



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101979405 A

(43) 申请公布日 2011. 02. 23

(21) 申请号 201010264275. 8

A61P 31/20(2006. 01)

(22) 申请日 2010. 08. 27

(71) 申请人 中国人民解放军第三军医大学  
地址 400038 重庆市沙坪坝区高滩岩正街  
30 号

(72) 发明人 王莉 王文博 王书峰 吴玉章

(74) 专利代理机构 北京同恒源知识产权代理有限公司 11275

代理人 赵荣之

(51) Int. Cl.

C07K 7/06(2006. 01)

C12Q 1/68(2006. 01)

G01N 33/53(2006. 01)

G01N 15/10(2006. 01)

A61K 39/29(2006. 01)

A61P 1/16(2006. 01)

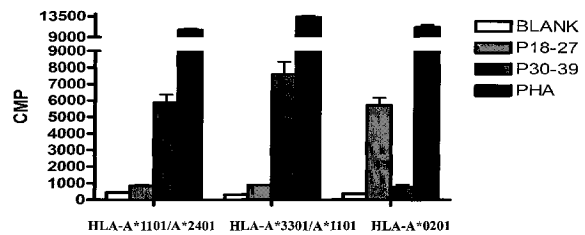
权利要求书 1 页 说明书 6 页 序列表 1 页  
附图 3 页

(54) 发明名称

乙肝病毒核心抗原的免疫显性 HLA-A3 超型  
限制性 CTL 表位及其鉴定方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及抗原表位, 特别涉及乙肝病毒核心抗原的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位, 由以下氨基酸序列组成: Leu-Leu-Asp-Thr-Ala-Ser-Ala-Leu-Tyr-Arg; 以及该超型 CTL 表位的鉴定方法, 该方法同样适用于其它抗原超型 CTL 表位的鉴定, 可为治疗性多肽疫苗的设计和研发提供有用的工具; 还涉及该超型 CTL 表位在制备乙型肝炎治疗性多肽疫苗中的应用, 为高效乙肝治疗性多肽疫苗的研制提供了新的策略和方法, 有望打破乙肝免疫耐受, 重建细胞免疫功能, 高效抑制和清除乙肝病毒。



1. 乙肝病毒核心抗原的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位,其特征在於:由以下氨基酸序列组成:Leu-Leu-Asp-Thr-Ala-Ser-Ala-Leu-Tyr-Arg。

2. 权利要求 1 所述的乙肝病毒核心抗原的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位的鉴定方法,其特征在於:包括以下步骤:

a、分别利用五个在线表位预测网站 SYFEPITHI、BIMAS、IEDB、EpiJen 和 SVMHC 预测乙肝病毒核心抗原的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位;

b、对步骤 a 所得五个在线表位预测网站的预测结果进行整合分析,获得五个网站预测结果较一致的候选表位;

c、合成步骤 b 所得候选表位肽,用细胞功能实验进行验证,即得乙肝病毒核心抗原的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位。

3. 权利要求 1 所述的乙肝病毒核心抗原的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位在制备乙型肝炎治疗性多肽疫苗中的应用。

## 乙肝病毒核心抗原的免疫显性HLA-A3超型限制性CTL表位 及其鉴定方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗原表位,特别涉及乙肝病毒核心抗原(HBcAg)的免疫显性HLA-A3超型(supertype)限制性CTL(细胞毒性T淋巴细胞)表位,还涉及该超型CTL表位的鉴定方法和应用。

### 背景技术

[0002] 乙型肝炎(Hepatitis B)是由于感染了乙型肝炎病毒B(Hepatitis B virus,HBV)引起的一种严重危害人类健康的传染病。目前全球约有4亿HBV携带者,主要集中在发展中国家。在全球范围内,中国属高流行区,HBV携带者约占总人口的10%(1.2亿),慢性肝炎患者约3000万。乙型肝炎多为围产期传播、青春期发病、青壮年恶化,因此其危害人群多为青壮年。大部分患者感染后通过自然病程痊愈,而部分患者迁延不愈并发展为肝硬化、肝癌。据估计,全球每年至少有50万慢性感染患者死于肝硬化和肝癌。乙型肝炎已成为我国最严重的公共健康问题之一。随着对体液保护性免疫的深入认识和预防性疫苗的使用,乙型肝炎的特异性预防问题基本得到解决,但乙型肝炎的特异性治疗至今一直未能突破。

