



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0037989

(51)^{2015.01} C07K 14/725; A61K 35/17; C12N 5/10; (13) B
C12N 5/0783; A61K 35/12; C07K 14/47

(21) 1-2019-05790

(22) 23/03/2018

(86) PCT/EP2018/057482 23/03/2018

(87) WO 2018/172533 27/09/2018

(30) 62/475,329 23/03/2017 US; 10 2017 106 305.6 23/03/2017 DE

(45) 25/12/2023 429

(43) 30/01/2020 382A

(73) IMMATICS BIOTECHNOLOGIES GMBH (DE)

Paul-Ehrlich-Strasse 15, 72076 Tuebingen, Germany

(72) ALTEN, Leonie (DE); BUNK, Sebastian (DE); FERBER, Mathias (FR); MAURER, Dominik (DE); WAGNER, Claudia (DE).

(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) CẤU TRÚC NHẬN BIẾT KHÁNG NGUYÊN, AXIT NUCLEIC MÃ HÓA CẤU TRÚC NÀY, VECTƠ CHỨA AXIT NUCLEIC, TẾ BÀO CHỦ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến cấu trúc nhận biết kháng nguyên đối với kháng nguyên liên quan đến khối u (TAA), cụ thể là đối với kháng nguyên được biểu hiện ưu tiên của u melanin (PRAME). Cụ thể, sáng chế đề cập đến các phân tử trên cơ sở thụ thể tế bào T (TCR) có tính chọn lọc và đặc hiệu đối với kháng nguyên biểu hiện khối u của sáng chế. Thụ thể TCR theo sáng chế, và các mảnh gắn kết kháng nguyên TAA có nguồn gốc từ thụ thể này dùng để chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa các bệnh ung thư biểu hiện TAA. Sáng chế còn đề cập đến axit nucleic mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên của sáng chế, vectơ chứa các axit nucleic này, các tế bào tái tổ hợp biểu hiện cấu trúc nhận biết kháng nguyên và dược phẩm chứa các hợp chất của sáng chế.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến cấu trúc nhận biết kháng nguyên đối với kháng nguyên liên quan đến khối u (tumor associated antigen: TAA), cụ thể là đối với kháng nguyên được biểu hiện ưu tiên của u melanin (Preferentially Expressed Antigen of Melanoma: PRAME). Cụ thể, sáng chế đề cập đến các phân tử trên cơ sở thụ thể tế bào T (T cell receptor: TCR) có tính chọn lọc và đặc hiệu đối với kháng nguyên biểu hiện khối u của sáng chế. Thụ thể TCR theo sáng chế, và các mảnh gắn kết TAA có nguồn gốc từ thụ thể này dùng để chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa các bệnh ung thư biểu hiện TAA. Sáng chế còn đề cập đến các axit nucleic mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên của sáng chế, vectơ chứa các axit nucleic này, tế bào tái tổ hợp biểu hiện cấu trúc nhận biết kháng nguyên và dược phẩm chứa các hợp chất của sáng chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kháng nguyên PRAME được mã hóa bởi gen PRAME, được biểu hiện ở mức cao trong tỷ lệ lớn các khối u, bao gồm u melanin, caxinom phổi tế bào không nhỏ, caxinom buồng trứng, caxinom tế bào thận (renal cell carcinoma: RCC), caxinom vú, caxinom cổ tử cung, caxinom ruột kết, bệnh sacôm, u nguyên bào thần kinh, cũng như một số loại bệnh bạch cầu. PRAME là thành viên đặc trưng nhất của họ PRAME của các protein có đoạn lặp giàu leuxin (leucine-rich repeat: LRR). Các hệ gen của động vật có vú chứa nhiều thành viên của họ PRAME trong khi trong các hệ gen của động vật có xương sống khác, chỉ một protein LRR tương tự PRAME được xác định. PRAME là kháng nguyên tinh hoàn/bệnh ung thư được biểu hiện ở mức độ rất thấp trong các mô của người trưởng thành bình thường nhưng được biểu hiện ở mức cao trong nhiều loại tế bào ung thư.

Liệu pháp miễn dịch trên cơ sở tế bào T hướng đích là các epitop peptit có nguồn gốc từ protein liên quan đến khối u hoặc đặc hiệu khối u, được biểu hiện bởi các phân tử của phức hợp tương thích mô chính (major histocompatibility complex:

MHC). Các kháng nguyên liên quan đến khối u (TAA) này có thể là các peptit có nguồn gốc từ tất cả các nhóm protein, như các enzym, thụ thể, yếu tố phiên mã, v.v. được biểu hiện và, khi so sánh với các tế bào không bị biến đổi có cùng nguồn gốc, thường là được điều hòa tăng trong các tế bào của khối u tương ứng.

Các yếu tố đặc hiệu của đáp ứng miễn dịch tế bào có khả năng nhận biết và phá hủy đặc hiệu các tế bào khối u. Sự phân lập tế bào T ra khỏi quần thể tế bào thâm nhiễm khối u hoặc ra khỏi máu ngoại vi gợi ý rằng các tế bào này đóng vai trò quan trọng trong hàng rào miễn dịch tự nhiên đối với bệnh ung thư. Cụ thể, các tế bào T dương tính với CD8, nhận biết các phân tử nhóm I của phức hợp tương thích mô chính (MHC)-mang các peptit thường có từ 8 đến 10 gốc axit amin có nguồn gốc từ protein hoặc sản phẩm ribosom khiếm khuyết (defective ribosomal product: DRiP) nằm ở phần bào tan, đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng này. Các phân tử MHC của người còn được gọi là kháng nguyên bạch cầu ở người (human leukocyte-antigen: HLA).

Có hai nhóm của phân tử MHC là MHC nhóm I và MHC nhóm II. Các phức hợp của peptit và MHC nhóm I được nhận biết bởi các tế bào T dương tính với CD8 mang thụ thể tế bào T (TCR) thích hợp, trong khi các phức hợp của peptit và phân tử MHC nhóm II được nhận biết bởi các tế bào T hỗ trợ dương tính với CD4 mang thụ thể TCR thích hợp. Do cả hai loại đáp ứng, sự phụ thuộc CD8 và CD4 cùng góp phần và có tác dụng hiệp đồng với hiệu quả kháng u, việc nhận biết và xác định tính chất của các kháng nguyên liên quan đến khối u và các thụ thể tế bào T tương ứng là quan trọng trong việc phát triển các liệu pháp miễn dịch đối với bệnh ung thư như vaccin và liệu pháp tế bào.

Trong phản ứng miễn dịch phụ thuộc MHC nhóm I, các peptit không chỉ cần phải có khả năng gắn kết với một số phân tử MHC nhóm I nhất định được biểu hiện bởi các tế bào khối u, mà sau đó chúng còn phải được nhận biết bởi các tế bào T mang các thụ thể tế bào T (TCR) đặc hiệu. Do đó, các kháng nguyên TAA là điểm xuất phát cho sự phát triển liệu pháp trên cơ sở tế bào T bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các vaccin khối u và liệu pháp tế bào.

Khoảng 90% tế bào T máu ngoại vi biểu hiện thụ thể TCR gồm polypeptit α và polypeptit β . Một tỷ lệ % nhỏ các tế bào T (khoảng 5% tổng số tế bào T) đã được chứng minh là biểu hiện thụ thể TCR gồm polypeptit γ và polypeptit δ . Các tế bào T

$\gamma\delta$ đã được phát hiện với độ phong phú cao nhất của chúng ở niêm mạc ruột, trong quần thể các tế bào lymphô được gọi là tế bào lymphô nội biểu mô (intraepithelial lymphocyte: IEL). Các phân tử kháng nguyên hoạt hóa tế bào T $\gamma\delta$ vẫn chưa được biết rộng rãi. Tuy nhiên, các tế bào T $\gamma\delta$ không là MHC bị giới hạn và dường như có khả năng nhận biết toàn bộ các protein chứ không cần các peptit được biểu hiện bởi các phân tử MHC trên tế bào trình diện kháng nguyên, mặc dù một số tế bào này nhận biết các phân tử MHC nhóm IB. Các tế bào T V γ 9/V δ 2 của người, tạo thành quần thể tế bào T $\gamma\delta$ chủ yếu trong máu ngoại vi, khác biệt ở chỗ, chúng đáp ứng đặc hiệu và nhanh chóng với với chất chuyển hóa vi sinh vật không phải peptit nhỏ, HMB-PP, tiền chất isopentenyl pyrophosphat. Ước tính tỷ lệ % tế bào T có thể được tìm thấy trong máu ngoại vi từ người cho khỏe mạnh là như sau:

CD3+=70,78% $\pm$ 4,71; CD3+CD4+=38,97% $\pm$ 5,66; CD3+CD8+=28,955% $\pm$ 7,43;
 CD3+CD56+=5,22% $\pm$ 1,74; CD3-CD56+=10,305% $\pm$ 4,7;
 CD3+CD45RA+=45,00% $\pm$ 7,19; và CD3+CD45RO+=27,21% $\pm$ 7,34.

Mỗi chuỗi của thụ thể kháng nguyên tế bào T của dòng tế bào T gồm tổ hợp đặc biệt của các miền được ký hiệu là miền biến đổi (variable: V), [miền đa dạng (diversity: D)], miền nối (joining: J), và miền ổn định (constant: C). Trong mỗi dòng tế bào T, tổ hợp của các vùng V, D và J của cả chuỗi alpha và chuỗi beta hoặc của cả chuỗi delta và chuỗi gama đều tham gia vào sự nhận biết kháng nguyên theo cách đặc trưng khác biệt của dòng tế bào T và xác định vị trí gắn kết duy nhất, còn được gọi là idiotyp của dòng tế bào T. Trái lại, vùng C không tham gia vào sự gắn kết kháng nguyên.

Thụ thể TCR là protein bề mặt tế bào heterodime của họ chung globulin miễn dịch, có liên quan đến các protein không biến đổi của phức hợp CD3 tham gia vào làm trung gian của sự tải nạp tín hiệu. Các thụ thể TCR tồn tại ở dạng $\alpha\beta$ và $\gamma\delta$, hai dạng này có tính tương tự về mặt cấu trúc nhưng có các vị trí giải phẫu và có thể có chức năng hoàn toàn khác biệt. Mỗi phần ngoại bào của thụ thể $\alpha\beta$ TCR và $\gamma\delta$ TCR heterodime tự nhiên chứa hai polypeptit, mỗi polypeptit này có miền ổn định ở gần màng, và miền biến đổi ở xa màng. Mỗi miền ổn định và miền biến đổi chứa một liên kết disulfua nội mạch. Các miền biến đổi chứa vòng đa hình có tính tương tự ở mức cao với vùng quyết định tính bổ trợ (complementarity determining region: CDR) của các kháng thể. Việc sử dụng liệu pháp gen TCR khắc phục được một số

rào cản hiện nay. Nó cho phép trang bị các tế bào T của chính bệnh nhân với tính đặc hiệu mong muốn và tạo ra số lượng tế bào T đủ trong thời gian ngắn, tránh được sự cạn kiệt của chúng. Thụ thể TCR sẽ được tải nạp vào các tế bào T có khả năng (ví dụ, các tế bào T trí nhớ trung tâm hoặc tế bào T có đặc tính của tế bào gốc, điều này có thể đảm bảo khả năng tồn lưu và chức năng tốt hơn khi cấy. Các tế bào T được tạo ra bằng kỹ thuật TCR sẽ được tiêm truyền vào các bệnh nhân ung thư tạo ra sự giảm lymphô bào bằng liệu pháp hóa trị hoặc xạ trị, cho phép sự ghép hữu hiệu nhưng ngăn chặn sự ức chế miễn dịch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Trong khi có các bước tiến trong sự phát triển các dược chất hướng đích phân tử đối với liệu pháp ung thư, vẫn cần phát triển trong lĩnh vực này các chất kháng ung thư mới hướng đích đặc hiệu các phân tử có độ đặc hiệu cao với các tế bào ung thư. Sáng chế đáp ứng được nhu cầu này bằng cách đề xuất các thụ thể PRAME mới, cấu trúc TCR tái tổ hợp tương ứng, các axit nucleic, vector và tế bào chủ gắn kết đặc hiệu (các) TAA như được bộc lộ; và các phương pháp sử dụng các phân tử này trong việc điều trị bệnh ung thư. Thuật ngữ TAA trong ngữ cảnh của theo sáng chế đề cập cụ thể đến các protein được ưu tiên sau đây: PRAME, và các mảnh hoặc chất tương tự của nó, cụ thể là các mảnh hoặc chất tương tự chứa hoặc gồm các trình tự của peptit kháng nguyên được thể hiện trong các trình tự SEQ ID NO: 97 - 115, tốt hơn là các trình tự SEQ ID NO: 97 - 106, tốt hơn nữa là trình tự SEQ ID NO: 97.

Mục đích của sáng chế được giải quyết trong khía cạnh thứ nhất bằng cấu trúc nhận biết kháng nguyên chứa ít nhất một vùng quyết định tính bổ trợ (CDR) 3 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc tốt hơn là 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 129, và 135.

Theo một số phương án, cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế gắn kết đặc hiệu với phức hợp phân tử TAA-peptit-HLA, trong đó peptit TAA chứa, hoặc theo cách khác gồm, biến thể của TAA có mức độ tương đồng ít nhất 66%, tốt hơn là ít nhất 77%, và tốt hơn nữa là ít nhất 88% (tốt hơn là có mức độ giống ít nhất 77% hoặc ít nhất 88%) với trình tự axit amin của TAA theo sáng chế, trong đó biến thể nêu trên gắn kết với phân tử HLA nhóm I hoặc nhóm II và/hoặc gây ra phản ứng

chéo của các tế bào T với peptit nêu trên, hoặc muối được dụng của nó, trong đó peptit này không là polypeptit có chiều dài đầy đủ cơ bản.

Vấn đề nêu trên được giải quyết thêm bằng axit nucleic mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế, hoặc cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc của protein hoặc polypeptit nêu trên.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất vectơ chứa axit nucleic theo sáng chế như đã mô tả trên đây. Sáng chế cũng đề xuất tế bào chủ chứa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế.

Mục đích của sáng chế cũng được giải quyết bằng phương pháp sản xuất cấu trúc nhận biết kháng nguyên đặc hiệu TAA, hoặc cấu trúc nhận biết kháng nguyên đặc hiệu TAA biểu hiện dòng tế bào, bao gồm các bước

- a. Tạo ra tế bào chủ thích hợp,
- b. Tạo ra cấu trúc di truyền chứa trình tự mã hóa mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế được bộc lộ ở đây,
- c. Đưa cấu trúc di truyền nêu trên vào tế bào chủ thích hợp nêu trên, và
- d. Biểu hiện cấu trúc di truyền nêu trên bằng tế bào chủ thích hợp nêu trên.

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa thành phần bất kỳ trong số các cấu trúc nhận biết kháng nguyên, TCR, polypeptit, protein, phần chức năng, biến thể chức năng, axit nucleic, vectơ biểu hiện, tế bào chủ (bao gồm cả các quần thể của nó), và các kháng thể (bao gồm cả các phần gắn kết kháng nguyên của nó) được mô tả ở đây, và chất mang, tá dược và/hoặc chất ổn định được dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8 $^{+}$ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R11P3D3 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc các biến thể thay thế alanin hoặc threonin PRAME-004 khác nhau ở các vị trí từ 1 đến 9 (X1-X9) của trình tự SEQ ID NO: 97 (SEQ ID NO: 98-115) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8 $^{+}$ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8 $^{+}$ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được tải được dùng làm đối chứng. Một số người cho khác nhau được phân

tích về biến thể thay thế alanin (Ala_TCRA-0017 và Ala_IFN-041) và biến thể thay thế threonin (Thr_TCRA-0036).

Fig.2 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R16P1C10 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc các biến thể thay thế alanin hoặc threonin PRAME-004 khác nhau ở các vị trí từ 1 đến 9 (X1-X9) của trình tự SEQ ID NO: 97 (SEQ ID NO: 98-115) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8+ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được tải được dùng làm đối chứng. Một số người cho khác nhau được phân tích về biến thể thay thế alanin (Ala_TCRA-0017 và Ala_IFN-041) và biến thể thay thế threonin (Thr_TCRA-0036).

Fig.3 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R16P1E8 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc các biến thể thay thế alanin hoặc threonin PRAME-004 khác nhau ở các vị trí từ 1 đến 9 (X1-X9) của trình tự SEQ ID NO: 97 (SEQ ID NO: 98-115) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8+ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được tải được dùng làm đối chứng. Một số người cho khác nhau được phân tích về biến thể thay thế alanin (Ala_TCRA-0017 và Ala_IFN-041) và biến thể thay thế threonin (Thr_TCRA-0036).

Fig.4 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R17P1A9 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc các biến thể thay thế alanin PRAME-004 khác nhau ở các vị trí từ 1 đến 9 (X1-X9) của trình tự SEQ ID NO: 97 (SEQ ID NO: 98-106) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8+ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được

tải được dùng làm đối chứng. Các người cho khác nhau được phân tích về biến thể thay thế alanin (Ala_IFN-040 và Ala_IFN-041).

Fig.5 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R17P1D7 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc các biến thể thay thế alanin hoặc threonin PRAME-004 khác nhau ở các vị trí từ 1 đến 9 (X1-X9) của trình tự SEQ ID NO: 97 (SEQ ID NO: 98-115) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8+ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được tải được dùng làm đối chứng. Các người cho khác nhau được phân tích về biến thể thay thế alanin (Ala_TCRA-0017 và Ala_IFN-041) và biến thể thay thế threonin (Thr_TCRA-0036).

Fig.6 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R17P1G3 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc các biến thể thay thế alanin hoặc threonin PRAME-004 khác nhau ở các vị trí từ 1 đến 9 (X1-X9) của trình tự SEQ ID NO: 97 (SEQ ID NO: 98-115) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8+ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được tải được dùng làm đối chứng. Các người cho khác nhau được phân tích về biến thể thay thế alanin (Ala_TCRA-0017 và Ala_IFN-041) và biến thể thay thế threonin (Thr_TCRA-0036).

Fig.7 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R17P2B6 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc các biến thể thay thế alanin hoặc threonin PRAME-004 khác nhau ở các vị trí từ 1 đến 9 (X1-X9) của trình tự SEQ ID NO: 97 (SEQ ID NO: 98-115) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8+ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích

không được tải được dùng làm đối chứng. Các người cho khác nhau được phân tích về biến thể thay thế alanin (Ala_TCRA-0017 và Ala_IFN-041) và biến thể thay thế threonin (Thr_TCRA-0036).

Fig.8 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R11P3D3 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc peptit tương tự nhưng không liên quan TMED9-001 (SEQ ID NO: 116), CAT-001 (SEQ ID NO: 117), DDX60L-001 (SEQ ID NO: 118), LRRC70-001 (SEQ ID NO: 119), PTPLB-001 (SEQ ID NO: 120), HDAC5-001 (SEQ ID NO: 121), VPS13B-002 (SEQ ID NO: 122), ZNF318-001 (SEQ ID NO: 123), CCDC51-001 (SEQ ID NO: 124) hoặc IFIT1-001 (SEQ ID NO: 125) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8+ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được tải được dùng làm đối chứng. Các người cho khác nhau được phân tích, IFN-040 và IFN-041.

Fig.9 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R16P1C10 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc peptit tương tự nhưng không liên quan TMED9-001 (SEQ ID NO: 116), CAT-001 (SEQ ID NO: 117), DDX60L-001 (SEQ ID NO: 118), LRRC70-001 (SEQ ID NO: 119), PTPLB-001 (SEQ ID NO: 120), HDAC5-001 (SEQ ID NO: 121), VPS13B-002 (SEQ ID NO: 122), ZNF318-001 (SEQ ID NO: 123), CCDC51-001 (SEQ ID NO: 124) hoặc IFIT1-001 (SEQ ID NO: 125) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8+ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được tải được dùng làm đối chứng. Các người cho khác nhau được phân tích, IFN-046 và IFN-041.

Fig.10 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R16P1E8 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc peptit tương tự nhưng không liên quan TMED9-001 (SEQ ID NO: 116), CAT-001 (SEQ ID NO: 117), DDX60L-001 (SEQ ID NO: 118), LRRC70-001 (SEQ ID NO: 119), PTPLB-

001 (SEQ ID NO: 120), HDAC5-001 (SEQ ID NO: 121), VPS13B-002 (SEQ ID NO: 122), ZNF318-001 (SEQ ID NO: 123), CCDC51-001 (SEQ ID NO: 124) hoặc IFIT1-001 (SEQ ID NO: 125) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8 $^{+}$ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8 $^{+}$ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được tải được dùng làm đối chứng. Các người cho khác nhau được phân tích, IFN-040 và IFN-041.

Fig.11 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8 $^{+}$ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R17P1A9 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc peptit tương tự nhưng không liên quan TMED9-001 (SEQ ID NO: 116), CAT-001 (SEQ ID NO: 117), DDX60L-001 (SEQ ID NO: 118), LRRC70-001 (SEQ ID NO: 119), PTPLB-001 (SEQ ID NO: 120), HDAC5-001 (SEQ ID NO: 121), VPS13B-002 (SEQ ID NO: 122), ZNF318-001 (SEQ ID NO: 123), CCDC51-001 (SEQ ID NO: 124) hoặc IFIT1-001 (SEQ ID NO: 125) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8 $^{+}$ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8 $^{+}$ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được tải được dùng làm đối chứng. Các người cho khác nhau được phân tích, IFN-040 và IFN-041.

Fig.12 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8 $^{+}$ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R17P1D7 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc peptit tương tự nhưng không liên quan TMED9-001 (SEQ ID NO: 116), CAT-001 (SEQ ID NO: 117), DDX60L-001 (SEQ ID NO: 118), LRRC70-001 (SEQ ID NO: 119), PTPLB-001 (SEQ ID NO: 120), HDAC5-001 (SEQ ID NO: 121), VPS13B-002 (SEQ ID NO: 122), ZNF318-001 (SEQ ID NO: 123), CCDC51-001 (SEQ ID NO: 124) hoặc IFIT1-001 (SEQ ID NO: 125) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8 $^{+}$ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8 $^{+}$ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được tải được dùng làm đối chứng. Các người cho khác nhau được phân tích, IFN-040 và IFN-041.

Fig.13 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8 $^{+}$ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R17P1G3 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc peptit tương tự nhưng không liên quan TMED9-001 (SEQ ID NO: 116), CAT-001 (SEQ ID NO: 117), DDX60L-001 (SEQ ID NO: 118), LRRC70-001 (SEQ ID NO: 119), PTPLB-001 (SEQ ID NO: 120), HDAC5-001 (SEQ ID NO: 121), VPS13B-002 (SEQ ID NO: 122), ZNF318-001 (SEQ ID NO: 123), CCDC51-001 (SEQ ID NO: 124) hoặc IFIT1-001 (SEQ ID NO: 125) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8 $^{+}$ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8 $^{+}$ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được tải được dùng làm đối chứng. Các người cho khác nhau được phân tích, IFN-046 và IFN-041.

