD 55900 (Stragliotto et al., Eur. J. Cancer 32A:636-640 (1996)); EMD7200 (matuzumab), 一种针对EGFR且与EGF和TGF- α 二者竞争EGFR结合的人源化EGFR抗体 (EMD/Merck); 人EGFR抗体, HuMax-EGFR (GenMab); 称作E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3和E7.6.3且记载于US 6, 235, 883的完全人抗体; MDX-447 (Medarex Inc); 和mAb 806或人源化mAb 806 (Johns et al., J. Biol. Chem. 279 (29):30375-30384 (2004))。抗EGFR抗体可以与细胞毒剂缀合, 如此生成免疫缀合物 (参见例如EP 659, 439A2, Merck Patent GmbH)。EGFR拮抗剂包括小分子, 诸如美国专利No. 5, 616, 582, 5, 457, 105, 5, 475, 001, 5, 654, 307, 5, 679, 683, 6, 084, 095, 6, 265, 410, 6, 455, 534, 6, 521, 620, 6, 596, 726, 6, 713, 484, 5, 770, 599, 6, 140, 332, 5, 866, 572, 6, 399, 602, 6, 344, 459, 6, 602, 863, 6, 391, 874, 6, 344, 455, 5, 760, 041, 6, 002, 008, 和5, 747, 498, 以及PCT公开文本W098/14451, W098/50038, W099/09016, 和W099/24037中描述的化合物。具体的小分子EGFR拮抗剂包括OSI-774 (CP-358774, 厄洛替尼 (erlotinib), **TARCEVA®**, Genentech/OSI Pharmaceuticals); PD 183805 (CI 1033, 2-丙烯酰胺, N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-, 二氢氯化物, Pfizer Inc.); ZD1839, 吉非替尼 (gefitinib) (**IRESSA®**) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉, AstraZeneca); ZM 105180 ((6-氨基-4-(3-甲基苯基)-氨基)-喹唑啉, Zeneca); BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺, Boehringer Ingelheim); PKI-166 ((R)-4-[4-[(1-苯基乙基)氨基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚); (R)-6-(4-羟基苯基)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶); CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-喹

唑啉基]-2-丁炔酰胺);EKB-569(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-唑啉基]-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺)(Wyeth);AG1478(Pfizer);AG1571(SU 5271;Pfizer);和双重EGFR/HER2酪氨酸激酶抑制剂,诸如拉帕替尼(lapatinib)(**TYKERB®**,GSK572016或N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6-[5-[[[2-甲基磺酰基]乙基]氨基]甲基]-2-咪唑基]-4-唑啉胺)。

[0227] 化疗剂还包括“酪氨酸激酶抑制剂”,包括前一段中提到的EGFR靶向性药物;小分子HER2酪氨酸激酶抑制剂,诸如自Takeda可得的TAK165;CP-724,714,一种口服ErbB2受体酪氨酸激酶选择性抑制剂(Pfizer和OSI);优先结合EGFR但抑制HER2和EGFR过表达性细胞二者的双重HER抑制剂,诸如EKB-569(自Wyeth可得);拉帕替尼(lapatinib)(GSK572016;自Glaxo-SmithKline可得),一种口服HER2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂;PKI-166(自Novartis可得);泛HER抑制剂,诸如卡奈替尼(canertinib)(CI-1033;Pharmacia);Raf-1抑制剂,诸如自ISIS Pharmaceuticals可得的,抑制Raf-1信号传导的反义剂ISIS-5132;非HER靶向性TK抑制剂,诸如甲磺酸伊马替尼(**GLEEVEC®**,自Glaxo SmithKline可得);多靶向性酪氨酸激酶抑制剂,诸如舒尼替尼(sunitinib)(**SUTENT®**,自Pfizer可得);VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,诸如瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787/ZK222584,自Novartis/Schering AG可得);MAPK胞外调控激酶I抑制剂CI-1040(自Pharmacia可得);唑啉,诸如PD 153035,4-(3-氯苯胺基)唑啉;吡啶并嘧啶;嘧啶并嘧啶;吡咯并嘧啶,诸如CGP 59326,CGP 60261和CGP 62706;吡唑并嘧啶,4-(苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;姜黄素(二阿魏酰甲烷,4,5-双(4-氟苯胺基)-酞酰亚胺);含有硝基噻吩模块的tyrphostine;PD-0183805(Warner-Lambers);反义分子(例如那些结合编码HER的核酸的);唑啉(美国专利No.5,804,396);tryphostin(美国专利No.5,804,396);ZD6474(AstraZeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);泛HER抑制剂,诸如CI-1033(Pfizer);Affinitac(ISIS 3521;Isis/Lilly);甲磺酸伊马替尼(**GLEEVEC®**);PKI 166(Novartis);GW2016(Glaxo SmithKline);CI-1033(Pfizer);EKB-569(Wyeth);Semaxinib(Pfizer);ZD6474(AstraZeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);INC-1C11(Imclone),雷帕霉素(西罗莫司,**RAPAMUNE®**);或如任何下述专利公开文本中描述的:美国专利No.5,804,396,WO 1999/09016,WO 1998/43960,WO 1997/38983,WO1999/06378,WO 1999/06396,WO 1996/30347,WO 1996/33978,WO1996/3397,和WO 1996/33980。

[0228] 如本文中使用的,术语“多靶向性酪氨酸激酶抑制剂”指抑制多种(即多于一种)酪氨酸激酶蛋白的酪氨酸激酶抑制剂。酪氨酸激酶蛋白可以是受体酪氨酸激酶和/或细胞酪氨酸激酶。例如,多靶向性酪氨酸激酶抑制剂可抑制血小板衍生的生长因子受体(例如PDGFR- $\alpha\alpha$,PDGFR- $\beta\beta$,和/或PDGFR- $\alpha\beta$),VEGF受体(例如VEGFR1和/或VEGFR2),CD117(c-Kit),RET,CD114,和/或CD135。例示性多靶向性酪氨酸激酶抑制剂包括舒尼替尼(sunitinib)(也称作N-[2-(二乙基氨基)乙基]-5-[(Z)-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑-3-亚基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酰胺,**SUTENT®**或SU11248),SU6656,莫特沙尼(motesanib),索拉非尼(sorafenib)(例如**NEXEVAR®**或BAY439006),阿西替尼(axitinib),阿法替尼(afatinib),博舒替尼(bosutinib),克唑替尼(crizotinib),卡博替

尼(cabozantinib),达沙替尼(dasatinib),恩曲替尼(entrectinib),帕唑替尼(pazopanib),拉帕替尼(lapatinib),和凡德他尼(vandetanib)(也称作**ZACTIMA®**或ZD6474)。要理解的是,抑制VEGF受体的多靶向性酪氨酸激酶抑制剂也可以认为是VEGFR抑制剂。

[0229] 化疗剂还包括地塞米松(dexamethasone),干扰素,秋水仙素(colchicine),氯苯氨啉(metoprine),环孢霉素(cyclosporine),两性霉素(amphotericin),甲硝唑(metronidazole),阿仑单抗(alemtuzumab),阿利维A酸(alitretinoin),别嘌醇(allopurinol),氨磷汀(amifostine),三氧化二砷(arsenic trioxide),天冬酰胺酶(asparaginase),活的BCG,贝伐珠单抗(bevacuzimab),贝沙罗汀(bexarotene),克拉屈滨(cladribine),里本灵(clofarabine),darbepoetin alfa,地尼白介素(denileukin),右雷佐生(dexrazoxane),阿法依伯汀(epoetin alfa),厄洛替尼(elotinib),非格司亭(filgrastim),醋酸组氨瑞林(histrelin acetate),ibritumomab,干扰素 α -2a,干扰素 α -2b,lenalidomide,左旋咪唑(levamisole),美司钠(mesna),甲氧沙林(methoxsalen),诺龙(nandrolone),奈拉滨(nelarabine),诺非单抗(nofetumomab),奥普瑞白介素(oprelvekin),palifermin,帕米膦酸盐(pamidronate),培加酶(pegademase),培门冬酶(pegaspargase),PEG非格司亭(pegfilgrastim),培美曲塞二钠(pemetrexed disodium),普卡霉素(plicamycin),卟吩姆钠(porfimer sodium),喹纳克林(quinacrine),拉布立酶(rasburicase),沙格司亭(sargramostim),替莫唑胺(temozolomide),VM-26,6-TG,托瑞米芬(toremifene),tretinoin,全反式视黄酸(ATRA),戊柔比星(valrubicin),唑来膦酸盐(zoledronate),和唑来膦酸(zoledronic acid),和其药学可接受盐。

[0230] 如本文中使用的,术语“前体药物/前药”指与母体药物/母药相比对肿瘤细胞的细胞毒性更小且能够酶促活化或转变成活性更高的母体形式的药理学活性物质的前体或衍生物形式。参见例如Wilman,“Prodrugs in Cancer Chemotherapy,”Biochemical Society Transactions,14,pp.375-382,615th Meeting Belfast(1986)及Stella et al.,“Prodrugs:A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery,”Directed Drug Delivery,Borchardt et al.,(ed.),pp.247-267,Humana Press(1985)。本发明的前药包括但不限于含磷酸盐/酯前药,含硫代磷酸盐/酯前药,含硫酸盐/酯前药,含肽前药,D-氨基酸修饰前药,糖基化前药,含 β -内酰胺前药,含任选取代的苯氧基乙酰胺前药或含任选取代的苯乙酰胺前药,可转化成活性更高且无细胞毒性的药物的5-氟胞嘧啶和其它5-氟尿苷前药。可衍生成供此发明中使用的前药形式的细胞毒性药物的例子包括但不限于上文描述的那些化疗剂。

[0231] 在本文中使用,“生长抑制剂”指或在体外或在体内抑制细胞(例如其生长依赖于PD-L1表达的细胞)生长和/或增殖的化合物或组合物。如此,生长抑制剂可以是显著降低处于S期的细胞的百分比的药剂。生长抑制剂的例子包括阻断细胞周期行进(处于S期以外的位置)的药剂,诸如诱导G1停滞和M期停滞的药剂。经典的M期阻断剂包括长春药(vinca)(长春新碱(vincristine)和长春碱(vinblastine)),紫杉烷(taxane),和拓扑异构酶II抑制剂诸如蒽环类抗生素多柔比星(doxorubicin)((8S-顺式)-10-[(3-氨基-2,3,6-三脱氧- α -L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-8-(羟基乙酰基)-1-甲氧基-5,12-萘二酮,即(8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexapyranosyl)

oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-5,12-naphth acenedione), 表柔比星 (epirubicin), 柔红霉素 (daunorubicin), 依托泊苷 (etoposide), 和博来霉素 (bleomycin)。那些阻滞G1的药剂也溢出进入S期停滞, 例如DNA烷化剂诸如他莫昔芬 (tamoxifen), 泼尼松 (prednisone), 达卡巴嗪 (dacarbazine), 双氯乙基甲胺 (mechlorethamine), 顺铂 (cisplatin), 甲氨蝶呤 (methotrexate), 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil), 和ara-C。别的信息可参见“The Molecular Basis of Cancer”, Mendelsohn和Israel编, 第1章, 题为“Cell cycle regulation, oncogenes, and anti-neoplastic drugs”, Murakami等人著 (WB Saunders: Philadelphia, 1995), 尤其是第13页。紫杉烷 (帕利他赛 (paclitaxel) 和多西他赛 (docetaxel)) 均是自紫杉树衍生的抗癌药。自欧洲紫杉衍生的多西他赛 (**TAXOTERE®**, Rhone-Poulenc Rorer) 是帕利他赛 (**TAXOL®**, Bristol-Myers Squibb) 的半合成类似物。帕利他赛和多西他赛促进自微管蛋白二聚体装配成微管且通过阻止解聚使微管稳定, 这导致对细胞中的有丝分裂的抑制。

[0232] “放射疗法/放疗”意指使用定向伽马射线或贝塔射线来诱发对细胞的足够损害, 从而限制其正常发挥功能的能力或全然破坏细胞。会领会的是, 会有本领域知道的许多方式来确定治疗的剂量和持续时间。典型的治疗作为一次施用来给予且典型的剂量范围为每天10至200个单位 (戈瑞 (Gray))。

[0233] 术语“药物配制剂”指其形式允许其中含有的活性组分的生物学活性是有效的, 且并不含有对会施用该配制剂的患者有不可接受的毒性的另外的成分的制剂。

[0234] “药学可接受载剂”指药物配制剂中除活性组分外对患者无毒的组分。药学可接受载剂包括但不限于缓冲剂, 赋形剂, 稳定剂, 或防腐剂。

[0235] 术语“包装插页”用于指通常包括在治疗用产品的商业包装中的说明书, 其含有关于关注此类治疗用产品的使用的适应征, 用法, 剂量, 施用, 组合疗法, 禁忌症, 和/或警告的信息。

[0236] “无菌”配制剂是无菌的或没有所有活的微生物和其孢子。

[0237] “制品”是包含至少一种试剂, 例如用于治疗疾病或病症 (例如癌症) 的药物, 或用于特异性检测本文中描述的生物标志物的探针的任何制造物 (例如包装或容器) 或试剂盒。在某些实施方案中, 制造物或试剂盒以用于实施本文中描述的方法的单位推销, 分销, 或销售。

[0238] 术语“小分子”指具有约2000道尔顿或更小, 优选约500道尔顿或更小的分子量的任何分子。

[0239] 在本文中使用时, 词语“标记物”指直接或间接缀合或融合诸如多核苷酸探针或抗体等试剂且便于检测与其缀合或融合的试剂的化合物或组合物。标记物可以自身是可检测的 (例如放射性同位素标记物或荧光标记物), 或者在酶标记物的情况中, 可催化可检测的底物化合物或组合物的化学改变。该术语意图涵盖通过将可检测物质偶联 (即物理连接) 探针或抗体进行的对探针或抗体的直接标记, 以及通过与直接标记的另一试剂的反应性进行的对探针或抗体的间接标记。间接标记的例子包括使用荧光标记的二抗检测一抗和用生物素末端标记DNA探针使得它能用荧光标记的链霉亲和素来检测。

[0240] 术语“抗体”以最广义使用且具体涵盖单克隆抗体 (包括全长单克隆抗体), 多克隆抗体, 多特异性抗体 (例如双特异性抗体), 和抗体片段, 只要它们展现期望的生物学活性。

[0241] “天然抗体”指通常由两条相同的轻(L)链和两条相同的重(H)链构成的约150,000道尔顿的异四聚体糖蛋白。每条轻链通过一个共价二硫键与重链连接,而二硫化物连接的数目在不同免疫球蛋白同种型的重链间变化。每条重链和轻链还具有间隔规律的链内二硫桥。每条重链在一端具有一个可变域(VH),接着是多个恒定域。每条轻链具有一端的一个可变域(VL)和其另一端的一个恒定域;轻链的恒定域与重链的第一恒定域对齐,且轻链的可变域与重链的可变域对齐。认为特定氨基酸残基在轻链和重链可变域之间形成界面。

[0242] “分离的”抗体是已经鉴定且自其天然环境的成分分开和/或回收的抗体。其天然环境的污染性成分是会干扰抗体的研究,诊断,和/或治疗用途的物质,且可包括酶,激素,和其它蛋白质性质或非蛋白质性质的溶质。在一些实施方案中,抗体纯化至(1)以抗体的重量计大于95%,如通过例如Lowry法测定的,且在一些实施方案中,以重量计大于99%;(2)足以通过使用例如转杯式测序仪获得至少15个残基的N端或内部氨基酸序列的程度;或(3)根据在还原性或非还原性条件下的SDS-PAGE,使用例如考马斯蓝或银染色,达到同质。既然抗体的天然环境的至少一种成分不会存在,那么分离的抗体包括重组细胞内的原位抗体。然而,分离的抗体通常会通过至少一个纯化步骤来制备。

[0243] “阻断性”抗体或抗体“拮抗剂”是抑制或降低其结合的抗原的生物学活性的抗体。例如,VEGF特异性拮抗性抗体结合VEGF且抑制VEGF诱导血管内皮细胞增殖的能力。优选的阻断性抗体或拮抗性抗体完全抑制抗原的生物学活性。

[0244] 除非另外指明,表述“多价抗体”贯穿此说明书用于表示包含三个或更多个抗原结合位点的抗体。多价抗体优选改造成具有三个或更多个抗原结合位点且一般不是天然序列IgM或IgA抗体。

[0245] 基于其恒定域的氨基酸序列,来自任何哺乳动物物种的抗体(免疫球蛋白)的“轻链”可指派至两种截然不同的型中的一种,称作卡帕(“κ”)和拉姆达(“λ”)。

[0246] 术语“恒定域”指免疫球蛋白分子中的如下部分,其相对于免疫球蛋白的其它部分,即含有抗原结合位点的可变域,具有更加保守的氨基酸序列。恒定域含有重链的CH1, CH2,和CH3域(合称CH)和轻链的CHL(或CL)域。

[0247] 抗体的“可变区”或“可变域”指抗体的重或轻链的氨基端结构域。重链的可变域可以称作“VH”。轻链的可变域可以称作“VL”。这些结构域一般是抗体的最易变部分且含有抗原结合位点。

[0248] 术语“可变的”指可变域的某些区段在抗体间在序列方面差异广泛的实情。可变或“V”域介导抗原结合且限定特定抗体对其特定抗原的特异性。然而,可变性并非在可变域的跨度上均匀分布。反而是,V区由15-30个氨基酸的称作框架区(FR)的相对不易变的节段和将它们分开的每个长9-12个氨基酸的称作“高变区”的具有极端可变性的更短区域组成。当在本文中使用时,术语“高变区”或“HVR”指抗体中负责抗原结合的氨基酸残基。高变区一般包含来自例如VL中的大约残基24-34(L1),50-56(L2)和89-97(L3)左右,和VH中的大约残基26-35(H1),49-65(H2)和95-102(H3)左右的氨基酸残基(在一个实施方案中,H1是大约残基31-35左右;Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest,5th Ed.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD.(1991))和/或那些来自“高变环”的残基(例如VL中的残基26-32(L1),50-52(L2),和91-96(L3),和VH中的26-32(H1),53-55(H2),和96-101(H3);Chothia and Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917

(1987))。天然重和轻链的可变域每一个包含四个FR,大多采取 β -片层构象,通过三个高变区连接,高变区形成连接 β -片层结构的环,且在一些情况中形成 β -片层结构的一部分。每条链中的高变区通过FR与来自另一条链的高变区保持在一起,紧密靠近,促成抗体的抗原结合位点的形成(参见Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))。因而, HVR和FR序列在VH(或VL)中一般以下述顺序出现:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。恒定域并不直接牵涉抗体对抗原的结合,但展现多种效应器功能,诸如抗体在抗体依赖性细胞的细胞毒性(ADCC)中的参与。

[0249] 为了本文中的目的,“受体人框架”是包含自如下文定义的人免疫球蛋白框架或人共有框架衍生的轻链可变域(VL)框架或重链可变域(VH)框架的氨基酸序列的框架。“衍生自”人免疫球蛋白框架或人共有框架的受体人框架可包含其相同的氨基酸序列,或者它可含有氨基酸序列变化。在一些实施方案中,氨基酸变化的数目是10或更少,9或更少,8或更少,7或更少,6或更少,5或更少,4或更少,3或更少,或2或更少。在一些实施方案中,VL受体人框架在序列方面与VL人免疫球蛋白框架序列或人共有框架序列相同。

[0250] 如本文中使用的,术语“高变区”,“HVR”,或“HV”指抗体可变域中在序列方面高度可变和/或形成结构上定义的环的区域。一般地,抗体包含六个HVR:VH中的三个(H1,H2,H3),和VL中的三个(L1,L2,L3)。在天然抗体中,H3和L3展示这六个HVR的最大多样性,而且认为特别是H3在赋予抗体以精密特异性中发挥独特作用。参见例如Xu et al., Immunity 13:37-45 (2000); Johnson and Wu, in: Methods in Molecular Biology 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, N.J., 2003)。确实,仅由重链组成的天然发生骆驼(camelid)抗体在轻链缺失下是有功能的且稳定的。参见例如Hamers-Casterman et al., Nature 363:446-448, (1993); Sheriff et al., Nature Struct. Biol. 3:733-736, (1996)。

[0251] 本文中使用且涵盖许多HVR叙述。Kabat互补决定区(CDR)基于序列变异性且是最常用的(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991))。Chothia改为指结构环的位置(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))。AbM HVR代表Kabat HVR和Chothia结构环之间的折衷,而且得到Oxford Molecular的AbM抗体建模软件的使用。“接触”HVR基于对可得复合物晶体结构的分析。下文记录了这些HVR中每一种的残基。

	环	Kabat	AbM	Chothia	接触
	L1	L24-L34	L24-L34	L26-L32	L30-L36
	L2	L50-L56	L50-L56	L50-L52	L46-L55
[0252]	L3	L89-L97	L89-L97	L91-L96	L89-L96
	H1	H31-H35b	H26-H35b	H26-H32	H30-H35b (Kabat编号方式)
	H1	H31-H35	H26-H35	H26-H32	H30-H35 (Chothia编号方式)
	H2	H50-H65	H50-H58	H53-H55	H47-H58
	H3	H95-H102	H95-H102	H96-H101	H93-H101

[0253] HVR可包含如下“延伸的HVR”:VL中的24-36或24-34(L1), 46-56或50-56(L2)和89-

97或89-96(L3)和VH中的26-35(H1),50-65或49-65(H2)和93-102,94-102,或95-102(H3)。对于这些定义中的每一种,可变域残基是依照Kabat等,见上文编号的。

[0254] “框架”或“FR”残基是除如本文中定义的HVR残基外的那些可变域残基。

[0255] “人共有框架”是代表人免疫球蛋白VL或VH框架序列的选集中最常发生的氨基酸残基的框架。一般地,人免疫球蛋白VL或VH序列的选集来自可变域序列的亚组。一般地,序列的亚组是如Kabat et al.,*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD(1991), vols.1-3中的亚组。在一个实施方案中,对于VL,亚组是如Kabat等人,见上文中的亚组卡帕I。在一个实施方案中,对于VH,亚组是如Kabat等人,见上文中的亚组III。

[0256] 术语“如Kabat中的可变域残基编号方式”或“如Kabat中的氨基酸位置编号方式”,和其变异指Kabat等人,见上文中用于抗体的编辑的重链可变域或轻链可变域的编号系统。使用此编号系统,实际的线性氨基酸序列可含有较少或另外的氨基酸,对应于可变域的FR或HVR的缩短或插入。例如,重链可变域可包括在H2的残基52之后的单一氨基酸插入(依照Kabat的残基52a)和在重链FR残基82之后的插入残基(例如依照Kabat的残基82a,82b,和82c,等)。可通过在抗体序列的同源性区域处与“标准”Kabat编号序列的比对为给定抗体确定残基的Kabat编号。

[0257] Kabat编号系统一般在提及可变域中的残基(大约是轻链残基1-107和重链残基1-113)时使用(例如Kabat et al.,*Sequences of Immunological Interest*.5th Ed.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991))。“EU编号系统”或“EU索引”一般在提及免疫球蛋白重链恒定区中的残基时使用(例如Kabat等人,见上文中报告的EU索引)。“如Kabat中的EU索引”指人IgG1 EU抗体的残基编号方式。除非本文中另有说明,提及抗体的可变域中的残基编号意指通过Kabat编号系统的残基编号。除非本文中另有说明,提及抗体的恒定域中的残基编号意指通过EU编号系统的残基编号(例如参见美国临时申请No.60/640,323,关于EU编号方式的图)。

[0258] 除非另外指明,HVR残基和可变域中的其它残基(例如FR残基)在本文中依照Kabat等人,见上文编号。

[0259] 术语“全长抗体”,“完整抗体”,和“全抗体”在本文中可互换使用,指实质性完整形式的抗体,而非如下文定义的抗体片段。该术语特别指重链含有Fc区的抗体。

[0260] “抗体片段”包含完整抗体的一部分,优选包含其抗原结合区。在一些实施方案中,本文中描述的抗体片段是抗原结合片段。抗体片段的例子包括Fab,Fab',F(ab')₂,和Fv片段;双抗体;线性抗体;单链抗体分子;和自抗体片段形成的多特异性抗体。

[0261] 抗体的木瓜蛋白酶消化生成两个相同的抗原结合片段,称作“Fab”片段,每个具有一个抗原结合位点,和一个剩余的“Fc”片段,其名称反映其易于结晶的能力。胃蛋白酶处理产生一个F(ab')₂片段,其具有两个抗原结合位点且仍然能够交联抗原。

[0262] 本文中的术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链中含有恒定区的至少一部分的C端区域。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。在一个实施方案中,人IgG重链Fc区自Cys226,或自Pro230延伸至重链的羧基端。然而,Fc区的C端赖氨酸(Lys447)可以存在或不存在。除非本文中另有规定,Fc区或恒定区中的氨基酸残基的编号依照EU编号系统,也称作EU索引,如Kabat et al.,*Sequences of Proteins of Immunological Interest*,5th Ed.Public

Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991) 中描述的。

[0263] “效应器功能”指那些可归于抗体的Fc区,随抗体同种型而变化的生物学活性。抗体效应器功能的例子包括:C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬;细胞表面受体(例如B细胞受体)的下调;和B细胞活化。

[0264] “Fv”是含有完整抗原结合位点的最小限度抗体片段。在一个实施方案中,双链Fv种类由紧密,非共价联合的一个重链可变域和一个轻链可变域的二聚体组成。在单链Fv(scFv)种类中,一个重链可变域和一个轻链可变域可通过柔性肽接头共价连接,使得轻和重链能在与双链Fv种类中的类似的“二聚体”结构中联合。正是在这种构造中,每个可变域的三个HVR相互作用而限定VH-VL二聚体的表面上的抗原结合位点。六个HVR一起赋予抗体以抗原结合特异性。然而,即使是单个可变域(或只包含对抗原特异性的三个HVR的半个Fv)也具有识别和结合抗原的能力,只是亲和力比完整结合位点要低。

[0265] Fab片段含有重和轻链可变域且还含有轻链的恒定域和重链的第一恒定域(CH1)。Fab'片段与Fab片段的区别在于重链CH1域的羧基端处增加少数残基,包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH是本文中对于其中恒定域的半胱氨酸残基携带游离硫醇基的Fab'的名称。F(ab')₂抗体片段最初是作为具有Fab'片段之间的铰链半胱氨酸的成对Fab'片段生成的。还知道抗体片段的其它化学偶联。

[0266] “单链Fv”或“scFv”抗体片段包含抗体的VH和VL域,其中这些结构域存在于一条多肽链中。一般地,scFv多肽进一步包含VH和VL域之间的多肽接头,其使得scFv能够形成结合抗原的期望结构。关于scFv的综述参见例如Plückthun, in: The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds. (Springer-Verlag, New York, 1994), pp. 269-315。

[0267] 术语“多特异性抗体”以最广义使用且具体涵盖包含重链可变域(VH)和轻链可变域(VL)的抗体,其中VH-VL单元具有多表位特异性(即能够结合一种生物学分子上的两种不同表位或不同生物学分子上的每种表位)。此类多特异性抗体包括但不限于全长抗体,具有两个或更多个VL和VH域的抗体,抗体片段诸如Fab, Fv, dsFv, scFv, 双抗体, 双特异性双抗体和三抗体, 共价或非共价连接的抗体片段。“多表位特异性”指特异性结合相同或不同靶物上的两种或更多种不同表位的能力。“双重特异性”或“双特异性”指特异性结合相同或不同靶物上的两种不同表位的能力。然而,与双特异性抗体形成对比,双重特异性抗体具有氨基酸序列相同的两个抗原结合臂且每一个Fab臂能够识别两种抗原。双重特异性容许抗体作为单一Fab或IgG分子以高亲和力与两种不同抗原相互作用。依照一个实施方案, IgG1形式的多特异性抗体以5 μ M至0.001pM, 3 μ M至0.001pM, 1 μ M至0.001pM, 0.5 μ M至0.001pM或0.1 μ M至0.001pM的亲和力结合每种表位。“单特异性”指结合仅一种表位的能力。

[0268] 术语“双抗体”指具有两个抗原结合位点的抗体片段,该片段包含在同一多肽链(VH-VL)中相连的重链可变域(VH)和轻链可变域(VL)。通过使用过短的接头使得同一条链上的两个结构域之间不能配对,迫使这些结构域与另一条链的互补结构域配对并创建两个抗原结合位点。双抗体可以是二价的或双特异性的。双抗体更完整的描述于例如EP 404, 097; WO 1993/01161; Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003); 及 Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)。三抗体(triobody)和四抗体(tetrabody)也描述于Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)。

[0269] 抗体的“类”指其重链拥有的恒定域或恒定区的类型。有五大类抗体：IgA, IgD, IgE, IgG, 和IgM, 而且这些中的数种可以进一步分成亚类(同种型), 例如IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 和IgA2。与不同类的抗体对应的重链恒定域分别称作 α , δ , ϵ , γ , 和 μ 。

[0270] 如本文中使用的, 术语“单克隆抗体”指从一群实质性同质的抗体获得的抗体, 例如构成群体的抗体个体相同, 除了可能以极小量存在的可能的突变, 例如天然发生突变。如此, 修饰语“单克隆”指示抗体不是分立的抗体的混合物的特征。在某些实施方案中, 此类单克隆抗体典型地包括包含结合靶物的多肽序列的抗体, 其中靶物结合多肽序列是通过包括自众多多肽序列选择单一靶物结合多肽序列的过程得到的。例如, 选择过程可以是自众多克隆, 诸如杂交瘤克隆, 噬菌体克隆, 或重组DNA克隆的集合选择独特克隆。应当理解的是, 所选择的靶物结合序列可进一步改变, 例如为了改善对靶物的亲和力, 将靶物结合序列人源化, 改善其在细胞培养物中的生成, 降低其在体内的免疫原性, 创建多特异性抗体, 等, 而且包含改变后的靶物结合序列的抗体也是此发明的单克隆抗体。与典型地包括针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制备物形成对比, 单克隆抗体制备物的每个单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。在它们的特异性以外, 单克隆抗体制备物的优势在于它们典型地未受到其它免疫球蛋白污染。

[0271] 修饰语“单克隆”指示抗体自实质性同质的抗体群获得的特征, 而且不要解释为要求通过任何特定方法来生成抗体。例如, 要依照本发明使用的单克隆抗体可通过多种技术来生成, 包括例如杂交瘤方法(例如Kohler and Milstein, *Nature* 256:495-97 (1975); Hongo et al., *Hybridoma* 14(3):253-260 (1995); Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual* (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling et al., in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), 重组DNA方法(参见例如美国专利No. 4,816,567), 噬菌体展示技术(参见例如Clackson et al., *Nature* 352:624-628, 1991; Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222:581-597, 1992; Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2):299-310, 2004; Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093, 2004; Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472, 2004; 及Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132, 2004), 和用于在具有部分或整个人免疫球蛋白基因座或编码人免疫球蛋白序列的基因的动物中生成人或人样抗体的技术(参见例如WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:2551, 1993; Jakobovits et al., *Nature* 362:255-258, 1993; Bruggemann et al., *Year in Immuno.* 7:33, 1993; 美国专利No. 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 和5,661,016; Marks et al., *Bio/Technology* 10:779-783, 1992; Lonberg et al., *Nature* 368:856-859, 1994; Morrison, *Nature* 368:812-813, 1994; Fishwild et al., *Nature Biotechnol.* 14:845-851, 1996; Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14:826, 1996; 及Lonberg et al., *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93, 1995)。

[0272] 单克隆抗体在本文中具体包括“嵌合”抗体, 其中重和/或轻链的一部分与自特定物种衍生或属于特定抗体类或亚类的抗体中的相应序列相同或同源, 而链的剩余部分与自另一物种衍生或属于另一抗体类或亚类的抗体中的相应序列相同或同源, 以及此类抗体的片段, 只要它们展现期望的生物学活性(参见例如美国专利No. 4,816,567; Morrison et

al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984))。嵌合抗体包括PRIMATIZED®抗体,其中抗体的抗原结合区是自通过例如用感兴趣抗原免疫猕猴而生成的抗体衍生的。

[0273] “人抗体”是拥有与由人或人细胞生成的或自利用人抗体全集或其它人抗体编码序列的非人来源衍生的抗体的氨基酸序列对应的氨基酸序列的抗体。人抗体的这种定义明确排除包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

[0274] 非人(例如啮齿类)抗体的“人源化”形式是最低限度含有自非人抗体衍生的序列的嵌合抗体。对于大部分,人源化抗体是人免疫球蛋白(受体抗体)中来自高变区的残基用来自具有期望的抗体特异性,亲和力,和能力的非人物种(供体抗体)诸如小鼠,大鼠,家兔或非人灵长类的高变区的残基替换的免疫球蛋白。在一些情况中,人免疫球蛋白的FR残基用相应的非人残基替换。而且,人源化抗体可包含在受体抗体中或在供体抗体中没有找到的残基。进行这些修饰是为了进一步改进抗体性能。一般而言,人源化抗体会包含至少一个,典型地两个实质性整个如下的可变域,其中所有或实质性所有高变环对应于非人免疫球蛋白的高变环且所有或实质性所有FR是人免疫球蛋白序列的FR。人源化抗体任选还会包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,典型地人免疫球蛋白的。别的详情参见Jones et al., Nature 321:522-525, 1986; Riechmann et al., Nature 332:323-329, 1988; 及 Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596, 1992。

[0275] “野生型(WT)”或“参照”序列或“野生型”或“参照”蛋白质/多肽(诸如参照抗体的HVR或可变域)的序列可以是经由引入突变来衍生变异多肽的参照序列。一般而言,给定蛋白质的“野生型”序列是在自然界中最常见的序列。类似地,“野生型”基因序列是该基因在自然界中最常找到的序列。可经由天然过程或经由人诱导的手段将突变引入“野生型”基因(和如此由它编码的蛋白质)。此类过程的产物是最初“野生型”蛋白质或基因的“变体/变异”或“突变体/突变”形式。

[0276] 起始或参照多肽(例如参照抗体或其可变域/HVR)的“变体”或“突变体”是(1)具有与起始或参照多肽不同的氨基酸序列且(2)经由天然的或人工的(人为的)诱变自起始或参照多肽衍生的多肽。此类变体包括例如感兴趣多肽的氨基酸序列内的残基删除,和/或插入和/或替代,在本文中称作“氨基酸残基改变”。如此,变异HVR指包含相对于起始或参照多肽序列(诸如源抗体或抗原结合片段的)的变异序列的HVR。氨基酸残基改变在此语境中指与起始或参照多肽序列(诸如参照抗体或其片段的)中的相应位置处的氨基酸不同的氨基酸。可进行删除,插入,和替代的任何组合以得到最终的变体或突变体构建物,只要最终的构建物拥有期望的功能性特征。氨基酸变化还可改变多肽的翻译后加工,诸如改变糖基化位点的数目或位置。

[0277] “亲和力”指分子(例如抗体)的单一结合位点和它的结合配偶(例如抗原)之间的全部非共价相互作用总和的强度。除非另外指明,如本文中使用的,“结合亲和力”指反映结合对的成员(例如抗体和抗原)之间的1:1相互作用的内在结合亲和力。分子X对其配偶Y的亲和力一般可以用解离常数(Kd)来代表。亲和力可通过本领域知道的常用方法来测量,包括本文中描述的那些。本文中描述了用于测量结合亲和力的具体的说明性和例示性实施方案。

[0278] 就抗体对靶分子的结合而言,术语“特异性结合”特定多肽或特定多肽靶上的表位或“对其特异性的”意味着与非特异性相互作用可测量地不同的结合。特异性结合可例如通

过与对照分子的结合相比测定分子的结合来测量。例如,特异性结合可通过与对照分子(其与靶物相似,例如过量的未标记的靶物)的竞争来测定。在这种情况下,如果经标记靶物对探针的结合受到过量的未标记靶物的竞争性抑制的话,指示特异性结合。如本文中使用的,术语“特异性结合”特定多肽或特定多肽靶上的表位或“对其特异性的”可例如由具有 10^{-4} M或更低,或者 10^{-5} M或更低,或者 10^{-6} M或更低,或者 10^{-7} M或更低,或者 10^{-8} M或更低,或者 10^{-9} M或更低,或者 10^{-10} M或更低,或者 10^{-11} M或更低,或者 10^{-12} M或更低的针对靶物的Kd或 10^{-4} M至 10^{-6} M或 10^{-6} M至 10^{-10} M或 10^{-7} M至 10^{-9} M范围中的Kd的分子展现。正如熟练技术人员会领会的,亲和力和Kd值逆相关。针对抗原的高亲和力通过低Kd值来测量。在一个实施方案中,术语“特异性结合”指如下的结合,其中分子在没有实质性结合任何其它多肽或多肽表位的情况下结合特定多肽或特定多肽上的表位。

[0279] “亲和力成熟的”抗体指如下的抗体,其具有一个或多个高变区(HVR)中的一处或多处改变,与不拥有此类改变的亲本抗体相比,此类改变导致抗体对抗原的亲和力改善。

[0280] 与参照抗体“结合相同表位的抗体”指在竞争测定法中将参照抗体对其抗原的结合阻断50%或更多的抗体,且相反,参照抗体在竞争测定法中将抗体对其抗原的结合阻断50%或更多。

[0281] “免疫缀合物”是与一种或多种异源分子,包括但不限于细胞毒剂缀合的抗体。

[0282] 如本文中使用的,术语“免疫粘附素”命名组合异源蛋白质(“粘附素”)的结合特异性与免疫球蛋白恒定域的效应器功能的抗体样分子。在结构上,免疫粘附素包含具有与抗体的抗原识别和结合位点不同的期望结合特异性的氨基酸序列(即,是“异源的”)和免疫球蛋白恒定域序列的融合物。免疫粘附素分子的粘附素部分典型地是至少包含受体或配体的结合位点的连续氨基酸序列。免疫粘附素中的免疫球蛋白恒定域序列可以是自任何免疫球蛋白,诸如IgG1,IgG2(包括IgG2A和IgG2B),IgG3,或IgG4亚型,IgA(包括IgA1和IgA2),IgE,IgD或IgM获得的。Ig融合物优选包括用本文中描述的多肽或抗体的结构域替换Ig分子内的至少一个可变区的替代。在一个特别优选的实施方案中,免疫球蛋白融合物包括IgG1分子的铰链,CH2和CH3,或铰链,CH1,CH2和CH3区。关于免疫球蛋白融合物的生成,还可参见美国专利No.5,428,130。例如,作为对于本文中的疗法有用的药物有用的免疫粘附素包括包含与免疫球蛋白序列的恒定域融合的PD-L1或PD-L2的胞外域(ECD)或PD-1结合部分,或PD-1的胞外或PD-L1或PD-L2结合部分的多肽,分别诸如PD-L1 ECD-Fc,PD-L2 ECD-Fc,和PD-1ECD-Fc。Ig Fc和细胞表面受体的ECD的免疫粘附素组合有时称作可溶性受体。

[0283] “融合蛋白”和“融合多肽”指具有共价连接到一起的两个部分的多肽,其中每个部分是具有不同特性的多肽。特性可以是生物学特性,诸如体外或体内活性。特性也可以是简单的化学或物理特性,诸如对靶分子的结合,反应的催化,等等。两个部分可以直接通过单一肽键或经由肽接头连接,但是彼此在读码框中。

[0284] 就本文中鉴定的多肽序列而言的“百分比(%)氨基酸序列同一性”定义为在比对序列并在必要时引入缺口以实现最大百分比序列同一性之后,而且在任何保守替代不作为序列同一性的一部分考虑的情况下,候选序列中与所比较的多肽中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。为了确定百分比氨基酸序列同一性目的的比对可以以本领域技能内的多种方式实现,例如使用公众可得的计算机软件,诸如BLAST,BLAST-2,ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员能确定用于测量比对的适宜参数,包括对所比较的序列的

全长实现最大比对需要的任何算法。然而,为了本文中的目的,%氨基酸序列同一性值是使用序列比较计算机程序ALIGN-2生成的。ALIGN-2序列比较计算机程序由Genentech公司编写,而且源代码已经与用户文档一起提交美国版权局(Washington D.C.,20559),以美国版权注册号TXU510087注册。公众经由Genentech公司(South San Francisco,California)可得到ALIGN-2程序。ALIGN-2程序应当编译成在UNIX操作系统,优选数码UNIX V4.0D上使用。所有序列比较参数由ALIGN-2程序设置且不变。

[0285] 在采用ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情况中,给定氨基酸序列A相对于(to),与(with),或针对(against)给定氨基酸序列B的%氨基酸序列同一性(或者可表述为给定氨基酸序列A具有或包含相对于,与,或针对给定氨基酸序列B的某一%氨基酸序列同一性)如下计算:

[0286] $100 \times \text{分数} X/Y$

[0287] 其中X是由序列比对程序ALIGN-2在该程序的A和B的比对中打分为相同匹配的氨基酸残基的数目,且其中Y是B中的氨基酸残基的总数。会领会的是,在氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度的情况中,A相对于B的%氨基酸序列同一性会不等于B相对于A的%氨基酸序列同一性。除非另有具体说明,本文中使用的所有%氨基酸序列同一性值是如上一段中所述使用ALIGN-2计算机程序获得的。

[0288] 如本文中可互换使用的,“多核苷酸”或“核酸”指任何长度的核苷酸聚合物,而且包括DNA和RNA。核苷酸可以是脱氧核糖核苷酸,核糖核苷酸,经修饰的核苷酸或碱基,和/或其类似物,或可由DNA或RNA聚合酶,或通过合成反应掺入聚合物中的任何底物。如此,例如,如本文中定义的多核苷酸包括但不限于单和双链DNA,包括单和双链区的DNA,单和双链RNA,和包括单和双链区的RNA,包含DNA和RNA的杂合分子,它可以是单链的,或更典型地是双链的,或包括单和双链区。另外,如本文中使用的,术语“多核苷酸”指包含RNA或DNA或RNA和DNA二者的三链区。此类区中的链可来自相同分子或来自不同分子。所述区可包括一种或多种分子的整个,但是更典型地是只牵涉一些分子的一个区。三股螺旋区的分子之一常常是寡核苷酸。术语“多核苷酸”具体包括cDNA。

[0289] 多核苷酸可包含经修饰的核苷酸,诸如甲基化核苷酸和其类似物。若存在的话,对核苷酸结构的修饰可以在装配聚合物之前或之后给予。核苷酸的序列可以由非核苷酸成分中断。多核苷酸可以在合成之后进一步修饰,诸如通过与标记物缀合。其它类型的修饰包括例如“帽”,将一个或多个天然发生核苷酸用类似物替代,核苷酸间修饰诸如例如那些具有不带电荷连接(例如甲基膦酸酯,磷酸三酯,磷酰胺酯(phosphoramidate),氨基甲酸酯,等等)和具有带电荷连接(例如硫代磷酸酯,二硫代磷酸酯,等等)的,那些含有悬垂模块(pendant moiety),诸如例如蛋白质(例如核酸酶,毒素,抗体,信号肽,聚L-赖氨酸,等等)的,那些具有嵌入剂(例如吡啶,补骨脂素,等等)的,那些含有螯合剂(例如金属,放射性金属,硼,氧化性金属,等等)的,那些含有烷化剂的,那些具有经修饰连接(例如 α 端基异构核酸(anomeric nucleic acid))的,以及未修饰形式的多核苷酸。另外,通常存在于糖中的任何羟基基团可以用例如膦酸(phosphonate)基团,磷酸(phosphate)基团替换,用标准保护基团保护,或活化以准备与另外的核苷酸的另外的连接,或可缀合固体或半固体支持物。可磷酸化或用胺或1至20个碳原子的有机加帽基团模块取代5'和3'末端OH。其它羟基也可衍生成标准保护基团。多核苷酸也可含有本领域普遍知道的核糖或脱氧核糖的糖的类似物形

式,包括例如2'-O-甲基-,2'-O-烯丙基-,2'-氟-,或2'-叠氮-核糖,碳环糖类似物, α -端基异构糖,差向异构糖诸如阿拉伯糖,木糖或来苏糖,吡喃糖的糖,呋喃糖的糖,景天庚酮糖,无环类似物,和无碱基核苷类似物诸如甲基核糖核苷。可用备选连接基团替换一个或多个磷酸二酯连接。这些备选连接基团包括但不限于以下实施方案,其中磷酸酯用P(O)S(“硫代酸酯”(thioate)),P(S)S(“二硫代酸酯”(dithioate)),O)NR₂(“酰胺酯”(amidate)),P(O)R,P(O)OR',CO或CH₂(“甲缩醛”(formacetal))替换,其中R或R'各自独立为H或取代或未取代的烃基(1-20个C),任选含有醚(-O-)连接,芳基,烯基,环烷基,环烯基或芳烃基(araldyl)。多核苷酸中的所有连接并非必须是相同的。前面的描述适用于本文中提及的所有多核苷酸,包括RNA和DNA。

[0290] 如本文中使用的,“寡核苷酸”一般指短的,单链的多核苷酸,其在长度上小于约250个核苷酸,但这不是必须的。寡核苷酸可以是合成的。术语“寡核苷酸”和“多核苷酸”并不互相排斥。上文关于多核苷酸的描述同等且完全可适用于寡核苷酸。

[0291] 术语“引物”指能够与核酸杂交且容许互补核酸聚合(一般通过提供游离的3'-OH基团)的单链多核苷酸。

[0292] 术语“宿主细胞”,“宿主细胞系”,和“宿主细胞培养物”可互换使用且指其中已经导入外源核酸的细胞,包括此类细胞的后代。宿主细胞包括“转化体/转化子”和“转化细胞/经转化细胞”,其包括原代转化细胞和自其衍生的后代,不管传代的次数。后代在核酸内容物上可以与亲本细胞不是完全相同,而是可以含有突变。本文中包括具有与在初始转化细胞中筛选或选择相同的功能或生物学活性的突变体后代。

[0293] 如本文中使用的,术语“载体”指能够扩增与其连接的另一种核酸的核酸分子。该术语包括作为自身复制型核酸结构的载体以及并入接受其导入的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够指导与其可操作连接的核酸的表达。此类载体在本文中称作“表达载体”。

[0294] “分离的”核酸分子是经鉴定且与核酸的天然来源中通常与之关联的至少一种污染性核酸分子分开的核酸分子。分离的核酸分子不同于在自然界中找到它时的形式或背景。分离的核酸分子因此有别于如其在天然细胞中存在的核酸分子。然而,分离的核酸分子包括通常表达该抗体的细胞中含有的核酸分子,例如当该核酸分子在该细胞中的染色体位置不同于它在天然细胞中的染色体位置时。

[0295] II. 诊断方法和测定法

[0296] 本文中提供的是用于鉴定可能受益于用包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))的抗癌症疗法的治疗的具有癌症(例如肾癌(例如肾细胞癌(RCC)),肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)),膀胱癌(例如尿道上皮膀胱癌(UBC)),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如三重阴性乳腺癌(TNBC)))的个体的方法和测定法。本文中还提供的是用于鉴定可能受益于用包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的抗癌症疗法的治疗的具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))

的个体的方法和测定法。在特定实施方案中,该血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))疗法可以是单一疗法(例如舒尼替尼单一疗法)。

[0297] 本文中描述的方法和测定法基于可使用来自个体的样品中一种或多种基因(例如CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, TAP2, VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, CD34, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和/或S100A9)的表达水平来预测包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))的抗癌症疗法的治疗功效的发现。在另一个方面,本文中描述的方法和测定法基于可使用来自个体的样品中一种或多种基因(例如VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 和/或CD34)的表达水平来预测包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的治疗的治疗功效的发现。

[0298] 本文中又提供的是用于为具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体选择疗法的方法和测定法;用于测定具有癌症的个体是否有可能响应包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))的治疗方法;用于测定具有癌症的个体是否有可能响应包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的治疗方法;用于预测具有癌症的个体对包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的治疗的响应性的方法;用于预测具有癌症的个体对包含血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的治疗的响应性的方法;用于监测具有癌症的个体对包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))的治疗的响应的方法;和用于监测具有癌症的个体对包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的治疗的响应的方法。本文中提供的任何方法可进一步包括对个体施用VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂(例如如下文节III中描述的)。

[0299] 本文中提供的是鉴定可能受益于用包含VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))的抗癌症疗法的治疗的具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌

(HCC)), 卵巢癌, 或乳腺癌 (例如TNBC)) 的个体的方法, 其牵涉测定来自个体的样品中表1中所列基因中一种或多种的表达水平, 其中表1中所列基因中一种或多种的表达水平的变化将该个体鉴定为可能受益于用抗癌症疗法 (例如包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂或血管发生抑制剂的抗癌症疗法) 的治疗的个体。在一些情况中, 该变化是升高。在其它情况中, 该变化是降低。

[0300] 表1: 例示性生物标志物

[0301]

生物标志物
CD8A
EOMES
GZMA
GZMB
PRF1
IFNG
PD-L1
CXCL9

[0302]

CXCL10
CXCL11
CD27
FOXP3
PD-1
CTLA4
TIGIT
IDO1
PSMB8
PSMB9
TAP1
TAP2
VEGFA
KDR
ESM1
PECAM1
FLT1
ANGPTL4
CD34
IL6
CXCL1
CXCL2
CXCL3
CXCL8
PTGS2
CXCR1
CXCR2
S100A8
S100A9

[0303] 本发明还提供用于为具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体选择疗法,其

包括测定来自个体的样品中表1中所列基因中一种或多种的表达水平,其中表1中所列基因中一种或多种的表达水平的变化将该个体鉴定为可能受益于用抗癌症疗法(例如包含VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))),或血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的抗癌症疗法)的治疗的个体。在一些情况中,该变化是升高。在其它情况中,该变化是降低。

[0304] 在另一个实施方案中,本发明提供一种诊断或预后癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的方法,其包括测定来自个体的样品中一种或多种生物标志物的表达水平并与参照水平比较该样品中该一种或多种生物标志物的表达水平,由此诊断或预后该癌症。在一些实施方案中,该样品中该一种或多种生物标志物的表达水平相对于该参照水平的变化(例如升高或降低)诊断或预后该个体。在一些实施方案中,该生物标志物在表1中列出。

[0305] 在还有另一个实施方案中,本发明提供一种确定具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的患者是否有可能响应用抗癌症疗法(例如包含VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)),或血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的抗癌症疗法)的治疗的方法,其包括测定来自该个体的样品中一种或多种生物标志物的表达水平并与参照水平比较该样品中该一种或多种生物标志物的表达水平,由此将该个体鉴定为有可能响应该抗癌症疗法的。在一些实施方案中,该生物学样品中该一种或多种生物标志物的表达水平相对于该参照水平的变化(例如升高或降低)将该患者鉴定为有可能响应用该抗癌症疗法的治疗。在一些实施方案中,该生物标志物在表1中列出。

[0306] 在其它实施方案中,本发明提供一种优化抗癌症疗法(例如包含VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)),或血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的抗癌症疗法)的治疗功效的方法,其包括测定自该患者获得的生物学样品中一种或多种生物标志物的表达水平并与参照水平比较该样品中该一种或多种生物标志物的表达水平,其中该生物学样品中该一种或多种生物标志物的表达水平相对于该参照水平的变化(例如升高或降低)鉴定有可能响应该抗癌症疗法的患者。在一些实施方案中,该生物标志物在表1中列出。

[0307] 在另一个实施方案中,本文中提供的是鉴定可能受益于用包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼

替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))的抗癌疗法的治疗的具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的方法,其包括测定来自个体的样品中下述基因中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,或37种)的表达水平:CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2;VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9,其中(i)该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平;或(ii)该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平将该个体鉴定为可能受益于用包括VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌疗法的治疗的个体。

[0308] 在还有另一个实施方案中,本文中提供的是用于为具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体选择疗法的方法,其包括测定来自个体的样品中下述基因中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,或37种)的表达水平:CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2;VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9,其中(i)该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平;或(ii)该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平将该个体鉴定为可能受益于用包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))的抗癌疗法的治疗的个体。

[0309] 在任何前述方法中,该方法可包括测定CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,或20种)的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,和TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六

种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种的表达水平。

[0310] 例如,任何前述方法可包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种(例如1,2,3,4,或5种)的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中至少两种,至少三种,至少四种,或所有五种的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中两种的表达水平,例如表2中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中三种的表达水平,例如表3中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中四种的表达水平,例如表4中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中,该方法牵涉测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平。

[0311] 表2:CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的两基因组合

[0312]	CD8A和EOMES
	CD8A和PRF1
	CD8A和IFNG
	CD8A和PD-L1
	EOMES和PRF1
	EOMES和IFNG
	EOMES和PD-L1
	PRF1和IFNG
	PRF1和PD-L1
	IFNG和PD-L1

[0313] 表3:CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的三基因组合

[0314]	CD8A, EOMES, 和PRF1
	CD8A, EOMES, 和IFNG
	CD8A, EOMES, 和PD-L1
	CD8A, PRF1, 和IFNG
	CD8A, PRF1, 和PD-L1

[0315]	CD8A, IFNG, 和PD-L1
	EOMES, PRF1, 和IFNG
	EOMES, PRF1, 和PD-L1
	EOMES, IFNG, 和PD-L1
	PRF1, IFNG, 和PD-L1

[0316] 表4:CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的四基因组合

[0317]	CD8A,EOMES,PRF1,和IFNG
	CD8A,EOMES,PRF1,和PD-L1

CD8A, EOMES, IFNG, 和PD-L1
CD8A, PRF1, IFNG, 和PD-L1
EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1

[0318] 在一些实施方案中,任何前述方法可包括测定PD-L1和一种或多种另外的基因的表达水平,其中该一种或多种另外的基因不同于PD-L1。例如,在一些实施方案中,该方法可包括测定PD-L1和一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,或36种)选自由CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,TAP2,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,CD34,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9组成的组的另外的基因的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定PD-L1和一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,或19种)选自由CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,和TAP2组成的组的另外的基因的表达水平。在其它实施方案中,该方法包括测定PD-L1和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平。在其它实施方案中,该方法包括测定PD-L1和IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平。

[0319] 任何前述方法可包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平。例如,在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,或6种)的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,或所有六种的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中两种的表达水平,例如表5中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中三种的表达水平,例如表6中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中四种的表达水平,例如表7中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中五种的表达水平,例如表8中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平。

[0320] 表5: VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的两基因组合

[0321]

VEGFA和KDR
VEGFA和ESM1
VEGFA和PECAM1
VEGFA和ANGPTL4
VEGFA和CD34
KDR和ESM1
KDR和PECAM1
KDR和ANGPTL4
KDR和CD34
ESM1和PECAM1
ESM1和ANGPTL4
ESM1和CD34
PECAM1和ANGPTL4
PECAM1和CD34

[0322]

ANGPTL4和CD34

[0323] 表6: VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的三基因组合

[0324]

VEGFA, KDR, 和ESM1
VEGFA, KDR, 和PECAM1
VEGFA, KDR, 和ANGPTL4
VEGFA, KDR, 和CD34
VEGFA, ESM1, 和PECAM1
VEGFA, ESM1, 和ANGPTL4
VEGFA, ESM1, 和CD34
VEGFA, PECAM1, 和ANGPTL4
VEGFA, PECAM1, 和CD34
VEGFA, ANGPTL4, 和CD34
KDR, ESM1, 和PECAM1
KDR, ESM1, 和ANGPTL4
KDR, ESM1, 和CD34
KDR, PECAM1, 和ANGPTL4
KDR, PECAM1, 和CD34
KDR, ANGPTL4, 和CD34
ESM1, PECAM1, 和ANGPTL4

ESM1, PECAM1, 和CD34
ESM1, ANGPTL4, 和CD34
PECAM1, ANGPTL4, 和CD34

[0325] 表7: VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的四基因组合

[0326]	VEGFA, KDR, ESM1, 和PECAM1
	VEGFA, KDR, ESM1, 和ANGPTL4
	VEGFA, KDR, ESM1, 和CD34
	VEGFA, KDR, PECAM1, 和ANGPTL4
	VEGFA, KDR, PECAM1, 和CD34
	VEGFA, KDR, ANGPTL4, 和CD34
	VEGFA, ESM1, PECAM1, 和ANGPTL4
	VEGFA, ESM1, PECAM1, 和CD34

[0327]	VEGFA, ESM1, ANGPTL4, 和CD34
	VEGFA, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34
	KDR, ESM1, PECAM1, 和ANGPTL4
	KDR, ESM1, PECAM1, 和CD34
	KDR, ESM1, ANGPTL4, 和CD34
	KDR, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34
	ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34

[0328] 表8: VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的五基因组合

[0329]	VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, 和ANGPTL4
	VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, 和CD34
	VEGFA, KDR, ESM1, ANGPTL4, 和CD34
	VEGFA, KDR, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34
	VEGFA, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34
	KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34

[0330] 任何前述方法可包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种)的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中两种的表达水平, 例如表9中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8,

PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中三种的表达水平, 例如表10中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中四种的表达水平, 例如表11中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中五种的表达水平, 例如表12中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中六种的表达水平, 例如表13中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中七种的表达水平, 例如表14中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中八种的表达水平, 例如表15中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中九种的表达水平, 例如表16中显示的任何例示性组合。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的表达水平。

[0331] 表9: IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的两基因组合

[0332]

IL6和CXCL1
IL6和CXCL2
IL6和CXCL3
IL6和CXCL8
IL6和PTGS2
IL6和CXCR1
IL6和CXCR2
IL6和S100A8
IL6和S100A9
CXCL1和CXCL2
CXCL1和CXCL3
CXCL1和CXCL8
CXCL1和PTGS2
CXCL1和CXCR1
CXCL1和CXCR2
CXCL1和S100A8
CXCL1和S100A9
CXCL2和CXCL3
CXCL2和CXCL8
CXCL2和PTGS2

[0333]

CXCL2和CXCR1
CXCL2和CXCR2
CXCL2和S100A8
CXCL2和S100A9
CXCL3和CXCL8
CXCL3和PTGS2
CXCL3和CXCR1
CXCL3和CXCR2
CXCL3和S100A8
CXCL3和S100A9
CXCL8和PTGS2
CXCL8和CXCR1
CXCL8和CXCR2
CXCL8和S100A8
CXCL8和S100A9
PTGS2和CXCR1
PTGS2和CXCR2
PTGS2和S100A8
PTGS2和S100A9
CXCR1和CXCR2
CXCR1和S100A8
CXCR1和S100A9
CXCR2和S100A8
CXCR2和S100A9
S100A8和S100A9

[0334] 表10: IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的三基因组合

[0335]

IL6, CXCL1, 和CXCL2
IL6, CXCL1, 和CXCL3
IL6, CXCL1, 和CXCL8
IL6, CXCL1, 和PTGS2

[0336]

IL6, CXCL1, 和CXCR1
IL6, CXCL1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, 和S100A8
IL6, CXCL1, 和S100A9
IL6, CXCL2, 和CXCL3
IL6, CXCL2, 和CXCL8
IL6, CXCL2, 和PTGS2
IL6, CXCL2, 和CXCR1
IL6, CXCL2, 和CXCR2
IL6, CXCL2, 和S100A8
IL6, CXCL2, 和S100A9
IL6, CXCL3, 和CXCL8
IL6, CXCL3, 和PTGS2
IL6, CXCL3, 和CXCR1
IL6, CXCL3, 和CXCR2
IL6, CXCL3, 和S100A8
IL6, CXCL3, 和S100A9
IL6, CXCL8, 和PTGS2
IL6, CXCL8, 和CXCR1
IL6, CXCL8, 和CXCR2
IL6, CXCL8, 和S100A8
IL6, CXCL8, 和S100A9
IL6, PTGS2, 和CXCR1
IL6, PTGS2, 和CXCR2
IL6, PTGS2, 和S100A8
IL6, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCR2, 和S100A9

[0337]

IL6, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, 和CXCL3
CXCL1, CXCL2, 和CXCL8
CXCL1, CXCL2, 和PTGS2
CXCL1, CXCL2, 和CXCR1
CXCL1, CXCL2, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, 和CXCL8
CXCL1, CXCL3, 和PTGS2
CXCL1, CXCL3, 和CXCR1
CXCL1, CXCL3, 和CXCR2
CXCL1, CXCL3, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, 和PTGS2
CXCL1, CXCL8, 和CXCR1
CXCL1, CXCL8, 和CXCR2
CXCL1, CXCL8, 和S100A8
CXCL1, CXCL8, 和S100A9
CXCL1, PTGS2, 和CXCR1
CXCL1, PTGS2, 和CXCR2
CXCL1, PTGS2, 和S100A8
CXCL1, PTGS2, 和S100A9
CXCL1, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, 和CXCL8
CXCL2, CXCL3, 和PTGS2

[0338]

CXCL2, CXCL3, 和 CXCR1
CXCL2, CXCL3, 和 CXCR2
CXCL2, CXCL3, 和 S100A8
CXCL2, CXCL3, 和 S100A9
CXCL2, CXCL8, 和 PTGS2
CXCL2, CXCL8, 和 CXCR1
CXCL2, CXCL8, 和 CXCR2
CXCL2, CXCL8, 和 S100A8
CXCL2, CXCL8, 和 S100A9
CXCL2, PTGS2, 和 CXCR1
CXCL2, PTGS2, 和 CXCR2
CXCL2, PTGS2, 和 S100A8
CXCL2, PTGS2, 和 S100A9
CXCL2, CXCR1, 和 CXCR2
CXCL2, CXCR1, 和 S100A8
CXCL2, CXCR1, 和 S100A9
CXCL2, CXCR2, 和 S100A8
CXCL2, CXCR2, 和 S100A9
CXCL2, S100A8, 和 S100A9
CXCL3, CXCL8, 和 PTGS2
CXCL3, CXCL8, 和 CXCR1
CXCL3, CXCL8, 和 CXCR2
CXCL3, CXCL8, 和 S100A8
CXCL3, CXCL8, 和 S100A9
CXCL3, PTGS2, 和 CXCR1
CXCL3, PTGS2, 和 CXCR2
CXCL3, PTGS2, 和 S100A8
CXCL3, PTGS2, 和 S100A9
CXCL3, CXCR1, 和 CXCR2
CXCL3, CXCR1, 和 S100A8
CXCL3, CXCR1, 和 S100A9

[0339]

CXCL3, CXCR2, 和S100A8
CXCL3, CXCR2, 和S100A9
CXCL3, S100A8, 和S100A9
CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
CXCL8, PTGS2, 和S100A8
CXCL8, PTGS2, 和S100A9
CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
CXCL8, CXCR1, 和S100A8
CXCL8, CXCR1, 和S100A9
CXCL8, CXCR2, 和S100A8
CXCL8, CXCR2, 和S100A9
CXCL8, S100A8, 和S100A9
PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
PTGS2, CXCR1, 和S100A8
PTGS2, CXCR1, 和S100A9
PTGS2, CXCR2, 和S100A8
PTGS2, CXCR2, 和S100A9
PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCR2, S100A8, 和S100A9

[0340] 表11: IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的四基因组合

[0341]

IL6, CXCL1, CXCL2, 和CXCL3
IL6, CXCL1, CXCL2, 和CXCL8
IL6, CXCL1, CXCL2, 和PTGS2
IL6, CXCL1, CXCL2, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL2, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, 和S100A8

[0342]

IL6, CXCL1, CXCL2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, 和CXCL8
IL6, CXCL1, CXCL3, 和PTGS2
IL6, CXCL1, CXCL3, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL3, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL3, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, 和PTGS2
IL6, CXCL1, CXCL8, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL8, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL8, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL8, 和S100A9
IL6, CXCL1, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL1, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL1, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL1, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, 和CXCL8
IL6, CXCL2, CXCL3, 和PTGS2
IL6, CXCL2, CXCL3, 和CXCR1
IL6, CXCL2, CXCL3, 和CXCR2
IL6, CXCL2, CXCL3, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, 和PTGS2
IL6, CXCL2, CXCL8, 和CXCR1
IL6, CXCL2, CXCL8, 和CXCR2

[0343]

IL6, CXCL2, CXCL8, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL8, 和S100A9
IL6, CXCL2, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL2, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL2, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL2, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2
IL6, CXCL3, CXCL8, 和CXCR1
IL6, CXCL3, CXCL8, 和CXCR2
IL6, CXCL3, CXCL8, 和S100A8
IL6, CXCL3, CXCL8, 和S100A9
IL6, CXCL3, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL3, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL3, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL3, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL3, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL3, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL3, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL3, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL8, PTGS2, 和S100A9

[0344]

IL6, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL8, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL8, S100A8, 和S100A9
IL6, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, 和CXCL8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, 和PTGS2
CXCL1, CXCL2, CXCL3, 和CXCR1
CXCL1, CXCL2, CXCL3, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCL3, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, 和PTGS2
CXCL1, CXCL2, CXCL8, 和CXCR1
CXCL1, CXCL2, CXCL8, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCL8, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, PTGS2, 和CXCR1
CXCL1, CXCL2, PTGS2, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, PTGS2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, PTGS2, 和S100A9

[0345]

CXCL1, CXCL2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2
CXCL1, CXCL3, CXCL8, 和CXCR1
CXCL1, CXCL3, CXCL8, 和CXCR2
CXCL1, CXCL3, CXCL8, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, CXCL8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, PTGS2, 和CXCR1
CXCL1, CXCL3, PTGS2, 和CXCR2
CXCL1, CXCL3, PTGS2, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, PTGS2, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL3, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
CXCL1, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
CXCL1, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
CXCL1, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL8, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, S100A8, 和S100A9

[0346]

CXCL1, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2
CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和CXCR1
CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和CXCR2
CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和S100A8
CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和CXCR1
CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和CXCR2
CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和S100A8
CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCR1, 和CXCR2
CXCL2, CXCL3, CXCR1, 和S100A8
CXCL2, CXCL3, CXCR1, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCR2, 和S100A8
CXCL2, CXCL3, CXCR2, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
CXCL2, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
CXCL2, CXCL8, CXCR1, 和S100A8

[0347]

CXCL2, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
CXCL2, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
CXCL2, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
CXCL2, CXCL8, S100A8, 和S100A9
CXCL2, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL2, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL2, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL2, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL2, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL2, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A8
CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, S100A8, 和S100A9
CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL3, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A8

[0348]

CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL3, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL3, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9

[0349] 表12: IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的五基因组合

[0350]

IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, 和CXCL8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, 和PTGS2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, 和PTGS2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, 和S100A9

[0351]

IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL8, CXCR1, 和S100A8

[0352]

IL6, CXCL1, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和CXCR1
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和CXCR2
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2

[0353]

IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL2, CXCL8, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL2, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL2, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL2, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A9

[0354]

IL6, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL3, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和CXCR1
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和CXCR1
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和S100A9

[0355]

CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2

[0356]

CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1

[0357]

CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和 CXCR2
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和 S100A8
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和 S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和 CXCR2
CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和 S100A8
CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和 S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和 S100A8
CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和 S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, S100A8, 和 S100A9
CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和 CXCR2
CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和 S100A8
CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和 S100A9
CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和 S100A8
CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和 S100A9
CXCL2, CXCL3, PTGS2, S100A8, 和 S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和 S100A8
CXCL2, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和 S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCR1, S100A8, 和 S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCR2, S100A8, 和 S100A9
CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和 CXCR2
CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和 S100A8
CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和 S100A9
CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和 S100A8
CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和 S100A9
CXCL2, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和 S100A9
CXCL2, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和 S100A8
CXCL2, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和 S100A9
CXCL2, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和 S100A9
CXCL2, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和 S100A9
CXCL2, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和 S100A8
CXCL2, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和 S100A9

[0358]

CXCL2, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL2, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL3, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL3, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL3, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9

[0359] 表13: IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的六基因组合

[0360]

IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和S100A9

[0361]

IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1

[0362]

IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9

[0363]

IL6, CXCL1, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9

[0364]

IL6, CXCL2, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL3, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A8

[0365]

CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9

[0366]

CXCL1, CXCL2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9

[0367]

CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9

[0368] 表14: IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的七基因组合

[0369]

IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR1
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, S100A8, 和S100A9

[0370]

IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9

[0371]

IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8

[0372]

IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9

[0373]

CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9

[0374] 表15: IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的八基因组合

[0375]

IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和CXCR2
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9

[0376]

IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9

[0377]

CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9

[0378] 表16: IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的九基因组合

[0379]

IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A8
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL1, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
IL6, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9
CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9

[0380] 在任何前述方法中,该方法可包括测定CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 或20种), 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种)的表达水平。例如,在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 和TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种,和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平。

[0381] 例如,任何前述方法可包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或PD-L1中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 或5种), 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种)的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中至少两种,至少三种,至少四种,或所有五种,和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平。在一些实施方案中,该方法包含测定表2-4中所列任一组合和表9-16中所列任一组合的表达水平。例如,在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中两种,例如表2中显示的任何例示性组合,和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中两种,例如表9中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中三种,例如表3中显示的任何例示性组合,和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2,

S100A8,和S100A9中三种,例如表10中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中四种,例如表4中显示的任何例示性组合,和IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中四种,例如表11中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1,和IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中五种,例如表12中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1,和IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中六种,例如表13中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1,和IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中七种,例如表14中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1,和IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中八种,例如表15中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1,和IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中九种,例如表16中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,PD-L1,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平。

[0382] 在其它实施方案中,在任何前述方法中,该方法可包括测定CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,或20种),和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平。例如,在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,和TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平。

[0383] 例如,任何前述方法可包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种(例如1,2,3,4,或5种),和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,或6种)的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中至少两种,至少三种,至少四种,或所有五种,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,或所有六种的表达水平。在一些实施方案中,该方法包含测定表2-4中所列任一组合和表5-8中所列任一组合的表达水平。例如,在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中两种,例如表2中显示的任何例示性组合,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中两种,例如表5中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中三种,例如表3中显示的任何例示性组合,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中三种,例如表6中显示的任何例示性组合的表达水平。在一

些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中四种,例如表4中显示的任何例示性组合,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中四种,例如表7中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中五种,例如表8中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,PD-L1,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平。

[0384] 在又一个实施方案中,在任何前述方法中,该方法可包括测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种),和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平。例如,在一些实施方案中,该方法包括测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平。

[0385] 例如,任何前述方法可包括测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种),和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,或6种)的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,或所有六种的表达水平。在一些实施方案中,该方法包含测定表9-16中所列任一组合和表5-8中所列任一组合的表达水平。例如,在一些实施方案中,该方法包括测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中两种,例如表9中显示的任何例示性组合,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中两种,例如表5中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中三种,例如表10中显示的任何例示性组合,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中三种,例如表6中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中四种,例如表11中显示的任何例示性组合,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中四种,例如表7中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中五种,例如表12中显示的任何例示性组合,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中五种,例如表8中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中六种,例如表13中显示的任何例示性组合,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中七种,例如表14中显示的任何例示性组合,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,

和S100A9中八种,例如表15中显示的任何例示性组合,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中九种,例如表16中显示的任何例示性组合,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,S100A9,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平。

[0386] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,或20种)的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且该方法进一步包括对该个体施用有效量的该抗癌症疗法。例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些情况中,该样品中CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种(例如1,2,3,4,或5种)的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中表2-4中所列例示性组合中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平。

[0387] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中表9-16中所列例示性组合中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平处于或高于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照表达水平。

[0388] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,或20种)的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且该方法进一步包括对该个体施用有效量的该抗癌症疗法。例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,

PSMB8, PSMB9, TAP1, 和TAP2中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 至少十种, 至少十一种, 至少十二种, 至少十三种, 至少十四种, 至少十五种, 至少十六种, 至少十七种, 至少十八种, 至少十九种, 或所有二十种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种 (例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种) 的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平鉴定肿瘤中髓样炎症的存在。

[0389] 例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或PD-L1中一种或多种 (例如1, 2, 3, 4, 或5种) 的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种 (例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种) 的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中至少两种, 至少三种, 至少四种, 或所有五种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 表2-4中所列任一组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平且表9-16中所列任一组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中两种, 例如表2中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中两种, 例如表9中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中三种, 例如表3中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中三种, 例如表10中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中四种, 例如表4中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中四种, 例如表11中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中五种, 例如表12中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中六种, 例如表13中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照表达水平, 且

IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中七种, 例如表 14 中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的表达水平处于或高于 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中八种, 例如表 15 中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的表达水平处于或高于 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中九种, 例如表 16 中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, PD-L1, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 的表达水平处于或高于 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, PD-L1, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 的参照表达水平。在一些实施方案中, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或 S100A9 中一种或多种 (例如 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10 种) 的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平鉴定肿瘤中髓样炎症的存在。在一些实施方案中, 该样品中 CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或 TAP2 中一种或多种 (例如 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 或 20 种) 的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或 S100A9 中一种或多种 (例如 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10 种) 的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平指示该个体不太可能受益于 (例如有抗性) PD-L1 轴结合拮抗剂 (例如抗 PD-L1 抗体, 例如阿特珠单抗) 单一疗法。

[0390] 在任何前述方法的其它实施方案中, 该样品中 CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或 TAP2 中一种或多种 (例如 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 或 20 种) 的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或 S100A9 中一种或多种 (例如 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或 10 种) 的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平, 且该方法进一步包括对该个体施用有效量的 PD-L1 轴结合拮抗剂 (例如抗 PD-L1 抗体 (例如阿特珠单抗) 或抗 PD-1 抗体) 单一疗法。例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 和 TAP2 中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 至少十种, 至少十一种, 至少十二种, 至少十三种, 至少十四种, 至少十五种, 至少十六种, 至少十七种, 至少十八种, 至少十九种, 或所有二十种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平。

[0391] 例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或 PD-L1 中一种或多种 (例如 1, 2, 3, 4, 或 5 种) 的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1,

CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种)的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中至少两种, 至少三种, 至少四种, 或所有五种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 表2-4中所列任一组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平且表9-16中所列任一组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平。例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中两种, 例如表2中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中两种, 例如表9中显示的任何例示性组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中三种, 例如表3中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中三种, 例如表10中显示的任何例示性组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中四种, 例如表4中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中四种, 例如表11中显示的任何例示性组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中五种, 例如表12中显示的任何例示性组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中六种, 例如表13中显示的任何例示性组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中七种, 例如表14中显示的任何例示性组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中八种, 例如表15中显示的任何例示性组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中九种, 例如表16中显示的任何例示性组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的表达水平低于IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的参照表达

水平。

[0392] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中PD-L1的表达水平处于或高于PD-L1的参照表达水平,且该样品中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,或19种)选自CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2组成的组的另外的基因的表达水平处于或高于该一种或多种另外的基因的参照表达水平。

[0393] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平,且该方法进一步包含对该个体施用有效量的该抗癌症疗法。例如,在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中表5-8中所列例示性组合中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。例如,在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平低于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。

[0394] 在其它实施方案中,在任何前述方法中,CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,或20种)的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平,且该方法进一步包含对该个体施用有效量的该抗癌症疗法。例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,和TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。

[0395] 例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种(例如1,2,3,4,或5种)的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,或6种)的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中至少两种,至少三种,至少四种,或所有五种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,或所有六种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,表2-4中所列任一组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且表5-8中所列任一组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中两种,例如表2中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高

于该一种或多种基因的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中两种,例如表5中显示的任何例示性组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中三种,例如表3中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中三种,例如表6中显示的任何例示性组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中四种,例如表4中显示的任何例示性组合的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中四种,例如表7中显示的任何例示性组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中五种,例如表8中显示的任何例示性组合的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平低于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。

[0396] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,或6种)的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平,且该方法进一步包含对该个体施用有效量的该抗癌症疗法。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平。例如,在一些实施方案中,该样品中表9-16中所列例示性组合中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平低于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照水平。

[0397] 在任何前述方法的其它实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且该方法进一步包括对该个体施用有效量的血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))。在一些实施方案中,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,或6种)的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中表5-8中所列例示性组合中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平处于或高于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。

[0398] 在任何前述方法的某些实施方案中,参照水平是参照群体,例如具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的群体中该一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,

13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,或37种)基因(例如CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,IDO1,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2;VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9)的表达水平。在特定实施方案中,该癌症是肾癌(例如RCC,例如mRCC)。在某些实施方案中,参照水平是参照群体,例如具有癌症的个体的群体中该一种或多种基因的中值表达水平。在其它实施方案中,该参照水平可以是该参照群体中的该表达水平的前40%,前30%,前20%,前10%,前5%,或前1%。在某些实施方案中,该参照水平是为该一种或多种基因预先指派的表达水平。在一些实施方案中,该参照水平是在先前的时间点时自该患者获得的生物学样品中该一种或多种基因的表达水平,其中该先前的时间点是在施用该抗癌症疗法后。在任何前述方法的一些实施方案中,参照水平是在施用该抗癌症疗法前(例如若干分钟,小时,天,周(例如1,2,3,4,5,6,或7周),月,或年)自该患者获得的生物学样品中该一种或多种基因(例如CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,IDO1,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2;VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9)的表达水平。在其它实施方案中,该参照水平是在随后的时间点(例如施用抗癌症疗法后若干分钟,小时,天,周,月,或年)时自该患者获得的生物学样品中该一种或多种基因的表达水平。

[0399] 可以基于本领域知道的任何合适标准来定性和/或定量评估上文描述的任何生物标志物的存在和/或表达水平,包括但不限于DNA,mRNA,cDNA,蛋白质,蛋白质片段,和/或基因拷贝数。用于测量此类生物标志物的方法是本领域知道的且技术人员了解的,包括但不限于免疫组织化学(“IHC”),Western印迹分析,免疫沉淀,分子结合测定法,ELISA,ELIFA,荧光激活细胞分选(“FACS”),MassARRAY,蛋白质组学,基于血液的定量测定法(例如血清ELISA),生化酶活性测定法,原位杂交(ISH),荧光原位杂交(FISH),Southern分析,Northern分析,全基因组测序,聚合酶链式反应(PCR)包括定量实时PCR(qRT-PCR)和其它扩增型检测方法,诸如例如分支DNA,SISBA,TMA等等,RNA-Seq,微阵列分析,基因表达概况分析,全基因组测序(WGS),和/或基因表达系列分析(“SAGE”),以及能通过蛋白质,基因,和/或组织阵列分析实施的极其多种测定法任一。用于评价基因和基因产物的状态的典型方案可见于例如Ausubel et al.eds.(Current Protocols In Molecular Biology,1995),Units 2(Northern Blotting),4(Southern Blotting),15(Immunoblotting)and 18(PCR Analysis)。还可使用多路免疫测定法诸如自Rules Based Medicine或Meso Scale Discovery(“MSD”)可得的那些。

[0400] 在任何前述方法的一些实施方案中,生物标志物的表达水平可以是核酸表达水平(例如DNA表达水平或RNA表达水平(例如mRNA表达水平))。可使用测定核酸表达水平的任何合适方法。在一些实施方案中,使用RNA-seq,RT-qPCR,qPCR,多路qPCR或RT-qPCR,微阵列分析,SAGE,MassARRAY技术,ISH,或其组合测定核酸表达水平。

[0401] 用于评价细胞中的mRNA的方法是公知的且包括例如基因表达系列分析(SAGE),全基因组测序(WGS),使用互补DNA探针的杂交测定法(诸如使用对一种或多种基因特异性的经标记核糖核酸探针的原位杂交,Northern印迹和相关技术)和各种核酸扩增测定法(诸如

使用对一种或多种基因特异性的互补引物的RT-PCR(例如qRT-PCR),和其它扩增型检测方法,诸如例如分支DNA,SISBA,TMA等等)。另外,此类方法可包括一个或多个容许测定生物学样品中靶mRNA的水平的步骤(例如通过同时检查“持家”基因诸如肌动蛋白家族成员的比较性对照mRNA序列的水平)。任选地,可测定所扩增的靶cDNA的序列。任选方法包括通过微阵列技术检查或检测组织或细胞样品中的mRNA,诸如靶mRNA的方案。使用核酸微阵列,将来自测试和对照组织样品的测试和对照mRNA样品逆转录并标记以生成cDNA探针。然后将探针杂交至在固体支持物上固定化的核酸的阵列。阵列配置成使得阵列的每一个成员的序列和位置是知道的。例如,可将其表达与升高或降低的包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的治疗的临床益处有关联的基因的选集在固体支持物上成阵列。经标记探针与特定阵列成员的杂交指示衍生探针的样品表达那种基因。

[0402] 在任何前述方法的其它实施方案中,生物标志物的表达水平可以是蛋白质表达水平。在某些实施方案中,该方法包含在允许结合该生物标志物的条件下使该样品接触特异性结合本文中描述的生物标志物的抗体,并检测是否在该抗体和生物标志物之间形成复合物。此类方法可以是体外或体内方法。在一些情况中,使用抗体来选择对于用VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))的疗法适格的患者,例如用于选择个体的生物标志物。在其它情况中,使用抗体来选择对于用血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的疗法适格的患者,例如用于选择个体的生物标志物。可使用本领域知道的或本文中提供的测量蛋白质表达水平的任何方法。例如,在一些实施方案中,使用选自由流式细胞术(例如荧光激活细胞分选(FACSTM)),Western印迹,酶联免疫吸附测定法(ELISA),免疫沉淀,免疫组织化学(IHC),免疫荧光,放射免疫测定法,点印迹,免疫检测方法,HPLC,表面等离子共振,光谱术,质谱术,和HPLC组成的组的方法测定生物标志物的蛋白质表达水平。在一些实施方案中,在肿瘤浸润性免疫细胞中测定该生物标志物的蛋白质表达水平。在一些实施方案中,在肿瘤细胞中测定该生物标志物的蛋白质表达水平。在一些实施方案中,在肿瘤浸润性免疫细胞中和/或在肿瘤细胞中测定该生物标志物的蛋白质表达水平。在一些实施方案中,在外周血单个核细胞(PBMC)中测定该生物标志物的蛋白质表达水平。

[0403] 在某些实施方案中,使用IHC和染色方案来检查样品中生物标志物蛋白质的存在和/或表达水平/量。组织切片的IHC染色已经显示是一种测定或检测样品中蛋白质的存在的可靠方法。在任何方法,测定法和/或试剂盒的一些实施方案中,该生物标志物是下列基因的蛋白质表达产物中的一种或多种:CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,TAP2,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,CD34,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和/或S100A9。在一个实施方案中,使用下述方法测定生物标志物的表达水平,其包含:(a)用抗体对样品(诸如自患者获得的肿瘤样品)实施IHC分析;并(b)测定该样品中生物标志物的表达水平。在一些实施方案中,相对于参照测定IHC染色强度。在一些实施方案中,该参照是参照值。在一些实施方案中,该参照是参照样品(例如对照细胞系染色

样品,来自非癌症患者的组织样品,或测定为对于感兴趣生物标志物呈阴性的肿瘤样品)。

[0404] IHC可以与另外的技术组合实施,诸如形态学染色和/或原位杂交(例如ISH)。有IHC的两种通用方法;直接和间接测定法。依照第一种测定法,直接测定抗体对靶抗原的结合。这种直接测定法使用经标记试剂,诸如发荧光的标签或酶标记的一抗,其能在没有别的抗体相互作用的情况下显现。在一种典型的间接测定法中,未缀合的一抗结合抗原,然后经标记的二抗结合一抗。在二抗缀合酶标记物的情况下,添加显色或荧光底物以提供抗原的显现。因为数个二抗可以与一抗上的不同表位反应,所以发生信号放大。

[0405] 用于IHC的一抗和/或二抗典型地会用可检测模块标记。有众多标记物,其一般可分成下述范畴:(a)放射同位素,诸如³⁵S, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³H, 和¹³¹I; (b)胶体金颗粒; (c)发荧光标记物,包括但不限于稀土螯合物(钕螯合物),德克萨斯红,罗丹明,荧光素,丹酰,丽丝胺,伞形酮,藻红蛋白,藻蓝蛋白,或商品化荧光团,诸如SPECTRUM ORANGE7和SPECTRUM GREEN7和/或上述任一种或多种的衍生物; (d)有各种酶-底物标记物且美国专利号4,275,149提供这些中的一些的综述。酶标记物的例子包括萤光素酶(例如萤火虫萤光素酶和细菌萤光素酶;见例如美国专利号4,737,456),萤光素,2,3-二氢酞嗪二酮,苹果酸脱氢酶,脲酶,过氧化物酶诸如辣根过氧化物酶(HRPO),碱性磷酸酶, β -半乳糖苷酶,葡糖淀粉酶,溶菌酶,糖氧化酶(例如葡萄糖氧化酶,半乳糖氧化酶,和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶),杂环氧化酶(诸如尿酸酶和黄嘌呤氧化酶),乳过氧化物酶,微过氧化物酶,等等。

[0406] 酶-底物组合的例子包括例如辣根过氧化物酶(HRPO)及作为底物的过氧化氢;碱性磷酸酶(AP)及作为显色底物的对硝基苯基磷酸酯;和 β -D-半乳糖苷酶(β -D-Gal)及显色底物(例如对硝基苯基- β -D-半乳糖苷)或荧光底物(例如4-甲基伞形基- β -D-半乳糖苷)。关于这些的一般性综述,见例如美国专利号4,275,149和4,318,980。

[0407] 可例如手工或使用自动化染色仪(例如Ventana BenchMark XT或Benchmark ULTRA仪器)制备标本。可将如此制备的标本封固并盖上盖片。然后确定载片评价,例如使用显微镜,并可采用本领域例行使用的染色强度标准。在一个实施方案中,要理解的是当使用IHC检查来自肿瘤的细胞和/或组织时,一般在肿瘤细胞和/或组织中测定或评估染色(与样品中可存在的基质或周围组织相对)。在一些实施方案中,理解的是当使用IHC检查来自肿瘤的细胞和/或组织时,染色包括肿瘤浸润性免疫细胞中的测定或评估,包括肿瘤内或肿瘤周围的免疫细胞。在一些实施方案中,在>0%的样品中,在至少1%的样品中,在至少5%的样品中,在至少10%的样品中,在至少15%的样品中,在至少15%的样品中,在至少20%的样品中,在至少25%的样品中,在至少30%的样品中,在至少35%的样品中,在至少40%的样品中,在至少45%的样品中,在至少50%的样品中,在至少55%的样品中,在至少60%的样品中,在至少65%的样品中,在至少70%的样品中,在至少75%的样品中,在至少80%的样品中,在至少85%的样品中,在至少90%的样品中,在至少95%的样品中,或更多,通过IHC检测生物标志物的存在。可使用本领域知道的任何方法对样品打分,例如由病理学家或通过自动化图像分析。

[0408] 在任何方法的一些实施方案中,使用诊断性抗体(即一抗)通过免疫组织化学检测该生物标志物。在一些实施方案中,该诊断性抗体特异性结合人抗原。在一些实施方案中,该诊断性抗体是非人抗体。在一些实施方案中,该诊断性抗体是大鼠,小鼠,或家兔抗体。在一些实施方案中,该诊断性抗体是家兔抗体。在一些实施方案中,该诊断性抗体是单克隆抗

体。在一些实施方案中,该诊断性抗体是直接标记的。在其它实施方案中,该诊断性抗体是间接标记的。

[0409] 在任何前述实施方案的一些实施方案中,在施用该抗癌症疗法前(例如若干分钟,小时,天,周(例如1,2,3,4,5,6,或7周),月,或年)自该个体获得该样品。在任何前述方法的一些实施方案中,在施用该抗癌症疗法后约2至约10周(例如2,3,4,5,6,7,8,9,或10周)获得来自该个体的该样品。在一些实施方案中,在施用该抗癌症疗法后约4至约6周获得来自该个体的该样品。

[0410] 在任何前述方法的一些实施方案中,在组织样品,原代或培养的细胞或细胞系,细胞上清液,细胞裂解物,血小板,血清,血浆,玻璃体液,淋巴液,滑液,滤泡液,精液,羊水,乳,全血,血液衍生的细胞,尿液,脑脊髓液,唾液,痰,泪,汗液,粘液,肿瘤裂解物,和组织培养液,组织提取物诸如匀浆化组织,肿瘤组织,细胞提取物,或其任何组合中检测生物标志物的表达水平或数目。在一些实施方案中,该样品是组织样品(例如肿瘤组织样品),细胞样品,全血样品,血浆样品,血清样品,或其组合。在一些实施方案中,该肿瘤组织样品其中该肿瘤组织样品包括肿瘤细胞,肿瘤浸润性免疫细胞,基质细胞,或其组合。在一些实施方案中,该肿瘤组织样品是福尔马林固定且石蜡包埋(FFPE)的样品,存档的样品,新鲜的样品,或冷冻的样品。

[0411] 例如,在任何前述方法的一些实施方案中,使用已知技术(例如流式细胞术或IHC)在肿瘤浸润性免疫细胞,肿瘤细胞,PBMC,或其组合中检测生物标志物的表达水平。肿瘤浸润性免疫细胞包括但不限于肿瘤内免疫细胞,肿瘤周围免疫细胞或任何其组合,和其它肿瘤基质细胞(例如成纤维细胞)。此类肿瘤浸润性免疫细胞可以是T淋巴细胞(诸如CD8⁺T淋巴细胞(例如CD8⁺T效应(T_{eff})细胞)和/或CD4⁺T淋巴细胞(例如CD4⁺T_{eff}细胞),B淋巴细胞,或其它骨髓谱系细胞,包括粒细胞(嗜中性细胞,嗜曙红细胞,嗜碱性细胞),单核细胞,巨噬细胞,树突细胞(例如指状树突细胞),组织细胞,和天然杀伤(NK)细胞。在一些实施方案中,以膜染色,胞质染色,或其组合检测生物标志物的染色。在其它实施方案中,以样品中相对于参照样品缺失或无染色检测生物标志物的缺失。

[0412] 在任何前述方法的特定实施方案中,在含有或怀疑含有癌细胞的样品中评估生物标志物的表达水平。该样品可以是例如自罹患,怀疑罹患,或诊断有癌症(例如肾癌,特别是肾细胞癌(RCC),诸如晚期RCC或转移性RCC(mRCC))的患者获得的组织活检或转移性损害。在一些实施方案中,该样品是肾组织的样品,肾肿瘤的活检,已知或怀疑的转移性肾癌损害或切片,或已知或怀疑包含循环中癌细胞,例如肾癌细胞的血液样品,例如外周血样品。该样品可包含癌细胞,即肿瘤细胞,和非癌性细胞(例如淋巴细胞,诸如T细胞或NK细胞)二者,而且,在某些实施方案中,包含癌性和非癌性细胞二者。获得生物学样品(包括组织切除,活检,和体液,例如血液样品,其包含癌症/肿瘤细胞)的方法是本领域公知的。

[0413] 在任何前述方法的一些实施方案中,该患者具有癌,淋巴瘤,母细胞瘤(包括髓母细胞瘤和视网膜母细胞瘤),肉瘤(包括脂肪肉瘤和滑膜细胞肉瘤),神经内分泌肿瘤(包括类癌瘤,胃泌素瘤,和胰岛细胞癌),间皮瘤,施旺细胞瘤(包括听神经瘤),脑膜瘤,腺癌,黑色素瘤,和白血病或淋巴样恶性。在一些实施方案中,该癌症是肾癌(例如肾细胞癌(RCC),例如晚期RCC或转移性RCC(mRCC)),鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌),肺癌(包括小细胞肺癌(SCLC),非小细胞肺癌(NSCLC),肺的腺癌,和肺的鳞癌),腹膜癌,肝细胞癌,胃的癌或胃

癌,包括胃肠癌,胰腺癌,成胶质细胞瘤,宫颈癌,卵巢癌,肝癌(例如HCC),肝瘤,乳腺癌(包括转移性乳腺癌),膀胱癌,结肠癌,直肠癌,结肠直肠癌,子宫内膜或子宫癌,唾液腺癌,前列腺癌,外阴癌,甲状腺癌,肝的癌,肛门癌,阴茎癌,梅克尔细胞癌,蕈样真菌病,睾丸癌,食管癌,胆管肿瘤,头和颈癌,B细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞性(SL)NHL;中级/滤泡性NHL;中级弥漫性NHL;高级成免疫细胞性NHL;高级成淋巴细胞性NHL;高级小无核裂细胞NHL;贮积病NHL;套细胞淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症);慢性淋巴细胞性白血病(CLL);急性成淋巴细胞性白血病(ALL);毛细胞白血病;慢性骨髓细胞性白血病;和移植后淋巴增殖性病症(PTLD),与癍痣病,水肿(诸如与脑瘤有关的),或梅格斯氏综合征有关的异常血管增殖。在一些实施方案中,该癌症是肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC)。在优选的实施方案中,该患者具有肾癌(例如RCC,例如晚期RCC或mRCC,例如先前未治疗的晚期RCC或mRCC)。该患者可任选具有晚期,顽固性,复发性,化疗抗性,和/或铂抗性形式的该癌症。

[0414] 在某些实施方案中,第一样品中生物标志物的存在和/或表达水平/量与第二样品中的存在/缺失和/或表达水平/量相比升高或增多。在某些实施方案中,第一样品中生物标志物的存在/缺失和/或表达水平/量与第二样品中的存在和/或表达水平/量相比降低或减少。在某些实施方案中,第二样品是参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织。

[0415] 在某些实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织是在与获得测试样品不同的一个或多个时间点获得的来自同一患者或个体的一份样品或组合的多份样品。例如,自同一患者或个体在比获得测试样品更早的时间点时获得参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织。如果在癌症的初始诊断期间获得参照样品且稍后当癌症变成转移性时获得测试样品的话,此类参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织可能是有用的。

[0416] 在某些实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织是来自并非患者的一个或多个健康个体的组合的多份样品。在某些实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织是来自并非患者或个体的具有疾病或病症(例如癌症)的一个或多个个体的组合的多份样品。在某些实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织是来自并非患者的一个或多个个体的来自正常组织的合并的RNA样品或合并的血浆或血清样品。在某些实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织是来自并非患者的具有疾病或病症(例如癌症)的一个或多个个体的来自肿瘤组织的合并的RNA样品或合并的血浆或血清样品。

[0417] 在任何前述方法的一些实施方案中,表达水平高于参照水平,或表达或数目升高或增多指生物标志物(例如蛋白质,核酸(例如基因或mRNA),或细胞)的水平或数目与参照水平,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织相比总体升高或增多约10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%,95%,96%,97%,98%,99%或更大任一,通过诸如本文中描述的和/或本领域知道的那些方法检测。在某些实施方案中,表达或数目升高或增多指样品中生物标志物(例如CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-

L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, TAP2, VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, CD34, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和/或S100A9) 的表达水平/量升高或增多, 其中该升高或增多是参照水平, 参照样品, 参照细胞, 参照组织, 对照样品, 对照细胞, 或对照组织中相应生物标志物的表达水平/量的至少约1.1倍, 1.2倍, 1.3倍, 1.4倍, 1.5倍, 1.6倍, 1.7倍, 1.8倍, 1.9倍, 2倍, 2.1倍, 2.2倍, 2.3倍, 2.4倍, 2.5倍, 2.6倍, 2.7倍, 2.8倍, 2.9倍, 3倍, 3.5倍, 4倍, 4.5倍, 5倍, 6倍, 7倍, 8倍, 9倍, 10倍, 15倍, 20倍, 30倍, 40倍, 50倍, 100倍, 500倍, 或1000倍任一。在一些实施方案中, 表达或数目升高或增多指生物标志物 (例如CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, TAP2, VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, CD34, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和/或S100A9) 的表达水平/量与参照水平, 参照样品, 参照细胞, 参照组织, 对照样品, 对照细胞, 对照组织, 或内部对照 (例如持家基因) 相比总体升高或增多大于约1.1倍, 约1.2倍, 约1.3倍, 约1.4倍, 约1.5倍, 约1.6倍, 约1.7倍, 约1.8倍, 约1.9倍, 约2倍, 约2.1倍, 约2.2倍, 约2.3倍, 约2.4倍, 约2.5倍, 约2.6倍, 约2.7倍, 约2.8倍, 约2.9倍, 约3倍, 约3.5倍, 约4倍, 约4.5倍, 约5倍, 约6倍, 约7倍, 约8倍, 约9倍, 约10倍, 约15倍, 约20倍, 约30倍, 约40倍, 约50倍, 约100倍, 约500倍, 约1,000倍或更大。

[0418] 在任何前述方法的一些实施方案中, 表达水平低于参照水平, 或表达或数目降低或减少指生物标志物 (例如蛋白质, 核酸 (例如基因或mRNA), 或细胞) 与参照水平, 参照样品, 参照细胞, 参照组织, 对照样品, 对照细胞, 或对照组织相比总体降低或减少约10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%或更大任一, 通过本领域知道的标准方法诸如本文中描述的那些检测。在某些实施方案中, 表达或数目降低或减少指样品中生物标志物 (例如CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, TAP2, VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, CD34, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和/或S100A9) 的表达水平/量降低或减少, 其中该降低或减少是参照水平, 参照样品, 参照细胞, 参照组织, 对照样品, 对照细胞, 或对照组织中的相应生物标志物的表达水平/量的至少约0.9倍, 0.8倍, 0.7倍, 0.6倍, 0.5倍, 0.4倍, 0.3倍, 0.2倍, 0.1倍, 0.05倍, 或0.01倍任一。在一些实施方案中, 表达或数目降低或减少指生物标志物 (例如CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, TAP2, VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, CD34, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和/或S100A9) 的表达水平/量与参照水平, 参照样品, 参照细胞, 参照组织, 对照样品, 对照细胞, 对照组织, 或内部对照 (例如持家基因) 相比总体降低或减少大于约1.1倍, 约1.2倍, 约1.3倍, 约1.4倍, 约1.5倍, 约1.6倍, 约1.7倍, 约1.8倍, 约1.9倍, 约2倍, 约2.1倍, 约2.2倍, 约2.3倍, 约2.4倍, 约2.5倍, 约2.6倍, 约2.7倍, 约2.8倍, 约2.9倍, 约3倍, 约3.5倍, 约4倍, 约4.5倍, 约5倍, 约6倍, 约7倍, 约8倍, 约9倍, 约10倍, 约15倍, 约20倍, 约30倍, 约40倍, 约50倍, 约100倍, 约500倍, 约1,000倍或更多。

[0419] III. 治疗方法和用途

[0420] 本文中提供的是用于治疗具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的方法。在特定实施方案中,该癌症是肾癌,诸如RCC,例如晚期RCC或mRCC,例如先前未治疗的晚期RCC或mRCC。在一些情况中,本发明的方法包括基于本发明的生物标志物的表达水平对该个体施用包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))的抗癌症疗法。在其它实施方案中,本发明的方法包括对该个体施用包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的抗癌症疗法。可以在该方法中使用本文中描述的(例如如下文节IV和/或实施例描述的)或本领域知道的任何VEGF拮抗剂,PD-L1轴结合拮抗剂,血管发生抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂),或其它抗癌剂。本发明进一步涉及用于改善罹患癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的患者的无进展存活(PFS)和/或总体存活(OS)的方法,其通过施用包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))的抗癌症疗法。本发明进一步涉及用于改善罹患癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的患者的无进展存活(PFS)和/或总体存活(OS)的方法,其通过施用包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的抗癌症疗法。可以使用本领域知道的和/或本文中描述的任何方法来测定本文中(例如在上文节II中和/或在工作实施例中)描述的任何生物标志物的表达水平或数目。

[0421] 本文中提供的是一种治疗具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的方法,其包括(a)测定来自该个体的样品中表1中所列基因中一种或多种的表达水平,其中表1中所列基因中一种或多种的表达水平测定为相对于参照水平变化;并(b)基于步骤(a)中测定的该一种或多种基因的表达水平将有效量的抗癌症疗法(例如包含VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)),或血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的抗癌症疗法)施用于该个体。在一些情况中,该变化是升高。在其它情况中,该变化是降低。

[0422] 本文中还提供的是治疗具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的方法,其包括将有效量的抗癌症疗法(例如包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结

合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)),或血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的抗癌疗法)施用于该个体,其中来自该个体的样品中表1中所列基因中一种或多种的表达水平已经测定为相对于参照水平变化,其中表1中所列基因中一种或多种的表达水平的变化将该个体鉴定为可能受益于用抗癌疗法的治疗的个体。在一些情况中,该变化是升高。在其它情况中,该变化是降低。

[0423] 在另一个方面,本文中提供的是一种治疗具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如肝细胞癌(HCC)),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的方法,其包括(a)测定来自该个体的样品中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,或37种)下述基因的表达水平:CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2;VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9,其中(i)该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平;或(ii)该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平;并(b)基于步骤(a)中测定的该一种或多种基因的表达水平将有效量的包含VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))的抗癌疗法施用于该个体。

[0424] 任何前述方法可包括测定CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,或20种)的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,和TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种的表达水平。

[0425] 例如,任何前述方法可包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种(例如1,2,3,4,或5种)的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中至少两种,至少三种,至少四种,或所有五种的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中两种,例如表2中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中三种,例如表3中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中四种,例如表4中显示的任何例示性组合的表达水平。在

一些实施方案中,该方法牵涉测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平。

[0426] 在一些实施方案中,任何前述方法可包括测定PD-L1和一种或多种另外的基因的表达水平,其中该一种或多种另外的基因不同于PD-L1。例如,在一些实施方案中,该方法可包括测定PD-L1和一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,或36种)选自由CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,TAP2,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,CD34,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9组成的组的另外的基因的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定PD-L1和一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,或19种)选自由CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,和TAP2组成的组的另外的基因的表达水平。在其它实施方案中,该方法包括测定PD-L1和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平。在其它实施方案中,该方法包括测定PD-L1和IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平。

[0427] 任何前述方法可包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平。例如,在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,或所有六种的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中两种,例如表5中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中三种,例如表6中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中四种,例如表7中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中五种,例如表8中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平。

[0428] 任何前述方法可包括测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中两种,例如表9中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中三种,例如表10中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,

CXCR2, S100A8, 和S100A9中四种, 例如表11中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中五种, 例如表12中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中六种, 例如表13中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中七种, 例如表14中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中八种, 例如表15中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中九种, 例如表16中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的表达水平。

[0429] 在任何前述方法中, 该方法可包括测定CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 或20种), 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种)的表达水平。例如, 在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 和TAP2中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 至少十种, 至少十一种, 至少十二种, 至少十三种, 至少十四种, 至少十五种, 至少十六种, 至少十七种, 至少十八种, 至少十九种, 或所有二十种, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平。

