發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

治療性RNA

THERAPEUTIC RNA

【技術領域】

【0001】 本申請案主張 2017 年 2 月 28 日申請之美國臨時申請案第 62/464,981 號、2017 年 12 月 12 日申請之美國臨時申請案第 62/597,527 號及 2017 年 8 月 23 日申請之歐洲專利申請案第 17306089.8 號之優先權，其所有均以全文引用之方式併入。

【先前技術】

【0002】 本發明係關於治療實體腫瘤之治療性 RNA 之領域。美國國家癌症研究所將實體腫瘤定義為通常不含有囊腫或液體區域之異常組織塊體。實體腫瘤包括良性及惡性(癌性)肉瘤、癌瘤及淋巴瘤，且可物理地位於任何組織或器官中，包括腦、卵巢、乳房、結腸及其他組織。癌症通常分成兩個主要類型：實體腫瘤癌症及血液學(血液)癌症。據估計，每年在美國診斷出多於 150 萬癌症病例，且每年在美國多於 500,000 人死於癌症。

【0003】 實體腫瘤癌症尤其難以治療。目前治療包括手術、放射線療法、免疫療法及化學療法。單獨手術對於小型局部腫瘤可為適當治療，但大型侵襲性腫瘤及大部分轉移性惡性腫瘤通常不能手術切除。諸如放射線療法及化學療法之其他常用治療與非所需副作用及對健康細胞之破壞相關聯。

【0004】 儘管手術及目前療法有時能夠殺死大多數實體腫瘤，但額外細胞(包括潛在地癌症幹細胞)可能在療法下存活。隨著時間推移，此等細胞

可形成導致癌症復發之新的腫瘤。不管進行多重習知療法，但許多實體腫瘤類型之無病存活率小於 25%。對多重療法具有抗性或在療法之後復發之實體腫瘤甚至更難以治療，且長期存活率小於 10%。

【0005】 本文中揭示可克服治療實體腫瘤中之當前缺點之組成物、用途及方法。投與本文中揭示之治療性 RNA 可減小腫瘤大小、延長存活時間及/或防止腫瘤之癌轉移及/或復發。

【發明內容】

具體例 1. 一種組成物，其包含以下：RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及 RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 GM-CSF 蛋白質。

具體例 2. 如具體例 1 之組成物，其進一步包含編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質的 RNA。

具體例 3. 如具體例 1 之組成物，其進一步包含編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IL-2 蛋白質的 RNA。

具體例 4. 如具體例 1 之組成物，其進一步包含編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IFNα2b 蛋白質的 RNA。

具體例 5. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IL-12sc

蛋白質；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 GM-CSF 蛋白質；以及

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IFNα2b 蛋白質。

具體例 6. 如具體例 5 之組成物，其進一步包含編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質的 RNA。

具體例 7. 如具體例 5 之組成物，其進一步包含編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IL-2 蛋白質的 RNA。

具體例 8. 如具體例 1 至 7 中任一項之組成物，其中，至少一個 RNA 包含替代至少一個尿苷之修飾核鹼基。

具體例 9. 如具體例 1 至 7 中任一項之組成物，其中，各 RNA 包含替代各尿苷之修飾核鹼基。

具體例 10. 如具體例 8 至 9 中任一項之組成物，其中，該修飾核鹼基為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

具體例 11. 如具體例 10 之組成物，其中，該修飾核鹼基為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

具體例 12. 如具體例 1 至 11 中任一項之組成物，其中，至少一個 RNA 進一步包含 5'端帽(cap)。

具體例 13. 如具體例 1 至 11 中任一項之組成物，其中各 RNA 進一步

包含 5'端帽。

具體例 14. 如具體例 12 至 13 中任一項之組成物，其中，該 5'端帽為 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G。

具體例 15. 如具體例 1 至 14 中任一項之組成物，其中至少一個 RNA 進一步包含 5' UTR。

具體例 16. 如具體例 1 至 14 中任一項之組成物，其中各 RNA 進一步包含 5' UTR。

具體例 17. 如具體例 15 至 16 中任一項之組成物，其中，該 5' UTR 包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 2、4 或 6 之核苷酸，或與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之核苷酸。

具體例 18. 如具體例 1 至 17 中任一項之組成物，其中，至少一個 RNA 進一步包含 3' UTR。

具體例 19. 如具體例 1 至 17 中任一項之組成物，其中，各 RNA 進一步包含 3' UTR。

具體例 20. 如具體例 18 至 19 中任一項之組成物，其中，該 3' UTR 包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 8 之核苷酸，或與 SEQ ID NO: 8 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之核苷酸。

具體例 21. 如具體例 1 至 20 中任一項之組成物，其中，至少一個 RNA 進一步包含多腺苷酸尾(poly-A tail)。

具體例 22. 如具體例 1 至 20 中任一項之組成物，其中，各 RNA 進一步包含多腺苷酸尾。

具體例 23. 如具體例 21 至 22 中任一項之組成物，其中該多腺苷酸尾包

含至少 100 個核苷酸。

具體例 24. 如具體例 1 至 23 中任一項之組成物，其中至少一個 RNA 包含 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

具體例 25. 如具體例 1 至 23 中任一項之組成物，其中，各 RNA 包含 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

具體例 26. 如具體例 24 至 25 中任一項之組成物，其中，

a. 該 5' 端帽為 $m_2^{7,3'-O}Gppp(m_1^{2'-O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G；

b. 該 5' UTR 包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 2、4 或 6 之核苷酸，或與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之核苷酸；

c. 該 3' UTR 包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 8 之核苷酸，或與 SEQ ID NO: 8 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之核苷酸；以及

d. 該多腺苷酸尾包含至少 100 個核苷酸。

具體例 27. 一種用於治療或預防個體之癌症、減小腫瘤大小、預防處於緩解中之癌症復發或預防癌轉移之方法，其包含向個體投與如具體例 1 至 26 中任一項之組成物。

具體例 28. 一種用於治療或預防個體之癌症、減小腫瘤大小、預防處於緩解中之癌症復發或預防癌轉移之方法，其包含向個體投與：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致

性之核苷酸；以及

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸，

從而治療或預防個體之癌症、減小腫瘤大小、預防處於緩解中之癌症復發或預防癌轉移。

具體例 29. 如具體例 28 之方法，其進一步包含投與以下之 RNA，該 RNA 編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸。

具體例 30. 如具體例 28 之方法，其進一步包含投與以下之 RNA，該 RNA 編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸。

具體例 31. 如具體例 28 之方法，其進一步包含投與以下之 RNA，該 RNA 編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸。

具體例 32. 如具體例 28 之方法，其進一步包含投與以下之 RNA，該

RNA 編碼

a. 與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；以及

b. 與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸。

具體例 33. 如具體例 28 之方法，其進一步包含投與以下之 RNA，該 RNA 編碼

a. 與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；以及

b. 與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸。

具體例 34. 如具體例 27 至 33 中任一項之方法，其中，該癌症為肉瘤、

癌瘤或淋巴瘤。

具體例 35. 如具體例 27 至 33 中任一項之方法，其中，該癌症為實體腫瘤。

具體例 36. 如具體例 35 之方法，其中，該實體腫瘤在肺、結腸、卵巢、子宮頸、子宮、腹膜、睾丸、陰莖、舌、淋巴結、胰臟、骨、乳房、前列腺、軟組織、結締組織、腎臟、肝、腦、甲狀腺或皮膚中。

具體例 37. 如具體例 35 之方法，其中，該實體腫瘤為上皮腫瘤、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma；HL)、非何杰金氏淋巴瘤、前列腺瘤、卵巢瘤、腎細胞瘤、胃腸道瘤、肝瘤、結腸直腸瘤、血管瘤、間皮瘤、胰臟瘤、乳房瘤、肉瘤、肺瘤、結腸瘤、腦瘤、黑色素瘤、小細胞肺瘤、神經母細胞瘤、睾丸瘤、癌瘤、腺癌、神經膠質瘤、精細胞癌瘤、視網膜母細胞瘤或骨肉瘤。

具體例 38. 如具體例 27 至 37 中任一項之方法，其中，該組成物為腫瘤內或腫瘤周圍投與。

具體例 39. 如具體例 38 之方法，其中，經注射腫瘤及未注射腫瘤在腫瘤內或腫瘤周圍注射至第一腫瘤中或附近之後在大小上均減小。

具體例 40. 如具體例 27 至 39 中任一項之方法，其中，該個體為人類。

具體例 41. 如具體例 27 至 40 中任一項之方法，其中，亦投與另一療法。

具體例 42. 如具體例 41 之方法，其中，該其他療法為對腫瘤進行切除、割除或減積之手術。

具體例 43. 如具體例 41 之方法，其中，該其他療法為免疫療法、放射線療法或化學療法。

具體例 44. 如具體例 27 至 43 中任一項之方法，其中，至少一個 RNA

包含替代至少一個尿苷之修飾核鹼基。

具體例 45. 如具體例 27 至 43 中任一項之方法，其中各 RNA 包含替代各尿苷之修飾核鹼基。

具體例 46. 如具體例 44 至 45 中任一項之方法，其中，該修飾核鹼基為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

具體例 47. 如具體例 46 之方法，其中，該修飾核鹼基為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

具體例 48. 如具體例 27 至 47 中任一項之方法，其中至少一個 RNA 進一步包含 5'端帽。

具體例 49. 如具體例 27 至 47 中任一項之方法，其中各 RNA 進一步包含 5'端帽。

具體例 50. 如具體例 48 至 49 中任一項之方法，其中該 5'端帽為 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G。

具體例 51. 如具體例 27 至 50 中任一項之方法，其中，至少一個 RNA 進一步包含 5' UTR。

具體例 52. 如具體例 27 至 50 中任一項之方法，其中各 RNA 進一步包含 5' UTR。

具體例 53. 如具體例 51 至 52 中任一項之方法，其中，該 5' UTR 包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 2、4 或 6 之核苷酸，或與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之核苷酸。

具體例 54. 如具體例 27 至 54 中任一項之方法，其中至少一個 RNA 進一步包含 3' UTR。

具體例 55. 如具體例 27 至 54 中任一項之方法，其中，各 RNA 進一步

包含 3' UTR。

具體例 56. 如具體例 54 至 55 中任一項之方法，其中，該 3' UTR 包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 8 之核苷酸，或與 SEQ ID NO: 8 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之核苷酸。

具體例 57. 如具體例 27 至 56 中任一項之方法，其中，至少一個 RNA 進一步包含多腺苷酸尾。

具體例 58. 如具體例 27 至 56 中任一項之方法，其中，各 RNA 進一步包含多腺苷酸尾。

具體例 59. 如具體例 57 至 58 中任一項之方法，其中該多腺苷酸尾包含至少 100 個核苷酸。

具體例 60. 如具體例 27 至 59 中任一項之方法，其中至少一個 RNA 包含 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

具體例 61. 如具體例 27 至 59 中任一項之方法，其中，各 RNA 包含 5' 端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

具體例 62. 如具體例 60 至 61 中任一項之方法，其中，

a. 該 5' 端帽為 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G；

b. 該 5' UTR 包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 2、4 或 6 之核苷酸，或與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之核苷酸；

c. 該 3' UTR 包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 8 之核苷酸，或與 SEQ ID NO: 8 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之核苷酸；以及

d. 該多腺苷酸尾包含至少 100 個核苷酸。

具體例 63. 一種密碼子最佳化 DNA，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 11 具有至少 83%一致性之連續核苷酸。

具體例 64. 如具體例 63 之 DNA，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 11 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之連續核苷酸。

具體例 65. 一種密碼子最佳化 RNA，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 13 具有至少 83%一致性之連續核苷酸。

具體例 66. 如具體例 65 之 RNA，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 13 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之連續核苷酸。

具體例 67. 一種 RNA，其由具體例 63 或 64 中任一項之 DNA 產生。

具體例 68. 一種密碼子最佳化 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其與 SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1-984 具有至少 78%一致性；

b. 連續核苷酸，其與 SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1027-1623 具有至少 81%一致性；以及

c. 核苷酸，其編碼 a)與 b)之核苷酸之間的連接子。

具體例 69. 如具體例 68 之 DNA，其中，該連接子包含 SEQ ID NO: 16 之核苷酸 985-1026。

具體例 70. 如具體例 68 及 69 中任一項之 DNA，其中，部分 a)包含與 SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1-984 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%或 75%一致性之連續核苷酸；及部分 b)包含與 SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1027-1623 具有至少 99%、98%、

97%、96%、95%、90%或 85%一致性之連續核苷酸。

具體例 71. 一種密碼子最佳化 RNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其與 SEQ ID NO: 18 之核苷酸 1-984 具有至少 78%一致性；

b. 連續核苷酸，其與 SEQ ID NO: 18 之核苷酸 1027-1623 具有至少 81%一致性；以及

c. 核苷酸，其編碼 a)與 b)之核苷酸之間的連接子。

具體例 72. 如具體例 71 之 RNA，其中，該連接子包含 SEQ ID NO: 18 之核苷酸 985-1026。

具體例 73. 如具體例 71 及 72 中任一項之 RNA，其中，部分 a)包含與 SEQ ID NO: 18 之核苷酸 1-984 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%或 75%一致性之連續核苷酸；及部分 b)包含與 SEQ ID NO: 18 之核苷酸 1027-1623 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之連續核苷酸。

具體例 74. 一種 RNA，其由具體例 68 至 70 中任一項之 DNA 產生。

具體例 75. 一種密碼子最佳化 DNA，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 21 具有至少 80%一致性之連續核苷酸。

具體例 76. 如具體例 75 之 DNA，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 21 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之連續核苷酸。

具體例 77. 一種密碼子最佳化 RNA，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 23 具有至少 80%一致性之連續核苷酸。

具體例 78. 如具體例 77 之 RNA，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 23 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致

性之連續核苷酸。

具體例 79. 一種 RNA，其由具體例 75 至 76 中任一項之 DNA 產生。

具體例 80. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 25 之核苷酸 1-321 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之連續核苷酸；

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 25 之核苷酸 382-729 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之連續核苷酸；以及

c. 核苷酸，其編碼 a)與 b)之核苷酸之間的連接子。

具體例 81. 一種 RNA，其由具體例 80 之 DNA 產生。

具體例 82. 一種 RNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸 1-321 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之連續核苷酸；

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸 382-729 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之連續核苷酸；以及

c. 核苷酸，其編碼 a)與 b)之核苷酸之間的連接子。

具體例 83. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 28 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之連續核苷酸。

具體例 84. 一種 RNA，其由具體例 83 之 DNA 產生。

具體例 85. 一種 RNA，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 29

具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之連續核苷酸。

具體例 86. 如具體例 67、74、79、81 及 84 中任一項之 RNA，其中，該 RNA 在活體外由 DNA 轉錄。

具體例 87. 如具體例 65 至 67、71 至 74、78 至 79、81 至 82 及 84 至 85 中任一項之 RNA，其中，至少一個尿苷用修飾核鹼基置換。

具體例 88. 如具體例 65 至 67、71 至 74、78 至 79、81 至 82 及 84 至 85 中任一項之 RNA，其中，各尿苷用修飾核鹼基置換。

具體例 89. 如具體例 87 或 88 之 RNA，其中，該修飾核鹼基為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

具體例 90. 如具體例 89 之 RNA，其中，該修飾核鹼基為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

具體例 91. 如具體例 65 至 67、71 至 74、78 至 79、81 至 82 及 84 至 90 中任一項之 RNA，其進一步包含 5'端帽。

具體例 92. 如具體例 91 之 RNA，其中，該 5'端帽為 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G。

具體例 93. 如具體例 65 至 67、71 至 74、78 至 79、81 至 82 及 84 至 92 中任一項之 RNA，其進一步包含 5' UTR。

具體例 94. 如具體例 93 之 RNA，其中，該 5' UTR 包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 2、4 或 6 之核苷酸，或與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之核苷酸。

具體例 95. 如具體例 65 至 67、71 至 74、78 至 79、81 至 82 及 84 至 94 中任一項之 RNA，其進一步包含 3' UTR。

具體例 96. 如具體例 95 之 RNA，其中，該 3' UTR 包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 8 之核苷酸，或與 SEQ ID NO: 8 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之核苷酸。

具體例 97. 如具體例 65 至 67、71 至 74、78 至 79、81 至 82 及 84 至 96 中任一項之 RNA，其進一步包含多腺苷酸尾。

具體例 98. 如具體例 97 之 RNA，其中，該多腺苷酸尾包含至少 100 個核苷酸。

具體例 99. 如具體例 65 至 67、71 至 74、78 至 79、81 至 82 及 84 至 97 中任一項之 RNA，其進一步包含 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

具體例 100. 如具體例 99 之 RNA，其中，

a. 該 5' 端帽為 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G；

b. 該 5' UTR 包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 2、4 或 6 之核苷酸，或與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之核苷酸；

c. 該 3' UTR 包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 8 之核苷酸，或與 SEQ ID NO: 8 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%或 85%一致性之核苷酸；以及

d. 該多腺苷酸尾包含至少 100 個核苷酸。

具體例 101. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 11 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 83%一致性之核苷酸；以及

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)及 b)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 102. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1-984 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%或 78%一致性之核苷酸；

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1027-1623 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%或 81%一致性之核苷酸；以及

c. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)、b)及 c)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 103. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 21 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；及

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)及 b)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 104. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 28 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80% 一致性之核苷酸；及

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85% 或 80%一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)及 b)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 105. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 25 之核苷酸 1-321 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 25 之核苷酸 382-729 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；以及

c. 連續核苷酸，其與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 80%一致性，其中當轉錄時，部分 a)、b)及 c)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 106. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 11 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 83% 一致性之核苷酸；以及

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 7 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80% 一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)及 b)之核苷酸形

成單一轉錄物。

具體例 107. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1-984 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%或 78%一致性之核苷酸；

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1027-1623 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%或 81%一致性之核苷酸；以及

c. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 7 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)、b)及 c)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 108. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 21 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；及

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 7 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)及 b)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 109. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 28 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；及

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 7 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80% 一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)及 b)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 110. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 25 之核苷酸 1-321 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 25 之核苷酸 382-729 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；以及

c. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 7 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80% 一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)、b)及 c)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 111. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 11 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 83% 一致性之核苷酸；

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85% 或 80%一致性之核苷酸；以及

c. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 7 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%

一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)、b)及 c)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 112. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1-984 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%或 78%一致性之核苷酸；

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1027-1623 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%或 81%一致性之核苷酸；

c. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；以及

d. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 7 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)、b)、c)及 d)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 113. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 21 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸，其中部分 b)之核苷酸調節部分 a)之核苷酸之表現；以及

c. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 7 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80% 一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)、b)及 c)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 114. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 28 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80% 一致性之核苷酸；

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85% 或 80%一致性之核苷酸；以及

c. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 7 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80% 一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)、b)及 c)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 115. 一種 DNA，其包含以下或由以下組成：

a. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 25 之核苷酸 1-321 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；

b. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 25 之核苷酸 382-729 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸；

c. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%

或 80%一致性之核苷酸；以及

d. 連續核苷酸，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 7 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸，其中當轉錄時，部分 a)、b)、c)及 d)之核苷酸形成單一轉錄物。

具體例 116. 一種 RNA，其由具體例 101 至 115 之 DNA 中之任一者產生。

具體例 117. 如具體例 116 之 RNA，其中，至少一個尿苷用修飾核鹼基置換。

具體例 118. 如具體例 116 之 RNA，其中，各尿苷用修飾核鹼基置換。

具體例 119. 如具體例 117 至 118 中任一項之 RNA，其中，該修飾核鹼基為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

具體例 120. 如具體例 119 之 RNA，其中，該修飾核鹼基為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

具體例 121. 如具體例 116 至 120 中任一項之 RNA，其中，該 RNA 進一步包含 5'端帽。

具體例 122. 如具體例 121 之 RNA，其中，該 5'端帽為 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G。

具體例 123. 如具體例 116 至 122 中任一項之 RNA，其中，該 RNA 實質上不含雙鏈 RNA。

具體例 124. 如具體例 116 至 122 中任一項之 RNA，其中，已自該 RNA 移除雙鏈 RNA。

具體例 125. 如具體例 123 至 124 中任一項之 RNA，其中，該 RNA

已經由 HPLC 或基於纖維素之層析純化。

具體例 126. 一種醫藥調配物，其包含具體例 63 至 125 之 DNA 或 RNA 中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑。

具體例 127. 一種用於治療或預防個體之癌症、減小腫瘤大小、預防處於緩解中之癌症復發或預防癌轉移之方法，其包含投與具體例 63 至 125 之 RNAs 或 DNA 中之任何一或多者或具體例 126 之醫藥調配物。

具體例 128. 一種活體內生產編碼 IL-2、IL-12sc、IL-15 sushi、GM-CSF 及 IFNα2b 之多肽之方法，其包含向個體投與具體例 63 至 125 中任一項之 DNA 或 RNA 中的一或多者、具體例 1 至 26 中任一項之組成物，或具體例 126 之醫藥調配物。

具體例 129. 一種組成物，其包含至少兩種 RNA，其中，該等 RNA 編碼不同蛋白質，且其中，該等 RNA 選自如具體例 65 至 67、71 至 74、78 至 79、81 至 82、84 至 100 及 116 至 125 中任一項之 RNA。

具體例 130. 如具體例 129 之組成物，其中，該組成物包含編碼 GM-CSF 及 IL-12sc 之兩種 RNA。

具體例 131. 如具體例 129 之組成物，其中，該組成物包含編碼 GM-CSF、IL-12sc 及 IFNα2b 之三種 RNA。

具體例 132. 如具體例 129 之組成物，其中，該組成物包含編碼 GM-CSF、IL-2 及 IFNα2b 之三種 RNA。

具體例 133. 如具體例 129 之組成物，其中，該組成物包含編碼 GM-CSF、IL-12sc、IL-2 及 IFNα2b 之四種 RNA。

具體例 134. 如具體例 129 之組成物，其中，該組成物包含編碼

GM-CSF、IL-12sc、IL-15 sushi 及 IFNα2b 之四種 RNA。

具體例 135. 如具體例 130 至 134 中任一項之組成物，其中，該編碼 GM-CSF 之 RNA 選自具體例 84 至 85 中任一項之 RNA。

具體例 136. 如具體例 130 至 134 中任一項之組成物，其中，該編碼 IL-12sc 之 RNA 選自具體例 71 至 74 中任一項之 RNA。

具體例 137. 如具體例 131 至 134 中任一項之組成物，其中，該編碼 IFNα2b 之 RNA 選自具體例 77 至 79 中任一項之 RNA。

具體例 138. 如具體例 134 之組成物，其中，該編碼 IL-15 sushi 之 RNA 選自具體例 81 至 82 中任一項之 RNA。

具體例 139. 如具體例 132 至 133 中任一項之組成物，其中，該編碼 IL-2 之 RNA 選自具體例 65 至 67 中任一項之 RNA。

具體例 140. 一種治療或預防實體腫瘤癌症之方法，其包含直接投與治療有效量之以下 RNA 中之每一者至腫瘤中：

a. RNA，其包含編碼 IL-12sc 之 RNA (SEQ ID NO: 17 或 18)；

b. RNA，其包含編碼 GM-CSF 之 RNA (SEQ ID NO: 29)；以及

c. RNA，其包含編碼 IFNα2b 之 RNA (SEQ ID NO: 22 或 23)，

其中各 RNA 包含替代各尿苷之修飾核鹼基，且其中各 RNA 包含 5’ UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3’ UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 141. 一種治療或預防實體腫瘤癌症之方法，其包含直接投與治療有效量之以下 RNA 中之每一者至腫瘤中：

a. RNA，其包含編碼 IL-12sc 之 RNA (SEQ ID NO: 17 或 18)；

b. RNA，其包含編碼 GM-CSF 之 RNA (SEQ ID NO: 29)；

c. RNA，其包含編碼 IFNα2b 之 RNA (SEQ ID NO: 22 或 23)；

以及

d. RNA，其包含編碼 IL-2 之 RNA (SEQ ID NO: 12 或 13)，其中各 RNA 包含替代各尿苷之修飾核鹼基，且其中各 RNA 包含 5' UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3' UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 142. 一種治療或預防實體腫瘤癌症之方法，其包含直接投與治療有效量之以下 RNA 中之每一者至腫瘤中：

a. RNA，其包含編碼 IL-12sc 之 RNA (SEQ ID NO: 17 或 18)；

b. RNA，其包含編碼 GM-CSF 之 RNA (SEQ ID NO: 29)；

c. RNA，其包含編碼 IFNα2b 之 RNA (SEQ ID NO: 22 或 23)；以及

d. RNA，其包含編碼 IL-15 sushi 之 RNA (SEQ ID NO: 26)，其中各 RNA 包含替代各尿苷之修飾核鹼基，且其中各 RNA 包含 5' UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3' UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 143. 一種組成物，其包含編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質之 RNA，其中各尿苷用修飾核鹼基置換，且進一步包含 5' UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3' UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 144. 一種組成物，其包含編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質之 RNA，其中各尿苷用修飾核鹼基置換，且進一步包含 5' UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3' UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 145. 一種組成物，其包含編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸具有至少 95%一致性 GM-CSF 蛋白質之 RNA，其中各尿苷用修飾核鹼基置換，且進一步包含 5' UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3' UTR

(SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 146. 一種組成物，其包含編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質之 RNA，其中各尿苷用修飾核鹼基置換，且進一步包含 5' UTR (SEQ ID NO: 2、或 6)、3' UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 147. 一種組成物，其包含編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA，其中各尿苷用修飾核鹼基置換，且進一步包含 5' UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3' UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 148. 一種 IL-12sc RNA 組成物，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 17 或 18 具有至少 95%一致性之核苷酸，其中各尿苷用修飾核鹼基置換；且進一步包含 5' UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3' UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 149. 一種 GM-CSF RNA 組成物，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 29 具有至少 95%一致性之核苷酸，其中各尿苷用修飾核鹼基置換；且進一步包含 5' UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3' UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 150. 一種 IFNα2b RNA 組成物，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 22 或 23 具有至少 95%一致性之核苷酸，其中各尿苷用尿苷類似物置換；且進一步包含 5' UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3' UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 151. 一種 IL-15 sushi RNA 組成物，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 26 具有至少 95%一致性之核苷酸，其中各尿苷用修飾核鹼基置換；且進一步包含 5' UTR (SEQ ID NO: 2、4 或

6)、3’ UTR (SEQ ID NO: 8)、5’端帽及多腺苷酸尾。

具體例 152. 一種 IL-2 RNA 組成物，其包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 12 或 13 具有至少 95%一致性之核苷酸，其中各尿苷用修飾核鹼基置換；且進一步包含 5’ UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3’ UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 153. 一種 IL-12sc RNA 組成物，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸，其中各尿苷用修飾核鹼基置換；且進一步包含 5’ UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3’ UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 154. 一種 GM-CSF RNA 組成物，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 29 之核苷酸，其中各尿苷用修飾核鹼基置換；且進一步包含 5’ UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3’ UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 155. 一種 IFNα2b RNA 組成物，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸，其中各尿苷用修飾核鹼基置換；進一步包含 5’ UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3’ UTR (SEQ ID NO: 8)、5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 156. 一種 IL-15 sushi RNA 組成物，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 26 之核苷酸，其中各尿苷用修飾核鹼基置換；且進一步包含 5’ UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3’ UTR (SEQ ID NO: 8)、5’端帽及多腺苷酸尾。

具體例 157. 一種 IL-2 RNA 組成物，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸，其中各尿苷用修飾核鹼基置換；且進一步包含 5’ UTR (SEQ ID NO: 2、4 或 6)、3’ UTR (SEQ ID NO: 8)、

5'端帽及多腺苷酸尾。

具體例 158. 如具體例 143 至 157 中任一項之組成物，其中，該修飾核鹼基為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

具體例 159. 一種組成物，其包含編碼 IFNα2b 之 RNA，其中改變該 RNA 以與未改變 RNA 相比具有減少的免疫原性。

具體例 160. 如具體例 159 之組成物，其中，改變包含用修飾核鹼基取代至少一個尿苷。

具體例 161. 如具體例 159 之組成物，其中，該修飾核鹼基為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

具體例 162. 如具體例 161 之組成物，其中，該修飾核鹼基為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

具體例 163. 如具體例 159 至 162 中任一項之組成物，其中，改變包含減少雙鏈 RNA 之量。

具體例 164. 如具體例 163 之組成物，其中，雙鏈 RNA 之減少為經由 HPLC 或基於纖維素之層析純化之結果。

具體例 165. 如具體例 159 至 164 中任一項之組成物，其中，改變與未改變 RNA 相比減少由先天免疫系統識別之 RNA。

具體例 166. 如具體例 159 至 165 中任一項之組成物，其中，改變包含向該 RNA 添加 5'端帽。

具體例 167. 如具體例 166 之組成物，其中，該 5'端帽為 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G。

具體例 168. 如具體例 159 至 167 中任一項之組成物，其進一步包含編碼所關注之肽或蛋白之第二 RNA。

具體例 169. 如具體例 168 之組成物，其中，該所關注之肽或蛋白為

選自或衍生自以下之肽或蛋白質：細胞介素、趨化激素、自殺基因產物、免疫原性蛋白質或肽、細胞凋亡誘導劑、血管生成抑制劑、熱衝擊蛋白質、腫瘤抗原、β-連環蛋白抑制劑、STING 路徑之活化劑、視黃酸誘導基因(RIG)-I 路徑之活化劑、toll 樣受體(TLR)路徑之促效劑、檢查點調節劑、先天性免疫活化劑、抗體、顯性陰性受體及誘餌受體、源於骨髓之抑制細胞(MDSC)之抑制劑、IDO 路徑抑制劑及結合細胞凋亡抑制劑之蛋白質或肽。

具體例 170. 如具體例 168 或 169 之組成物，其中，改變該第二 RNA 以與未改變 RNA 相比具有減少的免疫原性。

具體例 171. 如具體例 170 之組成物，其中改變包含用修飾核鹼基取代至少一個尿苷。

具體例 172. 如具體例 171 之組成物，其中，該修飾核鹼基為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

具體例 173. 如具體例 172 之組成物，其中，該修飾核鹼基為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

具體例 174. 如具體例 168 至 173 中任一項之組成物，其中，改變包含減少雙鏈 RNA 之量。

具體例 175. 如具體例 174 之組成物，其中，雙鏈 RNA 之減少為經由 HPLC 或基於纖維素之層析之純化之結果。

具體例 176. 如具體例 168 至 173 中任一項之組成物，其中，改變包含向該 RNA 添加 5'端帽。

具體例 177. 如具體例 176 之組成物，其中，該 5'端帽為 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G。

具體例 178. 如具體例 168 至 177 中任一項之組成物，其中，該第二

RNA 包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；或

d. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 179. 一種用於治療或預防個體之癌症、減小腫瘤大小、預防處於緩解中之癌症復發或預防癌轉移之方法，其包含投與具體例 159 至 178 之組成物中之任一者。

具體例 180. 如具體例 159 至 178 中任一項之組成物，其用於治療或預防癌症、減小腫瘤大小、預防處於緩解中之癌症復發或預防癌轉移之方法中。

具體例 181. 一種組成物，其包含編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質之 RNA。

具體例 182. 一種組成物，其包含編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質之 RNA。

具體例 183. 一種組成物，其包含編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序

列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質之 RNA。

具體例 184. 一種組成物，其包含編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA。

具體例 185. 一種組成物，其包含編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質之 RNA。

具體例 186. 一種組成物，其包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA，其中該 RNA 包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 187. 一種組成物，其包含編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA，其中該 RNA 包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 188. 一種組成物，其包含編碼 IFNα2b 蛋白質之 RNA，其中該 RNA 包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 189. 一種組成物，其包含編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA，其中該 RNA 包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 190. 一種組成物，其包含編碼 IL-2 蛋白質之 RNA，其中該 RNA 包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 191. 一種組成物，其包含以下 RNA 中之任何兩種：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 27之胺基酸序列具有至少95%一致性之GM-CSF蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 29之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸；

c. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 19之胺基酸序列具有至少95%一致性之IFNα2b蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 22或23之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸；

d. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 24之胺基酸序列具有至少95%一致性之IL-15 sushi蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 26之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸；以及

e. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列具有至少95%一致性之IL-2蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 12或13之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸。

具體例192. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 14之胺基酸序列具有至少95%一致性之IL-12sc蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 17或18之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸；以及

b. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 27之胺基酸序列具有至少95%一致性之GM-CSF蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 29之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸。

具體例193. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 14之胺基酸序列具有至少95%一致性之IL-12sc蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 17或18之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸；以及

b. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 19之胺基酸序列具有至少95%

一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 194. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 195. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 196. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 197. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 27之胺基酸序列具有至少95%一致性之GM-CSF蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 29之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸；以及

b. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 24之胺基酸序列具有至少95%一致性之IL-15 sushi蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 26之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸。

具體例198. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 27之胺基酸序列具有至少95%一致性之GM-CSF蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 29之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸；以及

b. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列具有至少95%一致性之IL-2蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 12或13之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸。

具體例199. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 19之胺基酸序列具有至少95%一致性之IFNα2b蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 22或23之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸；以及

b. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 24之胺基酸序列具有至少95%一致性之IL-15 sushi蛋白質，及/或與SEQ ID NO: 26之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸。

具體例200. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與SEQ ID NO: 19之胺基酸序列具有至少95%一致性之IFNα2b蛋白質，及/或包含與SEQ ID NO: 22或23之核苷酸具有至少95%一致性之核苷酸；以及

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 201. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 202. 一種組成物，其包含以下中之任何三種：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

d. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

e. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%

一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 203. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 204. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 205. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%

一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 206. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 207. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或

23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 208. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 209. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 210. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 211. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 212. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 213. 一種組成物，其包含以下中之任何四種：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

d. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

e. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 214. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%

一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

d. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 215. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

d. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 216. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

d. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 217. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

d. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%

一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 218. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

d. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 219. 一種組成物，其包含：

a. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-12sc 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

b. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 GM-CSF 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

c. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IFNα2b 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 22 或

23 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；

d. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-15 sushi 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸；以及

e. RNA，其編碼與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 95%一致性之 IL-2 蛋白質，及/或包含與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸具有至少 95%一致性之核苷酸。

具體例 220. 一種醫藥調配物，其包含具體例 181 至 219 之組成物中之任一者。

具體例 221. 一種醫藥調配物，其包含具體例 181 至 219 之組成物中之任一者及醫藥學上可接受之賦形劑。

具體例 222. 如具體例 181 至 219 中任一項之組成物或如具體例 220 或 221 之醫藥調配物，其用於治療或預防癌症之方法中。

具體例 223. 如具體例 181 至 219 中任一項之組成物或如具體例 220 或 221 之醫藥調配物，其用於減小腫瘤大小之方法中。

具體例 224. 如具體例 181 至 219 中任一項之組成物或如具體例 220 或 221 之醫藥調配物，其用於預防處於緩解中之癌症復發之方法中。

具體例 225. 如具體例 181 至 219 中任一項之組成物或如具體例 220 或 221 之醫藥調配物，其用於預防癌轉移之方法中。

具體例 226. 一種用於治療或預防癌症之方法，其包含投與具體例 181 至 219 中任一項之組成物或具體例 220 或 221 之醫藥調配物。

具體例 227. 一種用於減小腫瘤大小之方法，其包含投與具體例 181 至 219 中任一項之組成物或具體例 220 或 221 之醫藥調配物。

具體例 228. 一種用於預防處於緩解中之癌症復發之方法，其包含投與具體例 181 至 219 中任一項之組成物或具體例 220 或 221 之醫藥調配物。

具體例 229. 一種用於預防癌轉移之方法，其包含投與如具體例 181 至 219 中任一項之組成物或如具體例 220 或 221 之醫藥調配物。

【0006】 本發明之其他具體例如下：

具體例 A 1. 一種醫學製劑，其包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA 及編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA。

具體例 A 2. 如具體例 A 1 之醫學製劑，其進一步包含編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA。

具體例 A 3. 如具體例 A 1 或 2 之醫學製劑，其進一步包含編碼 IL-2 蛋白質之 RNA。

具體例 A 4. 如具體例 A 1 至 3 中任一項之醫學製劑，其進一步包含編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

具體例 A 5. 如具體例 A 4 之醫學製劑，其中，該 IFNα 蛋白質為 IFNα2b 蛋白質。

具體例 A 6. 如具體例 A 2 之醫學製劑，其包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 及編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA。

具體例 A 7. 如具體例 A 3 之醫學製劑，其包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 及編碼 IL-2 蛋白質之 RNA。

具體例 A 8. 如具體例 A 4 或 5 之醫學製劑，其包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 及編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

具體例 A 9. 如具體例 A 4 或 5 之醫學製劑，其包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA、編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA

及編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

具體例 A 10. 如具體例 A 4 或 5 之醫學製劑，其包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA、編碼 IL-2 蛋白質之 RNA 及編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

具體例 A 11. 如具體例 A 1 至 10 中任一項之醫學製劑，其中，(i)該編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IL-12sc 蛋白質包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

具體例 A 12. 如具體例 A 1 至 11 中任一項之醫學製劑，其中，(i)該編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 GM-CSF 蛋白質包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

具體例 A 13. 如具體例 A 2 至 12 中任一項之醫學製劑，其中，(i)該編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IL-15 sushi 蛋白質包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基

酸序列。

具體例 A 14. 如具體例 A 3 至 13 中任一項之醫學製劑，其中，(i)該編碼 IL-2 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IL-2 蛋白質包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

具體例 A 15. 如具體例 4 至 14 中任一項之醫學製劑，其中，(i)該編碼 IFNα 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IFNα 蛋白質包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

具體例 A 16. 如具體例 A 1 至 15 中任一項之醫學製劑，其中，至少一個 RNA 包含替代至少一個尿苷之修飾核鹼基。

具體例 A 17. 如具體例 A 1 至 16 中任一項之醫學製劑，其中，各 RNA 包含替代至少一個尿苷之修飾核鹼基。

具體例 A 18. 如具體例 A 1 至 17 中任一項之醫學製劑，其中，各 RNA 包含替代各尿苷之修飾核鹼基。

具體例 A 19. 如具體例 A 16 至 18 中任一項之醫學製劑，其中，該修飾核鹼基為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷(m1ψ)或 5-甲基-尿苷(m5U)。

具體例 A 20. 如具體例 A 19 之醫學製劑，其中，該修飾核鹼基為 N1-甲

基-假尿苷(m1ψ)。

具體例 A 21. 如具體例 A 1 至 20 中任一項之醫學製劑，其中，至少一個 RNA 包含 5'端帽。

具體例 A 22. 如具體例 A 1 至 21 中任一項之醫學製劑，其中，各 RNA 包含 5'端帽。

具體例 A 23. 如具體例 A 21 或 22 之醫學製劑，其中，該 5'端帽為 $m_2^{7,3'-O}Gppp(m_1^{2'-O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G。

具體例 A 24. 如具體例 A 1 至 23 中任一項之醫學製劑，其中，至少一個 RNA 包含 5' UTR。

具體例 A 25. 如具體例 A 1 至 24 中任一項之醫學製劑，其中，各 RNA 包含 5' UTR。

具體例 A 26. 如具體例 A 24 或 25 之醫學製劑，其中，該 5' UTR 包含選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列，或與選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

具體例 A 27. 如具體例 A 1 至 26 中任一項之醫學製劑，其中，至少一個 RNA 包含 3' UTR。

具體例 A 28. 如具體例 A 1 至 27 中任一項之醫學製劑，其中，各 RNA 包含 3' UTR。

具體例 A 29. 如具體例 A 27 或 28 之醫學製劑，其中，該 3' UTR 包含 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

具體例 A 30. 如具體例 A 1 至 29 中任一項之醫學製劑，其中，至少一個

RNA 包含多腺苷酸尾。

具體例 A 31. 如具體例 A 1 至 30 中任一項之醫學製劑，其中，各 RNA 包含多腺苷酸尾。

具體例 A 32. 如具體例 A 30 或 31 之醫學製劑，其中，該多腺苷酸尾包含至少 100 個核苷酸。

具體例 A 33. 如具體例 A 1 至 32 中任一項之醫學製劑，其中，至少一個 RNA 包含 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

具體例 A 34. 如具體例 A 1 至 33 中任一項之醫學製劑，其中，各 RNA 包含 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

具體例 A 35. 如具體例 A 33 或 34 之醫學製劑，其中，

a. 該 5'端帽為 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G；

b. 該 5' UTR 包含選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列，或與選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；

c. 該 3' UTR 包含 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；以及

d. 該多腺苷酸尾包含至少 100 個核苷酸。

具體例 A 36. 如具體例 A 1 至 35 中任一項之醫學製劑，其中，該 RNA 為 mRNA。

具體例 A 37. 如具體例 A 1 至 36 中任一項之醫學製劑，其包含其他治療劑。

具體例 A 38. 如具體例 A 37 之醫學製劑，其中，該其他治療劑為抗癌治

療劑。

具體例 A 39. 如具體例 A 37 或 38 之醫學製劑，其中，該其他治療劑為檢查點調節劑。

具體例 A 40. 如具體例 A 39 之醫學製劑，其中，該檢查點調節劑為抗 PD1 抗體、抗 CTLA-4 抗體或抗 PD1 抗體與抗 CTLA-4 抗體之組合。

具體例 A 41. 如具體例 A 1 至 40 中任一項之醫學製劑，其為包含至少兩個容器之套組，各容器包含該等 RNA 中之至少一者。

具體例 A 42. 如具體例 A 41 之醫學製劑，其包含在獨立容器中之各 RNA。

具體例 A 43. 如具體例 A 41 或 42 之醫學製劑，其中，該其他治療劑在不包含該 RNA 之容器中。

具體例 A 44. 如具體例 A 41 至 43 中任一項之醫學製劑，其進一步包含該治療或預防癌症用之醫學製劑之使用說明書。

具體例 A 45. 如具體例 A 1 至 40 中任一項之醫學製劑，其為包含該等 RNA 之醫藥組成物。

具體例 A 46. 如具體例 A 45 之醫學製劑，其中，該醫藥組成物進一步包含一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑。

具體例 A 47. 如具體例 A 1 至 46 中任一項之醫學製劑，其中，該 RNA 以選自液體形式、固體形式或其組合之形式存在。

具體例 A 48. 如具體例 A 47 之醫學製劑，其中，該固體形式為冷凍形式或脫水形式。

具體例 A 49. 如具體例 A 48 之醫學製劑，其中，該脫水形式為凍乾或噴霧乾燥形式。

具體例 A 50. 如具體例 A 1 至 49 中任一項之醫學製劑，其用於醫藥用途。

具體例 A 51. 如具體例 A 50 之醫學製劑，其中，該醫藥用途包含治療性

或預防性治療疾病或病症。

具體例 A 52. 如具體例 A 1 至 51 中任一項之醫學製劑，其用於治療或預防癌症用之方法中。

具體例 A 53. 如具體例 A 38 至 52 中任一項之醫學製劑，其中，該癌症為肉瘤、癌瘤或淋巴瘤。

具體例 A 54. 如具體例 A 38 至 53 中任一項之醫學製劑，其中，該癌症為實體腫瘤。

具體例 A 55. 如具體例 A 54 之醫學製劑，其中，該實體腫瘤在肺、結腸、卵巢、子宮頸、子宮、腹膜、睾丸、陰莖、舌、淋巴結、胰臟、骨、乳房、前列腺、軟組織、結締組織、腎臟、肝、腦、甲狀腺或皮膚中。

具體例 A 56. 如具體例 A 54 或 55 之醫學製劑，其中，該實體腫瘤為上皮腫瘤、何杰金氏淋巴瘤(HL)、非何杰金氏淋巴瘤、前列腺瘤、卵巢瘤、腎細胞瘤、胃腸道瘤、肝瘤、結腸直腸瘤、血管瘤、間皮瘤、胰臟瘤、乳房瘤、肉瘤、肺瘤、結腸瘤、腦瘤、黑色素瘤、小細胞肺瘤、神經母細胞瘤、睾丸瘤、癌瘤、腺癌、神經膠質瘤、精細胞癌瘤、視網膜母細胞瘤或骨肉瘤。

具體例 A 57. 如具體例 A 1 至 56 中任一項之醫學製劑，其中，該 RNA 用於腫瘤內或腫瘤周圍投與。

具體例 A 58. 如具體例 A 37 至 57 中任一項之醫學製劑，其中，該其他治療劑用於全身性投與。

具體例 A 59. 如具體例 A 1 至 58 中任一項之醫學製劑，其用於向人類投與。

具體例 A 60. 如具體例 A 44 及 47 至 59 中任一項之醫學製劑，其中，治療或預防癌症包含減小個體之腫瘤大小、預防處於緩解中之癌症復發

或預防癌轉移。

【0007】 本發明之其他具體例如下：

具體例 B 1. 一種 RNA，其用於治療或預防個體之癌症用之方法中，其中該方法包含投與編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA 及編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA。

具體例 B 2. 如具體例 B 1 之 RNA，其中，該方法進一步包含投與編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA。

具體例 B 3. 如具體例 B 1 或 2 之 RNA，其中，該方法進一步包含投與編碼 IL-2 蛋白質之 RNA。

具體例 B 4. 如具體例 B 1 至 3 中任一項之 RNA，其中，該方法進一步包含投與編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

具體例 B 5. 如具體例 B 4 之 RNA，其中，該 IFNα 蛋白質為 IFNα2b 蛋白質。

具體例 B 6. 如具體例 B 2 之 RNA，其中，該方法包含投與編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 及編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA。

具體例 B 7. 如具體例 B 3 之 RNA，其中，該方法包含投與編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 及編碼 IL-2 蛋白質之 RNA。

具體例 B 8. 如具體例 B 4 或 5 之 RNA，其中，該方法包含投與編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 及編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

具體例 B 9. 如具體例 B 4 或 5 之 RNA，其中，該方法包含投與編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA、編碼 IL-15 sushi

蛋白質之 RNA 及編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

具體例 B 10. 如具體例 B 4 或 5 之 RNA，其中，該方法包含投與編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA、編碼 IL-2 蛋白質之 RNA 及編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

具體例 B 11. 如具體例 B 1 至 10 中任一項之 RNA，其中，(i)該編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IL-12sc 蛋白質包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

具體例 B 12. 如具體例 B 1 至 11 中任一項之 RNA，其中，(i)該編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 GM-CSF 蛋白質包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

具體例 B 13. 如具體例 B 2 至 12 中任一項之 RNA，其中，(i)該編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IL-15 sushi 蛋白質包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基

酸序列。

具體例 B 14. 如具體例 B 3 至 13 中任一項之 RNA，其中，(i)該編碼 IL-2 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 12 或 13 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IL-2 蛋白質包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

具體例 B 15. 如具體例 B 4 至 14 中任一項之 RNA，其中，(i)該編碼 IFNα 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IFNα 蛋白質包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

具體例 B 16. 如具體例 B 1 至 15 中任一項之 RNA，其中，至少一個 RNA 包含替代至少一個尿苷之修飾核鹼基。

具體例 B 17. 如具體例 B 1 至 16 中任一項之 RNA，其中，各 RNA 包含替代至少一個尿苷之修飾核鹼基。

具體例 B 18. 如具體例 B 1 至 17 中任一項之 RNA，其中，各 RNA 包含替代各尿苷之修飾核鹼基。

具體例 B 19. 如具體例 B 16 至 18 中任一項之 RNA，其中，該修飾核鹼基為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷(m1ψ)或 5-甲基-尿苷(m5U)。

具體例 B 20. 如具體例 B 19 之 RNA，其中，該修飾核鹼基為 N1-甲基-

假尿苷(m1ψ)。

具體例 B 21. 如具體例 B 1 至 20 中任一項之 RNA，其中，至少一個 RNA 包含 5'端帽。

具體例 B 22. 如具體例 B 1 至 21 中任一項之 RNA，其中，各 RNA 包含 5'端帽。

具體例 B 23. 如具體例 B 21 或 22 之 RNA，其中，該 5'端帽為 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G。

具體例 B 24. 如具體例 B 1 至 23 中任一項之 RNA，其中，至少一個 RNA 包含 5' UTR。

具體例 B 25. 如具體例 B 1 至 24 中任一項之 RNA，其中各 RNA 包含 5' UTR。

具體例 B 26. 如具體例 B 24 或 25 之 RNA，其中，該 5' UTR 包含選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列，或與選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

具體例 B 27. 如具體例 B 1 至 26 中任一項之 RNA，其中，至少一個 RNA 包含 3' UTR。

具體例 B 28. 如具體例 B 1 至 27 中任一項之 RNA，其中，各 RNA 包含 3' UTR。

具體例 B 29. 如具體例 B 27 或 28 之 RNA，其中，該 3' UTR 包含 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

具體例 B 30. 如具體例 B 1 至 29 中任一項之 RNA，其中，至少一個 RNA 包含多腺苷酸尾。

具體例 B 31. 如具體例 B 1 至 30 中任一項之 RNA，其中，各 RNA 包含多腺苷酸尾。

具體例 B 32. 如具體例 B 30 或 31 之 RNA，其中，該多腺苷酸尾包含至少 100 個核苷酸。

具體例 B 33. 如具體例 B 1 至 32 中任一項之 RNA，其中，至少一個 RNA 包含 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

具體例 B 34. 如具體例 B 1 至 33 中任一項之 RNA，其中，各 RNA 包含 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

具體例 B 35. 如具體例 B 33 或 34 之 RNA，其中，

a. 該 5'端帽為 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G；

b. 該 5' UTR 包含選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列，或與選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；

c. 該 3' UTR 包含 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；以及

d. 該多腺苷酸尾包含至少 100 個核苷酸。

具體例 B 36. 如具體例 B 1 至 35 中任一項之 RNA，其中，該 RNA 為 mRNA。

具體例 B 37. 如具體例 B 1 至 36 中任一項之 RNA，其中，該方法進一步包含投與其他療法。

具體例 B 38. 如具體例 B 37 之 RNA，其中，該其他療法包含選自由以下組成之群之一或多個：(i)對腫瘤進行切除、割除或減積之手術，(ii)免

疫療法，(iii)放射線療法及(iv)化學療法。

具體例 B 39. 如具體例 B 37 或 38 之 RNA，其中，該其他療法包含投與其他治療劑。

具體例 B 40. 如具體例 B 39 之 RNA，其中，該其他治療劑為抗癌治療劑。

具體例 B 41. 如具體例 B 39 或 40 之 RNA，其中，該其他治療劑為檢查點調節劑。

具體例 B 42. 如具體例 B 41 之 RNA，其中，該檢查點調節劑為抗 PD1 抗體、抗 CTLA-4 抗體或抗 PD1 抗體與抗 CTLA-4 抗體之組合。

具體例 B 43. 如具體例 B 1 至 42 中任一項之 RNA，其中，該癌症為肉瘤、癌瘤或淋巴瘤。

具體例 B 44. 如具體例 B 1 至 43 中任一項之 RNA，其中，該癌症為實體腫瘤。

具體例 B 45. 如具體例 B 44 之 RNA，其中，該實體腫瘤在肺、結腸、卵巢、子宮頸、子宮、腹膜、睾丸、陰莖、舌、淋巴結、胰臟、骨、乳房、前列腺、軟組織、結締組織、腎臟、肝、腦、甲狀腺或皮膚中。

具體例 B 46. 如具體例 B 44 或 45 之 RNA，其中，該實體腫瘤為上皮腫瘤、何杰金氏淋巴瘤(HL)、非何杰金氏淋巴瘤、前列腺瘤、卵巢瘤、腎細胞瘤、胃腸道瘤、肝瘤、結腸直腸瘤、血管瘤、間皮瘤、胰臟瘤、乳房瘤、肉瘤、肺瘤、結腸瘤、腦瘤、黑色素瘤、小細胞肺瘤、神經母細胞瘤、睾丸瘤、癌瘤、腺癌、神經膠質瘤、精細胞癌瘤、視網膜母細胞瘤或骨肉瘤。

具體例 B 47. 如具體例 B 1 至 46 中任一項之 RNA，其中，該 RNA 為腫瘤內或腫瘤周圍投與。

具體例 B 48. 如具體例 B 39 至 47 中任一項之 RNA，其中，該其他治療

劑全身性投與。

具體例 B 49. 如具體例 B 1 至 48 中任一項之 RNA，其中，該個體為人類。

具體例 B 50. 如具體例 B 1 至 49 中任一項之 RNA，其中，該等 RNA 同時投與。

具體例 B 51. 如具體例 B 1 至 50 中任一項之 RNA，其中，該等 RNA 藉由投與包含該等 RNA 之組合之組成物來投與。

具體例 B 52. 如具體例 B 1 至 49 中任一項之 RNA，其中，該等 RNA 中之至少兩者在不同時間投與。

具體例 B 53. 如具體例 B 1 至 49 及 52 中任一項之 RNA，其中，該等 RNA 藉由投與至少兩種組成物來投與，各組成物包含該等 RNA 中之至少一者。

具體例 B 54. 如具體例 B 1 至 53 中任一項之 RNA，其中，治療或預防癌症包含減小個體之腫瘤大小、預防處於緩解中之癌症復發或預防癌轉移。

具體例 B 55. 如具體例 B 1 至 54 中任一項之 RNA，其為或包含在該方法中投與之該等 RNA 中之一或多者。

具體例 B 56. 如具體例 B 55 之 RNA，其為或包含選自由以下組成之群之一或多者：編碼 IL-12sc 蛋白質 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA、編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA、編碼 IL-2 蛋白質之 RNA 及編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

具體例 B 57. 如具體例 B 55 或 56 之 RNA，其為或包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA。

具體例 B 58. 如具體例 B 55 或 56 之 RNA，其為或包含編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA。

具體例 B 59. 如具體例 B 55 或 56 之 RNA，其為或包含編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA。

具體例 B 60. 如具體例 B 55 或 56 之 RNA，其為或包含編碼 IL-2 蛋白質之 RNA。

具體例 B 61. 如具體例 B 55 或 56 之 RNA，其為或包含編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

具體例 B 62. 如具體例 B 55 或 56 之 RNA，其為包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA 及編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA。

具體例 B 63. 如具體例 B 55 或 56 之 RNA，其為或包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 及編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA。

具體例 B 64. 如具體例 B 55 或 56 之 RNA，其為或包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 及編碼 IL-2 蛋白質之 RNA。

具體例 B 65. 如具體例 B 55 或 56 之 RNA，其為或包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 及編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

具體例 B 66. 如具體例 B 55 或 56 之 RNA，其為或包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA、編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA 及編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

具體例 B 67. 如具體例 B 55 或 56 之 RNA，其為包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA、編碼 IL-2 蛋白質之 RNA 及編碼 IFNα 蛋白質之 RNA。

【圖式簡單說明】

【0008】 圖 1A 至圖 1G 展示實驗結果，其中帶有 B16F10 腫瘤小鼠在第 8、10、12、14 天用 mRNA 腫瘤內注射，且監測個別腫瘤生長至第 41

天。圖 1A 及圖 1D 展示當使用 IL-2、IL-12sc 及 GM-CSF (ModA) mRNA 時之結果。圖 1B 及圖 1E 展示 IL-2、IL-12sc 及 GM-CSF (ModB) mRNA。圖 1C 及圖 1F 展示當使用螢光素酶 mRNA (ModA)時之結果。圖 1G 展示當使用螢光素酶 mRNA (ModB)時之結果。(對於 A 至 C，N=10 隻小鼠/組；且對於 D 至 G，N=9 隻小鼠/組)。

【0009】 圖 2A 至圖 2D 展示實驗結果，其中帶有 CT26 腫瘤小鼠在第 19、21、24、26、28 及 31 天用 mRNA 腫瘤內注射，且監測個別腫瘤生長至第 48 天。圖 2A 展示 GM-CSF、IL-2、IL-12sc (ModA)。圖 2B 展示 GM-CSF、IL-2、IL-12sc (ModB)。圖 2C 展示作為對照之螢光素酶 mRNA (ModA)。圖 2D 展示作為對照之林格氏(Ringer's)溶液。

【0010】 圖 3A 至圖 3C 展示實驗結果，其中帶有 CT26 腫瘤小鼠在第 13、15、18、20 及 22 天用 mRNA 腫瘤內注射，且監測腫瘤生長至第 42 天。圖 3A 展示 IL-2、GM-CSF、IL-12sc (ModB)。圖 3B 展示 IL-15 sushi、GM-CSF、IL-12sc (ModB)。圖 3C 展示作為對照之螢光素酶 mRNA (ModB)。

【0011】 圖 4A 至圖 4F 展示實驗結果，其中帶有 B16F10 腫瘤小鼠在第 11、13、15、17 天用細胞介素 mRNA 混合物腫瘤內注射，且監測個別腫瘤生長至第 45 天。圖 4A 展示 IL-2、IL-12sc 及 GM-CSF (ModA)。圖 4B 為與圖 5A 中所描述相同實驗中之重複，展示 IL-2、IL-12sc 及 GM-CSF (ModB)。圖 4C 展示 IL-15 sushi、IL-12sc 及 GM-CSF (ModA)。圖 4D 為與圖 5B 中所描述相同實驗中之重複，展示 IL-15 sushi、IL-12sc 及 GM-CSF (ModB)。圖 4E 展示對照螢光素酶 mRNA (ModA)。圖 4F 為與圖 5D 及圖 6D 中所描述相同實驗中之重複，展示對照螢光素酶 mRNA (ModB)。(N=8 隻小鼠/組)。

【0012】 圖 5A 至圖 5D 展示實驗結果，其中帶有 B16F10 腫瘤小鼠

在第 11、13、15、17 天用細胞介素 mRNA 混合物腫瘤內注射，且監測個別腫瘤生長至第 45 天。圖 5A 為與圖 4B 中所描述相同實驗中之重複，展示 IL-2、IL-12sc 及 GM-CSF (ModB)。圖 5B 為與圖 4D 中所描述相同實驗中之重複，展示 IL-15 sushi、IL-12sc 及 GM-CSF (ModB)。圖 5C 為與圖 6C 中所描述相同實驗中之重複，展示 IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB)。圖 5D 為與圖 4F 及圖 6D 中所描述相同實驗中之重複，展示作為對照之螢光素酶 mRNA (ModB)。(N=8 隻小鼠/組)。

【0013】 圖 6A 及圖 6B 展示實驗結果，其中帶有 CT26 腫瘤小鼠在第 13、15、17、19、21、23 天用細胞介素 mRNA 混合物腫瘤內注射，且繪製個別腫瘤生長。圖 6A 為與圖 7A 中所描述相同實驗中之重複，展示 GM-CSF、IL-2、IL-12sc、IFNα (ModB)。圖 6B 為與圖 7C 中所描述相同實驗中之重複，展示螢光素酶 mRNA (ModB)。N=8 隻小鼠/組。

【0014】 圖 6C 及圖 6D 展示實驗結果，其中帶有 B16F10 腫瘤小鼠在第 11、13、15、17 天用 mRNA 腫瘤內注射，且繪製個別腫瘤生長。圖 6C 為與圖 5C 中所描述相同實驗中之重複，展示 GM-CSF、IL-2、IL-12sc、IFNα (ModB)。圖 6D 為與圖 4F 及圖 5D 中所描述相同實驗中之重複，展示螢光素酶 mRNA (ModB)。N=8 隻小鼠/組。

【0015】 圖 6E 及圖 6F 展示實驗結果，其中帶有 MC38 腫瘤小鼠在第 11、15、19、23 天用細胞介素 mRNA 混合物腫瘤內注射，且繪製個體腫瘤生長。圖 6E 展示 GM-CSF、IL-2、IL-12sc、IFNα (ModB)。圖 6F 展示螢光素酶 mRNA (ModB)。N=5 隻小鼠/組。

【0016】 圖 7A 至圖 7F 展示實驗結果，其中帶有 CT26 腫瘤小鼠在第 13、15、17、19、21、23 天用細胞介素 mRNA 混合物腫瘤內注射，且繪製個別腫瘤生長。圖 7A 為與圖 6A 中所描述相同實驗中之重複，展示 IL-2、

IL-12sc、GM-CSF、IFNα (ModB)。圖 7B 展示 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF、IFNα (ModB)。圖 7C 為與圖 6B 中所描述相同實驗中之重複，展示螢光素酶 mRNA (ModB)對照。在類似設計之重複研究中，帶有 CT26 腫瘤小鼠在第 19、21、23、26、28 及 30 天用細胞介素 mRNA 混合物腫瘤內注射，且繪製個別腫瘤生長。圖 7D 為與圖 9A 中所描述相同實驗中之重複，展示 IL-2、IL-12sc、GM-CSF、IFNα (ModB)。圖 7E 展示 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF、IFNα (ModB)。圖 7F 為與圖 9F 中所描述相同實驗中之重複，展示螢光素酶 mRNA (ModB)對照。對於圖 A 至圖 C，N=8 隻小鼠/組；對於圖 D 至圖 F，N=10-11 隻小鼠/組。

【0017】 圖 8A 至圖 8H 展示實驗結果，其中帶有 CT26 腫瘤小鼠在第 12、15、19 及 22 天用 mRNA 腫瘤內注射，且監測並繪製個別腫瘤生長至第 35 天。圖 8A 展示 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF、IFNα (ModB)。圖 8B 展示 IL-15 sushi、IL-12sc、IFNα (ModB)。圖 8C 展示 IL-15 sushi、GM-CSF、IFNα (ModB)。圖 8D 展示 GM-CSF、IL-12sc、IFNα (ModB)。圖 8E 展示 IL-15 sushi、GM-CSF、IL-12sc (ModB)。圖 8F 展示螢光素酶 mRNA (ModB)對照。(N=10 隻/組)。圖 8G 及圖 8H 展示圖 8A 至圖 8F 中展示之研究之腫瘤生長動力學。圖 8G 展示所有處理組之直至第 33 天之平均腫瘤體積。圖 8H 展示腫瘤生長壓制。計算直至第 19 天之 T/C (基於平均腫瘤體積之腫瘤/對照)。

【0018】 圖 9A 至圖 9F 展示實驗，其中帶有 CT26 腫瘤小鼠在第 19、21、23、26、28 及 30 天用 mRNA 腫瘤內注射，且監測腫瘤生長至第 50 天。圖 9A 為與圖 7D 中所描述相同實驗中之重複，展示 GM-CSF、IL-2、IL-12sc、IFNα (ModB)。圖 9B 展示 IL-2、IL-12sc、IFNα (ModB)。圖 9C 展示 GM-CSF、IL-2、IFNα (ModB)。圖 9D 展示 GM-CSF、IL-12sc、IFNα (ModB)。圖 9E

展示 GM-CSF、IL-2、IL-12sc (ModB)。圖 9F 為與圖 7F 中所描述相同實驗中之重複，展示作為對照之螢光素酶 mRNA (ModA)。(對於圖 9A 至圖 9E，N=11 隻/組；對於圖 9F，螢光素酶 mRNA 組，N=10)。

【0019】 圖 10A 至圖 10B 展示圖 9 中展示之研究之腫瘤生長動力學。圖 10A 展示所有處理組之直至第 36 天之平均腫瘤體積。圖 10B 展示腫瘤生長壓制。計算直至第 30 天之 T/C (基於平均腫瘤體積之腫瘤/對照)。

【0020】 圖 11 展示來自圖 9 中展示之實驗之資料之長條圖，展示 mRNA 混合物及腫瘤體積顯著減少，其中基於腫瘤體積之 Z 分值及腫瘤體積變化與對照組的平均值之間的比率，將顯著腫瘤減少之處理組中的每一者的小鼠數目與螢光素酶對照組相比。

【0021】 圖 12A 至圖 12D 展示實驗結果，其中小鼠：1)為原生腫瘤，或 2)先前已皮下注射 5×10^5 個 B16F10 細胞且在腫瘤內細胞介素 mRNA 治療之後排斥初始腫瘤。兩個組均用 B16F10 腫瘤再刺激（re-challenged）。圖 12A 展示腫瘤原生宿主小鼠。圖 12B 展示先前已在用 GM-CSF、IL-15sushi、IL-12sc、IFNα (ModB)之腫瘤內細胞介素 mRNA 治療之後排斥 B16F10 腫瘤的小鼠。在 B16F10 注射之後監測小鼠 55 天，且繪製各小鼠之腫瘤生長。移植有 B16F10 細胞之所有九隻原生小鼠均發展腫瘤(圖 12A)，而所有八隻無腫瘤小鼠均排斥 B16F10 細胞且不呈現 B16F10 腫瘤生長(圖 12B)。圖 12B 中之曲線無可見資料線，因為所有觀測均為零，亦即與橫軸重疊。圖 12C 展示在腫瘤位點處之局部白斑病之實施例。圖 12D 展示實驗結果，其中小鼠為原生腫瘤(三角形符號)，或已先前皮下注射有 CT26 腫瘤細胞且在腫瘤內細胞介素 mRNA 治療(圓形符號)之後排斥初始腫瘤。兩個組均用 CT26 腫瘤細胞(CT26-WT)或 CT26-Δgp70 腫瘤細胞再刺激，其中 gp70 抗原決定基已基因剔除。在腫瘤細胞注射之後監測小鼠 21 天。移植有 CT26-WT

細胞之所有九隻但一隻原生小鼠及移植有 CT26-Δgp70 細胞之所有原生小鼠均發展腫瘤，而所有三隻無腫瘤小鼠均排斥 CT26 腫瘤細胞且分別地不呈現 CT26 及 CT26-Δgp70 腫瘤生長。

【0022】 圖 13A 至圖 13D 展示實驗結果，其中小鼠在第 0 天在右(注射)及左側腹(未注射)植入 B16F10 腫瘤細胞(圖 13A)。小鼠在右側腫瘤中在第 11、15、19 及 23 天接受一系列 4 個腫瘤內注射 ModB 細胞介素 mRNA (IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα)或 ModB 對照 mRNA (螢光素酶)。平均腫瘤體積+/- SEM (n=12)針對注射(圖 13B)及對側未注射腫瘤(圖 13C)展示。中值存活率展示於圖 13D 中。

【0023】 圖 14A 至圖 14F 展示實驗結果，其中人類 HEK293 (圖 14B)及黑色素瘤細胞株(A101D (圖 14C)、A2058 (圖 14D)、A375 (圖 14E)及 Hs294T (圖 14F))用人類細胞介素 mRNA 混合物(IL-12sc、GM-CSF、IL-15 sushi 及 IFNα2b)以一定範圍內之 mRNA 劑量轉染。在轉染之後 24 小時收集上清液，且用細胞介素特異性 ELISA 測定蛋白質濃度。圖 14A 展示實驗之示意圖。

【0024】 圖 15A 至圖 15B 展示示意圖(圖 15A)及研究結果(圖 15B)，其中用編碼 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b 之人類細胞介素 mRNA 混合物或個別細胞介素 mRNA 轉染 HEK293 細胞，且在 24 小時處收集條件培養基，稀釋並添加至人類 PBMC。IFNγ 在 24 小時處之 PBMC 培養上清液中量測。(N=6 個供體，平均)。

【0025】 圖 16A 至圖 16E 展示實驗結果，其中帶有人類 A375 腫瘤異種移植之免疫受損小鼠接受編碼人類細胞介素(IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b，「IL15 sushi 混合物」或 IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b，「IL2 混合物」)之 ModB mRNA 混合物之單一注射。腫瘤細胞分

解物在注射後之 2 小時、4 小時、8 小時、24 小時、48 小時及 72 小時處製備，且各細胞介素之濃度相對於腫瘤分解物中之總蛋白量測(n=3 隻小鼠/時間點，+/- SEM)。圖 16A 展示 IFNα2b，圖 16B 展示 IL-2，圖 16C 展示 IL-12sc，圖 16D 展示 IL-15 sushi，及圖 16E 展示 GM-CSF。

【0026】 圖 17A 至圖 17C 展示實驗結果，其中 mRNA 在注射 ModB 細胞介素 mRNA 混合物(IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF、IFNα2b；或 IL-2、IL-12sc、GM-CSF、IFNα2b)後 2 小時、4 小時、8 小時、24 小時、48 小時及 72 小時處自 A375 腫瘤分離。干擾素 α 反應基因之表現藉由 qPCR 監測。圖 17A 展示人類 ISG15，圖 17B 展示人類 ISG54，及圖 17C 展示人類 MX1。

【0027】 圖 18A 至圖 18E 展示實驗結果，其中小鼠植入 B16F10 腫瘤細胞，且用具有或不具有 IFNα 之 mRNA 混合物(FLT3L、IL-2、41BBL 及 CD27L-CD40L)治療。將呈標準(ModA，圖 18B)及修飾形式(ModB，圖 18C)之不具有 IFNα 之 mRNA 混合物與呈標準(ModA，圖 18D)及修飾形式(ModB，圖 18E)之包括 IFNα 之彼等混合物相比。圖 18A 為陰性對照，其中提供不具有 mRNA 之林格氏介質。

【0028】 圖 19A 至圖 19E 展示實驗結果，其中小鼠在一側腹上植入腫瘤，且接受屬於肺之表現螢光素酶之腫瘤細胞的 IV 注射(圖 19A)。處理組中之小鼠接受 mRNA 混合物(IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα)腫瘤內注射至僅側腹腫瘤中，而肺中之腫瘤未加以治療。圖 19B 展示肺中之例示性生物發光量測及在同一天(第 20 天)因此獲得之肺之圖像；腫瘤節點視為黑色標記；圖 19C 展示如藉由卡尺量測所測定之側腹腫瘤平均腫瘤體積；圖 19D 展示第 20 天之生物發光量測之總通量分析；圖 19E 展示肺重量。

【0029】 圖 20A 至圖 20G 展示實驗結果，該等實驗設計成評定與全身性投與抗體組合之腫瘤內注射 mRNA 混合物在雙側腹腫瘤模型中的效

果。植入左及右側腹上之 B16F10 腫瘤或左及右側腹上之 MC38 腫瘤之小鼠接受 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (Mod B)之 mRNA 混合物腫瘤內注射至僅一個側腹腫瘤中，而另一側腹腫瘤未加以治療。小鼠亦接受抗 PD1 抗體之腹膜內(全身性)注射。圖 20 展示 B16F10 (圖 20A)及 MC38 (圖 20B)腫瘤模型中之總存活率。圖 20C 至圖 20G 展示評估抗 PD-1 抗體之實驗結果，其中小鼠在一側腹上植入 B16F10 腫瘤，且接受屬於肺之表現螢光素酶之 B16F10 腫瘤細胞的 IV 注射。小鼠接受 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα 之 mRNA 混合物之三個腫瘤內注射，以及接受抗 PD-1 抗體之三個腹膜內(全身性)注射。SC 腫瘤之腫瘤生長描繪於圖 20C 至圖 20F 中。圖 20C 展示對照 mRNA 及對照抗體；圖 20D 展示對照 mRNA+抗 PD1 抗體；圖 20E 展示細胞介素 mRNA 混合物+同型對照抗體。圖 20F 展示細胞介素 mRNA+抗 PD-1 抗體。圖 20G 展示直至 IV 腫瘤接種 70 天後之所有四個處理組之百分比存活；接受 mRNA+抗 PD-1 抗體之處理組展示最強抗腫瘤活性，其中 6/15 小鼠在腫瘤接種 40 天後無腫瘤。

【0030】 圖 21A 至圖 21I 展示額外實驗結果，該等額外實驗設計成評定與全身性投與抗體組合之 mRNA 混合物之腫瘤內注射的效果。帶有 CT26 腫瘤之小鼠接受 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα 之 mRNA 混合物之腫瘤內注射。小鼠亦接受抗 CTLA-4 抗體之腹膜內(全身性)注射。圖 21A 展示，腫瘤內細胞介素 mRNA 及 IP 注射抗 CTLA-4 之組合療法產生最強抗腫瘤活性，其中 12/16 小鼠在腫瘤接種 55 天後無腫瘤。圖 21B 展示細胞介素 mRNA 混合物+同型對照抗體；圖 21C 展示對照 mRNA+抗 CTLA-4 抗體；圖 21D 展示對照 mRNA 及對照抗體。圖 21E 至圖 21I 展示額外實驗結果，該等額外實驗設計成評定與抗 CTLA-4 抗體組合之 mRNA 混合物之腫瘤內注射在 B16F10 腫瘤模型中的效果。帶有 B16F10 腫瘤之小鼠接受

IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα 之 mRNA 混合物之腫瘤內注射。小鼠亦接受抗 CTLA-4 抗體之腹膜內(全身性)注射。圖 21E 展示，腫瘤內細胞介素 mRNA 及 IP 注射抗 CTLA-4 之組合療法產生最強抗腫瘤活性，其中 6/9 小鼠在腫瘤接種 70 天後無腫瘤。圖 21F 展示細胞介素 mRNA 混合物+同型對照抗體；圖 21G 展示對照 mRNA+抗 CTLA-4 抗體；圖 21H 展示對照 mRNA 及對照抗體。圖 21I 展示所有四個處理組直至腫瘤接種 70 天後之百分比存活。

【0031】 圖 22A 至圖 22D 展示實驗結果，該等實驗設計成評價細胞介素 mRNA (Mod B)之腫瘤內注射在不同人類癌症之人類腫瘤異種移植中的效果。編碼細胞介素之 4 種 mRNA 中之每一者之腫瘤內表現加以展示：IL-12sc (圖 22A)、IFNα2b (圖 22B)、GM-CSF (圖 22C)及 IL-15 sushi (圖 22D)。

【0032】 圖 23A 至圖 23D 展示實驗結果，該等實驗設計成評價不同腫瘤內 mRNA 劑量對於所編碼細胞介素之表現的效果： IL-15 sushi (圖 23A)、IL-12sc (圖 23B)、GM-CSF (圖 23C)及 IFNα2b (圖 23D)。

【0033】 圖 24A 至圖 24F 展示實驗結果，其中小鼠植入 B16F10 腫瘤，且用 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF、IFNα (ModB)之細胞介素 mRNA 混合物或編碼單一細胞介素之 mRNA 的四個腫瘤內注射治療。量測大致 70 天之腫瘤體積。圖 24A 展示螢光素酶對照；圖 24B 展示四細胞介素混合物；圖 24C 展示僅 IL-12sc mRNA；圖 24D 展示僅 GM-CSF mRNA；圖 24E 展示僅 IFNα mRNA；以及圖 24F 展示僅 IL-15 sushi。圖 24G 展示用細胞介素 mRNA 混合物或編碼細胞介素之個別 mRNA 治療之 B16F10 腫瘤的總存活率。存活資料來自圖 24A 至圖 24F 中呈現之實驗。

【0034】 圖 25 展示在對照 mRNA (「安慰劑」)及細胞介素 mRNA 治療後之皮下腫瘤中之 CD8+免疫細胞。

【0035】 圖 26A 至圖 26C 展示在帶有 CT26 腫瘤小鼠血液中，針對 gp70 之 gp70 腫瘤抗原具有特異性之 CD8+ T 細胞的量測結果，該等小鼠已分別地接受腫瘤內投與細胞介素 mRNA 治療及對照 mRNA。圖 26C 例示性展示用抗小鼠 CD8 抗體及用源於已接受對照 mRNA 之動物之 gp70 特異性四聚體染色之 CD8+ T 細胞的 FACS 直方圖；及圖 26B 展示來自用細胞介素 mRNA 治療之一個動物之實施例。圖 26C 展示 gp70 特異性 CD8+ T 細胞治療(由已接受對照 mRNA 之四個注射之 9 隻小鼠及已接受細胞介素 mRNA 之 4 個注射之 10 隻小鼠開始) 13 天後之血液中的百分比分析。

【0036】 圖 27A 至圖 27C 展示實驗，其中帶有 B16F10 腫瘤之小鼠在左及右側腹上接受細胞介素 mRNA 之單一腫瘤內 mRNA 注射或在僅一個腫瘤中接受對照 mRNA 之單一腫瘤內 mRNA 注射。在 mRNA 注射後第 7 天，左側及右側腫瘤經收集，且將其 RNA 定序。圖 27B 展示 ingenuity pathway analysis 結果，從而比較細胞介素 mRNA 治療與對照 mRNA 治療腫瘤之間的基因表現變化。進行所治療腫瘤側(行 1)及未治療腫瘤側(行 2)之因果網狀分析，且分析活化 Z 分值(上半部分)及抑制 Z 分值(下半部分)以分別定義上調及下調的路徑。圖 27 展示，注射及未注射腫瘤之叢集分析係基於 327 干擾素 γ 調節基因進行。用細胞介素 mRNA 治療之注射及未注射腫瘤之小鼠兩者均展示相比於用對照 mRNA 治療之小鼠，上調多種 IFNγ 基因。

【0037】 圖 28A 至圖 28D 展示來自 B16F10 雙重腫瘤模型之細胞之螢光顯微圖。A 圖展示用細胞介素 mRNA 治療之注射腫瘤，及 B 圖展示對應未注射腫瘤。圖 C 展示用對照 mRNA 治療之注射腫瘤，及 D 圖展示對應未注射腫瘤。切片進行 CD4+、CD8+及 FoxP3+細胞染色。

【0038】 圖 28E 至圖 28G 展示免疫螢光法影像中定量之 CD4+、CD8+及 FOXP3+細胞之頻率。CD4+及 CD8+細胞/ mm^2 之頻率呈現於圖 28E 及圖

28F 中。CD8+頻率除以 FOXP3+頻率之比率呈現於圖 28G 中。

【0039】 圖 29A 至圖 29G 展示具有單一 B16F10 腫瘤接受編碼 Thy1.1 細胞表面蛋白質之 mRNA 或單獨媒劑(林格氏溶液)之單一注射的小鼠。在大致腫瘤內注射後 16 至 18 小時處，腫瘤進行切除，消化，用一組抗體染色且藉由流式細胞測量術分析。表徵表現 Thy1.1 之細胞之細胞類型及頻率。

【0040】 圖 30A 至圖 30F 展示在各種劑量之細胞介素 mRNA 或螢光素酶對照 mRNA 之後在腫瘤分解物中偵測之指示蛋白質的表現，如實施例 15 中所描述。圖 30E 中之「IFNy」指示 IFNγ。

【0041】 圖 31A 至圖 31B 展示在對照或細胞介素 mRNA 治療後之 CD8+及 FOXP3+ (Treg)細胞的流式細胞測量術結果，如實施例 15 中所描述。所觀測到之 CD8+比 Treg 細胞之比率展示於各圖中。

【0042】 圖 31C 至圖 31D 展示對照或細胞介素 mRNA 治療後之多功能 CD8+ T 細胞的流式細胞測量術結果，如實施例 15 中所描述。多功能 CD8+ T 細胞之比例展示於各圖中。

【0043】 圖 31E 展示對照或細胞介素 mRNA 治療後之浸潤骨髓細胞上之 PD-L1 位準，如實施例 15 中所描述。

【0044】 圖 31F 展示對照或細胞介素 mRNA 治療後之浸潤 CD8+細胞上之 PD-L1 位準，如實施例 15 中所描述。

【0045】 圖 31G 至圖 31H 展示對照或細胞介素 mRNA 治療後之腫瘤內顆粒酶 B CD8+ T 細胞之頻率，如實施例 15 中所描述。

【0046】 圖 32A 至圖 32B 展示述腫瘤內注射 50 μg 編碼螢火蟲螢光素酶之 mRNA 後之各種組織中之螢光素酶表現，如實施例 16 中所描述。

【0047】 圖 33 展示關於基本上如圖 12 中所展示之實驗的資料。

【0048】 圖 34 展示在用細胞介素 mRNA 治療之前消耗 CD8+ T 細

胞、CD4+ T 細胞或 NK 細胞對於帶有 B16F10 腫瘤之小鼠之存活的效果，如實施例 17 中所描述。

【0049】 圖 35 展示如實施例 1 中所描述植入 B16F10 腫瘤細胞及如實施例 18 中所描述用對照或細胞介素 mRNA 治療之 WT 及 IFNγKO 小鼠的存活。

序列描述

【0050】 表 1 及 2 提供本文中參考之某些序列之清單。

表 1：序列(人類序列)描述

SEQ ID NO:	描述	序列
5' UTR		
1	ModA 5' UTR (DNA)	GGGCGAACTAGTATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCGCCACC
2	ModA 5' UTR (RNA)	GGGCGAACUAGUAUUCUUCUGGUCCCCACAGACUCAGAGAGAACCCGCCACC
3	ModB 5' UTR (DNA)	GGAATAAACTAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAATTT TCACCATTTACGAACGATAGCC
4	ModB 5' UTR (RNA)	GGAAUAAACUAGUCUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAU UCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAA UUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCC
5	替代性 Mod 5' UTR (DNA)	AGACGAACTAGTATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCGCCACC
6	替代性 Mod 5' UTR (RNA)	AGACGAACUAGUAUUCUUCUGGUCCCCACAGACUCAGAGAGAACCCGCCACC
3' UTR		
7	ModA/B 3' UTR (DNA)	CTCGAGCTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCG AGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCT CTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGC CACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGC TATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACCGAGACCTGGTCCAGAGTC GCTAGCCGCGTCGCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAA

8	ModA/B 3' UTR (RNA)	CUCGAGCUGGUACUGCAUGCACGCAAUGCUAGCUGCCCCUUUCCCGUCCUGGGUACCCC GAGUCUCCCCCGACCUCGGGUCCCAGGUAUGCUCCCACCUCCACCUGCCCCACUCACCAC CUCUGCUAGUUCCAGACACCUCCCAAGCACGCAGCAAUGCAGCUCAAAACGCUUAGCCUA GCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGUGAUUAACCUUUAGCAAUAAACGAAAGUUUAACUA AGCUAUACUAACCCCAGGGUUGGUCAAUUUCGUGCCAGCCACACCGAGACCUGGUCCAG AGUCGCUAGCCGCGUCGCUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAA
IL-2		
9	人類 IL-2 (胺基酸)	MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFK FYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
10	人類非最佳化 IL-2 (CDS DNA)	ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTCACAAACAGTG CACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTT ACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACA TTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAG AACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCACTTAAGACC CAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACA TTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTTGATGA
11	人類最佳化 IL-2 (CDS DNA)	ATGTACAGAATGCAGCTGCTGTCTTGCATTGCTCTTTCTCTTGCTCTTGTGACAAATTCTG CTCCAACATCTTCTTCAACAAAGAAAACACAGCTTCAGCTTGAACACCTTCTTCTTGATCTT CAGATGATTCTGAATGGAATCAACAATTACAAAAATCCAAAACTGACAAGAATGCTGACAT TTAAATTTTACATGCCAAAGAAAGCAACAGAACTGAAACACCTTCAGTGCCTTGAAGAAGA ACTGAAACCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCTCAGAGCAAAAATTTTCACCTGAGACCA AGAGATCTGATCAGCAACATCAATGTGATTGTGCTGGAACTGAAAGGATCTGAAACAACAT TCATGTGTGAATATGCTGATGAAACAGCAACAATTGTGGAATTTCTGAACAGATGGATCAC ATTTTGCCAGTCAATCATTTCAACACTGACATGATGA

12	人類非最佳化 IL-2 (編碼 CDS 之 RNA)	AUGUACAGGAUGCAACUCCUGUCUUGCAUUGCACUAAGUCUUGCACUUGUCACAAACAGU GCACCUACUUCAAGUUCUACAAAGAAAACACAGCUACAACUGGAGCAUUUACUGCUGGAU UUACAGAUGAUUUUGAAUGGAAUUAAUAAUUACAAGAAUCCCAAACUCACCAGGAUGCUC ACAUUUAAGUUUUACAUGCCCAAGAAGGCCACAGAACUGAAACAUCUUCAGUGUCUAGAA GAAGAACUCAAACCUCUGGAGGAAGUGCUAAAUUUAGCUCAAAGCAAAAACUUUCACUUA AGACCCAGGGACUUAAUCAGCAAUAUCAACGUAAUAGUUCUGGAACUAAAGGGAUCUGAA ACAACAUUCAUGUGUGAAUAUGCUGAUGAGACAGCAACCAUUGUAGAAUUUCUGAACAGA UGGAUUACCUUUUGUCAAAGCAUCAUCUCAACACUGACUUGAUGA
13	人類最佳化 IL-2 (編碼 CDS 之 RNA)	AUGUACAGAAUGCAGCUGCUGUCUUGCAUUGCUCUUUCUCUUGCUCUUGUGACAAAUUCU GCUCCAACAUCUUCUUCAACAAAGAAAACACAGCUUCAGCUUGAACACCUUCUUCUUGAU CUUCAGAUGAUUCUGAAUGGAAUCAACAAUUACAAAAAUCCAAAACUGACAAGAAUGCUG ACAUUUAAAUUUUACAUGCCAAAGAAAGCAACAGAACUGAAACACCUUCAGUGCCUUGAA GAAGAACUGAAACCUCUGGAAGAAGUGCUGAAUCUGGCUCAGAGCAAAAAUUUUCACCU GAGACCAAGAGAUCUGAUCAGCAACAUCAAUGUGAUUGUGCUGGAACUGAAAGGAUCUG AAACAACAUUCAUGUGUGAAUAUGCUGAUGAAACAGCAACAAUUGUGGAAUUUCUGAACA GAUGGAUCACAUUUUGCCAGUCAAUCAUUUCAACACUGACAUGAUGA
IL-12sc		
14	人類 IL-12sc (胺基酸)	MCHQQLVISWFSLVFLASPLVAIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTL DQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKN KTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYE YSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVE VSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSS SWSEWASVPCSGSSGGGGSPGGGSSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTL EFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCL SSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPD FYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS

15	人類非最佳化 **IL-12sc (CDS DNA)** 序列註釋 CAPS：p40 域； CAPS：連接子； **CAPS：p35。**	ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCCTCGTGGCC ATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCTGGAG AAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAG CAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGC CAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCGCTCCTGCTGCTTCACAAAAAGG AAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCT AAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACT GATTTGACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGGTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGAG CTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGT GCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGC CGTTCACAAGCTCAAGTATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCT GACCCACCCAAGAACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTCAGCTGG GAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCA GGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCAT CTGCCGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGC GAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGTGGCTCTAGCGGAGGGGGAGGCTCTCCTGGCGGGGGATCTA **GCAGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCCA** **AAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACTCTAGAATTTTA** **CCCTTGCACTTCTGAGGAAATTGATCATGAAGATATCACAAAAGATAAAACCAGCACAGTG** **GAGGCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTAAATTCCAGAGAGACCT** **CTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTGTG** **CCTTAGTAGTATTTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAATGCA** **AAGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTG** **ATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCCTCCCTTGA** **AGAACCGGATTTTTATAAAACTAAAATCAAGCTCTGCATACTTCTTCATGCTTTCAGAATTC** **GGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCCTGATGA**

16	人類最佳化 IL-12sc (CDS DNA) 序列註釋 CAPS：p40 域； CAPS：連接子； CAPS：p35。	ATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATCTCATGGTTCTCCCTGGTATTTCTGGCATCTCCTCTTGTCGCA ATCTGGGAACTGAAGAAAGACGTGTATGTCGTTGAGCTCGACTGGTATCCGGATGCGCCTGGCG AGATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCAGAGGAGGATGGGATCACTTGGACCCTTGATCAATC CTCCGAAGTGCTCGGGTCTGGCAAGACTCTGACCATACAAGTGAAAGAGTTTGGCGATGCCGGG CAGTACACTTGCCATAAGGGCGGAGAAGTTCTGTCCCACTCACTGCTGCTGCTGCACAAGAAAG AGGACGGAATTTGGAGTACCGATATCCTGAAAGATCAGAAAGAGCCCAAGAACAAAACCTTCT TGCGGTGCGAAGCCAAGAACTACTCAGGGAGATTTACTTGTTGGTGGCTGACGACGATCAGCAC CGATCTGACTTTCTCCGTGAAATCAAGTAGGGGATCATCTGACCCTCAAGGAGTCACATGTGGA GCGGCTACTCTGAGCGCTGAACGCGTAAGAGGGGACAATAAGGAGTACGAGTATAGCGTTGAG TGCCAAGAGGATAGCGCATGCCCCGCCGCCGAAGAATCATTGCCCATTGAAGTGATGGTGGATG CTGTACACAAGCTGAAGTATGAGAACTACACAAGCTCCTTCTTCATCCGTGACATCATCAAACC AGATCCTCCTAAGAACCTCCAGCTTAAACCTCTGAAGAACTCTAGACAGGTGGAAGTGTCTTGG GAGTATCCCGACACCTGGTCTACACCACATTCCTACTTCAGTCTCACATTCTGCGTTCAGGTACA GGGCAAGTCCAAAAGGGAGAAGAAGGATCGGGTCTTTACAGATAAAACAAGTGCCACCGTTAT ATGCCGGAAGAATGCCTCTATTTCTGTGCGTGCGCAGGACAGATACTATAGCAGCTCTTGGAGT GAATGGGCCAGTGTCCCATGTTCAGGGTCATCCGGTGGTGGCGGCAGCCCCGGAGGCGGTAGCT **CCAGAAATCTCCCTGTGGCTACACCTGATCCAGGCATGTTTCCCTGTTTGCACCATAGCCA** **AAACCTCCTGAGAGCAGTCAGCAACATGCTCCAGAAAGCTAGACAAACACTGGAATTCTA** **CCCATGCACCTCCGAGGAAATAGATCACGAGGATATCACTAAGGACAAAACAAGCACTGT** **CGAAGCATGCCTTCCCTTGGAACTGACAAAGAACGAGAGTTGCCTTAATTCAAGAGAAAC** **ATCTTTCATTACAAACGGTAGCTGCTTGGCAAGCAGAAAAACATCTTTTATGATGGCCCTT** **TGTCTGAGCAGTATTTATGAGGATCTCAAAATGTACCAGGTGGAGTTTAAGACCATGAATG** **CCAAGCTGCTGATGGACCCAAAGAGACAGATTTTCCTCGATCAGAATATGCTGGCTGTGAT** **TGATGAACTGATGCAGGCCTTGAATTTCAACAGCGAAACCGTTCCCCAGAAAAGCAGTCTT** **GAAGAACCTGACTTTTATAAGACCAAGATCAAACTGTGTATTCTCCTGCATGCCTTTAGAA** **TCAGAGCAGTCACTATAGATAGAGTGATGTCCTACCTGAATGCTTCCTGATGA**

17	人類非最佳化 IL-12sc (編碼 CDS 之 RNA)	AUGUGUCACCAGCAGUUGGUCAUCUCUUGGUUUUCCCUGGUUUUUCUGGCAUCUCCCCUC GUGGCCAUAUGGGAACUGAAGAAAGAUGUUUAUGUCGUAGAAUUGGAUUGGUAUCCGGA UGCCCCUGGAGAAAUGGUGGUCCUCACCUGUGACACCCCUGAAGAAGAUGGUAUCACCU GGACCUUGGACCAGAGCAGUGAGGUCUUAGGCUCUGGCAAAACCCUGACCAUCCAAGUC AAAGAGUUUGGAGAUGCUGGCCAGUACACCUGUCACAAAGGAGGCGAGGUUCUAAGCCA UUCGCUCCUGCUGCUUCACAAAAAGGAAGAUGGAAUUUGGUCCACUGAUAUUUUAAAGGA CCAGAAAGAACCCAAAAAUAAGACCUUUCUAAGAUGCGAGGCCAAGAAUUAUUCUGGACG UUUCACCUGCUGGUGGCUGACGACAAUCAGUACUGAUUUGACAUUCAGUGUCAAAAGCA GCAGAGGGUCUUCUGACCCCCAAGGGGUGACGUGCGGAGCUGCUACACUCUCUGCAGAG AGAGUCAGAGGGGACAACAAGGAGUAUGAGUACUCAGUGGAGUGCCAGGAGGACAGUGC CUGCCCAGCUGCUGAGGAGAGUCUGCCCAUUGAGGUCAUGGUGGAUGCCGUUCACAAGC UCAAGUAUGAAAACUACACCAGCAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAACCUGACCCAC CCAAGAACUUGCAGCUGAAGCCAUUAAAGAAUUCUCGGCAGGUGGAGGUCAGCUGGGAG UACCCUGACACCUGGAGUACUCCACAUUCCUACUUCUCCCUGACAUUCUGCGUUCAGGUC CAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGAUAGAGUCUUCACGGACAAGACCUCAGCCAC GGUCAUCUGCCGCAAAAAUGCCAGCAUUAGCGUGCGGGCCCAGGACCGCUACUAUAGCU CAUCUUGGAGCGAAUGGGCAUCUGUGCCCUGCAGUGGCUCUAGCGGAGGGGGAGGCUCU CCUGGCGGGGGAUCUAGCAGAAACCUCCCCGUGGCCACUCCAGACCCAGGAAUGUUCCC AUGCCUUCACCACUCCCAAAACCUGCUGAGGGCCGUCAGCAACAUGCUCCAGAAGGCCAG ACAAACUCUAGAAUUUUACCCUUGCACUUCUGAGGAAAUUGAUCAUGAAGAUAUCACAAA AGAUAAAACCAGCACAGUGGAGGCCUGUUUACCAUUGGAAUUAACCAAGAAUGAGAGUU GCCUAAAUUCCAGAGAGACCUCUUUCAUAACUAAUGGGAGUUGCCUGGCCUCCAGAAAGA CCUCUUUUAUGAUGGCCCUGUGCCUUAGUAGUAUUUAUGAAGACUUGAAGAUGUACCAG GUGGAGUUCAAGACCAUGAAUGCAAAGCUUCUGAUGGAUCCUAAGAGGCAGAUCUUUCU AGAUCAAAACAUGCUGGCAGUUAUUGAUGAGCUGAUGCAGGCCCUGAAUUUCAACAGUG AGACUGUGCCACAAAAAUCCUCCCUUGAAGAACCGGAUUUUUAUAAAACUAAAAUCAAGC UCUGCAUACUUCUUCAUGCUUUCAGAAUUCGGGCAGUGACUAUUGAUAGAGUGAUGAGC UAUCUGAAUGCUUCCUGAUGA

18	人類最佳化 IL-12sc (編碼 CDS 之 RNA)	AUGUGUCACCAGCAGCUGGUGAUCUCAUGGUUCUCCCUGGUAUUUCUGGCAUCUCCUCUU GUCGCAAUCUGGGAACUGAAGAAAGACGUGUAUGUCGUUGAGCUCGACUGGUAUCCGGA UGCGCCUGGCGAGAUGGUGGUGCUGACCUGUGACACCCCAGAGGAGGAUGGGAUCACUU GGACCCUUGAUCAAUCCUCCGAAGUGCUCGGGUCUGGCAAGACUCUGACCAUACAAGUG AAAGAGUUUGGCGAUGCCGGGCAGUACACUUGCCAUAAGGGCGGAGAAGUUCUGUCCCA CUCACUGCUGCUGCUGCACAAGAAAGAGGACGGAAUUUGGAGUACCGAUAUCCUGAAAG AUCAGAAAGAGCCCAAGAACAAAACCUUCUUGCGGUGCGAAGCCAAGAACUACUCAGGG AGAUUUACUUGUUGGUGGCUGACGACGAUCAGCACCGAUCUGACUUUCUCCGUGAAAUC AAGUAGGGGAUCAUCUGACCCUCAAGGAGUCACAUGUGGAGCGGCUACUCUGAGCGCUG AACGCGUAAGAGGGGACAAUAAGGAGUACGAGUAUAGCGUUGAGUGCCAAGAGGAUAGC GCAUGCCCCGCCGCCGAAGAAUCAUUGCCCAUUGAAGUGAUGGUGGAUGCUGUACACAA GCUGAAGUAUGAGAACUACACAAGCUCCUUCUUCAUCCGUGACAUCAUCAAACCAGAUCC UCCUAAGAACCUCCAGCUUAAACCUCUGAAGAACUCUAGACAGGUGGAAGUGUCUUGGG AGUAUCCCGACACCUGGUCUACACCACAUUCCUACUUCAGUCUCACAUUCUGCGUUCAGG UACAGGGCAAGUCCAAAAGGGAGAAGAAGGAUCGGGUCUUUACAGAUAAAACAAGUGCC ACCGUUAUAUGCCGGAAGAAUGCCUCUAUUUCUGUGCGUGCGCAGGACAGAUACUAUAG CAGCUCUUGGAGUGAAUGGGCCAGUGUCCCAUGUUCAGGGUCAUCCGGUGGUGGCGGCA GCCCCGGAGGCGGUAGCUCCAGAAAUCUCCCUGUGGCUACACCUGAUCCAGGCAUGUUU CCCUGUUUGCACCAUAGCCAAAACCUCCUGAGAGCAGUCAGCAACAUGCUCCAGAAAGCU AGACAAACACUGGAAUUCUACCCAUGCACCUCCGAGGAAAUAGAUCACGAGGAUAUCACU AAGGACAAAACAAGCACUGUCGAAGCAUGCCUUCCCUUGGAACUGACAAAGAACGAGAG UUGCCUUAAUUCAAGAGAAACAUCUUUCAUUACAAACGGUAGCUGCUUGGCAAGCAGAAA AACAUCUUUUAUGAUGGCCCUUUGUCUGAGCAGUAUUUAUGAGGAUCUCAAAAUGUACCA GGUGGAGUUUAAGACCAUGAAUGCCAAGCUGCUGAUGGACCCAAAGAGACAGAUUUUCC UCGAUCAGAAUAUGCUGGCUGUGAUUGAUGAACUGAUGCAGGCCUUGAAUUUCAACAGC GAAACCGUUCCCCAGAAAAGCAGUCUUGAAGAACCUGACUUUUAUAAGACCAAGAUCAAA CUGUGUAUUCUCCUGCAUGCCUUUAGAAUCAGAGCAGUCACUAUAGAUAGAGUGAUGUCC UACCUGAAUGCUUCCUGAUGA
IFNα2b (IFNα2b)		
19	人類 IFNα2b (胺基酸)	MALTFALLVALLVLSCKSSCSVGCDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQ EEFGNQFQKAETIPVLHEMIQQIFNLFSTKDSSAAWDETLLDKFYTELYQQLNDLEACVIQGVG VTETPLMKEDSILAVRKYFQRITLYLKEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSLSTNLQESLRSKE

20	人類非最佳化 IFNα2b (CDS DNA)	ATGGCCTTGACCTTTGCTTTACTGGTGGCCCTCCTGGTGCTCAGCTGCAAGTCAAGCTGCT CTGTGGGCTGTGATCTGCCTCAAACCCACAGCCTGGGTAGCAGGAGGACCTTGATGCTCC TGGCACAGATGAGGAGAATCTCTCTTTTCTCCTGCTTGAAGGACAGACATGACTTTGGATT TCCCCAGGAGGAGTTTGGCAACCAGTTCCAAAAGGCTGAAACCATCCCTGTCCTCCATGA GATGATCCAGCAGATCTTCAACCTTTTCAGCACAAAGGACTCATCTGCTGCTTGGGATGAG ACCCTCCTAGACAAATTCTACACTGAACTCTACCAGCAGCTGAATGACCTGGAAGCCTGTG TGATACAGGGGGTGGGGGTGACAGAGACTCCCCTGATGAAGGAGGACTCCATTCTGGCTG TGAGGAAATACTTCCAAAGAATCACTCTCTATCTGAAAGAGAAGAAATACAGCCCTTGTGC CTGGGAGGTTGTCAGAGCAGAAATCATGAGATCTTTTTCTTTGTCAACAAACTTGCAAGAA AGTTTAAGAAGTAAGGAATGATGA
21	人類最佳化 IFNα2b (CDS DNA)	ATGGCCCTGACTTTTGCCCTTCTCGTGGCTTTGTTGGTGCTGAGTTGCAAATCTTCCTGTA GTGTCGGATGTGATCTGCCTCAAACCCACAGTCTGGGATCTAGGAGAACACTGATGCTGT TGGCACAGATGAGGAGAATTAGCCTCTTTTCCTGCCTGAAGGATAGACATGACTTCGGCTT TCCCCAAGAGGAGTTTGGCAATCAGTTCCAGAAAGCGGAAACGATTCCCGTTCTGCACGA GATGATCCAGCAGATCTTCAACCTCTTTTCAACCAAAGACAGCTCAGCAGCCTGGGATGAG ACACTGCTGGACAAATTCTACACAGAACTGTATCAGCAGCTTAACGATCTGGAGGCATGC GTGATCCAAGGGGTTGGTGTGACTGAAACTCCGCTTATGAAGGAGGACTCCATTCTGGCT GTACGGAAGTACTTCCAGAGAATAACCCTCTATCTGAAGGAGAAGAAGTACTCACCATGT GCTTGGGAAGTCGTGAGAGCCGAAATCATGAGATCCTTCAGCCTTAGCACCAATCTCCAG GAATCTCTGAGAAGCAAAGAGTGATGA
22	人類非最佳化 IFNα2b (編碼 CDS 之 RNA)	AUGGCCUUGACCUUUGCUUUACUGGUGGCCCUCCUGGUGCUCAGCUGCAAGUCAAGCUG CUCUGUGGGCUGUGAUCUGCCUCAAACCCACAGCCUGGGUAGCAGGAGGACCUUGAUGC UCCUGGCACAGAUGAGGAGAAUCUCUCUUUUCUCCUGCUUGAAGGACAGACAUGACUUU GGAUUUCCCCAGGAGGAGUUUGGCAACCAGUUCCAAAAGGCUGAAACCAUCCCUGUCCU CCAUGAGAUGAUCCAGCAGAUCUUCAACCUUUUCAGCACAAAGGACUCAUCUGCUGCUUG GGAUGAGACCCUCCUAGACAAAUUCUACACUGAACUCUACCAGCAGCUGAAUGACCUGGA AGCCUGUGUGAUACAGGGGGUGGGGGUGACAGAGACUCCCCUGAUGAAGGAGGACUCCA UUCUGGCUGUGAGGAAAUACUUCCAAAGAAUCACUCUCUAUCUGAAAGAGAAGAAAUACA GCCCUUGUGCCUGGGAGGUUGUCAGAGCAGAAAUCAUGAGAUCUUUUUCUUUGUCAACA AACUUGCAAGAAAGUUUAAGAAGUAAGGAAUGAUGA

23	人類最佳化 IFNα2b (編碼 CDS 之 RNA)	AUGGCCCUGACUUUUGCCCUUCUCGUGGCUUUGUUGGUGCUGAGUUGCAAAUCUUCCUG UAGUGUCGGAUGUGAUCUGCCUCAAACCCACAGUCUGGGAUCUAGGAGAACACUGAUGC UGUUGGCACAGAUGAGGAGAAUUAGCCUCUUUUCCUGCCUGAAGGAUAGACAUGACUUC GGCUUUCCCCAAGAGGAGUUUGGCAAUCAGUUCCAGAAAGCGGAAACGAUUCCCGUUCU GCACGAGAUGAUCCAGCAGAUCUUCAACCUCUUUUCAACCAAAGACAGCUCAGCAGCCUG GGAUGAGACACUGCUGGACAAAUUCUACACAGAACUGUAUCAGCAGCUUAACGAUCUGG AGGCAUGCGUGAUCCAAGGGGUUGGUGUGACUGAAACUCCGCUUAUGAAGGAGGACUCC AUUCUGGCUGUACGGAAGUACUUCCAGAGAAUAACCCUCUAUCUGAAGGAGAAGAAGUA CUCACCAUGUGCUUGGGAAGUCGUGAGAGCCGAAAUCAUGAGAUCCUUCAGCCUUAGCA CCAAUCUCCAGGAAUCUCUGAGAAGCAAAGAGUGAUGA
IL-15 sushi		
24	人類 IL-15 sushi (胺基酸)	MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFK RKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPGGGSGGGGSGGGSGGGGSL QNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVE NLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
25	人類 IL-15 sushi (CDS DNA) 序列註釋 CAPS：IL-15 sushi； CAPS：連接子； CAPS：成熟 IL-15	ATGGCCCCGCGGCGGGCGCGCGGCTGCCGGACCCTCGGTCTCCCGGCGCTGCTACTGCTGCTGC TGCTCCGGCCGCCGGCGACGCGGGGCATCACGTGCCCTCCCCCCATGTCCGTGGAACACGCAGA CATCTGGGTCAAGAGCTACAGCTTGTACTCCAGGGAGCGGTACATTTGTAACTCTGGTTTCAAG CGTAAAGCCGGCACGTCCAGCCTGACGGAGTGCGTGTTGAACAAGGCCACGAATGTCGCCCACT GGACAACCCCCAGTCTCAAATGCATTAGAGACCCTGCCCTGGTTCACCAAAGGCCAGCGCCACC CGGGGGAGGATCTGGCGGCGGTGGGTCTGGCGGGGGATCTGGCGGAGGAGGAAGCTTACAGAA CTGGGTGAATGTAATAAGTGATTTGAAAAAAATTGAAGATCTTATTCAATCTATGCATATT GATGCTACTTTATATACGGAAAGTGATGTTCACCCCAGTTGCAAAGTAACAGCAATGAAGT GCTTTCTCTTGGAGTTACAAGTTATTTCACTTGAGTCCGGAGATGCAAGTATTCATGATAC AGTAGAAAATCTGATCATCCTAGCAAACAACAGTTTGTCTTCTAATGGGAATGTAACAGAA TCTGGATGCAAAGAATGTGAGGAACTGGAGGAAAAAAATATTAAAGAATTTTTGCAGAGTT TTGTACATATTGTCCAAATGTTCATCAACACTTCTTGATGA

26	人類 IL-15 sushi (編碼 CDS 之 RNA)	AUGGCCCCGCGGCGGGCGCGCGGCUGCCGGACCCUCGGUCUCCCGGCGCUGCUACUGCU GCUGCUGCUCCGGCCGCCGGCGACGCGGGGCAUCACGUGCCCUCCCCCCAUGUCCGUGG AACACGCAGACAUCUGGGUCAAGAGCUACAGCUUGUACUCCAGGGAGCGGUACAUUUGU AACUCUGGUUUCAAGCGUAAAGCCGGCACGUCCAGCCUGACGGAGUGCGUGUUGAACAA GGCCACGAAUGUCGCCCACUGGACAACCCCCAGUCUCAAAUGCAUUAGAGACCCUGCCCU GGUUCACCAAAGGCCAGCGCCACCCGGGGGAGGAUCUGGCGGCGGUGGGUCUGGCGGG GGAUCUGGCGGAGGAGGAAGCUUACAGAACUGGGUGAAUGUAAUAAGUGAUUUGAAAAA AAUUGAAGAUCUUAUUCAAUCUAUGCAUAUUGAUGCUACUUUAUAUACGGAAAGUGAUGU UCACCCCAGUUGCAAAGUAACAGCAAUGAAGUGCUUUCUCUUGGAGUUACAAGUUAUUUC ACUUGAGUCCGGAGAUGCAAGUAUUCAUGAUACAGUAGAAAAUCUGAUCAUCCUAGCAAA CAACAGUUUGUCUUCUAAUGGGAAUGUAACAGAAUCUGGAUGCAAAGAAUGUGAGGAAC UGGAGGAAAAAAAUAUUAAAGAAUUUUUGCAGAGUUUUGUACAUAUUGUCCAAAUGUUCA UCAACACUUCUUGAUGA
GM-CSF		
27	人類 GM-CSF (胺基酸)	MWLQSLLLLGTVACSISAPARSPSPSTQPWEHVNAIQEARRLLNLSRDTAAEMNETVEVISEMF DLQEPTCLQTRLELYKQGLRGSLTKLKGPLTMMASHYKQHCPPTPETSCATQIITFESFKENL KDFLLVIPFDCWEPVQE
28	人類 GM-CSF (CDS DNA)	ATGTGGCTCCAGAGCCTGCTGCTCTTGGGCACTGTGGCCTGCTCCATCTCTGCACCCGCC CGCTCGCCCAGCCCCAGCACGCAGCCCTGGGAGCATGTGAATGCCATCCAGGAGGCCCGG CGTCTGCTGAACCTGAGTAGAGACACTGCTGCTGAGATGAATGAAACAGTAGAAGTCATC TCAGAAATGTTTGACCTCCAGGAGCCGACCTGCCTACAGACCCGCCTGGAGCTGTACAAG CAGGGCCTGCGGGGCAGCCTCACCAAGCTCAAGGGCCCCTTGACCATGATGGCCAGCCAC TACAAGCAGCACTGCCCTCCAACCCCGGAAACTTCCTGTGCAACCCAGATTATCACCTTTG AAAGTTTCAAAGAGAACCTGAAGGACTTTCTGCTTGTCATCCCCTTTGACTGCTGGGAGCC AGTCCAGGAGTGATGA

29	人類 GM-CSF (編碼 CDS 之 RNA)	AUGUGGCUCCAGAGCCUGCUGCUCUUGGGCACUGUGGCCUGCUCCAUCUCUGCACCCGC CCGCUCGCCCAGCCCCAGCACGCAGCCCUGGGAGCAUGUGAAUGCCAUCCAGGAGGCCC GGCGUCUGCUGAACCUGAGUAGAGACACUGCUGCUGAGAUGAAUGAAACAGUAGAAGUC AUCUCAGAAAUGUUUGACCUCCAGGAGCCGACCUGCCUACAGACCCGCCUGGAGCUGUA CAAGCAGGGCCUGCGGGGCAGCCUCACCAAGCUCAAGGGCCCCUUGACCAUGAUGGCCA GCCACUACAAGCAGCACUGCCCUCCAACCCCGGAAACUUCCUGUGCAACCCAGAUUAUCA CCUUUGAAAGUUUCAAAGAGAACCUGAAGGACUUUCUGCUUGUCAUCCCCUUUGACUGCU GGGAGCCAGUCCAGGAGUGAUGA