Fig.14 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8 $^{+}$ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R17P2B6 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc peptit tương tự nhưng không liên quan TMED9-001 (SEQ ID NO: 116), CAT-001 (SEQ ID NO: 117), DDX60L-001 (SEQ ID NO: 118), LRRC70-001 (SEQ ID NO: 119), PTPLB-001 (SEQ ID NO: 120), HDAC5-001 (SEQ ID NO: 121), VPS13B-002 (SEQ ID NO: 122), ZNF318-001 (SEQ ID NO: 123), CCDC51-001 (SEQ ID NO: 124) hoặc IFIT1-001 (SEQ ID NO: 125) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8 $^{+}$ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các tế bào T CD8 $^{+}$ đã được gây xung điện với ARN một mình hoặc khi ủ đồng thời với các tế bào đích không được tải được dùng làm đối chứng. Các người cho khác nhau được phân tích, IFN-040 và IFN-041.

Fig.15 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8 $^{+}$ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R11P3D3 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) với nồng độ tải peptit khác nhau nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 10pM. Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8 $^{+}$ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các người cho khác nhau được phân tích, TCRA-0003 và TCRA-0017.

Fig.16 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8 $^{+}$ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R16P1C10 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với

các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) với nồng độ tải peptit khác nhau nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 10pM. Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các người cho khác nhau được phân tích, TCRA-0003 và TCRA-0017.

Fig.17 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R16P1E8 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) với nồng độ tải peptit khác nhau nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 10pM. Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các người cho khác nhau được phân tích, TCRA-0003 và TCRA-0017.

Fig.18 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R17P1D7 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) với nồng độ tải peptit khác nhau nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 10pM. Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các người cho khác nhau được phân tích, TCRA-0003 và TCRA-0017.

Fig.19 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R17P1G3 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) với nồng độ tải peptit khác nhau nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 10pM. Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các người cho khác nhau được phân tích, TCRA-0003 và TCRA-0017.

Fig.20 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R17P2B6 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) với nồng độ tải peptit khác nhau nằm trong khoảng từ 10 μ M đến 10pM. Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau. Các người cho khác nhau được phân tích, TCRA-0003 và TCRA-0017.

Fig.21 thể hiện sự nhậm tetrame HLA-A*02/PRAME-004 hoặc tetrame HLA-A*02/NYESO1-001 tương ứng của các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN chuỗi alpha và beta của TCR R16P1C10 (Bảng 1). Các tế bào T CD8+ được gây xung điện với ARN của TCR 1G4 (SEQ ID: 85-96) gắn kết đặc hiệu với

phức hợp HLA-A*02/NYESO1-001 và các tế bào T CD8+ được gây xung điện giả dùng làm đối chứng.

Fig.22 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được tải nạp lentivirut với TCR R11P3D3 (Bảng 1) (D103805 và D191451) hoặc các tế bào không được tải nạp (D103805 NT và D191451 NT) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) với nồng độ 100nM hoặc peptit tương tự (giống với PRAME-004 ở các vị trí 3, 5, 6 và 7) nhưng không liên quan ACPL-001 (SEQ ID NO: 139), HSPB3-001 (SEQ ID NO: 140), UNC7-001 (SEQ ID NO: 141), SCYL2-001 (SEQ ID NO: 142), RPS2P8-001 (SEQ ID NO: 143), PCNXL3-003 (SEQ ID NO: 144), AQP6-001 (SEQ ID NO: 145), PCNX-001 (SEQ ID NO: 146), AQP6-002 (SEQ ID NO: 147) TRGV10-001 (SEQ ID NO: 148), NECAP1-001 (SEQ ID NO: 149) hoặc FBXW2-001 (SEQ ID NO: 150) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau, D103805 và D191451.

Fig.23 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được tải nạp lentivirut với TCR R11P3D3 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải 100nM peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc peptit tương tự (giống với PRAME-004 ở các vị trí 3, 5, 6 và 7) nhưng không liên quan (SEQ ID NO: 151-195) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau, TCRA-0087 và TCRA-0088.

Fig.24 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được tải nạp lentivirut với TCR R11P3D3 (Bảng 1) (D103805 và D191451) hoặc các tế bào không được tải nạp (D103805 NT và D191451 NT) sau khi ủ đồng thời với các tế bào sơ cấp khác nhau (HCASMC (tế bào cơ trơn động mạch vành), HTSMC (tế bào cơ trơn khí quản), HRCEpC (tế bào biểu mô vòm họng), HCM (tế bào cơ tim), HCMEC (tế bào nội mô vi mạch tim), HSAEpC (tế bào biểu mô đường dẫn khí nhỏ), HCF (nguyên bào sợi tim)) và các loại tế bào có nguồn gốc từ iPSC (HN (tế bào thần kinh), iHCM (tế bào cơ tim), HH (tế bào gan), HA (tế bào hình sao)). Các dòng tế bào khối u UACC-257 (PRAME-004 ở mức cao), Hs695T (PRAME-004 ở mức trung bình), U266B1 (PRAME-004 ở mức rất thấp) và MCF-7 (không

có PRAME-004) thể hiện các lượng khác nhau của PRAME-004 trên mỗi tế bào. Các tế bào T một mình được dùng làm đối chứng. Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8 $^{+}$ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau, D103805 và D191451.

Fig.25 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8 $^{+}$ được tải nạp lentivirus với TCR R11P3D3 (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào sơ cấp khác nhau (NHEK (tế bào keratin biểu bì), HBEpC (tế bào biểu mô phế quản), HDMEC (tế bào biểu mô vi mạch da), HCAEC (tế bào biểu mô động mạch vành), HAOEC (tế bào biểu mô động mạch chủ), HPASMC (tế bào cơ trơn động mạch phổi), HAOsMC (tế bào cơ trơn động mạch chủ), HPF (nguyên bào sợi phổi), SkMC (tế bào cơ xương), HOB (nguyên bào xương), HCH (tế bào sụn), HWP (tiền tế bào mỡ màu trắng), hMSC-BM (tế bào gốc trung mô), NHDF (nguyên bào sợi da). Các dòng tế bào khối u UACC-257 (PRAME-004 ở mức cao), Hs695T (PRAME-004 ở mức trung bình), U266B1 (PRAME-004 ở mức rất thấp) và MCF-7 (không có PRAME-004) thể hiện số lượng bản sao khác nhau của PRAME-004 trên mỗi tế bào. Các tế bào T một mình được dùng làm đối chứng. Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8 $^{+}$ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau, TCRA-0084 và TCRA-0085.

Fig.26 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8 $^{+}$ được tải nạp lentivirus với TCR R11P3D3_KE tăng cường (Bảng 1) (D103805 và D191451) hoặc các tế bào không được tải nạp (D103805 NT và D191451 NT) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) với nồng độ 100nM peptit hoặc peptit tương tự (giống với PRAME-004 ở các vị trí 3, 5, 6 và 7) nhưng không liên quan ACPL-001 (SEQ ID NO: 139), HSPB3-001 (SEQ ID NO: 140), UNC7-001 (SEQ ID NO: 141), SCYL2-001 (SEQ ID NO: 142), RPS2P8-001 (SEQ ID NO: 143), PCNXL3-003 (SEQ ID NO: 144), AQP6-001 (SEQ ID NO: 145), PCNX-001 (SEQ ID NO: 146), AQP6-002 (SEQ ID NO: 147), TRGV10-001 (SEQ ID NO: 148), NECAP1-001 (SEQ ID NO: 149) hoặc FBXW2-001 (SEQ ID NO: 150) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8 $^{+}$ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau, D103805 và D191451.

Fig.27 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được tải nạp lentivirut với TCR R11P3D3_KE tăng cường (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải 100nM peptit PRAME-004 (SEQ ID NO: 97) hoặc peptit tương tự (giống với PRAME-004 ở các vị trí 3, 5, 6 và 7) nhưng không liên quan (SEQ ID NO: 151-195) hoặc peptit đối chứng NYESO1-001 (SEQ ID NO: 126). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau, TCRA-0087 và TCRA-0088.

Fig.28 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được tải nạp lentivirut với TCR R11P3D3_KE tăng cường (Bảng 1) (D103805 và D191451) hoặc các tế bào không được tải nạp (D103805 NT và D191451 NT) sau khi ủ đồng thời với các tế bào sơ cấp khác nhau (HCASMC (tế bào cơ trơn động mạch vành), HTSMC (tế bào cơ trơn khí quản), HRCEpC (tế bào biểu mô vòm họng), HCM (tế bào cơ tim), HCMEC (tế bào nội mô vi mạch tim), HSAEpC (tế bào biểu mô đường dẫn khí nhỏ), HCF (nguyên bào sợi tim)) và các loại tế bào có nguồn gốc từ iPSC (HN (tế bào thần kinh), iHCM (tế bào cơ tim), HH (tế bào gan), HA (tế bào hình sao)). Các dòng tế bào khối u UACC-257 (PRAME-004 ở mức cao), Hs695T (PRAME-004 ở mức trung bình), U266B1 (PRAME-004 ở mức rất thấp) và MCF-7 (không có mặt PRAME-004) thể hiện các lượng khác nhau của PRAME-004 trên mỗi tế bào. Các tế bào T một mình được dùng làm đối chứng. Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8+ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau, D103805 và D191451.

Fig.29 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8+ được tải nạp lentivirut với TCR R11P3D3_KE tăng cường (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào sơ cấp khác nhau (NHEK (tế bào keratin biểu bì), HBEpC (tế bào biểu mô phế quản), HDMEC (tế bào biểu mô vi mạch da), HCAEC (tế bào biểu mô động mạch vành), HAOEC (tế bào biểu mô động mạch chủ), HPASMC (tế bào cơ trơn động mạch phổi), HAOsMC (tế bào cơ trơn động mạch chủ), HPF (nguyên bào sợi phổi), SkMC (tế bào cơ xương), HOB (nguyên bào xương), HCH (tế bào sụn), HWP (tiền tế bào mỡ màu trắng), hMSC-BM (tế bào gốc trung mô), NHDF (nguyên bào sợi da). Các dòng tế bào khối u UACC-257 (PRAME-004 ở mức cao), Hs695T (PRAME-004 ở mức trung bình), U266B1 (PRAME-004 ở mức rất thấp) và MCF-7 (không có mặt PRAME-004) thể hiện số lượng bản sao khác nhau

của PRAME-004 trên mỗi tế bào. Các tế bào T một mình được dùng làm đối chứng. Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8 $^{+}$ có nguồn gốc từ hai người cho khỏe mạnh khác nhau, TCRA-0084 và TCRA-0085.

Fig.30 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8 $^{+}$ được tải nạp lentivirus với TCR R11P3D3 hoặc TCR R11P3D3_KE tăng cường (Bảng 1) hoặc các tế bào không được tải nạp sau khi ủ đồng thời với các dòng tế bào khối u UACC-257 (PRAME-004 ở mức cao), Hs695T (PRAME-004 ở mức trung bình), U266B1 (PRAME-004 ở mức rất thấp) và MCF-7 (không có mặt PRAME-004) thể hiện các lượng khác nhau của PRAME-004 trên mỗi tế bào. Các tế bào T một mình được dùng làm đối chứng. Sự giải phóng IFN γ của cả hai thụ thể TCR có tương quan với sự trình diện PRAME-004 và R11P3D3_KE gây ra sự đáp ứng ở mức cao hơn so với R11P3D3.

Fig.31 thể hiện sự giải phóng IFN γ từ các tế bào T CD8 $^{+}$ được tải nạp lentivirus với TCR R11P3D3_KE tăng cường (Bảng 1) sau khi ủ đồng thời với các tế bào đích T2 được tải các biến thể thay thế alanin PRAME-004 khác nhau ở các vị trí từ 1 đến 9 (A1-A9) của trình tự SEQ ID NO: 97 (SEQ ID NO: 98-106). Thu được số liệu về sự giải phóng IFN γ với các tế bào T CD8 $^{+}$ có nguồn gốc từ ba người cho khỏe mạnh khác nhau.

Fig.32 thể hiện kết quả thử nghiệm đánh hóa hoạt tính làm tiêu tế bào của các tế bào T được tải nạp lentivirus biểu hiện TCR R11P3D3 hoặc TCR R11P3D3_KE tăng cường đối với các tế bào khối u PRAME-004 $^{+}$. Mức độ đáp ứng gây độc tế bào của các tế bào T không được tải nạp (NT) và được tải nạp R11P3D3 và R11P3D3_KE được xác định đối với các tế bào khối u A-375 (PRAME-004 ở mức thấp) hoặc U2OS (PRAME-004 ở mức cao). Các thử nghiệm được thực hiện theo thử nghiệm về tính gây độc tế bào trên cơ sở kính hiển vi huỳnh quang trong 72 giờ. Các kết quả được thể hiện theo sự phát triển của khối u gấp, tính theo số lần, theo thời gian.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “mức độ giống” hoặc tỷ lệ % “tính đồng nhất”, khi được sử dụng trong phần bất kỳ ở đây trong ngữ cảnh của hai hoặc nhiều trình tự axit nucleic hoặc protein/polypeptit, để chỉ hai hoặc nhiều

trình tự hoặc trình tự nhỏ giống nhau hoặc có (hoặc có ít nhất) tỷ lệ % được cụ thể hóa của các gốc axit amin hoặc nucleotit là giống nhau (nghĩa là có tính đồng nhất bằng, hoặc ít nhất bằng khoảng 60%, tốt hơn là có tính đồng nhất bằng, hoặc ít nhất bằng 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93% hoặc 94%, và tốt hơn nữa là có tính đồng nhất bằng, hoặc ít nhất bằng khoảng 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc cao hơn so với vùng được cụ thể hóa –tốt hơn là trong các trình tự có chiều dài đầy đủ của chúng, khi được so sánh và đóng thẳng hàng về mức độ tương ứng tối đa trong cửa sổ so sánh hoặc vùng được chọn) khi được xác định bằng cách sử dụng các thuật toán so sánh trình tự, hoặc bằng cách đóng thẳng hàng thủ công và đánh giá bằng mắt thường (ví dụ, xem website NCBI). Theo phương án cụ thể, ví dụ, khi so sánh trình tự protein hoặc axit nucleic của cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế với protein/gen khác, tính đồng nhất theo tỷ lệ % có thể được xác định bằng phương pháp tra cứu Blast được hỗ trợ ở website NCBI; cụ thể là đối với tính đồng nhất của axit amin, bằng cách sử dụng thuật toán BLASTP với các thông số sau đây: Ngưỡng dự kiến 10; Cỡ chữ: 6; Ma trận: BLOSUM62; Điểm số khoảng trống: Khoảng trống tồn tại: 11, Khoảng trống mở rộng: 1; Ngưỡng từ lân cận: 11; Sự điều chỉnh thành phần: Điều chỉnh ma trận điểm số thành phần có điều kiện.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, cần hiểu rằng các phương án bất kỳ đề cập đến thuật ngữ “chứa” một số dấu hiệu của sáng chế, sẽ được hiểu là bao gồm cả sự mô tả giới hạn hơn “gồm” hoặc “chủ yếu gồm” các dấu hiệu rất giống nhau của sáng chế theo một số phương án được ưu tiên.

Theo phương án bổ sung hoặc thay thế khác, cấu trúc nhận biết kháng nguyên có thể còn chứa trình tự vùng CDR1 và/hoặc CDR2, hoặc tốt hơn nữa là CDR2bis. Trong miền biến đổi, vùng CDR1 và CDR2 hoặc CDR2bis, được tìm thấy trong vùng biến đổi (V) của chuỗi polypeptit, và vùng CDR3 bao gồm một số vùng V, tất cả các vùng đa dạng (D) và vùng nối (J). CDR3 là vùng biến đổi nhất và là vùng CDR chính chịu trách nhiệm nhận biết đặc hiệu và chọn lọc kháng nguyên. Các trình tự vùng CDR1, CDR2 và CDR2bis có thể được chọn từ trình tự vùng CDR của alen chuỗi biến đổi của người.

Thụ thể TCR heterodime alpha-beta tự nhiên có chuỗi alpha và chuỗi beta. Mỗi chuỗi này chứa vùng biến đổi, vùng nối và vùng ổn định, và chuỗi beta cũng

thường chứa vùng đa dạng ngăn giữa vùng biến đổi và vùng nối, nhưng vùng đa dạng này thường được cho là một phần của vùng nối. Mỗi vùng biến đổi chứa ba vùng CDR (vùng quyết định tính bổ trợ) được gắn trong trình tự khung, một vùng là vùng siêu biến được gọi là CDR3. Có một vài loại vùng biến đổi của chuỗi alpha ($V\alpha$) và một vài loại vùng biến đổi của chuỗi beta ($V\beta$) khác biệt bởi khung của chúng, các trình tự của vùng CDR1 và CDR2, và khác biệt bởi trình tự vùng CDR3 được xác định một phần. Các loại vùng $V\alpha$ được gọi theo số TRAV đặc biệt trong danh pháp IMGT, các loại vùng $V\beta$ được gọi theo số TRBV đặc biệt. Thông tin thêm về kháng thể globulin miễn dịch và gen TCR, xem tài liệu: the international ImMunoGeneTics information system®, Lefranc M-P et al (Nucleic Acids Res. 2015 Jan; 43 (Databasea issue):D413-22; và <http://www.imgt.org/>).

Do đó, theo một phương án bổ sung hoặc thay thế, cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế chứa các trình tự vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 trong tổ hợp được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây, bảng này thể hiện alen của chuỗi biến đổi tương ứng cùng với trình tự vùng CDR3. Do đó, được ưu tiên là các cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế chứa ít nhất một, tốt hơn là toàn bộ bốn trình tự vùng CDR là CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3. Tốt hơn nếu cấu trúc nhận biết kháng nguyên của sáng chế chứa các vùng CDR1, CDR2bis và CDR3 tương ứng của một vùng biến đổi TCR theo sáng chế được bộc lộ riêng biệt ở đây (xem Bảng 1 dưới đây và phần ví dụ).

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tính đặc hiệu” hoặc “tính đặc hiệu kháng nguyên” hoặc “đặc hiệu với” kháng nguyên cho trước có nghĩa là cấu trúc nhận biết kháng nguyên này có thể gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên nêu trên, tốt hơn nếu là kháng nguyên TAA, tốt hơn nữa là với ái lực cao, khi kháng nguyên nêu trên được trình diện bởi HLA, tốt hơn là được trình diện bởi HLA A2. Ví dụ, thụ thể TCR, dưới dạng cấu trúc nhận biết kháng nguyên, có thể được cho là có “tính đặc hiệu kháng nguyên” đối với TAA, nếu các tế bào T biểu hiện thụ thể TCR và được cho tiếp xúc với HLA trình diện TAA tiết ra interferon γ (IFN- γ) với lượng ít nhất khoảng 200 pg/ml hoặc nhiều hơn (ví dụ, 250 pg/ml hoặc nhiều hơn, 300 pg/ml hoặc nhiều hơn, 400 pg/ml hoặc nhiều hơn, 500 pg/ml hoặc nhiều hơn, 600 pg/ml hoặc nhiều hơn, 700 pg/ml hoặc nhiều hơn, 1000 pg/ml hoặc nhiều hơn, 2000 pg/ml hoặc nhiều hơn, 2500 pg/ml hoặc nhiều hơn, 5000 pg/ml hoặc nhiều hơn) khi đồng nuôi

cấy với các tế bào đích được gây xung bằng kháng nguyên TAA với nồng độ thấp, như các epitop hoặc kháng nguyên TAA được đề xuất dưới đây (ví dụ, khoảng 10-11 mol/l, 10-10 mol/l, 10-9 mol/l, 10-8 mol/l, 10-7 mol/l, 10-6 mol/l, 10-5 mol/l). Theo cách khác hoặc ngoài ra, thụ thể TCR có thể được cho là có “tính đặc hiệu kháng nguyên” đối với TAA, nếu các tế bào T biểu hiện TCR tiết ra IFN- γ với lượng nhiều hơn ít nhất hai lần so với mức nền không được tải nạp của IFN- γ khi đồng nuôi cấy với các tế bào đích được gây xung bằng kháng nguyên TAA với nồng độ thấp. Thuật ngữ “tính đặc hiệu” như được mô tả trên đây có thể được phân tích – ví dụ – bằng thử nghiệm ELISA.

Theo một phương án khác hoặc bổ sung của sáng chế, cấu trúc nhận biết kháng nguyên gắn kết chọn lọc với peptit kháng nguyên có nguồn gốc từ TAA; tốt hơn là trong đó peptit kháng nguyên TAA là epitop protein hoặc peptit có trình tự axit amin được thể hiện trong các trình tự SEQ ID NO: 97 - 115, tốt nhất nếu là trình tự SEQ ID NO: 97, hoặc biến thể của nó, trong đó biến thể này là sự khuyết đoạn, bổ sung, chèn đoạn hoặc thay thế của không nhiều hơn ba axit amin, tốt hơn là hai và tốt nhất là không nhiều hơn một vị trí axit amin.

Thuật ngữ “tính chọn lọc” hoặc “sự nhận biết/gắn kết chọn lọc” cần được hiểu là để chỉ đặc tính của cấu trúc nhận biết kháng nguyên, như thụ thể TCR hoặc kháng thể, để nhận biết hoặc gắn kết chọn lọc tốt hơn là với chỉ một epitop cụ thể và tốt hơn là không có hoặc gần như không có khả năng phản ứng chéo với epitop khác. Tốt hơn nếu thuật ngữ “tính chọn lọc” hoặc “sự nhận biết/gắn kết chọn lọc” có nghĩa là cấu trúc nhận biết kháng nguyên (ví dụ, TCR) nhận biết hoặc gắn kết chọn lọc tốt hơn là với chỉ một epitop cụ thể và tốt hơn là không có hoặc gần như không có khả năng phản ứng chéo với epitop khác, trong đó epitop này là duy nhất đối với một protein, sao cho cấu trúc nhận biết kháng nguyên không có hoặc gần như không có khả năng phản ứng chéo với epitop khác và protein khác.

Tốt hơn nếu cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế được chọn từ kháng thể, hoặc dẫn xuất hoặc mảnh của nó, hoặc thụ thể tế bào T (TCR), hoặc dẫn xuất hoặc mảnh của nó. Tốt hơn nếu dẫn xuất hoặc mảnh của kháng thể hoặc TCR theo sáng chế sẽ duy trì khả năng gắn kết/nhận biết kháng nguyên của phân tử gốc, cụ thể là tính đặc hiệu và/hoặc tính chọn lọc của nó như được giải thích trên đây.

Chức năng gắn kết này có thể được duy trì bởi sự có mặt của vùng CDR3 như được xác định ở đây.

Theo một phương án của sáng chế, thụ thể TCR theo sáng chế có thể nhận biết các kháng nguyên TAA theo cách phụ thuộc phức hợp tương thích mô chính (MHC) nhóm I. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "cách phụ thuộc MHC nhóm I có nghĩa là TCR tạo ra đáp ứng miễn dịch khi gắn kết với các kháng nguyên TAA trong ngữ cảnh của phân tử MHC nhóm I. Phân tử MHC nhóm I có thể là phân tử MHC nhóm I bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, các phân tử HLA-A. Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, phân tử MHC nhóm I là phân tử HLA-A2.