[0430] 例如, 任何前述方法可包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或PD-L1中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 或5种), 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种)的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中至少两种, 至少三种, 至少四种, 或所有五种, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包含测定表2-4中所列任一组合和表9-16中所列任一组合的表达水平。例如, 在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中两种, 例如表2中显示的任何例示性组合, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中两种, 例如表9中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中三种, 例如表3中显示的任何例示性组合, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中三种, 例如表10中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中四种, 例如表4中显示的任何例示性组合, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中四种, 例

如表11中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中五种, 例如表12中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中六种, 例如表13中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中七种, 例如表14中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中八种, 例如表15中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中九种, 例如表16中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, PD-L1, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的表达水平。

[0431] 在其它实施方案中, 在任何前述方法中, 该方法可包括测定CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 或20种), 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 或7种)的表达水平。例如, 在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 和TAP2中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 至少十种, 至少十一种, 至少十二种, 至少十三种, 至少十四种, 至少十五种, 至少十六种, 至少十七种, 至少十八种, 至少十九种, 或所有二十种, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 或所有七种的表达水平。

[0432] 例如, 任何前述方法可包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或PD-L1中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 或5种), 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 或CD34中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 或6种)的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中至少两种, 至少三种, 至少四种, 或所有五种, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 或所有六种的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包含测定表2-4中所列任一组合和表5-8中所列任一组合的表达水平。例如, 在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中两种, 例如表2中显示的任何例示性组合, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中两种, 例如表5中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中三种, 例如表3中显示的任何例示性组合, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中三种, 例如表6中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中四种, 例如表4中显示的任何例示性组合, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中四种, 例如表7中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和

PD-L1, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中五种, 例如表8中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, PD-L1, VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的表达水平。

[0433] 在又一个实施方案中, 在任何前述方法中, 该方法可包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种), 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 或7种)的表达水平。例如, 在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 或所有七种的表达水平。

[0434] 例如, 任何前述方法可包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种), 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 或CD34中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 或6种)的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 或所有六种的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包含测定表9-16中所列任一组合和表5-8中所列任一组合的表达水平。例如, 在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中两种, 例如表9中显示的任何例示性组合, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中两种, 例如表5中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中三种, 例如表10中显示的任何例示性组合, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中三种, 例如表6中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中四种, 例如表11中显示的任何例示性组合, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中四种, 例如表7中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中五种, 例如表12中显示的任何例示性组合, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中五种, 例如表8中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中六种, 例如表13中显示的任何例示性组合, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 或所有六种的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中七种, 例如表14中显示的任何例示性组合, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 或所有六种的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中八种, 例如表15中显示的任何例示性组合, 和VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 或所有六种的

表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中九种,例如表16中显示的任何例示性组合,和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,或所有六种的表达水平。在一些实施方案中,该方法牵涉测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,S100A9,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平。

[0435] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,或20种)的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些情况中,该样品中CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种(例如1,2,3,4,或5种)的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中表2-4中所列例示性组合中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平。

[0436] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中表9-16中所列例示性组合中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平测定为处于或高于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照表达水平。

[0437] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,或20种)的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,和TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至

少十九种,或所有二十种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。

[0438] 例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种(例如1,2,3,4,或5种)的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中至少两种,至少三种,至少四种,或所有五种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,表2-4中所列任一组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平且表9-16中所列任一组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中两种,例如表2中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中两种,例如表9中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中三种,例如表3中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中三种,例如表10中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中四种,例如表4中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中四种,例如表11中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中五种,例如表12中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中六种,例如表13中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中七种,例如表14中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,

CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中八种, 例如表 15 中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的表达水平测定为处于或高于 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中九种, 例如表 16 中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, PD-L1, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 的表达水平测定为处于或高于 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, PD-L1, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 的参照表达水平。

[0439] 在任何前述方法的一些实施方案中, 该样品中 PD-L1 的表达水平测定为处于或高于 PD-L1 的参照表达水平, 且该样品中一种或多种 (例如 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 或 19 种) 选自 CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或 TAP2 组成的组的另外的基因的表达水平测定为处于或高于该一种或多种另外的基因的参照表达水平。

[0440] 在任何前述方法的一些实施方案中, 该样品中 VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或 CD34 中一种或多种 (例如 1, 2, 3, 4, 5, 6, 或 7 种) 的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。例如, 在一些实施方案中, 该样品中 VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或 CD34 中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 或所有七种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, 该样品中表 5-8 中所列例示性组合中一种或多种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中 VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 或 CD34 中一种或多种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。例如, 在一些实施方案中, 该样品中 VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和 CD34 的表达水平测定为低于 VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和 CD34 的参照水平。

[0441] 在其它实施方案中, 在任何前述方法中, CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或 TAP2 中一种或多种 (例如 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 或 20 种) 的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平, 且 VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或 CD34 中一种或多种 (例如 1, 2, 3, 4, 5, 6, 或 7 种) 的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 和 TAP2 中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 至少十种, 至少十一种, 至少十二种, 至少十三种, 至少十四种, 至少十五种, 至少十六种, 至少十七种, 至少十八种, 至少十九种, 或所有二十种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平, 且 VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或 CD34 中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 或所有七种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。

[0442] 例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或 PD-L1 中一种或多种 (例如 1, 2, 3, 4, 或 5 种) 的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平, 且 VEGFA, KDR,

ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 或CD34中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 或6种)的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中至少两种, 至少三种, 至少四种, 或所有五种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平, 且VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 或所有六种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, 表2-4中所列任一组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平, 且表5-8中所列任一组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中两种, 例如表2中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平, 且VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中两种, 例如表5中显示的任何例示性组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中三种, 例如表3中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平, 且VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中三种, 例如表6中显示的任何例示性组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中四种, 例如表4中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平, 且VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中四种, 例如表7中显示的任何例示性组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照水平, 且VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34中五种, 例如表8中显示的任何例示性组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照水平, 且VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的表达水平测定为低于VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的参照水平。

[0443] 在任何前述方法的一些实施方案中, 该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种)的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, 该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。例如, 在一些实施方案中, 该样品中表9-16中所列例示性组合中一种或多种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的表达水平测定为低于IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的参照水平。

[0444] 在另一个方面, 本文中提供的是一种治疗具有癌症(例如肾癌(例如RCC), 肺癌(例如NSCLC), 膀胱癌(例如UBC), 肝癌(例如HCC), 卵巢癌, 或乳腺癌(例如TNBC))的个体的方法, 其包括(a)测定来自该个体的样品中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 或37种)下述基因的表达水平: CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10,

CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2; 或IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9, 其中 (i) 该样品中CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平; 且 (ii) 该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平; 并 (b) 基于步骤 (a) 中测定的该一种或多种基因的表达水平将有效量的PD-L1轴结合拮抗剂 (例如PD-L1结合拮抗剂 (例如抗PD-L1抗体, 例如阿特殊单抗 (MPDL3280A)) 或PD-1结合拮抗剂 (例如抗PD-1抗体)) 单一疗法施用于该个体。

[0445] 在任何前述方法中, 该方法可包括测定CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2中一种或多种 (例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 或20种), 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种 (例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种) 的表达水平。例如, 在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 和TAP2中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 至少十种, 至少十一种, 至少十二种, 至少十三种, 至少十四种, 至少十五种, 至少十六种, 至少十七种, 至少十八种, 至少十九种, 或所有二十种, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平。

[0446] 例如, 任何前述方法可包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或PD-L1中一种或多种 (例如1, 2, 3, 4, 或5种), 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种 (例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种) 的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中至少两种, 至少三种, 至少四种, 或所有五种, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包含测定表2-4中所列任一组合和表9-16中所列任一组合的表达水平。例如, 在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中两种, 例如表2中显示的任何例示性组合, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中两种, 例如表9中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中三种, 例如表3中显示的任何例示性组合, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中三种, 例如表10中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法包括测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中四种, 例如表4中显示的任何例示性组合, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中四种, 例如表11中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2中五种, 例如表12中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES,

PRF1, IFNG, 和PD-L1, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2中六种, 例如表13中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2中七种, 例如表14中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2中八种, 例如表15中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1, 和IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2中九种, 例如表16中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中, 该方法牵涉测定CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, PD-L1, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的表达水平。

[0447] 在一些任何前述方法中, 该样品中CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 或20种)的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种)的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 和TAP2中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 至少十种, 至少十一种, 至少十二种, 至少十三种, 至少十四种, 至少十五种, 至少十六种, 至少十七种, 至少十八种, 至少十九种, 或所有二十种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。

[0448] 例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或PD-L1中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 或5种)的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种)的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中至少两种, 至少三种, 至少四种, 或所有五种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 表2-4中所列任一组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平且表9-16中所列任一组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中两种, 例如表2中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中两种, 例如表9中显示的任何例示性组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中三种, 例如表3中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该

一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中三种,例如表10中显示的任何例示性组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中四种,例如表4中显示的任何例示性组合的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中四种,例如表11中显示的任何例示性组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中五种,例如表12中显示的任何例示性组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中六种,例如表13中显示的任何例示性组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中七种,例如表14中显示的任何例示性组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中八种,例如表15中显示的任何例示性组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中九种,例如表16中显示的任何例示性组合的表达水平测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平测定为低于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照表达水平。

[0449] 在另一个方面,本文中提供的是一种治疗具有(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的方法,该方法包括对该个体施用有效量的包含VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌症疗法,其中(i)该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平;或(ii)该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,在用该抗癌症疗法的治疗前测定该基因中一种或多种的表达水平。在其它实施方案中,在用该抗癌症疗法的治疗后测定该基因中一种或多种的表达水平。

[0450] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,或20种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些情况中,该样品中CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种(例如1,2,3,4,或5种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中表2-4中所列例示性组合中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平。

[0451] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中表9-16中所列例示性组合中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平已经测定为处于或高于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照表达水平。

[0452] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,或20种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,和TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表

达水平。

[0453] 例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种(例如1,2,3,4,或5种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中至少两种,至少三种,至少四种,或所有五种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,表2-4中所列任一组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平且表9-16中所列任一组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中两种,例如表2中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中两种,例如表9中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中三种,例如表3中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中三种,例如表10中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中四种,例如表4中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中四种,例如表11中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中五种,例如表12中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中六种,例如表13中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中七种,例如表14中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照表达水平,且IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中八种,例如表15中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,

EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中九种, 例如表16中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, PD-L1, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的表达水平已经测定为处于或高于CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, PD-L1, IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9的参照表达水平。

[0454] 在任何前述方法的一些实施方案中, 该样品中PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于PD-L1的参照表达水平, 且该样品中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 或19种)选自由CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2组成的组的另外的基因的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种另外的基因的参照表达水平。

[0455] 在任何前述方法的一些实施方案中, 该样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 或7种)的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。例如, 在一些实施方案中, 该样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 或所有七种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, 该样品中表5-8中所列例示性组合中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 该样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 或CD34中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。例如, 在一些实施方案中, 该样品中VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的表达水平已经测定为低于VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的参照水平。

[0456] 在其它实施方案中, 在任何前述方法中, CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 或20种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平, 且VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 或7种)的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 和TAP2中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 至少十种, 至少十一种, 至少十二种, 至少十三种, 至少十四种, 至少十五种, 至少十六种, 至少十七种, 至少十八种, 至少十九种, 或所有二十种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平, 且VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 或所有七种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。

[0457] 例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或PD-L1中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 或5种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平, 且VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 或CD34中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 或6种)的表达水平已经

测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中至少两种,至少三种,至少四种,或所有五种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,或所有六种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,表2-4中所列任一组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且表5-8中所列任一组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。例如,在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中两种,例如表2中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中两种,例如表5中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中三种,例如表3中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中三种,例如表6中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中四种,例如表4中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中四种,例如表7中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中五种,例如表8中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平已经测定为处于或高于CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的参照水平,且VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平已经测定为低于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。

[0458] 在任何前述方法的一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,或所有十种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。例如,在一些实施方案中,该样品中表9-16中所列例示性组合中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平已经测定为低于IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的参照水平。

[0459] 在另一个方面,本文中提供的是一种治疗具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的方法,其包括(a)测定来自该个体的样品中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)下述基因的表达水平:VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34,其中该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平;并(b)基于步骤(a)中测定的该一种或多种基因的表达水平将有

效量的血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))施用于该个体。

[0460] 在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平。例如,在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,或所有六种的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中两种,例如表5中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中三种,例如表6中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中四种,例如表7中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中五种,例如表8中显示的任何例示性组合的表达水平。在一些实施方案中,该方法包括测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平。

[0461] 在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。例如,在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中表5-8中所列例示性组合中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。例如,在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平测定为处于或高于VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的参照水平。

[0462] 在另一个方面,本文中提供的是一种治疗具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的方法,其包括对该个体施用有效量的血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))),其中该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。

[0463] 在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。例如,在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少一种,至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中,该样品中表5-8中所列例示性组合中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照水平。例如,在一些实施方案中,该样品中VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表

达水平已经测定为处于或高于VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34的参照水平。

[0464] 在另一个方面, 本文中提供的是一种治疗具有癌症(例如肾癌(例如RCC), 肺癌(例如NSCLC), 膀胱癌(例如UBC), 肝癌(例如HCC), 卵巢癌, 或乳腺癌(例如TNBC))的个体的方法, 该方法包括对该个体施用有效量的PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体, 例如阿特殊单抗(MPDL3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))单一疗法, 其中(i)该样品中CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2中一种或多种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平; 或(ii)该样品中IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 在用该PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的治疗前测定该基因中一种或多种的表达水平。在其它实施方案中, 在用该PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的治疗后测定该基因中一种或多种的表达水平。

[0465] 在一些任何前述方法中, 该样品中CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 或20种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种)的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 和TAP2中至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 至少十种, 至少十一种, 至少十二种, 至少十三种, 至少十四种, 至少十五种, 至少十六种, 至少十七种, 至少十八种, 至少十九种, 或所有二十种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。

[0466] 例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 或PD-L1中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 或5种)的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9中一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10种)的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中至少两种, 至少三种, 至少四种, 或所有五种的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和S100A9中至少一种, 至少两种, 至少三种, 至少四种, 至少五种, 至少六种, 至少七种, 至少八种, 至少九种, 或所有十种的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, 表2-4中所列任一组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平且表9-12中所列任一组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。例如, 在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和PD-L1中两种, 例如表2中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且IL6,

CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中两种, 例如表 9 中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 中三种, 例如表 3 中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中三种, 例如表 10 中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 中四种, 例如表 4 中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为处于或高于该一种或多种基因的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中四种, 例如表 11 中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照表达水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的表达水平已经测定为处于或高于 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中五种, 例如表 12 中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的表达水平已经测定为处于或高于 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中六种, 例如表 13 中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的表达水平已经测定为处于或高于 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中七种, 例如表 14 中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的表达水平已经测定为处于或高于 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中八种, 例如表 15 中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的表达水平已经测定为处于或高于 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的参照表达水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 中九种, 例如表 16 中显示的任何例示性组合的表达水平已经测定为低于该一种或多种基因的参照水平。在一些实施方案中, CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的表达水平已经测定为处于或高于 CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和 PD-L1 的参照水平, 且 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 的表达水平已经测定为低于 IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和 S100A9 的参照表达水平。

[0467] 在任何前述方法的一些实施方案中, 用 VEGF 拮抗剂 (例如抗 VEGF 抗体, 诸如贝伐珠单抗) 与 PD-L1 轴结合拮抗剂 (例如 PD-L1 结合拮抗剂 (例如抗 PD-L1 抗体, 例如阿特殊单抗 (MPDL3280A) 或 PD-1 结合拮抗剂 (例如抗 PD-1 抗体)) 组合的疗法优选延长和/或改善存活, 包括无进展存活 (PFS) 和/或总体存活 (OS)。在一个实施方案中, 用该 VEGF 拮抗剂 (例如抗 VEGF 抗体, 诸如贝伐珠单抗) 与 PD-L1 轴结合拮抗剂 (例如 PD-L1 结合拮抗剂 (例如抗 PD-L1 抗体, 例如阿特殊单抗 (MPDL3280A) 或 PD-1 结合拮抗剂 (例如抗 PD-1 抗体)) 组合的疗法将存活相对于通过施用批准的抗肿瘤剂或标准护理对所治疗的癌症实现的存活延长至少约 10%,

20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 或更多。

[0468] 在任何前述方法的其它实施方案中,用该血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的疗法优选延长和/或改善存活,包括无进展存活(PFS)和/或总体存活(OS)。在一个实施方案中,用该血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的疗法将存活相对于通过施用批准的抗肿瘤剂或标准护理对所治疗的癌症实现的存活延长至少约10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 或更多。

[0469] 在任何前述方法的某些实施方案中,参照水平是参照群体,例如具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的群体中该一种或多种(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 或37种)基因(例如CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2; VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34; 或IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9)的表达水平。在特定实施方案中,该癌症是肾癌(例如RCC, 例如mRCC)。在某些实施方案中,参照水平是参照群体,例如具有癌症的个体的群体中该一种或多种基因的中值表达水平。在其它实施方案中,该参照水平可以是该参照群体中该表达水平的前40%, 前30%, 前20%, 前10%, 前5%, 或前1%。在某些实施方案中,该参照水平是为该一种或多种基因预先指派的表达水平。在一些实施方案中,该参照水平是在先前的时间点自该患者获得的生物学样品中该一种或多种基因的表达水平,其中该先前的时间点是在施用该抗癌疗法后。在任何前述方法的一些实施方案中,参照水平是在施用该抗癌疗法前(例如若干分钟,小时,天,周(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 或7周),月,或年)获得的来自该患者的生物学样品中该一种或多种基因(例如CD8A, EOMES, GZMA, GZMB, PRF1, IFNG, PD-L1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CD27, FOXP3, PD-1, CTLA4, TIGIT, IDO1, PSMB8, PSMB9, TAP1, 或TAP2; VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGPTL4, 或CD34; 或IL6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 或S100A9)的表达水平。在其它实施方案中,该参照水平是在随后的时间点(例如施用抗癌疗法后若干分钟,小时,天,周,月,或年)自该患者获得的生物学样品中该一种或多种基因的表达水平。

[0470] 在任何前述实施方案的一些实施方案中,该样品是在施用该抗癌疗法前(例如若干分钟,小时,天,周(例如1, 2, 3, 4, 5, 6, 或7周),月,或年)自该个体获得的。在任何前述方法的一些实施方案中,来自该个体的该样品是在施用该抗癌疗法后约2至约10周(例如2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 或10周)获得的。在一些实施方案中,来自该个体的该样品是在施用该抗癌疗法后约4至约6周获得的。

[0471] 在任何前述方法的一些实施方案中,在组织样品,原代或培养的细胞或细胞系,细胞上清液,细胞裂解物,血小板,血清,血浆,玻璃体液,淋巴液,滑液,滤泡液,精液,羊水,乳,全血,血液衍生的细胞,尿液,脑脊髓液,唾液,痰,泪,汗液,粘液,肿瘤裂解物,和组织培养液,组织提取物诸如匀浆化组织,肿瘤组织,细胞提取物,或其任何组合中检测生物标志物的表达水平或数目。在一些实施方案中,该样品是组织样品(例如肿瘤组织样品),细胞样

品,全血样品,血浆样品,血清样品,或其组合。在一些实施方案中,该肿瘤组织样品包括肿瘤细胞,肿瘤浸润性免疫细胞,基质细胞,或其组合。在一些实施方案中,该肿瘤组织样品是福尔马林固定且石蜡包埋 (FFPE) 的样品,存档的样品,新鲜的样品,或冷冻的样品。

[0472] 例如,在任何前述方法的一些实施方案中,使用已知技术(例如流式细胞术或IHC)在肿瘤浸润性免疫细胞,肿瘤细胞,PBMC,或其组合中检测生物标志物的表达水平。肿瘤浸润性免疫细胞包括但不限于肿瘤内免疫细胞,肿瘤周围免疫细胞或任何其组合,和其它肿瘤基质细胞(例如成纤维细胞)。此类肿瘤浸润性免疫细胞可以是T淋巴细胞(诸如CD8⁺T淋巴细胞(例如CD8⁺T效应(T_{eff})细胞)和/或CD4⁺T淋巴细胞(例如CD4⁺T_{eff}细胞),B淋巴细胞,或其它骨髓谱系细胞,包括粒细胞(嗜中性细胞,嗜曙红细胞,嗜碱性细胞),单核细胞,巨噬细胞,树突细胞(例如指状树突细胞),组织细胞,和天然杀伤(NK)细胞。在一些实施方案中,以膜染色,胞质染色,或其组合检测生物标志物的染色。在其它实施方案中,以样品中相对于参照样品缺失或无染色检测生物标志物的缺失。

[0473] 在任何前述方法的特定实施方案中,在含有或怀疑含有癌细胞的样品中评估生物标志物的表达水平。该样品可以是例如自罹患,怀疑罹患,或诊断有癌症(例如肾癌,特别是肾细胞癌(RCC),诸如晚期RCC或转移性RCC(mRCC))的患者获得的组织活检或转移性损害。在一些实施方案中,该样品是肾组织的样品,肾肿瘤的活检,已知或怀疑的转移性肾癌损害或切片,或已知或怀疑包含循环中癌细胞,例如肾癌细胞的血液样品,例如外周血样品。该样品可包含癌细胞,即肿瘤细胞,和非癌性细胞(例如淋巴细胞,诸如T细胞或NK细胞)二者,而且,在某些实施方案中,包含癌性和非癌性细胞二者。获得生物样品(包括组织切除,活检,和体液,例如血液样品,其包含癌症/肿瘤细胞)的方法是本领域公知的。

[0474] 在任何前述方法的一些实施方案中,该个体具有癌,淋巴瘤,母细胞瘤(包括髓母细胞瘤和视网膜母细胞瘤),肉瘤(包括脂肪肉瘤和滑膜细胞肉瘤),神经内分泌肿瘤(包括类癌瘤,胃泌素瘤,和胰岛细胞瘤),间皮瘤,施旺细胞瘤(包括听神经瘤),脑膜瘤,腺癌,黑色素瘤,和白血病或淋巴样恶性。在一些实施方案中,该癌症是肾癌(例如肾细胞癌(RCC),例如晚期RCC或转移性RCC(mRCC)),鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌),肺癌(包括小细胞肺癌(SCLC),非小细胞肺癌(NSCLC),肺的腺癌,和肺的鳞癌),腹膜癌,肝细胞癌,胃的癌或胃癌,包括胃肠癌,胰腺癌,成胶质细胞瘤,宫颈癌,卵巢癌,肝癌(例如HCC),肝癌,乳腺癌(包括TNBC和转移性乳腺癌),膀胱癌,结肠癌,直肠癌,结肠直肠癌,子宫内膜或子宫癌,唾液腺癌,前列腺癌,外阴癌,甲状腺癌,肝的癌,肛门癌,阴茎癌,梅克尔细胞癌,蕈样真菌病,睾丸癌,食管癌,胆管肿瘤,头和颈癌,B细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞性(SL)NHL;中级/滤泡性NHL;中级弥漫性NHL;高级成免疫细胞性NHL;高级成淋巴细胞性NHL;高级小无核裂细胞NHL;贮积病NHL;套细胞淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症);慢性淋巴细胞性白血病(CLL);急性成淋巴细胞性白血病(ALL);毛细胞白血病;慢性成髓细胞性白血病;和移植后淋巴增殖性病症(PTLD),与癥瘕病,水肿(诸如与脑瘤有关的),或梅格斯氏综合征有关的异常血管增殖。在一些实施方案中,该癌症是肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC)。在优选实施方案中,该患者具有肾癌(例如RCC,例如晚期RCC或mRCC,例如先前未治疗的晚期RCC或mRCC)。该患者可任选具有晚期,顽固性,复发性,化疗抗性,和/或铂抗性形式的该癌症。

[0475] 在某些实施方案中,第一样品中生物标志物的存在和/或表达水平/量与第二样品中的存在/缺失和/或表达水平/量相比升高或增多。在某些实施方案中,第一样品中生物标志物的存在/缺失和/或表达水平/量与第二样品中的存在和/或表达水平/量相比降低或减少。在某些实施方案中,第二样品是参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织。

[0476] 在某些实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织是在与获得测试样品不同的一个或多个时间点获得的来自同一患者或个体的一份样品或组合的多份样品。例如,自同一患者或个体在比获得测试样品更早的时间点时获得参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织。如果在癌症的初始诊断期间获得参照样品且稍后当癌症变成转移性时获得测试样品的话,此类参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织可能是有用的。

[0477] 在某些实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织是来自并非患者的一个或多个健康个体的组合的多份样品。在某些实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织是来自并非患者或个体的具有疾病或病症(例如癌症)的一个或多个个体的组合的多份样品。在某些实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织是来自并非患者的一个或多个个体的来自正常组织的合并的RNA样品或合并的血浆或血清样品。在某些实施方案中,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织是来自并非患者的具有疾病或病症(例如癌症)的一个或多个个体的来自肿瘤组织的合并的RNA样品或合并的血浆或血清样品。

[0478] 在任何前述方法的一些实施方案中,表达水平高于参照水平,或表达或数目升高或增多指生物标志物(例如蛋白质,核酸(例如基因或mRNA),或细胞)的水平或数目与参照水平,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织相比总体升高或增多约10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%,95%,96%,97%,98%,99%或更大任一,通过诸如本文中描述的和/或本领域知道的那些方法检测。在某些实施方案中,表达或数目升高或增多指样品中生物标志物(例如CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,TAP2,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,CD34,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和/或S100A9)的表达水平/量升高或增多,其中该升高或增多是参照水平,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,或对照组织中相应生物标志物的表达水平/量的至少约1.1倍,1.2倍,1.3倍,1.4倍,1.5倍,1.6倍,1.7倍,1.8倍,1.9倍,2倍,2.1倍,2.2倍,2.3倍,2.4倍,2.5倍,2.6倍,2.7倍,2.8倍,2.9倍,3倍,3.5倍,4倍,4.5倍,5倍,6倍,7倍,8倍,9倍,10倍,15倍,20倍,30倍,40倍,50倍,100倍,500倍,或1000倍任一。在一些实施方案中,表达或数目升高或增多指生物标志物(例如CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,TAP2,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,CD34,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和/或S100A9)的表达水平/量与参照水平,参照样品,参照细胞,参照组织,对照样品,对照细胞,对照组织,或内部对照(例如持家基因)相比总体升高或增多大于约1.1倍,约1.2倍,约1.3倍,约1.4倍,约1.5倍,约1.6倍,约

1.7倍,约1.8倍,约1.9倍,约2倍,约2.1倍,约2.2倍,约2.3倍,约2.4倍,约2.5倍,约2.6倍,约2.7倍,约2.8倍,约2.9倍,约3倍,约3.5倍,约4倍,约4.5倍,约5倍,约6倍,约7倍,约8倍,约9倍,约10倍,约15倍,约20倍,约30倍,约40倍,约50倍,约100倍,约500倍,约1,000倍或更大。

[0479] 在任何前述方法的一些实施方案中,表达水平低于参照水平,或表达或数目降低或减少指生物标志物(例如蛋白质,核酸(例如基因或mRNA),或细胞)与参照水平,参照样品种,参照细胞,参照组织,对样品,对照细胞,或对照组织相比总体降低或减少约10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%,95%,96%,97%,98%,99%或更大任一,通过本领域知道的标准方法诸如本文中描述的那些检测。在某些实施方案中,表达或数目降低或减少指样品中生物标志物(例如CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,TAP2,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,CD34,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和/或S100A9)的表达水平/量降低或减少,其中该降低或减少是参照水平,参照样品种,参照细胞,参照组织,对样品,对照细胞,或对照组织中的相应生物标志物的表达水平/量的至少约0.9倍,0.8倍,0.7倍,0.6倍,0.5倍,0.4倍,0.3倍,0.2倍,0.1倍,0.05倍,或0.01倍任一。在一些实施方案中,表达或数目降低或减少指生物标志物(例如CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,TAP2,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,CD34,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和/或S100A9)的表达水平/量与参照水平,参照样品种,参照细胞,参照组织,对样品,对照细胞,对照组织,或内部对照(例如持家基因)相比总体降低或减少大于约1.1倍,约1.2倍,约1.3倍,约1.4倍,约1.5倍,约1.6倍,约1.7倍,约1.8倍,约1.9倍,约2倍,约2.1倍,约2.2倍,约2.3倍,约2.4倍,约2.5倍,约2.6倍,约2.7倍,约2.8倍,约2.9倍,约3倍,约3.5倍,约4倍,约4.5倍,约5倍,约6倍,约7倍,约8倍,约9倍,约10倍,约15倍,约20倍,约30倍,约40倍,约50倍,约100倍,约500倍,约1,000倍或更多。

[0480] 对于癌症的预防或治疗,抗癌疗法(例如VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)),或血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))))的剂量会取决于如上文定义的要治疗的癌症的类型,癌症的严重程度和过程,施用抗癌疗法是为了预防还是治疗目的,在先疗法,患者的临床史和对药物的响应,和主治医师的斟酌。

[0481] 在一些实施方案中,可以以一次或以一系列治疗将该抗癌疗法(例如VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)),或血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))))合适地施用于该患者。一种

典型的日剂量可以范围为约1 μ g/kg至100mg/kg或更多,取决于上文提到的因素。对于数天或更久的重复施用,取决于状况,该治疗一般会持续直至发生期望的疾病症状的遏制。此类剂量可以间歇施用,例如每周或每三周(例如使得该患者接受例如约两剂至约20剂,或例如约六剂该抗癌症疗法)。可以施用较高的一剂初始加载剂量,接着是较低的一剂或多剂。然而,其它剂量方案可能是有用的。这种疗法的进展容易通过常规技术和测定法来监测。

[0482] 例如,作为一般建议,施用于人的VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和/或PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))的治疗有效量会在约0.01至约50mg/kg患者体重的范围中,无论通过一次或多次施用。在一些实施方案中,所使用的治疗剂(例如抗体)是例如每天,每周,每两周,每三周,或每月施用约0.01mg/kg至约45mg/kg,约0.01mg/kg至约40mg/kg,约0.01mg/kg至约35mg/kg,约0.01mg/kg至约30mg/kg,约0.01mg/kg至约25mg/kg,约0.01mg/kg至约20mg/kg,约0.01mg/kg至约15mg/kg,约0.01mg/kg至约10mg/kg,约0.01mg/kg至约5mg/kg,或约0.01mg/kg至约1mg/kg。在一些实施方案中,以15mg/kg施用该抗体。然而,其它剂量方案可能是有用的。在一个实施方案中,在21天周期的第1天(每三周,q3w)以约50mg,约100mg,约200mg,约300mg,约400mg,约420mg,约500mg,约525mg,约600mg,约700mg,约800mg,约840mg,约900mg,约1000mg,约1050mg,约1100mg,约1200mg,约1300mg,约1400mg,约1500mg,约1600mg,约1700mg,或约1800mg的剂量将VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和/或PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,诸如阿特殊单抗)施用于人。

[0483] 在一些实施方案中,每三周(q3w)以1200mg静脉内施用阿特殊单抗。在一些实施方案中,以一次或以一系列治疗以固定剂量施用贝伐珠单抗。在施用固定剂量的情况中,优选它在约5mg至约2000mg的范围中。例如,该固定剂量可以是大约420mg,大约525mg,大约840mg,或大约1050mg。在一些实施方案中,每两周以10mg/kg静脉内施用贝伐珠单抗。在一些实施方案中,每三周以15mg/kg静脉内施用贝伐珠单抗。VEGF拮抗剂和/或PD-L1轴结合拮抗剂的剂量可以作为单剂或作为多剂(例如2,3,4,5,6,7,8,9,或10或更多剂)施用。在施用一系列剂量的情况中,例如可以大约每周,大约每2周,大约每3周,或大约每4周施用这些。组合治疗中施用的该抗体的剂量可以与单一治疗相比降低。这种疗法的进展容易通过常规技术来监测。

[0484] 可以在本文中描述的方法中使用任何合适剂量的VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))。合适的剂量是本领域公知的。例如,就舒尼替尼而言,舒尼替尼的12.5mg,25mg,和50mg的胶囊是商购可得的。例如,为了治疗转移性肾细胞癌或胃肠基质肿瘤,可以以50mg通过口服(PO)施用舒尼替尼,一天一次(qDay),持续4周,继以2周无药物,及进一步重复周期。为了治疗胰腺神经内分泌肿瘤,标准剂量是连续37.5mg PO qDay,没有安排不治疗时段。

[0485] 本文中描述的VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如抗体(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗),结合多肽,和/或小分子)

(任何另外的治疗剂)可以以与优良医学实践一致的方式配制,定剂量,和施用。同样地,血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))可以以与优良医学实践一致的方式配制,定剂量,和施用。这种背景中考虑的因素包括所治疗的特定病症,所治疗的特定哺乳动物,患者个体的临床状况,病症的起因,药剂的投递部位,施用的方法,施用的进度,和医学从业人员知道的其它因素。该VEGF拮抗剂和PD-L1拮抗剂,或该血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))不必但任选与当前用于预防或治疗所讨论病症的一种或多种药剂一起配制和/或并行施用。此类其它药剂的有效量取决于配制剂中存在的该VEGF拮抗剂,PD-L1拮抗剂,和/或血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的量,病症或治疗的类型,和上文讨论的其它因素。这些一般以相同剂量且以如本文中描述的施用路径,或本文中描述的剂量的约1至99%,或以凭经验/临床上确定为适宜的任何剂量且通过凭经验/临床上确定为适宜的任何路径使用。

[0486] 在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))与PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))并行施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))作为相同配制剂的部分施用。在其它实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))与PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))分开施用。

[0487] 在一些实施方案中,任何前述方法可进一步包括施用另外的治疗剂。在一些实施方案中,该另外的治疗剂选自免疫疗法剂,细胞毒剂,生长抑制剂,放射疗法剂,抗血管发生剂,和其组合组成的组。

[0488] 在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))与针对激活性共刺激分子的激动剂并行施用。在一些实施方案中,激活性共刺激分子可包括CD40,CD226,CD28,OX40,GITR,CD137,CD27,HVEM,或CD127。在一些实施方案中,该针对激活性共刺激分子的激动剂是结合CD40,CD226,CD28,OX40,GITR,CD137,CD27,HVEM,或CD127的激动性抗体。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))可以与针对抑制性共刺激分子的拮抗剂联合施用。在一些实施方案中,

抑制性共刺激分子可包括CTLA-4(也称作CD152),TIM-3,BTLA,VISTA,LAG-3,B7-H3,B7-H4,IDO,TIGIT,MICA/B,或精氨酸酶。在一些实施方案中,该针对抑制性共刺激分子的拮抗剂是结合CTLA-4,TIM-3,BTLA,VISTA,LAG-3,B7-H3,B7-H4,IDO,TIGIT,MICA/B,或精氨酸酶的拮抗性抗体。

[0489] 在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))可以与针对CTLA-4(也称作CD152)的拮抗剂,例如阻断性抗体联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))可以与ipilimumab(也称作MDX-010,MDX-101,或YERVOY®)联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))可以与tremelimumab(也称作ticilimumab或CP-675,206)联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))可以与针对B7-H3(也称作CD276)的拮抗剂,例如阻断性抗体联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))可以与MGA271联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))可以与针对TGF- β 的拮抗剂,例如metelimumab(也称作CAT-192),fresolimumab(也称作GC1008),或LY2157299联合施用。

[0490] 在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))可以与针对CD137(也称作TNFRSF9,4-1BB,或ILA)的激动剂,例如活化性抗体联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))可以与urelumab(也称作BMS-663513)联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗

体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与针对CD40的激动剂,例如活化性抗体联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与CP-870893联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与针对OX40(也称作CD134)的激动剂,例如活化性抗体联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与抗OX40抗体(例如AgonOX)联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与针对CD27的激动剂,例如活化性抗体联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))与CDX-1127联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与针对TIGIT的拮抗剂,例如抗TIGIT抗体联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与针对吡哆胺-2,3-双加氧酶(IDO)的拮抗剂联合施用。在一些实施方案中,该IDO拮抗剂是1-甲基-D-色氨酸(也称作1-D-MT)。

[0491] 在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与癌症疫苗联合施用。在一些实施方案中,该癌症疫苗是肽癌症疫苗,其在一些实施方案中是个性化肽疫苗。在一些实施方案中,该肽癌症疫苗是多价长肽,多重肽,肽混合物,杂合肽,或经肽脉冲的树突细胞疫苗(见例如Yamada et al.,Cancer Sci.104:14-21,2013)。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如

抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与佐剂联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与包含TLR激动剂,例如Poly-ICLC(也称作**HILTONOL®**),LPS,MPL,或CpG ODN的治疗联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与肿瘤坏死因子(TNF) α 联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与IL-1联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与HMGB1联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与IL-10拮抗剂联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与IL-13拮抗剂联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与HVEM拮抗剂联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与ICOS激动剂联合施用,例如通过施用ICOS-L或针对ICOS的激动性抗体。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例

如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与靶向CX3CL1的治疗联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与靶向CXCL9的治疗联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与靶向CXCL10的治疗联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与靶向CCL5的治疗联合施用。在一些实施方案中,VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))可以与选择蛋白激动剂联合施用。

[0492] 如果施用的话,化疗剂通常以已知剂量施用,因此,或任选由于药物的组合作用或可归于该化疗剂的施用的负面副作用而降低。此类化疗剂的制备和剂量给药进度表可以依照制造商的说明书或如熟练从业人员凭经验确定的那样使用。在该化疗剂是帕利他赛的情况下,优选地,它以介于约 $130\text{mg}/\text{m}^2$ 至 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 之间(例如大约 $175\text{mg}/\text{m}^2$)的剂量施用,例如,在3小时里,每3周一次。在该化疗剂是卡铂的情况下,优选地,它通过使用Calvert公式计算卡铂的剂量来施用,Calvert公式基于患者的现有肾功能或肾功能和期望的血小板最低点。肾排泄是卡铂的主要消除路径。与基于体表面积的经验剂量计算相比,这种定剂量公式的使用容许补偿治疗前肾功能中的患者变异,它在其它情况中可能导致剂量不足(在肾功能在平均以上的患者中)或剂量过度(在肾功能受损的患者中)。使用单一药剂卡铂的 $4\text{-}6\text{mg}/\text{mL}/\text{min}$ 的目标AUC看来在先前治疗过的患者中提供最适宜的剂量范围。

[0493] 在上述治疗方案以外,该患者还可经受手术去除肿瘤和/或癌细胞。

[0494] 上文记录的此类组合疗法涵盖组合施用(其中两种或更多种治疗剂包括在同一配制剂或分开的配制剂中),和分开施用,在该情况中,VEGF拮抗剂和/或PD-L1轴结合拮抗剂,或血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的施用可以在该一种或多种另外的治疗剂的施用之前,同时和/或之后发生。在一个实施方案中,VEGF拮抗剂和/或PD-L1轴结合拮抗剂,或血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激

酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的施用和另外的治疗剂的施用彼此在约一个月内,或在约一,两或三周内,或在约一,两,三,四,五,或六天内发生。

[0495] 在该VEGF拮抗剂或该PD-L1轴结合拮抗剂是抗体(例如贝伐珠单抗或阿特殊单抗)的实施方案中,所施用的抗体可以是裸抗体。所施用的该VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体,诸如贝伐珠单抗)和/或该PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,诸如阿特殊单抗)可以缀合细胞毒剂。优选地,所缀合的和/或它所结合的抗原由细胞内在化,导致缀合物杀伤它所结合的癌细胞的治疗功效升高。在一个优选实施方案中,该细胞毒剂靶向或干扰癌细胞中的核酸。此类细胞毒剂的例子包括美登木素生物碱,加利车霉素,核糖核酸酶,和DNA内切核酸酶。

[0496] 本文中描述的方法中利用的组合物可通过任何合适方法来施用,包括例如静脉内,肌肉内,皮下,皮内,经皮,动脉内,腹膜内,损害内,颅内,关节内,前列腺内,胸膜内,气管内,鞘内,鼻内,阴道内,直肠内,表面,肿瘤内,腹膜,结膜下,囊内,粘膜,心包内,脐内,眼内,眶内,口服,表面,透皮,玻璃体内(例如通过玻璃体内注射),胃肠外,通过滴眼剂,通过吸入,通过注射,通过植入,通过输注,通过连续输注,通过直接沐浴靶细胞的局部灌注,通过导管,通过灌洗,在乳剂中,或在脂质组合物中。本文中描述的方法中利用的组合物还可以系统或局部施用。施用的方法可以随多种因素(例如所施用的化合物或组合物和所治疗的疾患,疾病,或病症的严重程度)而变化。在一些实施方案中,该PD-L1轴结合拮抗剂静脉内,肌肉内,皮下,表面,口服,透皮,腹膜内,眶内,通过植入,通过吸入,鞘内,心室内,或鼻内施用。在一些实施方案中,该多靶向性酪氨酸激酶抑制剂口服施用。剂量给药可以通过任何合适路径,例如通过注射,诸如静脉内或皮下注射,部分取决于施用是短期的还是长期的。本文中涵盖各种剂量给药进度表,包括但不限于单次施用或多个时间点上的多次施用,推注施用,和脉冲输注。

[0497] IV. 组合物和药物配制剂

[0498] 在一个方面,本发明部分基于下述发现,即可使用本发明的生物标志物来鉴定可能受益于包括VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌症疗法的具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体。在另一个方面,本发明部分基于下述发现,即可使用本发明的生物标志物来鉴定可能受益于包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的抗癌症疗法的具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体。这些药剂和其组合对于治疗癌症是有用的,例如作为本文中描述的任何方法的部分。例如在上文节II和III中。可以在本文中描述的方法和测定法中使用任何合适的VEGF拮抗剂,PD-L1轴结合拮抗剂,和/或血管发生抑制剂。下文进一步描述适合在本发明的方法和测定法中使用的非限制性例子。

[0499] A. 例示性VEGF拮抗剂

[0500] VEGF拮抗剂包括能够结合VEGF,降低VEGF表达水平,或中和,阻断,抑制,消除,降低,或干扰VEGF生物学活性的任何分子。一种例示性人VEGF显示于UniProtKB/Swiss-Prot登录号P15692, Gene ID (NCBI): 7422。

[0501] 在一些情况中,该VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体。在一些实施方案中,该抗VEGF抗体是

贝伐珠单抗,也称作“rhuMab VEGF”或“**AVASTIN®**”。贝伐珠单抗是一种依照Presta et al. (Cancer Res.57:4593-4599,1997)生成的重组人源化抗VEGF单克隆抗体。它包含突变的人IgG1框架区和来自阻断人VEGF结合其受体的鼠抗hVEGF单克隆抗体A.4.6.1的抗原结合性互补决定区。贝伐珠单抗大约93%的氨基酸序列,包括大部分框架区,衍生自人IgG1,而且约7%的序列衍生自鼠抗体A4.6.1。贝伐珠单抗具有约149,000道尔顿的分子量且是糖基化的。贝伐珠单抗和其它人源化抗VEGF抗体进一步描述于2005年2月26日公告的美国专利号6,884,879,通过援引明确将其全部公开内容收入本文。另外的优选抗体包括G6或B20系列抗体(例如G6-31,B20-4.1),如PCT申请公开号W0 2005/012359中描述的。对于另外的优选抗体,见美国专利号7,060,269,6,582,959,6,703,020;6,054,297;W098/45332;W096/30046;W094/10202;EP 0666868B1;美国专利申请公开号2006009360,20050186208,20030206899,20030190317,20030203409,和20050112126;及Popkov et al. (Journal of Immunological Methods 288:149-164,2004)。其它优选抗体包括那些结合人VEGF上由残基F17,M18,D19,Y21,Y25,Q89,I91,K101,E103,和C104构成的,或者包含残基F17,Y21,Q22,Y25,D63,I83,和Q89的功能性表位的。

[0502] 在其它情况中,该VEGF拮抗剂是抗VEGFR2抗体或相关分子(例如ramucirumab,tanibirumab,aflibercept);抗VEGFR1抗体或相关分子(例如icrucumab,aflibercept (VEGF Trap-Eye;**EYLEA®**),或ziv-aflibercept (VEGF Trap;**ZALTRAP®**));双特异性VEGF抗体(例如MP-0250, vanucizumab (VEGF-ANG2),或US 2001/0236388中披露的双特异性抗体);包括抗VEGF,抗VEGFR1,和抗VEGFR2臂中的两种的组合的双特异性抗体;抗VEGFA抗体(例如贝伐珠单抗,sevacizumab);抗VEGFB抗体;抗VEGFC抗体(例如VGX-100),抗VEGFD抗体;或非肽小分子VEGF拮抗剂(例如帕唑替尼(pazopanib),阿西替尼(axitinib),凡德他尼(vandetanib),stivarga(瑞戈非尼),卡博替尼(cabozantinib),仑伐替尼(lenvatinib),尼达尼布(nintedanib),奥兰替尼(orantinib),替拉替尼(telatinib),多韦替尼(dovitinib),西地尼布(cediranib),莫特沙尼(motesanib),索凡替尼(sulfatinib),阿帕替尼(apatinib),foretinib,法米替尼(famitinib),和替沃扎尼(tivozanib))。

[0503] 明确涵盖的是供上文列举的任何实施方案中使用的此类VEGF拮抗性抗体或本文中描述的其它抗体(例如用于检测VEGF表达水平的抗VEGF抗体)可单一地或组合地具有下文C节的i-vii节中描述的任何特征。

[0504] B. 例示性PD-L1轴结合拮抗剂

[0505] PD-L1轴结合拮抗剂包括PD-1结合拮抗剂,PD-L1结合拮抗剂,和PD-L2结合拮抗剂。PD-1(编程性死亡1)在本领域中也称作“编程性细胞死亡1”,“PDCD1”,“CD279”,和“SLEB2”。一种例示性人PD-1显示于UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q15116。PD-L1(编程性死亡配体1)在本领域中也称作“编程性细胞死亡1配体1”,“PDCD1LG1”,“CD274”,“B7-H”,和“PDL1”。一种例示性人PD-L1显示于UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q9NZQ7.1。PD-L2(编程性死亡配体2)在本领域中也称作“编程性细胞死亡1配体2”,“PDCD1LG2”,“CD273”,“B7-DC”,“Btdc”,和“PDL2”。一种例示性人PD-L2显示于UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q9BQ51。在一些实施方案中,PD-1,PD-L1,和PD-L2是人PD-1,PD-L1,和PD-L2。在一些情况中,该PD-1轴结合拮抗剂是PD-1结合拮抗剂,PD-L1结合拮抗剂,或PD-L2结合拮抗剂。

[0506] (i)PD-L1结合拮抗剂

[0507] 在一些情况中,该PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1结合它的配体结合配偶中的一种或多种。在其它情况中,该PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1结合PD-1。在还有其它情况中,该PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1结合B7-1。在一些情况中,该PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1结合PD-1和B7-1二者。在一些情况中,该PD-L1结合拮抗剂是抗体。在一些情况中,该抗体选自由MPDL3280A(阿特珠单抗),YW243.55.S70,MDX-1105,MEDI4736(度伐单抗),和MSB0010718C(阿维单抗)组成的组。

[0508] 在一些情况中,该抗PD-L1抗体是单克隆抗体。在一些情况中,该抗PD-L1抗体是选自由Fab,Fab'-SH,Fv,scFv,和(Fab')₂片段组成的组的抗体片段。在一些情况中,该抗PD-L1抗体是人源化抗体。在一些情况中,该抗PD-L1抗体是人抗体。在一些情况中,本文中描述的抗PD-L1抗体结合人PD-L1。在一些特定情况中,该抗PD-L1抗体是阿特珠单抗(CAS登记号:1422185-06-5)。阿特珠单抗(Genentech)也称作MPDL3280A。

[0509] 在一些情况中,该抗PD-L1抗体包含包含HVR-H1,HVR-H2,和HVR-H3序列的重链可变区(HVR-H),其中:

[0510] (a) 该HVR-H1序列是GFTFSDSWIH(SEQ ID NO:62);

[0511] (b) 该HVR-H2序列是AWISPYGGSTYYADSVKG(SEQ ID NO:63);且

[0512] (c) 该HVR-H3序列是RHWPGGFDY(SEQ ID NO:64)。

[0513] 在一些情况中,该抗PD-L1抗体进一步包含包含HVR-L1,HVR-L2,和HVR-L3序列的轻链可变区(HVR-L),其中:

[0514] (a) 该HVR-L1序列是RASQDVSTAVA(SEQ ID NO:65);

[0515] (b) 该HVR-L2序列是SASFLYS(SEQ ID NO:66);且

[0516] (c) 该HVR-L3序列是QQYLYHPAT(SEQ ID NO:67)。

[0517] 在一些情况中,该抗PD-L1抗体包含重链和轻链序列,其中:

[0518] (a) 该重链可变(VH)区序列包含氨基酸序列:

[0519] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGLTVTVSS(SEQ ID NO:69);且

[0520] (b) 该轻链可变(VL)区序列包含氨基酸序列:

[0521] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR(SEQ ID NO:70)。

[0522] 在一些情况中,该抗PD-L1抗体包含重链和轻链序列,其中:

[0523] (a) 该重链包含氨基酸序列:

[0524] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHCTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMSRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:71);且

[0525] (b) 该轻链包含氨基酸序列:

[0526] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSG

TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO:72)。

[0527] 在一些情况中,该抗PD-L1抗体包含(a)包含与SEQ ID NO:69的序列具有至少95%序列同一性(例如至少95%,96%,97%,98%,或99%序列同一性)的氨基酸序列或SEQ ID NO:69的序列的VH域;(b)包含与SEQ ID NO:70的序列具有至少95%序列同一性(例如至少95%,96%,97%,98%,或99%序列同一性)的氨基酸序列或SEQ ID NO:70的序列的VL域;或(c)如(a)中的VH域和如(b)中的VL域。在其它情况中,该抗PD-L1抗体选自由YW243.55.S70,MDX-1105,MEDI4736(度伐单抗),和MSB0010718C(阿维单抗)组成的组。抗体YW243.55.S70是PCT公开文本No.WO 2010/077634中描述的抗PD-L1.MDX-1105,也称作BMS-936559,是PCT公开文本No.WO 2007/005874中描述的抗PD-L1抗体.MEDI4736(度伐单抗)是PCT公开文本No.WO 2011/066389和美国公开文本No.2013/034559中描述的抗PD-L1单克隆抗体。对于本发明的方法有用的抗PD-L1抗体的例子,和用于生成它们的方法描述于PCT公开文本No.WO 2010/077634,WO 2007/005874,和WO 2011/066389,还有美国专利No.8,217,149和美国公开文本No.2013/034559,通过援引将其收入本文。

[0528] (ii)PD-1结合拮抗剂

[0529] 在一些情况中,该PD-L1轴结合拮抗剂是PD-1结合拮抗剂。例如,在一些情况中,该PD-1结合拮抗剂抑制PD-1结合它的配体结合配偶中的一种或多种。在一些情况中,该PD-1结合拮抗剂抑制PD-1结合PD-L1。在其它情况中,该PD-1结合拮抗剂抑制PD-1结合PD-L2。在还有其它情况中,该PD-1结合拮抗剂抑制PD-1结合PD-L1和PD-L2二者。在一些情况中,该PD-1结合拮抗剂是抗体。在一些情况中,该抗体选自由MDX 1106(纳武单抗),MK-3475(派姆单抗),CT-011(匹迪单抗),MEDI-0680(AMP-514),PDR001,REGN2810,和BGB-108组成的组。在一些情况中,该PD-1结合拮抗剂是Fc融合蛋白。例如在一些情况中,该Fc融合蛋白是AMP-224。

[0530] 在又一个方面,本发明提供PD-L1轴结合拮抗剂在制造或制备药物中的用途。在一个实施方案中,该药物用于治疗癌症。在又一个实施方案中,该药物供一种治疗癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的方法中使用,其包括对罹患癌症的患者施用有效量的该药物。在一个此类实施方案中,该方法进一步包含对该个体施用有效量的至少一种另外的治疗剂,例如如下文描述的。

[0531] 在一些实施方案中,该PD-1结合拮抗剂是抑制PD-1结合它的配体结合配偶的分子。在一个具体方面,该PD-1配体结合配偶是PD-L1和/或PD-L2。在另一个实施方案中,PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-L1结合它的结合配体的分子。在一个具体方面,PD-L1结合配偶是PD-1和/或B7-1。在另一个实施方案中,该PD-L2结合拮抗剂是抑制PD-L2结合它的配体结合配偶的分子。在一个具体方面,该PD-L2结合配体配偶是PD-1。该拮抗剂可以是抗体,其抗原结合片段,免疫粘附素,融合蛋白,或寡肽。

[0532] 在一些实施方案中,该PD-1结合拮抗剂是抗PD-1抗体(例如人抗体,人源化抗体,或嵌合抗体),例如如下文描述的。在一些实施方案中,该抗PD-1抗体选自由MDX-1106(纳武单抗),MK-3475(派姆单抗),CT-011(匹迪单抗),MEDI-0680(AMP-514),PDR001,REGN2810,

和BGB-108组成的组。MDX-1106,也称作MDX-1106-04,ON0-4538,BMS-936558,或纳武单抗,是W02006/121168中描述的抗PD-1抗体。MK-3475,也称作派姆单抗或lambrolizumab,是W0 2009/114335中描述的抗PD-1抗体。CT-011,也称作hBAT,hBAT-1或匹迪单抗,是W0 2009/101611中描述的抗PD-1抗体。在一些实施方案中,该PD-1结合拮抗剂是免疫粘附素(例如包含与恒定区(例如免疫球蛋白序列的Fc区)融合的PD-L1或PD-L2的细胞外或PD-1结合部分的免疫粘附素)。在一些实施方案中,该PD-1结合拮抗剂是AMP-224。AMP-224,也称作B7-DCIg,是W0 2010/027827和W0 2011/066342中描述的PD-L2-Fc融合可溶性受体。

[0533] 在一些实施方案中,该抗PD-1抗体是MDX-1106。“MDX-1106”的别名包括MDX-1106-04,ON0-4538,BMS-936558,和纳武单抗。在一些实施方案中,该抗PD-1抗体是纳武单抗(CAS登记号:946414-94-4)。在仍有又一个实施方案中,提供的是一种分离的抗PD-1抗体,其包含重链可变区和/或轻链可变区,该重链可变区包含来自SEQ ID NO:73的重链可变区氨基酸序列,该轻链可变区包含来自SEQ ID NO:74的轻链可变区氨基酸序列。

[0534] 在仍有又一个实施方案中,提供的是一种分离的抗PD-1抗体,其包含重链和/或轻链序列,其中:

[0535] (a) 该重链序列与下述重链序列具有至少85%,至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%,至少99%或100%序列同一性:

[0536] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSLRTVDDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO:73),且

[0537] (b) 该轻链序列与下述轻链序列具有至少85%,至少90%,至少91%,至少92%,至少93%,至少94%,至少95%,至少96%,至少97%,至少98%,至少99%或100%序列同一性:

[0538] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:74)。

[0539] 明确涵盖的是供上文列举的任何实施方案中使用的此类PD-L1轴结合拮抗性抗体(例如抗PD-L1抗体,抗PD-1抗体,和抗PD-L2抗体),或本文中描述的其它抗体(例如用于检测PD-L1表达水平的抗PD-L1抗体)可单一地或组合地具有下文C节的i-vii节中描述的任何特征。

[0540] C. 抗体

[0541] i. 抗体亲和力

[0542] 在某些实施方案中,本文中提供的抗体(例如抗VEGF抗体,抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体)具有 $\leq 1\mu\text{M}$, $\leq 100\text{nM}$, $\leq 10\text{nM}$, $\leq 1\text{nM}$, $\leq 0.1\text{nM}$, $\leq 0.01\text{nM}$,或 $\leq 0.001\text{nM}$ 的解离常数

(Kd) (例如 10^{-8} M或更少,例如 10^{-8} M至 10^{-13} M,例如, 10^{-9} M至 10^{-13} M)。

[0543] 在一个实施方案中,Kd是通过放射性标记抗原结合测定法(RIA)来测量的。在一个实施方案中,用Fab型式的感兴趣抗体及其抗原实施RIA。例如,通过在存在未标记抗原的滴定系列的情况中用最小浓度的(^{125} I)标记抗原平衡Fab,然后用抗Fab抗体包被板捕捉结合的抗原来测量Fab对抗原的溶液结合亲和力(见例如Chen等,J.Mol.Biol.293:865-881(1999))。为了建立测定法的条件,将MICROTITER®多孔板(Thermo Scientific)用50mM碳酸钠(pH 9.6)中的5 μ g/ml捕捉用抗Fab抗体(Cappel Labs)包被过夜,随后用PBS中的2% (w/v)牛血清清蛋白于室温(约23 $^{\circ}$ C)封闭2-5小时。在非吸附板(Nunc#269620)中,将100pM或26pM [^{125} I]-抗原与连续稀释的感兴趣Fab(例如与Presta等,Cancer Res.57:4593-4599(1997)中抗VEGF抗体,Fab-12的评估一致)混合。然后将感兴趣的Fab温育过夜;然而,温育可持续更长时间(例如约65小时)以确保达到平衡。此后,将混合物转移至捕捉板,于室温温育(例如1小时)。然后除去溶液,并用PBS中的0.1%聚山梨酯20(TWEEN-20®)洗板8次。平板干燥后,加入150 μ l/孔闪烁液(MICROSCINT-20™;Packard),然后在TOPCOUNT™伽马计数器(Packard)上对平板计数10分钟。选择各Fab给出小于或等于最大结合之20%的浓度用于竞争性结合测定法。

[0544] 依照另一个实施方案,Kd是使用BIACORE®表面等离子共振测定法测量的。例如,于25 $^{\circ}$ C使用固定化抗原CM5芯片在约10个响应单位(RU)使用BIACORE®-2000或BIACORE®-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)实施测定法。在一个实施方案中,依照供应商的用法说明书用盐酸N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺(EDC)和N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)活化羧甲基化右旋糖苷生物传感器芯片(CM5, BIAcore, Inc.)。将抗原用10mM乙酸钠pH 4.8稀释至5 μ g/ml(约0.2 μ M),然后以5 μ l/分钟的流速注射以获得约10个响应单位(RU)的偶联蛋白质。注入抗原后,注入1M乙醇胺以封闭未反应基团。为了进行动力学测量,于25 $^{\circ}$ C以约25 μ l/分钟的流速注入在含0.05%聚山梨酯20(TWEEN-20™)表面活性剂的PBS(PBST)中两倍连续稀释的Fab(0.78nM至500nM)。使用简单一对朗格缪尔(Langmuir)结合模型(BIACORE® Evaluation Software version 3.2)通过同时拟合结合和解离传感图计算结合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})。平衡解离常数(Kd)以比率 k_{off}/k_{on} 计算。见例如Chen等,J.Mol.Biol.293:865-881(1999)。如果根据上文表面等离子共振测定法,结合速率超过 $10^6\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$,那么结合速率可使用荧光淬灭技术来测定,即根据分光计诸如配备了断流装置的分光光度计(Aviv Instruments)或8000系列SLM-AMINCO™分光光度计(ThermoSpectronic)中用搅拌比色杯的测量,在存在浓度渐增的抗原的情况中,测量PBS pH 7.2中20nM抗抗原抗体(Fab形式)于25 $^{\circ}$ C的荧光发射强度(激发=295nm;发射=340nm, 16nm带通)的升高或降低。

[0545] ii. 抗体片段

[0546] 在某些实施方案中,本文中提供的抗体(例如抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体)是抗体片段。抗体片段包括但不限于Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, Fv, 和scFv片段,及下文所描述的其它片段。关于某些抗体片段的综述,见Hudson等,Nat.Med.9:129-134(2003)。关于scFv片段的综述,见例如Pluckthün,于The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,第113卷,Rosenburg和Moore编,(Springer-Verlag, New York),第269-315页(1994)。还可见WO

93/16185;及美国专利No.5,571,894和5,587,458。关于包含补救受体结合表位残基,并且具有延长的体内半衰期的Fab和F(ab')₂片段的讨论,见美国专利No.5,869,046。

[0547] 双抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段,其可以是二价的或双特异性的。见例如EP 404,097;WO 1993/01161;Hudson等,Nat.Med.9:129-134(2003);及Hollinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993)。三抗体和四抗体也记载于Hudson等,Nat.Med.9:129-134(2003)。

[0548] 单域抗体是包含抗体的整个或部分重链可变域或整个或部分轻链可变域的抗体片段。在某些实施方案中,单域抗体是人单域抗体(Domantis,Inc.,Waltham,MA;见例如美国专利No.6,248,516B1)。

[0549] 可以通过多种技术,包括但不限于依照已知方法对完整抗体的蛋白水解消化及重组宿主细胞(例如大肠杆菌或噬菌体)的生成来生成抗体片段。

[0550] iii.嵌合和人源化抗体

[0551] 在某些实施方案中,本文中提供的抗体(例如抗VEGF抗体,抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体)是嵌合抗体。某些嵌合抗体记载于例如美国专利No.4,816,567;及Morrison等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855(1984))。在一个例子中,嵌合抗体包含非人可变区(例如,自小鼠,大鼠,仓鼠,家兔,或非人灵长类,诸如猴衍生的可变区)和人恒定区。在又一个例子中,嵌合抗体是“类转换的”抗体,其中类或亚类已经自亲本抗体的类或亚类改变。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0552] 在某些实施方案中,嵌合抗体是人源化抗体。通常,将非人抗体人源化以降低对人的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。一般地,人源化抗体包含一个或多个可变域,其中HVR,例如CDR(或其部分)自非人抗体衍生,而FR(或其部分)自人抗体序列衍生。任选地,人源化抗体还会至少包含人恒定区的一部分。在一些实施方案中,将人源化抗体中的一些FR残基用来自非人抗体(例如衍生HVR残基的抗体)的相应残基替代,例如以恢复或改善抗体特异性或亲和力。

[0553] 人源化抗体及其生成方法综述于例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008),并且进一步记载于例如Riechmann等,Nature 332:323-329(1988);Queen等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:10029-10033(1989);美国专利No.5,821,337,7,527,791,6,982,321和7,087,409;Kashmiri等,Methods 36:25-34(2005)(描述了特异性决定区(SDR)嫁接);Padlan,Mol.Immunol.28:489-498(1991)(描述了“重修表面”);Daill'Acqua等,Methods 36:43-60(2005)(描述了“FR改组”);Osbourne等,Methods 36:61-68(2005);及Klimka等,Br.J.Cancer,83:252-260(2000)(描述了FR改组的“引导选择”方法)。

[0554] 可以用于人源化的人框架区包括但不限于:使用“最佳拟合(best-fit)”方法选择的框架区(见例如Sims等,J.Immunol.151:2296(1993));自轻或重链可变区的特定亚组的人抗体的共有序列衍生的框架区(见例如Carter等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:4285(1992);及Presta等,J.Immunol.,151:2623(1993));人成熟的(体细胞突变的)框架区或人种系框架区(见例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008));和通过筛选FR文库衍生的框架区(见例如Baca等,J.Biol.Chem.272:10678-10684(1997)及Rosok等,J.Biol.Chem.271:22611-22618(1996))。

[0555] iv.人抗体

[0556] 在某些实施方案中,本文中提供的抗体(例如抗VEGF抗体,抗PD-L1抗体或抗PD-1抗体)是人抗体。可以使用本领域中已知的多种技术来生成抗体。一般地,人抗体记载于van Dijk和van de Winkel,Curr.Opin.Pharmacol.5:368-74(2001)及Lonberg,Curr.Opin.Immunol.20:450-459(2008)。

[0557] 可以通过对转基因动物施用免疫原来制备人抗体,所述转基因动物已经修饰为响应抗原性攻击而生成完整人抗体或具有人可变区的完整抗体。此类动物通常含有所有或部分人免疫球蛋白基因座,其替换内源免疫球蛋白基因座,或者其在染色体外存在或随机整合入动物的染色体中。在此类转基因小鼠中,一般已经将内源免疫球蛋白基因座灭活。关于自转基因动物获得人抗体的方法的综述,见Lonberg,Nat.Biotech.23:1117-1125(2005)。还可见例如美国专利No.6,075,181和6,150,584,其描述了XENOMOUSE™技术;美国专利No.5,770,429,其描述了HUMAB®技术;美国专利No.7,041,870,其描述了K-M MOUSE®技术,和美国专利申请公开文本No.US 2007/0061900,其描述了VELOCIMOUSE®技术)。可以例如通过与不同人恒定区组合进一步修饰来自此类动物生成的完整抗体的人可变区。

[0558] 也可以通过基于杂交瘤的方法生成抗体。已经描述了用于生成人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人异骨髓瘤细胞系(见例如Kozbor J.Immunol.,133:3001(1984); Brodeur等,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,第51-63页(Marcel Dekker,Inc.,New York,1987);及Boerner等,J.Immunol.,147:86(1991))。经由人B细胞杂交瘤技术生成的人抗体也记载于Li等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,103:3557-3562(2006)。其它方法包括那些例如记载于美国专利No.7,189,826(其描述了自杂交瘤细胞系生成单克隆人IgM抗体)和Ni,Xiandai Mianyixue,26(4):265-268(2006)(其描述了人-人杂交瘤)的。人杂交瘤技术(Trioma技术)也记载于Vollmers和Brandlein,Histology and Histopathology,20(3):927-937(2005)及Vollmers和Brandlein,Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology,27(3):185-91(2005)。

[0559] 也可以通过分离自人衍生的噬菌体展示文库选择的Fv克隆可变域序列生成抗体。然后,可以将此类可变域序列与期望的人恒定域组合。下文描述了自抗体文库选择人抗体的技术。

[0560] v. 文库衍生的抗体

[0561] 可以通过对组合文库筛选具有期望的一种或多种活性的抗体来分离本发明的抗体(例如抗VEGF抗体,抗PD-L1抗体,或抗PD-1抗体)。例如,用于生成噬菌体展示文库并对此类文库筛选拥有期望结合特征的抗体的多种方法是本领域中已知的。此类方法综述于例如Hoogenboom等,于Methods in Molecular Biology 178:1-37(O'Brien等编,Human Press,Totowa,NJ,2001),并且进一步记载于例如McCafferty等,Nature 348:552-554(1990); Clackson等,Nature 352:624-628(1991);Marks等,J.Mol.Biol.222:581-597(1992); Marks和Bradbury,于Methods in Molecular Biology 248:161-175(Lo编,Human Press,Totowa,NJ,2003);Sidhu等,J.Mol.Biol.338(2):299-310(2004);Lee等,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004);Fellouse,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);及Lee等,J.Immunol.Methods 284(1-2):119-132(2004)。

[0562] 在某些噬菌体展示方法中,将VH和VL基因的全集分别通过聚合酶链式反应(PCR)

克隆,并在噬菌体文库中随机重组,然后可以对所述噬菌体文库筛选抗原结合噬菌体,如记载于Winter等,Ann.Rev.Immunol.,12:433-455(1994)的。噬菌体通常以单链Fv(scFv)片段或以Fab片段展示抗体片段。来自经免疫的来源的文库提供针对免疫原的高亲和力抗体,而不需要构建杂交瘤。或者,可以(例如自人)克隆天然全集以在没有任何免疫的情况中提供针对一大批非自身和自身抗原的抗体的单一来源,如由Griffiths等,EMBO J,12:725-734(1993)描述的。最后,也可以通过自干细胞克隆未重排的V基因区段,并使用含有随机序列的PCR引物编码高度可变的CDR3区并在体外实现重排来合成生成未免疫文库,如由Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381-388(1992)所描述的。描述人抗体噬菌体文库的专利公开文本包括例如:美国专利No.5,750,373,和美国专利公开文本No.2005/0079574,2005/0119455,2005/0266000,2007/0117126,2007/0160598,2007/0237764,2007/0292936和2009/0002360。

[0563] 认为自人抗体文库分离的抗体或抗体片段是本文中的人抗体或人抗体片段。

[0564] vi. 多特异性抗体

[0565] 在任一上述方面,本文中提供的抗体(例如抗VEGF抗体,抗PD-L1抗体,或抗PD-1抗体)可以是多特异性抗体,例如双特异性抗体。多特异性抗体是对至少两个不同位点具有结合特异性的单克隆抗体。在某些实施方案中,本文中提供的抗体是多特异性抗体,例如双特异性抗体。在某些实施方案中,结合特异性之一针对PD-L1,而另一种针对任何其它抗原。在某些实施方案中,结合特异性之一针对VEGF,而另一种针对任何其它抗原。在某些实施方案中,双特异性抗体可以结合PD-L1的两个不同表位。在某些实施方案中,双特异性抗体可以结合VEGF的两个不同表位。也可以使用双特异性抗体来将细胞毒剂定位于表达PD-L1或VEGF的细胞。双特异性抗体可以以全长抗体或抗体片段制备。

[0566] 用于生成多特异性抗体的技术包括但不限于具有不同特异性的两对免疫球蛋白重链-轻链对的重组共表达(见Milstein和Cuello,Nature 305:537(1983)),WO 93/08829,和Traunecker等,EMBO J.10:3655(1991)),和“节-入-穴”工程化(见例如美国专利No.5,731,168)。也可以通过用于生成抗体Fc-异二聚体分子的工程化静电操纵效应(参见WO 2009/089004A1);交联两个或更多个抗体或片段(见例如美国专利No.4,676,980,及Brennan等,Science,229:81(1985));使用亮氨酸拉链来生成双特异性抗体(见例如Kostelny等,J.Immunol.,148(5):1547-1553(1992));使用用于生成双特异性抗体片段的“双抗体”技术(见例如Hollinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90:6444-6448(1993));使用单链Fv(sFv)二聚体(见例如Gruber等,J.Immunol.,152:5368(1994));及如例如Tutt等,J.Immunol.147:60(1991)中所描述的,制备三特异性抗体来生成多特异性抗体。

[0567] 本文中还包括具有三个或更多个功能性抗原结合位点的工程化改造抗体,包括“章鱼抗体”(见例如US 2006/0025576A1)。

[0568] 本文中的抗体或片段包括包含结合PD-L1和另一种不同抗原的抗原结合位点的“双重作用FAb”或“DAF”。本文中的抗体或片段还包括包含结合VEGF及另一种不同抗原的抗原结合位点的DAF。

[0569] vii. 抗体变体

[0570] 在某些实施方案中,涵盖本发明的抗体(例如抗VEGF抗体,抗PD-L1抗体,和抗PD-1抗体)的氨基酸序列变体。例如,可以期望改善抗体的结合亲和力和/或其它生物学特性。可

以通过将合适的修饰引入编码抗体的核苷酸序列中,或者通过肽合成来制备抗体的氨基酸序列变体。此类修饰包括例如对抗体的氨基酸序列内的残基的删除,和/或插入和/或替代。可以进行删除,插入,和替代的任何组合以得到最终的构建体,只要最终的构建体拥有期望的特征,例如,抗原结合。

[0571] a. 替代,插入,和删除变体

[0572] 在某些实施方案中,提供了具有一处或多处氨基酸替代的抗体变体。替代诱变感兴趣的位点包括HVR和FR。保守替代在表17中在“优选的替代”的标题下显示。更实质的变化在表17中在“例示性替代”的标题下提供,并且如下文参照氨基酸侧链类别进一步描述的。可以将氨基酸替代引入感兴趣的抗体中,并且对产物筛选期望的活性,例如保留/改善的抗原结合,降低的免疫原性,或改善的ADCC或CDC。

[0573] 表17: 例示性和优选的氨基酸替代

[0574]	初始残基	例示性替代	优选的替代
	Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
	Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
	Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
	Asp (D)	Glu; Asn	Glu
	Cys (C)	Ser; Ala	Ser
	Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
	Glu (E)	Asp; Gln	Asp
	Gly (G)	Ala	Ala
[0575]	His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
	Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸	Leu
	Leu (L)	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
	Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
	Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
	Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
	Pro (P)	Ala	Ala
	Ser (S)	Thr	Thr
	Thr (T)	Val; Ser	Ser
	Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
	Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
	Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸	Leu

[0576] 依照共同的侧链特性,氨基酸可以如下分组:

[0577] (1) 疏水性的: 正亮氨酸, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0578] (2) 中性, 亲水性的: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0579] (3) 酸性的: Asp, Glu;

[0580] (4) 碱性的: His, Lys, Arg;

[0581] (5) 影响链取向的残基: Gly, Pro;

[0582] (6) 芳香族的: Trp, Tyr, Phe。

[0583] 非保守替代会需要用这些类别之一的成员替换另一类别的。

[0584] 一类替代变体牵涉替代亲本抗体(例如人源化或人抗体)的一个或多个高变区残基。一般地, 为进一步研究选择的所得变体相对于亲本抗体会具有某些生物学特性的改变(例如改善)(例如升高的亲和力和/或降低的免疫原性)和/或会实质性保留亲本抗体的某些生物学特性。例示性的替代变体是亲和力成熟的抗体, 其可以例如使用基于噬菌体展示的亲和力成熟技术诸如本文中所描述的那些技术来方便地生成。简言之, 将一个或多个HVR残基突变, 并将变体抗体在噬菌体上展示, 并对其筛选特定的生物学活性(例如结合亲和力)。

[0585] 可以对HVR做出变化(例如, 替代), 例如以改善抗体亲和力。可以对HVR“热点”, 即由在体细胞成熟过程期间以高频率经历突变的密码子编码的残基(见例如Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196(2008)), 和/或接触抗原的残基做出此类变化, 其中对所得的变体VH或VL测试结合亲和力。通过次级文库的构建和再选择进行的亲和力成熟已经记载于例如Hoogenboom等, *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等编, Human Press, Totowa, NJ, (2001))。在亲和力成熟的一些实施方案中, 通过多种方法(例如, 易错PCR, 链改组, 或寡核苷酸指导的诱变)任一将多样性引入为成熟选择的可变基因。然后, 创建次级文库。然后, 筛选文库以鉴定具有期望的亲和力的任何抗体变体。另一种引入多样性的方法牵涉HVR指导的方法, 其中将几个HVR残基(例如, 一次4-6个残基)随机化。可以例如使用丙氨酸扫描诱变或建模来特异性鉴定牵涉抗原结合的HVR残基。特别地, 经常靶向CDR-H3和CDR-L3。

[0586] 在某些实施方案中, 可以在一个或多个HVR内发生替代, 插入, 或删除, 只要此类变化不实质性降低抗体结合抗原的能力。例如, 可以对HVR做出保守变化(例如, 保守替代, 如本文中提供的), 其不实质性降低结合亲和力。例如, 此类变化可以在HVR中的抗原接触残基以外。在上文提供的变体VH和VL序列的某些实施方案中, 每个HVR或是未改变的, 或是含有不超过1, 2或3处氨基酸替代。

[0587] 一种可用于鉴定抗体中可以作为诱变靶位的残基或区域的方法称作“丙氨酸扫描诱变”, 如由Cunningham和Wells, *Science*, 244:1081-1085(1989)所描述的。在此方法中, 将残基或靶残基的组(例如, 带电荷的残基诸如Arg, Asp, His, Lys, 和Glu)鉴定, 并用中性或带负电荷的氨基酸(例如, 丙氨酸或多丙氨酸)替换以测定抗体与抗原的相互作用是否受到影响。可以在对初始替代表明功能敏感性的氨基酸位置引入进一步的替代。或者/另外, 利用抗原-抗体复合物的晶体结构来鉴定抗体与抗原间的接触点。作为替代的候选, 可以靶向或消除此类接触残基和邻近残基。可以筛选变体以确定它们是否含有期望的特性。

[0588] 氨基酸序列插入包括长度范围为1个残基至含有100或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基端融合, 及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的例子包括具有N端甲硫氨酰基残基的抗体。抗体分子的其它插入变体包括抗体的N或C端与酶(例如对于

ADEPT)或延长抗体的血清半衰期的多肽的融合物。

[0589] b.糖基化变体

[0590] 在某些实施方案中,可以改变本发明的抗体以提高或降低抗体糖基化的程度。可以通过改变氨基酸序列,使得创建或消除一个或多个糖基化位点来方便地实现对本发明的抗体的糖基化位点的添加或删除。

[0591] 在抗体包含Fc区的情况中,可以改变其附着的碳水化合物。由哺乳动物细胞生成的天然抗体通常包含分支的,双触角寡糖,其一般通过N连接附着于Fc区的CH2域的Asn297。见例如Wright等,TIBTECH 15:26-32(1997)。寡糖可以包括各种碳水化合物,例如,甘露糖,N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc),半乳糖,和唾液酸,以及附着于双触角寡糖结构“主干”中的GlcNAc的岩藻糖。在一些实施方案中,可以对本发明抗体中的寡糖进行修饰以创建具有某些改善的特性的抗体变体。

[0592] 在一个实施方案中,提供了抗体变体,其具有缺乏(直接或间接)附着于Fc区的岩藻糖的碳水化合物结构。例如,此类抗体中的岩藻糖量可以是1%至80%,1%至65%,5%至65%或20%至40%。通过相对于附着于Asn297的所有糖结构(例如,复合的,杂合的和甘露糖的结构)的总和,计算Asn297处糖链内岩藻糖的平均量来测定岩藻糖量,如通过MALDI-TOF质谱术测量的,例如如记载于WO 2008/077546的。Asn297指位于Fc区中的约第297位(Fc区残基的EU编号方式)的天冬酰胺残基;然而,Asn297也可以由于抗体中的微小序列变异而位于第297位上游或下游约±3个氨基酸,即在第294位和第300位之间。此类岩藻糖基化变体可以具有改善的ADCC功能。见例如美国专利公开文本No.US 2003/0157108和US 2004/0093621。涉及“脱岩藻糖基化的”或“岩藻糖缺乏的”抗体变体的出版物的例子包括:US 2003/0157108;WO 2000/61739;WO 2001/29246;US 2003/0115614;US 2002/0164328;US 2004/0093621;US 2004/0132140;US 2004/0110704;US 2004/0110282;US 2004/0109865;WO 2003/085119;WO 2003/084570;WO 2005/035586;WO 2005/035778;WO2005/053742;WO2002/031140;Okazaki等,J.Mol.Biol.336:1239-1249(2004);及Yamane-Ohnuki等,Biotech.Bioeng.87:614(2004)。能够生成脱岩藻糖基化抗体的细胞系的例子包括蛋白质岩藻糖基化缺陷的Lec13 CHO细胞(Ripka等,Arch.Biochem.Biophys.249:533-545(1986);美国专利申请No US 2003/0157108A1;及WO 2004/056312A1,尤其在实施例11),和敲除细胞系,诸如 α -1,6-岩藻糖基转移酶基因FUT8敲除CHO细胞(见例如Yamane-Ohnuki等,Biotech.Bioeng.87:614(2004);Kanda,Y.等,Biotechnol.Bioeng.,94(4):680-688(2006);及WO 2003/085107)。

[0593] 进一步提供了具有两分型寡糖的抗体变体,例如其中附着于抗体Fc区的双触角寡糖是通过GlcNAc两分的。此类抗体变体可以具有降低的岩藻糖基化和/或改善的ADCC功能。此类抗体变体的例子记载于例如WO 2003/011878;美国专利No.6,602,684;及US 2005/0123546。还提供了在附着于Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。此类抗体变体可以具有改善的CDC功能。此类抗体变体记载于例如WO 1997/30087;WO 1998/58964;及WO 1999/22764。

[0594] c.Fc区变体

[0595] 在某些实施方案中,可以将一处或多处氨基酸修饰引入本发明的抗体的Fc区中,由此生成Fc区变体。Fc区变体可以包含在一个或多个氨基酸位置包含氨基酸修饰(例如替

代)的人Fc区序列(例如,人IgG1,IgG2,IgG3或IgG4 Fc区)。

[0596] 在某些实施方案中,本发明涵盖拥有一些但不是所有效应器功能的抗体变体,所述效应器功能使其成为如下应用的期望候选物,其中抗体的体内半衰期是重要的,而某些效应器功能(诸如补体和ADCC)是不必要的或有害的。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定法以确认CDC和/或ADCC活性的降低/消减。例如,可以进行Fc受体(FcR)结合测定法以确保抗体缺乏Fc γ R结合(因此有可能缺乏ADCC活性),但是保留FcRn结合能力。介导ADCC的主要细胞NK细胞仅表达Fc γ RIII,而单核细胞表达Fc γ RI,Fc γ RII和Fc γ RIII。在Ravetch和Kinet,Annu.Rev.Immunol.9:457-492(1991)的第464页上的表3中汇总了造血细胞上的FcR表达。评估感兴趣分子的ADCC活性的体外测定法的非限制性例子记载于美国专利No.5,500,362(见例如Hellstrom,I.等,Proc.Natl Acad.Sci.USA 83:7059-7063(1986))和Hellstrom,I等,Proc.Natl Acad.Sci.USA 82:1499-1502(1985);美国专利No.5,821,337;Bruggemann,M.等,J.Exp.Med.166:1351-1361(1987))。或者,可以采用非放射性测定方法(见例如用于流式细胞术的ACTI™非放射性细胞毒性测定法(Cell Technology, Inc.Mountain View,CA;和CYTOTOX 96®非放射性细胞毒性测定法(Promega,Madison, WI))。对于此类测定法有用的效应细胞包括外周血单个核细胞(PBMC)和天然杀伤(NK)细胞。或者/另外,可以在体内评估感兴趣分子的ADCC活性,例如在动物模型中,诸如披露于Clynes等,Proc.Natl Acad.Sci.USA 95:652-656(1998)的。也可以实施C1q结合测定法以确认抗体不能结合C1q,并且因此缺乏CDC活性。见例如W0 2006/029879和W0 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评估补体激活,可以实施CDC测定法(见例如Gazzano-Santoro等,J.Immunol.Methods 202:163(1996);Cragg等,Blood 101:1045-1052(2003);及Cragg等,Blood 103:2738-2743(2004))。也可以使用本领域中已知的方法来实施FcRn结合和体内清除/半衰期测定(见例如Petkova等,Int'l Immunol.18(12):1759-1769(2006))。

[0597] 具有降低的效应器功能的抗体包括那些具有Fc区残基238,265,269,270,297,327和329中的一个或多个的替代的(美国专利No.6,737,056和8,219,149)。此类Fc突变体包括在氨基酸位置265,269,270,297和327中的两处或更多处具有替代的Fc突变体,包括残基265和297替代成丙氨酸的所谓的“DANA”Fc突变体(美国专利No.7,332,581和8,219,149)。

[0598] 描述了具有改善的或降低的对FcR的结合的某些抗体变体(见例如美国专利No.6,737,056;W0 2004/056312,及Shields等,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604(2001))。

[0599] 在某些实施方案中,抗体变体包含具有改善ADCC的一处或多处氨基酸替代,例如Fc区的位置298,333,和/或334(残基的EU编号方式)的替代的Fc区。

[0600] 在一些实施方案中,对Fc区做出改变,其导致改变的(即,改善的或降低的)C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC),例如,如记载于美国专利No.6,194,551,W0 99/51642,及Idusogie等,J.Immunol.164:4178-4184(2000)的。

[0601] 具有延长的半衰期和改善的对新生儿Fc受体(FcRn)的结合的抗体记载于美国公开文本No.2005/0014934A1,新生儿Fc受体(FcRn)负责将母体IgG转移至胎儿(Guyer等,J.Immunol.117:587(1976)及Kim等,J.Immunol.24:249(1994))。那些抗体包含其中具有改善Fc区对FcRn结合的一处或多处替代的Fc区。此类Fc变体包括那些在Fc区残基238,256,265,272,286,303,305,307,311,312,317,340,356,360,362,376,378,380,382,413,424或

434中的一处或多处具有替代,例如,Fc区残基434的替代的(美国专利No.7,371,826)。

[0602] 还可见Duncan和Winter,Nature 322:738-40(1988);美国专利No.5,648,260;美国专利No.5,624,821;及WO 94/29351,其关注Fc区变体的其它例子。

[0603] d.经半胱氨酸工程化改造的抗体变体

[0604] 在某些实施方案中,可以期望创建经半胱氨酸工程化改造的抗体,例如,“thioMAb”,其中抗体的一个或多个残基用半胱氨酸残基替代。在特定的实施方案中,替代的残基存在于抗体的可接近位点。通过用半胱氨酸替代那些残基,反应性硫醇基团由此定位于抗体的可接近位点,并且可以用于将抗体与其它模块,诸如药物模块或接头-药物模块缀合,以创建免疫缀合物,如本文中进一步描述的。在某些实施方案中,可以用半胱氨酸替代下列残基之任一个或多个:轻链的V205(Kabat编号方式);重链的A118(EU编号方式);和重链Fc区的S400(EU编号方式)。可以如例如美国专利No.7,521,541所述生成经半胱氨酸工程化改造的抗体。

[0605] e.抗体衍生物

[0606] 在某些实施方案中,可以进一步修饰本文中提供的抗体以含有本领域知道的且易于获得的额外非蛋白质性质模块。适合于抗体衍生化的模块包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性例子包括但不限于聚乙二醇(PEG),乙二醇/丙二醇共聚物,羧甲基纤维素,右旋糖苷,聚乙烯醇,聚乙烯吡咯烷酮,聚-1,3-二氧戊环,聚-1,3,6-三噁烷,乙烯/马来酸酐共聚物,聚氨基酸(均聚物或随机共聚物),和右旋糖苷或聚(n-乙烯吡咯烷酮)聚乙二醇,丙二醇均聚物,环氧丙烷/环氧乙烷共聚物,聚氧乙烯化多元醇(例如甘油),聚乙烯醇及其混合物。由于其在水中的稳定性,聚乙二醇丙醛在生产中可能具有优势。聚合物可以是任何分子量,而且可以是分支的或不分支的。附着到抗体上的聚合物数目可以变化,而且如果附着了超过一个聚合物,那么它们可以是相同或不同的分子。一般而言,可根据下列考虑来确定用于衍生化的聚合物的数目和/或类型,包括但不限于抗体要改进的具体特性或功能,抗体衍生物是否将用于指定条件下的治疗等。

[0607] 在另一个实施方案中,提供了抗体和可以通过暴露于辐射选择性加热的非蛋白质性质模块的缀合物。在一个实施方案中,非蛋白质性质模块是碳纳米管(Kam等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:11600-11605(2005))。辐射可以是任何波长的,并且包括但不限于对普通细胞没有损害,但是将非蛋白质性质模块加热至抗体-非蛋白质性质模块附近的细胞被杀死的温度的波长。

[0608] f.免疫缀合物

[0609] 本发明还提供了包含与一种或多种细胞毒剂,诸如化疗剂或药物,生长抑制剂,毒素(例如蛋白质毒素,细菌,真菌,植物或动物起源的酶活性毒素,或其片段),或放射性同位素缀合的本文中的抗体(例如抗VEGF抗体,抗PD-L1抗体,或抗PD-1抗体)的免疫缀合物。

[0610] 在一个实施方案中,免疫缀合物是抗体-药物缀合物(ADC),其中抗体与一种或多种药物缀合,包括但不限于美登木素生物碱(见美国专利No.5,208,020,5,416,064和欧洲专利EP 0 425 235B1);auristatin诸如单甲基auristatin药物模块DE和DF(MMAE和MMAF)(见美国专利No.5,635,483,5,780,588及7,498,298);多拉司他汀(dolastatin);加利车霉素(calicheamicin)或其衍生物(见美国专利No.5,712,374,5,714,586,5,739,116,5,767,285,5,770,701,5,770,710,5,773,001和5,877,296;Hinman等,Cancer Res.53:3336-3342

(1993);及Lode等,Cancer Res.58:2925-2928(1998));蒽环类抗生素诸如道诺霉素(daunomycin)或多柔比星(doxorubicin)(见Kratz等,Current Med.Chem.13:477-523(2006);Jeffrey等,Bioorganic&Med.Chem.Letters 16:358-362(2006);Torgov等,Bioconj.Chem.16:717-721(2005);Nagy等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97:829-834(2000);Dubowchik等,Bioorg.&Med.Chem.Letters 12:1529-1532(2002);King等,J.Med.Chem.45:4336-4343(2002);及美国专利No.6,630,579);甲氨蝶呤;长春地辛(vindesine);紫杉烷(taxane)诸如多西他赛(docetaxel),帕利他赛,larotaxel,tesetaxel,和ortataxel;单端孢霉素(trichothecene);和CC1065。

[0611] 在另一个实施方案中,免疫缀合物包含与酶活性毒素或其片段缀合的如本文中所描述的抗体,所述酶活性毒素包括但不限于白喉A链,白喉毒素的非结合活性片段,外毒素A链(来自铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)),蓖麻毒蛋白(ricin)A链,相思豆毒蛋白(abrin)A链,蒴莲根毒蛋白(modeccin)A链, α -帚曲霉素(sarcin),油桐(*Aleurites fordii*)毒蛋白,香石竹(dianthin)毒蛋白,美洲商陆(*Phytolaca americana*)蛋白(PAPI, PAPII和PAP-S),苦瓜(*Momordica charantia*)抑制物,麻疯树毒蛋白(curcin),巴豆毒蛋白(croton),肥皂草(*sapaonaria officinalis*)抑制剂,白树毒蛋白(gelonin),丝林霉素(mitogellin),局限曲菌素(restrictocin),酚霉素(phenomycin),依诺霉素(enomycin)和单端孢菌素(tricothecenes)。

[0612] 在另一个实施方案中,免疫缀合物包含与放射性原子缀合以形成放射性缀合物的如本文中所描述的抗体。多种放射性同位素可用于生成放射性缀合物。例子包括 At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} , Pb^{212} 和Lu的放射性同位素。在使用放射性缀合物进行检测时,它可以包含供闪烁法研究用的放射性原子,例如tc99m或I123,或供核磁共振(NMR)成像(又称为磁共振成像,MRI)用的自旋标记物,诸如再一次的碘-123,碘-131,铟-111,氟-19,碳-13,氮-15,氧-17,钆,锰或铁。

[0613] 可以使用多种双功能蛋白质偶联剂来生成抗体和细胞毒剂的缀合物,诸如N-琥珀酰亚氨基3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP),琥珀酰亚氨基-4-(N-马来酰亚氨基甲基)环己烷-1-羧酸酯(SMCC),亚氨基硫烷(IT),亚氨酸酯(诸如盐酸己二酰亚氨酸二甲酯),活性酯类(诸如辛二酸二琥珀酰亚氨基酯),醛类(诸如戊二醛),双叠氮化合物(诸如双(对-叠氮苯甲酰基)己二胺),双重氮衍生物(诸如双(对-重氮苯甲酰基)-乙二胺),二异硫氰酸酯(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯),和双活性氟化合物(诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)的双功能衍生物。例如,可以如Vitetta等,Science 238:1098(1987)中所述制备蓖麻毒蛋白免疫毒素。碳-14标记的1-异硫氰酸苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)是用于将放射性核苷酸与抗体缀合的例示性螯合剂。参见W094/11026。接头可以是便于在细胞中释放细胞毒性药物的“可切割接头”。例如,可使用酸不稳定接头,肽酶敏感性接头,光不稳定接头,二甲基接头或含二硫化物接头(Chari等,Cancer Res 52:127-131(1992);及美国专利No.5,208,020)。

[0614] 本文中的免疫缀合物或ADC明确涵盖,但不限于用交联试剂制备的此类缀合物,所述交联试剂包括但不限于BMPS,EMCS,GMBS,HBVS,LC-SMCC,MBS,MPBH,SBAP,SIA,SIAB,SMCC,SMPB,SMPH,sulfo-EMCS,sulfo-GMBS,sulfo-KMUS,sulfo-MBS,sulfo-SIAB,sulfo-SMCC,sulfo-SMPB,和SVSB(琥珀酰亚氨基-(4-乙烯基砵)苯甲酸酯),它们是商品化的(例

如,来自Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A)。

[0615] D. 多靶向性酪氨酸激酶抑制剂

[0616] 可以在本文中描述的方法中使用任何合适的多靶向性酪氨酸激酶抑制剂。例如,该多靶向性酪氨酸激酶抑制剂可抑制血小板衍生的生长因子受体(例如PDGFR- $\alpha\alpha$, PDGFR- β , 和PDGFR- $\alpha\beta$), VEGF受体(例如VEGFR1和VEGFR2), CD117(c-Kit), RET, CD114, 和/或CD135。例示性多靶向性酪氨酸激酶抑制剂包括舒尼替尼(sunitinib)(也称作N-[2-(二乙基氨基)乙基]-5-[(Z)-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢-3H-吡啶-3-亚基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酰胺, **SUTENT®**或SU11248), SU6656, 莫特沙尼(motesanib), 索拉非尼(sorafenib)(例如**NEXEVAR®**或BAY439006), 阿西替尼(axitinib), 阿法替尼(afatinib), 博舒替尼(bosutinib), 克唑替尼(crizotinib), 卡博替尼(cabozantinib), 达沙替尼(dasatinib), 恩曲替尼(entrectinib), 帕唑替尼(pazopanib), 拉帕替尼(lapatinib), 和凡德他尼(vandetanib)(也称作**ZACTIMA®**或ZD6474)。在一些实施方案中,该多靶向性酪氨酸激酶抑制剂是VEGFR抑制剂。

[0617] E. 药物配制剂

[0618] 以冻干配制剂或水溶液的形式通过混合具有期望程度的纯度的拮抗剂与任选的药学可接受载剂,赋形剂,或稳定剂来制备依照本发明使用的VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂(例如抗VEGF抗体,诸如贝伐珠单抗,和抗PD-L1抗体,诸如阿特珠单抗)的治疗配制剂供贮存。以冻干配制剂或水溶液的形式通过混合具有期望程度的纯度的拮抗剂与任选的药学可接受载剂,赋形剂,或稳定剂来制备依照本发明使用的多靶向酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼)的治疗配制剂供贮存。关于配制剂的一般信息参见例如Gilman et al. (eds.) The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press, 1990; A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co., Pennsylvania, 1990; Avis et al. (eds.) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Dekker, New York, 1993; Lieberman et al. (eds.) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Dekker, New York, 1990; Lieberman et al. (eds.), Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Dekker, New York, 1990; 及 Walters (ed.) Dermatological and Transdermal Formulations (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), Vol 119, Marcel Dekker, 2002。

[0619] 可接受载剂,赋形剂,或稳定剂在所采用的剂量和浓度对接受者是无毒的,而且包括缓冲剂,诸如磷酸盐,柠檬酸盐,和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(诸如氯化十八烷基二甲基苄基铵;氯化己烷双胺;苯扎氯铵;苄索氯铵;酚,丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清清蛋白,明胶,或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸,谷氨酰胺,天冬酰胺,组氨酸,精氨酸,或赖氨酸;单糖,二糖,和其它碳水化合物,包括葡萄糖,甘露糖,或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖,甘露醇,海藻糖或山梨醇;成盐反荷离子,诸如钠;金属复合物(例如Zn-蛋白质复合物);和/或非离子表面活性剂,诸如TWEEN™, PLURONICS™, 或聚乙二醇(PEG)。

[0620] 本文中的配制剂还可含有多于一种活性化合物,优选活性互补且彼此没有不利影响的那些。此类药物的类型和有效量取决于例如配制剂中存在的拮抗剂的量和类型,和患者的临床参数。

[0621] 活性组分还可包载于例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中(例如分别是羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊),在胶状药物投递系统中(例如脂质体,清蛋白微球体,微乳剂,纳米颗粒和纳米胶囊)或在粗滴乳状液中。此类技术披露于Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed., 1980。

[0622] 可制备持久释放制剂。持久释放制剂的合适例子包括含有拮抗剂的固体疏水性聚合物的半透性基质,该基质为成形制品形式,例如膜或微胶囊。持久释放基质的例子包括聚酯,水凝胶(例如聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯),或聚(乙烯醇)),聚交酯(美国专利No. 3,773,919),L-谷氨酸和L-谷氨酸 γ -乙酯的共聚物,不可降解的乙烯-乙酸乙烯,可降解的乳酸-乙醇酸共聚物诸如LUPRON DEPOTTM(由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林构成的可注射微球体),和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0623] 用于体内施用的配制剂必须是无菌的。这容易通过穿过无菌滤膜过滤来实现。

[0624] F. 制品和试剂盒

[0625] 在本发明的另一个方面,提供了装有对于治疗,预防,和/或诊断个体有用的材料的试剂盒或制品。

[0626] 在一些情况中,可使用此类试剂盒或制品来鉴定可能受益于包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)))的抗癌症疗法的具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体。在其它情况中,可使用此类制品或试剂盒来鉴定可能受益于包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的抗癌症疗法的具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),或乳腺癌(例如TNBC))的个体。此类制品或试剂盒可包括(a)用于测定来自该个体的样品中表1中所列一种或多种基因或其任何组合(例如表2-12任一中所列任何组合)的表达水平的试剂,和(b)关于使用该试剂来鉴定可能受益于包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)),或用血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的治疗的具有癌症(例如肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肾癌(例如RCC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的说明书。

[0627] 在一个方面,本文中提供的是用于鉴定可能受益于用包含VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A))或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体))的抗癌症疗法的治疗的具有

癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的试剂盒,其包括(a)用于测定来自该个体的样品中下述基因中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,或37种)的表达水平的试剂:CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2;VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;或IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9;和,任选地,(b)关于使用该试剂来鉴定可能受益于用包含VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂的抗癌症疗法的治疗的具有癌症的个体的说明书。

[0628] 任何前述试剂盒可包括用于测定CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,或TAP2中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,或20种)的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,PD-L1,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,和TAP2中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,至少七种,至少八种,至少九种,至少十种,至少十一种,至少十二种,至少十三种,至少十四种,至少十五种,至少十六种,至少十七种,至少十八种,至少十九种,或所有二十种的表达水平的试剂。

[0629] 例如,任何前述试剂盒可包括用于测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,或PD-L1中一种或多种(例如1,2,3,4,或5种)的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中至少两种,至少三种,至少四种,或所有五种的表达水平。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中两种,例如表2中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中三种,例如表3中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1中四种,例如表4中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定CD8A,EOMES,PRF1,IFNG,和PD-L1的表达水平的试剂。

[0630] 在一些实施方案中,任何前述试剂盒可包括用于测定PD-L1和一种或多种另外的基因的表达水平的试剂,其中该一种或多种另外的基因不同于PD-L1。例如,在一些实施方案中,该试剂盒可包括用于测定PD-L1和一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,或36种)选自由CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,TAP2,VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,CD34,IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9组成的组另外的基因的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定PD-L1和一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,或19种)选自由CD8A,EOMES,GZMA,GZMB,PRF1,IFNG,CXCL9,CXCL10,CXCL11,CD27,FOXP3,PD-1,CTLA4,TIGIT,ID01,PSMB8,PSMB9,TAP1,和TAP2组成的组的另外的基因的表达水平的试剂。在其它实施方案中,该试剂盒包括用于测定PD-L1和VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平的试剂。在其它实施方案中,该试剂盒包括用于

测定PD-L1和IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平的试剂。

[0631] 任何前述试剂盒可包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平的试剂。例如,在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,或所有六种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中两种,例如表5中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中三种,例如表6中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中四种,例如表7中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中五种,例如表8中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平的试剂。

[0632] 任何前述试剂盒可包括用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,或S100A9中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10种)的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,或所有六种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中两种,例如表9中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中三种,例如表10中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中四种,例如表11中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中五种,例如表12中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中六种,例如表13中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中七种,例如表14中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中八种,例如表15中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9中九种,例如表16中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,PTGS2,CXCR1,CXCR2,S100A8,和S100A9的表达水平的试剂。

[0633] 在一个方面,本文中提供的是用于鉴定可能受益于用血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的治疗的具有癌症(例如肾癌(例如RCC),肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的试剂盒,其包括(a)用于测定来自该个体的样品中下述基因中一种或多种(例如1,2,3,4,5,6,或7种)的表达水平的试剂:VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34;和,任选地,(b)关于使用该试剂来鉴定可能受益于用包含血管发生抑制剂的抗癌疗法的治疗具有癌症的个体的说明书。

[0634] 在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,FLT1,ANGPTL4,或CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,至少六种,或所有七种的表达水平的试剂。例如,在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,或CD34中一种或多种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中至少两种,至少三种,至少四种,至少五种,或所有六种的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中两种,例如表5中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中三种,例如表6中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中四种,例如表7中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34中五种,例如表8中显示的任何例示性组合的表达水平的试剂。在一些实施方案中,该试剂盒包括用于测定VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34的表达水平的试剂。

[0635] 在一些情况中,此类试剂盒或制品包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A)),用于治疗具有癌症(例如肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肾癌(例如RCC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体。在一些情况中,此类制品或试剂盒进一步包括包装插页,包括关于将包含该VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和该PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A))的抗癌疗法施用于具有癌症(例如肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肾癌(例如RCC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体的用法说明书,其中该患者通过本文中描述的任何方法和/或试剂盒鉴定为可能受益于该抗癌疗法治疗的个体。

[0636] 在其它情况中,此类试剂盒或制品包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))),用于治疗具有癌症(例如肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肾癌(例如RCC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体用于治疗具有癌症(例如肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肾癌(例如RCC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如

TNBC))的个体。在一些情况中,此类制品或试剂盒进一步包括包装插页,包括关于施用包含该血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))的抗癌症疗法的用法说明书,其中该患者通过本文中描述的任何方法和/或试剂盒鉴定为可能受益于该抗癌症疗法的个体。

[0637] 在其它情况中,此类试剂盒或制品包括PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(MPDL3280A),或PD-1结合拮抗剂,例如抗PD-1抗体)单一疗法,用于治疗具有癌症(例如肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肾癌(例如RCC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体,用于治疗具有癌症(例如肺癌(例如NSCLC),膀胱癌(例如UBC),肾癌(例如RCC),肝癌(例如HCC),卵巢癌,或乳腺癌(例如TNBC))的个体。在一些情况中,此类制品或试剂盒进一步包括包装插页,包括关于施用该PD-L1轴结合拮抗剂单一疗法的用法说明书,其中该患者通过本文中描述的任何方法和/或试剂盒鉴定为可能受益于该抗癌症疗法的个体。

[0638] 描述的任何试剂盒或制品可包括装载装置,装载装置被分成小格以接纳紧密排列的一个或多个容器装置,诸如管形瓶,管,等,每个容器装置装有要在该方法中使用的不同要件之一。在该制品或试剂盒利用核酸杂交来检测靶核酸的情况中,该试剂盒还可具有装有用于扩增靶核酸序列的核苷酸的容器和/或装有报告手段(诸如酶,荧光,或放射性同位素标记物)的容器。