表 2：序列(本發明之小鼠序列及其他序列)描述		
SEQ ID NO:	描述	序列
IL-2 小鼠		
30	ModA IL-2 (胺基酸，與小鼠最佳化分泌序列組合之人類 IL-2)	MRVTAPRTLILLLSGALALTETWAGSGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKL TRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSE TTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
31	ModA IL-2 (DNA：5’ UTR-CDS-3’ UTR)	GGGCGAACTAGTATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCGCCACCATGAGAGT GACCGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCTGTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATG GGCCGGAAGCGGATCCGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACTGGA GCATTTACTTCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAAA CTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATC TTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAA AAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGAACTA AAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAAT TTCTGAACAGATGGATTACCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTTGACTCGAGAG CTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCTTTGTTCCCTAAGTCCAACTACTAA ACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTATT TTCATTGCTGCGTCGAGAGCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCTTTGTT CCCTAAGTCCAACTACTAAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGC CTAATAAAAAACATTTATTTTCATTGCTGCGTCGAGACCTGGTCCAGAGTCGCTAGCAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

32	ModA IL-2 (RNA)	GGGCGAACUAGUAUUCUUCUGGUCCCCACAGACUCAGAGAGAACCCGCCACCAUGAGAG UGACCGCCCCCAGAACCCUGAUCCUGCUGCUGUCUGGCGCCCUGGCCCUGACAGAGACA UGGGCCGGAAGCGGAUCCGCACCUACUUCAAGUUCUACAAAGAAAACACAGCUACAACUG GAGCAUUUACUUCUGGAUUUACAGAUGAUUUUGAAUGGAAUUAAUAAUUACAAGAAUCCC AAACUCACCAGGAUGCUCACAUUUAAGUUUUACAUGCCCAAGAAGGCCACAGAACUGAAA CAUCUUCAGUGUCUAGAAGAAGAACUCAAACCUCUGGAGGAAGUGCUAAAUUUAGCUCAA AGCAAAAACUUUCACUUAAGACCCAGGGACUUAAUCAGCAAUAUCAACGUAAUAGUUCUG GAACUAAAGGGAUCUGAAACAACAUUCAUGUGUGAAUAUGCUGAUGAGACAGCAACCAUU GUAGAAUUUCUGAACAGAUGGAUUACCUUUUGUCAAAGCAUCAUCUCAACACUGACUUGA CUCGAGAGCUCGCUUUCUUGCUGUCCAAUUUCUAUUAAAGGUUCCUUUGUUCCCUAAGUC CAACUACUAAACUGGGGGAUAUUAUGAAGGGCCUUGAGCAUCUGGAUUCUGCCUAAUAA AAAACAUUUAUUUUCAUUGCUGCGUCGAGAGCUCGCUUUCUUGCUGUCCAAUUUCUAUUA AAGGUUCCUUUGUUCCCUAAGUCCAACUACUAAACUGGGGGAUAUUAUGAAGGGCCUUG AGCAUCUGGAUUCUGCCUAAUAAAAAAACAUUUAUUUUCAUUGCUGCGUCGAGACCUGGUC CAGAGUCGCUAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AA
33	ModB IL-2 (胺基酸)	MGAMAPRTLLLLLAAALAPTQTRAGPGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPK LTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGS ETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

34	ModB IL-2 (DNA：5' UTR-CDS-3' UTR)	GGAATAAACTAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAATTT TCACCATTTACGAACGATAGCCATGGGCGCCATGGCCCCTAGAACATTGCTCCTGCTGCTG GCCGCTGCCCTGGCCCCTACACAGACAAGAGCTGGACCTGGATCCGCACCTACTTCAAGT TCTACAAAGAAAACACAGCTACAACTGGAGCATTTACTTCTGGATTTACAGATGATTTTGA ATGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTTTTACAT GCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAAGAAGAACTCAAACCTCT GGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATC AGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAAT ATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGATGGATTACCTTTTGTCAAAG CATCATCTCAACACTGACTTGACTCGACGTCCTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGC CCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCAC CTCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATG CAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAG CAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCC ACACCCTCGAGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAA

35	ModB IL-2 (RNA)	GGAAUAAACUAGUCUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAU UCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAA UUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGCGCCAUGGCCCCUAGAACAUUGCUCCUGCU GCUGGCCGCUGCCCUGGCCCCUACACAGACAAGAGCUGGACCUGGAUCCGCACCUACUU CAAGUUCUACAAAGAAAACACAGCUACAACUGGAGCAUUUACUUCUGGAUUUACAGAUGA UUUUGAAUGGAAUUAAUAAUUACAAGAAUCCCAAACUCACCAGGAUGCUCACAUUUAAGU UUUACAUGCCCAAGAAGGCCACAGAACUGAAACAUCUUCAGUGUCUAGAAGAAGAACUCA AACCUCUGGAGGAAGUGCUAAAUUUAGCUCAAAGCAAAAACUUUCACUUAAGACCCAGGG ACUUAAUCAGCAAUAUCAACGUAAUAGUUCUGGAACUAAAGGGAUCUGAAACAACAUUCA UGUGUGAAUAUGCUGAUGAGACAGCAACCAUUGUAGAAUUUCUGAACAGAUGGAUUACC UUUUGUCAAAGCAUCAUCUCAACACUGACUUGACUCGACGUCCUGGUACUGCAUGCACGC AAUGCUAGCUGCCCCUUUCCCGUCCUGGGUACCCCGAGUCUCCCCCGACCUCGGGUCCCA GGUAUGCUCCCACCUCCACCUGCCCCACUCACCACCUCUGCUAGUUCCAGACACCUCCCA AGCACGCAGCAAUGCAGCUCAAAACGCUUAGCCUAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAG UGAUUAACCUUUAGCAAUAAACGAAAGUUUAACUAAGCUAUACUAACCCCAGGGUUGGUC AAUUUCGUGCCAGCCACACCCUCGAGCUAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
IL-12 小鼠		
36	ModA 鼠類 IL-12 (胺基酸)	MRVTAPRTLILLLSGALALTETWAGSGSMWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEED DITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKN FKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQR DYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNS QVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGN VCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSVPGVGVPGVGRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMV KTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKT SLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLR QKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSA

37	ModA 鼠類 IL-12 (DNA：5’ UTR-CDS-3’ UTR)	GGGCGAACTAGTATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCGCCACCATGAGAGTGACCGC CCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCTGTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCGGAAGCG GATCCATGTGGGAGCTGGAGAAAGACGTTTATGTTGTAGAGGTGGACTGGACTCCCGATGCCCCTG GAGAAACAGTGAACCTCACCTGTGACACGCCTGAAGAAGATGACATCACCTGGACCTCAGACCAGA GACATGGAGTCATAGGCTCTGGAAAGACCCTGACCATCACTGTCAAAGAGTTTCTAGATGCTGGCC AGTACACCTGCCACAAAGGAGGCGAGACTCTGAGCCACTCACATCTGCTGCTCCACAAGAAGGAAA ATGGAATTTGGTCCACTGAAATTTTAAAAAATTTCAAAAACAAGACTTTCCTGAAGTGTGAAGCACC AAATTACTCCGGACGGTTCACGTGCTCATGGCTGGTGCAAAGAAACATGGACTTGAAGTTCAACAT CAAGAGCAGTAGCAGTTCCCCTGACTCTCGGGCAGTGACATGTGGAATGGCGTCTCTGTCTGCAGA GAAGGTCACACTGGACCAAAGGGACTATGAGAAGTATTCAGTGTCCTGCCAGGAGGATGTCACCTG CCCAACTGCCGAGGAGACCCTGCCCATTGAACTGGCGTTGGAAGCACGGCAGCAGAATAAATATG AGAACTACAGCACCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCAGACCCGCCCAAGAACTTGCAGA TGAAGCCTTTGAAGAACTCACAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACTCCTGGAGCACTCCCC ATTCCTACTTCTCCCTCAAGTTCTTTGTTCGAATCCAGCGCAAGAAAGAAAAGATGAAGGAGACAG AGGAGGGGTGTAACCAGAAAGGTGCGTTCCTCGTAGAGAAGACATCTACCGAAGTCCAATGCAAA GGCGGGAATGTCTGCGTGCAAGCTCAGGATCGCTATTACAATTCCTCATGCAGCAAGTGGGCATGT GTTCCCTGCAGAGTCCGATCGGTTCCTGGAGTAGGGGTACCTGGAGTGGGCAGGGTCATACCGGT CTCTGGACCTGCCAGGTGTCTTAGCCAGTCCCGAAACCTGCTGAAGACCACAGATGACATGGTGAA GACGGCCAGAGAAAAGCTGAAACATTATTCCTGCACTGCTGAAGACATCGATCATGAAGACATCAC ACGGGACCAAACCAGCACATTGAAGACCTGTTTACCACTGGAACTACACAAGAACGAGAGTTGCCT GGCTACTAGAGAGACTTCTTCCACAACAAGAGGGAGCTGCCTGCCCCCACAGAAGACGTCTTTGAT GATGACCCTGTGCCTTGGTAGCATCTATGAGGACTTGAAGATGTACCAGACAGAGTTCCAGGCCAT CAACGCAGCACTTCAGAATCACAACCATCAGCAGATCATTCTAGACAAGGGCATGCTGGTGGCCAT CGATGAGCTGATGCAGTCTCTGAATCATAATGGCGAGACTCTGCGCCAGAAACCTCCTGTGGGAGA AGCAGACCCTTACAGAGTGAAAATGAAGCTCTGCATCCTGCTTCACGCCTTCAGCACCCGCGTCGT GACCATCAACAGGGTGATGGGCTATCTGTCCAGCGCCTAATAGCTCGAGAGCTCGCTTTCTTGCTG TCCAATTTCTATTAAAGGTTCCTTTGTTCCCTAAGTCCAACTACTAAACTGGGGGATATTATGAAGG GCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTATTTTCATTGCTGCGTCGAGAGCTCGCTT TCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCTTTGTTCCCTAAGTCCAACTACTAAACTGGGGGATAT TATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTATTTTCATTGCTGCGTCGAGA CCTGGTCCAGAGTCGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

38	ModA 鼠類 IL-12 (RNA)	GGGCGAACUAGUAUUCUUCUGGUCCCCACAGACUCAGAGAGAACCCGCCACCAUGAGAGUGACCGCCCCCA GAACCCUGAUCCUGCUGCUGUCUGGCGCCCUGGCCCUGACAGAGACAUGGGCCGGAAGCGGAUCCAUGUGG GAGCUGGAGAAAGACGUUUAUGUUGUAGAGGUGGACUGGACUCCCGAUGCCCCUGGAGAAACAGUGAACCU CACCUGUGACACGCCUGAAGAAGAUGACAUCACCUGGACCUCAGACCAGAGACAUGGAGUCAUAGGCUCUG GAAAGACCCUGACCAUCACUGUCAAAGAGUUUCUAGAUGCUGGCCAGUACACCUGCCACAAAGGAGGCGAG ACUCUGAGCCACUCACAUCUGCUGCUCCACAAGAAGGAAAAUGGAAUUUGGUCCACUGAAAUUUUAAAAAAU UUCAAAAACAAGACUUUCCUGAAGUGUGAAGCACCAAAUUACUCCGGACGGUUCACGUGCUCAUGGCUGGU GCAAAGAAACAUGGACUUGAAGUUCAACAUCAAGAGCAGUAGCAGUUCCCCUGACUCUCGGGCAGUGACAU GUGGAAUGGCGUCUCUGUCUGCAGAGAAGGUCACACUGGACCAAAGGGACUAUGAGAAGUAUUCAGUGUCC UGCCAGGAGGAUGUCACCUGCCCAACUGCCGAGGAGACCCUGCCCAUUGAACUGGCGUUGGAAGCACGGCA GCAGAAUAAAAUAUGAGAACUACAGCACCAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAUCAAACCAGACCCGCCCAAGAA CUUGCAGAUGAAGCCUUUGAAGAACUCACAGGUGGAGGUCAGCUGGGAGUACCCUGACUCCUGGAGCACUC CCCAUUCCUACUUCUCCCUCAAGUUCUUUGUUCGAAUCCAGCGCAAGAAAGAAAAGAUGAAGGAGACAGAGG AGGGGUGUAACCAGAAAGGUGCGUUCCUCGUAGAGAAGACAUCUACCGAAGUCCAAUGCAAAGGCGGGAAU GUCUGCGUGCAAGCUCAGGAUCGCUAUUACAAUUCCUCAUGCAGCAAGUGGGCAUGUGUUCCCUGCAGAGU CCGAUCGGUUCCUGGAGUAGGGGUACCUGGAGUGGGCAGGGUCAUACCGGUCUCUGGACCUGCCAGGUGUC UUAGCCAGUCCCGAAACCUGCUGAAGACCACAGAUGACAUGGUGAAGACGGCCAGAGAAAAGCUGAAACAU UAUUCCUGCACUGCUGAAGACAUCGAUCAUGAAGACAUCACACGGGACCAAACCAGCACAUUGAAGACCUGU UUACCACUGGAACUACACAAGAACGAGAGUUGCCUGGCUACUAGAGAGACUUCUUCCACAACAAGAGGGAG CUGCCUGCCCCCACAGAAGACGUCUUUGAUGAUGACCCUGUGCCUUGGUAGCAUCUAUGAGGACUUGAAGA UGUACCAGACAGAGUUCCAGGCCAUCAACGCAGCACUUCAGAAUCACAACCAUCAGCAGAUCAUUCUAGACA AGGGCAUGCUGGUGGCCAUCGAUGAGCUGAUGCAGUCUCUGAAUCAUAAUGGCGAGACUCUGCGCCAGAAA CCUCCUGUGGGAGAAGCAGACCCUUACAGAGUGAAAAUGAAGCUCUGCAUCCUGCUUCACGCCUUCAGCACC CGCGUCGUGACCAUCAACAGGGUGAUGGGCUAUCUGUCCAGCGCCUAAUAGCUCGAGAGCUCGCUUUCUUG CUGUCCAAUUUCUAUUAAAGGUUCCUUUGUUCCCUAAGUCCAACUACUAAACUGGGGGGAUAUUAUGAAGGGC CUUGAGCAUCUGGAUUCUGCCUAAUAAAAAACAUUUAUUUUCAUUGCUGCGUCGAGAGCUCGCUUUCUUGCU GUCCAAUUUCUAUUAAAGGUUCCUUUGUUCCCUAAGUCCAACUACUAAACUGGGGGGAUAUUAUGAAGGGCCU UGAGCAUCUGGAUUCUGCCUAAUAAAAAACAUUUAUUUUCAUUGCUGCGUCGAGACCUGGUCCAGAGUCGCU AGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
39	ModB 鼠類 IL-12 (胺基酸)	MGAMAPRTLLLLLAAALAPTQTRAGPGSMWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWT SDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEA PNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPT AEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKF FVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSVP GVGVPGVGRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLP LELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILD KGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSA

40	ModB 鼠類 IL-12 (DNA：5’ UTR-CDS-3’ UTR)	GGAATAAACTAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATTCTACTTCTATTGC AGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAATTTTCACCATTTACGAACGATAGCCATG GGCGCCATGGCCCCTAGAACATTGCTCCTGCTGCTGGCCGCTGCCCTGGCCCCTACACAGACAAGAGCTGGA CCTGGATCCATGTGGGAGCTGGAGAAAGACGTTTATGTTGTAGAGGTGGACTGGACTCCCGATGCCCCTGGA GAAACAGTGAACCTCACCTGTGACACGCCTGAAGAAGATGACATCACCTGGACCTCAGACCAGAGACATGGA GTCATAGGCTCTGGAAAGACCCTGACCATCACTGTCAAAGAGTTTCTAGATGCTGGCCAGTACACCTGCCACA AAGGAGGCGAGACTCTGAGCCACTCACATCTGCTGCTCCACAAGAAGGAAAATGGAATTTGGTCCACTGAAA TTTTAAAAAATTTCAAAAACAAGACTTTCCTGAAGTGTGAAGCACCAAATTACTCCGGACGGTTCACGTGCTC ATGGCTGGTGCAAAGAAACATGGACTTGAAGTTCAACATCAAGAGCAGTAGCAGTTCCCCTGACTCTCGGGC AGTGACATGTGGAATGGCGTCTCTGTCTGCAGAGAAGGTCACACTGGACCAAAGGGACTATGAGAAGTATTC AGTGTCCTGCCAGGAGGATGTCACCTGCCCAACTGCCGAGGAGACCCTGCCCATTGAACTGGCGTTGGAAGC ACGGCAGCAGAATAAATATGAGAACTACAGCACCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCAGACCCGCCC AAGAACTTGCAGATGAAGCCTTTGAAGAACTCACAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACTCCTGGAGC ACTCCCCATTCCTACTTCTCCCTCAAGTTCTTTGTTCGAATCCAGCGCAAGAAAGAAAAGATGAAGGAGACAG AGGAGGGGTGTAACCAGAAAGGTGCGTTCCTCGTAGAGAAGACATCTACCGAAGTCCAATGCAAAGGCGGGA ATGTCTGCGTGCAAGCTCAGGATCGCTATTACAATTCCTCATGCAGCAAGTGGGCATGTGTTCCCTGCAGAGT CCGATCGGTTCCTGGAGTAGGGGTACCTGGAGTGGGCAGGGTCATACCGGTCTCTGGACCTGCCAGGTGTCT TAGCCAGTCCCGAAACCTGCTGAAGACCACAGATGACATGGTGAAGACGGCCAGAGAAAAGCTGAAACATTA TTCCTGCACTGCTGAAGACATCGATCATGAAGACATCACACGGGACCAAACCAGCACATTGAAGACCTGTTTA CCACTGGAACTACACAAGAACGAGAGTTGCCTGGCTACTAGAGAGACTTCTTCCACAACAAGAGGGAGCTGC CTGCCCCCACAGAAGACGTCTTTGATGATGACCCTGTGCCTTGGTAGCATCTATGAGGACTTGAAGATGTACC AGACAGAGTTCCAGGCCATCAACGCAGCACTTCAGAATCACAACCATCAGCAGATCATTCTAGACAAGGGCAT GCTGGTGGCCATCGATGAGCTGATGCAGTCTCTGAATCATAATGGCGAGACTCTGCGCCAGAAACCTCCTGT GGGAGAAGCAGACCCTTACAGAGTGAAAATGAAGCTCTGCATCCTGCTTCACGCCTTCAGCACCCGCGTCGT GACCATCAACAGGGTGATGGGCTATCTGTCCAGCGCCTAATAGCTCGACGTCCTGGTACTGCATGCACGCAAT GCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTC CACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTT AGCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATA CTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACCCTCGAGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAA

41	ModB 鼠類 IL-12 (RNA)	GGAAUAAACUAGUCUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCUAUU GCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGC CAUGGGCGCCAUGGCCCCUAGAACAUUGCUCCUGCUGCUGGCCGCUGCCCUGGCCCCUACACAGACAAGAG CUGGACCUGGAUCCAUGUGGGAGCUGGAGAAAGACGUUUAUGUUGUAGAGGUGGACUGGACUCCCGAUGCC CCUGGAGAAACAGUGAACCUCACCUGUGACACGCCUGAAGAAGAUGACAUCACCUGGACCUCAGACCAGAG ACAUGGAGUCAUAGGCUCUGGAAAGACCCUGACCAUCACUGUCAAAGAGUUUCUAGAUGCUGGCCAGUACA CCUGCCACAAAGGAGGCGAGACUCUGAGCCACUCACAUCUGCUGCUCCACAAGAAGGAAAAUGGAAUUUGG UCCACUGAAAUUUUAAAAAAUUUCAAAAACAAGACUUUCCUGAAGUGUGAAGCACCAAAUUACUCCGGACGG UUCACGUGCUCAUGGCUGGUGCAAAGAAACAUGGACUUGAAGUUCAACAUCAAGAGCAGUAGCAGUUCCCC UGACUCUCGGGCAGUGACAUGUGGAAUGGCGUCUCUGUCUGCAGAGAAGGUCACACUGGACCAAAGGGACU AUGAGAAGUAUUCAGUGUCCUGCCAGGAGGAUGUCACCUGCCCAACUGCCGAGGAGACCCUGCCCAUUGAA CUGGCGUUGGAAGCACGGCAGCAGAAUAAAUAUGAGAACUACAGCACCAGCUUCUUCAUCAGGGACAUCAU CAAACCAGACCCGCCCAAGAACUUGCAGAUGAAGCCUUUGAAGAACUCACAGGUGGAGGUCAGCUGGGAGU ACCCUGACUCCUGGAGCACUCCCCAUUCCUACUUCUCCCUCAAGUUCUUUGUUCGAAUCCAGCGCAAGAAAG AAAAGAUGAAGGAGACAGAGGAGGGGUGUAACCAGAAAGGUGCGUUCCUCGUAGAGAAGACAUCUACCGAA GUCCAAUGCAAAGGCGGGAAUGUCUGCGUGCAAGCUCAGGAUCGCUAUUACAAUUCCUCAUGCAGCAAGUG GGCAUGUGUUCCCUGCAGAGUCCGAUCGGUUCCUGGAGUAGGGGUACCUGGAGUGGGCAGGGUCAUACCGG UCUCUGGACCUGCCAGGUGUCUUAGCCAGUCCCGAAACCUGCUGAAGACCACAGAUGACAUGGUGAAGACG GCCAGAGAAAAGCUGAAACAUUAUUCCUGCACUGCUGAAGACAUCGAUCAUGAAGACAUCACACGGGACCAA ACCAGCACAUUGAAGACCUGUUUACCACUGGAACUACACAAGAACGAGAGUUGCCUGGCUACUAGAGAGACU UCUUCCACAACAAGAGGGAGCUGCCUGCCCCCACAGAAGACGUCUUUGAUGAUGACCCUGUGCCUUGGUAG CAUCUAUGAGGACUUGAAGAUGUACCAGACAGAGUUCCAGGCCAUCAACGCAGCACUUCAGAAUCACAACCA UCAGCAGAUCAUUCUAGACAAGGGCAUGCUGGUGGCCAUCGAUGAGCUGAUGCAGUCUCUGAAUCAUAAUG GCGAGACUCUGCGCCAGAAACCUCCUGUGGGAGAAGCAGACCCUUACAGAGUGAAAAUGAAGCUCUGCAUC CUGCUUCACGCCUUCAGCACCCGCGUCGUGACCAUCAACAGGGUGAUGGGCUAUCUGUCCAGCGCCUAAUA GCUCGACGUCCUGGUACUGCAUGCACGCAAUGCUAGCUGCCCCUUUCCCGUCCUGGGUACCCCGAGUCUCC CCCGACCUCGGGUCCCAGGUAUGCUCCCACCUCCACCUGCCCCACUCACCACCUCUGCUAGUUCCAGACACC UCCCAAGCACGCAGCAAUGCAGCUCAAAACGCUUAGCCUAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGUGAUUAA CCUUUAGCAAUAAACGAAAGUUUAACUAAGCUAUACUAACCCCAGGGUUGGUCAAUUUCGUGCCAGCCACAC CCUCGAGCUAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
IFNα (IFNα4)小鼠		
42	ModA 鼠類 IFNα4 (胺基酸)	MRVTAPRTLILLLSGALALTETWAGSGSCDLPHTYNLGNKRALTVLEEMRRLPPLSCLKDRKD FGFPLEKVDNQQIQKAQAILVLRDLTQQILNLFTSKDLSATWNATLLDSFCNDLHQQLNDLKA CVMQEPPLTQEDSLLAVRTYFHRITVYLRKKKHSLCAWEVIRAEVWRALSSSTNLLARLSEEK E

43	ModA 鼠類 IFNα4 (DNA：5’ UTR-CDS-3’ UTR)	GGGCGAACTAGTATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCGCCACCATGAGAGT GACCGCCCCCAGAACCCTGATCCTGCTGCTGTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATG GGCCGGAAGCGGATCCTGTGACCTGCCTCACACTTATAACCTCGGGAACAAGAGGGCCTT GACAGTCCTGGAAGAAATGAGAAGACTCCCCCCTCTTTCCTGCCTGAAGGACAGGAAGGA TTTTGGATTCCCCTTGGAGAAGGTGGATAACCAACAGATCCAGAAGGCTCAAGCCATCCTT GTGCTAAGAGATCTTACCCAGCAGATTTTGAACCTCTTCACATCAAAAGACTTGTCTGCTA CTTGGAATGCAACTCTCCTAGACTCATTCTGCAATGACCTCCATCAGCAGCTCAATGATCT CAAAGCCTGTGTGATGCAGGAACCTCCTCTGACCCAGGAAGACTCCCTGCTGGCTGTGAG GACATACTTCCACAGGATCACTGTGTACCTGAGAAAGAAGAAACACAGCCTCTGTGCCTG GGAGGTGATCAGAGCAGAAGTCTGGAGAGCCCTCTCTTCCTCAACCAACTTGCTGGCAAG ACTGAGTGAGGAGAAGGAGTGATAACTCGAGAGCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATT AAAGGTTCCTTTGTTCCCTAAGTCCAACTACTAAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGA GCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTATTTTCATTGCTGCGTCGAGAGCTCGCTTT CTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCTTTGTTCCCTAAGTCCAACTACTAAACTGGGG GATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTATTTTCATTG CTGCGTCGAGACCTGGTCCAGAGTCGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

44	ModA 鼠類 IFNα4 (RNA)	GGGCGAACUAGUAUUCUUCUGGUCCCCACAGACUCAGAGAGAACCCGCCACCAUGAGAG UGACCGCCCCCAGAACCCUGAUCCUGCUGCUGUCUGGCGCCCUGGCCCUGACAGAGACA UGGGCCGGAAGCGGAUCCUGUGACCUGCCUCACACUUAUAACCUCGGGAACAAGAGGGC CUUGACAGUCCUGGAAGAAAUGAGAAGACUCCCCCCUCUUUCCUGCCUGAAGGACAGGA AGGAUUUUGGAUUCCCCUUGGAGAAGGUGGAUAACCAACAGAUCCAGAAGGCUCAAGCC AUCCUUGUGCUAAGAGAUCUUACCCAGCAGAUUUUGAACCUCUUCACAUCAAAAGACUUG UCUGCUACUUGGAAUGCAACUCUCCUAGACUCAUUCUGCAAUGACCUCCAUCAGCAGCUC AAUGAUCUCAAAGCCUGUGUGAUGCAGGAACCUCCUCUGACCCAGGAAGACUCCCUGCU GGCUGUGAGGACAUACUUCCACAGGAUCACUGUGUACCUGAGAAAGAAGAAACACAGCC UCUGUGCCUGGGAGGUGAUCAGAGCAGAAGUCUGGAGAGCCCUCUCUUCCUCAACCAAC UUGCUGGCAAGACUGAGUGAGGAGAAGGAGUGAUAACUCGAGAGCUCGCUUUCUUGCUG UCCAAUUUCUAUUAAAGGUUCCUUUGUUCCCUAAGUCCAACUACUAAACUGGGGGAUAUU AUGAAGGGCCUUGAGCAUCUGGAUUCUGCCUAAUAAAAAACAUUUAUUUUCAUUGCUGCG UCGAGAGCUCGCUUUCUUGCUGUCCAAUUUCUAUUAAAGGUUCCUUUGUUCCCUAAGUCC AACUACUAAACUGGGGGAUAUUAUGAAGGGCCUUGAGCAUCUGGAUUCUGCCUAAUAAA AAACAUUUAUUUUCAUUGCUGCGUCGAGACCUGGUCCAGAGUCGCUAGCAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
45	ModB 鼠類 IFNα4 (胺基酸)	MGAMAPRTLLLLLAAALAPTQTRAGPGSCDLPHTYNLGNKRALTVLEEMRRLPPLSCLKDRK DFGFPLEKVDNQQIQKAQAILVLRDLTQQILNLFTSKDLSATWNATLLDSFCNDLHQQLNDLK ACVMQEPPLTQEDSLLAVRTYFHRITVYLRKKKHSLCAWEVIRAEVWRALSSSTNLLARLSEE KE

46	ModB 鼠類 IFNα4 (DNA：5’ UTR-CDS-3’ UTR)	GGAATAAACTAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAATTT TCACCATTTACGAACGATAGCCATGGGCGCCATGGCCCCTAGAACATTGCTCCTGCTGCTG GCCGCTGCCCTGGCCCCTACACAGACAAGAGCTGGACCTGGATCCTGTGACCTGCCTCAC ACTTATAACCTCGGGAACAAGAGGGCCTTGACAGTCCTGGAAGAAATGAGAAGACTCCCC CCTCTTTCCTGCCTGAAGGACAGGAAGGATTTTGGATTCCCCTTGGAGAAGGTGGATAAC CAACAGATCCAGAAGGCTCAAGCCATCCTTGTGCTAAGAGATCTTACCCAGCAGATTTTGA ACCTCTTCACATCAAAAGACTTGTCTGCTACTTGGAATGCAACTCTCCTAGACTCATTCTG CAATGACCTCCATCAGCAGCTCAATGATCTCAAAGCCTGTGTGATGCAGGAACCTCCTCTG ACCCAGGAAGACTCCCTGCTGGCTGTGAGGACATACTTCCACAGGATCACTGTGTACCTG AGAAAGAAGAAACACAGCCTCTGTGCCTGGGAGGTGATCAGAGCAGAAGTCTGGAGAGCC CTCTCTTCCTCAACCAACTTGCTGGCAAGACTGAGTGAGGAGAAGGAGTGATAACTCGAC GTCCTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTC TCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGC TAGTTCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACA CCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATA CTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACCCTCGAGCTAGCAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

47	ModB 鼠類 IFNα4 (RNA)	GGAAUAAACUAGUCUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAU UCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAA UUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGCGCCAUGGCCCCUAGAACAUUGCUCCUGCU GCUGGCCGCUGCCCUGGCCCCUACACAGACAAGAGCUGGACCUGGAUCCUGUGACCUGC CUCACACUUAUAACCUCGGGAACAAGAGGGCCUUGACAGUCCUGGAAGAAAUGAGAAGA CUCCCCCCUCUUUCCUGCCUGAAGGACAGGAAGGAUUUUGGAUUCCCCUUGGAGAAGGU GGAUAACCAACAGAUCCAGAAGGCUCAAGCCAUCCUUGUGCUAAGAGAUCUUACCCAGCA GAUUUUGAACCUCUUCACAUCAAAAGACUUGUCUGCUACUUGGAAUGCAACUCUCCUAGA CUCAUUCUGCAAUGACCUCCAUCAGCAGCUCAAUGAUCUCAAAGCCUGUGUGAUGCAGGA ACCUCCUCUGACCCAGGAAGACUCCCUGCUGGCUGUGAGGACAUACUUCCACAGGAUCAC UGUGUACCUGAGAAAGAAGAAACACAGCCUCUGUGCCUGGGAGGUGAUCAGAGCAGAAG UCUGGAGAGCCCUCUCUUCCUCAACCAACUUGCUGGCAAGACUGAGUGAGGAGAAGGAG UGAUAACUCGACGUCCUGGUACUGCAUGCACGCAAUGCUAGCUGCCCCUUUCCCGUCCUG GGUACCCCGAGUCUCCCCCGACCUCGGGUCCCAGGUAUGCUCCCACCUCCACCUGCCCCA CUCACCACCUCUGCUAGUUCCAGACACCUCCCAAGCACGCAGCAAUGCAGCUCAAAACGC UUAGCCUAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGUGAUUAACCUUUAGCAAUAAACGAAAG UUUAACUAAGCUAUACUAACCCCAGGGUUGGUCAAUUUCGUGCCAGCCACACCCUCGAGC UAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
IL-15 sushi 小鼠		
48	ModA 鼠類 IL-15 sushi (胺基酸)	MGAMAPRTLLLLLAAALAPTQTRAGPGSTTCPPPVSIEHADIRVKNYSVNSRERYVCNSGFKR KAGTSTLIECVINKNTNVAHWTTPSLKCIRDPSLAGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGNWIDVRYD LEKIESLIQSIHIDTTLYTDSDFHPSCKVTAMNCFLLELQVILHEYSNMTLNETVRNVLYLANST LSSNKNVAESGCKECEELEEKTFTEFLQSFIRIVQMFINTS

49	ModA 鼠類 IL-15 sushi (DNA:5' UTR-CDS-3' UTR)	GGGCGAACTAGTATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCGCCACCATGGGCGC CATGGCCCCTAGAACATTGCTCCTGCTGCTGGCCGCTGCCCTGGCCCCTACACAGACAAG AGCTGGACCTGGATCCACCACGTGTCCACCTCCCGTATCTATTGAGCATGCTGACATCCGG GTCAAGAATTACAGTGTGAACTCCAGGGAGAGGTATGTCTGTAACTCTGGCTTTAAGCGG AAAGCTGGAACATCCACCCTGATTGAGTGTGTGATCAACAAGAACACAAATGTTGCCCACT GGACAACTCCCAGCCTCAAGTGCATCAGAGACCCCTCCCTAGCTGGAGGGAGCGGAGGCT CTGGCGGAAGCGGCGGGTCTGGAGGCTCCGGGGGAAGCGGCGGAAATTGGATCGACGTG CGCTACGACCTGGAAAAGATCGAGAGCCTGATCCAGAGCATCCACATCGACACCACCCTG TACACCGACAGCGACTTCCACCCCAGCTGCAAAGTGACCGCTATGAACTGCTTCCTGCTG GAACTGCAAGTGATCCTGCACGAGTACAGCAACATGACCCTGAACGAGACAGTGCGGAAC GTGCTGTACCTGGCCAACAGCACCCTGAGCAGCAACAAGAACGTGGCCGAGAGCGGCTGC AAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAAAAGACCTTCACCGAGTTTCTGCAGAGCTTCATCAGG ATCGTGCAGATGTTCATCAACACCTCTTGATGAGTCGACGTCCTGGTACTGCATGCACGCA ATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAG GTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAG CACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTG ATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAAT TTCGTGCCAGCCACACCCTCGAGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGC ATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAA

50	ModA 鼠類 IL-15 sushi (RNA)	GGGCGAACUAGUAUUCUUCUGGUCCCCACAGACUCAGAGAGAACCCGCCACCAUGGGCG CCAUGGCCCCUAGAACAUUGCUCCUGCUGCUGGCCGCUGCCCUGGCCCCUACACAGACAA GAGCUGGACCUGGAUCCACCACGUGUCCACCUCCCGUAUCUAUUGAGCAUGCUGACAUCC GGGUCAAGAAUUACAGUGUGAACUCCAGGGAGAGGUAUGUCUGUAACUCUGGCUUUAAG CGGAAAGCUGGAACAUCCACCCUGAUUGAGUGUGUGAUCAACAAGAACACAAAUGUUGC CCACUGGACAACUCCCAGCCUCAAGUGCAUCAGAGACCCCUCCCUAGCUGGAGGGAGCG GAGGCUCUGGCGGAAGCGGCGGGUCUGGAGGCUCCGGGGGAAGCGGCGGAAAUUGGAU CGACGUGCGCUACGACCUGGAAAAGAUCGAGAGCCUGAUCCAGAGCAUCCACAUCGACA CCACCCUGUACACCGACAGCGACUUCCACCCCAGCUGCAAAGUGACCGCUAUGAACUGCU UCCUGCUGGAACUGCAAGUGAUCCUGCACGAGUACAGCAACAUGACCCUGAACGAGACA GUGCGGAACGUGCUGUACCUGGCCAACAGCACCCUGAGCAGCAACAAGAACGUGGCCGA GAGCGGCUGCAAAGAGUGCGAGGAACUGGAAGAAAAGACCUUCACCGAGUUUCUGCAGA GCUUCAUCAGGAUCGUGCAGAUGUUCAUCAACACCUCUUGAUGAGUCGACGUCCUGGUA CUGCAUGCACGCAAUGCUAGCUGCCCCUUUCCCGUCCUGGGUACCCCGAGUCUCCCCCGA CCUCGGGUCCCAGGUAUGCUCCCACCUCCACCUGCCCCACUCACCACCUCUGCUAGUUCC AGACACCUCCCAAGCACGCAGCAAUGCAGCUCAAAACGCUUAGCCUAGCCACACCCCCAC GGGAAACAGCAGUGAUUAACCUUUAGCAAUAAACGAAAGUUUAACUAAGCUAUACUAACC CCAGGGUUGGUCAAUUUCGUGCCAGCCACACCCUCGAGCUAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
51	ModB 鼠類 IL-15 sushi (胺基酸)	MGAMAPRTLLLLLAAALAPTQTRAGPGSTTCPPPVSIEHADIRVKNYSVNSRERYVCNSGFKR KAGTSTLIECVINKNTNVAHWTTPSLKCIRDPSLAGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGNWIDVRYD LEKIESLIQSIHIDTTLYTDSDFHPSCKVTAMNCFLLELQVILHEYSNMTLNETVRNVLYLANST LSSNKNVAESGCKECEELEEKTFTEFLQSFIRIVQMFINTS

52	ModB 鼠類 IL-15 sushi (DNA：5’ UTR-CDS-3’ UTR)	GGAATAAACTAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAATTT TCACCATTTACGAACGATAGCCATGGGCGCCATGGCCCCTAGAACATTGCTCCTGCTGCTG GCCGCTGCCCTGGCCCCTACACAGACAAGAGCTGGACCTGGATCCACCACGTGTCCACCT CCCGTATCTATTGAGCATGCTGACATCCGGGTCAAGAATTACAGTGTGAACTCCAGGGAG AGGTATGTCTGTAACTCTGGCTTTAAGCGGAAAGCTGGAACATCCACCCTGATTGAGTGTG TGATCAACAAGAACACAAATGTTGCCCACTGGACAACTCCCAGCCTCAAGTGCATCAGAG ACCCCTCCCTAGCTGGAGGGAGCGGAGGCTCTGGCGGAAGCGGCGGGTCTGGAGGCTCC GGGGGAAGCGGCGGAAATTGGATCGACGTGCGCTACGACCTGGAAAAGATCGAGAGCCT GATCCAGAGCATCCACATCGACACCACCCTGTACACCGACAGCGACTTCCACCCCAGCTG CAAAGTGACCGCTATGAACTGCTTCCTGCTGGAACTGCAAGTGATCCTGCACGAGTACAG CAACATGACCCTGAACGAGACAGTGCGGAACGTGCTGTACCTGGCCAACAGCACCCTGAG CAGCAACAAGAACGTGGCCGAGAGCGGCTGCAAAGAGTGCGAGGAACTGGAAGAAAAGA CCTTCACCGAGTTTCTGCAGAGCTTCATCAGGATCGTGCAGATGTTCATCAACACCTCTTG ATGAGTCGACGTCCTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGT ACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCA CCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGC CTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAAC TAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACCCTCGAGCTAGCAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

53	ModB 鼠類 IL-15 sushi (RNA)	GGAAUAAACUAGUCUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAU UCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAA UUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGCGCCAUGGCCCCUAGAACAUUGCUCCUGCU GCUGGCCGCUGCCCUGGCCCCUACACAGACAAGAGCUGGACCUGGAUCCACCACGUGUC CACCUCCCGUAUCUAUUGAGCAUGCUGACAUCCGGGUCAAGAAUUACAGUGUGAACUCCA GGGAGAGGUAUGUCUGUAACUCUGGCUUUAAGCGGAAAGCUGGAACAUCCACCCUGAUU GAGUGUGUGAUCAACAAGAACACAAAUGUUGCCCACUGGACAACUCCCAGCCUCAAGUGC AUCAGAGACCCCUCCCUAGCUGGAGGGAGCGGAGGCUCUGGCGGAAGCGGCGGGUCUGG AGGCUCCGGGGGAAGCGGCGGAAAUUGGAUCGACGUGCGCUACGACCUGGAAAAGAUCG AGAGCCUGAUCCAGAGCAUCCACAUCGACACCACCCUGUACACCGACAGCGACUUCCACC CCAGCUGCAAAGUGACCGCUAUGAACUGCUUCCUGCUGGAACUGCAAGUGAUCCUGCAC GAGUACAGCAACAUGACCCUGAACGAGACAGUGCGGAACGUGCUGUACCUGGCCAACAG CACCCUGAGCAGCAACAAGAACGUGGCCGAGAGCGGCUGCAAAGAGUGCGAGGAACUGG AAGAAAAGACCUUCACCGAGUUUCUGCAGAGCUUCAUCAGGAUCGUGCAGAUGUUCAUCA ACACCUCUUGAUGAGUCGACGUCCUGGUACUGCAUGCACGCAAUGCUAGCUGCCCCUUUC CCGUCCUGGGUACCCCGAGUCUCCCCCGACCUCGGGUCCCAGGUAUGCUCCCACCUCCAC CUGCCCCACUCACCACCUCUGCUAGUUCCAGACACCUCCCAAGCACGCAGCAAUGCAGCU CAAAACGCUUAGCCUAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGUGAUUAACCUUUAGCAAUA AACGAAAGUUUAACUAAGCUAUACUAACCCCAGGGUUGGUCAAUUUCGUGCCAGCCACAC CCUCGAGCUAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA A
GM-CSF 小鼠		
54	ModA 鼠類 GM-CSF (胺基酸)	MWLQNLLFLGIVVYSLSAPTRSPITVTRPWKHVEAIKEALNLLDDMPVTLNEEVEVVSNEFSFK KLTCVQTRLKIFEQGLRGNFTKLKGALNMTASYYQTYCPPTPETDCETQVTTYADFIDSLKTF LTDIPFECKKPGQK

55	ModA 鼠類 GM-CSF (DNA：5’ UTR-CDS-3’ UTR)	GGGCGAACTAGTATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCGCCACCATGTGGCT GCAGAACCTGCTGTTCCTGGGCATCGTGGTGTACAGCCTGAGCGCCCCCACCAGGAGCCC CATCACCGTGACCAGGCCCTGGAAGCACGTGGAGGCCATCAAGGAGGCCCTGAACCTGCT GGACGACATGCCCGTGACCCTGAACGAGGAGGTGGAGGTGGTGAGCAACGAGTTCAGCTT CAAGAAGCTGACCTGCGTGCAGACCAGGCTGAAGATCTTCGAGCAGGGCCTGAGGGGCAA CTTCACCAAGCTGAAGGGCGCCCTGAACATGACCGCCAGCTACTACCAGACCTACTGCCC CCCCACCCCCCGAGACCGACTGCGAGACCCAGGTGACCACCTACGCCGACTTCATCGACAG CCTGAAGACCTTCCTGACCGACATCCCCTTCGAGTGCAAGAAGCCCGGCCAGAAGTGATG ACTCGAGCTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCC GAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACC TCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGC CACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGC TATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACCGAGACCTGGTCCAGAGTC GCTAGCCGCGTCGCTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAA
56	ModA 鼠類 GM-CSF (RNA)	GGGCGAACUAGUAUUCUUCUGGUCCCCACAGACUCAGAGAGAACCCGCCACCAUGUGGC UGCAGAACCUGCUGUUCCUGGGCAUCGUGGUGUACAGCCUGAGCGCCCCCACCAGGAGC CCCAUCACCGUGACCAGGCCCUGGAAGCACGUGGAGGCCAUCAAGGAGGCCCUGAACCU GCUGGACGACAUGCCCGUGACCCUGAACGAGGAGGUGGAGGUGGUGAGCAACGAGUUCA GCUUCAAGAAGCUGACCUGCGUGCAGACCAGGCUGAAGAUCUUCGAGCAGGGCCUGAGG GGCAACUUCACCAAGCUGAAGGGCGCCCUGAACAUGACCGCCAGCUACUACCAGACCUAC UGCCCCCCCACCCCCGAGACCGACUGCGAGACCCAGGUGACCACCUACGCCGACUUCAUC GACAGCCUGAAGACCUUCCUGACCGACAUCCCCUUCGAGUGCAAGAAGCCCGGCCAGAA GUGAUGACUCGAGCUGGUACUGCAUGCACGCAAUGCUAGCUGCCCCUUUCCCGUCCUGG GUACCCCGAGUCUCCCCCGACCUCGGGUCCCAGGUAUGCUCCCACCUCCACCUGCCCCAC UCACCACCUCUGCUAGUUCCAGACACCUCCCAAGCACGCAGCAAUGCAGCUCAAAACGCU UAGCCUAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGUGAUUAACCUUUAGCAAUAAACGAAAGU UUAACUAAGCUAUACUAACCCCAGGGUUGGUCAAUUUCGUGCCAGCCACACCGAGACCUG GUCCAGAGUCGCUAGCCGCGUCGCUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUA UGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAA

57	ModB 鼠類 GM-CSF (胺基酸)	MWLQNLLFLGIVVYSLSAPTRSPITVTRPWKHVEAIKEALNLLDDMPVTLNEEVEVVSNEFSFK KLTCVQTRLKIFEQGLRGNFTKLKGALNMTASYYQTYCPPTPETDCETQVTTYADFIDSLKTF LTDIPFECKKPGQK
58	ModB 鼠類 GM-CSF (DNA：5' UTR-CDS-3' UTR)	GGAATAAACTAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAATTT TCACCATTTACGAACGATAGCCATGTGGCTGCAGAACCTGCTGTTCCTGGGCATCGTGGT GTACAGCCTGAGCGCCCCCACCAGGAGCCCCATCACCGTGACCAGGCCCTGGAAGCACGT GGAGGCCATCAAGGAGGCCCTGAACCTGCTGGACGACATGCCCGTGACCCTGAACGAGGA GGTGGAGGTGGTGAGCAACGAGTTCAGCTTCAAGAAGCTGACCTGCGTGCAGACCAGGCT GAAGATCTTCGAGCAGGGCCTGAGGGGCAACTTCACCAAGCTGAAGGGCGCCCTGAACAT GACCGCCAGCTACTACCAGACCTACTGCCCCCCCACCCCCGAGACCGACTGCGAGACCCA GGTGACCACCTACGCCGACTTCATCGACAGCCTGAAGACCTTCCTGACCGACATCCCCTTC GAGTGCAAGAAGCCCGGCCAGAAGTGATGACTCGAGCTGGTACTGCATGCACGCAATGCT AGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATG CTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAGCACGC AGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAA CCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGT GCCAGCCACACCGAGACCTGGTCCAGAGTCGCTAGCCGCGTCGCTAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

59	ModB 鼠類 GM-CSF (RNA)	GGAAUAAACUAGUCUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAU UCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAA UUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGUGGCUGCAGAACCUGCUGUUCCUGGGCAUCG UGGUGUACAGCCUGAGCGCCCCCACCAGGAGCCCCAUCACCGUGACCAGGCCCUGGAAG CACGUGGAGGCCAUCAAGGAGGCCCUGAACCUGCUGGACGACAUGCCCGUGACCCUGAA CGAGGAGGUGGAGGUGGUGAGCAACGAGUUCAGCUUCAAGAAGCUGACCUGCGUGCAGA CCAGGCUGAAGAUCUUCGAGCAGGGCCUGAGGGGCAACUUCACCAAGCUGAAGGGCGCC CUGAACAUGACCGCCAGCUACUACCAGACCUACUGCCCCCCCACCCCCGAGACCGACUGC GAGACCCAGGUGACCACCUACGCCGACUUCAUCGACAGCCUGAAGACCUUCCUGACCGAC AUCCCCUUCGAGUGCAAGAAGCCCGGCCAGAAGUGAUGACUCGAGCUGGUACUGCAUGC ACGCAAUGCUAGCUGCCCCUUUCCCGUCCUGGGUACCCCGAGUCUCCCCCGACCUCGGG UCCCAGGUAUGCUCCCACCUCCACCUGCCCCACUCACCACCUCUGCUAGUUCCAGACACC UCCCAAGCACGCAGCAAUGCAGCUCAAAACGCUUAGCCUAGCCACACCCCCACGGGAAAC AGCAGUGAUUAACCUUUAGCAAUAAACGAAAGUUUAACUAAGCUAUACUAACCCCAGGGU UGGUCAAUUUCGUGCCAGCCACACCGAGACCUGGUCCAGAGUCGCUAGCCGCGUCGCUA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
FLT3L 小鼠		
60	ModA FLT3L (胺基酸，與小鼠最佳化分泌序列組合之人類 FLT3L)	MGAMAPRTLLLLLAAALAPTQTRAGPGSTQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVAS NLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAGSKMQGLLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFV QTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPDSSTLPPPWSPRPLEATAPTAPQPP

61	ModA FLT3L (DNA：5' UTR-CDS-3' UTR)	GGGCGAACTAGTATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCGCCACCATGGGCGC CATGGCCCCTAGAACATTGCTCCTGCTGCTGGCCGCTGCCCTGGCCCCTACACAGACAAG AGCTGGACCTGGATCCACCCAGGACTGCAGCTTCCAGCACTCCCCTATCTCCTCCGACTTC GCCGTGAAGATCCGGGAGCTGTCCGATTACCTGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCC AGCAACCTGCAGGACGAAGAACTGTGTGGCGGCCTGTGGCGGCTGGTGCTGGCCCAGCG GTGGATGGAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGCTCCAAGATGCAGGGCCTGCTCGAGCGGG TGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGCGCCTTCCAGCCTCCTCCTTCCTGCCTGCG GTTCGTGCAGACCAACATCTCCCGGCTGCTGCAGGAAACCTCCGAGCAGCTGGTCGCCCT GAAGCCTTGGATCACCCGGCAGAACTTCTCCCGGTGTCTGGAACTCCAGTGTCAGCCCGA CTCCTCCACCCTGCCTCCTCCCTGGTCCCCCAGGCCTCTGGAAGCCACCGCCCCTACCGCC CCACAGCCTCCTTGATAGGTCGACGTCCTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCT TTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCC ACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGC TCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATA AACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACC CTCGAGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

62	ModA FLT3L (RNA)	GGGCGAACUAGUAUUCUUCUGGUCCCCACAGACUCAGAGAGAACCCGCCACCAUGGGCG CCAUGGCCCCUAGAACAUUGCUCCUGCUGCUGGCCGCUGCCCUGGCCCCUACACAGACAA GAGCUGGACCUGGAUCCACCCAGGACUGCAGCUUCCAGCACUCCCCUAUCUCCUCCGACU UCGCCGUGAAGAUCCGGGAGCUGUCCGAUUACCUGCUGCAGGACUACCCUGUGACCGUG GCCAGCAACCUGCAGGACGAAGAACUGUGUGGCGGCCUGUGGCGGCUGGUGCUGGCCCA GCGGUGGAUGGAACGGCUGAAAACCGUGGCCGGCUCCAAGAUGCAGGGCCUGCUCGAGC GGGUGAACACCGAGAUCCACUUCGUGACCAAGUGCGCCUUCCAGCCUCCUCCUUCCUGCC UGCGGUUCGUGCAGACCAACAUCUCCCGGCUGCUGCAGGAAACCUCCGAGCAGCUGGUC GCCCUGAAGCCUUGGAUCACCCGGCAGAACUUCUCCCGGUGUCUGGAACUCCAGUGUCA GCCCGACUCCUCCACCCUGCCUCCUCCCUGGUCCCCCAGGCCUCUGGAAGCCACCGCCCC UACCGCCCCACAGCCUCCUUGAUAGGUCGACGUCCUGGUACUGCAUGCACGCAAUGCUA GCUGCCCCUUUCCCGUCCUGGGUACCCCGAGUCUCCCCCGACCUCGGGUCCCAGGUAUG CUCCCACCUCCACCUGCCCCACUCACCACCUCUGCUAGUUCCAGACACCUCCCAAGCACG CAGCAAUGCAGCUCAAAACGCUUAGCCUAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGUGAUUA ACCUUUAGCAAUAAACGAAAGUUUAACUAAGCUAUACUAACCCCAGGGUUGGUCAAUUUC GUGCCAGCCACACCCUCGAGCUAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUA UGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAA
63	ModB FLT3L (胺基酸，與小鼠最佳化分泌序列組合之人類 FLT3L)	MGAMAPRTLLLLLAAALAPTQTRAGPGSTQDCSFQHSPISSDFAVKIRELSDYLLQDYPVTVAS NLQDEELCGGLWRLVLAQRWMERLKTVAGSKMQGLLERVNTEIHFVTKCAFQPPPSCLRFV QTNISRLLQETSEQLVALKPWITRQNFSRCLELQCQPDSSTLPPPWSPRPLEATAPTAPQPP

64	ModB FLT3L (DNA：5' UTR-CDS-3' UTR)	GGAATAAACTAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAATTT TCACCATTTACGAACGATAGCCATGGGCGCCATGGCCCCTAGAACATTGCTCCTGCTGCTG GCCGCTGCCCTGGCCCCTACACAGACAAGAGCTGGACCTGGATCCACCCAGGACTGCAGC TTCCAGCACTCCCCTATCTCCTCCGACTTCGCCGTGAAGATCCGGGAGCTGTCCGATTACC TGCTGCAGGACTACCCTGTGACCGTGGCCAGCAACCTGCAGGACGAAGAACTGTGTGGCG GCCTGTGGCGGCTGGTGCTGGCCCAGCGGTGGATGGAACGGCTGAAAACCGTGGCCGGC TCCAAGATGCAGGGCCTGCTCGAGCGGGTGAACACCGAGATCCACTTCGTGACCAAGTGC GCCTTCCAGCCTCCTCCTTCCTGCCTGCGGTTCGTGCAGACCAACATCTCCCGGCTGCTGC AGGAAACCTCCGAGCAGCTGGTCGCCCTGAAGCCTTGGATCACCCGGCAGAACTTCTCCC GGTGTCTGGAACTCCAGTGTCAGCCCGACTCCTCCACCCTGCCTCCTCCCTGGTCCCCCAG GCCTCTGGAAGCCACCGCCCCTACCGCCCCACAGCCTCCTTGATAGGTCGACGTCCTGGT ACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGA CCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCA GACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCACG GGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCC AGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACCCTCGAGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

65	ModB 鼠類 FLT3L (RNA)	GGAAUAAACUAGUCUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAU UCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAA UUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGCGCCAUGGCCCCUAGAACAUUGCUCCUGCU GCUGGCCGCUGCCCUGGCCCCUACACAGACAAGAGCUGGACCUGGAUCCACCCAGGACU GCAGCUUCCAGCACUCCCCUAUCUCCUCCGACUUCGCCGUGAAGAUCCGGGAGCUGUCC GAUUACCUGCUGCAGGACUACCCUGUGACCGUGGCCAGCAACCUGCAGGACGAAGAACU GUGUGGCGGCCUGUGGCGGCUGGUGCUGGCCCAGCGGUGGAUGGAACGGCUGAAAACC GUGGCCGGCUCCAAGAUGCAGGGCCUGCUCGAGCGGGUGAACACCGAGAUCCACUUCGU GACCAAGUGCGCCUUCCAGCCUCCUCCUUCCUGCCUGCGGUUCGUGCAGACCAACAUCUC CCGGCUGCUGCAGGAAACCUCCGAGCAGCUGGUCGCCCUGAAGCCUUGGAUCACCCGGC AGAACUUCUCCCGGUGUCUGGAACUCCAGUGUCAGCCCGACUCCUCCACCCUGCCUCCUC CCUGGUCCCCCAGGCCUCUGGAAGCCACCGCCCCUACCGCCCCACAGCCUCCUUGAUAGG UCGACGUCCUGGUACUGCAUGCACGCAAUGCUAGCUGCCCCUUUCCCGUCCUGGGUACC CCGAGUCUCCCCCGACCUCGGGUCCCAGGUAUGCUCCCACCUCCACCUGCCCCACUCACC ACCUCUGCUAGUUCCAGACACCUCCCAAGCACGCAGCAAUGCAGCUCAAAACGCUUAGCC UAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGUGAUUAACCUUUAGCAAUAAACGAAAGUUUAAC UAAGCUAUACUAACCCCAGGGUUGGUCAAUUUCGUGCCAGCCACACCCUCGAGCUAGCAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
41BBL 小鼠		
66	ModA 鼠類 41BBL (胺基酸)	MDQHTLDVEDTADARHPAGTSCPSDAALLRDTGLLADAALLSDTVRPTNAALPTDAAYPAVNV RDREAAWPPALNFCSRHPKLYGLVALVLLLLIAACVPIFTRTEPRPALTITTSPNLGTRENNAD QVTPVSHIGCPNTTQQGSPVFAKLLAKNQASLCNTTLNWHSQDGAGSSYLSQGLRYEEDKKEL VVDSPGLYYVFLELKLSPTFTNTGHKVQGWVSLVLQAKPQVDDFDNLALTVELFPCSMENKL VDRSWSQLLLLKAGHRLSVGLRAYLHGAQDAYRDWELSYPNTTSFGLFLVKPDNPWE

67	ModA 鼠類 41BBL (DNA：5’ UTR-CDS-3’ UTR)	GGGCGAACTAGTATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCGCCACCATGGACCA GCACACACTTGATGTGGAGGATACCGCGGATGCCAGACATCCAGCAGGTACTTCGTGCCC CTCGGATGCGGCGCTCCTCAGAGATACCGGGCTCCTCGCGGACGCTGCGCTCCTCTCAGA TACTGTGCGCCCCACAAATGCCGCGCTCCCCACGGATGCTGCCTACCCTGCGGTTAATGTT CGGGATCGCGAGGCCGCGTGGCCGCCTGCACTGAACTTCTGTTCCCGCCACCCAAAGCTC TATGGCCTAGTCGCTTTGGTTTTGCTGCTTCTGATCGCCGCCTGTGTTCCTATCTTCACCC GCACCGAGCCTCGGCCAGCGCTCACAATCACCACCTCGCCCAACCTGGGTACCCGAGAGA ATAATGCAGACCAGGTCACCCCTGTTTCCCACATTGGCTGCCCCAACACTACACAACAGGG CTCTCCTGTGTTCGCCAAGCTACTGGCTAAAAACCAAGCATCGTTGTGCAATACAACTCTG AACTGGCACAGCCAAGATGGAGCTGGGAGCTCATACCTATCTCAAGGTCTGAGGTACGAA GAAGACAAAAAGGAGTTGGTGGTAGACAGTCCCGGGCTCTACTACGTATTTTTGGAACTG AAGCTCAGTCCAACATTCACAAACACAGGCCACAAGGTGCAGGGCTGGGTCTCTCTTGTTT TGCAAGCAAAGCCTCAGGTAGATGACTTTGACAACTTGGCCCTGACAGTGGAACTGTTCC CTTGCTCCATGGAGAACAAGTTAGTGGACCGTTCCTGGAGTCAACTGTTGCTCCTGAAGG CTGGCCACCGCCTCAGTGTGGGTCTGAGGGCTTATCTGCATGGAGCCCAGGATGCATACA GAGACTGGGAGCTGTCTTATCCCAACACCACCAGCTTTGGACTCTTTCTTGTGAAACCCGA CAACCCATGGGAATGATAGGGATCCGATCTGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCC CTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCT CCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCA GCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCA ATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCAC ACCCTCGAGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AA

68	ModA 鼠類 41BBL (RNA)	GGGCGAACUAGUAUUCUUCUGGUCCCCACAGACUCAGAGAGAACCCGCCACCAUGGACC AGCACACACUUGAUGUGGAGGAUACCGCGGAUGCCAGACAUCCAGCAGGUACUUCGUGC CCCUCGGAUGCGGCGCUCCUCAGAGAUACCGGGCUCCUCGCGGACGCUGCGCUCCUCUC AGAUACUGUGCGCCCCACAAAUGCCGCGCUCCCCACGGAUGCUGCCUACCCUGCGGUUA AUGUUCGGGAUCGCGAGGCCGCGUGGCCGCCUGCACUGAACUUCUGUUCCCGCCACCCA AAGCUCUAUGGCCUAGUCGCUUUGGUUUUGCUGCUUCUGAUCGCCGCCUGUGUUCCUAU CUUCACCCGCACCGAGCCUCGGCCAGCGCUCACAAUCACCACCUCGCCCAACCUGGGUAC CCGAGAGAAUAAUGCAGACCAGGUCACCCCUGUUUCCCACAUUGGCUGCCCCAACACUAC ACAACAGGGCUCUCCUGUGUUCGCCAAGCUACUGGCUAAAAACCAAGCAUCGUUGUGCAA UACAACUCUGAACUGGCACAGCCAAGAUGGAGCUGGGAGCUCAUACCUAUCUCAAGGUC UGAGGUACGAAGAAGACAAAAAGGAGUUGGUGGUAGACAGUCCCGGGCUCUACUACGUA UUUUUGGAACUGAAGCUCAGUCCAACAUUCACAAACACAGGCCACAAGGUGCAGGGCUG GGUCUCUCUUGUUUUGCAAGCAAAGCCUCAGGUAGAUGACUUUGACAACUUGGCCCUGA CAGUGGAACUGUUCCCUUGCUCCAUGGAGAACAAGUUAGUGGACCGUUCCUGGAGUCAA CUGUUGCUCCUGAAGGCUGGCCACCGCCUCAGUGUGGGUCUGAGGGCUUAUCUGCAUGG AGCCCAGGAUGCAUACAGAGACUGGGAGCUGUCUUAUCCCAACACCACCAGCUUUGGAC UCUUUCUUGUGAAACCCGACAACCCAUGGGAAUGAUAGGGAUCCGAUCUGGUACUGCAU GCACGCAAUGCUAGCUGCCCCUUUCCCGUCCUGGGUACCCCGAGUCUCCCCCGACCUCG GGUCCCAGGUAUGCUCCCACCUCCACCUGCCCCACUCACCACCUCUGCUAGUUCCAGACA CCUCCCAAGCACGCAGCAAUGCAGCUCAAAACGCUUAGCCUAGCCACACCCCCACGGGAA ACAGCAGUGAUUAACCUUUAGCAAUAAACGAAAGUUUAACUAAGCUAUACUAACCCCAGG GUUGGUCAAUUUCGUGCCAGCCACACCCUCGAGCUAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
69	ModB 鼠類 41BBL (胺基酸)	MDQHTLDVEDTADARHPAGTSCPSDAALLRDTGLLADAALLSDTVRPTNAALPTDAAYPAVNV RDREAAWPPALNFCSRHPKLYGLVALVLLLLIAACVPIFTRTEPRPALTITTSPNLGTRENNAD QVTPVSHIGCPNTTQQGSPVFAKLLAKNQASLCNTTLNWHSQDGAGSSYLSQGLRYEEDKKEL VVDSPGLYYVFLELKLSPTFTNTGHKVQGWVSLVLQAKPQVDDFDNLALTVELFPCSMENKL VDRSWSQLLLLKAGHRLSVGLRAYLHGAQDAYRDWELSYPNTTSFGLFLVKPDNPWE

70	ModB 鼠類 41BBL (DNA：5’ UTR-CDS-3’ UTR)	GGAATAAACTAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATT CTACTTCTATTGCAGCAATTTAAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAATTT TCACCATTTACGAACGATAGCCATGGACCAGCACACACTTGATGTGGAGGATACCGCGGA TGCCAGACATCCAGCAGGTACTTCGTGCCCCTCGGATGCGGCGCTCCTCAGAGATACCGG GCTCCTCGCGGACGCTGCGCTCCTCTCAGATACTGTGCGCCCCACAAATGCCGCGCTCCC CACGGATGCTGCCTACCCTGCGGTTAATGTTCGGGATCGCGAGGCCGCGTGGCCGCCTGC ACTGAACTTCTGTTCCCGCCACCCAAAGCTCTATGGCCTAGTCGCTTTGGTTTTGCTGCTT CTGATCGCCGCCTGTGTTCCTATCTTCACCCGCACCGAGCCTCGGCCAGCGCTCACAATCA CCACCTCGCCCAACCTGGGTACCCGAGAGAATAATGCAGACCAGGTCACCCCTGTTTCCC ACATTGGCTGCCCCAACACTACACAACAGGGCTCTCCTGTGTTCGCCAAGCTACTGGCTAA AAACCAAGCATCGTTGTGCAATACAACTCTGAACTGGCACAGCCAAGATGGAGCTGGGAG CTCATACCTATCTCAAGGTCTGAGGTACGAAGAAGACAAAAAGGAGTTGGTGGTAGACAG TCCCGGGCTCTACTACGTATTTTTGGAACTGAAGCTCAGTCCAACATTCACAAACACAGGC CACAAGGTGCAGGGCTGGGTCTCTCTTGTTTTGCAAGCAAAGCCTCAGGTAGATGACTTT GACAACTTGGCCCTGACAGTGGAACTGTTCCCTTGCTCCATGGAGAACAAGTTAGTGGAC CGTTCCTGGAGTCAACTGTTGCTCCTGAAGGCTGGCCACCGCCTCAGTGTGGGTCTGAGG GCTTATCTGCATGGAGCCCAGGATGCATACAGAGACTGGGAGCTGTCTTATCCCAACACC ACCAGCTTTGGACTCTTTCTTGTGAAACCCGACAACCCATGGGAATGATAGGGATCCGATC TGGTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCC CCGACCTCGGGTCCCAGGTATGCTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGT TCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGCTTAGCCTAGCCACACCCC CACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAA CCCCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACCCTCGAGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAGCATATGACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

71	ModB 鼠類 41BBL (RNA)	GGAAUAAACUAGUCUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAU UCUACUUCUAUUGCAGCAAUUUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAA UUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGACCAGCACACACUUGAUGUGGAGGAUACCGC GGAUGCCAGACAUCCAGCAGGUACUUCGUGCCCCUCGGAUGCGGCGCUCCUCAGAGAUA CCGGGCUCCUCGCGGACGCUGCGCUCCUCUCAGAUACUGUGCGCCCCACAAAUGCCGCG CUCCCCACGGAUGCUGCCUACCCUGCGGUUAAUGUUCGGGAUCGCGAGGCCGCGUGGCC GCCUGCACUGAACUUCUGUUCCCGCCACCCAAAGCUCUAUGGCCUAGUCGCUUUGGUUUU GCUGCUUCUGAUCGCCGCCUGUGUUCCUAUCUUCACCCGCACCGAGCCUCGGCCAGCGC UCACAAUCACCACCUCGCCCAACCUGGGUACCCGAGAGAAUAAUGCAGACCAGGUCACCC CUGUUUCCCACAUUGGCUGCCCCAACACUACACAACAGGGCUCUCCUGUGUUCGCCAAGC UACUGGCUAAAAACCAAGCAUCGUUGUGCAAUACAACUCUGAACUGGCACAGCCAAGAUG GAGCUGGGAGCUCAUACCUAUCUCAAGGUCUGAGGUACGAAGAAGACAAAAAGGAGUUG GUGGUAGACAGUCCCGGGCUCUACUACGUAUUUUUGGAACUGAAGCUCAGUCCAACAUU CACAAACACAGGCCACAAGGUGCAGGGCUGGGUCUCUCUUGUUUUGCAAGCAAAGCCUC AGGUAGAUGACUUUGACAACUUGGCCCUGACAGUGGAACUGUUCCCUUGCUCCAUGGAG AACAAGUUAGUGGACCGUUCCUGGAGUCAACUGUUGCUCCUGAAGGCUGGCCACCGCCU CAGUGUGGGUCUGAGGGCUUAUCUGCAUGGAGCCCAGGAUGCAUACAGAGACUGGGAGC UGUCUUAUCCCAACACCACCAGCUUUGGACUCUUUCUUGUGAAACCCGACAACCCAUGGG AAUGAUAGGGAUCCGAUCUGGUACUGCAUGCACGCAAUGCUAGCUGCCCCUUUCCCGUC CUGGGUACCCCGAGUCUCCCCCGACCUCGGGUCCCAGGUAUGCUCCCACCUCCACCUGCC CCACUCACCACCUCUGCUAGUUCCAGACACCUCCCAAGCACGCAGCAAUGCAGCUCAAAA CGCUUAGCCUAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGUGAUUAACCUUUAGCAAUAAACGA AAGUUUAACUAAGCUAUACUAACCCCAGGGUUGGUCAAUUUCGUGCCAGCCACACCCUCG AGCUAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
CD27L-CD40L 小鼠		

72	**ModA 鼠類 CD27L-CD40L (胺基酸)** 序列註釋 CAPS： CD27L； CAPS：連接子； **CAPS：CD40L**	MRVTAPRTLILLLSGALALTETWAGSGSHPEPHTAELQLNLTVPRKDPTLRWGAGPALGRSFTHGPE LEEGHLRIHQDGLYRLHIQVTLANCSSPGSTLQHRATLAVGICSPAAHGISLLRGRFGQDCTVALQRL TYLVHGDVLCTNLTLPLLPSRNADETFFGVQWICPGGGSGGGHPEPHTAELQLNLTVPRKDPTLRW GAGPALGRSFTHGPELEEGHLRIHQDGLYRLHIQVTLANCSSPGSTLQHRATLAVGICSPAAHGISLL RGRFGQDCTVALQRLTYLVHGDVLCTNLTLPLLPSRNADETFFGVQWICPGGGSGGGHPEPHTAEL QLNLTVPRKDPTLRWGAGPALGRSFTHGPELEEGHLRIHQDGLYRLHIQVTLANCSSPGSTLQHRAT LAVGICSPAAHGISLLRGRFGQDCTVALQRLTYLVHGDVLCTNLTLPLLPSRNADETFFGVQWICPG GGGSGGGGSGGGGS**GDEDPQIAAHVVSEANSNAASVLQWAKKGYYTMKSNLVMLENGKQLTV** **KREGLYYVYTQVTFCSNREPSSQRPFIVGLWLKPSSGSERILLKAANTHSSSQLCEQQSVHLGG** **VFELQAGASVFVNVTEASQVIHRVGFSSFGLLKLGGGSGGGGDEDPQIAAHVVSEANSNAASVL** **QWAKKGYYTMKSNLVMLENGKQLTVKREGLYYVYTQVTFCSNREPSSQRPFIVGLWLKPSSG** **SERILLKAANTHSSSQLCEQQSVHLGGVFELQAGASVFVNVTEASQVIHRVGFSSFGLLKLGGG** **SGGGGDEDPQIAAHVVSEANSNAASVLQWAKKGYYTMKSNLVMLENGKQLTVKREGLYYVY** **TQVTFCSNREPSSQRPFIVGLWLKPSSGSERILLKAANTHSSSQLCEQQSVHLGGVFELQAGAS** **VFVNVTEASQVIHRVGFSSFGLLKL**

73	ModA 鼠類 CD27L-CD40L (DNA：5’ UTR-CDS-3’ UTR)	GGGCGAACTAGTATTCTTCTGGTCCCCACAGACTCAGAGAGAACCCGCCACCATGAGAGTGACCGCCCCCAGAACCCTGA TCCTGCTGCTGTCTGGCGCCCTGGCCCTGACAGAGACATGGGCCGGAAGCGGATCCCACCCCGAGCCCCACACCGCCGAA CTGCAGCTGAACCTGACCGTGCCCAGAAAGGACCCCACCCTGAGATGGGGAGCTGGCCCTGCTCTGGGCAGATCCTTTAC ACACGGCCCCGAGCTGGAAGAAGGCCACCTGAGAATCCACCAGGACGGCCTGTACAGACTGCACATCCAAGTGACCCTGG CCAACTGCAGCAGCCCTGGCTCTACCCTGCAGCACAGAGCCACACTGGCCGTGGGCATCTGTAGCCCTGCTGCTCACGGA ATCAGCCTGCTGAGAGGCAGATTCGGCCAGGACTGTACCGTGGCCCTGCAGAGGCTGACCTATCTGGTGCATGGCGACGT GCTGTGCACCAACCTGACACTGCCTCTGCTGCCCAGCAGAAACGCCGACGAAACATTCTTTGGAGTGCAGTGGATTTGTCC TGGCGGAGGGTCCGGGGGAGGACACCCAGAACCTCATACAGCTGAACTGCAGCTGAACCTGACCGTGCCCAGAAAGGACC CCACCCTGAGATGGGGAGCTGGCCCTGCTCTGGGCAGATCCTTTACACACGGCCCCGAGCTGGAAGAAGGCCACCTGAGA ATCCACCAGGACGGCCTGTACAGACTGCACATCCAAGTGACCCTGGCCAACTGCAGCAGCCCTGGCTCTACCCTGCAGCA CAGAGCCACACTGGCCGTGGGCATCTGTAGCCCTGCTGCTCACGGAATCAGCCTGCTGAGAGGCAGATTCGGCCAGGACT GTACCGTGGCCCTGCAGAGGCTGACCTATCTGGTGCATGGCGACGTGCTGTGCACCAACCTGACACTGCCTCTGCTGCCC AGCAGAAACGCCGACGAAACATTCTTTGGAGTGCAGTGGATTTGTCCTGGGGGAGGCTCCGGAGGCGGACACCCTGAACC TCATACAGCTGAACTGCAGCTGAACCTGACCGTGCCCAGAAAGGACCCCACCCTGAGATGGGGAGCTGGCCCTGCTCTGG GCAGATCCTTTACACACGGCCCCGAGCTGGAAGAAGGCCACCTGAGAATCCACCAGGACGGCCTGTACAGACTGCACATC CAAGTGACCCTGGCCAACTGCAGCAGCCCTGGCTCTACCCTGCAGCACAGAGCCACACTGGCCGTGGGCATCTGTAGCCC TGCTGCTCACGGAATCAGCCTGCTGAGAGGCAGATTCGGCCAGGACTGTACCGTGGCCCTGCAGAGGCTGACCTATCTGG TGCATGGCGACGTGCTGTGCACCAACCTGACACTGCCTCTGCTGCCCAGCAGAAACGCCGACGAGACCTTCTTCGGCGTC CAGTGGATCTGCCCCGGAGGCGGTGGTAGTGGAGGTGGCGGGTCCGGTGGAGGTGGAAGCGGCGACGAGGACCCCCAGA TCGCCGCCCACGTGGTGTCTGAGGCCAACAGCAACGCCGCCTCTGTGCTGCAGTGGGCCAAGAAAGGCTACTACACCATG AAGTCCAACCTCGTGATGCTGGAAAACGGCAAGCAGCTGACCGTGAAGCGCGAGGGCCTGTACTATGTGTACACCCAAGT GACATTCTGCAGCAACCGCGAGCCCAGCAGCCAGAGGCCTTTTATCGTGGGCCTGTGGCTGAAGCCTAGCAGCGGCAGCG AGAGAATCCTGCTGAAGGCCGCCAACACCCACAGCAGCTCTCAGCTGTGCGAGCAGCAGTCTGTGCACCTGGGAGGCGTG TTCGAGCTGCAAGCTGGCGCTTCCGTGTTCGTGAACGTGACCGAGGCCAGCCAAGTGATCCACAGAGTGGGCTTCAGCAG CTTTGGACTGCTCAAACTGGGCGGAGGGTCCGGCGGAGGCGGAGATGAAGATCCTCAGATTGCTGCCCACGTGGTGTCTG AGGCCAACAGCAACGCCGCCTCTGTGCTGCAGTGGGCCAAGAAAGGCTACTACACCATGAAGTCCAACCTCGTGATGCTG GAAAACGGCAAGCAGCTGACCGTGAAGCGCGAGGGCCTGTACTATGTGTACACCCAAGTGACATTCTGCAGCAACCGCGA GCCCAGCAGCCAGAGGCCTTTTATCGTGGGCCTGTGGCTGAAGCCTAGCAGCGGCAGCGAGAGAATCCTGCTGAAGGCCG CCAACACCCACAGCAGCTCTCAGCTGTGCGAGCAGCAGTCTGTGCACCTGGGAGGCGTGTTCGAGCTGCAAGCTGGCGCT TCCGTGTTCGTGAACGTGACCGAGGCCAGCCAAGTGATCCACAGAGTGGGCTTCAGCAGCTTTGGACTGCTCAAACTGGG AGGCGGCTCCGGAGGCGGAGGAGATGAAGATCCTCAGATTGCTGCCCACGTGGTGTCTGAGGCCAACAGCAACGCCGCCT CTGTGCTGCAGTGGGCCAAGAAAGGCTACTACACCATGAAGTCCAACCTCGTGATGCTGGAAAACGGCAAGCAGCTGACC GTGAAGCGCGAGGGCCTGTACTATGTGTACACCCAAGTGACATTCTGCAGCAACCGCGAGCCCAGCAGCCAGAGGCCTTT TATCGTGGGCCTGTGGCTGAAGCCTAGCAGCGGCAGCGAGAGAATCCTGCTGAAGGCCGCCAACACCCACAGCAGCTCTC AGCTGTGCGAGCAGCAGTCTGTGCACCTGGGAGGCGTGTTCGAGCTGCAAGCTGGCGCTTCCGTGTTCGTGAACGTGACC GAGGCCAGCCAAGTGATCCACAGAGTGGGCTTCTCCTCCTTCGGCCTCCTGAAGCTGTGACTCGAGAGCTCGCTTTCTTGC TGTCCAATTTCTATTAAAGGTTCCTTTGTTCCCTAAGTCCAACTACTAAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCT GGATTCTGCCTAATAAAAAACATTTATTTTCATTGCTGCGTCGAGAGCTCGCTTTCTTGCTGTCCAATTTCTATTAAAGGTT CCTTTGTTCCCTAAGTCCAACTACTAAACTGGGGGATATTATGAAGGGCCTTGAGCATCTGGATTCTGCCTAATAAAAAAC ATTTATTTTCATTGCTGCGTCGAGACCTGGTCCAGAGTCGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATAT GACTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

74	ModA 鼠類 CD27L-CD40L (RNA)	GGGCGAACUAGUAUUCUUCUGGUCCCCACAGACUCAGAGAGAACCCGCCACCAUGAGAGUGACCGCCCCCAGAACCCUG AUCCUGCUGCUGUCUGGCGCCCUGGCCCUGACAGAGACAUGGGCCGGAAGCGGAUCCCACCCCGAGCCCCACACCGCCG AACUGCAGCUGAACCUGACCGUGCCCAGAAAGGACCCCACCCUGAGAUGGGGAGCUGGCCCUGCUCUGGGCAGAUCCUU UACACACGGCCCCGAGCUGGAAGAAGGCCACCUGAGAAUCCACCAGGACGGCCUGUACAGACUGCACAUCCAAGUGACC CUGGCCAACUGCAGCAGCCCUGGCUCUACCCUGCAGCACAGAGCCACACUGGCCGUGGGCAUCUGUAGCCCUGCUGCUC ACGGAAUCAGCCUGCUGAGAGGCAGAUUCGGCCAGGACUGUACCGUGGCCCUGCAGAGGCUGACCUAUCUGGUGCAUGG CGACGUGCUGUGCACCAACCUGACACUGCCUCUGCUGCCCAGCAGAAACGCCGACGAAACAUUCUUUGGAGUGCAGUGG AUUUGUCCUGGCGGAGGGUCCGGGGGAGGACACCCAGAACCUCAUACAGCUGAACUGCAGCUGAACCUGACCGUGCCCA GAAAGGACCCCACCCUGAGAUGGGGAGCUGGCCCUGCUCUGGGCAGAUCCUUUACACACGGCCCCGAGCUGGAAGAAGG CCACCUGAGAAUCCACCAGGACGGCCUGUACAGACUGCACAUCCAAGUGACCCUGGCCAACUGCAGCAGCCCUGGCUCUA CCCUGCAGCACAGAGCCACACUGGCCGUGGGCAUCUGUAGCCCUGCUGCUCACGGAAUCAGCCUGCUGAGAGGCAGAUU CGGCCAGGACUGUACCGUGGCCCUGCAGAGGCUGACCUAUCUGGUGCAUGGCGACGUGCUGUGCACCAACCUGACACUG CCUCUGCUGCCCAGCAGAAACGCCGACGAAACAUUCUUUGGAGUGCAGUGGAUUUGUCCUGGGGGAGGCUCCGGAGGCG GACACCCUGAACCUCAUACAGCUGAACUGCAGCUGAACCUGACCGUGCCCAGAAAGGACCCCACCCUGAGAUGGGGAGC UGGCCCUGCUCUGGGCAGAUCCUUUACACACGGCCCCGAGCUGGAAGAAGGCCACCUGAGAAUCCACCAGGACGGCCUG UACAGACUGCACAUCCAAGUGACCCUGGCCAACUGCAGCAGCCCUGGCUCUACCCUGCAGCACAGAGCCACACUGGCCGU GGGCAUCUGUAGCCCUGCUGCUCACGGAAUCAGCCUGCUGAGAGGCAGAUUCGGCCAGGACUGUACCGUGGCCCUGCAG AGGCUGACCUAUCUGGUGCAUGGCGACGUGCUGUGCACCAACCUGACACUGCCUCUGCUGCCCAGCAGAAACGCCGACG AGACCUUCUUCGGCGUCCAGUGGAUCUGCCCCGGAGGCGGUGGUAGUGGAGGUGGCGGGUCCGGUGGAGGUGGAAGCG GCGACGAGGACCCCCAGAUCGCCGCCCACGUGGUGUCUGAGGCCAACAGCAACGCCGCCUCUGUGCUGCAGUGGGCCAA GAAAGGCUACUACACCAUGAAGUCCAACCUCGUGAUGCUGGAAAACGGCAAGCAGCUGACCGUGAAGCGCGAGGGCCUG UACUAUGUGUACACCCAAGUGACAUUCUGCAGCAACCGCGAGCCCAGCAGCCAGAGGCCUUUUAUCGUGGGCCUGUGGC UGAAGCCUAGCAGCGGCAGCGAGAGAAUCCUGCUGAAGGCCGCCAACACCCACAGCAGCUCUCAGCUGUGCGAGCAGCA GUCUGUGCACCUGGGAGGCGUGUUCGAGCUGCAAGCUGGCGCUUCCGUGUUCGUGAACGUGACCGAGGCCAGCCAAGUG AUCCACAGAGUGGGCUUCAGCAGCUUUGGACUGCUCAAACUGGGCGGAGGGUCCGGCGGAGGCGGAGAUGAAGAUCCUC AGAUUGCUGCCCACGUGGUGUCUGAGGCCAACAGCAACGCCGCCUCUGUGCUGCAGUGGGCCAAGAAAGGCUACUACAC CAUGAAGUCCAACCUCGUGAUGCUGGAAAACGGCAAGCAGCUGACCGUGAAGCGCGAGGGCCUGUACUAUGUGUACACC CAAGUGACAUUCUGCAGCAACCGCGAGCCCAGCAGCCAGAGGCCUUUUAUCGUGGGCCUGUGGCUGAAGCCUAGCAGCG GCAGCGAGAGAAUCCUGCUGAAGGCCGCCAACACCCACAGCAGCUCUCAGCUGUGCGAGCAGCAGUCUGUGCACCUGGG AGGCGUGUUCGAGCUGCAAGCUGGCGCUUCCGUGUUCGUGAACGUGACCGAGGCCAGCCAAGUGAUCCACAGAGUGGGC UUCAGCAGCUUUGGACUGCUCAAACUGGGAGGCGGCUCCGGAGGCGGAGGAGAUGAAGAUCCUCAGAUUGCUGCCCACG UGGUGUCUGAGGCCAACAGCAACGCCGCCUCUGUGCUGCAGUGGGCCAAGAAAGGCUACUACACCAUGAAGUCCAACCU CGUGAUGCUGGAAAACGGCAAGCAGCUGACCGUGAAGCGCGAGGGCCUGUACUAUGUGUACACCCAAGUGACAUUCUGC AGCAACCGCGAGCCCAGCAGCCAGAGGCCUUUUAUCGUGGGCCUGUGGCUGAAGCCUAGCAGCGGCAGCGAGAGAAUCC UGCUGAAGGCCGCCAACACCCACAGCAGCUCUCAGCUGUGCGAGCAGCAGUCUGUGCACCUGGGAGGCGUGUUCGAGCU GCAAGCUGGCGCUUCCGUGUUCGUGAACGUGACCGAGGCCAGCCAAGUGAUCCACAGAGUGGGCUUCUCCUCCUUCGGC CUCCUGAAGCUGUGACUCGAGAGCUCGCUUUCUUGCUGUCCAAUUUCUAUUAAAGGUUCCUUUGUUCCCUAAGUCCAACU ACUAAACUGGGGGAUAUUAUGAAGGGCCUUGAGCAUCUGGAUUCUGCCUAAUAAAAAACAUUUAUUUUCAUUGCUGCGUC GAGAGCUCGCUUUCUUGCUGUCCAAUUUCUAUUAAAGGUUCCUUUGUUCCCUAAGUCCAACUACUAAACUGGGGGAUAUU AUGAAGGGCCUUGAGCAUCUGGAUUCUGCCUAAUAAAAAACAUUUAUUUUCAUUGCUGCGUCGAGACCUGGUCCAGAGUC GCUAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

75	**ModB 鼠類 CD27L-CD40L (胺基酸)**	MGAMAPRTLLLLLAAALAPTQTRAGPGSHPEPHTAELQLNLTVPRKDPTLRWGAGPALGRSFTHGP ELEEGHLRIHQDGLYRLHIQVTLANCSSPGSTLQHRATLAVGICSPAAHGISLLRGRFGQDCTVALQR LTYLVHGDVLCTNLTLPLLPSRNADETFFGVQWICPGGGSGGGHPEPHTAELQLNLTVPRKDPTLRW GAGPALGRSFTHGPELEEGHLRIHQDGLYRLHIQVTLANCSSPGSTLQHRATLAVGICSPAAHGISLL RGRFGQDCTVALQRLTYLVHGDVLCTNLTLPLLPSRNADETFFGVQWICPGGGSGGGHPEPHTAEL QLNLTVPRKDPTLRWGAGPALGRSFTHGPELEEGHLRIHQDGLYRLHIQVTLANCSSPGSTLQHRAT LAVGICSPAAHGISLLRGRFGQDCTVALQRLTYLVHGDVLCTNLTLPLLPSRNADETFFGVQWICPG GGGSGGGGSGGGGSG**DEDPQIAAHVVSEANSNAASVLQWAKKGYYTMKSNLVMLENGKQLTV** **KREGLYYVYTQVTFCSNREPSSQRPFIVGLWLKPSSGSERILLKAANTHSSSQLCEQQSVHLGG** **VFELQAGASVFVNVTEASQVIHRVGFSSFGLLKLGGGSGGGGDEDPQIAAHVVSEANSNAASVL** **QWAKKGYYTMKSNLVMLENGKQLTVKREGLYYVYTQVTFCSNREPSSQRPFIVGLWLKPSSG** **SERILLKAANTHSSSQLCEQQSVHLGGVFELQAGASVFVNVTEASQVIHRVGFSSFGLLKLGGG** **SGGGGDEDPQIAAHVVSEANSNAASVLQWAKKGYYTMKSNLVMLENGKQLTVKREGLYYVY** **TQVTFCSNREPSSQRPFIVGLWLKPSSGSERILLKAANTHSSSQLCEQQSVHLGGVFELQAGAS** **VFVNVTEASQVIHRVGFSSFGLLKL**

76	ModB 鼠類 CD27L-CD40L (DNA：5’ UTR-CDS-3’ UTR)	GGAATAAACTAGTCTCAACACAACATATACAAAACAAACGAATCTCAAGCAATCAAGCATTCTACTTCTATTGCAGCAATTT AAATCATTTCTTTTAAAGCAAAAGCAATTTTCTGAAAATTTTCACCATTTACGAACGATAGCCATGGGCGCCATGGCCCCTA GAACATTGCTCCTGCTGCTGGCCGCTGCCCTGGCCCCTACACAGACAAGAGCTGGACCTGGATCCCACCCCGAGCCCCAC ACCGCCGAACTGCAGCTGAACCTGACCGTGCCCAGAAAGGACCCCACCCTGAGATGGGGAGCTGGCCCTGCTCTGGGCAG ATCCTTTACACACGGCCCCGAGCTGGAAGAAGGCCACCTGAGAATCCACCAGGACGGCCTGTACAGACTGCACATCCAAG TGACCCTGGCCAACTGCAGCAGCCCTGGCTCTACCCTGCAGCACAGAGCCACACTGGCCGTGGGCATCTGTAGCCCTGCT GCTCACGGAATCAGCCTGCTGAGAGGCAGATTCGGCCAGGACTGTACCGTGGCCCTGCAGAGGCTGACCTATCTGGTGCA TGGCGACGTGCTGTGCACCAACCTGACACTGCCTCTGCTGCCCAGCAGAAACGCCGACGAAACATTCTTTGGAGTGCAGT GGATTTGTCCTGGCGGAGGGTCCGGGGGAGGACACCCAGAACCTCATACAGCTGAACTGCAGCTGAACCTGACCGTGCCC AGAAAGGACCCCACCCTGAGATGGGGAGCTGGCCCTGCTCTGGGCAGATCCTTTACACACGGCCCCGAGCTGGAAGAAGG CCACCTGAGAATCCACCAGGACGGCCTGTACAGACTGCACATCCAAGTGACCCTGGCCAACTGCAGCAGCCCTGGCTCTA CCCTGCAGCACAGAGCCACACTGGCCGTGGGCATCTGTAGCCCTGCTGCTCACGGAATCAGCCTGCTGAGAGGCAGATTC GGCCAGGACTGTACCGTGGCCCTGCAGAGGCTGACCTATCTGGTGCATGGCGACGTGCTGTGCACCAACCTGACACTGCC TCTGCTGCCCAGCAGAAACGCCGACGAAACATTCTTTGGAGTGCAGTGGATTTGTCCTGGGGGAGGCTCCGGAGGCGGAC ACCCTGAACCTCATACAGCTGAACTGCAGCTGAACCTGACCGTGCCCAGAAAGGACCCCACCCTGAGATGGGGAGCTGGC CCTGCTCTGGGCAGATCCTTTACACACGGCCCCGAGCTGGAAGAAGGCCACCTGAGAATCCACCAGGACGGCCTGTACAG ACTGCACATCCAAGTGACCCTGGCCAACTGCAGCAGCCCTGGCTCTACCCTGCAGCACAGAGCCACACTGGCCGTGGGCA TCTGTAGCCCTGCTGCTCACGGAATCAGCCTGCTGAGAGGCAGATTCGGCCAGGACTGTACCGTGGCCCTGCAGAGGCTG ACCTATCTGGTGCATGGCGACGTGCTGTGCACCAACCTGACACTGCCTCTGCTGCCCAGCAGAAACGCCGACGAGACCTTC TTCGGCGTCCAGTGGATCTGCCCCGGAGGCGGTGGTAGTGGAGGTGGCGGGTCCGGTGGAGGTGGAAGCGGCGACGAGG ACCCCCAGATCGCCGCCCACGTGGTGTCTGAGGCCAACAGCAACGCCGCCTCTGTGCTGCAGTGGGCCAAGAAAGGCTAC TACACCATGAAGTCCAACCTCGTGATGCTGGAAAACGGCAAGCAGCTGACCGTGAAGCGCGAGGGCCTGTACTATGTGTA CACCCAAGTGACATTCTGCAGCAACCGCGAGCCCAGCAGCCAGAGGCCTTTTATCGTGGGCCTGTGGCTGAAGCCTAGCA GCGGCAGCGAGAGAATCCTGCTGAAGGCCGCCAACACCCACAGCAGCTCTCAGCTGTGCGAGCAGCAGTCTGTGCACCTG GGAGGCGTGTTCGAGCTGCAAGCTGGCGCTTCCGTGTTCGTGAACGTGACCGAGGCCAGCCAAGTGATCCACAGAGTGGG CTTCAGCAGCTTTGGACTGCTCAAACTGGGCGGAGGGTCCGGCGGAGGCGGAGATGAAGATCCTCAGATTGCTGCCCACG TGGTGTCTGAGGCCAACAGCAACGCCGCCTCTGTGCTGCAGTGGGCCAAGAAAGGCTACTACACCATGAAGTCCAACCTC GTGATGCTGGAAAACGGCAAGCAGCTGACCGTGAAGCGCGAGGGCCTGTACTATGTGTACACCCAAGTGACATTCTGCAG CAACCGCGAGCCCAGCAGCCAGAGGCCTTTTATCGTGGGCCTGTGGCTGAAGCCTAGCAGCGGCAGCGAGAGAATCCTGC TGAAGGCCGCCAACACCCACAGCAGCTCTCAGCTGTGCGAGCAGCAGTCTGTGCACCTGGGAGGCGTGTTCGAGCTGCAA GCTGGCGCTTCCGTGTTCGTGAACGTGACCGAGGCCAGCCAAGTGATCCACAGAGTGGGCTTCAGCAGCTTTGGACTGCT CAAACTGGGAGGCGGCTCCGGAGGCGGAGGAGATGAAGATCCTCAGATTGCTGCCCACGTGGTGTCTGAGGCCAACAGCA ACGCCGCCTCTGTGCTGCAGTGGGCCAAGAAAGGCTACTACACCATGAAGTCCAACCTCGTGATGCTGGAAAACGGCAAG CAGCTGACCGTGAAGCGCGAGGGCCTGTACTATGTGTACACCCAAGTGACATTCTGCAGCAACCGCGAGCCCAGCAGCCA GAGGCCTTTTATCGTGGGCCTGTGGCTGAAGCCTAGCAGCGGCAGCGAGAGAATCCTGCTGAAGGCCGCCAACACCCACA GCAGCTCTCAGCTGTGCGAGCAGCAGTCTGTGCACCTGGGAGGCGTGTTCGAGCTGCAAGCTGGCGCTTCCGTGTTCGTG AACGTGACCGAGGCCAGCCAAGTGATCCACAGAGTGGGCTTCTCCTCCTTCGGCCTCCTGAAGCTGTGACTCGACGTCCTG GTACTGCATGCACGCAATGCTAGCTGCCCCTTTCCCGTCCTGGGTACCCCGAGTCTCCCCCGACCTCGGGTCCCAGGTATG CTCCCACCTCCACCTGCCCCACTCACCACCTCTGCTAGTTCCAGACACCTCCCAAGCACGCAGCAATGCAGCTCAAAACGC TTAGCCTAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGTGATTAACCTTTAGCAATAAACGAAAGTTTAACTAAGCTATACTAACC CCAGGGTTGGTCAATTTCGTGCCAGCCACACCCTCGAGCTAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCATATGA CTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

77	ModB 鼠類 CD27L-CD40L (RNA)	GGAAUAAACUAGUCUCAACACAACAUAUACAAAACAAACGAAUCUCAAGCAAUCAAGCAUUCUACUUCUAUUGCAGCAAU UUAAAUCAUUUCUUUUAAAGCAAAAGCAAUUUUCUGAAAAUUUUCACCAUUUACGAACGAUAGCCAUGGGCGCCAUGGCC CCUAGAACAUUGCUCCUGCUGCUGGCCGCUGCCCUGGCCCCUACACAGACAAGAGCUGGACCUGGAUCCCACCCCGAGC CCCACACCGCCGAACUGCAGCUGAACCUGACCGUGCCCAGAAAGGACCCCACCCUGAGAUGGGGAGCUGGCCCUGCUCU GGGCAGAUCCUUUACACACGGCCCCGAGCUGGAAGAAGGCCACCUGAGAAUCCACCAGGACGGCCUGUACAGACUGCAC AUCCAAGUGACCCUGGCCAACUGCAGCAGCCCUGGCUCUACCCUGCAGCACAGAGCCACACUGGCCGUGGGCAUCUGUA GCCCUGCUGCUCACGGAAUCAGCCUGCUGAGAGGCAGAUUCGGCCAGGACUGUACCGUGGCCCUGCAGAGGCUGACCUA UCUGGUGCAUGGCGACGUGCUGUGCACCAACCUGACACUGCCUCUGCUGCCCAGCAGAAACGCCGACGAAACAUUCUUU GGAGUGCAGUGGAUUUGUCCUGGCGGAGGGUCCGGGGGAGGACACCCAGAACCUCAUACAGCUGAACUGCAGCUGAACC UGACCGUGCCCAGAAAGGACCCCACCCUGAGAUGGGGAGCUGGCCCUGCUCUGGGCAGAUCCUUUACACACGGCCCCGA GCUGGAAGAAGGCCACCUGAGAAUCCACCAGGACGGCCUGUACAGACUGCACAUCCAAGUGACCCUGGCCAACUGCAGC AGCCCUGGCUCUACCCUGCAGCACAGAGCCACACUGGCCGUGGGCAUCUGUAGCCCUGCUGCUCACGGAAUCAGCCUGC UGAGAGGCAGAUUCGGCCAGGACUGUACCGUGGCCCUGCAGAGGCUGACCUAUCUGGUGCAUGGCGACGUGCUGUGCAC CAACCUGACACUGCCUCUGCUGCCCAGCAGAAACGCCGACGAAACAUUCUUUGGAGUGCAGUGGAUUUGUCCUGGGGGA GGCUCCGGAGGCGGACACCCUGAACCUCAUACAGCUGAACUGCAGCUGAACCUGACCGUGCCCAGAAAGGACCCCACCC UGAGAUGGGGAGCUGGCCCUGCUCUGGGCAGAUCCUUUACACACGGCCCCGAGCUGGAAGAAGGCCACCUGAGAAUCCA CCAGGACGGCCUGUACAGACUGCACAUCCAAGUGACCCUGGCCAACUGCAGCAGCCCUGGCUCUACCCUGCAGCACAGA GCCACACUGGCCGUGGGCAUCUGUAGCCCUGCUGCUCACGGAAUCAGCCUGCUGAGAGGCAGAUUCGGCCAGGACUGUA CCGUGGCCCUGCAGAGGCUGACCUAUCUGGUGCAUGGCGACGUGCUGUGCACCAACCUGACACUGCCUCUGCUGCCCAG CAGAAACGCCGACGAGACCUUCUUCGGCGUCCAGUGGAUCUGCCCCGGAGGCGGUGGUAGUGGAGGUGGCGGGUCCGG UGGAGGUGGAAGCGGCGACGAGGACCCCCAGAUCGCCGCCCACGUGGUGUCUGAGGCCAACAGCAACGCCGCCUCUGUG CUGCAGUGGGCCAAGAAAGGCUACUACACCAUGAAGUCCAACCUCGUGAUGCUGGAAAACGGCAAGCAGCUGACCGUGA AGCGCGAGGGCCUGUACUAUGUGUACACCCAAGUGACAUUCUGCAGCAACCGCGAGCCCAGCAGCCAGAGGCCUUUUAU CGUGGGCCUGUGGCUGAAGCCUAGCAGCGGCAGCGAGAGAAUCCUGCUGAAGGCCGCCAACACCCACAGCAGCUCUCAG CUGUGCGAGCAGCAGUCUGUGCACCUGGGAGGCGUGUUCGAGCUGCAAGCUGGCGCUUCCGUGUUCGUGAACGUGACCG AGGCCAGCCAAGUGAUCCACAGAGUGGGCUUCAGCAGCUUUGGACUGCUCAAACUGGGCGGAGGGUCCGGCGGAGGCGG AGAUGAAGAUCCUCAGAUUGCUGCCCACGUGGUGUCUGAGGCCAACAGCAACGCCGCCUCUGUGCUGCAGUGGGCCAAG AAAGGCUACUACACCAUGAAGUCCAACCUCGUGAUGCUGGAAAACGGCAAGCAGCUGACCGUGAAGCGCGAGGGCCUGU ACUAUGUGUACACCCAAGUGACAUUCUGCAGCAACCGCGAGCCCAGCAGCCAGAGGCCUUUUAUCGUGGGCCUGUGGCU GAAGCCUAGCAGCGGCAGCGAGAGAAUCCUGCUGAAGGCCGCCAACACCCACAGCAGCUCUCAGCUGUGCGAGCAGCAG UCUGUGCACCUGGGAGGCGUGUUCGAGCUGCAAGCUGGCGCUUCCGUGUUCGUGAACGUGACCGAGGCCAGCCAAGUGA UCCACAGAGUGGGCUUCAGCAGCUUUGGACUGCUCAAACUGGGAGGCGGCUCCGGAGGCGGAGGAGAUGAAGAUCCUCA GAUUGCUGCCCACGUGGUGUCUGAGGCCAACAGCAACGCCGCCUCUGUGCUGCAGUGGGCCAAGAAAGGCUACUACACC AUGAAGUCCAACCUCGUGAUGCUGGAAAACGGCAAGCAGCUGACCGUGAAGCGCGAGGGCCUGUACUAUGUGUACACCC AAGUGACAUUCUGCAGCAACCGCGAGCCCAGCAGCCAGAGGCCUUUUAUCGUGGGCCUGUGGCUGAAGCCUAGCAGCGG CAGCGAGAGAAUCCUGCUGAAGGCCGCCAACACCCACAGCAGCUCUCAGCUGUGCGAGCAGCAGUCUGUGCACCUGGGA GGCGUGUUCGAGCUGCAAGCUGGCGCUUCCGUGUUCGUGAACGUGACCGAGGCCAGCCAAGUGAUCCACAGAGUGGGCU UCUCCUCCUUCGGCCUCCUGAAGCUGUGACUCGACGUCCUGGUACUGCAUGCACGCAAUGCUAGCUGCCCCUUUCCCGUC CUGGGUACCCCGAGUCUCCCCCGACCUCGGGUCCCAGGUAUGCUCCCACCUCCACCUGCCCCACUCACCACCUCUGCUAG UUCCAGACACCUCCCAAGCACGCAGCAAUGCAGCUCAAAACGCUUAGCCUAGCCACACCCCCACGGGAAACAGCAGUGAU UAACCUUUAGCAAUAAACGAAAGUUUAACUAAGCUAUACUAACCCCAGGGUUGGUCAAUUUCGUGCCAGCCACACCCUCG AGCUAGCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

本發明之其他序列		
78	多腺苷酸	AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
79	抗 PD1 Mab 重鏈	EVQLLESGGV LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NFGMTWVRQA PGKGLEWVSG ISGGGRDTYF ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLKGED TAVYYCVKWG NIYFDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK
80	抗 PD1 Mab 輕鏈	DIQMTQSPSS LSASVGDSIT ITCRASLSIN TFLNWYQQKP GKAPNLLIYA ASSLHGGVPS RFSGSGSGTD FTLTIRTLQP EDFATYYCQQ SSNTPFTFGP GTVVDFRRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
81	HCDR1	GFTFSNFG
82	HCDR2	ISGGGRDT
83	HCDR3	VKWGNIYFDY
84	LCDR1	LSINTF
85	LCDR2	AAS
86	LCDR3	QQSSNTPFT
87	抗 PD1 Mab VH	EVQLLESGGV LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NFGMTWVRQA PGKGLEWVSG ISGGGRDTYF ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLKGED TAVYYCVKWG NIYFDYWGQG TLVTVSS
88	抗 PD1 Mab VL	DIQMTQSPSS LSASVGDSIT ITCRASLSIN TFLNWYQQKP GKAPNLLIYA ASSLHGGVPS RFSGSGSGTD FTLTIRTLQP EDFATYYCQQ SSNTPFTFGP GTVVDFR

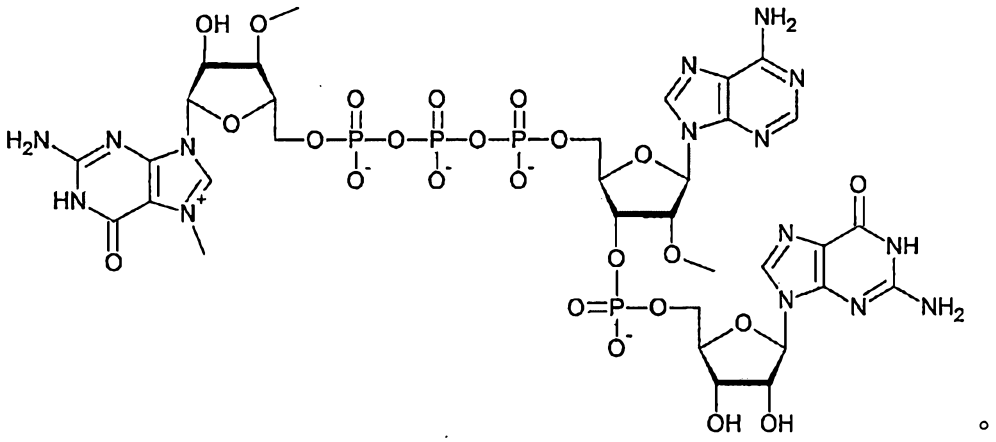
【實施方式】

I. 定義

【0051】 術語「ModB」描述包含替代至少一個(例如各)尿苷之修飾核鹼基且進一步包含 RNA 之 5'端處之 Cap1 結構的 RNA。在一些具體例中，ModB RNA 之 5' UTR 包含 SEQ ID NO: 4 或 6。ModB RNA 已經處理以減少雙鏈 RNA (dsRNA)。「Cap1」結構可在活體外轉譯後藉由酶加帽或在活體外轉譯期間(共轉錄加帽)產生。

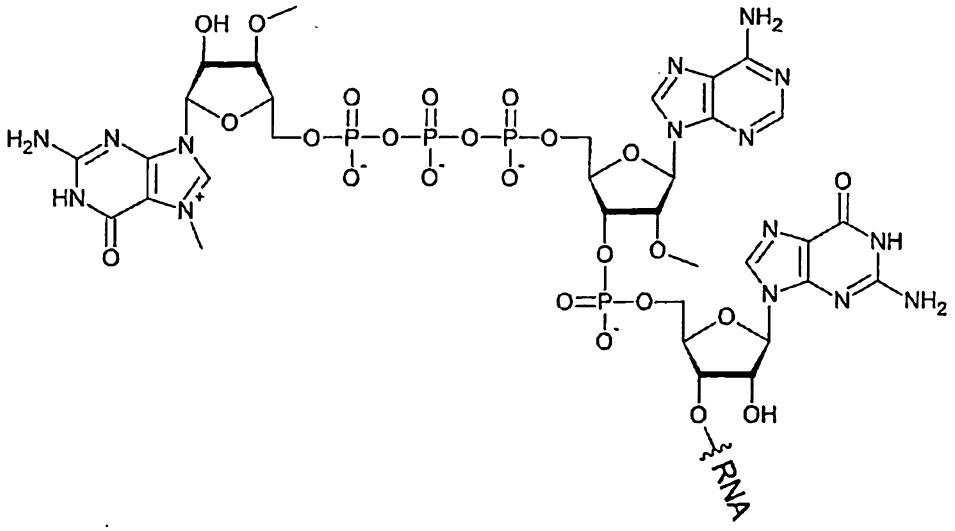
【0052】 在一些具體例中，ModB 修飾 RNA 之構建封端端帽如下，其在共轉錄加帽時使用：

$m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ (有時亦稱為 $m_2^{7,3'O}G(5')ppp(5')m^{2'\text{-}O}ApG$)，其具有以下結構：

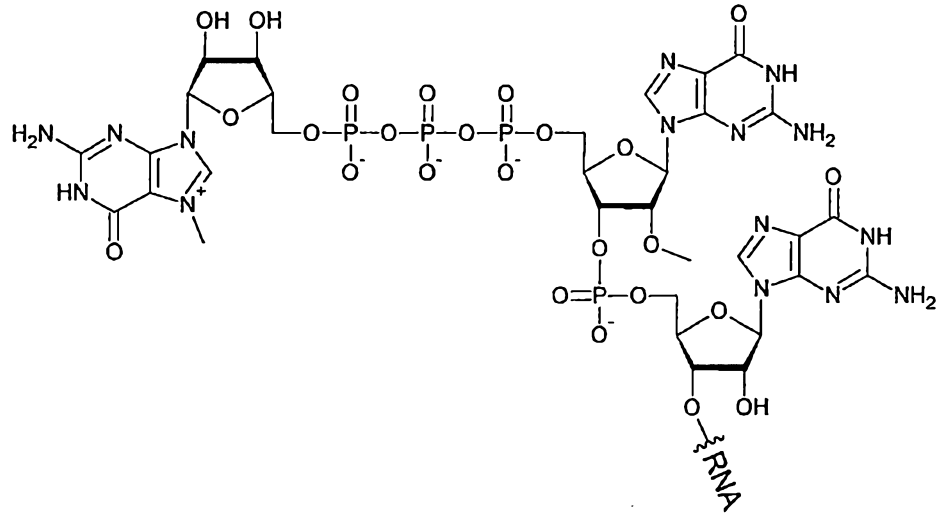


。

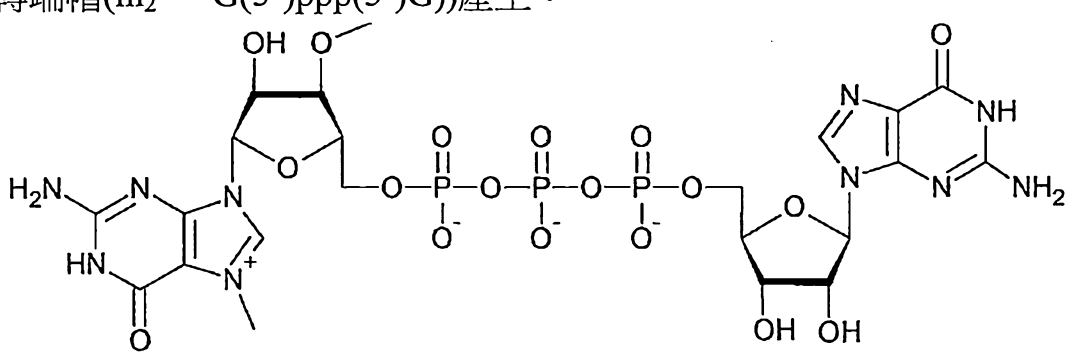
【0053】 以下為共轉錄加帽後之例示性 Cap1 RNA，其包含 RNA 及 $m_2^{7,3'O}G(5')ppp(5')m^{2'\text{-}O}ApG$：