[0003] 目前已证实:(1)HBV作为一种嗜肝病毒,并不能直接引起肝细胞损伤,其感染的病理和临床后果取决于免疫机制;(2)作为细胞内感染,慢性持续性感染状态主要与机体抗感染细胞的免疫应答缺陷有关。其中,HBV特异性CTL反应决定了HBV感染的最终结果。感染HBV后,CTL活性高者体内病毒被清除而痊愈;CTL活性低或根本检测不到的感染者则发展为慢性持续感染状态,并进一步发展为肝硬化或/和肝癌。因此,在体启动HBV特异性CTL反应有望解决HBV慢性感染持续状态及其相关疾病的防治问题,研制乙型肝炎和乙肝继发性肝硬化、肝癌的治疗性疫苗具有非常重要的意义。

[0004] 既往研究发现,引起CTL免疫应答反应的并非完整的病毒抗原分子,而是抗原来源的特异性CTL表位。抗原提呈细胞将抗原加工处理成多肽片段,与主要组织相容性复合体(MHC)I类分子结合形成多肽-MHC复合物(pMHC),并最终将pMHC呈递到细胞表面供CD8<sup>+</sup>T细胞表面的T细胞抗原受体(TCR)识别,从而活化CTL,引发CTL免疫应答反应。该多肽片段即为CTL表位。因此,在HBV相关抗原中鉴定出免疫显性CTL表位是慢性乙型肝炎免疫治疗的前提和基础。

[0005] CTL表位具有MHC I类分子限制性。既往研究发现的HBV相关抗原的免疫显性CTL表位多是单一MHC分子限制性表位,这样的表位虽然具有很好的免疫原性,但由于其适用人群受限于单一的MHC等位基因背景,在临床上作为乙型肝炎治疗性多肽疫苗应用时具有明显的局限性。因此,在HBV相关抗原中鉴定出能被多种MHC分子共同提呈的免疫显性CTL表位,是研制覆盖更广人群的乙型肝炎治疗性多肽疫苗的关键。

[0006] 具有相同的肽结合特异性的人类白细胞抗原(HLA)分子属于同一HLA超家族,这一超家族称为HLA超型。目前已知的HLA超型有A2超型、A3超型、B7超型等。其中,HLA-A3超型包括HLA-A\*0301、HLA-A\*1101、HLA-A\*3101、HLA-A\*3301和HLA-A\*6801共5个

成员。这些成员在结合表位肽的过程中倾向于与表位肽第二位锚着残基为 A、L、I、V、S 或 T 以及 C 末端为 R 或 K 的表位肽结合。在我国,携带 HLA-A3 超型基因的人群占到了总人群的 52.7%,高于 HLA-A2 超型频率 45.9%,其中携带 HLA-A\*1101 等位基因的人群占到了总人群的近三分之一;携带 HLA-A2 超型和 HLA-A3 超型个体的比例总和可达 90%以上。目前已经鉴定出 HBcAg18-27 为 HBcAg 的 HLA-A2 超型限制性 CTL 表位,且 HBcAg18-27 已经应用于乙型肝炎治疗用多肽疫苗 ε PA44 的设计研发中。ε PA44 摒弃了 HBcAg 中抑制免疫反应的不利因素,并联合了有利于激发细胞免疫的化学基团,体内外实验证实,ε PA44 能够有效打破乙肝免疫耐受,重建针对 HBcAg18-27 的特异性 CTL 免疫功能,有效抑制和清除乙肝病毒。目前 ε PA44 已经顺利进入临床 II b 期试验,但其局限性在于适用人群只能是 HLA-A2 超型个体。目前 HBV 来源的 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位的研究局限于多聚酶,已有文献报道的 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位仅从亲和力方面得到初步证实,并未从激发 CTL 反应上得到证实。因此,从激发细胞免疫功能更为重要的 HBV 结构蛋白核心抗原中鉴定出免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位,对于研制覆盖更广人群的乙型肝炎治疗性多肽疫苗具有重要的实际意义和应用前景。

### 发明内容

[0007] 有鉴于此,本发明的目的之一在于提供 HBcAg 的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位;目的之二在于提供所述超型 CTL 表位的鉴定方法,该方法同样适用于其它抗原超型 CTL 表位的鉴定;目的之三在于提供所述超型 CTL 表位的应用。

[0008] 为实现上述目的,本发明提供如下技术方案:

[0009] 1、HBcAg 的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位,由以下氨基酸序列组成:Leu-Leu-Asp-Thr-Ala-Ser-Ala-Leu-Tyr-Arg。

[0010] 2、所述 HBcAg 的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位的鉴定方法,包括以下步骤:

[0011] a、分别利用五个在线表位预测网站 SYFEPITHI、BIMAS、IEDB、EpiJen 和 SVMHC 预测 HBcAg 的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位;