[0639] 在一些情况中,该制品或试剂盒包括上文描述的容器和一个或多个其它容器,其中装有从商业和使用者立场看想要的材料,包括缓冲剂,稀释剂,滤器,针头,注射器,和印有关于使用的用法说明书的包装插页。容器上可存在标签,指示该组合物用于具体的应用,而且还可指示关于体内或体外使用的用法说明书,诸如上文所描述的那些。例如,该制品或试剂盒可进一步包括装有药学可接受缓冲液,诸如抑菌性注射用水(BWFI),磷酸盐缓冲盐水,Ringer氏溶液,和右旋糖溶液的容器。

[0640] 本文中描述的试剂盒或制品可具有许多实施方案。在一种情况中,该试剂盒或制品包括容器,所述容器上的标签,和装在所述容器内的组合物,其中该组合物包括一种或多种在严格条件下与本文中所列基因(例如表1中所列基因,或表2-12中所列任何基因组合)的互补物杂交的多核苷酸,且所述容器上的标签指示该组合物可用于评估样品中本文中所列基因(例如表1中所列基因,或表2-12中所列任何基因组合)的存在,且其中该试剂盒包括说明书,其关于使用该多核苷酸来评估特定样品类型中该基因RNA或DNA的存在。

[0641] 对于基于寡核苷酸的制品或试剂盒,该制品或试剂盒可包括例如:(1)寡核苷酸,例如可检测标记的寡核苷酸,其与编码蛋白质的核酸序列杂交,或(2)一对引物,其可用于扩增核酸分子。该制品或试剂盒还可包括例如缓冲剂,防腐剂,或蛋白质稳定剂。该制品或试剂盒可进一步包括检测可检测标记物所必需的成分(例如酶或底物)。该制品或试剂盒还可装有一系列对照样品,其能被测定并与测试样品比较。该制品或试剂盒的每种构件可以封装在单独的容器内,而且各个容器都可与用法说明书(用于解读使用该试剂盒实施的测定法的结果)一起在单个包装内。

VI. 实施例

[0642] 下面是本发明的方法的实施例。理解的是,鉴于上文提供的一般性描述,可以实施

各种其它实施方案。

[0643] 实施例1:材料和实验方法

[0644] A. 研究设计

[0645] 实施例1-4中描述的Ib期研究的目标是评价与通过静脉内输注每3周(q3w)并行施用于具有先前未治疗的晚期转移性肾细胞癌(mRCC)的患者的贝伐珠单抗(一种人,单克隆,工程化改造的抗VEGF抗体)组合时,抗PD-L1抗体阿特珠单抗的安全性和耐受性。只要调查人员的意见是患者经历临床益处(即没有归于疾病进展的症状性恶化或不可接受的毒性)就继续治疗。如果怀疑是假进展的话或如果有混合响应的证据的话,根据调查人员的斟酌容许患者继续接受研究治疗。研究目标包括评价肿瘤和与贝伐珠单抗和阿特珠单抗的施用有关的循环中药效学标志物和初步评估该治疗组合的抗肿瘤活性。

[0646] 在筛选时及贯穿试验实施安全性评价(临床和实验室)。到最后一剂之后30天发生最终的评价。依照国家癌症研究院不良事件常用术语标准(CTCAE),4.0版对不良事件(AE)的发病率,性质和严重程度分级。

[0647] 在筛选时记录任何可评价或可测量疾病并在每次肿瘤评价时再评估。在周期2,4,6,8,12和16结束时或根据临床指示实施肿瘤评价。在药物施用周期的最后一周期间及在开始下一个周期的治疗之前实施评估。出于除了疾病进展以外的原因中止研究治疗的患者继续进行每12周的肿瘤评估直至患者经历疾病进展,启动别的系统性癌症疗法,或死亡。

[0648] 方案定义的剂量限制性毒性(DLT)标准包括标准 ≥ 3 或4级血液学和非血液学毒性。剂量给药以阿特珠单抗的推荐2期剂量开始,与贝伐珠单抗的标签q3w剂量组合施用,而且没有报告DLT。

[0649] B. 患者

[0650] 如果患者具有晚期或转移性RCC且并未为此接受在先系统疗法的话,他们适格参与Ib期研究的这个队列。患者要求至少18岁;具有适当的血液学和末梢器官功能;且具有0或1的东部肿瘤学协作组性能状态。疾病必须是遵照实体瘤响应评价标准(RECIST)可测量的。排除具有已知的重大中枢神经系统(CNS)恶性或症状性CNS转移,自身免疫病的历史或风险,或人免疫缺陷病毒的历史,乙型肝炎,或丙型肝炎感染的患者。还排除接受过抗CTLA-4,抗PD-1,或抗PD-L1治疗性抗体或途径靶向剂的在先治疗的患者以及在研究开始之前的规定时段内用系统性免疫刺激剂或系统性免疫抑制性药治疗过的患者。

[0651] 在研究中的十名患者中,六人在两个治疗后时间点均产生具有足够可存活肿瘤细胞的活检。在这六对(即在两个治疗时时间点时来自相同患者的活检)中,七份衍生自肾损害,四份来自腹/胸壁,一份来自肺损害,一份来自淋巴结,且五份来自未披露的损害。

[0652] C. 针对PD-L1,CD8,和MHC-I的免疫组织化学分析

[0653] 在自动化染色平台(BenchMark;Ventana)上将4 μ m厚度的福尔马林固定,石蜡包埋(FFPE)组织切片使用4.3mg/ml的浓度用抗人PD-L1家兔单克隆抗体(克隆SP142;Ventana, Tucson, AZ)针对PD-L1染色,用二氨基联苯胺显现信号;将切片用苏木精复染色。对肿瘤细胞和肿瘤浸润性免疫细胞评价PD-L1表达。对于肿瘤细胞,作为肿瘤细胞总数目的百分比估算PD-L1阳性肿瘤细胞的比例;肿瘤细胞典型地显示膜染色及可变的强胞质染色成分。给定肿瘤样品内PD-L1阳性肿瘤细胞的分布典型地非常集中;在作为固体聚集物生长中的肿瘤中,更加常见地在恶性细胞和含有肿瘤浸润性免疫细胞的基质之间的界面处观察到PD-L1

阳性肿瘤细胞。对于肿瘤浸润性免疫细胞,测定占据肿瘤的PD-L1阳性肿瘤浸润性免疫细胞的百分比。具有可清楚辨别的胞质的肿瘤浸润性免疫细胞,诸如巨噬细胞和树突细胞,对于PD-L1显示膜染色样式。这对于具有少量胞质的小淋巴样形态的细胞更加难以确定。典型地作为朝向肿瘤块外周的可变尺寸的聚集物,在分割肿瘤块的基质条带中,作为基质中分散的单细胞,或在肿瘤浸润性免疫细胞聚集物内看到PD-L1阳性肿瘤浸润性免疫细胞。如果每个区域有<1%, $\geq 1\%$ 但<5%, $\geq 5\%$ 但<10%,或 $\geq 10\%$ 的细胞呈PD-L1阳性的话,分别将标本打分为IHC 0,1,2,或3。具有多份标本的患者中的PD-L1 IHC得分基于最高得分。使用CC1抗原修复和OMNIMAP™ (Ventana) 检测技术在Discovery XT自动染色仪 (Ventana) 上实施CD8 (克隆SP16 (Epitomics)) IHC。

[0654] 在Ventana Discovery XT自动化平台 (Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 上进行所有MHC-I IHC步骤。将切片用Cell Conditioner 1处理标准时间,然后在1:5000稀释度的一抗,MHC I类 (EP1395Y,Novus,目录号NB110-57201) 中于37℃温育60分钟。通过OMNIMAP™抗家兔HRP检测试剂盒,接着是DAB (Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 来检测结合的一抗。将切片用苏木精II (Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 复染色4分钟,变蓝溶液4分钟,然后脱水并盖上盖片。平行使用内源表达低,中等,和高MHC-I的人细胞团粒作为阳性对照。使用家兔单克隆 (克隆DA1E,Cell Signaling Technology,目录号3900S) 同种型抗体实施阴性对照。使用H得分系统对肿瘤细胞中的MHC-I染色打分。简言之,给肿瘤细胞膜的染色强度指派0,1,2,或3的数值,分别对应于无,低,中等,或高3,3'-二氨基联苯胺 (DAB) 信号强度。相对于整个肿瘤区域,通过目视评估来确定不同染色强度的细胞的百分比。如下通过将给定肿瘤样品中存在的每种群体的膜强度得分乘以面积百分比来计算最终的得分: $1 \times (1 + \text{细胞的} \%) + 2 \times (2 + \text{细胞的} \%) + 3 \times (3 + \text{细胞的} \%) = \text{H得分}$ 。由两位独立病理学家对案例打分。打分等级定义为 ≤ 100 ,101-200,和201-300的得分,而且一致定义为独立得分落在相同等级内。通过相互审查案例来解决任何不一致。

[0655] D. 双和三色免疫组织化学和全载片数字分析

[0656] 使用Ventana Benchmark XT或Benchmark Ultra自动化平台 (Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 将FFPE肿瘤组织的连续4 μm 厚度切片用下述内部开发的IHC测定法染色:Ki67/CD8,PDPN/CD34/ASMA,和CD163/CD68。

[0657] 对于Ki67/CD8测定法,将切片用Cell Conditioner 1处理64分钟。然后将切片在一抗,Ki67 (30-9,RTU,Ventana) 中于37℃温育4分钟。通过OptiView DAB IHC检测试剂盒 (Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 来检测结合的一抗。随后,将载片在1:100稀释度的一抗抗CD8 (SP239,Spring Biosciences) 中于37℃温育60分钟。通过UltraView Universal AP Red检测试剂盒 (Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 来检测结合的一抗。将切片用苏木精II (Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 复染色4分钟,变蓝溶液4分钟,然后脱水并盖上盖片。

[0658] 对于PDPN/CD34/ASMA测定法,将切片用Cell Conditioner 1处理32分钟。然后将切片在一抗抗Podoplanin (D2-40,RTU,Ventana) 中于37℃温育16分钟。通过OptiView DAB IHC检测试剂盒 (Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 来检测结合的一抗。随后,将载片在一抗抗CD34 (QBEnd/10;RTU,Ventana) 中于37℃温育16分钟。通过iView Blue Plus检测试剂盒 (Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 来检测结合的一抗。最后,将载片在一抗抗

平滑肌肌动蛋白(“SMAActin”) (1A4;RTU,Ventana) 中于37℃温育16分钟。通过UltraView Universal AP Red检测试剂盒(Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 来检测结合的一抗。将切片用苏木精II(Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 复染色4分钟,变蓝溶液4分钟,然后脱水并盖上盖片。

[0659] 对于CD163/CD68测定法,将切片用Cell Conditioner 1处理32分钟并在一抗抗CD163 (MRQ-26,RTU,Ventana) 中于37℃温育8分钟。通过OptiView DAB IHC检测试剂盒(Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 来检测结合的一抗。随后,将载片在一抗抗CD68 (KP-1,RTU,Ventana) 中于37℃温育8分钟。通过UltraView Universal AP Red检测试剂盒(Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 来检测结合的一抗。将切片用苏木精II(Ventana Medical Systems;Tucson,AZ) 复染色4分钟,变蓝溶液4分钟,然后脱水并盖上盖片。依照已知方法实施适宜的阴性和阳性对照。

[0660] 用于全载片基础上IHC染色对象的检测和归类的算法以Matlab书写。在明视场染料离析后,作为细胞候选检测IHC染色对象。对于所有细胞候选,提取定量特征。然后使用有监督机器学习将候选归类入各种细胞类别(例如CD8⁺/Ki67⁻细胞)。使用真和假染色对象的地面真相图库(a ground truth gallery)(由病理学家提供)训练归类方法。最后,报告归类的细胞和肿瘤区域(由病理学家经由数字载片注解提供)并生成质量控制(QC)图像供病理学审查用。如下为肿瘤区域报告自动化数字载片分析的结果:Ki67⁻/CD8⁺和Ki67⁺/CD8⁺细胞密度(每mm²细胞计数的数目),CD68⁺/CD163⁺和CD68⁺/CD163⁻的面积覆盖率百分比(关于整个肿瘤区域的面积覆盖率),CD34⁺/αSMA⁻和CD34⁺/αSMA⁺血管密度(每mm²血管计数)。

[0661] E.自FFPE肿瘤组织分离RNA

[0662] 如Schleifman et al. (PLoS One 8:e74231,2014)所述实施RNA分离。简言之,宏观解剖肿瘤FFPE切片以富集赘生组织,并使用肿瘤裂解缓冲液和蛋白酶K裂解组织以容许完全消化和释放核酸。依照制造商的方案使用高纯FFPE RNA微量试剂盒(Roche Applied Sciences,Indianapolis,IN) 分离RNA。依照制造商的方案使用QIAAMP® DNA FFPE组织试剂盒(Qiagen,Hilden,Germany) 分离DNA。以280uC保存RNA和DNA直至实施分析。

[0663] F.Fluidigm和Nanostring表达分析

[0664] 如Schleifman et al. (PLoS One 8:e74231,2014)所述使用BioMark HD™实时PCR平台(Fluidigm)实施基因表达分析。该表达小组中的所有TAQMAN®测定法使用FAM™染料标记的TAQMAN®小沟结合物(MGB)探针且经由Life Technologies订制,或是依订单制作的或是客户设计的,包括四种参照基因:SP2,GUSB,TMEM55B和VPS33B。为每一份样品计算四种参照基因(SP2,GUSB,TMEM55B和VPS33B)的Ct值的几何中值,并如下使用德耳塔Ct(ΔCt)方法确定表达水平:Ct(靶基因)2几何中值Ct(参照基因)。使用研究中的患者间的中值mRNA表达水平(如通过免疫芯片(iChip)测量的)作为截留来衍生高对低表达分类。通过t检测确定P值。

[0665] 使用R/Bioconductor包“NanoStringQCPro”加工NanoString基因表达数据。以阳性对照计数调整原始计数,之后基于阴性对照和空白测量二者计算探针和道特异性背景。背景修正后,对计数进行log₂换算并以持家基因表达(TMEM55B,VPS33B,TBP,和TUBB)标准化。

[0666] G.TCR测序

[0667] 如Klinger et al.(PLoS One 8:e74231,2013)所述在Adaptive Biotechnologies实施TCR β 全集的扩增和测序。

[0668] H.流式细胞术

[0669] 依照已建立的方案在LabCorp中心实验室实施针对CD3,CD8,HLA-DR,和Ki-67表达的全血流式细胞术。在Precision Bioservices分离外周血单个核细胞(PBMC)并将冷冻保存的样品运输至Gementech进行Fractalkine受体表达的分析 and 肿瘤特异性T细胞的检测。将PBMC融化并休息过夜,并对小份细胞用抗HLA-A2-FITC(BB7.2,BD)和抗CD45-APC-H7(2D1,BD)染色以测定HLA-A2状态。将剩余细胞用HLA-A*0201/肽六聚物(dextramer)和五聚物(pentamers)(Immudex and Proimmune,见表18)的混合物于室温染色10分钟,接着用抗CD3-BV510(UCHT1,Biolegend),抗CD8-A700(RPA-T8,BD),抗CD4-PE-Cy7(RPA-T4,eBioscience),抗CD45RA-eVolve605(HI100,eBioscience),抗CCR7-BV421(G043H7,Biolegend),抗CX3CR1-PerCP-eFluor710(2A9-1,eBioscience),和可固定存活力染料eFluor780(eBioscience)在冰上染色30分钟。将样品清洗两次,之后在运行FACSDIVATM v8软件的BD FACSARIATM上获取数据及分选。50,000个CD8⁺T细胞中有最少10例六聚物阳性事件认为是肿瘤特异性响应。表18显示用于流式细胞术的六聚物的列表。

[0670] 表18:用于流式细胞术的六聚物

RCC特异性/相关抗原		
Dex-FITC	Dex-PE	Dex-APC
APOL1	MAGE-A1	G250 217-225
APOL1	PRAME-1	NY-ESO-1
MUC-1 12-20	PRAME-2	PRAME-4
[0671] MUC-1 13-21	PRAME-3	PRAME-5
SSX-2	存活蛋白	PRAME-6
SSX-2	CCND1	存活蛋白
DLK1	Hsp70-2	MET
EphA2	IDO	PLIN
NRP1	FLT1	PRUNE2

[0672]	TEM1	KDR	

[0673] I.统计分析

[0674] 使用来自所有十名接受超过一剂阿特殊单抗和贝伐珠单抗静脉内每21天的具有RCC的患者的数据来确定基线特征和不良事件率。依照RECIST v1.1评估功效。最好的经过确认的总体客观响应率派生自调查人员报告的评估。客观响应率(ORR)定义为具有完全或部分响应的最好的总体客观响应的患者的数目除以具有基线肿瘤评估的患者的总数目。

[0675] 在最后一次肿瘤评估时审查在截止日时活着且没有经历疾病进展的患者。通过Kaplan Meier方法获得响应的持续时间。提供来自所有十名患者的所有AE,治疗相关AE,和3-4级AE的汇总。

[0676] 实施例2:基因表达分析鉴定与贝伐珠单抗单一疗法和贝伐珠单抗和阿特殊单抗组合疗法有关的生物标志物

[0677] 在10名具有先前未治疗的mRCC的患者中实施1b期临床研究,在C1D1接受单剂贝伐珠单抗,接着在C2D1开始每三周阿特殊单抗和贝伐珠单抗的组合施用。患者队列的基线人口统计学显示于表19。使用RECIST v1.1在十名患者中的四人中观察到部分响应(PR),而另有五名患者具有延长的稳定疾病(SD)(图1和2)。在这个小队列中观察到的临床活性比先前用单一疗法任一获得的要高。没有达到响应的持续时间且响应前时间中值为4.2个月。

[0678] 表19:基线人口统计学

[0679]	特征	N=10
	年龄中值(范围),y	62(42-74)
	男性,n(%)	7(70%)
	具有转移性疾病的患者,n(%)	8(80%)
	肝或肺	5(50%)
	除肝以外	6(60%)

[0680] 在安全性,耐受性,和临床活性以外,上文描述的Ib期研究的一项关键目标是评价组合活性的机制。试验设计包括贝伐珠单抗的插入期(用于专门调查贝伐珠单抗对局部肿瘤免疫微环境的影响),接着是与使用阿特殊单抗的免疫检查点阻断的组合疗法。在治疗前,在贝伐珠单抗后15-18天,及在阿特殊单抗和贝伐珠单抗组合治疗启动之后4-6周收集肿瘤活检和血液。

[0681] 为了鉴定与贝伐珠单抗单一疗法或组合疗法有关的肿瘤标志物,使用一个90种基因基于PCR的Fluidigm小组和一个800种基因定制NanoString小组二者实施基因表达分析。与新血管系统有关的基因(其反映VEGF下游信号传导活性)在所有患者中在两个治疗时间点时均显著降低(图3),确认贝伐珠单抗的抗血管发生活性。令人惊讶的是,治疗前时间点和单独贝伐珠单抗治疗时间点的比较揭示Th1趋化因子(CXCL9,CXCL10,CXCL11,和CXCL13)(范围为相对于治疗前水平约0.7倍至6.9倍),CD8 T效应标志物(CD8A,CD8B,EOMES,GZMA,GZMB,IFNG,和PRF1)(范围为相对于治疗前水平约0.4倍至6.2倍),以及NK细胞标志物(GZMB,KLRK1,和SLAMF7)(范围为相对于治疗前水平约0.7倍至8.2倍)的基因表达有升高(图3)。贝伐珠单抗治疗导致六名患者中四人显示与Th1信号传导有关的基因签名显著升高。重要的是,在个体患者水平,这些签名与VEGF依赖性签名的降低程度去联系。通过IHC显示的FasL表达已经描述为包括RCC在内的数种癌症中免疫细胞的潜在屏障(Motz et al.Nat.Med.20:607-615,2014)。在这项研究中,对贝伐珠单抗或组合治疗没有观察到FasL基因表达的一致变化。总之,这些差异指示单独的贝伐珠单抗治疗导致对肿瘤免疫微环境的调控,其中Th1相关签名反映肿瘤微环境中最显著的由治疗诱导的改变。

[0682] Th1趋化因子(CXCL9,CXCL10,CXCL11,和CXCL13),CD8 T效应标志物(CD8A,CD8B,EOMES,GZMA,GZMB,IFNG,和PRF1),和NK细胞标志物(GZMB,KLRK1,和SLAMF7)的升高的表达在施用阿特殊单抗与贝伐珠单抗的组合后增强(图4)。Th1趋化因子签名的表达水平在贝伐

珠单抗+阿特殊单抗时间点相对于治疗前升高2.9至250.4倍,而且与单独贝伐珠单抗时间点相比升高0.9至81.8倍。 $CD8^+ T_{eff}$ 签名的表达水平在贝伐珠单抗+阿特殊单抗时间点相对于治疗前升高0.8至51.8倍,而且与单独贝伐珠单抗时间点相比升高0.3至17.6倍。NK细胞签名的表达水平在贝伐珠单抗+阿特殊单抗时间点相对于治疗前升高0.7至7.8倍,而且与单独贝伐珠单抗时间点相比升高0.4至13.1倍。

[0683] 实施例3:在两个治疗时时间点时贝伐珠单抗单一疗法或组合疗法后血管和免疫应答的生物标志物的表征

[0684] 为了确认在肿瘤中观察到的免疫和血管基因表达变化,通过免疫组织化学评价治疗前和治疗时组织中的免疫和血管蛋白质表达变化。观察到CD31(血管衬里内皮细胞的标志物)的降低(图5和6)。 $CD34^+$ (内皮细胞的另一种标志物)与 α -平滑肌肌动蛋白(α SMA)的双重染色显示未成熟或不稳定血管($CD34^+/\alpha$ SMA⁻)主要受到贝伐珠单抗治疗影响(图7和8),与发表的其它报告一致(见例如Gasparini et al.Nat.Clin.Pract.Oncol.2:562-577, 2005)。组合治疗还显现内皮细胞的形态学变化,与ipilumimab和贝伐珠单抗治疗后转移性黑素瘤中的发现一致(见例如Hodi et al.Cancer Immunol.Res.2:632-642,2014)。另外,在治疗时在四名患者中观察到 $CD68^+/\text{CD163}^+$ 但非 $CD68^+/\text{CD163}^-$ 巨噬细胞的环境定位(contextual localization),邻近未成熟血管但非成熟血管,这很大程度不受贝伐珠单抗疗法影响(图7,9,和10)。不希望受理论束缚,一种潜在解释是定位于不稳定血管的巨噬细胞可能响应炎症和由贝伐珠单抗引起的血管诱导的变化。巨噬细胞已经显示通过分泌VEGF来促进血管化(Lamagna et al.J.Leukoc.Biol.80:705-713,2006),而且在治疗时在肿瘤中VEGF转录物表达上调(图11)。

[0685] 在除一人以外的所有患者中在组合治疗后肿瘤内 $CD8^+$ T细胞升高是显著的(图5,6,和12)。然而,PD-L1(它是IFN- γ 响应基因)的上调仅仅在一名患者(其展现PR)中通过免疫组织化学检测到(图5)。相反且出乎意料的是,在贝伐珠单抗和组合治疗二者后观察到MHC-I染色的伴随升高(图5和6)。抗VEGF抗体疗法对MHC-I的调控先前没有记载且并非一贯与 $CD8^+$ T细胞升高相关。先前的研究发现低氧与经由HIF-1 α 升高的MHC-I表达有联系(Ghosh et al.Mol.Cell.Biol.33:2718-2731,2013)。

[0686] 为了解决组合疗法后 $CD8^+$ T细胞密度升高是否归于增强的肿瘤内增殖或升高的运输,采用CD8与增殖标志物Ki67的双重免疫组织化学染色。 $Ki67^+/\text{CD8}^+$ 细胞对 $Ki67^-/\text{CD8}^+$ 细胞的比在治疗时保持不变(图7,13,14A-14C,15A-15C,和16A-16C),提示 $CD8^+$ T细胞升高不是由于增强的肿瘤内增殖,而是由于升高的增殖中 $CD8^+$ T细胞运输和浸润。

[0687] 实施例4:组合疗法后抗原特异性T细胞应答的表征

[0688] 为了确认肿瘤内 $CD8^+$ T细胞的升高是否是由于升高的运输,通过流式细胞术测定外周中的细胞群体的表型。使用含有先前描述的RCC肿瘤抗原肽(表18)的HLA-A2六聚物来测定患者血液中是否存在抗原特异性T细胞及这些细胞群体是否随治疗而变化。在10名患者中,只有两名HLA-A2阳性患者在治疗前时间点时对于Dex-APC通道中的细胞呈阳性(图19)。在这两名患者中,只有患者6展现肿瘤内 $CD8^+$ T细胞升高。有趣的是,到组合治疗后时间点时患者6的Dex-APC阳性染色降低至少3倍,但是没有显示肿瘤内 $CD8^+$ T细胞升高的患者2没有。这些变化可提示自外周入肿瘤的RCC抗原特异性T细胞运输。

[0689] 基因表达数据还指示在治疗时患者肿瘤中数种其它趋化因子和趋化因子受体升

高(图20)。最显著的变化发生于Fractalkine(CX3CL1),已知它在炎性或低氧环境中在激活的内皮细胞的膜上表达(Szukiewicz et al.Mediators Inflamm.2013:437576,2013; Umehara et al.Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.24:34-40,2004)。

[0690] Fractalkine的受体,CX3CR1,已经显示在武装的CD8⁺T细胞(穿孔蛋白⁺/粒酶B⁺)上表达(Nishimura et al.J.Immunol.168:6173-6180,2002)。在本研究中,CX3CR1在组合治疗后在外周CD8⁺T细胞上调(图13)。而且,大多数六聚物阳性细胞(图19)还表达CX3CR1(患者2和6分别为84%和100%;图16)。治疗时肿瘤中Fractalkine和其它趋化因子和CD8⁺T细胞上CX3CR1的协同上调提示CD8⁺T细胞肿瘤浸润升高的一种机制。

[0691] 对肿瘤实施T细胞受体(TCR)测序并自匹配的PBMC分选CD8⁺T细胞以调查T细胞进入肿瘤的运输和T细胞全集中由治疗诱导的变化。来自患者3和6的治疗前和治疗时TIL的头等克隆的比较显示一些克隆在治疗时得到保留(图21A-23C和22)。有克隆在单独的贝伐珠单抗后出现而其它克隆仅仅在组合疗法之后浮现。还有克隆在治疗前肿瘤中检测到但在治疗时肿瘤中没有检测到。总之,肿瘤内T细胞组成中的这些动态变化提示抗肿瘤T细胞应答在治疗时进化。

[0692] 对来自分选的外周CD8⁺T细胞的TCR序列的评价显示许多头等克隆在治疗前和治疗时样品之间得到维持,但是在PBMC较之治疗时TIL中找到的克隆之间也有一些交叠(图23A和23B)。特别地,患者2的PBMC和TIL之间没有共享的克隆,该患者中的肿瘤内CD8⁺T细胞在治疗时没有升高。对于患者3和6,有一些克隆在PBMC和TIL之间以相似频率存在。对Adaptive Public Clone Database的blast揭示一些头等PBMC克隆有可能识别病毒抗原,但是这些克隆中只有一些在TIL中检测到,进一步提示肿瘤抗原特异性T细胞可迁移入肿瘤(图24)。治疗时TIL中的绝大多数头等克隆在血液中以低得多的水平存在而血液中的大多数优势克隆在肿瘤中检测不到。因为头等克隆的相对比例在PBMC中与TIL相比没有得到维持,这可提示肿瘤中由组合治疗诱导的CD8⁺T细胞升高经由选择性运输机制发生。还可能的是浸润是非偏移的且有抗原特异性T细胞在肿瘤中的停留。

[0693] 实施例5:与舒尼替尼单一疗法相比对阿特珠单抗单一疗法和贝伐珠单抗和阿特珠单抗组合疗法的差异响应的分子关联

[0694] 实施II期临床研究IMmotion150(NCT01984242)来评估具有先前未治疗的转移性肾细胞癌(mRCC)的患者中与舒尼替尼相比单独或与贝伐珠单抗组合的阿特珠单抗的安全性和耐受性。还实施了整合肿瘤基因组分析来关联分子生物标志物与在该II期研究中观察到的临床结局。

[0695] 在II期IMmotion150研究中通过免疫组织化学(IHC)使用抗人PD-L1家兔单克隆抗体SP142评估肿瘤浸润性免疫细胞(IC)上的PD-L1状态并使用相同的IHC评分标准评分(IC1/2/3= $\geq 1\%$ 的肿瘤浸润性淋巴细胞呈PD-L1阳性;IC2/3= $\geq 5\%$ 的肿瘤浸润性淋巴细胞呈PD-L1阳性)(n=297)。可以如国际专利申请公开文本No.WO 2016/183326和WO 2016/196298中所述评估PD-L1状态。还实施通过全外显子组测序(WES)的突变评估和通过RNA-Seq的基因表达分析(n=263)。对于基因表达分析,对于T效应和IFN γ 响应(Teff)基因(CD8A,IFNG,PRF1,EOMES,和PD-L1),以及对于血管发生相关(Ang)基因(VEGFA,KDR,ESM1,PECAM1,ANGPTL4,和CD34),和髓样炎症相关(髓样)基因(IL6,CXCL1,CXCL2,CXCL3,CXCL8,和PTGS2)评估基因表达水平。经由独立审查机构(IRF)评估遵照RECIST v.1.1涉及无进展

存活 (PFS) 评估处于低表达水平 (即低于所评估的Teff基因的的中值表达水平; “Teff低”) 和高表达水平 (即处于或高于所评估的Teff基因的的中值表达水平; “Teff高”) 的Teff基因。还经由IRF评估遵照RECIST v.1.1涉及PFS评估处于低表达水平 (即低于所评估的Ang基因的的中值表达水平; “Ang低”) 和高表达水平 (即处于或高于所评估的Ang基因的的中值表达水平; “Ang高”) 的Ang基因。还经由IRF评估遵循RECIST v.1.1涉及PFS评估处于低表达水平 (即低于所评估的髓样基因的的中值表达水平; “髓样低”) 和高表达水平 (即处于或高于所评估的髓样基因的的中值表达水平; “髓样高”) 的髓样基因。为了测定中值表达水平, 首先为组中的所有基因的标准化表达计算Z得分。使用所有Z得分在数据集间的的中值水平作为参照水平来鉴定生物标志物高较之生物标志物低亚组。

[0696] 测定出阿特殊单抗+贝伐珠单抗治疗臂中的PD-L1 IC2/3和PD-L1 IC1/2/3患者的PFS相对于舒尼替尼单一疗法臂中的患者的PFS更长。还测定出阿特殊单抗单一疗法臂中的PD-L1 IC2/3患者的PFS相对于舒尼替尼单一疗法臂中的患者的PFS更长。在考虑所评估的基因表达水平时, 发现Teff高表达水平与PD-L1 IHC和阿特殊单抗+贝伐珠单抗治疗臂中的患者的PFS与舒尼替尼单一疗法臂中的患者的PFS相比更高有关 (图31A, 31B, 和32A-32C)。还发现Ang低表达水平与阿特殊单抗+贝伐珠单抗治疗臂中的患者的PFS与舒尼替尼单一疗法臂中的患者的PFS相比改善有关 (图29A)。另一方面, Ang高表达水平与舒尼替尼单一疗法臂中改善的临床活性有关, 但是阿特殊单抗+贝伐珠单抗治疗臂不然 (图29B和30A-30C)。对于依照PD-L1状态, Teff基因表达水平, 和Ang基因表达水平分仓的患者, 在表20中提供阿特殊单抗+贝伐珠单抗和阿特殊单抗治疗臂二者相对于舒尼替尼治疗臂的PFS危害比 (HR) 及95%置信区间 (95%CI)。表20中就PD-L1 IHC而言的数据是未分层的HR。总体响应率 (ORR) 与基因表达亚组中的PFS相关 (图25)。对于依照PD-L1状态分仓和意图治疗 (ITT) 群体中的患者, 表21显示阿特殊单抗+贝伐珠单抗和阿特殊单抗治疗臂二者相对于舒尼替尼治疗臂的分层的PFS HR及95%CI。

[0697] 表20: 与舒尼替尼单一疗法相比对阿特殊单抗+贝伐珠单抗组合疗法或阿特殊单抗单一疗法的PFS响应的分子关联

	PFS HR (95% CI)	Atezo + Bev 较之Sun	Atezo 较之Sun
	PFS HR (95% CI)		
[0698]	PD-L1 IHC IC1/2/3	0.66 (0.41-1.07)	0.97 (0.61-1.55)
	PD-L1 IHC IC2/3	0.36 (0.14-0.88)	0.54 (0.23-1.28)
	Teff高	0.55 (0.32-0.95)	0.85 (0.50-1.43)
	Teff低	1.41 (0.84-2.03)	1.33 (0.76-2.33)
	Ang高	1.36 (0.78-2.36)	1.46 (0.81-2.60)
	Ang低	0.58 (0.35-0.98)	0.75 (0.45-1.25)

[0699] 表21: 与舒尼替尼单一疗法相比对阿特殊单抗+贝伐珠单抗组合疗法或阿特殊单抗单一疗法的PFS响应的分子关联

[0700]	PFS HR (95% CI)	Atezo + Bev 较之Sun	Atezo 较之Sun
	分层的PFS HR (95% CI)		
	ITT	1.00 (0.69-1.45)	1.19 (0.82-1.71)
	PD-L1 IHC IC1/2/3	0.64 (0.38-1.08)	1.03 (0.63-1.67)
	PD-L1 IHC IC2/3	0.34 (0.13-0.91)	0.64 (0.27-1.54)

[0701] 图26显示RCC肿瘤中的血管发生和免疫相关基因的转录组图。可以使用图26中显示的基因的表达水平作为对包括VEGF拮抗剂VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)的抗癌疗法或包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的抗癌疗法的响应的预测性生物标志物。特别是,可使用与血管发生(例如VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGLT4, 和/或CD34), 免疫/抗原呈递(例如CD8A, CD27, INFG, PD-L1 (CD274), FOXP3, EOMES, GZMA, PFR1, PD-1 (PDCD1), CLTA4, TIGIT, GZMB, IDO1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 和/或TAP2), 和髓样炎症(例如CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, IL6, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和/或S100A9)有关的基因来预测对包括VEGF拮抗剂(例如抗VEGF抗体(例如贝伐珠单抗)或VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼)))和PD-L1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)或PD-1结合拮抗剂(例如抗PD-1抗体)的抗癌疗法或包括血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如舒尼替尼,阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))的抗癌疗法的响应。例如, CD8A, CD27, INFG, PD-L1 (CD274), FOXP3, EOMES, GZMA, PFR1, PD-1 (PDCD1), CLTA4, TIGIT, GZMB, IDO1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, PSMB8, PSMB9, TAP1, 和/或TAP2中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平可指示患者可受益于用阿特珠单抗和贝伐珠单抗(或其它VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂)的治疗。在一些情况中, 此类患者可具有CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, IL6, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和/或S100A9中一种或多种的表达水平处于或高于该一种或多种基因的参照水平。在另一个例子中, VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGLT4, 和/或CD34中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平可指示患者可受益于用阿特珠单抗和贝伐珠单抗(或其它VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂)的治疗。在又一个例子中, VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, FLT1, ANGLT4, 和/或CD34中一种或多种的表达水平高于参照水平可指示患者可受益于用舒尼替尼(或另一种血管发生抑制剂(例如VEGF拮抗剂(例如VEGFR抑制剂(例如多靶向性酪氨酸激酶抑制剂(例如阿西替尼,帕唑替尼,或卡博替尼))))))的治疗。在另一个例子中, CXCL1,

CXCL2, CXCL3, CXCL8, IL6, PTGS2, CXCR1, CXCR2, S100A8, 和/或S100A9中一种或多种的表达水平低于该一种或多种基因的参照水平可指示患者可受益于用阿特珠单抗和贝伐珠单抗(或其它VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂)的治疗。

[0702] 将贝伐珠单抗添加至阿特珠单抗(Atezo+Bev)与Teff高/髓样高亚组中改善的PFS有关(图27)。Teff高/髓样高患者中降低的阿特珠单抗单一疗法1L活性提示免疫逃逸的一种潜在机制,其可以通过添加贝伐珠单抗来挽救。在比较阿特珠单抗+贝伐珠单抗治疗臂内的髓样高表达水平与髓样低表达水平时,独立于Teff相关基因,髓样基因与相对较差的PFS结局有关(图28)。在髓样高群体中来自阿特珠单抗+贝伐珠单抗的就PFS而言的治疗益处与舒尼替尼单一疗法没有不同,但是在髓样低群体中与舒尼替尼单一疗法相比改善(图28)。

[0703] 在服用阿特珠单抗或舒尼替尼时进展后,在IMmotion150试验设计中容许与阿特珠单抗+贝伐珠单抗交叉(除了在欧洲不容许阿特珠单抗单一疗法后的交叉)。在经历进展且基于地理位置适格的患者中,在1L舒尼替尼或阿特珠单抗后分别有77%和75%的患者经历交叉。还通过基线肿瘤微环境(TME)基因表达状态分析交叉患者。对于将贝伐珠单抗添加至阿特珠单抗(Atezo+Bev)(n=8)在Teff高/髓样高亚组中观察到就改善的PFS而言类似结果的趋势。

[0704] 总之,这些结果证明可使用本文中描述的生物标志物来预测响应抗癌症疗法(例如包括VEGF拮抗剂和PD-L1轴结合拮抗剂,或多靶向性酪氨酸激酶的抗癌症疗法)的患者,及选择患者进行针对他们的癌症优化的抗癌症疗法。

[0705] 实施例6:单独或与贝伐珠单抗组合的阿特珠单抗较之舒尼替尼:肾细胞癌中的一项随机化2期试验中的功效,安全性和差异响应的分子关联

[0706] 在这个实施例中,连同为了评估本文中描述的生物标志物的预测价值而进行的分子分析的结果描述2期IMmotion150研究的另外的主要临床结果。

[0707] A. 结果

[0708] 研究设计和功效

[0709] 这项2期试验的主要目的是评估与舒尼替尼相比阿特珠单抗+贝伐珠单抗和阿特珠单抗单一疗法的功效。认为100名患者每个臂的样本量和70%事件比率足以评估意向治疗(ITT)以及PD-L1+亚组中的效果大小(包括中值PFS和危害比[HR])。

[0710] 在研究中登记要求在研究治疗前<12个月获得来自患者的肿瘤标本。由中心实验室使用SP142 IHC测定法(VENTANA, Tucson, AZ)对组织前瞻性测试IC上的PD-L1表达。如下定义IC染色:覆盖<1%或缺失,介于≥1%和<5%之间,介于≥5%和<10%之间,或≥10%的肿瘤面积的IC中任何强度的任何可辨别的PD-L1染色。

[0711] 自2014年1月8日至2015年3月16日在研究中登记患者。这份报告反映临床截止日期为2016年10月17日和中值存活随访为20.7个月的数据的结果。所有随机化患者包括在ITT群体中(N=305),用于所有功效分析。安全性分析群体中的患者(n=304)接受多于一剂研究药物。由于在接受研究药物前撤回同意,舒尼替尼臂中的一名患者排除在安全性分析以外(图33)。阿特珠单抗(77.7%)和舒尼替尼(82.2%)比阿特珠单抗+贝伐珠单抗(68.3%)有更高的中止治疗,而疾病进展是所有治疗臂中中止的最常见原因。

[0712] 对于安全性和ITT群体,患者人口统计学在治疗臂间是相当的(表22)。

[0713] 表22:基线人口统计学/患者特征

[0714]		舒尼替尼 n = 101	阿特殊单抗+ 贝伐珠单抗 n = 101	阿特殊单抗 n = 103
	年龄, 中值(范围), y	61 (25-85)	62 (32-88)	61 (27-81)
	男性, n (%)	79 (78%)	74 (73%)	77 (75%)
	Karnofsky性能状态(KPS) ≥ 80 , n (%)	94 (93%)	99 (99%)	101 (99%)
	主要透明细胞组织学, n (%)	96 (96%)	97 (96%)	95 (92%)
	肉瘤样成分, n (%)	14 (14%)	15 (15%)	16 (15%)
	在先肾切除术, n (%)	88 (87%)	88 (87%)	89 (86%)
	纪念Sloan Kettering癌症中心(MSKCC)风险范畴, n (%)			
	有利(0)	21 (21%)	30 (30%)	26 (25%)
	中等(1或2)	70 (69%)	62 (61%)	69 (67%)
	差(≥ 3)	10 (10%)	9 (9%)	8 (8%)
	$\geq 1\%$ IC上的PD-L1表达(PD-L1+), n (%)	60 (59%)	50 (50%)	54 (52%)

[0715] 独立审查机构 (IRF) 评估的功效终点汇总如下。ITT群体中的分层分析显示中值无进展存活 (PFS) 为阿特殊单抗+贝伐珠单抗的11.7个月 (95%CI, 8.4-17.3) 较之舒尼替尼的8.4个月 (95%CI, 7.0-14.0) (HR 1.00; 95%CI, 0.69-1.45) 和阿特殊单抗单一疗法的6.1个月 (95%CI, 5.4-13.6) (HR 1.19; 95%CI, 0.82-1.71较之舒尼替尼; 图34A)。在PD-L1+群体中, 中值PFS为阿特殊单抗+贝伐珠单抗的14.7个月 (95%CI, 8.2-25.1) 较之舒尼替尼的7.8个月 (95%CI, 3.8-10.8) (HR 0.64; 95%CI, 0.38-1.08) 和阿特殊单抗单一疗法的5.5个月 (95%CI, 3.0-13.9) (HR 1.03; 95%CI, 0.63-1.67较之舒尼替尼; 图34B)。客观响应率 (ORR) 分别为阿特殊单抗+贝伐珠单抗, 阿特殊单抗单一疗法, 和舒尼替尼的32% (7%完全响应 [CR], 25%部分响应 [PR]), 25% (11%CR, 14%PR) 和29% (5%CR, 24%PR) (图34C)。在PD-L1+患者中, ORR分别为阿特殊单抗+贝伐珠单抗, 阿特殊单抗单一疗法, 和舒尼替尼的46% (12%CR, 34%PR), 28% (15%CR, 13%PR), 和27% (7%CR, 20%PR) (图34C)。调查人员评估的PFS (图35A和35B), 和IRF评估的PFS之间的一致性对于所有患者为77%且在研究臂之间是相似的。阿特殊单抗+贝伐珠单抗和阿特殊单抗单一疗法较之舒尼替尼而言关键亚组中的PFS在图36A和36B中显示。值得注意的是, 我们对更高PD-L1表达对阿特殊单抗+贝伐珠单抗观察到改善的功效 (PFS) 的趋势, 而且对于阿特殊单抗单一疗法较之舒尼替尼在PD-L1截留 $\geq 5\%$ 处 (未分层分析; 图36A和36B)。

[0716] 安全性

[0717] 导致中止的治疗相关不良事件 (AE) 在9%的阿特殊单抗+贝伐珠单抗臂中的患者, 3%的阿特殊单抗单一疗法臂, 和9%的舒尼替尼臂中发生 (表23)。

[0718] 表23: 毒性概况/安全性汇总

[0719]

	舒尼替尼 n = 100	阿特殊单抗 +贝伐珠单抗 n = 101	阿特殊单抗 n = 103
治疗持续时间, 中值(范围), 月	6.7 (0.1-33.1)	阿特殊单抗: 11.8 (0.7-32.7) 贝伐珠单抗: 10.3 (0.0-29.8)	7.6 (0.0-33.1)
所有级别的AE, 任何起因, n (%)	99 (99%)	101 (100%)	101 (98%)
治疗相关AE	96 (96%)	91 (90%)	86 (83%)
3/4级AE, 任何起因, n (%)	69 (69%)	64 (63%)	41 (40%)
治疗相关3/4级AE	57 (57%)	40 (40%)	17 (17%)
导致死亡的AE, n (%) ^a	2 (2%)	3 (3%)	2 (2%)
导致死亡的治疗相关AE ^a	2 (2%)	1 (1%)	0
导致退出治疗的AE, n (%)	10 (10%)	15 (15%)	7 (7%)
导致退出治疗的治疗相关AE	9 (9%)	9 (9%)	3 (3%)
导致剂量改变或中断的AE, n (%)	70 (70%)	61 (60%)	28 (27%)
^a 舒尼替尼臂: 突然死亡(相关), 肠出血(相关)。阿特殊单抗臂: 嗜血细胞性组织细胞增多症, 下呼吸道感染。阿特殊单抗+贝伐珠单抗臂: 颅内出血(相关), 出血, 肺炎。			

[0720] 在阿特殊单抗+贝伐珠单抗组中,蛋白尿是导致治疗中止的最常见相关AE (5%)。对于舒尼替尼,导致治疗中止的最常见相关AE是血液肌酐升高和掌-跖红感觉障碍综合征(各2%)。对于阿特殊单抗单一疗法,肾炎,胰腺炎,和脱髓鞘(各1%)是导致治疗中止的治疗相关AE。图38A和38B显示在阿特殊单抗+贝伐珠单抗和舒尼替尼臂,或阿特殊单抗单一疗法和舒尼替尼臂中以 $\geq 20\%$ 的频率发生的所有起因AE,两个臂之间有 $\geq 5\%$ 的发生率差异。特别感兴趣的选定AE在下文表24中显示,而在 $\geq 20\%$ 的三个臂任一的患者中发生的所有AE在表25中显示。

[0721] 表24:特别感兴趣的选定AE

[0722]

n (%)	舒尼替尼 n = 100	Atezo + Bev n = 101	Atezo n = 103	舒尼替尼 n = 100	Atezo + Bev n = 101	Atezo n = 103
	所有级别			3/4级		
肺炎	0	0	1 (1%)	0	0	0
结肠炎	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0
肝酶升高 /肝炎	20 (20%)	16 (16%)	9 (9%)	4 (4%)	4 (4%)	3 (3%)
TSH降低 /甲状腺 机能减退	20 (20%)	23 (23%)	15 (15%)	0	0	0
TSH升高 /甲状腺 机能亢进	6 (6%)	7 (7%)	5 (5%)	0	0	0
血液皮质 醇降低 /肾上腺 功能不全	0	3 (3%)	0	0	1 (1%)	0

[0723] 表25: 在 $\geq 20\%$ 的任何臂中的患者中发生的所有AE

[0724]

优选项	舒尼替尼 (n = 100)	Atezo (n = 103)	Atezo + Bev (n = 101)
任何AE	99 (99.0%)	101 (98.1%)	101 (100.0%)
疲劳	70 (70.0%)	49 (47.6%)	60 (59.4%)
关节痛	18 (18.0%)	15 (14.6%)	38 (37.6%)
高血压	35 (35.0%)	6 (5.8%)	37 (36.6%)
蛋白尿	9 (9.0%)	8 (7.8%)	36 (35.6%)
腹泻	59 (59.0%)	17 (16.5%)	34 (33.7%)
恶心	45 (45.0%)	19 (18.4%)	36 (35.6%)
头痛	23 (23.0%)	15 (14.6%)	33 (32.7%)
便秘	30 (30.0%)	14 (13.6%)	28 (27.7%)
鼻衄	12 (12.0%)	2 (1.9%)	28 (27.7%)
疹	13 (13.0%)	21 (20.4%)	22 (21.8%)
瘙痒	10 (10.0%)	16 (15.5%)	22 (21.8%)
食欲减退	29 (29.0%)	10 (9.7%)	22 (21.8%)
发热	12 (12.0%)	25 (24.3%)	21 (20.8%)
呕吐	20 (20.0%)	9 (8.7%)	19 (18.8%)
咳嗽	25 (25.0%)	23 (22.3%)	19 (18.8%)
粘膜炎症	33 (33.0%)	4 (3.9%)	15 (14.9%)
口炎	25 (25.0%)	3 (2.9%)	13 (12.9%)
味觉障碍	30 (30.0%)	3 (2.9%)	12 (11.9%)
掌-跖红感觉障碍综合征综合征	40 (40.0%)	-	3 (3.0%)
感染和侵袭	32 (32.0%)	42 (40.8%)	63 (62.4%)

[0725] 临床结局的分子关联

[0726] 我们进行了研究来评估与RCC中的疾病和肿瘤免疫生物学有关的分子生物标志物和它们与每个治疗组内的和治疗组之间的临床结局的联系。生物标志物亚组中的人口统计学和基线特征一般与ITT群体中的那些一致(表26)。

[0727] 表26: ITT和生物标志物可评估群体中的人口统计学和基线特征

[0728]

协变量		ITT (%)	RNAseq (%)	WES (%)
男性		230 (75)	201 (76)	154 (74)
在先肾切除术		265 (87)	233 (89)	189 (91)
有肝转移		73 (24)	66 (25)	47 (23)
PD-L1+		172 (56)	157 (60)	128 (62)
MSKCC	有利	77 (25)	59 (22)	47 (23)
	中等	201 (66)	181 (69)	148 (71)
	差	27 (9)	23 (9)	13 (6)
Fuhrman等级	1级	5 (2)	5 (2)	4 (2)
	2级	38 (12)	32 (12)	30 (14)
	3级	80 (26)	72 (27)	54 (26)
	4级	73 (24)	63 (24)	51 (25)
	N/A	109 (36)	91 (35)	69 (33)

[0729] 263份可评估治疗前肿瘤中与RCC和免疫生物学有关的基因的热图(图38A)显示基于血管发生(Angio),免疫(包括T效应存在和功能,IFN- γ 应答,检查点抑制剂,和抗原呈递),和髓样炎症相关基因的相对表达水平的独特生物学亚组。具有Angio基因签名的高表达的亚组(Angio^高)特征在于如通过CD31 IHC评估的相对更高的血管密度(图38B),而具有T效应(Teff)基因签名的高表达的亚组(Teff^高)与通过IHC得到的IC上PD-L1的蛋白质表达(图38C)和CD8 T细胞浸润(图38D)正相关,指示预先存在的适应性抗肿瘤免疫力。另外,观察到Teff^高和Teff^低亚组内与髓样炎症有关的基因的差异表达,提示这些肿瘤的进一步功能细分类(图38A)。每个治疗臂内和治疗臂之间这些生物学亚组中临床结局的联系在表27中显示。下面的比较代表更大分析的一个子集。如果PFS评估的HR的95%CI不跨越1且如果ORR比较的95%CI不交叠的话,讨论生物标志物与临床结局的联系。

[0730] 表27:生物标志物亚群中的PFS HR

[0731]

	臂间分析			臂内分析		
	Atezo+Bev 对 舒尼替尼	Atezo 对 舒尼替尼	Atezo+Bev 对 Atezo	Atezo+Bev	舒尼替尼	Atezo
PFS, HR (95% CI)						
亚群						
Angio ^高	1.36 (0.78-2.36)	1.46 (0.81-2.60)	0.93 (0.54-1.60)	Angio ^高 对Angio ^低		
Angio ^低	0.59 (0.35-0.98)	0.75 (0.45-1.25)	0.78 (0.46-1.33)	0.90 (0.54-1.51)	0.31 (0.18-0.55)	0.74 (0.42-1.28)
Teff ^高	0.55 (0.32-0.95)	0.85 (0.50-1.43)	0.65 (0.37-1.14)	Teff ^高 对Teff ^低		
Teff ^低	1.41 (0.85-2.36)	1.33 (0.76-2.33)	1.06 (0.63-1.79)	0.50 (0.30-0.86)	1.31 (0.77-2.23)	0.83 (0.48-1.45)
髓样 ^高	1.31 (0.79-2.17)	2.03 (1.21-3.40)	0.64 (0.39-1.06)	髓样 ^高 对髓样 ^低		
髓样 ^低	0.57 (0.33-0.99)	0.53 (0.30-0.96)	1.07 (0.59-1.93)	1.71 (1.01-2.88)	0.82 (0.48-1.39)	2.98 (1.68-5.29)
Teff ^高 髓样 ^高	0.45 (0.20-1.05)	1.81 (0.92-3.58)	0.25 (0.10-0.60)	Teff ^高 髓样 ^高 对Teff ^高 髓样 ^低		
Teff ^高 髓样 ^低	0.6 (0.28-1.31)	0.47 (0.20-1.09)	1.29 (0.57-2.90)	0.80 (0.34-1.87)	1.10 (0.53-2.29)	3.82 (1.70-8.60)

[0732] 为了确定高血管发生性肿瘤是否更多地响应抗血管发生疗法,我们调查每个治疗臂中Angio基因签名与临床结局的联系。在舒尼替尼治疗臂内Angio基因签名基于中值签名得分的高表达与改善的ORR (Angio^高中的45%对Angio^低中的10%,图38E)和PFS (HR 0.31; 95%CI, 0.18-0.55;图38E)有关。当在治疗臂之间评估时,在Angio^高亚组在阿特珠单抗+贝伐珠单抗和舒尼替尼臂之间或在阿特珠单抗单一疗法和舒尼替尼臂之间中没有观察到PFS的明显差异(图38H)。在Angio^低亚组中,阿特珠单抗+贝伐珠单抗较之舒尼替尼展现改善的PFS (HR 0.59; 95%CI, 0.35-0.98;图38G)。

[0733] 我们接下来询问预先存在的如通过Teff基因签名的表达鉴定的免疫应答的存在是否与对含有免疫疗法的方案的临床益处有关。在阿特珠单抗+贝伐珠单抗臂内基于中值签名得分的高Teff基因签名表达较之低Teff基因签名表达与改善的ORR (Teff^高中的50%对Teff^低中的16%;图38I)和PFS (HR 0.50; 95%CI, 0.30-0.86;图38J)有关(图38J)。当在治疗臂之间比较时,高Teff基因签名表达对于阿特珠单抗+贝伐珠单抗较之舒尼替尼与改善的PFS有关 (HR 0.55; 95%CI: 0.32-0.95,图38L)。

[0734] 因为髓样炎症与抗肿瘤适应性T细胞应答的遏制有关,我们接下来调查髓样炎症签名对临床结局的贡献。基于中值签名得分的高髓样炎症基因签名表达(髓样^高)与阿特珠单抗单一疗法臂中缩短的PFS有关 (HR 2.98; 95%CI, 1.68-5.29),而且以较低的程度与阿特珠单抗+贝伐珠单抗臂中缩短的PFS有关 (HR 1.71; 95%CI, 1.01-2.88),但是在舒尼替尼臂中不然(表27)。当在治疗臂之间比较时,髓样^高对于阿特珠单抗单一疗法较之舒尼替尼与更差的PFS有关 (HR 2.03; 95%CI, 1.21-3.40);然而,在阿特珠单抗+贝伐珠单抗较之舒尼替尼之间没有观察到这一点(表27)。

[0735] 在评估区分阿特珠单抗+贝伐珠单抗较之舒尼替尼的临床活性的基因表达签名以外,我们调查可能区分阿特珠单抗+贝伐珠单抗较之阿特珠单抗单一疗法的活性的基因表达概况。当在相应的二分表达亚组之间评估时,Teff,Angio,或髓样炎症(髓样)基因表达签名并不区分阿特珠单抗+贝伐珠单抗较之阿特珠单抗单一疗法的活性(表27)。三种基因签名的热图(图38A)显示发炎(Teff^高)范畴的mRCC肿瘤内一个独特群体的髓样^高肿瘤。我们询

问这个亚组的Teff^高肿瘤内髓样炎症的存在是否影响三种疗法的临床结局。阿特珠单抗单一疗法在Teff^高髓样^高肿瘤中具有与Teff^高髓样^低肿瘤相比更差的活性 (HR 3.82;95%CI, 1.70-8.60;表27)。当在治疗臂之间比较时,阿特珠单抗+贝伐珠单抗显示与相比阿特珠单抗单一疗法改善的PFS (HR 0.25;95%CI,0.10-0.60;图38N)。在Teff^高髓样^低亚组中在阿特珠单抗+贝伐珠单抗和阿特珠单抗单一疗法之间没有观察到PFS的明显差异(图38M)。

[0736] B. 讨论

[0737] 就我们所知,IMmotion150是第一项评估抗血管发生剂和免疫检查点抑制剂的组合在初次治疗mRCC患者中的临床活性的随机化研究。它与其它正在进行的在未治疗的mRCC中调查检查点抑制的随机化试验的区别在于包括PD-L1/PD-1抑制剂单一疗法臂。与最常应用的肾癌疗法,舒尼替尼相比,阿特珠单抗+贝伐珠单抗的组合在具有在≥1%的IC上表达PD-L1的肿瘤的患者亚组中产生令人鼓舞的功效(54%的登记患者)。会在一项随机化3期研究(IMmotion151,NCT02420821)中进一步评估这一发现。阿特珠单抗还在作为单一药剂施用时代现抗肿瘤活性且得到较好耐受。值得注意的是,对阿特珠单抗单一疗法观察到的高响应率(包括完全响应)支持它的临床功效,包括在具有切除的高风险RCC的患者的辅助设置中(IMmotion010,NCT03024996)。阿特珠单抗+贝伐珠单抗臂和阿特珠单抗单一疗法臂中的安全性与先前的单独的每一种药物的数据一致,而且导致治疗中止的AE较低。

[0738] 在含有阿特珠单抗的两个臂中功效随着PD-L1 IC表达水平升高而升高的一致趋势强调预先存在的免疫力对于区分阿特珠单抗和阿特珠单抗+贝伐珠单抗与舒尼替尼在mRCC中的活性的相关性。在阿特珠单抗+贝伐珠单抗臂中尤其如此,其中贝伐珠单抗看来增强免疫原性肿瘤中的抗肿瘤活性(图38N)。IC上的PD-L1表达的预测相关性得到通过IHC测定的PD-L1 IC与Teff免疫基因签名的强关联进一步支持(图38C)。这些数据支持初次治疗mRCC患者中基于PD-L1 IHC和/或免疫基因表达签名的诊断或富集策略。

[0739] 为了进一步鉴定三个治疗组间差异活性的决定因素,我们询问我们假设在对所研究的治疗方案的响应中发挥作用的三个生物学轴:肿瘤血管发生,预先存在的免疫力,和免疫遏制性髓样炎症。舒尼替尼功效在高度血管发生性肿瘤(Angio^高)中得到增强(图38F)。在Teff^高肿瘤中阿特珠单抗+贝伐珠单抗的组合与舒尼替尼相比改善临床益处(图38L)。阿特珠单抗单一疗法在具有预先存在的免疫力和髓样炎症相关基因的相对更低表达的肿瘤(Teff^高髓样^低)中是有效的,但是在具有伴随的高髓样炎症的免疫原性肿瘤(Teff^高髓样^高)中不太如此。与IL-6,前列腺素,和CXCL8家族的趋化因子的高表达有关的髓样炎症与肿瘤中髓样衍生的抑制细胞(MDSC)的积累和抗肿瘤免疫力的遏制有关,而且VEGF/VEGF受体阻断在临床前肿瘤模型和人癌症中显示减少肿瘤和血液中的MDSC。在免疫遏制的Teff^高髓样^高亚组中与阿特珠单抗单一疗法相比与阿特珠单抗+贝伐珠单抗相关的改善的临床结局(图38N,表27)提示将贝伐珠单抗添加至阿特珠单抗可能克服这些肿瘤中先天性炎症介导的抗性。在这项研究中鉴定的分子亚组预期具有区别性特征,对于在VEGF表达可能有助于肿瘤免疫遏制的一系列癌症间应用基于抗血管发生和检查点抑制剂的疗法有潜在广泛相关性。值得注意的是,一项最近的在NSCLC中调查化学疗法与阿特珠单抗+贝伐珠单抗组合的研究报告较之单独的化学疗法和贝伐珠单抗改善的功效。阿特珠单抗+贝伐珠单抗的组合还处于在肝细胞癌,胃,和卵巢癌中评估(分别是NCT02715531,NCT02715531,和NCT03038100)。

[0740] 总体,来自IMmotion150的数据指示与舒尼替尼相比阿特珠单抗+贝伐珠单抗可能

特别增强具有预先存在的抗肿瘤免疫力(如通过高Teff得分和PD-L1 IC表达测定的)的患者中的PFS益处。另外,扩展我们对肾癌的生物学理解和鉴定受益于舒尼替尼,阿特珠单抗,或阿特珠单抗+贝伐珠单抗的组合患者群体的综合性生物标志物分析可能能够实现mRCC患者中的个性化疗法。而且,我们的发现将髓样炎症鉴定为可以通过添加贝伐珠单抗来克服的mRCC中对阿特珠单抗单一疗法的先天抗性的一种潜在机制。

[0741] C. 方法

[0742] 研究设计和结局

[0743] IMmotion150是在96个机构中进行的一项2期,多中心,随机化,开放标签研究,设计用于评估安全性和提供阿特珠单抗+贝伐珠单抗较之舒尼替尼,和阿特珠单抗单一疗法较之舒尼替尼的活性的初步证据,以及告知3期试验的研究设计(IMmotion151; NCT02420821)。样本量是大约100名患者每个臂,而且认为70%事件率足以评估ITT和PDL1+亚组中的效果大小(包括中值PFS和HR)。然而,这项试验不会具有足够的效力以5%的统计学显著 α (I型) 误差水平检测治疗臂之间临床上有意义的差异。例如,对于两个比较臂中的140例事件,只有56%效力以5%显著性水平检测HR=0.7。

[0744] 原始主要终点是ITT群体中由IRF得到的遵照1.1版实体瘤中响应评估标准(RECIST v1.1)的PFS。虽然患者以IC上的 $\geq 5\%$ PD-L1表达分层,但是PD-L1阳性的定义基于1a期数据自IC上的 $\geq 5\%$ 修订至 $\geq 1\%$ PD-L1表达,而且修改研究方案以产生IC上的PD-L1表达作为IRF评估的PFS的一项共同主要终点。这项修改很可能有助于治疗臂之间PD-L1+患者数目的轻微失衡(舒尼替尼,59%;阿特珠单抗,52%;阿特珠单抗+贝伐珠单抗,50%;表22)。次要终点包括调查人员(INV)评估的PFS,ORR,和遵照RECIST v1.1的响应的持续时间(DOR),总体存活(OS),患者报告的结局,和安全性。关键探索性目标包括评估预测性和预后性探索性生物标志物的表达之间的相关性和它们与疾病状态和如通过ORR和PFS定义的疗效的联系。所有数据遵照IRF评估来报告,除非另有说明。

[0745] 参与者

[0746] 适格患者年龄 ≥ 18 岁,具有 ≥ 70 的Karnofsky性能得分,且具有不可切除的晚期或具有先前未用任何RCC全身药剂治疗的透明细胞组织学和/或肉瘤样组织学的成分的mRCC。要求患者具有足够的血液学和终末器官功能。如果患者具有已知的活动性脑或脊髓转移,未控制的胸膜/心包积液或腹水,或未控制的高钙血的话,排除他们。

[0747] 随机化和掩蔽

[0748] 在获得知情同意书并确定适格性后,研究地点自交互式语音/Web响应系统(IxRS)获得每位患者的识别号和治疗指派。随机化时的分层因素包括纪念Sloan Kettering癌症中心(MSKCC)风险范畴(低,中,或高风险)(Motzer et al. J. Clin. Oncol. 17:2530-2540, 1999),在先肾切除术(是或否),和如通过使用SP142测定法的IHC染色测定的PD-L1状态(IC上 $\geq$ 或 $< 5\%$ PD-L1表达)。使用分层置换区组随机化以1:1:1比将患者指派至三个治疗臂之一:阿特珠单抗+贝伐珠单抗,阿特珠单抗,或舒尼替尼。研究是开放标签的且分配是未掩蔽的。

[0749] 规程

[0750] 研究治疗由阿特珠单抗1200mg固定静脉内给药+贝伐珠单抗15mg/kg每三周,阿特珠单抗1200mg固定静脉内给药每三周,或舒尼替尼50mg/天口服四周,继以休息两周组合。

在疾病进展(如由调查人员遵照RECIST v1.1评估的)时,在一些地区(欧洲没有选择)随机化至阿特殊单抗单一疗法或舒尼替尼的患者可选择交叉并接受阿特殊单抗+贝伐珠单抗组合。在不可接受的毒性缺失下,继续用组合的治疗直至进展性疾病的证据。在允许的情况下,含阿特殊单抗臂中的患者可超出遵照RECIST v1.1的疾病进展继续治疗直至缺乏临床益处;非欧洲国家的患者可在遵照RECIST v1.1的疾病进展后的任何时间交叉至阿特殊单抗+贝伐珠单抗疗法,前提是满足所有适格性标准。

[0751] 在研究期间,每个周期持续六周(42天),而且收集肿瘤测量和存活状态的数据用于评估遵照RECIST v1.1的PFS,里程碑PFS(在24,52,和76周),OS,和ORR。肿瘤评估发生于基线和周期1第1天后每12周±5个工作日,或如果有临床指示的话更加频繁。大约每三个月对中止一线治疗或交叉治疗的患者跟踪存活,直至死亡,撤回同意,失去随访,或研究终止。因除了疾病进展(例如毒性)以外的原因而中止研究治疗的患者继续经历安排的肿瘤评估(每12周)直至死亡,遵照RECIST v1.1的疾病进展,撤回同意,或研究终止,以第一个发生者为准。

[0752] 统计分析

[0753] 使用Kaplan-Meier方法学来评估每个治疗臂的中值PFS,并生成Kaplan-Meier曲线。当在用阿特殊单抗+贝伐珠单抗和用舒尼替尼治疗的患者中或在用单独的阿特殊单抗和用舒尼替尼治疗的患者中发生140例INV-PFS事件时触发主要分析,以后发生者为准。使用分层Cox比例危害模型确定HR估值和它们的95%CI。分层因子包括在先肾切除术,肿瘤PD-L1状态,和MSKCC得分,而且是基于来自电子病例报告表的数据确定的;如果此类数据缺失,使用在随机化时通过IxRS收集的数据。由中心实验室使用SP142 IHC测定法(VENTANA, Tucson, AZ)对肿瘤标本前瞻性测试IC上的PD-L1表达。IC染色定义如下:IC中任何可辨别的任何强度的PD-L1染色覆盖<1%或缺失(IC0),介于≥1%和<5%之间(IC1),介于≥5%和<10%之间(IC2),或≥10%(IC3)的肿瘤面积由肿瘤细胞占据,与肿瘤内,和邻近肿瘤周促结缔组织增生性基质有关。

[0754] 基因表达分析

[0755] 使用TRUSEQ® RNA Access技术(ILLUMINA®)为263名患者生成全转录组概况。首先将RNAseq读出与核糖体RNA序列比对以去除核糖体读出。使用2013-10-10版GSNAP(Wu et al., Bioinformatics 26:873-881, 2010; Wu et al., Methods Mol. Biol. 1418: 283-334, 2016)将剩余读出与人参照基因组(NCBI Build 38)比对,容许每75个碱基的序列最多两处错配(参数: '-M 2 -n 10 -B 2 -i 1 -N 1 -w 200000 -E 1 --pairmax-rna=200000--clip-overlap)。为了量化基因表达水平,使用由R/Bioconductor包基因组比对(Lawrence et al., PLoS Comput. Biol. 9:e1003118, 2013)提供的功能计算定位至每种RefSeq基因的外显子的读出的数目。

[0756] 基因签名定义如下:Angio: VEGFA, KDR, ESM1, PECAM1, ANGPTL4, 和CD34;Teff: CD8A, EOMES, PRF1, IFNG, 和CD274;髓样炎症(髓样): IL-6, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL8, 和PTGS2。

[0757] 为了计算这些签名每一种的得分,首先使用edgeR的标准化因子将计数标准化,继而滤出具有低覆盖率(即在至少十分之一的可得样品中未达到0.25CPM(每百万的计数))的基因并使用limma的voom(Ritchie et al. Nucleic Acids Res. 43:e47, 2015)进行log₂换

算。对于每份样品,然后计算给定签名中的所有基因的平均表达,作为样品的签名得分报告。对于每种基因签名,基于所有肿瘤的中值基因签名得分将患者分成两组:高基因签名表达定义为处于或高于中值水平的表达,而低基因签名表达定义为低于中值的表达。

[0758] 对于热图(图38A),将每位患者放置入所有三种基因表达签名的高或低组:Angio, Teff和髓样(基于中值表达,如上文描述的)。随后,通过这三组的组合对患者分类:首先显示通过髓样低/高分类的Teff^高,Angio^低患者;然后显示通过髓样高/低分类的Teff^高,Angio^高患者;然后显示通过髓样低/高分类的Teff^低,Angio^高患者;最后显示通过髓样高/低分类的Teff^低,Angio^低患者。还有,基于生物学功能预先确定基因的排序。显示Z得分换算的标准化计数。

[0759] 生物标志物联系分析

[0760] 为了测试连续变量和二元性状之间的联系(例如图38B和38D),使用双尾t检验。否则,为了测试连续变量和具有多于两个水平的范畴变量之间的联系(例如图38C),使用ANOVA计算似然比检验P值。为了测试两个连续变量之间的联系,计算Pearson相关系数。

[0761] 报告的所有P值仅仅用于描述性目的,而且没有为了多重检验进行调整。如果用于PFS评估的HR的95%CI没有跨越1且如果用于ORR比较的95%CI不交叠的话,上文进一步讨论了生物标志物与临床结局的联系。

[0762] VII. 其它实施方案

[0763] 虽然为了清楚理解的目的已经通过举例说明较为详细地描述了前述发明,但是描述和例子不应解释为限制本发明的范围。通过援引明确完整收录本文中引用的所有专利和科学文献的公开内容。

[0001]	序列表
[0002]	<110> 基因泰克公司(Genentech, Inc.)
[0003]	豪夫迈·罗氏有限公司(F. Hoffmann-La Roche AG)
[0004]	<120> 用于癌症的诊断和治疗方法
[0005]	<130> 50474-164W04
[0006]	<150> US 62/572,979
[0007]	<151> 2017-10-16
[0008]	<150> US 62/514,680
[0009]	<151> 2017-06-02
[0010]	<150> US 62/465,547
[0011]	<151> 2017-03-01
[0012]	<160> 82
[0013]	<170> PatentIn version 3.5
[0014]	<210> 1
[0015]	<211> 1975
[0016]	<212> RNA
[0017]	<213> 人(Homo sapiens)
[0018]	<400> 1
[0019]	acuuuuccccc cucggcgccc caccggcucc cgcgcgccuc ccucgcgcc cgagcuucga 60
[0020]	gccaaagcagc guccugggga gcgcgucaug gccuuaccag ugaccgccuu gcuccugccg 120
[0021]	cuggccuugc ugcuccacgc cgccaggccg agccaguucc gggugucgcc gcuggaucgg 180
[0022]	accuggaacc ugggcgagac aguggagcug aagugccagg ugcugcuguc caaccgacg 240
[0023]	ucgggcugcu cguggcucu ccagccgcgc ggcgcgcgcc ccaguccac cuuccuccua 300
[0024]	uaccucuccc aaaacaagcc caaggcgccc gaggggcugg acaccagcg guucucgggc 360
[0025]	aagagguugg gggacacuu cguccuacc cugagcgacu uccgccgaga gaacgagggc 420
[0026]	uacuauuuu gcucggcccu gagcaacucc aucauguacu ucagccacuu cgugccgguc 480
[0027]	uuccugccag cgaagccac cagcagcca gcgccgcgac caccaacacc ggcgccacc 540
[0028]	aucgcgucgc agccccuguc ccugcgcca gaggcgugcc ggccagcggc gggggcgca 600
[0029]	gugcacacga gggggcugga cuucgccugu gauaucuaca ucugggcgcc ccuggccggg 660
[0030]	acuugugggg uccuucuccu gucacuguu aucacccuu acugcaacca caggaaccga 720
[0031]	agacguguuu gcaaaugucc ccggccugug gucaaaucgg gagacaagcc cagccuuucg 780
[0032]	gcgagauacg ucuaccucg ugcaacagcc acuacauuac uucaaacuga gauccuuccu 840
[0033]	uuugagggag caaguccuuc ccuuucauu uuuccagucu uccuccugu guauucauu 900
[0034]	ucaugauuau uauuuuagug ggggcggggu gggaaagau acuuuuucuu uauguguuug 960
[0035]	acgggaaaca aaacuaggua aaauacag uacaccaca gggucacaau acuguugugc 1020
[0036]	gcacaucgcg guagggcgug gaaaggggca ggccagagcu acccgagag uucucagaau 1080
[0037]	caugcugaga gacugggagg cacccaugcc aucucaaccu cuccccgcc cguuuuaca 1140
[0038]	agggggaggc uaaagcccag agacagcuug aucaaaggca cacagcaagu cagggguugga 1200
[0039]	gcaguagcug gagggaccuu guuccccagc ucagggcucu uuccuccaca ccuucaggu 1260
[0040]	cuuucuuucc gagggcccug ucucaggug aggugcuuga gucuccaac gcaagggaac 1320
[0041]	aaguacuucu ugauaccugg gauacuguc ccagagccuc gaggagguaa ugaauuaag 1380

[0042]	aagagaacug ccuuggcag aguucuaaua uguaaacaau aucagacuuu uuuuuuuuau	1440
[0043]	aaucaagccu aaaauuguau agaccuaaaa uaaaaugaag uggugagcuu aaccucggaa	1500
[0044]	aaugaaucce ucuaucucua aagaaaaucu cugugaaacc ccuacgugga ggcggauug	1560
[0045]	cucucccagc ccuugcauug cagaggggcc caugaaagag gacaggcuac cccuuuacaa	1620
[0046]	auagaauuug agcaucagug agguuaaacu aaggcccucu ugaauucucug aaauugagau	1680
[0047]	acaacaugu uccugggauc acugaugacu uuuuauacuu uguaaagaca auuguuggag	1740
[0048]	agccccucac acagccugc ccuccgcua acuagcagau acagggauga ggcagaccug	1800
[0049]	acucucuuaa ggaggcugag agcccaaacu gcugucccaa acaugcacuu ccuugcuuaa	1860
[0050]	gguaugguac aagcaaugcc ugcccawugg agagaaaaaa cuuaaguaga uaaggaaaua	1920
[0051]	agaaccacuc auaauucuuc accuuaggaa uaauuccug uuaauauggu guaca	1975
[0052]	<210>	2
[0053]	<211>	235
[0054]	<212>	PRT
[0055]	<213>	人 (Homo sapiens)
[0056]	<400>	2
[0057]	Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
[0058]	1 5 10 15	
[0059]	His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr	
[0060]	20 25 30	
[0061]	Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser	
[0062]	35 40 45	
[0063]	Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala	
[0064]	50 55 60	
[0065]	Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala	
[0066]	65 70 75 80	
[0067]	Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp	
[0068]	85 90 95	
[0069]	Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr	
[0070]	100 105 110	
[0071]	Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe	
[0072]	115 120 125	
[0073]	Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg	
[0074]	130 135 140	
[0075]	Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg	
[0076]	145 150 155 160	
[0077]	Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly	
[0078]	165 170 175	
[0079]	Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr	
[0080]	180 185 190	
[0081]	Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His	
[0082]	195 200 205	
[0083]	Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser	

[0084]	210	215	220
[0085]	Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val		
[0086]	225	230	235
[0087]	<210> 3		
[0088]	<211> 2061		
[0089]	<212> RNA		
[0090]	<213> 人 (Homo sapiens)		
[0091]	<400> 3		
[0092]	augcaguugg gagagcagcu cuuggugagc ucagugaacc ugccugggcg gcacuucuaac	60	
[0093]	ccgcuggaga gugcgcgagg cggcagcggc gggagcgcug gccaccuccc cagcgcggcc	120	
[0094]	cccucuccuc agaaguugga cuuaggcaaa gcguccaaga aguuuuccgg cagucucucc	180	
[0095]	ugcgaggcgg ugagcgggga gccugcagcc gccagcgcag gggccccgc ggccaugcuu	240	
[0096]	agugacaccg acgccgggga cgcauuugcc agcgcugcgg caguggccaa gccggggccc	300	
[0097]	ccggacggcc gcaagggcuc cccugcggg gaggaggagc ugcccuccgc cgcugcagcc	360	
[0098]	gccgccgcg ccgccccgc ggcugcggcc acugcgcgc acuccaugga cagccugagc	420	
[0099]	uccgugcggu acuaccucca gucccccggg ccucaggggg cggagcuggc ugcgcccg	480	
[0100]	ucacucuucc cguaccaggc ggcggcuggg gcgccccacg gaccugugua cccggcuccu	540	
[0101]	aacggggcg gcuaaccua cggcuccaug cugcccccg gcggcuucc cgcggcugcg	600	
[0102]	ugcccaccg ggaggcgca guucggcca ggagccggug cgggcagugg cgcggcggu	660	
[0103]	aucaacggcg ggggcggcg cccgggcacc uaucaguaca gccagggggc uccgcucuac	720	
[0104]	gggccguacc cuggagccgc agcggcgga ucuugcgag gacuggggg ccuggggguu	780	
[0105]	ccaaguucug gcuuccgugc ccacgucuac cugugcaacc ggccucugug gcuaaaauuc	840	
[0106]	caccggcacc aaacugagau gaucauacc aaacagggca ggcgcauguu uccuuucug	900	
[0107]	agcuucaaca uaaacggacu caaccacc gccacuaca auguuuucgu ggaagugguu	960	
[0108]	cuggccgacc cuaaccacug gcgcuccag gggggcaau gggugaccug uggcaaagcc	1020	
[0109]	gacaauaaca ugcagggcaa caaauguau guacaccag agucuccuaa uacugguucc	1080	
[0110]	cacuggauga gacaggagau uucauucggg aaauuaaac ucaccauaa caaaggcgca	1140	
[0111]	aaauaaca acaccagau gauagucuua caauccuac acaauacca accccgacug	1200	
[0112]	cauuuugug aaguacaga ggauggcgug gaggacuuga augagcccuc aaagaccag	1260	
[0113]	acuuuuaccu ucucagaaac gcauuucauu gcagugacug ccuacaaaa caccgauauu	1320	
[0114]	acuaacuaa agauugauca uaaccuuuu gcaaaaggcu ucagagacaa cuaugauca	1380	
[0115]	ucccaucaga uuuguccug aggucguuac ggcguucaau ccuucuccc ggagccuuu	1440	
[0116]	gucaacacuu uaccucaagc ccgcuaauu aauggcgaga gaaccgugcc acagaccaac	1500	
[0117]	ggccuccuuu caccacaaca gagcgaagag guggccaacc cucccagcg guggcuuguc	1560	
[0118]	acgccugucc agcaaccug gaccaacaaa cuagacauca guuccuuga aucugaauu	1620	
[0119]	acuucuagca cauugcucc auauaggcau aaauccuugc ccuucagac aucccaugcc	1680	
[0120]	cugggguaau acccagacc aaccuuuccu gcauaggcag gguggggagg ucgagguuu	1740	
[0121]	uaccagagga agauggcagc uggacuacca uggaccucca gaacaagccc cacuguguuc	1800	
[0122]	ucugaagauc agcucuccaa ggagaaagug aaagagggaa uuggcucuuc uuggauagag	1860	
[0123]	acaccccuu ccuacaauc ucuagauucc aaugauucag gaguauacac cagugcuugu	1920	
[0124]	aagcgaaggc ggcugucucc uagcaacucc aguaauggaa auucaccuc cauaaagugu	1980	
[0125]	ggggacauua augcugaaga guauaguaaa gacaccucaa aaggcauggg aggguaauu	2040	

[0126] gcuuuuuaca caagucccua g 2061
 [0127] <210> 4
 [0128] <211> 686
 [0129] <212> PRT
 [0130] <213> 人(Homo sapiens)
 [0131] <400> 4
 [0132] Met Gln Leu Gly Glu Gln Leu Leu Val Ser Ser Val Asn Leu Pro Gly
 [0133] 1 5 10 15
 [0134] Ala His Phe Tyr Pro Leu Glu Ser Ala Arg Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 [0135] 20 25 30
 [0136] Ala Gly His Leu Pro Ser Ala Ala Pro Ser Pro Gln Lys Leu Asp Leu
 [0137] 35 40 45
 [0138] Asp Lys Ala Ser Lys Lys Phe Ser Gly Ser Leu Ser Cys Glu Ala Val
 [0139] 50 55 60
 [0140] Ser Gly Glu Pro Ala Ala Ala Ser Ala Gly Ala Pro Ala Ala Met Leu
 [0141] 65 70 75 80
 [0142] Ser Asp Thr Asp Ala Gly Asp Ala Phe Ala Ser Ala Ala Ala Val Ala
 [0143] 85 90 95
 [0144] Lys Pro Gly Pro Pro Asp Gly Arg Lys Gly Ser Pro Cys Gly Glu Glu
 [0145] 100 105 110
 [0146] Glu Leu Pro Ser Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
 [0147] 115 120 125
 [0148] Ala Ala Thr Ala Arg Tyr Ser Met Asp Ser Leu Ser Ser Glu Arg Tyr
 [0149] 130 135 140
 [0150] Tyr Leu Gln Ser Pro Gly Pro Gln Gly Ser Glu Leu Ala Ala Pro Cys
 [0151] 145 150 155 160
 [0152] Ser Leu Phe Pro Tyr Gln Ala Ala Ala Gly Ala Pro His Gly Pro Val
 [0153] 165 170 175
 [0154] Tyr Pro Ala Pro Asn Gly Ala Arg Tyr Pro Tyr Gly Ser Met Leu Pro
 [0155] 180 185 190
 [0156] Pro Gly Gly Phe Pro Ala Ala Val Cys Pro Pro Gly Arg Ala Gln Phe
 [0157] 195 200 205
 [0158] Gly Pro Gly Ala Gly Ala Gly Ser Gly Ala Gly Gly Ser Ser Gly Gly
 [0159] 210 215 220
 [0160] Gly Gly Gly Pro Gly Thr Tyr Gln Tyr Ser Gln Gly Ala Pro Leu Tyr
 [0161] 225 230 235 240
 [0162] Gly Pro Tyr Pro Gly Ala Ala Ala Ala Gly Ser Cys Gly Gly Leu Gly
 [0163] 245 250 255
 [0164] Gly Leu Gly Val Pro Gly Ser Gly Phe Arg Ala His Val Tyr Leu Cys
 [0165] 260 265 270
 [0166] Asn Arg Pro Leu Trp Leu Lys Phe His Arg His Gln Thr Glu Met Ile
 [0167] 275 280 285

[0168]	Ile Thr Lys Gln Gly Arg Arg Met Phe Pro Phe Leu Ser Phe Asn Ile		
[0169]	290	295	300
[0170]	Asn Gly Leu Asn Pro Thr Ala His Tyr Asn Val Phe Val Glu Val Val		
[0171]	305	310	315 320
[0172]	Leu Ala Asp Pro Asn His Trp Arg Phe Gln Gly Gly Lys Trp Val Thr		
[0173]	325	330	335
[0174]	Cys Gly Lys Ala Asp Asn Asn Met Gln Gly Asn Lys Met Tyr Val His		
[0175]	340	345	350
[0176]	Pro Glu Ser Pro Asn Thr Gly Ser His Trp Met Arg Gln Glu Ile Ser		
[0177]	355	360	365
[0178]	Phe Gly Lys Leu Lys Leu Thr Asn Asn Lys Gly Ala Asn Asn Asn Asn		
[0179]	370	375	380
[0180]	Thr Gln Met Ile Val Leu Gln Ser Leu His Lys Tyr Gln Pro Arg Leu		
[0181]	385	390	395 400
[0182]	His Ile Val Glu Val Thr Glu Asp Gly Val Glu Asp Leu Asn Glu Pro		
[0183]	405	410	415
[0184]	Ser Lys Thr Gln Thr Phe Thr Phe Ser Glu Thr Gln Phe Ile Ala Val		
[0185]	420	425	430
[0186]	Thr Ala Tyr Gln Asn Thr Asp Ile Thr Gln Leu Lys Ile Asp His Asn		
[0187]	435	440	445
[0188]	Pro Phe Ala Lys Gly Phe Arg Asp Asn Tyr Asp Ser Ser His Gln Ile		
[0189]	450	455	460
[0190]	Val Pro Gly Gly Arg Tyr Gly Val Gln Ser Phe Phe Pro Glu Pro Phe		
[0191]	465	470	475 480
[0192]	Val Asn Thr Leu Pro Gln Ala Arg Tyr Tyr Asn Gly Glu Arg Thr Val		
[0193]	485	490	495
[0194]	Pro Gln Thr Asn Gly Leu Leu Ser Pro Gln Gln Ser Glu Glu Val Ala		
[0195]	500	505	510
[0196]	Asn Pro Pro Gln Arg Trp Leu Val Thr Pro Val Gln Gln Pro Gly Thr		
[0197]	515	520	525
[0198]	Asn Lys Leu Asp Ile Ser Ser Tyr Glu Ser Glu Tyr Thr Ser Ser Thr		
[0199]	530	535	540
[0200]	Leu Leu Pro Tyr Gly Ile Lys Ser Leu Pro Leu Gln Thr Ser His Ala		
[0201]	545	550	555 560
[0202]	Leu Gly Tyr Tyr Pro Asp Pro Thr Phe Pro Ala Met Ala Gly Trp Gly		
[0203]	565	570	575
[0204]	Gly Arg Gly Ser Tyr Gln Arg Lys Met Ala Ala Gly Leu Pro Trp Thr		
[0205]	580	585	590
[0206]	Ser Arg Thr Ser Pro Thr Val Phe Ser Glu Asp Gln Leu Ser Lys Glu		
[0207]	595	600	605
[0208]	Lys Val Lys Glu Glu Ile Gly Ser Ser Trp Ile Glu Thr Pro Pro Ser		
[0209]	610	615	620

[0210]	Ile Lys Ser Leu Asp Ser Asn Asp Ser Gly Val Tyr Thr Ser Ala Cys	
[0211]	625	630 635 640
[0212]	Lys Arg Arg Arg Leu Ser Pro Ser Asn Ser Ser Asn Glu Asn Ser Pro	
[0213]	645	650 655
[0214]	Ser Ile Lys Cys Glu Asp Ile Asn Ala Glu Glu Tyr Ser Lys Asp Thr	
[0215]	660	665 670
[0216]	Ser Lys Gly Met Gly Gly Tyr Tyr Ala Phe Tyr Thr Thr Pro	
[0217]	675	680 685
[0218]	<210> 5	
[0219]	<211> 1668	
[0220]	<212> RNA	
[0221]	<213> 人 (Homo sapiens)	
[0222]	<400> 5	
[0223]	auggcagccc gucugcuccu ccugggcauc cuucuccugc ugcugccccc gcccguccu	60
[0224]	gccccgugcc acacagccgc acgcucagag ugcaagcgca gccacaaguu cgugccuggu	120
[0225]	gcauggcugg ccggggaggg uguggacgug accagccucc gccgcucggg cuccuuccca	180
[0226]	guggacacac aaagguuccu gcggcccgcac ggcaccugca cccucuguga aaaugcccua	240
[0227]	caggagggca ccuccagcg ccugccucug gcgcucacca acuggcgggc ccagggcucu	300
[0228]	ggcugccagc gccauguaac cagggccaaa gucagcucca cugaagcugu ggcccgggau	360
[0229]	gcggcucgua gcauccgaa cgacuggaag gucgggcugg acgugacucc uaagcccacc	420
[0230]	agcaauguc augugucugu ggccggcuca cacucacagg cagccaacuu ugcagcccag	480
[0231]	aagaccacc aggaccagua cagcuucagc acugacacgg uggagugccg cuucuacagu	540
[0232]	uuccaugugg uacacacucc cccgcucac ccugacuua agagggccu cggggaccug	600
[0233]	ccccaccacu ucaacgccuc caccagccc gccuaccuca ggcuuauuc caacuacgc	660
[0234]	accacuua uccgggcugu ggagcugggu ggccgcuuu cggcccucac ugcccugcg	720
[0235]	accugcgagc ugcccugga agggcucacg gacaacgagg uggaggacug ccugacuguc	780
[0236]	gaggcccagg ucaacauagg cauccacggc agcaucucug ccgaagcaa ggccugugag	840
[0237]	gagaagaaga agaagcaca gaugacggcc uccuuccacc aaaccuaccg ggagcgccac	900
[0238]	ucggaagugg uuggcgcca ucacaccucc auuaacgacc ugcuguucgg gauccaggcc	960
[0239]	ggggccgagc aguacucagc cuggguuac uccgugccc gcagcccugg ccuggugac	1020
[0240]	uacaccugg aaccucgca cgugcucug gacagccagg acccgcgcg ggaggcacug	1080
[0241]	aggagggccc ugagucagua ccugacggac agggcucgu ggaggacug cagccggccg	1140
[0242]	ugcccaccag ggcgccagaa gagccccga gaccuagcc agugugugug ccauggcuca	1200
[0243]	gcggucacca ccaggacug cugcccucgg cagaggggcc ugcccagcu ggaggugacc	1260
[0244]	uucauccaag cauggagccu guggggggac ugguucacug ccacggaugc cuaugugaag	1320
[0245]	cucuucuuug guggccagga gcugaggacg agcaccugu gggacaaua caaccccauc	1380
[0246]	uggucaguc ggcuggauuu uggggaugug cuccuggcca caggggggcc ccugagguug	1440
[0247]	caggucuggg aucaggacuc uggcaggac gaugaccucc uuggcaccug ugaucaggu	1500
[0248]	cccaagucug guuccaaga ggugagaugc aaccugaauc auggccaccu aaaauuccg	1560
[0249]	uaucaugcca ggugcuugcc ccaccuggga ggaggaccu gccuggacua ugucaccaa	1620
[0250]	augcuucugg gggagccucc aggaaccgg aguggggccg ugugguga	1668
[0251]	<210> 6	

[0252]	<211>	555
[0253]	<212>	PRT
[0254]	<213>	人 (Homo sapiens)
[0255]	<400>	6
[0256]	Met	Ala Ala Arg Leu Leu Leu Leu Gly Ile Leu Leu Leu Leu Leu Pro
[0257]	1	5 10 15
[0258]	Leu	Pro Val Pro Ala Pro Cys His Thr Ala Ala Arg Ser Glu Cys Lys
[0259]		20 25 30
[0260]	Arg	Ser His Lys Phe Val Pro Gly Ala Trp Leu Ala Gly Glu Gly Val
[0261]		35 40 45
[0262]	Asp	Val Thr Ser Leu Arg Arg Ser Gly Ser Phe Pro Val Asp Thr Gln
[0263]		50 55 60
[0264]	Arg	Phe Leu Arg Pro Asp Gly Thr Cys Thr Leu Cys Glu Asn Ala Leu
[0265]	65	70 75 80
[0266]	Gln	Glu Gly Thr Leu Gln Arg Leu Pro Leu Ala Leu Thr Asn Trp Arg
[0267]		85 90 95
[0268]	Ala	Gln Gly Ser Gly Cys Gln Arg His Val Thr Arg Ala Lys Val Ser
[0269]		100 105 110
[0270]	Ser	Thr Glu Ala Val Ala Arg Asp Ala Ala Arg Ser Ile Arg Asn Asp
[0271]		115 120 125
[0272]	Trp	Lys Val Gly Leu Asp Val Thr Pro Lys Pro Thr Ser Asn Val His
[0273]		130 135 140
[0274]	Val	Ser Val Ala Gly Ser His Ser Gln Ala Ala Asn Phe Ala Ala Gln
[0275]	145	150 155 160
[0276]	Lys	Thr His Gln Asp Gln Tyr Ser Phe Ser Thr Asp Thr Val Glu Cys
[0277]		165 170 175
[0278]	Arg	Phe Tyr Ser Phe His Val Val His Thr Pro Pro Leu His Pro Asp
[0279]		180 185 190
[0280]	Phe	Lys Arg Ala Leu Gly Asp Leu Pro His His Phe Asn Ala Ser Thr
[0281]		195 200 205
[0282]	Gln	Pro Ala Tyr Leu Arg Leu Ile Ser Asn Tyr Gly Thr His Phe Ile
[0283]	210	215 220
[0284]	Arg	Ala Val Glu Leu Gly Gly Arg Ile Ser Ala Leu Thr Ala Leu Arg
[0285]	225	230 235 240
[0286]	Thr	Cys Glu Leu Ala Leu Glu Gly Leu Thr Asp Asn Glu Val Glu Asp
[0287]		245 250 255
[0288]	Cys	Leu Thr Val Glu Ala Gln Val Asn Ile Gly Ile His Gly Ser Ile
[0289]		260 265 270
[0290]	Ser	Ala Glu Ala Lys Ala Cys Glu Glu Lys Lys Lys Lys His Lys Met
[0291]		275 280 285
[0292]	Thr	Ala Ser Phe His Gln Thr Tyr Arg Glu Arg His Ser Glu Val Val
[0293]		290 295 300

[0294]	Gly Gly His His Thr Ser Ile Asn Asp Leu Leu Phe Gly Ile Gln Ala		
[0295]	305	310	315 320
[0296]	Gly Pro Glu Gln Tyr Ser Ala Trp Val Asn Ser Leu Pro Gly Ser Pro		
[0297]		325 330	335
[0298]	Gly Leu Val Asp Tyr Thr Leu Glu Pro Leu His Val Leu Leu Asp Ser		
[0299]		340 345	350
[0300]	Gln Asp Pro Arg Arg Glu Ala Leu Arg Arg Ala Leu Ser Gln Tyr Leu		
[0301]		355 360	365
[0302]	Thr Asp Arg Ala Arg Trp Arg Asp Cys Ser Arg Pro Cys Pro Pro Gly		
[0303]		370 375	380
[0304]	Arg Gln Lys Ser Pro Arg Asp Pro Cys Gln Cys Val Cys His Gly Ser		
[0305]	385	390 395	400
[0306]	Ala Val Thr Thr Gln Asp Cys Cys Pro Arg Gln Arg Gly Leu Ala Gln		
[0307]		405 410	415
[0308]	Leu Glu Val Thr Phe Ile Gln Ala Trp Gly Leu Trp Gly Asp Trp Phe		
[0309]		420 425	430
[0310]	Thr Ala Thr Asp Ala Tyr Val Lys Leu Phe Phe Gly Gly Gln Glu Leu		
[0311]		435 440	445
[0312]	Arg Thr Ser Thr Val Trp Asp Asn Asn Asn Pro Ile Trp Ser Val Arg		
[0313]		450 455	460
[0314]	Leu Asp Phe Gly Asp Val Leu Leu Ala Thr Gly Gly Pro Leu Arg Leu		
[0315]	465	470 475	480
[0316]	Gln Val Trp Asp Gln Asp Ser Gly Arg Asp Asp Asp Leu Leu Gly Thr		
[0317]		485 490	495
[0318]	Cys Asp Gln Ala Pro Lys Ser Gly Ser His Glu Val Arg Cys Asn Leu		
[0319]		500 505	510
[0320]	Asn His Gly His Leu Lys Phe Arg Tyr His Ala Arg Cys Leu Pro His		
[0321]		515 520	525
[0322]	Leu Gly Gly Gly Thr Cys Leu Asp Tyr Val Pro Gln Met Leu Leu Gly		
[0323]		530 535	540
[0324]	Glu Pro Pro Gly Asn Arg Ser Gly Ala Val Trp		
[0325]	545	550 555	
[0326]	<210> 7		
[0327]	<211> 1193		
[0328]	<212> RNA		
[0329]	<213> 人(Homo sapiens)		
[0330]	<400> 7		
[0331]	ugaagaucag cuauuagaag agaaagauca guuaaguccu uggaccuga ucagcuugau	60	
[0332]	acaagaacua cugauuucua cuucuuuggc uuaauucucu cggaacgau gaaauauaca	120	
[0333]	aguuaauacu ugguuuuca gcucugcauc guuuuggguu cucuuggcug uuacugccag	180	
[0334]	gacccauauug uaaaagaagc agaaaaccuu aagaaauuu uaaugcagg ucauucagau	240	
[0335]	guagcggaua auggaacucu uuucuuaggc auuuugaaga auuggaaaga ggagagugac	300	

[0336]	agaaaaauaa	ugcagagcca	aaugucucc	uuuuacuua	aacuuuuuaa	aaacuuuaaa	360									
[0337]	gaugaccaga	gcauccaaaa	gaguguggag	accaucaagg	aagacaugaa	ugucaaguuu	420									
[0338]	uucaauagca	acaaaaagaa	acgagaugac	uucgaaaagc	ugacuaauua	uucgguaacu	480									
[0339]	gacuugaaug	uccaacgcaa	agcaauacau	gaacucaucc	aagugauggc	ugaacugucg	540									
[0340]	ccagcagcua	aaacagggaa	gcgaaaaagg	agucagaugc	uguuucaagg	ucgaagagca	600									
[0341]	ucccaguaau	gguuguccug	ccugcaauau	uugaauuuua	aaucuaaauc	uauuuauuaa	660									
[0342]	uauuuuacau	uauuuauaug	gggaauauau	uuuuagacuc	aucaaucaaa	uaaguauuuu	720									
[0343]	uaauagcaac	uuuuguguaa	ugaaaaugaa	uaucuauuaa	uauauguauu	auuuauaaaa	780									
[0344]	ccuauauccu	gugacugucu	cacuuauucc	uuuguuuucu	gacuaauuag	gcaaggcuau	840									
[0345]	gugauuacaa	ggcuuuaucu	cagggggcaa	cuaggcagcc	aaccuaagca	agaucceaag	900									
[0346]	gguugugugu	uuauuuacac	ugaugauaca	augaacacuu	auaagugaag	ugauacuauc	960									
[0347]	caguuacugc	cgguuugaaa	auaugccugc	aaucugagcc	agugcuuuua	uggcauguca	1020									
[0348]	gacagaacuu	gaauguguca	ggugaccucg	augaaaacau	agcaucucag	gagauuucau	1080									
[0349]	gccuggugcu	uccaaaauuu	guugacaacu	gugacuguac	ccaaauggaa	aguaacucau	1140									
[0350]	uuguuaaaa	uaucaauauc	uaauauauau	gaauaaagug	uaaguucaca	acu	1193									
[0351]	<210> 8															
[0352]	<211> 166															
[0353]	<212> PRT															
[0354]	<213> 人(Homo sapiens)															
[0355]	<400> 8															
[0356]	Met	Lys	Tyr	Thr	Ser	Tyr	Ile	Leu	Ala	Phe	Gln	Leu	Cys	Ile	Val	Leu
[0357]	1				5					10					15	
[0358]	Gly	Ser	Leu	Gly	Cys	Tyr	Cys	Gln	Asp	Pro	Tyr	Val	Lys	Glu	Ala	Glu
[0359]					20					25					30	
[0360]	Asn	Leu	Lys	Lys	Tyr	Phe	Asn	Ala	Gly	His	Ser	Asp	Val	Ala	Asp	Asn
[0361]					35					40					45	
[0362]	Gly	Thr	Leu	Phe	Leu	Gly	Ile	Leu	Lys	Asn	Trp	Lys	Glu	Glu	Ser	Asp
[0363]					50					55					60	
[0364]	Arg	Lys	Ile	Met	Gln	Ser	Gln	Ile	Val	Ser	Phe	Tyr	Phe	Lys	Leu	Phe
[0365]	65					70					75				80	
[0366]	Lys	Asn	Phe	Lys	Asp	Asp	Gln	Ser	Ile	Gln	Lys	Ser	Val	Glu	Thr	Ile
[0367]					85					90					95	
[0368]	Lys	Glu	Asp	Met	Asn	Val	Lys	Phe	Phe	Asn	Ser	Asn	Lys	Lys	Lys	Arg
[0369]					100					105					110	
[0370]	Asp	Asp	Phe	Glu	Lys	Leu	Thr	Asn	Tyr	Ser	Val	Thr	Asp	Leu	Asn	Val
[0371]					115					120					125	
[0372]	Gln	Arg	Lys	Ala	Ile	His	Glu	Leu	Ile	Gln	Val	Met	Ala	Glu	Leu	Ser
[0373]					130					135					140	
[0374]	Pro	Ala	Ala	Lys	Thr	Gly	Lys	Arg	Lys	Arg	Ser	Gln	Met	Leu	Phe	Arg
[0375]	145					150					155				160	
[0376]	Gly	Arg	Arg	Ala	Ser	Gln										
[0377]					165											