Sáng chế đề xuất cả cấu trúc nhận biết kháng nguyên chuỗi đơn và cấu trúc nhận biết chuỗi kép.

Theo một phương án, miền biến đổi alpha của TCR có ít nhất một đột biến so với miền alpha của TCR được thể hiện trong Bảng 1; và/hoặc miền biến đổi beta của TCR có ít nhất một đột biến so với miền alpha của TCR được thể hiện trong Bảng 1. Theo một phương án, thụ thể TCR chứa ít nhất một đột biến trong miền biến đổi alpha của TCR và/hoặc miền biến đổi beta của TCR có ái lực gắn kết đối với, và/hoặc thời gian bán hủy gắn kết đối với, phức hợp phân tử TAA-peptit HLA, ít nhất là gấp đôi so với TCR chứa miền alpha của TCR không được đột biến và/hoặc miền biến đổi beta của TCR không được đột biến.

Các chuỗi alpha của TCR theo sáng chế có thể còn chứa miền xuyên màng alpha của TCR và/hoặc miền nội bào alpha của TCR. Các chuỗi beta của TCR theo sáng chế có thể còn chứa miền xuyên màng beta của TCR và/hoặc miền nội bào beta của TCR.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến thụ thể TCR làm cấu trúc nhận biết kháng nguyên, hoặc mảnh hoặc dẫn xuất của nó. Tốt hơn nếu TCR là của người, TCR này cần được hiểu là được tạo ra từ locut TCR của người và do đó chứa các trình tự TCR của người. Hơn nữa, TCR theo sáng chế có thể khác biệt ở chỗ, TCR này có nguồn gốc từ người và nhận biết đặc hiệu kháng nguyên TAA của sáng chế.

Ngoài ra hoặc theo cách khác, theo phương án khác, sáng chế đề xuất cấu trúc nhận biết kháng nguyên đã mô tả trên đây, cấu trúc này tạo ra đáp ứng miễn dịch, tốt

hơn là trong đó đáp ứng miễn dịch này được đặc trưng bởi sự tăng nồng độ interferon (IFN) γ .

Các thụ thể TCR theo sáng chế có thể được tạo ra dưới dạng cấu trúc chuỗi đơn α hoặc β , hoặc γ và δ , các phân tử, hoặc theo cách khác dưới dạng cấu trúc chuỗi kép gồm cả chuỗi α và β , hoặc chuỗi γ và δ .

Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế có thể chứa chuỗi α hoặc γ của thụ thể TCR; và/hoặc chuỗi β hoặc δ của thụ thể TCR; trong đó chuỗi α hoặc γ của thụ thể TCR chứa vùng CDR3 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 3, 15, 27, 39, 51, 63, 75, và 129 và/hoặc trong đó chuỗi β hoặc δ của thụ thể TCR chứa vùng CDR3 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, và 135.

Tốt nhất là theo một số phương án bổ sung, trong đó sáng chế đề cập đến cấu trúc nhận biết kháng nguyên chứa một, hai, ba vùng bất kỳ hoặc tất cả các vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 của các chuỗi TCR được bộc lộ ở đây (xem Bảng 1), các cấu trúc nhận biết kháng nguyên này có thể được ưu tiên, chứa trình tự CDR tương ứng theo sáng chế với không nhiều hơn ba, hai và tốt hơn là chỉ một, gốc axit amin được cải biến. Gốc axit amin được cải biến có thể được chọn từ sự chèn đoạn, sự khuyết đoạn hoặc thay thế axit amin. Được ưu tiên nhất là ba, hai, tốt hơn là chỉ một gốc axit amin được cải biến là gốc axit amin đầu tiên hoặc cuối cùng của trình tự CDR tương ứng. Nếu sự cải biến là sự thay thế, thì theo một số phương án sự thay thế được ưu tiên là sự thay thế axit amin bảo toàn.

Nếu cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế gồm ít nhất hai chuỗi axit amin, như TCR chuỗi kép, hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, cấu trúc nhận biết kháng nguyên này có thể chứa trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 3 trong chuỗi polypeptit thứ nhất, và trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 9 trong chuỗi polypeptit thứ hai; hoặc trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 15 trong chuỗi polypeptit thứ nhất, và trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 21 trong chuỗi polypeptit thứ hai; hoặc trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 27 trong chuỗi polypeptit thứ nhất, và trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 33 trong chuỗi polypeptit thứ hai; hoặc trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 39 trong chuỗi polypeptit thứ nhất, và trình tự axit amin theo SEQ

ID NO: 45 trong chuỗi polypeptit thứ hai; hoặc trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 51 trong chuỗi polypeptit thứ nhất, và trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 57 trong chuỗi polypeptit thứ hai; hoặc trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 63 trong chuỗi polypeptit thứ nhất, và trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 69 trong chuỗi polypeptit thứ hai; hoặc trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 75 trong chuỗi polypeptit thứ nhất, và trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 81 trong chuỗi polypeptit thứ hai; hoặc trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 129 trong chuỗi polypeptit thứ nhất, và trình tự axit amin theo SEQ ID NO: 135 trong chuỗi polypeptit thứ hai. TCR bất kỳ trong số TCR chuỗi kép nêu trên, hoặc các mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, là TCR được ưu tiên theo sáng chế. Theo một số phương án, vùng CDR3 của TCR chuỗi kép theo sáng chế có thể được đột biến. Tốt hơn nếu sự đột biến của các trình tự vùng CDR3 như được đề xuất trên đây bao gồm sự thay thế, sự khuyết đoạn, sự bổ sung hoặc sự chèn đoạn của không nhiều hơn ba, tốt hơn là không nhiều hơn hai, và tốt nhất là không nhiều hơn một gốc axit amin. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có thể là chuỗi α hoặc γ của TCR, và chuỗi polypeptit thứ hai có thể là chuỗi β hoặc δ của TCR. Được ưu tiên là tổ hợp của TCR $\alpha\beta$ hoặc $\gamma\delta$.

Theo một số phương án, TCR, hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, gồm chuỗi α của TCR và chuỗi β của TCR, hoặc chuỗi γ và δ của TCR. TCR chuỗi kép này chứa trong mỗi vùng biến đổi của chuỗi, và mỗi vùng biến đổi này chứa một trình tự của vùng CDR1, một trình tự của vùng CDR2, và tốt hơn nữa là một trình tự của vùng CDR2bis, và một trình tự của vùng CDR3. Các thụ thể TCR chứa trình tự của các vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 như được chứa trong trình tự axit amin của chuỗi biến đổi nêu trong các trình tự SEQ ID NO: 4 và 10; hoặc 16 và 22; hoặc 28 và 34; hoặc 40 và 46; hoặc 52 và 58; hoặc 64 và 70; hoặc 76 và 82; hoặc 130 và 136.

Một số phương án của sáng chế đề cập đến TCR, hoặc mảnh của nó, gồm chuỗi α của TCR và chuỗi β của TCR, trong đó TCR này chứa trình tự vùng biến đổi có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc tốt hơn là 100% với trình tự axit amin được chọn từ chuỗi α và β theo các trình tự SEQ ID NO: 4 và 10; hoặc 16 và 22; hoặc 28 và 34; hoặc 40 và 46; hoặc 52 và 58; hoặc 64 và 70; hoặc 76 và 82; hoặc 130 và 136.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên, sáng chế đề cập đến thụ thể TCR được cải biến, được ký hiệu là R11P3D3_KE, gồm chuỗi α của TCR và chuỗi β của TCR, trong đó thụ thể TCR này chứa trình tự vùng biến đổi có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc tốt hơn là 100% với trình tự axit amin được chọn từ chuỗi α và β theo các trình tự SEQ ID NO: 132 và 138. Thụ thể này có tính chức năng được cải thiện bất ngờ về sự nhận biết tế bào khối u khi so sánh với thụ thể gốc của nó, được ký hiệu ở đây dưới dạng R11P3D3.

Các thụ thể TCR theo sáng chế có thể còn chứa vùng ổn định có nguồn gốc từ các loài thích hợp bất kỳ, như động vật có vú bất kỳ, ví dụ, người, chuột, khỉ, thỏ, lừa, hoặc chuột nhắt. Theo một phương án theo sáng chế, các thụ thể TCR theo sáng chế còn chứa vùng ổn định của người. Theo một số phương án được ưu tiên, vùng ổn định của thụ thể TCR theo sáng chế có thể được cải biến một chút, ví dụ, bằng cách đưa các trình tự khác loại vào, tốt hơn là các trình tự của chuột, để có thể làm tăng mức độ biểu hiện và tính ổn định của TCR. Theo một số phương án được ưu tiên, vùng biến đổi của thụ thể TCR theo sáng chế có thể được cải biến một chút, ví dụ, bằng cách đưa các đột biến điểm đơn vào để tối ưu hóa tính ổn định của TCR và/hoặc làm gia tăng sự ghép đôi của chuỗi TCR.

Một số phương án của sáng chế đề cập đến TCR, hoặc mảnh của nó, gồm chuỗi α của TCR và chuỗi β của TCR, trong đó thụ thể TCR nêu trên chứa vùng ổn định có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc tốt hơn là 100% với trình tự axit amin được chọn từ trình tự của chuỗi α và β theo SEQ ID NO: 5 và 11; hoặc 17 và 23; hoặc 29 và 35; hoặc 41 và 47; hoặc 53 và 59; hoặc 65 và 71; hoặc 77 và 83; hoặc 131 và 137.

Chuỗi α hoặc γ của TCR theo sáng chế có thể còn chứa vùng CDR1 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, và 127; và/hoặc vùng CDR2 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 2, 14, 26, 38, 50, 62, 74, và 128; và/hoặc tốt hơn nữa nếu vùng CDR2bis có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, và 204.

Theo sáng chế, chuỗi β hoặc δ của TCR có thể còn chứa vùng CDR1 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, và 133; và/hoặc vùng CDR2 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, và 134; và/hoặc tốt hơn nữa nếu vùng CDR2bis có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 8, 20, 32, 44, 56, 68, 80, và 134.

Theo phương án khác, cấu trúc nhận biết kháng nguyên có thể chứa mảnh gắn kết của TCR, và trong đó mảnh gắn kết này chứa các vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 trong một chuỗi, tùy ý được chọn từ trình tự của các vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 1, 2, 3, 196; hoặc 7, 8, 9; hoặc 13, 14, 15, 197; hoặc 19, 20, 21; hoặc 25, 26, 27, 198; hoặc 31, 32, 33; hoặc 37, 38, 39, 199; hoặc 43, 44, 45; hoặc 49, 50, 51, 200; hoặc 55, 56, 57; hoặc 61, 62, 63, 201; hoặc 67, 68, 69; hoặc 73, 74, 75, 202; hoặc 79, 80, 81; hoặc 127, 128, 129, 204; hoặc 133, 134, 135.

Theo các phương án khác của sáng chế, cấu trúc nhận biết kháng nguyên như được mô tả trong phần khác ở đây là thụ thể TCR, hoặc mảnh của nó, gồm ít nhất một trình tự chuỗi α của TCR và một trình tự chuỗi β của TCR, trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1 - 3 và 196, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 7 - 9; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 13 - 15 và 197, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 19 - 21; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25 - 27 và 198, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 31 - 33; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng CDR1, CDR2,

CDR2bis và CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37 - 39 và 199, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43 - 45; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 49 - 51 và 200, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 55 - 57; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 61 - 63 và 201, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 67 - 69; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 - 75 và 202, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 79 - 81; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127 - 129 và 204, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 133 - 135.

Theo các phương án khác theo sáng chế, cấu trúc nhận biết kháng nguyên như được mô tả trên đây là TCR, hoặc mảnh của nó, chứa ít nhất một trình tự chuỗi α của TCR và một trình tự chuỗi β của TCR, trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 4, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 10; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 16, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 22; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 28, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 34; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 40, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự miền biến đổi có trình tự axit

amin nêu trong SEQ ID No. 46; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 52, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 58; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 64, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 70; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 76, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 82; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 130, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 136.

Theo các phương án khác của sáng chế, cấu trúc nhận biết kháng nguyên như được mô tả trên đây là TCR, hoặc mảnh của nó, còn chứa vùng ổn định của TCR có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 5, 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 131, và 137, tốt hơn là trong đó thụ thể TCR gồm ít nhất một trình tự chuỗi α của TCR và một trình tự chuỗi β của TCR, trong đó trình tự chuỗi α của TCR chứa vùng ổn định có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 5, 17, 29, 41, 53, 65, 77, và 131; và trong đó trình tự chuỗi β của TCR chứa vùng ổn định có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 11, 23, 35, 47, 59, 71, 83, và 137.

Sáng chế còn đề xuất các cấu trúc nhận biết kháng nguyên như được mô tả trên đây chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 6, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 12. Sáng chế còn đề xuất TCR chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin

nêu trong SEQ ID No. 18, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 24. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các cấu trúc nhận biết kháng nguyên là TCR và chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 30, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 36. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các cấu trúc nhận biết kháng nguyên là TCR và chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 42, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 48. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các cấu trúc nhận biết kháng nguyên là TCR và chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 54, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 60. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các cấu trúc nhận biết kháng nguyên là TCR và chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 66, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 72. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các cấu trúc nhận biết kháng nguyên là TCR và chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 78, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 84. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các cấu trúc nhận biết kháng nguyên là TCR và chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 132, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất

50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 138.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chuột” hoặc “người”, khi đề cập đến cấu trúc nhận biết kháng nguyên, hoặc TCR, hoặc thành phần bất kỳ của TCR được mô tả ở đây (ví dụ, vùng quyết định tính hỗ trợ (CDR), vùng biến đổi, vùng ổn định, chuỗi α , và/hoặc chuỗi β), có nghĩa là TCR (hoặc thành phần của nó), có nguồn gốc từ locut TCR không được sắp xếp lại của chuột hoặc người tương ứng.

Theo một phương án theo sáng chế, sáng chế đề xuất TCR thể khảm, trong đó các chuỗi TCR chứa trình tự từ nhiều loài. Tốt hơn nếu TCR theo sáng chế có thể chứa chuỗi α bao gồm vùng biến đổi của người của chuỗi α và, ví dụ, vùng ổn định của chuột của chuỗi α của TCR của chuột.

Theo một phương án, TCR theo sáng chế là TCR của người bao gồm các vùng biến đổi của người theo các phương án trên đây và các vùng ổn định của người.

Theo một số phương án, cấu trúc nhận biết kháng nguyên được làm cho giống với của chuột hoặc được làm cho giống với của người. Các thuật ngữ này được sử dụng khi trình tự axit amin từ các loài ngoại lai được đưa vào cấu trúc theo sáng chế.

TCR theo sáng chế có thể được đề xuất dưới dạng TCR chuỗi đơn (single chain TCR: scTCR). scTCR theo sáng chế sẽ chứa, trong một chuỗi polypeptit, trình tự của chuỗi alpha một phần hoặc hoàn toàn và trình tự của chuỗi beta một phần hoặc hoàn toàn, tốt hơn là được liên kết bằng nhóm liên kết peptit. scTCR có thể chứa polypeptit của vùng biến đổi của chuỗi TCR thứ nhất (ví dụ, chuỗi alpha) và polypeptit của toàn bộ chuỗi TCR thứ hai (có chiều dài đầy đủ) (ví dụ, chuỗi beta), hoặc ngược lại. Hơn nữa, scTCR có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm liên kết để nối hai hoặc nhiều polypeptit với nhau. Nhóm liên kết này có thể là, chẳng hạn, peptit, để nối hai chuỗi đơn với nhau, như được mô tả ở đây. Sáng chế còn đề xuất scTCR được dung hợp với xytokin của người, như IL-2, IL-7 hoặc IL-15.

Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế cũng có thể được đề xuất ở dạng phức hợp multime, chứa ít nhất hai phân tử scTCR, trong đó mỗi phân tử scTCR này được dung hợp với ít nhất một gốc biotin, hoặc nhóm liên kết/phân tử liên kết qua lại khác, và trong đó các thụ thể scTCR này được liên kết qua lại nhờ sự tương tác biotin-streptavidin để cho phép tạo ra phức hợp multime nêu trên. Cũng có thể có các phương pháp tương tự đã biết trong lĩnh vực này để tạo ra TCR multime

và được bao gồm trong sáng chế này. Sáng chế còn đề xuất các phức hợp multimer bậc cao hơn, chứa nhiều hơn hai scTCR theo sáng chế.

Nhằm mục đích của sáng chế, TCR là gốc có ít nhất một miền biến đổi alpha hoặc gamma của TCR và/hoặc miền biến đổi beta hoặc delta của TCR. Nói chung, chúng chứa cả miền biến đổi alpha của TCR và miền biến đổi beta của TCR, theo cách khác, cả miền biến đổi gamma của TCR và miền biến đổi delta của TCR. Chúng có thể là heterodimer $\alpha\beta/\gamma\delta$ hoặc có thể ở dạng chuỗi đơn. Để sử dụng trong liệu pháp thích ứng, TCR heterodimer $\alpha\beta$ hoặc $\gamma\delta$ có thể được chuyển nhiễm, ví dụ, dưới dạng chuỗi có chiều dài đầy đủ có cả vùng chất tế bào và vùng xuyên màng. Nếu muốn, liên kết disulfua được đưa vào giữa các gốc của các miền ổn định tương ứng có thể có mặt.

Theo một phương án được ưu tiên, cấu trúc nhận biết kháng nguyên là TCR của người, hoặc mảnh hoặc dẫn xuất của nó. TCR của người hoặc mảnh hoặc dẫn xuất của nó là TCR, chứa trên 50% trình tự TCR của người tương ứng. Tốt hơn nếu chỉ một phần nhỏ của trình tự TCR có nguồn gốc nhân tạo hoặc có nguồn gốc từ các loài khác. Tuy nhiên, đã biết rằng TCR thể khảm, ví dụ, có nguồn gốc từ người với các trình tự của chuỗi trong các miền ổn định, là có lợi. Do đó, được đặc biệt ưu tiên là các TCR theo sáng chế, chứa các trình tự của chuỗi trong phần ngoại bào của các miền ổn định của chúng.

Do đó, cũng được ưu tiên là cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế có khả năng nhận biết kháng nguyên của nó theo cách phụ thuộc kháng nguyên bạch cầu của người (human leucocyte antigen: HLA), tốt hơn là theo cách phụ thuộc HLA-A02. Thuật ngữ “cách phụ thuộc HLA” trong ngữ cảnh của sáng chế có nghĩa là cấu trúc nhận biết kháng nguyên này gắn kết với kháng nguyên chỉ trong trường hợp peptit kháng nguyên được trình diện bởi HLA nêu trên.

Theo một phương án, tốt hơn nếu cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế gây đáp ứng miễn dịch, tốt hơn là trong đó đáp ứng miễn dịch này khác biệt bởi sự tăng nồng độ interferon (IFN) γ .

Sáng chế còn đề xuất polypeptit chứa phần chức năng của TCR bất kỳ trong số các TCR (hoặc các biến thể chức năng của nó) được mô tả ở đây, ví dụ, của TCR bất kỳ trong số các TCR được chọn từ R11P3D3, R16P1C10, R16P1E8, R17P1A9, R17P1D7, R17P1G3, R17P2B6 và R11P3D3_KE, như được thể hiện trong phần ví

dụ và Bảng 1. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “polypeptit” bao gồm các oligopeptit và để chỉ chuỗi đơn của các axit amin được liên kết bởi một hoặc nhiều liên kết peptit. Đối với các polypeptit theo sáng chế, phần chức năng có thể là phần bất kỳ chứa các axit amin kề nhau của TCR (hoặc biến thể chức năng của nó), mà nó là một phần, với điều kiện là phần chức năng này gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên TAA, tốt hơn là như được bộc lộ ở đây trong Bảng 2, và các peptit từ A1 đến A9 (SEQ ID NO: 97, và 98-106, và các peptit từ T1 đến T9 (SEQ ID NO: 107-115)). Thuật ngữ “phần chức năng” khi được sử dụng liên quan đến TCR (hoặc biến thể chức năng của nó) để chỉ phần hoặc mảnh bất kỳ của TCR (hoặc biến thể chức năng của nó) theo sáng chế, phần hoặc mảnh này vẫn duy trì hoạt tính sinh học của TCR (hoặc biến thể chức năng của nó), mà nó là một phần (TCR gốc hoặc biến thể chức năng gốc của nó). Các phần chức năng bao gồm, ví dụ, các phần chức năng của TCR (hoặc biến thể chức năng của nó) vẫn duy trì khả năng gắn kết đặc hiệu với kháng nguyên TAA (theo cách phụ thuộc HLA), hoặc phát hiện, điều trị, hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, với mức độ tương tự, mức độ tương đương, hoặc mức độ cao hơn, so với TCR gốc (hoặc biến thể chức năng của nó). Liên quan đến TCR gốc (hoặc biến thể chức năng của nó), phần chức năng có thể chứa, chẳng hạn, khoảng 10%, 25%, 30%, 50%, 68%, 80%, 90%, 95%, hoặc nhiều hơn, trình tự biến đổi của TCR gốc (hoặc biến thể chức năng của nó).

Phần chức năng có thể chứa các axit amin bổ sung ở đầu tận cùng amino hoặc carboxy của phần này, hoặc ở cả hai đầu, trong đó các axit amin bổ sung không được tìm thấy trong trình tự axit amin của TCR gốc hoặc biến thể chức năng của nó. Tốt hơn nếu các axit amin bổ sung không ảnh hưởng đến chức năng sinh học của phần chức năng, ví dụ, sự gắn kết đặc hiệu với các kháng nguyên TAA; và/hoặc có khả năng phát hiện bệnh ung thư, điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, v.v.. Tốt hơn nữa là các axit amin bổ sung làm gia tăng hoạt tính sinh học, khi so sánh với hoạt tính sinh học của TCR gốc hoặc biến thể chức năng của nó.

Polypeptit có thể chứa phần chức năng của một trong hai hoặc cả hai chuỗi α và β của các thụ thể TCR hoặc biến thể chức năng của chúng theo sáng chế, như phần chức năng chứa một hoặc nhiều vùng trong số vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và (tốt hơn là) CDR3 của (các) vùng biến đổi của chuỗi α và/hoặc chuỗi β của TCR hoặc biến thể chức năng của nó theo sáng chế. Theo một phương án của sáng chế,

polypeptit có thể chứa phần chức năng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 129, và 135 (CDR3 của các vùng biến đổi của TCR theo sáng chế), hoặc tổ hợp của chúng. Theo một phương án của sáng chế, polypeptit theo sáng chế có thể chứa, chẳng hạn, vùng biến đổi của TCR theo sáng chế hoặc biến thể chức năng của nó bao gồm tổ hợp của các vùng CDR đã nêu trên đây. Về điểm này, polypeptit có thể chứa trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 130, và 136 (các vùng biến đổi của chuỗi α hoặc β của TCR theo sáng chế).