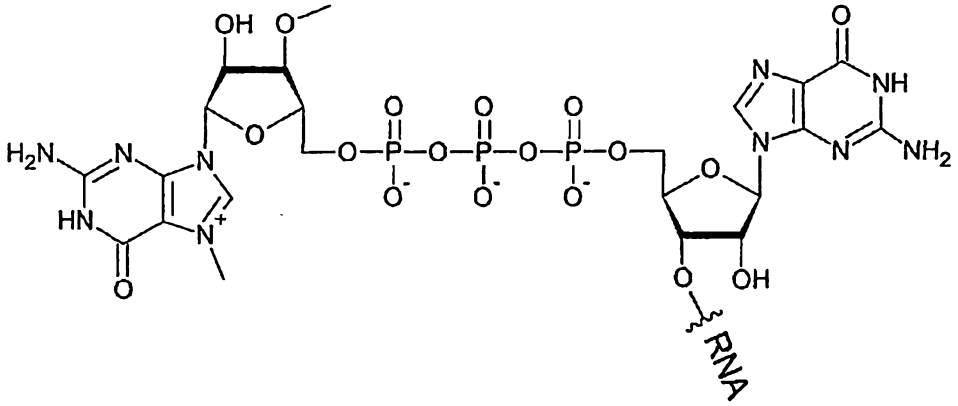
【0054】 以下為酶加帽(無端帽類似物)後之另一例示性 Cap1 RNA：



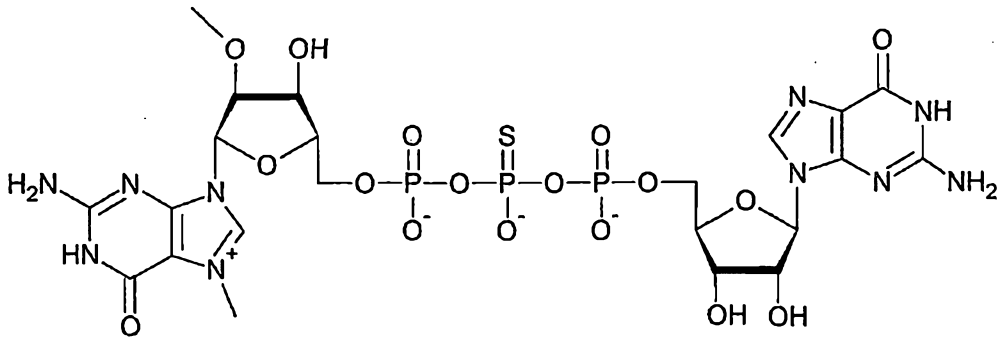
【0055】 術語「ModA」描述未減少 dsRNA 不包含替代至少一個尿苷之修飾核鹼基的 RNA。ModA RNA 包含 RNA 之 5'端處之 Cap0 結構。ModA RNA 之 5' UTR 可包含 SEQ ID NO: 2。「Cap0」結構在活體外轉譯(共轉錄加帽)期間使用具有以下結構之(在一個具體實施例中)端帽類似物抗逆轉端帽($m_2^{7,3'O}$G(5')ppp(5')G))產生：



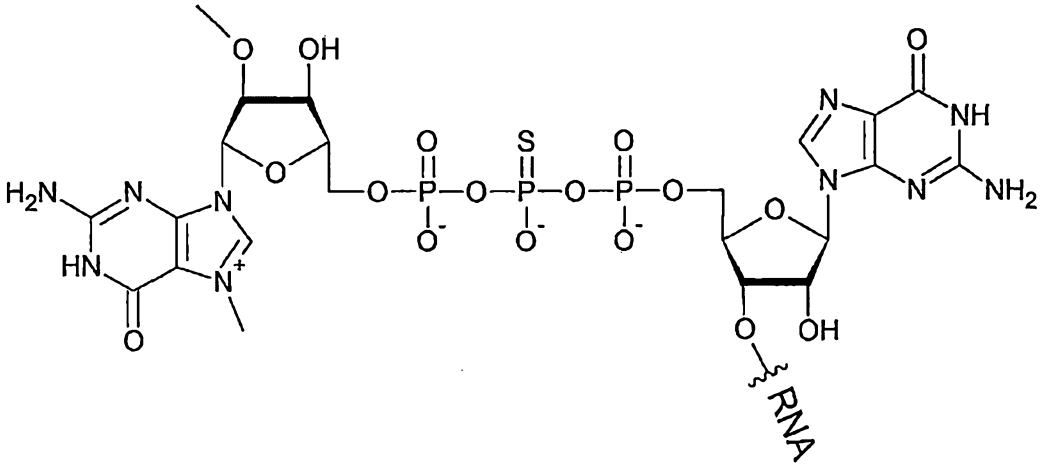
【0056】 以下為包含 RNA 及 $m_2^{7,3'O}G(5')ppp(5')G$ 之例示性 Cap0 RNA：



【0057】 在一些具體例中，「Cap0」結構在活體外轉譯(共轉錄加帽)期間使用具有以下結構之端帽類似物 β-S-ARCA ($m_2^{7,2'O}G(5')ppSp(5')G$)產生：

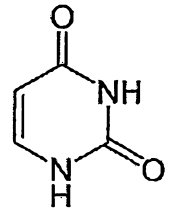


【0058】 以下為包含 β-S-ARCA ($m_2^{7,2'O}G(5')ppSp(5')G$)及 RNA 之例示性 Cap0 RNA。



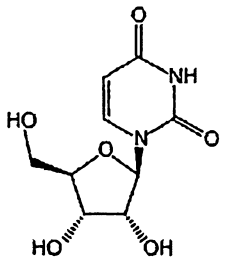
【0059】 如本文中所使用，術語「尿嘧啶」描述可存在於 RNA 之核

酸中之核鹼基中之一者。尿嘧啶之結構為：



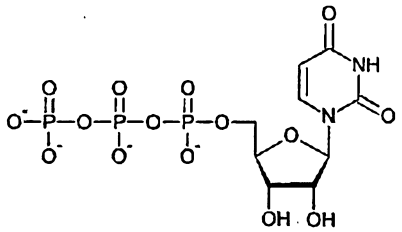
。

【0060】 如本文中所使用，術語「尿苷」描述可存在於 RNA 中之核苷中之一者。尿苷之結構為：



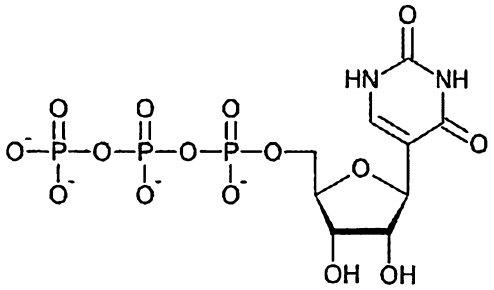
。

【0061】 UTP (尿苷 5'-三磷酸酯)具有以下結構：



。

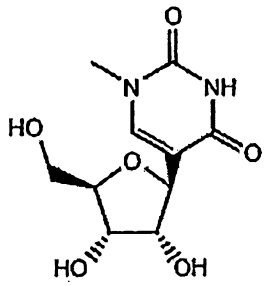
【0062】 假 UTP (假尿苷 5'-三磷酸酯)具有以下結構：



。

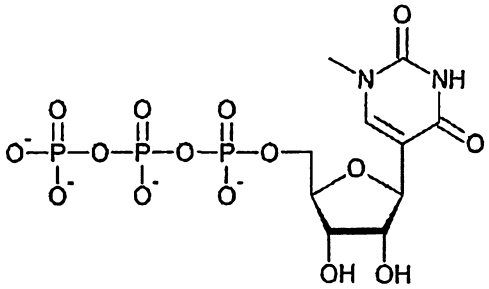
【0063】 「假尿苷」為呈尿苷之異構體之修飾核苷之一個實例，其中尿嘧啶經由碳-碳鍵而非氮-碳糖苷鍵連接至戊糖環。假尿苷例如描述於 Charette and Gray, *Life*; 49:341-351 (2000)中。

【0064】 另一例示性修飾核苷為 N1-甲基假尿苷(m1Ψ)，其具有以下結構：



。

【0065】 N1-甲基假 UTP 具有以下結構：



。

【0066】 如本文中所使用，術語「多腺苷酸尾」或「多腺苷酸序列」係指腺苷酸殘基之不間斷或間斷序列，其通常位於 RNA 分子之 3'端處。多腺苷酸尾或多腺苷酸序列為熟悉本技藝者已知，且可在本文中所描述之 RNA 中之 3' UTR 之後。不間斷多腺苷酸尾特徵在於連續腺苷酸殘基。在自然界中，不間斷多腺苷酸尾為典型的。本文中揭示之 RNA 可具有藉由模板獨立的 RNA 聚合酶在轉錄後連接至 RNA 之游離 3'端之多腺苷酸尾，或由 DNA 編碼且藉由模板依賴性 RNA 聚合酶轉錄的多腺苷酸尾。

【0067】 已證實，約 120 個 A 核苷酸之多腺苷酸尾對於經轉染真核細胞中之 RNA 位準以及對於由存在於多腺苷酸尾之上游(5')之開讀框轉譯的蛋白質位準具有有益影響(*Holtkamp* 等人., 2006, Blood，第 108 卷，第 4009-4017 頁)。

【0068】 多腺苷酸尾可為任何長度。在一個具體例中，多腺苷酸尾包含、基本上由以下組成或由以下組成：至少 20、至少 30、至少 40、至少 80、或至少 100 且至多 500、至多 400、至多 300、至多 200 或至多 150 個 A 核苷酸，且特定言之約 120 個 A 核苷酸。在此情況下，「基本上由...組

成」意謂，多腺苷酸尾中之大部分核苷酸，通常多腺苷酸尾中之核苷酸數目之至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%為 A 核苷酸，但准許，其餘核苷酸為除 A 核苷酸以外之核苷酸，諸如 U 核苷酸(尿苷酸)、G 核苷酸(鳥苷酸)或 C 核苷酸(胞嘧啶核苷酸)。在此情況下，「由...組成」意謂多腺苷酸尾中之所有核苷酸，亦即 100% 多腺苷酸尾中之核苷酸數目為 A 核苷酸。術語「A 核苷酸」或「A」係指腺苷酸。

【0069】 在一些具體例中，多腺苷酸尾在 RNA 轉錄期間連接，例如在製備活體外轉錄 RNA 期間，基於在與編碼鏈互補之鏈中包含重複 dT 核苷酸(脫氧胸苷酸)的 DNA 模板。編碼多腺苷酸尾之 DNA 序列(編碼鏈)被稱作 poly(A)盒。

【0070】 在本發明之一個具體例中，存在於 DNA 之編碼鏈中之 poly(A)盒基本上由 dA 核苷酸組成，但間雜有四種核苷酸(dA、dC、dG 及 dT)之隨機序列。此類隨機序列可為 5 至 50、10 至 30 或 10 至 20 個核苷酸長度。此類盒揭示於 WO 2016/005324 A1 中，以引用之方式併入本文中。揭示於 WO 2016/005324 A1 中之任何 poly(A)盒可在本發明中進行使用。基本上由 dA 核苷酸組成但間雜有具有四種核苷酸(dA、dC、dG、dT)之相等分佈且具有例如 5 至 50 個核苷酸長度之隨機序列的 poly(A)盒，在 DNA 層級上展示在大腸桿菌(E.coli)中之質體 DNA 之恆定增殖，且在 RNA 層級上仍與關於支撐 RNA 穩定性及轉譯效率之有益特性相關聯。因此，在本發明之一個具體例中，包含於本文中所描述之 RNA 分子中之多腺苷酸尾基本上由 A 核苷酸組成，但間雜有四種核苷酸(A、C、G、U)之隨機序列。此類隨機序列可為 5 至 50、10 至 30 或 10 至 20 個核苷酸長度。

【0071】 在本發明之一個具體例中，除 A 核苷酸以外無核苷酸在其

3'端側接多腺苷酸尾，亦即多腺苷酸尾在其 3'端不由除 A 以外之核苷酸遮蔽或接續。

【0072】 在一些具體例中，多腺苷酸尾包含以下序列：AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGCAUAUGACUAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA (SEQ ID NO: 78)，其亦展示於表 2 中之 3’ UTR 序列後。

【0073】 「RNA」及「mRNA」在本文中可互換地使用。

【0074】 「IFNα」在本文中一般用於描述任何干擾素 αI 型細胞介素，包括 IFNα2b 及 IFNα4。在實施例章節中描述之實驗中，使用人類 IFNα2b 及小鼠 IFNα4。任何 IFNα 可併入至組成物中且在本文所描述之方法中使用。

【0075】 如本文中所使用，術語「治療」涵蓋任何投與或施用用於個體之疾病的治療劑，且包括抑制疾病、遏制其發展、緩解疾病之一或多種症狀、治癒疾病或預防疾病復發。舉例而言，治療實體腫瘤可包含緩解實體腫瘤之症狀、減小實體腫瘤大小、消除實體腫瘤、減少腫瘤進一步生長或減少或消除治療後實體腫瘤之復發。治療亦可量測為效用生物標記之變化、或成像或放射量測之變化。

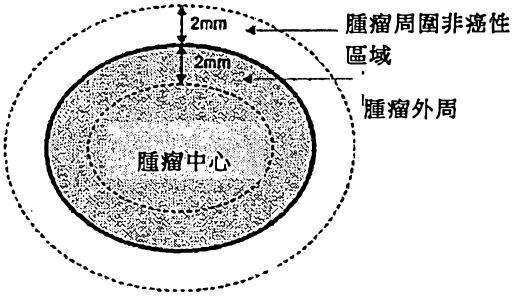
【0076】 如本文中所使用，術語「預防」意謂抑制或遏制認為無癌之個體發展癌症，包括實體腫瘤。

【0077】 「癌轉移」意謂藉由其癌症自其首先作為原發腫瘤出現之位置處擴散至體內其他位置的過程。

【0078】 如本文中所使用，術語「腫瘤內」意謂在腫瘤內部。舉例而言，腫瘤內注射意謂在接觸腫瘤之任何位置處注入治療劑。

【0079】 如本文中所使用，術語「腫瘤周圍

(peri-tumorally/peri-tumoral)」為約 2-mm 寬且與腫瘤外周之侵襲性前端相鄰的區域。腫瘤周圍區域包含宿主組織。參見例如：



【0080】 「投與」意謂向個體提供醫藥劑或組成物，且包括但不限於由醫學專業人士投與及自投與。

【0081】 本發明描述分別地與既定核酸序列或胺基酸序列(參考序列)具有某種程度之一致性的核酸序列及胺基酸序列。

【0082】 兩個核酸序列之間的「序列一致性」指示序列之間相同核苷酸之百分比。兩個胺基酸序列之間的「序列一致性」指示序列之間相同胺基酸之百分比。

【0083】 術語「一致性% (% identical/% identity)」或類似術語意欲指代(特定言之)，在最佳比對下，待比較序列之間相同核苷酸或胺基酸之百分比。該百分比為純粹統計學的，且兩個序列之間的差異可能為(但不一定)隨機分佈於待比較序列之整個長度上。兩個序列之比較通常藉由在最佳比對之後，相對於片段或「比較窗口」比較改等序列而進行，以鑑別對應序列之局部區。比較之最佳比對可人工地進行或藉助於 Smith 及 Waterman, 1981, Ads App. Math. 2, 482 之局部同源性演算法，藉助於 Neddleman 及 Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48, 443 之局部同源性演算法，藉助於 Pearson 及 Lipman, 1988, Proc. Natl Acad. Sci. USA 88, 2444 之類似搜索演算法，或藉助於使用該等演算法的電腦程式(Wisconsin 遺傳學軟體包中之 GAP、BESTFIT、FASTA、BLAST P、BLAST N 及 TFASTA，遺傳學電腦組、575

Science Drive, Madison, Wis.)。

【0084】 百分比一致性藉由測定待比較序列對應相同位置處之數目，將此數目除以所比較位置數(例如參考序列之位置數)，且將此結果乘以100而獲得。

【0085】 在一些具體例中，給出某個區之一致性程度為參考序列之整個長度的至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或約100%。舉例而言，若參考核酸序列由200個核苷酸組成，則在一些具體例中，給出一致性程度為呈連續核苷酸之至少約100、至少約120、至少約140、至少約160、至少約180或約200個核苷酸。在一些具體例中，給出一致性程度為參考序列之整個長度。

【0086】 分別地與既定核酸序列或胺基酸序列具有特定一致性程度之核酸序列或胺基酸序列可具有該既定序列之至少一種功能特性，例如，且在一些情況下功能上等效於該既定序列。一個重要特性包括充當細胞介素的能力，特定言之當向個體投與時。在一些具體例中，與既定核酸序列或胺基酸序列具有特定一致性程度之核酸序列或胺基酸序列功能上等效於該既定序列。

II. 組成物及醫學製劑

A. 介白素-2 (IL-2)

【0087】 在一些具體例中，組成物包含編碼介白素-2 (IL-2) (SEQ ID NO: 9)之DNA序列。在一些具體例中，編碼IL-2之DNA序列提供於SEQ ID NO: 10中。

【0088】 在一些具體例中，組成物包含編碼 IL-2 之密碼子最佳化DNA序列。在一些具體例中，密碼子最佳化DNA序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 11之核苷酸。在一些具體例中，DNA序列包含與SEQ

ID NO: 11 具有 83%、84%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之密碼子最佳化 DNA 序列。

【0089】 密碼子最佳化 IL-2 與天然 IL-2 之比對展示於下，其中「Q」為天然 IL-2 (NM_000586.3；SEQ ID NO: 10)及「S」為密碼子最佳化 IL-2 (SEQ ID NO: 11)。百分比一致性為 82.79%。

```
Q:       1 ATGTACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGTCACAAACAGT 60
           ||||||||.|||||.||.||||||||||||||||.||.||||||.|||||.|||||.|
S:       1 ATGTACAGAATGCAGCTGCTGTCTTGCATTGCTCTTTCTCTTGCTCTTGTGACAAATTCT 60

Q:      61 GCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCTACAACTGGAGCATTTACTGCTGGAT 120
           ||.||.||.||.|||.|||||||||||||||||||.||.||.||.||.||.||||.|||
S:      61 GCTCCAACATCTTCTTCAACAAAGAAAACACAGCTTCAGCTTGAACACCTTCTTCTTGAT 120

Q:     121 TTACAGATGATTTTGAATGGAATTAATAATTACAAGAATCCCAAACTCACCAGGATGCTC 180
           .|||||||||||||||||||.||||||||.|||||.||||.||||||.||||||.|||||
S:     121 CTTCAGATGATTCTGAATGGAATCAACAATTACAAAAATCCAAAACTGACAAGAATGCTG 180

Q:     181 ACATTTAAGTTTTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAGAA 240
           ||||||||.||||||||||.||||||.||||||||||||||.||||||||.||.|||
S:     181 ACATTTAAATTTTACATGCCAAAGAAAGCAACAGAACTGAAACACCTTCAGTGCCTTGAA 240

Q:     241 GAAGAACTCAAACCTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGCAAAAACTTTCACTTA 300
           ||||||||.||||||||||.|||||||.|||.|||||.||||||||.||||||.|||||.
S:     241 GAAGAACTGAAACCTCTGGAAGAAGTGCTGAATCTGGCTCAGAGCAAAAATTTTCACCTG 300

Q:     301 AGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTAATAGTTCTGGAACTAAAGGGATCTGAA 360
           |||||.||.||.|||||||.|||||.||.||.||.||||||||.||.|||||||||||
S:     301 AGACCAAGAGATCTGATCAGCAACATCAATGTGATTGTGCTGGAACTGAAAGGATCTGAA 360

Q:     361 ACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAGACAGCAACCATTGTAGAATTTCTGAACAGA 420
           ||||||||||||||||||||||||||||||.||||||.||||||||||||||||||||||
S:     361 ACAACATTCATGTGTGAATATGCTGATGAAACAGCAACAATTGTGGAATTTCTGAACAGA 420

Q:     421 TGGATTACCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACT 459
           |||||.||.|||||.||.|.|||||||||||||||||
S:     421 TGGATCACATTTTGCCAGTCAATCATTTCAACACTGACA 459
```

【0090】 在一些具體例中，組成物包含自編碼 IL-2 之 DNA 序列轉錄的 RNA 序列。在一些具體例中，RNA 序列自包含 SEQ ID NO: 10 或 11 之核苷酸序列轉錄。在一些具體例中，RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 12 或 13。在一些具體例中，RNA 序列包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 12 或 13 具有 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 RNA 序列。

【0091】 在一些具體例中，IL-2 RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、

N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

【0092】 在一些具體例中，IL-2 RNA 在 5'端處包含改變的核苷酸。在一些具體例中，IL-2 RNA 包含 5'端帽。可使用本技藝中已知之任何 5'端帽。在一些具體例中，5'端帽包含 5'至 5'三磷酸酯連接。在一些具體例中，5'端帽包含包括硫代磷酸酯修飾之 5'至 5'三磷酸酯連接。在一些具體例中，5'端帽包含 2′-*O* 或 3′-*O*-核糖-甲基化核苷酸。在一些具體例中，5'端帽包含修飾鳥苷核苷酸或修飾腺苷核苷酸。在一些具體例中，5'端帽包含 7-甲基鳥苷酸。在一些具體例中，5'端帽為 Cap0 或 Cap1。例示性端帽結構包括 m7G(5')ppp(5')G 、 m7,2`*O*-mG(5')pp$_S$p(5')G 、 m7G(5')ppp(5')2`*O*-mG 及 m7,3`*O*-mG(5')ppp(5')2`*O*-mA。

【0093】 在一些具體例中，IL-2 RNA 包含 5'非轉譯區(UTR)。在一些具體例中，5' UTR 在起始密碼子之上游。在一些具體例中，5' UTR 調節 RNA 之轉譯。在一些具體例中，5' UTR 為穩定化序列。在一些具體例中，5' UTR 增加 RNA 之半衰期。可使用本技藝中已知之任何 5' UTR。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列由包含 SEQ ID NO: 1、3 或 5 之核苷酸序列轉錄。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 2、4 或 6。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。

【0094】 在一些具體例中，IL-2 RNA 包含 3' UTR。在一些具體例中，3' UTR 跟隨在轉譯終止密碼子之後。在一些具體例中，3' UTR 調節聚腺苷酸化、轉譯效率、定位或 RNA 之穩定性。在一些具體例中，3' UTR RNA 序列由包含 SEQ ID NO: 7 之核苷酸序列轉錄。在一些具體例中，3' UTR RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 8。在一些具體例中，3'

UTR RNA 序列與 SEQ ID NO: 8 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。

【0095】 在一些具體例中，IL-2 組成物包含 5' UTR 及 3' UTR 兩者。在一些具體例中，組成物僅包含 5' UTR。在一些具體例中，組成物僅包含 3' UTR。

【0096】 在一些具體例中，IL-2 RNA 包含多腺苷酸尾。在一些具體例中，RNA 包含至少約 25、至少約 30、至少約 50、至少約 70 或至少約 100 個核苷酸之多腺苷酸尾。在一些具體例中，多腺苷酸尾包含 200 或更多個核苷酸。在一些具體例中，多腺苷酸尾包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 78。

【0097】 在一些具體例中，RNA 按彼次序包含 5'端帽、5' UTR、編碼 IL-2 之核酸、3' UTR 及多腺苷酸尾。

【0098】 在一些具體例中，組成物含有包含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 10 或 11 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0099】 在一些具體例中，組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 10 或 11 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，IL-2 RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基

-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0100】 在一些具體例中，組成物含有包含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 10 或 11 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0101】 在一些具體例中，組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 10 或 11 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。在一些具體例中，IL-2 RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0102】 在一些具體例中，組成物包含含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 10 或 11 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0103】 在一些具體例中，組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 10 或 11 具有至少 70%、

75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。RNA 亦可以重組方式產生。

【0104】 在一些具體例中，IL-2 RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

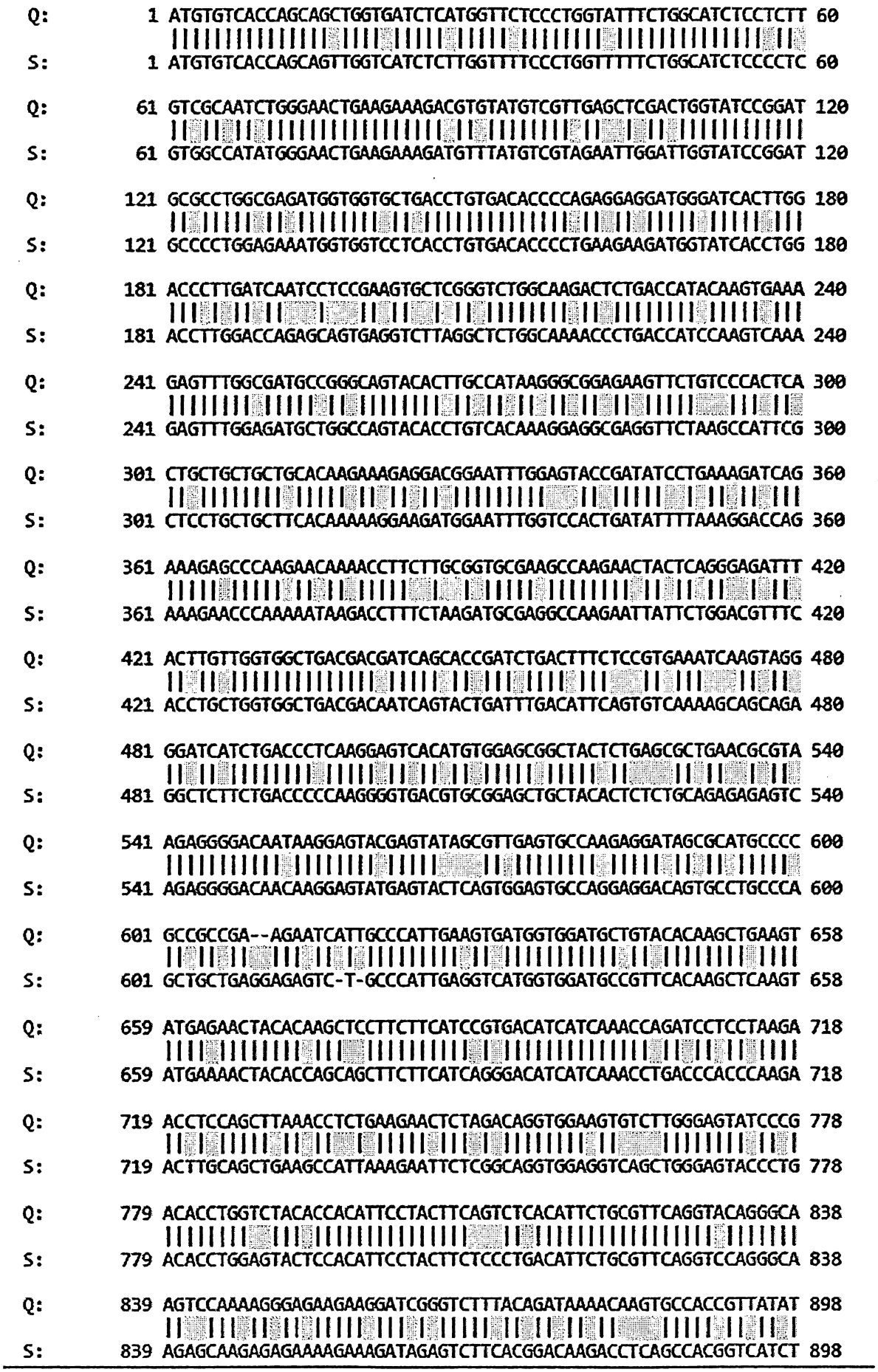
【0105】 在一些具體例中，組成物包含含以下或由以下組成之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 12 或 13 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 8 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。在一些具體例中，IL-2 RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

B. 介白素-12 單鏈(IL-12sc)

【0106】 在一些具體例中，組成物包含編碼介白素-12 單鏈 IL-12sc (SEQ ID NO:14)之 DNA 序列，其包含 IL-12 p40(有時稱為 IL-12B)、連接子(諸如 GS 連接子)及 IL-12 p35 (有時稱為 IL-12A)。在一些具體例中，IL-12p40、連接子及 IL-12p36 為連續的，不存在插入核苷酸。編碼 IL-12sc

之例示性 DNA 序列提供於 SEQ ID NO: 15 中。

【0107】 密碼子最佳化 IL-12 p40 與天然 IL-12 p40 之比對展示於下，其中「S」為天然 IL-12 p40 (NM_002187.2；SEQ ID NO: 15 之核苷酸 1-984)及「Q」為密碼子最佳化 IL-12 p40 (SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1-984)。百分比一致性為 77%。


Q: 1 ATGTGTCACCAGCAGCTGGTGATCTCATGGTTCTCCCTGGTATTTCTGGCATCTCCTCTT 60
S: 1 ATGTGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCCTC 60
Q: 61 GTCGCAATCTGGGAACTGAAGAAAGACGTGTATGTCGTTGAGCTCGACTGGTATCCGGAT 120
S: 61 GTGGCCATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGAT 120
Q: 121 GCGCCTGGCGAGATGGTGGTGCTGACCTGTGACACCCCAGAGGAGGATGGGATCACTTGG 180
S: 121 GCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGG 180
Q: 181 ACCCTTGATCAATCCTCCGAAGTGCTCGGGTCTGGCAAGACTCTGACCATACAAGTGAAA 240
S: 181 ACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCTGACCATCCAAGTCAAA 240
Q: 241 GAGTTTGGCGATGCCGGGCAGTACACTTGCCATAAGGGCGGAGAAGTTCTGTCCCACTCA 300
S: 241 GAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCG 300
Q: 301 CTGCTGCTGCTGCACAAGAAAGAGGACGGAATTTGGAGTACCGATATCCTGAAAGATCAG 360
S: 301 CTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAG 360
Q: 361 AAAGAGCCCAAGAACAAAACCTTCTTGCGGTGCGAAGCCAAGAACTACTCAGGGAGATTT 420
S: 361 AAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTC 420
Q: 421 ACTTGTTGGTGGCTGACGACGATCAGCACCGATCTGACTTTCTCCGTGAAATCAAGTAGG 480
S: 421 ACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGA 480
Q: 481 GGATCATCTGACCCTCAAGGAGTCACATGTGGAGCGGCTACTCTGAGCGCTGAACGCGTA 540
S: 481 GGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTC 540
Q: 541 AGAGGGGACAATAAGGAGTACGAGTATAGCGTTGAGTGCCAAGAGGATAGCGCATGCCCC 600
S: 541 AGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCCA 600
Q: 601 GCCGCCGA--AGAATCATTGCCCATTGAAGTGATGGTGGATGCTGTACACAAGCTGAAGT 658
S: 601 GCTGCTGAGGAGAGTC-T-GCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTCACAAGCTCAAGT 658
Q: 659 ATGAGAACTACACAAGCTCCTTCTTCATCCGTGACATCATCAAACCAGATCCTCCTAAGA 718
S: 659 ATGAAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGACCCACCCAAGA 718
Q: 719 ACCTCCAGCTTAAACCTCTGAAGAACTCTAGACAGGTGGAAGTGTCTTGGGAGTATCCCG 778
S: 719 ACTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTG 778
Q: 779 ACACCTGGTCTACACCACATTCCTACTTCAGTCTCACATTCTGCGTTCAGGTACAGGGCA 838
S: 779 ACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCA 838
Q: 839 AGTCCAAAAGGGAGAAGAAGGATCGGGTCTTTACAGATAAAACAAGTGCCACCGTTATAT 898
S: 839 AGAGCAAGAGAGAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCT 898

```
Q:      899 GCCGGAAGAATGCCTCTATTTCTGTGCGTGCGCAGGACAGATACTATAGCAGCTCTTGGA 958
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:      899 GCCGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGA 958

Q:      959 GTGAATGGGC--CAGTGTCCCATGTTCA 984
            ||||||||||||||||||||||||||||
S:      959 GCGAATGGGCATCTGTG-CCC-TG--CA 982
```

【0108】 密碼子最佳化 IL-12 p35 與天然 IL-12 p35 之比對展示於下，其中「S」為天然 IL-12 p35 (NM_00882.3；SEQ ID NO: 15 之核苷酸 1027-1623)及「Q」為密碼子最佳化 IL-12 p35 (SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1027-1623)。百分比一致性為 80%。

```
Q:        1 AGAAATCTCCCTGTGGCTACACCTGATCCAGGCATGTTTCCCTGTTTGCACCATAGCCAA 60
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:        1 AGAAACCTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGCCTTCACCACTCCCAA 60

Q:       61 AACCTCCTGAGAGCAGTCAGCAACATGCTCCAGAAAGCTAGACAAACACTGGAATTCTAC 120
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:       61 AACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAACATGCTCCAGAAGGCCAGACAAACTCTAGAATTTTAC 120

Q:      121 CCATGCACCTCCGAGGAAATAGATCACGAGGATATCACTAAGGACAAAACAAGCACTGTC 180
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:      121 CCTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATCACAAAAGATAAAACCAGCACAGTG 180

Q:      181 GAAGCATGCCTTCCCTTGGAACTGACAAAGAACGAGAGTTGCCTTAATTCAAGAGAAACA 240
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:      181 GAGGCCTGTTTACCATTGGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTAAATTCCAGAGAGACC 240

Q:      241 TCTTTCATTACAAACGGTAGCTGCTTGGCAAGCAGAAAAACATCTTTTATGATGGCCCTT 300
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:      241 TCTTTCATAACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCAGAAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTG 300

Q:      301 TGTCTGAGCAGTATTTATGAGGATCTCAAAATGTACCAGGTGGAGTTTAAGACCATGAAT 360
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:      301 TGCCTTAGTAGTATTTATGAAGACTTGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAAT 360

Q:      361 GCCAAGCTGCTGATGGACCCAAAGAGACAGATTTTCCTCGATCAGAATATGCTGGCTGTG 420
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:      361 GCAAAGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCAGATCTTTCTAGATCAAAACATGCTGGCAGTT 420

Q:      421 ATTGATGAACTGATGCAGGCCTTGAATTTCAACAGCGAAACCGTTCCCCAGAAAAGCAGT 480
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:      421 ATTGATGAGCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGCCACAAAAATCCTCC 480

Q:      481 CTTGAAGAACCTGACTTTTATAAGACCAAGATCAAACTGTGTATTCTCCTGCATGCCTTT 540
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:      481 CTTGAAGAACCGGATTTTTATAAAACTAAAATCAAGCTCTGCATACTTCTTCATGCTTTC 540

Q:      541 AGAATCAGAGCAGTCACTATAGATAGAGTGATGTCCTACCTGAATGCTTCC 591
            |||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:      541 AGAATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTATCTGAATGCTTCC 591
```

【0109】 在一些具體例中，組成物包含編碼 IL-12sc 之密碼子最佳化 DNA 序列。在一些具體例中，組成物包含編碼 IL-12 p40 之密碼子最佳化

DNA 序列。在一些具體例中，組成物包含編碼 IL-12 p35 之密碼子最佳化 DNA 序列。在一些具體例中，密碼子最佳化 DNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 16。在一些具體例中，DNA 序列包含與 SEQ ID NO: 16 具有 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之密碼子最佳化 DNA 序列。在一些具體例中，編碼 IL-12 p40 之密碼子最佳化 DNA 序列包含編碼 IL-12sc-p40 之核苷酸(SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1-984)。在一些具體例中，編碼 IL-12 p35 之密碼子最佳化 DNA 序列包含編碼 IL-12sc-p35 之核苷酸(SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1027-1623)。在一些具體例中，編碼 IL-12sc 之密碼子最佳化 DNA 序列包含編碼 SEQ ID NO: 16 之 IL-12sc-p40 (SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1-984)及 IL-12sc-p35 (SEQ ID NO: 16 之核苷酸 1027-1623)部分的核苷酸，且進一步包含編碼連接 p40 及 p35 部分之連接子多肽之 p40 與 p35 部分之間的核苷酸(例如 SEQ ID NO: 16 之核苷酸 985-1026)。可使用熟悉本技藝者已知之任何連接子。p40 部分可在 p35 部分之 5'或 3'端。

【0110】 在一些具體例中，組成物包含例如由編碼 IL-12sc 之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，RNA 序列由包含 SEQ ID NO: 15 或 16 之核苷酸序列轉錄。在一些具體例中，RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 17 或 18。在一些具體例中，RNA 序列包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 17 或 18 具有 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性的 RNA 序列。在一些具體例中，RNA 序列包含編碼 SEQ ID NO: 17 或 18 之 IL-12sc-p40 (SEQ ID NO:17 或 18 之核苷酸 1-984)及 IL-12sc-p35 (SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸 1027-1623)部分的核苷酸。在一些具體例中，編碼 IL-12sc 之密碼子最佳化 RNA 序列包含編碼 SEQ ID NO: 18 之 IL-12sc-p40 (SEQ ID NO: 18

之核苷酸 1-984)及 IL-12sc-p35 (SEQ ID NO: 18 之核苷酸 1027-1623)部分之核苷酸，且進一步包含編碼連接 p40 及 p35 部分之連接子多肽之 p40 與 p35 部分之間的核苷酸。可使用熟悉本技藝者已知之任何連接子。

【0111】 在一些具體例中，IL-12sc RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0112】 在一些具體例中，IL-12sc RNA 在 5'端處包含改變的核苷酸。在一些具體例中，RNA 包含 5'端帽。可使用本技藝中已知之任何 5'端帽。在一些具體例中，5'端帽包含 5'至 5'三磷酸酯連接。在一些具體例中，5'端帽包含包括硫代磷酸酯修飾之 5'至 5'三磷酸酯連接。在一些具體例中，5'端帽包含 2′-*O* 或 3′-*O*-核糖-甲基化核苷酸。在一些具體例中，5'端帽包含修飾鳥苷核苷酸或修飾腺苷核苷酸。在一些具體例中，5'端帽包含 7-甲基鳥苷酸。在一些具體例中，5'端帽為 Cap0 或 Cap1。例示性端帽結構包括 m7G(5')ppp(5')G 、 m7,2`*O*-mG(5')pp$_S$p(5')G 、 m7G(5')ppp(5')2`*O*-mG 及 m7,3`*O*-mG(5')ppp(5')2`*O*-mA。

【0113】 在一些具體例中，IL-12sc RNA 包含 5'非轉譯區(UTR)。在一些具體例中，5' UTR 在起始密碼子之上游。在一些具體例中，5' UTR 調節 RNA 之轉譯。在一些具體例中，5' UTR 為穩定化序列。在一些具體例中，5' UTR 增加 RNA 之半衰期。可使用本技藝中已知之任何 5' UTR。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列由 SEQ ID NO: 1、3 或 5 轉錄。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 2、4 或 6。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至

少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。

【0114】 在一些具體例中，IL-12sc RNA 包含 3’ UTR。在一些具體例中，3’ UTR 跟隨在轉譯終止密碼子之後。在一些具體例中，3’ UTR 調節聚腺苷酸化、轉譯效率、定位或 RNA 之穩定性。在一些具體例中，3’ UTR RNA 序列由 SEQ ID NO: 7 轉錄。在一些具體例中，3’ UTR RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 8。在一些具體例中，3’ UTR RNA 序列與 SEQ ID NO: 8 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。

【0115】 在一些具體例中，IL-12sc 組成物包含 5’ UTR 及 3’ UTR 兩者。在一些具體例中，IL-12sc 組成物僅包含 5’ UTR。在一些具體例中，IL-12sc 組成物僅包含 3’ UTR。

【0116】 在一些具體例中，IL-12sc RNA 包含多腺苷酸尾。在一些具體例中，RNA 包含至少約 25、至少約 30、至少約 50 個核苷酸、至少約 70 個核苷酸或至少約 100 個核苷酸之多腺苷酸尾。在一些具體例中，多腺苷酸尾包含 200 或更多個核苷酸。在一些具體例中，多腺苷酸尾包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 78。

【0117】 在一些具體例中，RNA 按彼次序包含 5'端帽、5’ UTR、編碼 IL-12sc 之核酸、3’ UTR 及多腺苷酸尾。

【0118】 在一些具體例中，組成物含有包含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0119】 在一些具體例中，組成物包含例如由包含以下或由以下組成

之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，IL-12sc RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0120】 在一些具體例中，組成物含有包含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0121】 在一些具體例中，組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，IL-12sc RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0122】 在一些具體例中，組成物包含含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0123】 在一些具體例中，組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，IL-12sc RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0124】 在一些具體例中，組成物含有包含以下或由以下組成之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 17 或 18 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 8 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。在一些具體例中，IL-12sc RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

C. 干擾素 α (IFNα)

【0125】 在一些具體例中，組成物包含編碼干擾素 α (IFNα) (例如 SEQ ID NO: 19)之 DNA 序列。編碼此 IFNα 之例示性 DNA 序列提供於 SEQ ID NO: 20 中。

【0126】 密碼子最佳化 IFNα 與天然 IFNα 之比對展示於下，其中「S」為天然 IFNα (NM_000605.3；SEQ ID NO: 20)及「Q」為密碼子最佳化 IFNα (SEQ ID NO: 21)。百分比一致性為 79%。

```
Q:        1 ATGGCCCTGACTTTTGCCCTTCTCGTGGCTTTGTTGGTGCTGAGTTGCAAATCTTCCTGT 60
            |||||| |||| |||||  ||| |||||  | |||||| || |||||| ||  |||
S:        1 ATGGCCTTGACCTTTGCTTTACTGGTGGCCCTCCTGGTGCTCAGCTGCAAGTCAAGCTGC 60

Q:       61 AGTGTCGGATGTGATCTGCCTCAAACCCACAGTCTGGG-ATCTAGGAGAACACTGATGCT 119
             ||  ||||||||||||||||||||||||||||||  | |||||  |||||| |||||||
S:       61 TCTGTGGGCTGTGATCTGCCTCAAACCCACAGCCTGGGTAGC-AGGAGGACCTTGATGCT 119

Q:      120 GTTGGCACAGATGAGGAGAAT-TAGC-CTCTTTTCCTGCCTGAAGGATAGACATGACTTC 177
            |||||||||||||||||||||  |||| |||||||||||||||||||||||||||||||
S:      120 CCTGGCACAGATGAGGAGAATCT--CTCTTTTCTCCTGCTTGAAGGACAGACATGACTTT 177

Q:      178 GGCTTTCCCCAAGAGGAGTTTGGCAATCAGTTCCAGAAAGCGGAAACGATTCCCGTTCTG 237
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:      178 GGATTTCCCCAGGAGGAGTTTGGCAACCAGTTCCAAAAGGCTGAAACCATCCCTGTCCTC 237

Q:      238 CACGAGATGATCCAGCAGATCTTCAACCTCTTTTCAAC-CAAAG-ACAGCTCAGCAGCCT 295
            ||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:      238 CATGAGATGATCCAGCAGATCTTCAATCTCTT--CAGCACAAAGGACTCATCTGCTGCTT 295

Q:      296 GGGATGAGACACTGCTGGACAAATTCTACACAGAACTGTATCAGCAGCTTAACGATCTGG 355
            |||||||||| || |||||||||||||||||||| |||||||||||||||||||||||||
S:      296 GGGATGAGACCCTCCTAGACAAATTCTACACTGAACTCTACCAGCAGCTGAATGACCTGG 355

Q:      356 AGGCATGCGTGATCCAAGGGGTTGGTGTGACTGAAACTCCGCTTATGAAGGAGGACTCCA 415
            |||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||
S:      356 AAGCCTGTGTGATACAGGGGGTGGGGGTGACAGAGACTCCCCTGATGAAGGAGGACTCCA 415

Q:      416 TTCTGGCTGTACGGAAGTACTTCCAGAGAATAACCCTCTATCTGAAGGAGAAGAAGTACT 475
            |||||||||| |||| |||||||| |||||| |||||||||||| |||||||| |||||||
S:      416 TTCTGGCTGTGAGGAAATACTTCCAAAGAATCACTCTCTATCTGAAAGAGAAGAAATACA 475

Q:      476 CACCATGTGCTTGGGAAGTCGTGAGAGCCGAAATCATGAGATCCTTCAGCCTTAG-CACC 534
            ||||||||||| |||||||||||||||||||||||||||||||||||||||||| ||||||
S:      476 GCCCTTGTGCCTGGGAGGTTGTCAGAGCAGAAATCATGAGATC-TTTTTC-TTTGTCAAC 533

Q:      535 AATC-TCCAGGAATCTCTGAGAAGCAAAGAG 564
            |||| |||| |||| |||||||||| |||||
S:      534 AAACTTGCAAGAAAGTTTAAGAAGTAAGGAA 564
```

【0127】 在一些具體例中，組成物包含編碼 IFNα 之密碼子最佳化 DNA 序列。在一些具體例中，密碼子最佳化 DNA 序列包含以下或由以下

組成：SEQ ID NO: 21 之核苷酸。在一些具體例中，DNA 序列包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 21 具有 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之密碼子最佳化 DNA 序列。

【0128】 在一些具體例中，組成物包含例如由編碼 IFNα 之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，RNA 序列由包含 SEQ ID NO: 20 或 21 之核苷酸序列轉錄。在一些具體例中，RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 22 或 23。在一些具體例中，RNA 序列包含以下或由以下組成：與 SEQ ID NO: 22 或 23 具有 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 RNA 序列。

【0129】 在一些具體例中，IFNα RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 中之各尿苷為經修飾的。在一些具體例中，RNA 中之各尿苷用 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)修飾。

【0130】 在一些具體例中，IFNα RNA 在 5'端處包含改變的核苷酸。在一些具體例中，IFNα RNA 包含 5'端帽。可使用本技藝中已知之任何 5'端帽。在一些具體例中，5'端帽包含 5'至 5'三磷酸酯連接。在一些具體例中，5'端帽包含包括硫代磷酸酯修飾之 5'至 5'三磷酸酯連接。在一些具體例中，5'端帽包含 2′-*O* 或 3′-*O*-核糖-甲基化核苷酸。在一些具體例中，5'端帽包含修飾鳥苷核苷酸或修飾腺苷核苷酸。在一些具體例中，5'端帽包含 7-甲基鳥苷酸。在一些具體例中，5'端帽為 Cap0 或 Cap1。例示性端帽結構包括 m7G(5')ppp(5')G 、 m7,2`*O*-mG(5')pp$_S$p(5')G 、 m7G(5')ppp(5')2`*O*-mG 及 m7,3`*O*-mG(5')ppp(5')2`*O*-mA。

【0131】 在一些具體例中，IFNα RNA 包含 5'非轉譯區(UTR)。在一些具體例中，5' UTR 在起始密碼子之上游。在一些具體例中，5' UTR 調節 RNA 之轉譯。在一些具體例中，5' UTR 為穩定化序列。在一些具體例中，5' UTR 增加 RNA 之半衰期。可使用本技藝中已知之任何 5' UTR。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列由包含 SEQ ID NO: 1、3 或 5 之核苷酸序列轉錄。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 2、4 或 6。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。

【0132】 在一些具體例中，IFNα RNA 包含 3' UTR。在一些具體例中，3' UTR 跟隨在轉譯終止密碼子之後。在一些具體例中，3' UTR 調節聚腺苷酸化、轉譯效率、定位或 RNA 之穩定性。在一些具體例中，3' UTR RNA 序列由包含 SEQ ID NO: 7 之核苷酸序列轉錄。在一些具體例中，3' UTR RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 8。在一些具體例中，3' UTR RNA 序列與 SEQ ID NO: 8 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。

【0133】 在一些具體例中，IFNα 組成物包含 5' UTR 及 3' UTR 兩者。在一些具體例中，組成物僅包含 5' UTR。在一些具體例中，組成物僅包含 3' UTR。

【0134】 在一些具體例中，IFNα RNA 包含多腺苷酸尾。在一些具體例中，IFNα RNA 包含至少約 25、至少約 30、至少約 50 個核苷酸、至少約 70 個核苷酸或至少約 100 個核苷酸之多腺苷酸尾。在一些具體例中，多腺苷酸尾包含 200 或更多個核苷酸。在一些具體例中，多腺苷酸尾包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 78。

【0135】 在一些具體例中，RNA 按彼次序包含 5'端帽、5' UTR、編碼 IFNα 之核酸、3' UTR 及多腺苷酸尾。

【0136】 在一些具體例中，組成物含有包含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 20 或 21 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0137】 在一些具體例中，組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 20 或 21 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，IFNα RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0138】 在一些具體例中，組成物包含含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 20 或 21 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0139】 在一些具體例中，組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 20 或 21 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及

與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。在一些具體例中，IFNα RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0140】 在一些具體例中，組成物包含含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 20 或 21 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0141】 在一些具體例中，組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 20 或 21 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，IFNα RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。在一些具體例中，組成物包含含以下或由以下組成之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 22 或 23 具有至少 70%、75%、80%、

85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 8 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。在一些具體例中，IFNα RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

D. IL-15 sushi

【0142】 如本文所使用，術語「IL-15 sushi」描述包含可溶介白素 15 (IL-15)受體 αsushi 域及成熟介白素 α (IL-15)呈融合蛋白質的構築體。在一些具體例中，組成物包含編碼 IL-15 sushi(SEQ ID NO: 24)之 DNA 序列，該 IL-15 sushi 包含可溶 IL-15 受體 α 鏈(sushi)隨後甘胺酸-絲胺酸(GS)連接子隨後 IL-15 之成熟序列。編碼此 IL-15 sushi 之 DNA 序列提供於 SEQ ID NO: 25 中。

【0143】 在一些具體例中，組成物包含例如由編碼 IL-15 sushi 之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，RNA 序列自包含 SEQ ID NO: 25 之核苷酸序列轉錄。在一些具體例中，編碼連接子之核苷酸可完全不存在，或部分或完全由編碼適合連接子之任何核苷酸置換。在一些具體例中，RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 26。在一些具體例中，RNA 序列包含與 SEQ ID NO: 26 具有 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 RNA 序列。在一些具體例中，編碼 IL-15 sushi 之 DNA 或 RNA 序列包含編碼 IL-15 受體 α 之 sushi 域(例如 SEQ ID NO: 25 或 26 之核苷酸 1-321)及成熟 IL-15 (例如 SEQ ID NO: 25 或 26 之核苷酸 382-729)的核苷酸。在一些具體例中，編

碼 IL-15 sushi 之 DNA 或 RNA 序列包含編碼 IL-15 受體 α 之 sushi 域(例如 SEQ ID NO: 25 或 26 之核苷酸 1-321)及成熟 IL-15 (例如 SEQ ID NO: 25 或 26 之核苷酸 382-729)之核苷酸，且進一步包含編碼連接該等部分之連接子多肽之此等部分之間的核苷酸。在一些具體例中，連接子包含 SEQ ID NO: 25 或 26 之核苷酸 322-381。可使用熟悉本技藝者已知之任何連接子。

【0144】 在一些具體例中，IL-15 sushi RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0145】 在一些具體例中，IL-15 sushi RNA 在 5'端處包含改變的核苷酸。在一些具體例中，IL-15 sushi RNA 包含 5'端帽。可使用本技藝中已知之任何 5'端帽。在一些具體例中，5'端帽包含 5'至 5'三磷酸酯連接。在一些具體例中，5'端帽包含包括硫代磷酸酯修飾之 5'至 5'三磷酸酯連接。在一些具體例中，5'端帽包含 2′-*O* 或 3′-*O*-核糖-甲基化核苷酸。在一些具體例中，5'端帽包含修飾鳥苷核苷酸或修飾腺苷核苷酸。在一些具體例中，5'端帽包含 7-甲基鳥苷酸。在一些具體例中，5'端帽為 Cap0 或 Cap1。例示性端帽結構包括 m7G(5')ppp(5')G、m7,2`*O*-mG(5')pp$_S$p(5')G、m7G(5')ppp(5')2`*O*-mG 及 m7,3`*O*-mG(5')ppp(5')2`*O*-mA。

【0146】 在一些具體例中，IL-15 sushi RNA 包含 5'非轉譯區(UTR)。在一些具體例中，5' UTR 在起始密碼子之上游。在一些具體例中，5' UTR 調節 RNA 之轉譯。在一些具體例中，5' UTR 為穩定化序列。在一些具體例中，5' UTR 增加 RNA 之半衰期。可使用本技藝中已知之任何 5' UTR。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列由 SEQ ID NO: 1、3 或 5 轉錄。在一些

具體例中，5’ UTR RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 2、4 或 6。在一些具體例中，5’ UTR RNA 序列與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。

【0147】 在一些具體例中，IL-15 sushi RNA 包含 3’ UTR。在一些具體例中，3’ UTR 跟隨在轉譯終止密碼子之後。在一些具體例中，3’ UTR 調節聚腺苷酸化、轉譯效率、定位或 RNA 之穩定性。在一些具體例中，3’ UTR RNA 序列由 SEQ ID NO: 7 轉錄。在一些具體例中，3’ UTR RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 8。在一些具體例中，3’ UTR RNA 序列與 SEQ ID NO: 8 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。

【0148】 在一些具體例中，IL-15 sushi 組成物包含 5’ UTR 及 3’ UTR 兩者。在一些具體例中，IL-15 sushi 組成物僅包含 5’ UTR。在一些具體例中，IL-15 sushi 組成物僅包含 3’ UTR。

【0149】 在一些具體例中，IL-15 sushi RNA 包含多腺苷酸尾。在一些具體例中，RNA 包含至少約 25、至少約 30、至少約 50 個核苷酸、至少約 70 個核苷酸或至少約 100 個核苷酸之多腺苷酸尾。在一些具體例中，多腺苷酸尾包含 200 或更多個核苷酸。在一些具體例中，多腺苷酸尾包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 78。

【0150】 在一些具體例中，RNA 按彼次序包含 5'端帽、5’ UTR、編碼 IL-15 sushi 之核酸、3’ UTR 及多腺苷酸尾。

【0151】 在一些具體例中，IL-15 sushi 組成物包含含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 25 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%

一致性的核酸序列。

【0152】 在一些具體例中，IL-15 sushi 組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 25 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，IFNα RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0153】 在一些具體例中，IL-15 sushi 組成物含有包含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 25 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0154】 在一些具體例中，IL-15 sushi 組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 25 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，IFNα RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0155】 在一些具體例中，IL-15 sushi 組成物包含含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 25 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0156】 在一些具體例中，IL-15 sushi 組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 25 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。在一些具體例中，IFNα RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0157】 在一些具體例中，IL-15 sushi 組成物包含含以下或由以下組成之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 26 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 8 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。在一些具體例中，IFNα RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，

置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

E. 顆粒球巨噬細胞集落刺激因子(GM-CSF)

【0158】 在一些具體例中，組成物包含編碼顆粒球巨噬細胞集落刺激因子 GM-CSF (例如 SEQ ID NO: 27)之 DNA 序列。在一些具體例中，編碼 GM-CSF 之 DNA 序列提供於 SEQ ID NO: 28 中。

【0159】 在一些具體例中，GM-CSF 組成物包含例如由編碼 GM-CSF 之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列。在一些具體例中，RNA 序列由 SEQ ID NO: 28 轉錄。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 29。在一些具體例中，RNA 序列包含與 SEQ ID NO: 29 具有 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性之 RNA 序列。

【0160】 在一些具體例中，GM-CSF RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。在一些具體例中，GM-CSF RNA 在 5'端處包含改變的核苷酸。在一些具體例中，RNA 包含 5'端帽。可使用本技藝中已知之任何 5'端帽。在一些具體例中，5'端帽包含 5'至 5'三磷酸酯連接。在一些具體例中，5'端帽包含包括硫代磷酸酯修飾之 5'至 5'三磷酸酯連接。在一些具體例中，5'端帽包含 2′-*O* 或 3′-*O*-核糖-甲基化核苷酸。在一些具體例中，5'端帽包含修飾鳥苷核苷酸或修飾腺苷核苷酸。在一些具體例中，5'端帽包含 7-甲基鳥苷酸。在一些具體例中，5'端帽為 Cap0 或 Cap1。例示性端帽結構包括 m7G(5')ppp(5')G、m7,2`*O*-mG(5')pp$_S$p(5')G、m7G(5')ppp(5')2`*O*-mG 及

m7,3`*O*-mG(5')ppp(5')2`*O*-mA。

【0161】 在一些具體例中，GM-CSF RNA 包含 5'非轉譯區(UTR)。在一些具體例中，5' UTR 在起始密碼子之上游。在一些具體例中，5' UTR 調節 RNA 之轉譯。在一些具體例中，5' UTR 為穩定化序列。在一些具體例中，5' UTR 增加 RNA 之半衰期。可使用本技藝中已知之任何 5' UTR。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列由 SEQ ID NO: 1、3 或 5 轉錄。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 2、4 或 6。在一些具體例中，5' UTR RNA 序列與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。

【0162】 在一些具體例中，GM-CSF RNA 包含 3' UTR。在一些具體例中，3' UTR 跟隨在轉譯終止密碼子之後。在一些具體例中，3' UTR 調節聚腺苷酸化、轉譯效率、定位或 RNA 之穩定性。在一些具體例中，3' UTR RNA 序列由 SEQ ID NO: 7 轉錄。在一些具體例中，3' UTR RNA 序列包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 8。在一些具體例中，3' UTR RNA 序列與 SEQ ID NO: 8 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。

【0163】 在一些具體例中，GM-CSF 組成物包含 5' UTR 及 3' UTR 兩者。在一些具體例中，組成物僅包含 5' UTR。在一些具體例中，組成物僅包含 3' UTR。

【0164】 在一些具體例中，GM-CSF RNA 包含多腺苷酸尾。在一些具體例中，RNA 包含至少約 25、至少約 30、至少約 50 個核苷酸、至少約 70 個核苷酸或至少約 100 個核苷酸之多腺苷酸尾。在一些具體例中，多腺苷酸尾包含 200 或更多個核苷酸。在一些具體例中，多腺苷酸尾包含以下或由以下組成：SEQ ID NO: 78。

【0165】 在一些具體例中，GM-CSF RNA 按彼次序包含 5'端帽、5' UTR、編碼 GM-CSF 之核苷酸、3' UTR 及多腺苷酸尾。

【0166】 在一些具體例中，GM-CSF 組成物包含含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 28 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0167】 在一些具體例中，GM-CSF 組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 28 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，GM-CSF RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0168】 在一些具體例中，GM-CSF 組成物包含含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 28 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0169】 在一些具體例中，GM-CSF 組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 28 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性及

與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，GM-CSF RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0170】 在一些具體例中，GM-CSF 組成物包含含以下或由以下組成之 DNA 序列：與 SEQ ID NO: 28 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。

【0171】 在一些具體例中，組成物包含例如由包含以下或由以下組成之 DNA 序列轉錄之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 28 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 1、3 或 5 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 7 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。RNA 亦可以重組方式產生。在一些具體例中，GM-CSF RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。在一些具體例中，修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)。

【0172】 在一些具體例中，GM-CSF 組成物包含含以下或由以下組成

之 RNA 序列：與 SEQ ID NO: 29 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；與 SEQ ID NO: 2、4 或 6 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性；及與 SEQ ID NO: 8 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%一致性的核酸序列。在一些具體例中，GM-CSF RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

F. 修飾

【0173】 本文中所描述之 RNA 及組成物中之每一者可以熟悉本技藝者已知之任何方式修飾。在一些具體例中，修飾為如本文所描述進行「ModA」或「ModB」修飾。

【0174】 RNA 中之一或多個尿苷由修飾核苷置換。在一些具體例中，修飾核苷為修飾尿苷。

【0175】 在一些具體例中，置換尿苷之修飾尿苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m5U)。

【0176】 在一些具體例中，RNA 中之一或多個胞嘧啶、腺嘌呤或鳥嘌呤由修飾核鹼基置換。在一個具體例中，置換胞嘧啶之修飾核鹼基為 5-甲基胞嘧啶(m^5C)。在另一具體例中，置換腺嘌呤之修飾核鹼基為 N^6-甲基腺嘌呤(m^6A)。在另一具體例中，可使用本技藝中已知用於減小分子之免疫原性之任何其他修飾核鹼基。

【0177】 RNA 中之置換一或多個尿苷之修飾核苷可為以下中之任何一或多者：3-甲基-尿苷(m^3U)、5-甲氧基-尿苷(mo^5U)、5-氮雜-尿苷、6-氮雜-尿苷、2-硫-5-氮雜-尿苷、2-硫-尿苷(s^2U)、4-硫-尿苷(s^4U)、4-硫-假尿苷、

2-硫-假尿苷、5-羥基-尿苷(ho^5U)、5-胺基烯丙基-尿苷、5-鹵基-尿苷(例如5-碘-尿苷或 5-溴-尿苷)、尿苷 5-氧基乙酸(cmo^5U)、尿苷 5-氧基乙酸甲酯($mcmo^5U$)、5-羧基甲基-尿苷(cm^5U)、1-羧甲基-假尿苷、5-羧基羥甲基-尿苷(chm^5U)、5-羧基羥甲基-尿苷甲酯($mchm^5U$)、5-甲氧基羰基甲基-尿苷(mcm^5U)、5-甲氧基羰基甲基-2-硫-尿苷(mcm^5s^2U)、5-胺基甲基-2-硫-尿苷(nm^5s^2U)、5-甲胺基甲基-尿苷(mnm^5U)、1-乙基-假尿苷、5-甲胺基甲基-2-硫-尿苷(mnm^5s^2U)、5-甲胺基甲基-2-硒-尿苷(mnm^5se^2U)、5-胺甲醯基甲基-尿苷(ncm^5U)、5-羧甲基胺基甲基-尿苷($cmnm^5U$)、5-羧甲基胺基甲基-2-硫-尿苷($cmnm^5s^2U$)、5-丙炔基-尿苷、1-丙炔基-假尿苷、5-牛磺酸甲基-尿苷(τm^5U)、1-牛磺酸甲基-假尿苷、5-牛磺酸甲基-2-硫-尿苷(τm5s2U)、1-牛磺酸甲基-4-硫-假尿苷)、5-甲基-2-硫-尿苷(m^5s^2U)、1-甲基-4-硫-假尿苷($m^1s^4\psi$)、4-硫-1-甲基-假尿苷、3-甲基-假尿苷($m^3\psi$)、2-硫-1-甲基-假尿苷、1-甲基-1-去氮-假尿苷、2-硫-1-甲基-1-去氮-假尿苷、二氫尿苷(D)、二氫假尿苷、5,6-二氫尿苷、5-甲基-二氫尿苷(m^5D)、2-硫-二氫尿苷、2-硫-二氫假尿苷、2-甲氧基-尿苷、2-甲氧基-4-硫-尿苷、4-甲氧基-假尿苷、4-甲氧基-2-硫-假尿苷、N1-甲基-假尿苷、3-(3-胺基-3-羧丙基)尿苷(acp^3U)、1-甲基-3-(3-胺基-3-羧丙基)假尿苷($acp^3\psi$)、5-(異戊烯基胺基甲基)尿苷(inm^5U)、5-(異戊烯基胺基甲基)-2-硫-尿苷(inm^5s^2U)、α-硫-尿苷、2'-O-甲基-尿苷(Um)、5,2'-O-二甲基-尿苷(m^5Um)、2'-O-甲基-假尿苷(ψm)、2-硫-2'-O-甲基-尿苷(s^2Um)、5-甲氧基羰基甲基-2'-O-甲基-尿苷(mcm^5Um)、5-胺甲醯基甲基-2'-O-甲基-尿苷(ncm^5Um)、5-羧甲基胺基甲基-2'-O-甲基-尿苷($cmnm^5Um$)、3,2'-O-二甲基-尿苷(m^3Um)、5-(異戊烯基胺基甲基)-2'-O-甲基-尿苷(inm^5Um)、1-硫-尿苷、脫氧胸苷、2'-F-氮雜-尿苷、2'-F-尿苷、2'-OH-氮雜-尿苷、5-(2-甲氧羰基乙烯基)尿苷、5-[3-(1-E-丙烯基胺基)尿苷，或本技藝中已知之任何其他修

飾尿苷。

G. 組合組成物

【0178】 在一些具體例中，本發明含有包含多於一個本文所描述之RNA之組成物。在一些具體例中，組成物包含兩種RNA。在一些具體例中，組成物包含三種RNA。在一些具體例中，組成物包含四種RNA。在一些具體例中，組成物包含五種RNA。在一些具體例中，例如在包含此等本文中所描述之RNA之組成物及調配物中之任一者中，編碼IL-2、IL12sc、IL-15 sushi、GM-CSF 或 IFNα 之任何或所有 RNA 均可由 IL-2、IL12sc、IL-15 sushi、GM-CSF 及/或 IFNα 多肽置換。

【0179】 在一些具體例中，例如在包含此等本文中所描述之RNA之組成物及調配物中之任一者中，編碼IL-2、IL12sc、IL-15 sushi、GM-CSF及/或IFNα之修飾或未修飾之RNA可由編碼兩種或更多種多肽的修飾或未修飾的多順反子RNA置換，該兩種或更多種多肽選自IL-2、IL12sc、IL15 sushi、GM-CSF及IFNα多肽。

【0180】 組合組成物中之任一者可進一步包含賦形劑或稀釋劑。賦形劑或稀釋劑可為對於向個體投與而言醫藥學上可接受的。

【0181】 在一些具體例中，組合組成物包含具有相同修飾之 RNA。在一些具體例中，組合組成物包含具有不同修飾之RNA。在一些具體例中，組合組成物包含具有ModA修飾之RNA。在一些具體例中，組合組成物包含具有ModB修飾之RNA。在一些具體例中，組合組成物包含具有ModA及ModB修飾之RNA。

【0182】 在一些具體例中，組成物包含編碼IL-2之DNA或RNA，且涵蓋編碼IL-12sc、IFNα、IL-15 sushi及GM-CSF之DNA或RNA中之一或多者。在一些具體例中，組成物包含編碼IL-2或密碼子最佳化IL-2 (SEQ

ID NO: 10-13)之 DNA 或 RNA，及編碼以下之 DNA 或 RNA 中之一或多者：如本文所描述之 IL-12sc 或最佳化 IL-12sc (SEQ ID NO: 15-18)、IFNα 或最佳化 IFNα (SEQ ID NO: 20-23)、IL-15 sushi (SEQ ID NO: 25-26)及 GM-CSF (SEQ ID NO: 28-29)。在一些具體例中，RNA 中之一或多個尿苷由如本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，組成物中之 RNA 中之一或多者進一步包含本文在組成物章節中所描述之 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

【0183】 在一些具體例中，涵蓋包含以下之組成物：編碼 IL-12sc 之 DNA 或 RNA，編碼 IL-2、IFNα、IL-15 sushi 及 GM-CSF 之 DNA 或 RNA 中之一或多者。在一些具體例中，組成物包含編碼 IL-12sc 或密碼子最佳化 IL-12sc (SEQ ID NO: 15-18)之 DNA 或 RNA，及編碼以下之 DNA 或 RNA 中之一或多者：如本文所描述之 IL-2 或最佳化 IL-2 (SEQ ID NO: 10-13)、IFNα 或最佳化 IFNα (SEQ ID NO: 20-23)、IL-15 sushi (SEQ ID NO: 25-26)及 GM-CSF (SEQ ID NO: 28-29)。在一些具體例中，RNA 中之一或多個尿苷由本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。

【0184】 在一些具體例中，組成物中之 RNA 中之一或多者進一步包含如本文在組成物章節中所描述之 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

【0185】 在一些具體例中，涵蓋包含以下之組成物：編碼 IFNα 之 DNA 或 RNA，及編碼 IL-2、IL-12sc、IL-15 sushi 及 GM-CSF 之 DNA 或 RNA 中之一或多者。在一些具體例中，組成物包含編碼 IFNα 或密碼子最佳化 IFNα (SEQ ID NO: 20-23)之 DNA 或 RNA，及編碼以下之 DNA 或 RNA 中之一或多者：如本文所描述之 IL-12sc 或最佳化 IL-12sc (SEQ ID NO:

15-18)、IL-2 或最佳化 IL-2 (SEQ ID NO: 10-13)、IL-15 sushi (SEQ ID NO: 25-26)及 GM-CSF (SEQ ID NO: 28-29)。在一些具體例中，RNA 中之一或多個尿苷由本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，組成物中之 RNA 中之一或多者進一步包含本文在組成物章節中所描述之 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

【0186】 在一些具體例中，涵蓋包含以下之組成物：編碼 IL-15 sushi 之 DNA 或 RNA，及編碼 IL-2、IL-12sc、IFNα 及 GM-CSF 之 DNA 或 RNA 中之一或多者。在一些具體例中，組成物包含編碼 IL-15 sushi (SEQ ID NO: 25-26)之 DNA 或 RNA，及編碼以下之 DNA 或 RNA 中之一或多者：如本文所描述之 IL-12sc 或最佳化 IL-12sc (SEQ ID NO: 15-18)、IFNα 或最佳化 IFNα (SEQ ID NO: 20-23)、IL-2 或最佳化 IL-2 (SEQ ID NO: 10-13)及 GM-CSF (SEQ ID NO: 28-29)。在一些具體例中，RNA 中之一或多個尿苷由本文所描述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，組成物中之 RNA 中之一或多者進一步包含本文在組成物章節中所描述之 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

【0187】 在一些具體例中，涵蓋包含以下之組成物：編碼 GM-CSF 之 DNA 或 RNA，及編碼 IL-2、IL-12sc、IFNα 及 IL-15 sushi 之 DNA 或 RNA 中之一或多者。在一些具體例中，組成物包含編碼 GM-CSF (SEQ ID NO: 28-29)之 DNA 或 RNA，及編碼以下之 DNA 或 RNA 中之一或多者：本文所描述之 IL-12sc 或最佳化 IL-12sc (SEQ ID NO: 15-18)、IFNα 或最佳化 IFNα (SEQ ID NO: 20-23)、IL-2 或最佳化 IL-2 (SEQ ID NO: 10-13)及 IL-15 sushi (SEQ ID NO: 25-26)。在一些具體例中，RNA 中之一或多個尿苷由本文所描

述之修飾核苷置換。在一些具體例中，置換尿苷之修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷($m^1\psi$)或 5-甲基-尿苷(m^5U)。在一些具體例中，組成物中之 RNA 中之一或多者進一步包含本文在組成物章節中所描述之 5'端帽、5' UTR、3' UTR 及多腺苷酸尾。

【0188】 在一些具體例中，組成物包含 GM-CSF、IL-2 及 IL-12sc RNA。在一些具體例中，組成物例如修飾為 ModA 或 ModB。在一些具體例中，IL-12sc RNA 如 SEQ ID NO: 18 中所展示以最佳化。

【0189】 在一些具體例中，組成物包含 GM-CSF、IL-15 sushi 及 IL-12sc RNA。在一些具體例中，組成物例如修飾為 ModA 或 ModB。在一些具體例中，IL-12sc RNA 如 SEQ ID NO: 18 中所展示以最佳化。

【0190】 在一些具體例中，組成物包含 GM-CSF、IL-2、IL-12sc 及 IFNα RNA。在一些具體例中，組成物例如修飾為 ModA 或 ModB。在一些具體例中，IL-12sc RNA 及 IFNα RNA 分別地如 SEQ ID NO: 18 及 23 中所展示以最佳化。

【0191】 在一些具體例中，組成物包含 GM-CSF、IL-15 sushi、IL-12sc 及 IFNα RNA。在一些具體例中，組成物例如修飾為 ModA 或 ModB。在一些具體例中，IL-12sc RNA 及 IFNα RNA 分別地如 SEQ ID NO: 18 及 23 中所展示以最佳化。

【0192】 在一些具體例中，組成物包含 GM-CSF、IL-15 sushi、IL-12sc 及 IFNα RNA，其中 RNA 包含以下或由以下組成：展示於 SEQ ID NO: 18 (IL-12sc)、23 (IFNα)、26 (IL-15 sushi)或 29 (GM-CSF)中之核苷酸。在一些具體例中，組成物例如修飾為 ModA 或 ModB。

【0193】 在一些具體例中，RNA 之組合基於相等 RNA 質量，以 1:1、1:1:1 或 1:1:1:1 比率投與。舉例而言，20 μg IL15-sushi、20 μg IL-12sc、20 μg

IFNα2b 及 20 μg GM-CSF。在一些具體例中，調整比率，使得投與不同質量比率，例如 1:10:1:10 比率(20 μg、200 μg、20 μg、200 μg)。同樣，在一些具體例中，使用例如 1:2:3:4 (20 μg、40 μg、60 μg、80 μg)之比率。可替代地，並非基於 RNA 之質量比率，比率可基於 RNA 之莫耳濃度。

【0194】 在一些具體例中，RNA 之混合物以等比率之混合物之各 RNA 投與。

【0195】 在一些具體例中，RNA 之混合物以不等比率之混合物之各 RNA 投與。在一些具體例中，一或多個 RNA 以大於混合物中之另一 RNA 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 倍的比率投與。在一些具體例中，一或多個 RNA 以小於混合物中之另一 RNA 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 倍的比率投與。

【0196】 在一些具體例中，本文中所描述之組成物可為醫學製劑。在一些具體例中，醫學製劑包含套組，其中所包括 RNA 可在同一小瓶或獨立小瓶中。在一些具體例中，醫學製劑進一步包含用於治療或預防實體腫瘤之組成物之使用說明書。

【0197】 在一些具體例中，提供包含本文中所描述之組成物之套組，其中所包括 RNAs 可在同一小瓶或獨立小瓶中。在一些具體例中，套組進一步包含用於治療或預防實體腫瘤之組成物之使用說明書。

H. IFNα 添加對於修飾 mRNA 治療之效果

【0198】 RNA 可經由刺激各種模式識別受體(PRR)來活化免疫系統，從而產生 I 型干擾素(如 IFNα)。併入各種修飾核苷酸或類似減少所投與 dsRNA 之量的其他更改，可降低 RNA 之免疫刺激性效果。出乎意料地，如實施例中所描述，包括核苷酸修飾的及 dsRNA 減少的編碼干擾素 α 之 mRNA，相對於未經核苷酸修飾的及 dsRNA 減少的 mRNA，改良抗腫瘤活

性。添加編碼干擾素 α 之 mRNA 恢復一部分由包括修飾核苷酸及 dsRNA 純化移除的免疫刺激性效果。

【0199】 在一些具體例中，提供編碼 IFN (呈任何形式或次型)之 RNA，其中改變 IFN RNA 以與未改變的 RNA 相比具有減少的免疫原性。在某些具體例中，投與此 IFN 改良非 IFN 編碼之 RNA 之抗腫瘤反應。在一些具體例中，編碼 IFNα 之 RNA 改良其他 RNA 之抗腫瘤反應，只要其他 RNA 已改變成降低免疫原性即可。在一個具體例中，降低免疫原性之改變為減少 dsRNA 之量。在一些態樣中，降低免疫原性之改變為用修飾核苷置換一或多個尿苷。在一些態樣中，降低免疫原性之改變為減少 dsRNA 之量及用修飾核苷置換一或多個尿苷兩者。在一些具體例中，IFN 為 IFNα。

【0200】 在一些具體例中，IFN RNA 改良修飾 RNA 之抗腫瘤反應。在一些具體例中，IFN RNA 改良包含修飾核苷酸之 RNA 之抗腫瘤反應。在一些具體例中，IFN RNA 改良包含假尿苷之 mRNA 之抗腫瘤反應。在一些具體例中，IFN RNA 改良具有 ModB 修飾之 RNA 之抗腫瘤反應。

【0201】 在一些具體例中，IFN RNA 改良以下之 RNA 之抗腫瘤反應：IL-2 (SEQ ID NO: 12 或 13)、IL-12sc (SEQ ID NO: 17 或 18)、IL-15 sushi (SEQ ID NO: 26)或 GM-CSF (SEQ ID NO: 29)。在一些具體例中，RNA 包含 ModB 修飾。

【0202】 在一些具體例中，IFN 為 IFNα。

【0203】 在一些具體例中，IFN RNA 構築體為 SEQ ID NO: 22 或 23。

III. 方法及用途

【0204】 本文中所描述之 RNA、組成物、醫學製劑及組合組成物中之任一者可向個體投與以治療癌症或實體腫瘤。在一些具體例中，癌症為

實體腫瘤。在一些具體例中，實體腫瘤為不含有囊腫或液體區域之異常組織塊體。在一些具體例中，實體腫瘤可為良性或惡性的。在一些具體例中，實體腫瘤為癌前病變。在一些具體例中，實體腫瘤存在於以下中：肺、結腸、卵巢、子宮頸、子宮、腹膜、睾丸、陰莖、舌、淋巴結、胰臟、骨、乳房、前列腺、軟組織、結締組織、腎臟、肝、大腦、甲狀腺或皮膚。

【0205】 在一些具體例中，實體腫瘤為肉瘤、癌瘤或淋巴瘤。在一些具體例中，實體腫瘤為上皮腫瘤、何杰金氏淋巴瘤(HL)、非何杰金氏淋巴瘤、前列腺瘤、卵巢瘤、腎細胞瘤、胃腸道瘤、肝瘤、結腸直腸瘤、血管瘤、間皮瘤、胰臟瘤、乳房瘤、肉瘤、肺瘤、結腸瘤、腦瘤、黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、小細胞肺瘤、神經母細胞瘤、睾丸瘤、癌瘤、腺癌瘤、神經膠質瘤、精細胞癌瘤、視網膜母細胞瘤或骨肉瘤。在一些具體例中，實體腫瘤為癌變前病變，諸如光化性角化症。

【0206】 在一些具體例中，RNA 組成物可經由注射至腫瘤中(例如腫瘤內)或腫瘤附近(腫瘤周圍)來遞送。在一些具體例中，RNA 組成物可遞送至腫瘤移除之位點處或附近。

【0207】 在一些具體例中，RNA 組成物可經由局部溶液、軟膏或乳膏來遞送。

【0208】 在一些具體例中，RNA 組成物可經由病毒來遞送。在一些具體例中，RNA 組成物可藉由用編碼 RNA 組成物之病毒(諸如溶瘤病毒)感染來遞送。在一些具體例中，RNA 組成物可藉由溶瘤病毒來遞送。

【0209】 在一些具體例中，以多於一種投與來遞送。在一些具體例中，將導管置放於腫瘤之位點內或附近，以用於多次投與。在一些具體例中，將導管置放於腫瘤移除之位點處，以用於多次投與。

【0210】 在一些具體例中，個體為人類。在一些具體例中，個體為非

人類哺乳動物，諸如狗、貓、小鼠、大鼠、兔、綿羊、牛、馬及豬。

【0211】 在一些具體例中，RNA 組成物與另一療法組合。在一些具體例中，RNA 組成物與多於一種其他療法組合。在一些具體例中，將 RNA 組成物併入多重療法中。

【0212】 在一些具體例中，其他療法為對腫瘤進行切除、割除或減積之手術。在一些具體例中，治療性 RNA 組成物在對腫瘤進行切除、割除或減積之手術期間投與。

【0213】 在一些具體例中，其他療法為放射線療法。在一些具體例中，放射線療法為外部波束放射線療法或粒子束放射線。在一些具體例中，放射線療法為涉及經由導管或較大孔針暫時性或永久性直接移植放射性同位素至腫瘤中的近接療法。在一些具體例中，放射性同位素為 137 銫、192 銥或放射性碘。在一些具體例中，放射線療法為經靜脈內投與之放射性同位素製劑。在一些具體例中，放射性同位素製劑為放射性碘(131I)、鍶(89Sr)或釤(153Sm)。

【0214】 在一些具體例中，其他療法為化學療法。在一些具體例中，化學療法為烷化劑、抗代謝產物、抗微管藥劑、拓樸異構酶抑制劑或細胞毒性抗體。

【0215】 在一些具體例中，化學療法包含抗侵襲藥劑(例如金屬蛋白酶抑制劑，如馬立馬司他(marimastat)，及尿激酶纖維蛋白溶酶原活化物受體功能之抑制劑)。在一些具體例中，化學療法包含生長因子功能(例如血小板衍生生長因子及肝細胞生長因子)之抑制劑、生長因子抗體或生長因子受體抗體(例如抗 erbb2 抗體曲妥珠單抗(trastuzumab)[Herceptin™]及抗 erbb1 抗體 cetuximab™)。在一些具體例中，化學療法為法呢基(farnesyl)轉移酶抑制劑。在一些具體例中，化學療法為酪胺酸激酶抑制劑，諸如表皮生長因

子家族之抑制劑(例如 EGFR 家族酪胺酸激酶抑制劑，諸如吉非替尼(gefitinib) (Iressa™)、埃羅替尼(erlotinib) (Tarceva™)及卡奈替尼(Canertinib) (CI 1033)，或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑)。

【0216】 在一些具體例中，化學療法包含抗增殖/抗腫瘤藥物，諸如抗代謝物(例如抗葉酸劑，如甲胺喋呤；氟嘧啶，如 5-氟尿嘧啶、喃氟啶；嘌呤及腺苷類似物、胞嘧啶阿拉伯糖苷)；抗腫瘤抗生素(例如蒽環黴素(anthracyclines)，如阿德力黴素(adriamycin)、博萊黴素(bleomycin)、小紅莓、柔紅黴素、表柔比星(epirubicin)及艾達黴素(idarubicin)、絲裂黴素-C、放線菌素、光神黴素)；鉑衍生物(例如順鉑、卡鉑)；烷基化劑(例如氮芥、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥、白消安(busulphan)、環磷醯胺、異環磷醯胺、亞硝基脲、噻替派(thiotepa))；抗有絲分裂劑(例如長春花生物鹼，如長春新鹼、長春鹼、長春地辛(vindesine)、長春瑞賓(vinorelbine)；及類紫杉醇，如紫杉醇、紫杉德)；拓樸異構酶抑制劑(例如表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins)，如依託泊苷(etoposide)及替尼泊甙(teniposide)，安吖啶(amsacrine)，拓朴替康(topotecan)，喜樹鹼以及伊立替康(irinotecan))；或胸苷酸合成酶抑制劑(例如雷替曲塞(raltitrexed))。

【0217】 在一些具體例中，化學療法為抗體-藥物結合物(ADC)。在一些具體例中，ADC 為連接至細胞毒性(抗癌)藥物之抗體。在一些具體例中，ADC 允許將細胞毒性藥物靶向遞送至腫瘤細胞。在一些具體例中，ADC 允許相對於正常組織將細胞毒性藥物優先遞送至腫瘤細胞。

【0218】 在一些具體例中，化學療法為與不同藥劑組合之組合化學療法。在一些具體例中，組合包含具有不同作用機制及/或不同不重疊毒性之不同藥劑。

【0219】 在一些具體例中，其他療法為免疫刺激劑或免疫療法，諸如

檢查點調節劑/抑制劑。檢查點調節劑/抑制劑在本技藝中熟知防止宿主免疫系統攻擊自身，且包括例如 CTLA-4、PD1、PDL1、GITR、OX40、LAG-3 及 TIM-3。在一些具體例中，免疫刺激劑、免疫療法或檢查點調節劑/抑制劑為單株抗體。在一些具體例中，單株抗體為針對以下之抗體：PD1、PDL1、CTLA-4、LAG3、OX40、CD40、CD40L、41BB、41BBL、GITR、CD3、CD28、CD38 或 TGFβ。在一些具體例中，單株抗體為雙特異性抗體。在一些具體例中，免疫刺激劑為基於細胞之免疫療法。在一些具體例中，免疫刺激劑為細胞介素或趨化細胞素。在一些具體例中，免疫刺激劑為癌症疫苗。由於廣泛範圍的免疫刺激劑將為熟悉本技藝之科學家及臨床醫師已知，所以本發明不限於與特定免疫刺激劑的特異性組合。

【0220】 在一些情況下，本文中所描述之 RNA、RNA 組成物、醫學製劑及 RNA 組合組成物中之任一者可與免疫刺激劑、免疫療法或檢查點調節劑組合投與。在一些情況下，本文中所描述之 RNA、RNA 組成物及 RNA 組合組成物與抗體組合向個體投與，以治療癌症，包括實體腫瘤。在一些具體例中，抗體為抗 PD1 抗體、抗 CTLA4 抗體或抗 PD1 抗體與抗 CTLA4 抗體之組合。在一些具體例中，抗體為多特異性抗體，諸如三特異性或雙特異性抗體。

【0221】 在一些具體例中，抗 PD1 抗體為嵌合、人類化或人類抗體。在一些具體例中，抗 PD-1 抗體為分離及/或重組的。抗 PD-1 抗體之實施例為納武單抗 (nivolumab)、派立珠單抗 (pembrolizumab)、測米匹單抗 (cemiplimab)、MEDI0608 (以前 AMP-514；參見例如 WO 2012/145493 及美國專利第 9,205,148 號)、PDR001 (參見例如 WO 2015/112900)、PF-06801591 (參見例如 WO 2016/092419)、BGB-A317 (參見例如 WO 2015/035606)。

【0222】 在一些具體例中，抗 PD-1 抗體為 WO 2015/112800 中揭示

之彼等中之一者(諸如，PCT 公開案之表 1 中被稱作以下之彼等：H1M7789N、H1M7799N、H1M7800N、H2M7780N、H2M7788N、H2M7790N、H2M7791N、H2M7794N、H2M7795N、H2M7796N、H2M7798N、H4H9019P、H4xH9034P2、H4xH9035P2、H4xH9037P2、H4xH9045P2、H4xH9048P2、H4H9057P2、H4H9068P2、H4xH9119P2、H4xH9120P2、H4xH9128P2、H4xH9135P2、H4xH9145P2、H4xH8992P、H4xH8999P 及 H4xH9008P；及 PCT 公開案之表 3 中被稱作以下之彼等：H4H7798N、H4H7795N2、H4H9008P 及 H4H9048P2)。 WO 2015/112800 之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。舉例而言，揭示於 WO 2015/112800 中之抗體及相關抗體，包括該 PCT 公開案中揭示之具有 CDR、VH 及 VL 序列或重鏈及輕鏈序列之抗體及抗原結合片段以及結合至與該 PCT 公開案中揭示之抗體之相同 PD-1 抗原決定基的抗體及抗原結合片段，可用於與本發明之 RNA 組成物結合，以治療及/或預防癌症。

【0223】 在相關具體例中，抗 PD-1 抗體可分別包含下文展示之 SEQ ID NO: 79 及 80 之重鏈及輕鏈胺基酸序列；SEQ ID NO: 87 及 88 之 VH 及 VL 序列(斜體表示)；或 SEQ ID NO: 79 及 80 中之一或多個(例如所有六個) CDR (粗體框中表示) 7。在一些具體例中，涵蓋包含以下 CDR 之抗體：

HCDR1 = GFTFSNFG (SEQ ID NO: 81)

HCDR2 = ISGGGRDT (SEQ ID NO: 82)

HCDR3 = VKWGNIYFDY (SEQ ID NO: 83)

LCDR1 = LSINTF (SEQ ID NO: 84)

LCDR2 = AAS (SEQ ID NO: 85)

LCDR3 = QQSSNTPFT (SEQ ID NO: 86).

【0224】 含有包含 SEQ ID NO: 87 及 88 中之 VH 及 VL 序列(斜體表

示)之重鏈之例示性抗體為全人類抗 PD-1 抗體，稱為 REGN2810 (測米匹單抗)。

【0225】 抗 PD-1 Mab 重鏈

*EVQLLESGGV LVQPGGSLRL SCAAS**GFTFS NFG**MTWVRQA PGKGLEWVSG **ISGGGRDT**YF ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLKGED TAVYYC**VKWG NIYFDY**WGQG TLVTVSS*AST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK(SEQ ID NO:79)

HCDR1 = GFTFSNFG (SEQ ID NO: 81)

HCDR2 = ISGGGRDT (SEQ ID NO: 82)

HCDR3 = VKWGNIYFDY (SEQ ID NO: 83)

【0226】 抗 PD-1 Mab 輕鏈

*DIQMTQSPSS LSASVGDSIT ITCRAS**LSIN TF**LNWYQQKP GKAPNLLIY**A** **AS**SLHGGVPS RFSGSGSGTD FTLTIRTLQP EDFATYYC**QQ SSNTPFT**FGP GTVVDFR*RTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC(SEQ ID NO:80)

LCDR1 = LSINTF (SEQ ID NO: 84)

LCDR2 = AAS (SEQ ID NO: 85)

LCDR3 = QQ SSNTPFT (SEQ ID NO: 86)

【0227】 在一些具體例中，RNA、RNA 組成物及 RNA 組合組成物可經由注射至腫瘤中(例如腫瘤內)、腫瘤附近(腫瘤周圍)或腫瘤移除位點附近來遞送，且抗體可以相同方式或諸如腸內或非經腸之全身性遞送，包括經由注射、輸注及移植。「以組合投與」包括同時或依序投與。若依序投與，則投與可按任何次序且以熟悉本技藝者已知之任何適當時間間隔來進行。

【0228】 在一些具體例中，其他療法為激素療法。在一些具體例中，激素療法為用於治療乳癌之抗雌激素藥物或用於治療前列腺癌之抗雄激素藥物。實施例藥劑包括抗雌激素(例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷諾昔酚(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、艾多昔芬(iodoxyfene))、雌激素受體向下調節劑(例如氟維司群(fulvestrant))、孕激素(例如乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))、芳香酶抑制劑(例如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrazole)、維拉唑(vorazole)、依西美坦(exemestane))、抗孕激素、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、乙酸環丙孕酮)、LHRH 促效劑及拮抗劑(例如醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、魯普利德(luprolide)、布舍瑞林(buserelin))及 5-α-還原酶之抑制劑(例如非那雄安(finasteride))。

【0229】 在一些具體例中，其他療法為靶向療法。在一些具體例中，靶向療法為激酶抑制劑。在一些具體例中，靶向療法為抑制原癌基因之基因產物之活性的藥劑。在一些具體例中，靶向療法為抗血管生成劑。在一些具體例中，靶向療法為針對於調節 VEGF、BCR-ABL、BRAF、EGFR、

c-Met、MEK、ERK、mTOR 或 ALK 之活性的藥劑。

【0230】 在一些具體例中，其他療法為幹細胞移植。

【0231】 在一些具體例中，治療性 RNA 組成物在與另一療法同時遞送。

【0232】 在一些具體例中，治療性 RNA 組成物在另一療法之前遞送。

【0233】 在一些具體例中，治療性 RNA 組成物在另一療法之後遞送。

【0234】 在一些具體例中，治療性 RNA 組成物與另一療法一起直接遞送至腫瘤中、或腫瘤或腫瘤移除位點附近。在一些具體例中，治療性 RNA 組成物直接遞送至腫瘤中、或腫瘤或腫瘤移除位點附近，而另一藥劑經全身性遞送。

IV. 醫藥調配物

【0235】 在一些具體例中，本文中所描述之 DNA、RNA 及組成物中之任一者為醫藥調配物。在一些具體例中，醫藥調配物包含稀釋劑、賦形劑或其他醫藥學上可接受之載劑。因此，本文提供醫藥組成物，其包含本文提供之 DNA、RNA、組成物或其組合，以及醫藥學上可接受之賦形劑。在某些具體例中，醫藥學上可接受之賦形劑為水溶液。在某些具體例中，水溶液為鹽水溶液。如本文中所使用，醫藥學上可接受之賦形劑應理解為無菌的。在一些具體例中，醫藥組成物呈劑量單位形式投與。舉例而言，在某些具體例中，劑量單位呈錠劑、膠囊、可植入器件或快速注射形式。

【0236】 在一些具體例中，本文提供之醫藥組成物可另外含有習知存在於醫藥組成物中之其他佐劑組分。舉例而言，組成物可含有額外相容的醫藥學上活性材料，諸如止癢劑、收斂劑、局部麻醉劑或消炎劑。組成物亦可含有額外相容的醫藥學上非活性材料，諸如賦形劑、稀釋劑及載劑。

【0237】 某些用於注射之醫藥組成物為油性或水性媒劑中之懸浮

液、溶液或乳液，且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。適用於注射用醫藥組成物之某些溶劑包括(但不限於)親脂性溶劑及脂肪油(諸如芝麻油)、合成脂肪酸酯(諸如油酸乙酯或甘油三酯)及脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或聚葡萄糖。視情況，此類懸浮液亦可含有適合穩定劑或提高醫藥劑溶解度之藥劑以允許製備高濃度溶液。

【0238】 脂質部分可用於遞送本文提供之 RNA。在一個方法中，將 RNA 引入至由陽離子脂及中性脂之混合物製成之預成型脂質體或脂複合體中。在另一方法中，具有單-或聚-陽離子脂之 RNA 複合物在不存在中性脂的情況下形成。在某些具體例中，脂質部分經選擇以增加至特定細胞或組織之醫藥劑之分佈。

【0239】 在一些具體例中，本文提供之醫藥組成物包含聚胺化合物或與本文提供之 DNA 或 RNA 複合之脂質部分。

【0240】 在一些具體例中，本文提供之醫藥組成物包含遞送系統。遞送系統之實例包括(但不限於)脂質體及乳液。某些遞送系統適用於製備包括包含疏水性化合物之彼等的某些醫藥組成物。在某些具體例中，使用某些有機溶劑，諸如二甲亞碸。

【0241】 某些用於注射之醫藥組成物呈現成單位劑型，例如在安瓿或多劑量容器中。在某些具體例中，本文提供之醫藥組成物包含治療有效量之 RNA 或 RNA 組合。在某些具體例中，治療有效量為足以治療或預防所治療個體之癌症。

【0242】 以下條款提供眾多具體例且為非限制性的：

條款 1.一種組成物，其包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA、編碼 IFNα 蛋白質之 RNA 及編碼 GM-CSF

蛋白質之 RNA。

條款 2.如條款 1 之組成物，其中，該 IFNα 蛋白質為 IFNα2b 蛋白質。

條款 3.如條款 1 之組成物，其中，(i)該編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IL-12sc 蛋白質包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

條款 4.如條款 1 之組成物，其中，(i)該編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IL-15 sushi 蛋白質包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

條款 5.如條款 1 之組成物，其中，(i)該編碼 IFNα 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IFNα 蛋白質包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

條款 6.如條款 1 之組成物，其中，(i)該編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA

包含 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 GM-CSF 蛋白質包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

條款 7.如條款 1 之組成物，其中，至少一個 RNA 包含替代至少一種尿苷之修飾核苷，其中該修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷(m1ψ)、5-甲基-尿苷(m5U)或其組合。

條款 8.如條款 1 之組成物，其中，各 RNA 包含替代至少一個尿苷之修飾核苷，其中該修飾核苷為假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷(m1ψ)、5-甲基-尿苷(m5U)或其組合。

條款 9.如條款 1 之組成物，其中，至少一個 RNA 包含 5'端帽 $m_2^{7,3'\text{-O}}$Gppp($m_1^{2'\text{-O}}$)ApG 、或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G 、或 $m_2^{7,3'\text{-O}}$Gppp($m_1^{2'\text{-O}}$)ApG 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G。

條款 10. 如條款 1 之組成物，其中，至少一個 RNA 包含：5' UTR：其包含(i)選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列，或(ii)與選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或 3' UTR，其包含(i) SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列，或(ii)與 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

條款 11. 如條款 1 之組成物，其中，至少一個 RNA 包含至少 100 個核苷酸之多腺苷酸尾。

條款 12. 如條款 11 之組成物，其中，該多腺苷酸尾包含展示於 SEQ ID NO: 78 中之多腺苷酸尾。

條款 13. 如條款 1 之組成物，其中，一或多個 RNA 包含：

- 5' 端帽，其包含 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G；
- 5' UTR，其包含(i)選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列，或(ii)與選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；
- 3' UTR，其包含(i) SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列，或(ii)與 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；以及
- 多腺苷酸尾，其包含至少 100 個核苷酸。

條款 14. 如條款 13 之組成物，其中，該多腺苷酸尾包含 SEQ ID NO: 78。

條款 15. 一種藥物組成物，其包含條款 1 之組成物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑。

條款 16. 一種治療或減小實體腫瘤之可能性之方法，其包含向有需要之個體投與條款 1 之組成物。

條款 17. 一種用於治療或減小實體腫瘤之可能性之方法，其包含向有需要之個體投與第一 RNA 及其他 RNA，其中該第一 RNA 編碼 IL-12sc 蛋白質、IL-15 sushi 蛋白質、IFNα 蛋白質或 GM-CSF 蛋白質，其中：

- 若該第一 RNA 編碼 IL-12sc 蛋白質，則該其他 RNA 編碼 IL-15

sushi 蛋白質、IFNα 蛋白質及 GM-CSF 蛋白質；

- 若該第一 RNA 編碼 IL-15 sushi 蛋白質，則該其他 RNA 編碼 IL-12sc 蛋白質、IFNα 蛋白質及 GM-CSF 蛋白質；
- 若該第一 RNA 編碼 IFNα 蛋白質，則該其他 RNA 編碼 IL-15 sushi 蛋白質、IL-12sc 蛋白質及 GM-CSF 蛋白質；以及
- 若該第一 RNA 編碼 GM-CSF 蛋白質，則該其他 RNA 編碼 IL-15 sushi 蛋白質、IFNα 蛋白質及 IL-12sc 蛋白質。

條款 18. 如條款 17 之方法，其中，該第一 RNA 在該其他 RNA 同時向該個體投與。

條款 19. 如條款 17 之方法，其中，該 RNA 為經腫瘤內或腫瘤周圍投與。

條款 20. 如條款 17 之方法，其中，該個體進一步用包含以下之其他療法治療：(i)對腫瘤進行切除、割除或減積之手術、(ii)免疫療法、(iii)放射線療法或(iv)化學療法。

條款 21. 如條款 17 之方法，其中，該個體進一步用檢查點調節劑治療。

條款 22. 如條款 21 之方法，其中，該檢查點調節劑為抗 PD1 抗體、抗 CTLA-4 抗體或抗 PD1 抗體與抗 CTLA-4 抗體之組合。

條款 23. 如條款 21 之方法，其中，該 RNA 經由注射腫瘤內或腫瘤周圍投與，且檢查點調節劑經全身性投與。

條款 24. 如條款 17 之方法，其中，該實體腫瘤為肉瘤、癌瘤或淋巴瘤。

條款 25. 如條款 17 之方法，其中，該實體腫瘤在肺、結腸、卵巢、子宮頸、子宮、腹膜、睾丸、陰莖、舌、淋巴結、胰臟、骨、乳

房、前列腺、軟組織、結締組織、腎臟、肝、大腦、甲狀腺或皮膚中。

條款 26. 如條款 17 之方法，其中，該實體腫瘤為上皮瘤、何杰金氏淋巴瘤(HL)、非何杰金氏淋巴瘤、前列腺瘤、卵巢瘤、腎細胞瘤、胃腸道瘤、肝瘤、結腸直腸瘤、血管瘤、間皮瘤、胰臟瘤、乳房瘤、肉瘤、肺瘤、結腸瘤、腦瘤、黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、小細胞肺瘤、神經母細胞瘤、睪丸瘤、癌瘤、腺癌瘤、神經膠質瘤、精細胞癌瘤、視網膜母細胞瘤或骨肉瘤。

條款 27. 如條款 17 之方法，其中，治療該實體腫瘤或減小該實體腫瘤之可能性包含減小個體之腫瘤大小、減小處於緩解中之癌症復發之可能性或減小癌轉移之可能性。

條款 28. 一種用於治療實體腫瘤或減小實體腫瘤之可能性之組合療法方法，其包含向有需要之個體投與 RNA 及其他療法，其中該等 RNA 編碼 IL-12sc 蛋白質、IL-15 sushi 蛋白質、IFNα 蛋白質及 GM-CSF 蛋白質，且該其他療法包含免疫療法、化學療法或檢查點調節劑。

條款 29. 如條款 28 之組合療法方法，其中，該其他療法包含抗 PD1 抗體、抗 CTLA-4 抗體或抗 PD1 抗體與抗 CTLA-4 抗體之組合。

條款 30. 一種分離核酸，其包含編碼 IL-12sc 蛋白質之序列，其中：該編碼 IL-12sc 蛋白質之序列包含 a)與 SEQ ID NO: 16 或 18 之核苷酸 1-984 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%或 78%一致性之連續核苷酸，b)與 SEQ ID NO: 16 或 18 之核苷酸 1027-1623 具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 81%一致性之連續核苷酸，及 c)編碼 a)與 b)之間的核苷酸

之連接子的核苷酸。

條款 31. 如條款 30 之核酸，其為 DNA。

條款 32. 如條款 30 之核酸，其為 RNA。

條款 33. 一種分離核酸，其包含編碼 IFNα 蛋白質之序列，其中：

該編碼 IFNα 蛋白質之序列與 SEQ ID NO: 21 或 23 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性。

條款 34. 如條款 33 之核酸，其為 DNA。

條款 35. 如條款 33 之核酸，其為 RNA。

條款 36. 一種用於治療或減小實體腫瘤之可能性之方法，其包含向有需要之個體投與條款 34 之 RNA，其中：

該個體進一步用編碼 IL-15 sushi 蛋白質、IFNα 蛋白質及 GM-CSF 蛋白質之其他 RNA 治療。

條款 37. 一種用於治療或減小實體腫瘤之可能性之方法，其包含向有需要之個體投與條款 35 之 RNA，其中：

該個體進一步用編碼 IL-15 sushi 蛋白質、IL-12sc 蛋白質及 GM-CSF 蛋白質之其他 RNA 治療。

條款 38. 一種生產編碼 IL-12sc 之 RNA 之方法，其包含將包含與啟動子可操作地連接之條款 32 之核酸之表現構築體與 RNA 聚合酶在容許轉錄條件下接觸。

條款 39. 一種生產編碼 IFNα 之 RNA 之方法，其包含將包含與啟動子可操作地連接之條款 35 之核酸之表現構築體與 RNA 聚合酶在容許轉錄條件下接觸。

條款 40. 一種套組，其包含條款 1 之組成物。

條款 41. 一種套組，其包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA、編碼 IFNα 蛋白質之 RNA 及編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA，其中該等 RNA 不在同一容器中。

條款 42. 如條款 41 之套組，其中，各 RNA 在獨立容器中。

條款 43. 如條款 40 至 42 中任一項之套組，其進一步包含用於治療或減小實體腫瘤之可能性之組成物或 RNA 之使用說明書。

【0243】 本說明書及例示性具體例不應視為限制性的。出於本說明書及所附申請專利範圍之目的，除非另外指示，否則表示量、百分比或比例，及說明書及申請專利範圍中所用之其他數值的所有數目均應理解為在所有情況下藉由術語「約」修飾，程度為其尚未如此修飾。因此，除非有相反指示，否則本說明書及所附申請專利範圍中所說明之數值參數為可視設法獲得之所需特性而變化的近似值。至少，且不試圖將均等論之應用限於申請專利範圍之範疇，各數值參數至少應根據所報導之有效數位之數目且藉由應用一般捨入技術來解釋。

【0244】 應注意，如在本說明書及所附申請專利範圍中所使用，除非明確地且肯定地限於一個指示物，否則單數形式「一(a/an)」與「該(the)」及任何字語之任何單數使用包括複數個指示物。如本文所使用，術語「包括」及其文法變體意欲為非限制性的，使得清單中之項之引述不排除可取代或添加至所列項之其他類似項。

實施例

【0245】 提供以下實施例以說明某些所揭示之具體例，且不應解釋為以任何方式限制本發明之範疇。

實施例 1 - 材料及方法

【0246】 **B16F10 腫瘤模型**：在參與研究之前，使 6 至 8 週齡及重量

在 17.0 與 20.9 g 之間的雌性 C57BL/6J 小鼠(Jackson Laboratory；Bar Harbor，ME)適應至少三天。小鼠自由獲取食物(Harlan 2916 嚙齒動物飼料，Massachusetts，USA)及無菌水，且在 22℃ ± 2℃及 55% ± 15%之相對濕度下以 12 小時光/暗循環圈養。B16F10 細胞獲自美國菌種保存中心(American Type Culture Collection；ATCC) (Manassas，Virginia USA) (目錄號 CRL-6475)，且在補充有 10%熱滅活胎牛血清(HI FBS) (Life technologies，目錄號 10082-147)之杜爾貝科改良伊格爾介質(Dulbecco's Modified Eagle's Medium；DMEM) (Life technologies，目錄號 11995)中在 5% CO2、37℃下培養。細胞使用 0.25%胰蛋白酶-EDTA (Life technologies，目錄號 25200-056)來收集，再懸浮於杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水(DPBS) (Life technologies，目錄號 14190-144)中，且以 0.5 × 10^6 個細胞/200 μl/小鼠皮下(SC)移植至雌性 C57BL/6J 小鼠之右側腹中。對於雙側腹腫瘤模型，在第 0 天，以 0.5 × 10^6 個 B16F10 細胞/200 μl/小鼠皮下(SC)移植至右側腹中，且以 0.25 × 10^6 個 B16F10 細胞/200 μl/小鼠 SC 移植至左側腹中。為了測試局部投與細胞介素 mRNA 是否能具有遠距離效果(參見圖 19)，在參與研究之前，使 6 至 8 週齡、重量在 17 與 24 g 之間的雌性 C57BL/6JOlaHsd 小鼠(Envigo，Rossdorf，Germany)適應至少六天。小鼠自由獲取食物(ssniff M-Z autoclavable Soest，Germany)及無菌水，且在 22℃ ± 2℃及 55% ± 10%之相對濕度下以 12 小時光/暗循環圈養。B16F10 細胞獲自美國菌種保存中心(ATCC® CRL-6475™)，且在 7.5% CO2、37℃下，培養在補充有 10%胎牛血清(FBS) (Biochrom，目錄號 S 0115)之 DMEM/高葡萄糖/GlutaMAX™ (Life technologies，目錄號 31966047)中。細胞使用 StemPro® Accutase®細胞分離試劑(Life technologies，目錄號 A1110501)來收集，再懸浮於杜爾貝科氏磷酸鹽緩衝鹽水(DPBS) (Life technologies，目錄號 14190-169)中，且以 0.3 ×

10^6 個細胞/100 μl/小鼠皮下(SC)移植至雌性 C57BL/6J 小鼠之右側刮毛側腹中。為了接種遠距離肺腫瘤，使用 B16F10_luc-gfp 細胞。此等細胞源於藉由用編碼螢光素酶及 GFP 之質體穩定轉染之 B16F10。B16F10_luc-gfp 細胞在與 B16F10 相同的條件下培養，僅向培養介質中添加 0.5 μg/mL 嘌呤黴素。在 SC 移植後一天，以 0.3 × 10^6 個細胞/200 μl B16F10_luc-gfp 細胞/小鼠經靜脈內(IV)注射至尾靜脈中。腫瘤內 mRNA 注射在 SC 接種腫瘤 10 至 14 天後開始。腫瘤生長藉由每 2 至 3 天測徑規量測來評定，且表述為使用以下式之垂直直徑的乘積：a2×b/2，其中 a<b。肺中之螢光素酶陽性腫瘤細胞之移植藉由在活體內生物發光成像使用 Xenogen IVIS 光譜成像系統(Caliper Life Sciences)來分析。L-螢光素(250 μl，1.6 mg；BD Biosciences)之水溶液經腹膜內注射。自活體動物發射之光子在 1 min 暴露時間後之 10 min 來定量。所關注區(ROI)定量為平均光亮度(光子 s^{-1} $cm^{-2}sr^{-1}$，由使用來自 Caliper Life Sciences 之 Living Image 軟體疊加在小鼠灰度相片上的按色彩縮放的影像表示)。對於絕對定量，生物發光信號視為總通量(photons s^{-1})。對於圖 20C 至圖 20G 及圖 21E 至圖 21I 中進行之研究，亦使用上文所描述之未接種肺癌轉移之 C57BL/6JOlaHsd 小鼠(Envigo，Rossdorf，Germany)模型。

【0247】 **CT26 腫瘤模型**：對於圖 2、圖 3、圖 7D 至圖 7F、圖 8、圖 9、圖 12D 及圖 21 中進行之研究，在參與研究之前，使 6 至 8 週齡、重量在 17 與 24 g 之間的雌性 Balb/c Rj 小鼠(Janvier，Genest-St.-Îsle，France)適應至少六天。小鼠自由獲取食物(ssniff M-Z autoclavable Soest，Germany)及無菌水，且在 22℃ ±2℃及 55%±10%之相對濕度下以 12 小時光/暗循環圈養。CT26 細胞獲自美國菌種保存中心(ATCC® CRL-2638™)，且在 5% CO2、37℃下在補充有 10%胎牛血清(FBS) (Biochrom，目錄號 S 0115)之洛