[0012] b、对步骤 a 所得五个在线表位预测网站的预测结果进行整合分析,获得五个网站预测结果较一致的候选表位;

[0013] c、合成步骤 b 所得候选表位肽,用细胞功能实验进行验证,即得 HBcAg 的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位。

[0014] 3、所述 HBcAg 的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位在制备乙型肝炎治疗性多肽疫苗中的应用。

[0015] 本发明的有益效果在于:本发明鉴定了 HBcAg 的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位,其可单独应用或与其它免疫显性表位联合,用于制备乙型肝炎治疗性多肽疫苗,具有免疫原性强、特异性强、适用人群广泛、易于合成和保存、安全无毒等优点,有望打破乙肝免疫耐受,重建细胞免疫功能,高效抑制和清除乙肝病毒。本发明的超型 CTL 表位鉴定方法,通过整合预测能够有效指导后续实验,减少肽合成与细胞功能实验的工作量,降低研究成本,加快研究进度。该方法同样适用于其它抗原超型 CTL 表位的鉴定,可为治疗性多肽疫苗的设计和研发提供有用的工具。

## 附图说明

[0016] 为了使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将结合附图对本发明作进一步的详细描述,其中:

[0017] 图 1 为 HLA-A3 超型健康志愿者和慢性乙型肝炎患者的 HLA-A 位点分型电泳图。

[0018] 图 2 为 Elispot 法检测候选表位肽诱导的特异性 CTL 分泌 IFN- $\gamma$  的能力,其中 Blank 为空白组, P18-27 为阴性对照组, P30-39 为候选表位组。

[0019] 图 3 为胞内因子染色检测候选表位肽诱导的特异性 CTL 分泌 IFN- $\gamma$  的能力,其中 PHA 为阳性对照组, Blank 为空白组, P18-27 为阴性对照组, P30-39 为候选表位组, IFN- $\gamma$  isotype 为 IFN- $\gamma$  同型对照组。

[0020] 图 4 为 3H-TdR 掺入法检测候选表位肽诱导的 PBMC 增殖情况,其中 Blank 为空白组, P18-27 为阴性对照组, P30-39 为候选表位组。

## 具体实施方式

[0021] 以下将参照附图,对本发明的优选实施例进行详细的描述。

[0022] 一、HBcAg 的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位的预测

[0023] 将 GenBank 登录的 HBcAg 的氨基酸序列 (P03138) 利用五个在线表位预测网站: SYFEPITHI (<http://www.syfpeithi.de/Scripts/MHCServer.dll/EpitopePrediction.htm>)、BIMAS ([http://www-bimas.cit.nih.gov/molbio/hla\\_bind/](http://www-bimas.cit.nih.gov/molbio/hla_bind/))、SVMHC (<http://www-bs.informatik.uni-tuebingen.de/Services/SVMHC>)、IEDB ([http://tools.immuneepitope.org/analyze/html/mhc\\_binding.html](http://tools.immuneepitope.org/analyze/html/mhc_binding.html)) 和 EpiJen (<http://www.darrenflower.info/EpiJen/>) 分别进行免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 表位预测:设定 MHC 分子限制性为 HLA-A\*0301、HLA-A\*1101、HLA-A\*3101、HLA-A\*3301 和 HLA-A\*6801,候选表位长度为 9 肽和 10 肽;不同预测算法的截止值 (cutoff) 不同;SYFPEITHI 预测选取排名在前 20 位或者评分 > 18 的肽序列;BIMAS 预测选取排名在前 5 位或者评分  $\geq$  100 的肽序列;其它算法按照 IC50 < 500nM 的标准限定。

[0024] 对五个在线表位预测网站的预测结果进行整合分析,结果显示,五个网站预测结果较一致的候选表位为 HBcAg<sub>30-39</sub> (表 1),其氨基酸序列为 Leu-Leu-Asp-Thr-Ala-Ser-Ala-Leu-Tyr-Arg (SEQ ID No. 1)。

[0025] 表 1 五个在线表位预测网站对 HBcAg<sub>30-39</sub> 的预测结果

[0026]

预测表位	MHC 分子	SYFPEITHI	BIMAS	SVMHC		IEDB		EPIJEN
				MHCPEP	SYFPEITHI	ANN	SMM	
HBcAg30-39	HLA-A*0301	20	----	1.22	----	256.5	326.9	27.86
	HLA-A*1101	20	----	----	----	286.0	458.9	无
	HLA-A*3101	无	----	无	无	128.8	124.5	无
	HLA-A*3301	无	无	无	无	356.5	----	无
	HLA-A*6801	13	----	无	无	164.4	254.6	248.31