Trong một số trường hợp, cấu trúc theo sáng chế có thể chứa một hoặc hai chuỗi polypeptit bao gồm trình tự theo trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 1 - 84 và 127 - 138 và 196 - 202 và 204 (các trình tự vùng CDR, vùng ổn định và vùng biến đổi và các trình tự có chiều dài đầy đủ), hoặc các mảnh chức năng của chúng, và còn chứa các trình tự axit amin khác, ví dụ, trình tự axit amin mã hóa globulin miễn dịch hoặc một phần của nó, thì protein theo sáng chế có thể là protein dung hợp. Về điểm này, sáng chế còn đề xuất protein dung hợp bao gồm ít nhất một trong số các polypeptit theo sáng chế được mô tả ở đây cùng với ít nhất một polypeptit khác. Polypeptit khác này có thể tồn tại dưới dạng polypeptit riêng biệt của protein dung hợp, hoặc có thể tồn tại dưới dạng polypeptit, polypeptit này được biểu hiện trong khung (nối tiếp) với một trong số các polypeptit theo sáng chế được mô tả ở đây. Polypeptit khác này có thể chứa phân tử peptit hoặc protein bất kỳ, hoặc một phần của nó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, globulin miễn dịch, CD3, CD4, CD8, phân tử MHC, phân tử CD1, ví dụ, CD1a, CD1b, CD1c, CD1d, v.v..

Protein dung hợp có thể chứa một hoặc nhiều bản sao của polypeptit theo sáng chế và/hoặc một hoặc nhiều bản sao của polypeptit khác. Chẳng hạn, protein dung hợp có thể chứa 1, 2, 3, 4, 5, hoặc nhiều hơn, bản sao của polypeptit theo sáng chế và/hoặc polypeptit khác. Các phương pháp thích hợp để tạo ra protein dung hợp là đã biết trong lĩnh vực này, và bao gồm, ví dụ, các phương pháp tái tổ hợp. Theo một số phương án của sáng chế, các thụ thể TCR (và các phần chức năng và biến thể chức năng của chúng), các polypeptit, và protein theo sáng chế có thể được biểu hiện dưới dạng protein đơn bao gồm peptit của nhóm liên kết để liên kết chuỗi α và chuỗi β , và liên kết chuỗi γ và chuỗi δ . Về điểm này, các thụ thể TCR (và các biến thể chức

năng và phần chức năng của chúng), các polypeptit, và protein theo sáng chế chứa trình tự axit amin của các vùng biến đổi của TCR theo sáng chế và có thể còn chứa peptit của nhóm liên kết. Có lợi nếu peptit của nhóm liên kết này có thể tạo điều kiện thuận lợi cho sự biểu hiện của TCR tái tổ hợp (bao gồm cả các phần chức năng và biến thể chức năng của chúng), polypeptit, và/hoặc protein trong tế bào chủ. Peptit của nhóm liên kết có thể chứa trình tự axit amin thích hợp bất kỳ. Các trình tự của nhóm liên kết đối với các cấu trúc của TCR chuỗi đơn là đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Cấu trúc chuỗi đơn này có thể còn chứa một, hoặc hai, trình tự miễn ổn định. Khi sự biểu hiện của cấu trúc bao gồm cả peptit của nhóm liên kết bởi tế bào chủ, peptit của nhóm liên kết cũng có thể được phân cắt để tạo thành chuỗi α và β riêng biệt, và chuỗi γ và δ riêng biệt.

Như đã nêu trên đây, chức năng gắn kết của TCR theo sáng chế có thể được tạo ra trong khung của kháng thể. Ví dụ, các trình tự CDR của TCR theo sáng chế, có thể bao gồm 3, 2 hoặc 1 gốc bổ sung trong khung ở đầu tận cùng N và/hoặc C, có thể được ghép trực tiếp vào trình tự chuỗi nặng/nhẹ biến đổi của kháng thể. Thuật ngữ “kháng thể” trong các dạng ngữ pháp khác nhau của nó được sử dụng ở đây để chỉ các phân tử globulin miễn dịch và các phân tử có hoạt tính miễn dịch của các phân tử globulin miễn dịch, nghĩa là các phân tử chứa vị trí gắn kết kháng nguyên hoặc paratop. Các phân tử này còn được gọi là “các mảnh gắn kết kháng nguyên” của phân tử globulin miễn dịch. Sáng chế còn đề cập đến kháng thể, hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, gắn kết đặc hiệu với các kháng nguyên được mô tả ở đây. Kháng thể này có thể là loại globulin miễn dịch bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Chẳng hạn, kháng thể này có thể là isotyp bất kỳ, ví dụ, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM, v.v.. Kháng thể này có thể là kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng. Kháng thể này có thể là kháng thể có trong tự nhiên, ví dụ, kháng thể được phân lập và/hoặc tinh chế từ động vật có vú, ví dụ, chuột, thỏ, dê, ngựa, gà, chuột đồng, người, v.v.. Theo cách khác, kháng thể này có thể là kháng thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, ví dụ, kháng thể được làm cho giống với của người hoặc kháng thể thể khảm. Kháng thể này có thể ở dạng monome hoặc polyme.

Thuật ngữ “kháng thể” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dạng được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền hoặc dạng được cải biến theo cách khác của globulin miễn dịch, như các kháng thể nội bào, kháng thể thể khảm, kháng thể của người có chiều

dài đầy đủ, các kháng thể được làm cho giống với của người (ví dụ, được tạo ra bằng cách “ghép CDR”), các mảnh kháng thể, và các kháng thể thể liên hợp khác loại (ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép, kháng thể hai mảnh, kháng thể ba mảnh, kháng thể bốn mảnh, v.v.). Thuật ngữ “kháng thể” bao gồm kháng thể hai mảnh-cys và kháng thể mảnh nhỏ. Do đó, mỗi phương án và tất cả các phương án được đề xuất ở đây liên quan đến “các kháng thể”, hoặc “cấu trúc tương tự kháng thể” cũng được dự định bao gồm cả các phương án về kháng thể đặc hiệu kép, kháng thể hai mảnh, các mảnh scFv, cấu trúc thụ thể kháng thể thể khả (chimeric antibody receptor: CAR), kháng thể hai mảnh và/hoặc kháng thể mảnh nhỏ, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác. Thuật ngữ “kháng thể” bao gồm polypeptit của họ globulin miễn dịch hoặc polypeptit chứa các mảnh của globulin miễn dịch không có khả năng liên kết cộng hóa trị theo cách đảo ngược, và gắn kết theo cách đặc hiệu với kháng nguyên tương ứng, tốt hơn là TAA theo sáng chế, như được bộc lộ ở đây. Đơn vị cấu trúc của kháng thể làm ví dụ chứa tetrame. Theo một số phương án, kháng thể có chiều dài đầy đủ có thể gồm hai cặp giống nhau của các chuỗi polypeptit, mỗi cặp có một chuỗi “nhẹ” và một chuỗi “nặng” (được liên kết qua liên kết disulfua). Cấu trúc và isotyp của kháng thể là đã được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (ví dụ, từ tài liệu: Janeway's Immunobiology, 9th edition, 2016).

Các gen globulin miễn dịch đã được nhận biết của động vật có vú bao gồm các gen của vùng ổn định kappa, lambda, alpha, gama, delta, epsilon, và mu, cũng như các gen của vô số vùng biến đổi globulin miễn dịch (thông tin thêm về các gen globulin miễn dịch, xem tài liệu: the international Im-MunoGeneTics information system®, Lefranc M-P et al, Nucleic acids Res. 2015 Jan;43(Database issue):D413-22; và <http://www.imgt.org/>). Đối với các chuỗi có chiều dài đầy đủ, các chuỗi nhẹ được phân loại thành chuỗi kappa hoặc lambda. Đối với các chuỗi có chiều dài đầy đủ, các chuỗi nặng được phân loại thành gama, mu, alpha, delta, hoặc epsilon, điều này lại xác định các nhóm globulin miễn dịch, IgG, IgM, IgA, IgD, và IgE, tương ứng. Đầu tận cùng N của mỗi chuỗi xác định vùng biến đổi của khoảng từ 100 đến 110 axit amin hoặc nhiều hơn chủ yếu chịu trách nhiệm về sự nhận biết kháng nguyên. Các thuật ngữ chuỗi nhẹ biến đổi (variable light chain: VL) và chuỗi nặng biến đổi (variable heavy chain: VH) để chỉ các vùng này của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng tương ứng. Khi được sử dụng trong sáng chế này, thuật ngữ “kháng thể” bao

gồm tất cả các phương án của kháng thể và các mảnh của chúng. Do đó, trong phạm vi của khái niệm này là các kháng thể có chiều dài đầy đủ, kháng thể thể khảm, kháng thể được làm cho giống với của người, các kháng thể chuỗi đơn (single chain antibodies: scFv), Fab, Fab', và các phiên bản multime của các mảnh này (ví dụ, F(ab')₂) với tính đặc hiệu gắn kết tương đương, gần như tương đương hoặc tương tự. Theo một số phương án, kháng thể gắn kết đặc hiệu với peptit TAA của sáng chế. Các cấu trúc nhận biết kháng nguyên được ưu tiên theo sáng chế bao gồm chuỗi nặng của kháng thể, tốt hơn là miền biến đổi của nó, hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể, tốt hơn là miền biến đổi của nó, hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Tương tự, các mảnh của vùng biến đổi được làm ổn định bằng liên kết disulfua (disulfide-stabilized variable region fragment: dsFv) có thể được tạo ra bằng công nghệ ADN tái tổ hợp, tuy nhiên, các mảnh kháng thể của sáng chế không chỉ giới hạn ở các loại mảnh kháng thể làm ví dụ này. Ngoài ra, kháng thể, hoặc phần gắn kết kháng nguyên của nó, có thể được cải biến để chứa nguyên tử đánh dấu có thể phát hiện, chẳng hạn như chất đồng vị phóng xạ, nhóm huỳnh quang (ví dụ, florescein isothiocyanat (FITC), phycoerythrin (PE)), enzym (ví dụ, phosphatase kiềm, peroxidaza của cây củ cải cay), và các hạt nguyên tố (ví dụ, các hạt vàng). Trong một số trường hợp, trình tự vùng CDR3 của TCR có thể được cải biến một chút, nhưng tốt hơn là được cải biến bởi không nhiều hơn 3 gốc axit amin, tốt hơn là chỉ hai và tốt nhất là chỉ một vị trí axit amin, khi so sánh với các trình tự vùng CDR3 được thể hiện trong các trình tự SEQ ID No: 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 129, và 135. Tốt hơn nếu các kháng thể chứa vùng CDR3, tốt hơn là tất cả các vùng CDR1, CDR2, CDR2bis và CDR3 trong tổ hợp như được thể hiện đối với TCR theo sáng chế trong Bảng 1, trong mỗi trường hợp độc lập, tùy ý, có không nhiều hơn ba hoặc hai, tốt hơn là một, sự thay thế, sự chèn đoạn và/hoặc sự khuyết đoạn axit amin so với các trình tự này.

Các phương pháp thích hợp để tạo ra kháng thể là đã biết trong lĩnh vực này. Chẳng hạn, các phương pháp tế bào lai chuẩn được mô tả trong tài liệu, ví dụ, Kohler and Milstein, Eur. J. Immunol, 5, 51 1-519 (1976), Harlow and Lane (eds.), Antibodies: A Laboratory Manual, CSH Press (1988), và C.A. Janeway et al. (eds.), Immunobiology, 8 Ed., Garland Publishing, New York, NY (2011)). Theo cách khác, các phương pháp khác, như phương pháp tế bào lai EBV (Haskard and Archer,

J. Immunol. Methods, 74(2), 361-67 (1984), và Roder et al, Methods Enzymol, 121, 140-67 (1986)), và các hệ biểu hiện vector thể thực khuẩn (ví dụ, xem tài liệu: Huse et al., Science, 246, 1275-81 (1989)) đã biết trong lĩnh vực này. Ngoài ra, các phương pháp tạo ra kháng thể trong các động vật không phải người đã được mô tả, ví dụ, trong các Bằng độc quyền sáng chế Mỹ US 5.545.806, 5.569.825, và 5.714.352, và công bố đơn đăng ký sáng chế Mỹ số US 2002/0197266.

Một số phương án của sáng chế còn đề cập đến các thụ thể TCR, hoặc các mảnh chức năng và polypeptit của chúng, là TCR hòa tan. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “thụ thể tế bào T hòa tan” để chỉ các biến thể heterodime bị cắt đứt của TCR tự nhiên, các biến thể này chứa phần ngoại bào chuỗi- α và chuỗi- β của TCR, ví dụ, được liên kết bằng liên kết disulfua, nhưng không có vùng xuyên màng và phần bào tan của protein tự nhiên. Các thuật ngữ “trình tự chuỗi α của thụ thể tế bào T hòa tan và trình tự chuỗi β của thụ thể tế bào T hòa tan” để chỉ các trình tự chuỗi- α và chuỗi- β của TCR không có vùng xuyên màng và phần bào tan. Trình tự (axit amin hoặc axit nucleic) của chuỗi- α và chuỗi- β của TCR hòa tan có thể giống với các trình tự tương ứng trong TCR tự nhiên hoặc có thể chứa các trình tự chuỗi- α và chuỗi- β của TCR hòa tan biến thể, khi so sánh với các trình tự TCR tự nhiên tương ứng. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thụ thể tế bào T hòa tan” bao gồm các thụ thể TCR hòa tan với các trình tự chuỗi- α và chuỗi- β của TCR hòa tan biến thể hoặc không phải biến thể. Các biến đổi này có thể ở trong vùng biến đổi hoặc vùng ổn định của các trình tự chuỗi- α và chuỗi- β của TCR hòa tan và có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự đột biến làm khuyết đoạn, chèn đoạn, thay thế axit amin cũng như các thay đổi với trình tự axit nucleic, mà không làm thay đổi trình tự axit amin. TCR hòa tan theo sáng chế trong trường hợp bất kỳ vẫn có chức năng gắn kết của các phân tử gốc của chúng.

Vấn đề nêu trên được giải quyết thêm bằng axit nucleic mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế, hoặc cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc của protein hoặc polypeptit nêu trên. Tốt hơn nếu axit nucleic (a) có sự mã hóa sợi đối với cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế; (b) có tính bổ trợ sợi với sợi trong mục (a); hoặc (c) có sợi lai trong các điều kiện nghiêm ngặt với phân tử như được mô tả trong mục (a) hoặc (b). Các điều kiện nghiêm ngặt là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, cụ thể là từ tài liệu: Sambrook et al,

“Molecular Cloning”. Ngoài ra, axit nucleic tùy ý có các trình tự khác, các trình tự này là cần thiết để biểu hiện trình tự axit nucleic tương ứng với protein, cụ thể là để biểu hiện trong tế bào của động vật có vú/người. Axit nucleic được sử dụng có thể được chứa trong vector thích hợp để cho phép biểu hiện trình tự axit nucleic tương ứng với peptit trong tế bào. Tuy nhiên, các axit nucleic cũng có thể được sử dụng để biến nạp tế bào trình diện kháng nguyên, tế bào này có thể không chỉ giới hạn ở các tế bào trình diện kháng nguyên cổ điển, như các tế bào đuôi gai, theo cách sao cho chính chúng sản sinh ra các protein tương ứng trên bề mặt tế bào của chúng

Theo một số phương án, các polypeptit của cấu trúc nhận biết kháng nguyên có thể được mã hóa bởi các axit nucleic và được biểu hiện *in vivo* hoặc *in vitro*. Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất axit nucleic mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên. Theo một số phương án, axit nucleic này mã hóa một phần hoặc monome của cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế (ví dụ, một trong hai chuỗi của TCR theo sáng chế), và/hoặc axit nucleic khác mã hóa phần khác hoặc monome khác của cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế (ví dụ, chuỗi còn lại trong hai chuỗi của TCR). Theo một số phương án, axit nucleic mã hóa hai hoặc nhiều chuỗi polypeptit của cấu trúc nhận biết kháng nguyên, ví dụ, ít nhất 2 chuỗi TCR. Các axit nucleic mã hóa nhiều chuỗi của cấu trúc nhận biết kháng nguyên có thể bao gồm các vị trí phân cắt axit nucleic ở giữa ít nhất hai trình tự của chuỗi, có thể mã hóa vị trí bắt đầu phiên mã hoặc dịch mã giữa hai hoặc nhiều trình tự của chuỗi, và/hoặc có thể mã hóa các vị trí đích phân giải protein giữa hai hoặc nhiều chuỗi của cấu trúc nhận biết kháng nguyên.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “axit nucleic” bao gồm “polynucleotit”, “oligonucleotit” và “phân tử axit nucleic” và thường có nghĩa là polyme của ADN hoặc ARN, có thể là sợi đơn hoặc sợi đôi, được tổng hợp hoặc thu được (ví dụ, được phân lập và/hoặc tinh chế) từ các nguồn tự nhiên, có thể chứa nucleotit tự nhiên, không tự nhiên hoặc được biến đổi, và có thể chứa liên kết giữa các nucleotit tự nhiên, không tự nhiên hoặc được biến đổi, như liên kết phosphoroamidat hoặc liên kết phosphorothioat, thay cho phosphodiester được tìm thấy giữa các nucleotit của oligonucleotit không được cải biến.

Tốt hơn nếu các axit nucleic theo sáng chế là thể tái tổ hợp. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tái tổ hợp” để chỉ (i) các phân tử được tạo cấu trúc

bên ngoài các tế bào sống bằng cách nối các mảnh axit nucleic tự nhiên hoặc tổng hợp với các phân tử axit nucleic có thể sao chép trong tế bào sống, hoặc (ii) các phân tử thu được từ sự sao chép của các phân tử được mô tả trong mục (i) trên đây. Nhằm mục đích ở đây, sự sao chép có thể là sự sao chép *in vitro* hoặc sự sao chép *in vivo*. Axit nucleic có thể chứa trình tự nucleotit bất kỳ, mã hóa thành phần bất kỳ trong số các thụ thể TCR, polypeptit, hoặc protein, hoặc phân chức năng hoặc biến thể chức năng của chúng được mô tả ở đây.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất vector chứa axit nucleic theo sáng chế như đã mô tả trên đây. Tốt hơn nếu vector này là vector biểu hiện hoặc vector biểu hiện tái tổ hợp. Thuật ngữ “vector biểu hiện tái tổ hợp” trong ngữ cảnh của sáng chế để chỉ cấu trúc của axit nucleic cho phép biểu hiện ARN thông tin, protein hoặc polypeptit trong tế bào chủ thích hợp. Vector biểu hiện tái tổ hợp theo sáng chế có thể là vector biểu hiện tái tổ hợp thích hợp bất kỳ, và có thể được sử dụng để biến nạp hoặc chuyển nhiễm vật chủ thích hợp bất kỳ. Các vector thích hợp bao gồm các vector được thiết kế để nhân lên và mở rộng hoặc để biểu hiện hoặc cả hai mục đích này như plasmid và virus. Các ví dụ về vector biểu hiện ở động vật bao gồm pEUK-Cl, pMAM, và pMAMneo. Tốt hơn nếu vector biểu hiện tái tổ hợp là vector của virus, ví dụ, vector của retrovirus. Vector biểu hiện tái tổ hợp chứa các trình tự điều hòa, như codon khởi đầu và kết thúc quá trình phiên mã và dịch mã, đặc hiệu với loại tế bào chủ (ví dụ, vi khuẩn, nấm, thực vật, hoặc động vật), mà vector này cần được đưa vào và trong đó sự biểu hiện của axit nucleic theo sáng chế có thể được thực hiện. Hơn nữa, vector theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều gen đánh dấu, để cho phép chọn lọc các vật chủ được biến nạp hoặc chuyển nhiễm. Vector biểu hiện tái tổ hợp có thể chứa gen khởi đầu tự nhiên hoặc quy chuẩn được liên kết khi hoạt động với trình tự nucleotit mã hóa các cấu trúc theo sáng chế, hoặc với trình tự nucleotit, có tính bổ trợ với hoặc lai với trình tự nucleotit mã hóa các cấu trúc của sáng chế. Sự chọn lọc các gen khởi đầu bao gồm, ví dụ, gen khởi đầu mạnh, yếu, có thể cảm ứng, đặc hiệu mô và đặc hiệu phát triển. Gen khởi đầu này có thể là gen khởi đầu không phải của virus hoặc gen khởi đầu của virus. Các vector biểu hiện tái tổ hợp theo sáng chế có thể được thiết kế để biểu hiện tạm thời, biểu hiện ổn định, hoặc cả hai dạng này. Ngoài ra, vector biểu hiện tái tổ hợp có thể được tạo ra để biểu hiện cơ định hoặc biểu hiện cảm ứng.

Sáng chế cũng đề xuất tế bào chủ chứa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế. Cụ thể, tế bào chủ theo sáng chế chứa axit nucleic, hoặc vector như được mô tả trên đây. Tế bào chủ này có thể là tế bào có nhân điển hình, ví dụ, thực vật, động vật, nấm, hoặc tảo, hoặc có thể là tế bào không nhân, ví dụ, vi khuẩn hoặc động vật nguyên sinh. Tế bào chủ có thể là tế bào được nuôi cấy hoặc tế bào sơ cấp nghĩa là được phân lập trực tiếp từ cơ thể, ví dụ, người. Tế bào chủ có thể là tế bào dính bám hoặc tế bào được tạo hỗn dịch, nghĩa là tế bào phát triển trong hỗn dịch. Nhằm mục đích tạo ra TCR tái tổ hợp, polypeptit, hoặc protein, tốt hơn nếu tế bào chủ là tế bào của động vật có vú. Tốt nhất nếu tế bào chủ là tế bào của người. Trong khi tế bào chủ có thể là loại tế bào bất kỳ, có thể có nguồn gốc từ loại mô bất kỳ, và có thể ở giai đoạn phát triển bất kỳ, tốt hơn nếu tế bào chủ là tế bào bạch cầu máu ngoại vi (peripheral blood leukocyte: PBL) hoặc tế bào đơn nhân máu ngoại vi (peripheral blood mononuclear cell: PBMC). Tốt hơn nữa nếu tế bào chủ là tế bào T. Tế bào T này có thể là tế bào T bất kỳ, như tế bào T được nuôi cấy, ví dụ, tế bào T sơ cấp, hoặc tế bào T từ dòng tế bào T được nuôi cấy, ví dụ, Jurkat, SupT1, v.v., hoặc tế bào T thu được từ động vật có vú, tốt hơn nếu là tế bào T hoặc tiền thân của tế bào T từ bệnh nhân là người. Nếu thu được từ động vật có vú, tế bào T có thể thu được từ nhiều nguồn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, máu, tủy xương, hạch bạch huyết, tuyến ức, hoặc các mô hoặc dịch khác. Các tế bào T cũng có thể được làm giàu hoặc được tinh chế. Tốt hơn nếu tế bào T là tế bào T của người. Tốt hơn nữa nếu tế bào T là tế bào T được phân lập từ người. Tế bào T có thể là loại tế bào T bất kỳ và có thể ở giai đoạn phát triển bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tế bào T hỗ trợ dương tính với CD4 và/hoặc dương tính với CD8, dương tính với CD4, ví dụ, các tế bào Th1 và Th2, các tế bào dương tính với CD8 (ví dụ, các tế bào T gây độc tế bào), tế bào thâm nhiễm khối u (tumor infiltrating cell: TIL), tế bào T ký ức, tế bào T tự nhiên, và tế bào tương tự. Tốt hơn nếu tế bào T là tế bào dương tính với CD8 hoặc tế bào T dương tính với CD4.