斯維·帕克紀念研究所介質(Roswell Park Memorial Institute medium；RPMI)/1640 介質/GlutaMAX™ (Life technologies，目錄號 61870-044)中培養。細胞使用 StemPro® Accutase®細胞分離試劑(Life technologies，目錄號 A1110501)來收集，再懸浮於 DPBS (Life technologies，目錄號 14190-169)中，且以 0.5 × 10^6 個細胞/100 μl/小鼠 SC 移植至雌性 Balb/c Rj 小鼠之右側刮毛側腹中。腫瘤內 RNA 注射在接種腫瘤 13 至 19 天後開始。腫瘤生長藉由每 2 至 3 天卡尺量測來評定，且表述為使用以下式之垂直直徑的乘積：a2×b/2，其中 b 為兩個直徑之較長者(a<b)。

【0248】 對於圖 6 及圖 7A 至圖 7C 中進行之研究，在參與研究之前，使 6 至 8 週齡及重量在 17.0 與 20.9 g 之間的雌性 BALB/c 小鼠 Jackson Laboratory；Bar Harbor，ME)適應至少三天。小鼠自由獲取食物(Harlan 2916 嚙齒動物飼料，Massachusetts，USA)及無菌水，且在溫度(22℃ ±2℃)、相對濕度(55% ± 15%)下以 12 小時光/暗循環圈養。CT26 細胞獲自 ATCC (Manassas，Virginia USA) (目錄號 CRL-2638)，且在 5% CO2、37℃下，在補充有 10% HI FBS (Life technologies，目錄號 10082-147)之 RPMI-1640 (Life technologies，目錄號 11875-093)中培養。細胞使用 0.25%胰蛋白酶-EDTA (Life technologies，目錄號 25200-056)來收集，再懸浮於 DPBS (Life technologies，目錄號 14190-144)中，且以 0.5 × 10^6 個細胞/200 μl/小鼠 SC 移植至 BALB/c 雌性小鼠之右側腹中。

【0249】 在除腫瘤生長以外之 CT26 腫瘤模型中，在所指示之血液中量測 gp70 反應性 CD8+ T 細胞。使用 EDTA 塗佈管獲取血液樣本。將 100 μL 血液轉移至 FACS 管，且添加含有以下之抗體混合物：T-選擇 H-2Ld MuLV gp70 四聚體-SPSYVYHQF-APC (MBL (TS-M-521-2)，4 μL/100 μL 血液)、抗 CD8a FITC (life technologies (MCD801)，1 μL/100 μL 血液))及抗 CD45

V500 (BD (561487)，1 μL/100 μL 血液))。在室溫下培育 20 min 後，添加血液溶解緩衝液(BD (349202)，300 μL/管)，且另外培育 6 min。接著，樣本用 PBS-EDTA 緩衝液洗滌兩次。FACS 樣本在 FACS Canto II 流式細胞儀上進行分析。

【0250】 **MC38 腫瘤模型**：在參與研究之前，使 6 至 8 週齡及重量在 17.0 與 20.9 g 之間的雌性 C57BL/6J 小鼠(Jackson Laboratory；Bar Harbor，ME)適應至少三天。小鼠自由獲取食物(Harlan 2916 嚙齒動物飼料，Massachusetts，USA)及無菌水，且在 22℃ ± 2℃及 55% ± 15%之相對濕度下以 12 小時光/暗循環圈養。MC38 細胞由 S.A.Rosenberg 博士(National Institute of Health，Bethesda，MD，USA)贈與。細胞株在 5% CO2、37℃下，在具有 L-麩醯胺酸(Gibco，目錄號 11875)之補充有 10% HI FBS (Gibco，目錄號 100082)之 RPMI-1640 中培養。細胞經收集，再懸浮於 DPBS (Gibco，目錄號 14190)中，且以 1 × 10^6 個細胞/200 μl/小鼠 SC 移植至雌性 C57BL/6J 小鼠之右側腹中。

【0251】 **A375 腫瘤模型**：在參與研究之前，使 6 至 8 週齡及重量在 17.0 與 20.9 g 之間的雌性嚴重組合免疫缺陷(SCID)小鼠(Jackson Laboratory；Bar Harbor，ME)適應至少三天。小鼠自由獲取食物(Harlan 2916 嚙齒動物飼料，Massachusetts，USA)、無菌水，且在 22℃ ± 2℃及 55% ± 15%之相對濕度下以 12 小時光/暗循環圈養。A375 細胞獲自 ATCC (Manassas，Virginia USA) (目錄號 CRL-1619)。細胞株在 5% CO2、37℃下，在補充有 10% HI FBS (Life technologies，目錄號 10082-147)之 DMEM (Life technologies，目錄號 11995)中培養。細胞使用 0.25%胰蛋白酶-EDTA (Life technologies，目錄號 25200-056)來收集，再懸浮於 DPBS (Life technologies，目錄號 14190-144)中，且將 3.0 × 10^6/100 μl PBS 與 100 μl BD 基質膠基質

(BD，目錄號 354234)混合，且 SC 移植至雌性 SCID 小鼠之右側腹中。

【0252】 KM12 (CRC)異種移植模型：在參與研究之前，使 10 週齡及重量在 17.3 與 21.9 g 之間的雌性 NOD.CB17-Prkdcscid/SCID 小鼠(Jackson Laboratory，Bar Harbor，ME)適應至少三天。小鼠自由獲取食物(Harlan 2916 嚙齒動物飼料，Massachusetts，USA)、無菌水，且在(22 ± 2℃)及相對濕度(55 ± 15%)下以 12 小時光/暗循環圈養。KM-12 細胞獲自美國國家癌症研究所(National Cancer Institute；NCI) (目錄號 507345)。細胞在補充有 10% HI FBS (Gibco，目錄號 10082)之具有 L-麩醯胺酸之 RPMI 介質 1640 (Gibco，目錄號 11875)中生長，且在 37℃及 5% CO2 下培育。細胞使用 0.25%胰蛋白酶-EDTA (Gibco，目錄號 25200)來收集，至懸浮於 DPBS (Gibco，目錄號 14190)中，且以各小鼠 5.0 × 106 個細胞/200 µl DPBS (具有 50%基質膠，BD，目錄號 356234)SC 移植至雌性 SCID 小鼠之右側腹中。

【0253】 RPMI8226 (骨髓瘤)異種移植模型：在參與研究之前，使 12 週齡及重量在 19.8 g 與 26.6 g 之間的雌性 NSG 小鼠(Jackson Laboratory，Bar Harbor，ME)適應至少三天。小鼠自由獲取食物(Harlan 2916 嚙齒動物飼料，Massachusetts，USA)、無菌水，且在(22 ± 2℃)及相對濕度(55 ± 15%)下以 12 小時光/暗循環圈養。RPMI8226 細胞獲自 ATCC (目錄號 CCL-155)。細胞在補充有 10% HI FBS (Gibco，目錄號 10082)之具有 L-麩醯胺酸之 RPMI 介質 1640 (Gibco，目錄號 11875)中生長，且在 37℃及 5% CO2 下培育。細胞使用 0.25%胰蛋白酶-EDTA (Gibco，目錄號 25200)來收集，再懸浮於 DPBS (Gibco，目錄號 14190)中，且以各小鼠 5.0 × 106 個細胞/200 µl DPBS (具有 50%基質膠，BD，目錄號 356234)SC 移植至雌性 NSG 小鼠之右側腹中。

【0254】 NCI-N87 (胃癌)異種移植模型：在參與研究之前，使 11 週齡及重量在 18.3 與 22.7 g 之間的雌性 NOD.CB17-Prkdcscid/SCID (Jackson

Laboratory，Bar Harbor，ME)適應至少三天。小鼠自由獲取食物(Harlan 2916 嚙齒動物飼料，Massachusetts，USA)、無菌水，且在(22 ± 2℃)及相對濕度(55 ± 15%)下以 12 小時光/暗循環圈養。NCI-N87 細胞獲自 ATCC (目錄號 CRL-5822)。細胞在補充有 10% HI FBS (Gibco，目錄號 10082)之具有 L-麩醯胺酸之 RPMI 介質 1640 (Gibco，目錄號 11875)中生長，且在 37℃及 5% CO2 下培育。細胞使用 0.25%胰蛋白酶-EDTA (Gibco，目錄號 25200)來收集，再懸浮於 DPBS (Gibco，目錄號 14190)中，且以各小鼠 3.0 × 106 個細胞/200 μl DPBS (具有 50%基質膠，BD，目錄號 356234)SC 移植至雌性 SCID 小鼠之右側腹中。

【0255】 NCI-H1975 (NSCLC)異種移植模型：在參與研究之前，使 10 週齡及重量在 18.8 g 與 26.0 g 之間的雌性 NSG 小鼠(Jackson Laboratory，Bar Harbor，ME)適應至少三天。小鼠自由獲取食物(Harlan 2916 嚙齒動物飼料，Massachusetts，USA)、無菌水，且在(22 ± 2℃)及相對濕度(55 ± 15%)下以 12 小時光/暗循環圈養。NCI-H1975 細胞獲自 ATCC (目錄號 CRL-5908)，且在 37℃及 5% CO2 下，在補充有 10% HI FBS (Gibco，目錄號 10082)之具有 L-麩醯胺酸之 RPMI 介質 1640(Gibco，目錄號 11875)中培養。細胞使用 0.25%胰蛋白酶-EDTA (Gibco，目錄號 25200)來收集，再懸浮於 DPBS (Gibco，目錄號 14190)中，且以各小鼠 5.0 × 106 個細胞/200 μl DPBS (具有 50%基質膠，BD，目錄號 356234)SC 移植至雌性 NSG 小鼠之右側腹中。

【0256】 **腫瘤再刺激**：雌性 C57BL/6J 小鼠植入如上文所描述之 B16F10 細胞。小鼠在第 11、13、15 及 17 天用具有 ModB 細胞介素 mRNA 混合物(IL-15sushi、IL-12sc、GM-CSF、IFNα)之 4 個腫瘤內注射(80 μg mRNA/20 μg/靶標)處理。在細胞介素 mRNA 處理後，8 隻小鼠為無腫瘤的。

在最後細胞介素 mRNA 處理四週後，用 0.5 × 10^6 個 B16F10 細胞/200 μl/小鼠藉由 SC 注射再刺激無腫瘤的小鼠，且監測腫瘤生長。

【0257】 **腫瘤監測：**用卡尺每週兩次量測腫瘤，直至最終犧牲。當腫瘤大小達至大致 2000 mm3]3 或存在動物健康問題(20%區域具有腫瘤潰瘍)時，將動物安樂死。腫瘤消退定義為 i)在研究結束時腫瘤體積<20 mm3，或 ii) $T^F/T^0 < 1$，其中 T^F 等於最終腫瘤體積，T^0 等於第一次腫瘤內 mRNA 注射之日的腫瘤體積。

【0258】 **mRNA 修飾 A (ModA)：**將編碼相關基因之合成 DNA 片段選殖至常用起始載體中，該載體包含：5'-UTR (在一些情況下，對應於 SEQ ID NO: 1)；3' UTR，其由稱為 F 及 I (在一些情況下，對應於 SEQ ID NO: 7)之兩個元件組成；及總計 110 個核苷酸之 poly(A)尾(A30-連接子-A70 結構；在一些情況下對應於 SEQ ID NO: 78)。質體 DNA 之線性化在 poly(dA:dT)之下游用 IIS 類限制酶進行，產生除 poly(dA:dT)以外不具有其他核苷酸之模板(參見 Holtkamp 等人，*Blood* 108(13):4009-172006 (2006))。將經線性化之質體 DNA 如先前所描述在活體外用 T7 RNA 聚合酶(Thermo Fisher) (參見 Grudzien-Nogalska E 等人，*Methods Mol Biol.* 969:55-72 (2013))在 7.5 mM ATP、CTP、UTP、GTP 及 6 mM D1、β-S-抗逆轉端帽類似物(β-S-ARCA，Cap0) (參見 Kuhn AN 等人，*Gene Ther.* 17(8):961-71 (2010))存在下轉錄 RNA 使用磁性粒子(參見 Berensmeier S. *Appl Microbiol Biotechnol.* 73(3):495-504 (2006))來純化，且 RNA 濃度及品質分別地以分光光度法評定及藉由毛細管凝膠電泳系統分析。

【0259】 **mRNA 修飾 B (ModB)**：將編碼相關基因之合成 DNA 片段選殖至常用起始載體中，該載體包含：5'-UTR (在一些情況下對應於菸草蝕刻病毒前導序列 TEV，SEQ ID NO: 3)；3' UTR，其由稱為 F 及 I (在一些情

況下對應於 SEQ ID NO: 7)之兩個元件組成；及總計 110 個核苷酸之 poly(A)尾(A30-連接子-A70 結構)。在如上文所描述質體 DNA 之線性化後，進行用 T7 RNA 聚合酶(Thermo Fisher)之活體外轉錄。此如對於 ModA 所描述一樣進行，除不向反應添加端帽結構及用 UTP 取代 N1-甲基-假尿苷三磷酸酯以外。接著，RNA 使用磁性粒子(*Berensmeier 2006*)來純化，且隨後 Cap1 結構使用可商購的系統基於 V 痘苗病毒加帽酶(NEB)及添加 mRNA 端帽 2'-O-甲基轉移酶(NEB)來進行酶引入。之後，將 RNA 藉由基於纖維素之層析進行進一步純化過程，以移除雙鏈 RNA 雜質(參見 Day PR 等人，*Phytopathology* 67:1393 (1977)；Morris TJ 等人，*Phytopathology* 69:854-858 (1979)；以及 Castillo A 等人，*Virol J.* 8:38 (2011))。RNA 濃度及品質分別地以分光光度法評定及藉由毛細管凝膠電泳系統分析。dsRNA 之存在以西北墨點分析(Northwestern dot-blot assay)使用 dsRNA 特異性 J2 mAb (English & Scientific Consulting)如 Karikó 等人，*Nucleic Acids Res.* 39(21):e142 (2011)中所描述來評定。

【0260】 **mRNA 密碼子最佳化**：蛋白質之編碼序列可影響蛋白質轉譯之效率以及準確度(參見 Bossi L 等人，*Nature.* 286(5769):123-7 (1980)及 Irwin 等人，*J Biol Chem.* 270(39):22801-6 (1995))。

【0261】 因此，各靶標之不同密碼子變體經設計及測試。各靶標之不同密碼子變體之設計使用來自 Life Technologies GmbH GeneArt® (Regensburg，Germany)之公開可獲得的軟體(參見 Raab D 等人，*Syst Synth Biol.* 4(3):215-25 (2010))及 Eurofins MWG Operon (Ebersberg，Germany)。另外，以人工地分開地編輯各密碼子進行密碼子最佳化。在最佳化過程期間維持類似於野生型序列之 GC 含量。

【0262】 構築體之評估及選擇藉由使用以下進行之活體外表現來測

定：(i) mRNA 脂質體轉染 HEK293T/17 細胞及(ii) mRNA 電穿孔 K562 細胞。

【0263】 將四萬(40,000)個 HEK293T/17 細胞(ATCC® CRL-11268™)接種在 96 孔盤(VWR International，目錄號 734-1794)平坦底部之含有 0.5% FBS (Biochrom，目錄號 S 0115)之 DMEM/高葡萄糖/GlutaMAX™ (Life technologies，目錄號31966047)中。將96孔盤中接種細胞之在37℃、7.5%CO2下培育 16 至 18 小時。貼壁 HEK293T/17 細胞用 RNA 使用 Lipofectamine Messenger MAX 試劑(Invitrogen，目錄號 LMRNA)根據製造商方案藉由以下來轉染：在不含 RNA 酶之 1.5 ml 安全鎖定管 biopur (Eppendorf，Germany，目錄號 0030121589)中添加 1.2 µl 轉染劑至 20 µl OptiMEM (Thermo Fisher，目錄號 31985070)；在第二管中，將所指示 RNA 添加至 20 µl OptiMEM。在培育 10 分鐘後，將含有 RNA 之管稀釋至含有 Lipofectamine Messenger MAX 之管中，且在向含有含 HEK293T/17 細胞層之 100 µl 介質之 96 孔盤之一個孔逐滴添加 10 µl RNA-脂質複合物之前，另外培育 5 分鐘。10 µl RNA-脂質複合物分別含有 5 ng、25 ng 及 100 ng 靶標 RNA。在添加另外 140 µl 新鮮介質(DMEM + 0.5% FBS)之前，將盤置放於培養箱中 3 h。將經轉染細胞培育 15 至 18 小時,且如本文所描述，收集上清液並藉由 ELISA 分析蛋白質含量。

【0264】 K562，一種源於慢性骨髓性白血病之人類細胞株(ATCC® CCL-243™)，在補充有 5% FBS 之 RPMI 1640 介質/GlutaMAX™ (Life technologies，目錄號 61870-044)中培養。如下在 96 孔盤系統中對 K562 進行電穿孔。細胞在 X-VIVO15 介質(龍沙，目錄號 BE02-060Q)中洗滌一次，且懸浮至 25 萬(250,000)個細胞/150 µl X-VIVO15 之最終濃度。在含有 5 ng、25 ng 或 100 ng RNA 之 96 孔盤之每孔中添加 150 µl 細胞懸浮液。將細胞及 RNA 混合，且在來自 Biorad 之 96 孔 Gene Pulser MX 細胞電穿孔系統(250

V，1 × 30 ms 脈衝)中進行電穿孔。緊隨電穿孔，將細胞轉移至具有新鮮介質不含抗生素之新培養盤中，且在 37℃下在培養箱中靜置 1 小時。將該介質更換為補充有 0.5% FCS 之新鮮 RPMI 1640 GlutaMAX，且培育 15 至 18 小時。如本文所描述，收集上清液且藉由 ELISA 分析蛋白質含量。

【0265】 蛋白質濃度藉由針對編碼細胞介素之 RNA 具有特異性之 ELISA 根據製造商方案來測定。(i)人類 IL-15 sushi/IL-15 sushi Rα 複合物 DuoSet ELISA，(ii)小鼠 IL-12sc DuoSet 發展系統(DY419-05)，(iii)小鼠 GM-CSF DuoSet ELISA 發展系統(DY415)，全部均獲自 RnD systems；及小鼠 IFNα ELISA 套組(TCM) (PBL assay science，42120-2)。

【0266】 對於各 mRNA 靶標，評價 wt-序列及不同密碼子最佳化變體之蛋白質表現。考慮自各自用三個不同修飾 RNA 之量測試之脂質體轉染 HEK293T/17 及電穿孔 K562 之兩個資料集，以用於選擇蛋白質編碼序列。若量測到與 WT 序列相比蛋白質表現提高至少 1.5 倍，則選擇為密碼子最佳化序列。若不為此情況，則選擇 WT 序列。對於所有構築體，EarI-限制性序列藉由使 DNA 識別序列(5'-CTCTTC-3')突變同時保留 WT 胺基酸來消除。

【0267】 **細胞株**：HEK293 (ATCC CRL-1573)細胞株，及人類黑色素瘤細胞株 A101D (ATCC CRL-7798)、A375(ATCC CRL-1619)、A2058 (ATCC CRL-11147)及 Hs294T (ATCC HTB-140)，均獲自 ATCC，且在補充有 10% FBS HI FBS (Life Technologies，目錄號 10082)之 DMEM (ThermoFisher Scientific，目錄號 11885-084) 中在 5% CO_2 之加濕環境、37℃下培養。

【0268】 **mRNA 轉染**：細胞使用 Lipofectamine MessengerMAX 試劑(Invitrogen，目錄號 LMRNA001)根據製造商方案來轉染。簡言之，對於各孔，0.3 μl 轉染劑用 5 μl Opti-MEM 介質(Life Technologies，目錄號 31985062)來稀釋，且在室溫下培育 10 min；mRNA 混合物用 Opti-MEM 介質(5 μl/孔)

來稀釋且與稀釋的 MessengerMax 試劑混合，在室溫下培育 5 min，並等分至 96 孔盤中。細胞在完全生長培養基中稀釋，且向轉染混合物添加 40,000 個細胞/孔。細胞在 37℃下在 CO_2 培養箱中培育 24 小時，接著收集介質且藉由 Meso Scale Discovery(MSD)分析來測定細胞介素濃度。

【0269】 **Meso Scale Discovery 分析**：細胞介素濃度使用 MSD 分析來測定：IL12p70 為 Proinflammatory Panel 1 (人類) MSD 套組(目錄號 N05049A-1)，GM-CSF 及 IL-15 sushi 為 Cytokine Panel 1 (人類) MSD 套組(目錄號 N05050A-1)，及 IFNα 為 Human IFN-α 2a 超敏感套組(目錄號 N05050A-1)。資料使用 MSD Discovery Workbench V.4.0.12 軟體及 GraphPad Prism V.6.00 軟體來分析。

【0270】 **PBMC 分離及處理**：周邊血液單核細胞(PBMC)藉由來自 leukopak (Research Blood Components)之密度梯度介質(Ficoll-Paque)來分離。在 96 孔盤之每孔中添加 600,000 個 PBMC。細胞用細胞介素混合物處理 24 小時，細胞培養基中之 IFNγ 產量使用人類 384-組織培養物 MSD 分析來量測。

【0271】 **量測 CD8 反應**：帶有 B16F10 腫瘤小鼠接受免疫 mRNA (IFNα、IL-15 sushi、GM-CSF 及 IL-12sc，ModB)或對照螢光素酶 mRNA (安慰劑)之單一腫瘤內注射。在腫瘤內 mRNA 注射七天後，對腫瘤進行切除，免疫螢光處理，且用 CD8 之抗體(灰色)進行染色。如圖 25 中所展示，CD8 細胞在細胞介素 mRNA 腫瘤內注射之後出現。

【0272】 **活體內研究之 mRNA 之製備**：藉由在水中混合相等量(微克)mRNA 以 2×期望劑量製備活體內研究之各別 mRNA 混合物。mRNA 混合物冷凍在-80℃下直至腫瘤內注射之日為止。在注射之日，對 mRNA 進行解凍，且與相等體積之 2×無菌林格氏溶液混合。所得 1× mRNA/林格氏溶

液用於腫瘤內注射。

【0273】 **基因表現分析**：A375 腫瘤在 RLT 緩衝液(Qiagen)中使用 Precellys 24 均質器(Bertin Instruments)來均質化。總 RNA 用 RNeasy-96 套組(Qiagen)之後用 DNA 酶處理之旋轉方案來分離。RNA 用不含核酸酶之水來溶離，且藉由紫外吸光度使用 NanoDrop 8000 (Thermo Scientific)來定量。cDNA 合成用高能力 RNA-cDNA 套組(Applied Biosystems)根據製造商建議來進行。即時 PCR 在 ViiA™7 (Applied Biosystems)上根據標準方案來進行。擴增使用 TaqMan 基因表現基本混合物(Applied Biosystems)及預定 Taqman 分析(Applied Biosystems)來進行。將基因表現標準化為內源性對照 GAPDH。比較 ddCT 方法用於評價基因表現。

表 3

基因	分析 ID	批號	螢光染料
ISG15	Hs01921425_s1	1548867	FAM
ISG54	Hs01922738_s1	1532771	FAM
Mx1	Hs00895608_m1	1539223	FAM
hGAPDH	4326317E	1311049	VIC

實施例 2 - 三種 mRNA 之組合在活體內減小腫瘤體積

【0274】 將編碼 GM-CSF、IL-2 及 IL-12sc 之修飾 mRNA 之混合物注射至帶有 B16F10 腫瘤小鼠中，且監測腫瘤生長至第 41 天。如圖 1 中所展示，腫瘤內注射編碼 GM-CSF、IL-2 及 IL-12sc 之具有 ModA 之三種 mRNA (SEQ ID NO: 32、38 及 56；圖 1A)之組合、或編碼 GM-CSF、IL-2 及 IL-12sc 之具有 ModB 之三種 mRNA (SEQ ID NO: 35、41 及 59；圖 1B)之組合，誘導 6/10 小鼠中之消退，而用編碼螢光素酶之對照 mRNA (ModA)處理的小鼠在 1/10 動物中展示腫瘤消退(圖 1C)。此等資料在類似設計之重複研究中確認(圖 1D 至圖 1G)。在重複實驗中，具有 ModA 或 ModB 之細胞介素 mRNA (GM-CSF、IL-2、IL-12sc)之混合物在 5/9 小鼠中產生腫瘤消退，而用呈 ModA

及 ModB 之對照 mRNA 處理分別地展示 2/9 及 0/9 的腫瘤消退。

【0275】 細胞介素 mRNA 處理之效果在 CT26 腫瘤中來評價。具有所建立 CT26 腫瘤之小鼠注射入編碼 GM-CSF、IL-2 及 IL-12sc 之分別呈 ModA 及 ModB 形式之細胞介素 mRNA 混合物。兩個對照組包括：i) mRNA 林格氏稀釋劑及 ii)編碼螢火蟲螢光素酶之 ModA mRNA。在第 19、21、24、26、28 及 31 天投與總共 6 次腫瘤內注射。如圖 2 中所展示，GM-CSF、IL-2 及 IL-12sc mRNA ModA (SEQ ID NO: 56、32 及 38；圖 2A)及 ModB (SEQ ID NO: 59、35 及 41；圖 2B)兩者分別地在 5/8 及 6/8 小鼠中產生腫瘤消退，而用呈 ModA 之對照 mRNA (圖 2C)或林格氏溶液(圖 2D)處理之腫瘤展示無腫瘤消退。

【0276】 在 CT26 腫瘤模型中，評價編碼 IL-15 sushi、GM-CSF 及 IL-12sc (ModB；SEQ ID NO: 53、59 及 41)與 IL-2、GM-CSF 及 IL-12sc (ModB；SEQ ID NO: 35、59 及 41)之細胞介素 mRNA 混合物的抗腫瘤活性。在腫瘤接種後第 13、15、18、20 及 22 天，腫瘤接受腫瘤內 mRNA 注射。如圖 3 中所展示，腫瘤內注射 IL-2 混合物(圖 3A)或 IL-15 sushi 混合物(圖 3B)分別在 5/10 或 11 帶有腫瘤動物中產生腫瘤消退(圖 3A 及圖 3B)，而在用螢光素酶 mRNA (ModB)注射之對照組中，未觀測到腫瘤消退(圖 3C)。

【0277】 在 B16F10 腫瘤模型中進一步評價 IL-2、IL-12sc 及 GM-CSF (圖 4A-ModA [SEQ ID NO: 32、38 及 56]，圖 4B-ModB [SEQ ID NO: 35、41 及 59])或 IL-15 sushi、IL-12sc 及 GM-CSF 或(圖 4C-ModA [SEQ ID NO: 50、38 及 56]，4D-ModB [SEQ ID NO: 53、41 及 59)之 mRNA 混合物的抗腫瘤活性。具有 B16F10 腫瘤之小鼠在第 11、13、15 及 17 天腫瘤內注射 mRNA。用編碼 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 之細胞介素 mRNA 混合物處理 B16F10 腫瘤分別在呈 ModA 及 ModB 之 3/8 及 4/8 小鼠中產生腫瘤消退。用 IL-2、

IL-12sc 及 GM-CSF 之 mRNA 混合物(ModA 或 ModB)處理腫瘤在 4/8 小鼠中具有腫瘤消退，而用編碼螢光素酶之 ModA 或 ModB mRNA 處理之小鼠中未指示腫瘤消退(圖 4E-ModA，圖 4F-ModB)。

實施例 3 - 四種 mRNA 之組合在活體內減小腫瘤體積

【0278】 接下來，吾人測試向細胞介素 mRNA 混合物添加第四種 mRNA 之效果。帶有 B16F10 腫瘤小鼠接受編碼以下之 ModB 細胞介素 mRNA 混合物之四個腫瘤內注射：i) GM-CSF、IL-2、IL-12sc (SEQ ID NO: 59、35 及 41；圖 5A)，ii) GM-CSF、IL-15 sushi、IL-12sc (SEQ ID NO: 59、53 及 41；圖 5B)及 iii) GM-CSF、IL-15 sushi、IL-12sc、IFNα (SEQ ID NO: 59、53、41 及 47；圖 5C)；且監測腫瘤生長至第 45 天。細胞介素 mRNA 混合物中之每一者在腫瘤內注射 GM-CSF、IL-2 及 IL-12sc 或 GM-CSF、IL-15 sushi 及 IL-12sc 之細胞介素 mRNA 混合物後具有抗腫瘤效果，其中 4/8 腫瘤消退；且 7/8 腫瘤在用 GM-CSF、IL-15 sushi、IL-12sc 及 IFNα 處理後消退。用對照 mRNA (ModB)處理之小鼠不呈現腫瘤消退(圖 5D)。

【0279】 在三個不同鼠類活體內腫瘤模型 CT26、B16F10 及 MC38 中檢查 GM-CSF、IL-2、IL-12sc 及 IFNα 之抗腫瘤活性。帶有腫瘤小鼠接受編碼 IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (SEQ ID NO: 35、41、59 及 47)之 ModB 細胞介素 mRNA 或編碼螢火蟲螢光素酶之對照 ModB mRNA 的 4 至 6 個腫瘤內注射。在各腫瘤模型中評定抗腫瘤活性。用此細胞介素 mRNA 組合處理之小鼠分別在 CT26 (圖 6A)、B16F10 (圖 6C)及 MC38 (圖 6E)模型中具有 4/8、7/8 及 5/5 腫瘤消退。在用螢光素酶 mRNA 處理之比較帶有腫瘤小鼠中未觀測到腫瘤消退(圖 6B [CT26]、圖 6D [B16F10]及圖 6F [MC38])。

【0280】 在 CT26 腫瘤模型中評價編碼 IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB，SEQ ID NO: 35、41、59 及 47)或 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF

及 IFNα (ModB，SEQ ID NO: 53、41、59 及 47)中之每一者之四組分細胞介素 mRNA 混合物的抗腫瘤活性。帶有腫瘤小鼠用 6 個腫瘤內注射處理，且監測腫瘤生長。用 IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (圖 7A)與 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα 兩者(圖 7B)處理分別有效地在 4/8 及 8/8 小鼠中誘導腫瘤消退，而用對照 mRNA (圖 7C)處理之小鼠中未觀測到腫瘤消退。此等資料在類似設計之重複研究(圖 7D 至圖 7F)中確認。

【0281】 進行 CT26 腫瘤模型中之研究，其中個別組分自 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB，SEQ ID NO: 53、41、59 及 47)之 mRNA 混合物系統地移除。CT26 腫瘤在接種後第 12、15、19 及 22 天注射細胞介素 mRNA。用編碼 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα 之 mRNA 之四個注射處理之腫瘤在所有 10 個治療腫瘤中誘導消退(圖 8A)。用以下之 ModB mRNA 混合物處理之腫瘤分別地產生 8/10、6/10、8/10、7/10 之腫瘤消退(圖 8B 至圖 8E)：i) IL-15 sushi、IL-12sc 及 IFNα，ii) IL-15 sushi、GM-CSF 及 IFNα，iii) IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα，iv) IL-15 sushi、IL-12sc 及 GM-CSF。用對照 mRNA (ModB)處理之腫瘤未展示腫瘤消退(圖 8F)。為了分析腫瘤生長動力學，計算各處理組直至 33 之平均腫瘤體積(圖 8G)。用 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα 之混合物處理之小鼠觀測到最小平均腫瘤體積，而在螢光素酶處理動物中觀測到最大平均腫瘤體積。繪製處理組中之每一者之至第 19 天的腫瘤生長壓制 T/C (基於平均腫瘤體積之腫瘤/對照) (圖 8H)。IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα 之四組分混合物呈現最大 T/C。

【0282】 類似於展示於圖 8 中之研究，進行將個別組分自 IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB；SEQ ID NO: 35、41、59 及 47)之 mRNA 混合物系統地移除的研究。CT26 腫瘤在第 19、21、23、26、28 及 30 天接

受 6 個腫瘤內 mRNA 注射。用 IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα 之細胞介素 mRNA 混合物之處理在 4/10 動物中產生腫瘤消退，在 4 隻動物中產生完成腫瘤消退，且在 40 天後在兩個個體中使疾病穩定(圖 9A)。用以下之 ModB 3-組分 mRNA 混合物處理之腫瘤分別地產生 2、3、3 及 4 個腫瘤之消退(圖 9B 至圖 9E)：i) IL-2、IL-12sc 及 IFNα，ii) IL-2、GM-CSF 及 IFNα，iii) IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα 及 iv) IL-12sc、GM-CSF 及 IL-2；用對照螢光素酶 mRNA 處理之 CT26 腫瘤展示無腫瘤消退(圖 9F)。

【0283】 為了分析腫瘤生長動力學，計算各處理組直至 36 天之平均腫瘤體積。在用 IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα 之混合物處理之小鼠中觀測到最小平均腫瘤體積，而在螢光素酶處理之動物中觀測到最大平均腫瘤體積(圖 10A)。繪製處理組中之每一者至 30 天之腫瘤生長壓制 T/C (基於平均腫瘤體積之腫瘤/對照) (圖 10B)。IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα 之四組分混合物呈現最大 T/C。

【0284】 圖 9 中之由不同細胞介素 mRNA 混合物之抗腫瘤反應進一步如下進行分析：計算六個處理組中之每一者中之所有小鼠的腫瘤體積改變(ΔV)，該腫瘤體積改變如藉由實驗結束或終止時(V_t)之量測與實驗開始時(V_b)之量測之間的腫瘤體積差異($\Delta V = V_t - V_b$)所定義，該等小鼠包括用 4 組分細胞介素 mRNA 混合物(IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα)處理的小鼠、用缺少四種細胞介素中之一者之 3 組分混合物處理的小鼠及用對照螢光素酶 mRNA 處理的小鼠。計算對照螢光素酶組之修整資料(移除初始資料之上下 10%)對於腫瘤體積改變的平均(μ)及標準差(σ)，且此修整資料之 Shapiro-Wilk 常態測試展示其大致遵循常態分佈。接著，計算來自所有處理組之各個別小鼠之腫瘤體積改變資料的 Z 分值($Z = (\Delta V - \mu)/\sigma$)。計算各腫瘤體積改變值與對照組之修整平均之間的比率(R) ($R = \Delta V/\mu$)。鑒於定義，吾

人將 Z 分值視為「腫瘤體積減少之顯著性」，及 R 視為「腫瘤體積減少之程度」。為了鑑別展示顯著小於對照螢光素酶組之腫瘤體積增加(換言之，與對照組相比「顯著腫瘤減少」)之小鼠，應用 Z <= -1.645 (p(Z <= -1.645) = 0.05)及 R <= 0.15 的截止值。結果展示，各處理組具有顯著地小於對照組之腫瘤體積增加之小鼠數目如下：i) IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB)之細胞介素 mRNA 混合物為 6/8 小鼠，ii) IL-2、GM-CSF 及 IFNα (ModB)為 2/8 小鼠，iii) IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα 與 IL-2、IL-12sc 及 IFNα 為 3/8，及 iv)用 IL-2、IL-12sc 及 GM-CSF (ModB)之細胞介素 mRNA 混合物處理的為 4/8 小鼠(圖 11)。

【0285】 雌性 C57BL/6J 小鼠如上文所描述植入 B16F10 細胞。小鼠在第 11、15、19 及 23 天用 ModB 細胞介素 mRNA 混合物(IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF、IFNα)或對照螢光素酶 mRNA 的 4 個腫瘤內注射(8 μg mRNA/2 μg/靶標)處理。用細胞介素 mRNA 之 4 組分混合物處理在 6/10 處理小鼠中產生腫瘤排斥。參見圖 24B。相比而言，在用單一 mRNA 處理之任一組中未觀測到無腫瘤的小鼠(圖 24C 至圖 24F)。IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF、IFNα 之組合引起總存活率增加，其中在第 70 天 60%之小鼠無腫瘤；而用單一細胞介素 mRNA 處理之小鼠之所有腫瘤進行至動物需要安樂死的階段(圖 24G)。螢光素酶對照展示於圖 24A 中。

實施例 4 - 細胞介素 mRNA 保護免於腫瘤再刺激

【0286】 為了評價細胞介素 mRNA 混合物對於發展免疫記憶之效果，進行再刺激實驗。簡言之，帶有 B16F10 腫瘤小鼠用 IL-15sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (Mod B；SEQ ID NO: 53、41、59 及 47)之細胞介素 mRNA 混合物處理。一部分細胞介素 mRNA 處理 B16F10 腫瘤完全消退，從而產生無腫瘤的動物。接著，此等無腫瘤的動物用 B16F10 細胞再刺激作為評定

自適應免疫記憶之方法，且 9 隻原生小鼠植入 B16F10 腫瘤細胞作為腫瘤移植之陽性對照(圖 12A)。所有 9 隻移植有 B16F10 細胞之原生小鼠均發展腫瘤，而所有八隻無腫瘤小鼠均排斥 B16F10 細胞且不呈現 B16F10 腫瘤生長(圖 12B)。一部分先前用細胞介素 mRNA 處理之小鼠在腫瘤之初始位點處發展局部白斑病(圖 12C)。此實驗基本上經重複，且結果展示於圖 33 中。

【0287】 為了評價細胞介素 mRNA 混合物對於發展免疫記憶之效果，使用 CT26 腫瘤模型進行再刺激實驗。因此，帶有 CT26 腫瘤小鼠用 IL-15sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (Mod B；SEQ ID NO: 53、41、59 及 47)之細胞介素 mRNA 混合物處理。一部分細胞介素 mRNA 處理 CT26 腫瘤完全消退，從而產生無腫瘤的動物。接著，三個無腫瘤的動物用 CT26 腫瘤細胞再刺激，且接著三個無腫瘤的動物用其中基因剔除 gp70 抗原決定基(CT26-Δgp70)的 CT26 腫瘤細胞再刺激。分別地 9 及 10 隻原生小鼠植入有 CT26 腫瘤細胞及作為腫瘤移植之陽性對照的 CT26-Δgp70。在腫瘤接種後第 21 天，移植有 CT26 腫瘤細胞之 8/9 原生小鼠發展腫瘤，且移植有 CT26-Δgp70 腫瘤細胞之所有 10 隻原生小鼠均發展腫瘤，而各組中之所有三隻無腫瘤小鼠均排斥 CT26 及 CT26-Δgp70 細胞，且分別地不呈現 CT26 腫瘤及 CT26-Δgp70 之生長(圖 12D)。此實驗展示，CT26 腫瘤模型中之細胞介素 mRNA 注射後免疫記憶不限於針對免疫顯性抗原決定基 gp70 具有特異性之 T 細胞。

實施例 5 - 細胞介素 mRNA 之全身性抗腫瘤活性

【0288】 為了評價局部腫瘤內細胞介素 mRNA 發揮全身性抗腫瘤反應之能力，小鼠在左及右側腹上移植 B16F10 腫瘤細胞(圖 13A)。帶有雙側 B16F10 腫瘤之小鼠接受編碼螢光素酶之對照 mRNA 或編碼 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB；SEQ ID NO: 53、41、59 及 47)之細胞介

素 mRNA 混合物的四個腫瘤內注射。右側腫瘤注射三個不同劑量(80 μg、8 μg 及 0.8 μg mRNA，其對應於 20 μg、2 μg 及 0.2 μg mRNA/靶標)下之 mRNA，而左側腹上之腫瘤未經處理。在注射(圖 13B)及未注射(圖 13C)腫瘤兩者中均觀測到劑量依賴性抗腫瘤活性，其中腫瘤生長抑制範圍介於未注射腫瘤中之 88%至注射腫瘤中之 96%。用細胞介素 mRNA 處理之組與用螢光素酶對照 mRNA (圖 13D)處理之組相比增加中值存活率。

【0289】 為了進一步評價局部腫瘤內細胞介素 mRNA 發揮全身性抗腫瘤反應之能力，小鼠在右側腹上移植 B16F10 腫瘤細胞，且接受表現螢光素酶之 B16F10 細胞之 IV 注射以在肺中誘導腫瘤(圖 19A)。在 SC 腫瘤植入後第 11、14 及 18 天，帶有 B16F10 腫瘤之小鼠接受將 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB；SEQ ID NO: 53、41、59 及 47)之細胞介素 mRNA 混合物總計三個腫瘤內注射至僅側腹腫瘤中，而肺中之腫瘤未經處理。對照組接受等量之不含任何編碼序列之對照 mRNA 的腫瘤內注射。在第 20 天犧牲小鼠以用於端點分析，此時取出肺且稱重。圖 19B 展示四個動物之例示性生物發光量測及因此取出以觀察暗腫瘤節點之肺的圖像。SC 腫瘤之腫瘤生長強烈地受注射細胞介素 mRNA 混合物抑制，而注射有對照 mRNA 之腫瘤如圖 19C 中所描繪漸進地生長，該圖展示各組中 15 隻小鼠之平均腫瘤體積。當與用對照 mRNA 處理之動物相比時，肺腫瘤生長在於 SC 腫瘤中接受腫瘤內細胞介素 mRNA 注射之動物中受到抑制；圖 19D 展示每組所有 15 隻動物在第 20 天之生物發光量測總通量分析，其與腫瘤負荷相關，此係歸因於表現螢光素酶之腫瘤細胞；線指示中值，且星號指示藉由 T-測試分析之 $p<0.05$。另外，用細胞介素 mRNA 處理之動物之肺已顯著地較小重量(圖 19E，線指示中值)。用對照 RNA 處理之動物肺重量較高係由於較高腫瘤負荷所致。

實施例 6 - 人類細胞介素 mRNA

【0290】 為了評價人類細胞介素 mRNA 之活體外表現，將編碼人類細胞介素 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b (SEQ ID NO: 26、18、29 及 23) (ModB)之 mRNA 混合物轉染至 HEK293 細胞株以及四個黑色素瘤腫瘤細胞株(A375、A101D、A2058 及 Hs294T)中(圖 14A)。在五個人類細胞株組中，細胞介素 mRNA 混合物呈現劑量依賴性表現及分泌(圖 14B 至圖 14F)。

【0291】 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b 之人類 mRNA 混合物之藥效動力學效果用人類周邊血液單核細胞(PBMC)在活體外來評價。簡而言之，將 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b (ModB)之人類細胞介素 mRNA 混合物，或編碼 IL-12sc、IFNα2b、IL-15 sushi 或 GM-CSF (ModB)之個別細胞介素 mRNA 轉染在 HEK293 細胞中，且在 24 小時時收集條件培養基，稀釋且添加至人類 PBMC (圖 15A)。用 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b 之細胞介素 mRNA 混合物處理之 6 個供體的中值 IFNγ 位準為 5623 pg/mL，而用 IL-12sc、IFNα2b、IL-15 sushi 或 GM-CSF 之個別細胞介素 mRNA 的處理分別地誘導 534、67、17 及 4 pg/mL 的中值 IFNγ 位準(圖 15B)。

【0292】 在 A375 人類黑色素瘤異種移植中監測 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b (ModB)與 IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b (ModB)之人類細胞介素 mRNA 混合物的活體內表現。帶有腫瘤小鼠接受細胞介素 mRNA 之單一注射，且在 mRNA 注射後 2 小時、4 小時、8 小時、24 小時、48 小時及 72 小時時收集腫瘤樣本。製備腫瘤分解物，且評價個別人類細胞介素 IFNα2b (圖 16A)、IL-2 (圖 16B)、IL-12sc (圖 16C)、IL-15 sushi (圖 16D)、GM-CSF (圖 16E)之表現。

【0293】 個別細胞介素中之每一者觀測到時間依賴性表現，其中IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b (表 4)與 IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b (表 5)之混合物之 2 小時與 8 小時之間出現最大濃度(Cmax)。

表 4：IL-15 sushi 混合物之藥物代謝動力學結果

腫瘤	GM-CSF	IFNα2b	IL-12sc	IL-15sushi
$t_{1/2}$ (小時)	12.4	9.59	15.2	10.2
Tmax (小時)	4	4	8	4
Cmax (pg/mg)	1591	4862	3767	2639

表 5：IL-2 混合物之藥物代謝動力學結果

腫瘤	GM-CSF	IFNα2b	IL-12sc	IL-2
$t_{1/2}$ (小時)	14.8	10.2	15.5	12.8
Tmax (小時)	2	2	8	2
Cmax (pg/mg)	2487	10685	4961	4274

【0294】 在 A375 腫瘤中在 mRNA 注射 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b (ModB)與 IL-2、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα2b (ModB)之細胞介素 mRNA 混合物後 2 h、4 h、8 h、24 h、48 h 及 72 h，監測人類干擾素 α 基因 ISG15、ISG54 及 MX1 之誘導作為藥物效應動力學標記。與對照處理之腫瘤相比，用細胞介素 mRNA 處理之 A375 腫瘤展示大於 100 倍的 ISG15 (圖 17A)、ISG54 (圖 17B)及 MX1 (圖 17C)的誘導，其中峰值誘導發生在腫瘤內 mRNA 注射 8 小時後。

實施例 7 - 干擾素效果

【0295】 帶有 B16F10 腫瘤小鼠接受編碼以下之 ModA (「標準」)細胞介素 mRNA 之腫瘤內注射：IL-2、Flt3 配位體(FLT3L)、41BBL (亦稱為 CD137L 或腫瘤壞死因子超家族成員 9)及 CD27L-CD40L (此包含 CD27L (亦稱為 CD70)之可溶域與 CD40L 之融合蛋白質，CD27L 及 CD40L 兩者由

CD27L 或 CD40L 之全部均由 GS-連接子序列 (圖 18A，SEQ ID NO: 32、62、68 及 74)分隔之三個可溶域組成；或接受編碼 IL-2、FLT3L、41BBL 及 CD27L-CD40L (圖 18B、SEQ ID NO: 35、65、71 及 77)之 ModB (「修飾」) 細胞介素 mRNA 的腫瘤內注射。另外，分別地將編碼 IFNα (SEQ ID NO: 44) 之 ModA mRNA 或編碼 IFNα (SEQ ID NO: 47)之 ModB mRNA 添加至 ModA 或 ModB mRNA 混合物。（圖 18D 及圖 18E）評定抗腫瘤活性。

【0296】 用此 ModA mRNA 組合處理之小鼠在不含 IFNα 之情況下具有 4/9 小鼠無腫瘤(圖 18B)，及含 IFNα 之情況下具有 3/9 小鼠無腫瘤(圖 18D)。因此，當 mRNA 以 ModA 形式給藥時，用 IFNα mRNA 之處理似乎不增加對細胞介素之反應。

【0297】 相比之下，用 ModB mRNA 組合處理之小鼠在不含 IFNα 之情況下具有 1/9 小鼠無腫瘤(圖 18C)，且在含 IFNα 之情況下具有 7/9 小鼠無腫瘤(圖 18E)。因此，當 mRNA 以 ModB 形式給藥時，用 IFNα mRNA 之處理增加對於細胞介素之混合物的反應。

實施例 8 - 與抗體組合之細胞介素 mRNA

【0298】 為了評價與全身性投與抗體組合之腫瘤內注射細胞介素 mRNA 之效果，小鼠在左及右側腹兩者上移植 B16F10 或 MC38 腫瘤細胞。小鼠在第 11、15、19、23 天接受用 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB；SEQ ID NO: 53、41、59 及 47)之細胞介素 mRNA 混合物至僅側腹腫瘤中之一者中的四個腫瘤內注射，而使其他側腹腫瘤未經處理。小鼠在第 10、13、16、19、22、25 天亦接受腹膜內注射抗 PD1 抗體(大鼠 IgG2a 抗小鼠 PD-1 純系 RMP1-14 之 Sanofi 鼠化型式，5 mg/kg)。分組如下：1) 對照 mRNA (80 μg 總 mRNA；在 1.6 mg/mL 下 50 μL 腫瘤內注射)+對照同型抗體(純系 MOPC-21 (BioLegend)；5 mg/kg)；2)對照 mRNA+抗 PD1 抗體；

3)細胞介素 mRNA+對照同型抗體；以及 4)細胞介素 mRNA+抗 PD1。在 B16F10 (圖 20A)及 MC38 (圖 20B)腫瘤模型兩者中監測總存活率。在兩個腫瘤模型中，用細胞介素 mRNA 與抗 PD-1 處理之組合觀測到最高總存活率，其中 60%之帶有 B16F10 小鼠及 80%之帶有 MC38 小鼠在研究結束時無腫瘤。在 B16F10 腫瘤模型中，10%之單獨用抗 PD-1 或細胞介素 mRNA 處理之小鼠無腫瘤；而在 MC38 模型中，40%之用抗 PD-1 處理之小鼠及 30%之單獨用細胞介素處理之小鼠無腫瘤。結果指示與細胞介素 mRNA 與 PD-1 組合相關聯的強力抗腫瘤活性。

【0299】 為了進一步評價與 PD-1 抗體組合之局部腫瘤內細胞介素 mRNA 發揮全身性抗腫瘤反應之能力，小鼠在右側腹上移植 B16F10 腫瘤細胞，且在一天後接受 IV 注射表現螢光素酶之 B16F10 細胞以誘導肺癌轉移。在 IV 腫瘤植入後第 11、14 及 17 天，帶有 B16F10 腫瘤小鼠接受用 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB；SEQ ID NO: 53、41、59 及 47)之細胞介素 mRNA 混合物僅至側腹腫瘤中的總計三個腫瘤內注射，而肺中之腫瘤未經處理。在同一天，小鼠亦接受腹膜內(IP)注射 PD-1 抗體(大鼠 IgG2a 抗小鼠 PD-1 純系 RMP1-14 之 Sanofi 鼠化型式，10 mg/kg)。分組如下：1)對照 mRNA (40 μg 總 mRNA；50 μL 腫瘤內注射之對照同型抗體(純系 MOPC-21 (BioLegend)；10 mg/kg) (圖 20C)；2)對照 mRNA+抗 PD1 抗體(圖 20D)；3)細胞介素 mRNA+對照同型抗體(圖 20E)；以及 4)細胞介素 mRNA+抗 PD1 (圖 20F)。監測 SC 腫瘤之腫瘤生長(圖 20C 至圖 20F)以及存活率(圖 20G)。此模型中之總存活率藉由腫瘤負荷來測定，此係歸因於 SC 腫瘤以及肺假癌轉移腫瘤(此圖中未展示)；在一些小鼠中，排斥 SC 腫瘤，而肺癌轉移漸進地生長。細胞介素 mRNA 與抗 PD-1 處理之組合中觀測到最高總存活率。6-7%之單獨用細胞介素 mRNA 處理之小鼠無腫瘤，而接受

單獨抗 PD-1 或對照 mRNA+同型抗體之小鼠在第 22 天歸因於高腫瘤負荷而全部犧牲。結果指示，在此具有肺假癌轉移之 B16F10 腫瘤模型中與細胞介素 mRNA 與 PD-1 組合相關聯的強力抗腫瘤活性，而單獨抗 PD-1 抗體不展示任何抗腫瘤活性。

【0300】 為了進一步評價與全身性投與抗體組合之腫瘤內注射細胞介素 mRNA 之效果，小鼠在右側腹上移植 CT26 腫瘤細胞。小鼠在腫瘤接種後第 11、14、18 及 21 天接受 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB；SEQ ID NO: 53、41、59 及 47)之細胞介素 mRNA 混合物的四個腫瘤內注射。在同一天，小鼠亦接受腹膜內(IP)注射抗 CTLA-4 抗體(100 μg/200 μL/小鼠；來自 InVivoMAb 之純系 9H10)或同型對照抗體(100 μg/200 μL/小鼠；來自 BioXCell 之亞美尼亞倉鼠 IgG)。分組如下：1)細胞介素 mRNA+抗 CTLA-4 抗體(圖 21A)；2)細胞介素 mRNA+同型對照抗體(圖 21B)；3)對照 mRNA+抗 CTLA-4 抗體(圖 21C)及 4)對照 mRNA+同型對照抗體(圖 21D)。腫瘤內細胞介素 mRNA 與 IP 注射抗 CTLA-4 之組合療法產生最強抗腫瘤活性，其中在腫瘤接種後第 55 天 12/16 小鼠為無腫瘤小鼠(圖 21A)。用細胞介素 mRNA+同型對照抗體(圖 21B)或對照 mRNA+抗 CTLA-4 抗體(圖 21C)之處理誘導較低抗腫瘤活性，其中分別地在研究結束時為 5 及 7 隻無腫瘤小鼠。相比而言，在接受對照 mRNA+同型對照抗體(圖 21D)之組中，在研究結束時僅保持一隻無腫瘤小鼠。

【0301】 為了進一步評價與抗 CTLA-4 抗體組合之腫瘤內注射細胞介素 mRNA 之效果，小鼠在右側腹上移植 B16F10 腫瘤細胞。小鼠在腫瘤接種後第 13、17 及 20 天接受 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB；SEQ ID NO: 53、41、59 及 47)之細胞介素 mRNA 混合物的三個腫瘤內注射。在腫瘤接種後第 13、17、20 及 24 天，小鼠亦接受腹膜內(IP)注射抗 CTLA-4

抗體(100 μg/200 μL/小鼠；來自 InVivoMAb 之純系 9H10)或同型對照抗體(100 μg/200 μL/小鼠；來自 BioXCell 之亞美尼亞倉鼠 IgG)。監測 SC 腫瘤之腫瘤生長以及存活率。分組如下：1)細胞介素 mRNA+抗 CTLA-4 抗體(圖 21 E)；2)細胞介素 mRNA+同型對照抗體(圖 21F)；3)對照 mRNA+抗 CTLA-4 抗體(圖 21G)及 4)對照 mRNA+同型對照抗體(圖 21H)。腫瘤內細胞介素 mRNA 與 IP 注射抗 CTLA-4 之組合療法產生最強抗腫瘤活性，其中在腫瘤接種後第 60 天 6/9 小鼠為無腫瘤小鼠(圖 21E)。用細胞介素 mRNA+同型對照抗體(圖 21F)之處理誘導較低抗腫瘤活性，其中 2/9 小鼠為無腫瘤小鼠。相比而言，在接受對照 mRNA+抗 CTLA-4 抗體(圖 21G)或對照 mRNA+同型對照抗體(圖 21H)之兩個組中，在研究結束時未保持有無腫瘤小鼠。百分比存活率描繪於圖 21I 中，展示細胞介素 mRNA 與抗 CTLA-4 處理之組合之最高總存活率，其中在研究結束(第 70 天)時 67%之小鼠帶有腫瘤，而 33%之單獨用細胞介素 mRNA 處理之小鼠無腫瘤。結果指示在此 B16F10 腫瘤模型中與單獨細胞介素 mRNA 及細胞介素 mRNA 與抗 CTLA-4 抗體相關聯的強力抗腫瘤活性，其中單獨抗 CTLA-4 抗體不展示任何抗腫瘤活性。

實施例 9 - 在多種癌症類型中之 mRNA 細胞介素注射

【0302】 為了評價在各種癌症類型中腫瘤內注射細胞介素 mRNA 之效果，如實施例 1 中所描述測試五種異種移植小鼠模型：KM12 (CRC)、RPMI8226 (骨髓瘤)、NCI-N87 (胃癌)、A375 (黑色素瘤)及 NCI-H1975 (NSCLC)。帶有 KM12 (CRC)、RPMI8226 (骨髓瘤)、NCI-N87 (胃癌)、A375 (黑色素瘤)及 NCI-H1975 (NSCLC)腫瘤之小鼠接受 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB；SEQ ID NO: 26、18、29 及 23)之 8 μg (2 μg/靶標)人類細胞介素 mRNA 混合物的單一腫瘤內注射，且在 24 小時評定腫瘤中之所編碼細胞介素。偵測所有五種異種移植模型中之 IL-15 sushi (圖 22D)、

IL-12sc (圖 22A)、GM-CSF (圖 22C)及 IFNα (圖 22B)之 4 種細胞介素中之每一者之表現，其中最高細胞介素位準在 NCI-H1975 中觀測到，其後為 A375、NCI-N87、RPMI8226 及 KM12。

實施例 10 - 細胞介素在腫瘤內 mRNA 細胞介素注射後之劑量依賴性血清表現

【0303】 不同腫瘤內 mRNA 劑量對於所編碼細胞介素之表現之效果在右側腹上移植單一 A375 腫瘤之小鼠血清中檢查。小鼠接受單一腫瘤內注射人類 IL-15 sushi、IL-12sc、GM-CSF 及 IFNα (ModB；SEQ ID NO: 26、18、29 及 23)之細胞介素 mRNA 混合物。在腫瘤內 mRNA 注射後 6 小時，收集血清，且藉由 Meso Scale Discovery 分析來分析細胞介素表現。在 80 μg (20 μg)之最高劑量至 0.0256 μg (0.0064 μg)之最低劑量之血清中觀測編碼細胞介素之 mRNA 中之每一者之劑量依賴性表現。結果展示於圖 23A 至圖 23D 中。

實施例 11 - 細胞介素 mRNA 引起 gp70+ CD8 T 細胞之擴增

【0304】 在一個側腹上帶有單一 CT26 腫瘤之小鼠接受 IL-15 sushi、GM-CSF、IFNα 及 IL-12sc (ModB；SEQ ID NO: 53、41、59 及 47)之細胞介素 mRNA 混合物之四個腫瘤內注射。在第一次腫瘤內 mRNA 投與後 13 天收集血液，且針對 gp70 腫瘤抗原具有特異性之 T 細胞藉由流式細胞測量術定量。與接受對照 RNA 之小鼠相比，血液中之針對 gp70 腫瘤抗原具有特異性之 T 細胞之頻率在腫瘤內注射 mRNA 細胞介素後的小鼠中急劇增加。

實施例 12 - 細胞介素 mRNA 誘導多種促炎性路徑且增加處理及未處理腫瘤兩者中之免疫浸潤。

【0305】 在左及右側腹上帶有 B16F10 腫瘤之小鼠接受至右側腫瘤中之單一腫瘤內注射 80 μg mRNA (20 μg/靶標)，其以 0.5 × 10^6 個細胞開始

(經處理的)，而以 0.25 × 10^6 個細胞開始之腫瘤保持未處理。在腫瘤內注射 mRNA 後七天，收集兩個腫瘤，且分離 RNA 並將其進行 RNA 定序分析。如圖 27A 至圖 27C 中所展示，用 IL-15 sushi、GM-CSF、IFNα 及 IL-12sc (SEQ ID NO: 59、53、41 及 47)之細胞介素 mRNA 混合物之處理上調多種促炎性路徑，包括一系列 IFNγ 反應基因。促炎性/IFNγ 相關路徑之上調存在於經處理及未處理腫瘤兩者中，從而支撐局部腫瘤內處理具有全身性免疫調節效果的概念。

【0306】 對 3298 基因(其在細胞介素 mRNA 處理與對照之間差異表現(1699 上調及 1599 下調))於注射側腹中及 4973 基因(2546 上調及 2427 下調)於未注射側腹中進行因果網狀分析(Ingenuity pathway analysis 工具之一部分)，以鑑別可闡明所觀測之基因表現改變的信號傳導路徑的改變。計算 Z 分值以指示路徑之改變，其中記分之正負號指示改變之方向(正號表明活化，而負號表明抑制)。

【0307】 對於由 IFNG 調節(295 上調及 33 下調)之 328 基因之表現在對照及細胞介素 mRNA 處理樣本中在注射及未注射腫瘤兩者中進行層級聚類。樣本中之各基因之表現進行 z 分值標準化。類似性度量係基於皮爾森相關係數(Pearson's correlation coefficient)，且完全連接用於產生樹枝狀圖。參見**表 6**。

【0308】 浸潤免疫細胞之相對豐度藉由計算免疫細胞類型特異性基因標籤之平均表現來測定

【0309】 表6

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
ABI1	活化	1.6776	0.0073	0.0995	1.5218	0.0354	0.1551
ACOD1	活化	31.6293	3.9652E-06	0.0024	6.1017	0.0096	0.0911
ADGRG2	活化	1.8174	0.0248	0.2076	1.3902	0.2293	0.4662
ADORA2B	活化	2.9657	0.0044	0.0752	1.4261	0.352	0.6138
AIF1	活化	6.0406	0.0005	0.0201	4.7598	0.0032	0.057
AIM2	活化	9.9707	0.000085324	0.0086	3.4835	0.0276	0.1361
ANGPTL4	活化	2.0707	0.0293	0.2265	2.0904	0.0368	0.1586
APOL6	活化	10.3994	0.0017	0.0418	10.1341	0.0031	0.0564
APP	活化	2.0312	0.0006	0.0238	2.2382	0.0003	0.0276
ARFGAP3	活化	1.6535	0.0146	0.1517	1.0201	0.9237	1
ASS1	活化	3.5414	0.0084	0.1093	-1.0202	0.9668	1
ATF3	活化	5.5284	0.0006	0.0231	-1.1007	0.8409	1
B2M	活化	4.7005	0.000092097	0.0089	2.7946	0.0085	0.0859
BACH1	活化	2.2944	0.0098	0.1179	1.3281	0.3821	0.6482
BATF2	活化	4.0479	0.0211	0.1885	1.6468	0.4201	0.6889
BCL2L11	活化	4.2973	0.0057	0.0868	1.1465	0.7946	1
BCL3	活化	4.4411	0.0167	0.1639	2.5676	0.1413	0.3455
BLNK	活化	4.2753	0.0003	0.0158	3.2008	0.0044	0.0643
BST1	活化	16.9081	1.3371E-06	0.0016	6.6164	0.0007	0.0334
BTG1	活化	3.5307	0.0001	0.0102	-1.1775	0.5968	0.8607

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
C1QA	活化	5.3999	0.0029	0.0588	1.3506	0.5911	0.8558
C1QB	活化	5.955	0.0104	0.1219	3.531	0.0786	0.2408
C1QC	活化	6.2282	0.0009	0.0307	2.7013	0.0707	0.2284
C2	活化	2.2866	0.0367	0.2598	2.5908	0.0242	0.1281
C3	活化	10.2057	0.0043	0.0734	11.6428	0.0044	0.0648
C4B	活化	3.3143	0.0154	0.1562	1.3973	0.5045	0.7768
C5AR1	活化	6.4343	0.000061281	0.0074	1.8122	0.1729	0.3925
CAMK4	活化	2.5261	0.0011	0.0335	2.0726	0.012	0.1009
CASP1	活化	8.2891	0.0079	0.1049	6.7759	0.0214	0.1263
CASP4	活化	3.9281	0.0015	0.0389	1.2492	0.5969	0.8608
CCL11	活化	6.225	0.0028	0.0579	9.5207	0.0007	0.0334
CCL17	活化	3.9738	0.0268	0.2146	3.0432	0.0868	0.2549
CCL2	活化	5.0444	0.0331	0.2446	1.9159	0.4045	0.6716
CCL22	活化	5.4223	0.000050981	0.0069	3.6151	0.002	0.0467
CCL3	活化	8.2215	0.0007	0.0259	4.7966	0.0129	0.1045
CCL4	活化	8.7234	0.0008	0.0287	2.8285	0.1042	0.2846
CCL5	活化	19.1375	0.000004935	0.0027	9.4224	0.0004	0.0299
CCL7	活化	4.7053	0.0068	0.0952	-1.2497	0.6964	0.9457
CCL8	活化	9.3589	0.0113	0.1283	3.9524	0.1286	0.3243
CCR1	活化	5.333	0.0012	0.0349	1.7221	0.2823	0.5325
CCR2	活化	5.8007	0.0025	0.0546	2.1931	0.1766	0.3975
CCR5	活化	10.8409	0.000010504	0.004	4.8697	0.0025	0.0512

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
CCRL2	活化	3.9822	0.002	0.0465	3.6428	0.0056	0.071
CD14	活化	5.6413	0.0025	0.0546	1.413	0.5406	0.8104
CD2	活化	13.539	0.0001	0.0095	5.0981	0.0138	0.1086
CD274	活化	11.0684	0.000096803	0.0091	3.4411	0.038	0.1616
CD38	活化	5.5697	0.0005	0.0212	1.4645	0.4221	0.6908
CD40	活化	11.0285	0.0003	0.0158	1.2537	0.7201	0.9637
CD40LG	活化	3.1168	0.0068	0.0952	1.1976	0.6673	0.9224
CD68	活化	6.1325	0.000040468	0.0063	3.6801	0.0029	0.0544
CD74	活化	30.4664	0.000057089	0.0072	5.9291	0.0291	0.1392
CD80	活化	4.1003	0.0005	0.0217	3.5579	0.0026	0.0517
CD86	活化	6.3927	0.0008	0.027	8.2257	0.0004	0.0289
CDKN2A	活化	1.9017	0.0117	0.1312	-1.2679	0.3579	0.6202
CEBPB	活化	4.4389	0.0007	0.0253	2.1429	0.0784	0.2404
CELSR1	活化	1.6953	0.0001	0.0107	1.1455	0.3001	0.5534
CERS6	活化	2.2538	0.0064	0.0927	1.717	0.0763	0.2363
CFB	活化	9.003	0.0001	0.0109	6.2886	0.0018	0.0444
CH25H	活化	4.3757	0.007	0.097	1.9042	0.2435	0.4858
CHRNE	活化	1.6587	0.0293	0.2263	1.0536	0.8254	1
CIITA	活化	6.2751	0.0008	0.0287	2.736	0.0651	0.2172
CLEC2D	活化	4.9639	0.0002	0.0135	2.6567	0.0223	0.1263
CLEC4E	活化	25.396	2.9823E-07	0.001	7.0201	0.0009	0.0355
CLIC4	活化	2.2909	0.000025847	0.0053	1.4654	0.0399	0.1658

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
CMPK2	活化	2.6988	0.0048	0.0785	1.9213	0.0687	0.2249
CORO1A	活化	5.8653	0.0076	0.1019	2.1612	0.2494	0.4929
CP	活化	2.7012	0.0222	0.1945	1.2703	0.5885	0.8544
CSF1	活化	5.3648	0.0071	0.0977	2.9314	0.0916	0.2624
CSF2	活化	2.4249	0.0053	0.0828	1.8261	0.0635	0.2145
CSF2RB	活化	7.8798	0.000014063	0.0041	3.3417	0.008	0.0833
CTSB	活化	2.9396	0.0192	0.1786	-1.5854	0.3271	0.5867
CTSD	活化	1.7662	0.0058	0.0873	1.5654	0.0351	0.1546
CTSH	活化	6.6723	0.0004	0.0189	3.0998	0.0341	0.1523
CTSS	活化	14.2913	0.000052305	0.0069	2.0554	0.2402	0.4813
CXCL1	活化	2.4631	0.0443	0.2909	2.3701	0.0679	0.223
CXCL10	活化	4.0615	0.0183	0.174	3.84	0.0314	0.1453
CXCL11	活化	6.3825	0.0032	0.0623	2.1745	0.2167	0.4494
CXCL12	活化	4.1992	0.0099	0.1191	3.9497	0.0188	0.1263
CXCL16	活化	11.7476	0.000012898	0.0041	2.7724	0.052	0.1919
CXCL2	活化	17.8737	0.000065478	0.0076	2.0435	0.2897	0.5414
CXCL3	活化	2.5623	0.0157	0.1584	-1.1159	0.7808	1
CXCL9	活化	10.5652	0.002	0.0475	6.7433	0.0152	0.1139
CYBB	活化	10.2429	0.0001	0.0102	2.4115	0.1288	0.3246
CYLD	活化	2.1952	0.0005	0.0217	1.0366	0.8685	1
CYSLTR2	活化	4.6876	0.0015	0.0389	-1.3886	0.4896	0.7624
DAPK1	活化	2.9566	0.0202	0.1837	2.3734	0.0752	0.2341

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
DAXX	活化	2.5923	0.0255	0.2101	2.7152	0.0271	0.1349
DDIT3	活化	2.2027	0.0286	0.2233	2.4229	0.0212	0.1263
DDX58	活化	2.2084	0.0054	0.084	1.2566	0.422	0.6908
DPP4	活化	4.4101	0.047	0.3002	2.2805	0.2869	0.5383
DTX3L	活化	3.4716	0.000027857	0.0053	1.6387	0.0759	0.2356
EBI3	活化	5.2118	0.0003	0.0153	2.8451	0.0203	0.1263
ECE1	活化	3.9089	0.0033	0.0624	1.8673	0.1782	0.3996
EGLN3	活化	2.9572	0.0465	0.2989	1.0391	0.9453	1
EGR2	活化	2.4479	0.0155	0.157	2.5764	0.0158	0.1159
ERAP1	活化	2.5669	0.0033	0.0634	2.2811	0.0134	0.1068
FAM26F	活化	14.7052	0.0008	0.0279	26.6887	0.0002	0.0227
FAS	活化	7.0896	0.0003	0.0169	4.7216	0.0052	0.0695
FCER1G	活化	6.7045	0.0007	0.0254	4.8631	0.0059	0.0728
FGF2	活化	2.9272	0.0257	0.2106	1.8257	0.2249	0.4606
FGL2	活化	12.456	9.3027E-06	0.0038	4.9116	0.0036	0.0599
FPR2	活化	26.1833	0.000096227	0.0091	4.1758	0.0744	0.2328
FTH1	活化	1.6855	0.0413	0.2791	2.2166	0.0045	0.0657
GBP2	活化	7.2783	0.0007	0.0248	6.7229	0.0017	0.0437
GBP3	活化	6.2795	0.0006	0.0222	3.0356	0.0358	0.156
GBP4	活化	18.7632	0.0002	0.0139	6.7981	0.0154	0.1146
GBP5	活化	18.254	0.0003	0.0157	7.5534	0.0118	0.1
GBP6	活化	6.4537	0.0004	0.0187	8.0969	0.0002	0.0266

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
GBP7	活化	4.3285	0.0017	0.0427	2.3295	0.0713	0.2296
GCH1	活化	3.9933	0.0057	0.0867	-2.2318	0.1144	0.3009
GNA13	活化	1.843	0.0129	0.1403	1.2404	0.3874	0.6539
GSDMD	活化	5.5069	0.000067203	0.0076	4.0075	0.0013	0.0403
GZMB	活化	10.9342	0.001	0.0323	11.0118	0.0018	0.0442
H2-M3	活化	6.3613	0.0003	0.0169	-1.2831	0.6129	0.8754
H2-Q7	活化	13.035	0.00007123	0.0078	13.2107	0.0001	0.0209
H2-T23	活化	9.9835	0.0035	0.0651	1.093	0.9091	1
HCAR2	活化	5.1405	0.0007	0.0254	3.0731	0.0206	0.1263
HCK	活化	7.0952	0.000025322	0.0053	4.1767	0.0019	0.0455
HIF1A	活化	1.661	0.0261	0.2122	1.117	0.6345	0.8942
HMOX1	活化	2.9191	0.0049	0.0797	2.2892	0.0345	0.1532
ICAM1	活化	5.8185	0.0005	0.0217	4.9939	0.0023	0.0487
ICOSL	活化	1.9545	0.0086	0.1107	1.8592	0.0203	0.1263
IDO1	活化	2.1676	0.007	0.097	1.5151	0.1535	0.3644
IFI27	活化	2.1198	0.0058	0.088	1.1685	0.5669	0.8345
IFI44	活化	10.2739	0.0001	0.0093	5.8893	0.0032	0.057
IFIH1	活化	3.3922	0.0001	0.0093	1.8886	0.0369	0.1588
IFIT1	活化	4.7651	0.000038724	0.0062	2.3488	0.0191	0.1263
IFIT2	活化	2.6547	0.0381	0.266	1.6098	0.3269	0.5865
IFIT3	活化	6.6433	0.0003	0.0153	2.3076	0.0981	0.2746
IFITM1	活化	13.8818	0.0017	0.0427	4.0409	0.096	0.2703

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
IFITM3	活化	5.3416	0.000049885	0.0069	4.6318	0.0003	0.0278
IFNG	活化	15.8295	0.000030559	0.0055	5.3984	0.0086	0.0862
IFNGR1	活化	4.6529	0.0003	0.0169	1.1624	0.713	0.9579
IKBKE	活化	3.6191	0.000070796	0.0078	2.1509	0.0151	0.1135
IL10RA	活化	6.6362	0.0006	0.0225	2.2744	0.1259	0.3198
IL12B	活化	1.5869	0.0237	0.2019	1.3356	0.1698	0.3882
IL12RB1	活化	3.6563	0.0032	0.0623	2.7374	0.0261	0.1323
IL12RB2	活化	10.8737	0.0001	0.0105	2.7693	0.0898	0.2596
IL15RA	活化	5.6222	0.0002	0.0124	3.263	0.01	0.0929
IL18BP	活化	13.3799	0.000016505	0.0045	2.6518	0.0808	0.2445
IL18R1	活化	10.5794	0.0004	0.0172	4.1773	0.0288	0.1387
IL18RAP	活化	12.8979	1.6368E-06	0.0016	3.9032	0.0058	0.0721
IL1A	活化	5.0611	0.0002	0.014	2.016	0.1006	0.2792
IL1B	活化	7.1785	0.0017	0.0427	2.9628	0.0846	0.2505
IL1RL1	活化	3.2501	0.0421	0.2825	2.7191	0.0999	0.2778
IL1RN	活化	11.4696	0.000016637	0.0045	3.5493	0.0183	0.1256
IL27	活化	5.0377	0.0003	0.0145	2.9655	0.0136	0.1077
IL2RA	活化	12.629	0.000036735	0.0059	9.0232	0.0004	0.03
IL3RA	活化	2.0071	0.0463	0.2977	-2.3554	0.0222	0.1263
INHBA	活化	7.0079	0.0006	0.0238	8.1176	0.0005	0.0316
IRF1	活化	4.8896	0.0002	0.0136	4.2429	0.0011	0.0383
IRF2	活化	3.0856	0.0001	0.0102	2.3475	0.0038	0.0609

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
IRF4	活化	3.6001	0.0009	0.0303	2.7396	0.0107	0.0955
IRF5	活化	6.3959	0.0039	0.0697	6.2724	0.0066	0.0767
IRF7	活化	4.6951	0.0016	0.0408	2.6708	0.0468	0.1806
IRGM1	活化	3.5604	0.0205	0.1855	3.8887	0.0196	0.1263
ISG15	活化	6.1635	0.0003	0.0158	2.64	0.0488	0.1845
ISG20	活化	3.3567	0.0012	0.0349	3.9719	0.0006	0.0322
ITGA4	活化	2.0304	0.0397	0.272	2.0083	0.055	0.1984
ITGAL	活化	16.3545	0.000032377	0.0056	6.1759	0.0055	0.0707
ITGAM	活化	8.5704	0.0093	0.1151	3.5033	0.1371	0.3385
ITGAX	活化	3.9189	0.0101	0.1202	2.0482	0.185	0.4084
ITGB2	活化	7.7479	0.0002	0.0124	6.9547	0.0006	0.0332
JAK2	活化	1.6647	0.0461	0.2976	1.3678	0.2378	0.4779
JUN	活化	1.7589	0.0035	0.0649	-1.1739	0.4037	0.6708
KLF4	活化	1.907	0.0409	0.2778	1.156	0.6546	0.9116
KLF6	活化	2.4625	0.0037	0.0672	2.1351	0.0182	0.125
KYNU	活化	3.8871	0.008	0.1057	4.8859	0.0039	0.061
LAG3	活化	7.4221	0.0002	0.0114	2.156	0.1298	0.3262
LAT2	活化	2.6441	0.028	0.2208	1.5322	0.3475	0.6094
LCN2	活化	4.3524	0.0296	0.2275	16.3586	0.0003	0.0276
LCP2	活化	8.4235	0.0004	0.0193	4.07	0.0205	0.1263
LGALS9	活化	1.6825	0.0051	0.0817	1.6728	0.0085	0.086
LST1	活化	7.6841	0.02	0.1832	1.6707	0.5648	0.8328

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
LTA	活化	2.7386	0.0055	0.0851	2.4968	0.0157	0.1157
LTB	活化	8.1723	0.0014	0.0379	2.3655	0.1846	0.4079
LY6E	活化	5.1119	0.0028	0.0572	2.8148	0.061	0.2104
LY96	活化	2.4218	0.0302	0.2305	1.5311	0.3103	0.5661
LYN	活化	5.1219	0.001	0.0325	1.6841	0.2851	0.536
MAP3K8	活化	7.131	0.0009	0.0302	1.0205	0.9717	1
MEFV	活化	10.8378	0.000019758	0.0047	2.3756	0.0951	0.2688
MMP12	活化	6.4662	0.0035	0.0647	5.0068	0.015	0.1131
MX1	活化	6.1489	0.0128	0.1395	2.6469	0.1916	0.4171
MX2	活化	3.9804	0.0005	0.0205	1.8666	0.1068	0.2889
NAMPT	活化	2.341	0.0066	0.0943	-1.4194	0.2673	0.514
NAPSA	活化	4.3452	0.0003	0.0149	4.7434	0.0003	0.0272
NEURL3	活化	5.943	0.0009	0.0291	1.9354	0.2066	0.4363
NFKB1	活化	1.8089	0.0051	0.0815	1.0738	0.7351	0.9751
NFKBIA	活化	4.9409	0.000013016	0.0041	2.4668	0.0097	0.0912
NFKBIZ	活化	2.328	0.0073	0.0995	2.0257	0.0308	0.1436
NGF	活化	3.1687	0.0065	0.0933	3.4968	0.0055	0.0706
NLRC5	活化	3.4173	0.0109	0.1261	2.2706	0.0985	0.2752
NLRP3	活化	5.11	0.0007	0.0254	3.4525	0.0111	0.0975
NMI	活化	2.0435	0.0228	0.1979	1.6117	0.1416	0.3459
NOD2	活化	3.5157	0.000018135	0.0045	2.5449	0.0013	0.0396
NOS2	活化	26.5216	2.2445E-06	0.0017	24.8128	7.9556E-06	0.0117

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
NOTCH1	活化	2.2952	0.0301	0.2303	1.4949	0.3078	0.5625
NR1D1	活化	1.7995	0.0049	0.0799	1.8784	0.0045	0.065
NUPR1	活化	2.8421	0.001	0.0318	1.7353	0.0807	0.2444
OAS2	活化	3.8997	0.0003	0.0154	2.3682	0.0204	0.1263
OAS3	活化	14.5317	7.7153E-06	0.0034	4.0924	0.0123	0.1019
P2RY14	活化	16.6314	0.0005	0.0204	4.8513	0.0471	0.1812
P2RY6	活化	5.352	0.0001	0.0103	2.2094	0.0606	0.2093
PARP9	活化	3.1267	0.0179	0.1716	-1.1573	0.7644	0.9977
PARVG	活化	6.3047	0.0025	0.0539	1.2154	0.7444	0.9822
PDCD1LG2	活化	11.6201	2.1928E-06	0.0017	3.9612	0.0045	0.065
PF4	活化	6.7372	0.0284	0.2226	-2.2437	0.3655	0.6285
PIM1	活化	4.0708	0.0003	0.0169	2.0732	0.0575	0.2034
PLA2G16	活化	4.8619	0.001	0.0309	1.3802	0.4886	0.7613
PLAU	活化	3.8214	0.00003401	0.0058	2.1662	0.0131	0.1056
PLEK	活化	5.9274	0.0049	0.0805	2.9561	0.0921	0.2632
PMAIP1	活化	3.4224	0.0002	0.0134	2.6199	0.0041	0.0627
PRDM1	活化	3.5702	0.0297	0.2283	4.0335	0.0251	0.13
PRKCD	活化	4.5574	2.2524E-07	0.001	2.0325	0.0066	0.0768
PRKCQ	活化	2.1379	0.0065	0.0932	2.1615	0.0089	0.087
PSMB10	活化	3.6197	0.005	0.0807	1.4724	0.3976	0.6643
PSMB8	活化	3.9093	0.0032	0.0615	2.652	0.0388	0.1637
PSMB9	活化	7.4132	0.0005	0.0197	4.5308	0.009	0.0877

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
PSME1	活化	6.1609	0.0001	0.0096	3.9584	0.0037	0.06
PTAFR	活化	8.5218	0.000052564	0.0069	2.2614	0.1024	0.2821
PTGES	活化	3.3225	0.0241	0.2039	1.61	0.3819	0.6479
PTGS2	活化	10.9036	0.0075	0.1017	3.9538	0.1309	0.3282
PTX3	活化	5.271	0.0253	0.2091	1.8833	0.4052	0.672
RAB20	活化	2.29	0.0257	0.2106	1.1261	0.7537	0.9893
RAC2	活化	7.9519	0.000098427	0.0091	3.7008	0.0123	0.1021
RIPK1	活化	1.6822	0.0456	0.2959	-1.1344	0.6373	0.8964
RSAD2	活化	3.916	0.0003	0.0152	1.6141	0.184	0.407
RTP4	活化	4.8033	0.0025	0.0537	2.5839	0.0696	0.2269
RUNX2	活化	5.3191	0.0001	0.0095	2.2697	0.0491	0.185
RUNX3	活化	5.5652	0.0012	0.0354	5.5875	0.002	0.0467
S100A10	活化	2.1419	0.001	0.0318	-1.0647	0.7799	1
S100A8	活化	10.9785	0.0065	0.0931	11.8118	0.0079	0.0832
S100A9	活化	5.1245	0.0058	0.0879	4.0622	0.0228	0.1263
S1PR3	活化	2.8084	0.0426	0.2844	4.3054	0.0083	0.0851
SAMHD1	活化	6.8165	0.000028539	0.0053	5.2676	0.0004	0.0289
SELL	活化	9.0266	0.000036704	0.0059	2.6848	0.0503	0.1879
SEMA4A	活化	4.5461	0.0002	0.0134	7.1376	0.000014188	0.0118
SEPT3	活化	1.9813	0.0021	0.0484	1.2827	0.2581	0.5036
SERPINB9	活化	3.6968	0.0068	0.0955	1.3544	0.5306	0.8014
SERPINE1	活化	2.7348	0.0131	0.142	1.0382	0.9268	1

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
SERPING1	活化	8.5956	0.0003	0.0154	5.6206	0.0042	0.063
SHARPIN	活化	1.8222	0.0003	0.0169	-1.1856	0.2897	0.5414
SLAMF1	活化	4.2282	0.000066073	0.0076	1.8422	0.0753	0.2344
SLC11A1	活化	8.1631	0.0002	0.0114	6.6594	0.0009	0.0364
SLC15A3	活化	13.0122	0.0001	0.0093	4.2688	0.0238	0.1278
SLC16A9	活化	2.2466	0.0273	0.2172	1.6072	0.21	0.4406
SLC28A2	活化	6.903	0.0001	0.0096	1.4304	0.4466	0.7176
SLFN5	活化	3.7058	0.0022	0.0493	2.1361	0.0772	0.2383
SMAD7	活化	3.1247	0.0209	0.187	-1.1526	0.7767	1
SOCS1	活化	3.9437	0.011	0.1267	3.3365	0.0325	0.1481
SOD2	活化	2.6759	0.0047	0.0774	3.1489	0.0021	0.0475
SOD3	活化	2.1257	0.0158	0.1591	1.4255	0.2663	0.5128
SP100	活化	4.8282	7.0055E-06	0.0032	2.8699	0.0019	0.0452
SP110	活化	3.7976	0.0057	0.0867	1.1957	0.71	0.9556
SPI1	活化	10.5793	0.000055966	0.0071	6.5856	0.0014	0.0409
SPP1	活化	2.5268	0.0212	0.1893	2.4021	0.0384	0.1624
STAT1	活化	4.2736	0.0089	0.1122	3.9844	0.0176	0.1229
STAT2	活化	5.4847	0.000013182	0.0041	3.019	0.0035	0.0589
STAT4	活化	6.3819	0.0038	0.069	1.1576	0.8175	1
STAT6	活化	1.7399	0.0097	0.1171	1.7712	0.0116	0.0993
STX11	活化	3.6303	0.0058	0.088	1.7593	0.2306	0.4679
TAP1	活化	4.588	0.001	0.0323	2.7092	0.0329	0.1493

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
TAP2	活化	2.8268	0.0148	0.1526	1.5315	0.3257	0.585
TAPBP	活化	2.5416	0.0274	0.2176	1.7971	0.1801	0.4019
TAPBPL	活化	3.0796	0.0031	0.0609	2.4014	0.0251	0.13
TBX21	活化	3.8788	0.0008	0.0273	4.1566	0.0008	0.0354
TCIRG1	活化	2.7899	0.0005	0.0217	1.2508	0.4321	0.7008
TGFBR2	活化	1.9044	0.031	0.2346	1.2596	0.451	0.7222
THBS1	活化	2.8135	0.005	0.0807	2.9522	0.0055	0.0707
THEMIS2	活化	9.3368	0.0011	0.0339	6.5099	0.0079	0.0832
THY1	活化	5.5745	0.0036	0.0666	3.0999	0.0597	0.2073
TLR1	活化	3.9534	0.0044	0.0751	4.9709	0.002	0.0463
TLR2	活化	4.2854	0.0004	0.0173	1.0613	0.8785	1
TLR7	活化	3.6076	0.0317	0.2384	1.1789	0.7874	1
TLR8	活化	7.9426	0.0012	0.0349	1.5453	0.4846	0.7574
TLR9	活化	7.0125	0.0004	0.0182	5.5003	0.0026	0.052
TMEM50B	活化	2.2646	0.0029	0.0584	1.6005	0.089	0.2584
TNF	活化	15.5761	0.000001549	0.0016	3.6025	0.014	0.1094
TNFAIP2	活化	4.2629	0.0043	0.0737	1.3184	0.5837	0.8504
TNFRSF11A	活化	3.7342	0.0089	0.1124	3.2927	0.0236	0.1273
TNFRSF14	活化	3.3507	0.0151	0.1547	2.0443	0.1615	0.3761
TNFRSF1B	活化	6.9767	0.0004	0.0187	3.0014	0.0433	0.1723
TNFSF10	活化	5.9466	0.0008	0.0286	2.8254	0.0505	0.1883
TNFSF12	活化	4.0396	0.0003	0.0145	3.0636	0.0039	0.061

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
TNFSF13	活化	3.7405	0.0229	0.1979	-1.7547	0.3434	0.6048
TNFSF13B	活化	4.2939	0.00009167	0.0089	1.0175	0.96	1
TRAFD1	活化	7.5123	0.000066493	0.0076	1.4364	0.4415	0.7113
TRIM21	活化	3.1067	0.0069	0.096	-1.1129	0.7984	1
TXK	活化	3.1599	0.0017	0.0418	1.8261	0.0992	0.2766
UBD	活化	39.4489	3.1101E-06	0.0021	20.5238	0.0001	0.0203
UBE2L6	活化	3.418	0.002	0.0464	4.4962	0.0005	0.031
USP18	活化	5.4886	0.0004	0.0192	1.697	0.258	0.5036
VCAM1	活化	7.3103	0.0003	0.0163	1.2409	0.6812	0.9337
WARS	活化	1.5033	0.0098	0.1179	1.8802	0.0003	0.0284
ZFP36	活化	3.0067	0.0051	0.0815	-1.1887	0.6585	0.9153
AHCY	抑制	-2.0639	0.0374	0.2628	-1.8643	0.0878	0.2566
AQP1	抑制	-2.6893	0.0012	0.0354	-2.9843	0.0008	0.0346
AZGP1	抑制	-3.6306	0.0039	0.0701	-3.72	0.0054	0.0705
CSE1L	抑制	-1.9528	0.0448	0.2931	-4.9001	0.000053442	0.0177
DHX9	抑制	-1.9049	0.0192	0.1787	-1.3891	0.2439	0.4863
EMID1	抑制	-2.5566	0.047	0.3003	-1.9661	0.1701	0.3887
FKBP6	抑制	-4.1867	0.0043	0.0733	-2.2618	0.1075	0.2898
FLT4	抑制	-1.7478	0.0248	0.2076	-1.6367	0.0588	0.2058
GMPR	抑制	-2.9853	0.027	0.2154	-5.5877	0.0017	0.0432
GNAO1	抑制	-2.2497	0.0179	0.1721	-1.0647	0.8565	1
HSP90AB1	抑制	-1.9951	0.007	0.0974	-1.1404	0.6083	0.8715

基因	IFNG 調節	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相對於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.倍數改變	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.原始 P 值	未經處理細胞介素 mRNA 混合物/IgG1 相比於 Luc mRNA/IgG1.FDR_BH
IDI1	抑制	-2.9218	0.004	0.0713	-2.402	0.023	0.1263
IGFBP4	抑制	-3.3872	0.0211	0.1885	-3.0044	0.0473	0.1815
MIF	抑制	-3.5707	0.0052	0.0828	-1.3189	0.5425	0.8124
MSH2	抑制	-1.909	0.0328	0.2435	-1.7932	0.0664	0.2198
MYC	抑制	-1.8764	0.0225	0.1962	-1.5059	0.1507	0.36
PBK	抑制	-4.8198	0.0008	0.0287	-10.4275	0.000012076	0.0117
PCDH17	抑制	-2.2868	0.0029	0.0588	-1.1447	0.6223	0.8835
PLCG1	抑制	-1.6389	0.0439	0.2895	1.263	0.3564	0.6189
POLR2F	抑制	-1.7137	0.0139	0.1473	-2.1058	0.0019	0.0456
POMP	抑制	-1.5182	0.047	0.3002	-1.3884	0.1354	0.336
PRPF8	抑制	-2.0788	0.0159	0.1593	-2.1397	0.0179	0.1239
PTGES2	抑制	-1.9137	0.0278	0.2201	-1.0746	0.811	1
RAD18	抑制	-2.1129	0.0032	0.0615	-1.7251	0.0354	0.1551
SF3A1	抑制	-1.598	0.0042	0.0729	-1.2281	0.2111	0.4418
SLC12A2	抑制	-2.8366	0.0039	0.0697	-3.5987	0.0011	0.0373
SMTN	抑制	-1.8432	0.0398	0.2725	-1.2994	0.3927	0.6593
SQLE	抑制	-4.0941	0.0396	0.2717	-4.8892	0.0296	0.1404
SREBF2	抑制	-2.3929	0.0032	0.0615	-3.5164	0.0001	0.0209
SSBP1	抑制	-1.5752	0.0094	0.1156	1.0074	0.9665	1
TMEM158	抑制	-1.6002	0.044	0.2897	1.4394	0.1352	0.3357
TYMP	抑制	-2.6432	0.0448	0.2928	1.469	0.4412	0.7111
UNC5B	抑制	-2.3093	0.0267	0.2143	-1.5396	0.2666	0.5132

實施例 13 - 細胞介素 mRNA 增加經處理及未處理腫瘤兩者中之 CD4+及 CD8+ T 細胞

【0310】 在左及右側腹上帶有 B16F10 腫瘤之小鼠接受至右側腫瘤中之 80 μg mRNA (20 μg/靶標)之單一腫瘤內注射，該右側腫瘤(僅腫瘤中之一者) (經處理)以 0.5 × 10^6 個細胞開始，而以 0.25 × 10^6 個細胞開始之另一腫瘤保持未處理。在腫瘤內 mRNA 注射後七天，收集兩個腫瘤，且用 CD4+、CD8+及 FoxP3+細胞之抗體進行 IHC (免疫螢光顯微術)染色處理。來自圖 28A 及圖 28B 中之腫瘤之小鼠用細胞介素 mRNA 處理，而來自圖 28C 及圖 28D 中之腫瘤之小鼠用對照 mRNA 處理。圖 A 及圖 C 來自用 mRNA 注射之腫瘤，而圖 B 及圖 D 來自對應未注射之對側腫瘤。(圖 28A 至圖 28D)。對於細胞介素 mRNA 處理及對照 mRNA 處理組兩者，將用 RNA 注射之 5 個腫瘤及未注射之對應 5 個對側腫瘤進行 CD4+、CD8+、FOXP3+細胞的免疫螢光染色。細胞之相對頻率及比率繪製於圖 28E、圖 28F、圖 28G 中。結果指示，IL-15 sushi、GM-CSF、IFNα 及 IL-12sc (SEQ ID NO: 59、53、41 及 47)之細胞介素 mRNA 混合物增加 CD8+及 CD4+ T 細胞浸潤，引起 CD8+/Treg 比率更改。免疫浸潤之增加在處理及未處理腫瘤中均存在，從而支撐局部腫瘤內處理具有全身性免疫調節效果的概念。

實施例 14 - mRNA 在腫瘤及浸潤免疫細胞兩者中表現

【0311】 帶有單一 B16F10 腫瘤之小鼠接受編碼 Thy1.1 蛋白質之 mRNA 之單一腫瘤內注射(圖 29A 至圖 29G)。腫瘤內注射後大致 18 小時，分離腫瘤，用一組抗體進行染色，且進行流式細胞測量術以限定表現 Thy1.1 蛋白質的細胞。結果指示，腫瘤及免疫細胞兩者吸收及表現 mRNA。

實施例 15 - 腫瘤內細胞介素 mRNA 注射後之劑量依賴性腫瘤表現及 PD 反應

【0312】 帶有 B16F10 腫瘤之小鼠接受 IL-15 sushi、GM-CSF、IFNα 及 IL-12sc (SEQ ID NO: 59、53、41 及 47)之 80、8 或 0.8 μg 細胞介素 mRNA 混合物的單一 mRNA 注射。腫瘤內注射後大致 6 小時，移除腫瘤且溶解，定量腫瘤溶解物中之 IL-15 sushi、GM-CSF、IFNα 及 IL-12sc、IFNγ 及 IP-10 之位準。圖 30A 至圖 30F 展示，細胞介素 mRNA 以劑量依賴性方式腫瘤內表現。

【0313】 在獨立實驗中，帶有 B16F10 腫瘤之小鼠接受 IL-15 sushi、GM-CSF、IFNα 及 IL-12sc (SEQ ID NO: 59、53、41 及 47)之 80、8 或 0.8 μg 細胞介素 mRNA 混合物的單一 mRNA 注射。在腫瘤內細胞介素 mRNA 注射後七天，分離腫瘤，用一組抗體進行染色，且藉由流式細胞測量術進行分析。所使用抗體係抗鼠類的：CD45、CD4、CD3、CD8、CD279、IFNγ、TNFα、FOXP3、顆粒酶 B)。結果指示，用細胞介素 mRNA 混合物之處理改變 CD8+/Treg 比率(圖 31A 至圖 31B)，引起腫瘤微環境中之多功能 CD8+ T 細胞之頻率增加(圖 31C 至圖 31D)，增加浸潤骨髓細胞上之 PD-L1 (圖 31E)及增加浸潤 CD8+ T 細胞上之 PD-1 之位準(圖 31F)。

【0314】 在其他實驗中，在左及右側腹上帶有 B16F10 腫瘤之小鼠接受至僅腫瘤中之一者(經處理)中之 IL-15 sushi、GM-CSF、IFNα 及 IL-12sc (SEQ ID NO: 59、53、41 及 47)之細胞介素 mRNA 混合物或對照 mRNA 的單一腫瘤內注射，而另一腫瘤保持未處理。在腫瘤內 mRNA 注射後七天，收集經注射腫瘤，且用 CD45+、CD8+、CD3+及顆粒酶 B 之抗體進行流式細胞測量術染色處理。結果指示，細胞介素 mRNA 混合物增加腫瘤中之腫瘤內顆粒酶 B CD8+ T 細胞之頻率(圖 31G 至圖 31H)。

實施例 16 - 腫瘤內注射之 mRNA 主要在腫瘤中表現

【0315】 帶有 B16F10 腫瘤之小鼠接受 50 μg 編碼螢火蟲螢光素酶之

mRNA 的單一腫瘤內注射。在 6 小時及 24 小時時間點時，犧牲 3 隻小鼠，且離體分析腫瘤、肝、脾、腫瘤引流淋巴結(TDLN)及非腫瘤引流淋巴結之螢光素酶表現。圖 32A 至圖 32B 展示，螢光素酶表現在腫瘤中最高，其中表現比任何其他組織之高 100 倍。

實施例 17 - CD4+、CD8+及 NK 細胞有助於細胞介素 mRNA 在 B16F10 模型中之抗腫瘤活性

【0316】 帶有 B16F10 腫瘤之小鼠組藉由腹膜內注射一週一次總共持續 4 週用 100 μg 消耗抗體(抗 CD4、抗 CD8、抗 NK1.1)進行處理。抗體介導的細胞消耗在用 IL-15 sushi、GM-CSF、IFNα 及 IL-12sc (SEQ ID NO: 59、53、41 及 47)之 80 μg 細胞介素 mRNA 混合物處理之前一天開始。監測抗體消耗對於總存活率之效果。展示於圖 34 中之結果指示，個別消耗 CD8+、CD4+或 NK 細胞在不同程度上降低細胞介素 mRNA 之抗腫瘤活性及總存活率。

實施例 18 - 細胞介素 mRNA 之抗腫瘤活性在 IFN-γ 缺乏小鼠中未觀測到

【0317】 WT C57BL6J 小鼠及缺乏鼠類 IFNγ (IFNγKO)之 C57BL6J 小鼠植入實施例 1 中所描述之 B16F10 腫瘤細胞。小鼠藉由 IL-15 sushi、GM-CSF、IFNα 及 IL-12sc (SEQ ID NO: 59、53、41 及 47)之 80 μg (20 μg/靶標)細胞介素 mRNA 混合物或 80 μg 對照 mRNA 的腫瘤內注射進行處理，且監測總存活率。描繪於圖 35 中之結果指示，缺乏 IFNγ 之小鼠在用細胞介素 mRNA 處理時不呈現可偵測的抗腫瘤反應。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

【序列表】

<110> Sanofi 賽諾菲公司
BioNTech RNA Pharmaceuticals GMBH BioNTech RNA製藥公司

<120> 治療性RNA

<130> 01183-0001-00PCT

<150> US 62/464,981
<151> 2017-02-28

<150> US 62/597,527
<151> 2017-12-12

<150> EP 17306089.8
<151> 2017-08-23

<160> 88

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 52
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA 5' UTR

<400> 1
gggcgaacta gtattcttct ggtccccaca gactcagaga gaacccgcca cc 52

<210> 2
<211> 52
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA 5' UTR

<400> 2
gggcgaacua guauucuucu ggucccccaca gacucagaga gaacccgcca cc 52

<210> 3
<211> 145
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB 5' UTR

<400> 3
ggaataaact agtctcaaca caacatatac aaaacaaacg aatctcaagc aatcaagcat 60

tctacttcta ttgcagcaat ttaaatcatt tcttttaaag caaaagcaat tttctgaaaa 120

ttttcaccat ttacgaacga tagcc 145

<210> 4
<211> 145
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB 5' UTR

<400> 4
ggaauaaacu agucucaaca caacauauac aaaacaaacg aaucucaagc aaucaagcau 60

ucuacuucua uugcagcaau uuaaaucauu ucuuuuaaag caaaagcaau uuucugaaaa 120

uuuucaccau uuacgaacga uagcc 145

<210> 5
<211> 52
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 替代性Mod 5' UTR

<400> 5
agacgaacta gtattcttct ggtccccaca gactcagaga gaacccgcca cc 52

<210> 6
<211> 52
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 替代性Mod 5' UTR

<400> 6
agacgaacua guauucuucu gguccccaca gacucagaga gaacccgcca cc 52

<210> 7
<211> 427
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA/B 3' UTR

<400> 7
ctcgagctgg tactgcatgc acgcaatgct agctgcccct ttcccgtcct gggtaccccg 60

agtctccccc gacctcgggt cccaggtatg ctcccacctc cacctgcccc actcaccacc 120

tctgctagtt ccagacacct cccaagcacg cagcaatgca gctcaaaacg cttagcctag 180

ccacacccccc acgggaaaca gcagtgatta acctttagca ataaacgaaa gtttaactaa 240

gctatactaa ccccagggtt ggtcaatttc gtgccagcca caccgagacc tggtccagag 300

tcgctagccg cgtcgctaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagca tatgactaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaa 427

<210> 8
<211> 427
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA/B 3' UTR

<400> 8
cucgagcugg uacugcaugc acgcaaugcu agcugccccu uucccguccu ggguaccccg 60

agucuccccc gaccucgggu cccagguaug cucccaccuc caccugcccc acucaccacc 120

ucugcuaguu ccagacaccu cccaagcacg cagcaaugca gcucaaaacg cuuagccuag 180

ccacaccccc acgggaaaca gcagugauua accuuuagca auaaacgaaa guuuaacuaa 240

gcuauacuaa ccccaggguu ggucaauuuc gugccagcca caccgagacc ugguccagag 300

ucgcuagccg cgucgcuaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagca uaugacuaaa 360

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 420

aaaaaaa 427

<210> 9
<211> 153
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 9

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
145 150

<210> 10
<211> 465
<212> DNA
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 10
atgtacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60

gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120

ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180

acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240

gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300

agacccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360

acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420

tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactt gatga 465

<210> 11
<211> 465
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類最佳化IL-2

<400> 11
atgtacagaa tgcagctgct gtcttgcatt gctctttctc ttgctcttgt gacaaattct 60

gctccaacat cttcttcaac aaagaaaaca cagcttcagc ttgaacacct tcttcttgat 120

cttcagatga ttctgaatgg aatcaacaat tacaaaaatc caaaactgac aagaatgctg 180

acatttaaat tttacatgcc aaagaaagca acagaactga aacaccttca gtgccttgaa 240

gaagaactga aacctctgga agaagtgctg aatctggctc agagcaaaaa ttttcacctg 300

agaccaagag atctgatcag caacatcaat gtgattgtgc tggaactgaa aggatctgaa 360

acaacattca tgtgtgaata tgctgatgaa acagcaacaa ttgtggaatt tctgaacaga 420

tggatcacat tttgccagtc aatcatttca acactgacat gatga 465

<210> 12
<211> 465
<212> RNA
<213> 智人（Homo sapiens）

<400> 12
auguacagga ugcaacuccu gucuugcauu gcacuaaguc uugcacuugu cacaaacagu 60

gcaccuacuu caaguucuac aaagaaaaca cagcuacaac uggagcauuu acugcuggau 120

uuacagauga uuuugaaugg aauuaauaau uacaagaauc ccaaacucac caggaugcuc 180

acauuuaagu uuuacaugcc caagaaggcc acagaacuga aacaucuuca gugucuagaa 240

gaagaacuca aaccucugga ggaagugcua aauuuagcuc aaagcaaaaa cuuucacuua 300

agacccaggg acuuaaucag caauaucaac guaauaguuc uggaacuaaa gggaucugaa 360

acaacauuca ugugugaaua ugcugaugag acagcaacca uuguagaauu ucugaacaga 420

uggauuaccu uuugucaaag caucaucuca acacugacuu gauga 465

<210> 13
<211> 465
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類最佳化IL-2

<400> 13
auguacagaa ugcagcugcu gucuugcauu gcucuuucuc uugcucuugu gacaaauucu 60

gcuccaacau cuucuucaac aaagaaaaca cagcuucagc uugaacaccu ucuucuugau 120

cuucagauga uucugaaugg aaucaacaau uacaaaaauc caaaacugac aagaaugcug 180

acauuuaaau uuuacaugcc aaagaaagca acagaacuga aacaccuuca gugccuugaa 240

gaagaacuga aaccucugga agaagugcug aaucuggcuc agagcaaaaa uuuucaccug 300

agaccaagag aucugaucag caacaucaau gugauugugc uggaacugaa aggaucugaa 360

acaacauuca ugugugaaua ugcugaugaa acagcaacaa uuguggaauu ucugaacaga 420

uggaucacau uuugccaguc aaucauuuca acacugacau gauga 465

<210> 14
<211> 539
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類IL-12sc

<400> 14

Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu
1 5 10 15

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

Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu
35 40 45

Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln
50 55 60

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

Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val
85 90 95

Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp
100 105 110

Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe
115 120 125

Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp
130 135 140

Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser
165 170 175

Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu
180 185 190

Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile
195 200 205

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr
210 215 220

Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn
225 230 235 240

Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp
245 250 255

Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr
260 265 270

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg
275 280 285

Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala
290 295 300

Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser
305 310 315 320

Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
325 330 335

Pro Gly Gly Gly Ser Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro
340 345 350

Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val
355 360 365

Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys
370 375 380

Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser
385 390 395 400

Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys
405 410 415

Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala
420 425 430

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr
435 440 445

Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys
450 455 460

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu
465 470 475 480

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr
485 490 495

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys
500 505 510

Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr
515 520 525

Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser
530 535

<210> 15
<211> 1623
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類非最佳化IL-12sc

<400> 15
atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg tttttctggc atctccctc 60

gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat 120

gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg 180

accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa ccctgaccat ccaagtcaaa 240

gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg 300

ctcctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttggtcca ctgatatttt aaaggaccag 360

aaagaaccca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc 420

acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa aagcagcaga 480

gggtcttctg acccccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc 540

agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgccca 600

gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgaccc acccaagaac 720

ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtaccctgac 780

acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggcaag 840

agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc 900

cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc 960

gaatgggcat ctgtgccctg cagtggctct agcggagggg gaggctctcc tggcgggggga 1020

tctagcagaa acctccccgt ggccactcca gacccaggaa tgttcccatg ccttcaccac 1080

tcccaaaacc tgctgagggc cgtcagcaac atgctccaga aggccagaca aactctagaa 1140

ttttaccctt gcacttctga ggaaattgat catgaagata tcacaaaaga taaaaccagc 1200

acagtggagg cctgtttacc attggaatta accaagaatg agagttgcct aaattccaga 1260

gagacctctt tcataactaa tgggagttgc ctggcctcca gaaagacctc ttttatgatg 1320

gccctgtgcc ttagtagtat ttatgaagac ttgaagatgt accaggtgga gttcaagacc 1380

atgaatgcaa agcttctgat ggatcctaag aggcagatct ttctagatca aaacatgctg 1440

gcagttattg atgagctgat gcaggccctg aatttcaaca gtgagactgt gccacaaaaa 1500

tcctcccttg aagaaccgga tttttataaa actaaaatca agctctgcat acttcttcat 1560

gctttcagaa ttcgggcagt gactattgat agagtgatga gctatctgaa tgcttcctga 1620

tga 1623

<210> 16
<211> 1623
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類最佳化IL-12sc

<400> 16
atgtgtcacc agcagctggt gatctcatgg ttctccctgg tatttctggc atctcctctt 60

gtcgcaatct gggaactgaa gaaagacgtg tatgtcgttg agctcgactg gtatccggat 120

gcgcctggcg agatggtggt gctgacctgt gacaccccag aggaggatgg gatcacttgg 180

acccttgatc aatcctccga agtgctcggg tctggcaaga ctctgaccat acaagtgaaa 240

gagtttggcg atgccgggca gtacacttgc cataagggcg gagaagttct gtcccactca 300

ctgctgctgc tgcacaagaa agaggacgga atttggagta ccgatatcct gaaagatcag 360

aaagagccca agaacaaaac cttcttgcgg tgcgaagcca agaactactc agggagattt 420

acttgttggt ggctgacgac gatcagcacc gatctgactt tctccgtgaa atcaagtagg 480

ggatcatctg accctcaagg agtcacatgt ggagcggcta ctctgagcgc tgaacgcgta 540

agaggggaca ataaggagta cgagtatagc gttgagtgcc aagaggatag cgcatgcccc 600

gccgccgaag aatcattgcc cattgaagtg atggtggatg ctgtacacaa gctgaagtat 660

gagaactaca caagctcctt cttcatccgt gacatcatca aaccagatcc tcctaagaac 720

ctccagctta aacctctgaa gaactctaga caggtggaag tgtcttggga gtatcccgac 780

acctggtcta caccacattc ctacttcagt ctcacattct gcgttcaggt acagggcaag 840

tccaaaaggg agaagaagga tcgggtcttt acagataaaa caagtgccac cgttatatgc 900

cggaagaatg cctctatttc tgtgcgtgcg caggacagat actatagcag ctcttggagt 960

gaatgggcca gtgtcccatg ttcagggtca tccggtggtg gcggcagccc cggaggcggt 1020

agctccagaa atctccctgt ggctacacct gatccaggca tgtttccctg tttgcaccat 1080

agccaaaacc tcctgagagc agtcagcaac atgctccaga aagctagaca aacactggaa 1140

ttctacccat gcacctccga ggaaatagat cacgaggata tcactaagga caaaacaagc 1200

actgtcgaag catgccttcc cttggaactg acaaagaacg agagttgcct taattcaaga 1260

gaaacatctt tcattacaaa cggtagctgc ttggcaagca gaaaaacatc ttttatgatg 1320

gccctttgtc tgagcagtat ttatgaggat ctcaaaatgt accaggtgga gtttaagacc 1380

atgaatgcca agctgctgat ggacccaaag agacagattt tcctcgatca gaatatgctg 1440

gctgtgattg atgaactgat gcaggccttg aatttcaaca gcgaaaccgt tccccagaaa 1500

agcagtcttg aagaacctga cttttataag accaagatca aactgtgtat tctcctgcat 1560

gcctttagaa tcagagcagt cactatagat agagtgatgt cctacctgaa tgcttcctga 1620

tga 1623

<210> 17
<211> 1623
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類非最佳化IL-12sc