[0378]	<210> 9	
[0379]	<211> 5830	
[0380]	<212> RNA	
[0381]	<213> 人 (Homo sapiens)	
[0382]	<400> 9	
[0383]	acugaguccc gggaccccgg gagagcgguc aguguguggu cgcugcguuu ccucugccug	60
[0384]	cgccgggcgau cacuugcgcg ccgcagaaag uccgucuggc agccuggaua uccucuccua	120
[0385]	ccggcaccccg cagacgcccc ugcagccgcc ggucggcgcc cgggcucccu agcccugugc	180
[0386]	gcucaacugu ccugcgcugc ggggugccgc gaguuccacc uccgcgccuc cuucucuaga	240
[0387]	caggcgcugg gagaaagaac cggcucccga guucugggca uuucgcccgg cucgaggugc	300
[0388]	aggaugcaga gcaaggugcu gcuggccguc gccuguggc ucugcgugga gacccgggcc	360
[0389]	gccucugugg guuugccuag uguuucucu gaucugccca ggcucagcau aaaaaagac	420
[0390]	auacuuacaa uuaaggcuua uacaacucuu caaaauacuu gcaggggaca gagggacuug	480
[0391]	gacuggcuuu ggcccaauaa ucagaguggc agugagcaa ggguggaggu gacugagugc	540
[0392]	agcgauggcc ucuucuguaa gacacucaca auuccaaaag ugaucggaaa ugacacugga	600
[0393]	gccuacaagu gcuucuccg ggaacugac uggccucgg ucauuuau cuauguuaa	660
[0394]	gauuacagau cuccaauuau ugcuuucugu agugaccaac auggagucgu guacauuacu	720
[0395]	gagaacaaaa acaaacuugu ggugauucca ugucucgggu ccauuucaa ucucaacug	780
[0396]	ucacuuugug caagauaccc agaaaagaga uuuguuccug augguaacag aaauuccugg	840
[0397]	gacagcaaga agggcuuac uauucccagc uacaugauca gcuaugcugg cauggucuuc	900
[0398]	ugugaagcaa aaauuaaaga ugaaaguac cagucuauua uguacauagu ugucguugua	960
[0399]	ggguauagga uuuaugaugu gguucugagu ccgucucaug gaauugaacu aucuguugga	1020
[0400]	gaaaagcuug ucuuaaaug uacagcaaga acugaacua auguggggau ugacuuaac	1080
[0401]	ugggaauacc cuucucgaa gcaucagcau aagaaacuug uaaaccgaga ccuaaaaacc	1140
[0402]	cagucuggga gugagauga gaaauuuug agcaccuua cuauagaugg ugaacccgg	1200
[0403]	agugaccaag gauuguacac cugucagca uccagugggc ugaugaccaa gaagaacagc	1260
[0404]	acauuuguca ggguccauga aaaaccuuu guugcuuuug gaaguggcau ggaucucug	1320
[0405]	guggaagcca cgguggggga gcgugucaga aucccugcga aguaccuugg uuaccaccc	1380
[0406]	ccagaaauaa aaugguauaa aaauugaaua ccccuugagu ccauacacac aaauaaagcg	1440
[0407]	gggcauguac ugacgauuau ggaagugagu gaaagagaca caggaaaua cacugucauc	1500
[0408]	cuuacaauc ccauuucaa ggagaagcag agccauggg ucucucuggu uguguauguc	1560
[0409]	ccaccccaga uuggugagaa aucucuauc ucuccugugg auuccuacca guacggcacc	1620
[0410]	acucaaacgc ugacauguac ggucuaugcc auuccucucc cgcaucacau ccacugguau	1680
[0411]	uggcaguugg aggaagagug cgccaacgag ccagccaag cugucucagu gacaaacca	1740
[0412]	uaccuugug aagaauaggag aaguguggag gacuuccagg gaggaauaa aaugaaguu	1800
[0413]	aauaaaaauc aaauugcucu aaugaagga aaaaacaaa cuguaaguac ccuuguuau	1860
[0414]	caagcggcaa augugucagc uuuguacaaa ugugaagcgg ucaacaaagu cgggagagga	1920
[0415]	gagaggguu ucuccuucca cgugaccagg guuccugaaa uuacuugca accugacaug	1980
[0416]	cagcccacug agcaggagag cgugucuuug uggugcacug cagacagauc uacguuugag	2040
[0417]	aaccucacau gguacaagcu ugcccacag ccucugccaa uccauguggg agaguugccc	2100
[0418]	acaccuguuu gcaagaacuu ggauacucuu uggaauuga augccaccu guucucuaa	2160
[0419]	agcacaaug acauuuugau cauggagcuu aagaugcau ccuugcagga ccaaggagac	2220

[0420]	uaugucugcc	uugcucaaga	caggaagacc	aagaaaagac	auugcguggu	caggcagcuc	2280
[0421]	acaguccuag	agcguguggc	acccacgauc	acaggaaacc	uggagaauca	gacgacaagu	2340
[0422]	auuggggaaa	gcaucgaagu	cucaugcacg	gcaucuggga	auccccucc	acagaucaug	2400
[0423]	ugguuuaaag	auaaugagac	ccuuguagaa	gacucaggca	uuguauugaa	ggaugggaac	2460
[0424]	cggaaccuca	cuauccgcag	agugaggaag	gaggacgaag	gccucuacac	cugccaggca	2520
[0425]	ugcaguguuc	uuggcugugc	aaaaguggag	gcauuuuuca	uaauagaagg	ugcccaggaa	2580
[0426]	aagacgaacu	uggaaaucau	uauucuagua	ggcacggcgg	ugauugccau	guucuucugg	2640
[0427]	cuacuucuug	ucaucauccu	acggaccguu	aagcgggcca	auggagggga	acugaagaca	2700
[0428]	ggcuacuugu	ccaucgucau	ggauccagau	gaacucccau	uggaugaaca	uugugaacga	2760
[0429]	cugccuuau	augccagcaa	augggaauuc	cccagagacc	ggcugaagcu	agguaagccu	2820
[0430]	cuuggccgug	gugccuuugg	ccaagugauu	gaagcagaug	ccuuugggaa	ugacaagaca	2880
[0431]	gcaacuugca	ggacaguagc	agucaaaaug	uugaaagaag	gagcaacaca	cagugagcau	2940
[0432]	cgagcucuca	ugucugaacu	caagauccuc	auucauauug	gucaccaucu	caaugugguc	3000
[0433]	aaccuucuag	gugccuguac	caagccagga	gggccacuca	uggugauugu	ggaauucugc	3060
[0434]	aaauuuggaa	accuguccac	uuaccugagg	agcaagagaa	augaauuuugu	ccccuacaag	3120
[0435]	accaaagggg	cagauuuccg	ucaagggaaa	gacuacguug	gagcaauccc	uguggaucug	3180
[0436]	aaacggcgcu	uggacagcau	caccaguagc	cagagcucag	ccagcucugg	auuuguggag	3240
[0437]	gagaaguccc	ucagugaugu	agaagaagag	gaagcuccug	aagaucugua	uaaggacuuc	3300
[0438]	cugaccuugg	agcaucucau	cuguuacagc	uuccaagugg	cuaagggcau	ggaguucuug	3360
[0439]	gcaucgcgaa	aguguaucca	cagggaccug	gcggcacgaa	auauccucu	aucggagaag	3420
[0440]	aacgugguu	aaaucuguga	cuuuggcuug	gcccgggaua	uuuauaaaga	uccagauuau	3480
[0441]	gucagaaaag	gagaugcucg	ccucccuuug	aaauggaugg	ccccagaaac	aauuuuugac	3540
[0442]	agaguguaca	caauccagag	ugacgucugg	ucuuuuggug	uuuugcugug	ggaaauauuu	3600
[0443]	uccuuaggug	cuucuccaua	uccuggggua	aagauugaug	aagaauuuug	uaggcgauug	3660
[0444]	aaagaaggaa	cuagaauag	ggccccugau	uauacuacac	cagaaaugua	ccagaccaug	3720
[0445]	cuggacugcu	ggcacgggga	gccagucag	agaccacgu	uuucagaguu	gguggaacau	3780
[0446]	uugggaaauc	ucuugcaagc	uaaugcucag	caggauggca	aagacuacau	uguucuuccg	3840
[0447]	auaucagaga	cuuugagcau	ggaagaggau	ucuggacucu	cucugccuac	cucaccuguu	3900
[0448]	uccuguauug	aggaggagga	aguaugugac	cccaaauucc	auuaugacaa	cacagcagga	3960
[0449]	aucagucagu	aucugcagaa	caguaagcga	aagagccggc	cugugagugu	aaaaacauuu	4020
[0450]	gaagauaucc	cguuagaaga	accagaagua	aaaguaaucc	cagaugacaa	ccagacggac	4080
[0451]	agugguauug	uucuugccuc	agaagagcug	aaaacuuugg	aagacagaac	caaauuaucu	4140
[0452]	ccaucuauug	guggaauggu	gccagcaaaa	agcagggagu	cuguggcauc	ugaaggcuca	4200
[0453]	aaccagacaa	gcggcuacca	guccggauau	cacuccgaug	acacagacac	caccguguac	4260
[0454]	uccagugagg	aagcagaacu	uuuaaagcug	auagagauug	gagugcaaac	cgguagcaca	4320
[0455]	gccagauuuc	uccagccuga	cucggggacc	acacugagcu	cuccuccugu	uuaaaaggaa	4380
[0456]	gcauccacac	cccaacuccc	ggacaucaca	ugagaggucu	gcucagauuu	ugaaguguug	4440
[0457]	uucuauuccac	cagcaggaag	uagccgcuuu	ugauuuucau	uucgacaaca	gaaaaaggac	4500
[0458]	cucggacugc	aggagaccag	ucuucuaggc	auauccugga	agaggcuugu	gacccaagaa	4560
[0459]	ugugucugug	ucuucuccca	guguugaccu	gauccucuuu	uuucauucuu	uuaaaaagca	4620
[0460]	uuaucaugcc	ccugcugcgg	gucucaccau	ggguuuagaa	caaagagcuu	caagcaaugg	4680
[0461]	ccccauccuc	aaagaaguag	caguaccugg	ggagcugaca	cuucuguuaa	acuagaagau	4740

[0462]	aaaccaggca acguaagugu ucgagguguu gaagauggga aggauuugca gggcugaguc	4800
[0463]	uauccaagag gcuuuguuuu ggacgugggu cccaagccaa gccuuaagug uggaauucgg	4860
[0464]	auugauagaa aggaagacua acguuaccuu gcuuuggaga guacuggagc cugcaaaugc	4920
[0465]	auuguguuug cucuggugga ggugggcaug gggucuguuc ugaaauguaa agggauucaga	4980
[0466]	cgggguuucu gguuuuagaa gguugcgugu ucuucgaguu gggcuaaagu agaguucguu	5040
[0467]	gugcuguuuc ugacuccuaa ugagaguucc uuccagaccg uuagcugucu ccuugccaag	5100
[0468]	ccccaggaag aaaaugaugc agcucuggcu ccuugucucc caggcugauc cuuuauucag	5160
[0469]	aaauaccacaa agaaaggaca uucagcucaa ggcucccugc cguguugaag aguucugacu	5220
[0470]	gcacaaacca gcuucugguu ucuucuggaa ugaauaccu cauauucuguc cugaugugau	5280
[0471]	augucugaga cugaaucgcg gagguucaau gugaagcugu gugugguguc aaaguucag	5340
[0472]	gaaggauuuu acccuuuugu ucuuccccu guccccaacc cacucucacc ccgcaacca	5400
[0473]	ucaguauuuu aguauuuugg ccucuacucc aguaaaccug auuggguuug uucacucucu	5460
[0474]	gaaugauuau uagccagacu ucaaaauuau uuuauagccc aaauuauaac aucuauugua	5520
[0475]	uuauuuagac uuuaacaua uagagcuauu ucuacugauu uuugcccuug uucuguccuu	5580
[0476]	uuuuucaaaa aagaaaugu guuuuuuguu ugguaccaua gugugaaaug cugggaacaa	5640
[0477]	ugacuauaag acaugcuauu gcacauauu uuauagucug uuuauguaga aacaaugua	5700
[0478]	auauuuuuu gccuuauua uaaugaacuu uguacuauuc acauuuugua ucaguauuau	5760
[0479]	guagcauac aaaggucua augcuuucag caauugaugu cauuuuauua aagaacauug	5820
[0480]	aaaaacuuga	5830
[0481]	<210>	10
[0482]	<211>	1356
[0483]	<212>	PRT
[0484]	<213>	人 (Homo sapiens)
[0485]	<400>	10
[0486]	Met Gln Ser Lys Val Leu Leu Ala Val Ala Leu Trp Leu Cys Val Glu	
[0487]	1 5 10 15	
[0488]	Thr Arg Ala Ala Ser Val Gly Leu Pro Ser Val Ser Leu Asp Leu Pro	
[0489]	20 25 30	
[0490]	Arg Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ile Leu Thr Ile Lys Ala Asn Thr Thr	
[0491]	35 40 45	
[0492]	Leu Gln Ile Thr Cys Arg Gly Gln Arg Asp Leu Asp Trp Leu Trp Pro	
[0493]	50 55 60	
[0494]	Asn Asn Gln Ser Gly Ser Glu Gln Arg Val Glu Val Thr Glu Cys Ser	
[0495]	65 70 75 80	
[0496]	Asp Gly Leu Phe Cys Lys Thr Leu Thr Ile Pro Lys Val Ile Gly Asn	
[0497]	85 90 95	
[0498]	Asp Thr Gly Ala Tyr Lys Cys Phe Tyr Arg Glu Thr Asp Leu Ala Ser	
[0499]	100 105 110	
[0500]	Val Ile Tyr Val Tyr Val Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe Ile Ala Ser	
[0501]	115 120 125	
[0502]	Val Ser Asp Gln His Gly Val Val Tyr Ile Thr Glu Asn Lys Asn Lys	
[0503]	130 135 140	

[0504]	Thr Val Val Ile Pro Cys Leu Gly Ser Ile Ser Asn Leu Asn Val Ser		
[0505]	145	150	155 160
[0506]	Leu Cys Ala Arg Tyr Pro Glu Lys Arg Phe Val Pro Asp Gly Asn Arg		
[0507]		165 170	175
[0508]	Ile Ser Trp Asp Ser Lys Lys Gly Phe Thr Ile Pro Ser Tyr Met Ile		
[0509]		180 185	190
[0510]	Ser Tyr Ala Gly Met Val Phe Cys Glu Ala Lys Ile Asn Asp Glu Ser		
[0511]		195 200	205
[0512]	Tyr Gln Ser Ile Met Tyr Ile Val Val Val Val Gly Tyr Arg Ile Tyr		
[0513]		210 215	220
[0514]	Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu		
[0515]		225 230	235 240
[0516]	Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile		
[0517]		245 250	255
[0518]	Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu		
[0519]		260 265	270
[0520]	Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe		
[0521]		275 280	285
[0522]	Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu		
[0523]		290 295	300
[0524]	Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr		
[0525]		305 310	315 320
[0526]	Phe Val Arg Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met		
[0527]		325 330	335
[0528]	Glu Ser Leu Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Ile Pro Ala		
[0529]		340 345	350
[0530]	Lys Tyr Leu Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly		
[0531]		355 360	365
[0532]	Ile Pro Leu Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr		
[0533]		370 375	380
[0534]	Ile Met Glu Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu		
[0535]		385 390	395 400
[0536]	Thr Asn Pro Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val		
[0537]		405 410	415
[0538]	Val Tyr Val Pro Pro Gln Ile Gly Glu Lys Ser Leu Ile Ser Pro Val		
[0539]		420 425	430
[0540]	Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Thr Thr Gln Thr Leu Thr Cys Thr Val Tyr		
[0541]		435 440	445
[0542]	Ala Ile Pro Pro Pro His His Ile His Trp Tyr Trp Gln Leu Glu Glu		
[0543]		450 455	460
[0544]	Glu Cys Ala Asn Glu Pro Ser Gln Ala Val Ser Val Thr Asn Pro Tyr		
[0545]		465 470	475 480

[0546]	Pro Cys Glu Glu Trp Arg Ser Val Glu Asp Phe Gln Gly Gly Asn Lys		
[0547]		485	490
[0548]	Ile Glu Val Asn Lys Asn Gln Phe Ala Leu Ile Glu Gly Lys Asn Lys		495
[0549]		500	505
[0550]	Thr Val Ser Thr Leu Val Ile Gln Ala Ala Asn Val Ser Ala Leu Tyr		510
[0551]		515	520
[0552]	Lys Cys Glu Ala Val Asn Lys Val Gly Arg Gly Glu Arg Val Ile Ser		525
[0553]		530	535
[0554]	Phe His Val Thr Arg Gly Pro Glu Ile Thr Leu Gln Pro Asp Met Gln		540
[0555]		545	550
[0556]	Pro Thr Glu Gln Glu Ser Val Ser Leu Trp Cys Thr Ala Asp Arg Ser		555
[0557]		565	570
[0558]	Thr Phe Glu Asn Leu Thr Trp Tyr Lys Leu Gly Pro Gln Pro Leu Pro		575
[0559]		580	585
[0560]	Ile His Val Gly Glu Leu Pro Thr Pro Val Cys Lys Asn Leu Asp Thr		590
[0561]		595	600
[0562]	Leu Trp Lys Leu Asn Ala Thr Met Phe Ser Asn Ser Thr Asn Asp Ile		605
[0563]		610	615
[0564]	Leu Ile Met Glu Leu Lys Asn Ala Ser Leu Gln Asp Gln Gly Asp Tyr		620
[0565]		625	630
[0566]	Val Cys Leu Ala Gln Asp Arg Lys Thr Lys Lys Arg His Cys Val Val		635
[0567]		645	650
[0568]	Arg Gln Leu Thr Val Leu Glu Arg Val Ala Pro Thr Ile Thr Gly Asn		655
[0569]		660	665
[0570]	Leu Glu Asn Gln Thr Thr Ser Ile Gly Glu Ser Ile Glu Val Ser Cys		670
[0571]		675	680
[0572]	Thr Ala Ser Gly Asn Pro Pro Pro Gln Ile Met Trp Phe Lys Asp Asn		685
[0573]		690	695
[0574]	Glu Thr Leu Val Glu Asp Ser Gly Ile Val Leu Lys Asp Gly Asn Arg		700
[0575]		705	710
[0576]	Asn Leu Thr Ile Arg Arg Val Arg Lys Glu Asp Glu Gly Leu Tyr Thr		715
[0577]		725	730
[0578]	Cys Gln Ala Cys Ser Val Leu Gly Cys Ala Lys Val Glu Ala Phe Phe		735
[0579]		740	745
[0580]	Ile Ile Glu Gly Ala Gln Glu Lys Thr Asn Leu Glu Ile Ile Ile Leu		750
[0581]		755	760
[0582]	Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu Leu Leu Val Ile		765
[0583]		770	775
[0584]	Ile Leu Arg Thr Val Lys Arg Ala Asn Gly Gly Glu Leu Lys Thr Gly		780
[0585]		785	790
[0586]	Tyr Leu Ser Ile Val Met Asp Pro Asp Glu Leu Pro Leu Asp Glu His		795
[0587]		805	810

[0588]	Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp		
[0589]	820	825	830
[0590]	Arg Leu Lys Leu Gly Lys Pro Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Gln Val		
[0591]	835	840	845
[0592]	Ile Glu Ala Asp Ala Phe Gly Ile Asp Lys Thr Ala Thr Cys Arg Thr		
[0593]	850	855	860
[0594]	Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Gly Ala Thr His Ser Glu His Arg		
[0595]	865	870	875
[0596]	Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly His His Leu		
[0597]	885	890	895
[0598]	Asn Val Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gly Gly Pro Leu		
[0599]	900	905	910
[0600]	Met Val Ile Val Glu Phe Cys Lys Phe Gly Asn Leu Ser Thr Tyr Leu		
[0601]	915	920	925
[0602]	Arg Ser Lys Arg Asn Glu Phe Val Pro Tyr Lys Thr Lys Gly Ala Arg		
[0603]	930	935	940
[0604]	Phe Arg Gln Gly Lys Asp Tyr Val Gly Ala Ile Pro Val Asp Leu Lys		
[0605]	945	950	955
[0606]	Arg Arg Leu Asp Ser Ile Thr Ser Ser Gln Ser Ser Ala Ser Ser Gly		
[0607]	965	970	975
[0608]	Phe Val Glu Glu Lys Ser Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Ala Pro		
[0609]	980	985	990
[0610]	Glu Asp Leu Tyr Lys Asp Phe Leu Thr Leu Glu His Leu Ile Cys Tyr		
[0611]	995	1000	1005
[0612]	Ser Phe Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys		
[0613]	1010	1015	1020
[0614]	Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu		
[0615]	1025	1030	1035
[0616]	Lys Asn Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile		
[0617]	1040	1045	1050
[0618]	Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr Val Arg Lys Gly Asp Ala Arg Leu Pro		
[0619]	1055	1060	1065
[0620]	Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Thr Ile Phe Asp Arg Val Tyr Thr		
[0621]	1070	1075	1080
[0622]	Ile Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile		
[0623]	1085	1090	1095
[0624]	Phe Ser Leu Gly Ala Ser Pro Tyr Pro Gly Val Lys Ile Asp Glu		
[0625]	1100	1105	1110
[0626]	Glu Phe Cys Arg Arg Leu Lys Glu Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro		
[0627]	1115	1120	1125
[0628]	Asp Tyr Thr Thr Pro Glu Met Tyr Gln Thr Met Leu Asp Cys Trp		
[0629]	1130	1135	1140

[0630]	His Gly Glu Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Ser Glu Leu Val Glu	
[0631]	1145	1150 1155
[0632]	His Leu Gly Asn Leu Leu Gln Ala Asn Ala Gln Gln Asp Gly Lys	
[0633]	1160	1165 1170
[0634]	Asp Tyr Ile Val Leu Pro Ile Ser Glu Thr Leu Ser Met Glu Glu	
[0635]	1175	1180 1185
[0636]	Asp Ser Gly Leu Ser Leu Pro Thr Ser Pro Val Ser Cys Met Glu	
[0637]	1190	1195 1200
[0638]	Glu Glu Glu Val Cys Asp Pro Lys Phe His Tyr Asp Asn Thr Ala	
[0639]	1205	1210 1215
[0640]	Gly Ile Ser Gln Tyr Leu Gln Asn Ser Lys Arg Lys Ser Arg Pro	
[0641]	1220	1225 1230
[0642]	Val Ser Val Lys Thr Phe Glu Asp Ile Pro Leu Glu Glu Pro Glu	
[0643]	1235	1240 1245
[0644]	Val Lys Val Ile Pro Asp Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val	
[0645]	1250	1255 1260
[0646]	Leu Ala Ser Glu Glu Leu Lys Thr Leu Glu Asp Arg Thr Lys Leu	
[0647]	1265	1270 1275
[0648]	Ser Pro Ser Phe Gly Gly Met Val Pro Ser Lys Ser Arg Glu Ser	
[0649]	1280	1285 1290
[0650]	Val Ala Ser Glu Gly Ser Asn Gln Thr Ser Gly Tyr Gln Ser Gly	
[0651]	1295	1300 1305
[0652]	Tyr His Ser Asp Asp Thr Asp Thr Thr Val Tyr Ser Ser Glu Glu	
[0653]	1310	1315 1320
[0654]	Ala Glu Leu Leu Lys Leu Ile Glu Ile Gly Val Gln Thr Gly Ser	
[0655]	1325	1330 1335
[0656]	Thr Ala Gln Ile Leu Gln Pro Asp Ser Gly Thr Thr Leu Ser Ser	
[0657]	1340	1345 1350
[0658]	Pro Pro Val	
[0659]	1355	
[0660]	<210> 11	
[0661]	<211> 2089	
[0662]	<212> RNA	
[0663]	<213> 人 (Homo sapiens)	
[0664]	<400> 11	
[0665]	aguuuggacg gcugcuuccc accagcaaag accacgacug gagagccgag ccggaggcag	60
[0666]	cugggaaaca ugaagagcgu cuugcugcug accacgcucc ucgugccugc acaccuggug	120
[0667]	gccgccugga gcaauaauua ugcgguggac ugcccuaac acugugacag cagugagugc	180
[0668]	aaaagcagcc cgcgcugcaa gaggacagug cucgacgacu guggcugcug ccgagugugc	240
[0669]	gcugcagggc ggggagaaac uugcuaccgc acagucucag gcauggaugg caugaagugu	300
[0670]	ggcccggggc ugagguguca gccuucuaau ggggagggauc cuuuugguga agaguuggu	360
[0671]	aucugcaaag acuguccua cggcaccuuc gggauggauu gcagagagac cugcaacugc	420

[0672]	cagucaggca ucugugacag ggggacggga aaaugccuga aaaucccccuu cuuccaauau	480
[0673]	ucaguaacca agucuuccaa cagauuuguu ucucucacgg agcaugacau ggcaucugga	540
[0674]	gauggcaaua uugugagaga agaaguugug aaagagaaug cugccggguc ucccguaaug	600
[0675]	aggaaauggu uaaauccacg cugaucggg cugugauuuc ugagagaagg cucuauuuuc	660
[0676]	gugauuguuc aacacacagc caacauuuua ggaacuuuc agauuauagc auaaggacau	720
[0677]	guauuuuuug aagaccaaau gugaugcaug guggauccag aaaacaaaaa guaggauacu	780
[0678]	uacaauccau aacauccaua ugacugaaca cuuguaugug uuuguuaau auucgaaugc	840
[0679]	auguagauuu guuaaauugug uguguauagu aacacugaag aacuaaaaau gcauuuag	900
[0680]	uaaucuuacg uggagacagg ucaaccaaag agggagcuag gcaaagcuga agaccgcagu	960
[0681]	gagucaaaau aguucuuuga cuuugaugua cauuaauuuu gggauaugga augaagacu	1020
[0682]	aagagcagga gaagaugggg aggggguggg agugggaaau aaaauuuua gcccuuccu	1080
[0683]	gguagguagc uucucuagaa uuuauuugug cuuuuuuuuu uuuuuuugc uuugggaaa	1140
[0684]	gucaaaaua aacaaccaga aaacccuga aggaaguaag auguuugaag cuuaugaaa	1200
[0685]	uuugaguaac aaacagcuu gaacugagag caauuucaaa aggcugcuga uguaguucc	1260
[0686]	ggguuaccug uaucugaagg acgguucugg ggcauaggaa acacauacac uuccauaaa	1320
[0687]	agcuuaacg uaugccaccu cagagauaaa ucuaagaagu auuuuaccca cuggugguu	1380
[0688]	guguguguau gaagguaau auuuauauau uuuuauaaa aaauguguu gugcaaguca	1440
[0689]	ucuuccuac ccuauuuuau cauccucuug aggaagaaa ucuaguaua uuuguugaa	1500
[0690]	augguuagaa uaaaacuaug acucuauaag guuuucaaac aucugaggca ugauaaaa	1560
[0691]	auuauccaua auuauagaa uaauaaccuu aaauagcau agaaaaacag agucacucug	1620
[0692]	gauuucaaa augucaaaa augagcaaca gaggguccu auuuuacau aagugcugug	1680
[0693]	acuuagguga auuuucaau uaagguagaa aaauaguuu uaggagguu guaaaagaag	1740
[0694]	aaucuuuuu cagcagaaaa caugucaacu uaaaaauua guuuuuuuu auuuuuuuu	1800
[0695]	cuuuuaacu ugguugaua guggauuag gaguauuuu gaaagaauu uagcacaac	1860
[0696]	aggacuguug uacuagaug ucuuaggaaa uaucucagaa guuuuuuuu ugaagugaag	1920
[0697]	aacuuuuua agaauuuuu caguauuuu cuguauuuu ucuugaagu uggccaacag	1980
[0698]	aguugugaau gugugugga aggccuuuga auguaagcu gcauagcug uuagguuuu	2040
[0699]	uuuuuuuagg acauguuuu uauuguuca uaaaaagaa caagauaca	2089
[0700]	<210> 12	
[0701]	<211> 184	
[0702]	<212> PRT	
[0703]	<213> 人 (Homo sapiens)	
[0704]	<400> 12	
[0705]	Met Lys Ser Val Leu Leu Leu Thr Thr Leu Leu Val Pro Ala His Leu	
[0706]	1 5 10 15	
[0707]	Val Ala Ala Trp Ser Asn Asn Tyr Ala Val Asp Cys Pro Gln His Cys	
[0708]	20 25 30	
[0709]	Asp Ser Ser Glu Cys Lys Ser Ser Pro Arg Cys Lys Arg Thr Val Leu	
[0710]	35 40 45	
[0711]	Asp Asp Cys Gly Cys Cys Arg Val Cys Ala Ala Gly Arg Gly Glu Thr	
[0712]	50 55 60	
[0713]	Cys Tyr Arg Thr Val Ser Gly Met Asp Gly Met Lys Cys Gly Pro Gly	

[0714]	65	70	75	80
[0715]	Leu Arg Cys Gln Pro Ser Asn Gly Glu Asp Pro Phe Gly Glu Glu Phe			
[0716]		85	90	95
[0717]	Gly Ile Cys Lys Asp Cys Pro Tyr Gly Thr Phe Gly Met Asp Cys Arg			
[0718]		100	105	110
[0719]	Glu Thr Cys Asn Cys Gln Ser Gly Ile Cys Asp Arg Gly Thr Gly Lys			
[0720]		115	120	125
[0721]	Cys Leu Lys Phe Pro Phe Phe Gln Tyr Ser Val Thr Lys Ser Ser Asn			
[0722]		130	135	140
[0723]	Arg Phe Val Ser Leu Thr Glu His Asp Met Ala Ser Gly Asp Gly Asn			
[0724]		145	150	155
[0725]	Ile Val Arg Glu Glu Val Val Lys Glu Asn Ala Ala Gly Ser Pro Val			
[0726]		165	170	175
[0727]	Met Arg Lys Trp Leu Asn Pro Arg			
[0728]		180		
[0729]	<210> 13			
[0730]	<211> 6831			
[0731]	<212> RNA			
[0732]	<213> 人 (Homo sapiens)			
[0733]	<400> 13			
[0734]	ccaggcccca uuguucccg uuuccagcca uggcugccau uaccugacca gcgccacagc	60		
[0735]	cggucucucu gcaggcgccg ggagaaguga ccagagcaau uucugcuuuu cacagggcgg	120		
[0736]	guuucucaac ggugacuugu gggcagugcc uucugcugag cgagucaugg cccgaaggca	180		
[0737]	gaacuaacug ugccugcagu cuucacucuc aggaugcagc cgaggugggc ccaaggggcc	240		
[0738]	acgauguggc uuggaguccu gcugacccuu cugcucuguu caagccuuga gguucaagaa	300		
[0739]	aacucuuuca caaucaacag uguugacaug aagagccugc cggacuggac ggugcaaaa	360		
[0740]	gggaagaacc ugaccugca gugcuucgcg gaugucagca ccaccucua cgucaagccu	420		
[0741]	cagcaccaga ugcuguucua uaaggaugac gugcuguuuu acaacaucuc cuccaugaag	480		
[0742]	agcacagaga guuuuuuuu uccugaaguc cggaucuaug acucagggac auauaaugu	540		
[0743]	acugugauug ugaacaacaa agagaaaacc acugcagagu accagguguu gguggaagga	600		
[0744]	gugcccaguc ccagggugac acuggacaag aaagaggcca uccaaggugg gaucgugagg	660		
[0745]	gucaacuguu cuguccaga ggaaaaggcc ccaauacacu ucacaauuga aaaacuugaa	720		
[0746]	cuaaaugaaa aaauggucua gcugaaaaga gagaagaauu cucgagacca gaauuuugug	780		
[0747]	auacuggaau uccccguuga ggaacaggac cgcguuuuuu ccuuccgaug ucaagcuagg	840		
[0748]	aucauuucug ggauccauau gcagaccuca gaauacuacca agagugaacu ggucaccgug	900		
[0749]	acggaauccu ucucuacacc caaguuccac aucagcccca ccggaugau cauggaagga	960		
[0750]	gcucagcucc acauuuagug caccuucaaa gugacucacc uggcccagga guuuccagaa	1020		
[0751]	aucauaauuc agaaggacaa ggcgaauugug gccacaaca gacauggcaa caaggcugug	1080		
[0752]	uacucaguca uggccauggu ggagcacagu ggcaacuaca cgugcaaagu ggaguccagc	1140		
[0753]	cgcauaacca agguccagcag caucgugguc aacauaacag aacuaauuuc caagcccga	1200		
[0754]	cuggaaucuu ccuucacaca ucuggaccaa ggugaaagac ugaaccuguc cugcuccauc	1260		
[0755]	ccaggagcac cuccagccaa cuucaccauc cagaaggaag auacgauugu gucacagacu	1320		

[0756]	caagauuuc	ccaagauagc	cucaaagucg	gacaguggga	cguauaucug	cacugcaggu	1380
[0757]	auugacaaag	uggucaagaa	aagcaacaca	guccagauag	ucguauguga	aaugcucucc	1440
[0758]	cagcccagga	uuucuuaua	ugcccaguuu	gaggucauaa	aaggacagac	caucgaaguc	1500
[0759]	cguugcgaau	cgaucagugg	aacuuugccu	auuucuuacc	aacuuuuaaa	aacaaguaaa	1560
[0760]	guuuuggaga	auaguaccaa	gaacucaaa	gauccugcgg	uauucaaa	caacccccacu	1620
[0761]	gaagacgucg	aaauaccagug	uguugcagau	aaaugccauu	cccaugccaa	aauguuaagu	1680
[0762]	gagguuucga	gggugaaggu	gauagccccg	guggaugagg	uccagauuuc	uauccuguca	1740
[0763]	aguaaggugg	uggagucugg	agaggacauu	gugcugcaau	gugcugugaa	ugaaggauuc	1800
[0764]	ggucccauca	ccuauaaguu	uuacagagaa	aaagagggca	aacccuucua	ucaaaugacc	1860
[0765]	ucaaaugcca	cccaggcauu	uuggaccaag	cagaaggcua	gcaaggaaca	ggagggagag	1920
[0766]	uauuacugca	cagccuucua	cagagccaac	cagccucca	guguccccag	aagcaaaaau	1980
[0767]	cugacaguca	gagucuuuc	ugccccaugg	aagaaaggac	uuauugcagu	gguuaucauc	2040
[0768]	ggagugauca	uugcucucuu	gaucuuugcg	gccaaauguu	auuuucugag	gaaagccaag	2100
[0769]	gccaaagcaga	ugccagugga	aauguccagg	ccagcaguac	cacuucugaa	cuccaacaac	2160
[0770]	gagaaaaugu	cagaucucca	uauggaagcu	aacagucuuu	acggucacaa	ugacgauguc	2220
[0771]	agaaaccaug	caaugaacc	aaauaaugau	aaauaaagagc	cucugaacuc	agacgugcag	2280
[0772]	uacacggaag	uucaaguguc	cucagcugag	ucucacaaag	aucuaggaag	gaaggacaca	2340
[0773]	gagacagugu	acagugaagu	ccggaagcu	guccugaug	ccguggaaag	cagauacucu	2400
[0774]	agaacggaag	gcucccuuga	uggaacuuag	acagcaaggc	cagaugcaca	ucccuggaag	2460
[0775]	gacauccaug	uuccgagaag	aacagauauu	ccuguaauu	caagaccucu	gugcacuuau	2520
[0776]	uuauagaaccu	gccugcucc	cacagaacac	agcaauuccu	caggcuuagc	ugccgguucu	2580
[0777]	uaauuccauc	cugcuuaguu	aauguuggu	agaaagagau	acagaggggc	uguugaauuu	2640
[0778]	cccacauacc	cuccuuccac	caaguuggaa	cauccuugga	aaauuggaag	gcacaagagg	2700
[0779]	agauccaggg	caaggccauu	gggauuuuu	gaaacuugaa	uauuuuuuu	ugugcagaga	2760
[0780]	uaaagaccuu	uuccaugcac	ccucuuacac	agaaaccaau	uuuuuuuuu	auacucauuc	2820
[0781]	auuuuagcg	cauggccugg	uuagaggcug	guuuuuucuc	uuuuccuuug	guccuucaaa	2880
[0782]	ggcuuguagu	uuuggcuagu	ccuuguucuu	uggaaauaca	cagugcugac	cagacagccu	2940
[0783]	ccccugucc	ccucuaugac	cucgccucc	acaaauggga	aaaccagacu	acuugggagc	3000
[0784]	accgccugug	aaauaccaac	cugaagacac	cguucauuc	ggcaacgcac	aaaacagaaa	3060
[0785]	augaaggugg	aacaagcaca	gauguucuu	aacuguuuuu	gucuacacuc	uuucucuuuu	3120
[0786]	ccucuaaccau	gcugaaggcu	gaaagacagg	aagauggugc	caucagcaaa	uauuauucuu	3180
[0787]	aaugaaaaac	uugaaaugug	uauguuucuu	acuaauuuuu	aaaaauuguau	uccuugccag	3240
[0788]	ggcaggcaag	guggcucacg	ccuguaaucc	cagcacuuc	ggaggcugag	gugggaggau	3300
[0789]	caccugaggu	caggaguug	agaccagccu	gaugaaaccc	ugucucuacu	aaaaauacaa	3360
[0790]	gaauuagccg	ggcguggugg	cgcaugccug	uagauucagc	uacucaagag	gcugagguga	3420
[0791]	gauuaucgcu	ugaaccagg	aaacggaggu	uguagugagc	ggagaucgcg	ccacugcacu	3480
[0792]	ccagccugag	ugacagagug	agaauccauc	ucaaaaaaa	caaaaaacaa	aaauugcuugc	3540
[0793]	uaaagaagug	gucuccugag	gucuuagac	auuccugaca	gugucuugag	ugggugggag	3600
[0794]	agaggcugcu	gucauugcgc	uguggaaauu	cacagaugag	aaccacgccu	agccaaaauc	3660
[0795]	acuuuuccug	uuugccucag	ugacacagcu	gcagggaccc	ucguggaugu	uguauuuuu	3720
[0796]	aaauuugacc	uuugcucuuu	gcagaucugu	gaaauuguu	cuucugaggg	gccacaugca	3780
[0797]	ucuauagucg	ugaggacucc	uugggccucu	gaagucacag	agagaaccga	gcaggucuuu	3840

[0798]	guuuuuuuuu uguuuuuuug agacggagau ucgcucuugu ugcccgggcu ggacugcagc	3900
[0799]	ggcgcaaccu cugcucacug caaccuccgc cuccugggguu caagcaguuc uccugucuca	3960
[0800]	gccucccgag uagcugggau uacaggcaca ugucaccacg ccuggcuaau uuuuguauuu	4020
[0801]	uuaguagaga ugggguuuca ccacguuggc caggcugauc ucgaaugccu gaccuuuggu	4080
[0802]	gaucugcccg ccuuguccuc augugugcuc cacaggccuu ugguuuggga uugcaggcgu	4140
[0803]	gagccaccau gcccagccua gacucuuuug acaauaugau gaaagcuguu gguuccuuuc	4200
[0804]	cccaacacac acacaccgag uuguauacag aaaaugucau acaauuucca gguuuucuga	4260
[0805]	guggugggcu cagauugagg ucaaaggau agacgaccuc uaacgaccuu caugucucug	4320
[0806]	uugaugaucu ggggacagcc agauccccug uguccaggga guuccuuagu cccuugccac	4380
[0807]	caccagagaa gggcaauugc cacgggagcu gcaaagacc uauuccuacu ccuggugccu	4440
[0808]	uacuuauuca gcacgacuga auuuuuuuuu uuguuuuuuu uuguugagac aggggcuugc	4500
[0809]	ucuguugccc aggcuggagu gcaguggcac acaauugcu caccgcagcc ucgaaccccu	4560
[0810]	gggcuaagc gauccucca ucucagcuuc cuggguagcu gggaccagag gcgugagccg	4620
[0811]	ccauagcugg cuaauuuua auuuuuuuuu ugcagagaug agguuucacc auggugcca	4680
[0812]	ggcuggucuc gaacuucugg gcucaaguga uccuccucc uuggccucgc aaagugcugg	4740
[0813]	gauugcaggc augagccacc gccccggcc uguggagcac acaugaguuu aaaauuacuu	4800
[0814]	ucccuucugc cuauauuucc gaggaggaaa cuucaugcgc agggauuuu cuuaguggau	4860
[0815]	uuauugcua aaaggucugu cugaauccag gacgcuggcu uuagccuucc ucggcagcug	4920
[0816]	ccguaacccc ggugucuaaa ccugaagcau cccaggagca cccacuccag gaguuuucuc	4980
[0817]	ggccgcggaa cucauuagu agagcgccu cuuguguucu caugugguaa ucggucacug	5040
[0818]	aaggacuuua aaugguccu agccaacaca caguaaaacu uuucccucu cugacccaa	5100
[0819]	gaggucagcc acccauuuca ugagcauua cuggucgccc caucagcguu cucugauugg	5160
[0820]	cuaacugaac ccacucccg accuagacuc aagacaggcg aagugacguu uaggucaaca	5220
[0821]	uucacucacu aaagcaacga cugucggcg auuuugucuc ccgcugguuu uggaauuggug	5280
[0822]	ucuggagaca uuuuugguug ucacagcugg gugggugugc ucccggcauc ugguggguag	5340
[0823]	aaaccaagca ugcuccuaaa cauccuacag gcacagaacc gucuccacg accaagcaug	5400
[0824]	aucaagucc aaaugccau aauggccagg uugagaaacu cugcacagaa gcauccagu	5460
[0825]	auuugucugu uugcucaaca agcuugugcu caucaugcuc uguguuccug acgcugugcu	5520
[0826]	ggguuuggc gguggaaga uuacaagagu ccauggcag cuguccuccu ggaagguaca	5580
[0827]	accaguaga gaugcagacu aacagagagc caauuacaaa gcagugugac aagcgucaug	5640
[0828]	guggaaaau aaaagcuca acaaggcac augggaggg cuuccaacac agacuuggg	5700
[0829]	ggauccagga aggucaaga ggaaagugg ucucacaaa gccuugacca uaggcagagg	5760
[0830]	guaccagugg aaaaggugg gugaagaaca uagaggaca aaggaagaag ugcaggaagg	5820
[0831]	ccugaggca agggagugg gggugcccug gagggauugc agcagggcag ucugucagac	5880
[0832]	ccaaguggcc uccagccua gaagccauu aguccuccuc aaaaagcugu cacuguccc	5940
[0833]	uaagaauugc ugccaggcuc ccacugccu gacucagucu uugagagucu uaaggaggag	6000
[0834]	gucucugaaa gguacacacc aagaacucuc cccagcacag cuguuuuuua gacucuccac	6060
[0835]	cagcgucuu ggcguguug gaagaaacc ucugccacag aggccagcu cagccuuugc	6120
[0836]	cuaacaccgc aagggaauu ggaaagguu acgggaagga gaugucucc cagcaggcu	6180
[0837]	uuuaggaca gucuuccug cagaagaucu caaccugggg uccacagagu ggaauguua	6240
[0838]	gaguaggag cuaggcaaac augagcagga caggugagg ccccccacag aaugucaggc	6300
[0839]	uaccaucagg ugauggucag gugguuguu aacugucucu guaaaaauu auuugguugc	6360

[0840] agccagcucc aagcaaggac agucucucuaa uagauacaaa acaccugau cuggugauca 6420
 [0841] gccgcuuccc gauaagaucu caggagcugg gcaagcagcc uggagcauc gcaccaagag 6480
 [0842] gcaaaauggc ggaauuaac caguauauga ccuaccuucc ucugggaacg cagcacuggu 6540
 [0843] aaggggaaaa augccucaag ugagcaucg cgcaacuua guaauacac ugugcaucg 6600
 [0844] accccuucca agugcuggca ggucaccaca uacgcggaca gccugcugca agggagaau 6660
 [0845] caggggagau gagacguaaa ucccagaacu augccaaaua cauaaaacc caaguuaagg 6720
 [0846] gucaggcagg gcacuuagau cucucaaguu gccugccuga cccaagugua guguacuucc 6780
 [0847] uuuuguuccu gcucuaaaac uuuuuauaa acucucacuc cugcucuaaa a 6831
 [0848] <210> 14
 [0849] <211> 738
 [0850] <212> PRT
 [0851] <213> 人 (Homo sapiens)
 [0852] <400> 14
 [0853] Met Gln Pro Arg Trp Ala Gln Gly Ala Thr Met Trp Leu Gly Val Leu
 [0854] 1 5 10 15
 [0855] Leu Thr Leu Leu Leu Cys Ser Ser Leu Glu Gly Gln Glu Asn Ser Phe
 [0856] 20 25 30
 [0857] Thr Ile Asn Ser Val Asp Met Lys Ser Leu Pro Asp Trp Thr Val Gln
 [0858] 35 40 45
 [0859] Asn Gly Lys Asn Leu Thr Leu Gln Cys Phe Ala Asp Val Ser Thr Thr
 [0860] 50 55 60
 [0861] Ser His Val Lys Pro Gln His Gln Met Leu Phe Tyr Lys Asp Asp Val
 [0862] 65 70 75 80
 [0863] Leu Phe Tyr Asn Ile Ser Ser Met Lys Ser Thr Glu Ser Tyr Phe Ile
 [0864] 85 90 95
 [0865] Pro Glu Val Arg Ile Tyr Asp Ser Gly Thr Tyr Lys Cys Thr Val Ile
 [0866] 100 105 110
 [0867] Val Asn Asn Lys Glu Lys Thr Thr Ala Glu Tyr Gln Leu Leu Val Glu
 [0868] 115 120 125
 [0869] Gly Val Pro Ser Pro Arg Val Thr Leu Asp Lys Lys Glu Ala Ile Gln
 [0870] 130 135 140
 [0871] Gly Gly Ile Val Arg Val Asn Cys Ser Val Pro Glu Glu Lys Ala Pro
 [0872] 145 150 155 160
 [0873] Ile His Phe Thr Ile Glu Lys Leu Glu Leu Asn Glu Lys Met Val Lys
 [0874] 165 170 175
 [0875] Leu Lys Arg Glu Lys Asn Ser Arg Asp Gln Asn Phe Val Ile Leu Glu
 [0876] 180 185 190
 [0877] Phe Pro Val Glu Glu Gln Asp Arg Val Leu Ser Phe Arg Cys Gln Ala
 [0878] 195 200 205
 [0879] Arg Ile Ile Ser Gly Ile His Met Gln Thr Ser Glu Ser Thr Lys Ser
 [0880] 210 215 220
 [0881] Glu Leu Val Thr Val Thr Glu Ser Phe Ser Thr Pro Lys Phe His Ile

[0882]	225	230	235	240
[0883]	Ser Pro Thr Gly Met Ile Met Glu Gly Ala Gln Leu His Ile Lys Cys			
[0884]		245	250	255
[0885]	Thr Ile Gln Val Thr His Leu Ala Gln Glu Phe Pro Glu Ile Ile Ile			
[0886]		260	265	270
[0887]	Gln Lys Asp Lys Ala Ile Val Ala His Asn Arg His Gly Asn Lys Ala			
[0888]		275	280	285
[0889]	Val Tyr Ser Val Met Ala Met Val Glu His Ser Gly Asn Tyr Thr Cys			
[0890]		290	295	300
[0891]	Lys Val Glu Ser Ser Arg Ile Ser Lys Val Ser Ser Ile Val Val Asn			
[0892]	305	310	315	320
[0893]	Ile Thr Glu Leu Phe Ser Lys Pro Glu Leu Glu Ser Ser Phe Thr His			
[0894]		325	330	335
[0895]	Leu Asp Gln Gly Glu Arg Leu Asn Leu Ser Cys Ser Ile Pro Gly Ala			
[0896]		340	345	350
[0897]	Pro Pro Ala Asn Phe Thr Ile Gln Lys Glu Asp Thr Ile Val Ser Gln			
[0898]		355	360	365
[0899]	Thr Gln Asp Phe Thr Lys Ile Ala Ser Lys Ser Asp Ser Gly Thr Tyr			
[0900]		370	375	380
[0901]	Ile Cys Thr Ala Gly Ile Asp Lys Val Val Lys Lys Ser Asn Thr Val			
[0902]	385	390	395	400
[0903]	Gln Ile Val Val Cys Glu Met Leu Ser Gln Pro Arg Ile Ser Tyr Asp			
[0904]		405	410	415
[0905]	Ala Gln Phe Glu Val Ile Lys Gly Gln Thr Ile Glu Val Arg Cys Glu			
[0906]		420	425	430
[0907]	Ser Ile Ser Gly Thr Leu Pro Ile Ser Tyr Gln Leu Leu Lys Thr Ser			
[0908]		435	440	445
[0909]	Lys Val Leu Glu Asn Ser Thr Lys Asn Ser Asn Asp Pro Ala Val Phe			
[0910]		450	455	460
[0911]	Lys Asp Asn Pro Thr Glu Asp Val Glu Tyr Gln Cys Val Ala Asp Asn			
[0912]	465	470	475	480
[0913]	Cys His Ser His Ala Lys Met Leu Ser Glu Val Leu Arg Val Lys Val			
[0914]		485	490	495
[0915]	Ile Ala Pro Val Asp Glu Val Gln Ile Ser Ile Leu Ser Ser Lys Val			
[0916]		500	505	510
[0917]	Val Glu Ser Gly Glu Asp Ile Val Leu Gln Cys Ala Val Asn Glu Gly			
[0918]		515	520	525
[0919]	Ser Gly Pro Ile Thr Tyr Lys Phe Tyr Arg Glu Lys Glu Gly Lys Pro			
[0920]		530	535	540
[0921]	Phe Tyr Gln Met Thr Ser Asn Ala Thr Gln Ala Phe Trp Thr Lys Gln			
[0922]	545	550	555	560
[0923]	Lys Ala Ser Lys Glu Gln Glu Gly Glu Tyr Tyr Cys Thr Ala Phe Asn			

[0924]	565	570	575
[0925]	Arg Ala Asn His Ala Ser Ser Val Pro Arg Ser Lys Ile Leu Thr Val		
[0926]	580	585	590
[0927]	Arg Val Ile Leu Ala Pro Trp Lys Lys Gly Leu Ile Ala Val Val Ile		
[0928]	595	600	605
[0929]	Ile Gly Val Ile Ile Ala Leu Leu Ile Ile Ala Ala Lys Cys Tyr Phe		
[0930]	610	615	620
[0931]	Leu Arg Lys Ala Lys Ala Lys Gln Met Pro Val Glu Met Ser Arg Pro		
[0932]	625	630	635
[0933]	Ala Val Pro Leu Leu Asn Ser Asn Asn Glu Lys Met Ser Asp Pro Asn		
[0934]	645	650	655
[0935]	Met Glu Ala Asn Ser His Tyr Gly His Asn Asp Asp Val Arg Asn His		
[0936]	660	665	670
[0937]	Ala Met Lys Pro Ile Asn Asp Asn Lys Glu Pro Leu Asn Ser Asp Val		
[0938]	675	680	685
[0939]	Gln Tyr Thr Glu Val Gln Val Ser Ser Ala Glu Ser His Lys Asp Leu		
[0940]	690	695	700
[0941]	Gly Lys Lys Asp Thr Glu Thr Val Tyr Ser Glu Val Arg Lys Ala Val		
[0942]	705	710	715
[0943]	Pro Asp Ala Val Glu Ser Arg Tyr Ser Arg Thr Glu Gly Ser Leu Asp		
[0944]	725	730	735
[0945]	Gly Thr		
[0946]	<210> 15		
[0947]	<211> 1350		
[0948]	<212> RNA		
[0949]	<213> 人 (Homo sapiens)		
[0950]	<400> 15		
[0951]	guucguugca acaaaauugau gagcaaugcu uuuuuauaau gccaacuuug uacaaaaaag	60	
[0952]	uuggcaugag cggugcuccg acggccgggg cagcccugau gcucugcgcc gccaccgccg	120	
[0953]	ugcuacugag cgcucagggc ggacccgugc aguccaaguc gccgcgcuuu gcguccuggg	180	
[0954]	acgagaugaa uguccuggcg cacggacucc ugcagcucgg ccaggggcug cgcgaacacg	240	
[0955]	cggagcgcac ccgcagucag cugagcgcgc uggagcggcg ccugagcgcg ugcggguccg	300	
[0956]	ccugucaggg aaccgagggg uccaccgacc ucccguuagc ccugagagc cggguggacc	360	
[0957]	cugagguccu ucacagccug cagacacaac ucaaggcuca gaacagcagg auccagcaac	420	
[0958]	ucuuccacaa gguggcccag cagcagcggc accuggagaa gcagcaccug cgaauucagc	480	
[0959]	aucugcaaag ccaguuuggc cuccuggacc acaagcaccu agaccaugag guggccaagc	540	
[0960]	cugcccgaag aaagaggcug cccgagaugg cccagccagu ugaccggcu cacaauuca	600	
[0961]	gccgccugca ccggcugccc agggauugcc aggagcuguu ccagguuggg gagaggcaga	660	
[0962]	guggacuauu ugaaauccag ccucaggggu cuccgccauu uuuggugaac ugcaauga	720	
[0963]	ccucagaugg aggcuaggaca guaaauucaga ggcgccacga uggcucagug gacuucaacc	780	
[0964]	ggcccuugga agccuacaag gcggggguug gggaucacca cggcgaguuc uggcuggguc	840	
[0965]	uggagaaggu gcuaugcauc acggggggacc gcaacagccg ccuggccgug cagcugcggg	900	

[0966]	acugggaugg caacgccgag uugcugcagu ucuccgugca ccuggguggc gaggacacgg	960
[0967]	ccuauagccu gcagcucacu gcacccgugg ccggccagcu gggcgccacc accguccac	1020
[0968]	ccagcgccu cuccguaccc uuccacuu gggaccagga ucacgaccuc cgcagggaca	1080
[0969]	agaacugcgc caagagccuc ucuggaggcu ggugguuugg caccugcagc cauuccaacc	1140
[0970]	ucaacagcca guacuuccgc uccauccac agcagcggca gaagcuuaag aagggaauu	1200
[0971]	ucuggaagac cuggcggggc cgcua cuacc cacugcagc caccaccaug ugauccagc	1260
[0972]	ccauggcagc agaggcagcc uccuaccaa cuuucuugua caaaguuggc auuauaagaa	1320
[0973]	agcauugcuu aucauuugu ugcaacgaac	1350
[0974]	<210>	16
[0975]	<211>	406
[0976]	<212>	PRT
[0977]	<213>	人 (Homo sapiens)
[0978]	<400>	16
[0979]	Met Ser Gly Ala Pro Thr Ala Gly Ala Ala Leu Met Leu Cys Ala Ala	
[0980]	1 5 10 15	
[0981]	Thr Ala Val Leu Leu Ser Ala Gln Gly Gly Pro Val Gln Ser Lys Ser	
[0982]	20 25 30	
[0983]	Pro Arg Phe Ala Ser Trp Asp Glu Met Asn Val Leu Ala His Gly Leu	
[0984]	35 40 45	
[0985]	Leu Gln Leu Gly Gln Gly Leu Arg Glu His Ala Glu Arg Thr Arg Ser	
[0986]	50 55 60	
[0987]	Gln Leu Ser Ala Leu Glu Arg Arg Leu Ser Ala Cys Gly Ser Ala Cys	
[0988]	65 70 75 80	
[0989]	Gln Gly Thr Glu Gly Ser Thr Asp Leu Pro Leu Ala Pro Glu Ser Arg	
[0990]	85 90 95	
[0991]	Val Asp Pro Glu Val Leu His Ser Leu Gln Thr Gln Leu Lys Ala Gln	
[0992]	100 105 110	
[0993]	Asn Ser Arg Ile Gln Gln Leu Phe His Lys Val Ala Gln Gln Gln Arg	
[0994]	115 120 125	
[0995]	His Leu Glu Lys Gln His Leu Arg Ile Gln His Leu Gln Ser Gln Phe	
[0996]	130 135 140	
[0997]	Gly Leu Leu Asp His Lys His Leu Asp His Glu Val Ala Lys Pro Ala	
[0998]	145 150 155 160	
[0999]	Arg Arg Lys Arg Leu Pro Glu Met Ala Gln Pro Val Asp Pro Ala His	
[1000]	165 170 175	
[1001]	Asn Val Ser Arg Leu His Arg Leu Pro Arg Asp Cys Gln Glu Leu Phe	
[1002]	180 185 190	
[1003]	Gln Val Gly Glu Arg Gln Ser Gly Leu Phe Glu Ile Gln Pro Gln Gly	
[1004]	195 200 205	
[1005]	Ser Pro Pro Phe Leu Val Asn Cys Lys Met Thr Ser Asp Gly Gly Trp	
[1006]	210 215 220	
[1007]	Thr Val Ile Gln Arg Arg His Asp Gly Ser Val Asp Phe Asn Arg Pro	

[1008]	225	230	235	240
[1009]	Trp Glu Ala Tyr Lys Ala Gly Phe Gly Asp Pro His Gly Glu Phe Trp			
[1010]		245	250	255
[1011]	Leu Gly Leu Glu Lys Val His Ser Ile Thr Gly Asp Arg Asn Ser Arg			
[1012]		260	265	270
[1013]	Leu Ala Val Gln Leu Arg Asp Trp Asp Gly Asn Ala Glu Leu Leu Gln			
[1014]		275	280	285
[1015]	Phe Ser Val His Leu Gly Gly Glu Asp Thr Ala Tyr Ser Leu Gln Leu			
[1016]		290	295	300
[1017]	Thr Ala Pro Val Ala Gly Gln Leu Gly Ala Thr Thr Val Pro Pro Ser			
[1018]	305	310	315	320
[1019]	Gly Leu Ser Val Pro Phe Ser Thr Trp Asp Gln Asp His Asp Leu Arg			
[1020]		325	330	335
[1021]	Arg Asp Lys Asn Cys Ala Lys Ser Leu Ser Gly Gly Trp Trp Phe Gly			
[1022]		340	345	350
[1023]	Thr Cys Ser His Ser Asn Leu Asn Gly Gln Tyr Phe Arg Ser Ile Pro			
[1024]		355	360	365
[1025]	Gln Gln Arg Gln Lys Leu Lys Lys Gly Ile Phe Trp Lys Thr Trp Arg			
[1026]		370	375	380
[1027]	Gly Arg Tyr Tyr Pro Leu Gln Ala Thr Thr Met Leu Ile Gln Pro Met			
[1028]	385	390	395	400
[1029]	Ala Ala Glu Ala Ala Ser			
[1030]		405		
[1031]	<210> 17			
[1032]	<211> 2615			
[1033]	<212> RNA			
[1034]	<213> 人 (Homo sapiens)			
[1035]	<400> 17			
[1036]	ccuuuuuugg ccucgacggc ggcaaccag ccuccuucc aacgcccucc gccuuuggga	60		
[1037]	ccaaccaggg gagcucaagu uaguagcagc caaggagagg cgcugccuug ccaagacuaa	120		
[1038]	aaagggaggg gagaagagag gaaaaagca agaauccccc acccucucc cgggcggagg	180		
[1039]	gggcgggaag agcgcguccu ggccaagccg aguagugucu uccacucggu gcgucucucu	240		
[1040]	aggagccgcg cgggaaggau gcugguccgc aggggcgcgc gcgagggccc aggaugccgc	300		
[1041]	ggggcuggac cgcgcuuugc uugcugaguu ugcugccuuc uggguucaug agucuugaca	360		
[1042]	acaacgguac ugcuaaccca gaguuaccua cccaggaac auuuucaaau guuucuacaa	420		
[1043]	auguaaccua ccaagaaacu acaacaccua guaccuugg aaguaccagc cugcaccug	480		
[1044]	ugucucaaca uggcaaugag gccacaaca acaucacaga aacgacaguc aaauucacau	540		
[1045]	cuaccucugu gauaaccuca guuuauaggaa acacaaacuc uucuguccag ucacagaccu	600		
[1046]	cuguaaucag cacaguguuc accaccccag ccaacguuuc aacuccagag acaaccuuga	660		
[1047]	agccuagccu gucaccugga aauguuucag accuuucaac cacuagcacu agccuugcaa	720		
[1048]	caucucccac uaaaccuau acaucaucu cuccuauccu aagugacauc aaggcagaaa	780		
[1049]	ucaaauguuc aggcaucaga gaagugaaau ugacucaggg caucugccug gagcaaaaau	840		

[1050]	agaccuccag	cugugcggag	uuuaagaagg	acaggggaga	gggccuggcc	cgagugcugu	900									
[1051]	guggggagga	gcaggcugau	gcugaucug	gggccaggu	augcuccug	cuccuugccc	960									
[1052]	agucugaggu	gaggccucag	ugucuacugc	uggucuuggc	caacagaaca	gaaauuucca	1020									
[1053]	gcaaacucca	acuuauaaaa	aagcaccaau	cugaccugaa	aaagcugggg	auccuagauu	1080									
[1054]	ucacugagca	agauguugca	agccaccaga	gcuauuccca	aaagaccug	auugcacugg	1140									
[1055]	ucaccucggg	agcccugcug	gcugucuugg	gcaucacugg	cuauuuccug	augaauugcc	1200									
[1056]	gcagcuggag	ccccacagga	gaaaggcugg	gcgaagacc	uuuuuacacg	gaaaacggug	1260									
[1057]	gaggccaggg	cuauagcuca	ggaccuggga	ccuccccuga	ggcucaggga	aaggccagug	1320									
[1058]	ugaaccgagg	ggcucagaaa	aacgggaccg	gccaggccac	cuccagaaac	ggccauucag	1380									
[1059]	caagacaaca	cgugguggcu	gauaccgaau	ugugacucgg	cuaggugggg	caaggcuggg	1440									
[1060]	caguguccga	gagagcacc	cucucugcau	cugaccacgu	gcuaccccca	ugcuggaggu	1500									
[1061]	gacauucuu	acgccaacc	cuuccccacu	gcacacaccu	cagaggcugu	ucuuggggcc	1560									
[1062]	cuacaccuug	aggagggggc	agguaaacuc	cuguccuuua	cacauucggc	ucccuggagc	1620									
[1063]	cagacucugg	ucuucuuugg	guaaacugu	gacgggggaa	agccaagguc	uggagaagcu	1680									
[1064]	cccaggaaca	aucgaugcc	uugcagcacu	cacacaggac	ccccuuccc	uacccccucc	1740									
[1065]	ucucugccgc	aaucacagga	cccccagggg	aaagaugagc	uuuucuaaggc	uacaauuuuc	1800									
[1066]	ucccaggaag	cuuugauuuu	uaccguuucu	ucccuguauu	uucuuucucu	acuuugagga	1860									
[1067]	aaccaaagua	accuuuugca	ccugcucucu	uguaaugaua	uagccagaaa	aacguguugc	1920									
[1068]	cuugaaccac	uucccuauc	ucuccuccaa	gacacugugg	acuuggucac	cagcuccucc	1980									
[1069]	cuuguucucu	aaguuccacu	gagcuccaug	ugccccucu	accuuugca	gaguccugca	2040									
[1070]	caguuuucug	gcuggagccu	agaacaggcc	ucccaaguuu	uaggacaaac	agcucaguuc	2100									
[1071]	uagucucucu	ggggccacac	agaaacucuu	uuugggcucc	uuuuucucc	ucuggaucaa	2160									
[1072]	aguaggcagg	accaugggac	caggucuugg	agcugagccu	cucaccugua	cucuuccgaa	2220									
[1073]	aaauccucuu	ccucugaggc	uggauccuag	ccuuauccuc	ugaucuccau	ggcuuccucc	2280									
[1074]	ucccuccugc	cgacuccugg	guugagcugu	ugccucaguc	ccccaacaga	ugcuuuucug	2340									
[1075]	ucucugccuc	ccucaccucg	agccccuucc	uugcucugca	cccccauug	gucauagccc	2400									
[1076]	agaucagcuc	cuaaccuuua	ucaccagcug	ccucuucugu	gggugacca	gguccuuguu	2460									
[1077]	ugcuguugau	uucuuuccag	agggguugag	cagggauccu	gguuucaaug	acgguuggaa	2520									
[1078]	auagaaauuu	ccagagaaga	gaguauuggg	uagauuuuuu	uucugaauac	aaagugaugu	2580									
[1079]	guuuuauuac	ugcaauuaaa	gugauacuga	aacac	2615											
[1080]	<210> 18															
[1081]	<211> 385															
[1082]	<212> PRT															
[1083]	<213> 人(Homo sapiens)															
[1084]	<400> 18															
[1085]	Met	Leu	Val	Arg	Arg	Gly	Ala	Arg	Ala	Gly	Pro	Arg	Met	Pro	Arg	Gly
[1086]	1				5					10					15	
[1087]	Trp	Thr	Ala	Leu	Cys	Leu	Leu	Ser	Leu	Leu	Pro	Ser	Gly	Phe	Met	Ser
[1088]					20					25				30		
[1089]	Leu	Asp	Asn	Asn	Gly	Thr	Ala	Thr	Pro	Glu	Leu	Pro	Thr	Gln	Gly	Thr
[1090]				35					40					45		
[1091]	Phe	Ser	Asn	Val	Ser	Thr	Asn	Val	Ser	Tyr	Gln	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro

[1092]	50	55	60
[1093]	Ser Thr Leu Gly Ser Thr Ser Leu His Pro Val Ser Gln His Gly Asn		
[1094]	65	70	75
[1095]	Glu Ala Thr Thr Asn Ile Thr Glu Thr Thr Val Lys Phe Thr Ser Thr		
[1096]		85	90
[1097]	Ser Val Ile Thr Ser Val Tyr Gly Asn Thr Asn Ser Ser Val Gln Ser		
[1098]		100	105
[1099]	Gln Thr Ser Val Ile Ser Thr Val Phe Thr Thr Pro Ala Asn Val Ser		
[1100]		115	120
[1101]	Thr Pro Glu Thr Thr Leu Lys Pro Ser Leu Ser Pro Gly Asn Val Ser		
[1102]		130	135
[1103]	Asp Leu Ser Thr Thr Ser Thr Ser Leu Ala Thr Ser Pro Thr Lys Pro		
[1104]		145	150
[1105]	Tyr Thr Ser Ser Ser Pro Ile Leu Ser Asp Ile Lys Ala Glu Ile Lys		
[1106]		165	170
[1107]	Cys Ser Gly Ile Arg Glu Val Lys Leu Thr Gln Gly Ile Cys Leu Glu		
[1108]		180	185
[1109]	Gln Asn Lys Thr Ser Ser Cys Ala Glu Phe Lys Lys Asp Arg Gly Glu		
[1110]		195	200
[1111]	Gly Leu Ala Arg Val Leu Cys Gly Glu Glu Gln Ala Asp Ala Asp Ala		
[1112]		210	215
[1113]	Gly Ala Gln Val Cys Ser Leu Leu Leu Ala Gln Ser Glu Val Arg Pro		
[1114]		225	230
[1115]	Gln Cys Leu Leu Leu Val Leu Ala Asn Arg Thr Glu Ile Ser Ser Lys		
[1116]		245	250
[1117]	Leu Gln Leu Met Lys Lys His Gln Ser Asp Leu Lys Lys Leu Gly Ile		
[1118]		260	265
[1119]	Leu Asp Phe Thr Glu Gln Asp Val Ala Ser His Gln Ser Tyr Ser Gln		
[1120]		275	280
[1121]	Lys Thr Leu Ile Ala Leu Val Thr Ser Gly Ala Leu Leu Ala Val Leu		
[1122]		290	295
[1123]	Gly Ile Thr Gly Tyr Phe Leu Met Asn Arg Arg Ser Trp Ser Pro Thr		
[1124]		305	310
[1125]	Gly Glu Arg Leu Gly Glu Asp Pro Tyr Tyr Thr Glu Asn Gly Gly Gly		
[1126]		325	330
[1127]	Gln Gly Tyr Ser Ser Gly Pro Gly Thr Ser Pro Glu Ala Gln Gly Lys		
[1128]		340	345
[1129]	Ala Ser Val Asn Arg Gly Ala Gln Glu Asn Gly Thr Gly Gln Ala Thr		
[1130]		355	360
[1131]	Ser Arg Asn Gly His Ser Ala Arg Gln His Val Val Ala Asp Thr Glu		
[1132]		370	380
[1133]	Leu		

[1134]	385
[1135]	<210> 19
[1136]	<211> 1197
[1137]	<212> RNA
[1138]	<213> 人(Homo sapiens)
[1139]	<400> 19
[1140]	gucucaauau uagagucuca acccccaaua aaauauaggac uggagauguc ugaggcucau 60
[1141]	ucugcccucg agcccaccgg gaacgaaaga gaagcucuaucuccuccucca ggagcccagc 120
[1142]	uaugaacucc uucuccacaa gcgccuucgg uccaguugcc uucucccugg ggcugcuccu 180
[1143]	gguguugccu gcugccuucc cugccccagu acccccagga gaagauucca aagauguagc 240
[1144]	cgccccacac agacagccac ucaccucuuc agaacgaauu gacaaacaaa uucgguacau 300
[1145]	ccucgacggc aucucagccc ugagaaagga gacauguaac aagaguaaca ugugugaaag 360
[1146]	cagcaaagag gcacuggcag aaaacaaccu gaaccuucca aagauggcug aaaaagaugg 420
[1147]	augcuuccaa ucuggauuca augaggagac uugccuggug aaaaucauca cuggucuuuu 480
[1148]	ggaguugag guauaccuag aguaccucca gaacagauuu gagaguagug aggaacaagc 540
[1149]	cagagcugug cagaugagua caaaaguccu gauccaguuc cugcagaaaa aggcaaagaa 600
[1150]	ucuagaugca auaaccaccc cugaccaac cacaaugcc agccugcuga cgaagcugca 660
[1151]	ggcacagaac caguggcugc aggacaugac aacucaucuc auucugcgca gcuuaagga 720
[1152]	guuccugcag uccagccuga gggcucuucg gcaaauguag caugggcacc ucagauuguu 780
[1153]	guuguuaaug ggcauuccuu cuucugguca gaaaccuguc cacugggcac agaacuuaug 840
[1154]	uuguucucua uggagaacua aaaguaugag cguuaggaca cuuuuuuauu uuuuuuuauu 900
[1155]	uuuuuuauu uuuuuuauu gaagcugagu uuuuuuauu aagucuuuu uuuuuuuuuu 960
[1156]	agaaguacca cuugaacau uuuuuguuu aguuuugaaa uuuuuuauu aaguggcuu 1020
[1157]	gcaguugaa uauccuuugu uucagagcca gaucauuuc uggaaagugu aggcuuaccu 1080
[1158]	cauuuuuauu gcuuacuuu acuuuuuuu aaagaaauu uuuuuuauu uuuuuuauu 1140
[1159]	guuuuuuauu uuuuuuauu aauuuuauu auuuuuuuu auucagcaaa aaaaaaa 1197
[1160]	<210> 20
[1161]	<211> 212
[1162]	<212> PRT
[1163]	<213> 人(Homo sapiens)
[1164]	<400> 20
[1165]	Met Asn Ser Phe Ser Thr Ser Ala Phe Gly Pro Val Ala Phe Ser Leu
[1166]	1 5 10 15
[1167]	Gly Leu Leu Leu Val Leu Pro Ala Ala Phe Pro Ala Pro Val Pro Pro
[1168]	20 25 30
[1169]	Gly Glu Asp Ser Lys Asp Val Ala Ala Pro His Arg Gln Pro Leu Thr
[1170]	35 40 45
[1171]	Ser Ser Glu Arg Ile Asp Lys Gln Ile Arg Tyr Ile Leu Asp Gly Ile
[1172]	50 55 60
[1173]	Ser Ala Leu Arg Lys Glu Thr Cys Asn Lys Ser Asn Met Cys Glu Ser
[1174]	65 70 75 80
[1175]	Ser Lys Glu Ala Leu Ala Glu Asn Asn Leu Asn Leu Pro Lys Met Ala

[1176]	85	90	95
[1177]	Glu Lys Asp Gly Cys Phe Gln Ser Gly Phe Asn Glu Glu Thr Cys Leu		
[1178]	100	105	110
[1179]	Val Lys Ile Ile Thr Gly Leu Leu Glu Phe Glu Val Tyr Leu Glu Tyr		
[1180]	115	120	125
[1181]	Leu Gln Asn Arg Phe Glu Ser Ser Glu Glu Gln Ala Arg Ala Val Gln		
[1182]	130	135	140
[1183]	Met Ser Thr Lys Val Leu Ile Gln Phe Leu Gln Lys Lys Ala Lys Asn		
[1184]	145	150	155
[1185]	Leu Asp Ala Ile Thr Thr Pro Asp Pro Thr Thr Asn Ala Ser Leu Leu		
[1186]	165	170	175
[1187]	Thr Lys Leu Gln Ala Gln Asn Gln Trp Leu Gln Asp Met Thr Thr His		
[1188]	180	185	190
[1189]	Leu Ile Leu Arg Ser Phe Lys Glu Phe Leu Gln Ser Ser Leu Arg Ala		
[1190]	195	200	205
[1191]	Leu Arg Gln Met		
[1192]	210		
[1193]	<210> 21		
[1194]	<211> 1184		
[1195]	<212> RNA		
[1196]	<213> 人 (Homo sapiens)		
[1197]	<400> 21		
[1198]	cacagagccc gggccgcagg caccuccucg ccagcucuuc cgcuccucuc acagccgcca	60	
[1199]	gaccgcccug cugagcccca uggcccgcgc ugcucucucc gccgccccta gcaauccccc	120	
[1200]	gcuccugcga guggcacugc ugcuccugcu ccugguagcc gcuggccggc gcgcagcagg	180	
[1201]	agcguccgug gccacugaac ugcgcugcca gugcuugcag acccugcagg gaauucaccc	240	
[1202]	caagaacauc caaaguguga acgugaaguc ccccgaccc cacugcgccc aaaccgaagu	300	
[1203]	cauagccaca cucaagaau ggcggaaagc uugccucaau ccugcauucc ccuaguuuaa	360	
[1204]	gaaaaucauc gaaaagaugc ugaacaguga caaauccaac ugaccagaag ggaggaggaa	420	
[1205]	gcucacuggu ggcuguuccu gaaggaggcc cugcccuuau aggaacagaa gaggaaagag	480	
[1206]	agacacagcu gcagaggcca ccuggauugu gccuaaugug uuugagcauc gcuuaggaga	540	
[1207]	agucuucua uuuuuuuuu auucauuagu uuugaagauu cuauguuaau auuuuaggug	600	
[1208]	uaaaauaaau aaggguauga uuaacucua cugcacacug uccuauuaa uucauucuuu	660	
[1209]	uugaaauguc aaccccaagu uaguucaauc uggauucaua uuuuuuuuga agguagaau	720	
[1210]	uuuucaaaug uucuccaguc auuauguuaa uauuucugag gagccugcaa caugccagcc	780	
[1211]	acugugauag aggcuggcgg auccaagcaa auggccaau agaucauugu gaaggcaggg	840	
[1212]	gaauguaugu gcacaucugu uuuguaacug uuuaugaa ugucaguugu uuuuuuuga	900	
[1213]	aaugauuua cagugugugg ucaacauuuc ucauguugaa acuuuaagaa cuaaaauguu	960	
[1214]	cuaaaauucc cuuggacauu uuaugucuuu cuuguaaggc auacugccuu guuuuauugu	1020	
[1215]	aguuuuacag uguuucuggc uuagaacaaa ggggcuuuau uauugauguu uucauagaga	1080	
[1216]	auauaaaaau aaagcacuaa uagaaaaaac ucguuugauu uuugggggga aacaagggu	1140	
[1217]	accuuuacug gaaaucugg ugauuuuaa aaaaaaaaaa aaaa	1184	

[1218]	<210> 22
[1219]	<211> 107
[1220]	<212> PRT
[1221]	<213> 人 (Homo sapiens)
[1222]	<400> 22
[1223]	Met Ala Arg Ala Ala Leu Ser Ala Ala Pro Ser Asn Pro Arg Leu Leu
[1224]	1 5 10 15
[1225]	Arg Val Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala Ala Gly Arg Arg Ala
[1226]	20 25 30
[1227]	Ala Gly Ala Ser Val Ala Thr Glu Leu Arg Cys Gln Cys Leu Gln Thr
[1228]	35 40 45
[1229]	Leu Gln Gly Ile His Pro Lys Asn Ile Gln Ser Val Asn Val Lys Ser
[1230]	50 55 60
[1231]	Pro Gly Pro His Cys Ala Gln Thr Glu Val Ile Ala Thr Leu Lys Asn
[1232]	65 70 75 80
[1233]	Gly Arg Lys Ala Cys Leu Asn Pro Ala Ser Pro Ile Val Lys Lys Ile
[1234]	85 90 95
[1235]	Ile Glu Lys Met Leu Asn Ser Asp Lys Ser Asn
[1236]	100 105
[1237]	<210> 23
[1238]	<211> 1234
[1239]	<212> RNA
[1240]	<213> 人 (Homo sapiens)
[1241]	<400> 23
[1242]	gagcuccggg aaauuccug gcccgggacu ccgggcuuuc cagccccaac caugcauaaa 60
[1243]	agggguucgc cguucucgga gagccacaga gcccgggcca caggcagcuc cuugccagcu 120
[1244]	cuccuccucg cacagccgcu cgaaccgccu gcugagcccc auggcccgcg ccacgcucuc 180
[1245]	cgccgcccc agcaaucccc ggcuccugcg gguggcgcug cugcuccugc uccugguggc 240
[1246]	cgccagccgg cgcgcagcag gagcgcccu ggccacugaa cugcgcugcc agugcuugca 300
[1247]	gaccucgag ggaauucacc ucaagaacau ccaaagugug aaggugaagu ccccgacc 360
[1248]	ccacugcgcc caaacgaag ucauagccac acucaagaau gggcagaaag cuugucucaa 420
[1249]	ccccgaucg cccaugguua agaaaaucan cgaaaagaug cugaaaaaag gcaaauccaa 480
[1250]	cugaccagaa ggaaggagga agcuuauugg uggcuguucc ugaaggaggc ccugcccuua 540
[1251]	caggaacaga agaggaaaga gagacacagc ugcagaggcc accuggauug cgccuaaugu 600
[1252]	guuugagcau cacuuaggag aagucuucua uuuauuuuu uauuuuuuu uuuguuuuu 660
[1253]	uuagaagauu cuauguuau auuuuauug uaaaaaaagg uuaugauuga aucuacuugc 720
[1254]	acacucuccc auuauuuuu uuguuuuuu uaggucuaac ccaaguuaug ucaauccuga 780
[1255]	uucauuuuu auuugaagau agaagguuug cagauuuuu cuagucuuu guuaauuuu 840
[1256]	cuucgugaug acauaucau ugucagccac ugugauagag gcugaggaa ccaagaaaa 900
[1257]	ggccagugag aucaauguga cggcagggaa auguaugugu gucuuuuuu uacuguaaa 960
[1258]	gaugaauguc aguuguuuu uauugaaaug auuucacagu guguggucua cauuucucan 1020
[1259]	guugaagcuu uaagaacuaa aauguucuaa auaucccuug gacauuuuu gucuuuucan 1080

[1260]	uaaggcauac ugccuuguuu aauguuaauu augcaguguu ucccucugug uuagagcaga	1140
[1261]	gagguuucga uauuuauuga uguuuucaca aagaacagga aaauaaaaua uuuaaaaaua	1200
[1262]	uaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa	1234
[1263]	<210>	24
[1264]	<211>	107
[1265]	<212>	PRT
[1266]	<213>	人 (Homo sapiens)
[1267]	<400>	24
[1268]	Met Ala Arg Ala Thr Leu Ser Ala Ala Pro Ser Asn Pro Arg Leu Leu	
[1269]	1 5 10 15	
[1270]	Arg Val Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala Ala Ser Arg Arg Ala	
[1271]	20 25 30	
[1272]	Ala Gly Ala Pro Leu Ala Thr Glu Leu Arg Cys Gln Cys Leu Gln Thr	
[1273]	35 40 45	
[1274]	Leu Gln Gly Ile His Leu Lys Asn Ile Gln Ser Val Lys Val Lys Ser	
[1275]	50 55 60	
[1276]	Pro Gly Pro His Cys Ala Gln Thr Glu Val Ile Ala Thr Leu Lys Asn	
[1277]	65 70 75 80	
[1278]	Gly Gln Lys Ala Cys Leu Asn Pro Ala Ser Pro Met Val Lys Lys Ile	
[1279]	85 90 95	
[1280]	Ile Glu Lys Met Leu Lys Asn Gly Lys Ser Asn	
[1281]	100 105	
[1282]	<210>	25
[1283]	<211>	1166
[1284]	<212>	RNA
[1285]	<213>	人 (Homo sapiens)
[1286]	<400>	25
[1287]	gcuccgggaa uuucccuggc ccggccgcuc cgggcuuucc agucucaacc augcauaaaa	60
[1288]	aggguuucgc gaucuugggg agccacacag cccgggucgc aggcaccucc ccgccagcuc	120
[1289]	ucccgcuucu cgcacagcuu cccgacgcgu cugcugagcc ccauggccca cgccacgcuc	180
[1290]	uccgcccgcc ccagcaaucc ccggcuccug cggguggcgc ugcugcuccu gcuccuggug	240
[1291]	gccgccagcc ggcgcgcagc aggagcgucc guggucacug aacugcgucg ccagugcuug	300
[1292]	cagacacugc agggaaauca ccucaagaac auccaaagug ugaauguaag gucccccgga	360
[1293]	ccccacugcg cccaaaccga agucauagcc acacucaaga augggaagaa agcuugucuc	420
[1294]	aaccccgc au ccccauggu ucagaaaauc aucgaaaaga uacugaacaa ggggagcacc	480
[1295]	aacugacagg agagaaguaa gaagcuuau agcguauc au ugacacuucc ugcagggugg	540
[1296]	uccugcccu uaccagagcu gaaaaugaaa aagagaacag cagcuuucua gggacagcug	600
[1297]	gaaaggacuu aauguguuug acuaauuucu acgaggguuc uacuuuuua uguauuuau	660
[1298]	uuugaaagcu uguauuuuaa uauuuuac au gcuguuauuu aaagauguga guguguuua	720
[1299]	ucaaacauag cucaguccug auuauuuau uggaauauga ugguuuuaa augugucuu	780
[1300]	aaacuaauau uuagugggag accauaangu gucagccacc uugauaaaug acaggguggg	840
[1301]	gaacuggagg guggggggau ugaaaugcaa gcauuuagug gaucacuguu aggguaaggg	900

[1302]	aauguaugua cacaucuaau uuuuauacuu uuuuuuuuuu aaaagaauugu caguuguuuau	960
[1303]	uuauucaaaau uaucucacau uauguguuca acauuuuuuu gcugaaguuu cccuuagaca	1020
[1304]	uuuuauugucu ugcuuuguagg gcauaaugcc uuguuuuauug uccauucugc agcguuucuc	1080
[1305]	uuucccuugg aaaagagaau uuaucauuac uguuacauuu guacaaauga caugauaaua	1140
[1306]	aaaguuuuuu gaaaaaaaa aaaaaa	1166
[1307]	<210>	26
[1308]	<211>	107
[1309]	<212>	PRT
[1310]	<213>	人 (Homo sapiens)
[1311]	<400>	26
[1312]	Met Ala His Ala Thr Leu Ser Ala Ala Pro Ser Asn Pro Arg Leu Leu	
[1313]	1 5 10 15	
[1314]	Arg Val Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala Ala Ser Arg Arg Ala	
[1315]	20 25 30	
[1316]	Ala Gly Ala Ser Val Val Thr Glu Leu Arg Cys Gln Cys Leu Gln Thr	
[1317]	35 40 45	
[1318]	Leu Gln Gly Ile His Leu Lys Asn Ile Gln Ser Val Asn Val Arg Ser	
[1319]	50 55 60	
[1320]	Pro Gly Pro His Cys Ala Gln Thr Glu Val Ile Ala Thr Leu Lys Asn	
[1321]	65 70 75 80	
[1322]	Gly Lys Lys Ala Cys Leu Asn Pro Ala Ser Pro Met Val Gln Lys Ile	
[1323]	85 90 95	
[1324]	Ile Glu Lys Ile Leu Asn Lys Gly Ser Thr Asn	
[1325]	100 105	
[1326]	<210>	27
[1327]	<211>	1718
[1328]	<212>	RNA
[1329]	<213>	人 (Homo sapiens)
[1330]	<400>	27
[1331]	gaggugcau aaguucucua guaggugau gauauaaaaa gccaccggag cacuccauaa	60
[1332]	ggcacaacu uucagagaca gcagagcaca caagcuucua ggacaagagc caggaagaaa	120
[1333]	ccaccggaag gaaccaucuc acugugugua acaaugacuu ccaagcuggc cguggcucuc	180
[1334]	ugggcagccu uccugauuuc ugcagcucug ugugaaggug caguuuugcc aaggagugcu	240
[1335]	aaagaacuua gaugucagug cauaaagaca uacuccaaac cuuuccaccc caaauuuau	300
[1336]	aaagaacuga gagugauuga gaguggacca cacugcgcca acacagaaau uauuguaaag	360
[1337]	cuuucugaug gaagagagcu cugucuggac cccaaggaaa acugggugca gaggguuug	420
[1338]	gagaaguuuu ugaagagggc ugagaauuca uaaaaaaaau cauucucugu gguauccaag	480
[1339]	aaucagugaa gaugccagug aaacuuaag caaauacu ucaacacuuc auguauugug	540
[1340]	ugggucuguu guagguugc cagaugcaau acaagaaucc ugguuuuuu ugaauuucag	600
[1341]	uaaacauga auaguuuuuc auuguaccau gaaauaucca gaacauacu uauuguaaag	660
[1342]	uauuuuuu uugaauacu aaaaaaac aaauuuuuu uaaauuaag gauuuuccu	720
[1343]	gauauugcac gggagaauu acaauagca aaauugaggc caagggccaa gagaauaucc	780

[1344]	gaacuuuauu uucaggaauu gaauggguuu gcuagaauu gauauuugaa gcaucacaua	840
[1345]	aaaaugaugg gacaauaaau uuugccauaa agucaaaauu agcuggaaau ccuggauuuu	900
[1346]	uuucuguuua aucuggcaac ccuagucugc uagccaggau ccacaagucc uuguuccacu	960
[1347]	gugccuuggu uucuccuuua uuucuaagug gaaaaaguau uagccaccau cuuaccucac	1020
[1348]	agugauguug ugaggacaug uggaagcacu uuaaguuuuu ucaucauaac auaauuuuu	1080
[1349]	uucaagugua acuuauuaac cuauuuauua uuuauuguau uauuuuagca ucaauuuuu	1140
[1350]	gugcaagaau uuggaaaaau agaagaugaa ucauugauug aaauaguuaa aagauguuau	1200
[1351]	aguauuuuuu uuuuauuuua gauauuuauu gauguuuuuu uagauuuuuu ucaaucaggg	1260
[1352]	uuuuuagauu aaacaacaa acaauugggu acccaguuaa auuuucauuu cagauaaaca	1320
[1353]	acaaauuuu uuuuaguuaa aguacauuau uguuuuauug aaauuuuau ugaacuaaca	1380
[1354]	auccuaguuu gauacuccca gucuugucan ugccagcugu guugguagug cuguguugaa	1440
[1355]	uuacggaaua augaguuaa acuauuuuaa cagccaaaac uccacaguca auuuuaguaa	1500
[1356]	uuucugcug guugaaacu guuuuuuau uacaaauaga uucuuauuu auuuuuuuu	1560
[1357]	ugacugcauu uuuuuuaca aggcuuuua uuuuuuacu uagauguuu uuaugugcuc	1620
[1358]	uccaaaauuu uuuuacuguu ucugauugua uggaauuaa aaaguauua ugaacauuu	1680
[1359]	aaaauuuuu uuguugucan aguuuuuuu aaaaaaa	1718
[1360]	<210>	28
[1361]	<211>	99
[1362]	<212>	PRT
[1363]	<213>	人 (Homo sapiens)
[1364]	<400>	28
[1365]	Met Thr Ser Lys Leu Ala Val Ala Leu Leu Ala Ala Phe Leu Ile Ser	
[1366]	1 5 10 15	
[1367]	Ala Ala Leu Cys Glu Gly Ala Val Leu Pro Arg Ser Ala Lys Glu Leu	
[1368]	20 25 30	
[1369]	Arg Cys Gln Cys Ile Lys Thr Tyr Ser Lys Pro Phe His Pro Lys Phe	
[1370]	35 40 45	
[1371]	Ile Lys Glu Leu Arg Val Ile Glu Ser Gly Pro His Cys Ala Asn Thr	
[1372]	50 55 60	
[1373]	Glu Ile Ile Val Lys Leu Ser Asp Gly Arg Glu Leu Cys Leu Asp Pro	
[1374]	65 70 75 80	
[1375]	Lys Glu Asn Trp Val Gln Arg Val Val Glu Lys Phe Leu Lys Arg Ala	
[1376]	85 90 95	
[1377]	Glu Asn Ser	
[1378]	<210>	29
[1379]	<211>	4507
[1380]	<212>	RNA
[1381]	<213>	人 (Homo sapiens)
[1382]	<400>	29
[1383]	gaccaauugu cauacgacu gcagugagcg ucaggagcac guccaggaac uccucagcag	60
[1384]	cgccuccuuc agcuccacag ccagacgccc ucagacagca aagccuaccc ccgcgccgcg	120
[1385]	cccugcccgc cgcugcgaug cugcccgcg cccugcugcu gugcgcgguc cuggcgcuca	180

[1386]	gccauacagc	aaauccuugc	uguucccacc	caugucaaaa	ccgaggugua	uguauagug	240
[1387]	ugggauuuga	ccaguauaag	ugcgauugua	cccggacagg	auucuaugga	gaaaacugcu	300
[1388]	caacaccgga	auuuuugaca	agaauaaaau	uauuucugaa	accacacucca	aacacagugc	360
[1389]	acuacauacu	uaccacacuuc	aagggauiuuu	ggaacguugu	gaauaacaui	cccuuccuuc	420
[1390]	gaaugcaau	uauagauuau	guguugacau	ccagauacac	uuugauugac	aguccaccaa	480
[1391]	cuuacaaugc	ugacuauugc	uacaaaagcu	gggaagccuu	cucuaaccuc	uccuauuuau	540
[1392]	cuagagcccu	uccuccugug	ccugaugauu	gcccgaucuc	cuuggguguc	aaagguaaaa	600
[1393]	agcagcuucc	ugauucaaau	gagauuuggg	aaaaauugcu	ucuaagaaga	aaguucaucc	660
[1394]	cugaucccca	gggcucacaa	augauguuug	cauucuuugc	ccagcacuuc	acgcaucagu	720
[1395]	uuuuaagac	agaucuaaag	cgagggccag	cuuucaccaa	cgggcugggc	cauggggugg	780
[1396]	acuuuuuau	uauuuacggu	gaaacucugg	cuagacagcg	uaaacugcgc	cuuuuacagg	840
[1397]	auggaaaaau	gaaauaucag	auauuugaug	gagagaugua	uccucccaca	gucaaagaua	900
[1398]	cucaggcaga	gaugaucuac	ccuccucaag	ucccugagca	ucuaacgguu	gcuguggggc	960
[1399]	aggaggucuu	uggucuggug	ccuggucuga	ugauguaugc	cacaaucugg	cugcggaac	1020
[1400]	acaacagagu	augcgaugug	cuuaaacagg	agcauccuga	auggggugau	gagcaguugu	1080
[1401]	uccagacaag	caggcuauua	cugauaggag	agacuauuaa	gauugugauu	gaagauuau	1140
[1402]	ugcaacacuu	gaguggcuau	cacuucacaa	ugaaauuuga	cccagaacua	cuuuuacaca	1200
[1403]	aacaauucca	guacacaaa	cguauugcug	cugaauuuua	caccucuaui	cacuggcauc	1260
[1404]	cccuucugcc	ugacaccuuu	caauuucaug	accagaaaua	caacuaucaa	caguuuauui	1320
[1405]	acaacaacuc	uauauugcug	gaacauagg	uuaccaguu	uguugaauca	uucaccaggc	1380
[1406]	aaauugcugg	caggguugcu	ggugguagga	auguuccacc	cgcaguacag	aaaguaucac	1440
[1407]	aggcuuccau	ugaccagagc	aggcagauga	aaauaccaguc	uuuuauagag	uaccgcaaac	1500
[1408]	gcuuuauugc	gaagcccuau	gaaucauuug	aagaacuuac	aggagaaaag	gaaauugcug	1560
[1409]	cagaguugga	agcacucuaui	ggugacaucg	augcugugga	gcuguaucuu	gcccucucug	1620
[1410]	uagaaaagcc	ucggccagau	gccaucuuug	gugaaaccuu	gguagaaguu	ggagcaccuu	1680
[1411]	ucuccuugaa	aggacuuuug	gguaauuuua	uauuucucc	ugccuacugg	aagccaagca	1740
[1412]	cuuuuggugg	agaagugggu	uuuacaauc	ucaacacugc	cucuuuucag	ucucucacui	1800
[1413]	gcaauaacgu	gaagggcugu	ccuuuuacuu	cauucagugu	uccagaucca	gagcucuuua	1860
[1414]	aaacagucac	caucaaugca	aguucuuucc	gcuccggacu	agaugauauc	aaucccacag	1920
[1415]	uacuacuaaa	agaacguucg	acugaacugu	agaagucuaa	ugaucuuuuu	uauuuuuuu	1980
[1416]	uauaaccacu	gucuuuuuu	uuuuuuuuu	auuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	2040
[1417]	cuuaacacui	ucuguaacag	aagucaguac	uccuguugcg	gagaaaggag	ucauacuuu	2100
[1418]	gaagacuuuu	augucacuaui	ucuaaagauu	uugcuguugc	uguuaaguuu	ggaaaacagu	2160
[1419]	uuuuauucug	uuuuuuuuu	cagagagaaa	ugauuuuuu	cuguuuuuu	cuugaauuu	2220
[1420]	aacuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	2280
[1421]	gcaaaaugcu	gaaaguuuuu	acacugucga	uguuuuccau	gcaucuuucca	ugaugcauuu	2340
[1422]	gaaguaacua	auguuuugaa	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	2400
[1423]	aacagguauc	agugcauuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	2460
[1424]	ucuaacuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	uuuuuuuuu	2520
[1425]	aucaccugua	aaagcuuuuu	ugauuuuuu	aaaguuuuu	acuuguacau	auacacaaaa	2580
[1426]	gaagcugucu	uggauuuuuu	ucuguaaaa	caguuuuuuu	uuuacuaaa	uugcuuuuu	2640
[1427]	aaauuuuuu	uaagugauuu	uccuuuuuu	ccaagaguau	aaaccuuuuu	agugugacug	2700

[1428]	uuaaaacuuc cuuuuaaauuc aaaaugccaa auuuauuaag gugguggagc cacugcagug	2760
[1429]	uuauuuuaaa auuagaauau uuuguugaga uauuccagaa uuuguuuuaa uggcugguaa	2820
[1430]	cauguaaaau cuauaucagc aaaagggucu accuuuaaaa uaagcaauaa caaagaagaa	2880
[1431]	aaccaaauua uuguucaaau uuagguuuua acuuuugaag caaacuuuuu uuuaucuuug	2940
[1432]	ugcacugcag gccugguacu cagauuuugc uaugagguaa augaaguacc aagcugugcu	3000
[1433]	ugaauaauga uauguuuuu cagauuuuuc guuguacagu uuaauuuuagc aguccauauc	3060
[1434]	acauugcaaa aguagcaaug accucauaaa auaccucuuc aaaaugcuua aaaucauuuc	3120
[1435]	acacauuaau uuuaucucag ucuugaagcc aaauucaguag gugcauugga aucaagccug	3180
[1436]	gcuaccugca ugcuguuccu uuucuuuuu ucuuuuagcc auuuugcuua gagacacagu	3240
[1437]	cuucucauca cuucguuuu ccuauuuugu uuuaucaguu uuaagaucag aguucacuuu	3300
[1438]	cuuuggacuc ugccuauuuu uuucuuaccug aacuuuugca aguuuucagg uaaaccucag	3360
[1439]	cucaggacug cuauuuagcu ccucuuuaaga agauuaaaag agaaaaaaaa aggccuuuuu	3420
[1440]	aaaaauagua uacacuuuuu uuaagugaaa agcagagaau uuuaauuaa gcuauuuuaa	3480
[1441]	gcuauucugua accaagaugg augcaaagag gcuagugccu cagagagaac uguacggggg	3540
[1442]	uugugacugg aaaaaguuac guucccauuc uauuuuauagc ccuuucuuu uuaaaaaaca	3600
[1443]	aaccaaaua uaucauagua guucucagca auuauuaaua ugacgauau acuuuuuuu	3660
[1444]	cacauucucu ugucacugac auuuuauugu acuguauuuu acuuuuuuu uugaagauua	3720
[1445]	uuuuuuuugu uuauugcaca aucaguauau uuucuuuggg guuaccucuc ugaauuuuau	3840
[1447]	guuaucauuc caaagaaau auuguauuaa gauuugugaa uaaauuuuuu gaaauucugau	3900
[1448]	uggcauauug agauuuuuu gguugaauu uuguccuuag gauaggccua ugugcuagcc	3960
[1449]	cacaaagaau auugucucu uagccugaau gugccauaag acugaccuuu uaaaauuuu	4020
[1450]	ugagggauuc guggaugcuu cguuauuuu uucagccaca auuuauugag aaaaauuuu	4080
[1451]	gugucaagca cuguggguuu uauuuuuuu aaaucaaacg cugauuacag auuauaguau	4140
[1452]	uuauuuuuu aaauuuuuu aaauuuuuu ugggaagagg gagaaaaa aaauuuuau	4200
[1453]	auuuuagau acucaggaga aucuuuuu caauuuuacg uuuaagaau uuuaagguua	4260
[1454]	gaaagaaau gucaauuagc uuuguuuuuu cacuguuac uguuuuuuu aaaaaaaaa	4320
[1455]	cuugauuuu uauuacauu gaucugcuga caaaaccugg gaauuugggu uguguauugc	4380
[1456]	aauguuucag ugccucagac aaauuguuau uuaacuuuag uaaaagauaa gucuggaaau	4440
[1457]	aaauugucgu uuuuuuuuu acuuuuuuu aaauugacaga ucuuuucuga agaaaaaaa	4500
[1458]	aaaaaaa	4507
[1459]	<210>	30
[1460]	<211>	604
[1461]	<212>	PRT
[1462]	<213>	人 (Homo sapiens)
[1463]	<400>	30
[1464]	Met Leu Ala Arg Ala Leu Leu Leu Cys Ala Val Leu Ala Leu Ser His	
[1465]	1 5 10 15	
[1466]	Thr Ala Asn Pro Cys Cys Ser His Pro Cys Gln Asn Arg Gly Val Cys	
[1467]	20 25 30	
[1468]	Met Ser Val Gly Phe Asp Gln Tyr Lys Cys Asp Cys Thr Arg Thr Gly	
[1469]	35 40 45	

[1470]	Phe Tyr Gly Glu Asn Cys Ser Thr Pro Glu Phe Leu Thr Arg Ile Lys
[1471]	50 55 60
[1472]	Leu Phe Leu Lys Pro Thr Pro Asn Thr Val His Tyr Ile Leu Thr His
[1473]	65 70 75 80
[1474]	Phe Lys Gly Phe Trp Asn Val Val Asn Asn Ile Pro Phe Leu Arg Asn
[1475]	85 90 95
[1476]	Ala Ile Met Ser Tyr Val Leu Thr Ser Arg Ser His Leu Ile Asp Ser
[1477]	100 105 110
[1478]	Pro Pro Thr Tyr Asn Ala Asp Tyr Gly Tyr Lys Ser Trp Glu Ala Phe
[1479]	115 120 125
[1480]	Ser Asn Leu Ser Tyr Tyr Thr Arg Ala Leu Pro Pro Val Pro Asp Asp
[1481]	130 135 140
[1482]	Cys Pro Thr Pro Leu Gly Val Lys Gly Lys Lys Gln Leu Pro Asp Ser
[1483]	145 150 155 160
[1484]	Asn Glu Ile Val Glu Lys Leu Leu Leu Arg Arg Lys Phe Ile Pro Asp
[1485]	165 170 175
[1486]	Pro Gln Gly Ser Asn Met Met Phe Ala Phe Phe Ala Gln His Phe Thr
[1487]	180 185 190
[1488]	His Gln Phe Phe Lys Thr Asp His Lys Arg Gly Pro Ala Phe Thr Asn
[1489]	195 200 205
[1490]	Gly Leu Gly His Gly Val Asp Leu Asn His Ile Tyr Gly Glu Thr Leu
[1491]	210 215 220
[1492]	Ala Arg Gln Arg Lys Leu Arg Leu Phe Lys Asp Gly Lys Met Lys Tyr
[1493]	225 230 235 240
[1494]	Gln Ile Ile Asp Gly Glu Met Tyr Pro Pro Thr Val Lys Asp Thr Gln
[1495]	245 250 255
[1496]	Ala Glu Met Ile Tyr Pro Pro Gln Val Pro Glu His Leu Arg Phe Ala
[1497]	260 265 270
[1498]	Val Gly Gln Glu Val Phe Gly Leu Val Pro Gly Leu Met Met Tyr Ala
[1499]	275 280 285
[1500]	Thr Ile Trp Leu Arg Glu His Asn Arg Val Cys Asp Val Leu Lys Gln
[1501]	290 295 300
[1502]	Glu His Pro Glu Trp Gly Asp Glu Gln Leu Phe Gln Thr Ser Arg Leu
[1503]	305 310 315 320
[1504]	Ile Leu Ile Gly Glu Thr Ile Lys Ile Val Ile Glu Asp Tyr Val Gln
[1505]	325 330 335
[1506]	His Leu Ser Gly Tyr His Phe Lys Leu Lys Phe Asp Pro Glu Leu Leu
[1507]	340 345 350
[1508]	Phe Asn Lys Gln Phe Gln Tyr Gln Asn Arg Ile Ala Ala Glu Phe Asn
[1509]	355 360 365
[1510]	Thr Leu Tyr His Trp His Pro Leu Leu Pro Asp Thr Phe Gln Ile His
[1511]	370 375 380

[1512]	Asp Gln Lys Tyr Asn Tyr Gln Gln Phe Ile Tyr Asn Asn Ser Ile Leu	
[1513]	385	390 395 400
[1514]	Leu Glu His Gly Ile Thr Gln Phe Val Glu Ser Phe Thr Arg Gln Ile	
[1515]	405	410 415
[1516]	Ala Gly Arg Val Ala Gly Gly Arg Asn Val Pro Pro Ala Val Gln Lys	
[1517]	420	425 430
[1518]	Val Ser Gln Ala Ser Ile Asp Gln Ser Arg Gln Met Lys Tyr Gln Ser	
[1519]	435	440 445
[1520]	Phe Asn Glu Tyr Arg Lys Arg Phe Met Leu Lys Pro Tyr Glu Ser Phe	
[1521]	450	455 460
[1522]	Glu Glu Leu Thr Gly Glu Lys Glu Met Ser Ala Glu Leu Glu Ala Leu	
[1523]	465	470 475 480
[1524]	Tyr Gly Asp Ile Asp Ala Val Glu Leu Tyr Pro Ala Leu Leu Val Glu	
[1525]	485	490 495
[1526]	Lys Pro Arg Pro Asp Ala Ile Phe Gly Glu Thr Met Val Glu Val Gly	
[1527]	500	505 510
[1528]	Ala Pro Phe Ser Leu Lys Gly Leu Met Gly Asn Val Ile Cys Ser Pro	
[1529]	515	520 525
[1530]	Ala Tyr Trp Lys Pro Ser Thr Phe Gly Gly Glu Val Gly Phe Gln Ile	
[1531]	530	535 540
[1532]	Ile Asn Thr Ala Ser Ile Gln Ser Leu Ile Cys Asn Asn Val Lys Gly	
[1533]	545	550 555 560
[1534]	Cys Pro Phe Thr Ser Phe Ser Val Pro Asp Pro Glu Leu Ile Lys Thr	
[1535]	565	570 575
[1536]	Val Thr Ile Asn Ala Ser Ser Ser Arg Ser Gly Leu Asp Asp Ile Asn	
[1537]	580	585 590
[1538]	Pro Thr Val Leu Leu Lys Glu Arg Ser Thr Glu Leu	
[1539]	595	600
[1540]	<210> 31	
[1541]	<211> 1204	
[1542]	<212> RNA	
[1543]	<213> 人(Homo sapiens)	
[1544]	<400> 31	
[1545]	ggggugcaaa gaagagacag cagcgcccag cuuggaggug cuaacuccag aggccagcau	60
[1546]	cagcaacugg gcacagaaag gagccgccug ggcagggacc auggcacggc cacauccug	120
[1547]	guggcugugc guucugggga ccucuggggg gcucucagcu acuccagccc ccaagagcug	180
[1548]	cccagagagg cacuacuggg cucagggaaa gcugugcugc cagaugugug agccaggaac	240
[1549]	auuccucgug aaggacugug accagcauag aaaggcugcu cagugugauc cuugcauacc	300
[1550]	gggggucucc uucucuccug accaccacac ccggccccac ugugagagcu gucggcacug	360
[1551]	uaacucuggu cuucucguuc gcaacugcac caucacugcc aaugcugagu gugccugucg	420
[1552]	caauggcugg cagucaggg acaaggagug caccgagugu gauccucuuc caaacccuuc	480
[1553]	gcugaccgcu cggucgucuc aggcccugag cccacacccu cageccaccc acuuaccuua	540