Tốt hơn nếu tế bào chủ theo sáng chế là tế bào lymphô, tốt hơn nếu là tế bào lymphô T, như tế bào T dương tính với CD4 hoặc dương tính với CD8. Tốt hơn nữa nếu tế bào chủ là tế bào T có khả năng phản ứng với khối u đặc hiệu với các tế bào khối u biểu hiện TAA.

Mục đích của sáng chế cũng được giải quyết bằng phương pháp sản xuất cấu trúc nhận biết kháng nguyên đặc hiệu TAA, hoặc cấu trúc nhận biết kháng nguyên đặc hiệu TAA biểu hiện dòng tế bào, bao gồm các bước

- a. Tạo ra tế bào chủ thích hợp,
- b. Tạo ra cấu trúc di truyền chứa trình tự mã hóa mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế được bộc lộ ở đây,
- c. Đưa cấu trúc di truyền nêu trên vào tế bào chủ thích hợp nêu trên, và
- d. Biểu hiện cấu trúc di truyền nêu trên bằng tế bào chủ thích hợp nêu trên.

Phương pháp nêu trên có thể còn bao gồm bước trình diện trên bề mặt tế bào của cấu trúc nhận biết kháng nguyên trên tế bào thích hợp nêu trên.

Theo các phương án được ưu tiên khác, cấu trúc di truyền là cấu trúc biểu hiện chứa trình tự gen khởi đầu được liên kết khi hoạt động với trình tự mã hóa nêu trên. Tốt hơn nếu cấu trúc nhận biết kháng nguyên nêu trên có nguồn gốc từ động vật có vú, tốt hơn là có nguồn gốc từ người. Tế bào chủ thích hợp được ưu tiên để sử dụng trong phương pháp theo sáng chế là tế bào của động vật có vú, như tế bào của người, cụ thể là tế bào lymphô T của người. Các tế bào T để sử dụng trong sáng chế đã được mô tả chi tiết trên đây.

Sáng chế còn bao gồm các phương án, trong đó cấu trúc nhận biết kháng nguyên nêu trên là TCR được cải biến, trong đó sự cải biến này là sự bổ sung các vùng chức năng, như nguyên tử đánh dấu hoặc chất có hoạt tính điều trị. Ngoài ra, sáng chế bao gồm TCR có các vùng thay thế, như vùng gắn kết màng thay thế thay cho vùng xuyên màng nội sinh. Sáng chế còn bao gồm các thụ thể TCR có các đột biến điểm trong miền biến đổi hoặc miền ổn định của TCR để cải thiện mức độ biểu hiện hoặc tính ổn định và/hoặc sự ghép đôi chuỗi của TCR.

Tốt hơn nếu hệ chuyển nhiễm để đưa cấu trúc di truyền vào tế bào chủ thích hợp nêu trên là hệ vectơ của retrovirut. Các hệ này là đã được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một phương án, sáng chế còn đề xuất bước bổ sung trong phương pháp là phân lập và tinh chế cấu trúc nhận biết kháng nguyên ra khỏi tế bào và, tùy ý, tái cấu trúc các mảnh cấu trúc nhận biết kháng nguyên đã dịch mã trong tế bào T.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tế bào T thu được hoặc có thể thu được bằng phương pháp tạo ra thụ thể tế bào T (TCR), thụ thể này đặc hiệu với các tế bào

khối u và có ái lực cao như được mô tả trên đây. Tế bào T này phụ thuộc vào tế bào chủ được sử dụng trong phương pháp của sáng chế, ví dụ, tế bào T của người hoặc không phải của người, tốt hơn nếu là TCR của người.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được phân lập” trong ngữ cảnh polypeptit, như cấu trúc nhận biết kháng nguyên (ví dụ của nó có thể là kháng thể), để chỉ polypeptit được tinh chế từ các protein hoặc polypeptit hoặc các vật gây bệnh khác mà sẽ ảnh hưởng đến mục đích điều trị, chẩn đoán, phòng bệnh, nghiên cứu hoặc mục đích khác. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế có thể là cấu trúc gắn kết kháng nguyên tái tổ hợp, tổng hợp hoặc được cải biến (không tự nhiên). Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được phân lập” trong ngữ cảnh của axit nucleic hoặc tế bào để chỉ axit nucleic hoặc tế bào được tinh chế từ ADN, ARN, protein hoặc polypeptit hoặc các vật gây bệnh khác (như các tế bào khác) mà sẽ ảnh hưởng đến mục đích điều trị, chẩn đoán, phòng bệnh, nghiên cứu hoặc mục đích khác của nó, hoặc để chỉ axit nucleic tái tổ hợp, tổng hợp hoặc được cải biến (không tự nhiên). Trong ngữ cảnh này, protein/polypeptit hoặc axit nucleic “tái tổ hợp” là thành phần được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật tái tổ hợp. Các phương pháp và kỹ thuật để tạo ra các axit nucleic và protein tái tổ hợp là đã được biết rõ trong lĩnh vực này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các cấu trúc nhận biết kháng nguyên, axit nucleic, vector, dược phẩm và/hoặc tế bào chủ để sử dụng trong y học. Việc sử dụng trong y học theo một phương án được ưu tiên bao gồm sử dụng trong việc chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh về khối u, như bệnh về khối u lành tính hoặc ác tính. Bệnh về khối u là, ví dụ, bệnh về khối u đặc trưng bởi sự biểu hiện của TAA, trong bệnh ung thư hoặc tế bào khối u của bệnh về khối u nêu trên.

Đối với ứng dụng trong y học nêu trên của các cấu trúc nhận biết kháng nguyên và các vật liệu khác có nguồn gốc từ đó, liên quan đến hoặc mã hóa cấu trúc này, theo sáng chế, các bệnh cần được điều trị và/hoặc cần được chẩn đoán có thể là rối loạn tăng sinh bất kỳ, tốt hơn là đặc trưng bởi sự biểu hiện của TAA hoặc trình tự epitop TAA theo sáng chế, ví dụ, bệnh ung thư bất kỳ, bao gồm bệnh bất kỳ trong số bệnh ung thư dạng lymphô cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh sacôm cơ vân phế nang, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư hậu môn, ống hậu môn, hoặc hậu môn-trực tràng, bệnh ung thư mắt, bệnh ung thư ống mật trong gan, bệnh ung thư khớp, bệnh ung thư vùng cổ, túi mật, hoặc màng

phổi, bệnh ung thư mũi, khoang mũi, hoặc tai giữa, bệnh ung thư khoang miệng, bệnh ung thư âm đạo, bệnh ung thư âm hộ, bệnh bạch cầu dạng lymphô mạn tính, bệnh ung thư dạng tủy mạn tính, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư cổ tử cung, khối u caxinoit dạ dày-ruột, u thần kinh đệm, u lymphô Hodgkin, bệnh ung thư hạ hầu, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thanh quản, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, u trung biểu mô ác tính, u melanin, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư mũi-hầu, u lym-phô không Hodgkin, bệnh ung thư miệng-hầu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư tụy, màng bụng, màng não, và bệnh ung thư mạc treo ruột, bệnh ung thư hầu, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư da, bệnh ung thư tiểu tràng, bệnh ung thư mô mềm, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư niệu quản, và bệnh ung thư bàng quang. Bệnh ung thư được ưu tiên là bệnh ung thư cổ tử cung, miệng-hầu, hậu môn, ống hậu môn, hậu môn-trực tràng, âm đạo, âm hộ, hoặc dương vật. Bệnh ung thư được đặc biệt ưu tiên là bệnh ung thư dương tính với TAA, tốt hơn là bao gồm bệnh caxinom buồng trứng, bệnh bạch cầu hoặc u melanin.

Cụ thể, các cấu trúc, protein, TCR, kháng thể, polypeptit và axit nucleic theo sáng chế để sử dụng trong liệu pháp miễn dịch, tốt hơn là trong liệu pháp tế bào T thích ứng. Việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế có thể liên quan đến, ví dụ, sự tiêm truyền các tế bào T theo sáng chế vào bệnh nhân nêu trên. Tốt hơn nếu các tế bào T này là tế bào T tự thân của bệnh nhân và được tải nạp *in vitro* với axit nucleic hoặc cấu trúc nhận biết kháng nguyên của sáng chế.

Các cấu trúc nhận biết kháng nguyên, TCR, polypeptit, protein (bao gồm cả các biến thể chức năng của nó), các axit nucleic, vector biểu hiện tái tổ hợp, tế bào chủ (bao gồm cả các quần thể của nó), và các kháng thể (bao gồm cả các phần gắn kết kháng nguyên của nó) theo sáng chế, tất cả các thành phần này được gọi chung là “vật liệu TCR theo sáng chế” sau đây, có thể được bào chế thành chế phẩm, như được phẩm. Về điểm này, sáng chế đề xuất được phẩm chứa thành phần bất kỳ trong số các cấu trúc nhận biết kháng nguyên, TCR, polypeptit, protein, phần chức năng, biến thể chức năng, axit nucleic, vector biểu hiện, tế bào chủ (bao gồm cả các quần thể của nó), và các kháng thể (bao gồm cả các phần gắn kết kháng nguyên của nó) được mô tả ở đây, và chất mang, tá dược và/hoặc chất ổn định được dụng. Các được

phẩm theo sáng chế chứa vật liệu bất kỳ trong số các vật liệu TCR theo sáng chế có thể chứa nhiều hơn một vật liệu TCR theo sáng chế, ví dụ, polypeptit và axit nucleic, hoặc hai hoặc nhiều TCR khác nhau (bao gồm cả các phần chức năng và biến thể chức năng của nó). Theo cách khác, dược phẩm này có thể chứa vật liệu TCR theo sáng chế kết hợp với (các) chất có hoạt tính dược lý hoặc (các) dược chất khác, như các chất hóa trị liệu, ví dụ, asparaginaza, busulfan, carboplatin, cisplatin, daunorubicin, doxorubicin, flouxaxil, gemcitabine, hydroxyure, methotrexate, paclitaxel, rituximab, vinblastine, vincristine, v.v.. Tốt hơn nếu chất mang là chất mang dược dụng. Đối với các dược phẩm, chất mang có thể là chất bất kỳ trong số các chất thường được sử dụng đối với vật liệu TCR theo sáng chế cụ thể khi xem xét. Các chất mang dược dụng này là đã được biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và có thể sử dụng dễ dàng với mọi người. Được ưu tiên nếu chất mang dược dụng là chất không có tác dụng phụ có hại hoặc độc tính trong các điều kiện sử dụng.

Do đó, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa sản phẩm bất kỳ trong số các sản phẩm được mô tả ở đây theo sáng chế và vật liệu TCR theo sáng chế, cụ thể là các protein, axit nucleic hoặc tế bào chủ bất kỳ. Theo một phương án được ưu tiên, dược phẩm này dùng cho liệu pháp miễn dịch, tốt hơn nếu là liệu pháp tế bào thích ứng.

Tốt hơn nếu vật liệu TCR theo sáng chế được sử dụng bằng cách tiêm, ví dụ, qua đường trong tĩnh mạch. Khi vật liệu TCR theo sáng chế là tế bào chủ biểu hiện TCR theo sáng chế (hoặc biến thể chức năng của nó), chất mang dược dụng đối với tế bào dùng để tiêm có thể bao gồm chất mang đẳng trương bất kỳ, ví dụ như, nước muối sinh lý (NaCl trong nước với nồng độ khoảng 0,90% trọng lượng/thể tích, NaCl trong nước với nồng độ khoảng 300 mOsm/l, hoặc khoảng 9,0g NaCl/lít nước), dung dịch chất điện phân NORMOSOL R (Abbott, Chicago, IL), PLASMA-LYTE A (Baxter, Deerfield, IL), khoảng 5% dextroza trong nước, hoặc dung dịch lactat của Ringer. Theo một phương án, chất mang dược dụng được bổ sung albumin huyết thanh của người.

Nhằm mục đích của sáng chế, lượng hoặc liều (ví dụ, số lượng tế bào khi vật liệu TCR theo sáng chế là một hoặc nhiều tế bào) của vật liệu TCR theo sáng chế được sử dụng có thể là đủ để tác động, ví dụ, đáp ứng điều trị hoặc phòng bệnh, ở

đối tượng hoặc động vật trong khung thời gian hợp lý. Ví dụ, liều của vật liệu TCR theo sáng chế cần phải đủ để gắn kết với kháng nguyên ung thư, hoặc phát hiện, điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư trong khoảng thời gian từ 2 giờ hoặc lâu hơn, ví dụ, từ 12 đến 24 giờ hoặc lâu hơn, từ khi sử dụng. Theo một số phương án, khoảng thời gian có thể thậm chí lâu hơn. Liều dùng sẽ được xác định theo hiệu quả của vật liệu TCR cụ thể theo sáng chế và tình trạng của động vật (ví dụ, người), cũng như trọng lượng cơ thể của động vật (ví dụ, người) cần được điều trị.

Dự định rằng các dược phẩm, cấu trúc nhận biết kháng nguyên, TCR (bao gồm cả các biến thể chức năng của nó), polypeptit, protein, axit nucleic, vector biểu hiện tái tổ hợp, tế bào chủ, hoặc quần thể tế bào theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư, hoặc tiền ác tính dương tính với TAA. TCR theo sáng chế (và các biến thể chức năng của nó) được cho là gắn kết đặc hiệu với TAA theo sáng chế, sao cho TCR này (hoặc polypeptit hoặc protein liên quan theo sáng chế và biến thể chức năng của nó), khi được biểu hiện bởi hoặc trên tế bào, như tế bào T, có thể làm trung gian đáp ứng miễn dịch đối với tế bào đích biểu hiện TAA theo sáng chế, tốt hơn là trình diện các peptit TAA qua MHC I hoặc II trên bề mặt của tế bào đích nêu trên. Về điểm này, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh, cụ thể là bệnh ung thư, ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này sử dụng sản phẩm bất kỳ trong số các dược phẩm, cấu trúc nhận biết kháng nguyên, cụ thể là TCR (và các biến thể chức năng của nó), polypeptit, hoặc protein được mô tả ở đây, axit nucleic bất kỳ hoặc vector biểu hiện tái tổ hợp chứa trình tự nucleotit mã hóa sản phẩm bất kỳ trong số các TCR (và các biến thể chức năng của nó), các polypeptit, protein được mô tả ở đây, hoặc tế bào chủ bất kỳ hoặc quần thể tế bào chứa axit nucleic hoặc vector tái tổ hợp, mã hóa cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc của sáng chế (và các biến thể chức năng của nó), polypeptit, hoặc protein được mô tả ở đây, với lượng hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh ở động vật có vú, trong đó tốt hơn nếu tình trạng bệnh này là bệnh ung thư, như bệnh ung thư biểu hiện TAA theo sáng chế.

Ví dụ về các chất mang hoặc chất pha loãng được dụng hữu ích trong sáng chế bao gồm các chất ổn định như SPGA, hydrat cacbon (ví dụ, sorbitol, manitol, tinh bột, sucroza, glucoza, dextran), các protein như albumin hoặc casein, các chất

chứa protein như huyết thanh bò hoặc sữa tách bơ và các chất đệm (ví dụ, chất đệm phosphat).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “điều trị” và “phòng ngừa” cũng như các từ có nguồn gốc từ các thuật ngữ này, không nhất thiết có nghĩa là điều trị hoặc phòng ngừa hoàn toàn hoặc 100%. Đúng hơn là có mức độ điều trị hoặc phòng ngừa khác nhau mà một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết là có lợi ích hoặc hiệu quả điều trị tiềm năng. Về mặt này, các phương pháp theo sáng chế có thể cung cấp lượng bất kỳ của mức độ điều trị hoặc phòng ngừa bất kỳ tình trạng bệnh ở động vật có vú. Ngoài ra, việc điều trị hoặc phòng ngừa được mô tả bằng phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm việc điều trị hoặc phòng ngừa một hoặc nhiều tình trạng bệnh hoặc triệu chứng của tình trạng bệnh, ví dụ, bệnh ung thư cần được điều trị hoặc phòng ngừa. Ví dụ, việc điều trị hoặc phòng ngừa có thể bao gồm việc kích thích sự thoái triển của khối u. Ngoài ra, nhằm mục đích ở đây, thuật ngữ “việc phòng ngừa” có thể bao gồm việc làm chậm sự khởi phát của tình trạng bệnh, hoặc triệu chứng hoặc tình trạng bệnh của nó.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm bước sử dụng TCR, axit nucleic, hoặc tế bào chủ của sáng chế kết hợp với ít nhất một chất hóa trị liệu và/hoặc liệu pháp xạ trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến phương pháp phát hiện protein TAA, hoặc phức hợp của MHC và protein TAA (epitop protein của TAA), trong mẫu (sinh học) –như mẫu thu được từ đối tượng hoặc bệnh nhân - bao gồm bước cho mẫu này tiếp xúc với cấu trúc nhận biết kháng nguyên gắn kết đặc hiệu với peptit TAA nêu trên, hoặc với phức hợp peptit TAA/MHC, và phát hiện sự gắn kết giữa cấu trúc nhận biết kháng nguyên nêu trên và peptit TAA nêu trên, hoặc với phức hợp MHC/peptit TAA. Theo một số phương án, cấu trúc nhận biết kháng nguyên là TCR hoặc kháng thể, hoặc các cấu trúc tương tự, hoặc tốt hơn là cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế được mô tả ở đây. Theo một số phương án, mẫu (sinh học) là mẫu khối u hoặc bệnh ung thư (như một trong số các mẫu được mô tả trong phần khác ở đây) ví dụ, mẫu chứa tế bào khối u hoặc tế bào ung thư.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị bao gồm các bước:

- a) phân lập tế bào từ đối tượng nêu trên;

b) biến nạp tế bào này với ít nhất một vector mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên của sáng chế để tạo ra tế bào được biến nạp;

c) mở rộng tế bào đã biến nạp để tạo ra nhiều tế bào đã biến nạp; và

d) cho đối tượng nêu trên sử dụng nhiều tế bào đã biến nạp này.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị, bao gồm các bước:

a) phân lập tế bào từ người cho khỏe mạnh;

b) biến nạp tế bào này với vector mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên của sáng chế để tạo ra tế bào đã biến nạp;

c) mở rộng tế bào đã biến nạp để tạo ra nhiều tế bào đã biến nạp; và

d) cho đối tượng nêu trên sử dụng nhiều tế bào đã biến nạp.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phát hiện bệnh ung thư trong mẫu sinh học bao gồm các bước:

a) cho mẫu sinh học tiếp xúc với cấu trúc nhận biết kháng nguyên của sáng chế;

b) phát hiện sự gắn kết của cấu trúc nhận biết kháng nguyên với mẫu sinh học này.

Theo một số phương án, phương pháp phát hiện bệnh ung thư được tiến hành *in vitro*, *in vivo* hoặc tại chỗ.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp phát hiện sự có mặt của tình trạng bệnh ở động vật có vú. Phương pháp này bao gồm các bước: (i) cho mẫu chứa một hoặc nhiều tế bào từ động vật có vú tiếp xúc với thành phần bất kỳ trong số các TCR theo sáng chế (và các biến thể chức năng của nó), polypeptit, protein, axit nucleic, vector biểu hiện tái tổ hợp, tế bào chủ, quần thể tế bào, các kháng thể, hoặc các phân gắn kết kháng nguyên của chúng, hoặc được phẩm được mô tả ở đây, nhờ đó tạo ra phức hợp, và phát hiện phức hợp này, trong đó sự phát hiện phức hợp là dấu hiệu của sự có mặt tình trạng bệnh ở động vật có vú, trong đó tình trạng bệnh là bệnh ung thư, như bệnh ác tính biểu hiện TAA.

Đối với phương pháp phát hiện tình trạng bệnh ở động vật có vú theo sáng chế, mẫu tế bào có thể là mẫu chứa tế bào toàn phần, dịch tan của nó, hoặc phân đoạn của các dịch tan tế bào toàn phần, ví dụ, phân đoạn nhân hoặc chất tế bào, phân đoạn protein toàn phần, hoặc phân đoạn axit nucleic.

Nhằm mục đích của phương pháp phát hiện theo sáng chế, bước tiếp xúc với có thể diễn ra *in vitro* hoặc *in vivo* đối với động vật có vú. Tốt hơn nếu bước tiếp xúc diễn ra *in vitro*.

Ngoài ra, việc phát hiện phức chất có thể diễn ra bằng nhiều cách bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Chẳng hạn, các cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo sáng chế (và các biến thể chức năng của nó), polypeptit, protein, axit nucleic, vector biểu hiện tái tổ hợp, tế bào chủ, quần thể tế bào, hoặc các kháng thể hoặc TCR, hoặc các phần gắn kết kháng nguyên của chúng, được mô tả ở đây, có thể được đánh dấu bằng nguyên tử đánh dấu có thể phát hiện, chẳng hạn như chất đồng vị phóng xạ, nhóm huỳnh quang (ví dụ, fluorescein isothiocyanat (FITC), phycoerythrin (PE)), enzym (ví dụ, phosphatase kiềm, peroxidase của cây củ cải cay), và các hạt nguyên tố (ví dụ, hạt vàng).

Nhằm mục đích của các phương pháp theo sáng chế, trong đó các tế bào chủ hoặc quần thể tế bào được sử dụng, các tế bào này có thể là tế bào khác loài cùng loài hoặc tế bào tự thân với động vật có vú. Tốt hơn nếu các tế bào này là tế bào tự thân với động vật có vú.

Đối với các ứng dụng trong y học nêu trên của vật liệu TCR theo sáng chế, bệnh ung thư cần được điều trị và/hoặc chẩn đoán có thể là bệnh ung thư bất kỳ, bao gồm bệnh bất kỳ trong số bệnh ung thư dạng lymphô cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh sarcoma cơ vân phế nang, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư não, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư hậu môn, ống hậu môn, hoặc hậu môn-trực tràng, bệnh ung thư mắt, bệnh ung thư ống mật trong gan, bệnh ung thư khớp, bệnh ung thư vùng cổ, túi mật, hoặc màng phổi, bệnh ung thư mũi, khoang mũi, hoặc tai giữa, bệnh ung thư khoang miệng, bệnh ung thư âm đạo, bệnh ung thư âm hộ, bệnh bạch cầu dạng lymphô mạn tính, bệnh ung thư dạng tủy mạn tính, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư cổ tử cung, khối u carcinoid dạ dày-ruột, u thần kinh đệm, u lymphô Hodgkin, bệnh ung thư hạ hầu, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thanh quản, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, u trung biểu mô ác tính, u melanin, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư mũi-hầu, u lymphô không Hodgkin, bệnh ung thư miệng-hầu, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư tụy, màng bụng, màng nối, và bệnh ung thư mạc treo ruột, bệnh ung thư hầu, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư da,

bệnh ung thư tiểu tràng, bệnh ung thư mô mềm, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư niệu quản, và bệnh ung thư bàng quang. Bệnh ung thư được ưu tiên là bệnh ung thư cổ tử cung, miệng-hầu, hậu môn, ống hậu môn, hậu môn-trực tràng, âm đạo, âm hộ, hoặc dương vật. Bệnh ung thư được đặc biệt ưu tiên là bệnh ung thư dương tính với TAA, như bệnh ung thư biểu hiện PRAME, ví dụ, bệnh caxinom buồng trứng, u melanin hoặc bệnh bạch cầu.