<400> 17
augugucacc agcaguuggu caucucuugg uuuucccugg uuuuucuggc aucuccccuc 60

guggccauau gggaacugaa gaaagauguu uaugucguag aauuggauug guauccggau 120

gccccuggag aaaugguggu ccucaccugu gacaccccug aagaagaugg uaucaccugg 180

accuuggacc agagcaguga ggucuuaggc ucuggcaaaa cccugaccau ccaagucaaa 240

gaguuuggag augcuggcca guacaccugu cacaaaggag gcgagguucu aagccauucg 300

cuccugcugc uucacaaaaa ggaagaugga auuuggucca cugauauuuu aaaggaccag 360

aaagaaccca aaaauaagac cuuucuaaga ugcgaggcca agaauuauuc uggacguuuc 420

accugcuggu ggcugacgac aaucaguacu gauuugacau ucagugucaa aagcagcaga 480

gggucuucug acccccaagg ggugacgugc ggagcugcua cacucucugc agagagaguc 540

agaggggaca acaaggagua ugaguacuca guggagugcc aggaggacag ugccugccca 600

gcugcugagg agagucugcc cauugagguc augguggaug ccguucacaa gcucaaguau 660

gaaaacuaca ccagcagcuu cuucaucagg gacaucauca aaccugaccc acccaagaac 720

uugcagcuga agccauuaaa gaauucucgg cagguggagg ucagcuggga guacccugac 780

accuggagua cuccacauuc cuacuucucc cugacauucu gcguucaggu ccagggcaag 840

agcaagagag aaaagaaaga uagagucuuc acggacaaga ccucagccac ggucaucugc 900

cgcaaaaaug ccagcauuag cgugcgggcc caggaccgcu acuauagcuc aucuuggagc 960

gaaugggcau cugugcccug caguggcucu agcggagggg gaggcucucc uggcggggga 1020

ucuagcagaa accucccccgu ggccacucca gacccaggaa uguucccaug ccuucaccac 1080

ucccaaaacc ugcugagggc cgucagcaac augcuccaga aggccagaca aacucuagaa 1140

uuuuacccuu gcacuucuga ggaaauugau caugaagaua ucacaaaaga uaaaaccagc 1200

acaguggagg ccuguuuacc auuggaauua accaagaaug agaguugccu aaauuccaga 1260

gagaccucuu ucauaacuaa ugggaguugc cuggccucca gaaagaccuc uuuuaugaug 1320

gcccugugcc uuaguaguau uuaugaagac uugaagaugu accaggugga guucaagacc 1380

augaaugcaa agcuucugau ggauccuaag aggcagaucu uucuagauca aaacaugcug 1440

gcaguuauug augagcugau gcaggcccug aauuucaaca gugagacugu gccacaaaaa 1500

uccucccuug aagaaccgga uuuuuauaaa acuaaaauca agcucugcau acuucuucau 1560

gcuuucagaa uucgggcagu gacuauugau agagugauga gcuaucugaa ugcuuccuga 1620

uga 1623

<210> 18
<211> 1623
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類最佳化IL-12sc

<400> 18
augugucacc agcagcuggu gaucucaugg uucucccugg uauuucuggc aucuccucuu 60

gucgcaaucu gggaacugaa gaaagacgug uaugucguug agcucgacug guauccggau 120

gcgccuggcg agaugguggu gcugaccugu gacaccccag aggaggaugg gaucacuugg 180

acccuugauc aauccuccga agugcucggg ucuggcaaga cucugaccau acaagugaaa 240

gaguuuggcg augccgggca guacacuugc cauaagggcg gagaaguucu gucccacuca 300

cugcugcugc ugcacaagaa agaggacgga auuuggagua ccgauauccu gaaagaucag 360

aaagagccca agaacaaaac cuucuugcgg ugcgaagcca agaacuacuc agggagauuu 420

acuuguuggu ggcugacgac gaucagcacc gaucugacuu ucuccgugaa aucaaguagg 480

ggaucaucug acccucaagg agucacaugu ggagcggcua cucugagcgc ugaacgcgua 540

agaggggaca auaaggagua cgaguauagc guugagugcc aagaggauag cgcaugcccc 600

gccgccgaag aaucauugcc cauugaagug augguggaug cuguacacaa gcugaaguau 660

gagaacuaca caagcuccuu cuucauccgu gacaucauca aaccagaucc uccuaagaac 720

cuccagcuua aaccucugaa gaacucuaga cagguggaag ugucuuggga guaucccgac 780

accuggucua caccacauuc cuacuucagu cucacauucu gcguucaggu acagggcaag 840

uccaaaaggg agaagaagga ucgggucuuu acagauaaaa caagugccac cguuauaugc 900

cggaagaaug ccucuauuuc ugugcgugcg caggacagau acuauagcag cucuuggagu 960

gaaugggcca gugucccaug uucaggguca uccgguggug gcggcagccc cggaggcggu 1020

agcuccagaa aucucccugu ggcuacaccu gauccaggca uguuucccug uuugcaccau 1080

agccaaaacc uccugagagc agucagcaac augcuccaga aagcuagaca aacacuggaa 1140

uucuacccau gcaccuccga ggaaauagau cacgaggaua ucacuaagga caaaacaagc 1200

acugucgaag caugccuucc cuuggaacug acaaagaacg agaguugccu uaauucaaga 1260

gaaacaucuu ucauuacaaa cgguagcugc uuggcaagca gaaaaacauc uuuuaugaug 1320

gcccuuuguc ugagcaguau uuaugaggau cucaaaaugu accaggugga guuuaagacc 1380

augaaugcca agcugcugau ggacccaaag agacagauuu uccucgauca gaauaugcug 1440

gcugugauug augaacugau gcaggccuug aauuucaaca gcgaaaccgu uccccagaaa 1500

agcagucuug aagaaccuga cuuuuauaag accaagauca aacuguguau ucuccugcau 1560

gccuuuagaa ucagagcagu cacuauagau agagugaugu ccuaccugaa ugcuuccuga 1620

uga 1623

<210> 19
<211> 188
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 19

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1 5 10 15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
50 55 60

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His

65 70 75 80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
85 90 95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
100 105 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
115 120 125

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
130 135 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145 150 155 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
165 170 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
180 185

<210> 20
<211> 570
<212> DNA
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 20
atggccttga cctttgcttt actggtggcc ctcctggtgc tcagctgcaa gtcaagctgc 60

tctgtgggct gtgatctgcc tcaaacccac agcctgggta gcaggaggac cttgatgctc 120

ctggcacaga tgaggagaat ctctcttttc tcctgcttga aggacagaca tgactttgga 180

tttccccagg aggagtttgg caaccagttc caaaaggctg aaaccatccc tgtcctccat 240

gagatgatcc agcagatctt caacctttc agcacaaagg actcatctgc tgcttgggat 300

gagaccctcc tagacaaatt ctacactgaa ctctaccagc agctgaatga cctggaagcc 360

tgtgtgatac agggggtggg ggtgacagag actcccctga tgaaggagga ctccattctg 420

gctgtgagga aatacttcca aagaatcact ctctatctga aagagaagaa atacagccct 480

tgtgcctggg aggttgtcag agcagaaatc atgagatctt tttctttgtc aacaaacttg 540

caagaaagtt taagaagtaa ggaatgatga 570

<210> 21
<211> 570
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人類最佳化IFN-66-2b

<400> 21
atggccctga cttttgccct tctcgtggct ttgttggtgc tgagttgcaa atcttcctgt 60

agtgtcggat gtgatctgcc tcaaacccac agtctgggat ctaggagaac actgatgctg 120

ttggcacaga tgaggagaat tagcctcttt tcctgcctga aggatagaca tgacttcggc 180

tttccccaag aggagtttgg caatcagttc cagaaagcgg aaacgattcc cgttctgcac 240

gagatgatcc agcagatctt caacctcttt tcaaccaaag acagctcagc agcctgggat 300

gagacactgc tggacaaatt ctacacagaa ctgtatcagc agcttaacga tctggaggca 360

tgcgtgatcc aaggggttgg tgtgactgaa actccgctta tgaaggagga ctccattctg 420

gctgtacgga agtacttcca gagaataacc ctctatctga aggagaagaa gtactcacca 480

tgtgcttggg aagtcgtgag agccgaaatc atgagatcct tcagccttag caccaatctc 540

caggaatctc tgagaagcaa agagtgatga 570

<210> 22
<211> 570
<212> RNA
<213> 智人（Homo sapiens）

<400> 22
auggccuuga ccuuugcuuu acugguggcc cuccuggugc ucagcugcaa gucaagcugc 60

ucugugggcu gugaucugcc ucaaacccac agccugggua gcaggaggac cuugaugcuc 120

cuggcacaga ugaggagaau cucucuuuuc uccugcuuga aggacagaca ugacuuugga 180

uuuccccagg aggaguuugg caaccaguuc caaaaggcug aaaccauccc uguccuccau 240

gagaugaucc agcagaucuu caaccuuuuc agcacaaagg acucaucugc ugcuugggau 300

gagacccucc uagacaaauu cuacacugaa cucuaccagc agcugaauga ccuggaagcc 360

ugugugauac aggggguggg ggugacagag acucccccuga ugaaggagga cuccauucug 420

gcugugagga aauacuucca aagaaucacu cucuaucuga aagagaagaa auacagcccu 480

ugugccuggg agguugucag agcagaaauc augagaucuu uuucuuuguc aacaaacuug 540

caagaaaguu uaagaaguaa ggaaugauga 570

<210> 23
<211> 570
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類最佳化IFN-66-2b

<400> 23
auggcccuga cuuuugcccu ucucguggcu uuguuggugc ugaguugcaa aucuuccugu 60

agugucggau gugaucugcc ucaaacccac agucugggau cuaggagaac acugaugcug 120

uuggcacaga ugaggagaau uagccucuuu uccugccuga aggauagaca ugacuucggc 180

uuuccccaag aggaguuugg caaucaguuc cagaaagcgg aaacgauucc cguucugcac 240

gagaugaucc agcagaucuu caaccucuuu ucaaccaaag acagcucagc agccuggggau 300

gagacacugc uggacaaauu cuacacagaa cuguaucagc agcuuaacga ucuggaggca 360

ugcgugaucc aagggguugg ugugacugaa acuccgcuua ugaaggagga cuccauucug 420

gcuguacgga aguacuucca gagaauaacc cucuaucuga aggagaagaa guacucacca 480

ugugcuuggg aagucgugag agccgaaauc augagauccu ucagccuuag caccaaucuc 540

caggaaucuc ugagaagcaa agagugauga 570

<210> 24
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類IL-15 sushi

<400> 24

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
20 25 30

Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
35 40 45

Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
50 55 60

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

Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp
85 90 95

Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gln Asn
115 120 125

Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln
130 135 140

Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro
145 150 155 160

Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val
165 170 175

Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn
180 185 190

Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr
195 200 205

Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys
210 215 220

Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr
225 230 235 240

Ser

<210> 25
<211> 729
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類IL-15 sushi

<400> 25
atggccccgc ggcgggcgcg cggctgccgg accctcggtc tcccggcgct gctactgctg 60

ctgctgctcc ggccgccggc gacgcggggc atcacgtgcc ctccccccat gtccgtggaa 120

cacgcagaca tctgggtcaa gagctacagc ttgtactcca gggagcggta catttgtaac 180

tctggtttca agcgtaaagc cggcacgtcc agcctgacgg agtgcgtgtt gaacaaggcc 240

acgaatgtcg cccactggac aacccccagt ctcaaatgca ttagagaccc tgccctggtt 300

caccaaaggc cagcgccacc cgggggagga tctggcggcg gtgggtctgg cgggggatct 360

ggcggaggag gaagcttaca gaactgggtg aatgtaataa gtgatttgaa aaaaattgaa 420

gatcttattc aatctatgca tattgatgct actttatata cggaaagtga tgttcacccc 480

agttgcaaag taacagcaat gaagtgcttt ctcttggagt tacaagttat ttcacttgag 540

tccggagatg caagtattca tgatacagta gaaaatctga tcatcctagc aaacaacagt 600

ttgtcttcta atgggaatgt aacagaatct ggatgcaaag aatgtgagga actggaggaa 660

aaaaatatta aagaattttt gcagagtttt gtacatattg tccaaatgtt catcaacact 720

tcttgatga 729

<210> 26
<211> 729
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類IL-15 sushi

<400> 26
auggccccgc ggcgggcgcg cggcugccgg acccucgguc ucccggcgcu gcuacugcug 60

cugcugcucc ggccgccggc gacgcggggc aucacgugcc cucccccccau guccguggaa 120

cacgcagaca ucugggucaa gagcuacagc uuguacucca gggagcggua cauuuguaac 180

ucugguuuca agcguaaagc cggcacgucc agccugacgg agugcguguu gaacaaggcc 240

acgaaugucg cccacuggac aacccccagu cucaaaugca uuagagaccc ugcccugguu 300

caccaaaggc cagcgccacc cgggggagga ucuggcggcg gugggucugg cgggggaucu 360

ggcggaggag gaagcuuaca gaacugggug aauguaauaa gugauuugaa aaaaauugaa 420

gaucuuauuc aaucuaugca uauugaugcu acuuuauaua cggaaaguga uguucacccc 480

aguugcaaag uaacagcaau gaagugcuuu cucuuggagu uacaaguuau uucacuugag 540

uccggagaug caaguauuca ugauacagua gaaaaucuga ucauccuagc aaacaacagu 600

uugucuucua augggaaugu aacagaaucu ggaugcaaag aaugugagga acuggaggaa 660

aaaaauauua aagaauuuuu gcagaguuuu guacauauug uccaaauguu caucaacacu 720

ucuugauga 729

<210> 27
<211> 144
<212> PRT
<213> 智人（Homo sapiens）

<400> 27

Met Trp Leu Gln Ser Leu Leu Leu Leu Gly Thr Val Ala Cys Ser Ile
1 5 10 15

Ser Ala Pro Ala Arg Ser Pro Ser Pro Ser Thr Gln Pro Trp Glu His
20 25 30

Val Asn Ala Ile Gln Glu Ala Arg Arg Leu Leu Asn Leu Ser Arg Asp
35 40 45

Thr Ala Ala Glu Met Asn Glu Thr Val Glu Val Ile Ser Glu Met Phe
50 55 60

Asp Leu Gln Glu Pro Thr Cys Leu Gln Thr Arg Leu Glu Leu Tyr Lys
65 70 75 80

Gln Gly Leu Arg Gly Ser Leu Thr Lys Leu Lys Gly Pro Leu Thr Met
85 90 95

Met Ala Ser His Tyr Lys Gln His Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Ser
100 105 110

Cys Ala Thr Gln Ile Ile Thr Phe Glu Ser Phe Lys Glu Asn Leu Lys
115 120 125

Asp Phe Leu Leu Val Ile Pro Phe Asp Cys Trp Glu Pro Val Gln Glu
130 135 140

<210> 28
<211> 438
<212> DNA
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 28
atgtggctcc agagcctgct gctcttgggc actgtggcct gctccatctc tgcacccgcc 60

cgctcgccca gccccagcac gcagccctgg gagcatgtga atgccatcca ggaggcccgg 120

cgtctgctga acctgagtag agacactgct gctgagatga atgaaacagt agaagtcatc 180

tcagaaatgt ttgacctcca ggagccgacc tgcctacaga cccgcctgga gctgtacaag 240

cagggcctgc ggggcagcct caccaagctc aagggcccct tgaccatgat ggccagccac 300

tacaagcagc actgccctcc aaccccggaa acttcctgtg caacccagat tatcaccttt 360

gaaagtttca aagagaacct gaaggacttt ctgcttgtca tccccttga ctgctgggag 420

ccagtccagg agtgatga 438

<210> 29
<211> 438
<212> RNA
<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 29
auguggcucc agagccugcu gcucuugggc acuguggccu gcuccaucuc ugcacccgcc 60

cgcucgccca gccccagcac gcagcccugg gagcauguga augccaucca ggaggcccgg 120

cgucugcuga accugaguag agacacugcu gcugagauga augaaacagu agaagucauc 180

ucagaaaugu uugaccucca ggagccgacc ugccuacaga cccgccugga gcuguacaag 240

cagggccugc ggggcagccu caccaagcuc aagggccccu ugaccaugau ggccagccac 300

uacaagcagc acugcccucc aaccccggaa acuuccugug caacccagau uaucaccuuu 360

gaaaguuuca aagagaaccu gaaggacuuu cugcuuguca uccccuuuga cugcugggag 420

ccaguccagg agugauga 438

<210> 30
<211> 161
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA IL-2 (與小鼠最佳化分泌序列組合之人類IL-2)

<400> 30

Met Arg Val Thr Ala Pro Arg Thr Leu Ile Leu Leu Leu Ser Gly Ala
1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser Gly Ser Ala Pro Thr Ser
20 25 30

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
35 40 45

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
50 55 60

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
65 70 75 80

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
85 90 95

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
100 105 110

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
115 120 125

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
130 135 140

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu

145 150 155 160

Thr

<210> 31
<211> 959
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA IL-2 (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 31
gggcgaacta gtattcttct ggtccccaca gactcagaga gaacccgcca ccatgagagt 60

gaccgccccc agaaccctga tcctgctgct gtctggcgcc ctggccctga cagagacatg 120

ggccggaagc ggatccgcac ctacttcaag ttctacaaag aaaacacagc tacaactgga 180

gcatttactt ctggatttac agatgatttt gaatggaatt aataattaca agaatcccaa 240

actcaccagg atgctcacat ttaagtttta catgcccaag aaggccacag aactgaaaca 300

tcttcagtgt ctagaagaag aactcaaacc tctggaggaa gtgctaaatt tagctcaaag 360

caaaaacttt cacttaagac ccagggactt aatcagcaat atcaacgtaa tagttctgga 420

actaaaggga tctgaaacaa cattcatgtg tgaatatgct gatgagacag caaccattgt 480

agaatttctg aacagatgga ttacctttg tcaaagcatc atctcaacac tgacttgact 540

cgagagctcg ctttcttgct gtccaatttc tattaaaggt tcctttgttc cctaagtcca 600

actactaaac tgggggatat tatgaagggc cttgagcatc tggattctgc ctaataaaaa 660

acatttattt tcattgctgc gtcgagagct cgctttcttg ctgtccaatt tctattaaag 720

gttcctttgt tccctaagtc caactactaa actgggggat attatgaagg gccttgagca 780

tctggattct gcctaataaa aaacatttat tttcattgct gcgtcgagac ctggtccaga 840

gtcgctagca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag catatgacta aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 959

<210> 32
<211> 959
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA IL-2

<400> 32
gggcgaacua guauucuucu gguccccaca gacucagaga gaacccgcca ccaugagagu 60

gaccgccccc agaacccuga uccugcugcu gucuggcgcc cuggcccuga cagagacaug 120

ggccggaagc ggauccgcac cuacuucaag uucuacaaag aaaacacagc uacaacugga 180

gcauuuacuu cuggauuuac agaugauuuu gaauggaauu aauaauuaca agaaucccaa 240

acucaccagg augcucacau uuaaguuuua caugcccaag aaggccacag aacugaaaca 300

ucuucagugu cuagaagaag aacucaaacc ucuggaggaa gugcuaaauu uagcucaaag 360

caaaaacuuu cacuuaagac ccagggacuu aaucagcaau aucaacguaa uaguucugga 420

acuaaaggga ucugaaacaa cauucaugug ugaauaugcu gaugagacag caaccauugu 480

agaauuucug aacagaugga uuaccuuuug ucaaagcauc aucucaacac ugacuugacu 540

cgagagcucg cuuucuugcu guccaauuuc uauuaaaggu uccuuuguuc ccuaagucca 600

acuacuaaac ugggggauau uaugaagggc cuugagcauc uggauucugc cuaauaaaaa 660

acauuuauuu ucauugcugc gucgagagcu cgcuuucuug cuguccaauu ucuauuaaag 720

guuccuuugu ucccuaaguc caacuacuaa acuggggggau auuaugaagg gccuugagca 780

ucuggauucu gccuaauaaa aaacauuuau uuucauugcu gcgucgagac cugguccaga 840

gucgcuagca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag cauaugacua aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 959

<210> 33
<211> 161
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB IL-2

<400> 33

Met Gly Ala Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1 5 10 15

Leu Ala Pro Thr Gln Thr Arg Ala Gly Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser
20 25 30

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
35 40 45

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
50 55 60

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
65 70 75 80

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu

85 90 95

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
100 105 110

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
115 120 125

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
130 135 140

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
145 150 155 160

Thr

<210> 34
<211> 1039
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB IL-2 (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 34
ggaataaact agtctcaaca caacatatac aaaacaaacg aatctcaagc aatcaagcat 60

tctacttcta ttgcagcaat ttaaatcatt tcttttaaag caaaagcaat tttctgaaaa 120

ttttcaccat ttacgaacga tagccatggg cgccatggcc cctagaacat tgctcctgct 180

gctggccgct gccctggccc ctacacagac aagagctgga cctggatccg cacctacttc 240

aagttctaca aagaaaacac agctacaact ggagcattta cttctggatt tacagatgat 300

tttgaatgga attaataatt acaagaatcc caaactcacc aggatgctca catttaagtt 360

ttacatgccc aagaaggcca cagaactgaa acatcttcag tgtctagaag aagaactcaa 420

acctctggag gaagtgctaa atttagctca aagcaaaaac tttcacttaa gacccaggga 480

cttaatcagc aatatcaacg taatagttct ggaactaaag ggatctgaaa caacattcat 540

gtgtgaatat gctgatgaga cagcaaccat tgtagaattt ctgaacagat ggattacctt 600

ttgtcaaagc atcatctcaa cactgacttg actcgacgtc ctggtactgc atgcacgcaa 660

tgctagctgc ccctttcccg tcctgggtac cccgagtctc ccccgacctc gggtcccagg 720

tatgctccca cctccacctg ccccactcac cacctctgct agttccagac acctcccaag 780

cacgcagcaa tgcagctcaa aacgcttagc ctagccacac ccccacggga aacagcagtg 840

attaaccttt agcaataaac gaaagtttaa ctaagctata ctaaccccag ggttggtcaa 900

tttcgtgcca gccacaccct cgagctagca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag 960

catatgacta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 1039

<210> 35
<211> 1039
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB IL-2

<400> 35
ggaauaaacu agucucaaca caacauauac aaaacaaacg aaucucaagc aaucaagcau 60

ucuacuucua uugcagcaau uuaaaucauu ucuuuuaaag caaaagcaau uuucugaaaa 120

uuuucaccau uuacgaacga uagccauggg cgccauggcc ccuagaacau ugcuccugcu 180

gcuggccgcu gcccuggccc cuacacagac aagagcugga ccuggauccg caccuacuuc 240

aaguucuaca aagaaaacac agcuacaacu ggagcauuua cuucuggauu uacagaugau 300

uuugaaugga auuaauaauu acaagaaucc caaacucacc aggaugcuca cauuuaaguu 360

uuacaugccc aagaaggcca cagaacugaa acaucuucag ugucuagaag aagaacucaa 420

accucuggag gaagugcuaa auuuagcuca aagcaaaaac uuucacuuaa gacccaggga 480

cuuaaucagc aauaucaacg uaauaguucu ggaacuaaag ggaucugaaa caacauucau 540

gugugaauau gcugaugaga cagcaaccau uguagaauuu cugaacagau ggauuaccuu 600

uugucaaagc aucaucucaa cacugacuug acucgacguc cugguacugc augcacgcaa 660

ugcuagcugc cccuuucccg uccuggguac cccgagucuc ccccgaccuc gggucccagg 720

uaugcuccca ccuccaccug ccccacucac caccucugcu aguuccagac accucccaag 780

cacgcagcaa ugcagcucaa aacgcuuagc cuagccacac ccccacggga aacagcagug 840

auuaaccuuu agcaauaaac gaaaguuuaa cuaagcuaua cuaaccccag gguuggucaa 900

uuucgugcca gccacacccu cgagcuagca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag 960

cauaugacua aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 1039

<210> 36
<211> 544
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類IL-12

<400> 36

Met Arg Val Thr Ala Pro Arg Thr Leu Ile Leu Leu Leu Ser Gly Ala
1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser Gly Ser Met Trp Glu Leu
20 25 30

Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro
35 40 45

Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile
50 55 60

Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr
65 70 75 80

Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys
85 90 95

His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys
100 105 110

Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn
115 120 125

Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr
130 135 140

Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys
145 150 155 160

Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala
165 170 175

Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu
195 200 205

Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr
210 215 220

Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp
225 230 235 240

Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu
245 250 255

Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe
260 265 270

Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys
275 280 285

Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe Leu Val Glu Lys
290 295 300

Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala
305 310 315 320

Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro
325 330 335

Cys Arg Val Arg Ser Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Arg
340 345 350

Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn
355 360 365

Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu
370 375 380

Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr
385 390 395 400

Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His
405 410 415

Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg
420 425 430

Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys
435 440 445

Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln
450 455 460

Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu
465 470 475 480

Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn
485 490 495

His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp
500 505 510

Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser
515 520 525

Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala
530 535 540

<210> 37
<211> 2111
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類IL-12 (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 37
gggcgaacta gtattcttct ggtccccaca gactcagaga gaacccgcca ccatgagagt 60

gaccgccccc agaaccctga tcctgctgct gtctggcgcc ctggccctga cagagacatg 120

ggccggaagc ggatccatgt gggagctgga gaaagacgtt tatgttgtag aggtggactg 180

gactcccgat gcccctggag aaacagtgaa cctcacctgt gacacgcctg aagaagatga 240

catcacctgg acctcagacc agagacatgg agtcataggc tctggaaaga ccctgaccat 300

cactgtcaaa gagtttctag atgctggcca gtacacctgc cacaaaggag gcgagactct 360

gagccactca catctgctgc tccacaagaa ggaaaatgga atttggtcca ctgaaatttt 420

aaaaaatttc aaaaacaaga ctttcctgaa gtgtgaagca ccaaattact ccggacggtt 480

cacgtgctca tggctggtgc aaagaaacat ggacttgaag ttcaacatca agagcagtag 540

cagttcccct gactctcggg cagtgacatg tggaatggcg tctctgtctg cagagaaggt 600

cacactggac caaagggact atgagaagta ttcagtgtcc tgccaggagg atgtcacctg 660

cccaactgcc gaggagaccc tgcccattga actggcgttg gaagcacggc agcagaataa 720

atatgagaac tacagcacca gcttcttcat cagggacatc atcaaaccag acccgcccaa 780

gaacttgcag atgaagcctt tgaagaactc acaggtggag gtcagctggg agtaccctga 840

ctcctggagc actccccatt cctacttctc cctcaagttc tttgttcgaa tccagcgcaa 900

gaaagaaaag atgaaggaga cagaggaggg gtgtaaccag aaaggtgcgt tcctcgtaga 960

gaagacatct accgaagtcc aatgcaaagg cgggaatgtc tgcgtgcaag ctcaggatcg 1020

ctattacaat tcctcatgca gcaagtgggc atgtgttccc tgcagagtcc gatcggttcc 1080

tggagtaggg gtacctggag tgggcagggt cataccggtc tctggacctg ccaggtgtct 1140

tagccagtcc cgaaacctgc tgaagaccac agatgacatg gtgaagacgg ccagagaaaa 1200

gctgaaacat tattcctgca ctgctgaaga catcgatcat gaagacatca cacgggacca 1260

aaccagcaca ttgaagacct gtttaccact ggaactacac aagaacgaga gttgcctggc 1320

tactagagag acttcttcca caacaagagg gagctgcctg cccccacaga agacgtcttt 1380

gatgatgacc ctgtgccttg gtagcatcta tgaggacttg aagatgtacc agacagagtt 1440

ccaggccatc aacgcagcac ttcagaatca caaccatcag cagatcattc tagacaaggg 1500

catgctggtg gccatcgatg agctgatgca gtctctgaat cataatggcg agactctgcg 1560

ccagaaacct cctgtgggag aagcagaccc ttacagagtg aaaatgaagc tctgcatcct 1620

gcttcacgcc ttcagcaccc gcgtcgtgac catcaacagg gtgatgggct atctgtccag 1680

cgcctaatag ctcgagagct cgctttcttg ctgtccaatt tctattaaag gttcctttgt 1740

tccctaagtc caactactaa actgggggat attatgaagg gccttgagca tctggattct 1800

gcctaataaa aaacatttat tttcattgct gcgtcgagag ctcgctttct tgctgtccaa 1860

tttctattaa aggttccttt gttccctaag tccaactact aaactggggg atattatgaa 1920

gggccttgag catctggatt ctgcctaata aaaaacattt attttcattg ctgcgtcgag 1980

acctggtcca gagtcgctag caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agcatatgac 2040

taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa a 2111

<210> 38
<211> 2111
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類IL-12

<400> 38
gggcgaacua guauucuucu ggucccccaca gacucagaga gaacccgcca ccaugagagu 60

gaccgccccc agaacccuga uccugcugcu gucuggcgcc cuggcccuga cagagacaug 120

ggccggaagc ggauccaugu gggagcugga gaaagacguu uauguuguag agguggacug 180

gacucccgau gccccuggag aaacagugaa ccucaccugu gacacgccug aagaagauga 240

caucaccugg accucagacc agagacaugg agucauaggc ucuggaaaga cccugaccau 300

cacugucaaa gaguuucuag augcuggcca guacaccugc cacaaaggag gcgagacucu 360

gagccacuca caucugcugc uccacaagaa ggaaaaugga auuuggucca cugaaauuuu 420

aaaaaauuuc aaaaacaaga cuuuccugaa gugugaagca ccaaauuacu ccggacgguu 480

cacgugcuca uggcuggugc aaagaaacau ggacuugaag uucaacauca agagcaguag 540

caguuccccu gacucucggg cagugacaug uggaauggcg ucucugucug cagagaaggu 600

cacacuggac caaagggacu augagaagua uucagugucc ugccaggagg augucaccug 660

cccaacugcc gaggagaccc ugcccauuga acuggcguug gaagcacggc agcagaauaa 720

auaugagaac uacagcacca gcuucuucau cagggacauc aucaaaccag acccgcccaa 780

gaacuugcag augaagccuu ugaagaacuc acagguggag gucagcuggg aguacccuga 840

cuccuggagc acucccccauu ccuacuucuc ccucaaguuc uuuguucgaa uccagcgcaa 900

gaaagaaaag augaaggaga cagaggaggg guguaaccag aaaggugcgu uccucguaga 960

gaagacaucu accgaagucc aaugcaaagg cgggaauguc ugcgugcaag cucaggaucg 1020

cuauuacaau uccucaugca gcaaaguggge auguguuccc ugcagagucc gaucgguucc 1080

uggaguaggg guaccuggag ugggcagggu cauaccgguc ucuggaccug ccaggugucu 1140

uagccagucc cgaaaccugc ugaagaccac agaugacaug gugaagacgg ccagagaaaa 1200

gcugaaacau uauuccugca cugcugaaga caucgaucau gaagacauca cacgggacca 1260

aaccagcaca uugaagaccu guuuaccacu ggaacuacac aagaacgaga guugccuggc 1320

uacuagagag acuucuucca caacaagagg gagcugccug cccccacaga agacgucuuu 1380

gaugaugacc cugugccuug guagcaucua ugaggacuug aagauguacc agacagaguu 1440

ccaggccauc aacgcagcac uucagaauca caaccaucag cagaucauuc uagacaaggg 1500

caugcuggug gccaucgaug agcugaugca gucucugaau cauaauggcg agacucugcg 1560

ccagaaaccu ccugugggag aagcagaccc uuacagagug aaaaugaagc ucugcauccu 1620

gcuucacgcc uucagcaccc gcgucgugac caucaacagg gugaugggcu aucuguccag 1680

cgccuaauag cucgagagcu cgcuuucuug cuguccaauu ucuauuaaag guuccuuugu 1740

ucccuaaguc caacuacuaa acugggggau auuaugaagg gccuugagca ucuggauucu 1800

gccuaauaaa aaacauuuau uuucauugcu gcgucgagag cucgcuuucu ugcuguccaa 1860

uuucuauuaa agguuccuuu guucccuaag uccaacuacu aaacuggggg auauuaugaa 1920

gggccuugag caucuggauu cugccuaaua aaaaacauuu auuuucauug cugcgucgag 1980

accuggucca gagucgcuag caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agcauaugac 2040

uaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa a 2111

<210> 39
<211> 544

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類IL-12

<400> 39

Met Gly Ala Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1 5 10 15

Leu Ala Pro Thr Gln Thr Arg Ala Gly Pro Gly Ser Met Trp Glu Leu
20 25 30

Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro
35 40 45

Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile
50 55 60

Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr
65 70 75 80

Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys
85 90 95

His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys
100 105 110

Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn
115 120 125

Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr
130 135 140

Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys
145 150 155 160

Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala
165 170 175

Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu
195 200 205

Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr

210 215 220

Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp
225 230 235 240

Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu
245 250 255

Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe
260 265 270

Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys
275 280 285

Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe Leu Val Glu Lys
290 295 300

Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala
305 310 315 320

Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro
325 330 335

Cys Arg Val Arg Ser Val Pro Gly Val Gly Val Pro Gly Val Gly Arg
340 345 350

Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn
355 360 365

Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu
370 375 380

Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr
385 390 395 400

Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His
405 410 415

Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg
420 425 430

Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys
435 440 445

Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln
450 455 460

Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu
465 470 475 480

Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn
485 490 495

His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp
500 505 510

Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser
515 520 525

Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala
530 535 540

<210> 40
<211> 2191
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類IL-12 (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 40
ggaataaact agtctcaaca caacatatac aaaacaaacg aatctcaagc aatcaagcat 60

tctacttcta ttgcagcaat ttaaatcatt tcttttaaag caaaagcaat tttctgaaaa 120

ttttcaccat ttacgaacga tagccatggg cgccatggcc cctagaacat tgctcctgct 180

gctggccgct gccctggccc ctacacagac aagagctgga cctggatcca tgtgggagct 240

ggagaaagac gtttatgttg tagaggtgga ctggactccc gatgcccctg gagaaacagt 300

gaacctcacc tgtgacacgc ctgaagaaga tgacatcacc tggacctcag accagagaca 360

tggagtcata ggctctggaa agaccctgac catcactgtc aaagagtttc tagatgctgg 420

ccagtacacc tgccacaaag gaggcgagac tctgagccac tcacatctgc tgctccacaa 480

gaaggaaaat ggaatttggt ccactgaaat tttaaaaaat ttcaaaaaca agactttcct 540

gaagtgtgaa gcaccaaatt actccggacg gttcacgtgc tcatggctgg tgcaaagaaa 600

catggacttg aagttcaaca tcaagagcag tagcagttcc cctgactctc gggcagtgac 660

atgtggaatg gcgtctctgt ctgcagagaa ggtcacactg gaccaaaggg actatgagaa 720

gtattcagtg tcctgccagg aggatgtcac ctgcccaact gccgaggaga ccctgcccat 780

tgaactggcg ttggaagcac ggcagcagaa taaatatgag aactacagca ccagcttctt 840

catcagggac atcatcaaac cagacccgcc caagaacttg cagatgaagc ctttgaagaa 900

ctcacaggtg gaggtcagct gggagtaccc tgactcctgg agcactcccc attcctactt 960

ctccctcaag ttctttgttc gaatccagcg caagaaagaa aagatgaagg agacagagga 1020

ggggtgtaac cagaaaggtg cgttcctcgt agagaagaca tctaccgaag tccaatgcaa 1080

aggcgggaat gtctgcgtgc aagctcagga tcgctattac aattcctcat gcagcaagtg 1140

ggcatgtgtt ccctgcagag tccgatcggt tcctggagta ggggtacctg gagtgggcag 1200

ggtcataccg gtctctggac ctgccaggtg tcttagccag tcccgaaacc tgctgaagac 1260

cacagatgac atggtgaaga cggccagaga aaagctgaaa cattattcct gcactgctga 1320

agacatcgat catgaagaca tcacacggga ccaaaccagc acattgaaga cctgtttacc 1380

actggaacta cacaagaacg agagttgcct ggctactaga gagacttctt ccacaacaag 1440

agggagctgc ctgcccccac agaagacgtc tttgatgatg accctgtgcc ttggtagcat 1500

ctatgaggac ttgaagatgt accagacaga gttccaggcc atcaacgcag cacttcagaa 1560

tcacaaccat cagcagatca ttctagacaa gggcatgctg gtggccatcg atgagctgat 1620

gcagtctctg aatcataatg gcgagactct gcgccagaaa cctcctgtgg gagaagcaga 1680

cccttacaga gtgaaaatga agctctgcat cctgcttcac gccttcagca cccgcgtcgt 1740

gaccatcaac agggtgatgg gctatctgtc cagcgcctaa tagctcgacg tcctggtact 1800

gcatgcacgc aatgctagct gccccttttcc cgtcctgggt accccgagtc tcccccgacc 1860

tcgggtccca ggtatgctcc cacctccacc tgccccactc accacctctg ctagttccag 1920

acacctccca agcacgcagc aatgcagctc aaaacgctta gcctagccac acccccacgg 1980

gaaacagcag tgattaacct ttagcaataa acgaaagttt aactaagcta tactaacccc 2040

agggttggtc aatttcgtgc cagccacacc ctcgagctag caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa agcatatgac taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 2191

<210> 41
<211> 2191
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類IL-12

<400> 41
ggaauaaacu agucucaaca caacauauac aaaacaaacg aaucucaagc aaucaagcau 60

ucuacuucua uugcagcaau uuaaaucauu ucuuuuaaag caaaagcaau uuucugaaaa 120

uuuucaccau uuacgaacga uagccauggg cgccauggcc ccuagaacau ugcuccugcu 180

gcuggccgcu gcccuggccc cuacacagac aagagcugga ccuggaucca ugugggagcu 240

ggagaaagac guuuauguug uagaggugga cuggacuccc gaugccccug gagaaacagu 300

gaaccucacc ugugacacgc cugaagaaga ugacaucacc uggaccucag accagagaca 360

uggagucaua ggcucuggaa agacccugac caucacuguc aaagaguuuc uagaugcugg 420

ccaguacacc ugccacaaag gaggcgagac ucugagccac ucacaucugc ugcuccacaa 480

gaaggaaaau ggaauuuggu ccacugaaau uuuaaaaaau uucaaaaaca agacuuuccu 540

gaagugugaa gcaccaaauu acuccggacg guucacgugc ucauggcugg ugcaaagaaa 600

cauggacuug aaguucaaca ucaagagcag uagcaguucc ccugacucuc gggcagugac 660

auguggaaug gcgucucugu cugcagagaa ggucacacug gaccaaaggg acuaugagaa 720

guauucagug uccugccagg aggaugucac cugcccaacu gccgaggaga cccugcccau 780

ugaacuggcg uuggaagcac ggcagcagaa uaaauaugag aacuacagca ccagcuucuu 840

caucagggac aucaucaaac cagacccgcc caagaacuug cagaugaagc cuuugaagaa 900

cucacaggug gaggucagcu gggaguaccc ugacuccugg agcacucccc auuccuacuu 960

cucccucaag uucuuuguuc gaauccagcg caagaaagaa aagaugaagg agacagagga 1020

gggguguaac cagaaaggug cguuccucgu agagaagaca ucuaccgaag uccaaugcaa 1080

aggcgggaau gucugcgugc aagcucagga ucgcuauuac aauuccucau gcagcaagug 1140

ggcauguguu cccugcagag uccgaucggu uccuggagua gggguaccug gagugggcag 1200

ggucauaccg gucucuggac cugccaggug ucuuagccag ucccgaaacc ugcugaagac 1260

cacagaugac auggugaaga cggccagaga aaagcugaaa cauuauuccu gcacugcuga 1320

agacaucgau caugaagaca ucacacggga ccaaaccagc acauugaaga ccuguuuacc 1380

acuggaacua cacaagaacg agaguugccu ggcuacuaga gagacuucuu ccacaacaag 1440

agggagcugc cugcccccac agaagacguc uuugaugaug acccugugcc uugguagcau 1500

cuaugaggac uugaagaugu accagacaga guuccaggcc aucaacgcag cacuucagaa 1560

ucacaaccau cagcagauca uucuagacaa gggcaugcug guggccaucg augagcugau 1620

gcagucucug aaucauaaug gcgagacucu gcgccagaaa ccuccugugg gagaagcaga 1680

cccuuacaga gugaaaauga agcucugcau ccugcuucac gccuucagca cccgcgucgu 1740

gaccaucaac agggugaugg gcuaucuguc cagcgccuaa uagcucgacg uccugguacu 1800

gcaugcacgc aaugcuagcu gccccuuucc cguccugggu accccgaguc ucccccgacc 1860

ucggguccca gguaugcucc caccuccacc ugccccacuc accaccucug cuaguuccag 1920

acaccuccca agcacgcagc aaugcagcuc aaaacgcuua gccuagccac acccccacgg 1980

gaaacagcag ugauuaaccu uuagcaauaa acgaaaguuu aacuaagcua uacuaacccc 2040

aggguugguc aauuucgugc cagccacacc cucgagcuag caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2100

aaaaaaaaaa agcauaugac uaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 2191

<210> 42
<211> 190
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類IFN-66-4

<400> 42

Met Arg Val Thr Ala Pro Arg Thr Leu Ile Leu Leu Leu Ser Gly Ala
1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser Gly Ser Cys Asp Leu Pro
20 25 30

His Thr Tyr Asn Leu Gly Asn Lys Arg Ala Leu Thr Val Leu Glu Glu
35 40 45

Met Arg Arg Leu Pro Pro Leu Ser Cys Leu Lys Asp Arg Lys Asp Phe
50 55 60

Gly Phe Pro Leu Glu Lys Val Asp Asn Gln Gln Ile Gln Lys Ala Gln
65 70 75 80

Ala Ile Leu Val Leu Arg Asp Leu Thr Gln Gln Ile Leu Asn Leu Phe
85 90 95

Thr Ser Lys Asp Leu Ser Ala Thr Trp Asn Ala Thr Leu Leu Asp Ser
100 105 110

Phe Cys Asn Asp Leu His Gln Gln Leu Asn Asp Leu Lys Ala Cys Val
115 120 125

Met Gln Glu Pro Pro Leu Thr Gln Glu Asp Ser Leu Leu Ala Val Arg
130 135 140

Thr Tyr Phe His Arg Ile Thr Val Tyr Leu Arg Lys Lys Lys His Ser
145 150 155 160

Leu Cys Ala Trp Glu Val Ile Arg Ala Glu Val Trp Arg Ala Leu Ser
165 170 175

Ser Ser Thr Asn Leu Leu Ala Arg Leu Ser Glu Glu Lys Glu
180 185 190

<210> 43
<211> 1049
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類IFN-66-4 (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 43
gggcgaacta gtattcttct ggtccccaca gactcagaga gaacccgcca ccatgagagt 60

gaccgccccc agaaccctga tcctgctgct gtctggcgcc ctggccctga cagagacatg 120

ggccggaagc ggatcctgtg acctgcctca cacttataac ctcgggaaca agagggcctt 180

gacagtcctg gaagaaatga gaagactccc ccctctttcc tgcctgaagg acaggaagga 240

ttttggattc cccttggaga aggtggataa ccaacagatc cagaaggctc aagccatcct 300

tgtgctaaga gatcttaccc agcagatttt gaacctcttc acatcaaaag acttgtctgc 360

tacttggaat gcaactctcc tagactcatt ctgcaatgac ctccatcagc agctcaatga 420

tctcaaagcc tgtgtgatgc aggaacctcc tctgacccag gaagactccc tgctggctgt 480

gaggacatac ttccacagga tcactgtgta cctgagaaag aagaaacaca gcctctgtgc 540

ctgggaggtg atcagagcag aagtctggag agccctctct tcctcaacca acttgctggc 600

aagactgagt gaggagaagg agtgataact cgagagctcg ctttcttgct gtccaatttc 660

tattaaaggt tcctttgttc cctaagtcca actactaaac tgggggatat tatgaagggc 720

cttgagcatc tggattctgc ctaataaaaa acatttattt tcattgctgc gtcgagagct 780

cgctttcttg ctgtccaatt tctattaaag gttcctttgt tccctaagtc caactactaa 840

actgggggat attatgaagg gccttgagca tctggattct gcctaataaa aaacatttat 900

tttcattgct gcgtcgagac ctggtccaga gtcgctagca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaag catatgacta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 1049

<210> 44
<211> 1049
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類IFN-66-4

<400> 44
gggcgaacua guauucuucu ggucccaca gacucagaga gaacccgcca ccaugagagu 60

gaccgccccc agaacccuga uccugcugcu gucuggcgcc cuggcccuga cagagacaug 120

ggccggaagc ggauccugug accugccuca cacuuauaac cucgggaaca agagggccuu 180

gacaguccug gaagaaauga gaagacuccc cccucuuucc ugccugaagg acaggaagga 240

uuuuggauuc cccuuggaga agguggauaa ccaacagauc cagaaggcuc aagccauccu 300

ugugcuaaga gaucuuaccc agcagauuuu gaaccucuuc acaucaaaag acuugucugc 360

uacuuggaau gcaacucucc uagacucauu cugcaaugac cuccaucagc agcucaauga 420

ucucaaagcc ugugugaugc aggaaccucc ucugacccag gaagacuccc ugcuggcugu 480

gaggacauac uuccacagga ucacugugua ccugagaaag aagaaacaca gccucugugc 540

cugggaggug aucagagcag aagucuggag agcccucucu uccucaacca acuugcuggc 600

aagacugagu gaggagaagg agugauaacu cgagagcucg cuuucuugcu guccaauuuc 660

uauuaaaggu uccuuuguuc ccuaagucca acuacuaaac ugggggauau uaugaagggc 720

cuugagcauc uggauucugc cuaauaaaaa acauuuauuu ucauugcugc gucgagagcu 780

cgcuuucuug cuguccaauu ucuauuaaag guuccuuugu ucccuaaguc caacuacuaa 840

acugggggau auuaugaagg gccuugagca ucuggauucu gccuaauaaa aaacauuuau 900

uuucauugcu gcgucgagac cugguccaga gucgcuagca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaag cauaugacua aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 1049

<210> 45
<211> 190
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類IFN-66-4

<400> 45

Met Gly Ala Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1 5 10 15

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

His Thr Tyr Asn Leu Gly Asn Lys Arg Ala Leu Thr Val Leu Glu Glu
35 40 45

Met Arg Arg Leu Pro Pro Leu Ser Cys Leu Lys Asp Arg Lys Asp Phe
50 55 60

Gly Phe Pro Leu Glu Lys Val Asp Asn Gln Gln Ile Gln Lys Ala Gln
65 70 75 80

Ala Ile Leu Val Leu Arg Asp Leu Thr Gln Gln Ile Leu Asn Leu Phe
85 90 95

Thr Ser Lys Asp Leu Ser Ala Thr Trp Asn Ala Thr Leu Leu Asp Ser
100 105 110

Phe Cys Asn Asp Leu His Gln Gln Leu Asn Asp Leu Lys Ala Cys Val
115 120 125

Met Gln Glu Pro Pro Leu Thr Gln Glu Asp Ser Leu Leu Ala Val Arg
130 135 140

Thr Tyr Phe His Arg Ile Thr Val Tyr Leu Arg Lys Lys Lys His Ser
145 150 155 160

Leu Cys Ala Trp Glu Val Ile Arg Ala Glu Val Trp Arg Ala Leu Ser
165 170 175

Ser Ser Thr Asn Leu Leu Ala Arg Leu Ser Glu Glu Lys Glu
180 185 190

<210> 46
<211> 1129
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類IFN-66-4 (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 46
ggaataaact agtctcaaca caacatatac aaaacaaacg aatctcaagc aatcaagcat 60

tctacttcta ttgcagcaat ttaaatcatt tcttttaaag caaaagcaat tttctgaaaa 120

ttttcaccat ttacgaacga tagccatggg cgccatggcc cctagaacat tgctcctgct 180

gctggccgct gccctggccc ctacacagac aagagctgga cctggatcct gtgacctgcc 240

tcacacttat aacctcggga acaagagggc cttgacagtc ctggaagaaa tgagaagact 300

ccccccctct tcctgcctga aggacaggaa ggattttgga ttccccttgg agaaggtgga 360

taaccaacag atccagaagg ctcaagccat ccttgtgcta agagatctta cccagcagat 420

tttgaacctc ttcacatcaa aagacttgtc tgctacttgg aatgcaactc tcctagactc 480

attctgcaat gacctccatc agcagctcaa tgatctcaaa gcctgtgtga tgcaggaacc 540

tcctctgacc caggaagact ccctgctggc tgtgaggaca tacttccaca ggatcactgt 600

gtacctgaga aagaagaaac acagcctctg tgcctgggag gtgatcagag cagaagtctg 660

gagagccctc tcttcctcaa ccaacttgct ggcaagactg agtgaggaga aggagtgata 720

actcgacgtc ctggtactgc atgcacgcaa tgctagctgc ccctttcccg tcctgggtac 780

cccgagtctc ccccgacctc gggtcccagg tatgctccca cctccacctg ccccactcac 840

cacctctgct agttccagac acctcccaag cacgcagcaa tgcagctcaa aacgcttagc 900

ctagccacac ccccacggga aacagcagtg attaaccttt agcaataaac gaaagtttaa 960

ctaagctata ctaaccccag ggttggtcaa tttcgtgcca gccacaccct cgagctagca 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag catatgacta aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 1129

<210> 47
<211> 1129
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類IFN-66-4

<400> 47
ggaauaaacu agucucaaca caacauauac aaaacaaacg aaucucaagc aaucaagcau 60

ucuacuucua uugcagcaau uuaaaucauu ucuuuuaaag caaaagcaau uuucugaaaa 120

uuuucaccau uuacgaacga uagccauggg cgccauggcc ccuagaacau ugcuccugcu 180

gcuggccgcu gcccuggccc cuacacagac aagagcugga ccuggauccu gugaccugcc 240

ucacacuuau aaccucggga acaagagggc cuugacaguc cuggaagaaa ugagaagacu 300

ccccccucuu uccugccuga aggacaggaa ggauuuugga uuccccuugg agaaggugga 360

uaaccaacag auccagaagg cucaagccau ccuugugcua agagaucuua cccagcagau 420

uuugaaccuc uucacaucaa aagacuuguc ugcuacuugg aaugcaacuc uccuagacuc 480

auucugcaau gaccuccauc agcagcucaa ugaucucaaa gccuguguga ugcaggaacc 540

uccucugacc caggaagacu cccugcuggc ugugaggaca uacuuccaca ggaucacugu 600

guaccugaga aagaagaaac acagccucug ugccugggag gugaucagag cagaagucug 660

gagagcccuc ucuuccucaa ccaacuugcu ggcaagacug agugaggaga aggagugaua 720

acucgacguc cugguacugc augcacgcaa ugcuagcugc cccuuucccg uccuggguac 780

cccgagucuc ccccgaccuc gggucccagg uaugcuccca ccuccaccug ccccacucac 840

caccucugcu aguuccagac accucccaag cacgcagcaa ugcagcucaa aacgcuuagc 900

cuagccacac ccccacggga aacagcagug auuaaccuuu agcaauaaac gaaaguuuaa 960

cuaagcuaua cuaaccccag gguuggucaa uuucgugcca gccacacccu cgagcuagca 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaag cauaugacua aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 1129

<210> 48
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類IL-15 sushi

<400> 48

Met Gly Ala Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1 5 10 15

Leu Ala Pro Thr Gln Thr Arg Ala Gly Pro Gly Ser Thr Thr Cys Pro
20 25 30

Pro Pro Val Ser Ile Glu His Ala Asp Ile Arg Val Lys Asn Tyr Ser
35 40 45

Val Asn Ser Arg Glu Arg Tyr Val Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys
50 55 60

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

Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ser
85 90 95

Leu Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Asn Trp Ile Asp Val Arg Tyr Asp Leu Glu
115 120 125

Lys Ile Glu Ser Leu Ile Gln Ser Ile His Ile Asp Thr Thr Leu Tyr
130 135 140

Thr Asp Ser Asp Phe His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Asn Cys
145 150 155 160

Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Leu His Glu Tyr Ser Asn Met Thr
165 170 175

Leu Asn Glu Thr Val Arg Asn Val Leu Tyr Leu Ala Asn Ser Thr Leu

180 185 190

Ser Ser Asn Lys Asn Val Ala Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu
195 200 205

Leu Glu Glu Lys Thr Phe Thr Glu Phe Leu Gln Ser Phe Ile Arg Ile
210 215 220

Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
225 230

<210> 49
<211> 1162
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類IL-15 sushi (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 49
gggcgaacta gtattcttct ggtccccaca gactcagaga gaacccgcca ccatgggcgc 60

catggcccct agaacattgc tcctgctgct ggccgctgcc ctggccccta cacagacaag 120

agctggacct ggatccacca cgtgtccacc tcccgtatct attgagcatg ctgacatccg 180

ggtcaagaat tacagtgtga actccaggga gaggtatgtc tgtaactctg gctttaagcg 240

gaaagctgga acatccaccc tgattgagtg tgtgatcaac aagaacacaa atgttgccca 300

ctggacaact cccagcctca agtgcatcag agacccctcc ctagctggag ggagcggagg 360

ctctggcgga agcggcgggt ctggaggctc cgggggaagc ggcggaaatt ggatcgacgt 420

gcgctacgac ctggaaaaga tcgagagcct gatccagagc atccacatcg acaccaccct 480

gtacaccgac agcgacttcc accccagctg caaagtgacc gctatgaact gcttcctgct 540

ggaactgcaa gtgatcctgc acgagtacag caacatgacc ctgaacgaga cagtgcggaa 600

cgtgctgtac ctggccaaca gcaccctgag cagcaacaag aacgtggccg agagcggctg 660

caaagagtgc gaggaactgg aagaaaagac cttcaccgag tttctgcaga gcttcatcag 720

gatcgtgcag atgttcatca acacctcttg atgagtcgac gtcctggtac tgcatgcacg 780

caatgctagc tgccctttc ccgtcctggg taccccgagt ctcccccgac ctcgggtccc 840

aggtatgctc ccacctccac ctgccccact caccacctct gctagttcca gacacctccc 900

aagcacgcag caatgcagct caaaacgctt agcctagcca cacccccacg ggaaacagca 960

gtgattaacc tttagcaata aacgaaagtt taactaagct atactaaccc cagggttggt 1020

caatttcgtg ccagccacac cctcgagcta gcaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aagcatatga ctaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1162

<210> 50
<211> 1162
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類IL-15 sushi

<400> 50
gggcgaacua guauucuucu ggucccccaca gacucagaga gaacccgcca ccaugggcgc 60

cauggccccu agaacauugc uccugcugcu ggccgcugcc cuggccccua cacagacaag 120

agcuggaccu ggauccacca cguguccacc ucccguaucu auugagcaug cugacauccg 180

ggucaagaau uacaguguga acuccaggga gagguauguc uguaacucug gcuuuaagcg 240

gaaagcugga acauccaccc ugauugagug ugugaucaac aagaacacaa auguugccca 300

cuggacaacu cccagccuca agugcaucag agaccccucc cuagcuggag ggagcggagg 360

cucuggcgga agcggcgggu cuggaggcuc cgggggaagc ggcggaaauu ggaucgacgu 420

gcgcuacgac cuggaaaaga ucgagagccu gauccagagc auccacaucg acaccacccu 480

guacaccgac agcgacuucc accccagcug caaagugacc gcuaugaacu gcuuccugcu 540

ggaacugcaa gugauccugc acgaguacag caacaugacc cugaacgaga cagugcggaa 600

cgugcuguac cuggccaaca gcacccugag cagcaacaag aacguggccg agagcggcug 660

caaagagugc gaggaacugg aagaaaagac cuucaccgag uuucugcaga gcuucaucag 720

gaucgugcag auguucauca acaccucuug augagucgac guccugguac ugcaugcacg 780

caaugcuagc ugccccuuuc ccguccuggg uaccccgagu cucccccgac cucggguccc 840

agguaugcuc ccaccuccac cugccccacu caccaccucu gcuaguucca gacaccuccc 900

aagcacgcag caaugcagcu caaaacgcuu agccuagcca cacccccacg ggaaacagca 960

gugauuaacc uuuagcaaua aacgaaaguu uaacuaagcu auacuaaccc caggguuggu 1020

caauuucgug ccagccacac ccucgagcua gcaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aagcauauga cuaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 1162

<210> 51
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類IL-15 sushi

<400> 51

Met Gly Ala Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1 5 10 15

Leu Ala Pro Thr Gln Thr Arg Ala Gly Pro Gly Ser Thr Thr Cys Pro
20 25 30

Pro Pro Val Ser Ile Glu His Ala Asp Ile Arg Val Lys Asn Tyr Ser
35 40 45

Val Asn Ser Arg Glu Arg Tyr Val Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys
50 55 60

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

Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ser
85 90 95

Leu Ala Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Asn Trp Ile Asp Val Arg Tyr Asp Leu Glu
115 120 125

Lys Ile Glu Ser Leu Ile Gln Ser Ile His Ile Asp Thr Thr Leu Tyr
130 135 140

Thr Asp Ser Asp Phe His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Asn Cys
145 150 155 160

Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Leu His Glu Tyr Ser Asn Met Thr
165 170 175

Leu Asn Glu Thr Val Arg Asn Val Leu Tyr Leu Ala Asn Ser Thr Leu
180 185 190

Ser Ser Asn Lys Asn Val Ala Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu
195 200 205

Leu Glu Glu Lys Thr Phe Thr Glu Phe Leu Gln Ser Phe Ile Arg Ile
210 215 220

Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
225 230

<210> 52
<211> 1255
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類IL-15 sushi (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 52
ggaataaact agtctcaaca caacatatac aaaacaaacg aatctcaagc aatcaagcat 60

tctacttcta ttgcagcaat ttaaatcatt tcttttaaag caaaagcaat tttctgaaaa 120

ttttcaccat ttacgaacga tagccatggg cgccatggcc cctagaacat tgctcctgct 180

gctggccgct gccctggccc ctacacagac aagagctgga cctggatcca ccacgtgtcc 240

acctcccgta tctattgagc atgctgacat ccgggtcaag aattacagtg tgaactccag 300

ggagaggtat gtctgtaact ctggctttaa gcggaaagct ggaacatcca ccctgattga 360

gtgtgtgatc aacaagaaca caaatgttgc ccactggaca actcccagcc tcaagtgcat 420

cagagacccc tccctagctg gagggagcgg aggctctggc ggaagcggcg ggtctggagg 480

ctccgggggа agcggcggaa attggatcga cgtgcgctac gacctggaaa agatcgagag 540

cctgatccag agcatccaca tcgacaccac cctgtacacc gacagcgact tccaccccag 600

ctgcaaagtg accgctatga actgcttcct gctggaactg caagtgatcc tgcacgagta 660

cagcaacatg accctgaacg agacagtgcg gaacgtgctg tacctggcca acagcaccct 720

gagcagcaac aagaacgtgg ccgagagcgg ctgcaaagag tgcgaggaac tggaagaaaa 780

gaccttcacc gagtttctgc agagcttcat caggatcgtg cagatgttca tcaacacctc 840

ttgatgagtc gacgtcctgg tactgcatgc acgcaatgct agctgcccct ttcccgtcct 900

gggtaccccg agtctccccc gacctcgggt cccaggtatg ctcccacctc cacctgcccc 960

actcaccacc tctgctagtt ccagacacct cccaagcacg cagcaatgca gctcaaaacg 1020

cttagcctag ccacaccccc acgggaaaca gcagtgatta acctttagca ataaacgaaa 1080

gtttaactaa gctatactaa ccccagggtt ggtcaatttc gtgccagcca caccctcgag 1140

ctagcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagcata tgactaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1255

<210> 53
<211> 1255
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類IL-15 sushi

<400> 53
ggaauaaacu agucucaaca caacauauac aaaacaaacg aaucucaagc aaucaagcau 60

ucuacuucua uugcagcaau uuaaaucauu ucuuuuaaag caaaagcaau uuucugaaaa 120

uuuucaccau uuacgaacga uagccauggg cgccauggcc ccuagaacau ugcuccugcu 180

gcuggccgcu gcccuggccc cuacacagac aagagcugga ccuggaucca ccacgugucc 240

accucccgua ucuauugagc augcugacau ccgggucaag aauuacagug ugaacuccag 300

ggagagguau gucuguaacu cuggcuuuaa gcggaaagcu ggaacaucca cccugauuga 360

gugugugauc aacaagaaca caaauguugc ccacuggaca acucccagcc ucaagugcau 420

cagagacccc ucccuagcug gagggagcgg aggcucuggc ggaagcggcg ggucuggagg 480

cuccgggggа agcggcggaa auuggaucga cgugcgcuac gaccuggaaa agaucgagag 540

ccugauccag agcauccaca ucgacaccac ccuguacacc gacagcgacu uccaccccag 600

cugcaaagug accgcuauga acugcuuccu gcuggaacug caagugaucc ugcacgagua 660

cagcaacaug acccugaacg agacagugcg gaacgugcug uaccuggcca acagcacccu 720

gagcagcaac aagaacgugg ccgagagcgg cugcaaagag ugcgaggaac uggaagaaaa 780

gaccuucacc gaguuucugc agagcuucau caggaucgug cagauguuca ucaacaccuc 840

uugaugaguc gacguccugg uacugcaugc acgcaaugcu agcugccccu uucccguccu 900

ggguaccccg agucucccсc gaccucgggu cccagguaug cucccaccuc caccugcccc 960

acucaccacc ucugcuaguu ccagacaccu cccaagcacg cagcaaugca gcucaaaacg 1020

cuuagccuag ccacaccccc acgggaaaca gcagugauua accuuuagca auaaacgaaa 1080

guuuaacuaa gcuauacuaa ccccaggguu ggucaauuuc gugccagcca cacccucgag 1140

cuagcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaagcaua ugacuaaaaa aaaaaaaaaa 1200

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1255

<210> 54
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類GM-CSF

<400> 54

Met Trp Leu Gln Asn Leu Leu Phe Leu Gly Ile Val Val Tyr Ser Leu
1 5 10 15

Ser Ala Pro Thr Arg Ser Pro Ile Thr Val Thr Arg Pro Trp Lys His
20 25 30

Val Glu Ala Ile Lys Glu Ala Leu Asn Leu Leu Asp Asp Met Pro Val
35 40 45

Thr Leu Asn Glu Glu Val Glu Val Val Ser Asn Glu Phe Ser Phe Lys
50 55 60

Lys Leu Thr Cys Val Gln Thr Arg Leu Lys Ile Phe Glu Gln Gly Leu
65 70 75 80

Arg Gly Asn Phe Thr Lys Leu Lys Gly Ala Leu Asn Met Thr Ala Ser
85 90 95

Tyr Tyr Gln Thr Tyr Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Asp Cys Glu Thr
100 105 110

Gln Val Thr Thr Tyr Ala Asp Phe Ile Asp Ser Leu Lys Thr Phe Leu
115 120 125

Thr Asp Ile Pro Phe Glu Cys Lys Lys Pro Gly Gln Lys
130 135 140

<210> 55
<211> 908
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類GM-CSF (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 55
gggcgaacta gtattcttct ggtccccaca gactcagaga gaacccgcca ccatgtggct 60

gcagaacctg ctgttcctgg gcatcgtggt gtacagcctg agcgccccca ccaggagccc 120

catcaccgtg accaggccct ggaagcacgt ggaggccatc aaggaggccc tgaacctgct 180

ggacgacatg cccgtgaccc tgaacgagga ggtggaggtg gtgagcaacg agttcagctt 240

caagaagctg acctgcgtgc agaccaggct gaagatcttc gagcagggcc tgaggggcaa 300

cttcaccaag ctgaagggcg ccctgaacat gaccgccagc tactaccaga cctactgccc 360

ccccaccccc gagaccgact gcgagaccca ggtgaccacc tacgccgact tcatcgacag 420

cctgaagacc ttcctgaccg acatcccctt cgagtgcaag aagcccggcc agaagtgatg 480

actcgagctg gtactgcatg cacgcaatgc tagctgcccc tttcccgtcc tgggtacccc 540

gagtctcccc cgacctcggg tcccaggtat gctcccacct ccacctgccc cactcaccac 600

ctctgctagt tccagacacc tcccaagcac gcagcaatgc agctcaaaac gcttagccta 660

gccacacccc cacgggaaac agcagtgatt aacctttagc aataaacgaa agtttaacta 720

agctatacta accccagggt tggtcaattt cgtgccagcc acaccgagac ctggtccaga 780

gtcgctagcc gcgtcgctaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaagc atatgactaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaa 908

<210> 56
<211> 908
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類GM-CSF

<400> 56
gggcgaacua guauucuucu ggucccaca gacucagaga gaacccgcca ccauguggcu 60

gcagaaccug cuguuccugg gcaucguggu guacagccug agcgccccca ccaggagccc 120

caucaccgug accaggcccu ggaagcacgu ggaggccauc aaggaggccc ugaaccugcu 180

ggacgacaug cccgugaccc ugaacgagga gguggaggug gugagcaacg aguucagcuu 240

caagaagcug accugcgugc agaccaggcu gaagaucuuc gagcagggcc ugaggggcaa 300

cuucaccaag cugaagggcg cccugaacau gaccgccagc uacuaccaga ccuacugccc 360

ccccaccccc gagaccgacu gcgagaccca ggugaccacc uacgccgacu ucaucgacag 420

ccugaagacc uuccugaccg acaucccccuu cgagugcaag aagcccggcc agaagugaug 480

acucgagcug guacugcaug cacgcaaugc uagcugcccc uuucccgucc uggguacccc 540

gagucucccc cgaccucggg ucccagguau gcucccaccu ccaccugccc cacucaccac 600

cucugcuagu uccagacacc ucccaagcac gcagcaaugc agcucaaaac gcuuagccua 660

gccacacccc cacgggaaac agcagugauu aaccuuuagc aauaaacgaa aguuuaacua 720

agcuauacua accccagggu uggucaauuu cgugccagcc acaccgagac cugguccaga 780

gucgcuagcc gcgucgcuaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaagc auaugacuaa 840

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 900

aaaaaaaa 908

<210> 57
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類GM-CSF

<400> 57

Met Trp Leu Gln Asn Leu Leu Phe Leu Gly Ile Val Val Tyr Ser Leu
1 5 10 15

Ser Ala Pro Thr Arg Ser Pro Ile Thr Val Thr Arg Pro Trp Lys His
20 25 30

Val Glu Ala Ile Lys Glu Ala Leu Asn Leu Leu Asp Asp Met Pro Val
35 40 45

Thr Leu Asn Glu Glu Val Glu Val Val Ser Asn Glu Phe Ser Phe Lys
50 55 60

Lys Leu Thr Cys Val Gln Thr Arg Leu Lys Ile Phe Glu Gln Gly Leu
65 70 75 80

Arg Gly Asn Phe Thr Lys Leu Lys Gly Ala Leu Asn Met Thr Ala Ser
85 90 95

Tyr Tyr Gln Thr Tyr Cys Pro Pro Thr Pro Glu Thr Asp Cys Glu Thr
100 105 110

Gln Val Thr Thr Tyr Ala Asp Phe Ile Asp Ser Leu Lys Thr Phe Leu
115 120 125

Thr Asp Ile Pro Phe Glu Cys Lys Lys Pro Gly Gln Lys
130 135 140

<210> 58
<211> 1001
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類GM-CSF (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 58
ggaataaact agtctcaaca caacatatac aaaacaaacg aatctcaagc aatcaagcat 60

tctacttcta ttgcagcaat ttaaatcatt tcttttaaag caaaagcaat tttctgaaaa 120

ttttcaccat ttacgaacga tagccatgtg gctgcagaac ctgctgttcc tgggcatcgt 180

ggtgtacagc ctgagcgccc ccaccaggag ccccatcacc gtgaccaggc cctggaagca 240

cgtggaggcc atcaaggagg ccctgaacct gctggacgac atgcccgtga ccctgaacga 300

ggaggtggag gtggtgagca acgagttcag cttcaagaag ctgacctgcg tgcagaccag 360

gctgaagatc ttcgagcagg gcctgagggg caacttcacc aagctgaagg gcgccctgaa 420

catgaccgcc agctactacc agacctactg ccccccccacc cccgagaccg actgcgagac 480

ccaggtgacc acctacgccg acttcatcga cagcctgaag accttcctga ccgacatccc 540

cttcgagtgc aagaagcccg gccagaagtg atgactcgag ctggtactgc atgcacgcaa 600

tgctagctgc ccctttcccg tcctgggtac cccgagtctc ccccgacctc gggtcccagg 660

tatgctccca cctccacctg ccccactcac cacctctgct agttccagac acctcccaag 720

cacgcagcaa tgcagctcaa aacgcttagc ctagccacac ccccacggga aacagcagtg 780

attaaccttt agcaataaac gaaagtttaa ctaagctata ctaaccccag ggttggtcaa 840

tttcgtgcca gccacaccga gacctggtcc agagtcgcta gccgcgtcgc taaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agcatatgac taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 1001

<210> 59
<211> 1001
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類GM-CSF

<400> 59
ggaauaaacu agucucaaca caacauauac aaaacaaacg aaucucaagc aaucaagcau 60

ucuacuucua uugcagcaau uuaaaucauu ucuuuuaaag caaaagcaau uuucugaaaa 120

uuuucaccau uuacgaacga uagccaugug gcugcagaac cugcuguucc ugggcaucgu 180

gguguacagc cugagcgccc ccaccaggag ccccaucacc gugaccaggc ccuggaagca 240

cguggaggcc aucaaggagg cccugaaccu gcuggacgac augcccguga cccugaacga 300

ggagguggag guggugagca acgaguucag cuucaagaag cugaccugcg ugcagaccag 360

gcugaagauc uucgagcagg gccugagggg caacuucacc aagcugaagg gcgcccugaa 420

caugaccgcc agcuacuacc agaccuacug ccccccccacc cccgagaccg acugcgagac 480

ccaggugacc accuacgccg acuucaucga cagccugaag accuuccuga ccgacauccc 540

cuucgagugc aagaagcccg gccagaagug augacucgag cugguacugc augcacgcaa 600

ugcuagcugc cccuuucccg uccuggguac cccgagucuc ccccgaccuc ggguccccagg 660

uaugcuccca ccuccaccug ccccacucac caccucugcu aguuccagac accucccaag 720

cacgcagcaa ugcagcucaa aacgcuuagc cuagccacac ccccacggga aacagcagug 780

auuaaccuuu agcaauaaac gaaaguuuaa cuaagcuaua cuaaccccag gguuggucaa 840

uuucgugcca gccacaccga gaccuggucc agagucgcua gccgcgucgc uaaaaaaaaa 900

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agcauaugac uaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 1001

<210> 60
<211> 187
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA FLT3L (與小鼠最佳化分泌序列組合之人類FLT3L)

<400> 60

Met Gly Ala Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1 5 10 15

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

Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala Val Lys Ile Arg
35 40 45

Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val Thr Val Ala Ser
50 55 60

Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp Arg Leu Val Leu
65 70 75 80

Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala Gly Ser Lys Met
85 90 95

Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His Phe Val Thr Lys
100 105 110

Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe Val Gln Thr Asn
115 120 125

Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu Val Ala Leu Lys
130 135 140

Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu Glu Leu Gln Cys
145 150 155 160

Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser Pro Arg Pro Leu
165 170 175

Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro
180 185

<210> 61
<211> 1027
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA FLT3L (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 61
gggcgaacta gtattcttct ggtccccaca gactcagaga gaacccgcca ccatgggcgc 60

catggcccct agaacattgc tcctgctgct ggccgctgcc ctggccccta cacagacaag 120

agctggacct ggatccaccc aggactgcag cttccagcac tcccctatct cctccgactt 180

cgccgtgaag atccgggagc tgtccgatta cctgctgcag gactaccctg tgaccgtggc 240

cagcaacctg caggacgaag aactgtgtgg cggcctgtgg cggctggtgc tggcccagcg 300

gtggatggaa cggctgaaaa ccgtggccgg ctccaagatg cagggcctgc tcgagcgggt 360

gaacaccgag atccacttcg tgaccaagtg cgccttccag cctcctcctt cctgcctgcg 420

gttcgtgcag accaacatct cccggctgct gcaggaaacc tccgagcagc tggtcgccct 480

gaagccttgg atcacccggc agaacttctc ccggtgtctg gaactccagt gtcagcccga 540

ctcctccacc ctgcctcctc cctggtcccc caggcctctg gaagccaccg cccctaccgc 600

cccacagcct ccttgatagg tcgacgtcct ggtactgcat gcacgcaatg ctagctgccc 660

ctttcccgtc ctgggtaccc cgagtctccc ccgacctcgg gtcccaggta tgctcccacc 720

tccacctgcc ccactcacca cctctgctag ttccagacac ctcccaagca cgcagcaatg 780

cagctcaaaa cgcttagcct agccacaccc ccacgggaaa cagcagtgat taacctttag 840

caataaacga aagtttaact aagctatact aaccccaggg ttggtcaatt tcgtgccagc 900

cacaccctcg agctagcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagca tatgactaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaa 1027

<210> 62
<211> 1027
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA FLT3L

<400> 62
gggcgaacua guauucuucu ggucccacа gacucagaga gaacccgcca ccaugggcgc 60

cauggccccu agaacauugc uccugcugcu ggccgcugcc cuggccccua cacagacaag 120

agcuggaccu ggauccaccc aggacugcag cuuccagcac uccccuaucu ccuccgacuu 180

cgccgugaag auccgggagc uguccgauua ccugcugcag gacuacccug ugaccguggc 240

cagcaaccug caggacgaag aacugugugg cggccugugg cggcuggugc uggcccagcg 300

guggauggaa cggcugaaaa ccguggccgg cuccaagaug cagggccugc ucgagcgggu 360

gaacaccgag auccacuucg ugaccaagug cgccuuccag ccuccuccuu ccugccugcg 420

guucgugcag accaacaucu cccggcugcu gcaggaaacc uccgagcagc uggucgcccu 480

gaagccuugg aucacccggc agaacuucuc ccggugucug gaacuccagu gucagcccga 540

cuccuccacc cugccuccuc ccuggucccc caggccucug gaagccaccg ccccuaccgc 600

cccacagccu ccuugauagg ucgacguccu gguacugcau gcacgcaaug cuagcugccc 660

cuuucccguc cuggguaccc cgagucuccc ccgaccucgg gucccaggua ugcucccacc 720

uccaccugcc ccacucacca ccucugcuag uuccagacac cucccaagca cgcagcaaug 780

cagcucaaaa cgcuuagccu agccacaccc ccacgggaaa cagcagugau uaaccuuuag 840

caauaaacga aaguuuaacu aagcuauacu aaccccaggg uuggucaauu ucgugccagc 900

cacacccucg agcuagcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaagca uaugacuaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaa 1027

<210> 63
<211> 187
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB FLT3L (與小鼠最佳化分泌序列組合之人類FLT3L)

<400> 63

Met Gly Ala Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1 5 10 15

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

Ser Phe Gln His Ser Pro Ile Ser Ser Asp Phe Ala Val Lys Ile Arg
35 40 45

Glu Leu Ser Asp Tyr Leu Leu Gln Asp Tyr Pro Val Thr Val Ala Ser
50 55 60

Asn Leu Gln Asp Glu Glu Leu Cys Gly Gly Leu Trp Arg Leu Val Leu
65 70 75 80

Ala Gln Arg Trp Met Glu Arg Leu Lys Thr Val Ala Gly Ser Lys Met
85 90 95

Gln Gly Leu Leu Glu Arg Val Asn Thr Glu Ile His Phe Val Thr Lys
100 105 110

Cys Ala Phe Gln Pro Pro Pro Ser Cys Leu Arg Phe Val Gln Thr Asn
115 120 125

Ile Ser Arg Leu Leu Gln Glu Thr Ser Glu Gln Leu Val Ala Leu Lys
130 135 140

Pro Trp Ile Thr Arg Gln Asn Phe Ser Arg Cys Leu Glu Leu Gln Cys
145 150 155 160

Gln Pro Asp Ser Ser Thr Leu Pro Pro Pro Trp Ser Pro Arg Pro Leu
165 170 175

Glu Ala Thr Ala Pro Thr Ala Pro Gln Pro Pro
180 185

<210> 64
<211> 1120
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB FLT3L (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 64
ggaataaact agtctcaaca caacatatac aaaacaaacg aatctcaagc aatcaagcat 60

tctacttcta ttgcagcaat ttaaatcatt tcttttaaag caaaagcaat tttctgaaaa 120

ttttcaccat ttacgaacga tagccatggg cgccatggcc cctagaacat tgctcctgct 180

gctggccgct gccctggccc ctacacagac aagagctgga cctggatcca cccaggactg 240

cagcttccag cactccccta tctcctccga cttcgccgtg aagatccggg agctgtccga 300

ttacctgctg caggactacc ctgtgaccgt ggccagcaac ctgcaggacg aagaactgtg 360

tggcggcctg tggcggctgg tgctggccca gcggtggatg gaacggctga aaaccgtggc 420

cggctccaag atgcagggcc tgctcgagcg ggtgaacacc gagatccact tcgtgaccaa 480

gtgcgccttc cagcctcctc cttcctgcct gcggttcgtg cagaccaaca tctcccggct 540

gctgcaggaa acctccgagc agctggtcgc cctgaagcct tggatcaccc ggcagaactt 600

ctcccggtgt ctggaactcc agtgtcagcc cgactcctcc accctgcctc ctccctggtc 660

ccccaggcct ctggaagcca ccgcccctac cgccccacag cctccttgat aggtcgacgt 720

cctggtactg catgcacgca atgctagctg ccccttccc gtcctgggta ccccgagtct 780

cccccgacct cgggtcccag gtatgctccc acctccacct gccccactca ccacctctgc 840

tagttccaga cacctcccaa gcacgcagca atgcagctca aaacgcttag cctagccaca 900

cccccacggg aaacagcagt gattaacctt tagcaataaa cgaaagttta actaagctat 960

actaacccca gggttggtca atttcgtgcc agccacaccc tcgagctagc aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gcatatgact aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1120

<210> 65
<211> 1120
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類FLT3L

<400> 65
ggaauaaacu agucucaaca caacauauac aaaacaaacg aaucucaagc aaucaagcau 60

ucuacuucua uugcagcaau uuaaaucauu ucuuuuaaag caaaagcaau uuucugaaaa 120

uuuucaccau uuacgaacga uagccauggg cgccauggcc ccuagaacau ugcuccugcu 180

gcuggccgcu gcccuggccc cuacacagac aagagcugga ccuggaucca cccaggacug 240

cagcuuccag cacucccccua ucuccuccga cuucgccgug aagauccggg agcuguccga 300

uuaccugcug caggacuacc cugugaccgu ggccagcaac cugcaggacg aagaacugug 360

uggcggccug uggcggcugg ugcuggccca gcgguggaug gaacggcuga aaaccguggc 420

cggcuccaag augcagggcc ugcucgagcg ggugaacacc gagauccacu ucgugaccaa 480

gugcgccuuc cagccuccuc cuuccugccu gcgguucgug cagaccaaca ucucccggcu 540

gcugcaggaa accuccgagc agcuggucgc ccugaagccu uggaucaccc ggcagaacuu 600

cucccggugu cuggaacucc agugucagcc cgacuccucc acccugccuc cucccugguc 660

ccccaggccu cuggaagcca ccgccccuac cgccccacag ccuccuugau aggucgacgu 720

ccugguacug caugcacgca augcuagcug ccccuuuccc guccuggggua ccccgagucu 780

cccccgaccu cgggucccag guaugcuccc accuccaccu gccccacuca ccaccucugc 840

uaguuccaga caccucccaa gcacgcagca augcagcuca aaacgcuuag ccuagccaca 900

cccccacggg aaacagcagu gauuaaccuu uagcaauaaa cgaaaguuua acuaagcuau 960

acuaacccca ggguugguca auuucgugcc agccacaccc ucgagcuagc aaaaaaaaaa 1020

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gcauaugacu aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1080

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1120

<210> 66
<211> 309
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類41BBL

<400> 66

Met Asp Gln His Thr Leu Asp Val Glu Asp Thr Ala Asp Ala Arg His
1 5 10 15

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

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Ala Leu Leu Ser Asp Thr Val Arg Pro Thr
35 40 45

Asn Ala Ala Leu Pro Thr Asp Ala Ala Tyr Pro Ala Val Asn Val Arg
50 55 60

Asp Arg Glu Ala Ala Trp Pro Pro Ala Leu Asn Phe Cys Ser Arg His
65 70 75 80

Pro Lys Leu Tyr Gly Leu Val Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Ile Ala
85 90 95

Ala Cys Val Pro Ile Phe Thr Arg Thr Glu Pro Arg Pro Ala Leu Thr
100 105 110

Ile Thr Thr Ser Pro Asn Leu Gly Thr Arg Glu Asn Asn Ala Asp Gln
115 120 125

Val Thr Pro Val Ser His Ile Gly Cys Pro Asn Thr Thr Gln Gln Gly
130 135 140

Ser Pro Val Phe Ala Lys Leu Leu Ala Lys Asn Gln Ala Ser Leu Cys
145 150 155 160

Asn Thr Thr Leu Asn Trp His Ser Gln Asp Gly Ala Gly Ser Ser Tyr
165 170 175

Leu Ser Gln Gly Leu Arg Tyr Glu Glu Asp Lys Lys Glu Leu Val Val
180 185 190

Asp Ser Pro Gly Leu Tyr Tyr Val Phe Leu Glu Leu Lys Leu Ser Pro
195 200 205

Thr Phe Thr Asn Thr Gly His Lys Val Gln Gly Trp Val Ser Leu Val
210 215 220

Leu Gln Ala Lys Pro Gln Val Asp Asp Phe Asp Asn Leu Ala Leu Thr
225 230 235 240

Val Glu Leu Phe Pro Cys Ser Met Glu Asn Lys Leu Val Asp Arg Ser
245 250 255

Trp Ser Gln Leu Leu Leu Leu Lys Ala Gly His Arg Leu Ser Val Gly
260 265 270

Leu Arg Ala Tyr Leu His Gly Ala Gln Asp Ala Tyr Arg Asp Trp Glu
275 280 285

Leu Ser Tyr Pro Asn Thr Thr Ser Phe Gly Leu Phe Leu Val Lys Pro
290 295 300

Asp Asn Pro Trp Glu
305

<210> 67
<211> 1393
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類41BBL (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 67
gggcgaacta gtattcttct ggtccccaca gactcagaga gaacccgcca ccatggacca 60

gcacacactt gatgtggagg ataccgcgga tgccagacat ccagcaggta cttcgtgccc 120

ctcggatgcg gcgctcctca gagataccgg gctcctcgcg gacgctgcgc tcctctcaga 180

tactgtgcgc cccacaaatg ccgcgctccc cacggatgct gcctaccctg cggttaatgt 240

tcgggatcgc gaggccgcgt ggccgcctgc actgaacttc tgttcccgcc acccaaagct 300

ctatggccta gtcgctttgg ttttgctgct tctgatcgcc gcctgtgttc ctatcttcac 360

ccgcaccgag cctcggccag cgctcacaat caccacctcg cccaacctgg gtacccgaga 420

gaataatgca gaccaggtca cccctgtttc ccacattggc tgccccaaca ctacacaaca 480

gggctctcct gtgttcgcca agctactggc taaaaaccaa gcatcgttgt gcaatacaac 540

tctgaactgg cacagccaag atggagctgg gagctcatac ctatctcaag gtctgaggta 600

cgaagaagac aaaaaggagt tggtggtaga cagtcccggg ctctactacg tatttttgga 660

actgaagctc agtccaacat tcacaaacac aggccacaag gtgcagggct gggtctctct 720

tgttttgcaa gcaaagcctc aggtagatga ctttgacaac ttggccctga cagtggaact 780

gttcccttgc tccatggaga acaagttagt ggaccgttcc tggagtcaac tgttgctcct 840

gaaggctggc caccgcctca gtgtgggtct gagggcttat ctgcatggag cccaggatgc 900

atacagagac tgggagctgt cttatcccaa caccaccagc tttggactct ttcttgtgaa 960

acccgacaac ccatgggaat gatagggatc cgatctggta ctgcatgcac gcaatgctag 1020

ctgccccttt cccgtcctgg gtaccccgag tctcccccga cctcgggtcc caggtatgct 1080

cccacctcca cctgccccac tcaccacctc tgctagttcc agacacctcc caagcacgca 1140

gcaatgcagc tcaaaacgct tagcctagcc acacccccac gggaaacagc agtgattaac 1200

ctttagcaat aaacgaaagt ttaactaagc tatactaacc ccagggttgg tcaatttcgt 1260

gccagccaca ccctcgagct agcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagcatatg 1320

actaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaa 1393

<210> 68
<211> 1393
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類41BBL

<400> 68
gggcgaacua guauucuucu ggucccccaca gacucagaga gaacccgcca ccauggacca 60

gcacacacuu gauguggagg auaccgcgga ugccagacau ccagcaggua cuucgugccc 120

cucggaugcg gcgcuccuca gagauaccgg gcuccucgcg gacgcugcgc uccucucaga 180

uacugugcgc cccacaaaug ccgcgcuccc cacggaugcu gccuacccug cgguuaaugu 240

ucgggaucgc gaggccgcgu ggccgccugc acugaacuuc uguucccgcc acccaaagcu 300

cuauggccua gucgcuuugg uuuugcugcu ucugaucgcc gccuguguuc cuaucuucac 360

ccgcaccgag ccucggccag cgcucacaau caccaccucg cccaaccugg guacccgaga 420

gaauaaugca gaccagguca ccccuguuuc ccacauuggc ugccccaaca cuacacaaca 480

gggcucuccu guguucgcca agcuacuggc uaaaaaccaa gcaucguugu gcaauacaac 540

ucugaacugg cacagccaag auggagcugg gagcucauac cuaucucaag gucugaggua 600

cgaagaagac aaaaaggagu uggugguaga caguccgggg cucuacuacg uauuuuugga 660

acugaagcuc aguccaacau ucacaaacac aggccacaag gugcagggcu gggucucucu 720

uguuuugcaa gcaaagccuc agguagauga cuuugacaac uuggcccuga caguggaacu 780

guucccuugc uccauggaga acaaguuagu ggaccguucc uggagucaac uguugcuccu 840

gaaggcuggc caccgccuca gugugggucu gagggcuuau cugcauggag cccaggaugc 900

auacagagac ugggagcugu cuuaucccaa caccaccagc uuuggacucu uucuugugaa 960

acccgacaac ccaugggaau gauagggauc cgaucuggua cugcaugcac gcaaugcuag 1020

cugccccuuu cccguccugg guaccccgag ucuccccccga ccucgggucc cagguaugcu 1080

cccaccucca ccugccccac ucaccaccuc ugcuaguucc agacaccucc caagcacgca 1140

gcaaugcagc ucaaaacgcu uagccuagcc acacccccac gggaaacagc agugauuaac 1200

cuuuagcaau aaacgaaagu uuaacuaagc uauacuaacc ccaggguugg ucaauuucgu 1260

gccagccaca cccucgagcu agcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaagcauaug 1320

acuaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaa 1393

<210> 69
<211> 309
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類41BBL

<400> 69

Met Asp Gln His Thr Leu Asp Val Glu Asp Thr Ala Asp Ala Arg His
1 5 10 15

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

Gly Leu Leu Ala Asp Ala Ala Leu Leu Ser Asp Thr Val Arg Pro Thr
35 40 45

Asn Ala Ala Leu Pro Thr Asp Ala Ala Tyr Pro Ala Val Asn Val Arg
50 55 60

Asp Arg Glu Ala Ala Trp Pro Pro Ala Leu Asn Phe Cys Ser Arg His
65 70 75 80

Pro Lys Leu Tyr Gly Leu Val Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Ile Ala
85 90 95

Ala Cys Val Pro Ile Phe Thr Arg Thr Glu Pro Arg Pro Ala Leu Thr

100 105 110

Ile Thr Thr Ser Pro Asn Leu Gly Thr Arg Glu Asn Asn Ala Asp Gln
115 120 125

Val Thr Pro Val Ser His Ile Gly Cys Pro Asn Thr Thr Gln Gln Gly
130 135 140

Ser Pro Val Phe Ala Lys Leu Leu Ala Lys Asn Gln Ala Ser Leu Cys
145 150 155 160

Asn Thr Thr Leu Asn Trp His Ser Gln Asp Gly Ala Gly Ser Ser Tyr
165 170 175

Leu Ser Gln Gly Leu Arg Tyr Glu Glu Asp Lys Lys Glu Leu Val Val
180 185 190

Asp Ser Pro Gly Leu Tyr Tyr Val Phe Leu Glu Leu Lys Leu Ser Pro
195 200 205

Thr Phe Thr Asn Thr Gly His Lys Val Gln Gly Trp Val Ser Leu Val
210 215 220

Leu Gln Ala Lys Pro Gln Val Asp Asp Phe Asp Asn Leu Ala Leu Thr
225 230 235 240

Val Glu Leu Phe Pro Cys Ser Met Glu Asn Lys Leu Val Asp Arg Ser
245 250 255

Trp Ser Gln Leu Leu Leu Leu Lys Ala Gly His Arg Leu Ser Val Gly
260 265 270

Leu Arg Ala Tyr Leu His Gly Ala Gln Asp Ala Tyr Arg Asp Trp Glu
275 280 285

Leu Ser Tyr Pro Asn Thr Thr Ser Phe Gly Leu Phe Leu Val Lys Pro
290 295 300

Asp Asn Pro Trp Glu
305

<210> 70
<211> 1486
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> ModB鼠類41BBL (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 70
ggaataaact agtctcaaca caacatatac aaaacaaacg aatctcaagc aatcaagcat 60

tctacttcta ttgcagcaat ttaaatcatt tcttttaaag caaaagcaat tttctgaaaa 120

ttttcaccat ttacgaacga tagccatgga ccagcacaca cttgatgtgg aggataccgc 180

ggatgccaga catccagcag gtacttcgtg cccctcggat gcggcgctcc tcagagatac 240

cgggctcctc gcggacgctg cgctcctctc agatactgtg cgccccacaa atgccgcgct 300

ccccacggat gctgcctacc ctgcggttaa tgttcgggat cgcgaggccg cgtggccgcc 360

tgcactgaac ttctgttccc gccacccaaa gctctatggc ctagtcgctt tggttttgct 420

gcttctgatc gccgcctgtg ttcctatctt cacccgcacc gagcctcggc cagcgctcac 480

aatcaccacc tcgcccaacc tgggtacccg agagaataat gcagaccagg tcacccctgt 540

ttcccacatt ggctgcccca acactacaca acagggctct cctgtgttcg ccaagctact 600

ggctaaaaac caagcatcgt tgtgcaatac aactctgaac tggcacagcc aagatggagc 660

tgggagctca tacctatctc aaggtctgag gtacgaagaa gacaaaaagg agttggtggt 720

agacagtccc gggctctact acgtattttt ggaactgaag ctcagtccaa cattcacaaa 780

cacaggccac aaggtgcagg gctgggtctc tcttgttttg caagcaaagc ctcaggtaga 840

tgactttgac aacttggccc tgacagtgga actgttccct tgctccatgg agaacaagtt 900

agtggaccgt tcctggagtc aactgttgct cctgaaggct ggccaccgcc tcagtgtggg 960

tctgagggct tatctgcatg gagcccagga tgcatacaga gactgggagc tgtcttatcc 1020

caacaccacc agctttggac tctttcttgt gaaacccgac aacccatggg aatgataggg 1080

atccgatctg gtactgcatg cacgcaatgc tagctgcccc tttcccgtcc tgggtacccc 1140

gagtctcccc cgacctcggg tcccaggtat gctcccacct ccacctgccc cactcaccac 1200

ctctgctagt tccagacacc tcccaagcac gcagcaatgc agctcaaaac gcttagccta 1260

gccacacccc cacgggaaac agcagtgatt aacctttagc aataaacgaa agtttaacta 1320

agctatacta accccagggt tggtcaattt cgtgccagcc acaccctcga gctagcaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagcat atgactaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1486

<210> 71
<211> 1486
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類41BBL

<400> 71
ggaauaaacu agucucaaca caacauauac aaaacaaacg aaucucaagc aaucaagcau 60

ucuacuucua uugcagcaau uuaaaucauu ucuuuuaaag caaaagcaau uuucugaaaa 120

uuuucaccau uuacgaacga uagccaugga ccagcacaca cuugaugugg aggauaccgc 180

ggaugccaga cauccagcag guacuucgug ccccucggau gcggcgcucc ucagagauac 240

cgggcuccuc gcggacgcug cgcuccucuc agauacugug cgccccacaa augccgcgcu 300

ccccacggau gcugccuacc cugcgguuaa uguucgggau cgcgaggccg cguggccgcc 360

ugcacugaac uucuguuccc gccacccaaa gcucuauggc cuagucgcuu ugguuuugcu 420

gcuucugauc gccgccugug uuccuaucuu cacccgcacc gagccucggc cagcgcucac 480

aaucaccacc ucgcccaacc uggguacccg agagaauaau gcagaccagg ucaccccugu 540

uucccacauu ggcugcccca acacuacaca acagggcucu ccuguguucg ccaagcuacu 600

ggcuaaaaac caagcaucgu ugugcaauac aacucugaac uggcacagcc aagauggagc 660

ugggagcuca uaccuaucuc aaggucugag guacgaagaa gacaaaaagg aguugguggu 720

agacaguccc gggcucuacu acguauuuuu ggaacugaag cucaguccaa cauucacaaa 780

cacaggccac aaggugcagg gcugggucuc ucuuguuuug caagcaaagc cucagguaga 840

ugacuuugac aacuuggccc ugacagugga acuguucccu ugcuccaugg agaacaaguu 900

aguggaccgu uccuggaguc aacuguugcu ccugaaggcu ggccaccgcc ucaguguggg 960

ucugagggcu uaucugcaug gagcccagga ugcauacaga gacugggagc ugucuuaucc 1020

caacaccacc agcuuuggac ucuuucuugu gaaacccgac aacccauggg aaugauaggg 1080

auccgaucug guacugcaug cacgcaaugc uagcugcccc uuucccgucc uggguacccc 1140

gagucucccc cgaccucggg ucccagguau gcucccaccu ccaccugccc cacucaccac 1200

cucugcuagu uccagacacc ucccaagcac gcagcaaugc agcucaaaac gcuuagccua 1260

gccacacccc cacgggaaac agcagugauu aaccuuuagc aauaaacgaa aguuuaacua 1320

agcuauacua accccagggu uggucaauuu cgugccagcc acacccucga gcuagcaaaa 1380

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaagcau augacuaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1440

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 1486

<210> 72
<211> 935
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類CD27L-CD40L

<400> 72

Met Arg Val Thr Ala Pro Arg Thr Leu Ile Leu Leu Leu Ser Gly Ala
1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser Gly Ser His Pro Glu Pro
20 25 30

His Thr Ala Glu Leu Gln Leu Asn Leu Thr Val Pro Arg Lys Asp Pro
35 40 45

Thr Leu Arg Trp Gly Ala Gly Pro Ala Leu Gly Arg Ser Phe Thr His
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Glu Glu Gly His Leu Arg Ile His Gln Asp Gly Leu
65 70 75 80

Tyr Arg Leu His Ile Gln Val Thr Leu Ala Asn Cys Ser Ser Pro Gly
85 90 95

Ser Thr Leu Gln His Arg Ala Thr Leu Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro
100 105 110

Ala Ala His Gly Ile Ser Leu Leu Arg Gly Arg Phe Gly Gln Asp Cys
115 120 125

Thr Val Ala Leu Gln Arg Leu Thr Tyr Leu Val His Gly Asp Val Leu
130 135 140

Cys Thr Asn Leu Thr Leu Pro Leu Leu Pro Ser Arg Asn Ala Asp Glu
145 150 155 160

Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Ile Cys Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175

Gly His Pro Glu Pro His Thr Ala Glu Leu Gln Leu Asn Leu Thr Val
180 185 190

Pro Arg Lys Asp Pro Thr Leu Arg Trp Gly Ala Gly Pro Ala Leu Gly
195 200 205

Arg Ser Phe Thr His Gly Pro Glu Leu Glu Glu Gly His Leu Arg Ile
210 215 220

His Gln Asp Gly Leu Tyr Arg Leu His Ile Gln Val Thr Leu Ala Asn
225 230 235 240

Cys Ser Ser Pro Gly Ser Thr Leu Gln His Arg Ala Thr Leu Ala Val
245 250 255

Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ala His Gly Ile Ser Leu Leu Arg Gly Arg
260 265 270

Phe Gly Gln Asp Cys Thr Val Ala Leu Gln Arg Leu Thr Tyr Leu Val
275 280 285

His Gly Asp Val Leu Cys Thr Asn Leu Thr Leu Pro Leu Leu Pro Ser
290 295 300

Arg Asn Ala Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Ile Cys Pro Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly His Pro Glu Pro His Thr Ala Glu Leu Gln
325 330 335

Leu Asn Leu Thr Val Pro Arg Lys Asp Pro Thr Leu Arg Trp Gly Ala
340 345 350

Gly Pro Ala Leu Gly Arg Ser Phe Thr His Gly Pro Glu Leu Glu Glu
355 360 365

Gly His Leu Arg Ile His Gln Asp Gly Leu Tyr Arg Leu His Ile Gln
370 375 380

Val Thr Leu Ala Asn Cys Ser Ser Pro Gly Ser Thr Leu Gln His Arg
385 390 395 400

Ala Thr Leu Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ala His Gly Ile Ser
405 410 415

Leu Leu Arg Gly Arg Phe Gly Gln Asp Cys Thr Val Ala Leu Gln Arg
420 425 430

Leu Thr Tyr Leu Val His Gly Asp Val Leu Cys Thr Asn Leu Thr Leu
435 440 445

Pro Leu Leu Pro Ser Arg Asn Ala Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln
450 455 460

Trp Ile Cys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
465 470 475 480

Gly Gly Ser Gly Asp Glu Asp Pro Gln Ile Ala Ala His Val Val Ser
485 490 495

Glu Ala Asn Ser Asn Ala Ala Ser Val Leu Gln Trp Ala Lys Lys Gly
500 505 510

Tyr Tyr Thr Met Lys Ser Asn Leu Val Met Leu Glu Asn Gly Lys Gln
515 520 525

Leu Thr Val Lys Arg Glu Gly Leu Tyr Tyr Val Tyr Thr Gln Val Thr
530 535 540

Phe Cys Ser Asn Arg Glu Pro Ser Ser Gln Arg Pro Phe Ile Val Gly
545 550 555 560

Leu Trp Leu Lys Pro Ser Ser Gly Ser Glu Arg Ile Leu Leu Lys Ala
565 570 575

Ala Asn Thr His Ser Ser Ser Gln Leu Cys Glu Gln Gln Ser Val His
580 585 590

Leu Gly Gly Val Phe Glu Leu Gln Ala Gly Ala Ser Val Phe Val Asn
595 600 605

Val Thr Glu Ala Ser Gln Val Ile His Arg Val Gly Phe Ser Ser Phe
610 615 620

Gly Leu Leu Lys Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Glu Asp
625 630 635 640

Pro Gln Ile Ala Ala His Val Val Ser Glu Ala Asn Ser Asn Ala Ala
645 650 655

Ser Val Leu Gln Trp Ala Lys Lys Gly Tyr Tyr Thr Met Lys Ser Asn
660 665 670

Leu Val Met Leu Glu Asn Gly Lys Gln Leu Thr Val Lys Arg Glu Gly
675 680 685

Leu Tyr Tyr Val Tyr Thr Gln Val Thr Phe Cys Ser Asn Arg Glu Pro
690 695 700

Ser Ser Gln Arg Pro Phe Ile Val Gly Leu Trp Leu Lys Pro Ser Ser
705 710 715 720

Gly Ser Glu Arg Ile Leu Leu Lys Ala Ala Asn Thr His Ser Ser Ser

725 730 735

Gln Leu Cys Glu Gln Gln Ser Val His Leu Gly Gly Val Phe Glu Leu
740 745 750

Gln Ala Gly Ala Ser Val Phe Val Asn Val Thr Glu Ala Ser Gln Val
755 760 765

Ile His Arg Val Gly Phe Ser Ser Phe Gly Leu Leu Lys Leu Gly Gly
770 775 780

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Glu Asp Pro Gln Ile Ala Ala His Val
785 790 795 800

Val Ser Glu Ala Asn Ser Asn Ala Ala Ser Val Leu Gln Trp Ala Lys
805 810 815

Lys Gly Tyr Tyr Thr Met Lys Ser Asn Leu Val Met Leu Glu Asn Gly
820 825 830

Lys Gln Leu Thr Val Lys Arg Glu Gly Leu Tyr Tyr Val Tyr Thr Gln
835 840 845

Val Thr Phe Cys Ser Asn Arg Glu Pro Ser Ser Gln Arg Pro Phe Ile
850 855 860

Val Gly Leu Trp Leu Lys Pro Ser Ser Gly Ser Glu Arg Ile Leu Leu
865 870 875 880

Lys Ala Ala Asn Thr His Ser Ser Ser Gln Leu Cys Glu Gln Gln Ser
885 890 895

Val His Leu Gly Gly Val Phe Glu Leu Gln Ala Gly Ala Ser Val Phe
900 905 910

Val Asn Val Thr Glu Ala Ser Gln Val Ile His Arg Val Gly Phe Ser
915 920 925

Ser Phe Gly Leu Leu Lys Leu
930 935

<210> 73
<211> 3281
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> ModA鼠類CD27L-CD40L (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 73

gggcgaacta gtattcttct ggtccccaca gactcagaga gaacccgcca ccatgagagt 60

gaccgccccc agaaccctga tcctgctgct gtctggcgcc ctggccctga cagagacatg 120

ggccggaagc ggatcccacc ccgagcccca caccgccgaa ctgcagctga acctgaccgt 180

gcccagaaag gaccccaccc tgagatgggg agctggccct gctctgggca gatcctttac 240

acacggcccc gagctggaag aaggccacct gagaatccac caggacggcc tgtacagact 300

gcacatccaa gtgaccctgg ccaactgcag cagccctggc tctaccctgc agcacagagc 360

cacactggcc gtgggcatct gtagccctgc tgctcacgga atcagcctgc tgagaggcag 420

attcggccag gactgtaccg tggccctgca gaggctgacc tatctggtgc atggcgacgt 480

gctgtgcacc aacctgacac tgcctctgct gcccagcaga aacgccgacg aaacattctt 540

tggagtgcag tggatttgtc ctggcggagg gtccgggggа ggacacccag aacctcatac 600

agctgaactg cagctgaacc tgaccgtgcc cagaaaggac cccaccctga gatggggagc 660

tggccctgct ctgggcagat cctttacaca cggccccgag ctggaagaag gccacctgag 720

aatccaccag gacggcctgt acagactgca catccaagtg accctggcca actgcagcag 780

ccctggctct accctgcagc acagagccac actggccgtg ggcatctgta gccctgctgc 840

tcacggaatc agcctgctga gaggcagatt cggccaggac tgtaccgtgg ccctgcagag 900

gctgacctat ctggtgcatg gcgacgtgct gtgcaccaac ctgacactgc ctctgctgcc 960

cagcagaaac gccgacgaaa cattctttgg agtgcagtgg atttgtcctg ggggaggctc 1020

cggaggcgga caccctgaac ctcatacagc tgaactgcag ctgaacctga ccgtgcccag 1080

aaaggacccc accctgagat ggggagctgg ccctgctctg ggcagatcct ttacacacgg 1140

ccccgagctg gaagaaggcc acctgagaat ccaccaggac ggcctgtaca gactgcacat 1200

ccaagtgacc ctggccaact gcagcagccc tggctctacc ctgcagcaca gagccacact 1260

ggccgtgggc atctgtagcc ctgctgctca cggaatcagc ctgctgagag gcagattcgg 1320

ccaggactgt accgtggccc tgcagaggct gacctatctg gtgcatggcg acgtgctgtg 1380

caccaacctg acactgcctc tgctgcccag cagaaacgcc gacgagacct tcttcggcgt 1440

ccagtggatc tgccccggag gcggtggtag tggaggtggc gggtccggtg gaggtggaag 1500

cggcgacgag gacccccaga tcgccgccca cgtggtgtct gaggccaaca gcaacgccgc 1560

ctctgtgctg cagtgggcca agaaaggcta ctacaccatg aagtccaacc tcgtgatgct 1620

ggaaaacggc aagcagctga ccgtgaagcg cgagggcctg tactatgtgt acacccaagt 1680

gacattctgc agcaaccgcg agcccagcag ccagaggcct tttatcgtgg gcctgtggct 1740

gaagcctagc agcggcagcg agagaatcct gctgaaggcc gccaacaccc acagcagctc 1800

tcagctgtgc gagcagcagt ctgtgcacct gggaggcgtg ttcgagctgc aagctggcgc 1860

ttccgtgttc gtgaacgtga ccgaggccag ccaagtgatc cacagagtgg gcttcagcag 1920

ctttggactg ctcaaactgg gcggagggtc cggcggaggc ggagatgaag atcctcagat 1980

tgctgcccac gtggtgtctg aggccaacag caacgccgcc tctgtgctgc agtgggccaa 2040

gaaaggctac tacaccatga agtccaacct cgtgatgctg gaaaacggca agcagctgac 2100

cgtgaagcgc gagggcctgt actatgtgta cacccaagtg acattctgca gcaaccgcga 2160

gcccagcagc cagaggcctt ttatcgtggg cctgtggctg aagcctagca gcggcagcga 2220

gagaatcctg ctgaaggccg ccaacaccca cagcagctct cagctgtgcg agcagcagtc 2280

tgtgcacctg ggaggcgtgt tcgagctgca agctggcgct tccgtgttcg tgaacgtgac 2340

cgaggccagc caagtgatcc acagagtggg cttcagcagc tttggactgc tcaaactggg 2400

aggcggctcc ggaggcggag gagatgaaga tcctcagatt gctgcccacg tggtgtctga 2460

ggccaacagc aacgccgcct ctgtgctgca gtgggccaag aaaggctact acaccatgaa 2520

gtccaacctc gtgatgctgg aaaacggcaa gcagctgacc gtgaagcgcg agggcctgta 2580

ctatgtgtac acccaagtga cattctgcag caaccgcgag cccagcagcc agaggccttt 2640

tatcgtgggc ctgtggctga agcctagcag cggcagcgag agaatcctgc tgaaggccgc 2700

caacacccac agcagctctc agctgtgcga gcagcagtct gtgcacctgg gaggcgtgtt 2760

cgagctgcaa gctggcgctt ccgtgttcgt gaacgtgacc gaggccagcc aagtgatcca 2820

cagagtgggc ttctcctcct tcggcctcct gaagctgtga ctcgagagct cgctttcttg 2880

ctgtccaatt tctattaaag gttcctttgt tccctaagtc caactactaa actgggggat 2940

attatgaagg gccttgagca tctggattct gcctaataaa aaacatttat tttcattgct 3000

gcgtcgagag ctcgctttct tgctgtccaa tttctattaa aggttccttt gttccctaag 3060

tccaactact aaactggggg atattatgaa gggccttgag catctggatt ctgcctaata 3120

aaaaacattt attttcattg ctgcgtcgag acctggtcca gagtcgctag caaaaaaaaa 3180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agcatatgac taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 3281

<210> 74
<211> 3281
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModA鼠類CD27L-CD40L