[1554]	ugucagugag augcuggagg ccaggacagc ugggcacaug cagacucugg cugacuucag	600
[1555]	gcagcugccu gcccggacuc ucucuaccca cuggccaccc caaagauccc ugugcagcuc	660
[1556]	cgauuuuuuu cgcauccuug ugaucuucuc uggaauuuuc cuuguuuuca cccuggccgg	720
[1557]	ggcccuguuc cuccaucaac gaaggaaaau uagaucacaaac aaaggagaaa guccugugga	780
[1558]	gccugcagag ccuugucguu acagcugccc cagggaggag gagggcagca ccaucuccau	840
[1559]	ccaggaggau uaccgaaaac cggagccugc cugcuccccc ugagccagca ccugcgguag	900
[1560]	cugcacuaca gcccuggccu ccacccccac cccgccgacc auccaaggga gagugagacc	960
[1561]	uggcagccac aacugcaguc ccauccucuu gucagggccc uuuccugugu acacgugaca	1020
[1562]	gagugccuuu ucgagacugg cagggacgag gacaaaauaug gaugaggugg agagugggaa	1080
[1563]	gcaggagccc agccagcugc gccugcgcug caggagggcg ggggcucugg uuguaaaaca	1140
[1564]	cacuuccugc ugcgaaagac ccacaugcua caagacgggc aaaauaaagu gacagaugac	1200
[1565]	cacc	1204
[1566]	<210>	32
[1567]	<211>	260
[1568]	<212>	PRT
[1569]	<213>	人(Homo sapiens)
[1570]	<400>	32
[1571]	Met Ala Arg Pro His Pro Trp Trp Leu Cys Val Leu Gly Thr Leu Val	
[1572]	1 5 10 15	
[1573]	Gly Leu Ser Ala Thr Pro Ala Pro Lys Ser Cys Pro Glu Arg His Tyr	
[1574]	20 25 30	
[1575]	Trp Ala Gln Gly Lys Leu Cys Cys Gln Met Cys Glu Pro Gly Thr Phe	
[1576]	35 40 45	
[1577]	Leu Val Lys Asp Cys Asp Gln His Arg Lys Ala Ala Gln Cys Asp Pro	
[1578]	50 55 60	
[1579]	Cys Ile Pro Gly Val Ser Phe Ser Pro Asp His His Thr Arg Pro His	
[1580]	65 70 75 80	
[1581]	Cys Glu Ser Cys Arg His Cys Asn Ser Gly Leu Leu Val Arg Asn Cys	
[1582]	85 90 95	
[1583]	Thr Ile Thr Ala Asn Ala Glu Cys Ala Cys Arg Asn Gly Trp Gln Cys	
[1584]	100 105 110	
[1585]	Arg Asp Lys Glu Cys Thr Glu Cys Asp Pro Leu Pro Asn Pro Ser Leu	
[1586]	115 120 125	
[1587]	Thr Ala Arg Ser Ser Gln Ala Leu Ser Pro His Pro Gln Pro Thr His	
[1588]	130 135 140	
[1589]	Leu Pro Tyr Val Ser Glu Met Leu Glu Ala Arg Thr Ala Gly His Met	
[1590]	145 150 155 160	
[1591]	Gln Thr Leu Ala Asp Phe Arg Gln Leu Pro Ala Arg Thr Leu Ser Thr	
[1592]	165 170 175	
[1593]	His Trp Pro Pro Gln Arg Ser Leu Cys Ser Ser Asp Phe Ile Arg Ile	
[1594]	180 185 190	
[1595]	Leu Val Ile Phe Ser Gly Met Phe Leu Val Phe Thr Leu Ala Gly Ala	

[1596]	195	200	205	
[1597]	Leu Phe Leu His Gln Arg Arg Lys Tyr Arg Ser Asn Lys Gly Glu Ser			
[1598]	210	215	220	
[1599]	Pro Val Glu Pro Ala Glu Pro Cys His Tyr Ser Cys Pro Arg Glu Glu			
[1600]	225	230	235	240
[1601]	Glu Gly Ser Thr Ile Pro Ile Gln Glu Asp Tyr Arg Lys Pro Glu Pro			
[1602]		245	250	255
[1603]	Ala Cys Ser Pro			
[1604]	260			
[1605]	<210> 33			
[1606]	<211> 2397			
[1607]	<212> RNA			
[1608]	<213> 人 (Homo sapiens)			
[1609]	<400> 33			
[1610]	gcacacacuc aucgaaaaaa auuuggauua uuagaagaga gaggucugcg gcuuccacac	60		
[1611]	cguacagegu gguuuuucuu cucgguaaua aagcaaaguu guuuuugaua cgugacaguu	120		
[1612]	ucccacaagc caggcugauc cuuuucuguc aguccacuuc accaagccug cccuuggaca	180		
[1613]	aggacccgau gccaacccc aggcucggca agcccucggc cccuuccuug gcccugggcc	240		
[1614]	caucucccagg agccucgccc agcuggaggg cugcacccaa agccucagac cugcuggggg	300		
[1615]	ccccggggccc agggggaacc uuccagggcc gagauuucg aggcggggcc caugccuccu	360		
[1616]	cuucuuuccu gaaccccaug ccaccaucgc agcugcagcu gccacacug cccuaguca	420		
[1617]	ugguggcacc cuccggggca cggcugggcc ccuugcccca cuuacaggca cuccuccagg	480		
[1618]	acagccaca uucaugcac cagcucuaa cgguggaugc ccacgcccg accccuguc	540		
[1619]	ugcaggugca cccccuggag agcccagcca ugaucagccu cacaccacc accaccgcca	600		
[1620]	cuggggucuu cuccucaag gcccggccug gccuccacc ugggaucaac guggccagcc	660		
[1621]	uggaauuggu guccaggag cggcacugc ucugcaccuu cccaauccc agugcaccca	720		
[1622]	ggaaggacag caccuuucg gcugugcccc agagcuccua cccacugcug gcaauuggug	780		
[1623]	ucugcaagug gcccggaugu gagaaggucu ucgaagagcc agaggacuuc cucaagcacu	840		
[1624]	gccaggcgga ccaucuuucg gaugagaagg gcagggcaca augucuccuc cagagagaga	900		
[1625]	ugguacaguc ucuggagcag cagcuggugc uggagaagga gaagcugagu gccaugcagg	960		
[1626]	cccaccuggc ugaggaaaug gcacugacca aggcuucauc uguggcauca uccgacaagg	1020		
[1627]	gcuccugcug caucguagcu gcuggcagcc aaggcccuug cgucccagcc uggucuggcc	1080		
[1628]	ccccggaggc ccugacagc cuguuugcug uccggaggca ccuguggggu agccauggaa	1140		
[1629]	acagcacauu ccagaguuc cuccacaaca uggacuacuu caaguuccac aacaugcgac	1200		
[1630]	ccccuuucac cuacgccag cucauccgu gggccauccu ggaggcucca gagaagcagc	1260		
[1631]	ggacacuaa ugagaucua cacugguua cacgauguu ugccuucuu agaaaccauc	1320		
[1632]	cugccaccug gaagaacgcc auccgcaca accugagucu gcacaaguc uuugugcggg	1380		
[1633]	uggagagcga gaagggggcu guguggaccg uggauagcu ggaguuccgc aagaaacgga	1440		
[1634]	gccagaggcc cagcaggugu uccaaccua caccugggcc cugaccuaa gaucaaggaa	1500		
[1635]	aggaggaugg acgaacagg gccaaacugg ugggaggcag aggugguggg ggcagggaug	1560		
[1636]	auaggcccug gaugugccca cagggaacca gaagugaggu uccacuguc uugccugcca	1620		
[1637]	gggccccugu uccccgcug gcagccacc ccuccccau cauaucuuu gcccgaaggc	1680		

[1638] ugcucagagg ggccccgguc cuggccccag cccccaccuc cgccccagac acacccccca 1740
 [1639] gucgagcccu gcagccaaac agagccuua caaccagcca cacagagccu gccucagcug 1800
 [1640] cucgcacaga uuacuucagg gcuggaaaag ucacacagac acacaaaug ucacaauccu 1860
 [1641] guccucacu caacacaaac cccaaaacac agagagccug ccucaguaca cucaaacaac 1920
 [1642] cucaaagcug caucaucaca caaucacaca caagcacagc ccugacaacc cacacacccc 1980
 [1643] aaggcacgca cccacagcca gccucagggc ccacaggggc acugucaaca caggggugug 2040
 [1644] cccagaggcc uacacagaag cagcgucagu acccucagga ucugaggucc caacacgucg 2100
 [1645] ugcucacac acacggccug uuagaauuca ccuguguauc ucacgcgauu gcacacgcac 2160
 [1646] agccccccag ugguucucu gagucccgug cagacacaca cagccacaca cacugccuug 2220
 [1647] ccaaaaauac cccgugucuc cccugccacu caccucacuc ccuuccug agcccugauc 2280
 [1648] caugccucag cuuagacugc agaggaauc cucauuuuuu uggaaucaa ggcccccaac 2340
 [1649] ccacaguacc guccccaaua aacugcagcc gagcucccca caaaaaaaaa aaaaaaa 2397
 [1650] <210> 34
 [1651] <211> 431
 [1652] <212> PRT
 [1653] <213> 人(Homo sapiens)
 [1654] <400> 34
 [1655] Met Pro Asn Pro Arg Pro Gly Lys Pro Ser Ala Pro Ser Leu Ala Leu
 [1656] 1 5 10 15
 [1657] Gly Pro Ser Pro Gly Ala Ser Pro Ser Trp Arg Ala Ala Pro Lys Ala
 [1658] 20 25 30
 [1659] Ser Asp Leu Leu Gly Ala Arg Gly Pro Gly Gly Thr Phe Gln Gly Arg
 [1660] 35 40 45
 [1661] Asp Leu Arg Gly Gly Ala His Ala Ser Ser Ser Ser Leu Asn Pro Met
 [1662] 50 55 60
 [1663] Pro Pro Ser Gln Leu Gln Leu Pro Thr Leu Pro Leu Val Met Val Ala
 [1664] 65 70 75 80
 [1665] Pro Ser Gly Ala Arg Leu Gly Pro Leu Pro His Leu Gln Ala Leu Leu
 [1666] 85 90 95
 [1667] Gln Asp Arg Pro His Phe Met His Gln Leu Ser Thr Val Asp Ala His
 [1668] 100 105 110
 [1669] Ala Arg Thr Pro Val Leu Gln Val His Pro Leu Glu Ser Pro Ala Met
 [1670] 115 120 125
 [1671] Ile Ser Leu Thr Pro Pro Thr Thr Ala Thr Gly Val Phe Ser Leu Lys
 [1672] 130 135 140
 [1673] Ala Arg Pro Gly Leu Pro Pro Gly Ile Asn Val Ala Ser Leu Glu Trp
 [1674] 145 150 155 160
 [1675] Val Ser Arg Glu Pro Ala Leu Leu Cys Thr Phe Pro Asn Pro Ser Ala
 [1676] 165 170 175
 [1677] Pro Arg Lys Asp Ser Thr Leu Ser Ala Val Pro Gln Ser Ser Tyr Pro
 [1678] 180 185 190
 [1679] Leu Leu Ala Asn Gly Val Cys Lys Trp Pro Gly Cys Glu Lys Val Phe

[1680]	195	200	205
[1681]	Glu Glu Pro Glu Asp Phe Leu Lys His Cys Gln Ala Asp His Leu Leu		
[1682]	210	215	220
[1683]	Asp Glu Lys Gly Arg Ala Gln Cys Leu Leu Gln Arg Glu Met Val Gln		
[1684]	225	230	235
[1685]	Ser Leu Glu Gln Gln Leu Val Leu Glu Lys Glu Lys Leu Ser Ala Met		
[1686]	245	250	255
[1687]	Gln Ala His Leu Ala Gly Lys Met Ala Leu Thr Lys Ala Ser Ser Val		
[1688]	260	265	270
[1689]	Ala Ser Ser Asp Lys Gly Ser Cys Cys Ile Val Ala Ala Gly Ser Gln		
[1690]	275	280	285
[1691]	Gly Pro Val Val Pro Ala Trp Ser Gly Pro Arg Glu Ala Pro Asp Ser		
[1692]	290	295	300
[1693]	Leu Phe Ala Val Arg Arg His Leu Trp Gly Ser His Gly Asn Ser Thr		
[1694]	305	310	315
[1695]	Phe Pro Glu Phe Leu His Asn Met Asp Tyr Phe Lys Phe His Asn Met		
[1696]	325	330	335
[1697]	Arg Pro Pro Phe Thr Tyr Ala Thr Leu Ile Arg Trp Ala Ile Leu Glu		
[1698]	340	345	350
[1699]	Ala Pro Glu Lys Gln Arg Thr Leu Asn Glu Ile Tyr His Trp Phe Thr		
[1700]	355	360	365
[1701]	Arg Met Phe Ala Phe Phe Arg Asn His Pro Ala Thr Trp Lys Asn Ala		
[1702]	370	375	380
[1703]	Ile Arg His Asn Leu Ser Leu His Lys Cys Phe Val Arg Val Glu Ser		
[1704]	385	390	395
[1705]	Glu Lys Gly Ala Val Trp Thr Val Asp Glu Leu Glu Phe Arg Lys Lys		
[1706]	405	410	415
[1707]	Arg Ser Gln Arg Pro Ser Arg Cys Ser Asn Pro Thr Pro Gly Pro		
[1708]	420	425	430
[1709]	<210> 35		
[1710]	<211> 2115		
[1711]	<212> RNA		
[1712]	<213> 人(Homo sapiens)		
[1713]	<400> 35		
[1714]	aguuuccuu ccgcucaccu ccgccugagc aguggagaag gcggcacucu gguggggcug	60	
[1715]	cuccaggcau gcagaucca caggcgccu ggccagucgu cugggcggug cuacaacugg	120	
[1716]	gcuggcggcc aggaugguuc uuagacuccc cagacaggcc cuggaacccc cccaccuucu	180	
[1717]	ccccagcccu gcucuggug accgaagggg acaacgccac cuuaccugc agcuucucca	240	
[1718]	acacaucgga gagcuucgug cuaaacuggu accgcaugag cccagcaac cagacggaca	300	
[1719]	agcuggccgc cuucccgag gaccgcagcc agcccgcca ggacugccgc uuccguguca	360	
[1720]	cacaacugcc caacggcgcu gacuuccaca ugagcguggu cagggcccg cgcaaugaca	420	
[1721]	gcggcaccua ccucuguggg gccaucuccc uggccccaa ggcgcagauc aaagagagcc	480	

[1722]	ugcgggcaga	gcucagggug	acagagagaa	gggcagaagu	gcccacagcc	caccccagcc	540									
[1723]	ccucacccag	gccagccggc	caguuccaaa	cccugguggu	uggugucgug	ggcgccugc	600									
[1724]	ugggcagccu	ggugcugcua	gucugggucc	uggccgucau	cugcucccgg	gccgcacgag	660									
[1725]	ggacaauagg	agccaggcgc	accggccagc	cccugaagga	ggaccccuca	gccgugccug	720									
[1726]	uguucucugu	ggacuauagg	gagcuggauu	uccaguggcg	agagaagacc	ccggagcccc	780									
[1727]	ccgugcccug	ugucccugag	cagacggagu	augccaccau	ugucuuccu	agcggaauug	840									
[1728]	gcaccucauc	ccccggccgc	aggggcucag	cugacggccc	ucggagugcc	cagccacuga	900									
[1729]	ggccugagga	uggacacugc	ucuuggcccc	ucugaccggc	uuccuuggcc	accaguguuc	960									
[1730]	ugcagacccu	ccaccaugag	cccgggucag	cgcauuuccu	caggagaagc	aggcagggug	1020									
[1731]	caggccauug	caggccgucc	aggggcugag	cugccugggg	gcgaccgggg	cuccagccug	1080									
[1732]	caccugcacc	aggcacagcc	ccaccacagg	acucaugucu	caaugcccac	agugagccca	1140									
[1733]	ggcagcaggu	gucaccgucc	ccuacaggga	gggccagaug	cagucacugc	uucagguccu	1200									
[1734]	gccagcacag	agcugccugc	guccagcucc	cugaauucuc	gcugcugcug	cugcugcugc	1260									
[1735]	ugcugcugcc	ugcggccccg	ggcugaaggc	gccguggccc	ugccugacgc	cccggagccu	1320									
[1736]	ccugccugaa	cuugggggcu	gguuggagau	ggccuuggag	cagccaaggu	gccccuggca	1380									
[1737]	guggcauccc	gaaacgcccc	ggacgcaggg	ccaagacug	ggcacaggag	ugggagguac	1440									
[1738]	auggggcugg	ggacucccca	ggaguuaucu	gcucccugca	ggccuagaga	aguuucaggg	1500									
[1739]	aaggucagaa	gagcuccugg	cugugguggg	cagggcagga	aaccuccuca	ccuuuacaca	1560									
[1740]	ugcccaggca	gcaccucagg	cccuuugugg	ggcagggaag	cugaggcagu	aagcgggcag	1620									
[1741]	gcagagcugg	aggccuuuca	ggcccagcca	gcacucuggc	cuccugccgc	cgcauuccac	1680									
[1742]	cccagccccu	cacaccacuc	gggagaggga	cauccuacgg	ucccaagguc	aggagggcag	1740									
[1743]	ggcugggguu	gacucaggcc	ccucccagcu	guggccaccu	ggguguuggg	agggcagaag	1800									
[1744]	ugcaggcacc	uagggccccc	caugugccca	cccugggagc	ucuccuugga	acccauuccu	1860									
[1745]	gaaauuuuuu	aaaggguug	gccgggcucc	caccagggcc	ugggugggaa	gguacaggcg	1920									
[1746]	uucccccggg	gccuaguacc	cccggcgugg	ccuauccacu	ccucacaucc	acacacugca	1980									
[1747]	ccccacucc	uggggcaggg	ccaccagcau	ccaggcggcc	agcaggcacc	ugaguggcug	2040									
[1748]	ggacaaggga	ucccccuucc	cugugguucu	auuauuuau	aauuauauu	aaauaugaga	2100									
[1749]	gcaugcuaag gaaaa 2115															
[1750]	<210> 36															
[1751]	<211> 288															
[1752]	<212> PRT															
[1753]	<213> 人(Homo sapiens)															
[1754]	<400> 36															
[1755]	Met	Gln	Ile	Pro	Gln	Ala	Pro	Trp	Pro	Val	Val	Trp	Ala	Val	Leu	Gln
[1756]	1			5						10					15	
[1757]	Leu	Gly	Trp	Arg	Pro	Gly	Trp	Phe	Leu	Asp	Ser	Pro	Asp	Arg	Pro	Trp
[1758]				20						25					30	
[1759]	Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Ser	Pro	Ala	Leu	Leu	Val	Val	Thr	Glu	Gly	Asp
[1760]				35						40					45	
[1761]	Asn	Ala	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Phe	Ser	Asn	Thr	Ser	Glu	Ser	Phe	Val
[1762]				50						55					60	
[1763]	Leu	Asn	Trp	Tyr	Arg	Met	Ser	Pro	Ser	Asn	Gln	Thr	Asp	Lys	Leu	Ala

[1764]	65	70	75	80
[1765]	Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg			
[1766]		85	90	95
[1767]	Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg			
[1768]		100	105	110
[1769]	Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu			
[1770]		115	120	125
[1771]	Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val			
[1772]		130	135	140
[1773]	Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro			
[1774]	145	150	155	160
[1775]	Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly			
[1776]		165	170	175
[1777]	Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys			
[1778]		180	185	190
[1779]	Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro			
[1780]		195	200	205
[1781]	Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly			
[1782]		210	215	220
[1783]	Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro			
[1784]	225	230	235	240
[1785]	Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly			
[1786]		245	250	255
[1787]	Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg			
[1788]		260	265	270
[1789]	Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu			
[1790]		275	280	285
[1791]	<210> 37			
[1792]	<211> 2033			
[1793]	<212> RNA			
[1794]	<213> 人 (Homo sapiens)			
[1795]	<400> 37			
[1796]	cuucugugug ugcacaugug uaauacauau cugggaucac agcuaucua auaaaguccu	60		
[1797]	ugauucugug ugguucaaa cacauuucac agcuucagga uccugaaagg uuuugcucua	120		
[1798]	cuuccugaag accugaacac cgcuccaua aagccauggc uugccuugga uuucagcggc	180		
[1799]	acaagguuca gcugaaccug gucaccagga ccuggccug cacucuccug uuuuuucuu	240		
[1800]	ucuucauccc ugucuuucgc aaagcaaugc acguggccca gccugcugug guacuggcca	300		
[1801]	gcagccgagg caucgccagc uuugugugug augaugcauc uccaggcaaa gccacugagg	360		
[1802]	uccgggugac agugcuucgg caggcugaca gccaggugac ugaagucugu gcggcaaccu	420		
[1803]	acaugauggg gaugaguug accuuccuag augauuccau cugcacgggc accuccagug	480		
[1804]	gaaaucaagu gaaccucacu auccaaggac ugagggccau ggacacggga cucuacau	540		
[1805]	gcaaggugga gcucauguac ccaccgccau acuaccuggg cauaggcaac ggaaccaga	600		

[1806]	uuuauguaau ugauccagaa ccgugcccag auucugacuu ccuccucugg auccuugcag	660
[1807]	caguuaaguuc gggguuguuu uuuuauagcu uucuccucac agcuguuucu uugagcaaaa	720
[1808]	ugcuaaagaa aagaagcccu cuuacaacag gggucuaugu gaaaaugccc ccaacagagc	780
[1809]	cagaauuguga aaagcaauuu cagccuuauu uuauucccau caauugagaa accauuauga	840
[1810]	agaagagagu ccuuuuuua auuuccaaga gcugaggcaa uucuaacuuu uuugcuaucc	900
[1811]	agcuauuuuu auuuguuuugu gcauuugggg ggaauucauc ucucuuaau auaaaguugg	960
[1812]	augcggaacc caauuuacgu guacuacaau uuaaagcaaa ggaguagaaa gacagagcug	1020
[1813]	ggauguuucu gucacauagc cuccacuuuc agugaaagca ucacuuggga uuaauauggg	1080
[1814]	gaugcagcau uaugaugugg gucaaggaa uaguuaggg aauggcacag cccaaagaag	1140
[1815]	gaaaaggcag ggagcgaggg agaagacuau auuguacaca ccuuauauuu acguaugaga	1200
[1816]	cguuuauagc cgaaaagauc uuuucaaguu aaauuuuauug ccuuuuauuu cuuaaaciaa	1260
[1817]	uguaugauua caucaaggcu ucaaaaauac ucacauaggcu auguuuuagc cagugaugcu	1320
[1818]	aaagguugua uugcauauau acauauauau auauauauau auauauauau auauauauau	1380
[1819]	auauauauau auauauauuu uaauuugaua guauugugca uagagccacg uauuuuuug	1440
[1820]	uguauuuguu aaugguuuga auauaaacac uauauggcag ugucuucca ccuugggucc	1500
[1821]	cagggaaguu uuguggagga gcucaggaca cuaauacacc agguagaaca caaggucuu	1560
[1822]	ugcuacuag cuuggaaacu ggaugagguc auagcagugc uugauugcgu ggaauugugc	1620
[1823]	ugauuggug uugacaugug cuuuggggcu uuacaccag uuccuuuca ugguuugcaa	1680
[1824]	ggaagccaca gcugguggua ucugaguuga cuugacagaa cacugucuug aagacaauug	1740
[1825]	cuuacuccag gagaccaca ggaugaccu ucuaggaagc uccaguucga ugggcccau	1800
[1826]	ucuuacaac auguguuua ugccauggac agaagaaggc agcagguggc agaugggggu	1860
[1827]	gcaugaaggu uucugaaaau uaacacugcu uguguuuuuu acucaauuu uuccaugaaa	1920
[1828]	augcaacaac auguauaaua uuuuuauua aaauaaaauc uguggugguc guuuuuuuuu	1980
[1829]	aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa	2033
[1830]	<210>	38
[1831]	<211>	223
[1832]	<212>	PRT
[1833]	<213>	人(Homo sapiens)
[1834]	<400>	38
[1835]	Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala	
[1836]	1 5 10 15	
[1837]	Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro	
[1838]	20 25 30	
[1839]	Val Phe Cys Lys Ala Met His Val Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Ala	
[1840]	35 40 45	
[1841]	Ser Ser Arg Gly Ile Ala Ser Phe Val Cys Glu Tyr Ala Ser Pro Gly	
[1842]	50 55 60	
[1843]	Lys Ala Thr Glu Val Arg Val Thr Val Leu Arg Gln Ala Asp Ser Gln	
[1844]	65 70 75 80	
[1845]	Val Thr Glu Val Cys Ala Ala Thr Tyr Met Met Gly Asn Glu Leu Thr	
[1846]	85 90 95	
[1847]	Phe Leu Asp Asp Ser Ile Cys Thr Gly Thr Ser Ser Gly Asn Gln Val	

[1848]	100	105	110
[1849]	Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile		
[1850]	115	120	125
[1851]	Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly		
[1852]	130	135	140
[1853]	Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser		
[1854]	145	150	155
[1855]	Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe		
[1856]	165	170	175
[1857]	Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys		
[1858]	180	185	190
[1859]	Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu		
[1860]	195	200	205
[1861]	Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn		
[1862]	210	215	220
[1863]	<210> 39		
[1864]	<211> 2978		
[1865]	<212> RNA		
[1866]	<213> 人(Homo sapiens)		
[1867]	<400> 39		
[1868]	cguccuau cu gcagucggcu acuuucagug gcagaagagg ccacaucugc uuccuguagg	60	
[1869]	cccucugggc agaagcaugc gcuggugucu ccuccugauc ugaggccagg ggcugaggca	120	
[1870]	ggcuccccuc gccucaggaa ugaugacagg cacaauagaa acaacgggga acauuucugc	180	
[1871]	agagaaaggu ggcucuauc uuuuacaaug ucaccucucc uccaccacgg cacaagugac	240	
[1872]	ccaggucaac ugaggagcagc aggaccagcu ucuggccauu uguaauggcug acuuuggggug	300	
[1873]	gcacaucucc ccauccuuc aggaucgagu ggccccaggu cccggccugg gccucaccu	360	
[1874]	ccagucgcug accgugaacg auacagggga guacuucugc aucuaucaca ccuaccuga	420	
[1875]	ugggacguac acugggagaa ucuuccugga gguccuagaa agcucagugg cugagcacgg	480	
[1876]	ugccagguuc cagauuccau ugcuuaggagc cauggccgcg acgcuggugg ucaucugcac	540	
[1877]	agcagucauc gugguggucg cguugacuag aaagaagaaa gccucagaa uccauucugu	600	
[1878]	ggaaggugac cucaggagaa aaucagcugg acaggaggaa ugaggcccca gugcuccuc	660	
[1879]	acccccagga agcugugucc aggcagaagc ugcaccugcu gggcucugug gagagcagcg	720	
[1880]	gggagaggac ugugccgagc ugcaugacua cuucaaugc cugaguuaca gaagccuggg	780	
[1881]	uaacugcagc ucuucacag agacugguua gcaaccagag gcaucuucug gaagauacac	840	
[1882]	uuuugucuuu gcuauuauag augaauauau aagcagcugu acucuccauc agugcugcgu	900	
[1883]	gugugugugu guguguauu gugugugugu ucaguugagu gaauaaugu cauccucuuc	960	
[1884]	uccaucuuc uuuuccuugc cuuuucguuc uauuccauuu ugcauuuagg caggccuagg	1020	
[1885]	gugaguaacg uggaucuuu ucauaaaugc aaauuuuuu aaauaucuuga ccugguuuuu	1080	
[1886]	aaucuggcag uuugagcaga uccuauugcu cugagagaca cauuccuau aauggccagc	1140	
[1887]	auuuugggcu acaagguuuu gugguugaug augaggauug caugacugca gagccauccu	1200	
[1888]	caucucauuu uuucacguca uuucaguuu cuuucacuca uucaaaggca gguuauaagu	1260	
[1889]	aaguccuggu agcagccucu auggggagau uugagaguga cuaaaucuu guaucugccc	1320	

[1890]	ucaagaacuu acaguuaau ggggagacaa uguugucaug aaaagguauu auaguaagga	1380
[1891]	gagaaggaga cauacacagg ccuucaggaa gagacgacag uuugggguga gguaguuggc	1440
[1892]	auagcucuau cugugaugaa guggccuggg agcaccaagg ggauguugag gcuagucugg	1500
[1893]	gaggagcagg aguuuugucu agggacuug uaggaaauuc uuggagcuga aaguccaca	1560
[1894]	aagaaggccc uggcaccaag ggagucagca aacuucagau uuauucucu gggcaggcau	1620
[1895]	uucaaguuc cuuugcugu gacauacuca uccauuagac agccugauac aggccuguag	1680
[1896]	ccucuuccgg ccguguguc uggggaagcc ccaggaaacg ccaugccca cacagggagc	1740
[1897]	caagucguag cauugggcc ugaucuuacc uuucugcau cauacacuc uugagccuuu	1800
[1898]	gaaaaagaa cguuuccac uaaaaagaa auguggauuu uaaaaauagg gacucuuccu	1860
[1899]	aggggaaaaa gggggcugg gagugauaga ggguuuaaa auaaaacacc uucaacuua	1920
[1900]	cuucucgaa cccuuuuuu cacuccuga cgacuugug cuggggguugg gguaacugaa	1980
[1901]	ccgcuuuuu cuguuuuuu gcauucaggc uggaucuuag aagacuuuu uccuuccacc	2040
[1902]	aucucucua gaggaugag cggggagguu ggaauuacug gugacugau ucuuucaug	2100
[1903]	ggccaaggaa cugaaagaga augugaagca agguuguguc uugcgcaugg uaaaaaua	2160
[1904]	agcauugucc ugcuuccua gacuuagacu gggguugaca auuguuuuag caacaagaca	2220
[1905]	aucaacuau uucuccuagg auuuuuuuu uuauuuuuu uucacuuuuc uaccaaaugg	2280
[1906]	guuacauagg aagaaugaac ugaaucugu ccagagcucc aaguccuuug gaagaaagau	2340
[1907]	uagaugaacg uaaaaauguu guuguuugcu guggcaguuu acagcauuuu ucuugcaaaa	2400
[1908]	uuagugcaaa ucuguuggaa auagaacaca auucacaaau uggaagugaa cuaaaugua	2460
[1909]	augacgaaaa gggaguagug uuugauuug gaggaggugu auauucggca gagguuggac	2520
[1910]	ugagaguugg guguuuuuu acauuuuu gguauuuggg aaacauuuu aaacacuauu	2580
[1911]	gggaugguga uaaaauacaa aagggccuau agauguuaga aaugggucag guuacugaaa	2640
[1912]	ugggauucaa uuugaaaaa auuuuuuuu auagaacuca cugaacuaga uucuccucug	2700
[1913]	agaaccagag aagaccuuu cauaguugga uuccuggaga caugcgcuau ccaccacgua	2760
[1914]	gccacuucc acauguggcc aucaaccacu uaagaugggg uuaguuuuu ucaagaugug	2820
[1915]	cuguuauau ugguaaagc auaaaucac acuagaauuc ggagauuuu uaugaauauu	2880
[1916]	aagaauacua uuucaguagu uuugguauu ugugugucua aaugauauu auuuuggaug	2940
[1917]	uauuggguga auaaaaauu uaacauuuu aaaaaaa	2978
[1918]	<210> 40	
[1919]	<211> 244	
[1920]	<212> PRT	
[1921]	<213> 人(Homo sapiens)	
[1922]	<400> 40	
[1923]	Met Arg Trp Cys Leu Leu Leu Ile Trp Ala Gln Gly Leu Arg Gln Ala	
[1924]	1 5 10 15	
[1925]	Pro Leu Ala Ser Gly Met Met Thr Gly Thr Ile Glu Thr Thr Gly Asn	
[1926]	20 25 30	
[1927]	Ile Ser Ala Glu Lys Gly Gly Ser Ile Ile Leu Gln Cys His Leu Ser	
[1928]	35 40 45	
[1929]	Ser Thr Thr Ala Gln Val Thr Gln Val Asn Trp Glu Gln Gln Asp Gln	
[1930]	50 55 60	
[1931]	Leu Leu Ala Ile Cys Asn Ala Asp Leu Gly Trp His Ile Ser Pro Ser	

[1932]	65	70	75	80
[1933]	Phe Lys Asp Arg Val Ala Pro Gly Pro Gly Leu Gly Leu Thr Leu Gln			
[1934]		85	90	95
[1935]	Ser Leu Thr Val Asn Asp Thr Gly Glu Tyr Phe Cys Ile Tyr His Thr			
[1936]		100	105	110
[1937]	Tyr Pro Asp Gly Thr Tyr Thr Gly Arg Ile Phe Leu Glu Val Leu Glu			
[1938]		115	120	125
[1939]	Ser Ser Val Ala Glu His Gly Ala Arg Phe Gln Ile Pro Leu Leu Gly			
[1940]		130	135	140
[1941]	Ala Met Ala Ala Thr Leu Val Val Ile Cys Thr Ala Val Ile Val Val			
[1942]	145	150	155	160
[1943]	Val Ala Leu Thr Arg Lys Lys Lys Ala Leu Arg Ile His Ser Val Glu			
[1944]		165	170	175
[1945]	Gly Asp Leu Arg Arg Lys Ser Ala Gly Gln Glu Glu Trp Ser Pro Ser			
[1946]		180	185	190
[1947]	Ala Pro Ser Pro Pro Gly Ser Cys Val Gln Ala Glu Ala Ala Pro Ala			
[1948]		195	200	205
[1949]	Gly Leu Cys Gly Glu Gln Arg Gly Glu Asp Cys Ala Glu Leu His Asp			
[1950]		210	215	220
[1951]	Tyr Phe Asn Val Leu Ser Tyr Arg Ser Leu Gly Asn Cys Ser Phe Phe			
[1952]	225	230	235	240
[1953]	Thr Glu Thr Gly			
[1954]	<210> 41			
[1955]	<211> 1944			
[1956]	<212> RNA			
[1957]	<213> 人 (Homo sapiens)			
[1958]	<400> 41			
[1959]	aaauucucac ugccccugug auaaacugug gucacuggcu guggcagcaa cuauuauaag	60		
[1960]	augcucugaa aacucuucag acacugaggg gcaccagagg agcagacuac aagaauaggca	120		
[1961]	cacgcuaugg aaaacuccug gacaaucagu aaagaguacc auauugauga agaagugggc	180		
[1962]	uuugcucugc caaauccaca ggaaaaucua ccugauuuuu auaaugacug gauguucauu	240		
[1963]	gcuaaacauc ugccugaucu cauagagucu ggccagcuuc gagaaagagu ugagaaguua	300		
[1964]	aacaugcuca gcauugaucg ucucacagac cacaagucac agcgccuugc acgucuaguu	360		
[1965]	cugggaugca ucaccauggc auaugugugg ggcaaagguc auggagaugu ccguaagguc	420		
[1966]	uugccaagaa auauugcugu uccuuacugc caacucucca agaaacugga acugccuccu	480		
[1967]	auuuugguuu augcagacug ugucuuggca aacuggaaga aaaaggaucc uaauaagccc	540		
[1968]	cugacuuuau agaaacugga cguuuuguuc ucauuucgug auggagacug caguuuagga	600		
[1969]	uucuuuccug ucucucuauu gguggaaaau gcagcugcuu cugcaaucaa aguaauuccu	660		
[1970]	acuguaauca aggcaaugca aaugcaagaa cgggacacuu ugcuaaaggc gcuguuggaa	720		
[1971]	auagcuucuu gcuuggagaa agcccuucaa guguuucacc aaauccacga ucaugugaac	780		
[1972]	ccaaaagcau uuucagugu ucuucgcaua uauuugucug gcuggaaagg caacccccag	840		
[1973]	cuaucagacg gucuggugua ugaagggguuc uggaagacc caaaggaguu ugcagggggc	900		

[1974]	agugcaggcc aaagcagcgu cuuucagugc uuugacgucc ugcuggggcau ccagcagacu	960
[1975]	gcugguggag gacaugcugc ucaguuccuc caggacauga gaagauauau gccaccagcu	1020
[1976]	cacaggaacu uccugugcuc auuagaguca aaucccucag uccgugaguu uguccuuuca	1080
[1977]	aaaggugaug cuggccugcg ggaagcuuau gacgccugug ugaaagcucu ggucuccug	1140
[1978]	aggagcuacc aucugcaau cgugacuaag uacauccuga uuccugcaag ccagcagcca	1200
[1979]	aaggagaaua agaccucuga agaccuuca aaacuggaag ccaaaggaac uggaggcacu	1260
[1980]	gauuuuauga auuuccugaa gacuguaaga aguacaacug agaaauccu uuugaaggaa	1320
[1981]	gguuaaugua acccaacaag agcacauuuu aucauagcag agacaucugu augcauuccu	1380
[1982]	gucauuaccc auuguaacag agccacaaac uaauacuaug caauguuua ccauaaavg	1440
[1983]	aauacaaaag accucaaaau accugugcau uucuuguagg aaaacaaca aagguaauua	1500
[1984]	uguguaauua uacuagaagu uuuguaauu guaucuuau auuggaauaa aaugacauuc	1560
[1985]	aauaaaauaa aaugcauaag auauauucug ucggcugggc gcgguggcuc acgccuguaa	1620
[1986]	ucccagcacu uugggaggcc gaggcggcg gaucacaagg ucaggagauc gagaccauc	1680
[1987]	uggcuacac ggugaaaccc cgucucuacu aaaaauacaa aaaaauagcc gggcgcgug	1740
[1988]	gcgggcaccu guagucccag cuacucgga ggcugaggca ggagaavgc gugaaccug	1800
[1989]	gagcgaggc uugcagugag ccaagauugu gccacugcaa uccggccug gcuaaagagc	1860
[1990]	gggacuccgu cucaaaaaa aaaaaaaaa gauauauuc gucauaaua auaaaaavg	1920
[1991]	auaagauua aaaaaaaaa aaaa	1944
[1992]	<210>	42
[1993]	<211>	403
[1994]	<212>	PRT
[1995]	<213>	人 (Homo sapiens)
[1996]	<400>	42
[1997]	Met Ala His Ala Met Glu Asn Ser Trp Thr Ile Ser Lys Glu Tyr His	
[1998]	1 5 10 15	
[1999]	Ile Asp Glu Glu Val Gly Phe Ala Leu Pro Asn Pro Gln Glu Asn Leu	
[2000]	20 25 30	
[2001]	Pro Asp Phe Tyr Asn Asp Trp Met Phe Ile Ala Lys His Leu Pro Asp	
[2002]	35 40 45	
[2003]	Leu Ile Glu Ser Gly Gln Leu Arg Glu Arg Val Glu Lys Leu Asn Met	
[2004]	50 55 60	
[2005]	Leu Ser Ile Asp His Leu Thr Asp His Lys Ser Gln Arg Leu Ala Arg	
[2006]	65 70 75 80	
[2007]	Leu Val Leu Gly Cys Ile Thr Met Ala Tyr Val Trp Gly Lys Gly His	
[2008]	85 90 95	
[2009]	Gly Asp Val Arg Lys Val Leu Pro Arg Asn Ile Ala Val Pro Tyr Cys	
[2010]	100 105 110	
[2011]	Gln Leu Ser Lys Lys Leu Glu Leu Pro Pro Ile Leu Val Tyr Ala Asp	
[2012]	115 120 125	
[2013]	Cys Val Leu Ala Asn Trp Lys Lys Lys Asp Pro Asn Lys Pro Leu Thr	
[2014]	130 135 140	
[2015]	Tyr Glu Asn Met Asp Val Leu Phe Ser Phe Arg Asp Gly Asp Cys Ser	

[2016]	145	150	155	160
[2017]	Lys Gly Phe Phe Leu Val Ser Leu Leu Val Glu Ile Ala Ala Ala Ser			
[2018]		165	170	175
[2019]	Ala Ile Lys Val Ile Pro Thr Val Phe Lys Ala Met Gln Met Gln Glu			
[2020]		180	185	190
[2021]	Arg Asp Thr Leu Leu Lys Ala Leu Leu Glu Ile Ala Ser Cys Leu Glu			
[2022]		195	200	205
[2023]	Lys Ala Leu Gln Val Phe His Gln Ile His Asp His Val Asn Pro Lys			
[2024]	210	215	220	
[2025]	Ala Phe Phe Ser Val Leu Arg Ile Tyr Leu Ser Gly Trp Lys Gly Asn			
[2026]	225	230	235	240
[2027]	Pro Gln Leu Ser Asp Gly Leu Val Tyr Glu Gly Phe Trp Glu Asp Pro			
[2028]		245	250	255
[2029]	Lys Glu Phe Ala Gly Gly Ser Ala Gly Gln Ser Ser Val Phe Gln Cys			
[2030]		260	265	270
[2031]	Phe Asp Val Leu Leu Gly Ile Gln Gln Thr Ala Gly Gly Gly His Ala			
[2032]		275	280	285
[2033]	Ala Gln Phe Leu Gln Asp Met Arg Arg Tyr Met Pro Pro Ala His Arg			
[2034]	290	295	300	
[2035]	Asn Phe Leu Cys Ser Leu Glu Ser Asn Pro Ser Val Arg Glu Phe Val			
[2036]	305	310	315	320
[2037]	Leu Ser Lys Gly Asp Ala Gly Leu Arg Glu Ala Tyr Asp Ala Cys Val			
[2038]		325	330	335
[2039]	Lys Ala Leu Val Ser Leu Arg Ser Tyr His Leu Gln Ile Val Thr Lys			
[2040]		340	345	350
[2041]	Tyr Ile Leu Ile Pro Ala Ser Gln Gln Pro Lys Glu Asn Lys Thr Ser			
[2042]		355	360	365
[2043]	Glu Asp Pro Ser Lys Leu Glu Ala Lys Gly Thr Gly Gly Thr Asp Leu			
[2044]	370	375	380	
[2045]	Met Asn Phe Leu Lys Thr Val Arg Ser Thr Thr Glu Lys Ser Leu Leu			
[2046]	385	390	395	400
[2047]	Lys Glu Gly			
[2048]	<210> 43			
[2049]	<211> 1135			
[2050]	<212> RNA			
[2051]	<213> 人 (Homo sapiens)			
[2052]	<400> 43			
[2053]	uuccuccucc gagagcggac agaucucugg gugcugggcg gucauggcgc uacuagaugu 60			
[2054]	augcgagacc ccccgagggc agcggccgga aucggcucuc ccgguugcgg gaagcgggcg 120			
[2055]	ucgcucggac ccaggacacu acaguucuc uaugcgau cuuaccccg 180			
[2056]	gggaauagcag cccacagaau ucuuccaguc ccuggguggg gacggagaaa ggaacguuca 240			
[2057]	gauugagaug gcccauggca ccaccacgcu cgccuucagg uuccagcaug gagugauugc 300			

[2058]	agcaguggau ucucgggccu cagcuggguc cuacauuagu gccuuacggg ugaacaaggu	360
[2059]	gauugagauu aaccuuuacc ugcuuggcac caugucuggc ugugcagcag acugucagua	420
[2060]	cugggagcgc cugcuggcca aggaauvcag gcuguacuau cugcgaaaug gagaacguau	480
[2061]	uucagugucg gcagccucca agcugcuguc caacaugaug ugccaguacc ggggcauggg	540
[2062]	ccucucuaug ggcaguauga ucuguggcug ggauaagaag gguccuggac ucuacuacgu	600
[2063]	ggauaacaau gggacucggc ucucaggaaa uauguuccc acggguagug ggaacacuua	660
[2064]	ugccuacggg gucauggaca guggcuauvcg gccuaauvcu agcccugaag aggccuauga	720
[2065]	ccuuggccgc agggcuauug cuuauvcac ucacagagac agcuauvcug gaggcguugu	780
[2066]	caauauguac cacaugaagg aagaugguug ggugaaagua gaaaguacag augucaguga	840
[2067]	ccugcugcac caguaccggg aagccaauca auauuggugg ugguggcagc ugggcagguc	900
[2068]	uccucuggga ggucuuggcc gacucaggga ccuaagccac guuaagucca aggagaagaa	960
[2069]	gaggccuagc cugagccaaa gagagaguac gggcucagca gccagaggag gccggugaag	1020
[2070]	ugcaucuvcu gcguguvcuc uauuugaaca agcauuvcc ccagggaagu uucugggucg	1080
[2071]	cccacuaagu agaauaaaga aaaacgguaa uaaauaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa	1135
[2072]	<210>	44
[2073]	<211>	276
[2074]	<212>	PRT
[2075]	<213>	人 (Homo sapiens)
[2076]	<400>	44
[2077]	Met Ala Leu Leu Asp Val Cys Gly Ala Pro Arg Gly Gln Arg Pro Glu	
[2078]	1 5 10 15	
[2079]	Ser Ala Leu Pro Val Ala Gly Ser Gly Arg Arg Ser Asp Pro Gly His	
[2080]	20 25 30	
[2081]	Tyr Ser Phe Ser Met Arg Ser Pro Glu Leu Ala Leu Pro Arg Gly Met	
[2082]	35 40 45	
[2083]	Gln Pro Thr Glu Phe Phe Gln Ser Leu Gly Gly Asp Gly Glu Arg Asn	
[2084]	50 55 60	
[2085]	Val Gln Ile Glu Met Ala His Gly Thr Thr Thr Leu Ala Phe Lys Phe	
[2086]	65 70 75 80	
[2087]	Gln His Gly Val Ile Ala Ala Val Asp Ser Arg Ala Ser Ala Gly Ser	
[2088]	85 90 95	
[2089]	Tyr Ile Ser Ala Leu Arg Val Asn Lys Val Ile Glu Ile Asn Pro Tyr	
[2090]	100 105 110	
[2091]	Leu Leu Gly Thr Met Ser Gly Cys Ala Ala Asp Cys Gln Tyr Trp Glu	
[2092]	115 120 125	
[2093]	Arg Leu Leu Ala Lys Glu Cys Arg Leu Tyr Tyr Leu Arg Asn Gly Glu	
[2094]	130 135 140	
[2095]	Arg Ile Ser Val Ser Ala Ala Ser Lys Leu Leu Ser Asn Met Met Cys	
[2096]	145 150 155 160	
[2097]	Gln Tyr Arg Gly Met Gly Leu Ser Met Gly Ser Met Ile Cys Gly Trp	
[2098]	165 170 175	
[2099]	Asp Lys Lys Gly Pro Gly Leu Tyr Tyr Val Asp Glu His Gly Thr Arg	

[2100]	180	185	190
[2101]	Leu Ser Gly Asn Met Phe Ser Thr Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Ala Tyr		
[2102]	195	200	205
[2103]	Gly Val Met Asp Ser Gly Tyr Arg Pro Asn Leu Ser Pro Glu Glu Ala		
[2104]	210	215	220
[2105]	Tyr Asp Leu Gly Arg Arg Ala Ile Ala Tyr Ala Thr His Arg Asp Ser		
[2106]	225	230	235 240
[2107]	Tyr Ser Gly Gly Val Val Asn Met Tyr His Met Lys Glu Asp Gly Trp		
[2108]	245	250	255
[2109]	Val Lys Val Glu Ser Thr Asp Val Ser Asp Leu Leu His Gln Tyr Arg		
[2110]	260	265	270
[2111]	Glu Ala Asn Gln		
[2112]	275		
[2113]	<210> 45		
[2114]	<211> 1048		
[2115]	<212> RNA		
[2116]	<213> 人 (Homo sapiens)		
[2117]	<400> 45		
[2118]	gcgcguugug cgcuguccca gguuggaaac cagugcccca ggcggcgagg agagcggugc	60	
[2119]	cuugcaggga ugcugcgggc gggagcacca accggggacu uaccccgggc gggagaaguc	120	
[2120]	cacaccggga ccaccaucau ggcaguggag uuugacgggg gcguugugau ggguucugau	180	
[2121]	ucccgagugu cugcaggcga ggcgguggug aaccgagugu uugacaagcu guccccgcug	240	
[2122]	cacgagcgca ucuacuguc acucucuggu ucagcugcug augcccaagc cguggccgac	300	
[2123]	auggccgccu accagcugga gcuccauggg auagaacugg aggaaccucc acuuguuuug	360	
[2124]	gcugcugcaa auguggugag aaauaucagc uauaaauauc gagaggacuu gucugcacau	420	
[2125]	cucaugguag cuggcuggga ccaacgugaa ggaggucagg uauauggaac ccugggagga	480	
[2126]	augcugacuc gacagccuuu ugccauuggu ggcuccggca gcaccuuuau cuaugguuau	540	
[2127]	guggaugcag cauauaagcc aggcaugucu cccgaggagu gcaggcgcuu caccacagac	600	
[2128]	gcuaauugcuc uggccaugag ccgggauggc ucaagcgggg gugucaucua ccuggucacu	660	
[2129]	auuacagcug ccggugugga ccaucgaguc aucuugggca augaacugcc aaaauucua	720	
[2130]	gaugagugaa ccuuccccag acuucucuuu cuuauuuugu aaauaacucu cuagggccaa	780	
[2131]	aaccugguau ggucuuuggg aaauagaguc ucagggagau ggagcuuagg ggaggugggu	840	
[2132]	gcuucccucc uagaugucag cauacacucu uucuucuuuu gucccagguc uaaaacacu	900	
[2133]	uuccuagaga aaacaaaagg gacuaaacua gaaauauaaa gagcccuaua caugacaggu	960	
[2134]	gaucacguac ugaauuuuu ugaaguagua caaacaauaa aaauucucau uccgcaucau	1020	
[2135]	caugcggucc augaugauga ggccgcaa	1048	
[2136]	<210> 46		
[2137]	<211> 219		
[2138]	<212> PRT		
[2139]	<213> 人 (Homo sapiens)		
[2140]	<400> 46		
[2141]	Met Leu Arg Ala Gly Ala Pro Thr Gly Asp Leu Pro Arg Ala Gly Glu		

[2142]	1	5	10	15
[2143]	Val His Thr Gly Thr Thr Ile Met Ala Val Glu Phe Asp Gly Gly Val			
[2144]		20	25	30
[2145]	Val Met Gly Ser Asp Ser Arg Val Ser Ala Gly Glu Ala Val Val Asn			
[2146]		35	40	45
[2147]	Arg Val Phe Asp Lys Leu Ser Pro Leu His Glu Arg Ile Tyr Cys Ala			
[2148]		50	55	60
[2149]	Leu Ser Gly Ser Ala Ala Asp Ala Gln Ala Val Ala Asp Met Ala Ala			
[2150]	65	70	75	80
[2151]	Tyr Gln Leu Glu Leu His Gly Ile Glu Leu Glu Glu Pro Pro Leu Val			
[2152]		85	90	95
[2153]	Leu Ala Ala Ala Asn Val Val Arg Asn Ile Ser Tyr Lys Tyr Arg Glu			
[2154]		100	105	110
[2155]	Asp Leu Ser Ala His Leu Met Val Ala Gly Trp Asp Gln Arg Glu Gly			
[2156]		115	120	125
[2157]	Gly Gln Val Tyr Gly Thr Leu Gly Gly Met Leu Thr Arg Gln Pro Phe			
[2158]		130	135	140
[2159]	Ala Ile Gly Gly Ser Gly Ser Thr Phe Ile Tyr Gly Tyr Val Asp Ala			
[2160]	145	150	155	160
[2161]	Ala Tyr Lys Pro Gly Met Ser Pro Glu Glu Cys Arg Arg Phe Thr Thr			
[2162]		165	170	175
[2163]	Asp Ala Ile Ala Leu Ala Met Ser Arg Asp Gly Ser Ser Gly Gly Val			
[2164]		180	185	190
[2165]	Ile Tyr Leu Val Thr Ile Thr Ala Ala Gly Val Asp His Arg Val Ile			
[2166]		195	200	205
[2167]	Leu Gly Asn Glu Leu Pro Lys Phe Tyr Asp Glu			
[2168]		210	215	
[2169]	<210> 47			
[2170]	<211> 2974			
[2171]	<212> RNA			
[2172]	<213> 人 (Homo sapiens)			
[2173]	<400> 47			
[2174]	gugugcguga uggagaaaau ugggcaccag ggcugcuccc gagauucuca gaucugauuu 60			
[2175]	ccacgcuugc uacccaaaaua gucugggcag gccacuuuug gaaguaggcg uuaucugag 120			
[2176]	agcaggcggc cgcuuucgau uucgcuuucc ccuaaauggc ugagcuucuc gccagcgcag 180			
[2177]	gaucagccug uuccugggac uuuccgagag ccccgcccuc guucccuccc ccagccgcc 240			
[2178]	guaggggagg acucggcggu acccgagacu ucaggcccca ccggggcgcg gagagucca 300			
[2179]	ggcccggccg ggaccgggac ggcugccgag ugccaauggc uagcucuagg uguccgcuc 360			
[2180]	cccgcgggug ccgcugccuc cccggagcuu cucucgaug gcuggggaca guacugcuac 420			
[2181]	uucugccga cugggugcug cuccggaccg cgcugccccg cauauuccc cugcuggugc 480			
[2182]	ccaccgcgcg gccacugcuc cgggucuggg cggugggcu gagccgcug gccugcucu 540			
[2183]	ggcugggggc cugcgggguc cucagggcaa cgguuggcuc caagagcgaa aacgcaggug 600			

[2184]	cccagggcug gcuggcugcu uugaagccau uagcugcggc acugggcuug gccugccgg	660
[2185]	gacuugccuu guuccgagag cugaucucau ggggagcccc cggguccgcg gauagcacca	720
[2186]	ggcuacugca cuggggaagu caccuaccg ccuucguugu caguuugca gcggcacugc	780
[2187]	ccgcagcagc ccuguggcac aaacucggga gccucugggu gcccggcggu cagggcggcu	840
[2188]	cuggaaaccc ugugcugcgg cuucuaggcu gccugggcuc ggagacgcgc cgcucucgc	900
[2189]	uguuccuggu ccuggugguc cucuccucuc uuggggagau ggccauucca uucuuuacgg	960
[2190]	gccgccucac ugacuggauu cuacaagau gcucagccga uaccuucacu cgaaacuuua	1020
[2191]	cucucauguc cauucucacc auagccagug cagugcugga guucgugggu gacgggaucu	1080
[2192]	auaacaacac caugggccac gugcacagcc acuugcaggg agagguguuu ggggcugucc	1140
[2193]	ugcgccagga gacggaguuu uuccaacaga accagacagg uaacaucaug ucucggguua	1200
[2194]	cagaggacac guccaccucg agugauucuc ugagugagaa ucugagcuua uuucuguggu	1260
[2195]	accuggugcg aggccuauu cucuugggga ucaugcucug gggauagug ucccucacca	1320
[2196]	uggucacccu gaucaccucg ccucugcuuu uccuucugcc caagaaggug ggaaauggu	1380
[2197]	accaguugcu ggaagugcag gugcgggaau cucuggcaaa guccagccag guggccauug	1440
[2198]	aggcucuguc ggccaugccu acaguucgaa gcuuugccaa cgaggagggc gaagcccaga	1500
[2199]	aguuuagga aaagcugca gaaauaaaga cacucaacca gaaggaggcu guggccuauug	1560
[2200]	cagucaacuc cuggaccacu aguauuucag guaugcugcu gaaaguggga auccucuaca	1620
[2201]	uuggugggca gcuggugacc aguggggcug uaagcagugg gaaccuuguc acauuuguuc	1680
[2202]	ucuaccagau gcaguucacc caggcugugg agguacugcu cuccaucua cccagaguac	1740
[2203]	agaaggcugu gggcuccuca gagaaaauu uugaguaccu ggaccgcacc ccucgcugcc	1800
[2204]	caccagugg ucuguugacu ccuuacacu uggagggccu uguccaguuc caauguucu	1860
[2205]	ccuuugccua cccaaaccgc ccagauuguu uagugcuaca ggggcugaca uucaccuac	1920
[2206]	gccuggcga ggugacggcg cuggugggac ccauuggguc uggaagagc acaguggcug	1980
[2207]	cccugcugca gaaucuguac cagcccaccg ggggacagcu gcuguuggau gggaagcccc	2040
[2208]	uuccccaaua ugagcaccgc uaccugcaca ggcagguggc ugcaguggga caagagccac	2100
[2209]	agguauuugg aagaagucu caagaaaaua uugccuauug ccugaccag aagccaacua	2160
[2210]	uggaggaaau cacagcugcu gcaguaaagu cuggggccca uaguuucauc ucuggacucc	2220
[2211]	cucagggcua ugacacagag guagacgagg cugggagcca gcugucaggg ggucagcgac	2280
[2212]	aggcaguggc guuggcccga gcauugauc ggaaccgug uguacuuauc cuggaugaug	2340
[2213]	ccaccagugc ccuggaugca aacagccagu uacaggugga gcagcuccug uacgaaagcc	2400
[2214]	cugagcggua cuccgcuca gugcuucua ucaccagca ccucagccug guggagcagg	2460
[2215]	cugaccacau ccucuucug gaaggaggcg cuauccggga ggggggaacc caccagcagc	2520
[2216]	ucauggagaa aaaggggugc uacugggcca uggugcaggc uccugcagau gcuccagaa	2580
[2217]	gaaagccuuc ucagaccugc gcacuccauc ucccuccuu uucuuucuc ugugguggag	2640
[2218]	aaccacagcu gcagaguagg cagcugccuc caggauagau uacuugaaa uugccuugag	2700
[2219]	uguguuaccu ccuuuccaag cuccucuga uaaugcagac uuccuggagu acaaacacag	2760
[2220]	gauuuguaau uccuuacugu aacggaguuu agagccaggg cugaugcuuu gguguggcca	2820
[2221]	gcacucugaa acugagaaau guucagaaug uacggaaaga ugaucagcu uuuucaacau	2880
[2222]	aacugaaggc auaugcugc ccauaaacac ccuguaggu cuugauuuu auauuuuuu	2940
[2223]	ugguguuuug uaaaaaaaa aaaaaaaaa aaaa	2974
[2224]	<210>	48
[2225]	<211>	808

[2226]	<212> PRT															
[2227]	<213> 人(Homo sapiens)															
[2228]	<400> 48															
[2229]	Met	Ala	Glu	Leu	Leu	Ala	Ser	Ala	Gly	Ser	Ala	Cys	Ser	Trp	Asp	Phe
[2230]	1			5					10					15		
[2231]	Pro	Arg	Ala	Pro	Pro	Ser	Phe	Pro	Pro	Pro	Ala	Ala	Ser	Arg	Gly	Gly
[2232]				20					25					30		
[2233]	Leu	Gly	Gly	Thr	Arg	Ser	Phe	Arg	Pro	His	Arg	Gly	Ala	Glu	Ser	Pro
[2234]				35				40					45			
[2235]	Arg	Pro	Gly	Arg	Asp	Arg	Asp	Gly	Val	Arg	Val	Pro	Met	Ala	Ser	Ser
[2236]	50					55						60				
[2237]	Arg	Cys	Pro	Ala	Pro	Arg	Gly	Cys	Arg	Cys	Leu	Pro	Gly	Ala	Ser	Leu
[2238]	65					70					75				80	
[2239]	Ala	Trp	Leu	Gly	Thr	Val	Leu	Leu	Leu	Ala	Asp	Trp	Val	Leu	Leu	
[2240]					85				90					95		
[2241]	Arg	Thr	Ala	Leu	Pro	Arg	Ile	Phe	Ser	Leu	Leu	Val	Pro	Thr	Ala	Leu
[2242]				100					105					110		
[2243]	Pro	Leu	Leu	Arg	Val	Trp	Ala	Val	Gly	Leu	Ser	Arg	Trp	Ala	Val	Leu
[2244]				115					120					125		
[2245]	Trp	Leu	Gly	Ala	Cys	Gly	Val	Leu	Arg	Ala	Thr	Val	Gly	Ser	Lys	Ser
[2246]	130					135							140			
[2247]	Glu	Asn	Ala	Gly	Ala	Gln	Gly	Trp	Leu	Ala	Ala	Leu	Lys	Pro	Leu	Ala
[2248]	145					150					155				160	
[2249]	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Ala	Leu	Pro	Gly	Leu	Ala	Leu	Phe	Arg	Glu	Leu
[2250]					165					170					175	
[2251]	Ile	Ser	Trp	Gly	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Asp	Ser	Thr	Arg	Leu	Leu	His
[2252]				180					185					190		
[2253]	Trp	Gly	Ser	His	Pro	Thr	Ala	Phe	Val	Val	Ser	Tyr	Ala	Ala	Ala	Leu
[2254]				195					200					205		
[2255]	Pro	Ala	Ala	Ala	Leu	Trp	His	Lys	Leu	Gly	Ser	Leu	Trp	Val	Pro	Gly
[2256]	210					215							220			
[2257]	Gly	Gln	Gly	Gly	Ser	Gly	Asn	Pro	Val	Arg	Arg	Leu	Leu	Gly	Cys	Leu
[2258]	225					230					235				240	
[2259]	Gly	Ser	Glu	Thr	Arg	Arg	Leu	Ser	Leu	Phe	Leu	Val	Leu	Val	Val	Leu
[2260]					245					250					255	
[2261]	Ser	Ser	Leu	Gly	Glu	Met	Ala	Ile	Pro	Phe	Phe	Thr	Gly	Arg	Leu	Thr
[2262]				260						265					270	
[2263]	Asp	Trp	Ile	Leu	Gln	Asp	Gly	Ser	Ala	Asp	Thr	Phe	Thr	Arg	Asn	Leu
[2264]				275					280					285		
[2265]	Thr	Leu	Met	Ser	Ile	Leu	Thr	Ile	Ala	Ser	Ala	Val	Leu	Glu	Phe	Val
[2266]	290							295						300		
[2267]	Gly	Asp	Gly	Ile	Tyr	Asn	Asn	Thr	Met	Gly	His	Val	His	Ser	His	Leu

[2268]	305	310	315	320
[2269]	Gln Gly Glu Val Phe Gly Ala Val Leu Arg Gln Glu Thr Glu Phe Phe			
[2270]		325	330	335
[2271]	Gln Gln Asn Gln Thr Gly Asn Ile Met Ser Arg Val Thr Glu Asp Thr			
[2272]		340	345	350
[2273]	Ser Thr Leu Ser Asp Ser Leu Ser Glu Asn Leu Ser Leu Phe Leu Trp			
[2274]		355	360	365
[2275]	Tyr Leu Val Arg Gly Leu Cys Leu Leu Gly Ile Met Leu Trp Gly Ser			
[2276]		370	375	380
[2277]	Val Ser Leu Thr Met Val Thr Leu Ile Thr Leu Pro Leu Leu Phe Leu			
[2278]		385	390	395
[2279]	Leu Pro Lys Lys Val Gly Lys Trp Tyr Gln Leu Leu Glu Val Gln Val			
[2280]		405	410	415
[2281]	Arg Glu Ser Leu Ala Lys Ser Ser Gln Val Ala Ile Glu Ala Leu Ser			
[2282]		420	425	430
[2283]	Ala Met Pro Thr Val Arg Ser Phe Ala Asn Glu Glu Gly Glu Ala Gln			
[2284]		435	440	445
[2285]	Lys Phe Arg Glu Lys Leu Gln Glu Ile Lys Thr Leu Asn Gln Lys Glu			
[2286]		450	455	460
[2287]	Ala Val Ala Tyr Ala Val Asn Ser Trp Thr Thr Ser Ile Ser Gly Met			
[2288]		465	470	475
[2289]	Leu Leu Lys Val Gly Ile Leu Tyr Ile Gly Gly Gln Leu Val Thr Ser			
[2290]		485	490	495
[2291]	Gly Ala Val Ser Ser Gly Asn Leu Val Thr Phe Val Leu Tyr Gln Met			
[2292]		500	505	510
[2293]	Gln Phe Thr Gln Ala Val Glu Val Leu Leu Ser Ile Tyr Pro Arg Val			
[2294]		515	520	525
[2295]	Gln Lys Ala Val Gly Ser Ser Glu Lys Ile Phe Glu Tyr Leu Asp Arg			
[2296]		530	535	540
[2297]	Thr Pro Arg Cys Pro Pro Ser Gly Leu Leu Thr Pro Leu His Leu Glu			
[2298]		545	550	555
[2299]	Gly Leu Val Gln Phe Gln Asp Val Ser Phe Ala Tyr Pro Asn Arg Pro			
[2300]		565	570	575
[2301]	Asp Val Leu Val Leu Gln Gly Leu Thr Phe Thr Leu Arg Pro Gly Glu			
[2302]		580	585	590
[2303]	Val Thr Ala Leu Val Gly Pro Asn Gly Ser Gly Lys Ser Thr Val Ala			
[2304]		595	600	605
[2305]	Ala Leu Leu Gln Asn Leu Tyr Gln Pro Thr Gly Gly Gln Leu Leu Leu			
[2306]		610	615	620
[2307]	Asp Gly Lys Pro Leu Pro Gln Tyr Glu His Arg Tyr Leu His Arg Gln			
[2308]		625	630	635
[2309]	Val Ala Ala Val Gly Gln Glu Pro Gln Val Phe Gly Arg Ser Leu Gln			

[2310]	645	650	655
[2311]	Glu Asn Ile Ala Tyr Gly Leu Thr Gln Lys Pro Thr Met Glu Glu Ile		
[2312]	660	665	670
[2313]	Thr Ala Ala Ala Val Lys Ser Gly Ala His Ser Phe Ile Ser Gly Leu		
[2314]	675	680	685
[2315]	Pro Gln Gly Tyr Asp Thr Glu Val Asp Glu Ala Gly Ser Gln Leu Ser		
[2316]	690	695	700
[2317]	Gly Gly Gln Arg Gln Ala Val Ala Leu Ala Arg Ala Leu Ile Arg Lys		
[2318]	705	710	715
[2319]	Pro Cys Val Leu Ile Leu Asp Asp Ala Thr Ser Ala Leu Asp Ala Asn		
[2320]	725	730	735
[2321]	Ser Gln Leu Gln Val Glu Gln Leu Leu Tyr Glu Ser Pro Glu Arg Tyr		
[2322]	740	745	750
[2323]	Ser Arg Ser Val Leu Leu Ile Thr Gln His Leu Ser Leu Val Glu Gln		
[2324]	755	760	765
[2325]	Ala Asp His Ile Leu Phe Leu Glu Gly Gly Ala Ile Arg Glu Gly Gly		
[2326]	770	775	780
[2327]	Thr His Gln Gln Leu Met Glu Lys Lys Gly Cys Tyr Trp Ala Met Val		
[2328]	785	790	795
[2329]	Gln Ala Pro Ala Asp Ala Pro Glu		
[2330]	805		
[2331]	<210> 49		
[2332]	<211> 5732		
[2333]	<212> RNA		
[2334]	<213> 人 (Homo sapiens)		
[2335]	<400> 49		
[2336]	agaaugaagg ccuuggcugg ggaagcgaag gcgaaagcug cccgagcccu gacgcccgcc	60	
[2337]	cuggccgagc guagcuggcg gaccagagcc gguagcgagg uugggagaga cggagcggac	120	
[2338]	cucagcgug aagcagaagu ccccgagcu ggggucucc cgccgagcu gagecaugcg	180	
[2339]	gcuccugac cugagaccu ggaccuccu gcugcuggug gacgcggcu uacuguggcu	240	
[2340]	gcuucagggc ccucugggga cuuugcuucc ucaagggcug ccaggacuaa ggcuggaggg	300	
[2341]	gaccucgagg cugggagggc uguggggcu gcuaaagcua agagggcugc uggaauuugu	360	
[2342]	ggggacacug cugcuccgc ucugucuggc caccuccug acugucucc ugagagccu	420	
[2343]	ggucgagg ggcucacug cccccagc cagagucgu ucagcccuu ggagcuggcu	480	
[2344]	gcuggugggg uacggggcug cggggcucag cuggucacug ugggcuguuc ugagcccucc	540	
[2345]	uggagcccag gagaaggagc aggaccaggu gaacaacaaa gcuugaugu ggaggcugcu	600	
[2346]	gaagcucc aggccgacc ugccucucc cguugccgc uucuuucc uuguccuuc	660	
[2347]	uguuuuggu gagacauaa ucccucacua uucuggucgu gugauugaca uccugggagg	720	
[2348]	ugauuuugac cccaugccu uugccaguc caucuuuc augugccuc ucuccuuug	780	
[2349]	cagcucacug ucugcaggcu gccgaggagg cugcuucacc uacaccaugu cucgaauca	840	
[2350]	cuugcggauc cgggagcagc uuucuccuc ccugcugcg caggaccuc guuucucca	900	
[2351]	ggagacuaag acaggggagc ugaacucag gcugagcug gauaccacc ugaugagua	960	

[2352]	cuggcuuccu	uuaaaucca	augugcucu	gcgaagccug	gugaaagugg	uggggcugua	1020
[2353]	uggcuucaug	cucagcauau	cgccucgacu	caccuccuu	ucucugcugc	acaugccuu	1080
[2354]	cacaauagca	gcggagaagg	uguacaacac	cgcgaucag	gaagugcuuc	gggagaucca	1140
[2355]	ggaugcagug	gccagggcgg	ggcagguggu	gcgggaagcc	guuggagggc	ugcagaccgu	1200
[2356]	ucgcaguuuu	ggggccgagg	agcaugaagu	cugucgcua	aaagaggccc	uugaacaau	1260
[2357]	ucggcagcug	uauuggcgga	gagaccugga	acgcgccuug	uaccugcugc	uaaggagggu	1320
[2358]	gcugcacuug	ggggugcaga	ugcugaugcu	gagcuguggg	cugcagcaga	ugcaggauug	1380
[2359]	ggagcucacc	cagggcagcc	ugcuuuccuu	uauaucuac	caggagagcg	uggggagcua	1440
[2360]	ugugcagacc	cugguauaca	uauauaggga	uauaucagc	aacgugggag	cugcagagaa	1500
[2361]	gguuuucucc	uacauaggcc	gacagccaaa	ucugccuuc	ccuggcacgc	uugccccac	1560
[2362]	cacucugcag	ggguuguga	aaauccaaga	cgucuccuu	gcuaauccca	aucgcccu	1620
[2363]	caggccugug	cucaaggggc	ugacguuuac	ccuacguccu	ggugagguga	cggcgcuggu	1680
[2364]	gggacccaau	gggucuggga	agagcacagu	ggcugcccug	cugcagaauc	uguaccagcc	1740
[2365]	cacaggggga	caggugcugc	uggaugaaaa	gcccaucuca	caguaugaac	acugcuaccu	1800
[2366]	gcacagccag	gugguuucag	uugggcagga	gccugugcug	uucuccggu	cugugaggaa	1860
[2367]	caacauugcu	uauuggcugc	agagcugcga	agaugauaag	gugauggcgg	cugcccaggc	1920
[2368]	ugcccacgca	gaugacuua	uccaggaaau	ggagcaugga	auauacacag	auguagggga	1980
[2369]	gaagggaagc	cagcuggcug	cgggacagaa	acaacgucug	gccauugccc	gggcccugu	2040
[2370]	acgagacccg	cggguccuca	uccuggauga	ggcuacuagu	gcccuagaug	ugcagugcga	2100
[2371]	gcaggcccug	caggacugga	auucccgug	ggauccgaca	gugcugguga	uugcucacag	2160
[2372]	gcugcagaca	guucagcgcg	cccaccagau	ccuggugcuc	caggagggca	agcugcagaa	2220
[2373]	gcuugcccag	cucuaggagg	gacaggaccu	cuauuccgc	cuggugcagc	agcggcugau	2280
[2374]	ggacugaggc	cccagggaau	cugggcccuc	uucucagggg	cgucuccagg	accagagcu	2340
[2375]	guuccugcuu	ugaguuuucc	uagagcugug	cggccagaua	gcuguuccug	aguugcaggc	2400
[2376]	acgauggaga	uuuggacacu	gugugcuuuu	ggugggguag	agaggugggg	uggggugggg	2460
[2377]	ugggggcugu	cuguguccag	gaaacuuauu	ucccugguga	cuagagcuuu	gccuggugau	2520
[2378]	gaggaguauu	uuguggcaua	auacauauau	uuuuuuauu	uuuccuucuu	acaugaacug	2580
[2379]	uauacauuca	uauagaaaau	uuagacaaua	uuuuuuuaua	caaagaagaa	aguaaaaagu	2640
[2380]	acccauuguu	ucacuuccug	gagauaacca	uaguugcuau	uuugcugccu	gucccaucag	2700
[2381]	ucguuuaucu	guuguuugag	auagaaauua	acaaaaauug	acauaaaauu	ucaugagauu	2760
[2382]	gccuuccuau	auccuuccuu	guuccuacca	gugucugcua	uuuugaagaa	gcuaggguu	2820
[2383]	ggagggacag	agaacaguuc	ccugauuaac	aguauuaaua	gcgacauugg	uaacagcuac	2880
[2384]	cauuuauaga	guuuuauagg	gaguaggagc	uauaucuagu	guuuuucaug	uauuauuguu	2940
[2385]	uuuuaucauu	auccccaacc	cuauaggguu	gguuuuauuc	cccauuuuac	agaugaggaa	3000
[2386]	acugaagcuc	aaagaggcuc	aaugacuuc	ccaagguggu	cguaguggug	gaguuggagu	3060
[2387]	uugaacacag	gccugaccuu	agaguccaca	cccugacca	aucauuuaua	uugcaucuu	3120
[2388]	gguccauaaa	cccuauuca	uaaucccauc	aagaaaagcu	cugcugcucu	uagcucuaaa	3180
[2389]	uaauucagaa	ucuauucucu	ucucuccagu	ccguuguua	uagucuuac	ucauagacuu	3240
[2390]	aagaugaucc	caucaccaga	gagguuucuc	uaccuuuagc	uucccucuu	cggccauucu	3300
[2391]	ucacaaaguc	auuuuucuaa	auucuguguc	acauacgaug	auggcauuuc	uggaaaaucc	3360
[2392]	uucaggugcu	cucaagcccu	gcugcagaga	uccuuuucag	agcacacacu	guuccagccc	3420
[2393]	aucugucua	cccucuccug	uuguauccag	cuccacgaca	aacuucugcc	uuccccaaca	3480

[2394]	ccuuugugcc uuugcauau guguuuucuu gcccauuuc ugcucgacuc gcccugauu	3540
[2395]	uucagaauca agacuuacu cagguuucag gcuuccagg aggcuuacu uaugugcuca	3600
[2396]	gucuggggaa cucuccaugu gcuucuauc cugugcgguu accucuuuca cageccuuu	3660
[2397]	aaaguucua cuuccuuuc ccacuuuuu ugaccuucca cuagaccaug agcaccuggg	3720
[2398]	cggaaagcca uauaucuuau uaagcuuuau aucugcuacc uggccgaggg ccuaauuca	3780
[2399]	aguggagaau aaauagucua uugaauaaau gaauaaauu cuccaccauc guacuaauu	3840
[2400]	uaauccuccc ugcccacucc caccacugaa aaugcaacu uguacacac acugguuguu	3900
[2401]	gggagggacu uaccuuggaa aguugcuuu cuaggaaaga gaaaccuuc uauuccugga	3960
[2402]	aacagcaggu aguuuccagu gcuggcaaug aaauccccag aacugcuguu uuggauuuu	4020
[2403]	ucuugccugg cagcuguugg gagcaggug cagugaggau ggggugagag ugggcaguu	4080
[2404]	cuugugcaga uuugccuuc uuucauccug gggcugacu gcaguccac acccaucca	4140
[2405]	cucucuuuu ucacagaggg uaaaauaggc auuuggagag aaagaacuc ggccugauu	4200
[2406]	cuuucuccc cacaauugc cuuuauuca aaacaggaa uaauauucc uguaucucc	4260
[2407]	aacuacagg aagcugcagc ccucacagaa gaagaugau ugagaaauu uuugauucc	4320
[2408]	ucaguacagu uauaccaug caucuaaua cuuuaagccu ggaaggcauc uaaaaaua	4380
[2409]	ugcaacaguc aaaccuaau uuacagagaa acugacuga aaucacgcag cuaauauga	4440
[2410]	uaaagcuggg uggaauacu aucuugaug gcaguacagg aagaugcagu agaccuaag	4500
[2411]	auguccugaa aguuucuuu cucaggggaa acucccaggu aggcuuuug ucagggacac	4560
[2412]	agaaaaugc ucccugaaag ucaaaauuu cgggcuagac agacaaauu cuguaagugu	4620
[2413]	gguuugucug ggaaccacag augucacua uccugguuug cuccagagu cuuuuuguu	4680
[2414]	acuccuacc ccacacacca uuugauugau cuccuaccc uguauuuucc cuuucuguc	4740
[2415]	gcuuaccugc aguaucuuu ccaccaggc augccuuuu cuuucuaag gaaagua	4800
[2416]	auggagagg gaaagcuugg gaaacugua gauuuccuug gaugccaaa caccucca	4860
[2417]	gccugucugc ccggcccuau guggaaacag cauugaguuu caaguccuu augccucc	4920
[2418]	ccagggaug ccacuugua uccacauggc aaauuguaa caagcaggaa augcguaau	4980
[2419]	gucagaauu uguggggaaa ggacuaggga auaaggaaa caaagaucuu cuuuguguu	5040
[2420]	uagagcuguc agcuagagga gcaccugcu gagucugaug ccaucuaug guccagaag	5100
[2421]	aaacuggguu uugaaccuag aguuccaug acucuuagga auuagacuac uacuacu	5160
[2422]	aagcauucac uggugcuuac uaugugcuau ugcugugcca aguaucugaa accugucu	5220
[2423]	uuaccuuuu uuucaagaa auucuaugug gcagguaau cuaucuau ucuaagagug	5280
[2424]	agaaaugga guuuuagaaa cauuuacua cuugccuggg ucacauagcu aaggaagag	5340
[2425]	uggacuugcc cagcuuugc uaaaacucc caaaagagu gccuauacuc ccugacucca	5400
[2426]	cuuauuccc uacuauccu uuuuuuuuu auuuuuuuu uuuuuuuuu uaagcaau	5460
[2427]	augaauugg uuugaaauu aaaagacaca aagaaguua cagaggaaag ccucacuc	5520
[2428]	aauccuuc aagguuugc aaucucuu gcuaaggca uccguucuc cagcuuugug	5580
[2429]	uuuaucuu cagagaagu uacuguguu uaagcaaua uguauaucu uauucugcu	5640
[2430]	caguauuuu gcaaacagc gcugucuaag uucacuguu ugaacuuu uuuuuuuuu	5700
[2431]	aaaaauauu ggcuauug uauucuuuu ua	5732
[2432]	<210> 50	
[2433]	<211> 686	
[2434]	<212> PRT	
[2435]	<213> 人 (Homo sapiens)	

[2436]	<400> 50																	
[2437]	Met	Arg	Leu	Pro	Asp	Leu	Arg	Pro	Trp	Thr	Ser	Leu	Leu	Leu	Val	Asp		
[2438]	1			5			10			15								
[2439]	Ala	Ala	Leu	Leu	Trp	Leu	Leu	Gln	Gly	Pro	Leu	Gly	Thr	Leu	Leu	Pro		
[2440]	20				25				30									
[2441]	Gln	Gly	Leu	Pro	Gly	Leu	Trp	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Arg	Leu	Gly	Gly		
[2442]	35			40			45											
[2443]	Leu	Trp	Gly	Leu	Leu	Lys	Leu	Arg	Gly	Leu	Leu	Gly	Phe	Val	Gly	Thr		
[2444]	50			55			60											
[2445]	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Cys	Leu	Ala	Thr	Pro	Leu	Thr	Val	Ser	Leu	Arg		
[2446]	65		70		75		80											
[2447]	Ala	Leu	Val	Ala	Gly	Ala	Ser	Arg	Ala	Pro	Pro	Ala	Arg	Val	Ala	Ser		
[2448]	85				90				95									
[2449]	Ala	Pro	Trp	Ser	Trp	Leu	Leu	Val	Gly	Tyr	Gly	Ala	Ala	Gly	Leu	Ser		
[2450]	100			105			110											
[2451]	Trp	Ser	Leu	Trp	Ala	Val	Leu	Ser	Pro	Pro	Gly	Ala	Gln	Glu	Lys	Glu		
[2452]	115			120			125											
[2453]	Gln	Asp	Gln	Val	Asn	Asn	Lys	Val	Leu	Met	Trp	Arg	Leu	Leu	Lys	Leu		
[2454]	130		135		140													
[2455]	Ser	Arg	Pro	Asp	Leu	Pro	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Phe	Phe	Phe	Leu	Val		
[2456]	145		150		155		160											
[2457]	Leu	Ala	Val	Leu	Gly	Glu	Thr	Leu	Ile	Pro	His	Tyr	Ser	Gly	Arg	Val		
[2458]	165			170			175											
[2459]	Ile	Asp	Ile	Leu	Gly	Gly	Asp	Phe	Asp	Pro	His	Ala	Phe	Ala	Ser	Ala		
[2460]	180			185			190											
[2461]	Ile	Phe	Phe	Met	Cys	Leu	Phe	Ser	Phe	Gly	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Gly		
[2462]	195			200			205											
[2463]	Cys	Arg	Gly	Gly	Cys	Phe	Thr	Tyr	Thr	Met	Ser	Arg	Ile	Asn	Leu	Arg		
[2464]	210		215		220													
[2465]	Ile	Arg	Glu	Gln	Leu	Phe	Ser	Ser	Leu	Leu	Arg	Gln	Asp	Leu	Gly	Phe		
[2466]	225		230		235		240											
[2467]	Phe	Gln	Glu	Thr	Lys	Thr	Gly	Glu	Leu	Asn	Ser	Arg	Leu	Ser	Ser	Asp		
[2468]	245			250			255											
[2469]	Thr	Thr	Leu	Met	Ser	Asn	Trp	Leu	Pro	Leu	Asn	Ala	Asn	Val	Leu	Leu		
[2470]	260			265			270											
[2471]	Arg	Ser	Leu	Val	Lys	Val	Val	Gly	Leu	Tyr	Gly	Phe	Met	Leu	Ser	Ile		
[2472]	275			280			285											
[2473]	Ser	Pro	Arg	Leu	Thr	Leu	Leu	Ser	Leu	Leu	His	Met	Pro	Phe	Thr	Ile		
[2474]	290		295		300													
[2475]	Ala	Ala	Glu	Lys	Val	Tyr	Asn	Thr	Arg	His	Gln	Glu	Val	Leu	Arg	Glu		
[2476]	305		310		315		320											
[2477]	Ile	Gln	Asp	Ala	Val	Ala	Arg	Ala	Gly	Gln	Val	Val	Arg	Glu	Ala	Val		

[2478]		325		330		335
[2479]	Gly Gly Leu Gln Thr Val Arg Ser Phe Gly Ala Glu Glu His Glu Val					
[2480]		340		345		350
[2481]	Cys Arg Tyr Lys Glu Ala Leu Glu Gln Cys Arg Gln Leu Tyr Trp Arg					
[2482]		355		360		365
[2483]	Arg Asp Leu Glu Arg Ala Leu Tyr Leu Leu Val Arg Arg Val Leu His					
[2484]		370		375		380
[2485]	Leu Gly Val Gln Met Leu Met Leu Ser Cys Gly Leu Gln Gln Met Gln					
[2486]	385		390		395	400
[2487]	Asp Gly Glu Leu Thr Gln Gly Ser Leu Leu Ser Phe Met Ile Tyr Gln					
[2488]		405		410		415
[2489]	Glu Ser Val Gly Ser Tyr Val Gln Thr Leu Val Tyr Ile Tyr Gly Asp					
[2490]		420		425		430
[2491]	Met Leu Ser Asn Val Gly Ala Ala Glu Lys Val Phe Ser Tyr Met Asp					
[2492]		435		440		445
[2493]	Arg Gln Pro Asn Leu Pro Ser Pro Gly Thr Leu Ala Pro Thr Thr Leu					
[2494]		450		455		460
[2495]	Gln Gly Val Val Lys Phe Gln Asp Val Ser Phe Ala Tyr Pro Asn Arg					
[2496]	465		470		475	480
[2497]	Pro Asp Arg Pro Val Leu Lys Gly Leu Thr Phe Thr Leu Arg Pro Gly					
[2498]		485		490		495
[2499]	Glu Val Thr Ala Leu Val Gly Pro Asn Gly Ser Gly Lys Ser Thr Val					
[2500]		500		505		510
[2501]	Ala Ala Leu Leu Gln Asn Leu Tyr Gln Pro Thr Gly Gly Gln Val Leu					
[2502]		515		520		525
[2503]	Leu Asp Glu Lys Pro Ile Ser Gln Tyr Glu His Cys Tyr Leu His Ser					
[2504]		530		535		540
[2505]	Gln Val Val Ser Val Gly Gln Glu Pro Val Leu Phe Ser Gly Ser Val					
[2506]	545		550		555	560
[2507]	Arg Asn Asn Ile Ala Tyr Gly Leu Gln Ser Cys Glu Asp Asp Lys Val					
[2508]		565		570		575
[2509]	Met Ala Ala Ala Gln Ala Ala His Ala Asp Asp Phe Ile Gln Glu Met					
[2510]		580		585		590
[2511]	Glu His Gly Ile Tyr Thr Asp Val Gly Glu Lys Gly Ser Gln Leu Ala					
[2512]		595		600		605
[2513]	Ala Gly Gln Lys Gln Arg Leu Ala Ile Ala Arg Ala Leu Val Arg Asp					
[2514]		610		615		620
[2515]	Pro Arg Val Leu Ile Leu Asp Glu Ala Thr Ser Ala Leu Asp Val Gln					
[2516]	625		630		635	640
[2517]	Cys Glu Gln Ala Leu Gln Asp Trp Asn Ser Arg Gly Asp Arg Thr Val					
[2518]		645		650		655
[2519]	Leu Val Ile Ala His Arg Leu Gln Thr Val Gln Arg Ala His Gln Ile					

[2520]	660	665	670
[2521]	Leu Val Leu Gln Glu Gly Lys Leu Gln Lys Leu Ala Gln Leu		
[2522]	675	680	685
[2523]	<210> 51		
[2524]	<211> 849		
[2525]	<212> RNA		
[2526]	<213> 人 (Homo sapiens)		
[2527]	<400> 51		
[2528]	augaggaacu ccuauagauu ucuggcaucc ucucucucag uugucguuuc ucuccugcua	60	
[2529]	auuccugaag augucuguga aaaaauuuu ggaggaaug aaguaacucc ucauucaga	120	
[2530]	ccuacauagg uccuacuuag ucuugacaga aaaaccaucu gugcuggggc uuugauugca	180	
[2531]	aaagacuggg uguugacugc agcucacugu aacuugaaca aaagguccca ggucuuucuu	240	
[2532]	ggggcucacu caauaaccag ggaagagcca acaaaacaga uaugcuugu uaagaaagag	300	
[2533]	uuucccuauc caugcuaga cccagccaca cgcaaggug accuuaacu uuucacugc	360	
[2534]	acggaaaaag caaaaauuu caauaugug acuaucuuuc aucuaccuaa aaagggggau	420	
[2535]	gaugugaaac caggaaaccu gugccaagu gcaggguggg ggaggacuca caauagugca	480	
[2536]	ucuugguccg auacucugag agaagucau aucaccauca uagacagaaa agucugcau	540	
[2537]	gaucgaauc acuaauuuu uaaccugug auuggaaga auaugguuug ugcuggaagc	600	
[2538]	cuccgaggug gaagagacuc gugcaaugga gauucuggaa gcccuuugu gucgagggg	660	
[2539]	guuuuccgag ggguacuuu cuuuggccu gaaaauuuu gcggagacc ucgugggccu	720	
[2540]	ggugucuaua uucucucuc aaagaaacac cucaacugga uauuuugac uaucaaggga	780	
[2541]	gcaguuuuu uaaccguuuc cuuucuuu cuguggcuuc uuaucuuu cacaauuuu	840	
[2542]	aucauuug 849		
[2543]	<210> 52		
[2544]	<211> 262		
[2545]	<212> PRT		
[2546]	<213> 人 (Homo sapiens)		
[2547]	<400> 52		
[2548]	Met Arg Asn Ser Tyr Arg Phe Leu Ala Ser Ser Leu Ser Val Val Val		
[2549]	1 5 10 15		
[2550]	Ser Leu Leu Leu Ile Pro Glu Asp Val Cys Glu Lys Ile Ile Gly Gly		
[2551]	20 25 30		
[2552]	Asn Glu Val Thr Pro His Ser Arg Pro Tyr Met Val Leu Leu Ser Leu		
[2553]	35 40 45		
[2554]	Asp Arg Lys Thr Ile Cys Ala Gly Ala Leu Ile Ala Lys Asp Trp Val		
[2555]	50 55 60		
[2556]	Leu Thr Ala Ala His Cys Asn Leu Asn Lys Arg Ser Gln Val Ile Leu		
[2557]	65 70 75 80		
[2558]	Gly Ala His Ser Ile Thr Arg Glu Glu Pro Thr Lys Gln Ile Met Leu		
[2559]	85 90 95		
[2560]	Val Lys Lys Glu Phe Pro Tyr Pro Cys Tyr Asp Pro Ala Thr Arg Glu		
[2561]	100 105 110		

[2562]	Gly Asp Leu Lys Leu Leu Gln Leu Met Glu Lys Ala Lys Ile Asn Lys	
[2563]	115	120 125
[2564]	Tyr Val Thr Ile Leu His Leu Pro Lys Lys Gly Asp Asp Val Lys Pro	
[2565]	130	135 140
[2566]	Gly Thr Met Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly Arg Thr His Asn Ser Ala	
[2567]	145	150 155 160
[2568]	Ser Trp Ser Asp Thr Leu Arg Glu Val Asn Ile Thr Ile Ile Asp Arg	
[2569]	165	170 175
[2570]	Lys Val Cys Asn Asp Arg Asn His Tyr Asn Phe Asn Pro Val Ile Gly	
[2571]	180	185 190
[2572]	Met Asn Met Val Cys Ala Gly Ser Leu Arg Gly Gly Arg Asp Ser Cys	
[2573]	195	200 205
[2574]	Asn Gly Asp Ser Gly Ser Pro Leu Leu Cys Glu Gly Val Phe Arg Gly	
[2575]	210	215 220
[2576]	Val Thr Ser Phe Gly Leu Glu Asn Lys Cys Gly Asp Pro Arg Gly Pro	
[2577]	225	230 235 240
[2578]	Gly Val Tyr Ile Leu Leu Ser Lys Lys His Leu Asn Trp Ile Ile Met	
[2579]	245	250 255
[2580]	Thr Ile Lys Gly Ala Val	
[2581]	260	
[2582]	<210> 53	
[2583]	<211> 934	
[2584]	<212> RNA	
[2585]	<213> 人 (Homo sapiens)	
[2586]	<400> 53	
[2587]	ugagaagaug caaccaaucc ugcucugcu ggccuuccuc cugcugccca gggcagaugc	60
[2588]	aggggagauc aucgggggac augaggccaa gcccacucc cgcccuaca ugguuauuc	120
[2589]	uauaucugg gaucagaagu cucugaagag gugcguggc uuccugauac aagacgacu	180
[2590]	cgugcugaca gcugcucacu guuggggaag cuccaauaa gucaccuugg gggccacaa	240
[2591]	uaucaaagaa caggagccga cccagcaguu uauccugug aaaagacca uccccaucc	300
[2592]	agccuauaa ccuaagaacu ucuccaacga cauauaucua cugcagcugg agagaaaggc	360
[2593]	caagcggacc agagcugugc agcccucag gcuaccuagc aacaaggccc aggugaagcc	420
[2594]	agggcagaca ugcagugugg ccggcugggg gcagacggcc cccugggaa aacacucaca	480
[2595]	cacacuacaa gaggugaaga ugacagugca ggaagaucga aagugcgaau cugacuuacg	540
[2596]	ccauuauuac gacaguacca uugaguugug cgugggggac ccagagauua aaaagacuuc	600
[2597]	cuuuagggg gacucuggag gccucuuugu guguaacaag guggcccagg gcauugucuc	660
[2598]	cuauggacga aacauggca ugccuccacg agccugcacc aaagucuaa gcuuuguaca	720
[2599]	cuggauaaag aaaaccauga aacgcuaa acuaacaggaa gcaaacuaag ccccguguc	780
[2600]	aaugaaacac cuucucugga gccaaugca gauuuacacu gggagaggug ccagcaacug	840
[2601]	aaauaaauacc ucuccagug uaaucugga gccaaugca gauuuacacu gggagaggug	900
[2602]	ccagcaacug aaauaaauacc ucuuagcuga gugg	934
[2603]	<210> 54	

[2604] <211> 247
 [2605] <212> PRT
 [2606] <213> 人 (Homo sapiens)
 [2607] <400> 54
 [2608] Met Gln Pro Ile Leu Leu Leu Leu Ala Phe Leu Leu Leu Pro Arg Ala
 [2609] 1 5 10 15
 [2610] Asp Ala Gly Glu Ile Ile Gly Gly His Glu Ala Lys Pro His Ser Arg
 [2611] 20 25 30
 [2612] Pro Tyr Met Ala Tyr Leu Met Ile Trp Asp Gln Lys Ser Leu Lys Arg
 [2613] 35 40 45
 [2614] Cys Gly Gly Phe Leu Ile Arg Asp Asp Phe Val Leu Thr Ala Ala His
 [2615] 50 55 60
 [2616] Cys Trp Gly Ser Ser Ile Asn Val Thr Leu Gly Ala His Asn Ile Lys
 [2617] 65 70 75 80
 [2618] Glu Gln Glu Pro Thr Gln Gln Phe Ile Pro Val Lys Arg Pro Ile Pro
 [2619] 85 90 95
 [2620] His Pro Ala Tyr Asn Pro Lys Asn Phe Ser Asn Asp Ile Met Leu Leu
 [2621] 100 105 110
 [2622] Gln Leu Glu Arg Lys Ala Lys Arg Thr Arg Ala Val Gln Pro Leu Arg
 [2623] 115 120 125
 [2624] Leu Pro Ser Asn Lys Ala Gln Val Lys Pro Gly Gln Thr Cys Ser Val
 [2625] 130 135 140
 [2626] Ala Gly Trp Gly Gln Thr Ala Pro Leu Gly Lys His Ser His Thr Leu
 [2627] 145 150 155 160
 [2628] Gln Glu Val Lys Met Thr Val Gln Glu Asp Arg Lys Cys Glu Ser Asp
 [2629] 165 170 175
 [2630] Leu Arg His Tyr Tyr Asp Ser Thr Ile Glu Leu Cys Val Gly Asp Pro
 [2631] 180 185 190
 [2632] Glu Ile Lys Lys Thr Ser Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val
 [2633] 195 200 205
 [2634] Cys Asn Lys Val Ala Gln Gly Ile Val Ser Tyr Gly Arg Asn Asn Gly
 [2635] 210 215 220
 [2636] Met Pro Pro Arg Ala Cys Thr Lys Val Ser Ser Phe Val His Trp Ile
 [2637] 225 230 235 240
 [2638] Lys Lys Thr Met Lys Arg Tyr
 [2639] 245
 [2640] <210> 55
 [2641] <211> 7123
 [2642] <212> RNA
 [2643] <213> 人 (Homo sapiens)
 [2644] <400> 55
 [2645] aucgaggucc gcgggaggcu cggagcgcgc caggcggaca cuccucucgg cuccuccccg 60

[2646]	gcagcggcgg cggcucggag cgggcuccgg ggcucgggug cagcggccag cgggcgccug	120
[2647]	gcccgcagga uuacccgggg aagugguugu cuccuggcug gagccgcgag acgggcgcuc	180
[2648]	agggcgcggg gccggcggcg gcgaacgaga ggacggacuc uggcggccgg gucguuggcc	240
[2649]	gcggggagcg cgggcaccgg gcgagcaggc cgcgucgcgc ucaccauggu cagcuacugg	300
[2650]	gacaccgggg uccugcugug cgcgcugcuc agcugucugc uucucacagg aucuaguuca	360
[2651]	gguucaaaau uaaaagauc ugaacugagu uaaaaaggca cccagcacau caugcaagca	420
[2652]	ggccagacac ugcaucucca augcaggggg gaagcagccc auaaaugguc uuugccugaa	480
[2653]	auggugagua aggaaagcga aaggcugagc auaacuaauu cugccugugg aagaaauggc	540
[2654]	aaacaauucu gcaguacuuu aaccuugaac acagcucaag caaaccacac uggcuucua	600
[2655]	agcugcaaa ucuagcugu accuacuua aagaagaagg aaacagaau ugcuaucua	660
[2656]	auauuuauua gugauacagg uagaccuuc guagagaugu acagugaaau ccccgaaau	720
[2657]	auacacauga cugaaggaag ggagcucguc auucccugcc ggguuacguc accuaacauc	780
[2658]	acuguuacuu uaaaaaagu uccacuugac acuuugaucc cugauggaaa acgcauauc	840
[2659]	ugggacagua gaaaggguu caucauauc aaugcaacgu acaaagaaau agggcuucug	900
[2660]	accugugaag caacagucua ugggcuaau uauaagaca acuaucucac acaucgaca	960
[2661]	accaauacaa ucauagaugu ccaauaagc acaccagcc cagucuaau acuuagaggc	1020
[2662]	cauacucuug uccucaauug uacugcuacc acucccuuga acacgagagu ucaaaugacc	1080
[2663]	uggaguuaac cugaugaaa aaauaagaga gcuuccguu ggcgacgaau ugaccaagc	1140
[2664]	aaaucccaug ccaacauau cuacagugu cuuacuauug acaaaugca gaacaaagac	1200
[2665]	aaaggacuu auacuuguc uguuaaggag ggaccauca ucaaaucugu uaacaccuca	1260
[2666]	gugcauaua augauaaagc auucaucacu gugaacacac gaaaacagca ggugcuugaa	1320
[2667]	accguagcug gcaagcgguc uuaccggcuc ucuagaaag ugaaggcau ucccucgccg	1380
[2668]	gaaguuguau gguuaaaga uggguuaccu ggcagcuga aaucugcuc cuuuugacu	1440
[2669]	cguggcua cuuuuuau caaggacgua acugaaggagg augcaggga uuauacauc	1500
[2670]	uugcugagca uaaaacaguc aaauguuuu aaaaaccuca cugccacucu aaauugcau	1560
[2671]	gugaaacccc agauuuacga aaaggccgug ucaucguuuc cagacccggc ucucuacca	1620
[2672]	cugggcagca gacaaauccu gacuuguacc gcauauugga ucccucaacc uacaaucaag	1680
[2673]	ugguucuggc acccuguaa ccauaucua uccgaagca ggugugacu uuguuccau	1740
[2674]	augaagagu cuuuuauccu ggaugcugac agcaacagg gaaacagaau ugagagcauc	1800
[2675]	acucagcga uggcaauau agaaggaaag aaauaagg cuagcaccuu gguuguggcu	1860
[2676]	gacucuaaga uuucuggaau cuacauuugc auagcuuca auaaaguugg gacugugga	1920
[2677]	agaaacauaa gcuuuuauu cacagaugug ccaauugggu uucauguua cuuggaaaa	1980
[2678]	augccgacgg aaggagagga ccugaaacug ucuugcacag uuaacaagu cuuauacaga	2040
[2679]	gacguuacuu ggauiuuacu gcggacagu aaauacagaa caaagcacua caguauuagc	2100
[2680]	aagcaaaaa uggccaucac uaaggagcac uccaucacuc uuaaucuac caucaugaau	2160
[2681]	guuucccugc aagaucagg caccuagcc ugcagagcca ggauguua cacaggggaa	2220
[2682]	gaaauccucc agaagaaaga aauiacauc agagaucagg aagcaccua ccuccgcga	2280
[2683]	aaccucagug aucacacagu ggccaucagc aguuccacca cuuagacug ucaugcuau	2340
[2684]	ggugucccg agccucagau cacuugguuu aaaaacaacc acaaaauaca acaagagccu	2400
[2685]	ggaauuuuu uaggaccagg aagcagcacg cuguuuuug aaagagucac agaagaggau	2460
[2686]	gaaggugucu aucacugca agccaccaac cagaagggu cuguggaaag uucagcauac	2520
[2687]	cucacuguuc aaggaaccuc ggacaagucu aaucuggagc ugaucacuc acaugcacc	2580