[0027] 注：“无”表示该表位预测网站没有针对相应 MHC 分子的预测方法；“----”表示没有获得该表位的计算数据。

[0028] 二、HBcAg 的免疫显性 HLA-A3 超型限制性 CTL 候选表位的鉴定

[0029] 1、候选表位肽的合成、纯化及鉴定

[0030] 候选表位肽 HBcAg30-39 委托上海生工生物工程技术服务公司进行合成，合成方案采用标准 Fmoc 方案，即由去保护和激活交联两个反应反复循环直至合成目的多肽，获得的目的多肽粗品用高效液相色谱法进行纯化，纯化后的目的多肽经反相高效液相色谱法鉴定纯度为 98.2%，经质谱法鉴定分子量与理论值一致，最后冷冻干燥，温度 -70℃ 保存备用。

[0031] 2、HLA-A3 超型健康志愿者和慢性乙型肝炎患者的鉴定

[0032] 分别取健康志愿者和慢性乙型肝炎患者外周血 300  $\mu$  L，采用 DNA 提取试剂盒 (TBC 公司) 获得浓度为 30 ~ 60ng/ $\mu$  L 的 DNA 100  $\mu$  L，经检测其吸光度比值  $A_{260}/A_{280}$  为 1.70 ~ 1.90，满足下一步实验要求；将所得 DNA 采用 PCR-SSP 低分试剂盒 (Invitrogen 公司) 鉴定 HLA 型别。结果如图 1 所示，健康志愿者 V015、V010、V016 和 V006 的 HLA-A 位点分型分别为：HLA-A\*0201/A\*0301、HLA-A\*1101 纯合、HLA-A\*3101/A\*1101 和 HLA-A\*3301/A\*2401，由于 HLA-A\*6801 在中国人群中频率极低（接近于 0），本研究在健康志愿者中未检测到 HLA-A\*6801 型别；慢性乙型肝炎患者 C004、C016、C044 和 C007 的 HLA-A 位点分型分别为：HLA-A\*1101 纯合、HLA-A\*1101/A\*2401、HLA-A\*3301/A\*1101 和 HLA-A\*0201。

[0033] 3、候选表位肽诱导的特异性 CTL 分泌细胞因子 IFN- $\gamma$  能力的检测

[0034] (1)Elispot 法检测表位特异性 CTL 分泌 IFN- $\gamma$  的能力

[0035] 共设 4 个实验组：候选表位组 (HBcAg30-39)、阴性对照组 (HBcAg18-27)、阳性对照组 [只加白介素 2(IL-2) 及白介素 7(IL-7) 维持而不加任何刺激物，细胞铺板后加入终浓度为 2.5  $\mu$ g/ml 的植物血凝素 (PHA)] 和空白组 (只加 IL-2 及 IL-7 维持而不加任何刺激物)。采用密度梯度离心法从 HLA-A3 超型健康志愿者 (V015、V010、V016 和 V006) 静脉血中分离外周血单个核细胞 (PBMC)，用 RPMI-1640 培养基重悬，一部分调整细胞密度至  $1.0 \times 10^7/3\text{mL}$ ，接种于 6 孔板；另一部分调整细胞密度至  $1.0 \times 10^6/\text{mL}$ ，接种于 48 孔板。将接种于 6 孔板的 PBMC 在温度 37℃、CO<sub>2</sub> 气体体积分数为 5% 的条件下孵育 1.5 小时，移除非贴壁细胞 (主要为淋巴细胞)，补充树突状细胞 (DC) 培养基 2mL/孔，继续孵育 1 小时，移除非贴壁细胞，剩余贴壁细胞即为抗原递呈细胞 DC，再补充 DC 培养基 3mL/孔，并加入终浓度为 800IU/mL 的集落刺激因子 (GM-CSF) 和终浓度为 1000IU/mL 的白介素 4(IL-4)，继