<400> 74

gggcgaacua guauucuucu ggucccccaca gacucagaga gaacccgcca ccaugagagu 60

gaccgccccc agaacccuga uccugcugcu gucuggcgcc cuggcccuga cagagacaug 120

ggccggaagc ggaucccacc ccgagcccca caccgccgaa cugcagcuga accugaccgu 180

gcccagaaag gaccccaccc ugagaugggg agcuggcccu gcucugggca gauccuuuac 240

acacggcccc gagcuggaag aaggccaccu gagaauccac caggacggcc uguacagacu 300

gcacauccaa gugacccugg ccaacugcag cagcccuggc ucuacccugc agcacagagc 360

cacacuggcc gugggcaucu guagcccugc ugcucacgga aucagccugc ugagaggcag 420

auucggccag gacuguaccg uggcccugca gaggcugacc uaucuggugc auggcgacgu 480

gcugugcacc aaccugacac ugccucugcu gcccagcaga aacgccgacg aaacauucuu 540

uggagugcag uggauuuguc cuggcggagg guccgggggа ggacacccag aaccucauac 600

agcugaacug cagcugaacc ugaccgugcc cagaaaggac cccacccuga gaugggгagc 660

uggcccugcu cugggcagau ccuuuacaca cggccccgag cuggaagaag gccaccugag 720

aauccaccag gacggccugu acagacugca cauccaagug acccuggcca acugcagcag 780

cccuggcucu acccugcagc acagagccac acuggccgug ggcaucugua gcccugcugc 840

ucacggaauc agccugcuga gaggcagauu cggccaggac uguaccgugg cccugcagag 900

gcugaccuau cuggugcaug gcgacgugcu gugcaccaac cugacacugc cucugcugcc 960

cagcagaaac gccgacgaaa cauucuuugg agugcagugg auuuguccug ggggaggcuc 1020

cggaggcgga cacccugaac cucauacagc ugaacugcag cugaaccuga ccgugcccag 1080

aaaggacccc acccugagau ggggagcugg cccugcucug ggcagauccu uuacacacgg 1140

ccccgagcug gaagaaggcc accugagaau ccaccaggac ggccuguaca gacugcacau 1200

ccaagugacc cuggccaacu gcagcagccc uggcucuacc cugcagcaca gagccacacu 1260

ggccgugggc aucuguagcc cugcugcuca cggaaucagc cugcugagag gcagauucgg 1320

ccaggacugu accguggccc ugcagaggcu gaccuaucug gugcauggcg acgugcugug 1380

caccaaccug acacugccuc ugcugcccag cagaaacgcc gacgagaccu ucuucggcgu 1440

ccaguggauc ugccccggag gcggugguag uggagguggc ggguccggug gagguggaag 1500

cggcgacgag gacccccaga ucgccgccca cgugguucu gaggccaaca gcaacgccgc 1560

cucugugcug cagugggcca agaaaggcua cuacaccaug aaguccaacc ucgugaugcu 1620

ggaaaacggc aagcagcuga ccgugaagcg cgagggccug uacuaugugu acacccaagu 1680

gacauucugc agcaaccgcg agcccagcag ccagaggccu uuuaucgugg gccuguggcu 1740

gaagccuagc agcggcagcg agagaauccu gcugaaggcc gccaacaccc acagcagcuc 1800

ucagcugugc gagcagcagu cugugcaccu gggaggcgug uucgagcugc aagcuggcgc 1860

uuccguguuc gugaacguga ccgaggccag ccaagugauc cacagagugg gcuucagcag 1920

cuuuggacug cucaaacugg gcggaggguc cggcggaggc ggagaugaag auccucagau 1980

ugcugcccac guggugucug aggccaacag caacgccgcc ucugugcugc aguggggccaa 2040

gaaaggcuac uacaccauga aguccaaccu cgugaugcug gaaaacggca agcagcugac 2100

cgugaagcgc gagggccugu acuaugugua cacccaagug acauucugca gcaaccgcga 2160

gcccagcagc cagaggccuu uuaucguggg ccuguggcug aagccuagca gcggcagcga 2220

gagaauccug cugaaggccg ccaacaccca cagcagcucu cagcugugcg agcagcaguc 2280

ugugcaccug ggaggcgugu ucgagcugca agcuggcgcu uccguguucg ugaacgugac 2340

cgaggccagc caagugaucc acagaguggg cuucagcagc uuuggacugc ucaaacuggg 2400

aggcggcucc ggaggcggag gagaugaaga uccucagauu gcugcccacg uggugucuga 2460

ggccaacagc aacgccgccu cugugcugca gugggccaag aaaggcuacu acaccaugaa 2520

guccaaccuc gugaugcugg aaaacggcaa gcagcugacc gugaagcgcg agggccugua 2580

cuauguguac acccaaguga cauucugcag caaccgcgag cccagcagcc agaggccuuu 2640

uaucgugggc cuguggcuga agccuagcag cggcagcgag agaauccugc ugaaggccgc 2700

caacacccac agcagcucuc agcugugcga gcagcagucu gugcaccugg gaggcguguu 2760

cgagcugcaa gcuggcgcuu ccguguucgu gaacgugacc gaggccagcc aagugaucca 2820

cagagugggc uucuccuccu ucggccuccu gaagcuguga cucgagagcu cgcuuucuug 2880

cuguccaauu ucuauuaaag guuccuuugu ucccuaaguc caacuacuaa acugggggau 2940

auuaugaagg gccuugagca ucuggauucu gccuaauaaa aaacauuuau uuucauugcu 3000

gcgucgagag cucgcuuucu ugcuguccaa uuucuauuaa agguuccuuu guucccuaag 3060

uccaacuacu aaacuggggg auauuaugaa gggccuugag caucuggauu cugccuaaua 3120

aaaaacauuu auuuucauug cugcgucgag accuggucca gagucgcuag caaaaaaaaa 3180

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agcauaugac uaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3240

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 3281

<210> 75
<211> 935
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類CD27L-CD40L

<400> 75

Met Gly Ala Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
1 5 10 15

Leu Ala Pro Thr Gln Thr Arg Ala Gly Pro Gly Ser His Pro Glu Pro
20 25 30

His Thr Ala Glu Leu Gln Leu Asn Leu Thr Val Pro Arg Lys Asp Pro
35 40 45

Thr Leu Arg Trp Gly Ala Gly Pro Ala Leu Gly Arg Ser Phe Thr His
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Glu Glu Gly His Leu Arg Ile His Gln Asp Gly Leu
65 70 75 80

Tyr Arg Leu His Ile Gln Val Thr Leu Ala Asn Cys Ser Ser Pro Gly
85 90 95

Ser Thr Leu Gln His Arg Ala Thr Leu Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro
100 105 110

Ala Ala His Gly Ile Ser Leu Leu Arg Gly Arg Phe Gly Gln Asp Cys
115 120 125

Thr Val Ala Leu Gln Arg Leu Thr Tyr Leu Val His Gly Asp Val Leu
130 135 140

Cys Thr Asn Leu Thr Leu Pro Leu Leu Pro Ser Arg Asn Ala Asp Glu
145 150 155 160

Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Ile Cys Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175

Gly His Pro Glu Pro His Thr Ala Glu Leu Gln Leu Asn Leu Thr Val
180 185 190

Pro Arg Lys Asp Pro Thr Leu Arg Trp Gly Ala Gly Pro Ala Leu Gly
195 200 205

Arg Ser Phe Thr His Gly Pro Glu Leu Glu Glu Gly His Leu Arg Ile
210 215 220

His Gln Asp Gly Leu Tyr Arg Leu His Ile Gln Val Thr Leu Ala Asn
225 230 235 240

Cys Ser Ser Pro Gly Ser Thr Leu Gln His Arg Ala Thr Leu Ala Val

245 250 255

Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ala His Gly Ile Ser Leu Leu Arg Gly Arg
260 265 270

Phe Gly Gln Asp Cys Thr Val Ala Leu Gln Arg Leu Thr Tyr Leu Val
275 280 285

His Gly Asp Val Leu Cys Thr Asn Leu Thr Leu Pro Leu Leu Pro Ser
290 295 300

Arg Asn Ala Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln Trp Ile Cys Pro Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly His Pro Glu Pro His Thr Ala Glu Leu Gln
325 330 335

Leu Asn Leu Thr Val Pro Arg Lys Asp Pro Thr Leu Arg Trp Gly Ala
340 345 350

Gly Pro Ala Leu Gly Arg Ser Phe Thr His Gly Pro Glu Leu Glu Glu
355 360 365

Gly His Leu Arg Ile His Gln Asp Gly Leu Tyr Arg Leu His Ile Gln
370 375 380

Val Thr Leu Ala Asn Cys Ser Ser Pro Gly Ser Thr Leu Gln His Arg
385 390 395 400

Ala Thr Leu Ala Val Gly Ile Cys Ser Pro Ala Ala His Gly Ile Ser
405 410 415

Leu Leu Arg Gly Arg Phe Gly Gln Asp Cys Thr Val Ala Leu Gln Arg
420 425 430

Leu Thr Tyr Leu Val His Gly Asp Val Leu Cys Thr Asn Leu Thr Leu
435 440 445

Pro Leu Leu Pro Ser Arg Asn Ala Asp Glu Thr Phe Phe Gly Val Gln
450 455 460

Trp Ile Cys Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
465 470 475 480

Gly Gly Ser Gly Asp Glu Asp Pro Gln Ile Ala Ala His Val Val Ser
485 490 495

Glu Ala Asn Ser Asn Ala Ala Ser Val Leu Gln Trp Ala Lys Lys Gly
500 505 510

Tyr Tyr Thr Met Lys Ser Asn Leu Val Met Leu Glu Asn Gly Lys Gln
515 520 525

Leu Thr Val Lys Arg Glu Gly Leu Tyr Tyr Val Tyr Thr Gln Val Thr
530 535 540

Phe Cys Ser Asn Arg Glu Pro Ser Ser Gln Arg Pro Phe Ile Val Gly
545 550 555 560

Leu Trp Leu Lys Pro Ser Ser Gly Ser Glu Arg Ile Leu Leu Lys Ala
565 570 575

Ala Asn Thr His Ser Ser Ser Gln Leu Cys Glu Gln Gln Ser Val His
580 585 590

Leu Gly Gly Val Phe Glu Leu Gln Ala Gly Ala Ser Val Phe Val Asn
595 600 605

Val Thr Glu Ala Ser Gln Val Ile His Arg Val Gly Phe Ser Ser Phe
610 615 620

Gly Leu Leu Lys Leu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Glu Asp
625 630 635 640

Pro Gln Ile Ala Ala His Val Val Ser Glu Ala Asn Ser Asn Ala Ala
645 650 655

Ser Val Leu Gln Trp Ala Lys Lys Gly Tyr Tyr Thr Met Lys Ser Asn
660 665 670

Leu Val Met Leu Glu Asn Gly Lys Gln Leu Thr Val Lys Arg Glu Gly
675 680 685

Leu Tyr Tyr Val Tyr Thr Gln Val Thr Phe Cys Ser Asn Arg Glu Pro
690 695 700

Ser Ser Gln Arg Pro Phe Ile Val Gly Leu Trp Leu Lys Pro Ser Ser
705 710 715 720

Gly Ser Glu Arg Ile Leu Leu Lys Ala Ala Asn Thr His Ser Ser Ser
725 730 735

Gln Leu Cys Glu Gln Gln Ser Val His Leu Gly Gly Val Phe Glu Leu
740 745 750

Gln Ala Gly Ala Ser Val Phe Val Asn Val Thr Glu Ala Ser Gln Val
755 760 765

Ile His Arg Val Gly Phe Ser Ser Phe Gly Leu Leu Lys Leu Gly Gly
770 775 780

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp Glu Asp Pro Gln Ile Ala Ala His Val
785 790 795 800

Val Ser Glu Ala Asn Ser Asn Ala Ala Ser Val Leu Gln Trp Ala Lys
805 810 815

Lys Gly Tyr Tyr Thr Met Lys Ser Asn Leu Val Met Leu Glu Asn Gly
820 825 830

Lys Gln Leu Thr Val Lys Arg Glu Gly Leu Tyr Tyr Val Tyr Thr Gln
835 840 845

Val Thr Phe Cys Ser Asn Arg Glu Pro Ser Ser Gln Arg Pro Phe Ile
850 855 860

Val Gly Leu Trp Leu Lys Pro Ser Ser Gly Ser Glu Arg Ile Leu Leu
865 870 875 880

Lys Ala Ala Asn Thr His Ser Ser Ser Gln Leu Cys Glu Gln Gln Ser
885 890 895

Val His Leu Gly Gly Val Phe Glu Leu Gln Ala Gly Ala Ser Val Phe
900 905 910

Val Asn Val Thr Glu Ala Ser Gln Val Ile His Arg Val Gly Phe Ser
915 920 925

Ser Phe Gly Leu Leu Lys Leu
930 935

<210> 76
<211> 3361
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> ModB鼠類CD27L-CD40L (5'UTR-CDS-3'UTR)

<400> 76

ggaataaact agtctcaaca caacatatac aaaacaaacg aatctcaagc aatcaagcat 60

tctacttcta ttgcagcaat ttaaatcatt tcttttaaag caaaagcaat tttctgaaaa 120

ttttcaccat ttacgaacga tagccatggg cgccatggcc cctagaacat tgctcctgct 180

gctggccgct gccctggccc ctacacagac aagagctgga cctggatccc accccgagcc 240

ccacaccgcc gaactgcagc tgaacctgac cgtgcccaga aaggacccca ccctgagatg 300

gggagctggc cctgctctgg gcagatcctt tacacacggc cccgagctgg aagaaggcca 360

cctgagaatc caccaggacg gcctgtacag actgcacatc caagtgaccc tggccaactg 420

cagcagccct ggctctaccc tgcagcacag agccacactg gccgtgggca tctgtagccc 480

tgctgctcac ggaatcagcc tgctgagagg cagattcggc caggactgta ccgtggccct 540

gcagaggctg acctatctgg tgcatggcga cgtgctgtgc accaacctga cactgcctct 600

gctgcccagc agaaacgccg acgaaacatt ctttggagtg cagtggattt gtcctggcgg 660

agggtccggg ggaggacacc cagaacctca tacagctgaa ctgcagctga acctgaccgt 720

gcccagaaag gaccccaccc tgagatgggg agctggccct gctctgggca gatcctttac 780

acacggcccc gagctggaag aaggccacct gagaatccac caggacggcc tgtacagact 840

gcacatccaa gtgaccctgg ccaactgcag cagccctggc tctaccctgc agcacagagc 900

cacactggcc gtgggcatct gtagccctgc tgctcacgga atcagcctgc tgagaggcag 960

attcggccag gactgtaccg tggccctgca gaggctgacc tatctggtgc atggcgacgt 1020

gctgtgcacc aacctgacac tgcctctgct gcccagcaga aacgccgacg aaacattctt 1080

tggagtgcag tggatttgtc ctgggggagg ctccggaggc ggacaccctg aacctcatac 1140

agctgaactg cagctgaacc tgaccgtgcc cagaaaggac cccaccctga gatggggagc 1200

tggccctgct ctgggcagat cctttacaca cggccccgag ctggaagaag gccacctgag 1260

aatccaccag gacggcctgt acagactgca catccaagtg accctggcca actgcagcag 1320

ccctggctct accctgcagc acagagccac actggccgtg ggcatctgta gccctgctgc 1380

tcacggaatc agcctgctga gaggcagatt cggccaggac tgtaccgtgg ccctgcagag 1440

gctgacctat ctggtgcatg gcgacgtgct gtgcaccaac ctgacactgc ctctgctgcc 1500

cagcagaaac gccgacgaga ccttcttcgg cgtccagtgg atctgccccg gaggcggtgg 1560

tagtggaggt ggcgggtccg gtggaggtgg aagcggcgac gaggaccccc agatcgccgc 1620

ccacgtggtg tctgaggcca acagcaacgc cgcctctgtg ctgcagtggg ccaagaaagg 1680

ctactacacc atgaagtcca acctcgtgat gctggaaaac ggcaagcagc tgaccgtgaa 1740

gcgcgagggc ctgtactatg tgtacaccca agtgacattc tgcagcaacc gcgagcccag 1800

cagccagagg ccttttatcg tgggcctgtg gctgaagcct agcagcggca gcgagagaat 1860

cctgctgaag gccgccaaca cccacagcag ctctcagctg tgcgagcagc agtctgtgca 1920

cctgggaggc gtgttcgagc tgcaagctgg cgcttccgtg ttcgtgaacg tgaccgaggc 1980

cagccaagtg atccacagag tgggcttcag cagctttgga ctgctcaaac tgggcggagg 2040

gtccggcgga ggcggagatg aagatcctca gattgctgcc cacgtggtgt ctgaggccaa 2100

cagcaacgcc gcctctgtgc tgcagtgggc caagaaaggc tactacacca tgaagtccaa 2160

cctcgtgatg ctggaaaacg gcaagcagct gaccgtgaag cgcgagggcc tgtactatgt 2220

gtacacccaa gtgacattct gcagcaaccg cgagcccagc agccagaggc cttttatcgt 2280

gggcctgtgg ctgaagccta gcagcggcag cgagagaatc ctgctgaagg ccgccaacac 2340

ccacagcagc tctcagctgt gcgagcagca gtctgtgcac ctgggaggcg tgttcgagct 2400

gcaagctggc gcttccgtgt tcgtgaacgt gaccgaggcc agccaagtga tccacagagt 2460

gggcttcagc agctttggac tgctcaaact gggaggcggc tccggaggcg gaggagatga 2520

agatcctcag attgctgccc acgtggtgtc tgaggccaac agcaacgccg cctctgtgct 2580

gcagtgggcc aagaaaggct actacaccat gaagtccaac ctcgtgatgc tggaaaacgg 2640

caagcagctg accgtgaagc gcgagggcct gtactatgtg tacacccaag tgacattctg 2700

cagcaaccgc gagcccagca gccagaggcc ttttatcgtg ggcctgtggc tgaagcctag 2760

cagcggcagc gagagaatcc tgctgaaggc cgccaacacc cacagcagct ctcagctgtg 2820

cgagcagcag tctgtgcacc tgggaggcgt gttcgagctg caagctggcg cttccgtgtt 2880

cgtgaacgtg accgaggcca gccaagtgat ccacagagtg ggcttctcct ccttcggcct 2940

cctgaagctg tgactcgacg tcctggtact gcatgcacgc aatgctagct gccccttcc 3000

cgtcctgggt accccgagtc tcccccgacc tcgggtccca ggtatgctcc cacctccacc 3060

tgccccactc accacctctg ctagttccag acacctccca agcacgcagc aatgcagctc 3120

aaaacgctta gcctagccac acccccacgg gaaacagcag tgattaacct ttagcaataa 3180

acgaaagttt aactaagcta tactaacccc agggttggtc aatttcgtgc cagccacacc 3240

ctcgagctag caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agcatatgac taaaaaaaaa 3300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360

a 3361

<210> 77
<211> 3361
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>

<223> ModB鼠類CD27L-CD40L

<400> 77

ggaauaaacu agucucaaca caacauauac aaaacaaacg aaucucaagc aaucaagcau 60

ucuacuucua uugcagcaau uuaaaucauu ucuuuuaaag caaaagcaau uuucugaaaa 120

uuuucaccau uuacgaacga uagccauggg cgccauggcc ccuagaacau ugcuccugcu 180

gcuggccgcu gcccuggccc cuacacagac aagagcugga ccuggauccc accccgagcc 240

ccacaccgcc gaacugcagc ugaaccugac cgugcccaga aaggacccca cccugagaug 300

gggagcuggc ccugcucugg gcagauccuu uacacacggc cccgagcugg aagaaggcca 360

ccugagaauc caccaggacg gccuguacag acugcacauc caagugaccc uggccaacug 420

cagcagcccu ggcucuaccc ugcagcacag agccacacug gccgugggca ucuguagccc 480

ugcugcucac ggaaucagcc ugcugagagg cagauucggc caggacugua ccguggcccu 540

gcagaggcug accuaucugg ugcauggcga cgugcugugc accaaccuga cacugccucu 600

gcugcccagc agaaacgccg acgaaacauu cuuuggagug caguggauuu guccuggcgg 660

aggguccggg ggaggacacc cagaaccuca uacagcugaa cugcagcuga accugaccgu 720

gcccagaaag gaccccaccc ugagaugggg agcuggcccu gcucugggca gauccuuuac 780

acacggcccc gagcuggaag aaggccaccu gagaauccac caggacggcc uguacagacu 840

gcacauccaa gugacccugg ccaacugcag cagcccuggc ucuacccugc agcacagagc 900

cacacuggcc gugggcaucu guagcccugc ugcucacgga aucagccugc ugagaggcag 960

auucggccag gacuguaccg uggcccugca gaggcugacc uaucuggugc auggcgacgu 1020

gcugugcacc aaccugacac ugccucugcu gcccagcaga aacgccgacg aaacauucuu 1080

uggagugcag uggauuuguc cuggggggagg cuccggaggc ggacacccug aaccucauac 1140

agcugaacug cagcugaacc ugaccgugcc cagaaaggac cccacccuga gauggggagc 1200

uggcccugcu cugggcagau ccuuuacaca cggccccgag cuggaagaag gccaccugag 1260

aauccaccag gacggccugu acagacugca cauccaagug acccuggcca acugcagcag 1320

cccuggcucu acccugcagc acagagccac acuggccgug ggcaucugua gcccugcugc 1380

ucacggaauc agccugcuga gaggcagauu cggccaggac uguaccgugg cccugcagag 1440

gcugaccuau cuggugcaug gcgacgugcu gugcaccaac cugacacugc cucugcugcc 1500

cagcagaaac gccgacgaga ccuucuucgg cguccagugg aucugccccg gaggcggugg 1560

uaguggaggu ggcggguccg guggaggugg aagcggcgac gaggaccccc agaucgccgc 1620

ccacguggug ucugaggcca acagcaacgc cgccucugug cugcaguggg ccaagaaagg 1680

cuacuacacc augaagucca accucgugau gcuggaaaac ggcaagcagc ugaccgugaa 1740

gcgcgagggc cuguacuaug uguacaccca agugacauuc ugcagcaacc gcgagcccag 1800

cagccagagg ccuuuuaucg ugggccugug gcugaagccu agcagcggca gcgagagaau 1860

ccugcugaag gccgccaaca cccacagcag cucucagcug ugcgagcagc agucugugca 1920

ccugggaggc guguucgagc ugcaagcugg cgcuuccgug uucgugaacg ugaccgaggc 1980

cagccaagug auccacagag ugggcuucag cagcuuugga cugcucaaac ugggcggagg 2040

guccggcgga ggcggagaug aagauccuca gauugcugcc cacguggugu cugaggccaa 2100

cagcaacgcc gccucugugc ugcagugggc caagaaaggc uacuacacca ugaaguccaa 2160

ccucgugaug cuggaaaacg gcaagcagcu gaccgugaag cgcgagggcc uguacuaugu 2220

guacacccaa gugacauucu gcagcaaccg cgagcccagc agccagaggc cuuuuaucgu 2280

gggccugugg cugaagccua gcagcggcag cgagagaauc cugcugaagg ccgccaacac 2340

ccacagcagc ucucagcugu gcgagcagca gucugugcac cugggaggcg uguucgagcu 2400

gcaagcuggc gcuuccgugu ucgugaacgu gaccgaggcc agccaaguga uccacagagu 2460

gggcuucagc agcuuuggac ugcucaaacu gggaggcggc uccggaggcg gaggagauga 2520

agauccucag auugcugccc acgugguguc ugaggccaac agcaacgccg ccucugugcu 2580

gcagugggcc aagaaaggcu acuacaccau gaaguccaac cucgugaugc uggaaaacgg 2640

caagcagcug accgugaagc gcgagggccu guacuaugug uacacccaag ugacauucug 2700

cagcaaccgc gagcccagca gccagaggcc uuuuaucgug ggccuguggc ugaagccuag 2760

cagcggcagc gagagaaucc ugcugaaggc cgccaacacc cacagcagcu cucagcugug 2820

cgagcagcag ucugugcacc ugggaggcgu guucgagcug caagcuggcg cuuccguguu 2880

cgugaacgug accgaggcca gccaagugau ccacagagug ggcuucuccu ccuucggccu 2940

ccugaagcug ugacucgacg uccugguacu gcaugcacgc aaugcuagcu gccccuuucc 3000

cguccugggu accccgaguc ucccccgacc ucggguccca gguaugcucc caccuccacc 3060

ugccccacuc accaccucug cuaguuccag acaccuccca agcacgcagc aaugcagcuc 3120

aaaacgcuua gccuagccac acccccacgg gaaacagcag ugauuaaccu uuagcaauaa 3180

acgaaaguuu aacuaagcua uacuaacccc aggguugguc aauuucgugc cagccacacc 3240

cucgagcuag caaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agcauaugac uaaaaaaaaa 3300

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3360

a 3361

<210> 78
<211> 110
<212> RNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Poly-A

<400> 78
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa gcauaugacu aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 60

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 110

<210> 79
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗PD1 Mab重鏈

<400> 79

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Val Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 80
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗PD1 Mab輕鏈

<400> 80

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Val Val Asp Phe Arg Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 81
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR1

<400> 81

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Gly
1 5

<210> 82
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2

<400> 82

Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr
1 5

<210> 83
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR3

<400> 83

Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 84
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR1

<400> 84

Leu Ser Ile Asn Thr Phe
1 5

<210> 85
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR2

<400> 85

Ala Ala Ser
1

<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR3

<400> 86

Gln Gln Ser Ser Asn Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 87
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗PD1 Mab VH

<400> 87

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Val Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Ile Ser Gly Gly Gly Arg Asp Thr Tyr Phe Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Val Lys Trp Gly Asn Ile Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗PD1 Mab VL

<400> 88

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Val Val Asp Phe Arg
100 105

201842921

發明摘要

【發明名稱】（中文/英文）

治療性RNA

THERAPEUTIC RNA

【中文】

本發明係關於治療實體腫瘤癌症用之治療性 RNA 之領域。

【英文】

This disclosure relates to the field of therapeutic RNAs for treatment of solid tumor cancers.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1A）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種組成物或醫學製劑，其包含編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA、編碼 IFNα 蛋白質之 RNA 及編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA。

2. 如請求項 1 之組成物。

3. 如請求項 1 或 2 之醫學製劑或組成物，其中，該 IFNα 蛋白質為 IFNα2b 蛋白質。

4. 如請求項 1 至 3 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，(i)該編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IL-12sc 蛋白質包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

5. 如請求項 1 至 4 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，(i)該編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IL-15 sushi 蛋白質包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

6. 如請求項 1 至 5 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，(i)該編碼 IFNα 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核甘酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IFNα 蛋白質包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、

97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

7. 如請求項 1 至 6 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，(i)該編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 GM-CSF 蛋白質包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

8. 如請求項 1 至 7 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，至少一個 RNA 包含替代至少一個尿苷之修飾核苷。

9. 如請求項 1 至 7 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，至少一個 RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。

10. 如請求項 1 至 7 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，各 RNA 包含替代至少一個尿苷之修飾核苷。

11. 如請求項 1 至 7 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，各 RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。

12. 如請求項 8 至 11 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，該修飾核苷獨立地選自假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷(m1ψ)及 5-甲基-尿苷(m5U)。

13. 如請求項 7 至 11 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，至少一個 RNA 包含多於一種類型之修飾核苷，其中該等修飾核苷獨立地選自假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷(m1ψ)及 5-甲基-尿苷(m5U)。

14. 如請求項 12 之醫學製劑或組成物，其中，該修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷(m1ψ)。

15. 如請求項 1 至 14 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，至少一個 RNA 包含 5'端帽 $m_2^{7,3'-O}$Gppp ($m_1^{2'-O}$)ApG 或 3′-O-Me -m^7G(5')ppp(5')G。

16. 如請求項 1 至 15 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，各 RNA 包含 5'端帽 $m_2^{7,3'-O}Gppp(m_1^{2'-O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G。

17. 如請求項 1 至 16 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，至少一個 RNA 含有包含以下之 5' UTR：選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列，或與選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

18. 如請求項 1 至 17 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，各 RNA 含有包含以下之 5' UTR：選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列，或與選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

19. 如請求項 1 至 18 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，至少一個 RNA 含有包含 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列之 3' UTR，或與 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

20. 如請求項 1 至 19 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，各 RNA 含有包含 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列之 3' UTR，或與 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

21. 如請求項 1 至 20 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，至少一個 RNA 包含多腺苷酸尾(poly-A tail)。

22. 如請求項 1 至 21 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，各 RNA 包含多腺苷酸尾。

23. 如請求項 21 或 22 之醫學製劑或組成物，其中，該多腺苷酸尾包含

至少 100 個核苷酸。

24. 如請求項 21 或 22 之醫學製劑或組成物，其中，該多腺苷酸尾包含 SEQ ID NO: 78 中顯示之多腺苷酸尾。

25. 如請求項 1 至 24 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，一或多個 RNA 包含：

a. 5' 端帽，其包含 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G；

b. 5' UTR，其包含(i)選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列，或(ii)與選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；

c. 3' UTR，其包含(i) SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列，或(ii)與 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；以及

d. 多腺苷酸尾，其包含至少 100 個核苷酸。

26. 如請求項 25 之醫學製劑或組成物，其中，該多腺苷酸尾包含 SEQ ID NO: 78。

27. 如請求項 1 至 26 中任一項之醫學製劑或組成物，其為包含該等 RNA 之醫藥組成物。

28. 如請求項 27 之醫學製劑或組成物，其中，該醫藥組成物進一步包含一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑。

29. 如請求項 1 至 28 中任一項之醫學製劑或組成物，其中該 RNA 經調配為液體，經調配為固體，或其組合。

30. 如請求項 1 至 29 中任一項之醫學製劑或組成物，其用於醫藥用途。

31. 如請求項 30 之醫學製劑或組成物，其中該醫藥用途包含治療性或預防性治療疾病或病症。

32. 如請求項 1 至 31 中任一項之醫學製劑或組成物，其用於治療或預防實體腫瘤用之方法中。

33. 如請求項 32 之醫學製劑或組成物，其中，該實體腫瘤為肉瘤、癌瘤或淋巴瘤。

34. 如請求項 32 或 33 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，該實體腫瘤在肺、結腸、卵巢、子宮頸、子宮、腹膜、睾丸、陰莖、舌、淋巴結、胰臟、骨、乳房、前列腺、軟組織、結締組織、腎臟、肝、腦、甲狀腺或皮膚中。

35. 如請求項 32 至 34 中任一項之醫學製劑或組成物，其中，該實體腫瘤為上皮腫瘤、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma；HL)、非何杰金氏淋巴瘤、前列腺瘤、卵巢瘤、腎細胞瘤、胃腸道瘤、肝瘤、結腸直腸瘤、血管瘤、間皮瘤、胰臟瘤、乳房瘤、肉瘤、肺瘤、結腸瘤、腦瘤、黑色素瘤、小細胞肺瘤、神經母細胞瘤、睾丸瘤、癌瘤、腺癌瘤、神經膠質瘤、精細胞癌瘤、視網膜母細胞瘤或骨肉瘤。

36. 如請求項 1 至 35 中任一項之醫學製劑或組成物，其中該 RNA 用於腫瘤內或腫瘤周圍投與。

37. 如請求項 1 至 36 中任一項之醫學製劑或組成物，其中該 RNA 經調配為注射用。

38. 如請求項 1 至 36 中任一項之醫學製劑或組成物，其中該 RNA 藉由注射來使用。

39. 如請求項 1 至 38 中任一項之醫學製劑或組成物，其用於向人類投與。

40. 如請求項 32 至 39 中任一項之醫學製劑或組成物，其中治療或預防該實體腫瘤包含減小個體之腫瘤大小、預防處於緩解中之癌症復發或預防癌轉移。

41. 一種套組，其包含請求項 1 至 29 中任一項之組成物。

42. 如請求項 1 或 3 至 29 中任一項之醫學製劑，其中該醫學製劑為套組。

43. 如請求項 42 之醫學製劑，其中該等 RNA 係於獨立小瓶中。

44. 如請求項 40 至 43 中任一項之套組，其進一步包含用於治療或預防實體腫瘤之組成物之使用說明書。

45. 一種用於治療或預防個體實體腫瘤之方法中之 RNA，其中，該方法包含投與編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA、編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA、編碼 IFNα 蛋白質之 RNA 及編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA。

46. 一種編碼 IL-12sc 蛋白質、IL-15 sushi 蛋白質、IFNα 蛋白質及 GM-CSF 蛋白質之 RNA 之用途，其用於治療實體腫瘤。

47. 如請求項 45 至 46 中任一項之 RNA 或用途，其中，該 IFNα 蛋白質為 IFNα2b 蛋白質。

48. 如請求項 45 至 47 中任一項之 RNA 或用途，其中，(i)該編碼 IL-12sc 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 17 或 18 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IL-12sc 蛋白質包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

49. 如請求項 45 至 48 中任一項之 RNA 或用途，其中，(i)該編碼 IL-15 sushi 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 26 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 26

之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 IL-15 sushi 蛋白質包含 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 24 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

50. 如請求項 45 至 49 中任一項之 RNA 或用途，其中，(i)該編碼 IFNα 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 22 或 23 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列，及/或(ii)該 IFNα 蛋白質包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

51. 如請求項 45 至 50 中任一項之 RNA 或用途，其中，(i)該編碼 GM-CSF 蛋白質之 RNA 包含 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 29 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；及/或(ii)該 GM-CSF 蛋白質包含 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 27 之胺基酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之胺基酸序列。

52. 如請求項 45 至 51 中任一項之 RNA 或用途，其中，至少一個 RNA 包含替代至少一個尿苷之修飾核苷。

53. 如請求項 45 至 52 中任一項之 RNA 或用途，其中，至少一個 RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。

54. 如請求項 45 至 53 中任一項之 RNA 或用途，其中，各 RNA 包含替代至少一個尿苷之修飾核苷。

55. 如請求項 45 至 54 中任一項之 RNA 或用途，其中，各 RNA 包含替代各尿苷之修飾核苷。

56. 如請求項 52 至 55 中任一項之 RNA 或用途，其中，該修飾核苷獨立地選自假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷(m1ψ)及 5-甲基-尿苷(m5U)。

57. 如請求項 52 至 55 中任一項之 RNA，其中，至少一個 RNA 包含多於一個類型之修飾核苷，其中該等修飾核苷獨立地選自假尿苷(ψ)、N1-甲基-假尿苷(m1ψ)及 5-甲基-尿苷(m5U)。

58. 如請求項 56 之 RNA 或用途，其中，該修飾核苷為 N1-甲基-假尿苷(m1ψ)。

59. 如請求項 45 至 58 中任一項之 RNA 或用途，其中，至少一個 RNA 包含 5'端帽 $m_2^{7,3'-O}Gppp(m_1^{2'-O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G。

60. 如請求項 45 至 59 中任一項之 RNA 或用途，其中，在各 RNA 處包含該 5'端帽 $m_2^{7,3'-O}Gppp(m_1^{2'-O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G。

61. 如請求項 45 至 60 中任一項之 RNA 或用途，其中，至少一個 RNA 含有包含以下之 5' UTR：選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列，或與選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

62. 如請求項 45 至 61 中任一項之 RNA 或用途，其中，各 RNA 含有包含以下之 5' UTR：選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列，或與選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

63. 如請求項 45 至 62 中任一項之 RNA 或用途，其中，至少一個 RNA 含有包含以下之 3' UTR：SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

64. 如請求項 45 至 63 中任一項之 RNA 或用途，其中，各 RNA 含有

包含以下之 3' UTR：SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列，或與 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列。

65. 如請求項 45 至 64 中任一項之 RNA 或用途，其中，至少一個 RNA 包含多腺苷酸尾。

66. 如請求項 43 至 65 中任一項之 RNA 或用途，其中，各 RNA 包含多腺苷酸尾。

67. 如請求項 65 或 66 之 RNA 或用途，其中，該多腺苷酸尾包含至少 100 個核苷酸。

68. 如請求項 65 或 66 之 RNA 或用途，其中，該多腺苷酸尾包含展示於 SEQ ID NO: 78 中之多腺苷酸尾。

69. 如請求項 45 至 68 中任一項之 RNA 或用途，其中，一或多個 RNA 包含：

a. 5' 端帽，其包含 $m_2^{7,3'\text{-}O}Gppp(m_1^{2'\text{-}O})ApG$ 或 3′-O-Me-m^7G(5')ppp(5')G；

b. 5' UTR，其包含(i)選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列，或(ii)與選自由 SEQ ID NO: 2、4 及 6 組成之群之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；

c. 3' UTR，其包含(i) SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列，或(ii)與 SEQ ID NO: 8 之核苷酸序列具有至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%或 80%一致性之核苷酸序列；以及

d. 多腺苷酸尾，其包含至少 100 個核苷酸。

70. 如請求項 69 之 RNA 或用途，其中，該多腺苷酸尾包含 SEQ ID NO:

78。

71. 如請求項 45 至 70 中任一項之 RNA 或用途，其中該方法進一步包含投與其他療法。

72. 如請求項 71 之 RNA 或用途，其中，該其他療法包含選自由以下組成之群之一或多個：(i)對腫瘤進行切除、割除或減積之手術，(ii)免疫療法，(iii)放射線療法及(iv)化學療法。

73. 如請求項 71 或 72 之 RNA 或用途，其中，該其他療法包含投與其他治療劑。

74. 如請求項 73 之 RNA 或用途，其中，該其他治療劑為抗癌治療劑。

75. 如請求項 73 或 74 之 RNA 或用途，其中，該其他治療劑為檢查點調節劑。

76. 如請求項 75 之 RNA 或用途，其中，該檢查點調節劑為抗 PD1 抗體、抗 CTLA-4 抗體或抗 PD1 抗體與抗 CTLA-4 抗體之組合。

77. 如請求項 45 至 76 中任一項之 RNA 或用途，其中，該實體腫瘤為肉瘤、癌瘤或淋巴瘤。

78. 如請求項 45 至 77 中任一項之 RNA 或用途，其中，該實體腫瘤在肺、結腸、卵巢、子宮頸、子宮、腹膜、睾丸、陰莖、舌、淋巴結、胰臟、骨、乳房、前列腺、軟組織、結締組織、腎臟、肝、腦、甲狀腺或皮膚中。

79. 如請求項 45 至 78 中任一項之 RNA 或用途，其中，該實體腫瘤為上皮腫瘤、何杰金氏淋巴瘤(HL)、非何杰金氏淋巴瘤、前列腺瘤、卵巢瘤、腎細胞瘤、胃腸道瘤、肝瘤、結腸直腸瘤、血管瘤、間皮瘤、胰臟瘤、乳房瘤、肉瘤、肺瘤、結腸瘤、腦瘤、黑色素瘤、小細胞肺瘤、神經母細胞瘤、睾丸瘤、癌瘤、腺癌瘤、神經膠質瘤、精細胞癌瘤、視網膜母細胞瘤或骨肉瘤。

80. 如請求項 45 至 79 中任一項之 RNA 或用途，其中該 RNA 為經腫瘤內或腫瘤周圍投與。

81. 如請求項 45 至 80 中任一項之 RNA 或用途，其中該 RNA 經調配為注射用。

82. 如請求項 73 至 81 中任一項之 RNA 或用途，其中該其他治療劑係全身性投與。

83. 如請求項 45 至 82 中任一項之 RNA 或用途，其中該個體為人類。

84. 如請求項 45 至 83 中任一項之 RNA 或用途，其中該等 RNA 同時投與。

85. 如請求項 45 至 84 中任一項之 RNA 或用途，其中該等 RNA 經由注射投與，其中該等 RNA 在注射之前在液體溶液中混合在一起。

86. 如請求項 45 至 85 中任一項之 RNA 或用途，其中該等 RNA 藉由投與包含該等 RNA 之組合之組成物來投與。

87. 如請求項 45 至 86 中任一項之 RNA 或用途，其中，治療或預防實體腫瘤包含減小個體之腫瘤大小，預防處於緩解中之癌症復發或預防癌轉移。

88. 一種用於治療或減小實體腫瘤之可能性的方法，其包含向有需要之個體投與第一 RNA，其中，該第一 RNA 編碼 IL-12sc 蛋白質、IL-15 sushi 蛋白質、IFNα 蛋白質或 GM-CSF 蛋白質，且該個體進一步用其他 RNA 治療，其中：

a. 若該第一 RNA 編碼 IL-12sc 蛋白質，則該其他 RNA 編碼 IL-15 sushi 蛋白質、IFNα 蛋白質及 GM-CSF 蛋白質；

b. 若該第一 RNA 編碼 IL-15 sushi 蛋白質，則該其他 RNA 編碼 IL-12sc 蛋白質、IFNα 蛋白質及 GM-CSF 蛋白質；

c. 若該第一 RNA 編碼 IFNα 蛋白質，則該其他 RNA 編碼 IL-15 sushi 蛋白質、IL-12sc 蛋白質及 GM-CSF 蛋白質；以及

d. 若該第一 RNA 編碼 GM-CSF 蛋白質，則該其他 RNA 編碼 IL-15 sushi 蛋白質、IFNα 蛋白質及 IL-12sc 蛋白質。

圖式

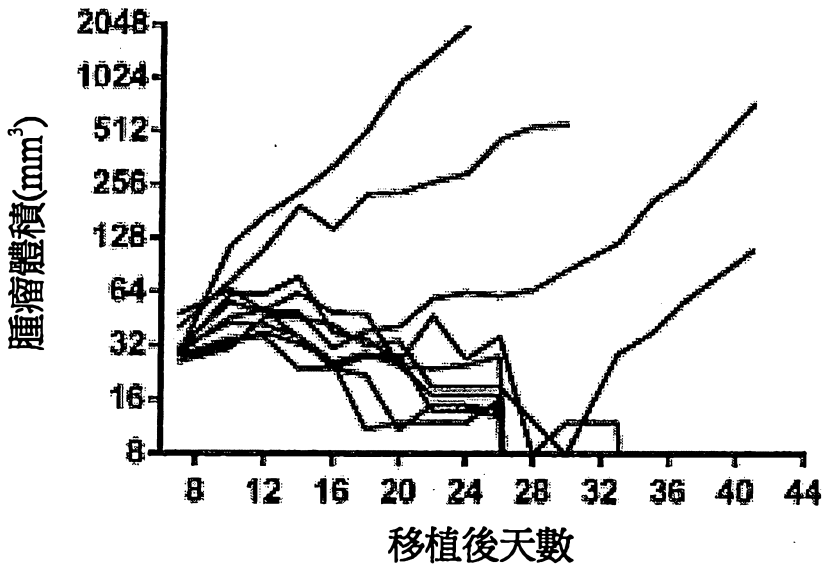

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
腫瘤體積(mm3)
8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
移植後天數

圖 1A

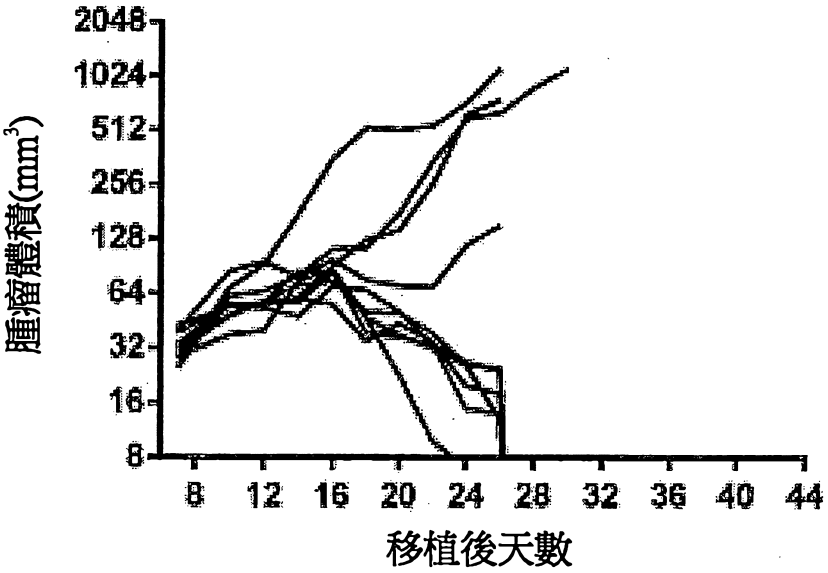

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
腫瘤體積(mm3)
8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
移植後天數

圖 1B

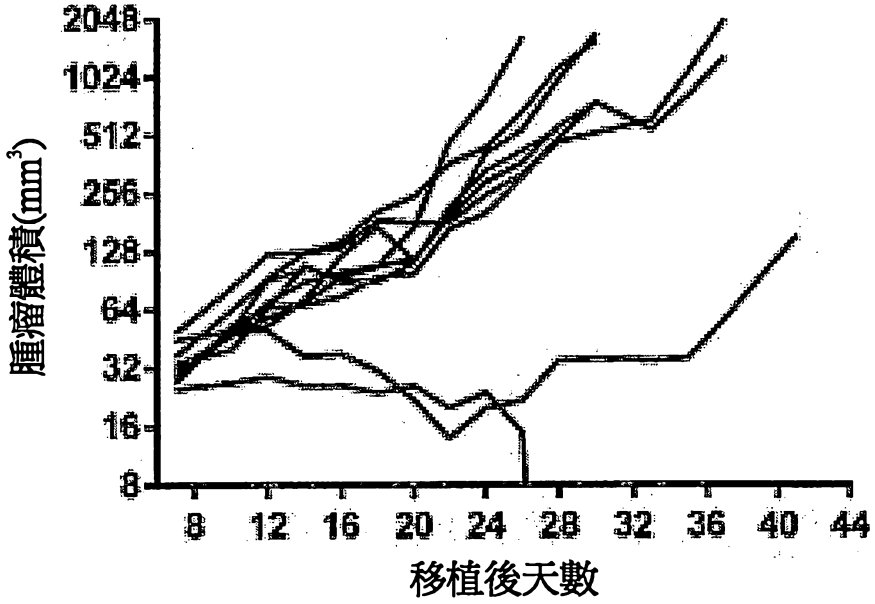

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
腫瘤體積(mm3)
8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
移植後天數

圖 1C

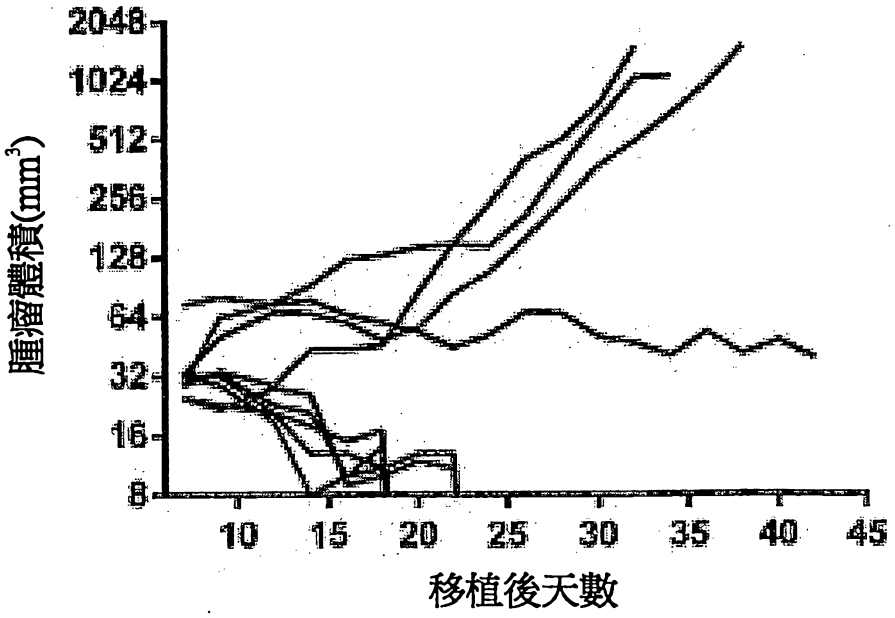

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
腫瘤體積(mm3)
10 15 20 25 30 35 40 45
移植後天數

圖 1D

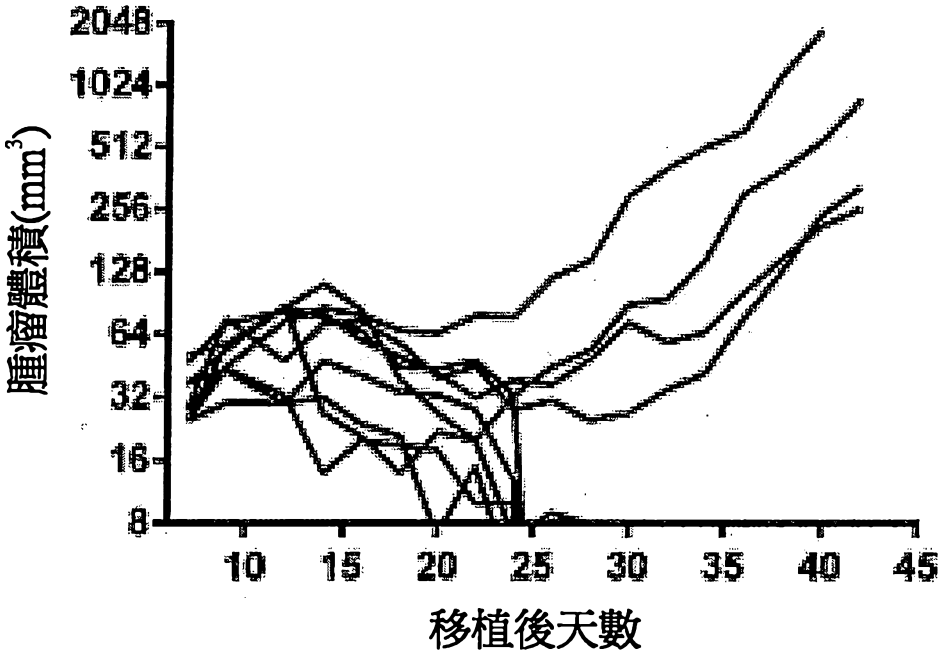

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 1E

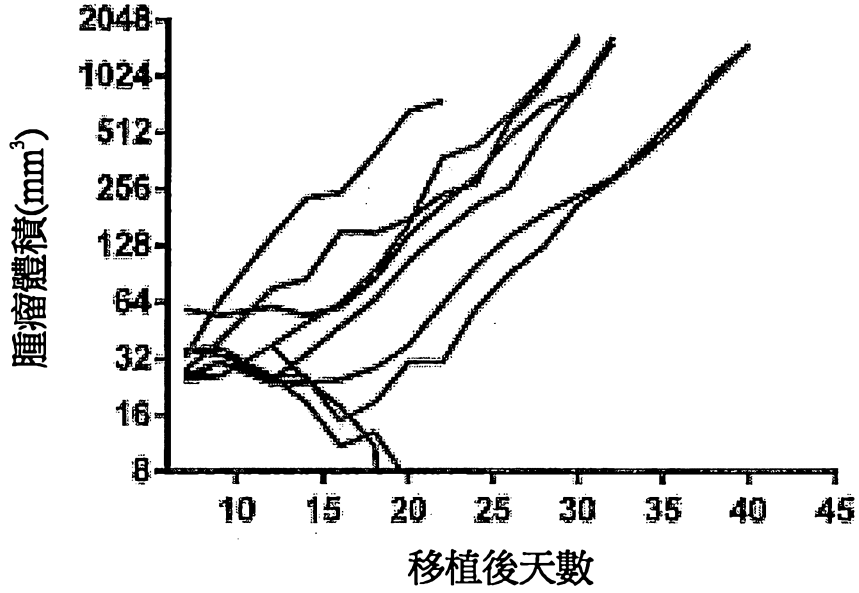

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 1F

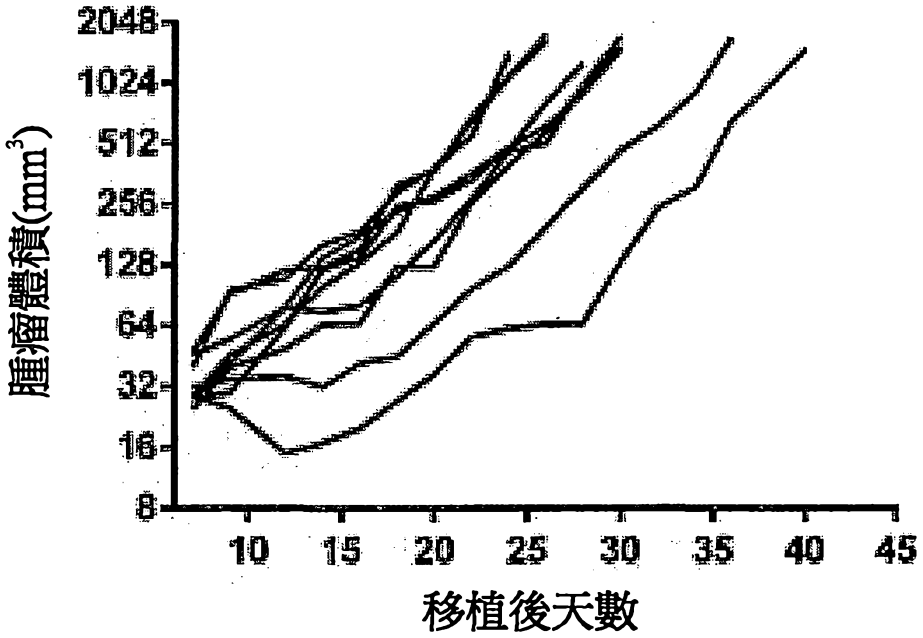

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 1G

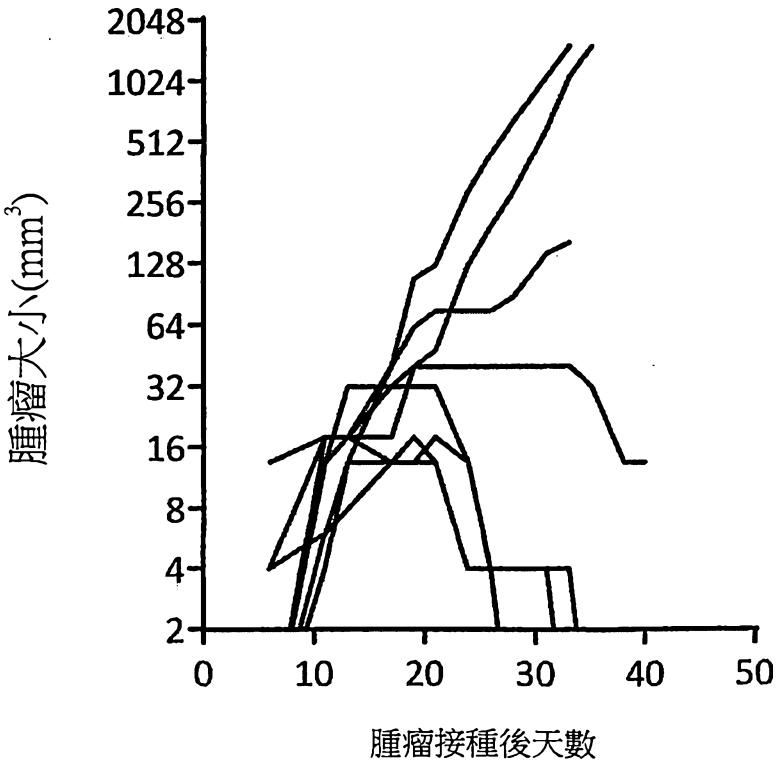

腫瘤大小(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
2
0
10
20
30
40
50
腫瘤接種後天數

圖 2A

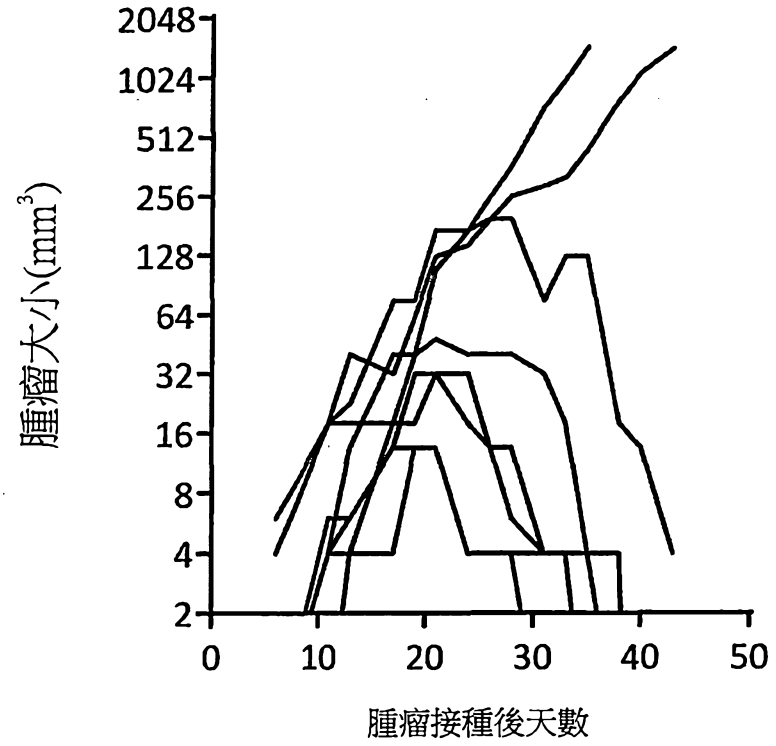

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
2
0
10
20
30
40
50
腫瘤大小(mm3)
腫瘤接種後天數

圖 2B

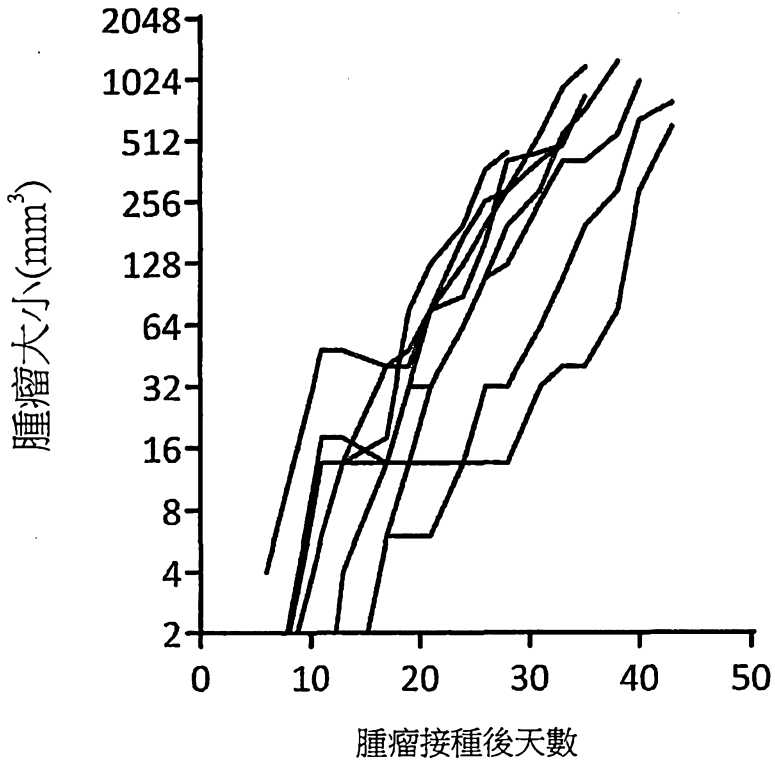

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
2
0
10
20
30
40
50
腫瘤大小(mm3)
腫瘤接種後天數

圖 2C

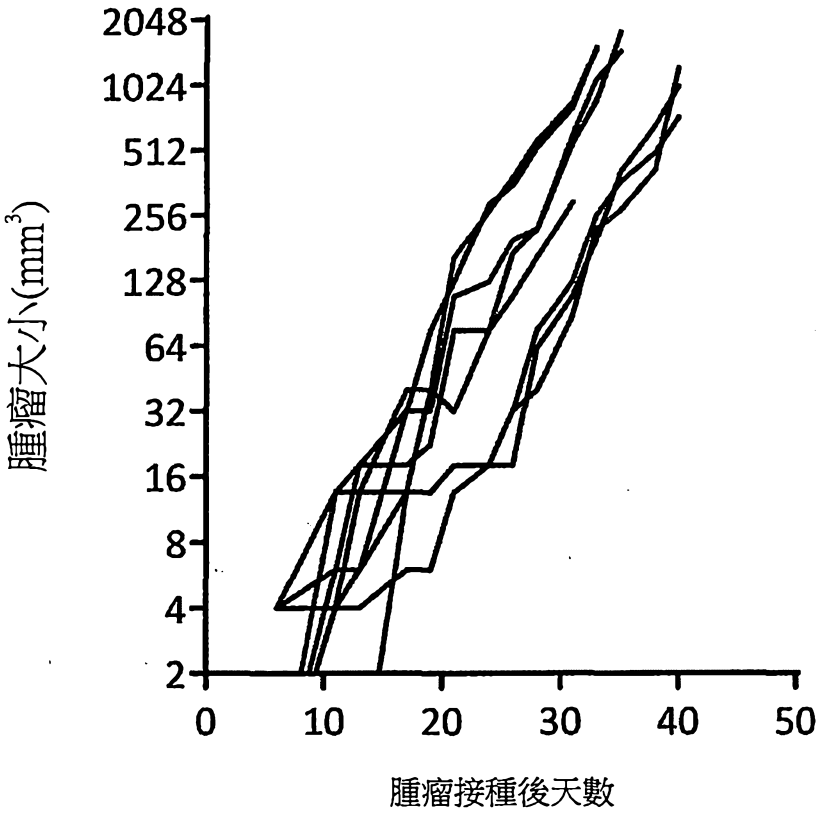

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
2
腫瘤大小(mm3)
0
10
20
30
40
50
腫瘤接種後天數

圖 2D

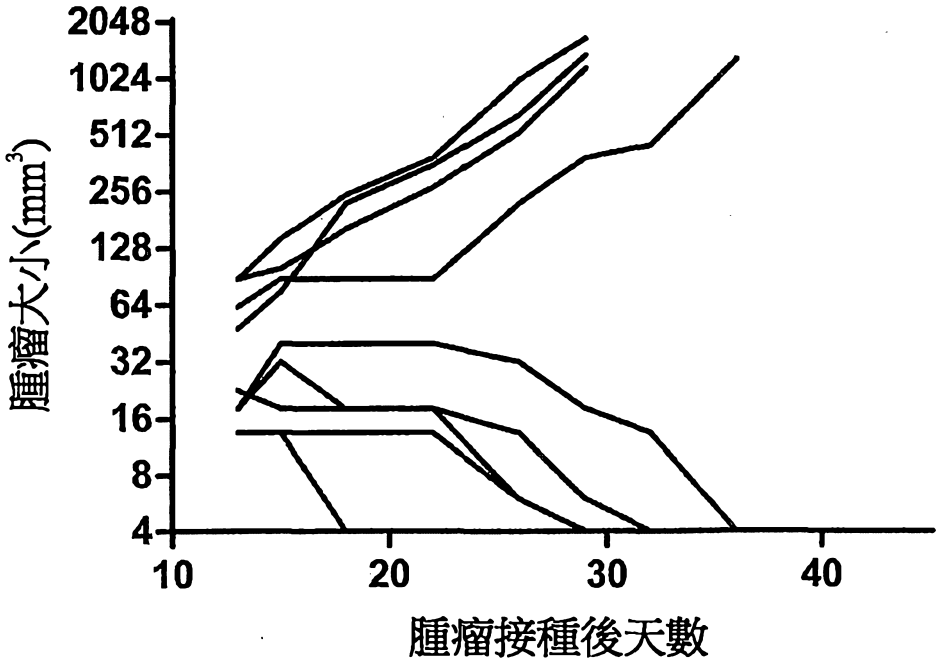

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤大小(mm3)
10
20
30
40
腫瘤接種後天數

圖 3A

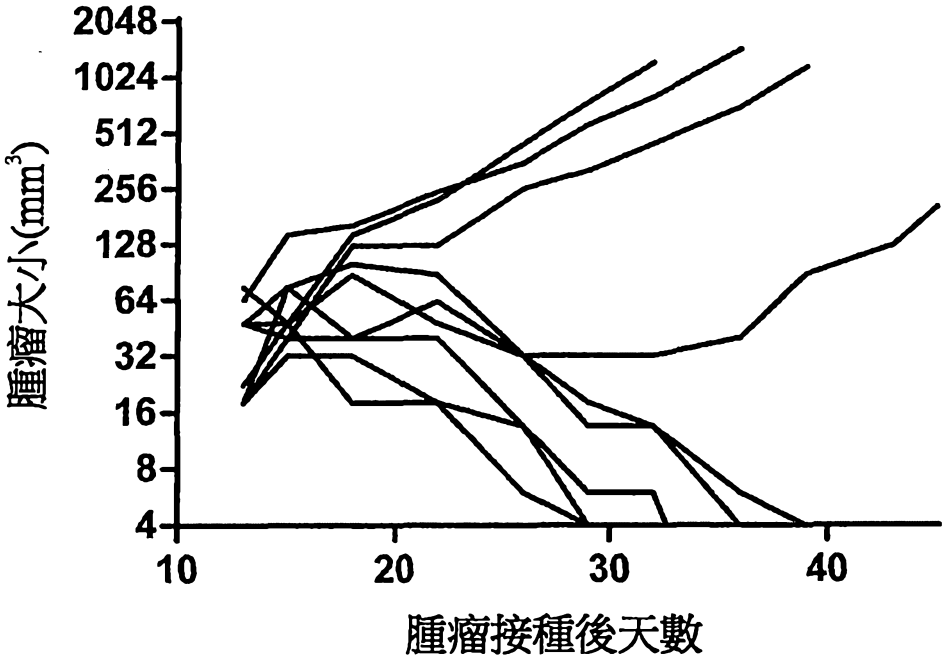

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤大小(mm3)
10
20
30
40
腫瘤接種後天數

圖 3B

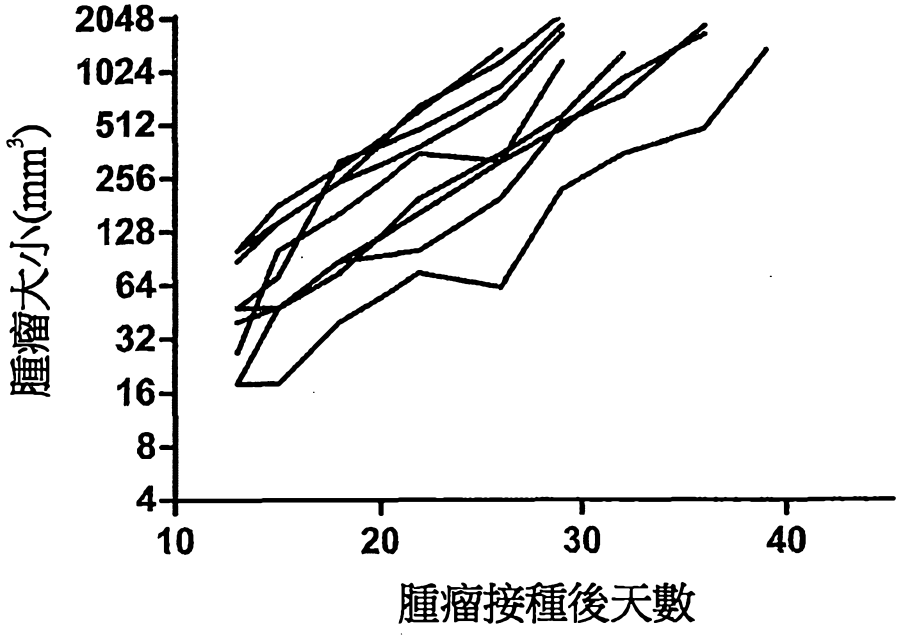

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤大小(mm3)
10
20
30
40
腫瘤接種後天數

圖 3C

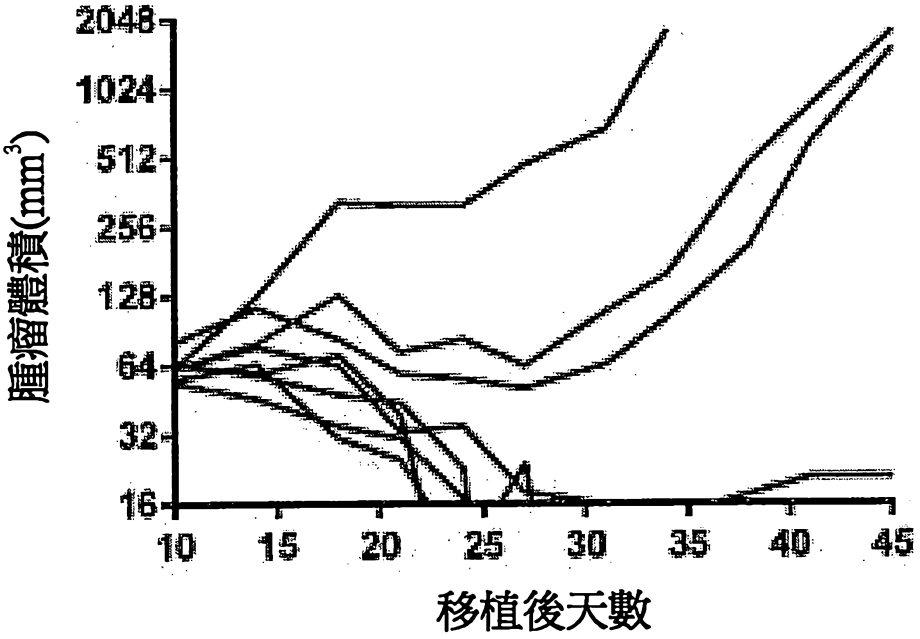

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 4A

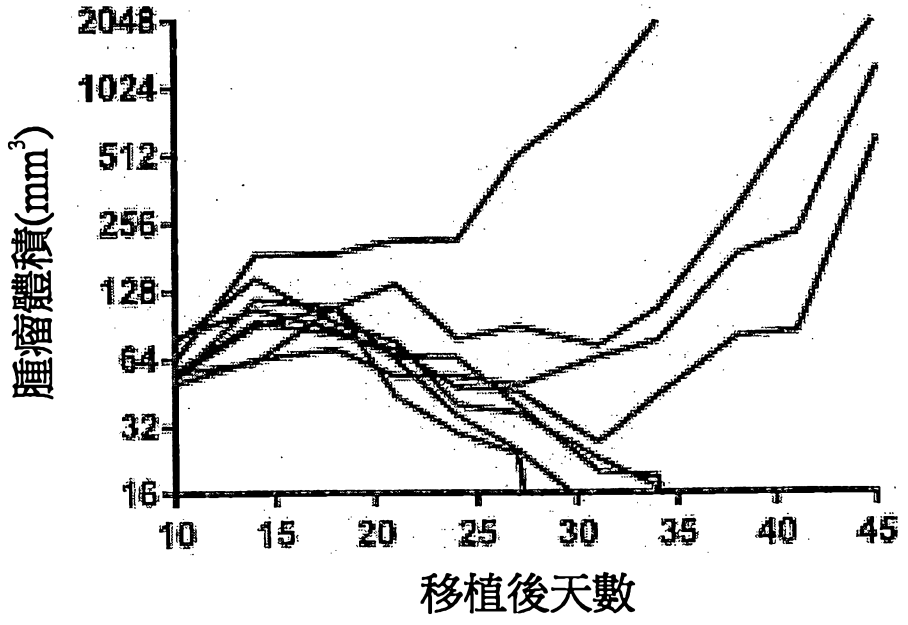

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 4B

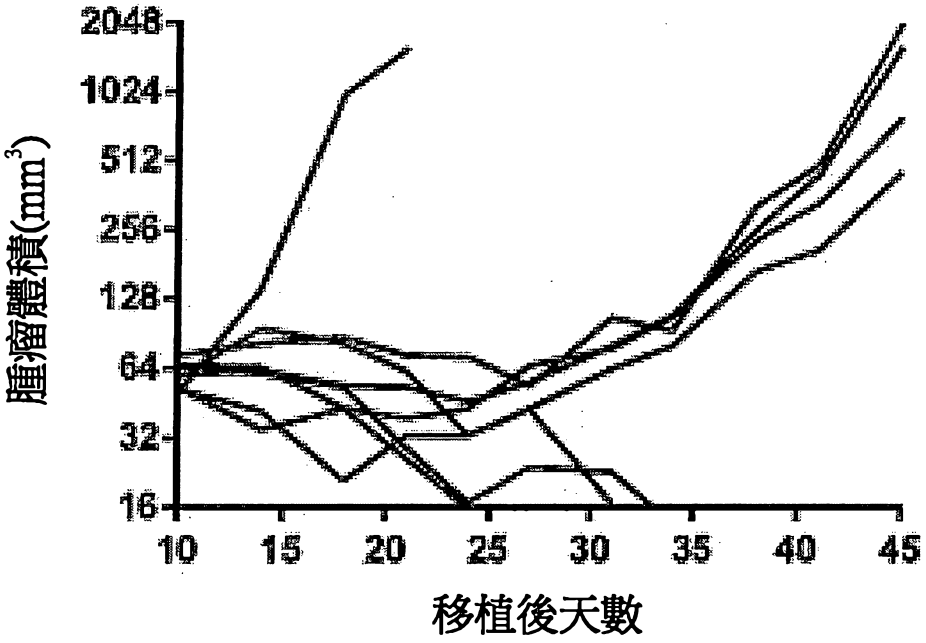

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 4C

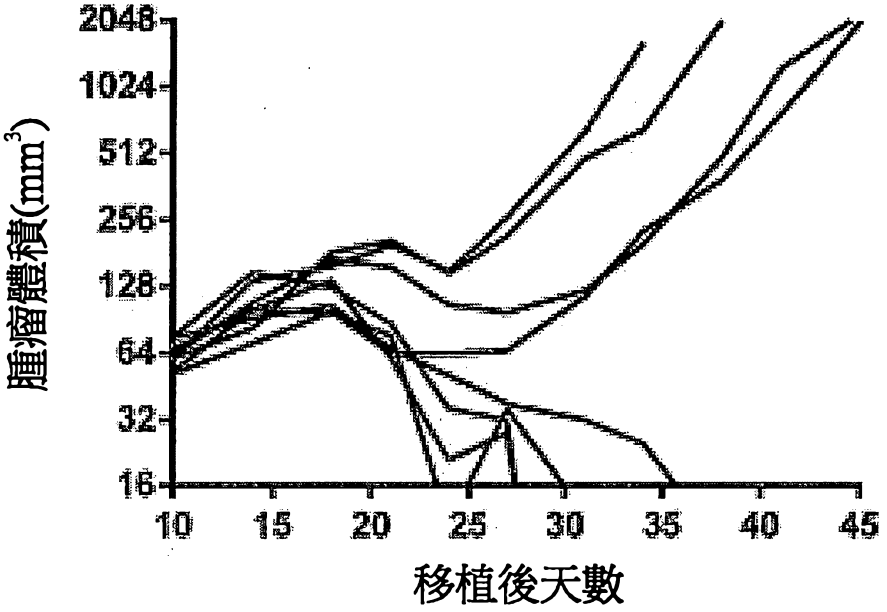

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 4D

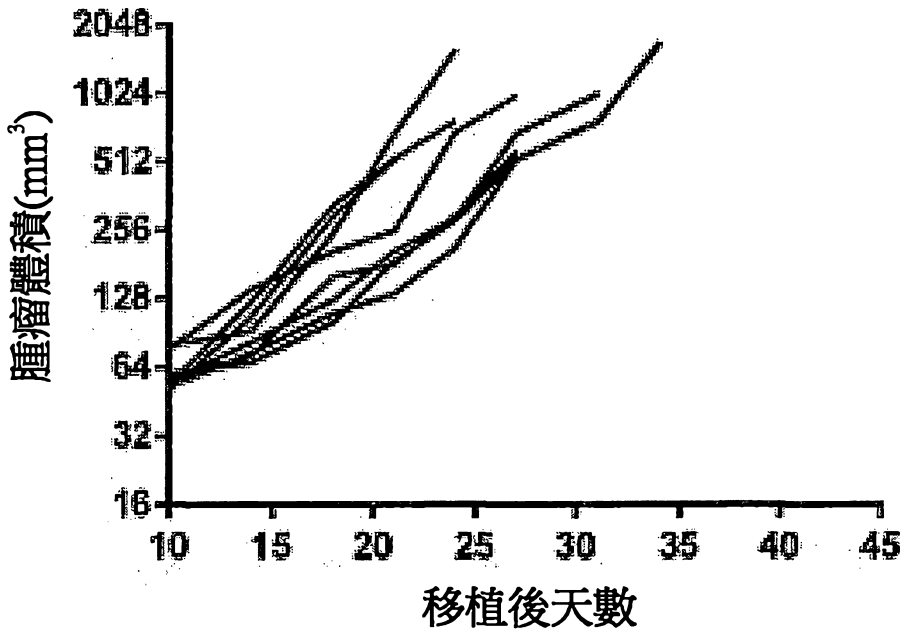

2048
1024
512
256
128
64
32
16
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 4E

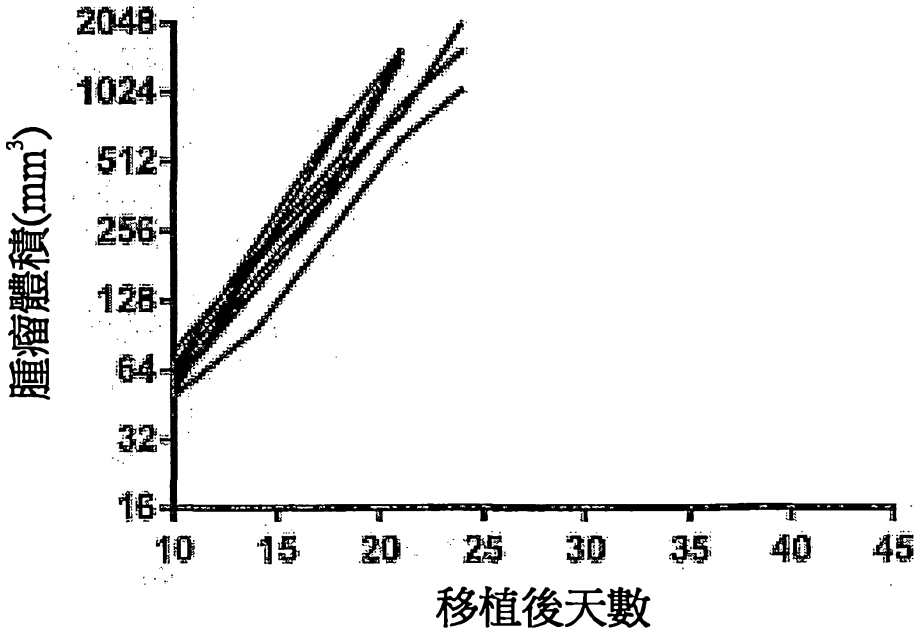

2048
1024
512
256
128
64
32
16
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 4F

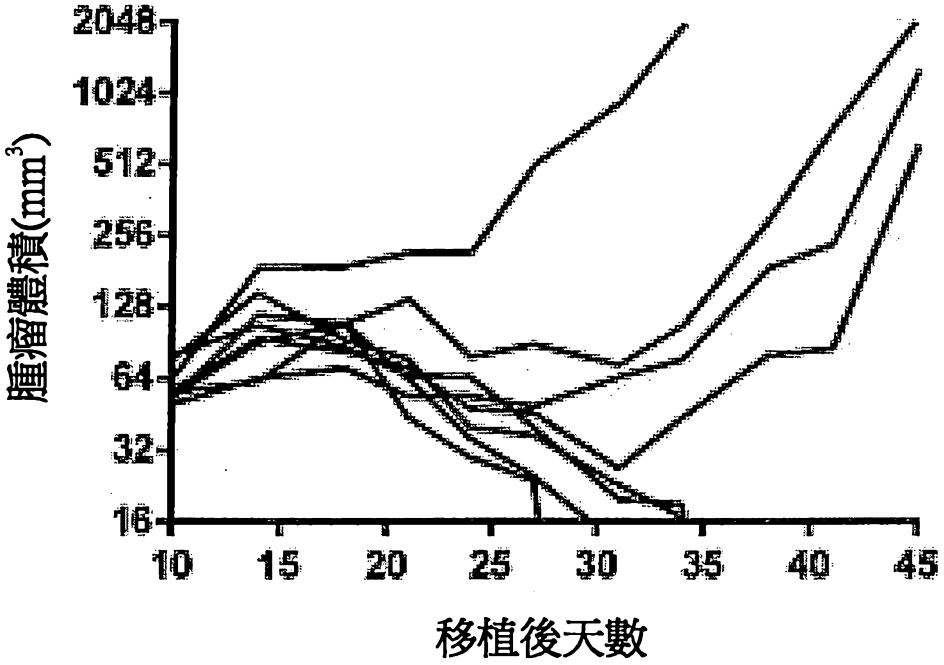

2048
1024
512
256
128
64
32
16
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 5A

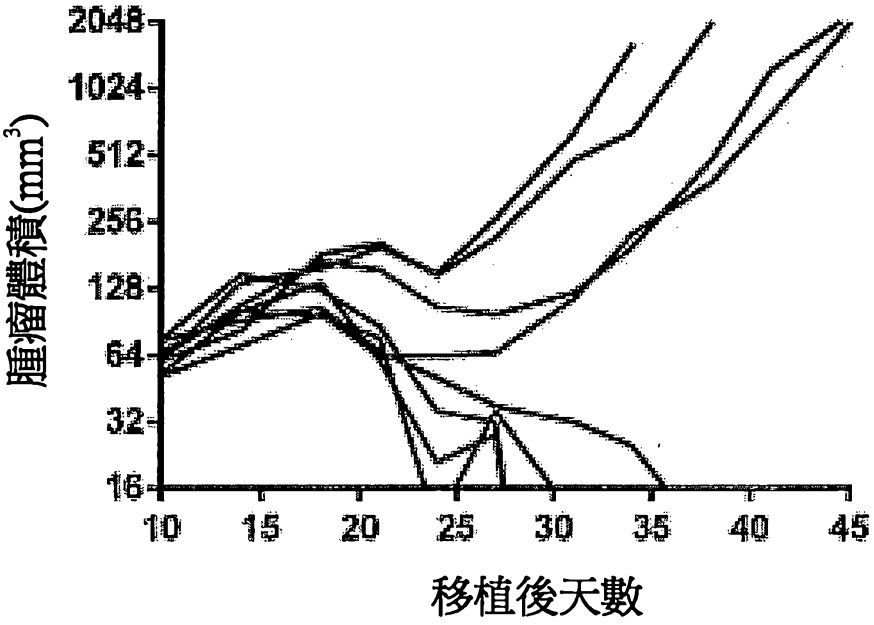

2048
1024
512
256
128
64
32
16
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 5B

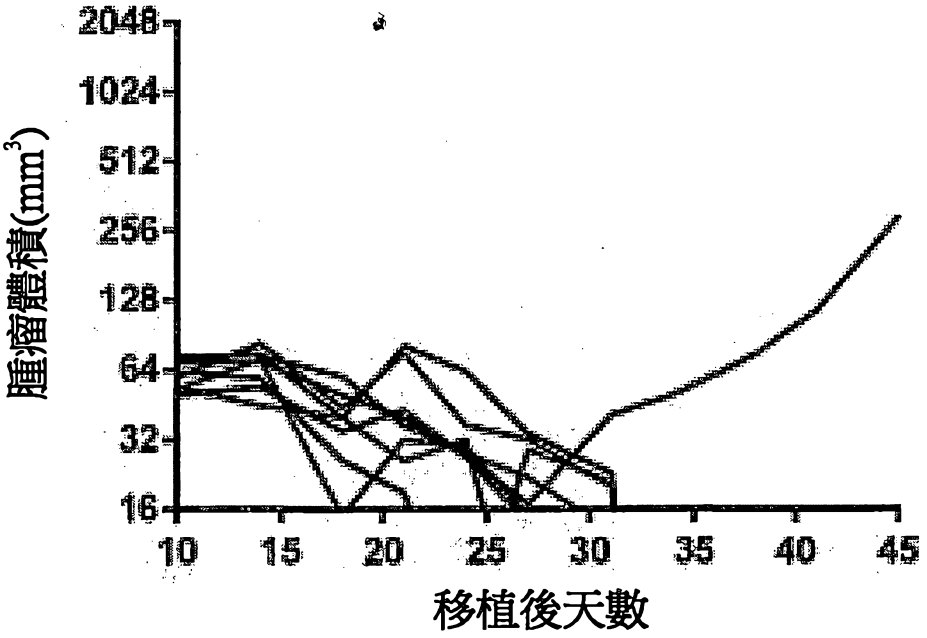

2048
1024
512
256
128
64
32
16
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 5C

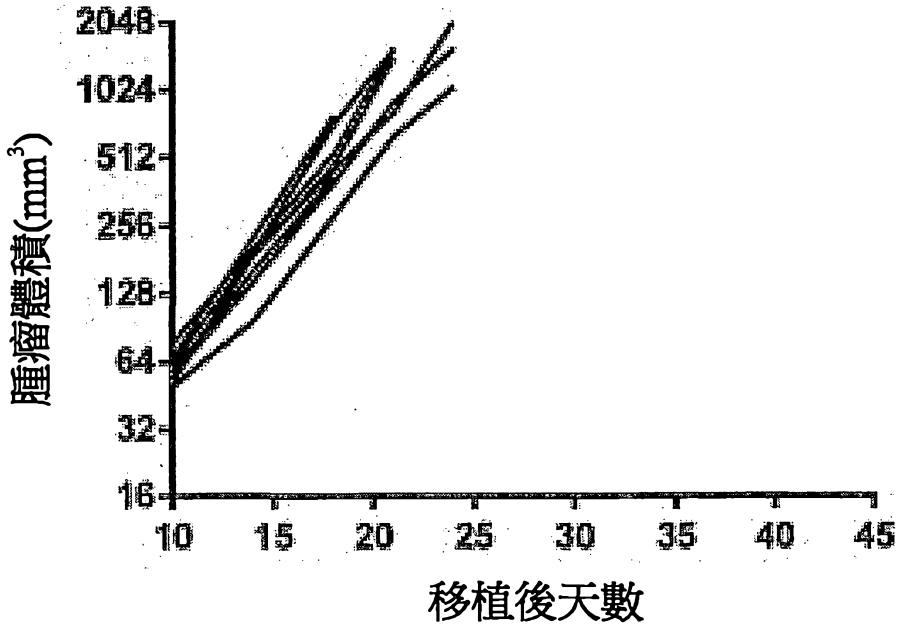

2048
1024
512
256
128
64
32
16
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 5D

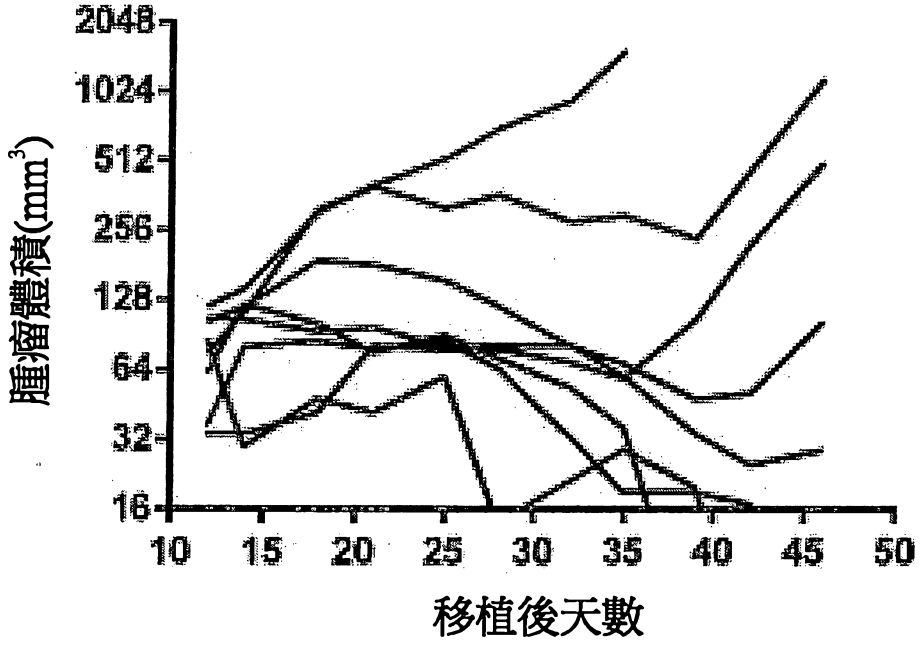

2048
1024
512
256
128
64
32
16
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
50
移植後天數

圖 6A

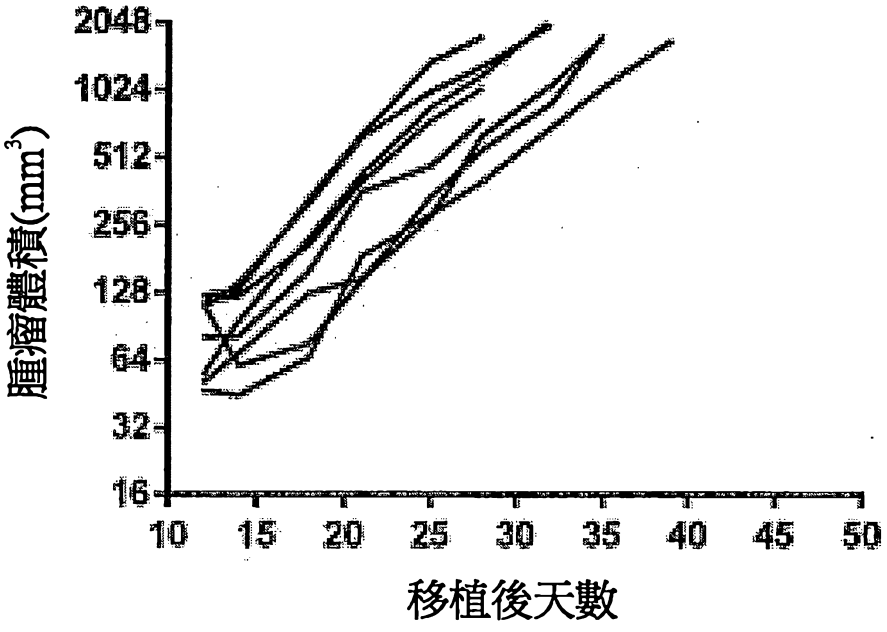

2048
1024
512
256
128
64
32
16
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
50
移植後天數

圖 6B

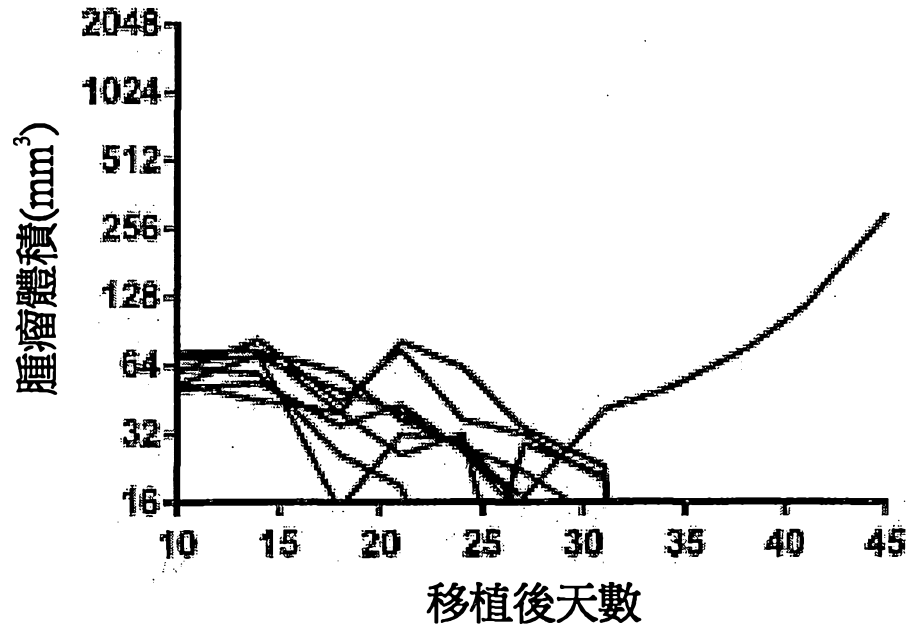

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 6C

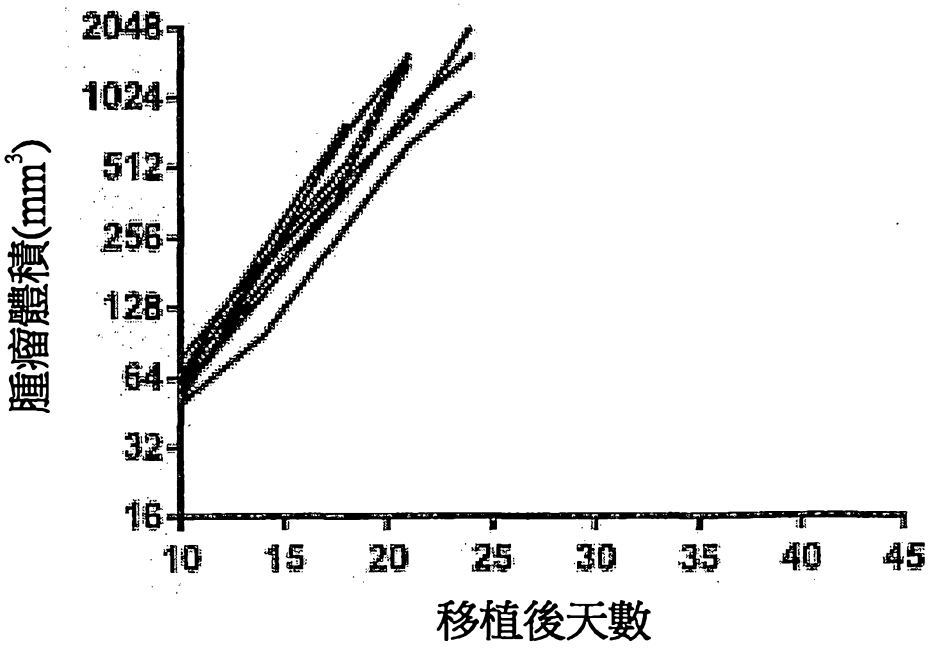

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 6D

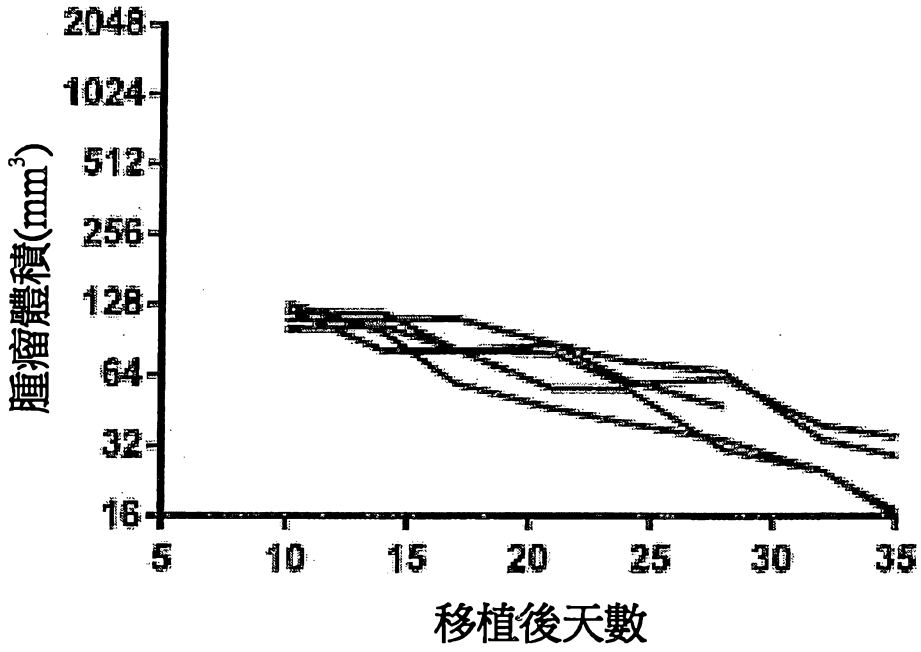

2048
1024
512
256
128
64
32
16
腫瘤體積(mm3)
5
10
15
20
25
30
35
移植後天數

圖 6E

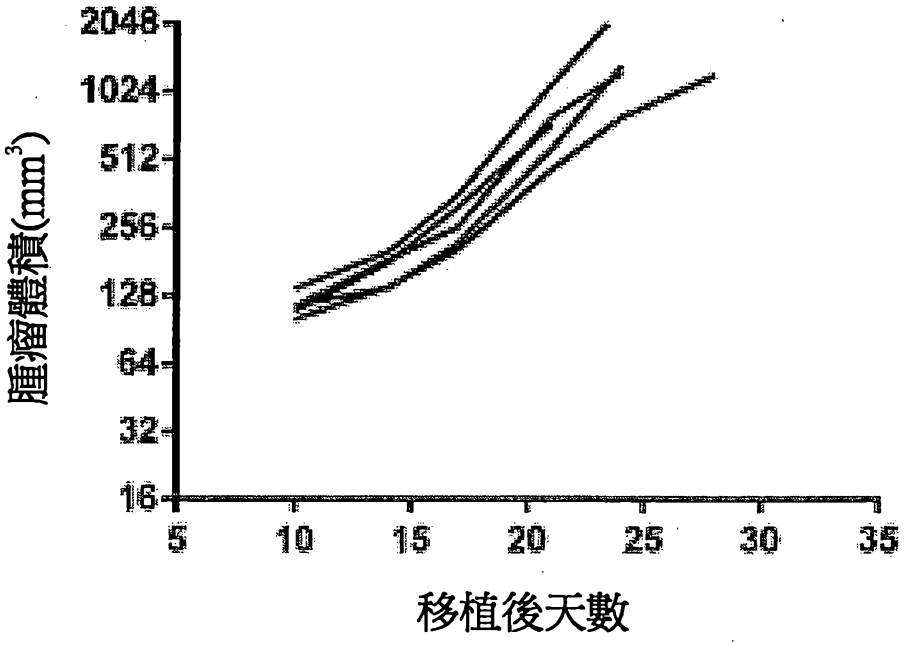

2048
1024
512
256
128
64
32
16
腫瘤體積(mm3)
5
10
15
20
25
30
35
移植後天數

圖 6F

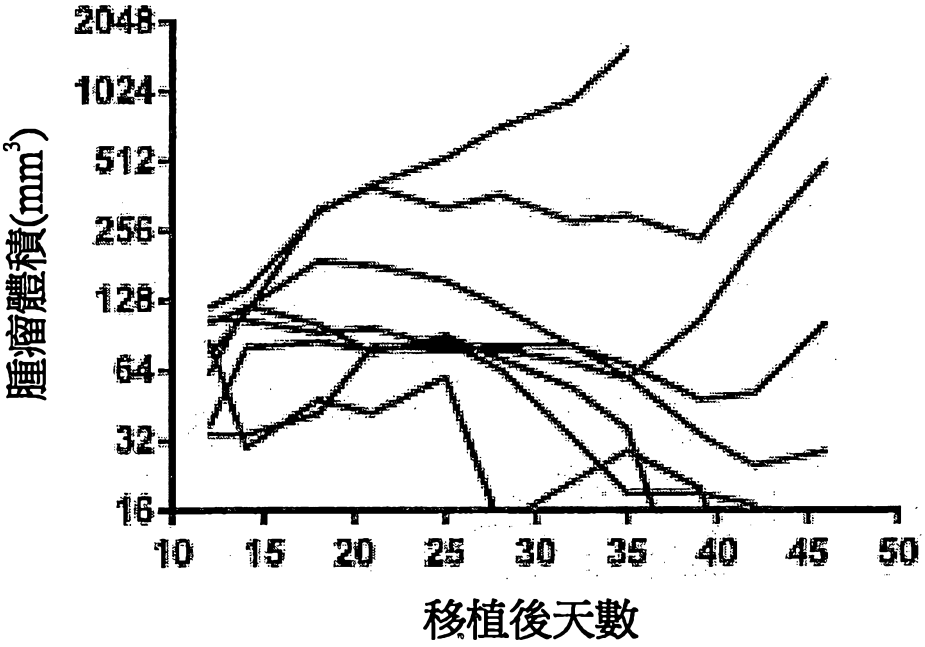

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
10
15
20
25
30
35
40
45
50
移植後天數

圖 7A

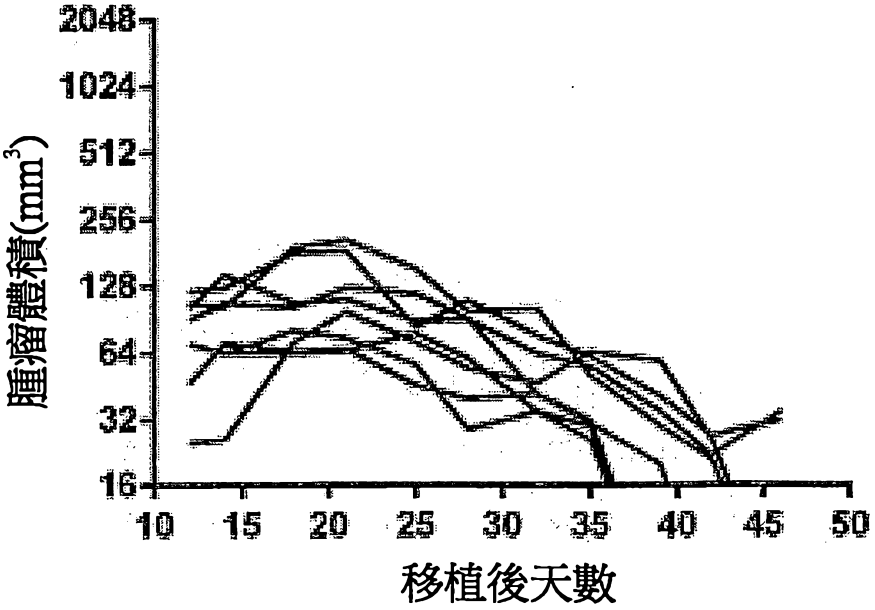

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
10
15
20
25
30
35
40
45
50
移植後天數

圖 7B

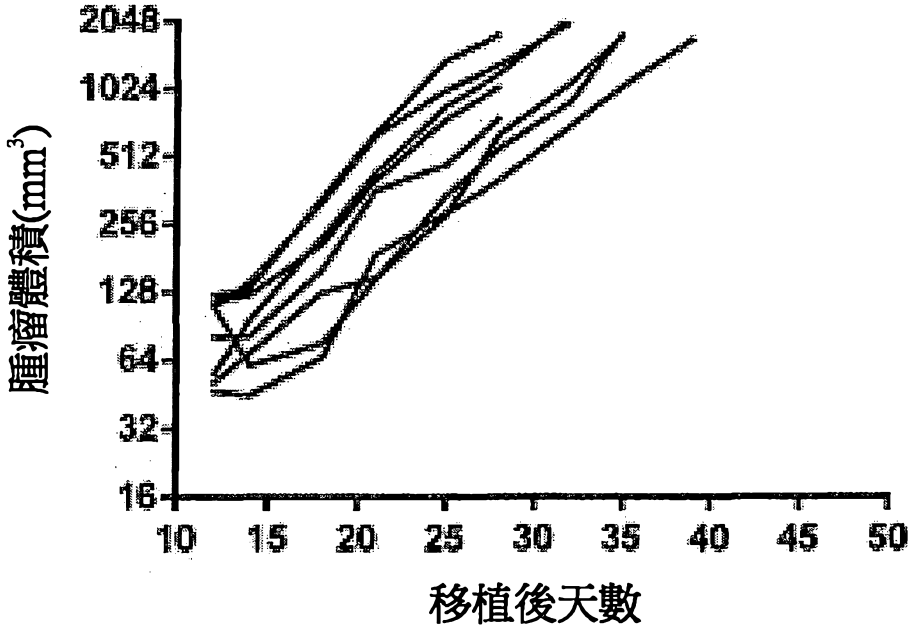

2048
1024
512
256
128
64
32
16
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
50
移植後天數

圖 7C

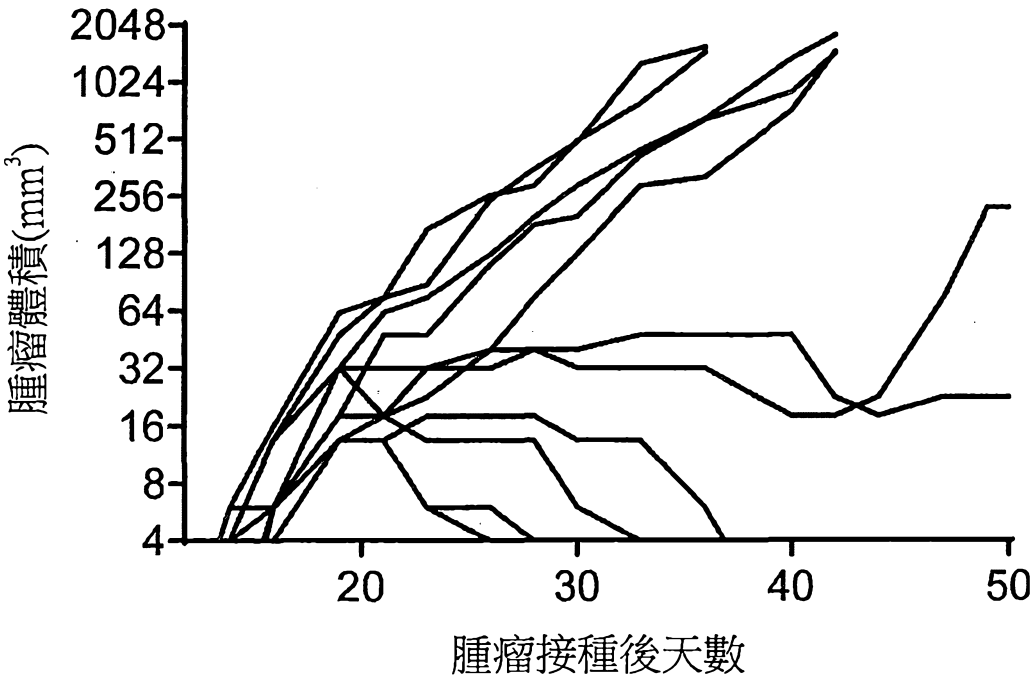

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
20
30
40
50
腫瘤接種後天數

圖 7D

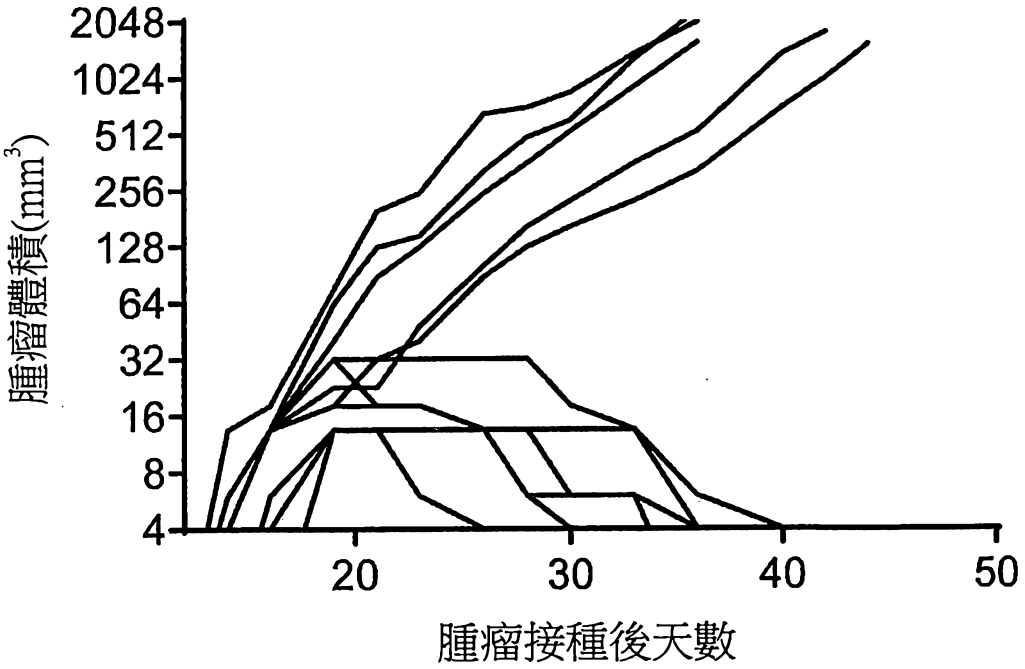

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
20
30
40
50
腫瘤接種後天數

圖 7E

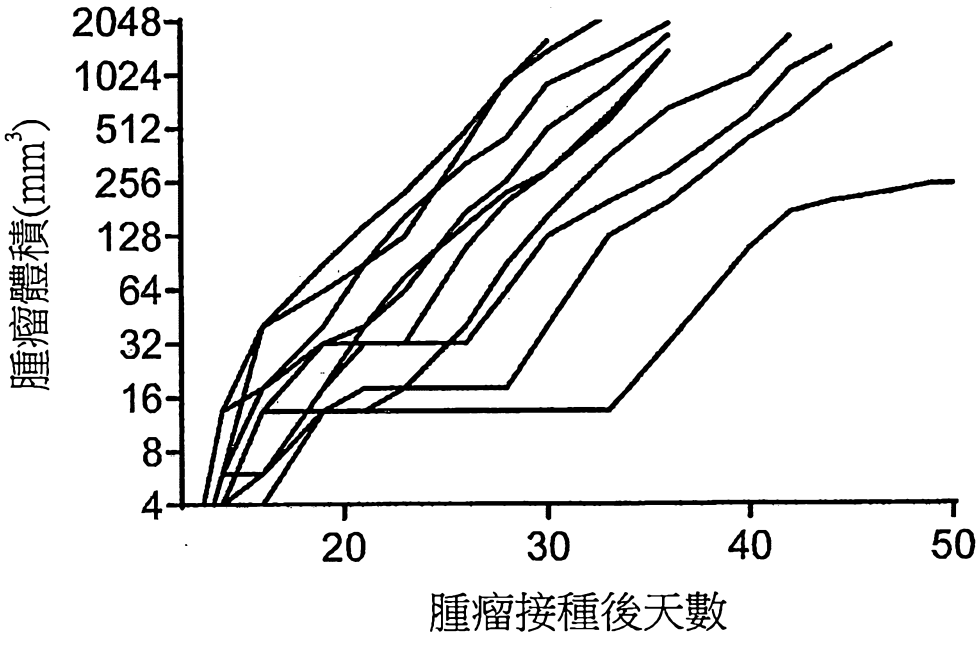

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
20
30
40
50
腫瘤接種後天數

圖 7F

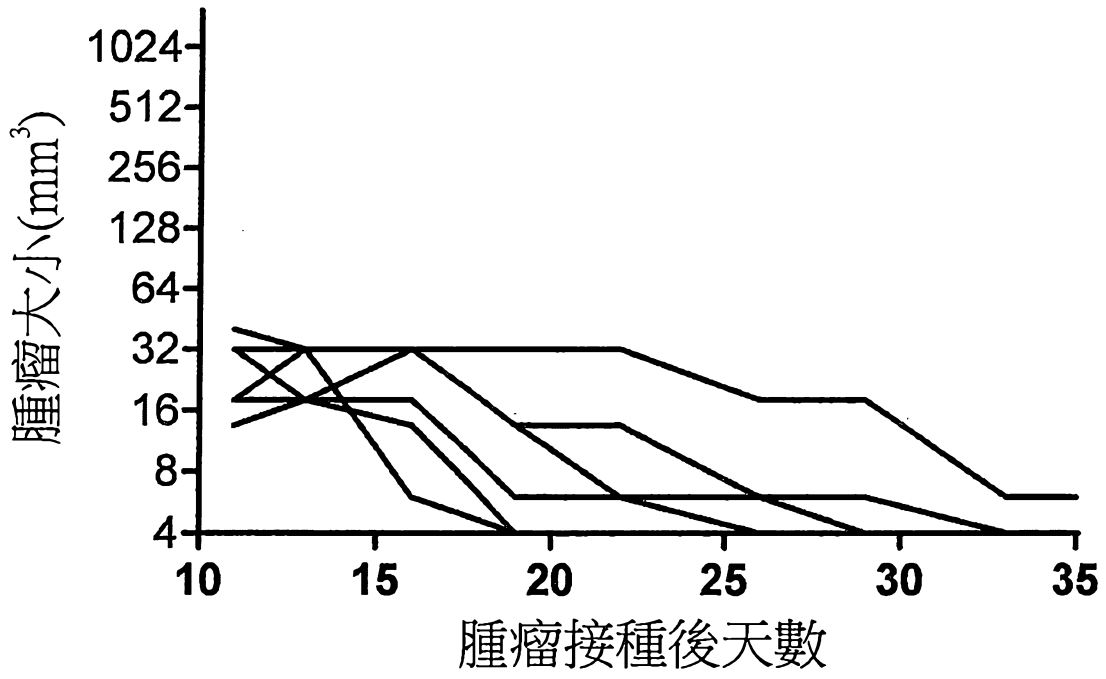

1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤大小(mm³)
10
15
20
25
30
35
腫瘤接種後天數