[2688]	uguguggcug	cgacucucuu	cuggcuccua	uuaaccucuc	uuauccgaaa	aaugaaaagg	2640
[2689]	ucuucuuucug	aaauaaagac	ugacuaccua	ucaauuuuaa	uggaccagca	ugaaguuccu	2700
[2690]	uuggaugagc	agugugagcg	gcucccuuau	gaugccagca	agugggaguu	ugcccgggag	2760
[2691]	agacuuaaac	ugggcaaac	acuuggaaga	ggggcuuuug	gaaaaguggu	ucaagcauca	2820
[2692]	gcuuuuggca	uuaagaaauc	accuacgugc	cggacugugg	cugugaaaau	gcugaaagag	2880
[2693]	ggggccacgg	ccagcgagua	caaagcucug	augacugagc	uaaaaaucuu	gaccacauu	2940
[2694]	ggccaccauc	ugaacugugg	uaaccugcug	ggagccugca	ccaagcaagg	agggccucug	3000
[2695]	auggugauug	uugaauacug	caaauaugga	aaucucucca	acuaccucaa	gagcaaacgu	3060
[2696]	gacuuuuuuu	uucucaacaa	ggaugcagca	cuacacaugg	agccuaagaa	agaaaaaugg	3120
[2697]	gagccaggcc	uggaacaagg	caagaaacca	agacuagaua	gcgucaccag	cagcgaaagc	3180
[2698]	uuugcgagcu	ccggcuuua	ggaagauaaa	agucugagug	auguugagga	agaggaggau	3240
[2699]	ucugacgguu	ucuacaagga	gcccacacuc	auggaagauc	ugauuucuaa	caguuuucua	3300
[2700]	guggccagag	gcauggaguu	ccugucucc	agaaagugca	uucaucggga	ccuggcagcg	3360
[2701]	agaaacauuc	uuuuaucuga	gaacaacgug	gugaagauuu	gugauuuugg	ccuugcccgg	3420
[2702]	gauuuuuua	agaaccccga	uuauugagga	aaaggagaua	cucgacuucc	ucugaaaugg	3480
[2703]	auggcuccug	aaucuaucuu	ugacaaaauc	uacagcacca	agagcgacgu	guggucuuac	3540
[2704]	ggaguauugc	ugugggaaau	cuucuccuaa	ggugggucuc	cauaccagag	aguacaaaug	3600
[2705]	gaugaggacu	uuugcagucg	ccugagggaa	ggcaugagga	ugagagcucc	ugaguacucu	3660
[2706]	acuccugaaa	ucuaucagau	caugcuggac	ugcuggcaca	gagacccaaa	agaaaggcca	3720
[2707]	agauuugcag	aacuugugga	aaaacuaggu	gauuugcuuc	aagcaaaugu	acaacaggau	3780
[2708]	gguaaaagacu	acaucaccau	caaugccaua	cugacaggaa	auaguggguu	uacauacuca	3840
[2709]	acuccugccu	ucucugagga	cuucuucaag	gaaaguauuu	cagcuccgaa	guuuauuua	3900
[2710]	ggaagcucug	augaugucag	auacguaaau	gcuuucagau	ucaugagccu	ggaaagaau	3960
[2711]	aaaaccuuug	aagaacuuuu	accgaugcc	accuccaugu	uugaugacua	ccagggcgac	4020
[2712]	agcagcacuc	uguuggccuc	ucccaugcug	aagcgcuuca	ccuggacuga	cagcaaacc	4080
[2713]	aaggccucgc	ucaagauuga	cuugagagua	accaguaaaa	guaaggaguc	ggggcugucu	4140
[2714]	gaugucagca	ggcccaguuu	cugccauucc	agcugugggc	acgucagcga	aggcaagcgc	4200
[2715]	agguuaccu	acgaccacgc	ugagcuggaa	aggaaaaucg	cgugcugcuc	cccgcacca	4260
[2716]	gacuacaacu	cggugguccu	guacuccacc	ccaccacucu	agaguugac	acgaagccuu	4320
[2717]	auuucuaaga	gcacaugugu	auuuauaccc	ccaggaaacu	agcuuuugcc	aguauuauug	4380
[2718]	auauauaagu	uuacaccuuu	aucuuuccau	gggagccagc	ugcuuuuuug	gauuuuuua	4440
[2719]	auagugcuuu	uuuuuuuuug	acuaacaaga	auguaacucc	agauagagaa	auagugacaa	4500
[2720]	gugaagaaca	cuacugcuua	auccucaugu	uacucagugu	uagagaaauc	cuuccuaaac	4560
[2721]	ccaauagacu	cccugcucca	accccgcca	ccucagggca	cgcaggacca	guuugauuga	4620
[2722]	ggagcugcac	ugaucacca	augcaucacg	uacccacug	ggccagcccu	gcagcccaaa	4680
[2723]	accaggggca	acaagcccgu	uagccccagg	gaucacuggc	uggccugagc	aacaucucgg	4740
[2724]	gaguucucua	gcaggccuaa	gacaugugag	gaggaaaagg	aaaaaaagca	aaaagcaagg	4800
[2725]	gagaaaagag	aaaccgggag	aaggcaugag	aaagaauuug	agacgcacca	ugugggcacg	4860
[2726]	gagggggacg	gggcucagca	augccauuuc	aguggcuucc	cagcucugac	ccuucuaau	4920
[2727]	uugagggccc	agccaggagc	agauggacag	cgaugagggg	acauuuucug	gauucuggga	4980
[2728]	ggcaagaaaa	ggacaaauau	cuuuuuugga	acuaaaagca	auuuuagaac	uuuaccuau	5040
[2729]	gaagugguuc	uauuguccau	cucuuucgug	gcauguuuug	auuuguagca	cugagggugg	5100

[2730]	cacucaacuc	ugagcccaua	cuuuuggcuc	cucuaguaag	augcacugaa	aacuuagcca	5160
[2731]	gaguuaagguu	gucuccaggc	caugauggcc	uuacacugaa	aaugucacau	ucuauuuugg	5220
[2732]	guauuaauau	auaguccaga	cacuuacuc	aauuucuu	uauuaucug	uuuugcacag	5280
[2733]	uuaguuguga	aagaaagcug	agaagaauga	aaaugcaguc	cugaggagag	gaguuuucuc	5340
[2734]	cauaucaaaa	cgagggcuga	uggaggaaaa	aggucaauaa	ggucaaggga	aaaccccguc	5400
[2735]	ucuauacca	ccaaaccaau	ucaccaacac	aguugggacc	caaaacacag	gaagucaguc	5460
[2736]	acguuuccuu	uucauuuau	ggggauucca	cuauucaca	cuaaucugaa	aggaugugga	5520
[2737]	agagcauuag	cuggcgcaua	uuagcacuu	uaagcuccuu	gaguaaaaag	gugguaugua	5580
[2738]	auuuaukaa	gguauuucuc	caguugggac	ucaggauuu	aguuaaugag	ccaucacuag	5640
[2739]	aagaaaagcc	cauuuucac	ugcuuugaaa	cuugccuggg	gucugagcau	gaugggaaua	5700
[2740]	gggagacagg	guaggaaagg	gcgccuacuc	uucagggucu	aaagaucaag	ugggccuugg	5760
[2741]	aucgcuaagc	uggcucuguu	ugaugcuuu	uaugcaagu	aggguucaug	uauuuauau	5820
[2742]	gucugcaccu	ucugcagcca	gucagaagcu	ggagaggcaa	caguggauug	cugcuucuu	5880
[2743]	gggagaagag	uaugcuuccu	uuuauccaug	uaauuuacu	guagaaccug	agcucuaagu	5940
[2744]	aaccgaagaa	uguaugccuc	uguucuuau	ugccacaucc	uuguuuuag	gcucucugua	6000
[2745]	ugaagagau	ggaccguc	cagcacauuc	ccuagugagc	cuacuggcuc	cuggcagcgg	6060
[2746]	cuuuugugga	agacucacua	gccagaagag	aggaguggga	caguccucuc	caccaagauc	6120
[2747]	uaauuccaaa	caaaagcagg	cuagagccag	aagagaggac	aaauuuuug	ucuuccucuu	6180
[2748]	cuuuacauac	gcaaaccacc	ugugacagcu	ggcauuuuu	uaauucaggu	aacuggaagg	6240
[2749]	agguuaaaca	cagaaaaaag	aagaccucag	ucaauucucu	acuuuuuuu	uuuuuuccaa	6300
[2750]	aucagauau	agcccagcaa	auagugauaa	caaauaaaac	cuuagcuuu	caugucuuu	6360
[2751]	uuucaauau	uaauucuuu	ucauuuagag	accuuuuu	auacuccuu	ucaagagaaa	6420
[2752]	agcaaaacca	uuagaauugu	uacucagcuc	cuucaaacuc	agguuuugu	cauacaugag	6480
[2753]	uccauccauc	agucaaagaa	ugguuccauc	uggagucuu	auguagaaag	aaaaauggag	6540
[2754]	acuuguaau	augagcuagu	uacaaaguc	uuguucauu	aaauagcacu	gaaaauugaa	6600
[2755]	acaugaauu	acugauauu	uuccaauc	uugccauuu	ugacaaaaau	gguuggcacu	6660
[2756]	aacaaagaac	gagcacuucc	uuucagaguu	ucugagauaa	uguacuggga	acagucuggg	6720
[2757]	uggaaugggg	cugaaacc	gugcaagucu	gugucuuguc	aguccaagaa	gugacaccga	6780
[2758]	gauguuaau	uuagggacc	gugccuugu	uccuagccca	caagaugca	aacaucaaac	6840
[2759]	agauacucgc	uagccuauu	uaauuuuau	aaaggaggag	ugcaucuuu	gccgacagug	6900
[2760]	guguuacugu	augugugugu	gugugugugu	gugugugugu	gugugugggu	guaugugugu	6960
[2761]	uuugugcaua	acuauuuuag	gaaacuggaa	uuuuuaguu	acuauuuuac	aaaccaagaa	7020
[2762]	uauaugcuac	agauuaaga	cagacauggu	uugguccuau	auuucuaug	augaugaaug	7080
[2763]	uauuuuguau	accaucuuca	uauauuaaac	uuccaaaaac	aca		7123
[2764]	<210>	56					
[2765]	<211>	1338					
[2766]	<212>	PRT					
[2767]	<213>	人 (Homo sapiens)					
[2768]	<400>	56					
[2769]	Met Val Ser Tyr Trp Asp Thr Gly Val Leu Leu Cys Ala Leu Leu Ser						
[2770]	1	5	10	15			
[2771]	Cys Leu Leu Leu Thr Gly Ser Ser Ser Gly Ser Lys Leu Lys Asp Pro						

[2772]	20	25	30
[2773]	Glu Leu Ser Leu Lys Gly Thr Gln His Ile Met Gln Ala Gly Gln Thr		
[2774]	35	40	45
[2775]	Leu His Leu Gln Cys Arg Gly Glu Ala Ala His Lys Trp Ser Leu Pro		
[2776]	50	55	60
[2777]	Glu Met Val Ser Lys Glu Ser Glu Arg Leu Ser Ile Thr Lys Ser Ala		
[2778]	65	70	75
[2779]	Cys Gly Arg Asn Gly Lys Gln Phe Cys Ser Thr Leu Thr Leu Asn Thr		
[2780]	85	90	95
[2781]	Ala Gln Ala Asn His Thr Gly Phe Tyr Ser Cys Lys Tyr Leu Ala Val		
[2782]	100	105	110
[2783]	Pro Thr Ser Lys Lys Lys Glu Thr Glu Ser Ala Ile Tyr Ile Phe Ile		
[2784]	115	120	125
[2785]	Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu		
[2786]	130	135	140
[2787]	Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val		
[2788]	145	150	155
[2789]	Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr		
[2790]	165	170	175
[2791]	Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe		
[2792]	180	185	190
[2793]	Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu		
[2794]	195	200	205
[2795]	Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg		
[2796]	210	215	220
[2797]	Gln Thr Asn Thr Ile Ile Asp Val Gln Ile Ser Thr Pro Arg Pro Val		
[2798]	225	230	235
[2799]	Lys Leu Leu Arg Gly His Thr Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Thr Thr		
[2800]	245	250	255
[2801]	Pro Leu Asn Thr Arg Val Gln Met Thr Trp Ser Tyr Pro Asp Glu Lys		
[2802]	260	265	270
[2803]	Asn Lys Arg Ala Ser Val Arg Arg Arg Ile Asp Gln Ser Asn Ser His		
[2804]	275	280	285
[2805]	Ala Asn Ile Phe Tyr Ser Val Leu Thr Ile Asp Lys Met Gln Asn Lys		
[2806]	290	295	300
[2807]	Asp Lys Gly Leu Tyr Thr Cys Arg Val Arg Ser Gly Pro Ser Phe Lys		
[2808]	305	310	315
[2809]	Ser Val Asn Thr Ser Val His Ile Tyr Asp Lys Ala Phe Ile Thr Val		
[2810]	325	330	335
[2811]	Lys His Arg Lys Gln Gln Val Leu Glu Thr Val Ala Gly Lys Arg Ser		
[2812]	340	345	350
[2813]	Tyr Arg Leu Ser Met Lys Val Lys Ala Phe Pro Ser Pro Glu Val Val		

[2814]	355	360	365
[2815]	Trp Leu Lys Asp Gly Leu Pro Ala Thr Glu Lys Ser Ala Arg Tyr Leu		
[2816]	370	375	380
[2817]	Thr Arg Gly Tyr Ser Leu Ile Ile Lys Asp Val Thr Glu Glu Asp Ala		
[2818]	385	390	395
[2819]	Gly Asn Tyr Thr Ile Leu Leu Ser Ile Lys Gln Ser Asn Val Phe Lys		
[2820]	405	410	415
[2821]	Asn Leu Thr Ala Thr Leu Ile Val Asn Val Lys Pro Gln Ile Tyr Glu		
[2822]	420	425	430
[2823]	Lys Ala Val Ser Ser Phe Pro Asp Pro Ala Leu Tyr Pro Leu Gly Ser		
[2824]	435	440	445
[2825]	Arg Gln Ile Leu Thr Cys Thr Ala Tyr Gly Ile Pro Gln Pro Thr Ile		
[2826]	450	455	460
[2827]	Lys Trp Phe Trp His Pro Cys Asn His Asn His Ser Glu Ala Arg Cys		
[2828]	465	470	475
[2829]	Asp Phe Cys Ser Asn Asn Glu Glu Ser Phe Ile Leu Asp Ala Asp Ser		
[2830]	485	490	495
[2831]	Asn Met Gly Asn Arg Ile Glu Ser Ile Thr Gln Arg Met Ala Ile Ile		
[2832]	500	505	510
[2833]	Glu Gly Lys Asn Lys Met Ala Ser Thr Leu Val Val Ala Asp Ser Arg		
[2834]	515	520	525
[2835]	Ile Ser Gly Ile Tyr Ile Cys Ile Ala Ser Asn Lys Val Gly Thr Val		
[2836]	530	535	540
[2837]	Gly Arg Asn Ile Ser Phe Tyr Ile Thr Asp Val Pro Asn Gly Phe His		
[2838]	545	550	555
[2839]	Val Asn Leu Glu Lys Met Pro Thr Glu Gly Glu Asp Leu Lys Leu Ser		
[2840]	565	570	575
[2841]	Cys Thr Val Asn Lys Phe Leu Tyr Arg Asp Val Thr Trp Ile Leu Leu		
[2842]	580	585	590
[2843]	Arg Thr Val Asn Asn Arg Thr Met His Tyr Ser Ile Ser Lys Gln Lys		
[2844]	595	600	605
[2845]	Met Ala Ile Thr Lys Glu His Ser Ile Thr Leu Asn Leu Thr Ile Met		
[2846]	610	615	620
[2847]	Asn Val Ser Leu Gln Asp Ser Gly Thr Tyr Ala Cys Arg Ala Arg Asn		
[2848]	625	630	635
[2849]	Val Tyr Thr Gly Glu Glu Ile Leu Gln Lys Lys Glu Ile Thr Ile Arg		
[2850]	645	650	655
[2851]	Asp Gln Glu Ala Pro Tyr Leu Leu Arg Asn Leu Ser Asp His Thr Val		
[2852]	660	665	670
[2853]	Ala Ile Ser Ser Ser Thr Thr Leu Asp Cys His Ala Asn Gly Val Pro		
[2854]	675	680	685
[2855]	Glu Pro Gln Ile Thr Trp Phe Lys Asn Asn His Lys Ile Gln Gln Glu		

[2856]	690	695	700
[2857]	Pro Gly Ile Ile Leu Gly Pro Gly Ser Ser Thr Leu Phe Ile Glu Arg		
[2858]	705	710	715
[2859]	Val Thr Glu Glu Asp Glu Gly Val Tyr His Cys Lys Ala Thr Asn Gln		
[2860]		725	730
[2861]	Lys Gly Ser Val Glu Ser Ser Ala Tyr Leu Thr Val Gln Gly Thr Ser		735
[2862]		740	745
[2863]	Asp Lys Ser Asn Leu Glu Leu Ile Thr Leu Thr Cys Thr Cys Val Ala		750
[2864]		755	760
[2865]	Ala Thr Leu Phe Trp Leu Leu Leu Thr Leu Phe Ile Arg Lys Met Lys		765
[2866]		770	775
[2867]	Arg Ser Ser Ser Glu Ile Lys Thr Asp Tyr Leu Ser Ile Ile Met Asp		780
[2868]		785	790
[2869]	Pro Asp Glu Val Pro Leu Asp Glu Gln Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp		795
[2870]		805	810
[2871]	Ala Ser Lys Trp Glu Phe Ala Arg Glu Arg Leu Lys Leu Gly Lys Ser		815
[2872]		820	825
[2873]	Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Lys Val Val Gln Ala Ser Ala Phe Gly		830
[2874]		835	840
[2875]	Ile Lys Lys Ser Pro Thr Cys Arg Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys		845
[2876]		850	855
[2877]	Glu Gly Ala Thr Ala Ser Glu Tyr Lys Ala Leu Met Thr Glu Leu Lys		860
[2878]		865	870
[2879]	Ile Leu Thr His Ile Gly His His Leu Asn Val Val Asn Leu Leu Gly		875
[2880]		885	890
[2881]	Ala Cys Thr Lys Gln Gly Gly Pro Leu Met Val Ile Val Glu Tyr Cys		895
[2882]		900	905
[2883]	Lys Tyr Gly Asn Leu Ser Asn Tyr Leu Lys Ser Lys Arg Asp Leu Phe		910
[2884]		915	920
[2885]	Phe Leu Asn Lys Asp Ala Ala Leu His Met Glu Pro Lys Lys Glu Lys		925
[2886]		930	935
[2887]	Met Glu Pro Gly Leu Glu Gln Gly Lys Lys Pro Arg Leu Asp Ser Val		940
[2888]		945	950
[2889]	Thr Ser Ser Glu Ser Phe Ala Ser Ser Gly Phe Gln Glu Asp Lys Ser		955
[2890]		965	970
[2891]	Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Glu Asp Ser Asp Gly Phe Tyr Lys Glu		975
[2892]		980	985
[2893]	Pro Ile Thr Met Glu Asp Leu Ile Ser Tyr Ser Phe Gln Val Ala Arg		990
[2894]		995	1000
[2895]	Gly Met Glu Phe Leu Ser Ser Arg Lys Cys Ile His Arg Asp Leu		1005
[2896]		1010	1015
[2897]	Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu Asn Asn Val Val Lys Ile		1020

[2898]	1025	1030	1035
[2899]	Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Tyr Lys Asn Pro Asp Tyr		
[2900]	1040	1045	1050
[2901]	Val Arg Lys Gly Asp Thr Arg Leu Pro Leu Lys Trp Met Ala Pro		
[2902]	1055	1060	1065
[2903]	Glu Ser Ile Phe Asp Lys Ile Tyr Ser Thr Lys Ser Asp Val Trp		
[2904]	1070	1075	1080
[2905]	Ser Tyr Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Gly Ser		
[2906]	1085	1090	1095
[2907]	Pro Tyr Pro Gly Val Gln Met Asp Glu Asp Phe Cys Ser Arg Leu		
[2908]	1100	1105	1110
[2909]	Arg Glu Gly Met Arg Met Arg Ala Pro Glu Tyr Ser Thr Pro Glu		
[2910]	1115	1120	1125
[2911]	Ile Tyr Gln Ile Met Leu Asp Cys Trp His Arg Asp Pro Lys Glu		
[2912]	1130	1135	1140
[2913]	Arg Pro Arg Phe Ala Glu Leu Val Glu Lys Leu Gly Asp Leu Leu		
[2914]	1145	1150	1155
[2915]	Gln Ala Asn Val Gln Gln Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Pro Ile Asn		
[2916]	1160	1165	1170
[2917]	Ala Ile Leu Thr Gly Asn Ser Gly Phe Thr Tyr Ser Thr Pro Ala		
[2918]	1175	1180	1185
[2919]	Phe Ser Glu Asp Phe Phe Lys Glu Ser Ile Ser Ala Pro Lys Phe		
[2920]	1190	1195	1200
[2921]	Asn Ser Gly Ser Ser Asp Asp Val Arg Tyr Val Asn Ala Phe Lys		
[2922]	1205	1210	1215
[2923]	Phe Met Ser Leu Glu Arg Ile Lys Thr Phe Glu Glu Leu Leu Pro		
[2924]	1220	1225	1230
[2925]	Asn Ala Thr Ser Met Phe Asp Asp Tyr Gln Gly Asp Ser Ser Thr		
[2926]	1235	1240	1245
[2927]	Leu Leu Ala Ser Pro Met Leu Lys Arg Phe Thr Trp Thr Asp Ser		
[2928]	1250	1255	1260
[2929]	Lys Pro Lys Ala Ser Leu Lys Ile Asp Leu Arg Val Thr Ser Lys		
[2930]	1265	1270	1275
[2931]	Ser Lys Glu Ser Gly Leu Ser Asp Val Ser Arg Pro Ser Phe Cys		
[2932]	1280	1285	1290
[2933]	His Ser Ser Cys Gly His Val Ser Glu Gly Lys Arg Arg Phe Thr		
[2934]	1295	1300	1305
[2935]	Tyr Asp His Ala Glu Leu Glu Arg Lys Ile Ala Cys Cys Ser Pro		
[2936]	1310	1315	1320
[2937]	Pro Pro Asp Tyr Asn Ser Val Val Leu Tyr Ser Thr Pro Pro Ile		
[2938]	1325	1330	1335
[2939]	<210> 57		

[2940]	<211> 2545	
[2941]	<212> RNA	
[2942]	<213> 人 (Homo sapiens)	
[2943]	<400> 57	
[2944]	auccaauaca ggagugacuu ggaacuccau ucauacacua ugaagaaaag ugguguucuu	60
[2945]	uuccucuugg gcaucaucuu gcugguucug auuggagugc aaggaacccc aguagugaga	120
[2946]	aaggguccgu guuccugcau cagcaccaac caagggaacua uccaccuaca auccuugaaa	180
[2947]	gaccuuuaac aaauugcccc aagcccuucc ugcgagaaaa uugaaaucuu ugcucacacug	240
[2948]	aagaauaggag uucaaacauug ucuaaaccca gauucagcag augugaagga acugauuuaa	300
[2949]	aagugggaga aacaggucag ccaaaagaaa aagcaaaaaga augggaaaaa acauacaaaa	360
[2950]	aagaaaguuc ugaaaguucg aaaauucuaa cguucucguc aaaagaagac uacauaagag	420
[2951]	accacuucac caauaaguau ucuguguuaa aaanguucua uuuuaauuau accgcuauc	480
[2952]	uuccaaagga ggauggcaua uaauacaaag gcuuauuaau uugacuagaa aaauuaaac	540
[2953]	auuacucuga aaauguaacu aaaguuaagaa aguugauuuu aagaauccaa acguuaagaa	600
[2954]	uuguuaaagg cuaugauugu cuuuguucuu cuaccacca ccaguugaau uucaucaugc	660
[2955]	uuaaggccau gauuuuagca auaccgaug cuacacagau guuacccaa ccacauccaa	720
[2956]	cucacaacag cugccuggaa gagcagcccu aggcuccac guacugcagc cuccagagag	780
[2957]	uauugaggc acaugucagc aaguccuaag ccuguuagca ugcuggugag ccaagcagu	840
[2958]	ugaaauugag cuggaccuca ccaagcugcu guggccauca accucuguau uugaauacg	900
[2959]	cuacaggccu cacacacaau gugucugaga gauucaugcu gauuguuauu ggguauacc	960
[2960]	acuggagau accagugugu ggcuuucaga gccuccuuu uggcuuugga agccaugua	1020
[2961]	uuccaucuug cccgcucagg cugaccacuu uauuucuuuu uguucccuu ugcucuuu	1080
[2962]	aagucagcuc uucuccaucc uaccacaag cagugccuu cuucucucca gugcaccugu	1140
[2963]	cauauugcuu gauuuuauug agucaacucc uuucucucu ugucccaac accccacaga	1200
[2964]	agugcuuuc uucuccaau cauccucacu caguccagcu uaguucaagu ccugccucu	1260
[2965]	aaauaaaccu uuugggacac acaauuauc uuaaaacucc uguuucacuu gguucaguac	1320
[2966]	cacauaggug aacacucau gguuaacua uucuuaggug uuuaucuuu cucuccaacc	1380
[2967]	agauugucag cuccuugagg gcaagagcca caguauuuu ccuguuuu uccacaguc	1440
[2968]	cuaauauuac uguggaacua gguuuuaau auuuuuuau ugauguugu augggcagga	1500
[2969]	uggcaaccag accauugcu cagagcaggu gcuggcucu uccuggcuac uccauguug	1560
[2970]	cuagccucug guaaccucu acuuuuuau uucaggacac ucacuacag gaccaggga	1620
[2971]	gaugcaacu ccuugucuu uuaugacagg auguuugcuc agcuucucca acauaagaa	1680
[2972]	gcacuggua aaacacuugc ggauauucug gacuguuuu aaaaaauua caguuuaccg	1740
[2973]	aaaaucauu aaucuuaca ugaaaaggac uuuaugauc agccagugac caaccuuu	1800
[2974]	ccaaccuac aaaaauuccu uuuccgaag gaaaagggu uucuaauaa gccucagcu	1860
[2975]	ucuaagacu aacaagauag ccaccgagau ccuauucgaa acuaauuuu ggcaauaug	1920
[2976]	aguuuuauug uccguuuacu uguuucagag uuuguauugu gauuaucau uaccacacca	1980
[2977]	uucuccauga agaaaggga cggugaagua cuaagcgua gaggaagcag ccaagucgu	2040
[2978]	uaguggaagc augauuggug ccaguuagc cucugcagga uguggaaacc uccuuccag	2100
[2979]	ggagguucag ugaauugugu aggagagguu gucuguggcc agaauuuua ccuauacua	2160
[2980]	cuuuccaaa uugaauacu gcucacacug cugaugauu agagugcugu ccgguggaga	2220
[2981]	uccacccga acgucuuauc uaucaugaa acuccuagu uccuucagu aacuuccug	2280

[2982]	aaaaaucuaa guguuucuaa aauuugagag ucugugaccc acuuaccuug caucucacag	2340
[2983]	guagacagua uauaacuaac aaccaagac uacauauugu cacugacaca cacguuauaa	2400
[2984]	ucauuuauca uauauauaca uacaugcaua cacucucaaa gcaaauauuu uuucacucua	2460
[2985]	aaacaguauu gacuuguaua ccuuguaauu ugaaauauuu ucuuuguuaa aauagaauug	2520
[2986]	uaucauauaa uagaccuua aucag	2545
[2987]	<210>	58
[2988]	<211>	125
[2989]	<212>	PRT
[2990]	<213>	人 (Homo sapiens)
[2991]	<400>	58
[2992]	Met Lys Lys Ser Gly Val Leu Phe Leu Leu Gly Ile Ile Leu Leu Val	
[2993]	1 5 10 15	
[2994]	Leu Ile Gly Val Gln Gly Thr Pro Val Val Arg Lys Gly Arg Cys Ser	
[2995]	20 25 30	
[2996]	Cys Ile Ser Thr Asn Gln Gly Thr Ile His Leu Gln Ser Leu Lys Asp	
[2997]	35 40 45	
[2998]	Leu Lys Gln Phe Ala Pro Ser Pro Ser Cys Glu Lys Ile Glu Ile Ile	
[2999]	50 55 60	
[3000]	Ala Thr Leu Lys Asn Gly Val Gln Thr Cys Leu Asn Pro Asp Ser Ala	
[3001]	65 70 75 80	
[3002]	Asp Val Lys Glu Leu Ile Lys Lys Trp Glu Lys Gln Val Ser Gln Lys	
[3003]	85 90 95	
[3004]	Lys Lys Gln Lys Asn Gly Lys Lys His Gln Lys Lys Lys Val Leu Lys	
[3005]	100 105 110	
[3006]	Val Arg Lys Ser Gln Arg Ser Arg Gln Lys Lys Thr Thr	
[3007]	115 120 125	
[3008]	<210>	59
[3009]	<211>	1172
[3010]	<212>	RNA
[3011]	<213>	人 (Homo sapiens)
[3012]	<400>	59
[3013]	gagacauucc ucaauugcuu agacauauuc ugagccuaca gcagaggaac cuccagucuc	60
[3014]	agcaccauga aucaaacugc gauucugauu ugcugccuua ucuuucugac ucuaaguggc	120
[3015]	auucaaggag uaccucucuc uagaaccgua cgcuguaccu gcaucagcau uaguaaucaa	180
[3016]	ccuguuaauuc caaggucuuu agaaaaacu gaaauuauuc cugcaagcca auuuugucca	240
[3017]	cguguugaga ucauugcuac aaugaaaag aagggugaga agagaugucu gaauccagaa	300
[3018]	ucgaaggcca ucaagaauuu acugaaagca guuagcaagg aaugucuaa aagaucuccu	360
[3019]	uaaaaccaga ggggagcaaa aucgaugcag ugcuuccaag gauggaccac acagaggcug	420
[3020]	ccucucccau cacuucccua cauggaguau augucaagcc auaauguuuc uuaguugca	480
[3021]	guuacacuaa aaggugacca augaugguca ccaaaucagc ugcuaacuacu ccuguaggaa	540
[3022]	gguuaauguu caucauccua agcuauucag uaauaacucu acccuggcac uauaauguaa	600
[3023]	gcucuacuga ggugcuauu ucuuagugga uguucugacc cugcuucaa uauuucccuc	660

[3024]	accuuuccca ucuuccaagg guacuaagga aucuuucugc uuugggguuu aucagaauc	720
[3025]	ucagaaucuc aaauaacuaa aagguaugca aucaaaucug cuuuuuuaag aaugcucuuu	780
[3026]	acuucaugga cuuccacugc cauccuccca aggggcccaa auucuuucag uggcuaccua	840
[3027]	cauacaauuc caaacacaua caggaaggua gaaauaucug aaaauguaug uguaaguauu	900
[3028]	cuuauuuauu gaaagacugu acaaaguaua agucuuagau guauauauuu ccuauauugu	960
[3029]	uuucagugua cauggaauaa cauguaauua aguacuaugu aucaaugagu aacaggaaaa	1020
[3030]	uuuuaaaaau acagauagau aaugcucug cauguuacau aagauaaaug ugcugaaugg	1080
[3031]	uuuucaaaau aaaaugaggu acucuccugg aaauuuuaag aaagacuauc uaaauguuga	1140
[3032]	aagaucaaaa gguuaauaaa guauuuauaa cu	1172
[3033]	<210> 60	
[3034]	<211> 98	
[3035]	<212> PRT	
[3036]	<213> 人 (Homo sapiens)	
[3037]	<400> 60	
[3038]	Met Asn Gln Thr Ala Ile Leu Ile Cys Cys Leu Ile Phe Leu Thr Leu	
[3039]	1 5 10 15	
[3040]	Ser Gly Ile Gln Gly Val Pro Leu Ser Arg Thr Val Arg Cys Thr Cys	
[3041]	20 25 30	
[3042]	Ile Ser Ile Ser Asn Gln Pro Val Asn Pro Arg Ser Leu Glu Lys Leu	
[3043]	35 40 45	
[3044]	Glu Ile Ile Pro Ala Ser Gln Phe Cys Pro Arg Val Glu Ile Ile Ala	
[3045]	50 55 60	
[3046]	Thr Met Lys Lys Lys Gly Glu Lys Arg Cys Leu Asn Pro Glu Ser Lys	
[3047]	65 70 75 80	
[3048]	Ala Ile Lys Asn Leu Leu Lys Ala Val Ser Lys Glu Arg Ser Lys Arg	
[3049]	85 90 95	
[3050]	Ser Pro	
[3051]	<210> 61	
[3052]	<211> 995	
[3053]	<212> RNA	
[3054]	<213> 人 (Homo sapiens)	
[3055]	<400> 61	
[3056]	gaauucggcc aaagaggccu acuuccaaga agagcagcaa agcugaagua gcagcaacag	60
[3057]	caccagcagc aacagcaaaa aacaaacaug agugugaagg gcauggcuau agccuuggcu	120
[3058]	gugauauugu gugcuacagu uguucaaggc ucccccaugu ucaaaagagg acgcugucuu	180
[3059]	ugcauaggcc cugggguaaa agcagugaaa guggcagaua uugagaaagc cuccaauaag	240
[3060]	uaccaagua acaacuguga caaaauagaa gugauuuuaa ccugaaaga aaauaaagga	300
[3061]	caacgaugcc uaaaucccaa aucgaagcaa gcaaggcuua uaucaaaaa aguuagaaaga	360
[3062]	aagaauuuuu aaaaauauca aaacauauga aguccuggaa aagggaucu gaaaaaccua	420
[3063]	gaacaaguuu aacugugacu acugaaauga caagaauucu acaguaggaa acugagacuu	480
[3064]	uucuaugguu uugugacuuu caacuuuugu acaguuaugu gaaggaugaa agguggguga	540
[3065]	aaggacaaaa aacagaaaau cagucuuccu gaaugaauga caaucagaau uccacugccc	600

[3066] aaaggagucc aacaauuaaa uggauuucua ggaaaagcua ccuaaagaaa ggcugguuac 660
 [3067] caucggaguu uacaaagugc uuucacguuc uuacuuguug uauuauacau ucaugcauuu 720
 [3068] cuagguaga gaaccuucua gauuugaugc uuacaacua ucuguuguga cuaugagaac 780
 [3069] auuucugucu cuagaaguua ucugucugua ugaucuuua ugcuaauua cuaucugugg 840
 [3070] uuacagugga gacauugaca uuauuacugg agucaagccc uuauaaguca aaagcaccua 900
 [3071] ugugucguaa agcauuccuc aaacauuuua aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960
 [3072] aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagcg gccgc 995
 [3073] <210> 62
 [3074] <211> 94
 [3075] <212> PRT
 [3076] <213> 人(Homo sapiens)
 [3077] <400> 62
 [3078] Met Ser Val Lys Gly Met Ala Ile Ala Leu Ala Val Ile Leu Cys Ala
 [3079] 1 5 10 15
 [3080] Thr Val Val Gln Gly Phe Pro Met Phe Lys Arg Gly Arg Cys Leu Cys
 [3081] 20 25 30
 [3082] Ile Gly Pro Gly Val Lys Ala Val Lys Val Ala Asp Ile Glu Lys Ala
 [3083] 35 40 45
 [3084] Ser Ile Met Tyr Pro Ser Asn Asn Cys Asp Lys Ile Glu Val Ile Ile
 [3085] 50 55 60
 [3086] Thr Leu Lys Glu Asn Lys Gly Gln Arg Cys Leu Asn Pro Lys Ser Lys
 [3087] 65 70 75 80
 [3088] Gln Ala Arg Leu Ile Ile Lys Lys Val Glu Arg Lys Asn Phe
 [3089] 85 90
 [3090] <210> 63
 [3091] <211> 10
 [3092] <212> PRT
 [3093] <213> 人工序列
 [3094] <220>
 [3095] <223> 合成构建体
 [3096] <400> 63
 [3097] Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His
 [3098] 1 5 10
 [3099] <210> 64
 [3100] <211> 18
 [3101] <212> PRT
 [3102] <213> 人工序列
 [3103] <220>
 [3104] <223> 合成构建体
 [3105] <400> 64
 [3106] Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [3107] 1 5 10 15

[3108]	Lys Gly
[3109]	<210> 65
[3110]	<211> 9
[3111]	<212> PRT
[3112]	<213> 人工序列
[3113]	<220>
[3114]	<223> 合成构建体
[3115]	<400> 65
[3116]	Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
[3117]	1 5
[3118]	<210> 66
[3119]	<211> 11
[3120]	<212> PRT
[3121]	<213> 人工序列
[3122]	<220>
[3123]	<223> 合成构建体
[3124]	<400> 66
[3125]	Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala
[3126]	1 5 10
[3127]	<210> 67
[3128]	<211> 7
[3129]	<212> PRT
[3130]	<213> 人工序列
[3131]	<220>
[3132]	<223> 合成构建体
[3133]	<400> 67
[3134]	Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
[3135]	1 5
[3136]	<210> 68
[3137]	<211> 9
[3138]	<212> PRT
[3139]	<213> 人工序列
[3140]	<220>
[3141]	<223> 合成构建体
[3142]	<400> 68
[3143]	Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr
[3144]	1 5
[3145]	<210> 69
[3146]	<211> 118
[3147]	<212> PRT
[3148]	<213> 人工序列
[3149]	<220>

[3150]	<223> 合成构建体															
[3151]	<400> 69															
[3152]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
[3153]	1				5						10				15	
[3154]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Ser
[3155]					20					25				30		
[3156]	Trp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
[3157]					35					40				45		
[3158]	Ala	Trp	Ile	Ser	Pro	Tyr	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
[3159]		50							55					60		
[3160]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr
[3161]	65						70					75				80
[3162]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[3163]							85					90				95
[3164]	Ala	Arg	Arg	His	Trp	Pro	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
[3165]					100					105					110	
[3166]	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
[3167]																115
[3168]	<210> 70															
[3169]	<211> 108															
[3170]	<212> PRT															
[3171]	<213> 人工序列															
[3172]	<220>															
[3173]	<223> 合成构建体															
[3174]	<400> 70															
[3175]	Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
[3176]	1				5						10				15	
[3177]	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Thr	Ala
[3178]					20						25				30	
[3179]	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
[3180]					35						40				45	
[3181]	Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
[3182]					50						55				60	
[3183]	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
[3184]	65						70					75				80
[3185]	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Leu	Tyr	His	Pro	Ala
[3186]							85					90				95
[3187]	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg				
[3188]							100					105				
[3189]	<210> 71															
[3190]	<211> 447															
[3191]	<212> PRT															

[3192]	<213> 人工序列																		
[3193]	<220>																		
[3194]	<223> 合成构建体																		
[3195]	<400> 71																		
[3196]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly			
[3197]	1				5					10					15				
[3198]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Ser			
[3199]				20					25					30					
[3200]	Trp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val			
[3201]			35					40					45						
[3202]	Ala	Trp	Ile	Ser	Pro	Tyr	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val			
[3203]		50					55					60							
[3204]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr			
[3205]	65					70				75					80				
[3206]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
[3207]				85						90				95					
[3208]	Ala	Arg	Arg	His	Trp	Pro	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr			
[3209]				100					105					110					
[3210]	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro			
[3211]		115						120					125						
[3212]	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly			
[3213]		130					135					140							
[3214]	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn			
[3215]	145					150				155					160				
[3216]	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln			
[3217]				165						170				175					
[3218]	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser			
[3219]			180						185					190					
[3220]	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser			
[3221]		195						200					205						
[3222]	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr			
[3223]		210				215					220								
[3224]	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser			
[3225]	225					230				235				240					
[3226]	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg			
[3227]				245						250				255					
[3228]	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro			
[3229]			260						265					270					
[3230]	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala			
[3231]		275						280					285						
[3232]	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val			
[3233]		290					295					300							

[3234]	Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
[3235]	305 310 315 320
[3236]	Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
[3237]	325 330 335
[3238]	Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
[3239]	340 345 350
[3240]	Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
[3241]	355 360 365
[3242]	Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
[3243]	370 375 380
[3244]	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
[3245]	385 390 395 400
[3246]	Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
[3247]	405 410 415
[3248]	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
[3249]	420 425 430
[3250]	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[3251]	435 440 445
[3252]	<210> 72
[3253]	<211> 214
[3254]	<212> PRT
[3255]	<213> 人工序列
[3256]	<220>
[3257]	<223> 合成构建体
[3258]	<400> 72
[3259]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
[3260]	1 5 10 15
[3261]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
[3262]	20 25 30
[3263]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
[3264]	35 40 45
[3265]	Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
[3266]	50 55 60
[3267]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
[3268]	65 70 75 80
[3269]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
[3270]	85 90 95
[3271]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
[3272]	100 105 110
[3273]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
[3274]	115 120 125
[3275]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[3276]	130	135	140
[3277]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[3278]	145	150	155 160
[3279]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[3280]	165	170	175
[3281]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[3282]	180	185	190
[3283]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[3284]	195	200	205
[3285]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[3286]	210		
[3287]	<210> 73		
[3288]	<211> 440		
[3289]	<212> PRT		
[3290]	<213> 人工序列		
[3291]	<220>		
[3292]	<223> 合成构建体		
[3293]	<400> 73		
[3294]	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[3295]	1 5 10 15		
[3296]	Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser		
[3297]	20 25 30		
[3298]	Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[3299]	35 40 45		
[3300]	Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[3301]	50 55 60		
[3302]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe		
[3303]	65 70 75 80		
[3304]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[3305]	85 90 95		
[3306]	Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser		
[3307]	100 105 110		
[3308]	Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser		
[3309]	115 120 125		
[3310]	Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp		
[3311]	130 135 140		
[3312]	Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr		
[3313]	145 150 155 160		
[3314]	Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr		
[3315]	165 170 175		
[3316]	Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys		
[3317]	180 185 190		

[3318]	Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp		
[3319]	195	200	205
[3320]	Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
[3321]	210	215	220
[3322]	Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
[3323]	225	230	235 240
[3324]	Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
[3325]	245	250	255
[3326]	Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val		
[3327]	260	265	270
[3328]	Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
[3329]	275	280	285
[3330]	Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
[3331]	290	295	300
[3332]	Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly		
[3333]	305	310	315 320
[3334]	Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
[3335]	325	330	335
[3336]	Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr		
[3337]	340	345	350
[3338]	Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
[3339]	355	360	365
[3340]	Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
[3341]	370	375	380
[3342]	Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
[3343]	385	390	395 400
[3344]	Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe		
[3345]	405	410	415
[3346]	Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
[3347]	420	425	430
[3348]	Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
[3349]	435	440	
[3350]	<210> 74		
[3351]	<211> 214		
[3352]	<212> PRT		
[3353]	<213> 人工序列		
[3354]	<220>		
[3355]	<223> 合成构建体		
[3356]	<400> 74		
[3357]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[3358]	1	5	10 15
[3359]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr		

[3360]	20	25	30
[3361]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile		
[3362]	35	40	45
[3363]	Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
[3364]	50	55	60
[3365]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro		
[3366]	65	70	75
[3367]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg		
[3368]	85	90	95
[3369]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[3370]	100	105	110
[3371]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[3372]	115	120	125
[3373]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[3374]	130	135	140
[3375]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[3376]	145	150	155
[3377]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[3378]	165	170	175
[3379]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[3380]	180	185	190
[3381]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[3382]	195	200	205
[3383]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[3384]	210		
[3385]	<210> 75		
[3386]	<211> 2502		
[3387]	<212> RNA		
[3388]	<213> 人(Homo sapiens)		
[3389]	<400> 75		
[3390]	uauucauca guggccucua gcuguuaagu cacucugauc ucugacugca gcuccuacug 60		
[3391]	uuggacacac cuggccggug cuucaguuag aucaaaccu ugcugaaacu gaagaggaca 120		
[3392]	ugucaaaau uacagaucca cagauguggg auuuugauga ucuaaaauuc acuggcaugc 180		
[3393]	caccugcaga ugaagauuac agccccugua ugcuagaaac ugagacacuc aacaaguaug 240		
[3394]	uugugaucau cgccuaugcc cuaguguucc ugcugagccu gcugggaaac ucccugguga 300		
[3395]	ugcuggucau cuuauacagc agggucggcc gcuccgucac ugaugucuac cugcugaacc 360		
[3396]	uggccuuggc cgaccuacuc uuugcccuga ccuugcccau cugggccgcc uccaagguga 420		
[3397]	auggcuggau uuuuggcaca uuccugugca agggugucuc acuccugaag gaagucaacu 480		
[3398]	ucuacagugg cauccugugc uuggccugca ucagugugga ccguuaccug gccauugucc 540		
[3399]	augccacacg cacacugacc cagaagcguc acuugguca gnuuguuuu cuuggcugcu 600		
[3400]	ggggacuguc uaugaauucg ucccugcccu ucuuccuuu ccgccaggcu uaccauccaa 660		
[3401]	acaauuccag uccaguuuugc uaugaggucc uggaagauga cacagcaaaa uggcggaugg 720		

[3402]	uguugcggaug ccugccucac accuuuggcu ucaucgugcc gcuguuuguc augcuguucu	780
[3403]	gcuauggauu caccucgcu acacuguuuu agggccacau ggggcagaag caccgagcca	840
[3404]	ugagggucuu cuuugcuguc guccucaucu uccugcuuug cuggcugccc uacaaccugg	900
[3405]	uccugcuggc agacaccuc augaggacc aggugaacca ggagagcugu gagcgccga	960
[3406]	acaacaucgg ccggggccug gaugccacug agauucuggg auuucuccau agcugccuca	1020
[3407]	accccaucau cuacgccuuc aucggccaaa auuucgcca uggauuccuc aagaaccugg	1080
[3408]	cuauugcagg ccuggucage aaggaguucu uggcacguca ucguguuacc uccuacacuu	1140
[3409]	cuucgucugu caaugucucu uccaaccucu gaaaaccauc gaugaaggaa uaucucuucu	1200
[3410]	cagaaggaaa gaauaaccac caccugagg uugugugugg aaggugaucu ggcucuggac	1260
[3411]	aggcacuauc uggguuuugg ggggacgcu uaggaugugg ggaaguagg aacugguguc	1320
[3412]	uucagggggc acaccaaccu ucugaggagc uguugaggua ccuccaagga ccggccuuug	1380
[3413]	caccuccaug gaaacgaag accaucuuc ccguugaac ucacauuuu aaccacuaa	1440
[3414]	cuggcuauu agcaugcca caucugagc ccgaucuga cauuagauga gagaacagg	1500
[3415]	cugaagcugu guccucauga gggcuggaug cucucguuga ccucacagg agcaucuccu	1560
[3416]	caacucugag uguuaagcgu ugagccacca agcuggugc ucugugugcu cugaucggag	1620
[3417]	cucagggggg ugguuuuucc aucucaggug uguugcagug ucugcuggag acauugaggc	1680
[3418]	aggcacugcc aaaacauca ccugccagcu ggccuuguga ggagcuggaa acacauguuc	1740
[3419]	cccuuggggg ugguggauga acaaagagaa agaggguuug gaagccagau cuaugccaca	1800
[3420]	agaacccccc uuacccccau gaccaacau gcagacacau ggcugggcca ccugcugagc	1860
[3421]	cccaagugga acgagacaag cagcccuag ccuuccccu cugcagcuuc caggcuggcg	1920
[3422]	ugcagcauca gcauccuag aaagccaugu gcagccacca guccauuggg caggcagaug	1980
[3423]	uuccuaaua agcuucuguu ccgugcuugu ccuguggaa guaucuuggu ugugacagag	2040
[3424]	ucaaggguu ggcagcauu guuggcuguu ccugcaguag aaugggggca gcaccuccu	2100
[3425]	agaaggcacc ucucuggguu gaagggcagu guucccuggg gcuuaaacuc cugcuagaac	2160
[3426]	agucucuuga ggcacagaaa cuccuguuca ugcccuaacc ccuggccaag gaagaucuu	2220
[3427]	uuguccacaa guaaaaggaa augcuccucc agggagucuc agcuucaccc ugaggugagc	2280
[3428]	aucaucuucu ggguuaggcc uugccuaggc auagccugc cucaagcuau gugagcucac	2340
[3429]	caguccucc ccaauugcuu uccaugagu gcauuuuuu ccuagucugu uuuccuccu	2400
[3430]	uggagacagg gcccugcgg uuuaucacu guauggcuu ggugccugga gccuacuaa	2460
[3431]	ugcucaaua auauaugau caggaaaaa aaaaaaaaa aa	2502
[3432]	<210>	76
[3433]	<211>	350
[3434]	<212>	PRT
[3435]	<213>	人 (Homo sapiens)
[3436]	<400>	76
[3437]	Met Ser Asn Ile Thr Asp Pro Gln Met Trp Asp Phe Asp Asp Leu Asn	
[3438]	1 5 10 15	
[3439]	Phe Thr Gly Met Pro Pro Ala Asp Glu Asp Tyr Ser Pro Cys Met Leu	
[3440]	20 25 30	
[3441]	Glu Thr Glu Thr Leu Asn Lys Tyr Val Val Ile Ile Ala Tyr Ala Leu	
[3442]	35 40 45	
[3443]	Val Phe Leu Leu Ser Leu Leu Gly Asn Ser Leu Val Met Leu Val Ile	

[3444]	50	55	60
[3445]	Leu Tyr Ser Arg Val Gly Arg Ser Val Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn		
[3446]	65	70	75
[3447]	Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu Phe Ala Leu Thr Leu Pro Ile Trp Ala		
[3448]	85	90	95
[3449]	Ala Ser Lys Val Asn Gly Trp Ile Phe Gly Thr Phe Leu Cys Lys Val		
[3450]	100	105	110
[3451]	Val Ser Leu Leu Lys Glu Val Asn Phe Tyr Ser Gly Ile Leu Leu Leu		
[3452]	115	120	125
[3453]	Ala Cys Ile Ser Val Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Arg		
[3454]	130	135	140
[3455]	Thr Leu Thr Gln Lys Arg His Leu Val Lys Phe Val Cys Leu Gly Cys		
[3456]	145	150	155
[3457]	Trp Gly Leu Ser Met Asn Leu Ser Leu Pro Phe Phe Leu Phe Arg Gln		
[3458]	165	170	175
[3459]	Ala Tyr His Pro Asn Asn Ser Ser Pro Val Cys Tyr Glu Val Leu Gly		
[3460]	180	185	190
[3461]	Asn Asp Thr Ala Lys Trp Arg Met Val Leu Arg Ile Leu Pro His Thr		
[3462]	195	200	205
[3463]	Phe Gly Phe Ile Val Pro Leu Phe Val Met Leu Phe Cys Tyr Gly Phe		
[3464]	210	215	220
[3465]	Thr Leu Arg Thr Leu Phe Lys Ala His Met Gly Gln Lys His Arg Ala		
[3466]	225	230	235
[3467]	Met Arg Val Ile Phe Ala Val Val Leu Ile Phe Leu Leu Cys Trp Leu		
[3468]	245	250	255
[3469]	Pro Tyr Asn Leu Val Leu Leu Ala Asp Thr Leu Met Arg Thr Gln Val		
[3470]	260	265	270
[3471]	Ile Gln Glu Ser Cys Glu Arg Arg Asn Asn Ile Gly Arg Ala Leu Asp		
[3472]	275	280	285
[3473]	Ala Thr Glu Ile Leu Gly Phe Leu His Ser Cys Leu Asn Pro Ile Ile		
[3474]	290	295	300
[3475]	Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Asn Phe Arg His Gly Phe Leu Lys Ile Leu		
[3476]	305	310	315
[3477]	Ala Met His Gly Leu Val Ser Lys Glu Phe Leu Ala Arg His Arg Val		
[3478]	325	330	335
[3479]	Thr Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Val Asn Val Ser Ser Asn Leu		
[3480]	340	345	350
[3481]	<210> 77		
[3482]	<211> 2880		
[3483]	<212> RNA		
[3484]	<213> 人 (Homo sapiens)		
[3485]	<400> 77		

[3486]	agguucaaaa	cauucagaga	cagaaggugg	auagacaaau	cuccaccuuc	agacugguag	60
[3487]	gcuccuccag	aagccaucag	acaggaagau	gugaaaaucc	ccagcacuca	ucccagaau	120
[3488]	acuaaguggc	accuguccug	ggccaaaguc	ccaggacaga	ccucauuguu	ccucuguggg	180
[3489]	aaauaccucc	caggagggca	uccuggauuu	ccccuugca	accagguca	gaaguucan	240
[3490]	cguaagguu	guuucacuu	uuuuuuccug	ucuaacagcu	cugacuacca	cccaaccuug	300
[3491]	aggcacagug	aagacaucgg	uggccacucc	aaauaacagca	ggucacagcu	gcucuucugg	360
[3492]	agguguccua	caggugaaaa	gcccagcgac	ccagucagga	uuuaaguuaa	ccucaaaaau	420
[3493]	ggaagauuuu	aacauggaga	gugacagcuu	ugaagauuuc	uggaaaggug	aagaucuuag	480
[3494]	uaauuacagu	uacagcucua	cccugcccc	uuuucucua	gaugccgccc	caugugaacc	540
[3495]	agaaucccug	gaaaucaaca	aguauuuugu	ggucuuuau	uauagccugg	uauuccugcu	600
[3496]	gagccugcug	ggaaacucc	ucgugaugcu	ggucacuuu	uacagcaggg	ucggccgcuc	660
[3497]	cgucacugau	gucuaaccug	ugaaccuagc	cuuggccgac	cuacucuuug	cccugaccuu	720
[3498]	gcccacuggg	gccgccucca	aggugaauug	cuggauuuuu	ggcacauucc	ugugcaaggu	780
[3499]	ggucucacuc	cugaaggaag	ucaacuucua	uaguggcauc	cugcuacugg	ccugcaucag	840
[3500]	uguggaccgu	uaccuggcca	uuguccaugc	cacacgcaca	cugaccagga	agcgcuacuu	900
[3501]	ggucuuuuu	auaugucua	gcaucugggg	ucuguccuug	cuccuggccc	ugccugucuu	960
[3502]	acuuuuccga	aggaccgucu	acucauccaa	uguuagccca	gccugcuau	aggacauggg	1020
[3503]	caacaauaca	gaaacuggc	ggaugcuguu	acggauccug	cccaguccu	uuggcuuau	1080
[3504]	cgugccacug	cugaucaugc	uguucugcua	cggauucacc	cugcguacgc	uguuuaggc	1140
[3505]	ccacauuggg	cagaagcacc	gggcaucg	ggucacuuu	gcugucgucc	ucaucuuucc	1200
[3506]	gcucugcugg	cugcccuaca	accugguccu	gcuggcagac	accucuaug	ggaccaggu	1260
[3507]	gauccaggag	accugugagc	gccgcaauca	caucgaccgg	gcucuggaug	ccaccagau	1320
[3508]	ucugggcauc	cuucacagcu	gccucaaccc	ccucaucua	gccuucuuu	gccagaagu	1380
[3509]	ucgcaugga	cuccucaaga	uuuagcuau	acauggcuug	aucagcaagg	acucccugcc	1440
[3510]	caaagacagc	aggccuuccu	uuguuggcuc	uuuucaggg	cacacuucca	cuacucucua	1500
[3511]	agaccuccug	ccuaagugca	gccccguggg	guuccuccu	ucucuucaca	gucacauucc	1560
[3512]	aagccucaug	uccacugguu	cuucuuuggc	ucaguguaa	ugcagcccc	auugugguca	1620
[3513]	caggaaguag	aggaggccac	guucuuacua	guuucccuug	caugguuuag	aaagcuugcc	1680
[3514]	cuggugccuc	accccuugcc	auaauuacua	ugucuuuugc	uggagcucug	cccauccugc	1740
[3515]	cccugagccc	auggcacucu	auguucuaag	aagugaaaau	cuacacucca	gugagacagc	1800
[3516]	ucugcauacu	cauaggaug	gcuagauca	aaagaaagaa	auacagcgug	gccaacgggg	1860
[3517]	ugaaaccug	ucucuacuaa	aaauacaaaa	aaaaaaaaaa	auuagccggg	cgugguggug	1920
[3518]	agugccugua	aucacagcua	cuugggaggg	ugagauggga	gaucacuuu	aaccggggag	1980
[3519]	gcagagguug	cagugagccg	agaauugucc	ccugcacucc	agccugagcg	acagugagac	2040
[3520]	ucugucucag	uccaugaaga	uguagaggag	aaacuggaac	ucucgagcgu	ugcugggggg	2100
[3521]	gauuguaaaa	uggugugacc	acugcagaag	acaguauggc	agcuuuccuc	aaaacuucag	2160
[3522]	acauagaauu	aacacauau	ccugcauuu	cacuuauagg	aaauagacca	caagaaauga	2220
[3523]	aagcagggac	uugaaccacu	auuuguacac	caauauucau	agcagcuuau	ucacaagacc	2280
[3524]	caaaaggcag	aagcaacca	aauguucauc	aaugaauaga	ugaauugcua	agcaaaaugu	2340
[3525]	gauauguacc	uaacgaagua	uccuucagcc	ugaaagagga	augaaguacu	cauacauguu	2400
[3526]	acaacacgga	cgaaccuuga	aaacuuaug	cuaagugaaa	uaagccagac	aucaacagau	2460
[3527]	aaauaguuaa	ugauuccacc	uacaugaggu	acugagagug	aacaaaauua	cagagacaga	2520

[3528] aagcagaaca gugauuacca gggacugagg ggaggggagc augggaagug acgguuuaau 2580
 [3529] gggcacaggg uuuauguuuu ggauguugaa aaaguucugc agauaaacag uagugauagu 2640
 [3530] uguaccgcaa ugugacuuaa ugccacuaaa uugacacuua aaaaugguuu aauggucaa 2700
 [3531] uuuuguuaug uauauuuuau aucaauuuua aaaaaaaccu gagcccaaaa agguauuuua 2760
 [3532] aucaccaagg cugauuaaac caaggcuaga accaccugcc uauauuuuuu guuaaaugau 2820
 [3533] uucauucaau aucuuuuuuu uaauaaacca uuuuuacuug gguguuuuaa aaaaaaaaaa 2880
 [3534] <210> 78
 [3535] <211> 360
 [3536] <212> PRT
 [3537] <213> 人(Homo sapiens)
 [3538] <400> 78
 [3539] Met Glu Asp Phe Asn Met Glu Ser Asp Ser Phe Glu Asp Phe Trp Lys
 [3540] 1 5 10 15
 [3541] Gly Glu Asp Leu Ser Asn Tyr Ser Tyr Ser Ser Thr Leu Pro Pro Phe
 [3542] 20 25 30
 [3543] Leu Leu Asp Ala Ala Pro Cys Glu Pro Glu Ser Leu Glu Ile Asn Lys
 [3544] 35 40 45
 [3545] Tyr Phe Val Val Ile Ile Tyr Ala Leu Val Phe Leu Leu Ser Leu Leu
 [3546] 50 55 60
 [3547] Gly Asn Ser Leu Val Met Leu Val Ile Leu Tyr Ser Arg Val Gly Arg
 [3548] 65 70 75 80
 [3549] Ser Val Thr Asp Val Tyr Leu Leu Asn Leu Ala Leu Ala Asp Leu Leu
 [3550] 85 90 95
 [3551] Phe Ala Leu Thr Leu Pro Ile Trp Ala Ala Ser Lys Val Asn Gly Trp
 [3552] 100 105 110
 [3553] Ile Phe Gly Thr Phe Leu Cys Lys Val Val Ser Leu Leu Lys Glu Val
 [3554] 115 120 125
 [3555] Asn Phe Tyr Ser Gly Ile Leu Leu Leu Ala Cys Ile Ser Val Asp Arg
 [3556] 130 135 140
 [3557] Tyr Leu Ala Ile Val His Ala Thr Arg Thr Leu Thr Gln Lys Arg Tyr
 [3558] 145 150 155 160
 [3559] Leu Val Lys Phe Ile Cys Leu Ser Ile Trp Gly Leu Ser Leu Leu Leu
 [3560] 165 170 175
 [3561] Ala Leu Pro Val Leu Leu Phe Arg Arg Thr Val Tyr Ser Ser Asn Val
 [3562] 180 185 190
 [3563] Ser Pro Ala Cys Tyr Glu Asp Met Gly Asn Asn Thr Ala Asn Trp Arg
 [3564] 195 200 205
 [3565] Met Leu Leu Arg Ile Leu Pro Gln Ser Phe Gly Phe Ile Val Pro Leu
 [3566] 210 215 220
 [3567] Leu Ile Met Leu Phe Cys Tyr Gly Phe Thr Leu Arg Thr Leu Phe Lys
 [3568] 225 230 235 240
 [3569] Ala His Met Gly Gln Lys His Arg Ala Met Arg Val Ile Phe Ala Val

[3570]	245	250	255
[3571]	Val Leu Ile Phe Leu Leu Cys Trp Leu Pro Tyr Asn Leu Val Leu Leu		
[3572]	260	265	270
[3573]	Ala Asp Thr Leu Met Arg Thr Gln Val Ile Gln Glu Thr Cys Glu Arg		
[3574]	275	280	285
[3575]	Arg Asn His Ile Asp Arg Ala Leu Asp Ala Thr Glu Ile Leu Gly Ile		
[3576]	290	295	300
[3577]	Leu His Ser Cys Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ala Phe Ile Gly Gln Lys		
[3578]	305	310	315
[3579]	Phe Arg His Gly Leu Leu Lys Ile Leu Ala Ile His Gly Leu Ile Ser		
[3580]	325	330	335
[3581]	Lys Asp Ser Leu Pro Lys Asp Ser Arg Pro Ser Phe Val Gly Ser Ser		
[3582]	340	345	350
[3583]	Ser Gly His Thr Ser Thr Thr Leu		
[3584]	355	360	
[3585]	<210> 79		
[3586]	<211> 532		
[3587]	<212> RNA		
[3588]	<213> 人(Homo sapiens)		
[3589]	<400> 79		
[3590]	gagaaaccag agacuguagc aacucuggca gggagaagcu gucucugaug gccugaagcu	60	
[3591]	gugggcagcu ggccaagccu aaccgcuaau aaaaggagcu gccucucagc ccugcauguc	120	
[3592]	ucuugucagc ugucuucag aagaccuggu ggggcaaguc cgugggcauc auguugaccg	180	
[3593]	agcuggagaa agccuugaac ucauauaucg acgucuacca caaguacucc cugauaaagg	240	
[3594]	ggaauuucca ugccgucuaac agggauagacc ugaagaaauu gcuagagacc gaguguccuc	300	
[3595]	aguauaucag gaaaaaggu gcagacgucu gguucaaaga guuggauauc aacacugaug	360	
[3596]	gugcaguuaa cuuccaggag uuccucauuc uggugauaaa gaugggcgug gcagcccaca	420	
[3597]	aaaaaagcca ugaagaaagc cacaaagagu agcugaguua cugggcccag aggcugggcc	480	
[3598]	ccuggacaug uaccugcaga auaauaaagu caucauacc ucaaaaaaaaa aa	532	
[3599]	<210> 80		
[3600]	<211> 93		
[3601]	<212> PRT		
[3602]	<213> 人(Homo sapiens)		
[3603]	<400> 80		
[3604]	Met Leu Thr Glu Leu Glu Lys Ala Leu Asn Ser Ile Ile Asp Val Tyr		
[3605]	1	5	10
[3606]	His Lys Tyr Ser Leu Ile Lys Gly Asn Phe His Ala Val Tyr Arg Asp		
[3607]	20	25	30
[3608]	Asp Leu Lys Lys Leu Leu Glu Thr Glu Cys Pro Gln Tyr Ile Arg Lys		
[3609]	35	40	45
[3610]	Lys Gly Ala Asp Val Trp Phe Lys Glu Leu Asp Ile Asn Thr Asp Gly		
[3611]	50	55	60

[3612]	Ala Val Asn Phe Gln Glu Phe Leu Ile Leu Val Ile Lys Met Gly Val
[3613]	65 70 75 80
[3614]	Ala Ala His Lys Lys Ser His Glu Glu Ser His Lys Glu
[3615]	85 90
[3616]	<210> 81
[3617]	<211> 586
[3618]	<212> RNA
[3619]	<213> 人 (Homo sapiens)
[3620]	<400> 81
[3621]	aaacacucug uguggcuccu cggcuuugac agagugcaag acgaugacuu gcaaaauguc 60
[3622]	gcagcuggaa cgcaacauag agaccauau caacaccuuc caccauacu cugugaagcu 120
[3623]	ggggcaccca gacaccuga accaggggga auucaaagag cuggugcgaa aagaucugca 180
[3624]	aaauuuucuc aagaaggaga auaagaauga aaaggucuaa gaacacauca uggaggaccu 240
[3625]	ggacacaaau gcagacaagc agcugagcuu cgaggaguuc aucaugcuga uggcgaggcu 300
[3626]	aaccugggcc ucccacgaga agaugcacga gggugacgag ggcccuggcc accaccuuaa 360
[3627]	gccaggccuc ggggagggca ccccuuaaga ccacaguggc caagaucaca guggccacgg 420
[3628]	ccacggccac agucauggug gccacggcca cagccacuaa ucaggaggcc aggccaccu 480
[3629]	gccucuaccc aaccagggcc ccggggccug uuaugucuaa cugucuuggc uguggggcua 540
[3630]	ggggcugggg ccaaauaaag ucucuuccuc caagucuaaa aaaaaa 586
[3631]	<210> 82
[3632]	<211> 114
[3633]	<212> PRT
[3634]	<213> 人 (Homo sapiens)
[3635]	<400> 82
[3636]	Met Thr Cys Lys Met Ser Gln Leu Glu Arg Asn Ile Glu Thr Ile Ile
[3637]	1 5 10 15
[3638]	Asn Thr Phe His Gln Tyr Ser Val Lys Leu Gly His Pro Asp Thr Leu
[3639]	20 25 30
[3640]	Asn Gln Gly Glu Phe Lys Glu Leu Val Arg Lys Asp Leu Gln Asn Phe
[3641]	35 40 45
[3642]	Leu Lys Lys Glu Asn Lys Asn Glu Lys Val Ile Glu His Ile Met Glu
[3643]	50 55 60
[3644]	Asp Leu Asp Thr Asn Ala Asp Lys Gln Leu Ser Phe Glu Glu Phe Ile
[3645]	65 70 75 80
[3646]	Met Leu Met Ala Arg Leu Thr Trp Ala Ser His Glu Lys Met His Glu
[3647]	85 90 95
[3648]	Gly Asp Glu Gly Pro Gly His His His Lys Pro Gly Leu Gly Glu Gly
[3649]	100 105 110
[3650]	Thr Pro