续孵育 3 天,再补充 DC 培养基 1.5mL/孔,并补充 GM-CSF 至终浓度为 1600IU/mL、IL-4 至终浓度为 1000IU/mL,第 6 天重悬,调整细胞浓度为  $5.0 \times 10^5/3\text{mL}$ ,并加入终浓度为 800IU/mL 的 GM-CSF、终浓度为 1000IU/mL 的 IL-4、终浓度为 10ng/mL 的肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ )、终浓度为 10ng/mL 的白介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和终浓度为 1000IU/mL 的白介素 6 (IL-6),继续孵育 1 天获得成熟 DC,用流式细胞仪鉴定,备用。将接种于 48 孔板的 PBMC 分别用终浓度为  $10 \mu\text{g/mL}$  的候选表位肽 (候选表位组) 和终浓度为  $10 \mu\text{g/mL}$  的阴性对照肽 (阴性对照组) 刺激 10 ~ 14 天,阳性对照组和空白组不加任何刺激物,之后各组每隔 3 天换液并加入终浓度为 30IU/mL 的 IL-2 和终浓度为 5ng/mL 的 IL-7 维持,得经肽刺激过的 PBMC。将成熟 DC 离心重悬后按  $1 \times 10^5/$ 孔铺板并负载肽 [分别加入终浓度为  $10 \mu\text{g/mL}$  的候选表位肽 (候选表位组)、终浓度为  $10 \mu\text{g/mL}$  的阴性对照肽 (阴性对照组) 以及终浓度为  $2.5 \mu\text{g/mL}$  的 PHA (阳性对照组)],于第 7 天按照 DC : PBMC = 1 : 10 (数量比) 加入到同源的经肽刺激过的 PBMC 中 ;7 天为 1 个周期,共诱导 2 个周期,获得表位特异性 CTL。采用 Elispot 试剂盒检测表位特异性 CTL 分泌 IFN- $\gamma$  的能力 :调整细胞浓度至  $1.0 \times 10^6/\text{mL}$ ,取  $100 \mu\text{L}$  铺板,分别加入终浓度为  $10 \mu\text{g/mL}$  的候选表位肽 (候选表位组)、终浓度为  $10 \mu\text{g/mL}$  的阴性对照肽 (阴性对照组) 以及终浓度为  $2.5 \mu\text{g/mL}$  的 PHA (阳性对照组),刺激 48 小时后去除细胞,按试剂盒说明书依次加入一抗、二抗和显色剂进行反应,显色晾干后读数。

[0036] 结果如图 2 所示,候选表位肽 HBcAg30-39 诱导的特异性 CTL 分泌 IFN- $\gamma$  的能力明显高于阴性对照组和空白组 ( $P < 0.01$ )。由于阴性对照肽 HBcAg18-27 是已知的 HLA-A\*0201 限制性表位,因此在 HLA-A\*0201/A\*0301 个体中出现了阴性对照组分泌 IFN- $\gamma$  的能力强于候选表位组的情况。

[0037] (2) 胞内因子染色检测表位特异性 CTL 分泌 IFN- $\gamma$  的能力

[0038] 采用密度梯度离心法从慢性乙型肝炎患者 (HLA-A\*1101 纯合) 的外周血中分离得到 PBMC,按前述方法培养细胞,经肽刺激 1 个周期后,加入负载肽的同源 DC,在第 2 个周期的第 3 天,加入终浓度为  $10 \mu\text{g/mL}$  的肽 (阳性对照组加入终浓度为  $1 \mu\text{g/mL}$  的 PHA) 和高尔基阻断剂  $0.7 \mu\text{L}$ ,6 小时后采用胞内因子染色试剂盒 (eBioscience 公司) 对 IFN- $\gamma$  进行染色,按照试剂盒说明书操作,流式细胞仪测定,计算表位特异性 CTL 中分泌 IFN- $\gamma$  的 T 细胞 (即  $\text{CD3}^+\text{CD8}^+\text{IFN-}\gamma^+\text{T}$  细胞) 所占的百分率。

[0039] 结果如图 3 所示,候选表位肽 HBcAg30-39 诱导的特异性 CTL 分泌 IFN- $\gamma$  的能力明显高于阴性对照组及空白组 ( $P < 0.01$ )。

[0040]  $^3\text{H-TdR}$  掺入法检测候选表位肽诱导的 PBMC 增殖情况

[0041] 采用密度梯度离心法从 HLA-A3 超型慢性乙型肝炎患者 (分别为 HLA-A\*1101/A\*2401、HLA-A\*3301/A\*1101 和 HLA-A\*0201) 静脉血中分离得到 PBMC,按前述方法培养细胞,经肽刺激 1 个周期后,加入负载肽的同源 DC,在第 2 个周期的第 3 天,加入  $^3\text{H-TdR}$   $1 \mu\text{Ci}$  标记细胞,继续培养 16 小时后检测细胞增殖情况。

[0042] 结果如图 4 所示,候选表位肽 HBcAg30-39 诱导的 PBMC 较阴性对照组及空白组增殖明显 ( $P < 0.01$ )。

[0043] 综合上述实验结果,我们通过检测表位特异性 CTL 增殖、细胞因子分泌等情况,从有效激发表位特异性 CTL 应答的角度充分证实了 HBcAg30-39 是一个免疫显性 HLA-A3 超型限制性表位,其对于携带 HLA-A\*1101、HLA-A\*3101 以及 HLA-A\*3301 超型亚型个体而言,