圖 8A

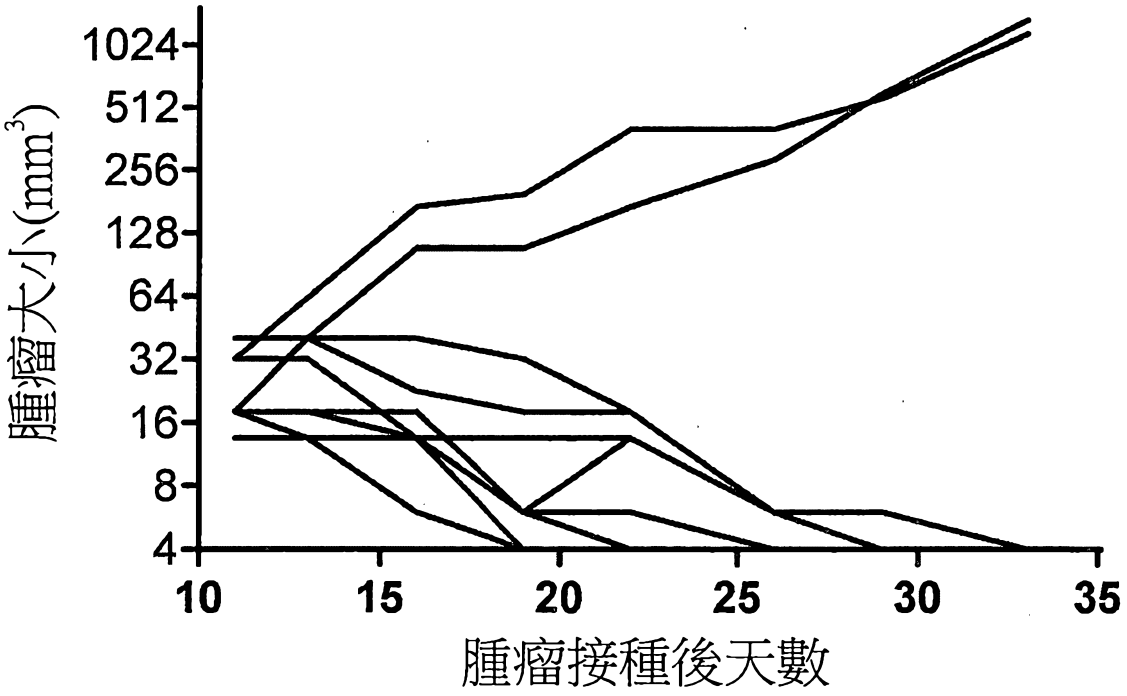

1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤大小(mm³)
10
15
20
25
30
35
腫瘤接種後天數

圖 8B

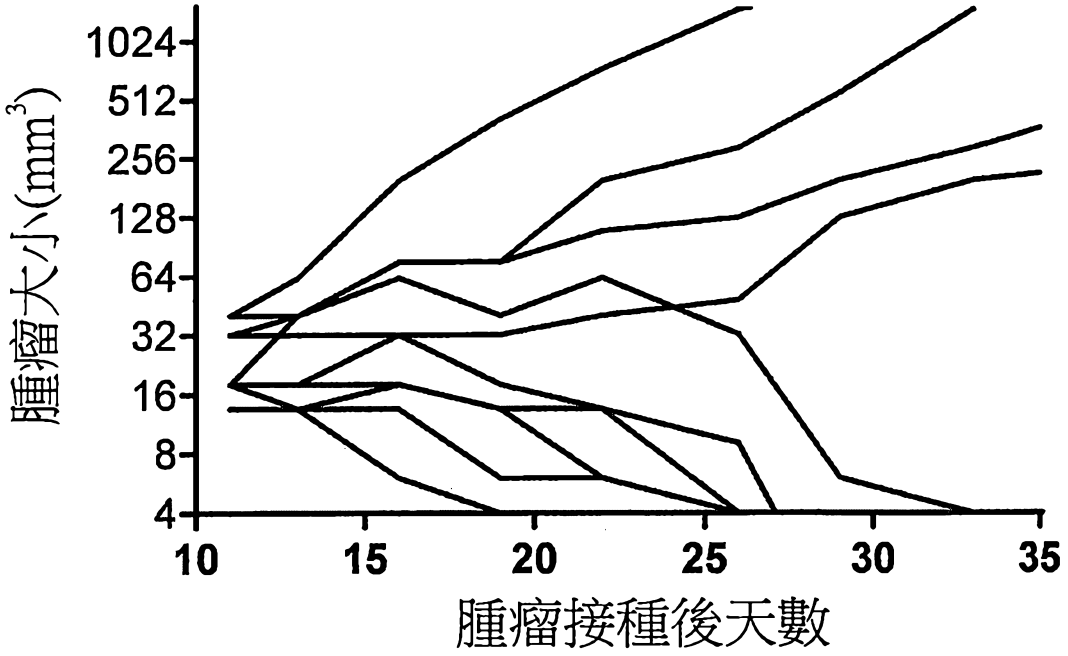

腫瘤大小(mm³)
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
10
15
20
25
30
35
腫瘤接種後天數

圖 8C

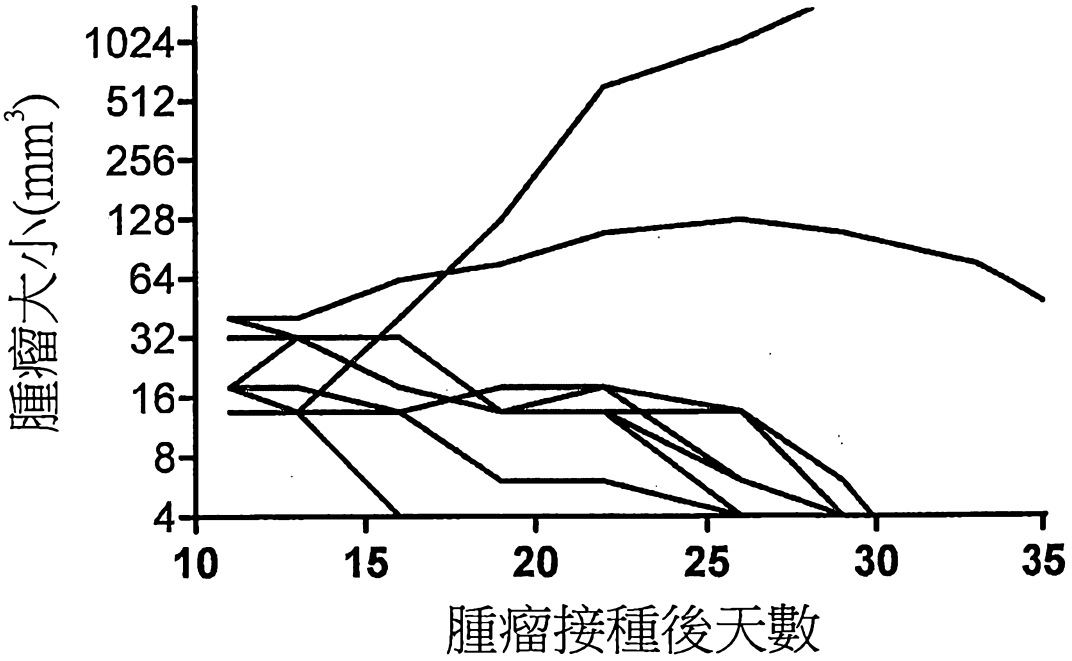

腫瘤大小(mm³)
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
10
15
20
25
30
35
腫瘤接種後天數

圖 8D

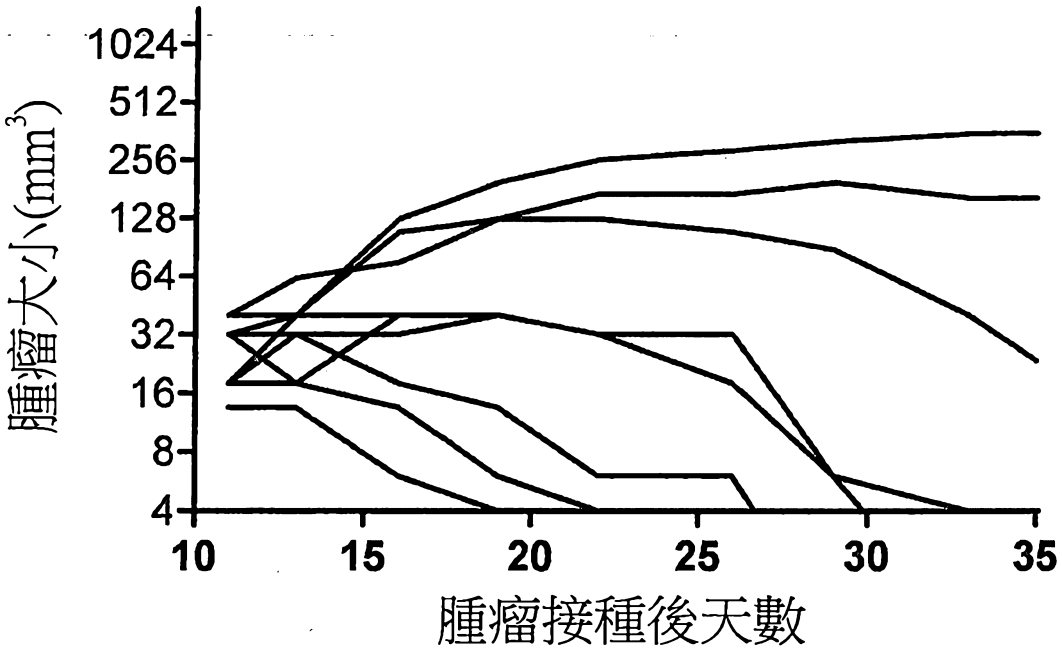

腫瘤大小(mm3)
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
10
15
20
25
30
35
腫瘤接種後天數

圖 8E

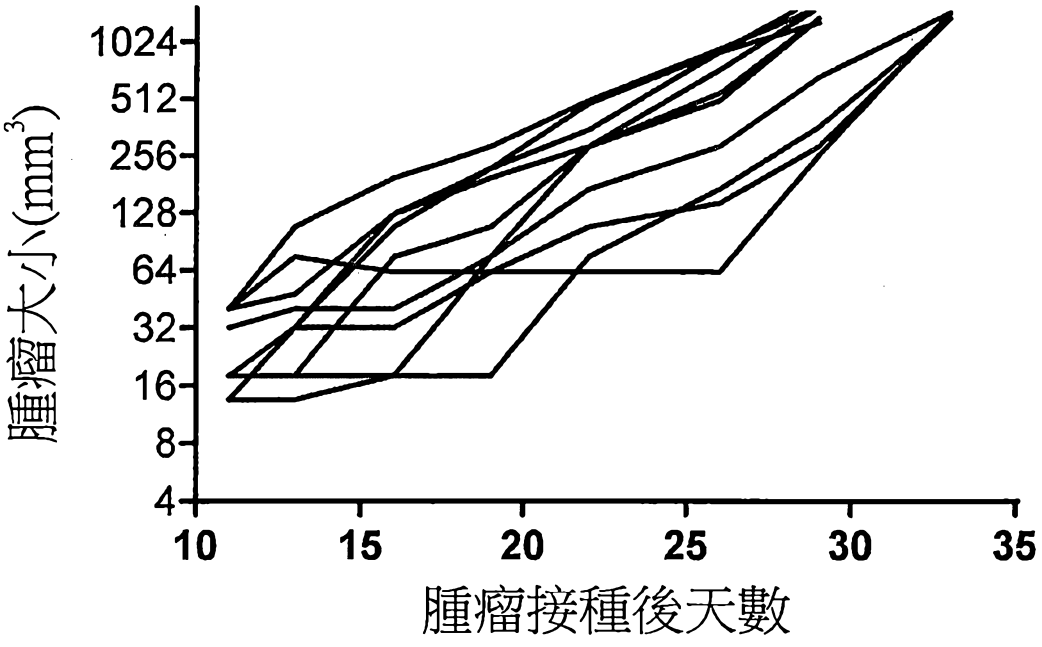

腫瘤大小(mm3)
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
10
15
20
25
30
35
腫瘤接種後天數

圖 8F

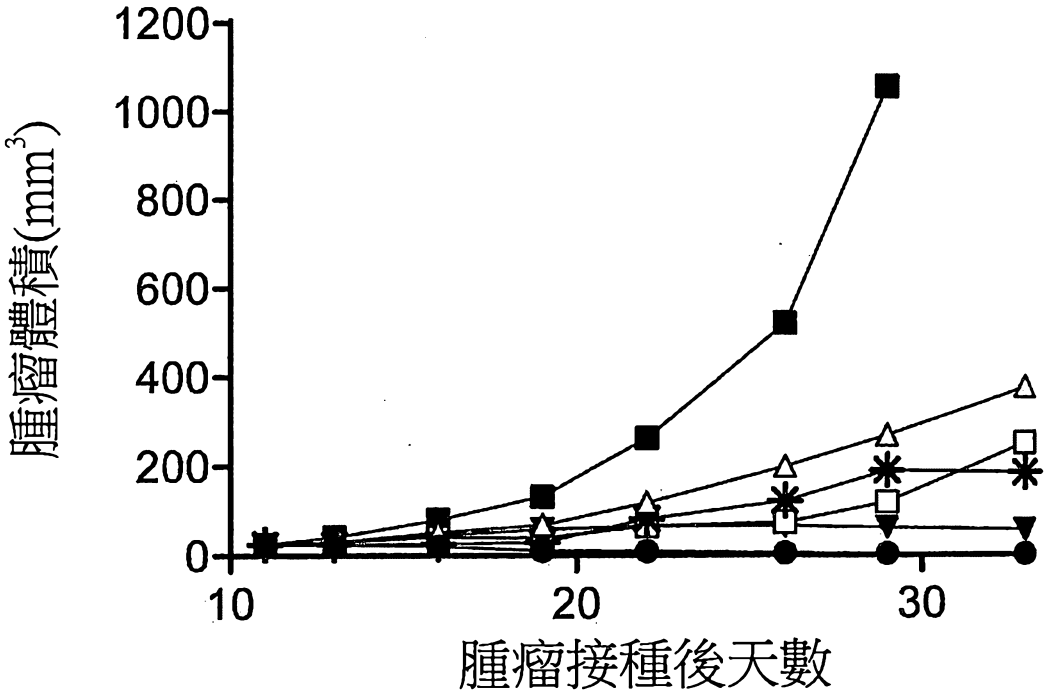

腫瘤體積(mm3)
1200
1000
800
600
400
200
0
10
20
30
腫瘤接種後天數

圖 8G

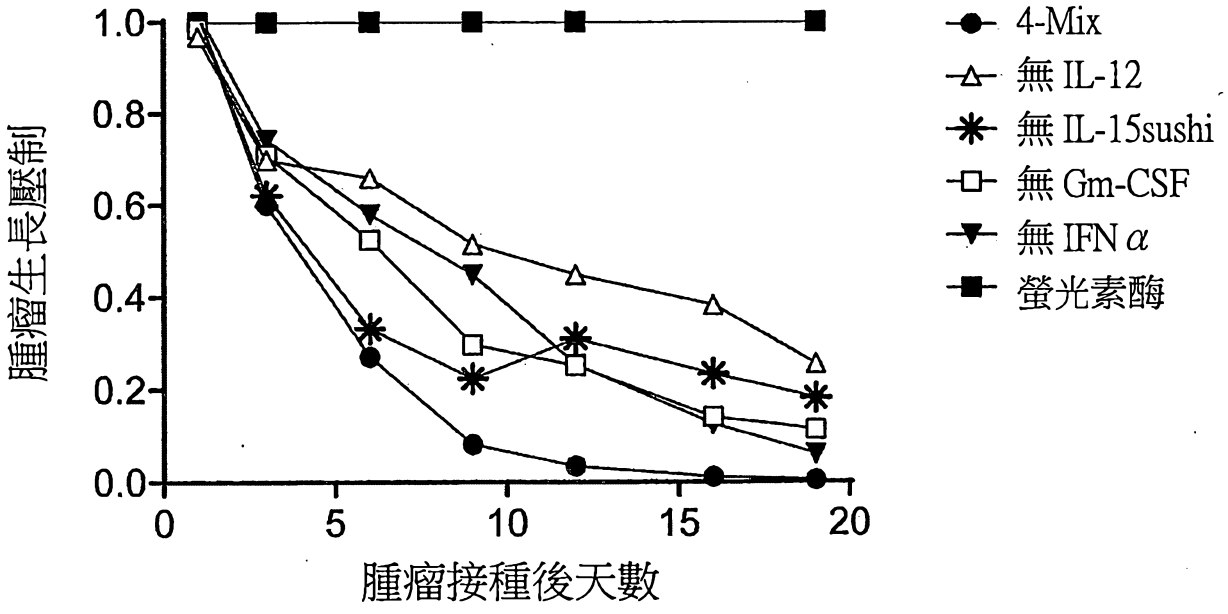

腫瘤生長壓制
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
5
10
15
20
腫瘤接種後天數
4-Mix
無 IL-12
無 IL-15sushi
無 Gm-CSF
無 IFN α
螢光素酶

圖 8H

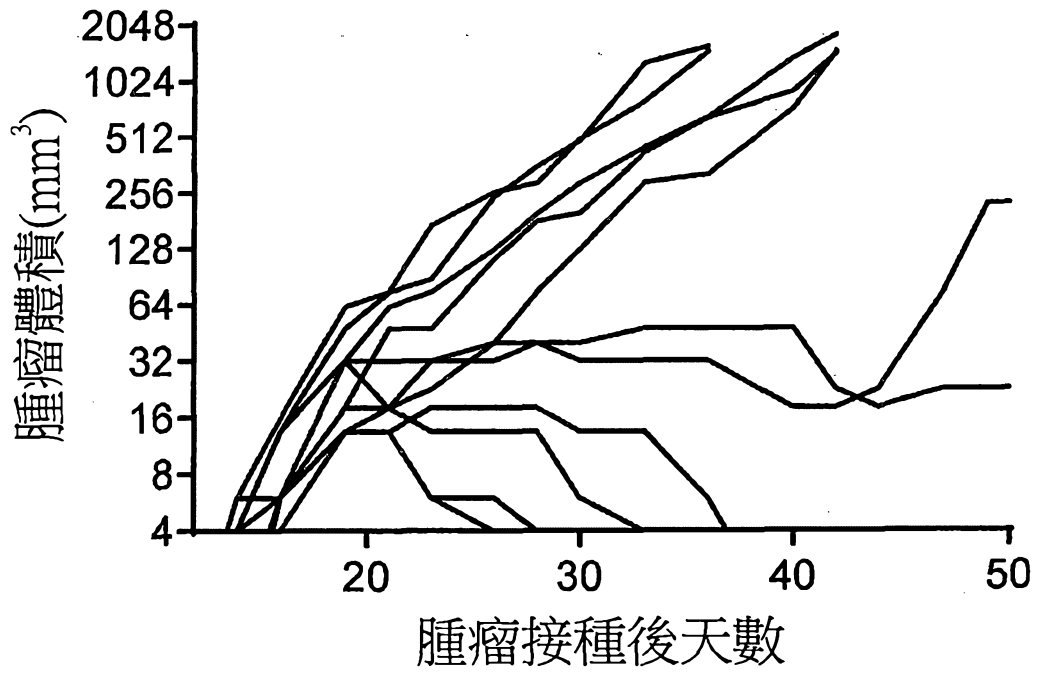

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
20
30
40
50
腫瘤接種後天數

圖 9A

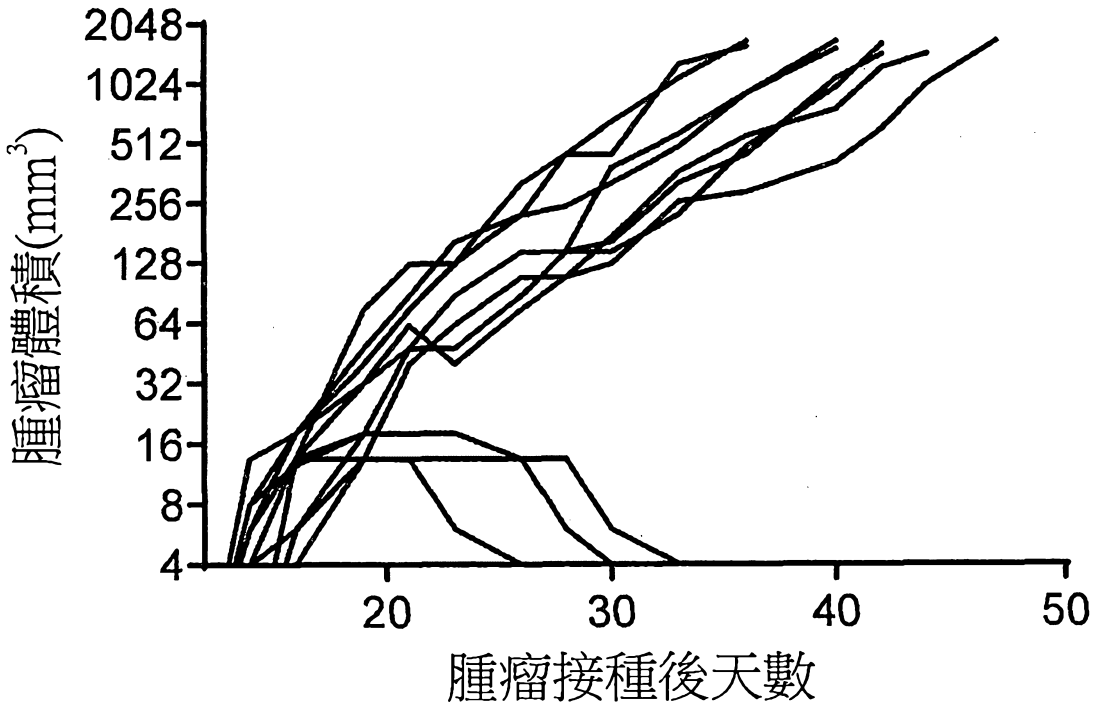

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
20
30
40
50
腫瘤接種後天數

圖 9B

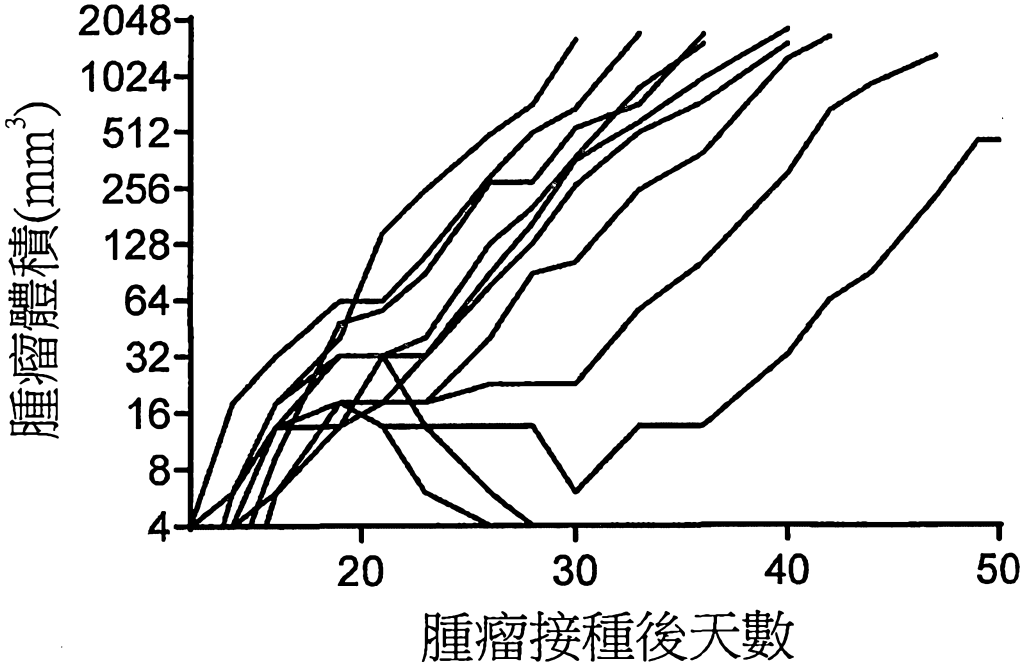

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
20
30
40
50
腫瘤接種後天數

圖 9C

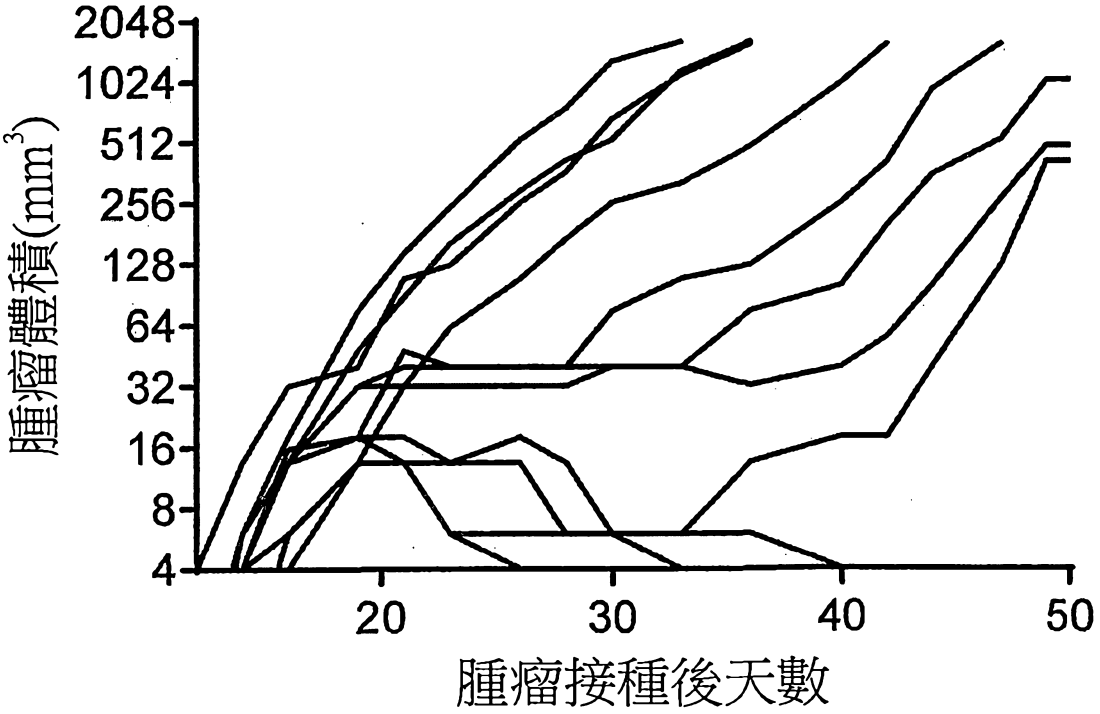

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
20
30
40
50
腫瘤接種後天數

圖 9D

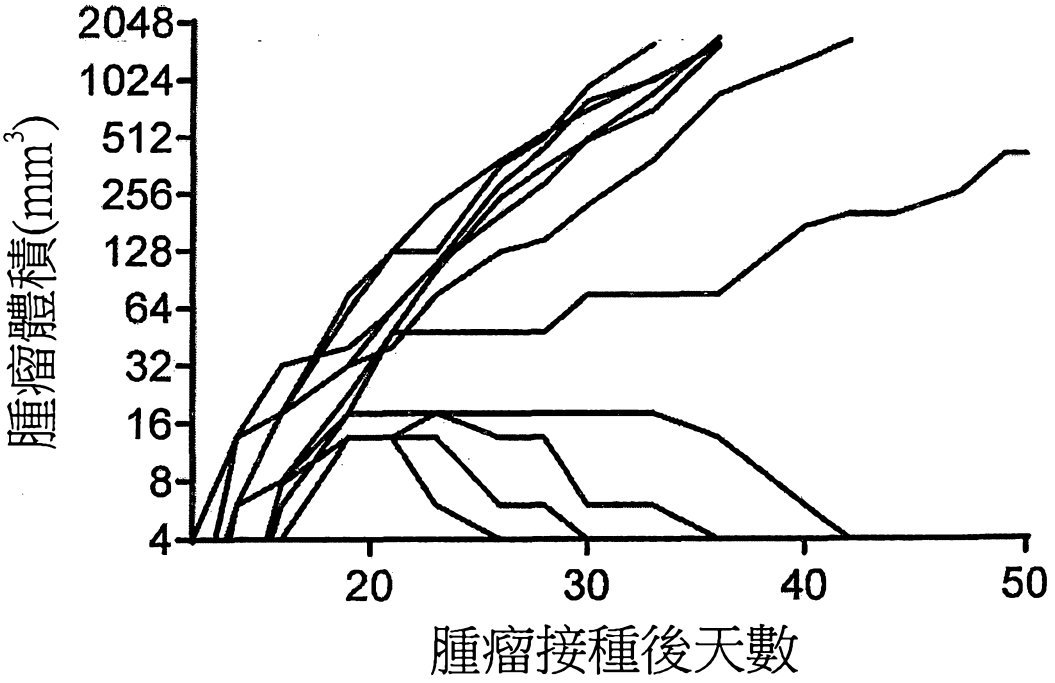

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
20
30
40
50
腫瘤接種後天數

圖 9E

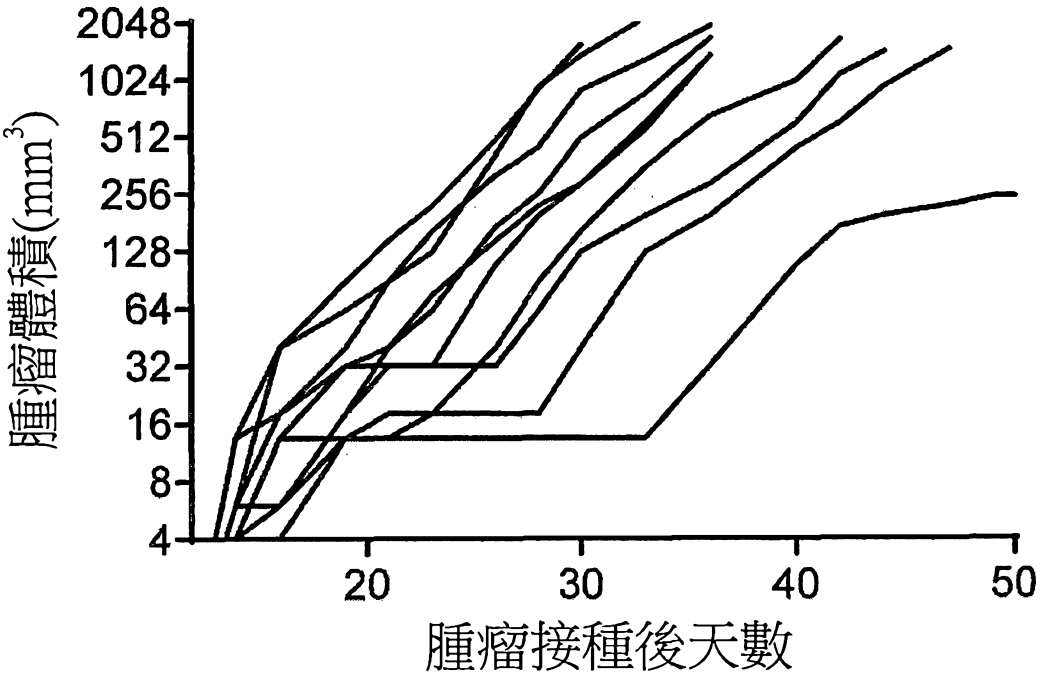

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
20
30
40
50
腫瘤接種後天數

圖 9F

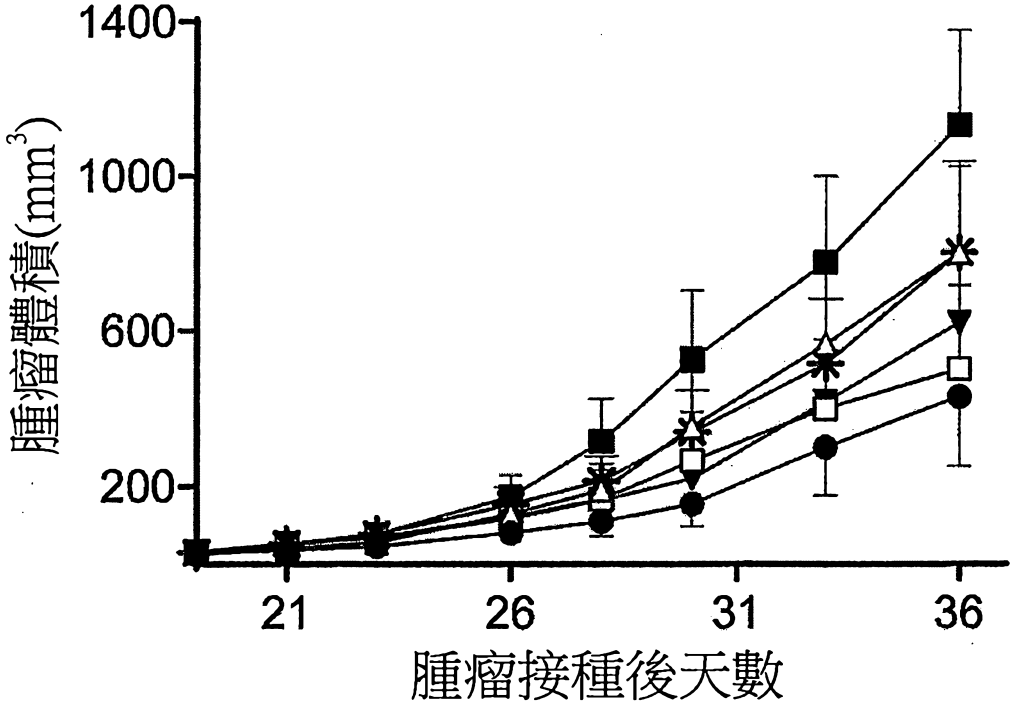

1400
1000
600
200
腫瘤體積(mm3)
21
26
31
36
腫瘤接種後天數

圖 10A

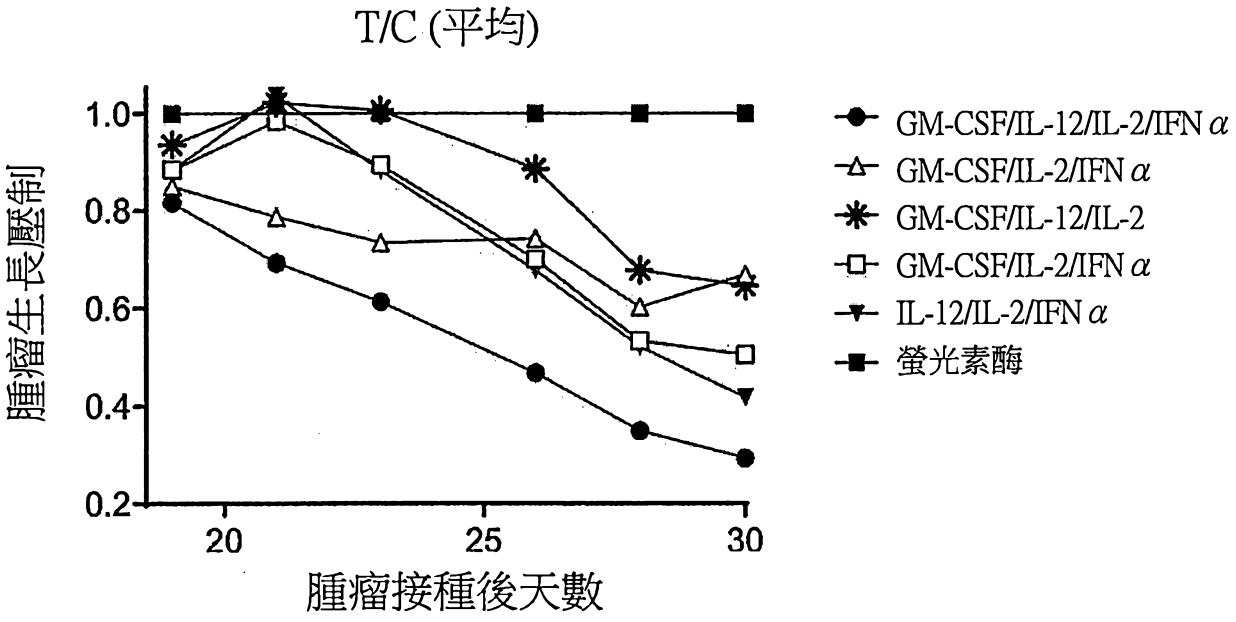

T/C (平均)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
腫瘤生長壓制
20
25
30
腫瘤接種後天數
GM-CSF/IL-12/IL-2/IFN α
GM-CSF/IL-2/IFN α
GM-CSF/IL-12/IL-2
GM-CSF/IL-2/IFN α
IL-12/IL-2/IFN α
螢光素酶

圖 10B

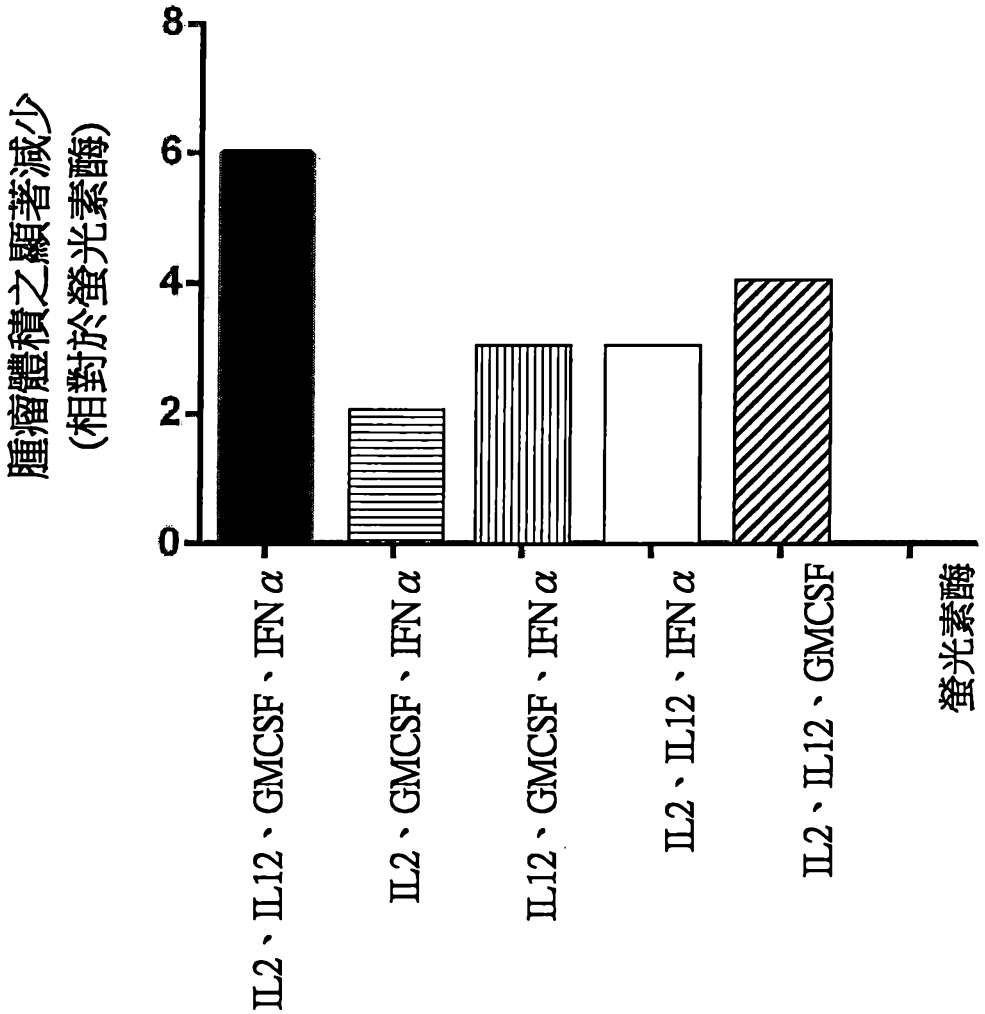

腫瘤體積之顯著減少
(相對於螢光素酶)
8
6
4
2
0
IL2、IL12、GMCSF、IFNα
IL2、GMCSF、IFNα
IL12、GMCSF、IFNα
IL2、IL12、IFNα
IL2、IL12、GMCSF
螢光素酶

圖 11

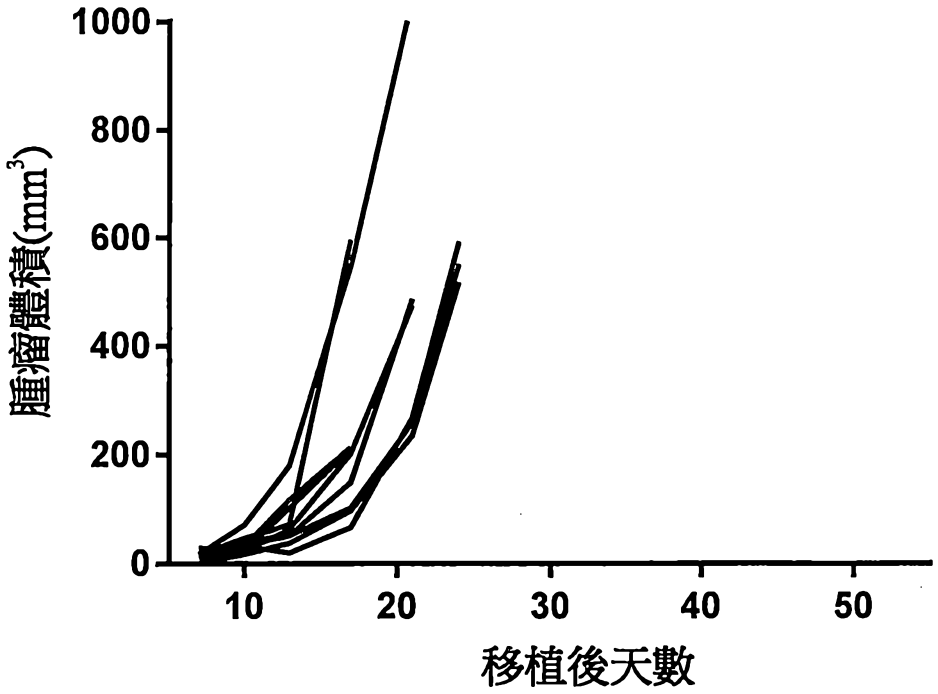

1000
800
600
400
200
0
腫瘤體積(mm3)
10
20
30
40
50
移植後天數

圖 12A

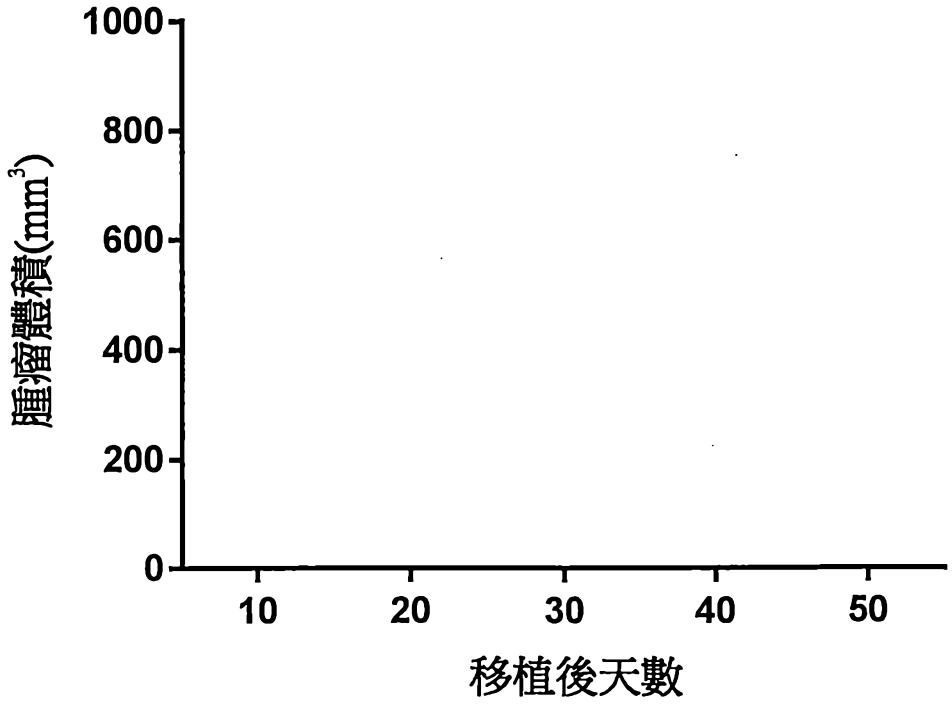

1000
800
600
400
200
0
腫瘤體積(mm3)
10
20
30
40
50
移植後天數

圖 12B

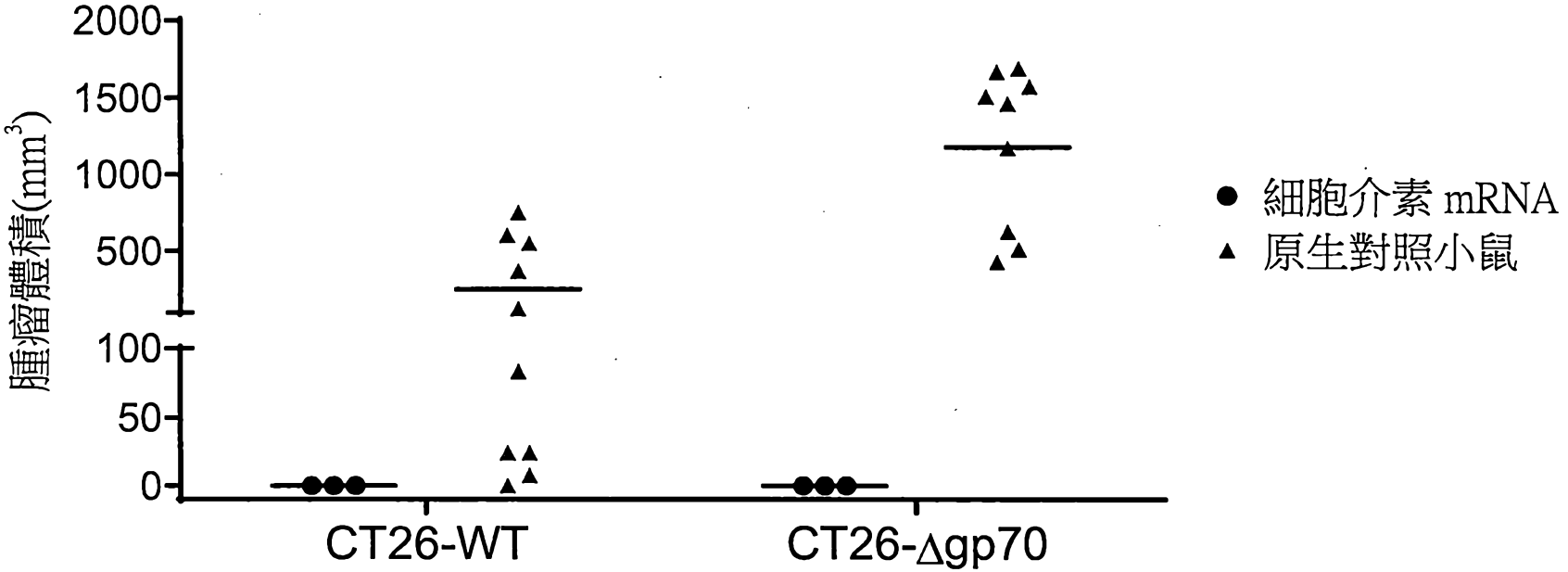

腫瘤體積(mm3)
2000
1500
1000
500
100
50
0
CT26-WT
CT26-Δgp70
細胞介素 mRNA
原生對照小鼠

圖 12D

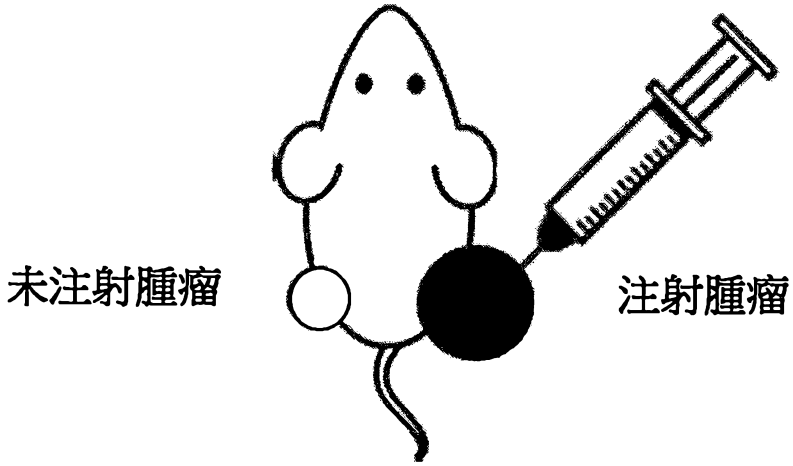

未注射腫瘤
注射腫瘤

圖 13A

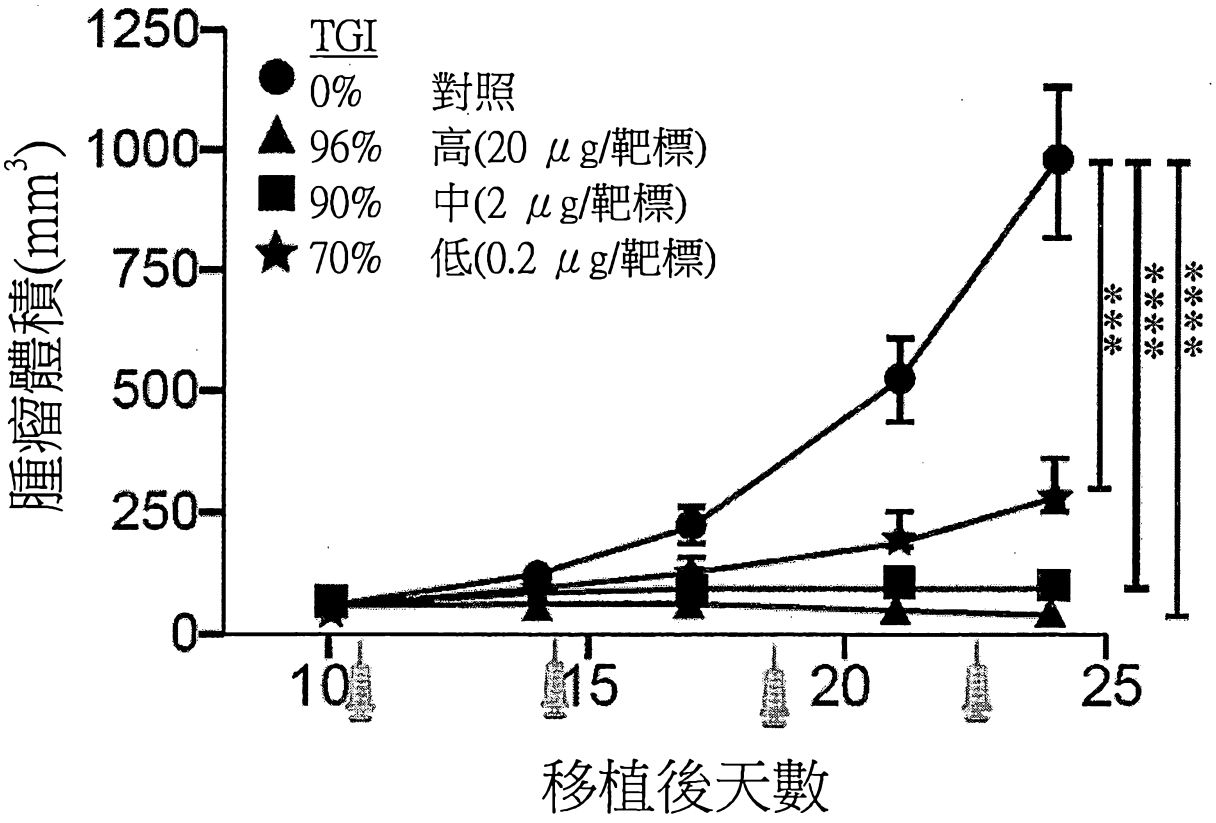

1250
1000
750
500
250
0
腫瘤體積(mm3)
TGI
0% 對照
96% 高(20 μg/靶標)
90% 中(2 μg/靶標)
70% 低(0.2 μg/靶標)
****
****
****
10
15
20
25
移植後天數

圖 13B

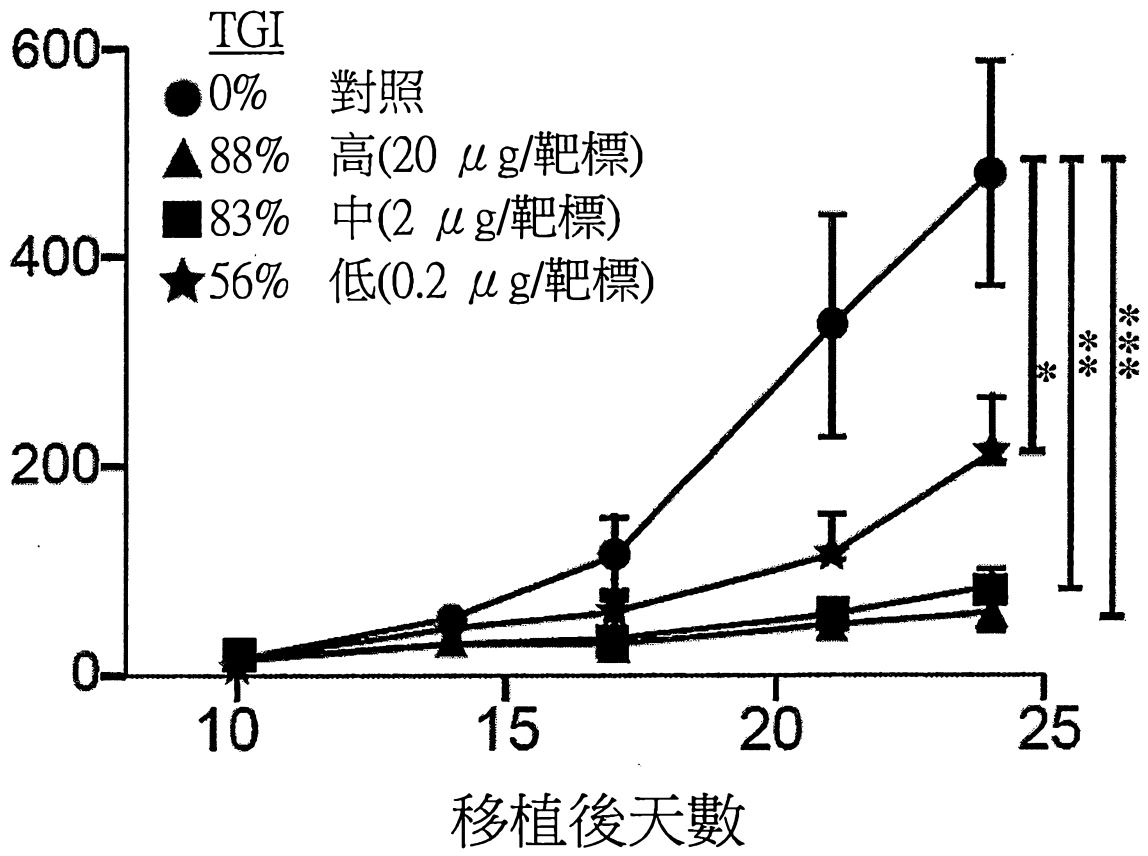

TGI
0% 對照
88% 高(20 μg/靶標)
83% 中(2 μg/靶標)
56% 低(0.2 μg/靶標)
600
400
200
0
10
15
20
25
*
**
***
****
移植後天數

圖 13C

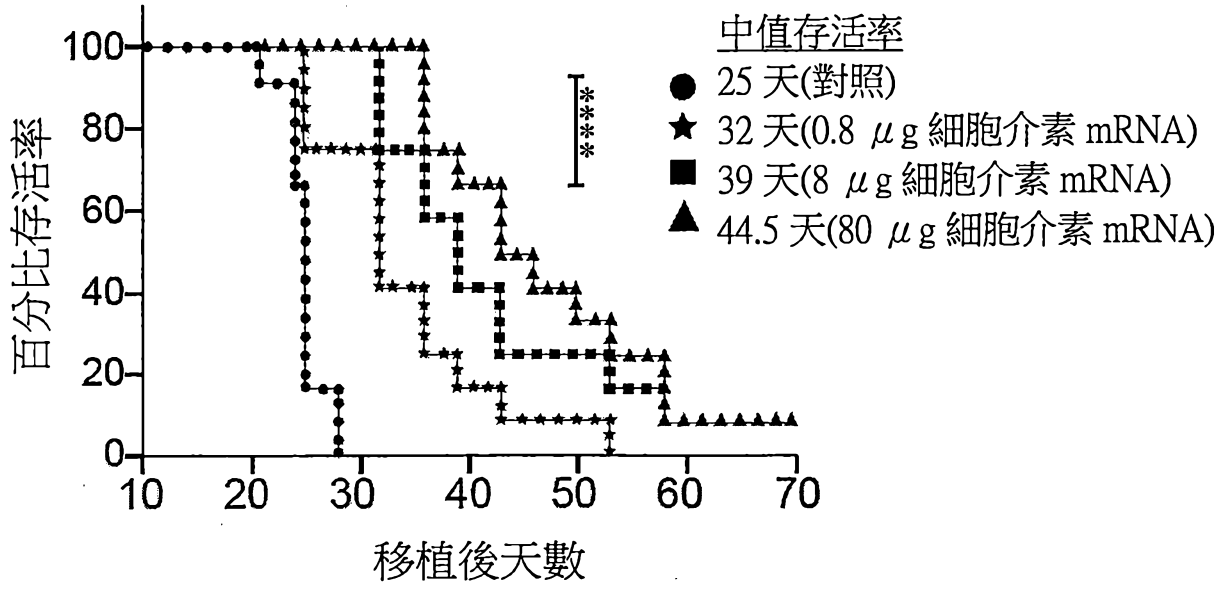

中值存活率
25 天(對照)
32 天(0.8 μg 細胞介素 mRNA)
39 天(8 μg 細胞介素 mRNA)
44.5 天(80 μg 細胞介素 mRNA)
****
百分比存活率
100
80
60
40
20
0
10
20
30
40
50
60
70
移植後天數

圖 13D

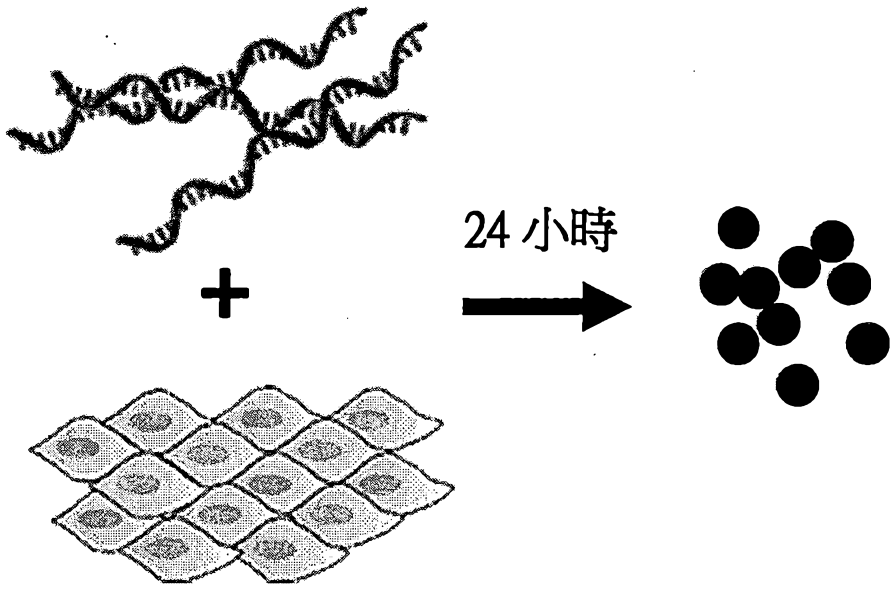

24 小時

圖 14A

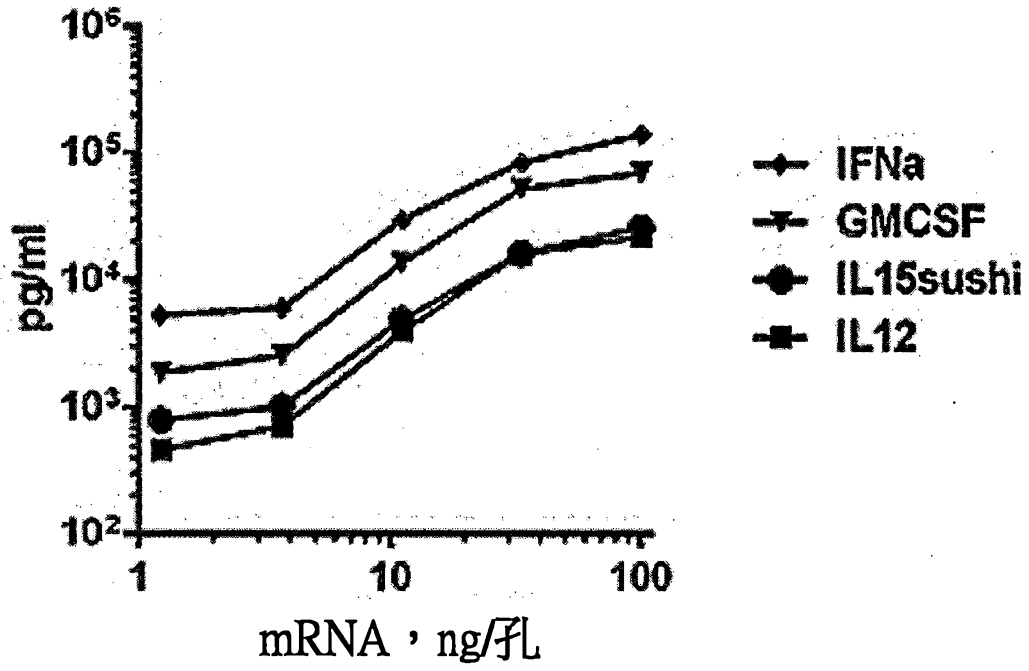

10⁶
10⁵
10⁴
10³
10²
pg/ml
1
10
100
mRNA，ng/孔
IFNa
GMCSF
IL15sushi
IL12

圖 14B

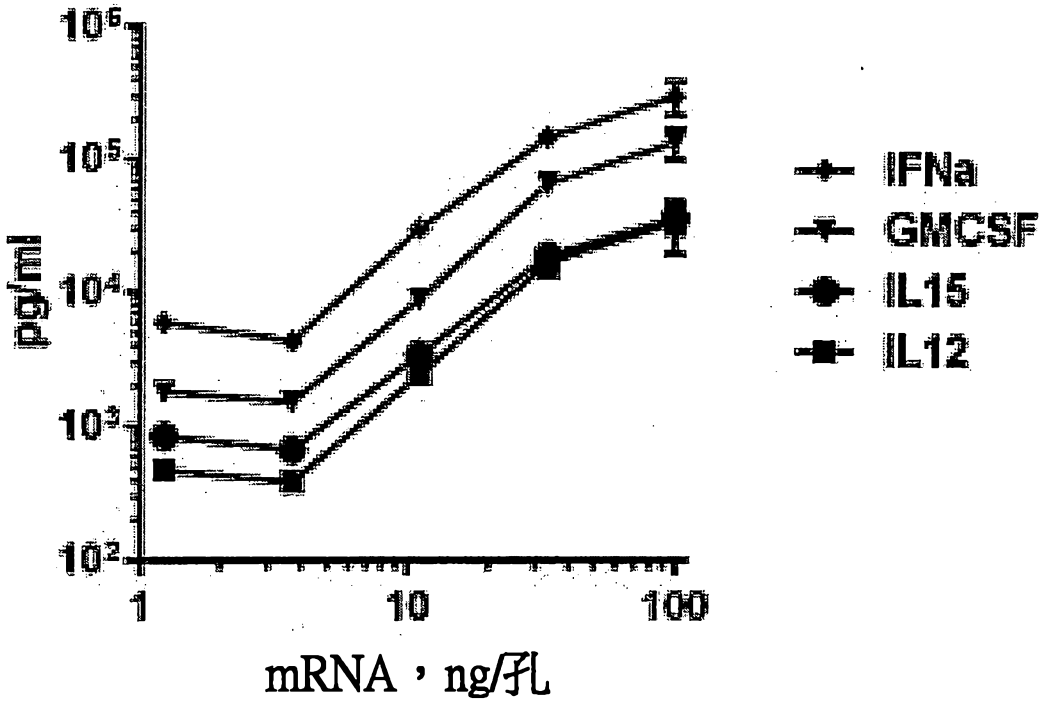

pg/ml
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
1
10
100
mRNA，ng/孔
IFNa
GMCSF
IL15
IL12

圖 14C

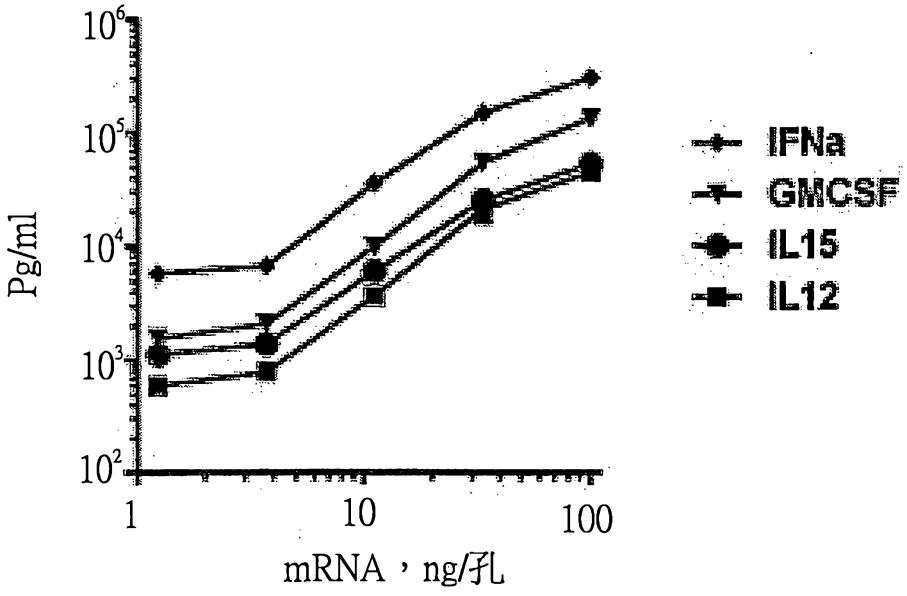

Pg/ml
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
1
10
100
mRNA，ng/孔
IFNa
GMCSF
IL15
IL12

圖 14D

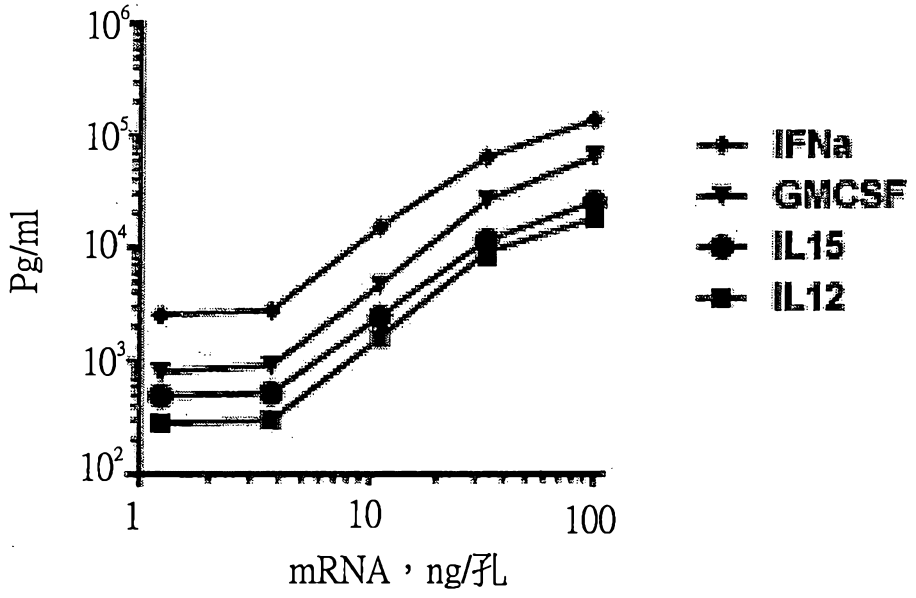

10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Pg/ml
1
10
100
mRNA，ng/孔
IFNa
GMCSF
IL15
IL12

圖 14E

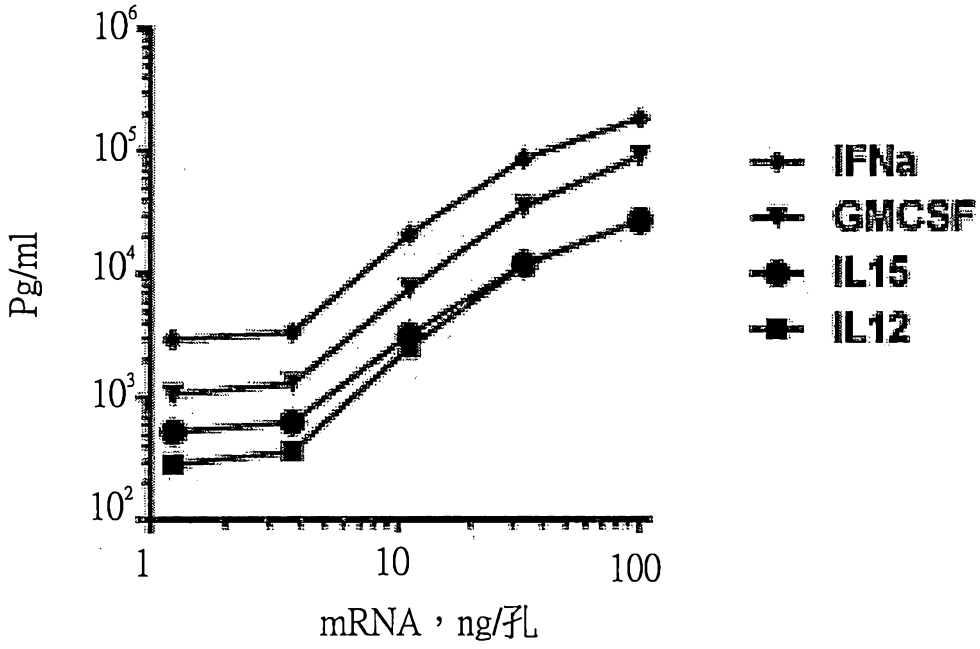

10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
Pg/ml
1
10
100
mRNA，ng/孔
IFNa
GMCSF
IL15
IL12

圖 14F

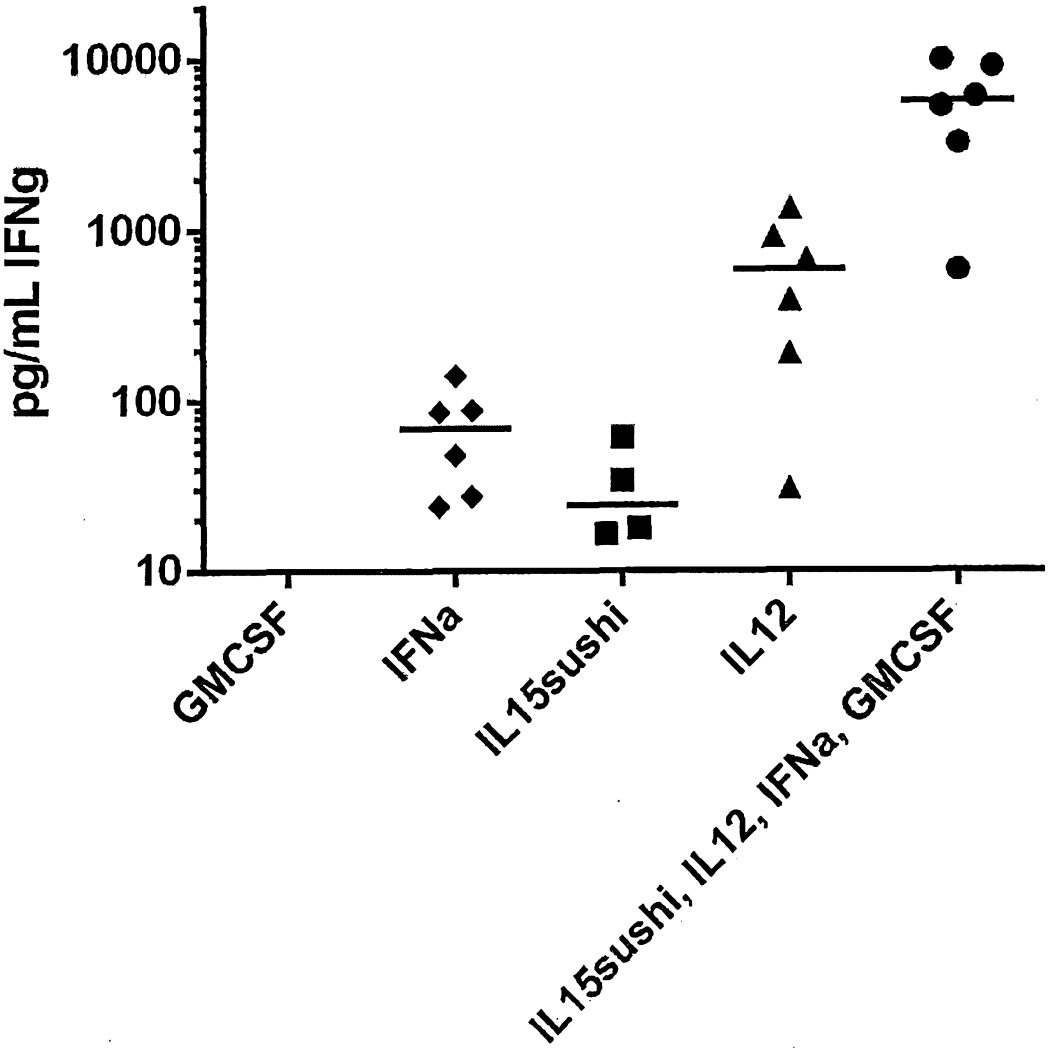

10000
1000
100
10
pg/mL IFNg
GMCSF
IFNa
IL15sushi
IL12
IL15sushi, IL12, IFNa, GMCSF

圖 15B

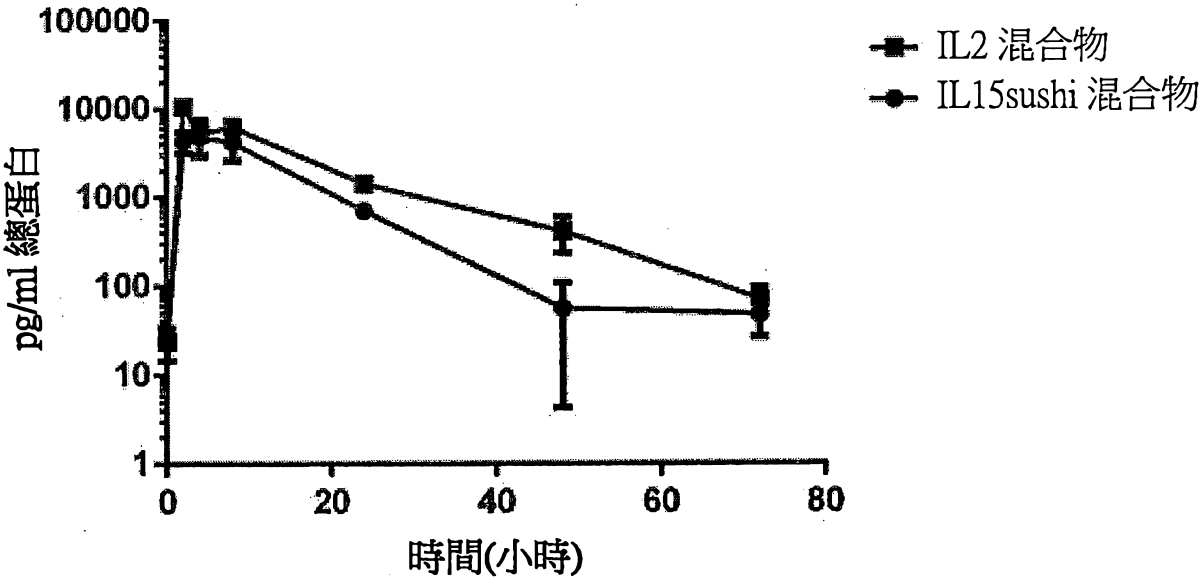

100000
10000
1000
100
10
1
pg/ml 總蛋白
0
20
40
60
80
時間(小時)
IL2 混合物
IL15sushi 混合物

圖 16A

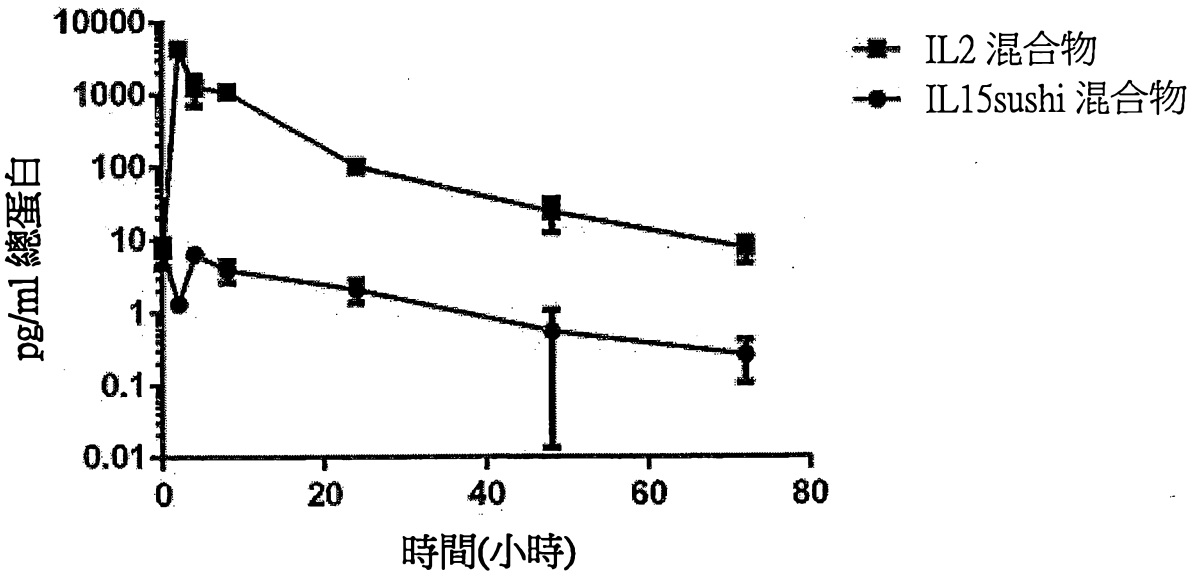

10000
1000
100
10
1
0.1
0.01
pg/ml 總蛋白
0
20
40
60
80
時間(小時)
IL2 混合物
IL15sushi 混合物

圖 16B

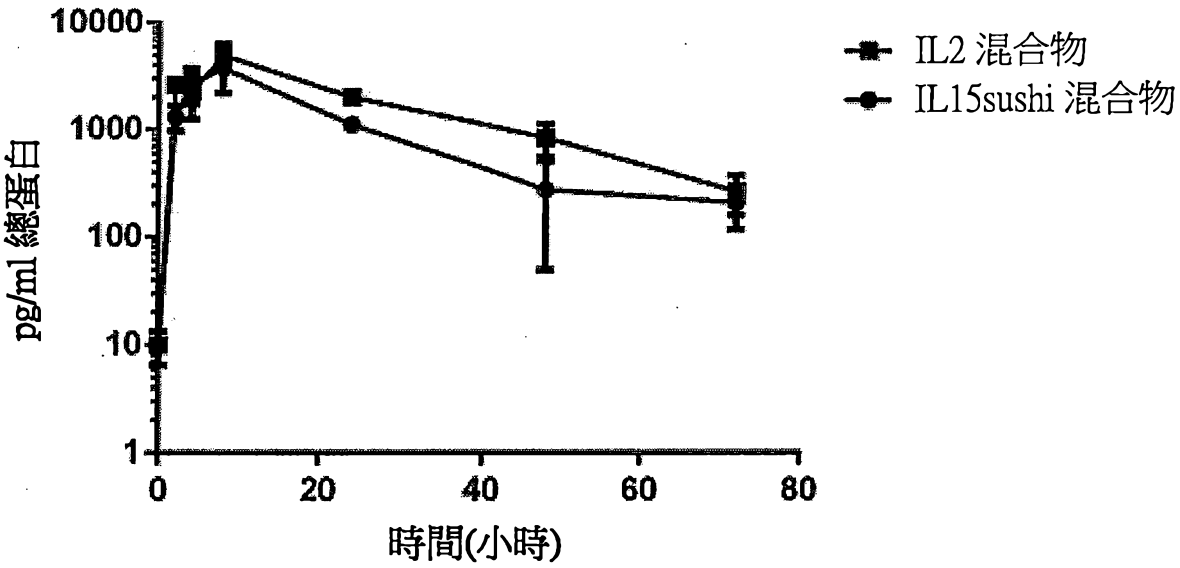

10000
1000
100
10
1
pg/ml 總蛋白
0
20
40
60
80
時間(小時)
IL2 混合物
IL15sushi 混合物

圖 16C

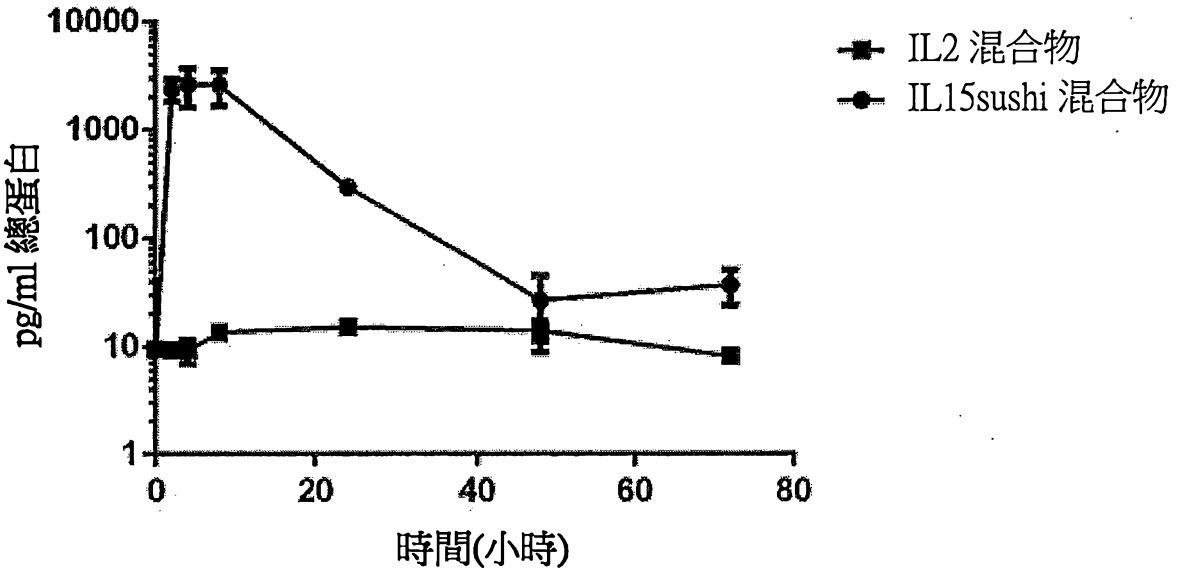

10000
1000
100
10
1
pg/ml 總蛋白
0
20
40
60
80
時間(小時)
IL2 混合物
IL15sushi 混合物

圖 16D

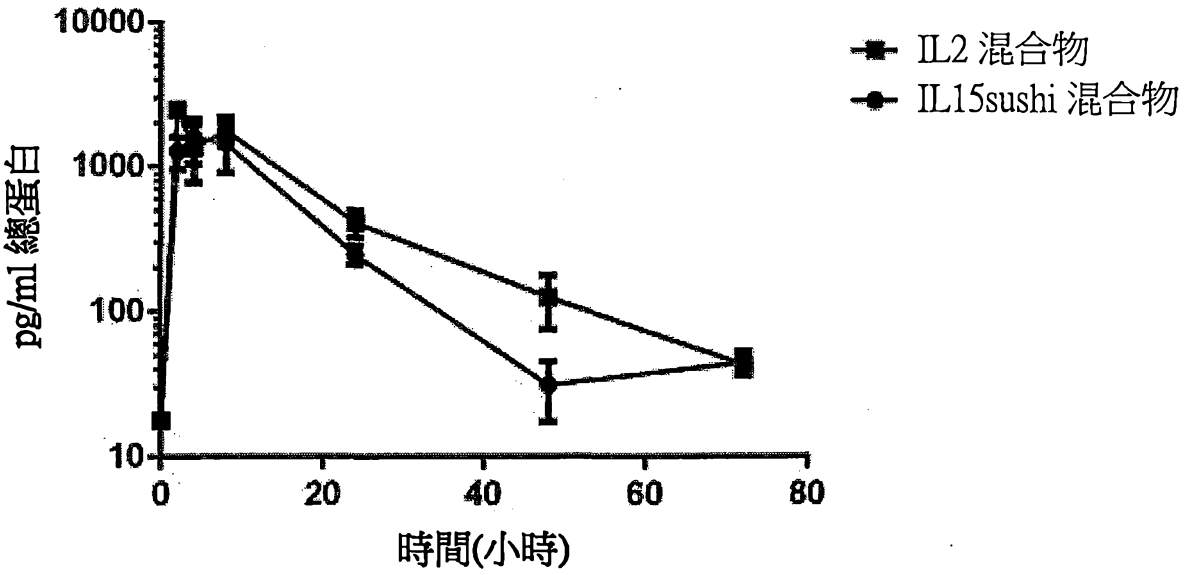

10000
1000
100
10
pg/ml 總蛋白
0
20
40
60
80
時間(小時)
IL2 混合物
IL15sushi 混合物

圖 16E

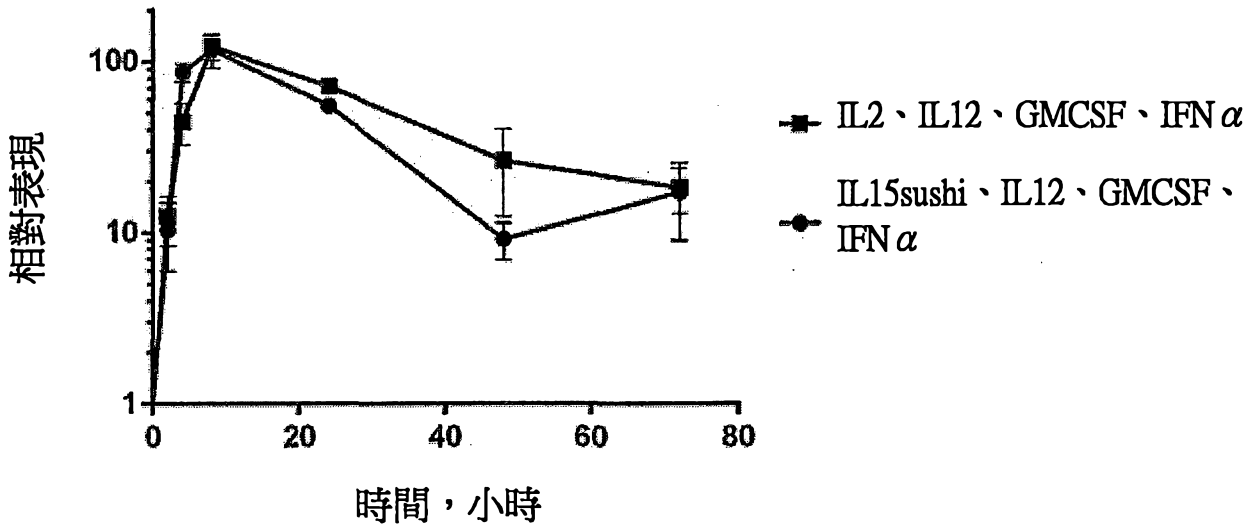

100
10
1
相對表現
0
20
40
60
80
時間，小時
IL2、IL12、GMCSF、IFNα
IL15sushi、IL12、GMCSF、IFNα

圖 17A

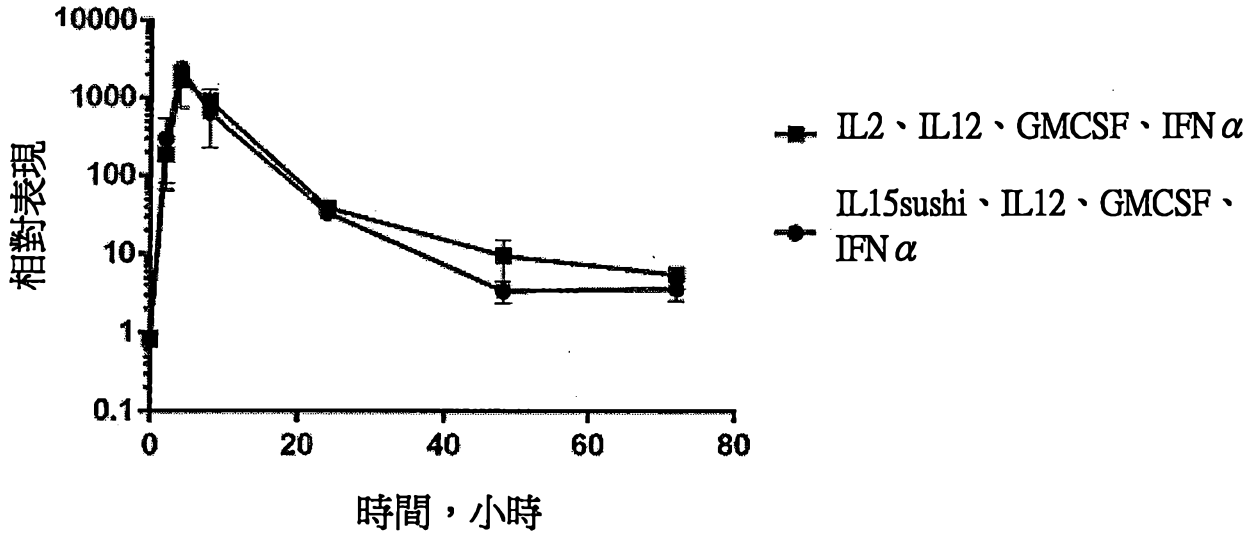

10000
1000
100
10
1
0.1
相對表現
0
20
40
60
80
時間，小時
IL2、IL12、GMCSF、IFNα
IL15sushi、IL12、GMCSF、IFNα

圖 17B

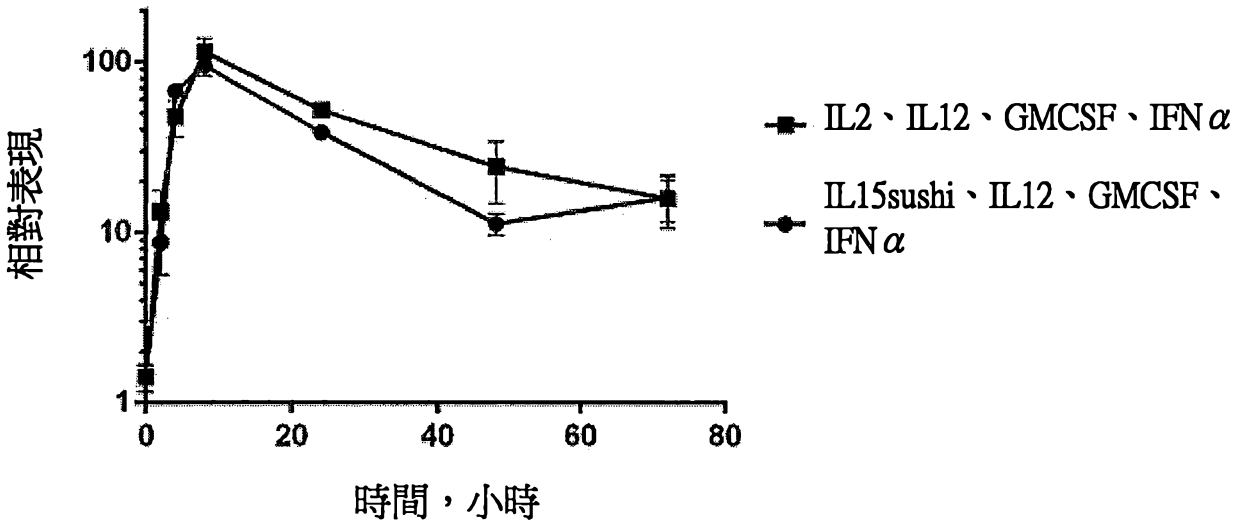

100
10
1
相對表現
0
20
40
60
80
時間，小時
IL2、IL12、GMCSF、IFNα
IL15sushi、IL12、GMCSF、IFNα

圖 17C

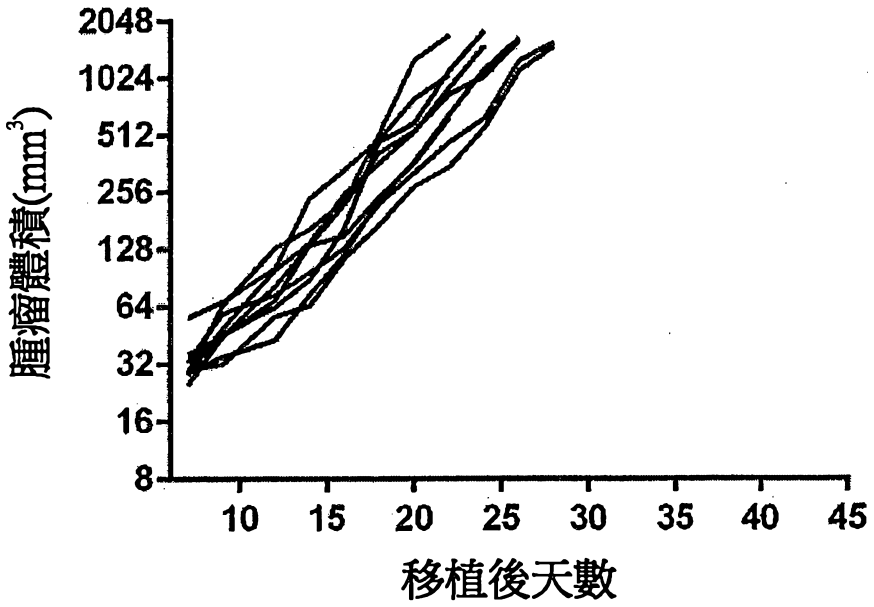

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 18A

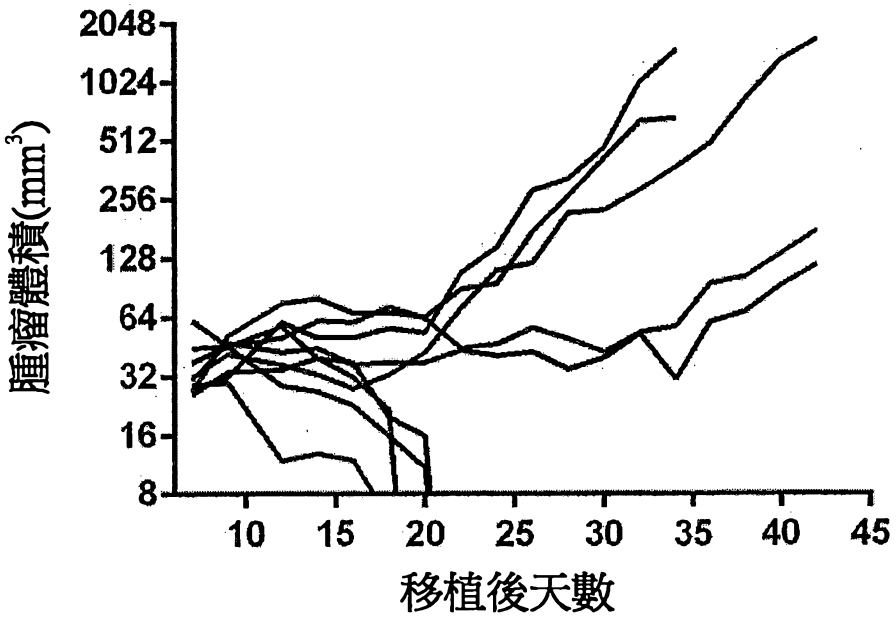

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 18B

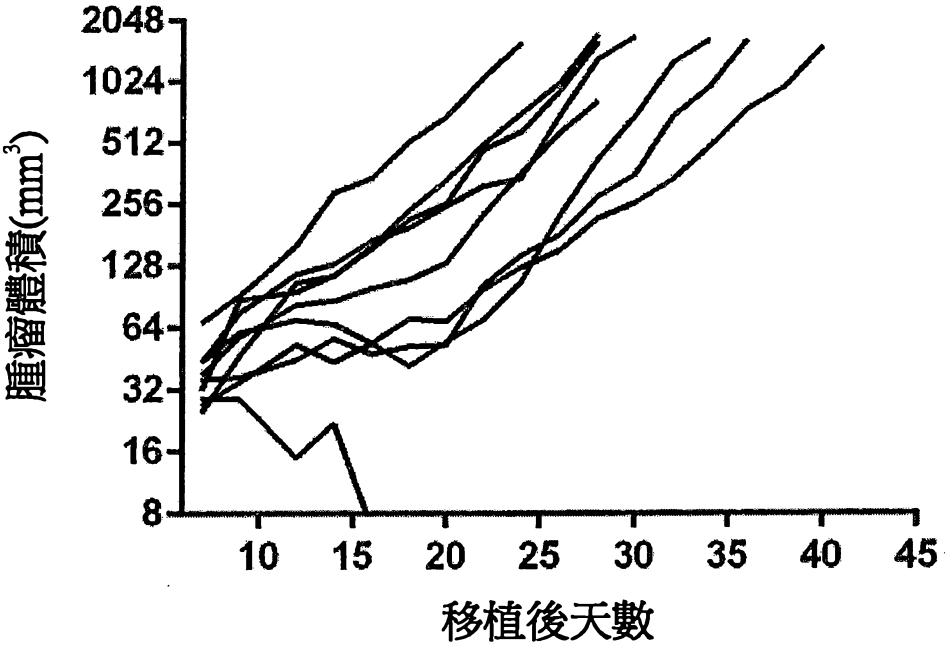

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 18C

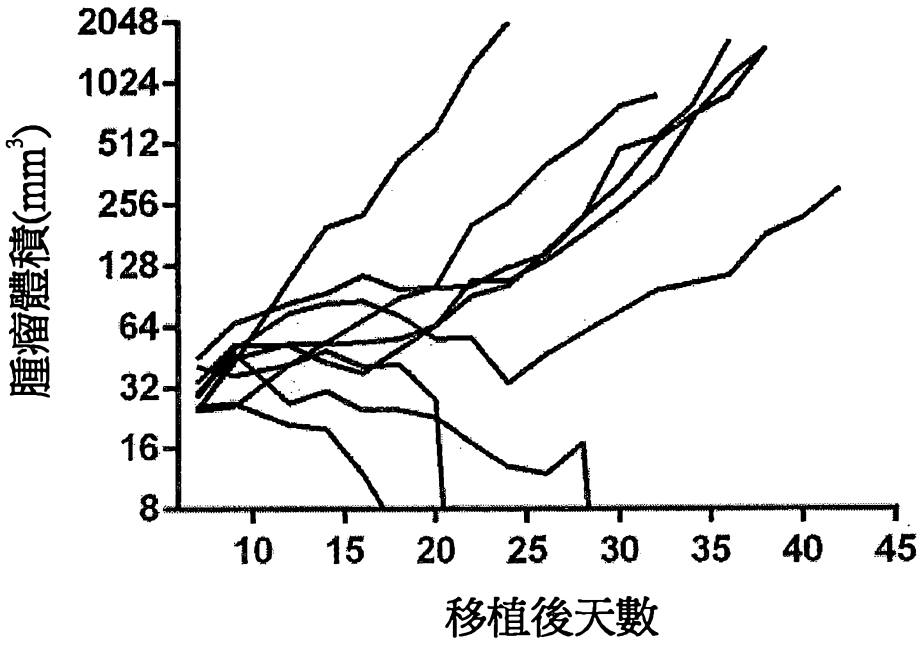

腫瘤體積(mm3)
2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 18D

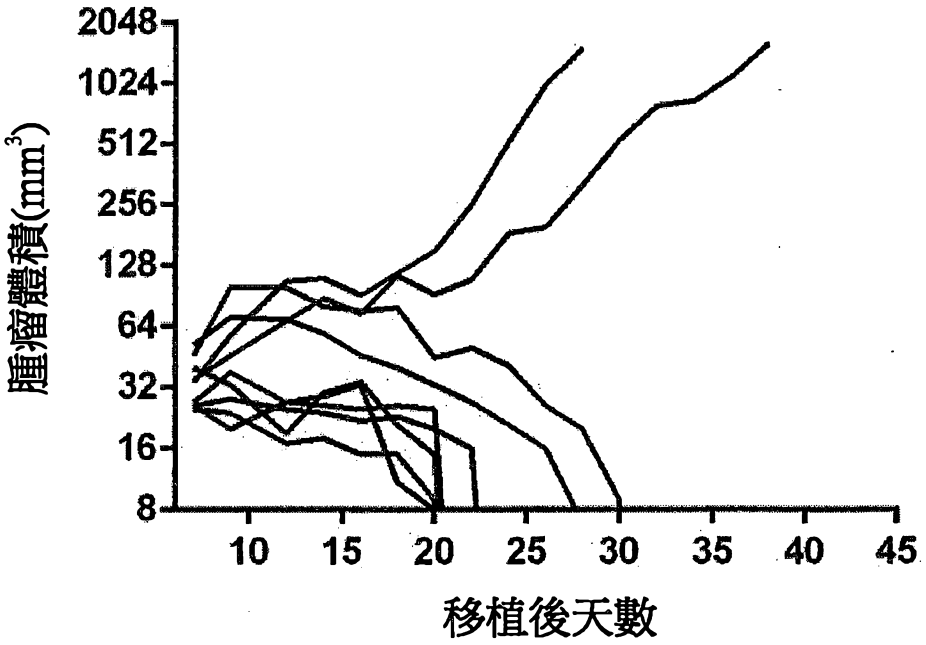

2048
1024
512
256
128
64
32
16
8
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
25
30
35
40
45
移植後天數