Nói chung, sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng có khối u hoặc mắc bệnh về khối u bao gồm bước sử dụng các cấu trúc nhận biết kháng nguyên, axit nucleic, vector, dược phẩm và/hoặc tế bào chủ như được bộc lộ bởi sáng chế. Tốt hơn nếu đối tượng là đối tượng cần điều trị. Đối tượng theo các phương án được ưu tiên là động vật có vú, tốt hơn nếu bệnh nhân là người, có khối u hoặc mắc bệnh về khối u, dương tính với TAA.

Dựa vào phần mô tả ở đây, cần hiểu rằng sáng chế còn đề cập đến các mục sau đây:

Mục 1: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên chứa ít nhất một vùng quyết định tính hỗ trợ (CDR) 3 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID NO. 3, 9, 15, 21, 27, 33, 39, 45, 51, 57, 63, 69, 75, 81, 129, và 135.

Mục 2: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục 1, trong đó cấu trúc nhận biết kháng nguyên này có khả năng gắn kết đặc hiệu và/hoặc chọn lọc với TAA của peptit kháng nguyên theo sáng chế.

Mục 3: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục 1 hoặc 2, trong đó cấu trúc nhận biết kháng nguyên này là kháng thể, hoặc dẫn xuất hoặc mảnh của nó, hoặc thụ thể tế bào T (TCR), hoặc dẫn xuất hoặc mảnh của nó.

Mục 4: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó cấu trúc nhận biết kháng nguyên này gắn kết với kháng nguyên bạch cầu của người (HLA) trình diện peptit kháng nguyên TAA, trong đó HLA này tùy ý là loại A2.

Mục 5: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, trong đó cấu trúc này gắn kết đặc hiệu và/hoặc chọn lọc với epitop có trình

tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID NO: 97 – 115, tốt hơn nếu là SEQ ID NO: 97.

Mục 6: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó cấu trúc này là α/β -TCR, hoặc mảnh hoặc dẫn xuất của nó, hoặc cấu trúc này là γ/δ -TCR, hoặc mảnh hoặc dẫn xuất của nó.

Mục 7: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, khác biệt ở chỗ, cấu trúc này có nguồn gốc từ người và nhận biết đặc hiệu và/hoặc chọn lọc peptit kháng nguyên TAA.

Mục 8: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, trong đó cấu trúc nhận biết kháng nguyên này có khả năng gây đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, tùy ý trong đó đáp ứng miễn dịch này khác biệt bởi sự tăng nồng độ interferon (IFN) γ .

Mục 9: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, chứa chuỗi α hoặc γ của thụ thể TCR; và/hoặc chuỗi β hoặc δ của thụ thể TCR; trong đó chuỗi α hoặc γ của thụ thể TCR này chứa vùng CDR3 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 3, 15, 27, 39, 51, 63, 75, và 129, và/hoặc trong đó chuỗi β hoặc δ của thụ thể TCR chứa vùng CDR3 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, và 135.

Mục 10: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục 9, trong đó chuỗi α hoặc γ của thụ thể TCR còn chứa vùng CDR1 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, và 127; và/hoặc vùng CDR2 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 2, 14, 26, 38, 50, 62, 74, 128, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, và 204.

Mục 11: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục 9 hoặc 10, trong đó chuỗi β hoặc δ của thụ thể TCR còn chứa vùng CDR1 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 7, 19, 31, 43, 55, 67, và 79, và 133; và/hoặc

vùng CDR2 có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 8, 20, 32, 44, 56, 68, và 80, và 134.

Mục 12: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 11, chứa vùng chuỗi biến đổi của thụ thể TCR có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40, 46, 52, 58, 64, 70, 76, 82, 130, và 136.

Mục 13: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 12, trong đó cấu trúc này được làm cho giống với của người, được khám hóa và/hoặc được làm cho giống với của chuột.

Mục 14: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13, chứa mảnh gắn kết của thụ thể TCR, và trong đó mảnh gắn kết này chứa các vùng từ CDR1 đến CDR3 tùy ý được chọn từ trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 1, 2, 3, 196; hoặc 7, 8, 9; hoặc 13, 14, 15, 197; hoặc 19, 20, 21; hoặc 25, 26, 27, 198; hoặc 31, 32, 33; hoặc 37, 38, 39, 199; hoặc 43, 44, 45; hoặc 49, 50, 51, 200; hoặc 55, 56, 57; hoặc 61, 62, 63, 201; hoặc 67, 68, 69; hoặc 73, 74, 75, 202; hoặc 79, 80, 81; hoặc 127, 128, 129, 204; hoặc 133, 134, 135.

Mục 15: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 14, trong đó cấu trúc này là TCR, hoặc mảnh của nó, gồm ít nhất một trình tự chuỗi α của TCR và một trình tự chuỗi β của TCR, trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1 - 3 và 196, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 7 - 9; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 13 - 15 và 197, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 19 - 21; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25 - 27 và 198, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID

NO: 31 - 33; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37 - 39 và 199, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43 - 45; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 49 - 51 và 200, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 55 - 57; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 61 - 63 và 201, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 67 - 69; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 - 75 và 202, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 79 - 81; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127 - 129 và 204, và trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự của các vùng từ CDR1 đến CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 133 - 135.

Mục 16: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 15, trong đó cấu trúc này là TCR, hoặc mảnh của nó, chứa ít nhất một trình tự chuỗi α của TCR và một trình tự chuỗi β của TCR, trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 4, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 10; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 16, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 22; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 28, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 34; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 40, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit

amin nêu trong SEQ ID No. 46; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 52, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 58; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 64, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 70; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 76, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 82; hoặc trong đó trình tự chuỗi α của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 130, và trong đó trình tự chuỗi β của TCR nêu trên chứa trình tự vùng biến đổi có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 136.

Mục 17: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 16, trong đó cấu trúc này là TCR, hoặc mảnh của nó, còn chứa vùng ổn định của TCR có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 5, 11, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 65, 71, 77, 83, 131, và 137, tốt hơn là trong đó TCR này gồm ít nhất một trình tự chuỗi α của TCR và một trình tự chuỗi β của TCR, trong đó trình tự chuỗi α của TCR chứa vùng ổn định có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 5, 17, 29, 41, 53, 65, 77, và 131; và trong đó trình tự chuỗi β của TCR chứa vùng ổn định có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin được chọn từ các trình tự SEQ ID No. 11, 23, 35, 47, 59, 71, 83, và 137.

Mục 18: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17, chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 6, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 12.

Mục 19: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17, chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 18, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 24.

Mục 20a: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17, chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 30, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 36.

Mục 20b: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17, chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 42, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 48.

Mục 20c: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17, chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 54, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 60.

Mục 20d: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17, chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 66, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 72.

Mục 20e: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17, chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%,

70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 78, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 84.

Mục 20f: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17, chứa chuỗi TCR thứ nhất có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 132, và chuỗi TCR thứ hai có tính đồng nhất trình tự ít nhất 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, hoặc 100% với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID No. 138.

Mục 21: Axit nucleic mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 20f.

Mục 22: Vector chứa axit nucleic theo mục 21.

Mục 23: Tế bào chủ chứa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 20, hoặc axit nucleic theo mục 21, hoặc vector theo mục 22.

Mục 24: Tế bào chủ theo mục 23, trong đó tế bào này là tế bào lymphô, tốt hơn nếu là tế bào lymphô T hoặc tiền thân của tế bào lymphô T, tốt hơn nữa nếu là tế bào T dương tính với CD4 hoặc CD8.

Mục 25: Dược phẩm chứa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 20f, hoặc axit nucleic theo mục 21, hoặc vector theo mục 22, hoặc tế bào chủ theo mục 23 hoặc 24, và chất mang, chất ổn định và/hoặc tá dược được dụng.

Mục 26: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 20f, hoặc axit nucleic theo mục 21, hoặc vector theo mục 22, hoặc tế bào chủ theo mục 23 hoặc 24, hoặc dược phẩm theo mục 25, để sử dụng trong y học.

Mục 27: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên, hoặc axit nucleic, hoặc vector, hoặc tế bào chủ, hoặc dược phẩm, để sử dụng theo mục 26, dùng để chẩn đoán, phòng ngừa, và/hoặc điều trị bệnh tăng sinh, trong đó bệnh này bao gồm bệnh về khối u lành tính hoặc ác tính.

Mục 28: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên, hoặc axit nucleic, hoặc vectơ, hoặc tế bào chủ, hoặc dược phẩm, để sử dụng theo mục 27, trong đó bệnh về khối u đặc trưng bởi sự biểu hiện của TAA trong tế bào khối u của bệnh về khối u.

Mục 29: Cấu trúc nhận biết kháng nguyên, hoặc axit nucleic, hoặc vectơ, hoặc tế bào chủ, hoặc dược phẩm, để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 26 đến 28, trong đó việc sử dụng trong y học này là sử dụng trong liệu pháp miễn dịch tùy ý bao gồm liệu pháp cấy tế bào thích ứng, trong đó liệu pháp miễn dịch bao gồm liệu pháp tế bào T tự thân hoặc khác loài thích ứng.

Mục 30: Phương pháp sản xuất cấu trúc nhận biết kháng nguyên đặc hiệu TAA biểu hiện dòng tế bào, bao gồm các bước

- a. tạo ra tế bào chủ thích hợp,
- b. tạo ra cấu trúc di truyền chứa trình tự mã hóa mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 20f,
- c. đưa cấu trúc di truyền nêu trên vào tế bào chủ thích hợp nêu trên,
- d. biểu hiện cấu trúc di truyền nêu trên bằng tế bào chủ thích hợp nêu trên.

Mục 31: Phương pháp theo mục 30, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước trình diện bề mặt tế bào của cấu trúc nhận biết kháng nguyên nêu trên.

Mục 32: Phương pháp theo mục 30 hoặc 31, trong đó cấu trúc di truyền là cấu trúc biểu hiện chứa trình tự gen khởi đầu được liên kết khi hoạt động với trình tự mã hóa nêu trên.

Mục 33: Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 30 đến 32, trong đó cấu trúc nhận biết kháng nguyên nêu trên có nguồn gốc từ động vật có vú, tốt hơn là có nguồn gốc từ người.

Mục 34: Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 30 đến 33, trong đó tế bào chủ thích hợp nêu trên là tế bào của động vật có vú, tùy ý được chọn từ tế bào của người hoặc tế bào lymphô T của người.

Mục 35: Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 30 đến 34, trong đó cấu trúc nhận biết kháng nguyên nêu trên là TCR được cải biến, trong đó việc cải biến này bao gồm bổ sung vùng chức năng chứa nguyên tử đánh dấu, hoặc vùng thay thế chứa vùng gắn kết màng.

Mục 36: Phương pháp theo mục 35, trong đó cấu trúc nhận biết kháng nguyên nêu trên là TCR alpha/beta, TCR gama/delta, hoặc TCR chuỗi đơn (scTCR).

Mục 37: Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 30 đến 36, trong đó cấu trúc di truyền nêu trên được đưa vào tế bào chủ thích hợp nêu trên bằng cách chuyển nhiễm retrovirut.

Mục 38: Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 30 đến 37, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước phân lập và tinh chế cấu trúc nhận biết kháng nguyên ra khỏi tế bào chủ thích hợp và, tùy ý, tái cấu trúc đối với cấu trúc nhận biết kháng nguyên trong tế bào T.

Sáng chế sẽ được mô tả thêm trong các ví dụ sau đây cùng với các hình vẽ và trình tự kèm theo nhưng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Nhằm mục đích của sáng chế, tất cả các tài liệu viện dẫn được đưa vào đây để tham khảo toàn bộ nội dung của chúng.

Bảng 1: Trình tự của TCR theo sáng chế

SEQ ID NO:	TCR	Chuỗi	Vùng	Trình tự
1	R11P3D3	alpha	CDR1	SSNFYA
2	R11P3D3	alpha	CDR2	MTL
3	R11P3D3	alpha	CDR3	CALYNNNDMRF
4	R11P3D3	alpha	miền biến đổi	MEKNPLAAPLLILWFHLDVCSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYA LHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPED SATYLCALYNNNDMRFAGTRLTVKP
5	R11P3D3	alpha	miền ổn định	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFAACANAFNNSIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLVIGFRILLKVA GFNLLMTLRLWSS
6	R11P3D3	alpha	có chiều dài đầy đủ	MEKNPLAAPLLILWFHLDVCSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYA LHWYRWETAKSPEALFVMTLNGDEKKGRISATLNTKEGYSYLYIKGSQPED SATYLCALYNNNDMRFAGTRLTVKPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAACANAF NNSIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLKVA GFNLL MTLRLWSS
7	R11P3D3	beta	CDR1	SGHNS
8	R11P3D3	beta	CDR2	FNNNVP
9	R11P3D3	beta	CDR3	CASSPGSTDTQYF
10	R11P3D3	beta	miền biến đổi	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFW YRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDS AVYFCASSPGSTDTQYFGPGTRLTVL

11	R11P3D3	beta	miền ổn định	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHDVLSWWVNGKEV HSGVSTDPPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSE NDEWTQDRAKPVTTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKKDSRG
12	R11P3D3	beta	có chiều dài đầy đủ	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFW YRQTMMRGLELLIYFNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQPSEPRDS AVYFCASSPGSTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYPDHDVLSWWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTTQIVSAEAWGRADC GFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLSALVLMAMVKKDSRG
13	R16P1C10	alpha	CDR1	DRGSQS
14	R16P1C10	alpha	CDR2	IY
15	R16P1C10	alpha	CDR3	CAAVISNFGNEKLTF
16	R16P1C10	alpha	miền biến đổi	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQ SFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSA TYLCAAVISNFGNEKLTFGTGRTLTIIP
17	R16P1C10	alpha	miền ổn định	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFAACANAFNNIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLVIGFRILLKVVAGFNLLMTLRLWSS
18	R16P1C10	alpha	có chiều dài đầy đủ	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQ SFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSA TYLCAAVISNFGNEKLTFGTGRTLTIIPNIQNPDPVYQLRDSKSSDKSVCLFTD FDSQTNVSQSKSDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFAACANAFN NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLKVVAGFNLLM TLRLWSS
19	R16P1C10	beta	CDR1	SGHRS

20	R16P1C10	beta	CDR2	YFSETQ	
21	R16P1C10	beta	CDR3	CASSPWDSPNEQYF	
22	R16P1C10	beta	miền biến đổi	MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRVSVW YQQTGQGLQFLFEYFSETQRNKGNFGRFSGRQFSNRSEMNVSTLELGDSA LYLCASSPWDSPNEQYFGPGTRLTVT	
23	R16P1C10	beta	miền ổn định	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHVELSWVWNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFTWQNPRNHFRQCQVQFYGLSE NDEWTQDRAKPVTTQIVSAEAWGRADCGFTSESYYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKKRDSRG	
24	R16P1C10	beta	có chiều dài đầy đủ	MGSRLLCWVLLCLLGAGPVKAGVTQTTPRYLIKTRGQQVTLSCSPISGHRVSVW YQQTGQGLQFLFEYFSETQRNKGNFGRFSGRQFSNRSEMNVSTLELGDSA LYLCASSPWDSPNEQYFGPGTRLTVTEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKAT LVCLATGFYPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDQPLKEQPALNDSRYCLSSRL RVSAFTWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTDQDRAKPVTTQIVSAEAWGRADC GFTSESYYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDSRG	
25	R16P1E8	alpha	CDR1	NSAFQY	
26	R16P1E8	alpha	CDR2	TY	
27	R16P1E8	alpha	CDR3	CAMSEAAAGNKLTTF	
28	R16P1E8	alpha	miền biến đổi	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGLSPVPEGAIVSLNCTYSNSAF QYFMWYRQYSRKGPPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSD SATYLCAMSEAAAGNKLTFTGGGTRVLVKP	
29	R16P1E8	alpha	miền ổn định	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVVSQSKSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSA VAWSNKSDFA CANAFNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	

30	R16P1E8	alpha	có chiều dài đầy đủ	MMKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQDPGLSVPEGAIVSLNCTYSNSAF QYFMWYRQYSRKGPELLMYTYSSGNKEDGRFTAQVDKSSKYISLFIRDSQPSD SATYLCAMSEAAAGNKLTFGGGTRVLVKPNIQNPDPAAVYQLRDSKSSDKSVCL FTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKNSA VAWSNKSDFA CANA FNNSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLKLVAGFNL LMTLRLWSS
31	R16P1E8	beta	CDR1	SGHAT
32	R16P1E8	beta	CDR2	FQNNGV
33	R16P1E8	beta	CDR3	CASSYTNQGEAFF
34	R16P1E8	beta	miền biến đổi	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIEKRQSVAFWCNPISGHATLY WYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLED SAVYLCASSYTNQGEAFFGQGRTLTVV
35	R16P1E8	beta	miền ổn định	EDLNKVFPEVA VFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVH SGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWNPRNHFRCCVQFYGLSEN DEWTDQDRAKPVTVQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKKRDF
36	R16P1E8	beta	có chiều dài đầy đủ	MGTRLLCWAALCLLGAELTEAGVAQSPRYKIEKRQSVAFWCNPISGHATLY WYQQILGQGPKLLIQFQNNGVVDDSQLPKDRFSAERLKGVDSTLKIQPAKLED SAVYLCASSYTNQGEAFFGQGRTLTVVEDLNKVFPEVA VFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSS RLRVSA TFWNPRNHFRCCVQFYGLSENDEWTDQDRAKPVTVQIVSAEA WGRA DCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDF
37	R17P1A9	alpha	CDR1	DRGSQS
38	R17P1A9	alpha	CDR2	IY
39	R17P1A9	alpha	CDR3	CAVLNQAGTALIF

40	R17P1A9	alpha	miền biến đổi	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQ SFFWYRQYSGKSPELIMSIYNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSA TYLCAVLNQAGTALIFGKGTTLSVSS
41	R17P1A9	alpha	miền ổn định	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFAACANAFNNIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLVIGFRILLKVA GFNLLMTLRLWSS
42	R17P1A9	alpha	có chiều dài đầy đủ	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQ SFFWYRQYSGKSPELIMSIYNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSA TYLCAVLNQAGTALIFGKGTTLSVSSNIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDF DSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAVAWSNKSDFAACANAFNN SIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLKVA GFNLLMT LRLWSS
43	R17P1A9	beta	CDR1	SGDLS
44	R17P1A9	beta	CDR2	Y YNGEE
45	R17P1A9	beta	CDR3	CASSAETGPWLGNEQFF
46	R17P1A9	beta	miền biến đổi	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGLDLSVY WYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDS ALYFCASSAETGPWLGNEQFFGPGTRLTVL
47	R17P1A9	beta	miền ổn định	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYPDHHVELSWVWNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSE NDEWTQDRAKPVTTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKKDSRG
48	R17P1A9	beta	có chiều dài đầy đủ	MGFRLLCCVAFCLLGAGPVDGVTQTPKHLITATGQRVTLRCSPRSGLDLSVY WYQQSLDQGLQFLIQYYNGEERAKGNILERFSAQQFPDLHSELNLSSLELGDS ALYFCASSAETGPWLGNEQFFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHT QKATLVCLATGFYPDHHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYC

				LSSRLRVSAFWQNPNNHFRCCVQFYGLSENDEWTDQRAKPVTVQIVSAEAWG RADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSAVLMLAMVVKRKDSRG
49	R17P1D7	alpha	CDR1	TSEDYY
50	R17P1D7	alpha	CDR2	QEAY
51	R17P1D7	alpha	CDR3	CAYRWAQGGSEKLVF
52	R17P1D7	alpha	miền biến đổi	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAEVTLSTCTYDTSESDYY LFWYKQPPSRQMILVIRQEA YKQQNATENRFSVNFQKAAKFSCLKISDSQLGD AAMYFCAYRWAQGGSEKLVFGKGTKLTVNP
53	R17P1D7	alpha	miền ổn định	YIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNNIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
54	R17P1D7	alpha	có chiều dài đầy đủ	MACPGFLWALVISTCLEFSMAQTVTQSQPEMSVQEAEVTLSTCTYDTSESDYY LFWYKQPPSRQMILVIRQEA YKQQNATENRFSVNFQKAAKFSCLKISDSQLGD AAMYFCAYRWAQGGSEKLVFGKGTKLTVNPYIQKPDPAVYQLRDSKSSDKS VCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA ANAFNNIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAG FNLLMTLRLWSS
55	R17P1D7	beta	CDR1	MGHDK
56	R17P1D7	beta	CDR2	SYGVNS
57	R17P1D7	beta	CDR3	CATELWSSGGTGELFF
58	R17P1D7	beta	miền biến đổi	MTIRLLCYMGFYFLGAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKITLECSQTMGHDKMY WYQQDPGMELHLIHYSYGVNSTEKGDLSSSESTVSRIRTEHFPLTLESARPSHTS QYLCATELWSSGGTGELFFGEGSRLTVL

59	R17PID7	beta	miền ổn định	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVVGKEV HSGVSTDQPPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSE NDEWTDQDRAKPVQTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLSALVLMAMVVKRCKDSRG
60	R17PID7	beta	có chiều dài đầy đủ	MTIRLLCYMGFYFLGAGLMEADYQTPRYLVIGTGKKITLECSQTMGHDKMY WYQQDPGMELHLIHYSYGVNSTEKGDLSSSTVSRIRTEHFPLTLESARPSHTS QYLCATELWSSGGTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFYDPDHVELSWVVGKEVHSGVSTDQPPLKEQPALNDSRYCLSS RLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVQTQIVSAEAWGRA DCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLSALVLMAMVVKRCKDSRG
61	R17PIG3	alpha	CDR1	DRGSQS
62	R17PIG3	alpha	CDR2	IY
63	R17PIG3	alpha	CDR3	CAVGPSGTYKYIF
64	R17PIG3	alpha	miền biến đổi	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQ SFFWYRQYSGKSPELIMSIYNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSA TYLCAVGPSGTYKYIFGTGTRLKVL
65	R17PIG3	alpha	miền ổn định	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKSNSAVAWSNKSDFAACANAFNNIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNLVIGFRILLKVA GFNLLMTLRLWSS
66	R17PIG3	alpha	có chiều dài đầy đủ	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQ SFFWYRQYSGKSPELIMSIYNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSA TYLCAVGPSGTYKYIFGTGTRLKVL ANIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTD FDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFAACANAFN NSIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNLVIGFRILLKVA GFNLLM TLRLWSS
67	R17PIG3	beta	CDR1	MNHEY