激发 CTL 应答的能力均较明显,对于 HLA-A\*0201 阳性个体无激发 CTL 应答的能力。其可以单独应用或与其它免疫显性表位等联合用于制备乙型肝炎治疗性多肽疫苗,例如将其与 HLA-A2 超型限制性表位以及其他一些利于激发细胞应答的化学基团联合用于制备乙型肝炎治疗性多肽疫苗,可以极大地拓宽疫苗的适用人群,有望覆盖我国 90% 以上的乙肝患者,具有良好的应用前景。

[0044] 最后说明的是,以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非限制,尽管通过参照本发明的优选实施例已经对本发明进行了描述,但本领域的普通技术人员应当理解,可以在形式上和细节上对其作出各种各样的改变,而不偏离所 附权利要求书所限定的本发明的精神和范围。



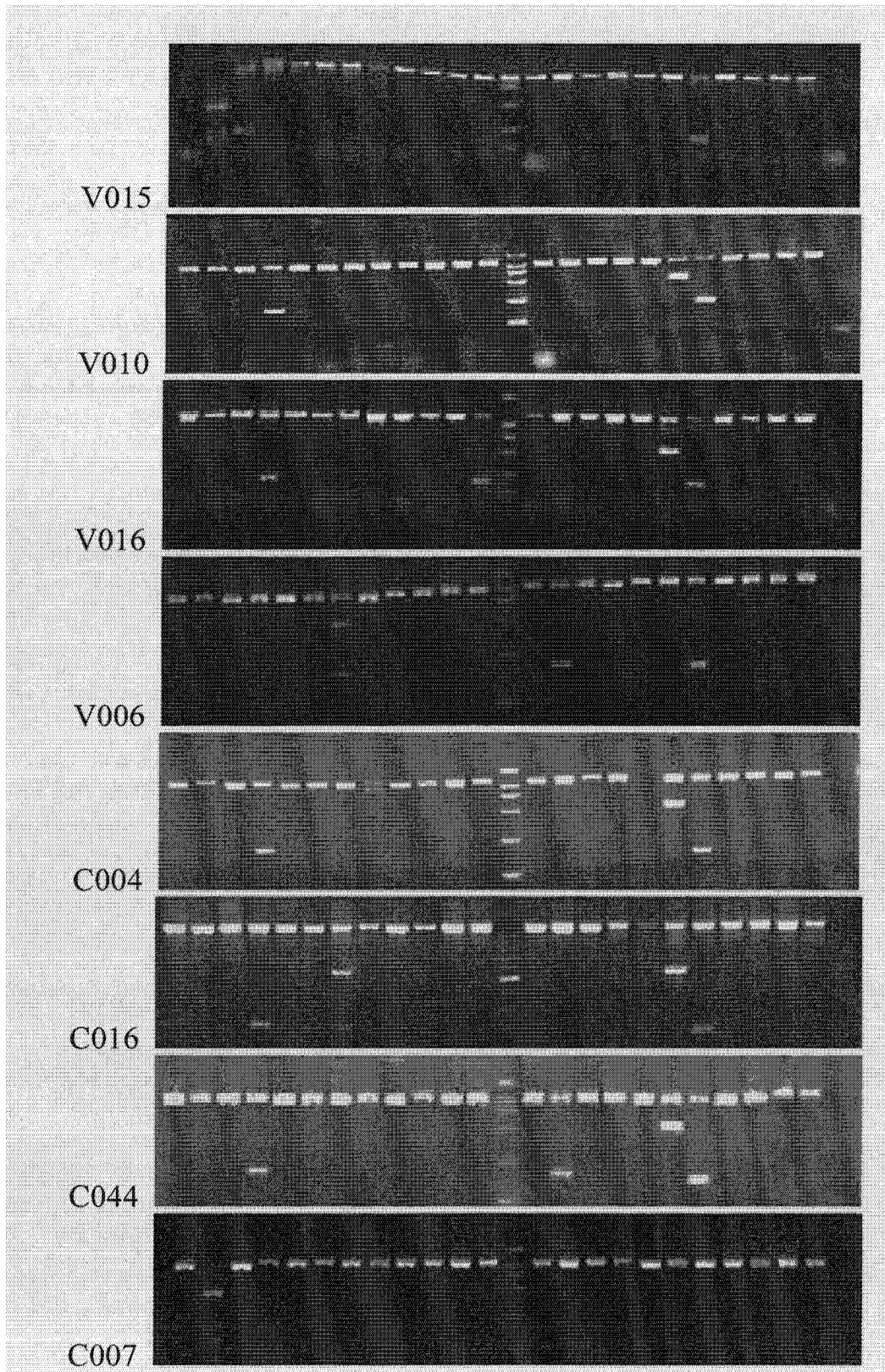