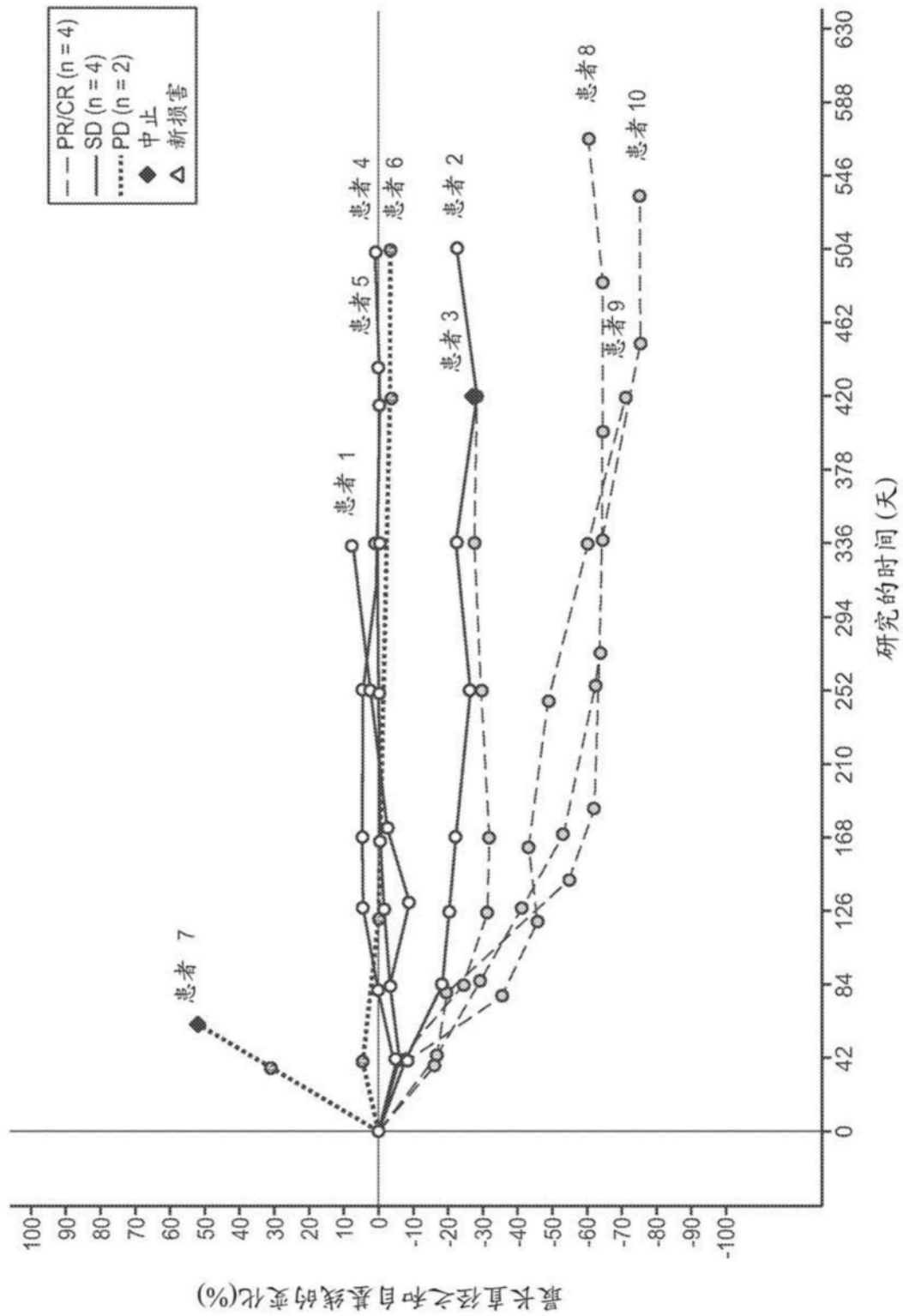


图1

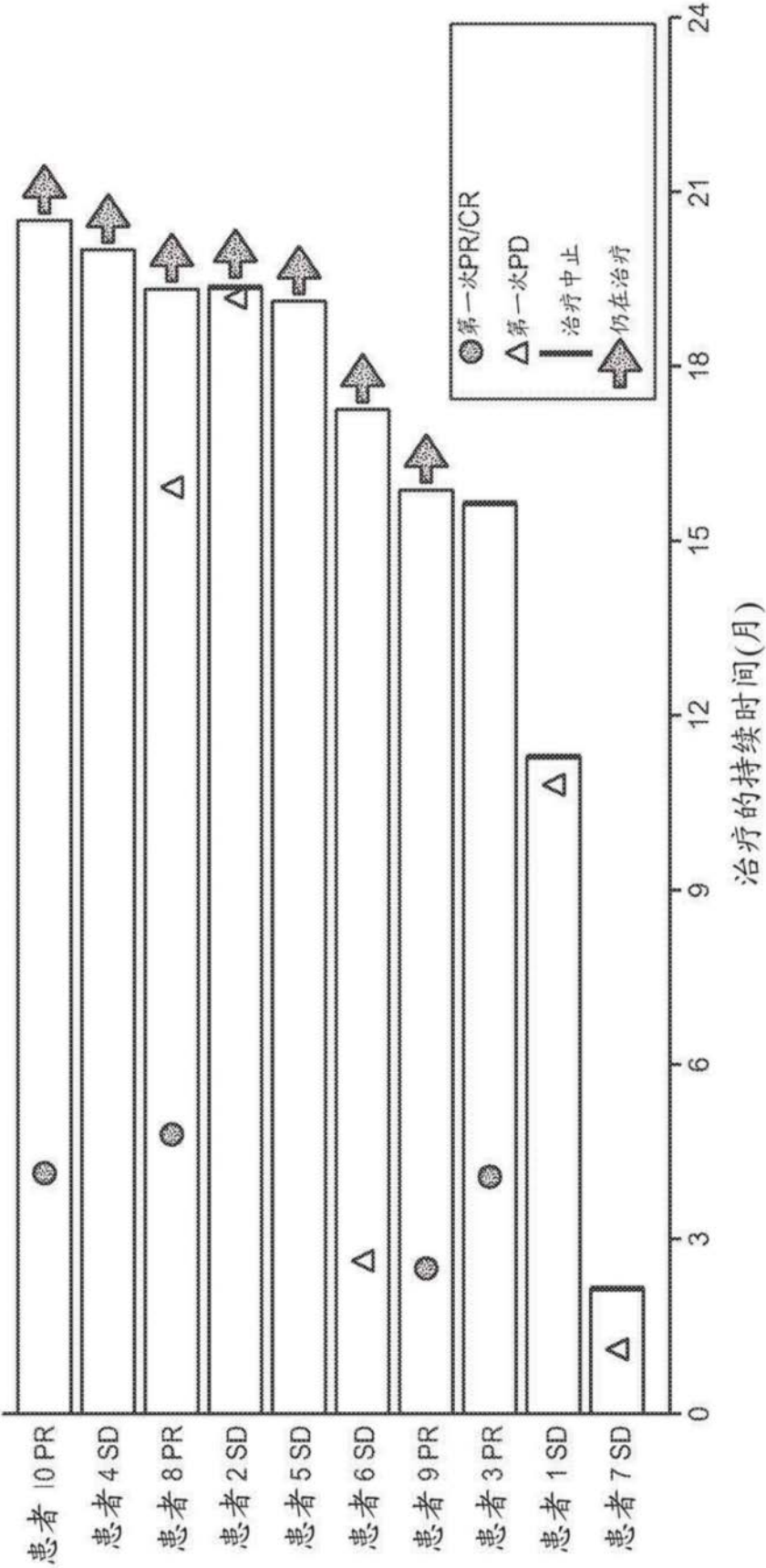


图2

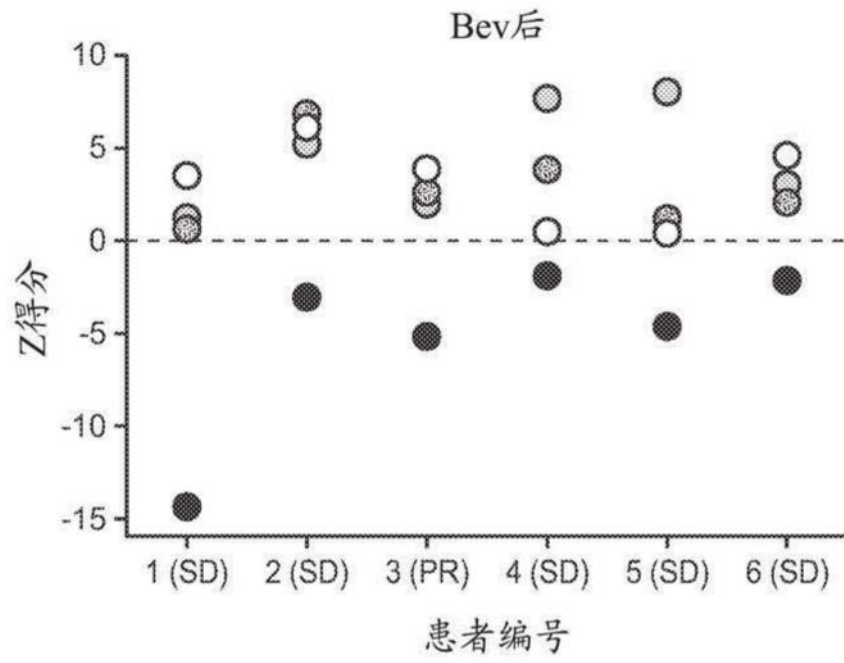


图3

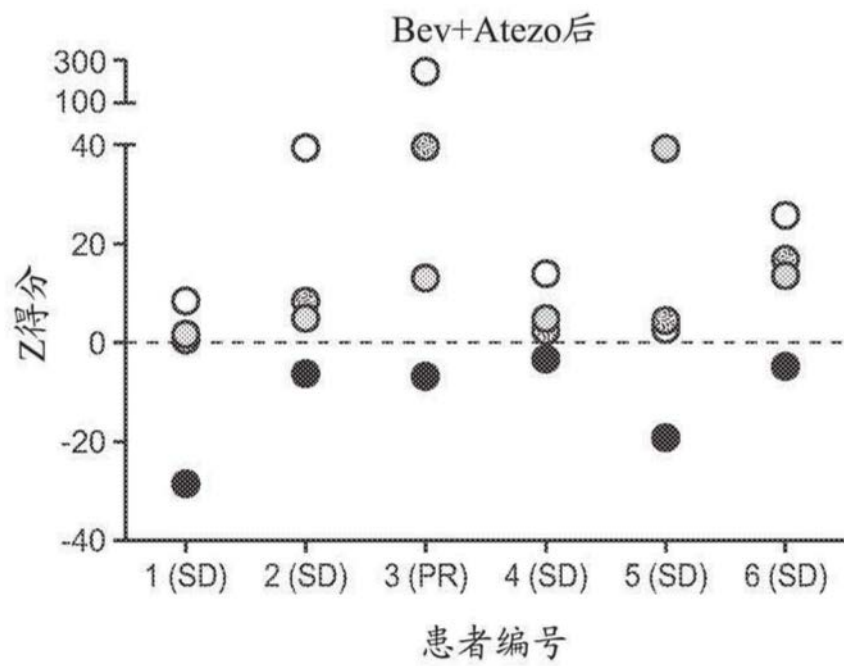


图4

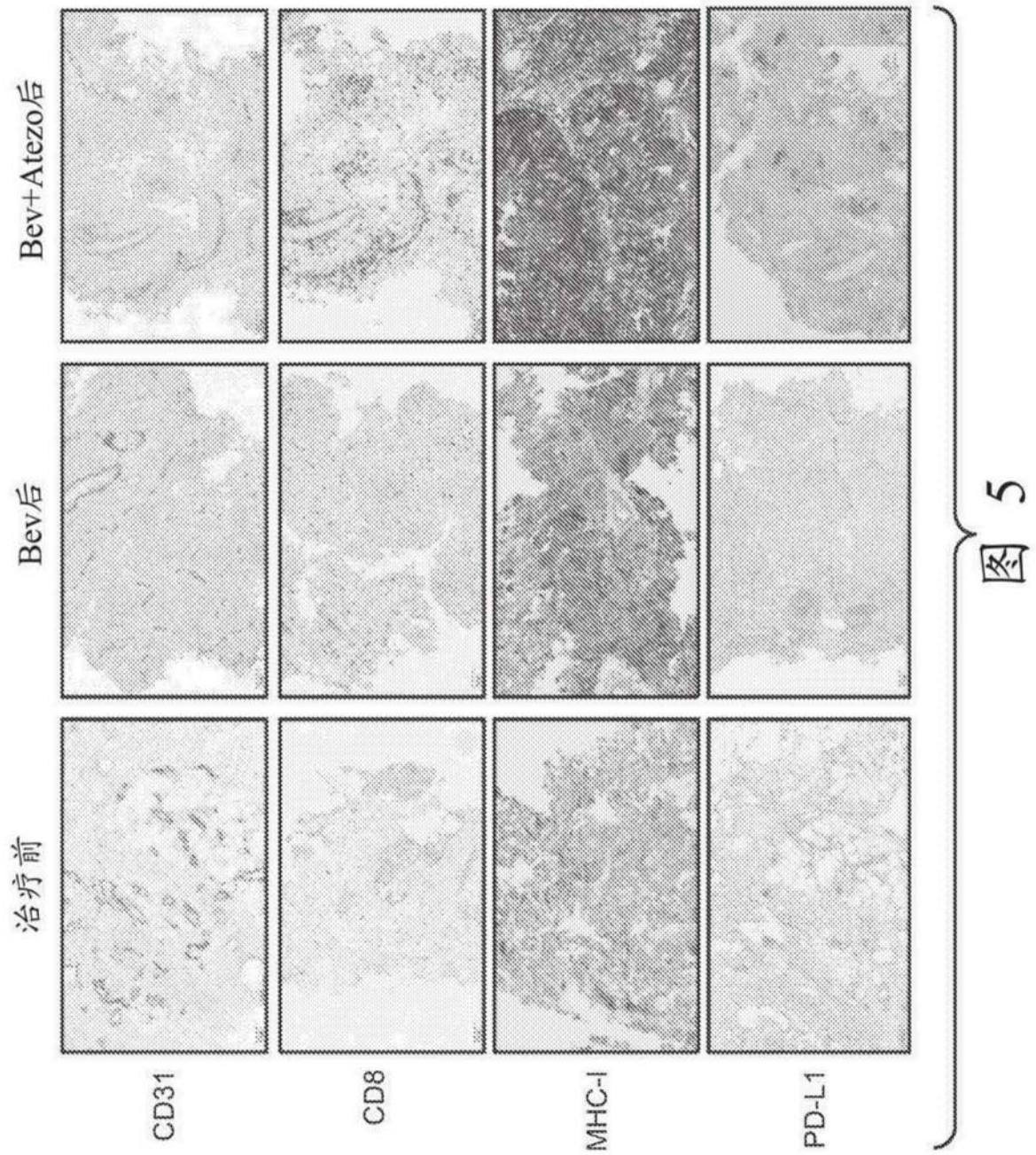


图5

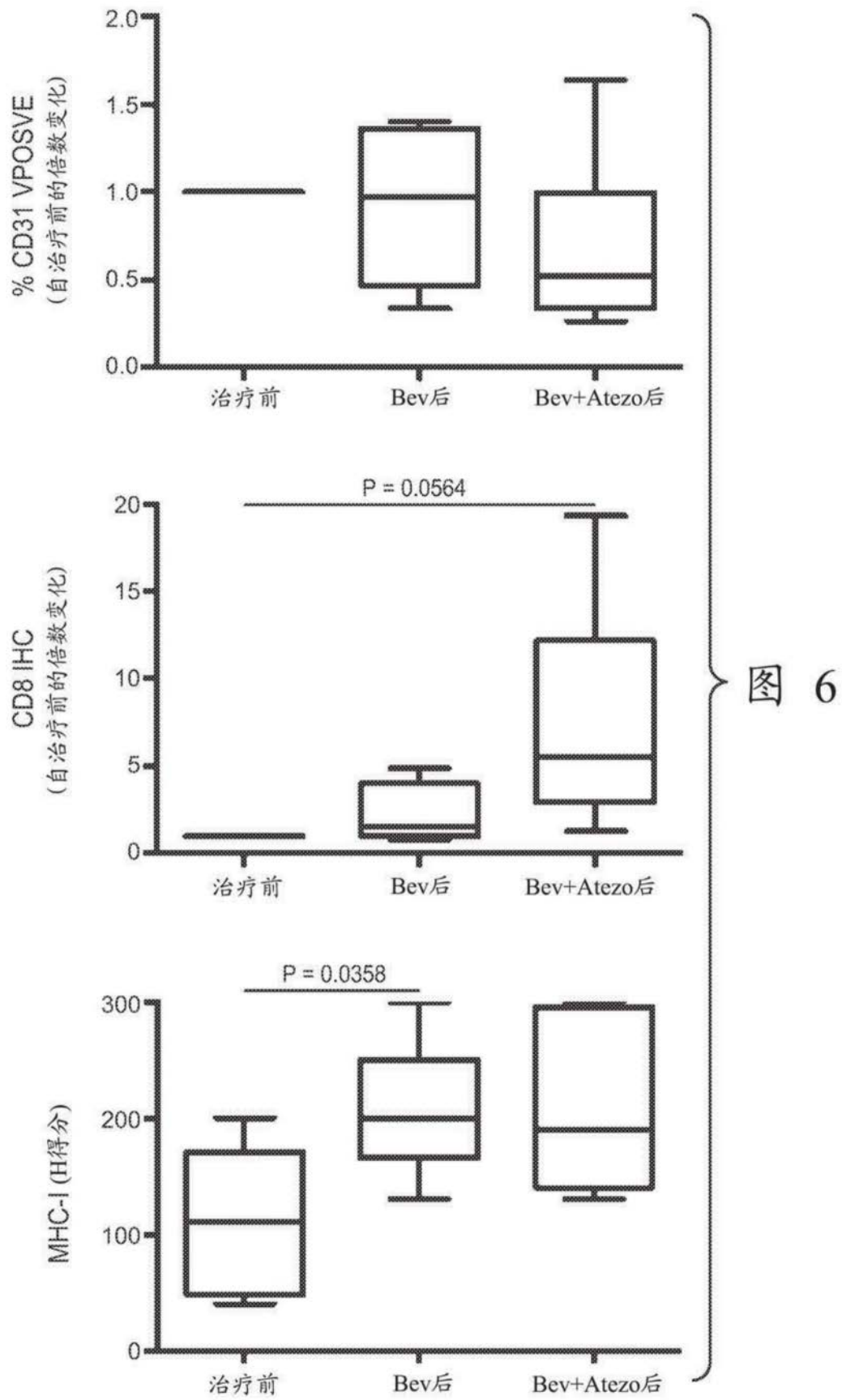


图6

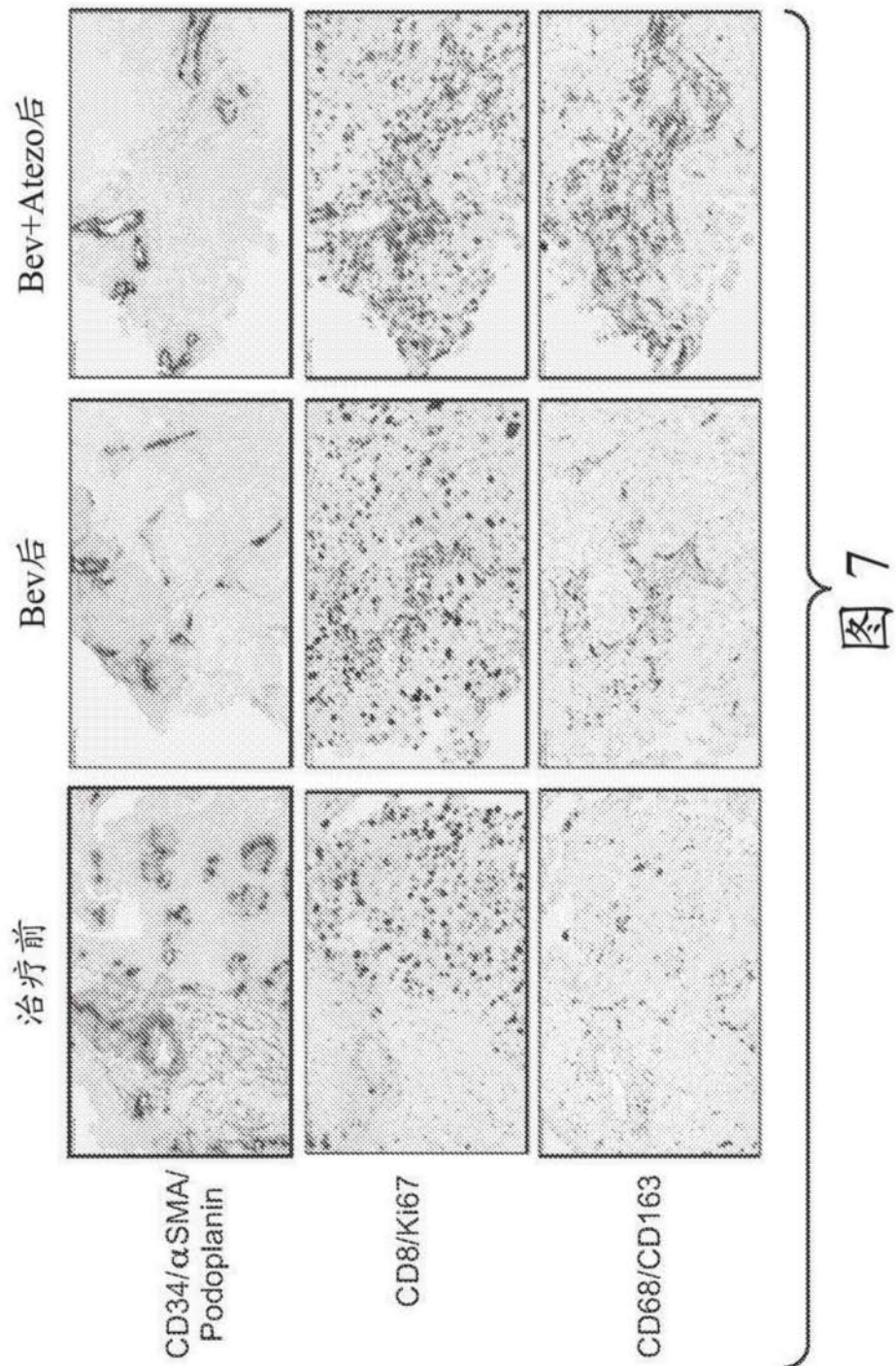


图7

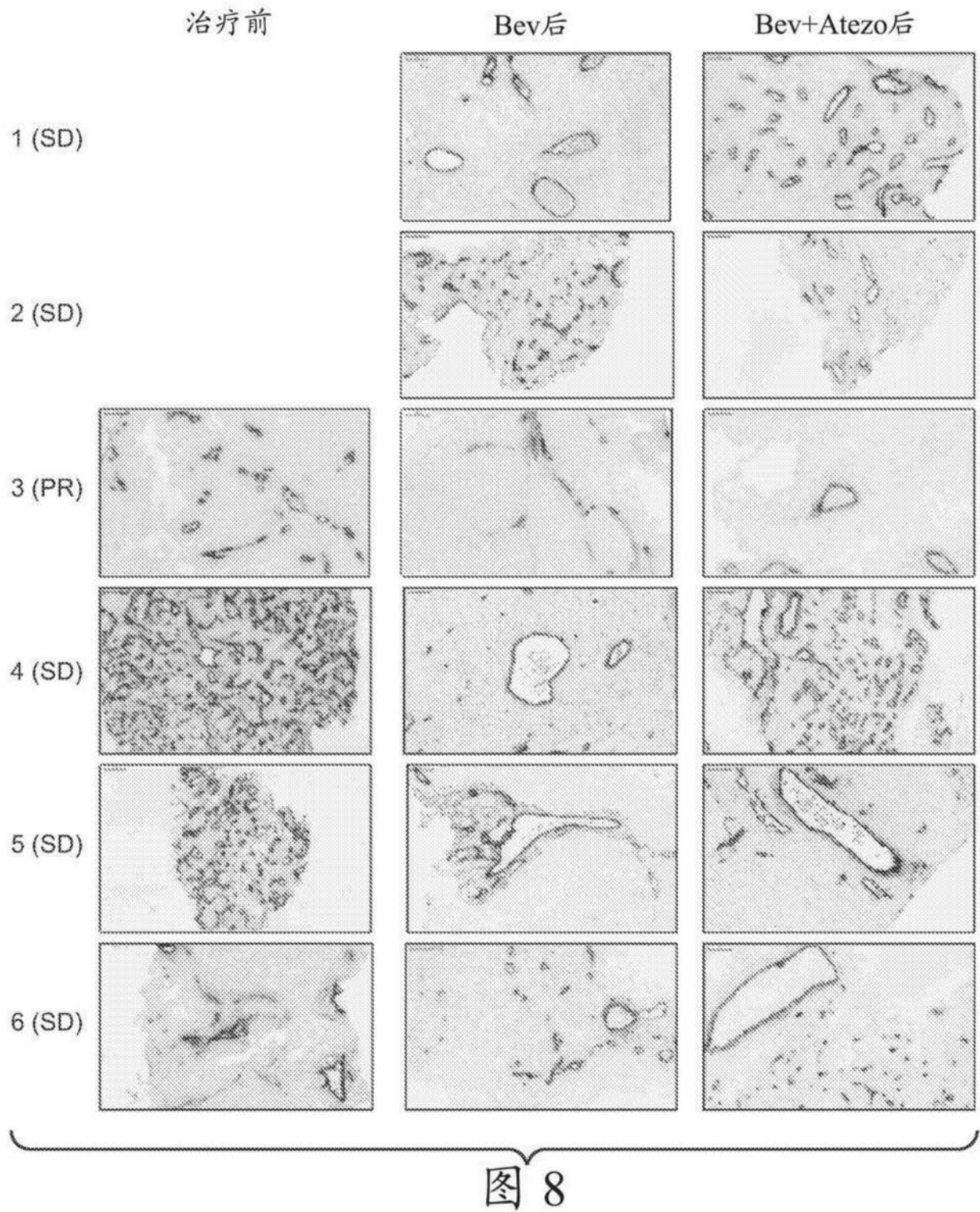


图8

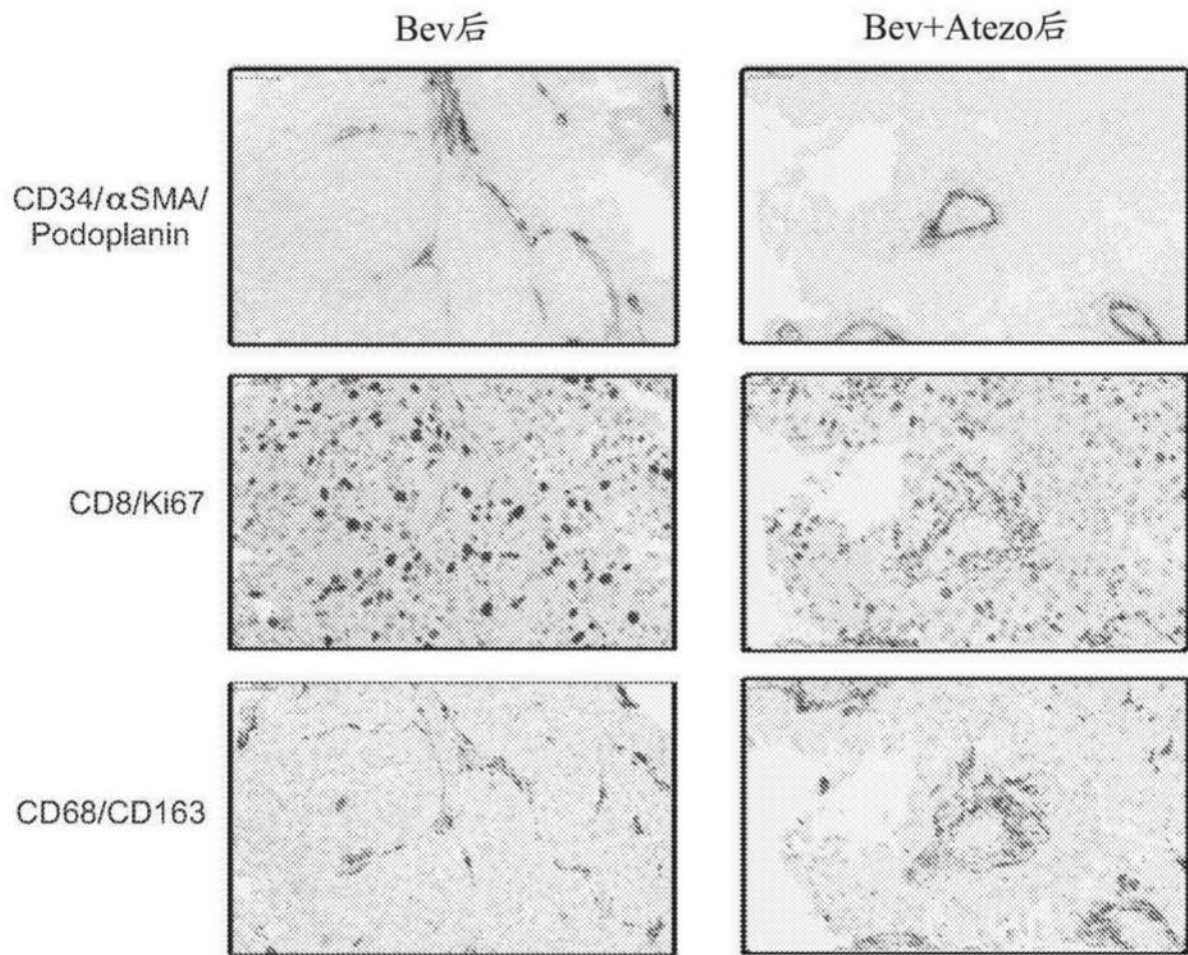


图 9

图9

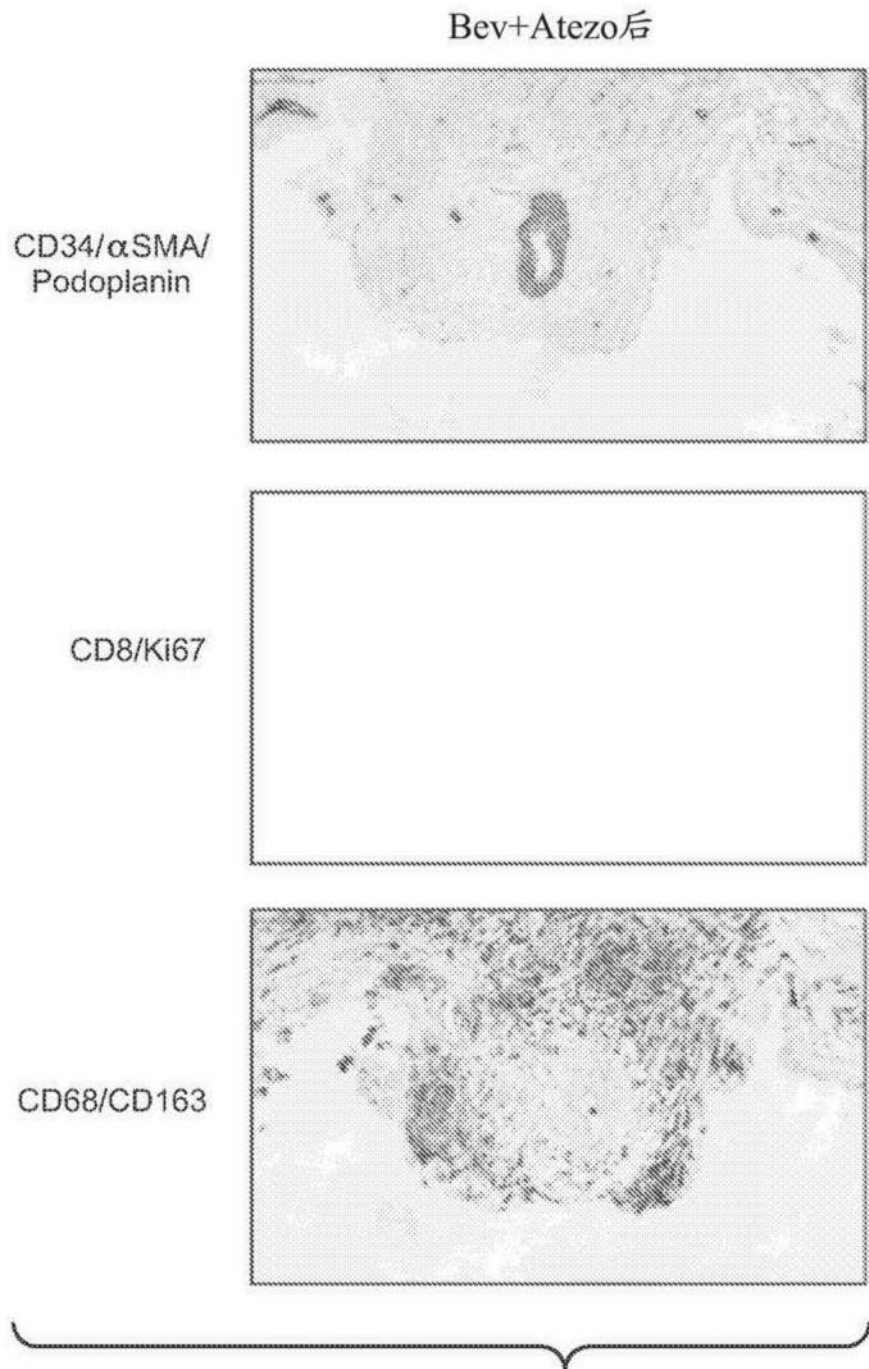


图 10

图10

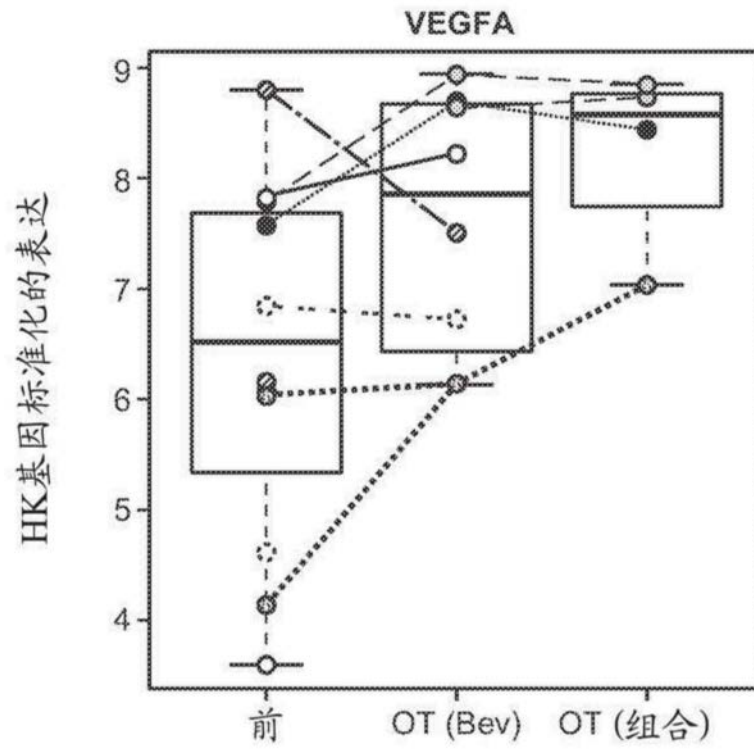


图11

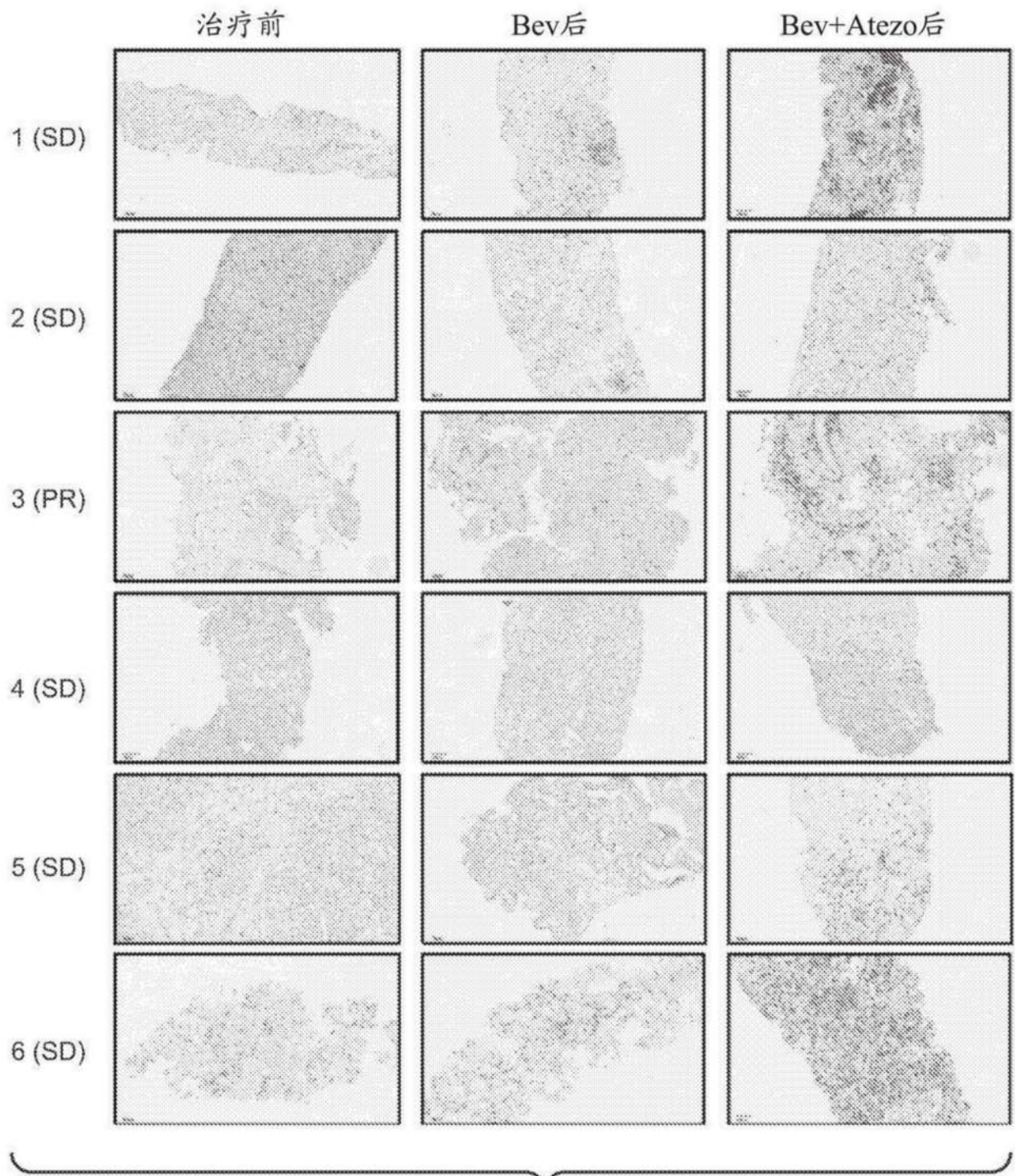


图 12

图12

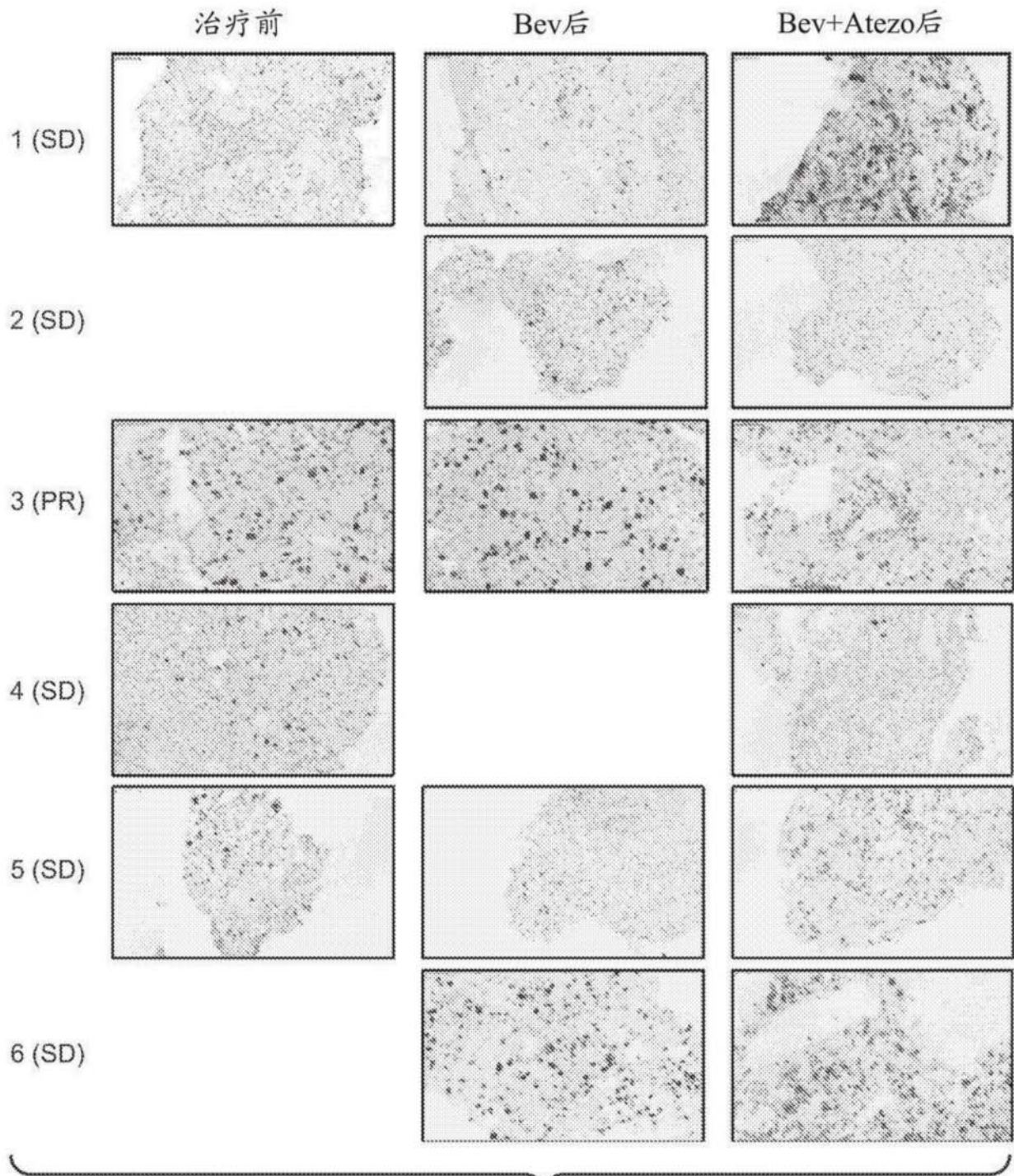


图 13

图13

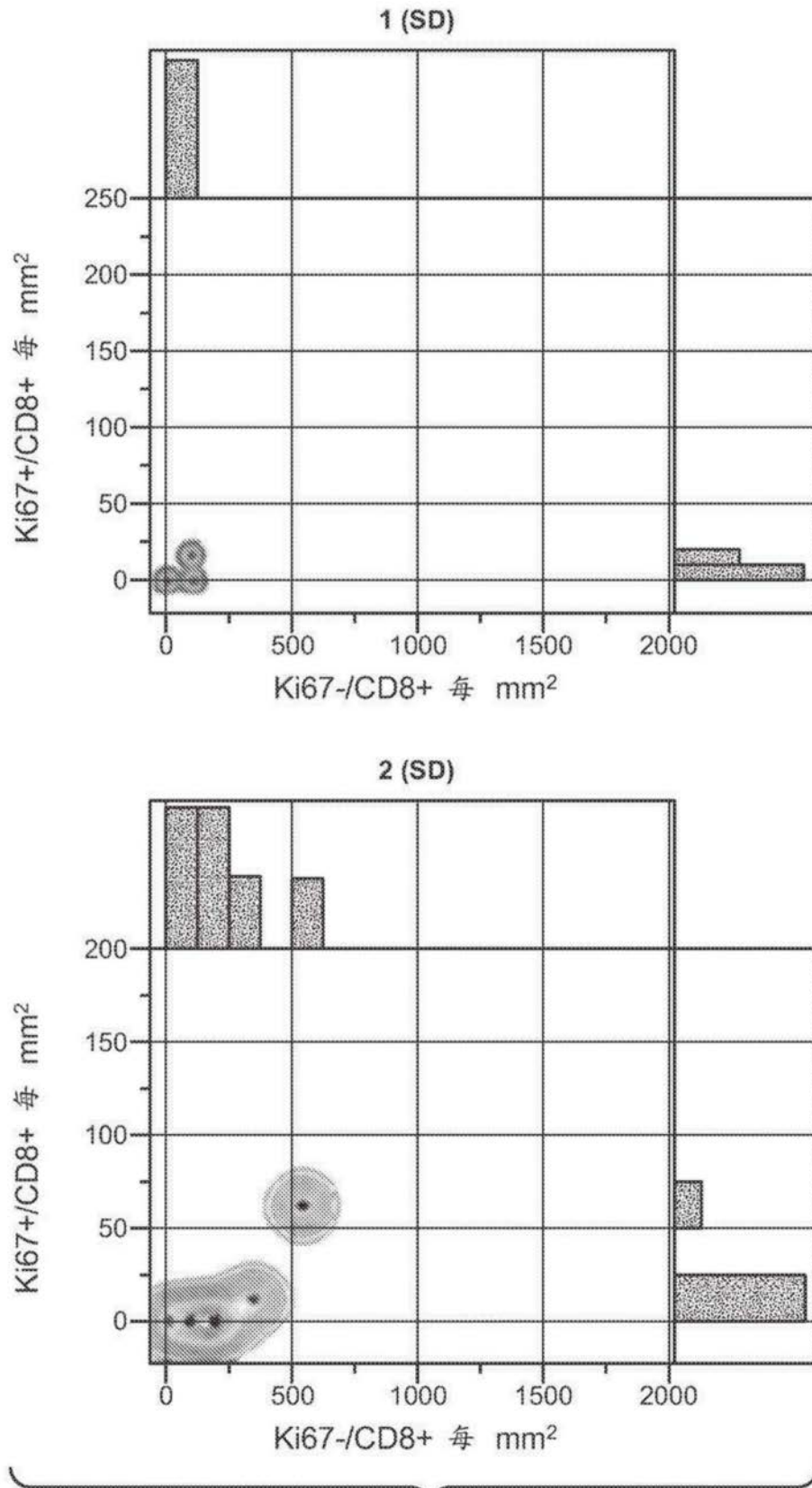


图14A

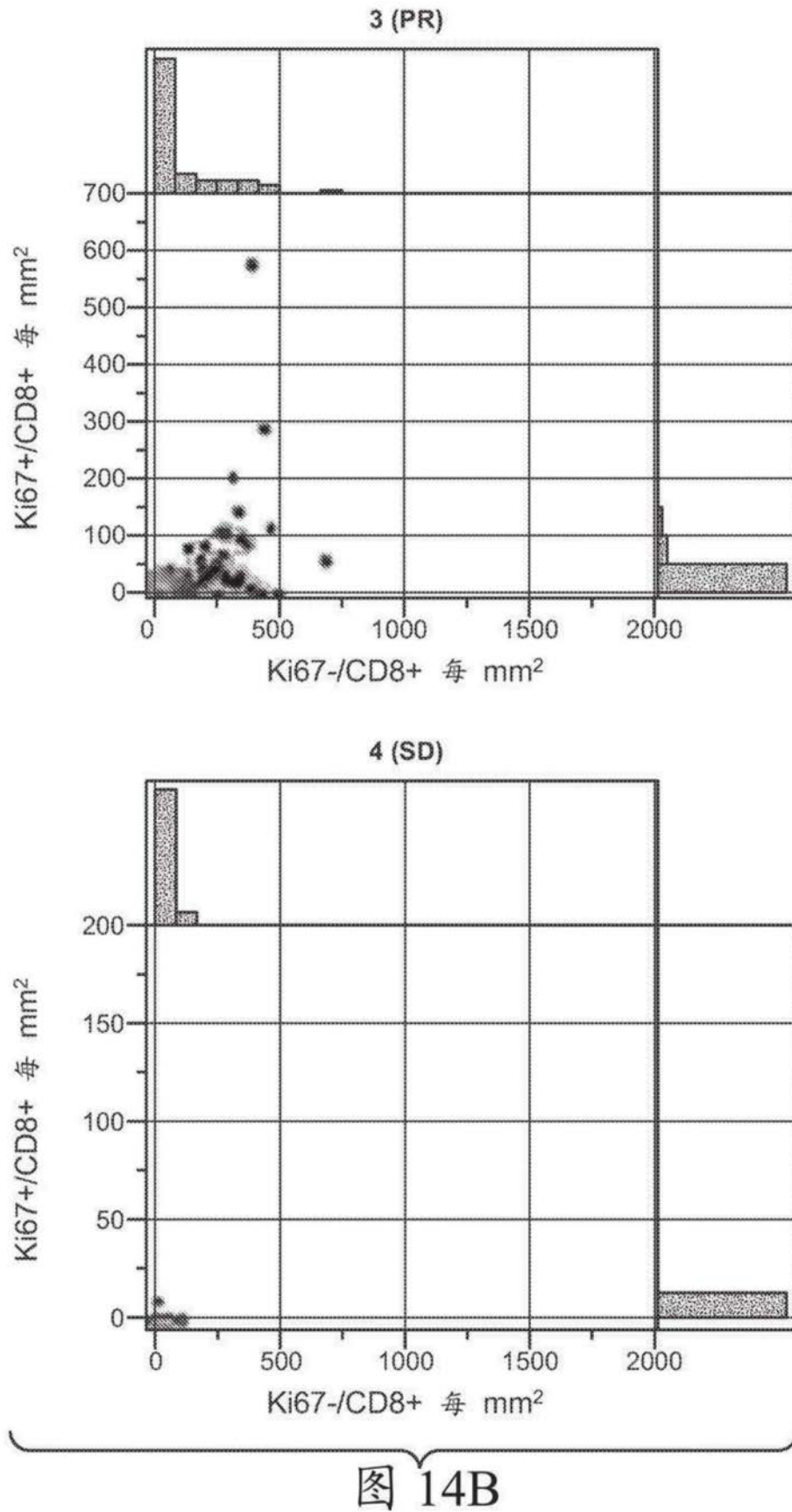


图14B

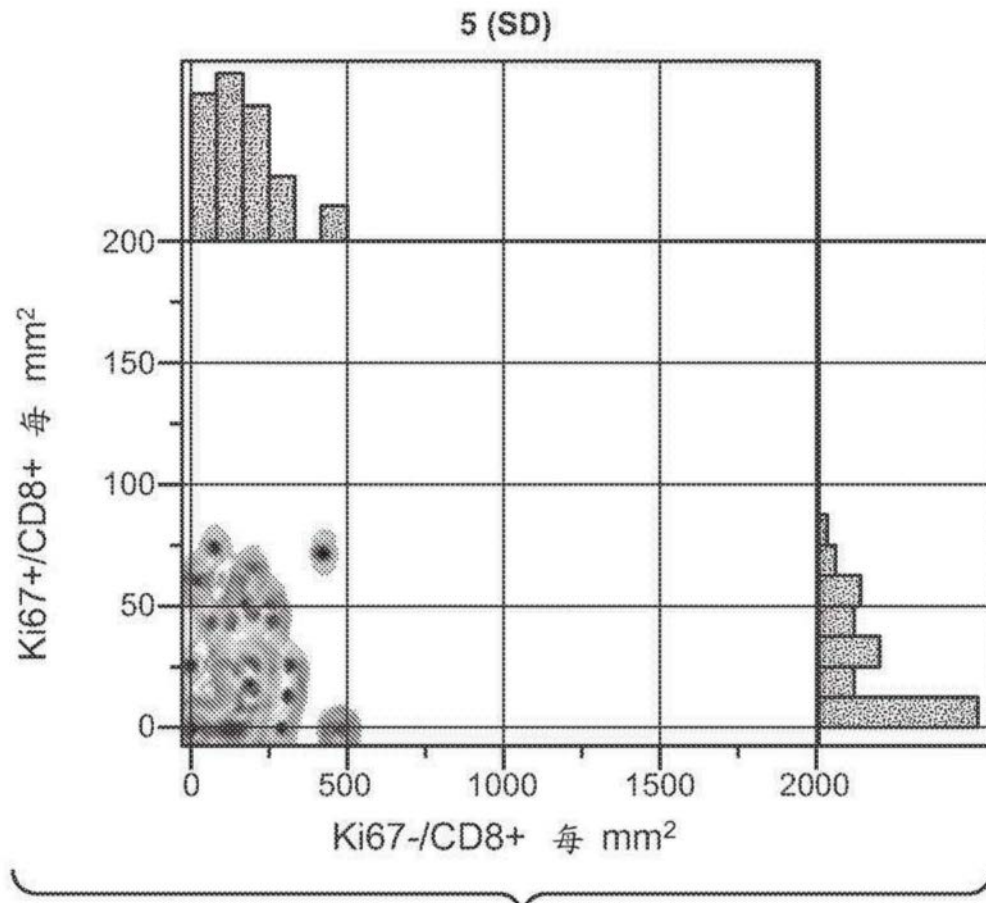


图 14C

图14C

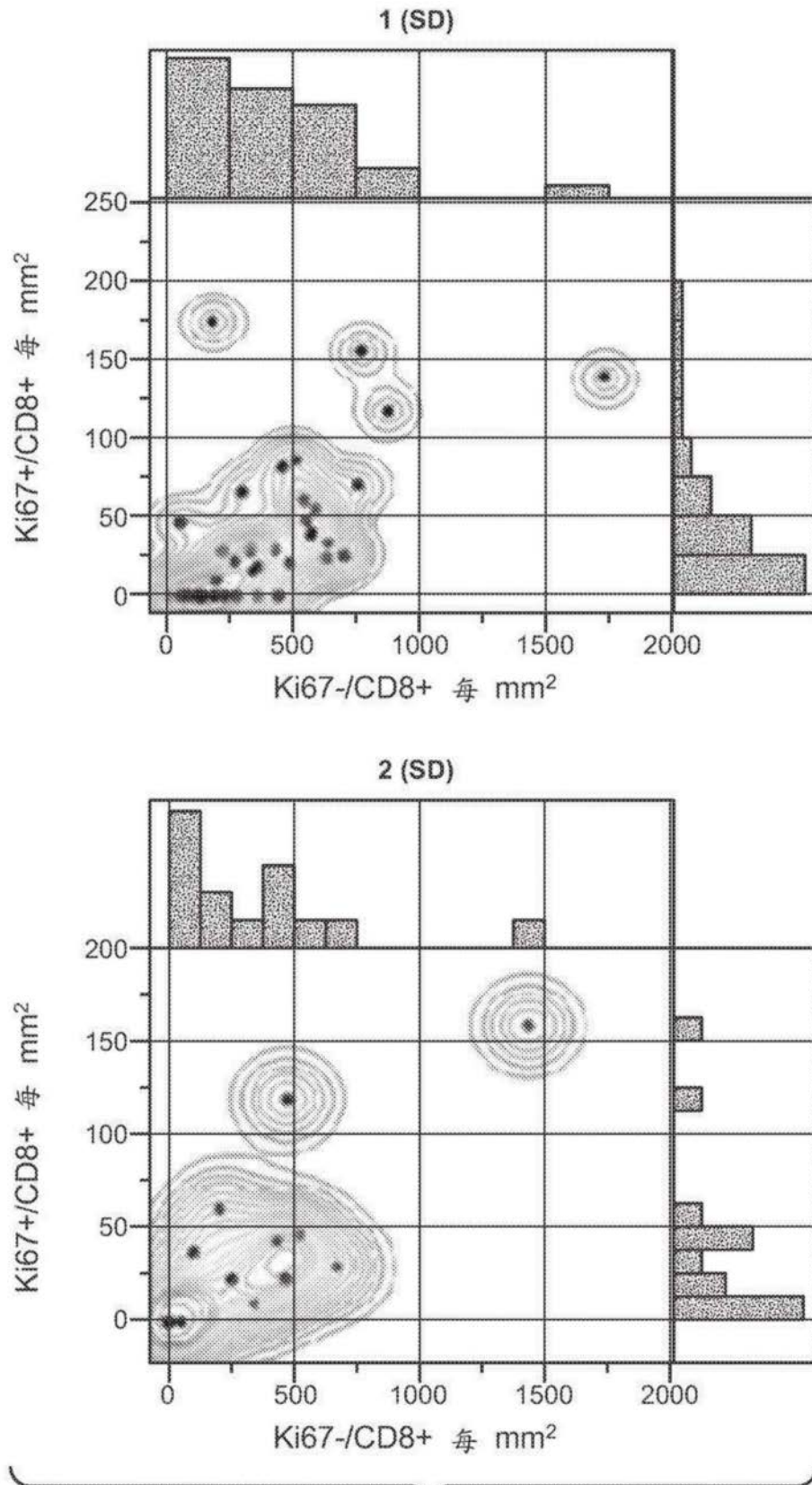


图 15A

图15A

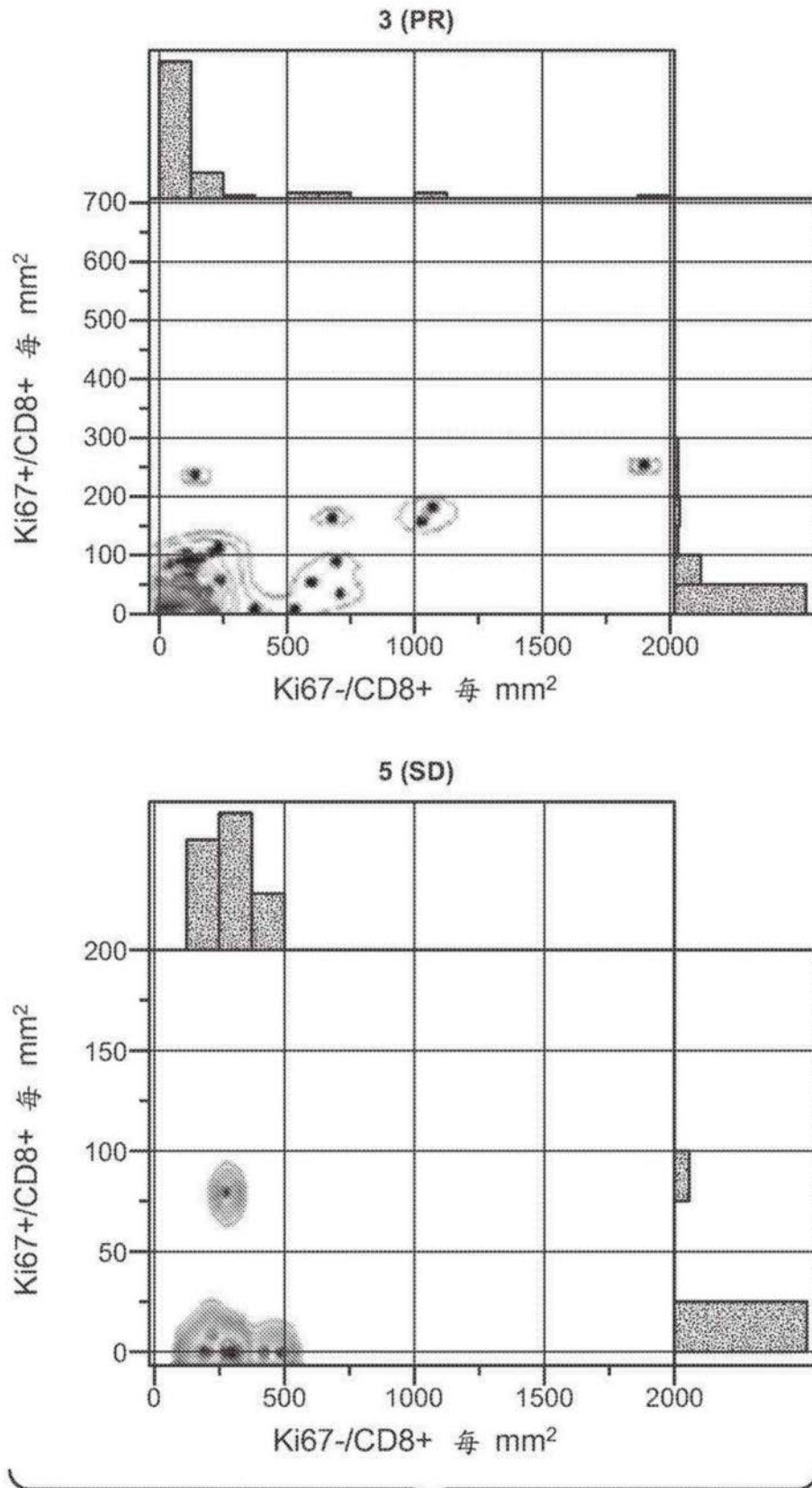


图 15B

图15B

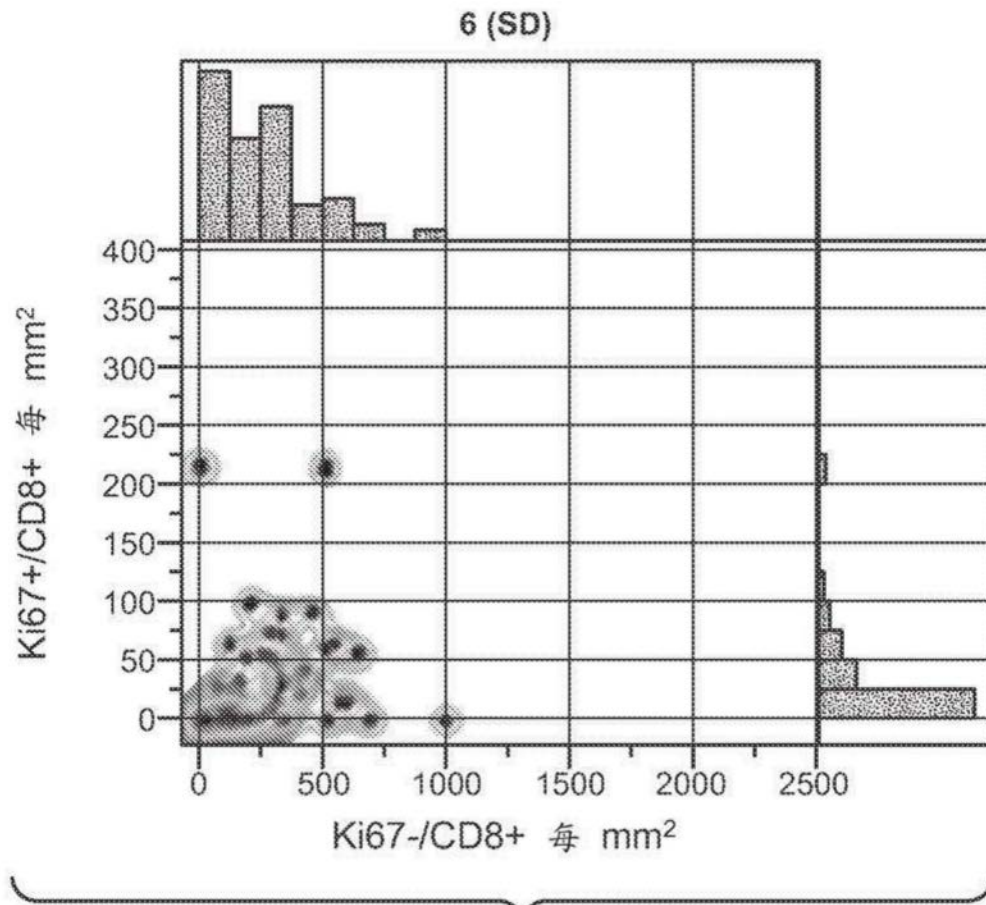


图 15C

图15C

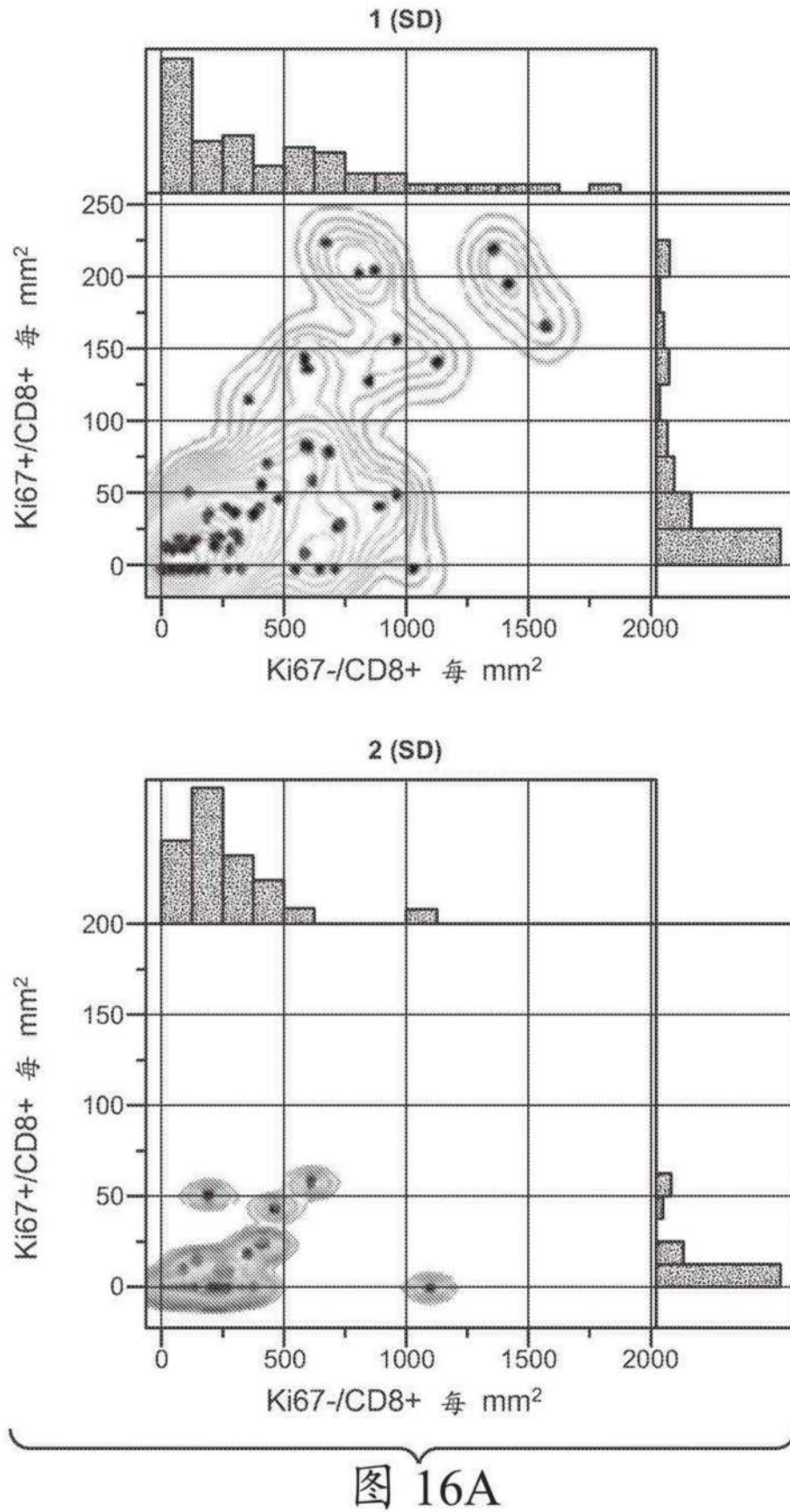


图16A

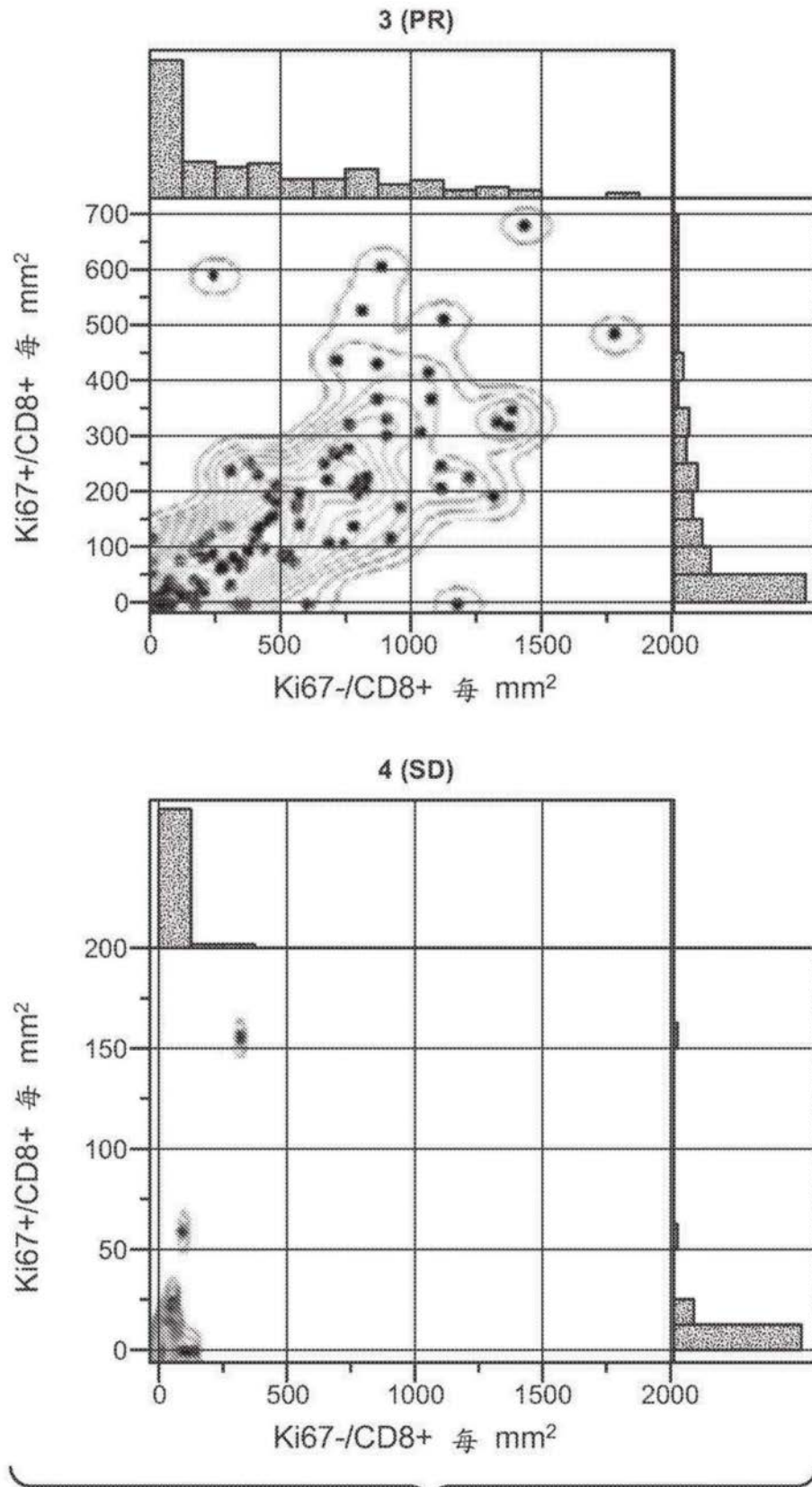


图 16B

图16B

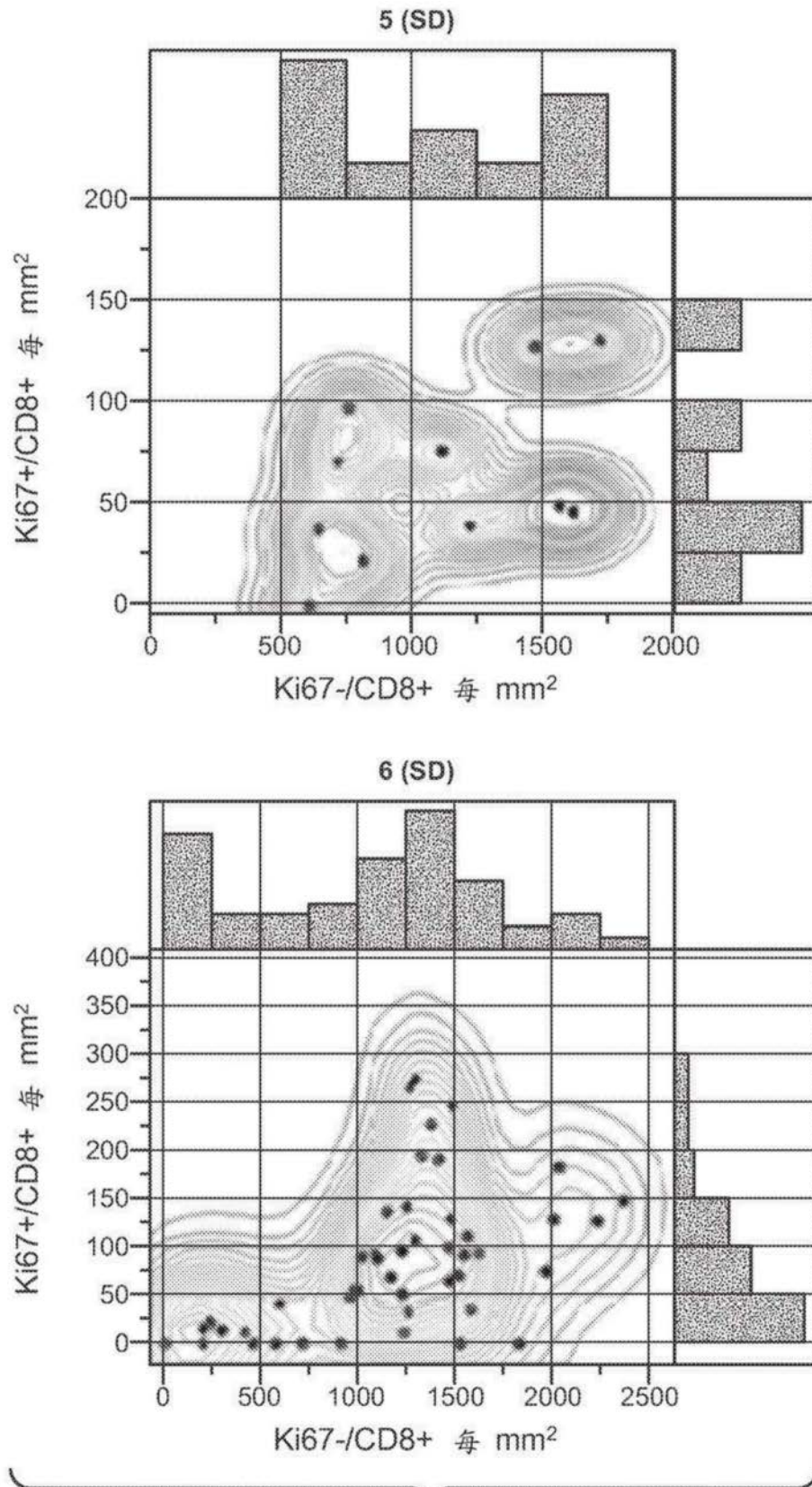


图 16C

图16C

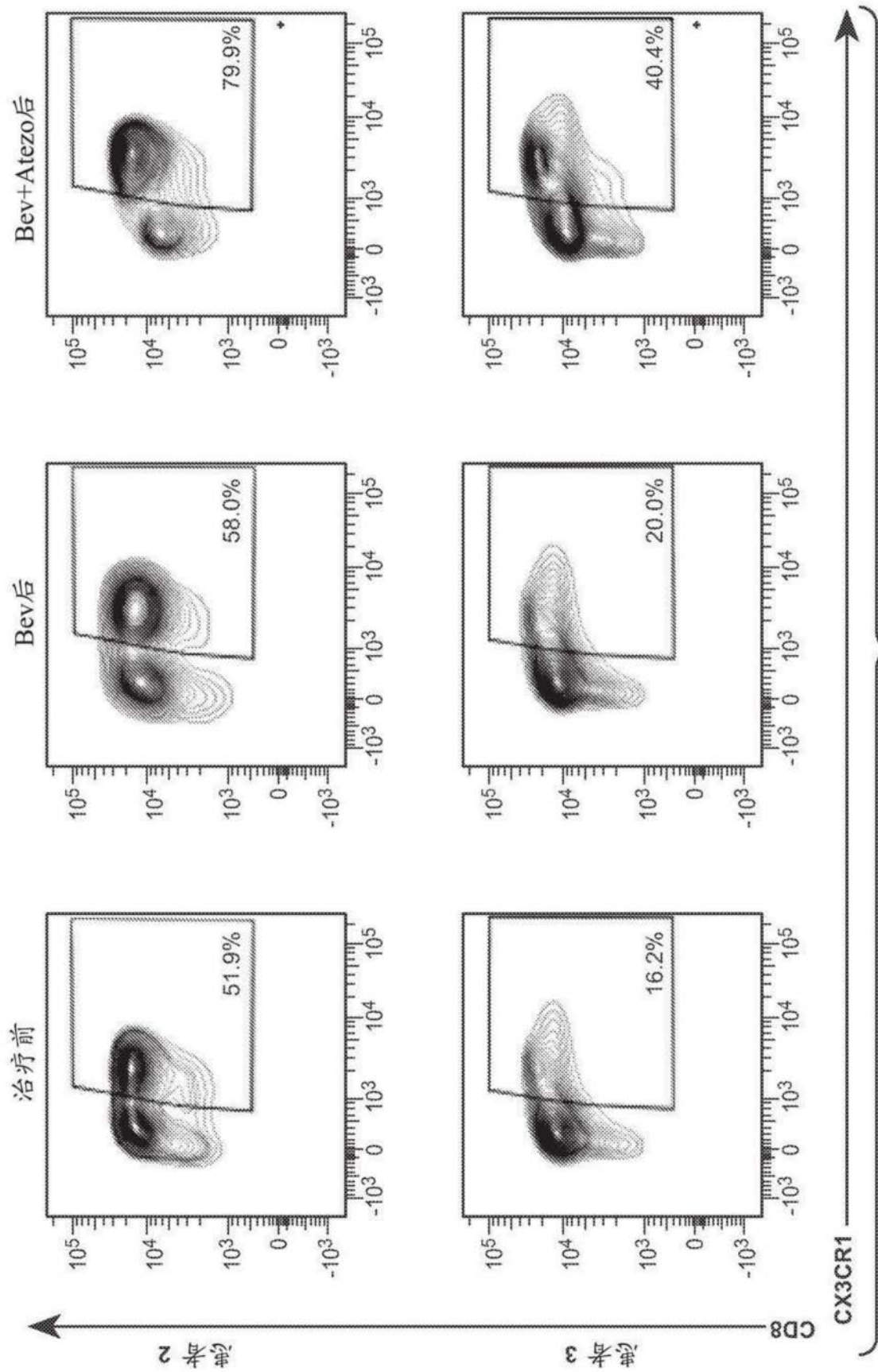


图 17A

图17A

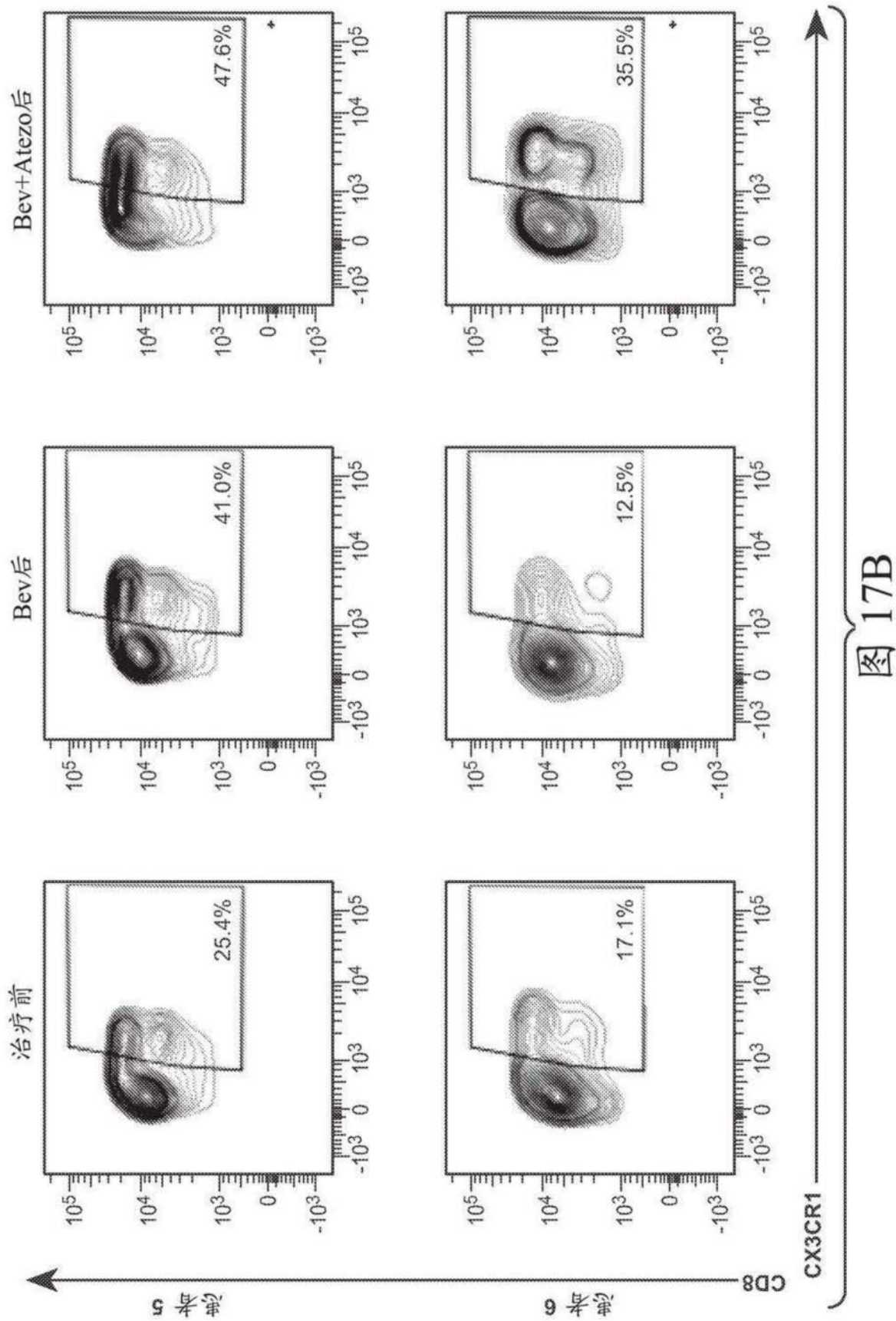


图17B

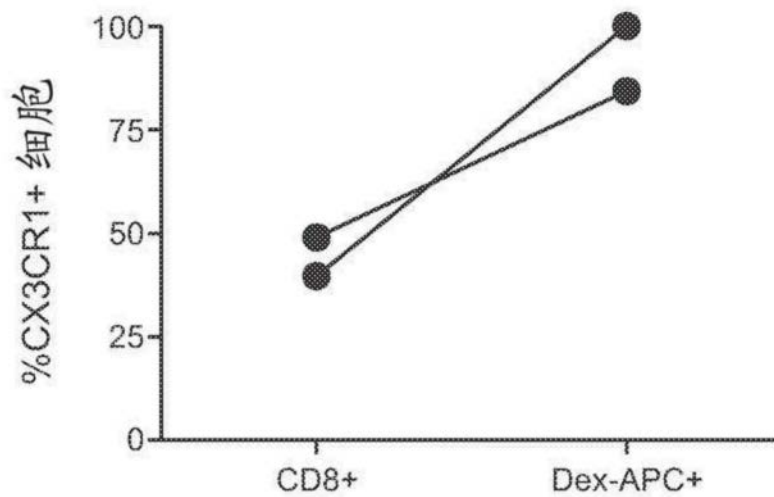


图18

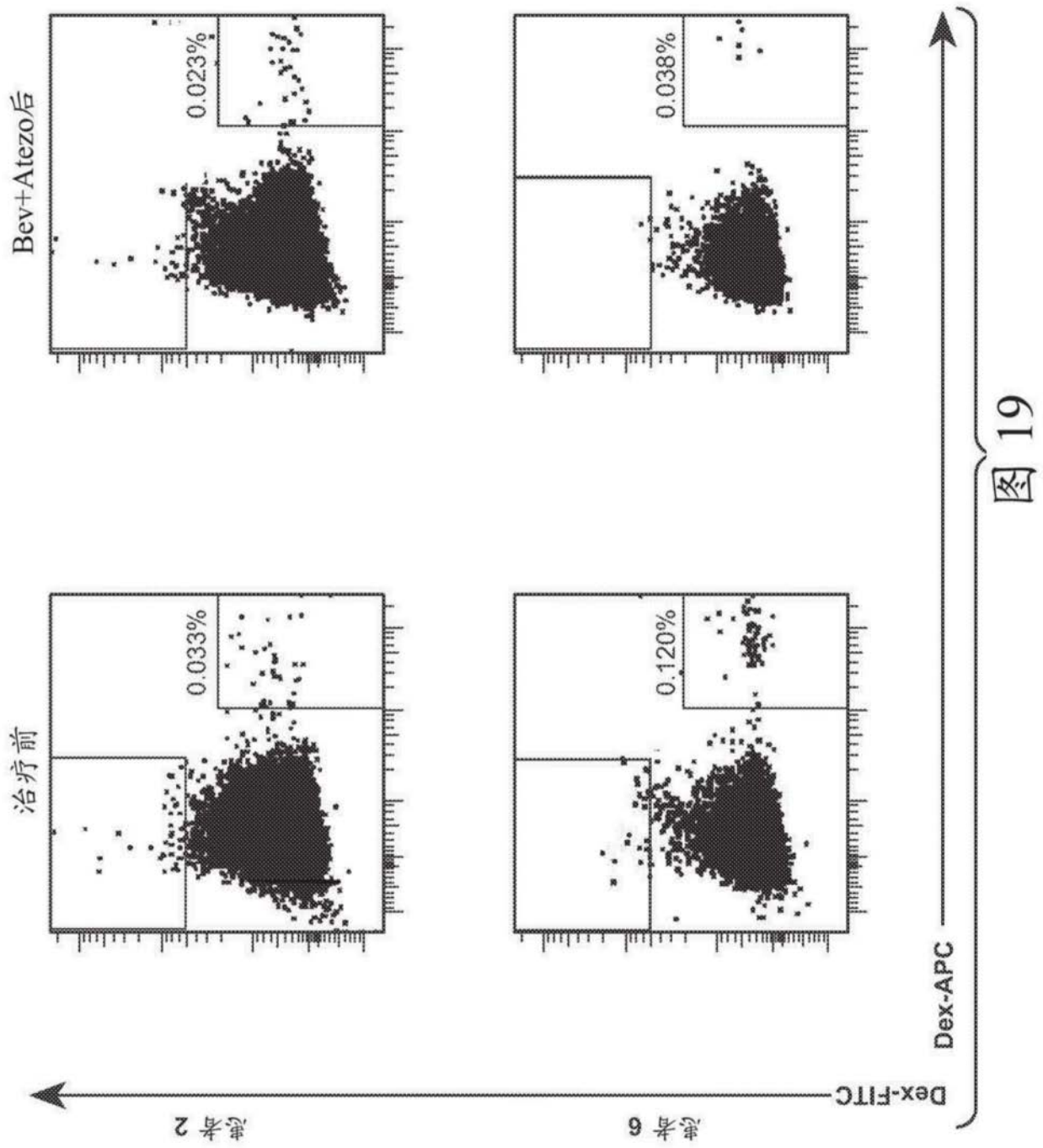


图19

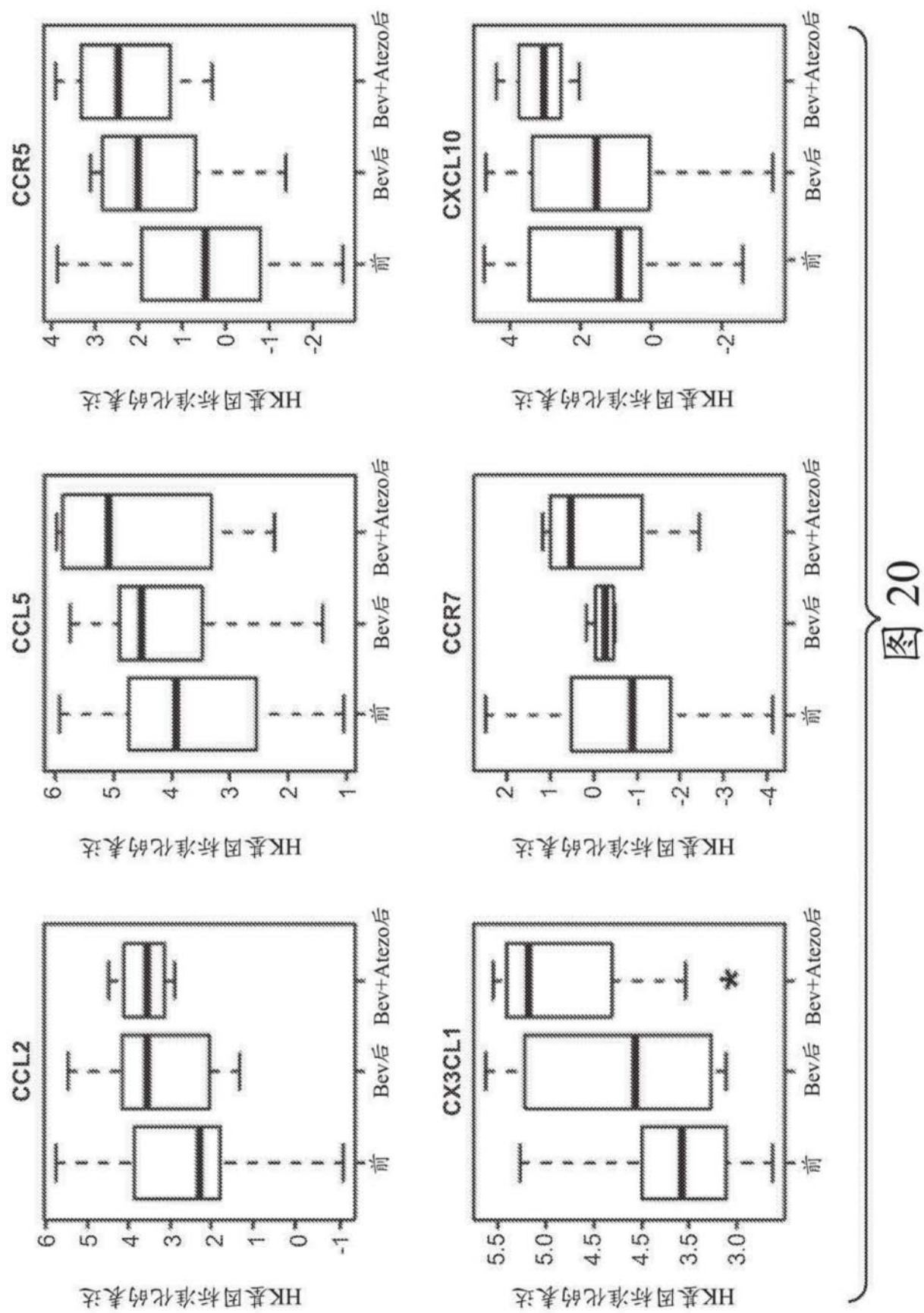


图20

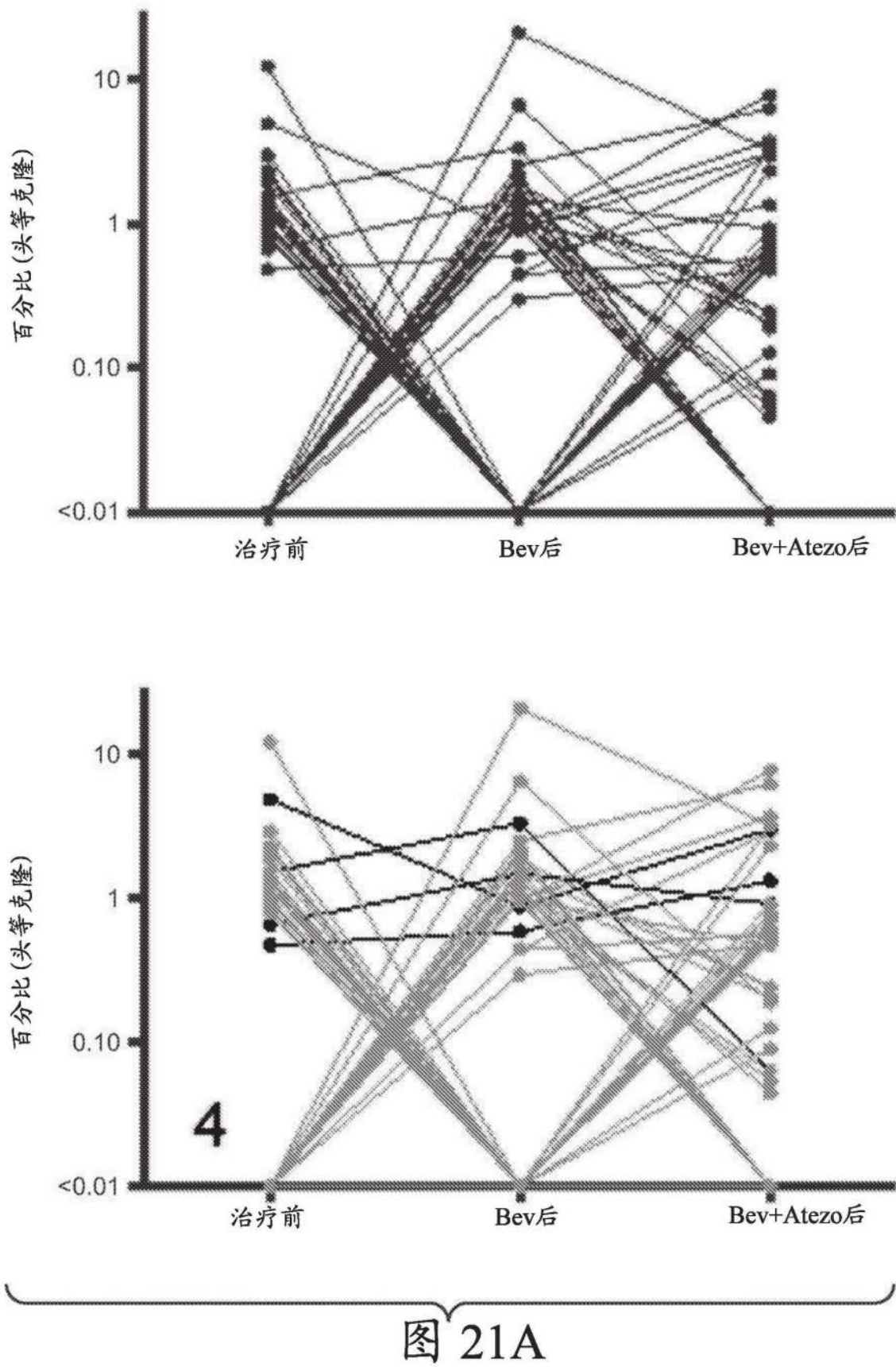


图21A

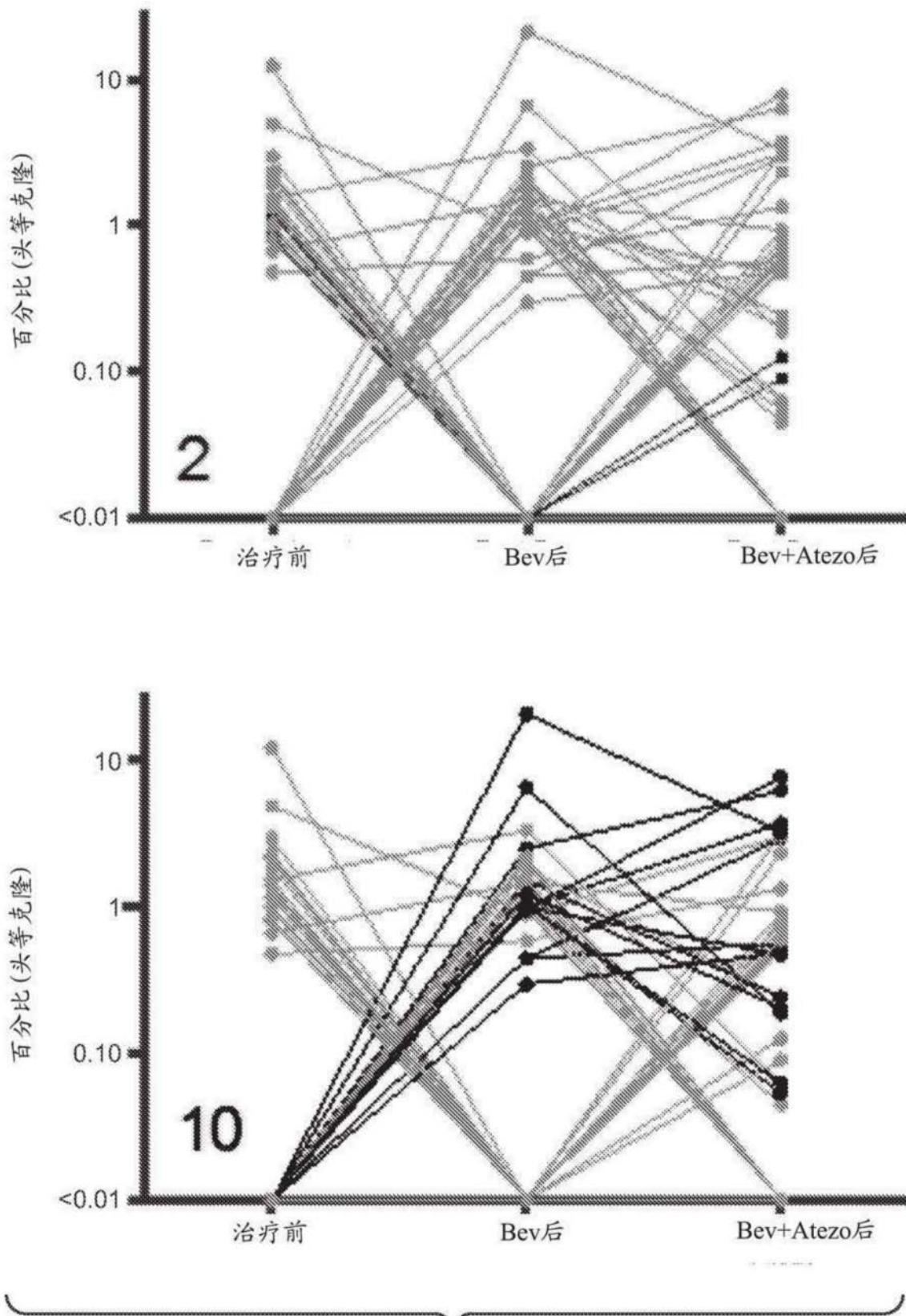


图 21B

图21B

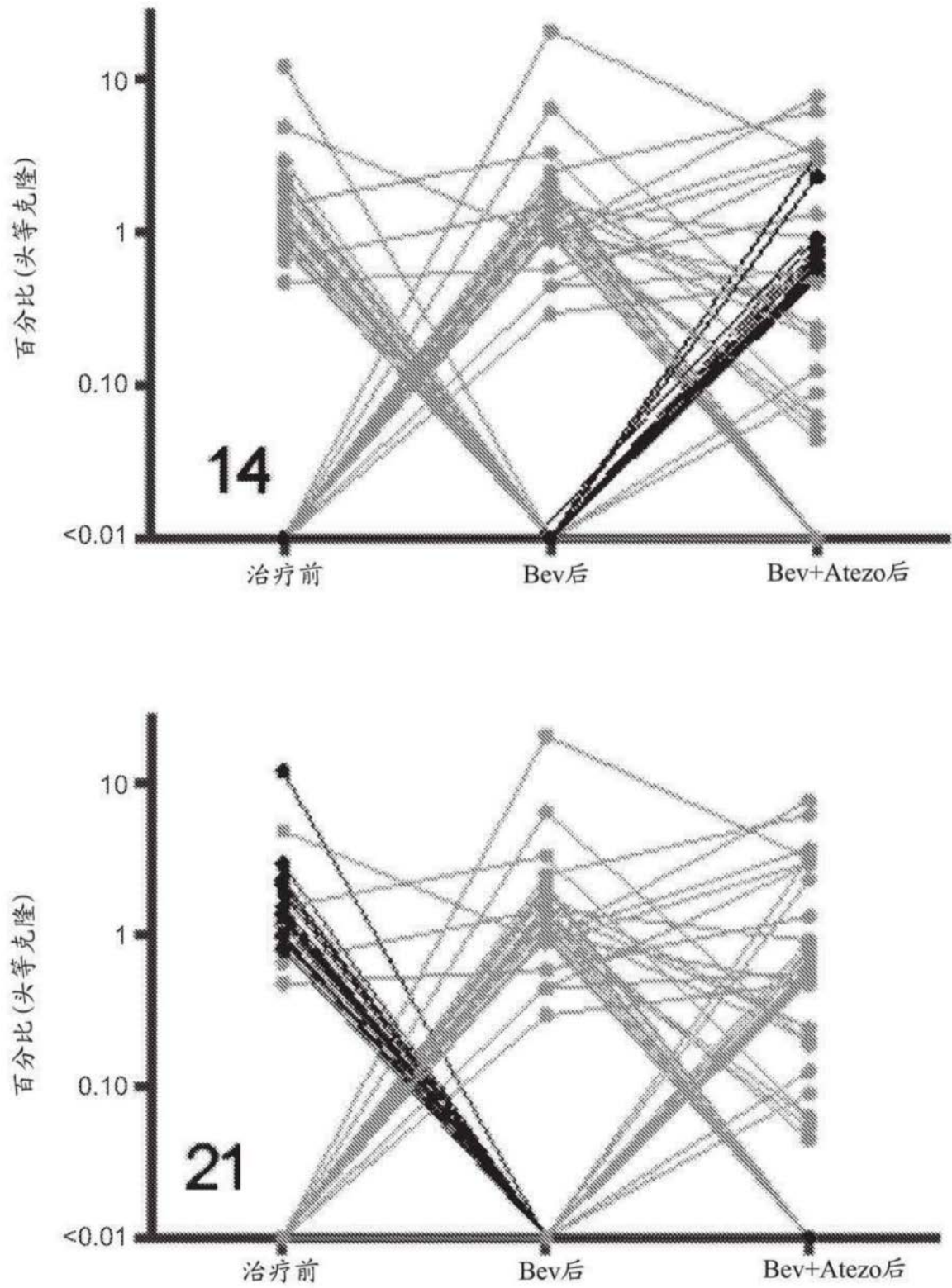


图 21C

图21C

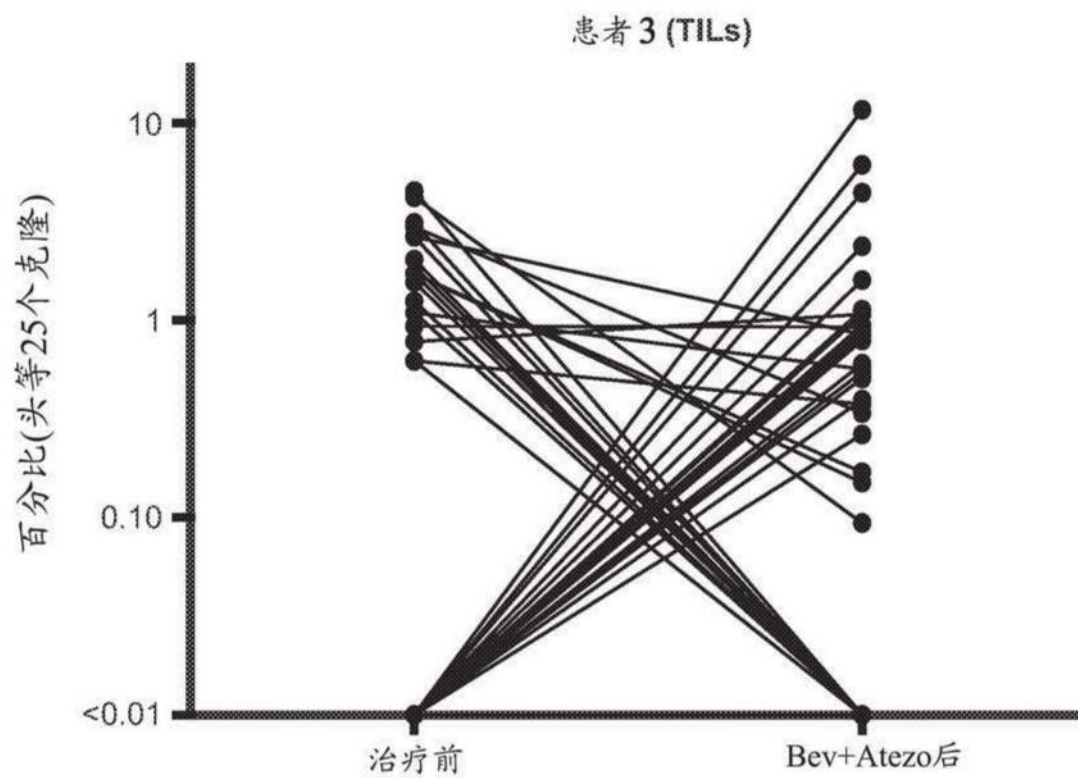


图22

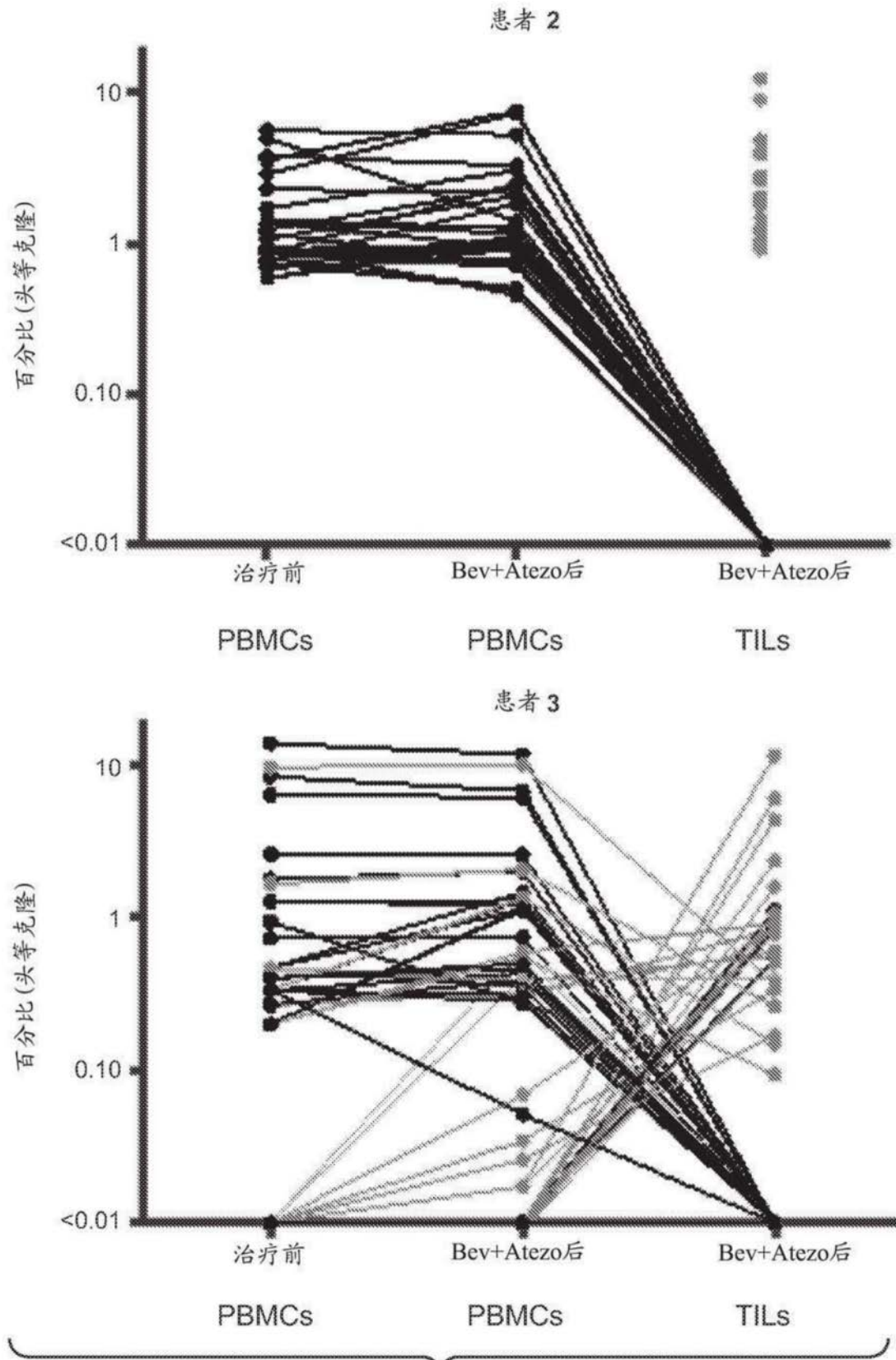


图 23A

图23A

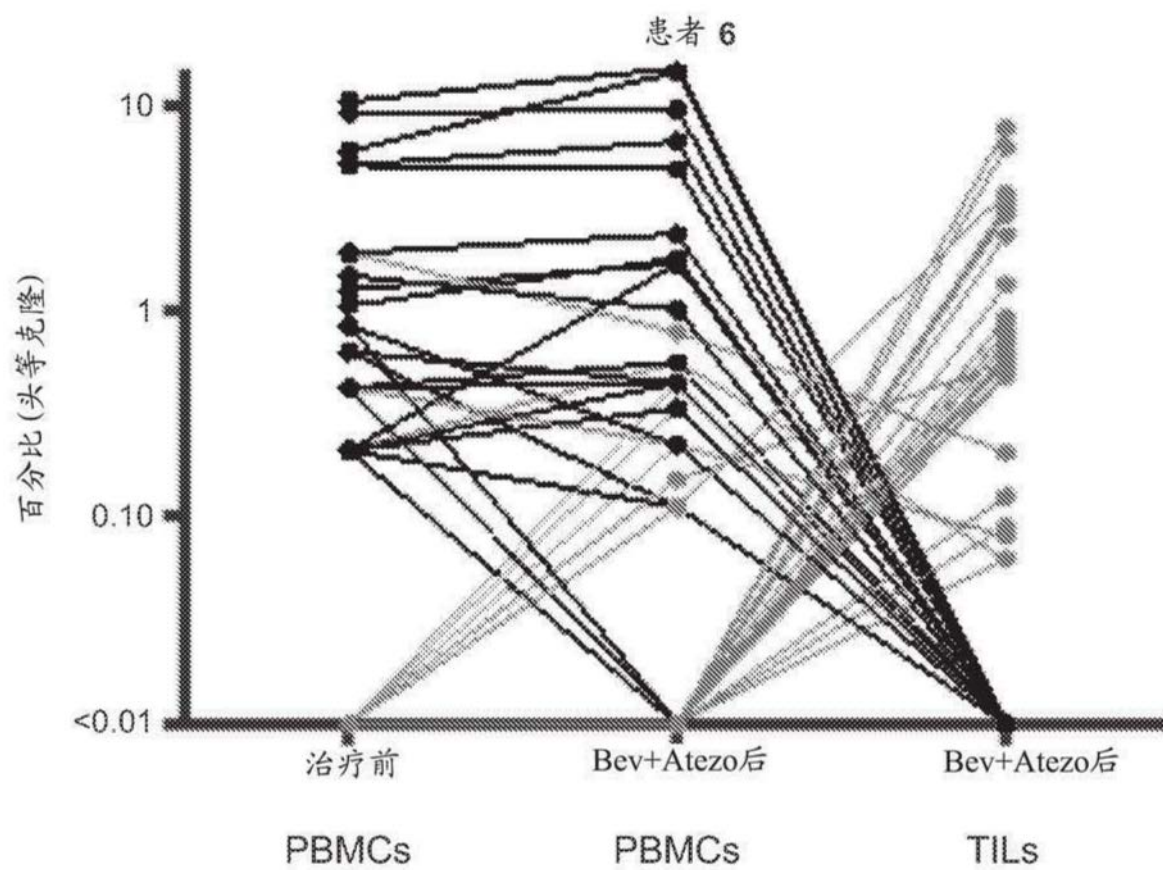


图23B

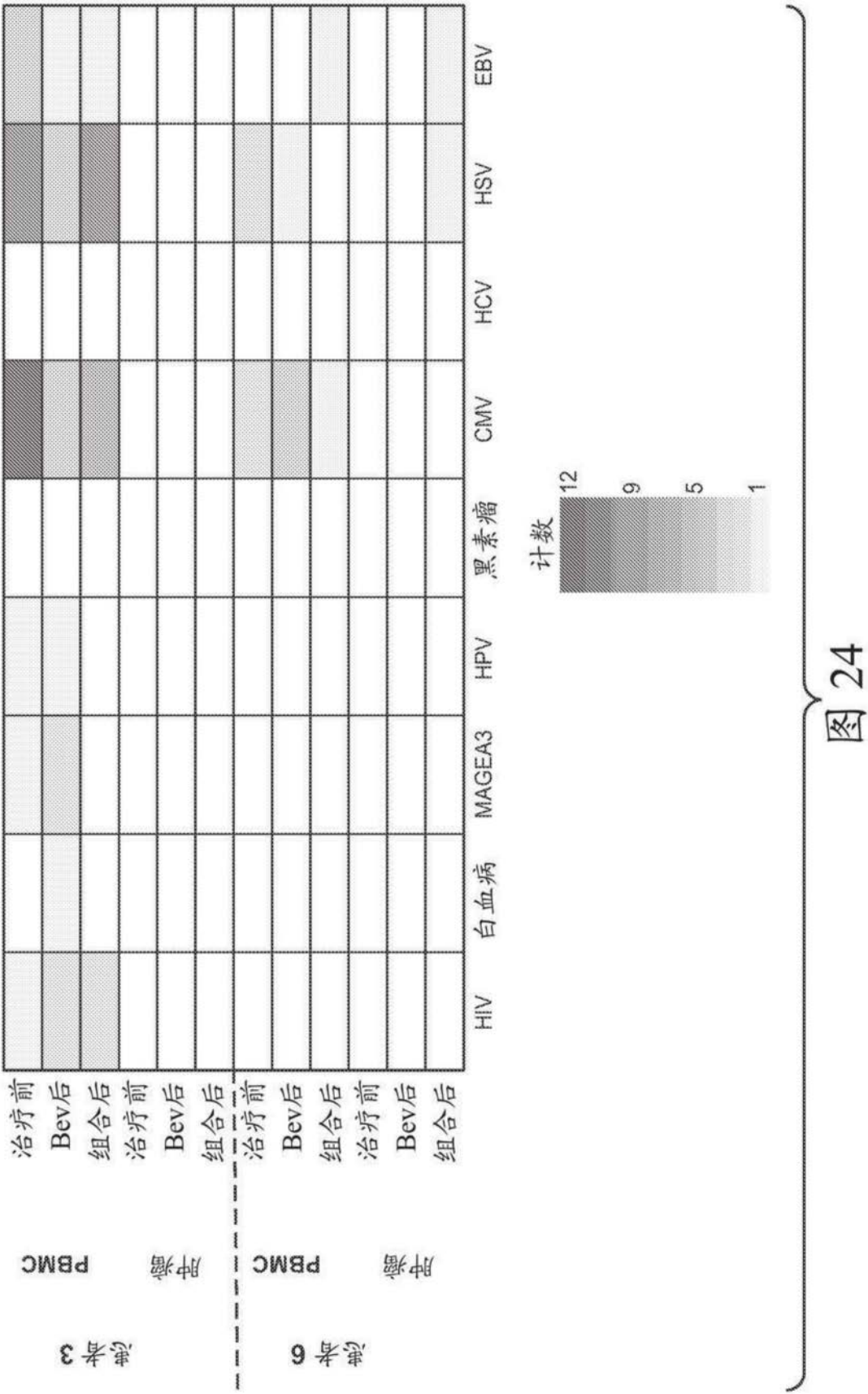


图24

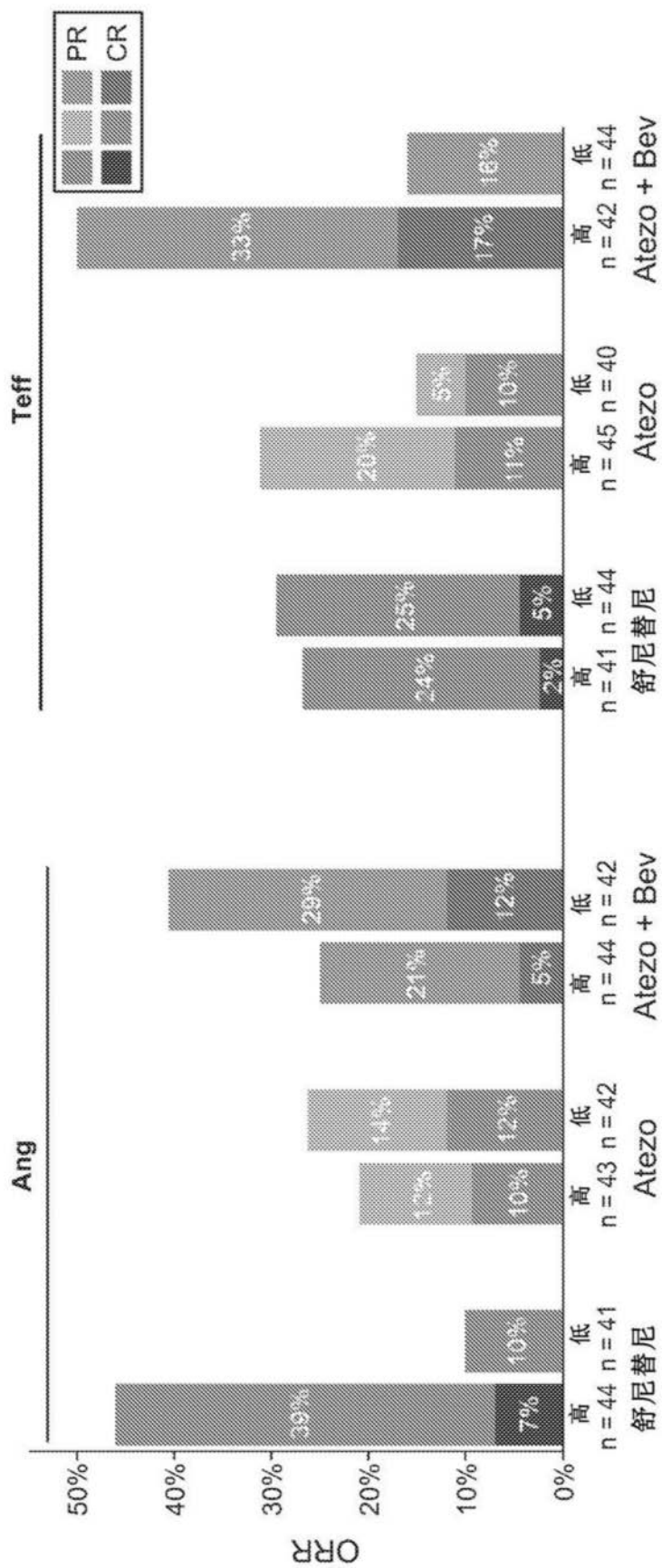


图25

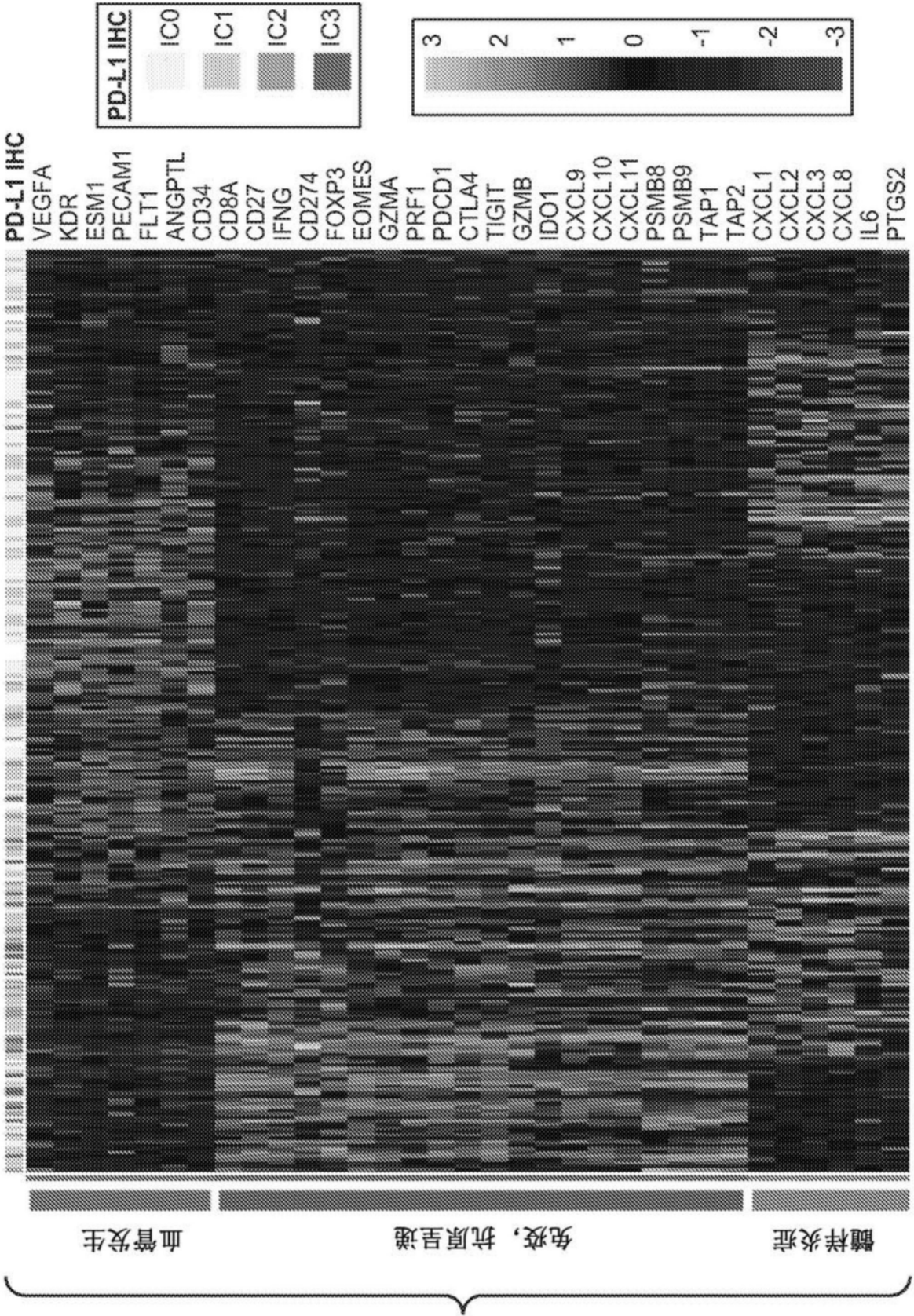


图26