68	R17P1G3	beta	CDR2	SMNVEV	
69	R17P1G3	beta	CDR3	CASSPGSGNEQFF	
70	R17P1G3	beta	miền biến đổi	MGPQLLGYYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVNVEVTDKGDVPEGYKVSRRKEKRNFLILESPSPNQ TSLYFCASSPGSGGNEQFFGPGTRRLTVL	
71	R17P1G3	beta	miền ổn định	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVWNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSE NDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSALVLMAMVKKRDKSRG	
72	R17P1G3	beta	có chiều dài đầy đủ	MGPQLLGYYVVLCLLGAGPLEAQVTQNPRYLITVTGKKLTVTCSQNMNHEYMSWYRQDPGLGLRQIYYSMNVNVEVTDKGDVPEGYKVSRRKEKRNFLILESPSPNQ TSLYFCASSPGSGGNEQFFGPGTRRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQK ATLVCLATGFYDPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSS RLRVSAATFWQNPRNHFRQCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRA DCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLVSALVLMAMVKKRDKSRG	
73	R17P2B6	alpha	CDR1	DRGSQS	
74	R17P2B6	alpha	CDR2	IY	
75	R17P2B6	alpha	CDR3	CAVVS GGGADGLTF	
76	R17P2B6	alpha	miền biến đổi	MKSLRVLLVILWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQ SFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVVSLLIRDSQPSDSA TYLCAVVS GGGADGLTFGKGTHLIQP	
77	R17P2B6	alpha	miền ổn định	YIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKSDSVYITDKTVLDMR SMDFKSNSA VAWSNKSDFA CANAFNN SIIPEDTFFPSPESCDVKLVEKSFETD TNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS	

78	R17P2B6	alpha	có chiều dài đầy đủ	MKSLRVLLWLQLSWVWSQQKEVEQNSGPLSVPEGAIASLNCTYSDRGSQ SFFWYRQYSGKSPELIMFIYSNGDKEDGRFTAQLNKASQYVSLLRDSQPSDSA TYLCAVVGSGGADGLTFGKGTHLIQPIYIQKPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFT DFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSA VAWSNKSDFA CANAF NNSIIPEDTFFPSPESPSSCDVKLVEKSFETDTNLFQNL SVIGFRILLK VAGFNLL MTLRLWSS
79	R17P2B6	beta	CDR1	PRHDT
80	R17P2B6	beta	CDR2	FYEKMQ
81	R17P2B6	beta	CDR3	CASSLGRGGQPQHF
82	R17P2B6	beta	miền biến đổi	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCLLGAVSVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKC YPIPRHDTVYWYQQGGQDPQFLISFYEKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSEL NMSSLELGDSALYFCASSLGRGGQPQHF GDGTRLSIL
83	R17P2B6	beta	miền ổn định	EDLNKVFPPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVH SGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRCCVQFYGLSEN DEWTDQDRAKPVTVQIVSAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLSALVLMAMVKKRDKF
84	R17P2B6	beta	có chiều dài đầy đủ	MLSPDLPDSAWNTRLLCHVMLCLLGAVSVAAGVIQSPRHLIKEKRETATLKC YPIPRHDTVYWYQQGGQDPQFLISFYEKMQSDKGSIPDRFSAQQFSDYHSEL NMSSLELGDSALYFCASSLGRGGQPQHF GDGTRLSILEDLNKVFPPEVAVFEP EAEISHTQKATLVCLATGFFPDHVELSWVNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPAL NDSRYCLSSRLRVSA TFWQNPRNHFRCCVQFYGLSENDEWTDQRAKPVTVQIV SAEA WGRADCGFTSVSYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLSALVLMAMVK RKDF
85	1G4	alpha	CDR1	DSAIYN
86	1G4	alpha	CDR2	IQS
87	1G4	alpha	CDR3	CAVRPTSGGSYPTF

88	1G4	alpha	miền biến đổi	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVQTQIPAALSVPEGENLVLNCSTDSAIYNLQ WFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRNLASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATY LC AVRPTSGGSYIPTFGRGTS LIVHP
89	1G4	alpha	miền ổn định	YIQNPDPAAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNVSQSKDSDVYITDKTVLDMR SMDFKNSAAVAWSNKSDFACANAFNNIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETD TNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
90	1G4	alpha	có chiều dài đầy đủ	METLLGLLILWLQLQWVSSKQEVQTQIPAALSVPEGENLVLNCSTDSAIYNLQ WFRQDPGKGLTSLLLIQSSQREQTSGRNLASLDKSSGRSTLYIAASQPGDSATY LC AVRPTSGGSYIPTFGRGTS LIVHPYIQNPDPAAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFD SQTNVVSQSKDSDVYITDKTVLDMRSMDFKNSAAVAWSNKSDFACANAFNNI IPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTL RLWSS
91	1G4	beta	CDR1	MNHEY
92	1G4	beta	CDR2	SVGAGI
93	1G4	beta	CDR3	CASSYVGNTGELFF
94	1G4	beta	miền biến đổi	MSIGLLCCAAALSLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYM SWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPRLRLLSAAPSQ TSVYFCASSYVGNTGELFFGEGSRLLTVL
95	1G4	beta	miền ổn định	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYYPDHHVELSWVWNGKEV HSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFFWQNPRNHFRCQVQFYGLSE NDEWTQDRAKPVTTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLVSAVLVLMAMVKKRDSRG

96	1G4	beta	có chiều dài đầy đủ	MSIGLLCCAALSLWAGPVNAGVTQTPKFQVLKTGQSMTLQCAQDMNHEYMSWYRQDPGMGLRLIHYSVGAGITDQGEVPNGYNVSRSTTEDFPLRLLSAAPSQTSVYFCASSYVGNTGELFFGEGSRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQPLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSA TFWQNP RNHFRCQVQFYGLSENDEWTQDRAKPVTQIVSAEAWGRADCGFTSESYQQGVLSATILYEILLGKATLYAVLV SALVLMAMVVKR KDSRG
127	R11P3D3_ KE	alpha	CDR1	SSNFYA
128	R11P3D3_ KE	alpha	CDR2	MTL
129	R11P3D3_ KE	alpha	CDR3	CALYNNNDMRF
130	R11P3D3_ KE	alpha	miền biến đổi	MEKNPLAAPLLILWFHLD CVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRKETA KSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYL YIKGSQPEDSATYLCALYNNNDMRF GAGTRLTVKP
131	R11P3D3_ KE	alpha	miền ổn định	NIQNPDPAVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV SQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNN SIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
132	R11P3D3_ KE	alpha	có chiều dài đầy đủ	MEKNPLAAPLLILWFHLD CVSSILNVEQSPQSLHVQEGDSTNFTCSFPSSNFYALHWYRKETA KSPEALFVMTLNGDEKKKGRISATLNTKEGYSYL YIKGSQPEDSATYLCALYNNNDMRF GAGTRLTVKPNIQNPDP AVYQLRDSKSSDKSVCLFTDFDSQTNV SQSKSDSVYITDKTVLDMRSMDFKSNSAVAWSNKSDFA CANAFNN SIIPEDTFFPSPESSCDVKLVEKSFETDTNLNFQNL SVIGFRILLK VAGFNLLMTLRLWSS
133	R11P3D3_ KE	beta	CDR1	SGHNS

134	R11P3D3_ KE	beta	CDR2	FNNNVP	
135	R11P3D3_ KE	beta	CDR3	CASSPGSTDTQYF	
136	R11P3D3_ KE	beta	miền biến đổi	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFW YRETMMRGLELLIYFNNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQSPSEPRDSA VYFCASSPGSTDTQYFGPGTRLTVL	
137	R11P3D3_ KE	beta	miền ổn định	EDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATLVCLATGFYDPDHVELSWVWNGKEV HSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLRVSAFWQNPRNHFRCCVQVQFYGLSE NDEWTQDRAKPVVTQIVSAEAWGRADCGFTSES YQQGVLSATILYEILLGKATL YAVLSALVLMAMVVKRKDSRG	
138	R11P3D3_ KE	beta	có chiều dài đầy đủ	MDSWTFCCVSLCILVAKHTDAGVIQSPRHEVTEMGQEVTLRCKPISGHNSLFW YRETMMRGLELLIYFNNNNVPIDDSGMPEDRFSAKMPNASFSTLKIQSPSEPRDSA VYFCASSPGSTDTQYFGPGTRLTVLEDLKNVFPPEVAVFEPSEAEISHTQKATL VCLATGFYDPDHVELSWVWNGKEVHSGVSTDPQLKEQPALNDSRYCLSSRLR VSAFWQNPRNHFRCCVQFYGLSENDEWTQDRAKPVVTQIVSAEAWGRADCG	
196	R11P3D3	alpha	CDR2bi	MTLNGDE	
197	R16P1C10	alpha	CDR2bi	IYSNGD	
198	R16P1E8	alpha	CDR2bi	TYSSGN	
199	R17P1A9	alpha	CDR2bi	IYSNGD	
200	R17P1D7	alpha	CDR2bi	QEAYKQQ	
201	R17P1G3	alpha	CDR2bi	IYSNGD	
202	R17P2B6	alpha	CDR2bi	IYSNGD	
203	1G4	alpha	CDR2bi	IQSSQRE	
204	R11P3D3	alpha	CDR2bi	MTLNGDE	

Bảng 2: Trình tự của peptit theo sáng chế

Ký hiệu peptit	Trình tự	SEQ ID NO:
PRAME-004	SLLQHLIGL	97
PRAME-004_A1	ALLQHLIGL	98
PRAME-004_A2	SALQHLIGL	99
PRAME-004_A3	SLAQHLIGL	100
PRAME-004_A4	SLLAHLIGL	101
PRAME-004_A5	SLLQALIGL	102
PRAME-004_A6	SLLQHAIGL	103
PRAME-004_A7	SLLQHLAGL	104
PRAME-004_A8	SLLQHIAL	105
PRAME-004_A9	SLLQHliga	106
PRAME-004_T1	TLLQHLIGL	107
PRAME-004_T2	STLQHLIGL	108
PRAME-004_T3	SLTQHLIGL	109
PRAME-004_T4	SLLTHLIGL	110
PRAME-004_T5	SLLQTLIGL	111
PRAME-004_T6	SLLQHTIGL	112
PRAME-004_T7	SLLQHLTGL	113
PRAME-004_T8	SLLQHLITL	114
PRAME-004_T9	SLLQHlIGT	115
TMED9-001	SILQTLILV	116
CAT-001	SLIEHLQGL	117
DDX60L-001	SLIQHLEEI	118
LRRC70-001	SLLKNLIYL	119
PTPLB-001	SLLNHLPYL	120
HDAC5-001	SLLQHVLLL	121
VPS13B-002	SLLQKQIML	122
ZNF318-001	SLSQELVGV	123
CCDC51-001	SVLGALIGV	124
IFIT1-001	VLLHHQIGL	125
NYESO1-001	SLLMWITQV	126

ACPL-001	LLLVHLIPV	139
HSPB3-001	IILRHLEI	140
UNC7-001	KILLHLIHI	141
SCYL2-001	KVLPHLIPL	142
RPS2P8-001	SALVHLIPV	143
PCNXL3-003	NALVHLIEV	144
AQP6-001	VALGHLIGI	145
PCNX-001	NALVHLIEI	146
AQP6-002	WALGHLIGI	147
TRGV10-001	QALEHLIYI	148
NECAP1-001	ISLAHLILV	149
FBXW2-001	ETLDHLISL	150
ACCSL-001	ALLSHLICR	151
ACER1-001	KELRHLEIV	152
ADAMTS14-001	IALVHLIMV	153
ARHGAP17-001	CWLCHLIKL	154
ARSE-001	GKLTHLIPV	155
ATP-009	HLLMHLIGS	156
AUNI-001	TQLDHLIPG	157
C16orf96-001	QDLWHLIKL	158
CDC7-002	IALKHLIPT	159
CDC7-003	IALKHLILT	160
CHRNA1-001	LQLIHLINV	161
FASTKD5-001	SQLVHLIYV	162
FRYL-002	CLLPHLIQH	163
FTH1-001	MVLVHLIHS	164
HERC4-002	SDLFHLIGV	165
HPS5-001	KLLFHLIQS	166
HPS5-002	KLLLHLIQS	167
HTR2C-001	SFLVHLIGL	168
IPM-001	YGLKHLISV	169
KIF16-001	SELPHLIGI	170

KLHL33-001	YALSHLIHA	171
LAMA3-001	TLLGHLISK	172
LOC100128170-001	SQLSHLIAM	173
MAP2K7-001	FFLVHLICM	174
MON2-003	VSLHHLINA	175
OR2AK2-001	IMLIHLIRL	176
OR2AK2-002	ITLIHLIRL	177
OR2B6-001	SELFHLIPL	178
OR2B6-002	SVLFHLIPL	179
OTUD7A-001	AQLAHLILS	180
OVOS2-001	FLLGHLIPR	181
PIGC-002	MLLGHLIFF	182
RAD54L2-003	VLLFHLIEE	183
RASEF-001	VFLRHLITL	184
RASGRF1-003	TLLDHLIFK	185
RPS2P20-001	SVLVHLIPA	186
SACS-001	AKLEHLIYL	187
SPATA31D5-001	SLLPHLILS	188
TPST2-001	SILGHLICS	189
TRGV10-002	QSLEHLIYI	190
UGP-001	YILNHLINP	191
USP51-001	YKLLHLIWI	192
ZNF423-002	KLLCHLIEH	193
ZNF584-001	ALLDHLITH	194
ZNF99-001	FMLSHLIQH	195

Ví dụ thực hiện sáng chế

Bảy thụ thể TCR đặc hiệu PRAME được đề cập đến ở đây bọc lộ peptit PRAME-004 (R11P3D3, R16P1C10, R16P1E8, R17P1A9, R17P1D7, R17P1G3 và R17P2B6, xem Bảng 1), mỗi thụ thể mã hóa chuỗi alpha-TCR và chuỗi beta-TCR đặc hiệu khối u, được phân lập và khuếch đại từ các tế bào T của người cho khỏe mạnh. Các tế bào từ người cho khỏe mạnh được kích thích *in vitro* theo

phương pháp đã được mô tả trước đây (Walter et al., 2003 J Immunol., Nov 15;171(10):4974-8) và các tế bào đặc hiệu đích được phân loại đơn bào bằng cách sử dụng các multimer HLA-A*02 và sau đó được sử dụng để phân lập TCR. Các trình tự của TCR được phân lập bằng cách khuếch đại nhanh các đầu 5' của ADN hỗ trợ (5' RACE) bằng các phương pháp tiêu chuẩn như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Molecular Cloning, tài liệu hướng dẫn trong phòng thí nghiệm, tái bản lần thứ tư của Green và Sambrook. Các vùng biến đổi alpha và beta của các thụ thể TCR R11P3D3, R16P1C10, R16P1E8, R17P1A9, R17P1D7, R17P1G3 và R17P2B6 được giải trình tự và tách dòng để xác định thêm tính chất về mặt chức năng.

R11P3D3, R16P1C10, R17P1D7 và R17P2B6 có nguồn gốc từ người cho âm tính với HLA-A*02 (chế độ dị phản ứng) và R16P1E8, R17P1A9 và R17P1G3 có nguồn gốc từ người cho dương tính với HLA-A*02.

Ngoài ra, thể đột biến TCR R11P3D3_KE, biến thể tăng cường của R11P3D3, được bộc lộ ở đây. Thể đột biến TCR tăng cường R11P3D3_KE được cải biến từ TCR gốc như được mô tả trong đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/081745, được kết hợp cụ thể ở đây để tham khảo, và trong ví dụ 8 dưới đây, và thu được trình tự mã hóa bằng cách phân tích gen trước khi xác định tính chất về mặt chức năng của TCR.

Ví dụ 1: thụ thể tế bào T R11P3D3

Thụ thể TCR R11P3D3 (SEQ ID NO: 1-12 và 196) bị giới hạn đối với PRAME-004 trình diện HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (xem Fig.8).

R11P3D3 nhận biết đặc hiệu PRAME-004, dưới dạng các tế bào T CD8+ sơ cấp của người tái biểu hiện TCR này giải phóng IFN γ khi ủ đồng thời với các tế bào đích HLA-A*02+, được tải peptit PRAME-004 hoặc các biến thể thay thế alanin hoặc threonin của PRAME-004 (Fig.1) hoặc các peptit khác nhau có tính tương tự về trình tự ở mức cao với PRAME-004 (Fig.8). Peptit NYESO1-001 được sử dụng làm đối chứng âm. Thụ thể TCR R11P3D3 có nồng độ EC50 bằng 0,74nM (Fig.15) và ái lực gắn kết (K_D) nằm trong khoảng từ 18 đến 26 μ M đối với PRAME-004 trình diện HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97).

Sự tái biểu hiện của R11P3D3 trong các tế bào T CD8+ sơ cấp của người dẫn đến sự nhận biết chọn lọc và tiêu diệt các dòng tế bào khối u biểu hiện HLA-A*02/PRAME-004 (các hình vẽ Fig.24, Fig.25, Fig.30 và Fig.32). Thụ thể TCR R11P3D3 không đáp ứng với tế bào bất kỳ trong số 25 loại tế bào có nguồn gốc từ iPSC hoặc tế bào sơ cấp, khỏe mạnh được thử nghiệm (Fig.24 và Fig.25) và được thử nghiệm về khả năng phản ứng chéo đối với 67 peptit tương tự (trong số 57 peptit giống với PRAME-004 ở các vị trí 3, 5, 6 và 7) nhưng không liên quan trong ngữ cảnh HLA-A*02 (các hình vẽ Fig.8, Fig.22 và Fig.23).

Ví dụ 2: thụ thể tế bào T R16P1C10

Thụ thể TCR R16P1C10 (SEQ ID NO: 13-24 và 197) bị giới hạn đối với PRAME-004 trình diện HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (xem Fig.9).

R16P1C10 nhận biết đặc hiệu PRAME-004, dưới dạng các tế bào T CD8+ sơ cấp của người tái biểu hiện TCR này giải phóng IFN γ khi ủ đồng thời với các tế bào đích HLA-A*02+ và gắn kết các tetrame HLA-A*02 (Fig.21) tương ứng, được tải peptit PRAME-004 hoặc các biến thể thay thế alanin hoặc threonin của PRAME-004 (Fig.2) hoặc các peptit khác nhau có tính tương tự về trình tự ở mức cao với PRAME-004 (Fig.9). Peptit NYESO1-001 được sử dụng làm đối chứng âm. TCR R16P1C10 có nồng độ EC50 bằng 9,6nM (Fig.16).

Ví dụ 3: thụ thể tế bào T R16P1E8

Thụ thể TCR R16P1E8 (SEQ ID NO: 25-36 và 198) bị giới hạn đối với PRAME-004 trình diện HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (xem Fig.10).

R16P1E8 nhận biết đặc hiệu PRAME-004, dưới dạng các tế bào T CD8+ sơ cấp của người tái biểu hiện TCR này giải phóng IFN γ khi ủ đồng thời với các tế bào đích HLA-A*02+, được tải peptit PRAME-004 hoặc các biến thể thay thế alanin hoặc threonin của PRAME-004 (Fig.3) hoặc các peptit khác nhau có tính tương tự về trình tự ở mức cao với PRAME-004 (Fig.10). Peptit NYESO1-001 được sử dụng làm đối chứng âm. TCR R16P1E8 có nồng độ EC50 ~1 μ M (Fig.17).

Ví dụ 4: thụ thể tế bào T R17P1A9

Thụ thể TCR R17P1A9 (SEQ ID NO: 37-48 và 199) bị giới hạn đối với

PRAME-004 trình diện HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (xem Fig.11).

R17P1A9 nhận biết đặc hiệu PRAME-004, dưới dạng các tế bào T CD8+ sơ cấp của người tái biểu hiện TCR này giải phóng IFN γ khi ủ đồng thời với các tế bào đích HLA-A*02+, được tải peptit PRAME-004 hoặc các biến thể thay thế alanin của PRAME-004 (Fig.4) hoặc các peptit khác nhau có tính tương tự về trình tự ở mức cao với PRAME-004 (Fig.11). Peptit NYESO1-001 được sử dụng làm đối chứng âm.

Ví dụ 5: thụ thể tế bào T R17P1D7

Thụ thể TCR R17P1D7 (SEQ ID NO: 49-60 và 200) bị giới hạn đối với PRAME-004 trình diện HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (xem Fig.12).

R17P1D7 nhận biết đặc hiệu PRAME-004, dưới dạng các tế bào T CD8+ sơ cấp của người tái biểu hiện TCR này giải phóng IFN γ khi ủ đồng thời với các tế bào đích HLA-A*02+, được tải peptit PRAME-004 hoặc các biến thể thay thế alanin hoặc threonin của PRAME-004 (Fig.5) hoặc các peptit khác nhau có tính tương tự về trình tự ở mức cao với PRAME-004 (Fig.12). Peptit NYESO1-001 được sử dụng làm đối chứng âm. Thụ thể TCR R17P1D7 có nồng độ EC50 bằng 1,83nM (Fig.18).

Ví dụ 6: thụ thể tế bào T R17P1G3

Thụ thể TCR R17P1G3 (SEQ ID NO: 61-72 và 201) bị giới hạn đối với PRAME-004 trình diện HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (xem Fig.13).

R17P1G3 nhận biết đặc hiệu PRAME-004, dưới dạng các tế bào T CD8+ sơ cấp của người tái biểu hiện TCR này giải phóng IFN γ khi ủ đồng thời với các tế bào đích HLA-A*02+, được tải peptit PRAME-004 hoặc các biến thể thay thế alanin hoặc threonin của PRAME-004 (Fig.6) hoặc các peptit khác nhau có tính tương tự về trình tự ở mức cao với PRAME-004 (Fig.13). Peptit NYESO1-001 được sử dụng làm đối chứng âm. Thụ thể TCR R17P1G3 có nồng độ EC50 bằng 8,63nM (Fig.19).

Ví dụ 7: thụ thể tế bào T R17P2B6

Thụ thể TCR R17P2B6 (SEQ ID NO: 73-84 và 202) bị giới hạn đối với

PRAME-004 trình diện HLA-A*02 (SEQ ID NO: 97) (xem Fig.14).

R17P2B6 nhận biết đặc hiệu PRAME-004, dưới dạng các tế bào T CD8+ sơ cấp của người tái biểu hiện TCR này giải phóng IFN γ khi ủ đồng thời với các tế bào đích HLA-A*02+, được tải peptit PRAME-004 hoặc các biến thể thay thế alanin hoặc threonin của PRAME-004 (Fig.7) hoặc các peptit khác nhau có tính tương tự về trình tự ở mức cao với PRAME-004 (Fig.14). Peptit NYESO1-001 được sử dụng làm đối chứng âm. Thụ thể TCR R17P2B6 có nồng độ EC50 bằng 2,11nM (Fig.20) và ái lực gắn kết (K_D) bằng 13 μ M đối với PRAME-004 trình diện HLA-A*02.