图 1

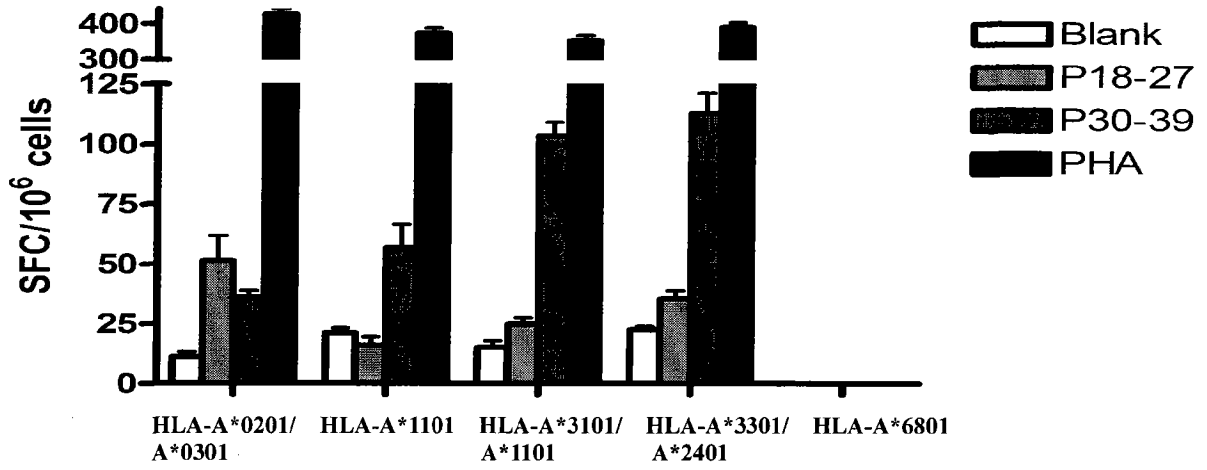


图 2

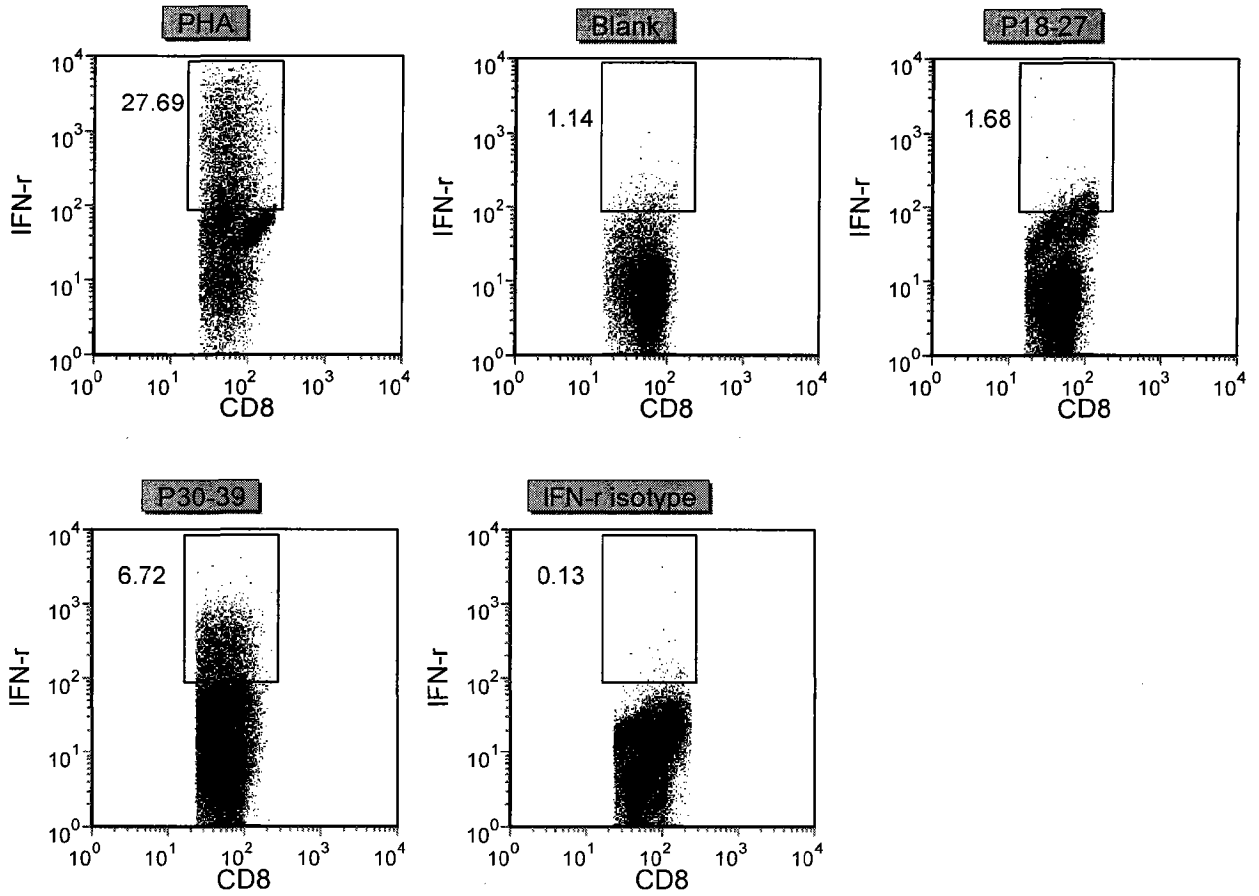


图 3

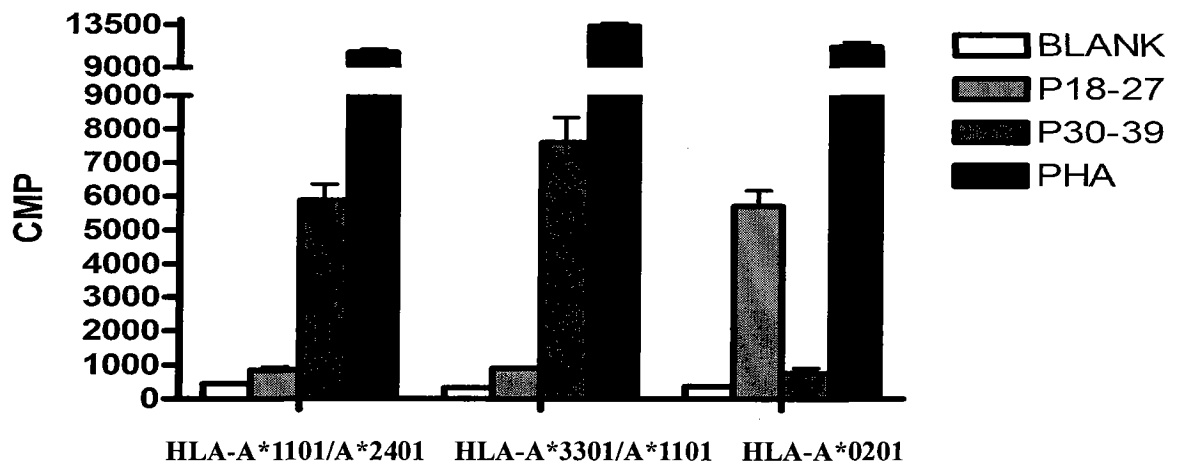


图 4

专利名称(译)	乙肝病毒核心抗原的免疫显性HLA-A3超型限制性CTL表位及其鉴定方法和应用		
公开(公告)号	<a href="#">CN101979405A</a>	公开(公告)日	2011-02-23
申请号	CN201010264275.8	申请日	2010-08-27
[标]申请(专利权)人(译)	中国人民解放军第三军医大学		
申请(专利权)人(译)	中国人民解放军第三军医大学		
当前申请(专利权)人(译)	中国人民解放军第三军医大学		
[标]发明人	王莉 王文博 王书峰 吴玉章		
发明人	王莉 王文博 王书峰 吴玉章		
IPC分类号	C12Q1/68 G01N33/53 A61K39/29 A61P1/16 G01N15/10 C07K7/06 A61P31/20		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及抗原表位，特别涉及乙肝病毒核心抗原的免疫显性HLA-A3超型限制性CTL表位，由以下氨基酸序列组成：Leu-Leu-Asp-Thr-Ala-Ser-Ala-Leu-Tyr-Arg；以及该超型CTL表位的鉴定方法，该方法同样适用于其它抗原超型CTL表位的鉴定，可为治疗性多肽疫苗的设计和提供有用的工具；还涉及该超型CTL表位在制备乙型肝炎治疗性多肽疫苗中的应用，为高效乙肝治疗性多肽疫苗的研制提供了新的策略和方法，有望打破乙肝免疫耐受，重建细胞免疫功能，高效抑制和清除乙肝病毒。