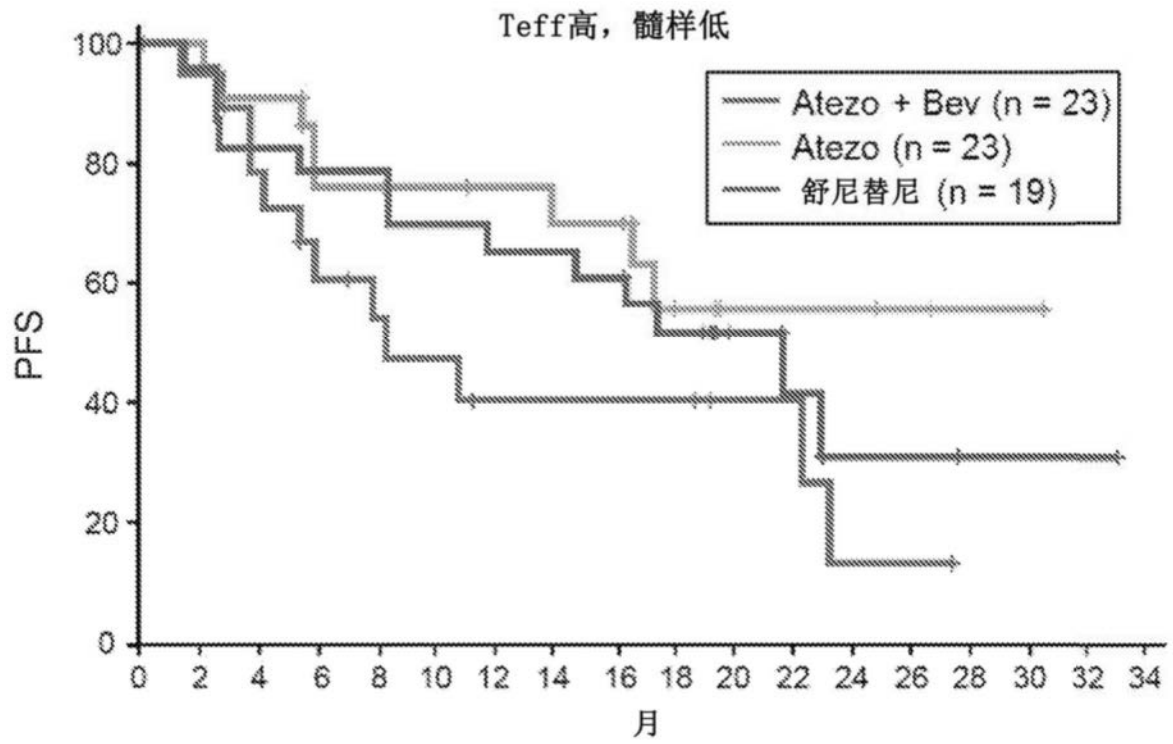


图27A

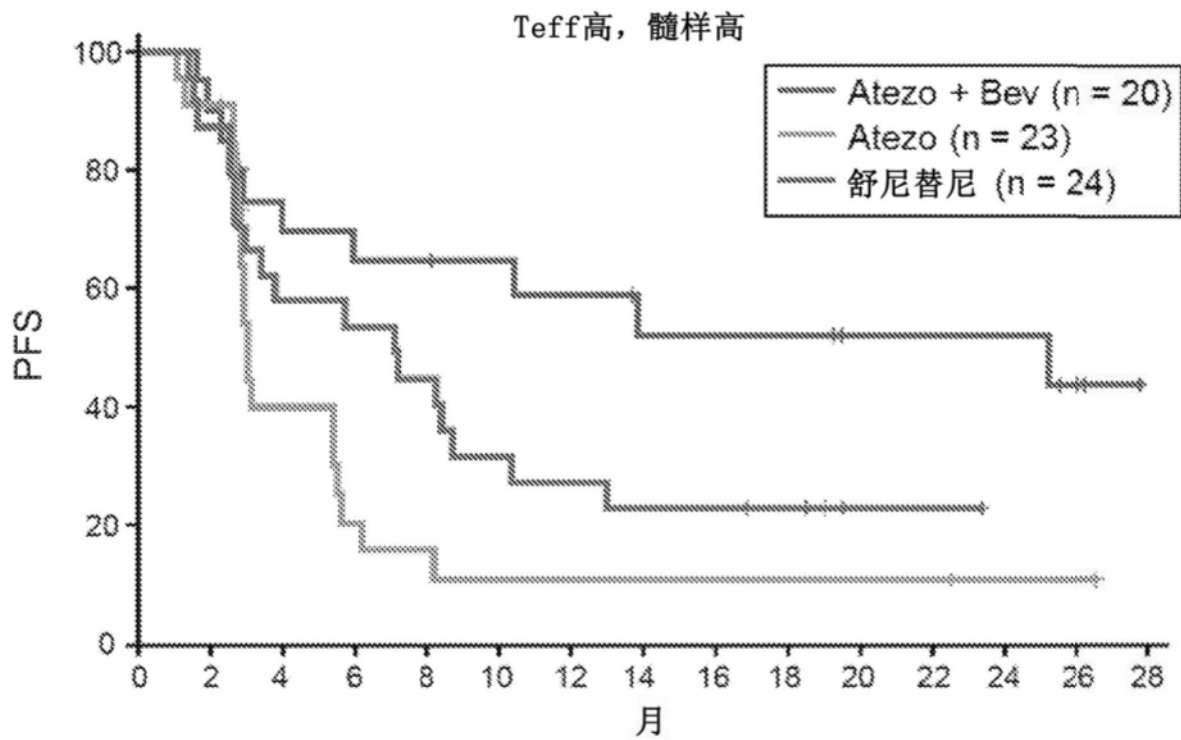


图27B

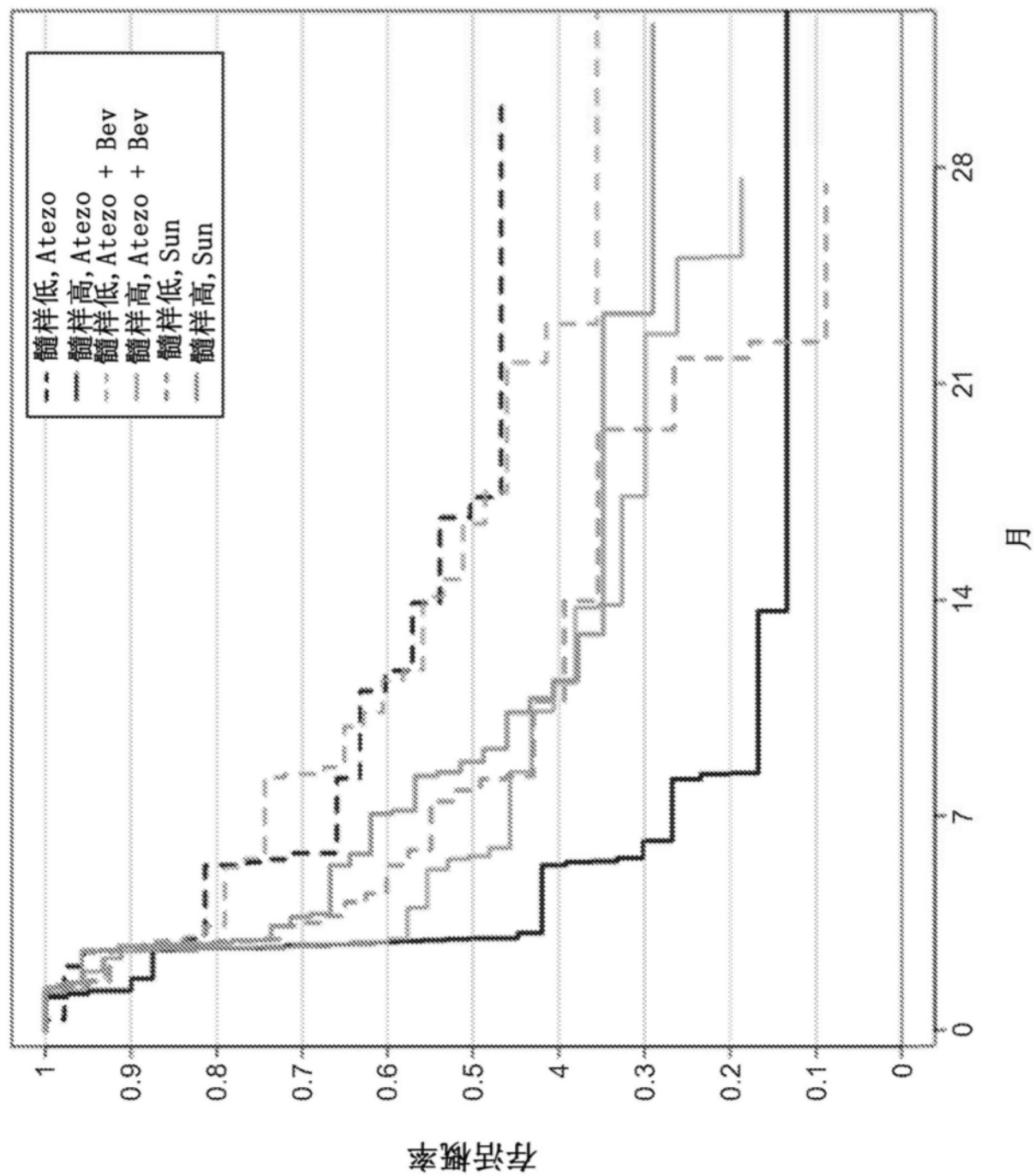


图28

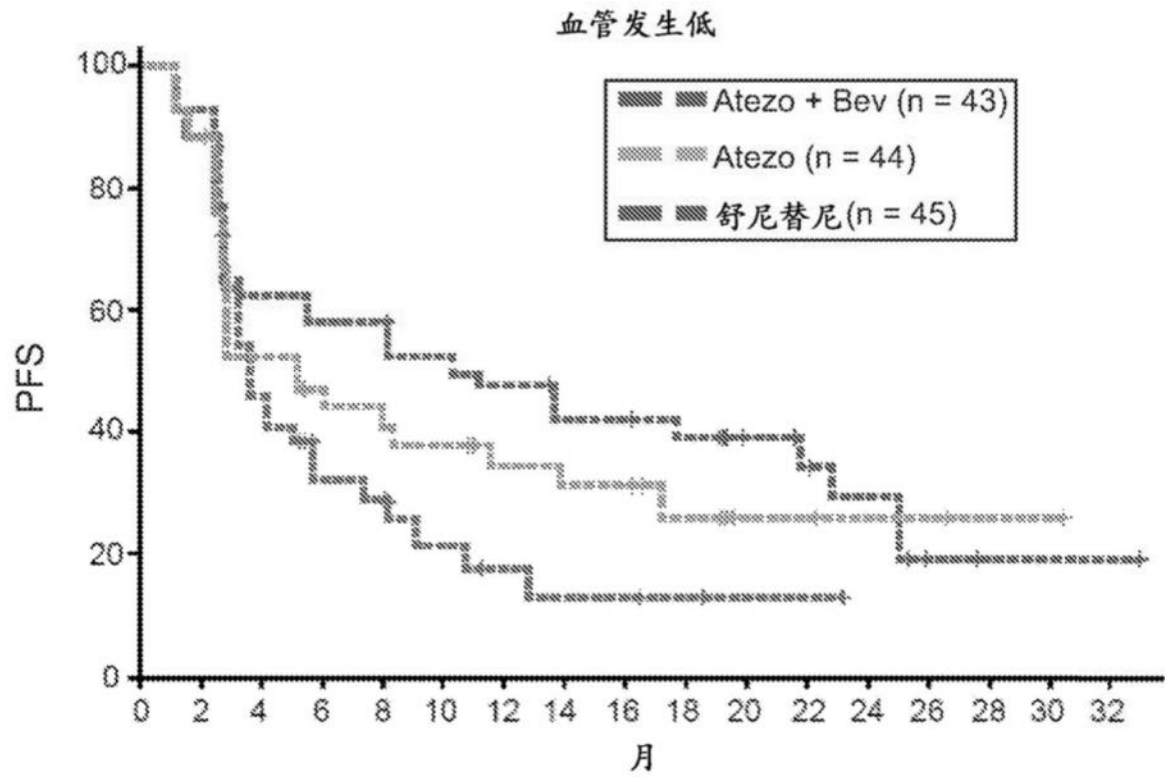


图29A

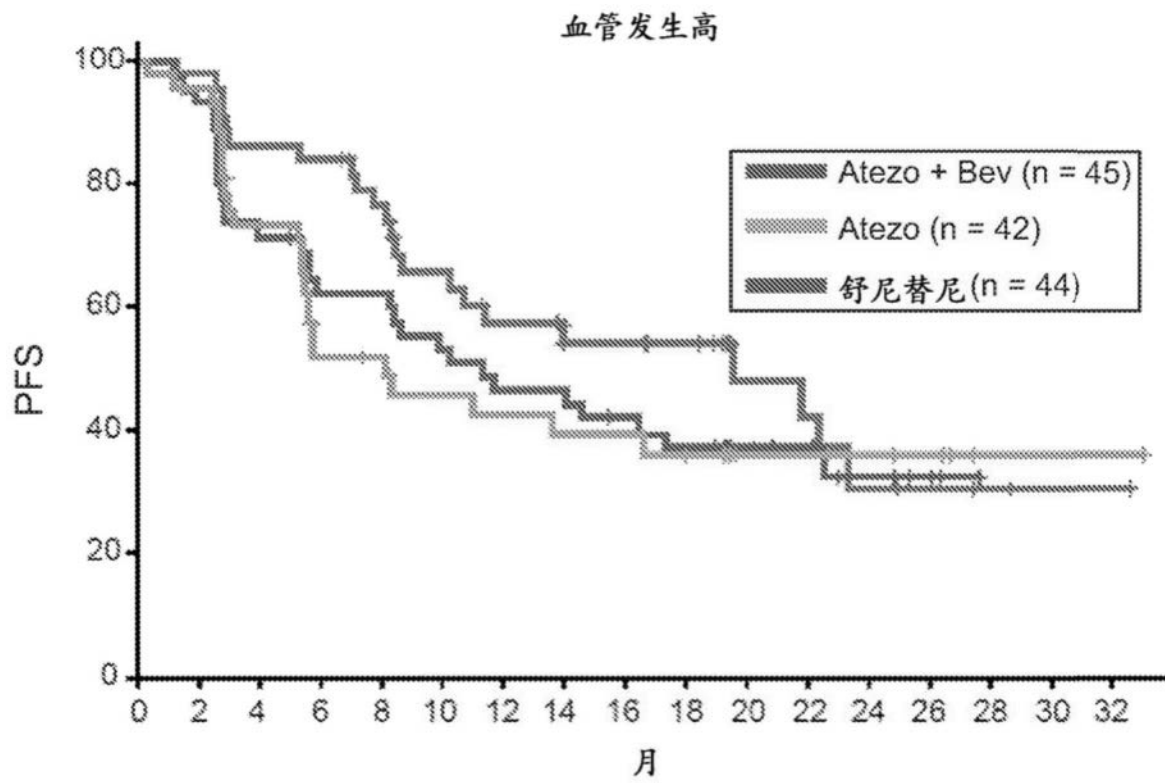


图29B

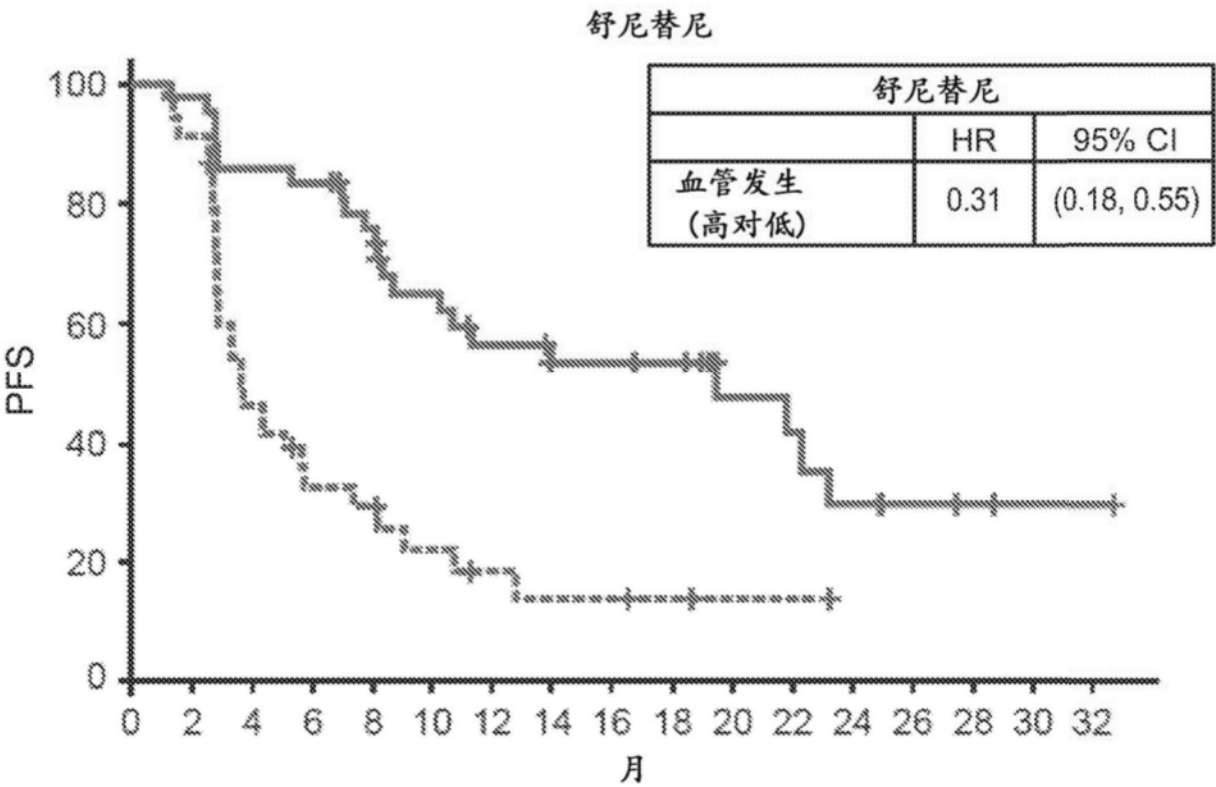


图30A

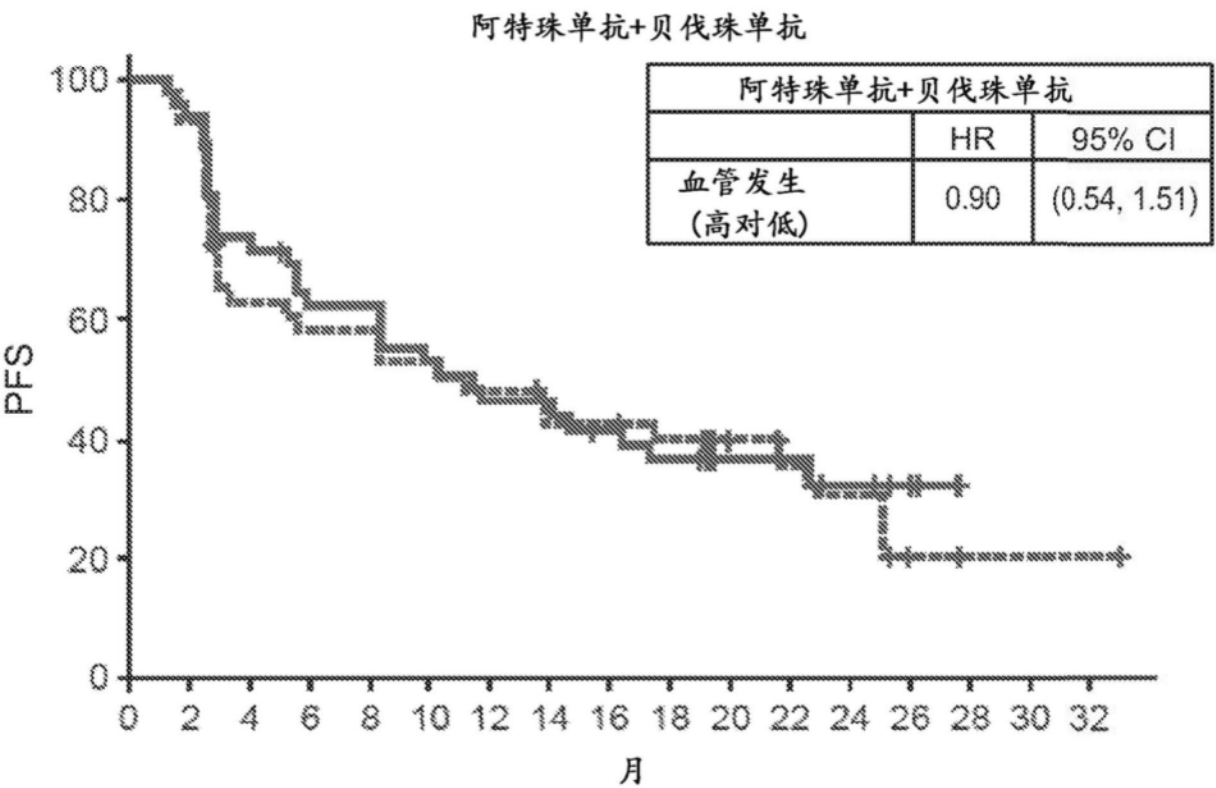


图30B

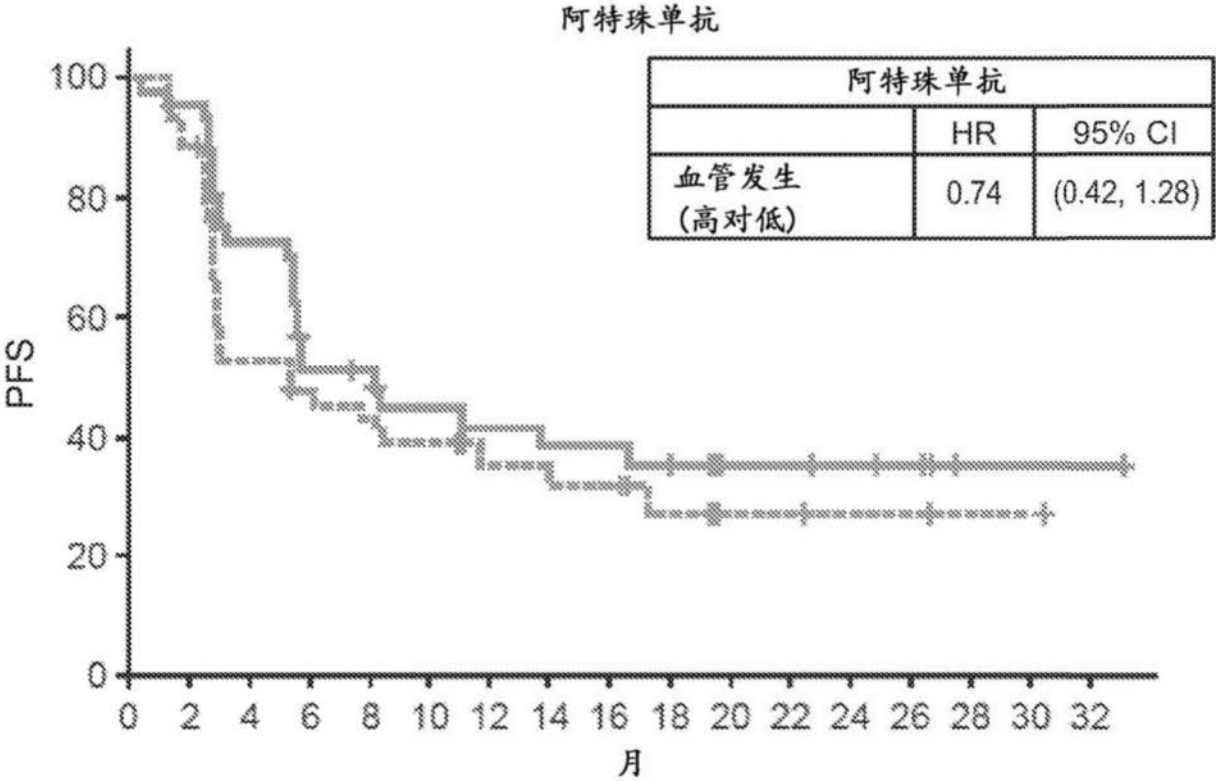


图30C

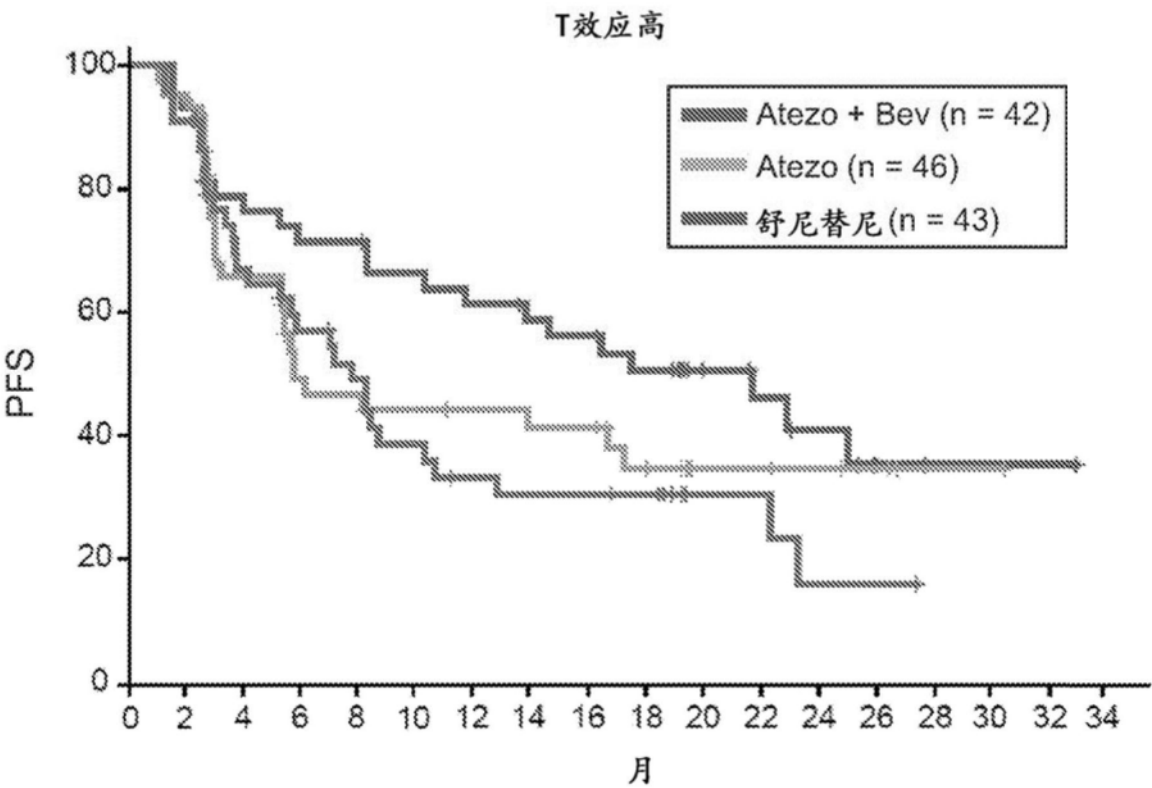


图31A

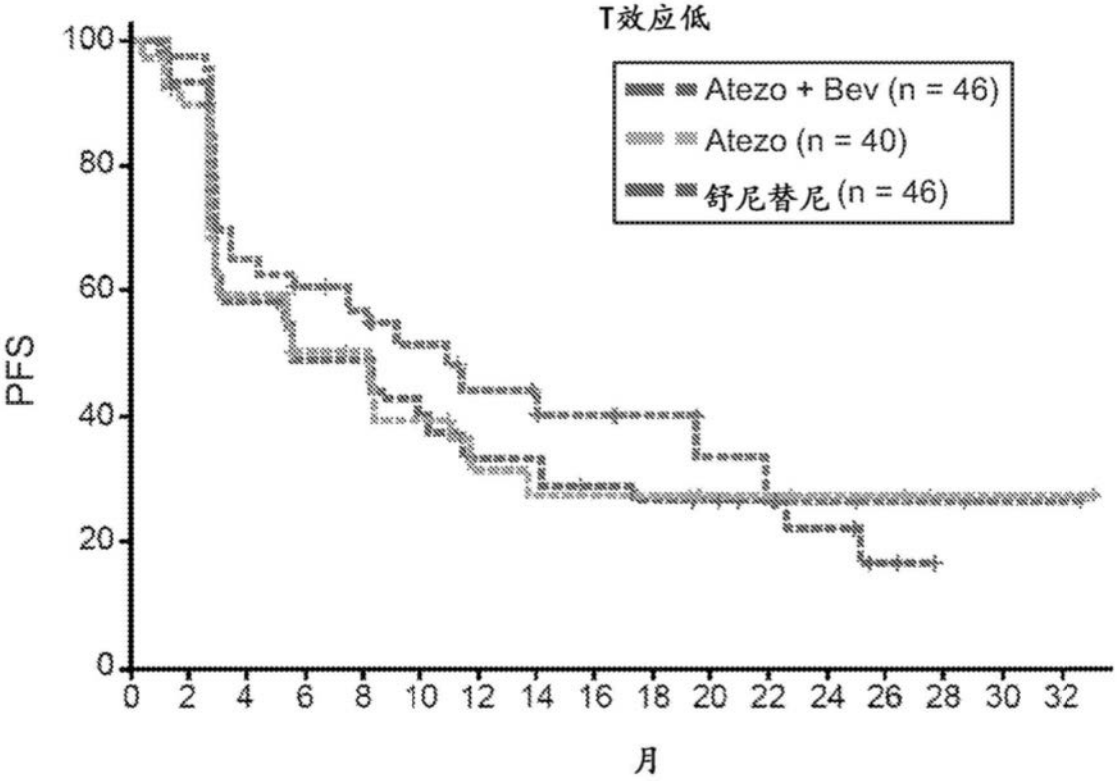


图31B

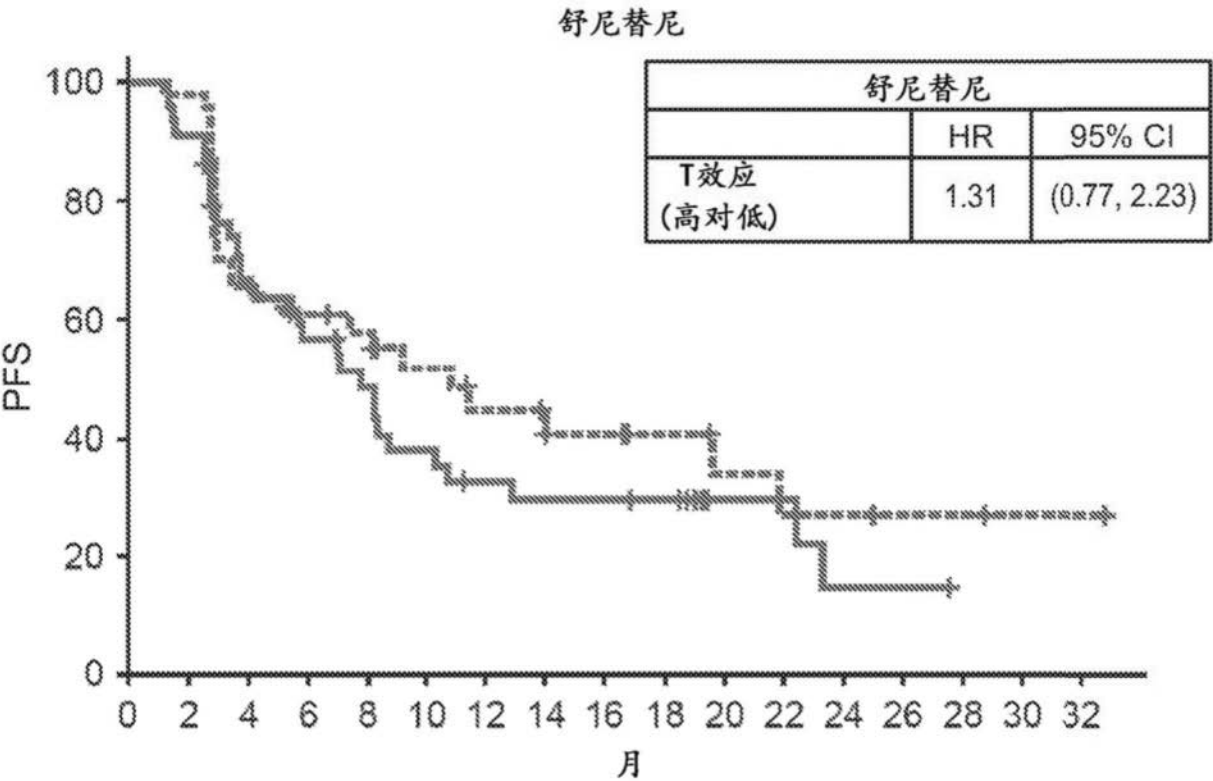


图32A

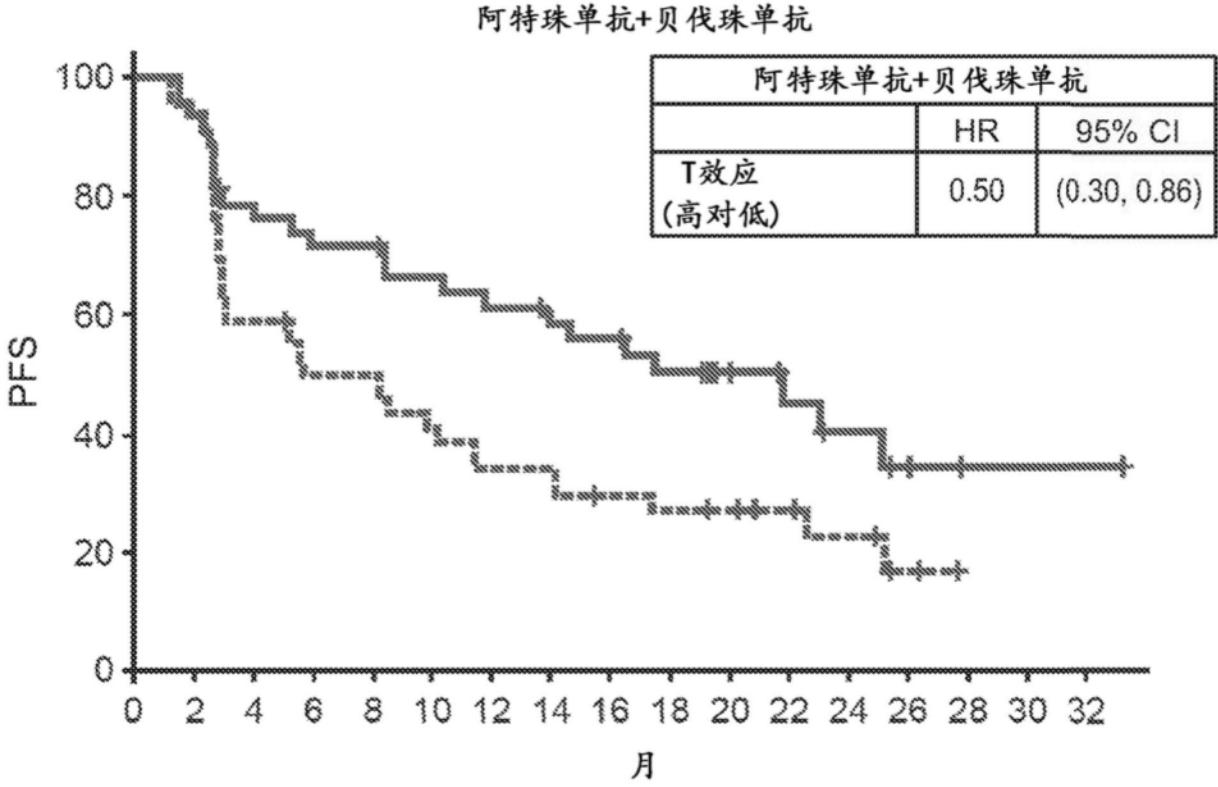


图32B

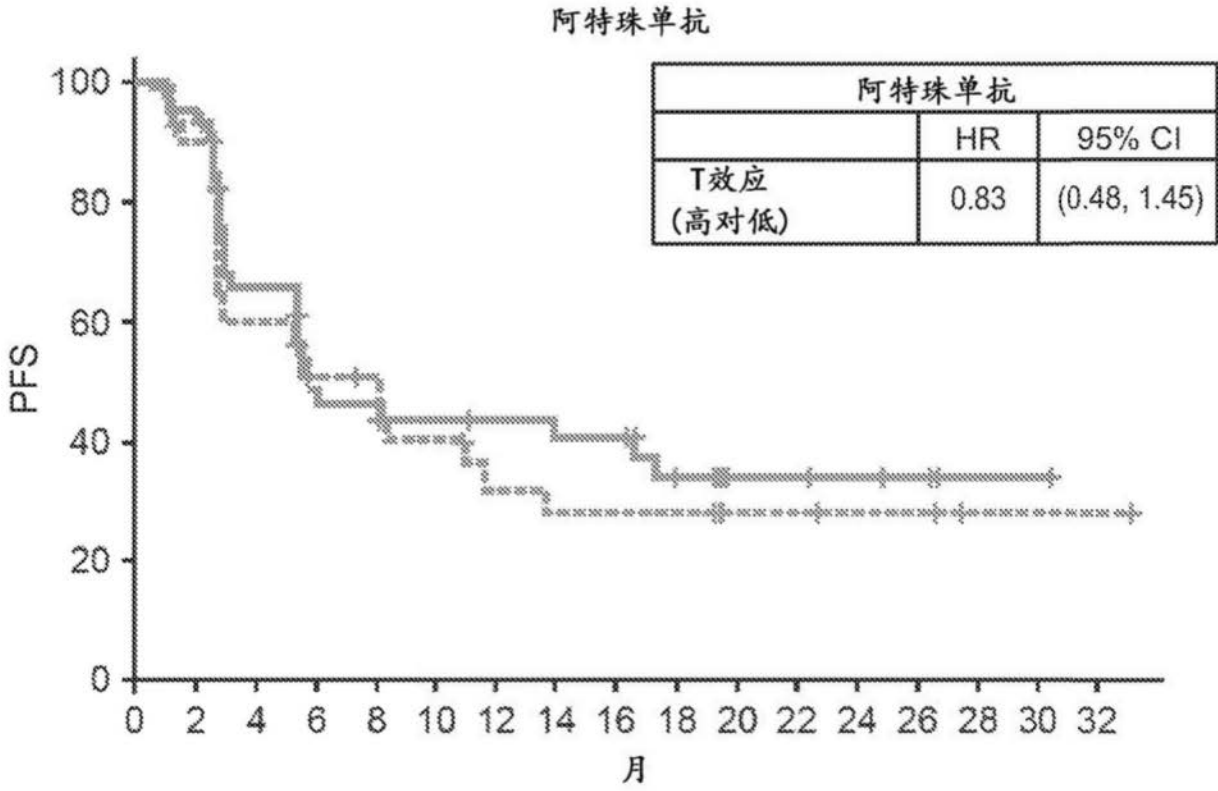


图32C

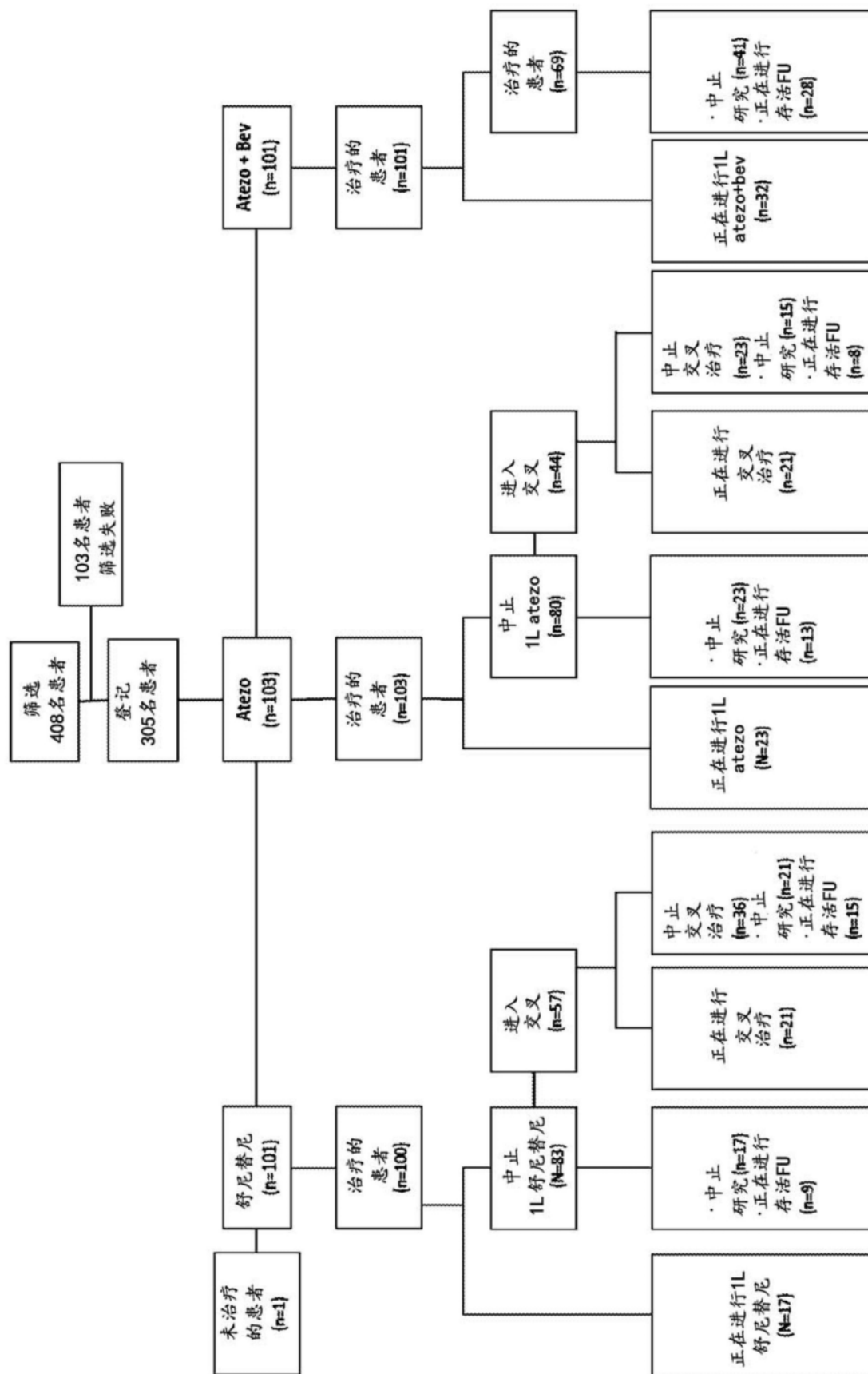


图33

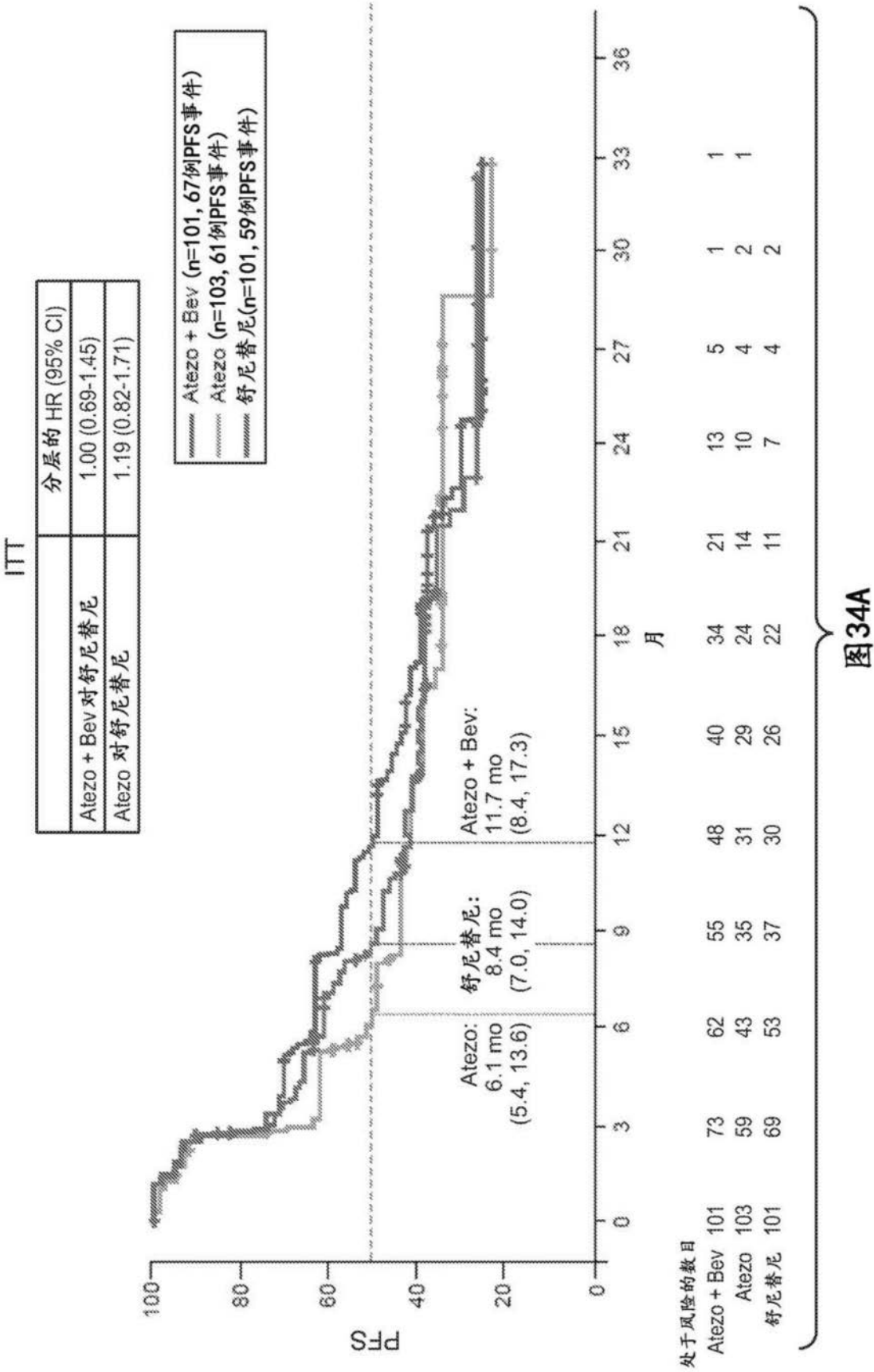


图34A

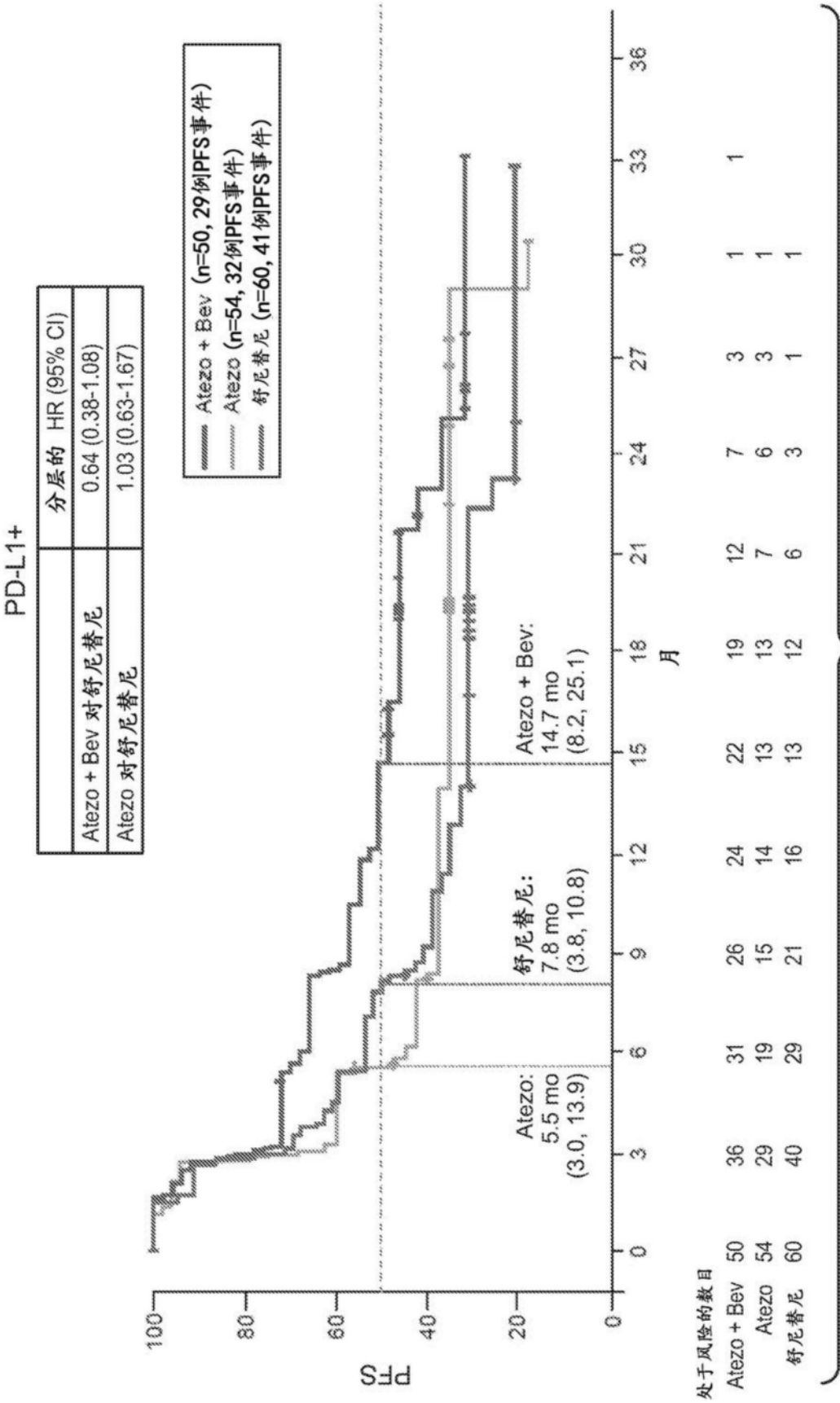


图34B

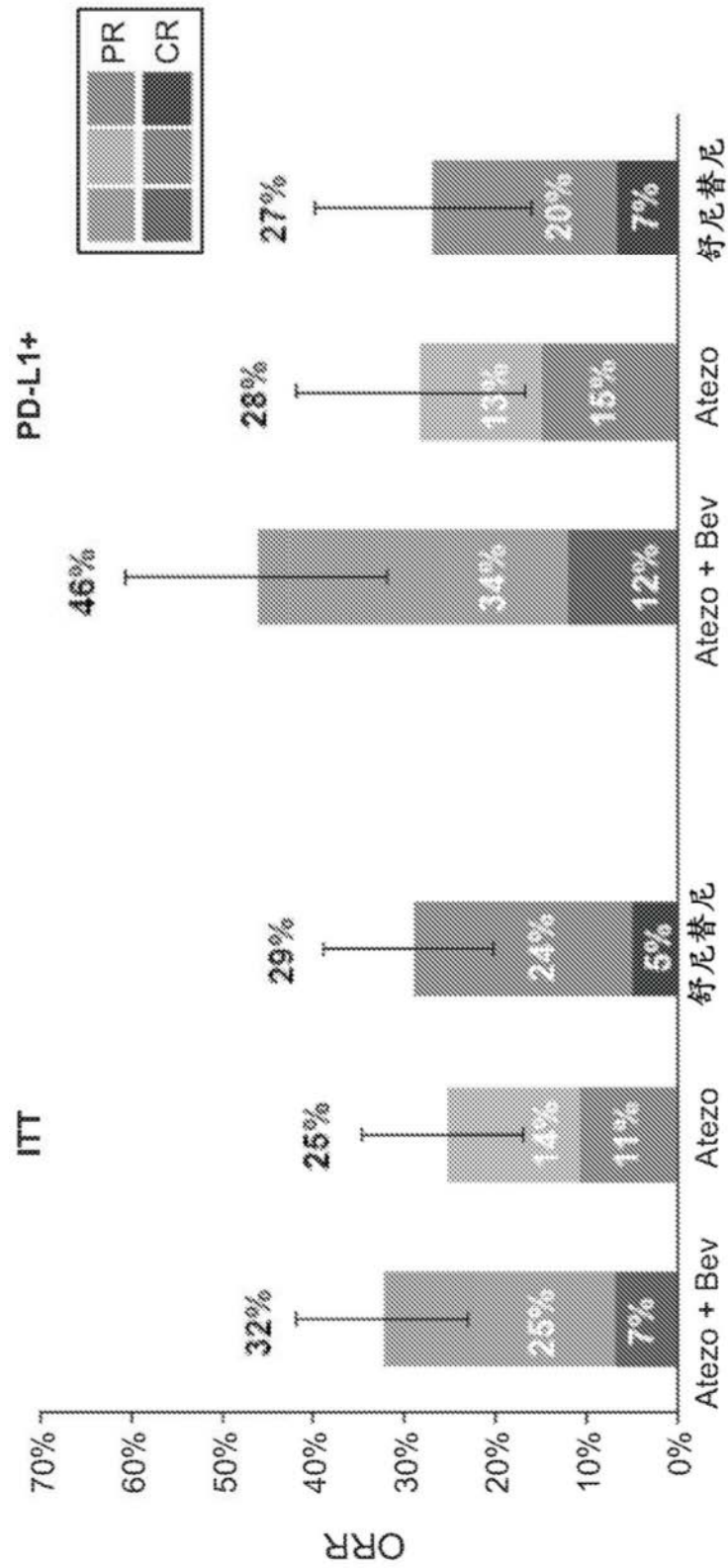


图34C

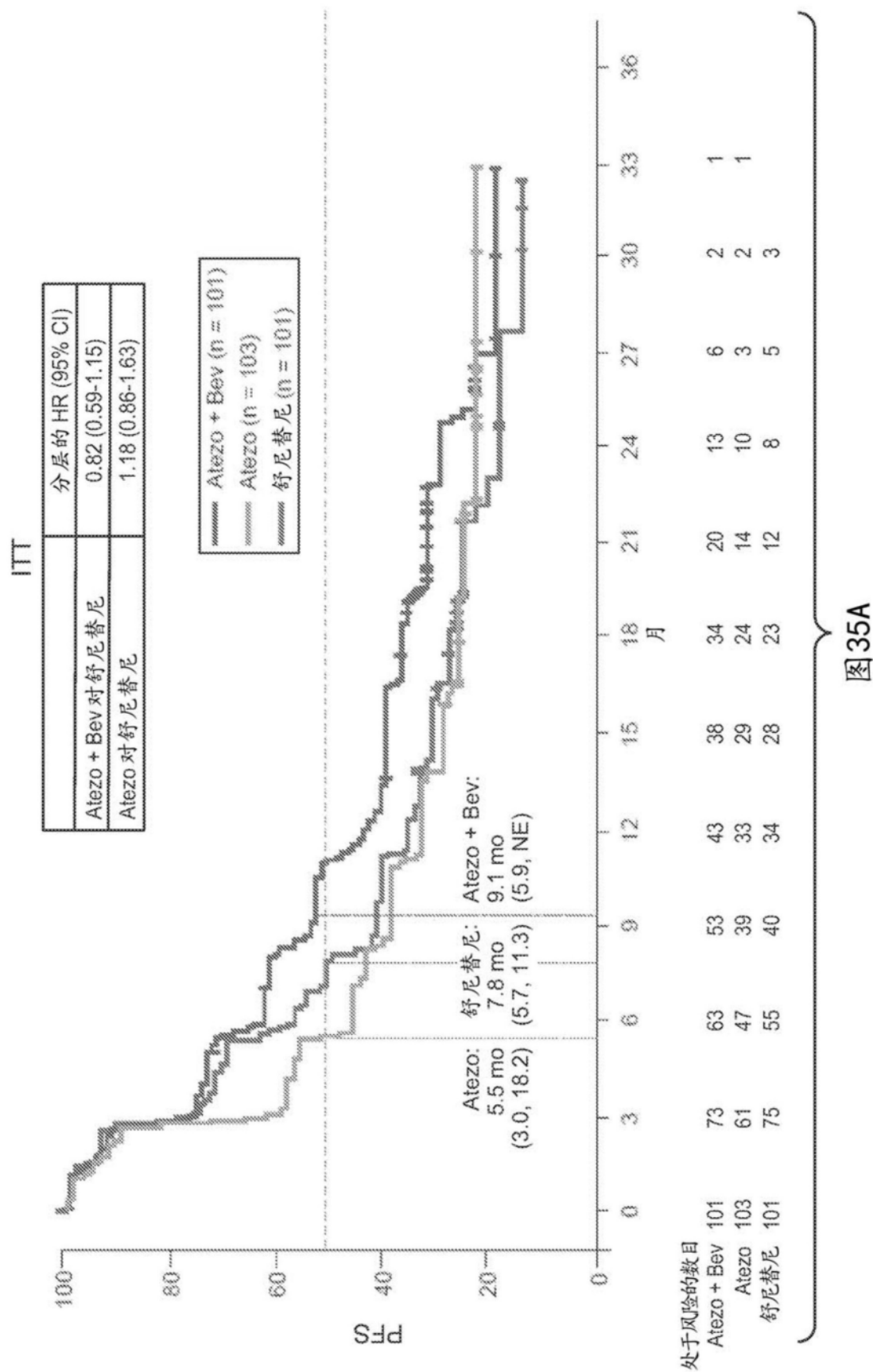


图35A

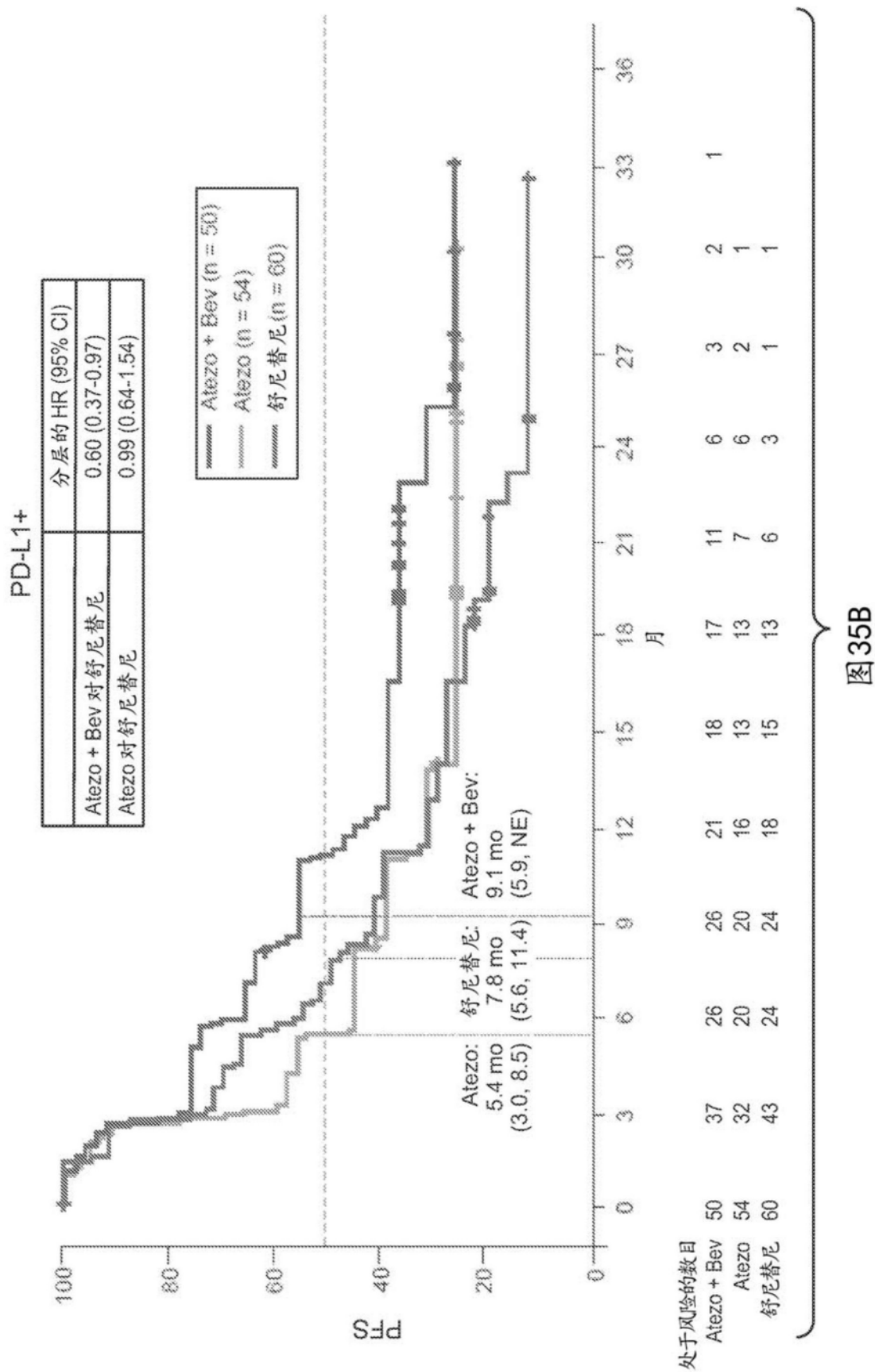


图35B

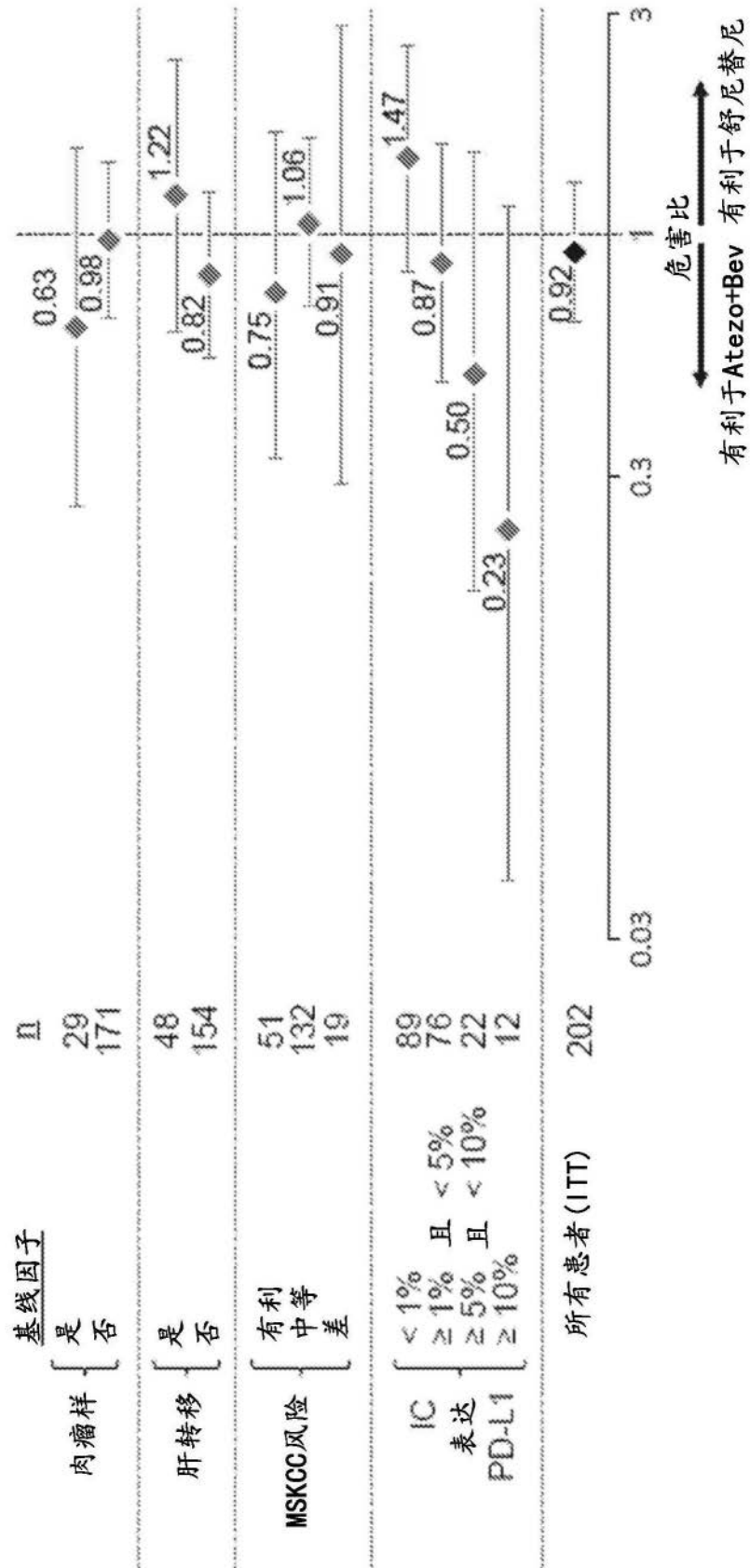


图36A

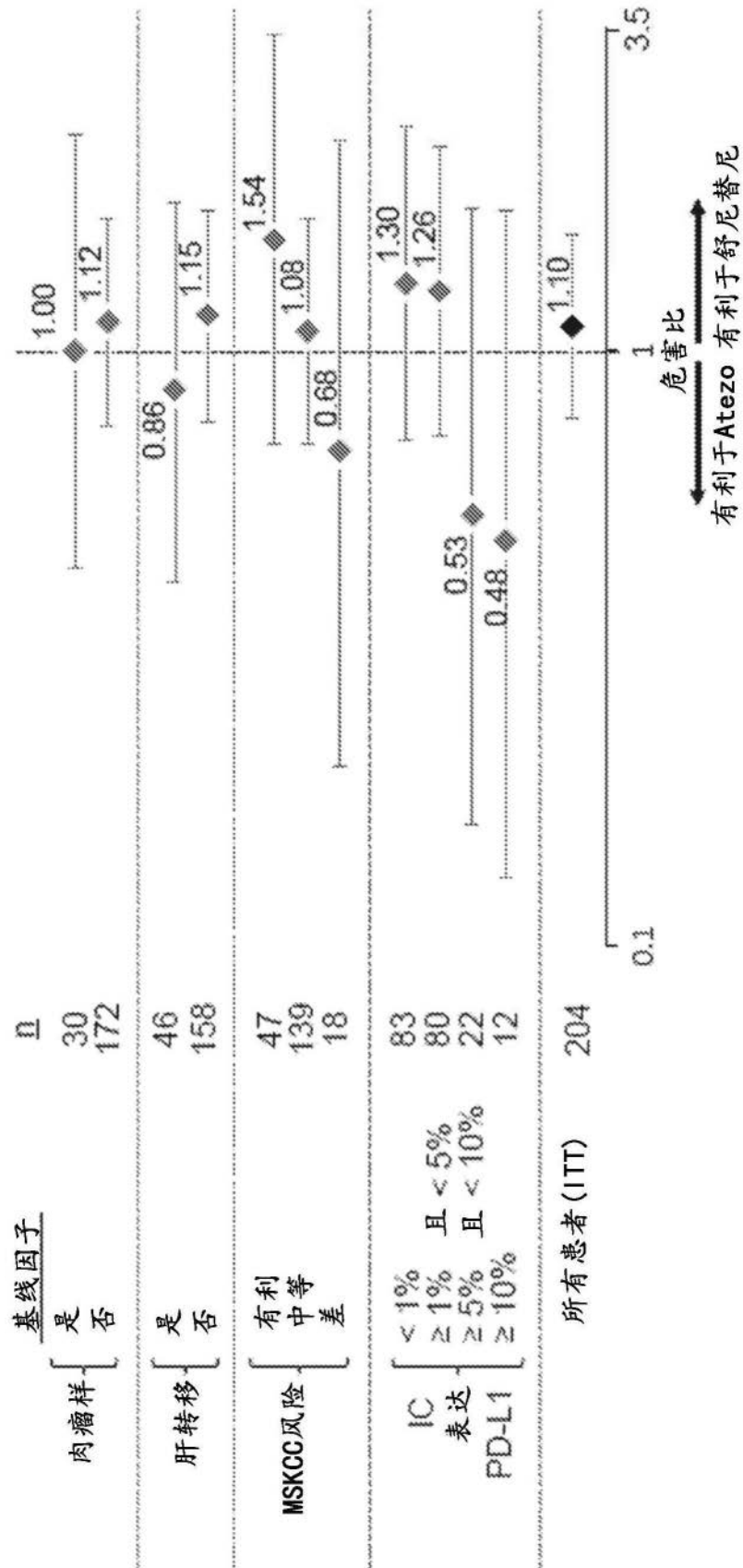


图36B

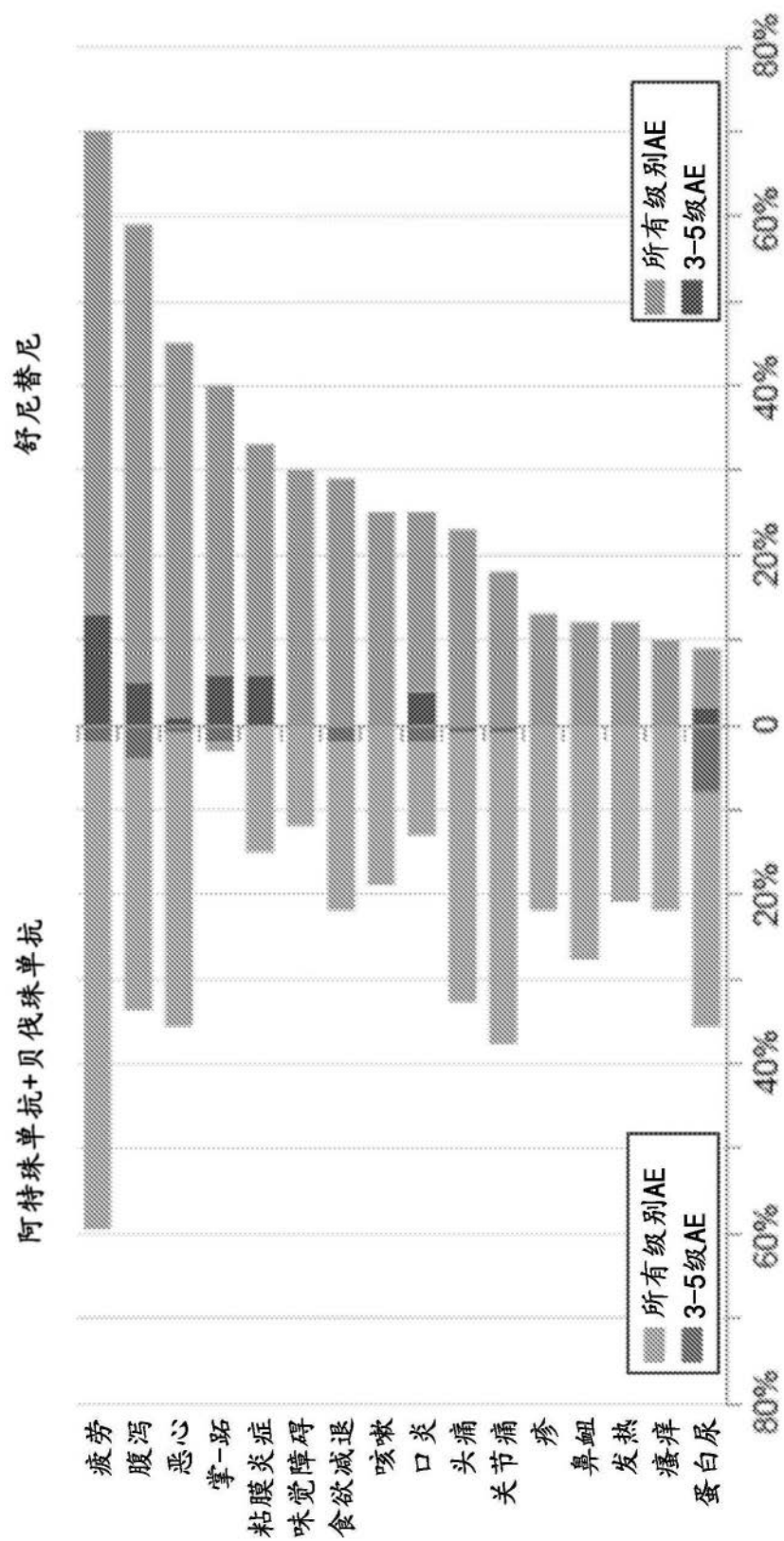


图37A

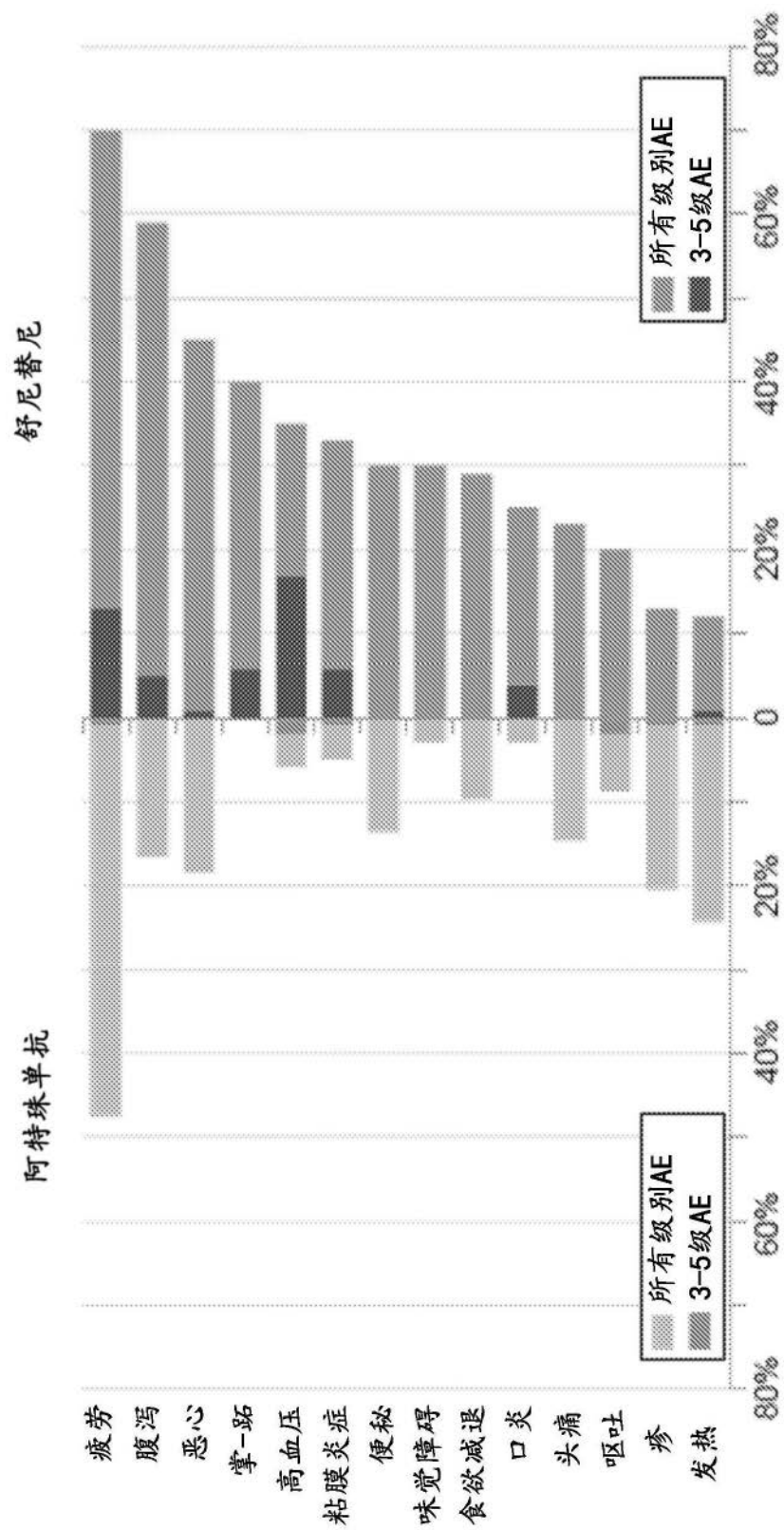


图37B

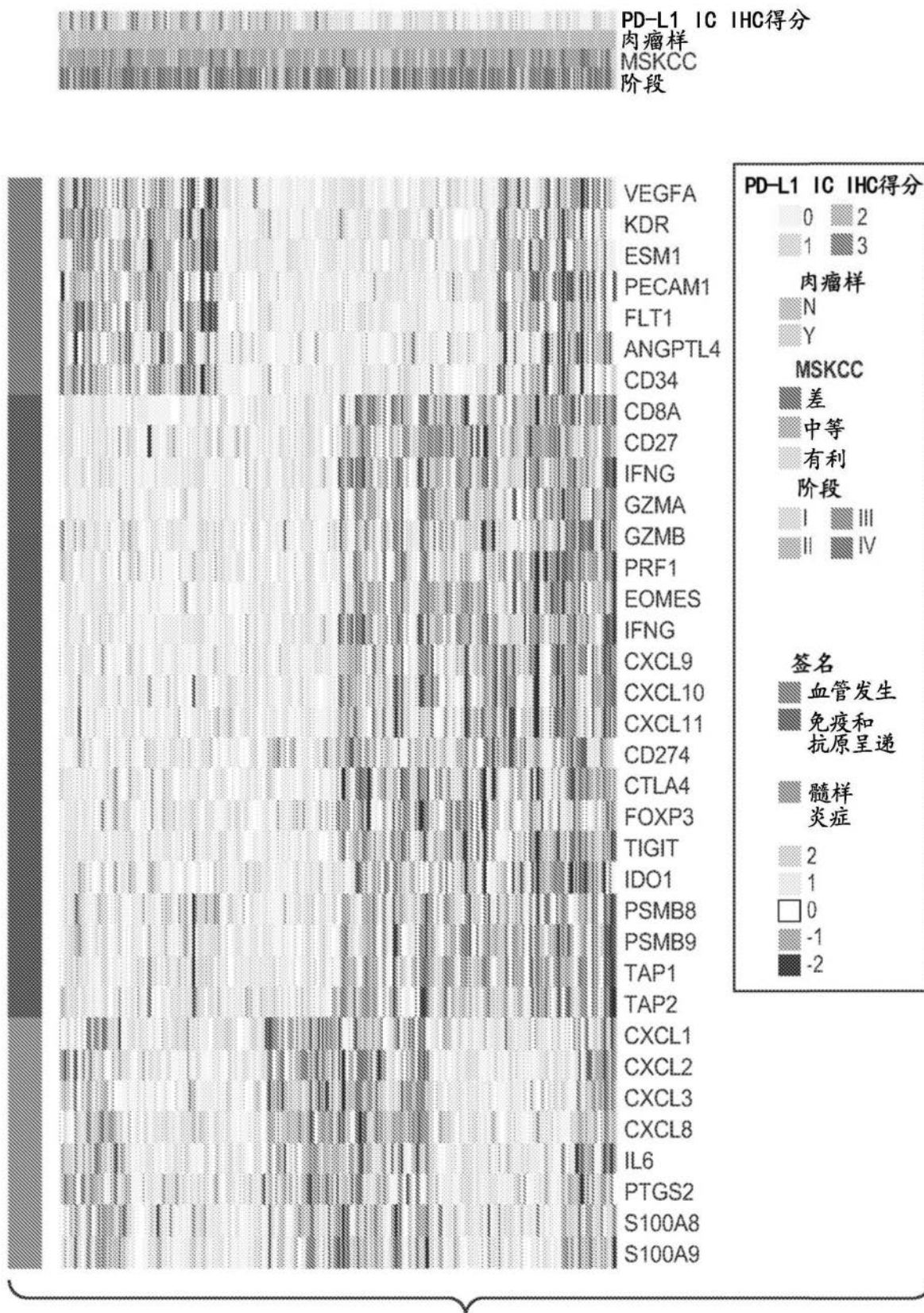


图38A

图38A

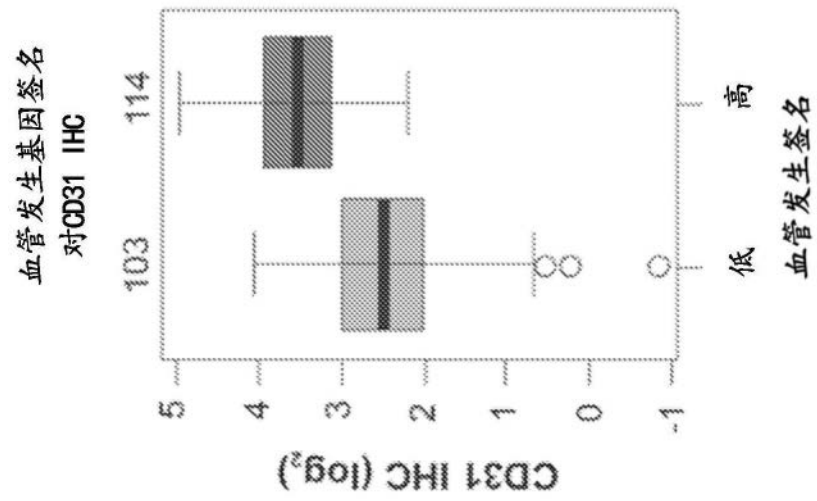


图38B

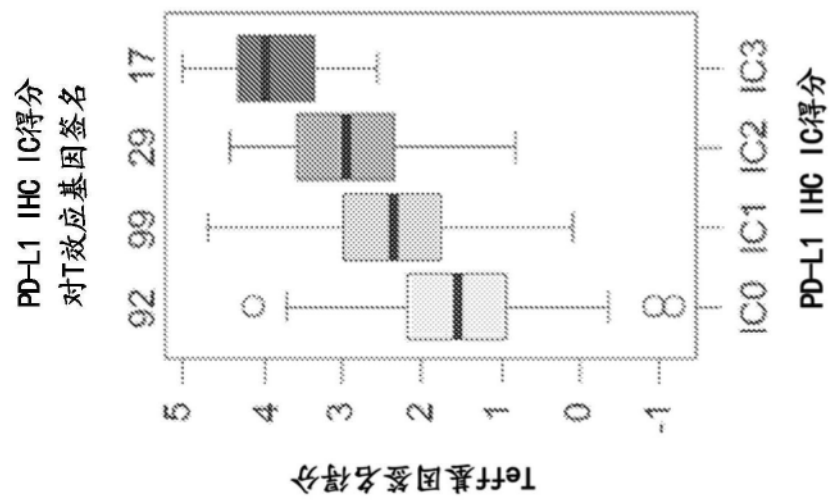


图38C

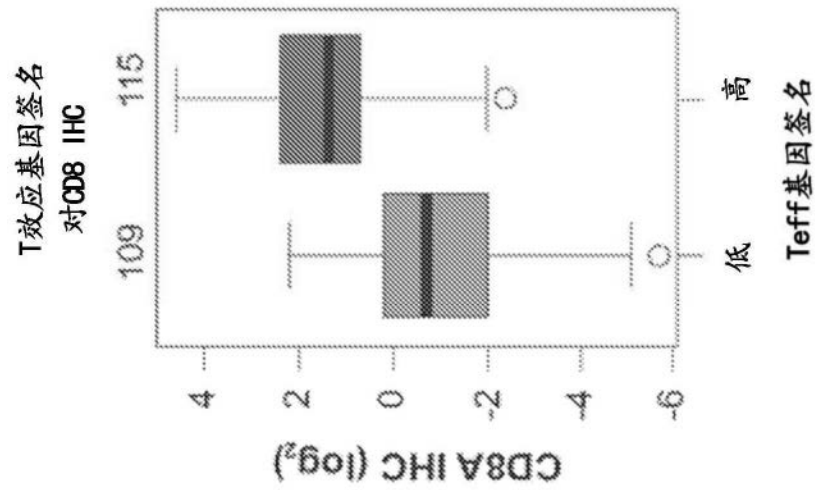


图38D

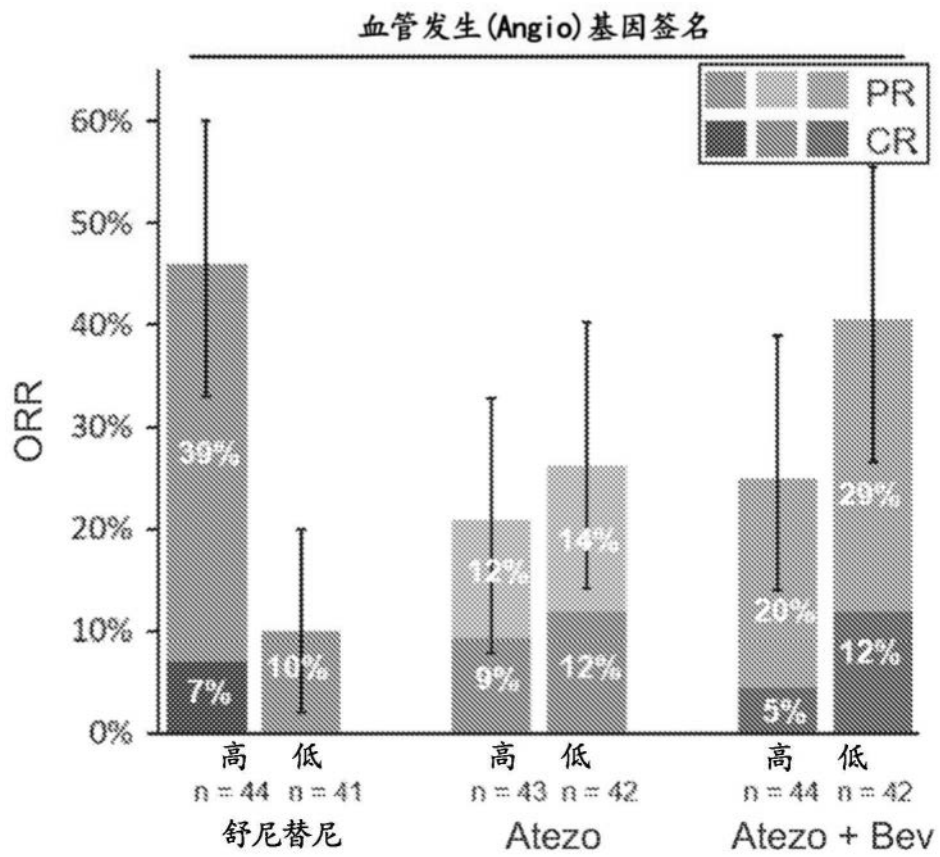


图38E

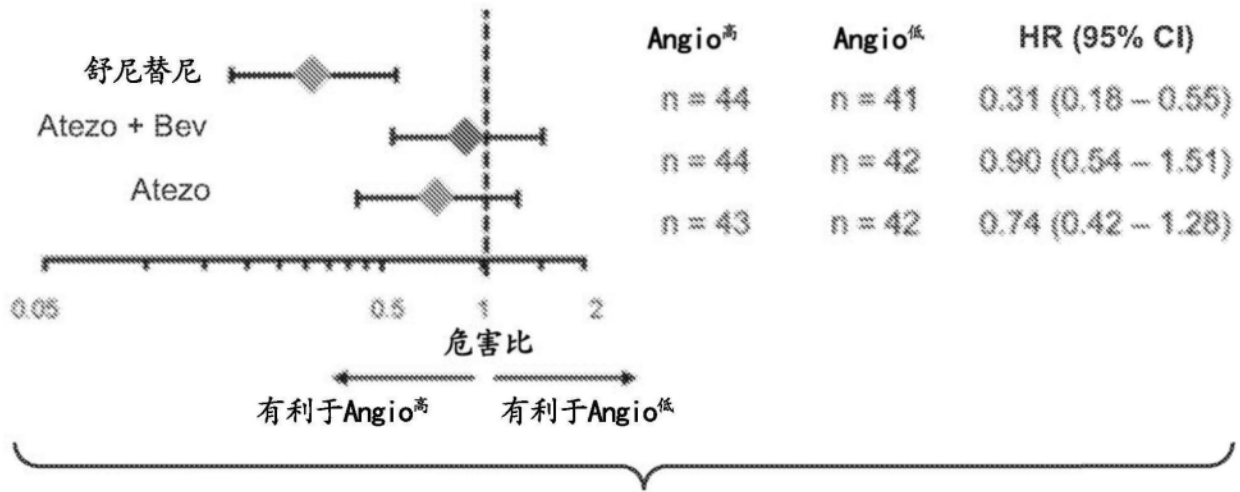


图38F

图38F

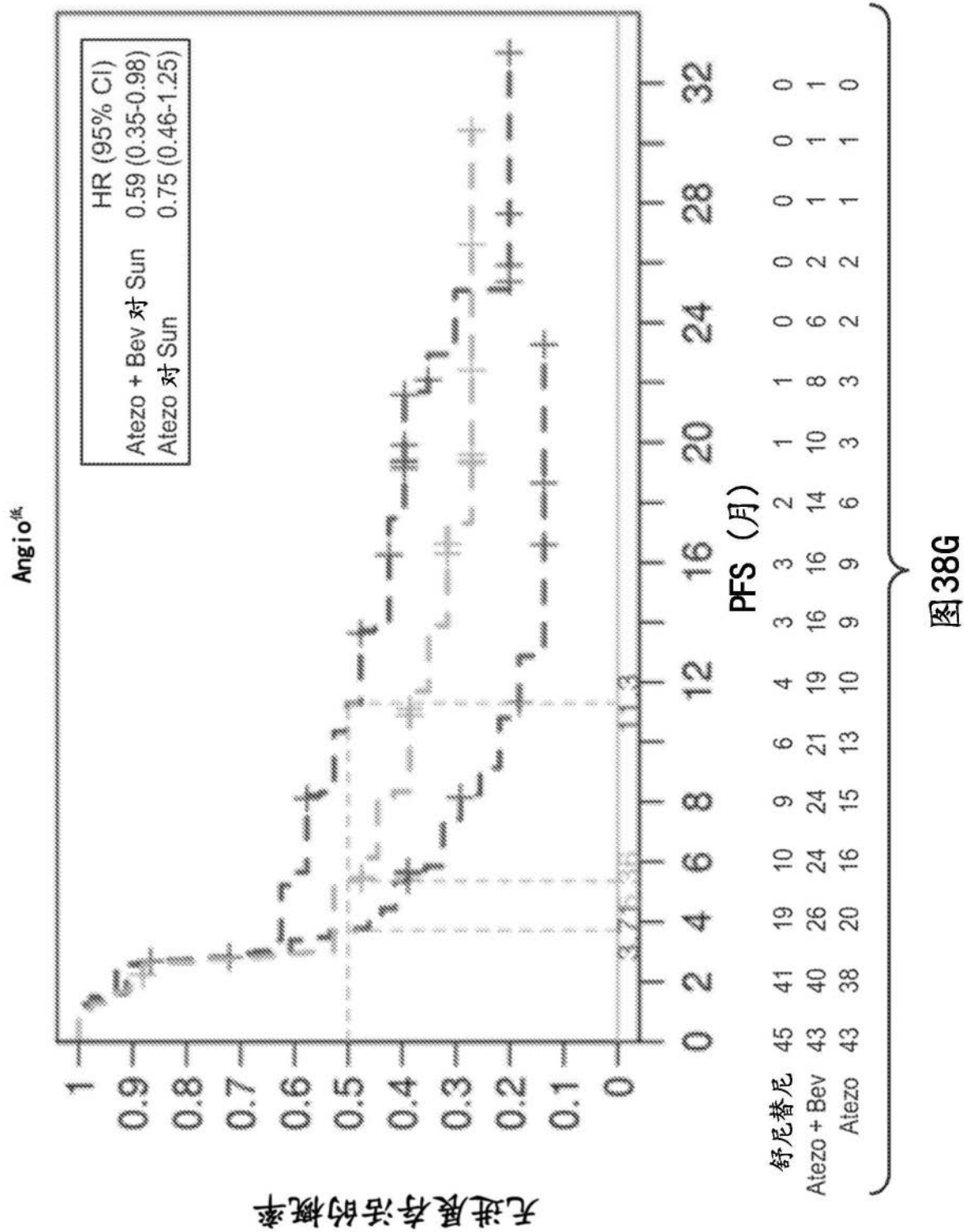


图38G

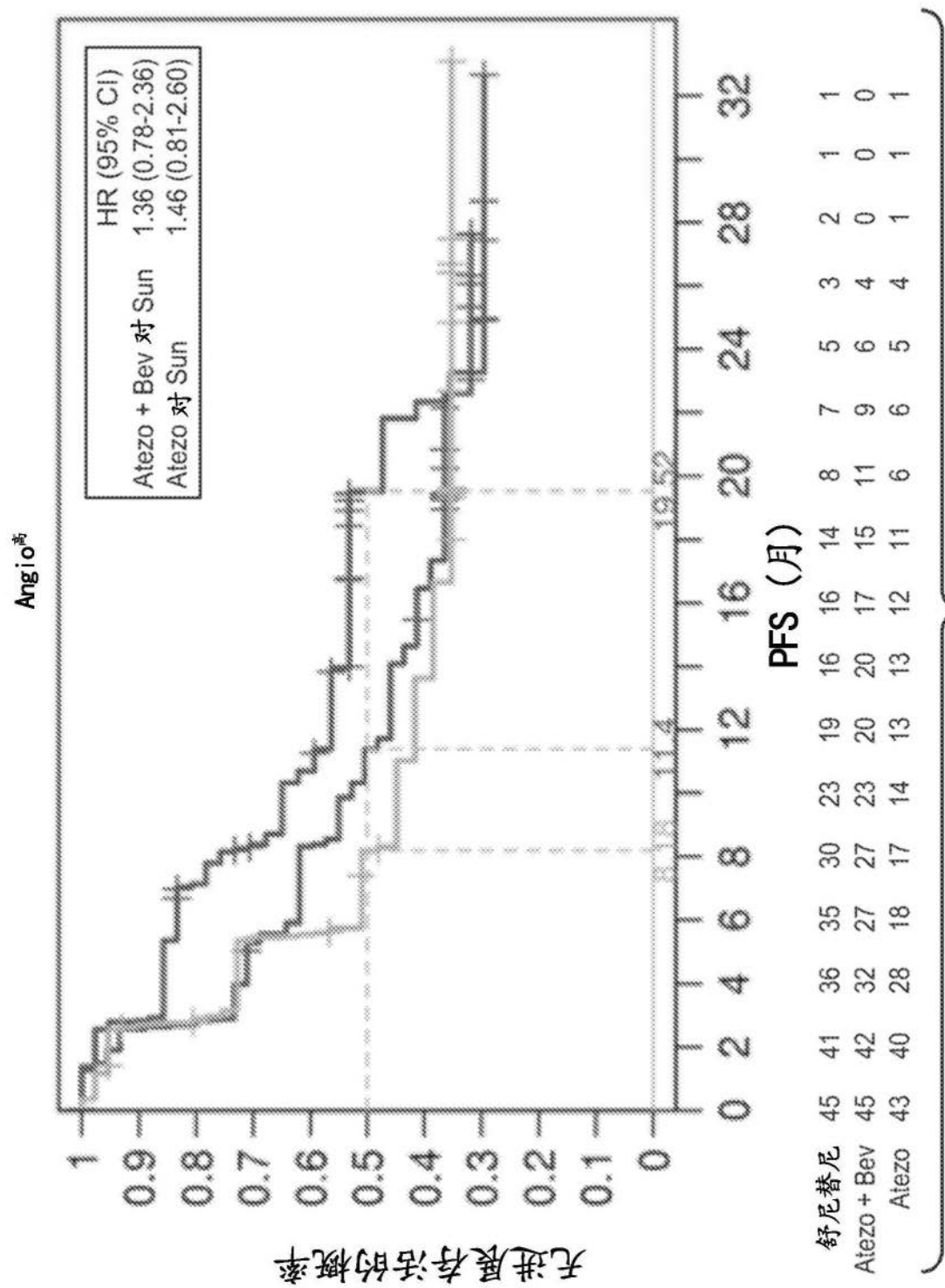


图 38H

图38H

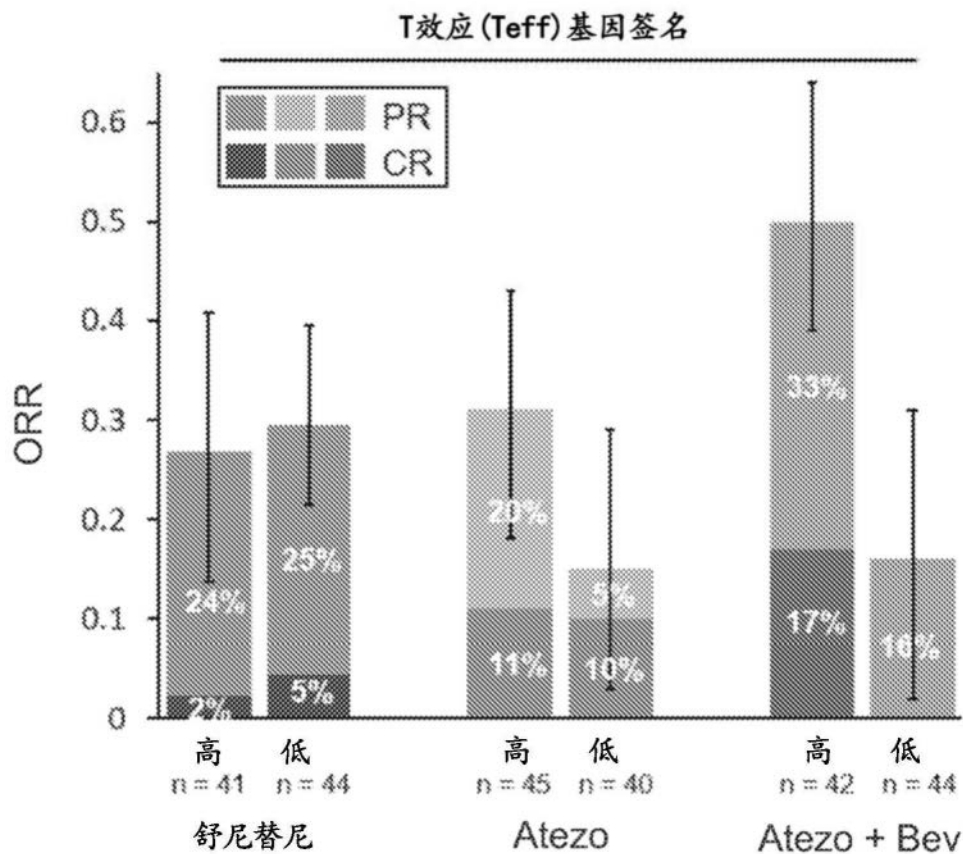


图38I

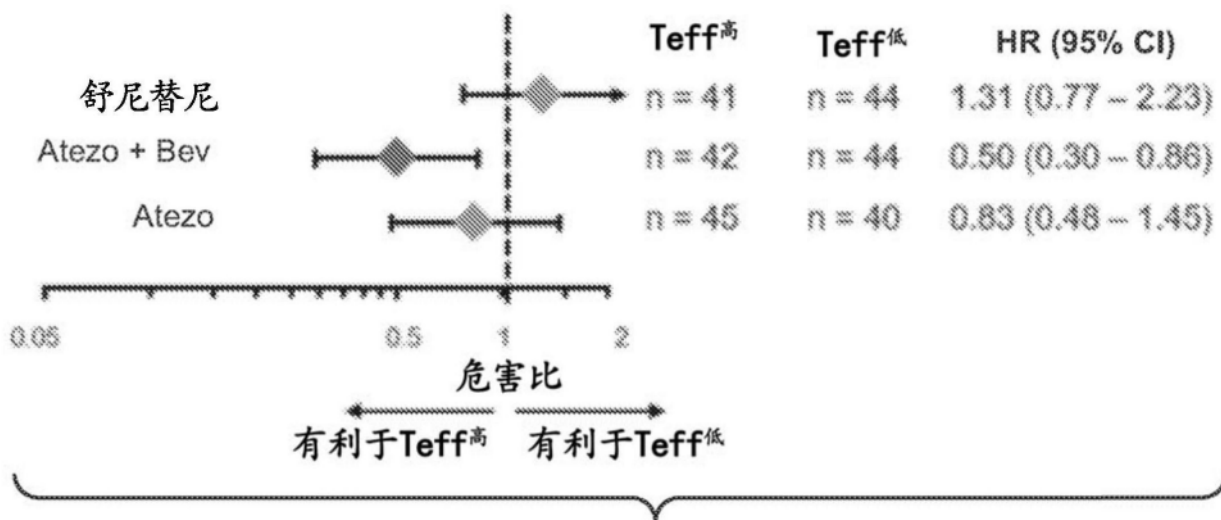


图38J

图38J

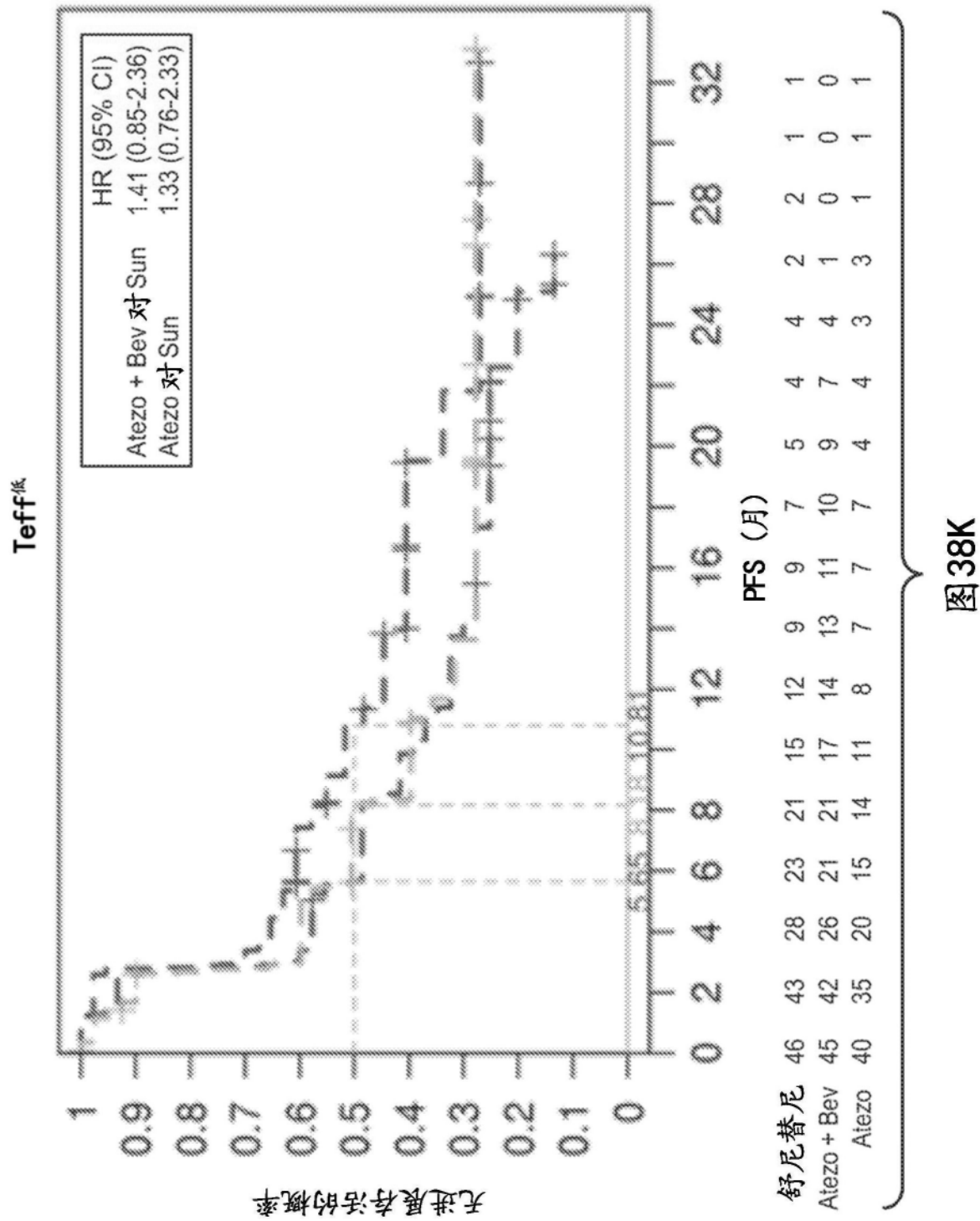


图38K

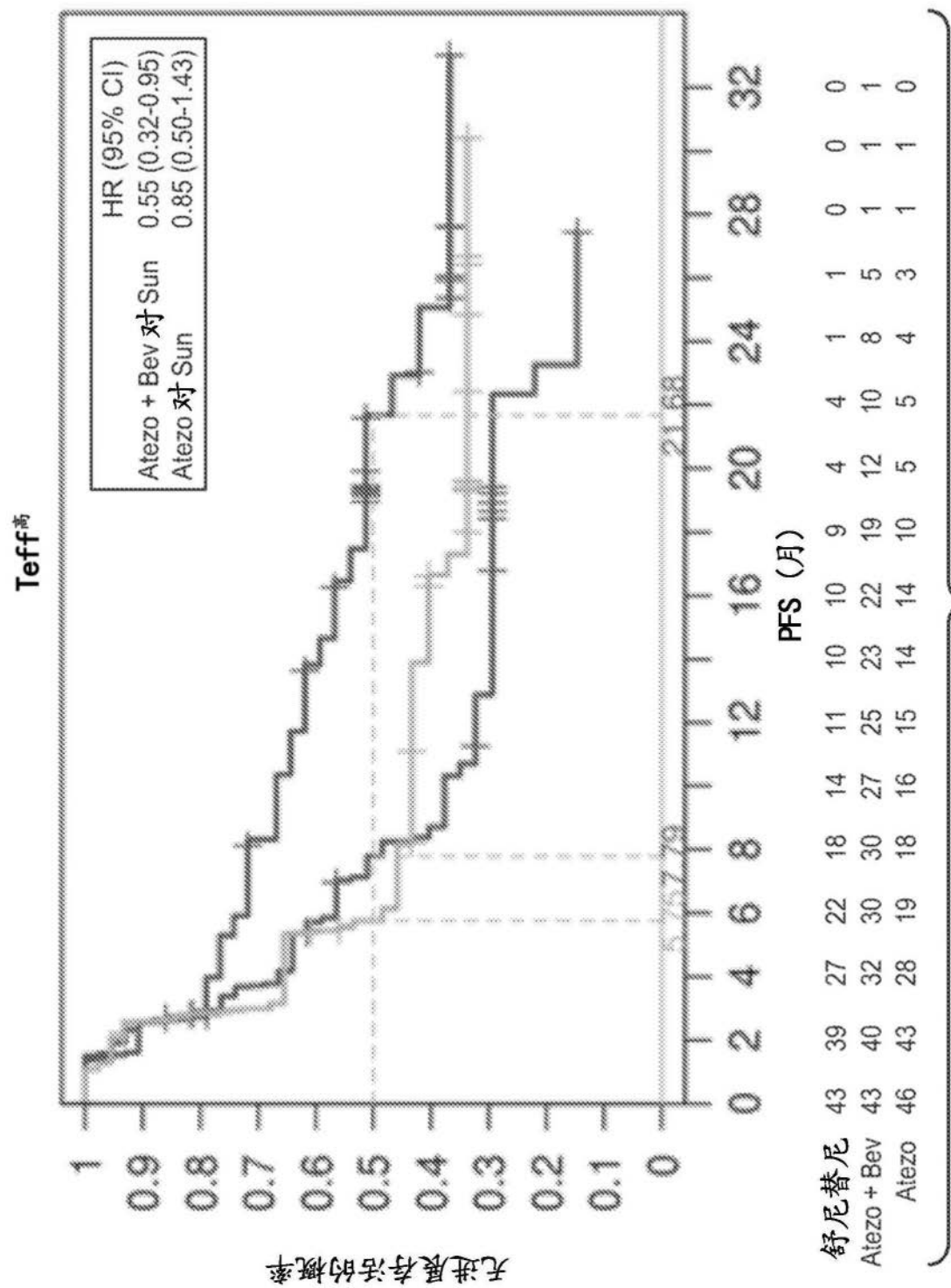


图38L

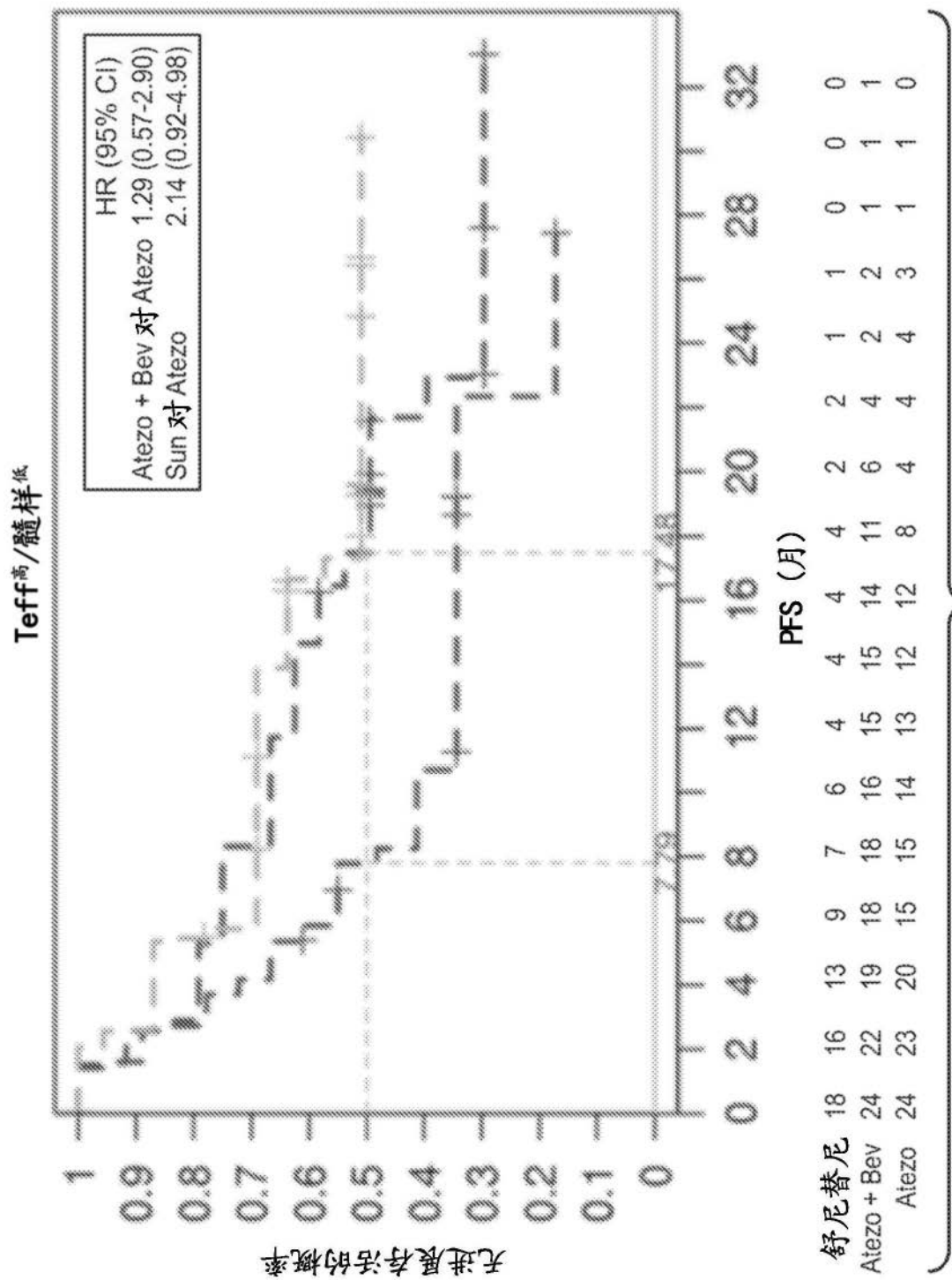


图38M

图38M

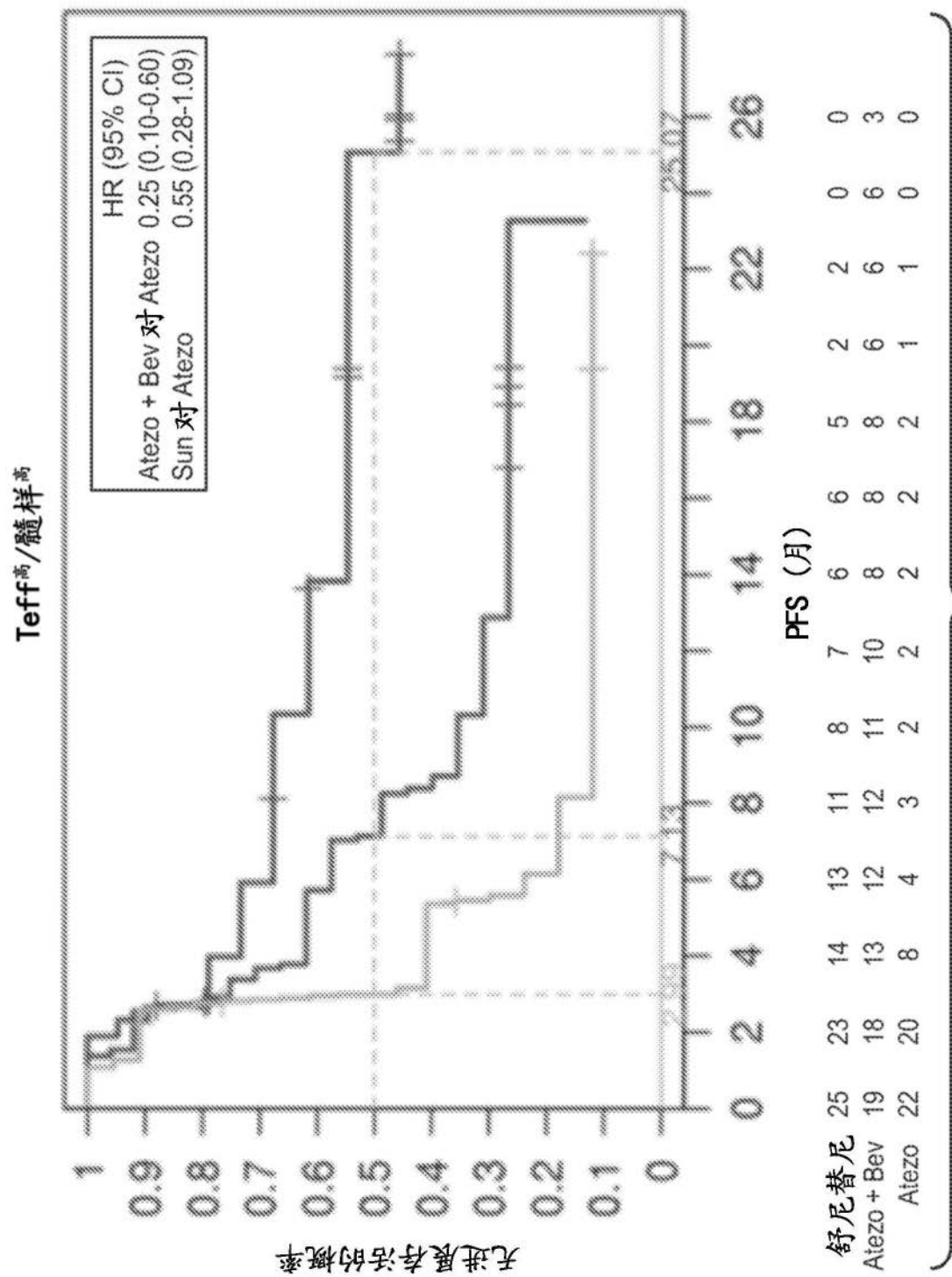


图38N

图38N