圖 18E

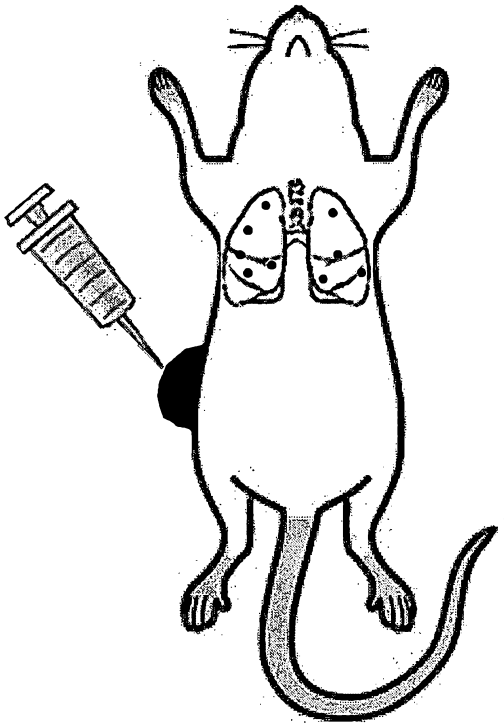


圖 19A

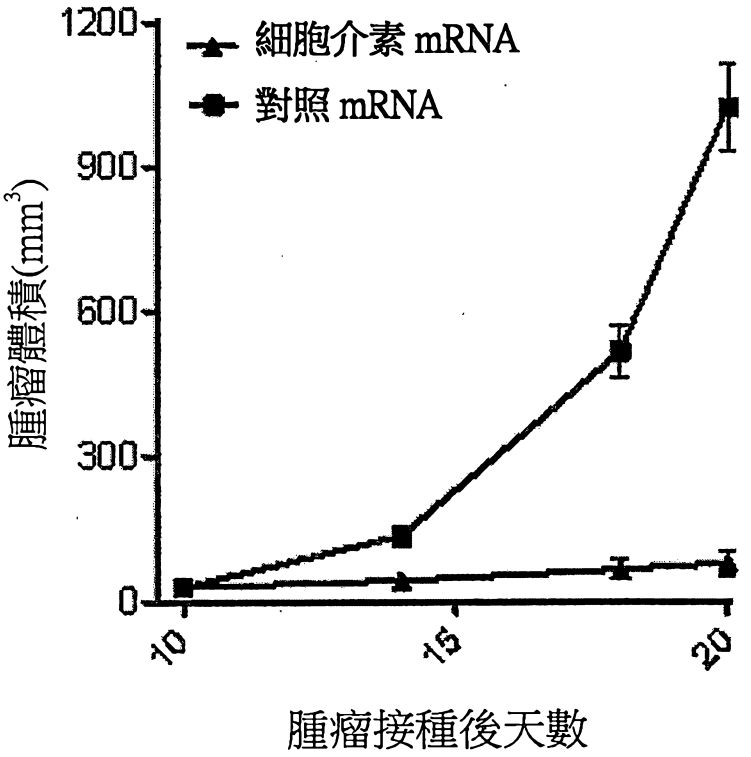

1200
900
600
300
0
細胞介素 mRNA
對照 mRNA
腫瘤體積(mm3)
10
15
20
腫瘤接種後天數

圖 19C

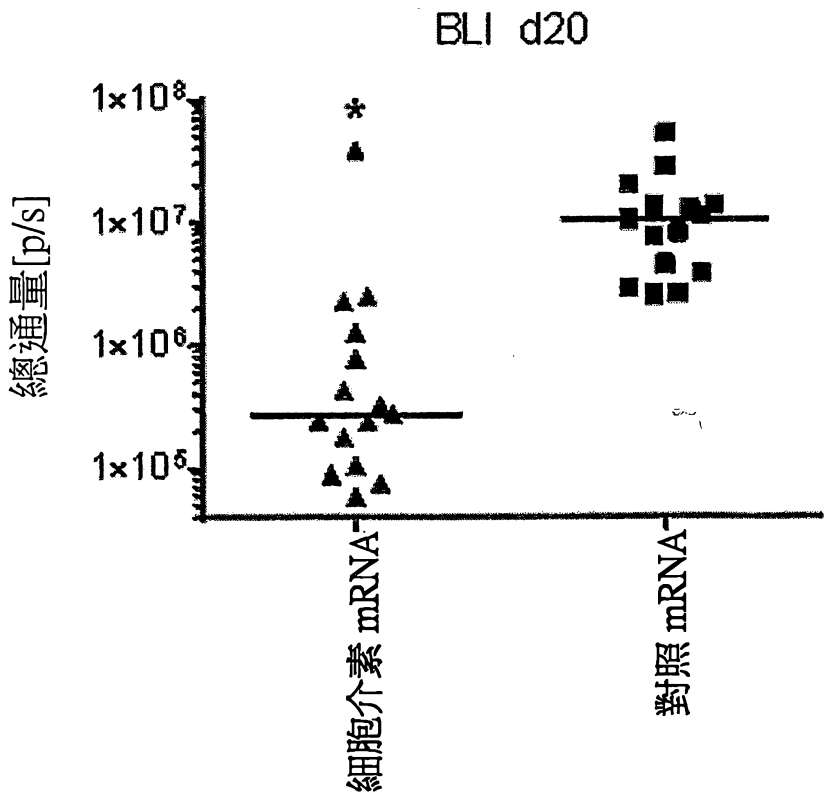

BLI d20
1×10⁸
1×10⁷
1×10⁶
1×10⁵
總通量[p/s]
*
細胞介素 mRNA
對照 mRNA

圖 19D

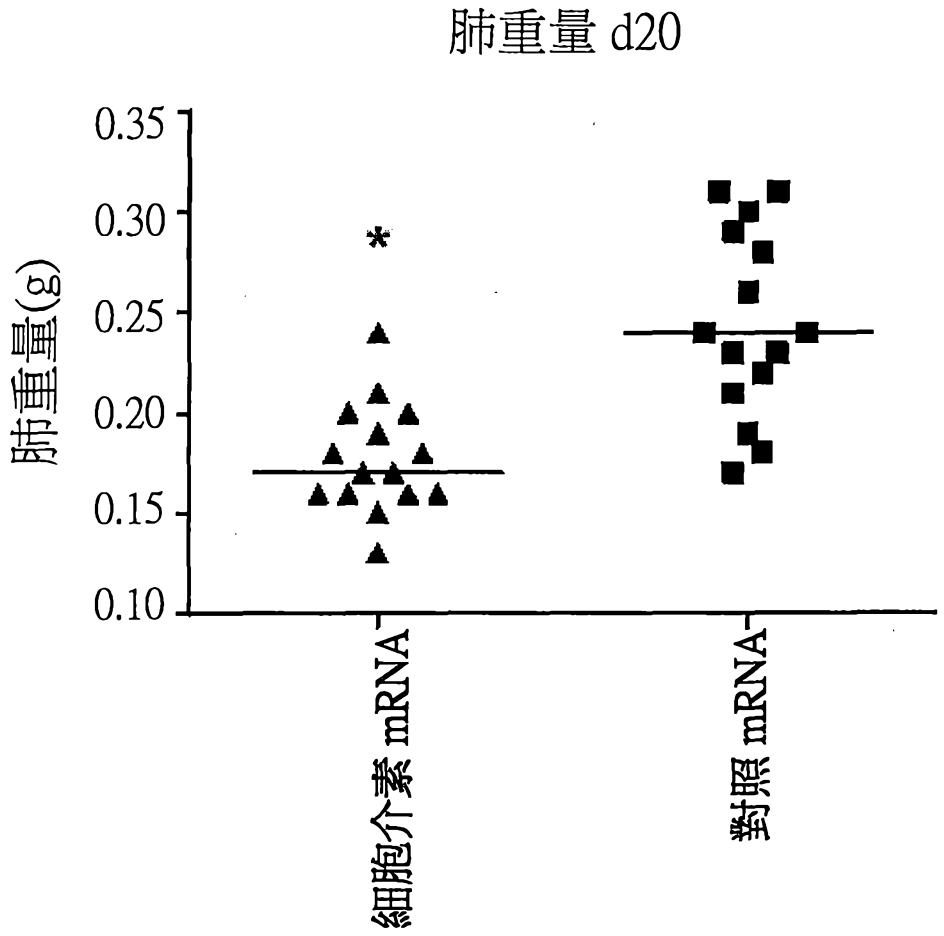


圖 19E

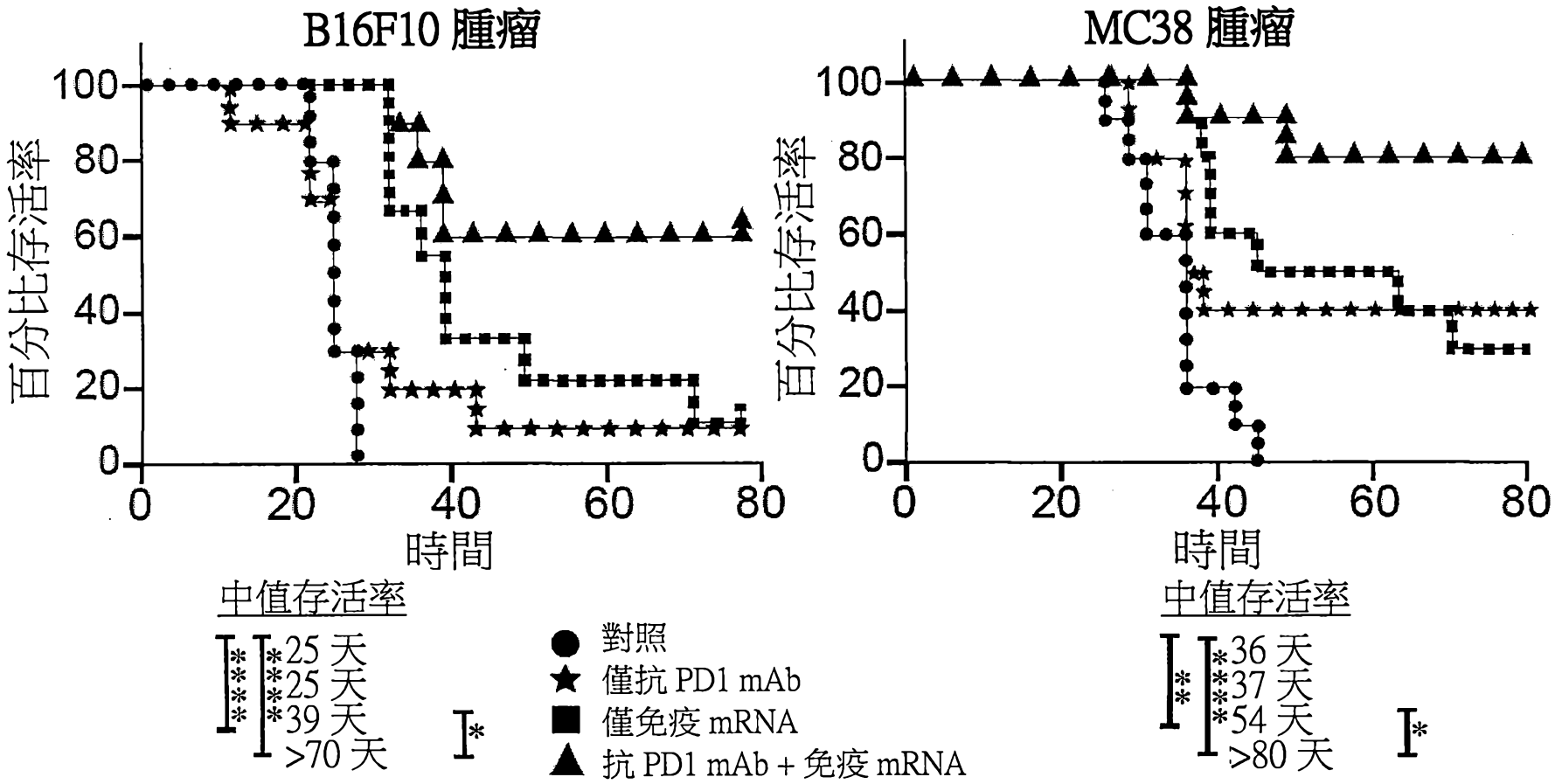

B16F10 腫瘤
百分比存活率
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
時間
中值存活率
**** *25 天
**** *25 天
**** *39 天
>70 天
* *
● 對照
★ 僅抗 PD1 mAb
■ 僅免疫 mRNA
▲ 抗 PD1 mAb + 免疫 mRNA
MC38 腫瘤
百分比存活率
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
時間
中值存活率
** *36 天
**** *37 天
**** *54 天
>80 天
* *

圖 20A

圖 20B

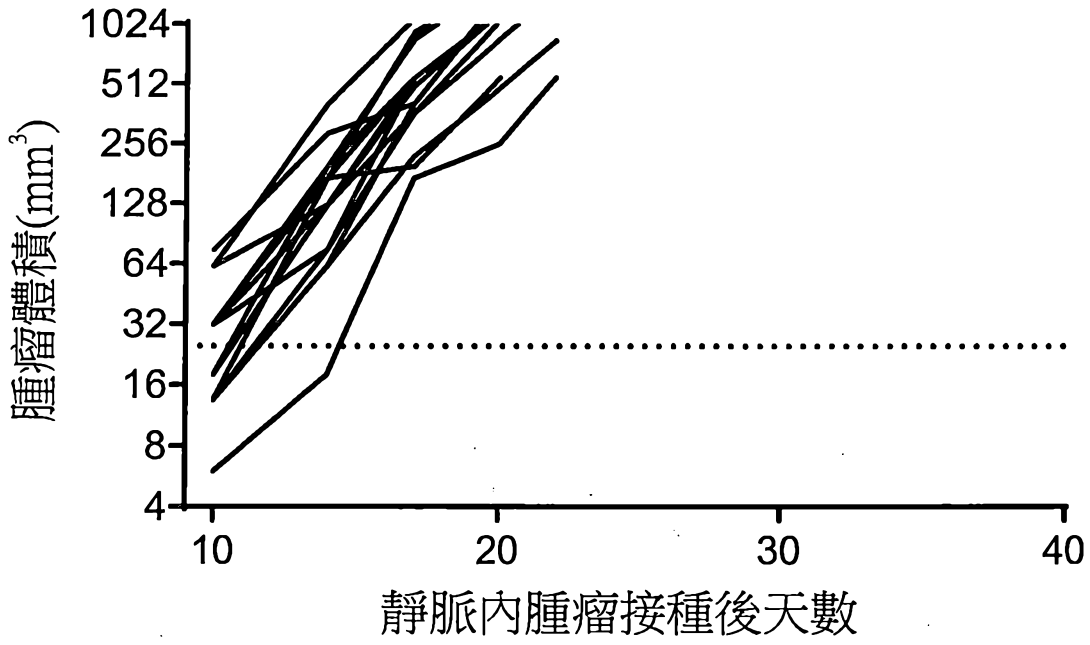

1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
10
20
30
40
靜脈內腫瘤接種後天數

圖 20C

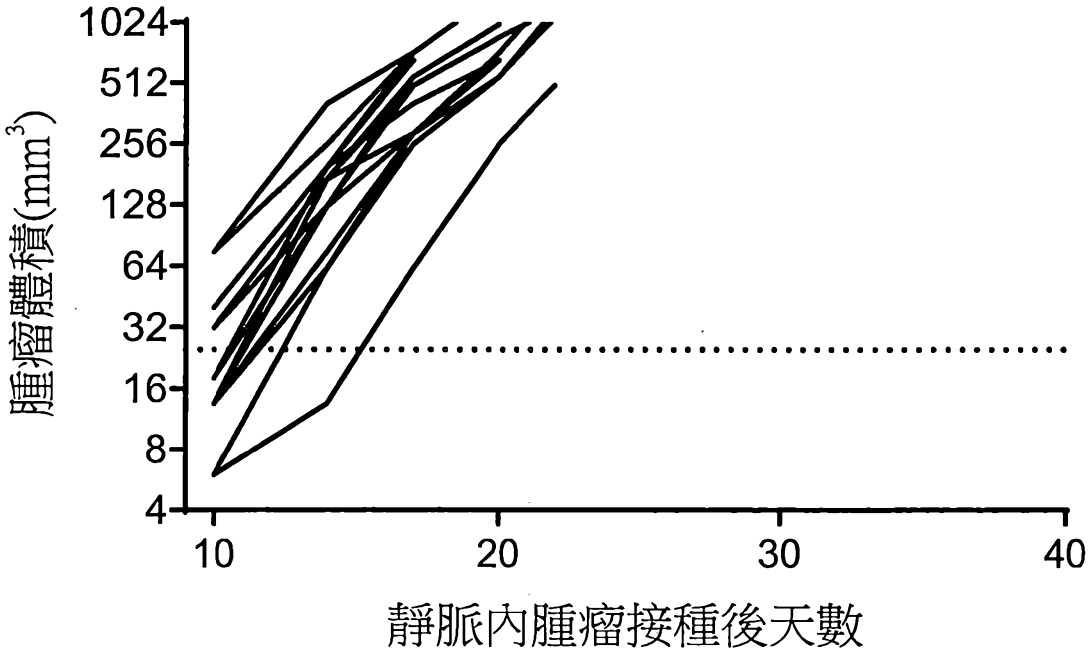

1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
10
20
30
40
靜脈內腫瘤接種後天數

圖 20D

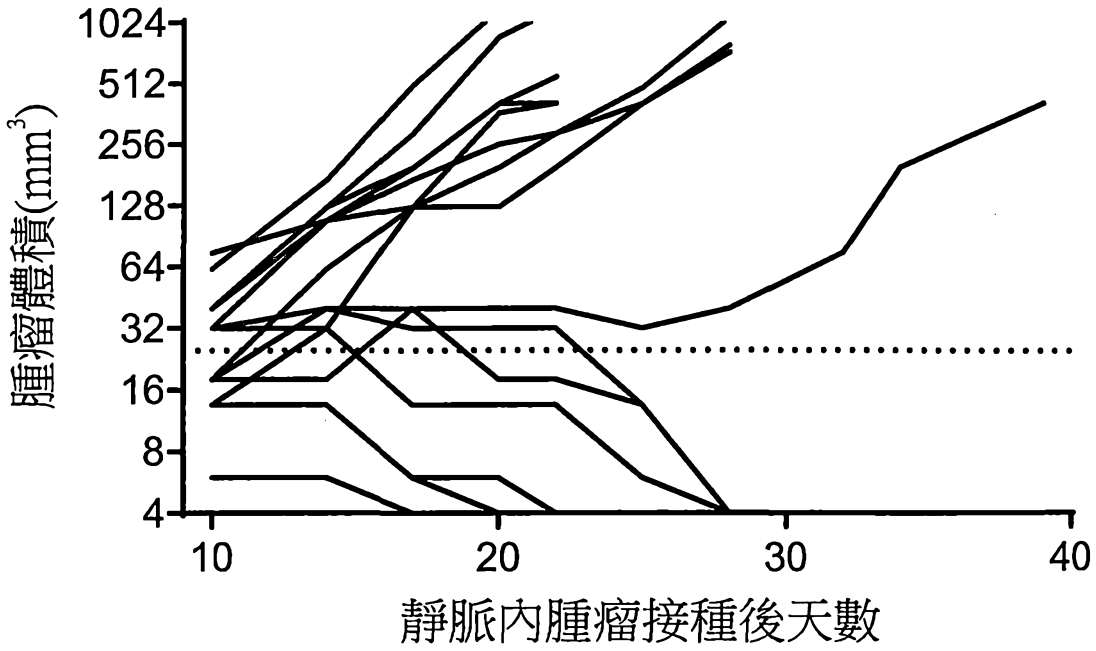

1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
10
20
30
40
靜脈內腫瘤接種後天數

圖 20E

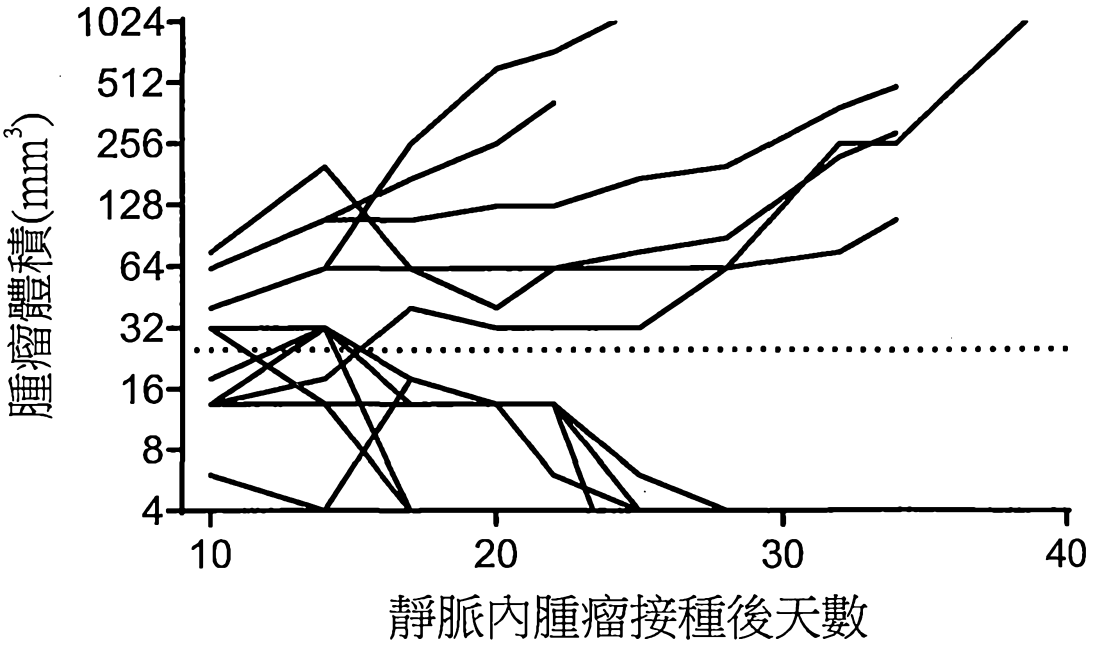

1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤體積(mm3)
10
20
30
40
靜脈內腫瘤接種後天數

圖 20F

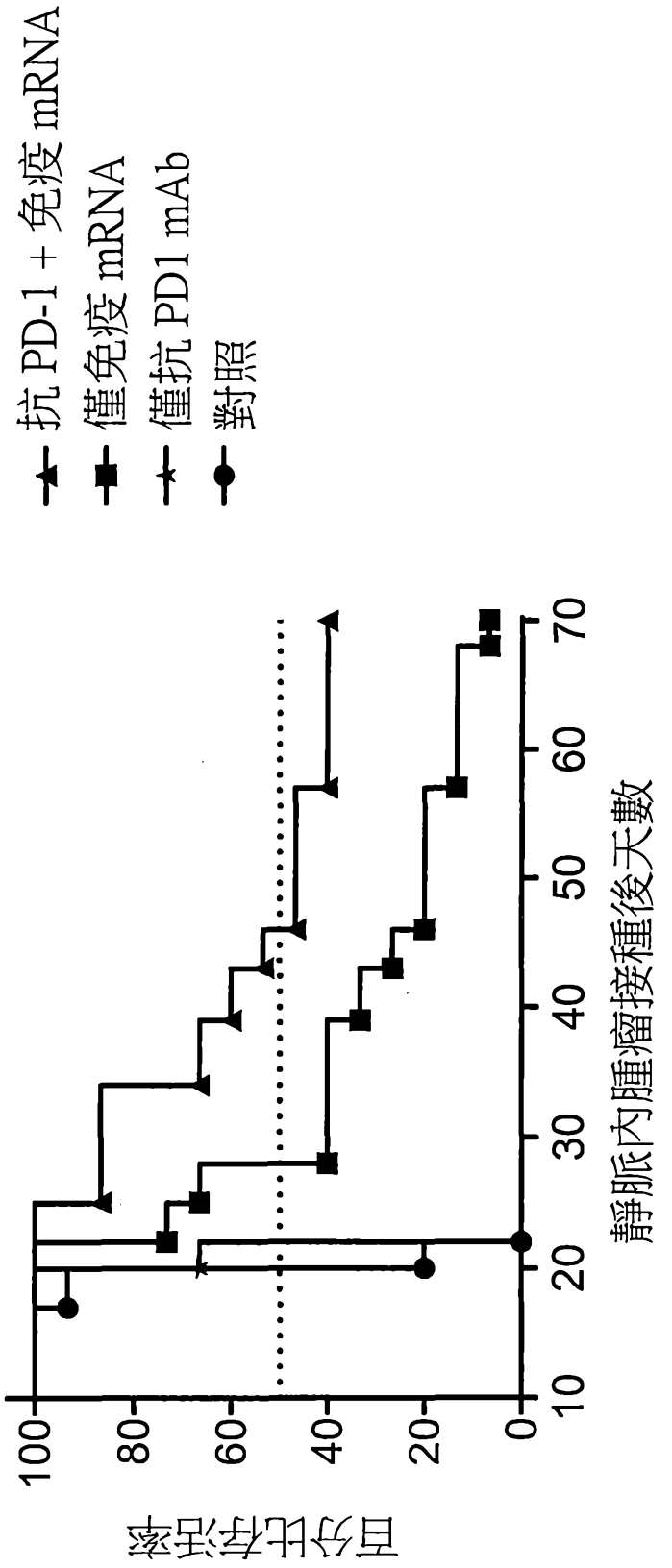

抗 PD-1 + 免疫 mRNA
僅免疫 mRNA
僅抗 PD1 mAb
對照
百分比存活率
100
80
60
40
20
0
10
20
30
40
50
60
70
靜脈內腫瘤接種後天數

圖 20G

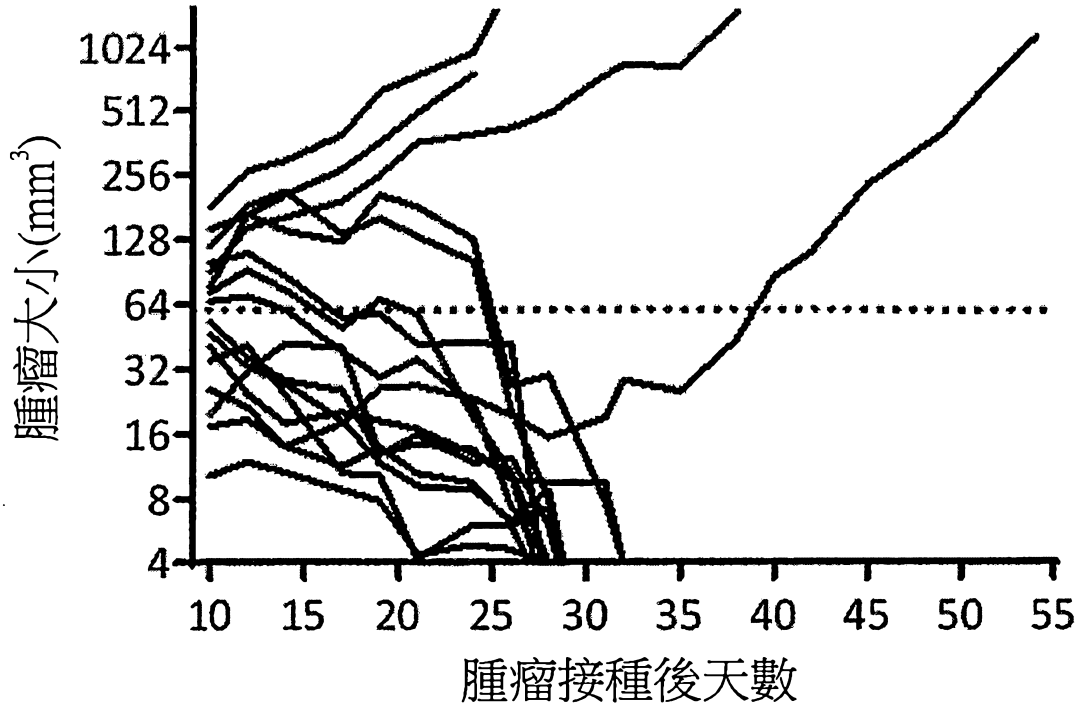

1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤大小(mm³)
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
腫瘤接種後天數

圖 21A

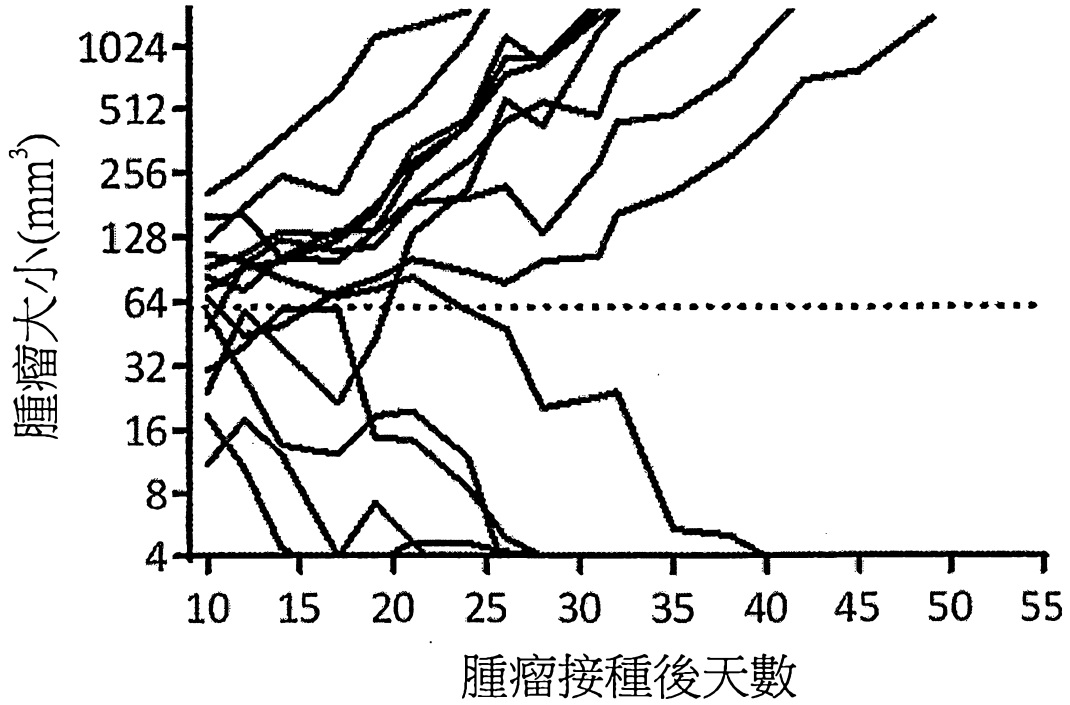

1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤大小(mm³)
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
腫瘤接種後天數

圖 21B

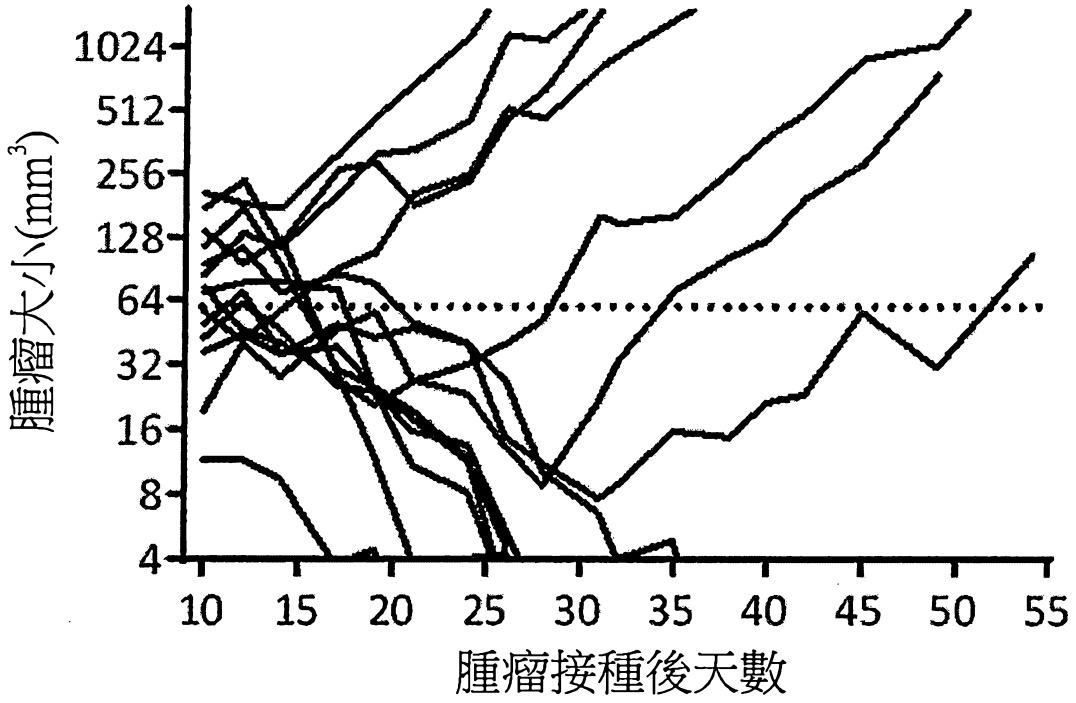

1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤大小(mm³)
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
腫瘤接種後天數

圖 21C

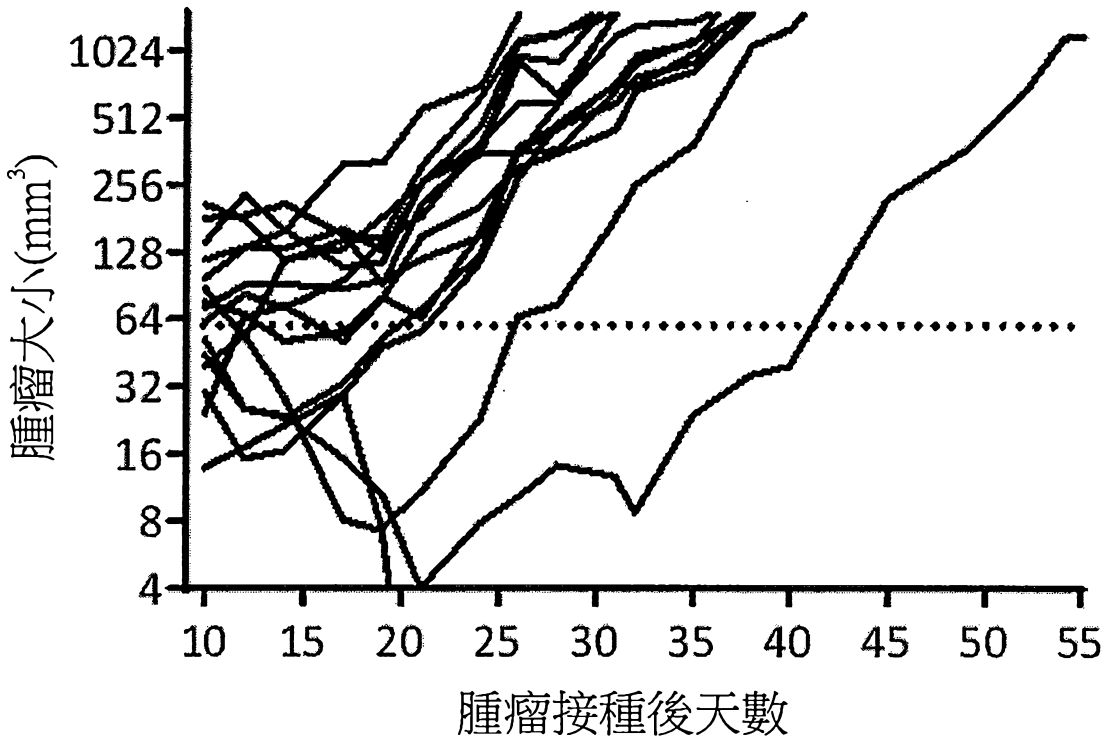

1024
512
256
128
64
32
16
8
4
腫瘤大小(mm³)
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
腫瘤接種後天數

圖 21D

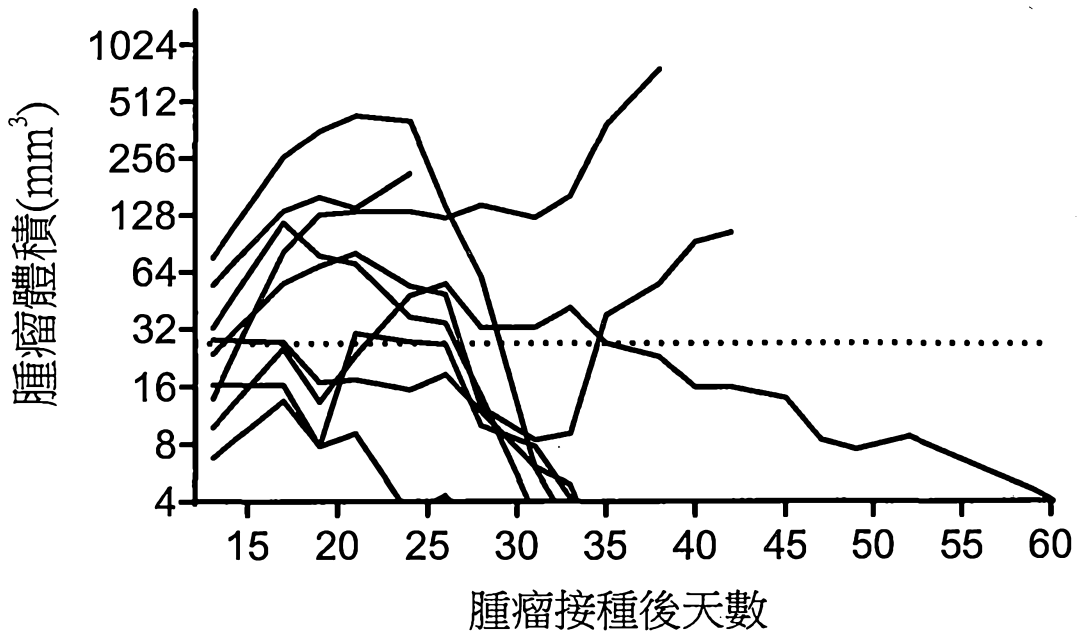

腫瘤體積(mm3)
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
腫瘤接種後天數

圖 21E

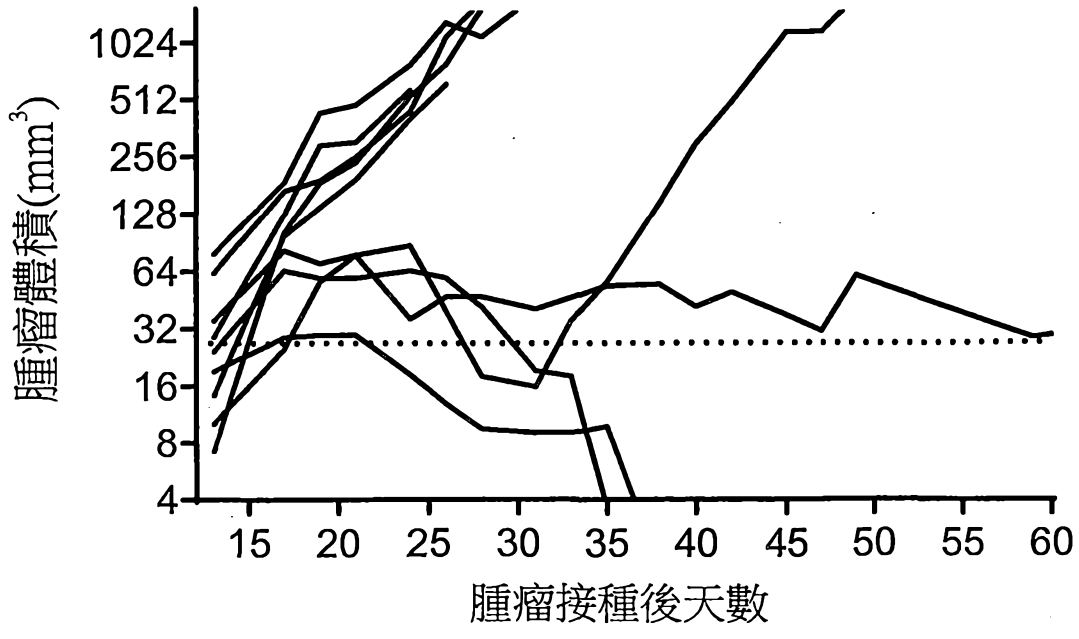

腫瘤體積(mm3)
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
腫瘤接種後天數

圖 21F

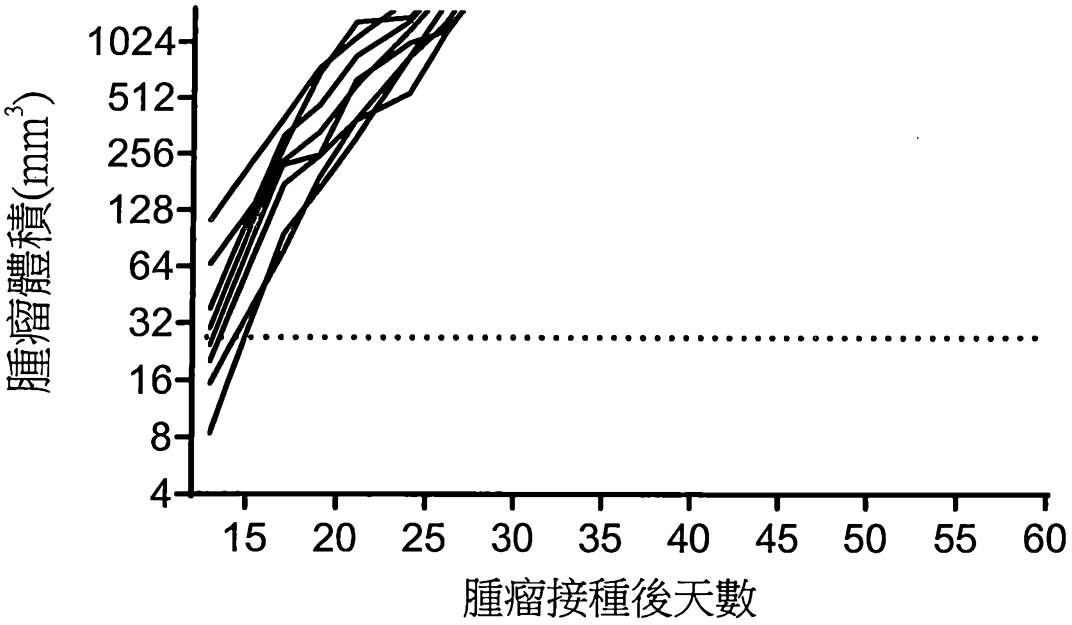

腫瘤體積(mm3)
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
腫瘤接種後天數

圖 21G

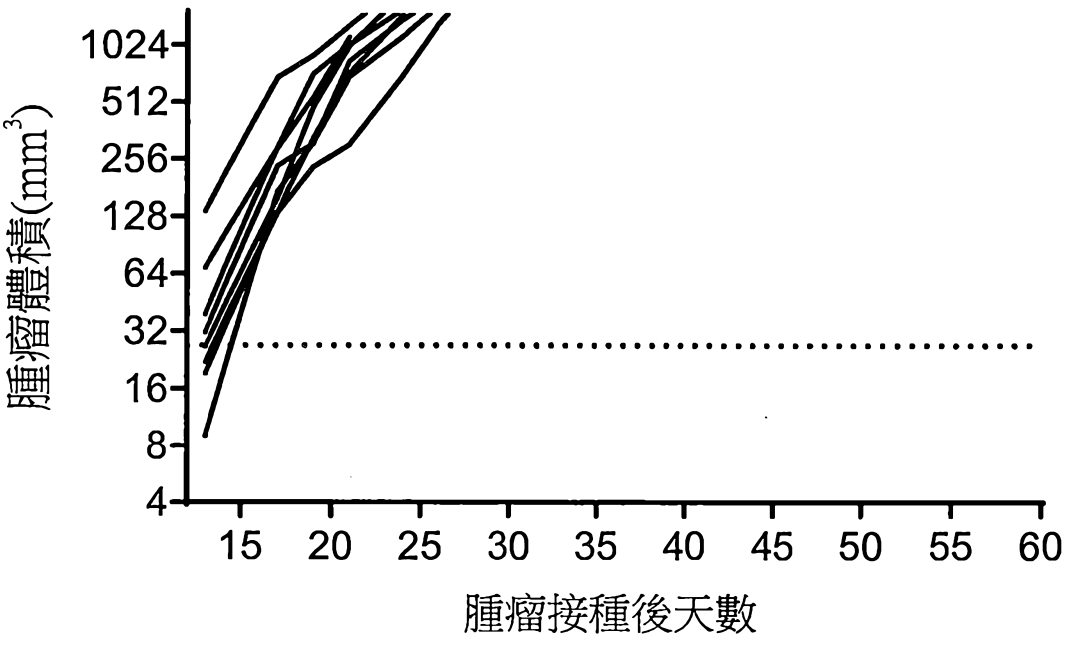

腫瘤體積(mm3)
1024
512
256
128
64
32
16
8
4
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
腫瘤接種後天數

圖 21H

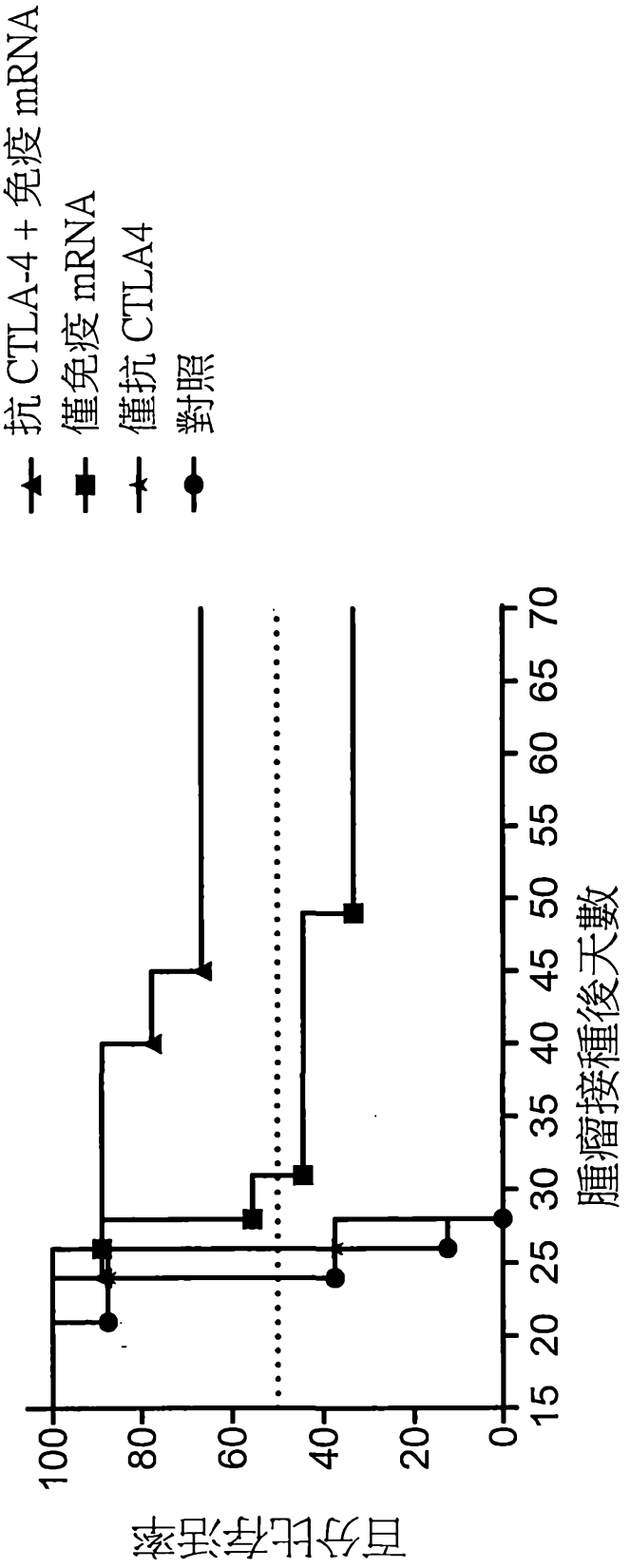

抗 CTLA-4 + 免疫 mRNA
僅免疫 mRNA
僅抗 CTLA4
對照
百分比存活率
100
80
60
40
20
0
15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70
腫瘤接種後天數

圖 21I

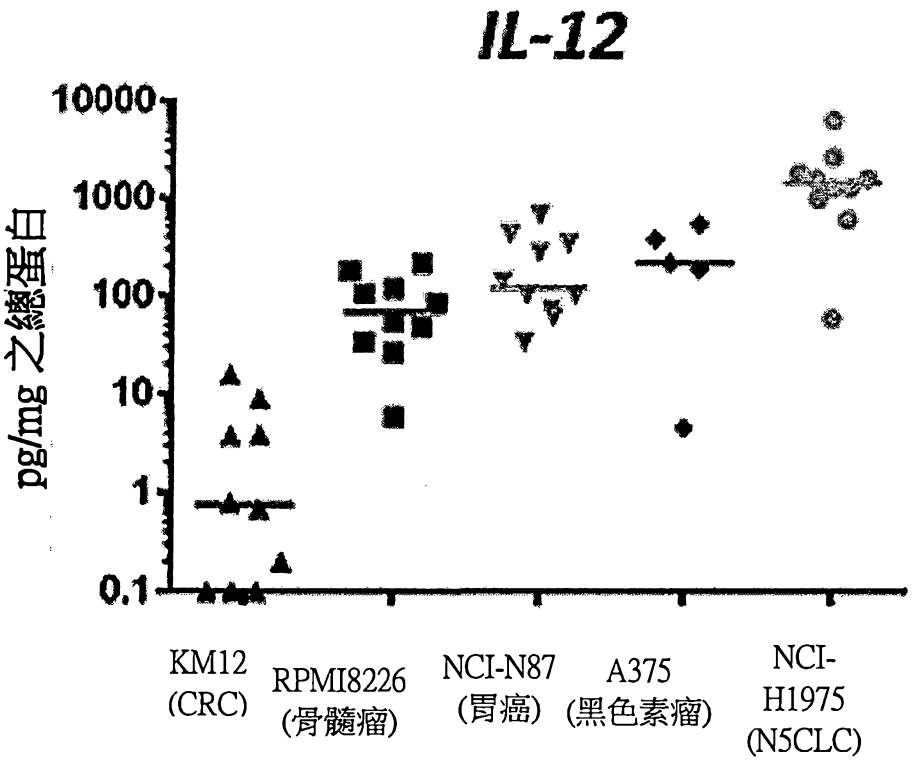

IL-12
10000
1000
100
10
1
0.1
pg/mg 之總蛋白
KM12 (CRC)
RPMI8226 (骨髓瘤)
NCI-N87 (胃癌)
A375 (黑色素瘤)
NCI-H1975 (N5CLC)

圖 22A

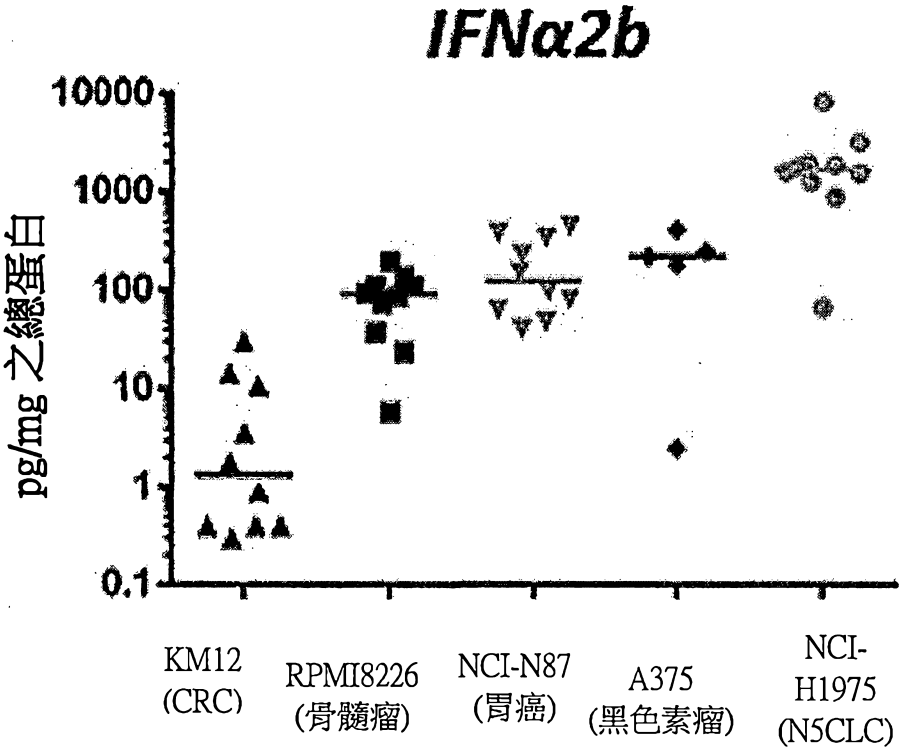

IFNα2b
10000
1000
100
10
1
0.1
pg/mg 之總蛋白
KM12 (CRC)
RPMI8226 (骨髓瘤)
NCI-N87 (胃癌)
A375 (黑色素瘤)
NCI-H1975 (N5CLC)

圖 22B

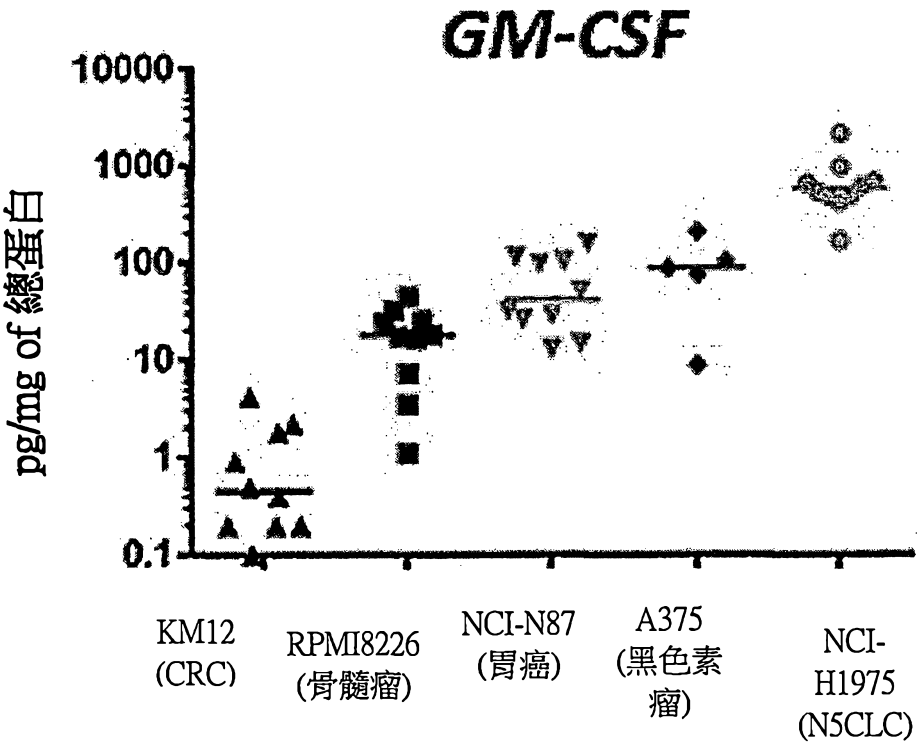

GM-CSF
pg/mg of 總蛋白
10000
1000
100
10
1
0.1
KM12 (CRC)
RPMI8226 (骨髓瘤)
NCI-N87 (胃癌)
A375 (黑色素瘤)
NCI-H1975 (N5CLC)

圖 22C

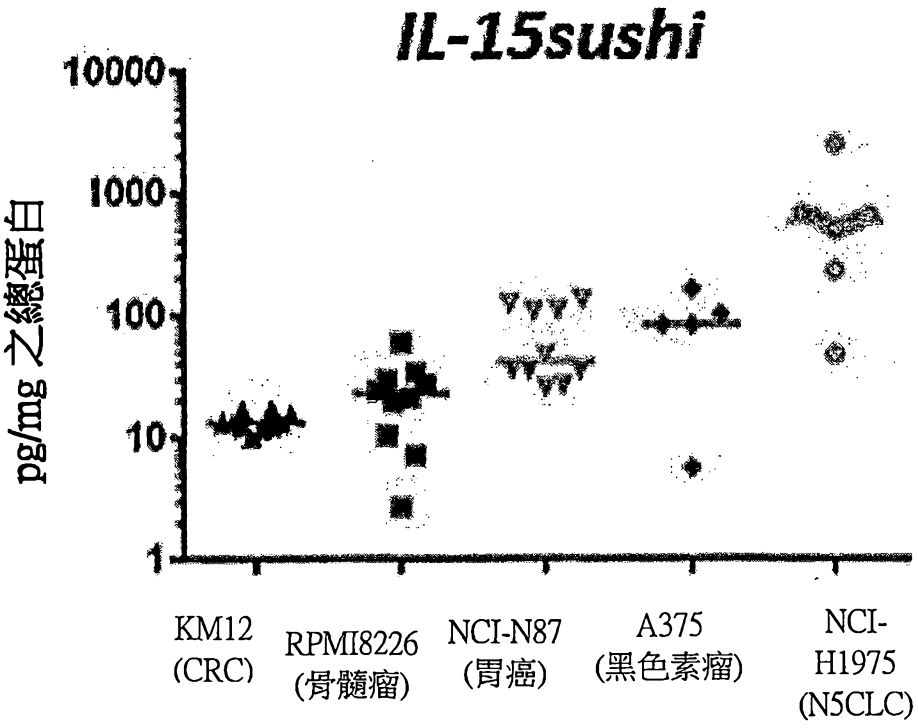

IL-15sushi
pg/mg 之總蛋白
10000
1000
100
10
1
KM12 (CRC)
RPMI8226 (骨髓瘤)
NCI-N87 (胃癌)
A375 (黑色素瘤)
NCI-H1975 (N5CLC)

圖 22D

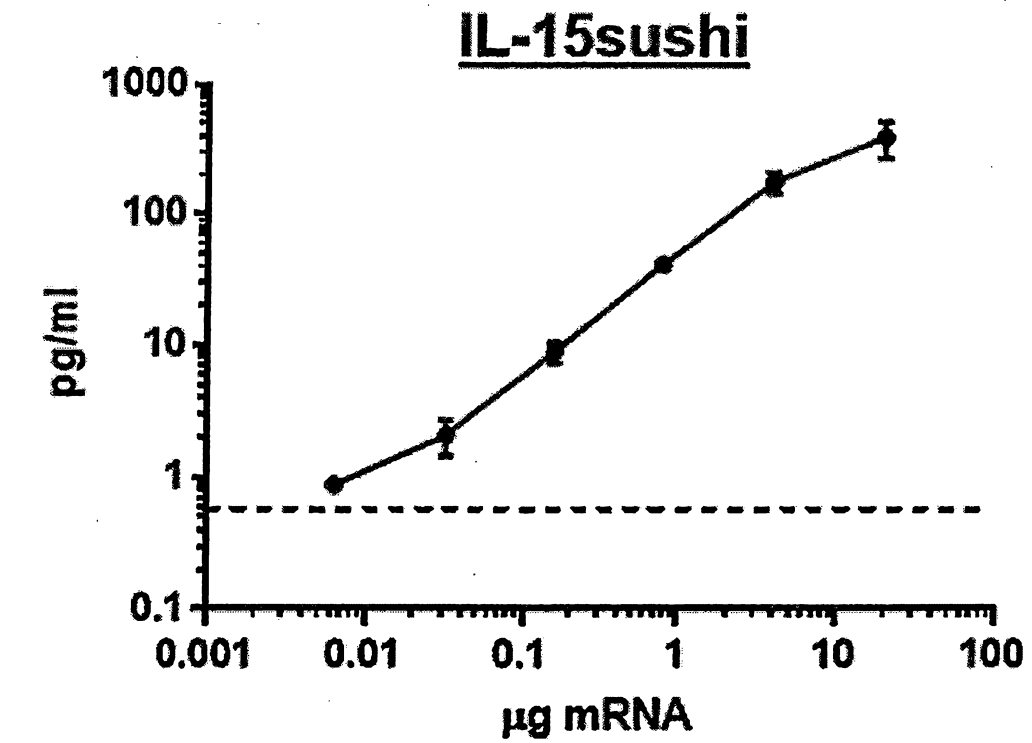

IL-15sushi
1000
100
10
1
0.1
pg/ml
0.001
0.01
0.1
1
10
100
µg mRNA

圖 23A

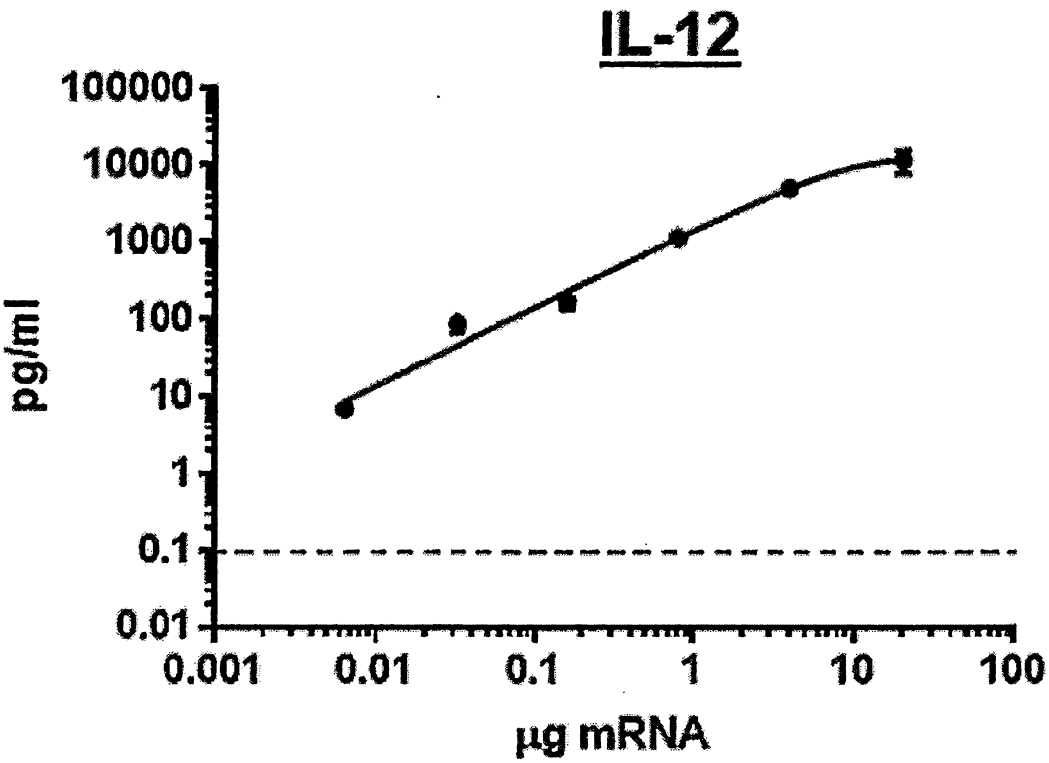

IL-12
100000
10000
1000
100
10
1
0.1
0.01
pg/ml
0.001
0.01
0.1
1
10
100
µg mRNA

圖 23B

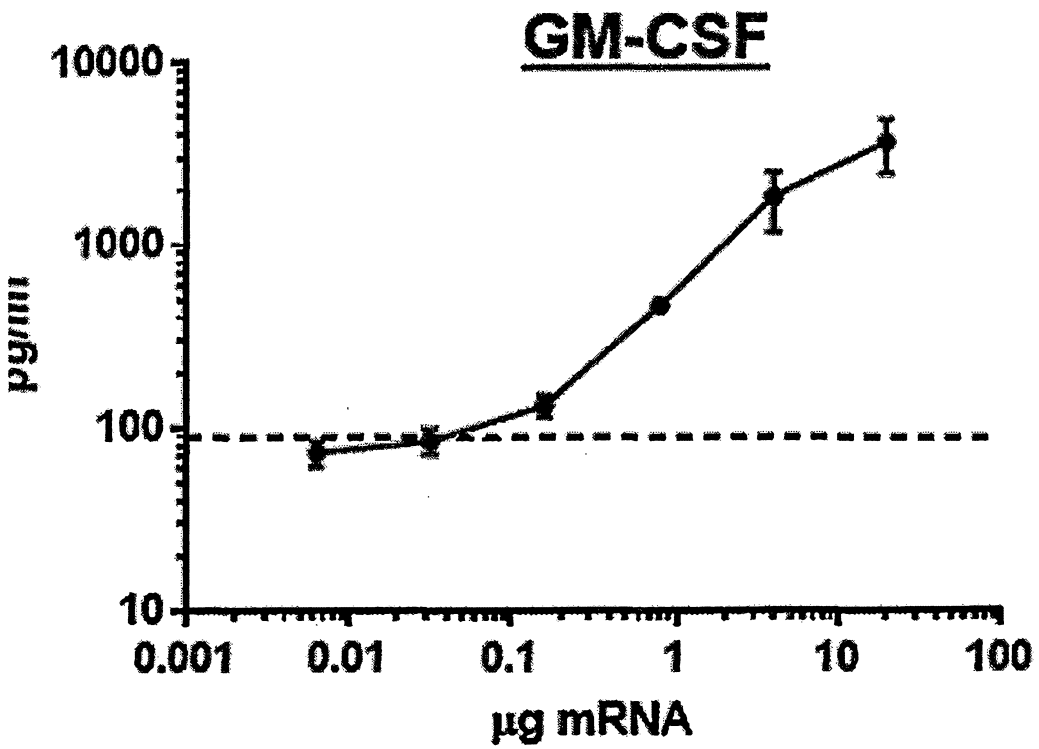

GM-CSF
10000
1000
100
10
pg/ml
0.001
0.01
0.1
1
10
100
µg mRNA

圖 23C

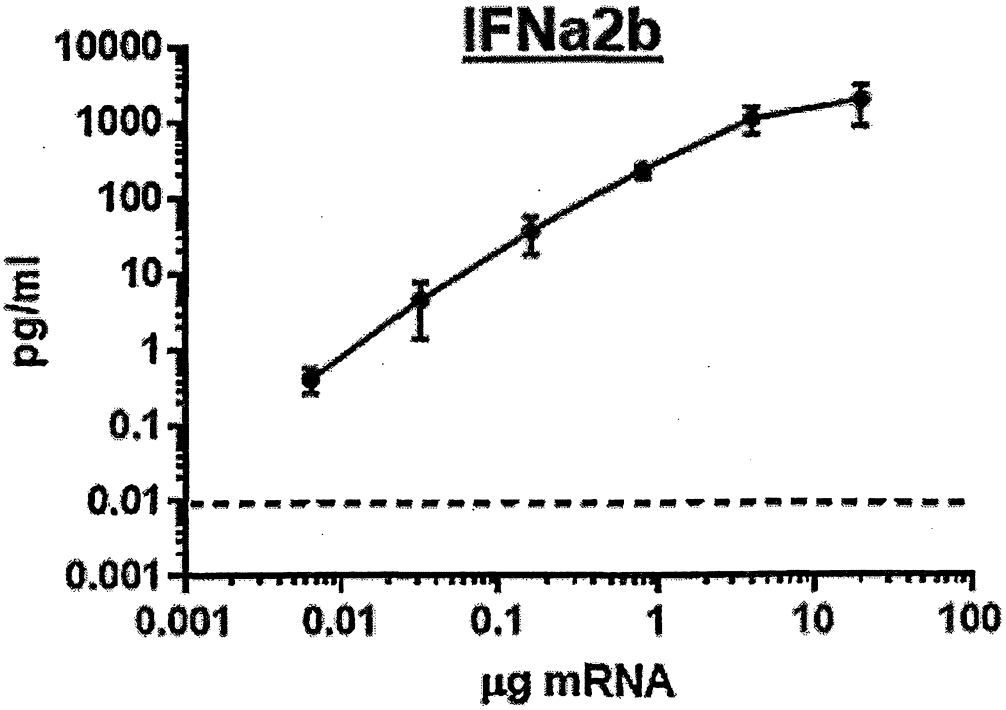

IFNa2b
10000
1000
100
10
1
0.1
0.01
0.001
pg/ml
0.001
0.01
0.1
1
10
100
µg mRNA

圖 23D

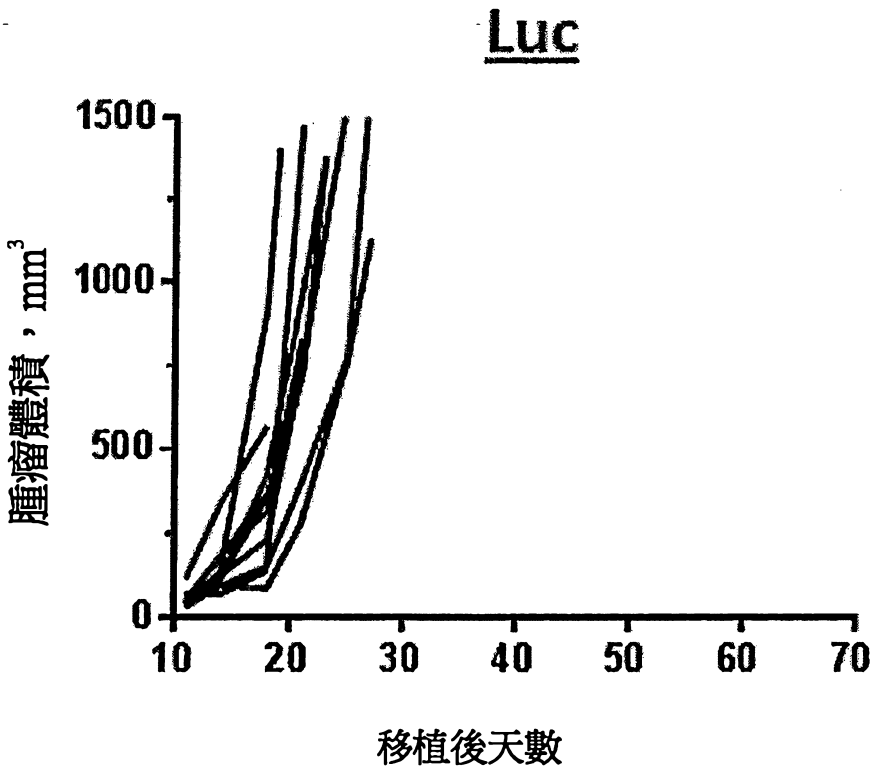

Luc
1500
1000
500
0
腫瘤體積，mm3
10
20
30
40
50
60
70
移植後天數

圖 24A

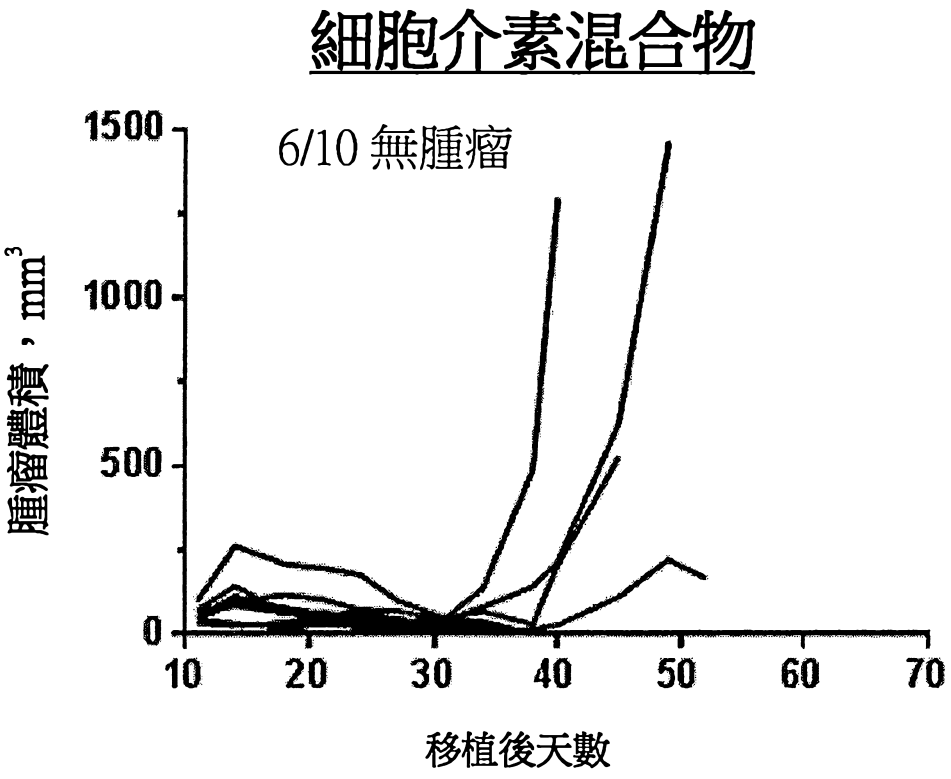

細胞介素混合物
6/10 無腫瘤
1500
1000
500
0
腫瘤體積，mm3
10
20
30
40
50
60
70
移植後天數

圖 24B

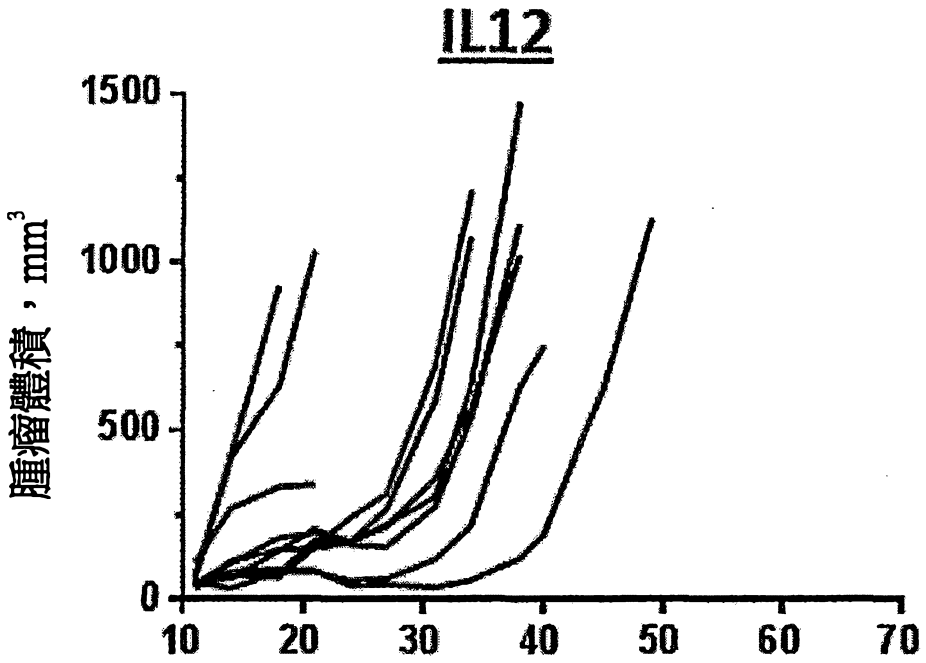

IL12
1500
1000
500
0
腫瘤體積，mm3
10
20
30
40
50
60
70
移植後天數

圖 24C

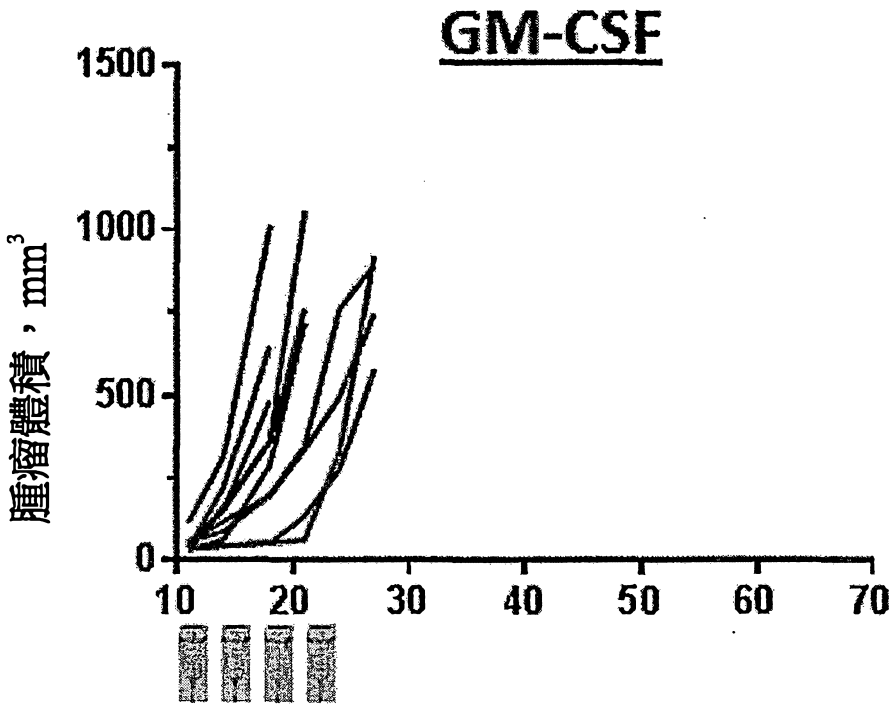

GM-CSF
1500
1000
500
0
腫瘤體積，mm3
10
20
30
40
50
60
70
移植後天數

圖 24D

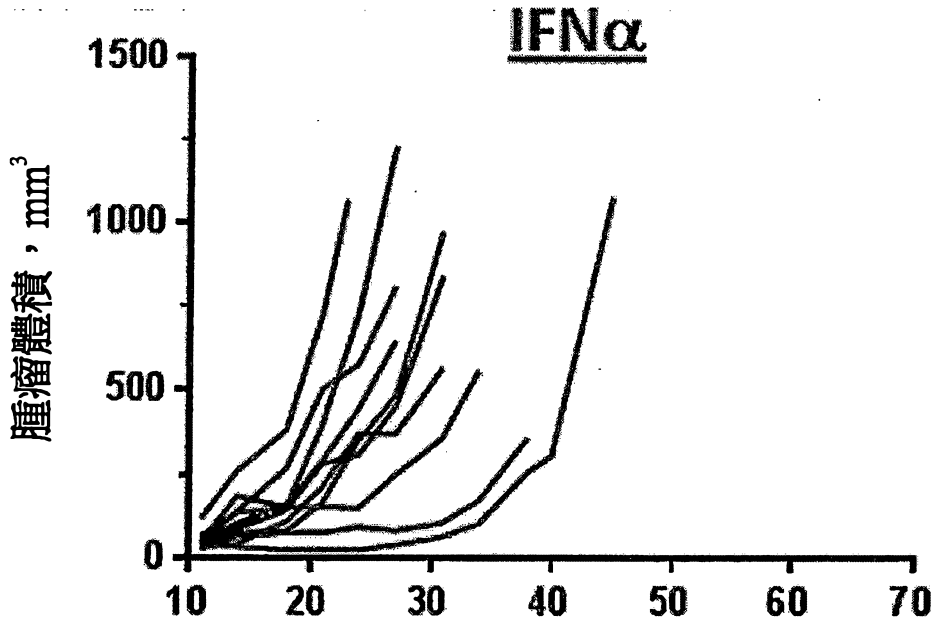

IFNα
腫瘤體積，mm3
1500
1000
500
0
10
20
30
40
50
60
70
移植後天數

圖 24E

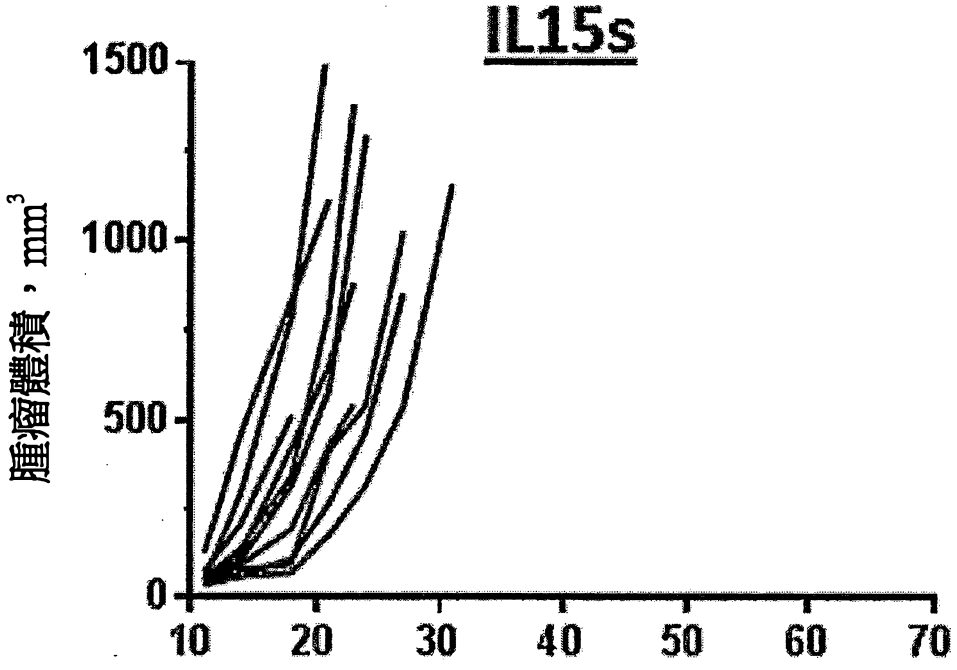

IL15s
腫瘤體積，mm3
1500
1000
500
0
10
20
30
40
50
60
70
移植後天數

圖 24F

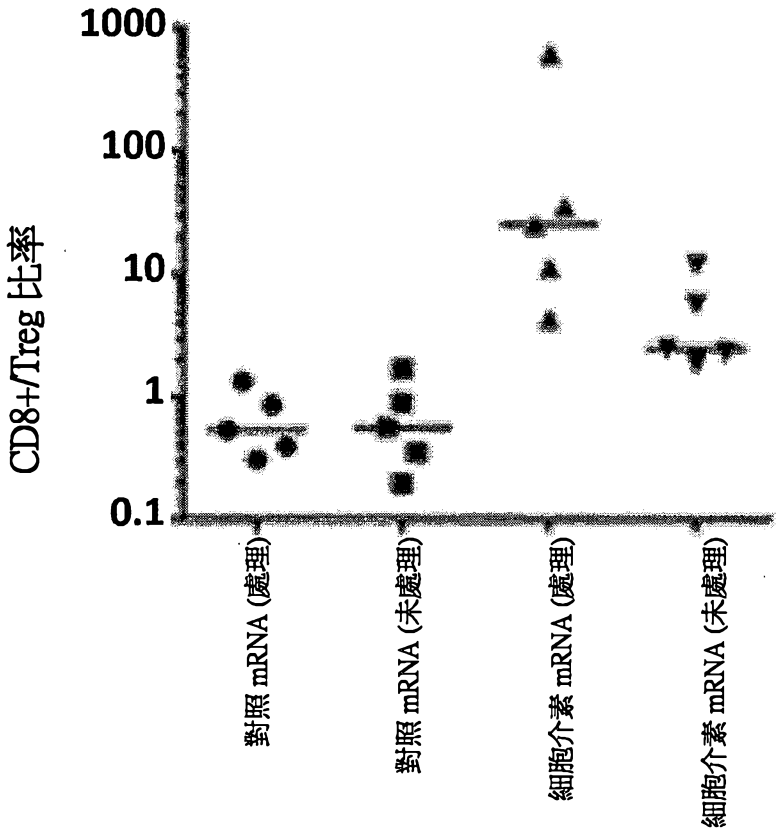

1000
100
10
1
0.1
CD8+/Treg 比率
對照 mRNA (處理)
對照 mRNA (未處理)
細胞介素 mRNA (處理)
細胞介素 mRNA (未處理)

圖 28G

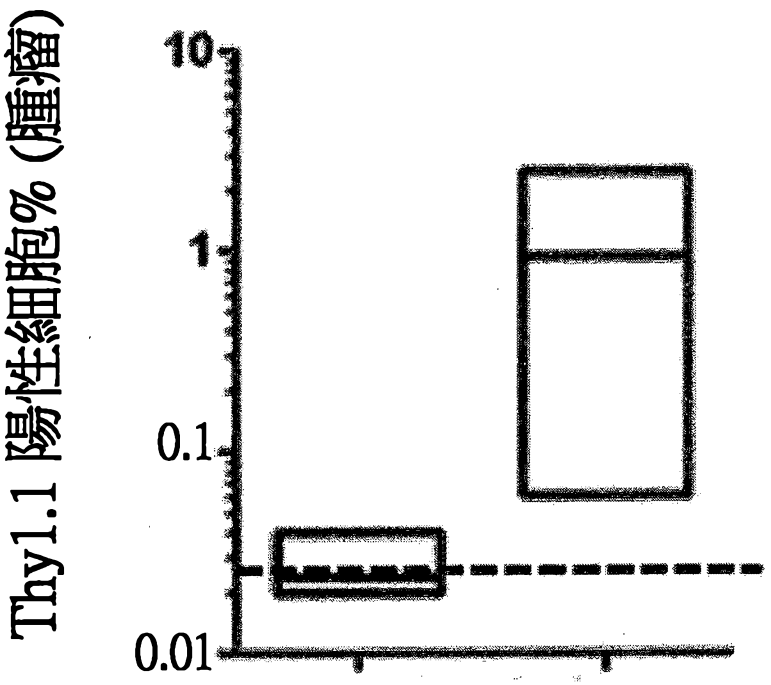

Thy1.1 陽性細胞% (腫瘤)
10
1
0.1
0.01

圖 29F

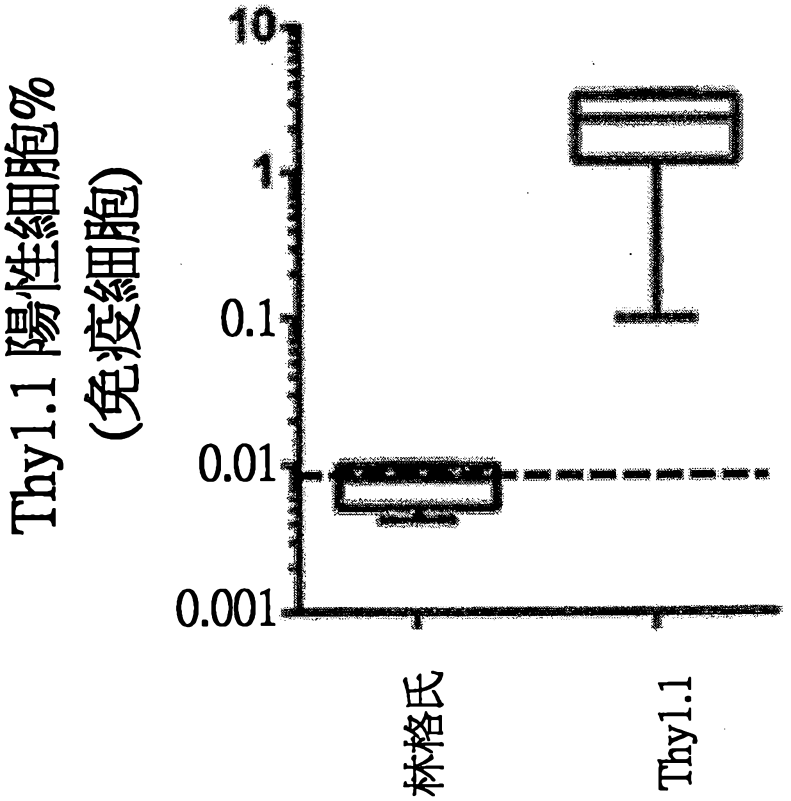

Thy1.1 陽性細胞%
(免疫細胞)
10
1
0.1
0.01
0.001
林格氏
Thy1.1

圖 29G

腫瘤表現

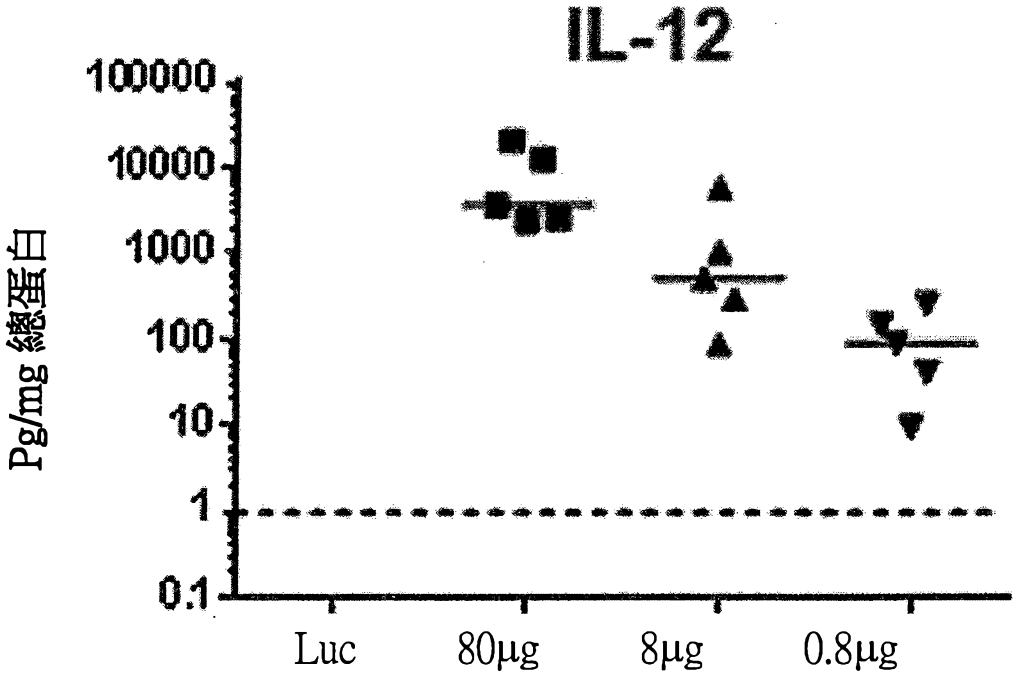


圖 30A

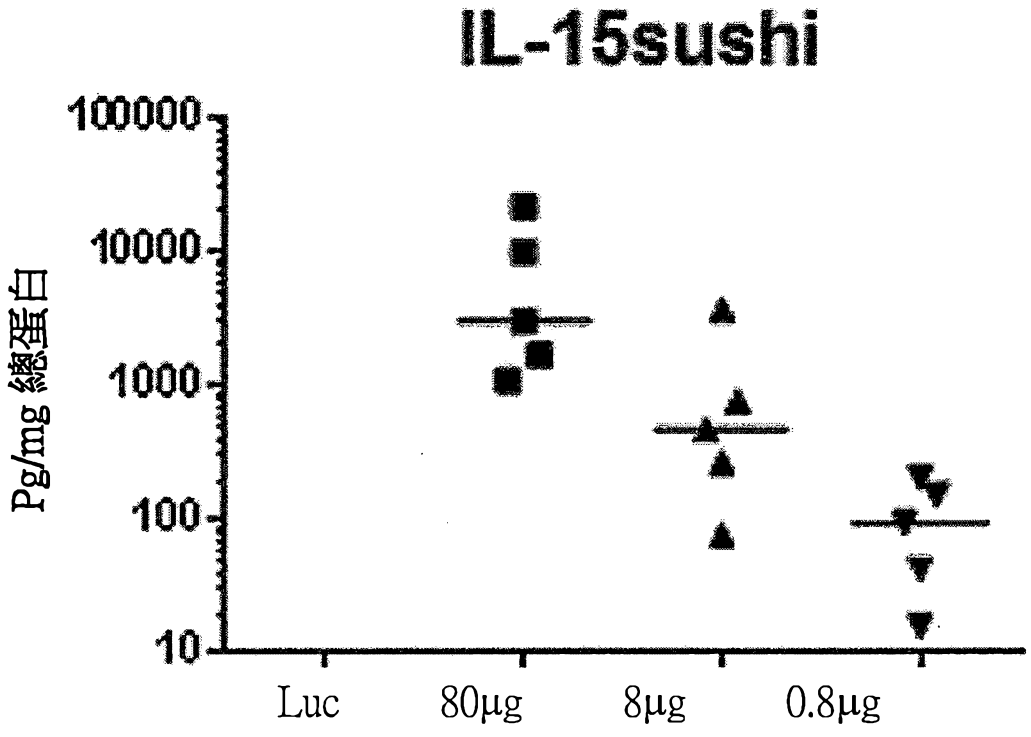


圖 30B

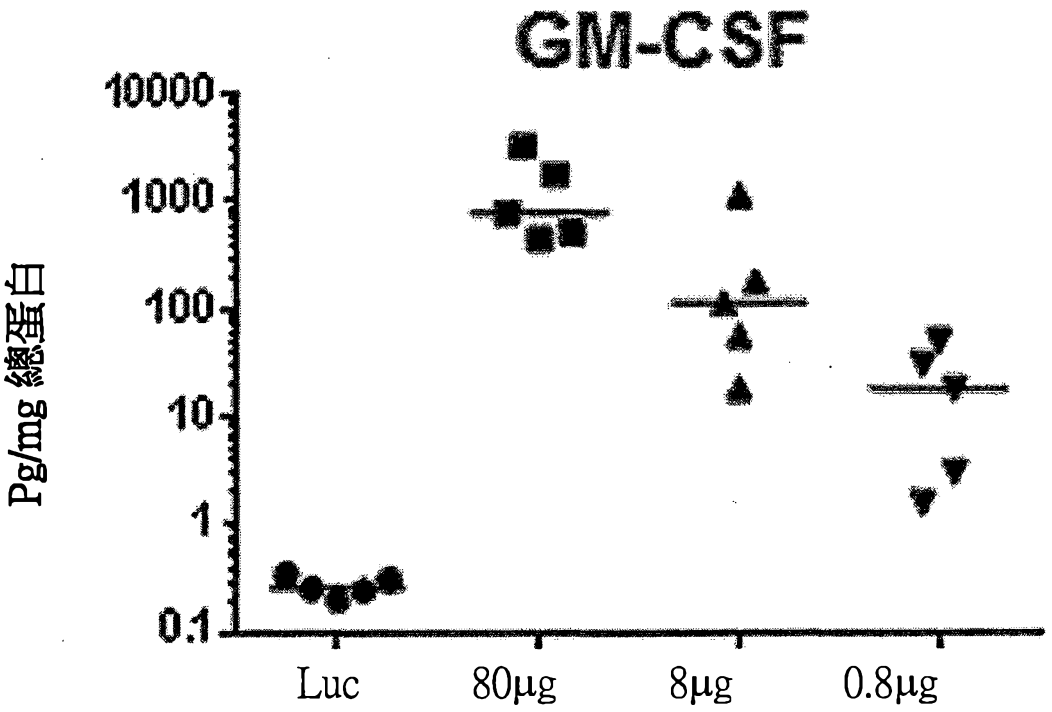

GM-CSF
Pg/mg 總蛋白
10000
1000
100
10
1
0.1
Luc
80μg
8μg
0.8μg

圖 30C

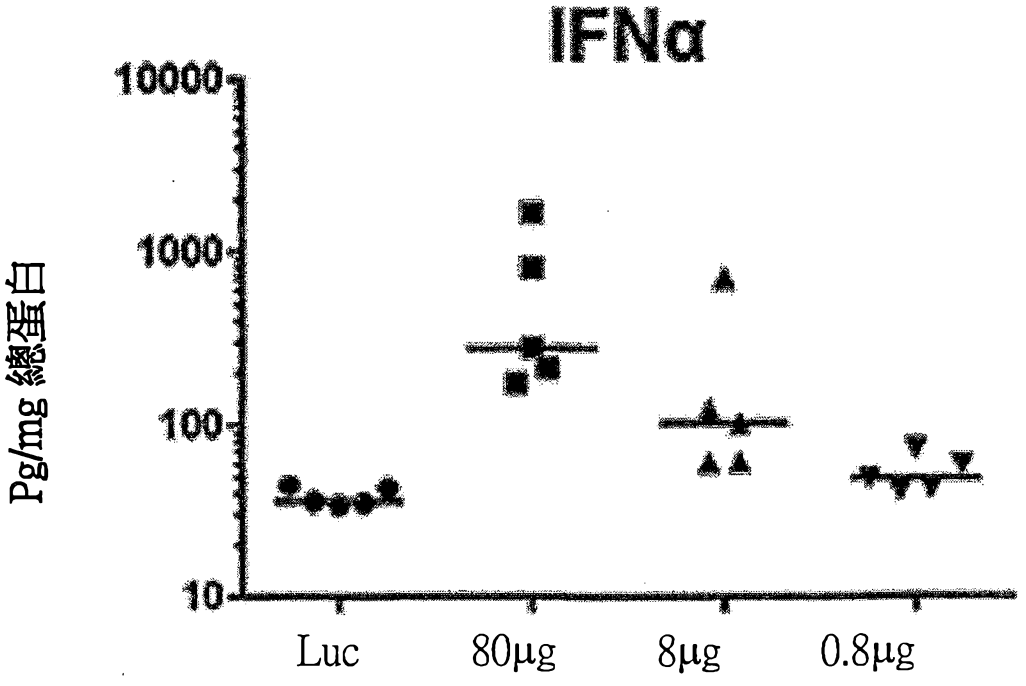

IFNα
Pg/mg 總蛋白
10000
1000
100
10
Luc
80μg
8μg
0.8μg

圖 30D

腫瘤 PD 反應

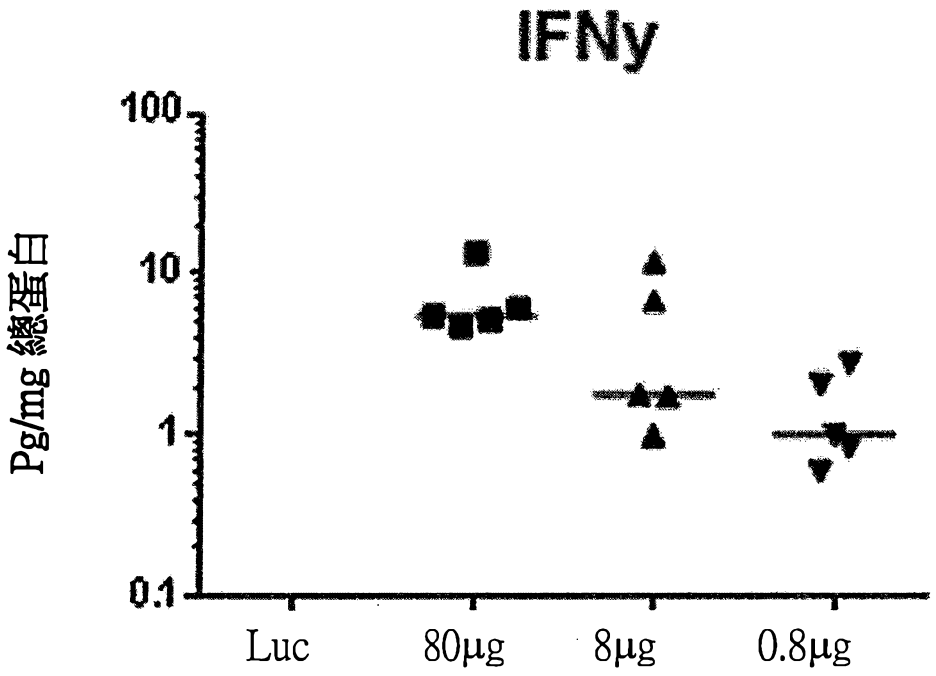


圖 30E

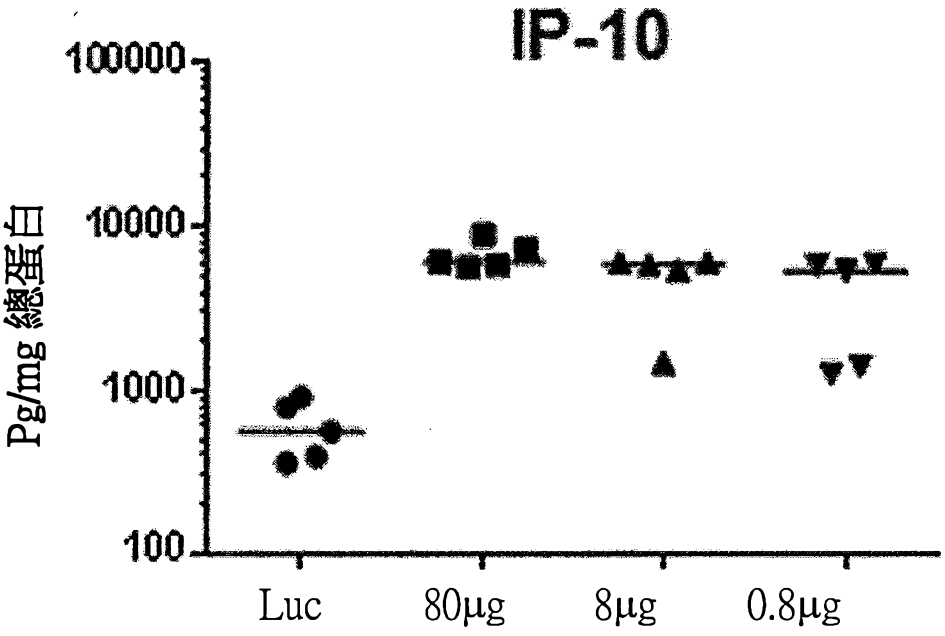


圖 30F

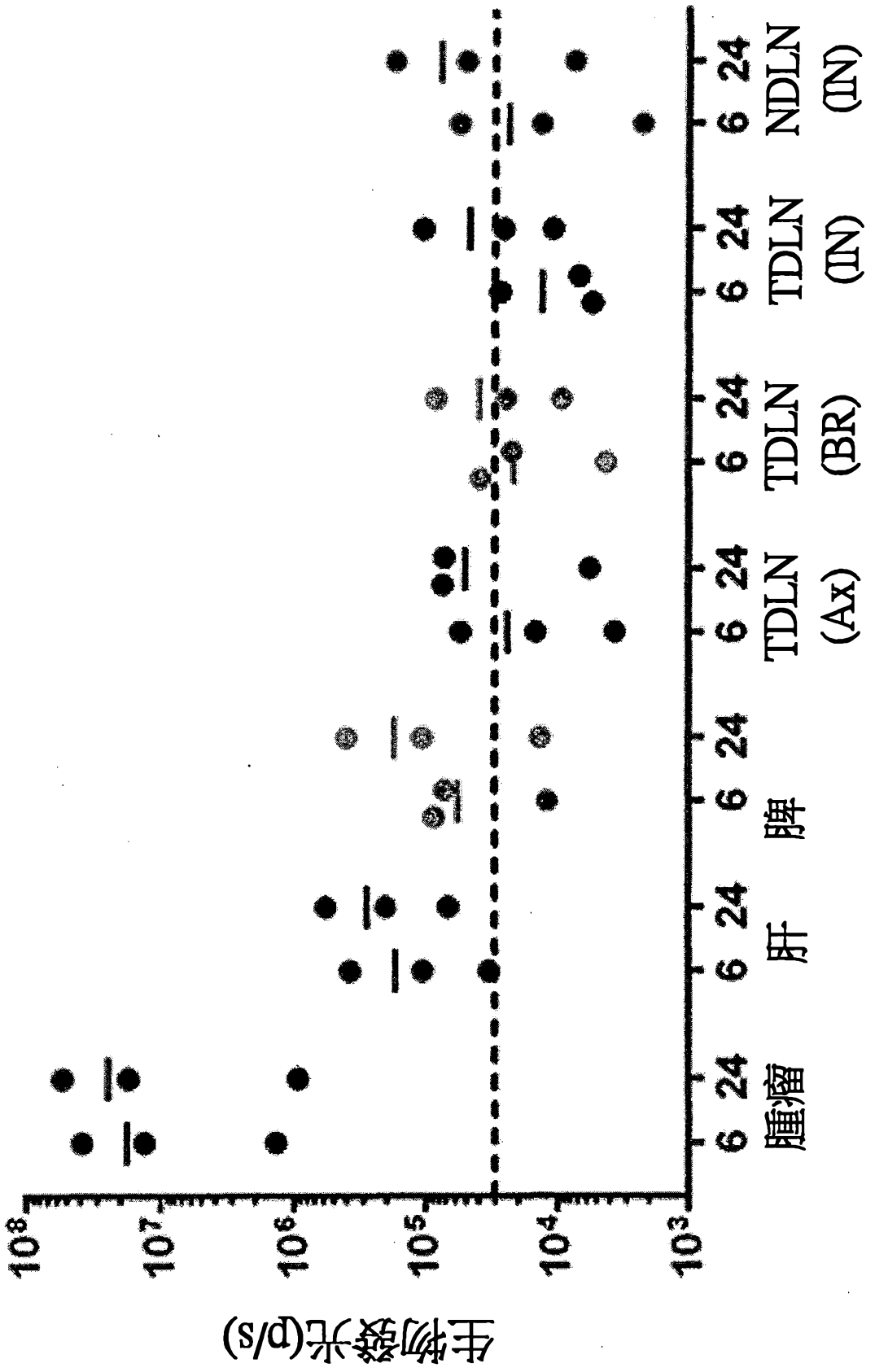

生物發光(p/s)
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
腫瘤
肝
脾
TDLN (Ax)
TDLN (BR)
TDLN (IN)
NDLN (IN)
6 24

圖 32B

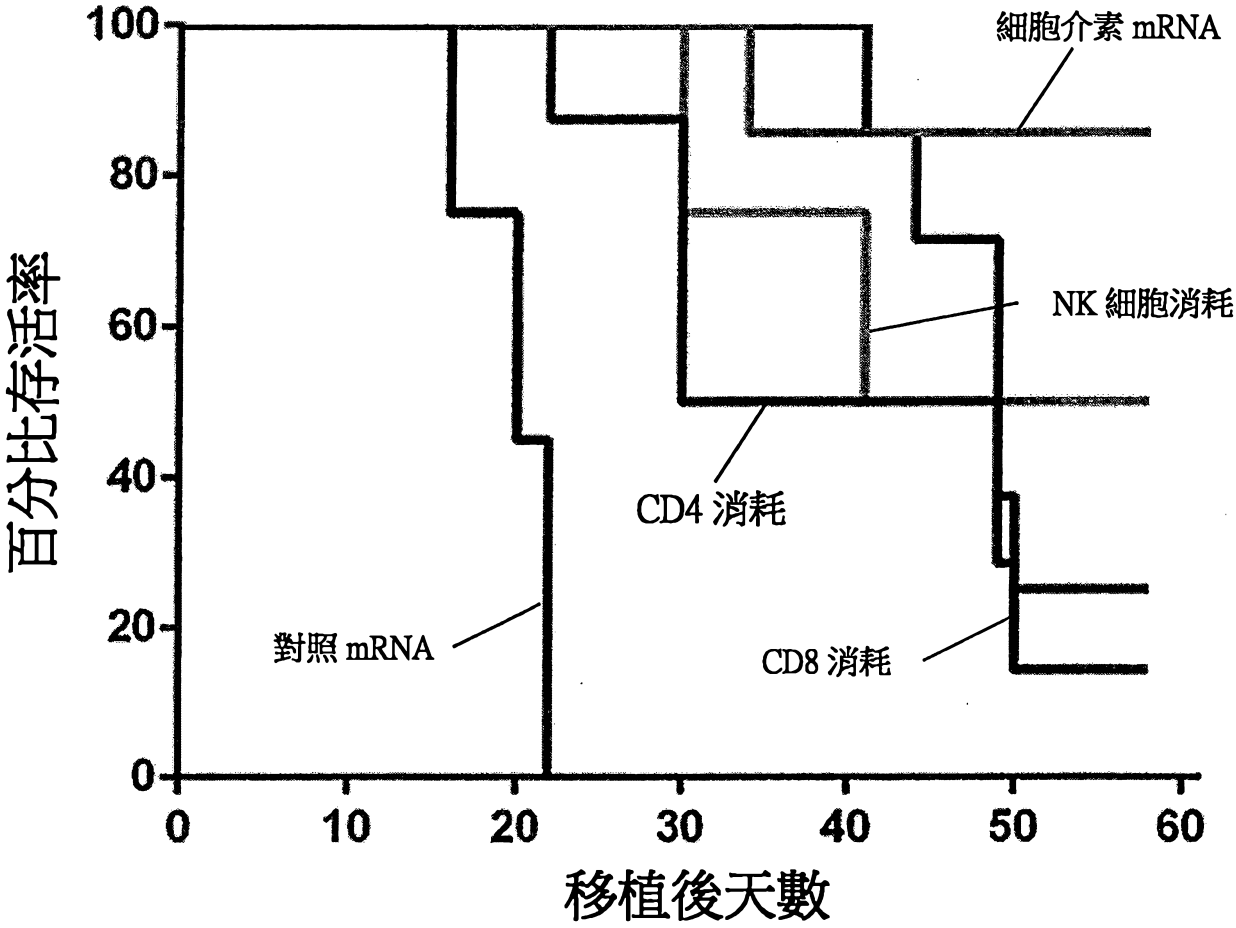

100
80
60
40
20
0
百分比存活率
0
10
20
30
40
50
60
移植後天數
細胞介素 mRNA
NK 細胞消耗
CD4 消耗
對照 mRNA
CD8 消耗

圖 34

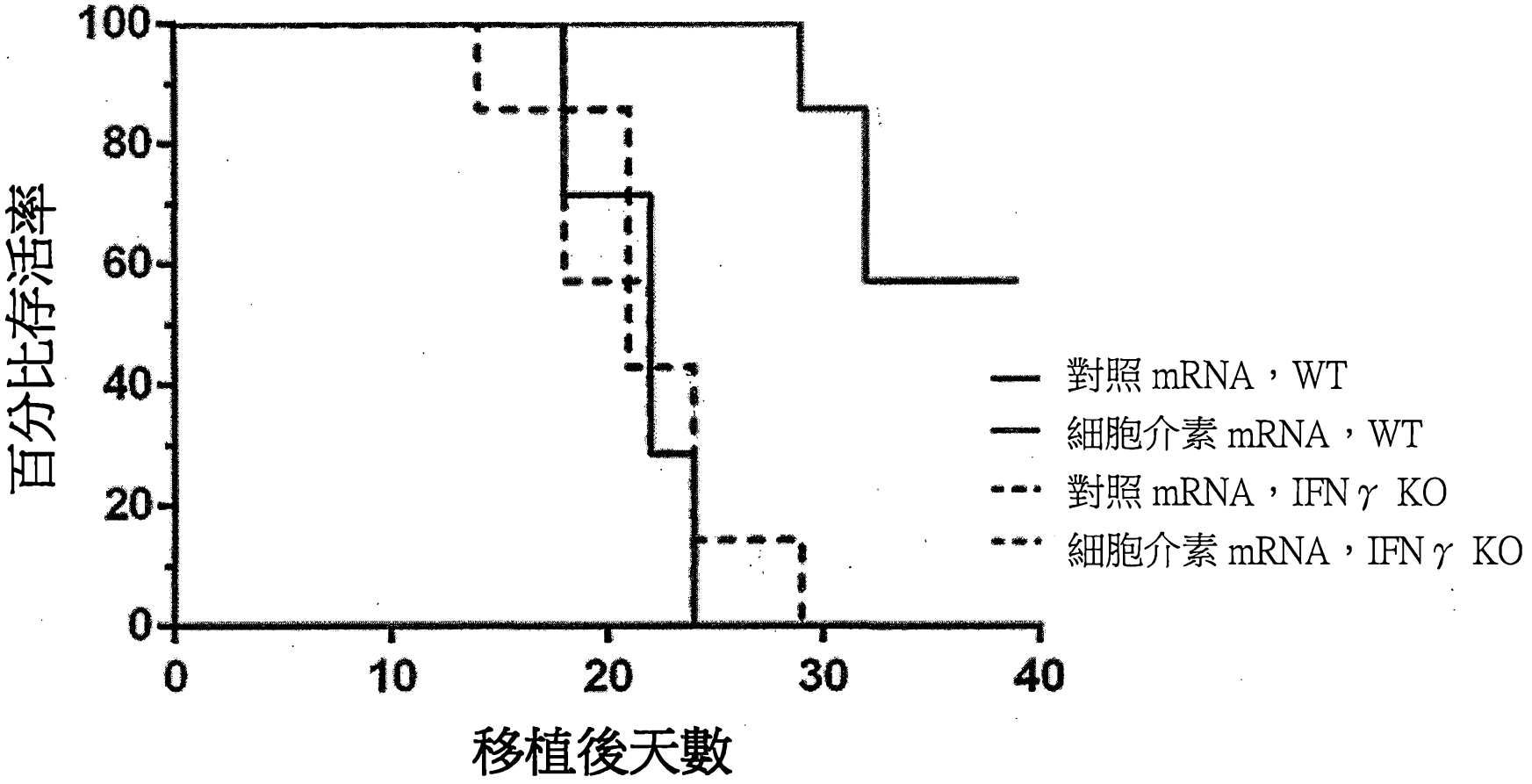

百分比存活率
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
移植後天數
對照 mRNA，WT
細胞介素 mRNA，WT
對照 mRNA，IFNγ KO
細胞介素 mRNA，IFNγ KO

圖 35