Ví dụ 8: thụ thể tế bào T R11P3D3_KE tăng cường

Thụ thể TCR R11P3D3_KE có “sự ghép đôi tăng cường” đột biến được đưa vào dưới dạng biến thể của R11P3D3, trong đó các miền biến đổi α và β , α W44/ β Q44 có trong tự nhiên, được đột biến thành α K44/ β E44. Sự đột biến kép được chọn trong số danh sách được thể hiện trong đơn sáng chế quốc tế số PCT/EP2017/081745, tài liệu này được viện dẫn cụ thể ở đây để tham khảo. Thụ thể này được thiết kế đặc biệt để khôi phục sự tương tác và hỗ trợ hình dạng tối ưu cho khung TCR.

So với thụ thể TCR R11P3D3 gốc, thụ thể TCR R11P3D3_KE tăng cường có tính miễn cảm của sự nhận biết PRAME-004 cao hơn nhiều. Sự đáp ứng đối với các dòng tế bào khối u trình diện PRAME-004 là cao hơn với TCR R11P3D3_KE tăng cường so với TCR R11P3D3 gốc (Fig.30). Ngoài ra, hoạt tính làm tiêu tế bào của R11P3D3_KE là cao hơn so với R11P3D3 (Fig.32). Sự đáp ứng về mặt chức năng được cải thiện quan sát được của thụ thể TCR R11P3D3_KE tăng cường là phù hợp với ái lực gắn kết đối với PRAME-004 gia tăng, như được mô tả trong ví dụ 1 (R11P3D3, K_D = 18-26 μ M) và ví dụ 8 (R11P3D3_KE, K_D = 5,3 μ M).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên bao gồm

chuỗi α của thụ thể tế bào T (T cell receptor: TCR) chứa miền biến đổi α bao gồm các vùng CDR1 α , CDR2 α , và CDR3 α của trình tự SEQ ID NO: 130, trong đó trình tự của miền biến đổi α này có mức độ giống ít nhất 95% với trình tự SEQ ID NO: 130, và

chuỗi β của thụ thể TCR chứa miền biến đổi β bao gồm các vùng CDR1 β , CDR2 β , và CDR3 β của trình tự SEQ ID NO: 136, trong đó trình tự của miền biến đổi β có mức độ giống ít nhất 95% với trình tự SEQ ID NO: 136,

trong đó cấu trúc nhận biết kháng nguyên này có khả năng gắn kết với peptit bao gồm trình tự axit amin SLLQHLIGL (SEQ ID NO: 97) trong phức hợp với HLA-A*02.

2. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó chuỗi α của thụ thể TCR chứa vùng CDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 129, và/hoặc trong đó chuỗi β của thụ thể TCR chứa vùng CDR3 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 135.

3. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 2, trong đó chuỗi α của thụ thể TCR còn chứa vùng CDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 127; và/hoặc vùng CDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 128.

4. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 2, trong đó chuỗi β của thụ thể TCR còn chứa vùng CDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133; và/hoặc vùng CDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134.

5. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó miền biến đổi α bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 130 và miền biến đổi β bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 136.

6. Axit nucleic mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1.

7. Vector chứa axit nucleic theo điểm 6.

8. Tế bào chủ chứa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, hoặc axit nucleic mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên nêu trên, hoặc vector chứa axit nucleic nêu trên.

9. Dược phẩm chứa (i) cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, hoặc (ii) axit nucleic mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên nêu trên, hoặc (iii) vector chứa axit nucleic nêu trên, hoặc (iv) tế bào chủ chứa cấu trúc nhận biết kháng nguyên, axit nucleic mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên nêu trên, hoặc vector chứa axit nucleic nêu trên, và chất mang, chất ổn định và/hoặc tá dược được dụng.

10. Phương pháp sản xuất cấu trúc nhận biết kháng nguyên đặc hiệu TAA (kháng nguyên liên quan đến khối u) biểu hiện dòng tế bào, bao gồm các bước

- a. tạo ra tế bào chủ thích hợp,
- b. tạo ra cấu trúc di truyền chứa trình tự mã hóa mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1,
- c. đưa cấu trúc di truyền nêu trên vào tế bào chủ thích hợp nêu trên, và
- d. biểu hiện cấu trúc di truyền nêu trên bằng tế bào chủ thích hợp nêu trên.

11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước phân lập và tinh chế cấu trúc nhận biết kháng nguyên ra khỏi tế bào chủ thích hợp.

12. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó cấu trúc này chứa vùng CDR1 α chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127, vùng CDR2 α chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 128, vùng CDR3 α chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 129, vùng CDR1 β chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 133, vùng CDR2 β chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 134, và vùng CDR3 β chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 135.

13. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó cấu trúc này chứa vùng CDR1 α bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127, vùng CDR2 α chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 128, vùng CDR3 α chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 129, vùng CDR1 β bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 133, vùng CDR2 β chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 134, và vùng CDR3 β chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 135.
14. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó cấu trúc này chứa vùng CDR1 α chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127, vùng CDR2 α bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 128, vùng CDR3 α chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 129, vùng CDR1 β chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 133, vùng CDR2 β bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 134, và vùng CDR3 β chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 135.
15. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó cấu trúc này chứa vùng CDR1 α bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127, vùng CDR2 α bao gồm trình tự axit amin comprising SEQ ID NO: 128, vùng CDR3 α chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 129, vùng CDR1 β bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 133, vùng CDR2 β bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 134, và vùng CDR3 β chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 135.
16. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó cấu trúc này chứa vùng CDR1 α chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127,

- vùng CDR2 α bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 128,
vùng CDR3 α bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 129,
vùng CDR1 β chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 133,
vùng CDR2 β bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 134, và
vùng CDR3 β bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 135.
17. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó cấu trúc này chứa
vùng CDR1 α bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127,
vùng CDR2 α bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 128,
vùng CDR3 α bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 129,
vùng CDR1 β bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 133,
vùng CDR2 β bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 134, và
vùng CDR3 β bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 135.
18. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó cấu trúc này chứa
chuỗi α của thụ thể TCR chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 132 và
chuỗi β của thụ thể TCR chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 138.
19. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó cấu trúc này chứa
miền biến đổi α chứa trình tự SEQ ID NO: 130 và
miền biến đổi β chứa trình tự SEQ ID NO: 136.
20. Tế bào chủ theo điểm 8, trong đó tế bào chủ này là tế bào T dương tính với CD4
hoặc dương tính với CD8.
21. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó tế bào chủ là tế bào T dương tính với CD4 hoặc
dương tính với CD8.

22. Phương pháp theo điểm 11, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước hoàn nguyên cấu trúc nhận biết kháng nguyên trong tế bào T.
23. Cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó cấu trúc này chứa vùng CDR1 α chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127, vùng CDR2 α chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 128, vùng CDR3 α bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 129, vùng CDR1 β chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 133, vùng CDR2 β chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 134, và vùng CDR3 β bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 135.
24. Axit nucleic hoặc hai axit nucleic riêng biệt mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 18.
25. Axit nucleic hoặc hai axit nucleic riêng biệt mã hóa cấu trúc nhận biết kháng nguyên theo điểm 19.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Immatics Biotechnologies GmbH

<120> CẤU TRÚC NHẬN BIẾT KHÁNG NGUYÊN, AXIT NUCLEIC MÃ HÓA CẤU TRÚC NÀY,
VECTƠ CHỨA AXIT NUCLEIC, TẾ BÀO CHỦ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

<130> 1017-11 PCT

<150> US 62/475,329

<151> 2017-03-23

<150> DE 10 2017 106 305.6

<151> 2017-03-23

<160> 204

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 1

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala
1 5

<210> 2

<211> 3

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 2

Met Thr Leu
1

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 3

Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe
1 5 10

<210> 4
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 4

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
 1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
 20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
 35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Trp Glu Thr Ala Lys
 50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
 65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
 85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
 100 105 110

Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
 115 120 125

Thr Val Lys Pro
 130

<210> 5
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 5

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
 20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
 35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
 50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
 65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
 85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
 100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
 115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 130 135 140

<210> 6

<211> 273

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 6

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
 1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser

37989

20					25					30					
Leu	His	Val	Gln	Glu	Gly	Asp	Ser	Thr	Asn	Phe	Thr	Cys	Ser	Phe	Pro
		35					40					45			
Ser	Ser	Asn	Phe	Tyr	Ala	Leu	His	Trp	Tyr	Arg	Trp	Glu	Thr	Ala	Lys
50						55					60				
Ser	Pro	Glu	Ala	Leu	Phe	Val	Met	Thr	Leu	Asn	Gly	Asp	Glu	Lys	Lys
65				70						75					80
Lys	Gly	Arg	Ile	Ser	Ala	Thr	Leu	Asn	Thr	Lys	Glu	Gly	Tyr	Ser	Tyr
				85					90					95	
Leu	Tyr	Ile	Lys	Gly	Ser	Gln	Pro	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Leu	Cys
		100						105					110		
Ala	Leu	Tyr	Asn	Asn	Asn	Asp	Met	Arg	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Arg	Leu
		115				120						125			
Thr	Val	Lys	Pro	Asn	Ile	Gln	Asn	Pro	Asp	Pro	Ala	Val	Tyr	Gln	Leu
130						135					140				
Arg	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Ser	Val	Cys	Leu	Phe	Thr	Asp	Phe
145				150						155				160	
Asp	Ser	Gln	Thr	Asn	Val	Ser	Gln	Ser	Lys	Asp	Ser	Asp	Val	Tyr	Ile
				165						170				175	
Thr	Asp	Lys	Thr	Val	Leu	Asp	Met	Arg	Ser	Met	Asp	Phe	Lys	Ser	Asn
		180						185						190	
Ser	Ala	Val	Ala	Trp	Ser	Asn	Lys	Ser	Asp	Phe	Ala	Cys	Ala	Asn	Ala
		195				200						205			
Phe	Asn	Asn	Ser	Ile	Ile	Pro	Glu	Asp	Thr	Phe	Phe	Pro	Ser	Pro	Glu
210						215				220					

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270

Ser

<210> 7
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 7

Ser Gly His Asn Ser
 1 5

<210> 8
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 8

Phe Asn Asn Asn Val Pro
 1 5

<210> 9
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 9

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe
 1 5 10

<210> 10
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 10

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
 1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110

Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Leu
 130

<210> 11
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 11

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 12
 <211> 311

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 12

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
 1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110

Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
 130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro

180

185

190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
 195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
 210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
 225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
 245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
 260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
 275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
 290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<210> 13
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 13

Asp Arg Gly Ser Gln Ser
 1 5

<210> 14
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 14

Ile Tyr

1

<210> 15

<211> 15

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 15

Cys Ala Ala Val Ile Ser Asn Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe

1 5 10 15

<210> 16

<211> 134

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 16

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser

1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu

20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp

35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser

50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly

65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu

85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Ala

100

105

110

Val Ile Ser Asn Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr
 115 120 125

Arg Leu Thr Ile Ile Pro
 130

<210> 17
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 17

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
 20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
 35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
 50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
 65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
 85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
 100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
 115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 130 135 140

<210> 18
 <211> 275
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 18

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
 1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
 20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
 35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
 50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
 65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
 85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Ala
 100 105 110

Val Ile Ser Asn Phe Gly Asn Glu Lys Leu Thr Phe Gly Thr Gly Thr
 115 120 125

Arg Leu Thr Ile Ile Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr
 130 135 140

Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr
 145 150 155 160

Asp Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val
 165 170 175

Tyr Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys
 180 185 190

Ser Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala
 195 200 205

Asn Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser
 210 215 220

Pro Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr
 225 230 235 240

Asp Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile
 245 250 255

Leu Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu
 260 265 270

Trp Ser Ser
 275

<210> 19
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 19

Ser Gly His Arg Ser
 1 5

<210> 20
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 20

Tyr Phe Ser Glu Thr Gln
1 5

<210> 21
<211> 14
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 21

Cys Ala Ser Ser Pro Trp Asp Ser Pro Asn Glu Gln Tyr Phe
1 5 10

<210> 22
<211> 132
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 22

Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
85 90 95

Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Pro Trp Asp Ser Pro Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Thr
 130

<210> 23
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 23

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 24
<211> 311
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 24

Met Gly Ser Arg Leu Leu Cys Trp Val Leu Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Lys Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Ile Lys
20 25 30

Thr Arg Gly Gln Gln Val Thr Leu Ser Cys Ser Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Arg Ser Val Ser Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Gln Phe
50 55 60

Leu Phe Glu Tyr Phe Ser Glu Thr Gln Arg Asn Lys Gly Asn Phe Pro
65 70 75 80

Gly Arg Phe Ser Gly Arg Gln Phe Ser Asn Ser Arg Ser Glu Met Asn
85 90 95

Val Ser Thr Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Leu Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Pro Trp Asp Ser Pro Asn Glu Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg

115	120	125
Leu Thr Val Thr Glu Asp	Leu Lys Asn Val Phe	Pro Pro Glu Val Ala
130	135	140
Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr		
145	150	155
160		
Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser		
165	170	175
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro		
180	185	190
Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu		
195	200	205
Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn		
210	215	220
His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu		
225	230	235
240		
Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu		
245	250	255
Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln		
260	265	270
Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala		
275	280	285
Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val		
290	295	300
Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly		
305	310	

<210> 25
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 25

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr
 1 5

<210> 26
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 26

Thr Tyr
 1

<210> 27
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 27

Cys Ala Met Ser Glu Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe
 1 5 10

<210> 28
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 28

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
 1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
 20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser

35

40

45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
 50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
 65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
 85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110

Met Ser Glu Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg
 115 120 125

Val Leu Val Lys Pro
 130

<210> 29
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 29

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
 20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
 35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
 50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 30
<211> 274
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 30

Met Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu
1 5 10 15

Ser Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asp Pro Gly Pro
20 25 30

Leu Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Val Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser
35 40 45

Asn Ser Ala Phe Gln Tyr Phe Met Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Arg Lys
50 55 60

Gly Pro Glu Leu Leu Met Tyr Thr Tyr Ser Ser Gly Asn Lys Glu Asp
65 70 75 80

Gly Arg Phe Thr Ala Gln Val Asp Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ser Leu
85 90 95

Phe Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110

Met Ser Glu Ala Ala Gly Asn Lys Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg
 115 120 125

Val Leu Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
 130 135 140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
 145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
 165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
 180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
 195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
 210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
 225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
 245 250 255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
 260 265 270

Ser Ser

<210> 31

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 31

Ser Gly His Ala Thr
 1 5

<210> 32
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 32

Phe Gln Asn Asn Gly Val
 1 5

<210> 33
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 33

Cys Ala Ser Ser Tyr Thr Asn Gln Gly Glu Ala Phe Phe
 1 5 10

<210> 34
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 34

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
 20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu
50 55 60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Asn Gln Gly Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg
115 120 125

Leu Thr Val Val
130

<210> 35
<211> 177
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 35

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Phe

<210> 36

<211> 309

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 36

Met Gly Thr Arg Leu Leu Cys Trp Ala Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Glu Leu Thr Glu Ala Gly Val Ala Gln Ser Pro Arg Tyr Lys Ile Ile
20 25 30

Glu Lys Arg Gln Ser Val Ala Phe Trp Cys Asn Pro Ile Ser Gly His
35 40 45

Ala Thr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Ile Leu Gly Gln Gly Pro Lys Leu

50

55

60

Leu Ile Gln Phe Gln Asn Asn Gly Val Val Asp Asp Ser Gln Leu Pro
 65 70 75 80

Lys Asp Arg Phe Ser Ala Glu Arg Leu Lys Gly Val Asp Ser Thr Leu
 85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ala Lys Leu Glu Asp Ser Ala Val Tyr Leu Cys Ala
 100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Asn Gln Gly Glu Ala Phe Phe Gly Gln Gly Thr Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Val Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
 130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
 180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
 195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
 210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
 225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
 245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln
 260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
 275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
 290 295 300

Lys Arg Lys Asp Phe
 305

<210> 37
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 37

Asp Arg Gly Ser Gln Ser
 1 5

<210> 38
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 38

Ile Tyr
 1

<210> 39
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 39

Cys Ala Val Leu Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe
 1 5 10

<210> 40
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 40

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
 1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
 20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
 35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
 50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
 65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
 85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
 100 105 110

Leu Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu
 115 120 125

Ser Val Ser Ser
 130

<210> 41
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 41

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 42

<211> 273

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 42

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
 35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
 50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
 65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
 85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
 100 105 110

Leu Asn Gln Ala Gly Thr Ala Leu Ile Phe Gly Lys Gly Thr Thr Leu
 115 120 125

Ser Val Ser Ser Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
 130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
 145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
 165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
 180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr

225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
260 265 270

Ser

<210> 43
<211> 5
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 43

Ser Gly Asp Leu Ser
1 5

<210> 44
<211> 6
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 44

Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu
1 5

<210> 45
<211> 17
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 45

Cys Ala Ser Ser Ala Glu Thr Gly Pro Trp Leu Gly Asn Glu Gln Phe
1 5 10 15

Phe

<210> 46
 <211> 135
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 46

Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
 20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
 35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
 50 55 60

Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu
 65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
 85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Ala Glu Thr Gly Pro Trp Leu Gly Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro
 115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu
 130 135

<210> 47
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 47

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 48
 <211> 314
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 48

Met Gly Phe Arg Leu Leu Cys Cys Val Ala Phe Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Gly Pro Val Asp Ser Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys His Leu Ile Thr
 20 25 30

Ala Thr Gly Gln Arg Val Thr Leu Arg Cys Ser Pro Arg Ser Gly Asp
 35 40 45

Leu Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Ser Leu Asp Gln Gly Leu Gln Phe
 50 55 60

Leu Ile Gln Tyr Tyr Asn Gly Glu Glu Arg Ala Lys Gly Asn Ile Leu
 65 70 75 80

Glu Arg Phe Ser Ala Gln Gln Phe Pro Asp Leu His Ser Glu Leu Asn
 85 90 95

Leu Ser Ser Leu Glu Leu Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Ala Glu Thr Gly Pro Trp Leu Gly Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro
 115 120 125

Gly Thr Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro
 130 135 140

Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln
 145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val
 165 170 175

Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser
 180 185 190

Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg
 195 200 205

Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn
 210 215 220

Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu
 225 230 235 240

Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val
 245 250 255

Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser
 260 265 270

Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu
 275 280 285

Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met
 290 295 300

Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 49

Thr Ser Glu Ser Asp Tyr Tyr
 1 5

<210> 50

<211> 4

<212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 50

Gln Glu Ala Tyr
 1

<210> 51
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 51

Cys Ala Tyr Arg Trp Ala Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe
 1 5 10 15

<210> 52
 <211> 136
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 52

Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu
 1 5 10 15

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
 20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
 50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
 85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110

Ala Tyr Arg Trp Ala Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe Gly Lys
 115 120 125

Gly Thr Lys Leu Thr Val Asn Pro
 130 135

<210> 53
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 53

Tyr Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
 20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
 35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
 50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
 65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
 85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
 100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
 115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 130 135 140

<210> 54

<211> 277

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 54

Met Ala Cys Pro Gly Phe Leu Trp Ala Leu Val Ile Ser Thr Cys Leu
 1 5 10 15

Glu Phe Ser Met Ala Gln Thr Val Thr Gln Ser Gln Pro Glu Met Ser
 20 25 30

Val Gln Glu Ala Glu Thr Val Thr Leu Ser Cys Thr Tyr Asp Thr Ser
 35 40 45

Glu Ser Asp Tyr Tyr Leu Phe Trp Tyr Lys Gln Pro Pro Ser Arg Gln
 50 55 60

Met Ile Leu Val Ile Arg Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln Asn Ala Thr
 65 70 75 80

Glu Asn Arg Phe Ser Val Asn Phe Gln Lys Ala Ala Lys Ser Phe Ser
 85 90 95

Leu Lys Ile Ser Asp Ser Gln Leu Gly Asp Ala Ala Met Tyr Phe Cys
 100 105 110

Ala Tyr Arg Trp Ala Gln Gly Gly Ser Glu Lys Leu Val Phe Gly Lys
 115 120 125

Gly Thr Lys Leu Thr Val Asn Pro Tyr Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala
 130 135 140

Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu

<400> 56

Ser Tyr Gly Val Asn Ser
1 5

<210> 57

<211> 16

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 57

Cys Ala Thr Glu Leu Trp Ser Ser Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe
1 5 10 15

<210> 58

<211> 134

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 58

Met Thr Ile Arg Leu Leu Cys Tyr Met Gly Phe Tyr Phe Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Leu Met Glu Ala Asp Ile Tyr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Val Ile
20 25 30

Gly Thr Gly Lys Lys Ile Thr Leu Glu Cys Ser Gln Thr Met Gly His
35 40 45

Asp Lys Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Asp Pro Gly Met Glu Leu His Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Tyr Gly Val Asn Ser Thr Glu Lys Gly Asp Leu Ser
65 70 75 80

Ser Glu Ser Thr Val Ser Arg Ile Arg Thr Glu His Phe Pro Leu Thr
85 90 95

Leu Glu Ser Ala Arg Pro Ser His Thr Ser Gln Tyr Leu Cys Ala Thr

100

105

110

Glu Leu Trp Ser Ser Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
 115 120 125

Ser Arg Leu Thr Val Leu
 130

<210> 59
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 59

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 60
 <211> 313
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 60

Met Thr Ile Arg Leu Leu Cys Tyr Met Gly Phe Tyr Phe Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Gly Leu Met Glu Ala Asp Ile Tyr Gln Thr Pro Arg Tyr Leu Val Ile
 20 25 30

Gly Thr Gly Lys Lys Ile Thr Leu Glu Cys Ser Gln Thr Met Gly His
 35 40 45

Asp Lys Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Asp Pro Gly Met Glu Leu His Leu
 50 55 60

Ile His Tyr Ser Tyr Gly Val Asn Ser Thr Glu Lys Gly Asp Leu Ser
 65 70 75 80

Ser Glu Ser Thr Val Ser Arg Ile Arg Thr Glu His Phe Pro Leu Thr
 85 90 95

Leu Glu Ser Ala Arg Pro Ser His Thr Ser Gln Tyr Leu Cys Ala Thr
 100 105 110

Glu Leu Trp Ser Ser Gly Gly Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly
 115 120 125

Ser Arg Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu
 130 135 140

Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys
 145 150 155 160

Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu
 165 170 175

Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr
 180 185 190

Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr
 195 200 205

Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro
 210 215 220

Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn
 225 230 235 240

Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser
 245 250 255

Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr
 260 265 270

Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly
 275 280 285

Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala
 290 295 300

Met Val Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly

305

310

<210> 61
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 61

Asp Arg Gly Ser Gln Ser
 1 5

<210> 62
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 62

Ile Tyr
 1

<210> 63
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 63

Cys Ala Val Gly Pro Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe
 1 5 10

<210> 64
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 64

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
 1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
 20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
 35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
 50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
 65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
 85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
 100 105 110

Gly Pro Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
 115 120 125

Lys Val Leu Ala
 130

<210> 65
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 65

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
 20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
 35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
 50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 66
<211> 273
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 66

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Ser Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu

85

90

95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
 100 105 110

Gly Pro Ser Gly Thr Tyr Lys Tyr Ile Phe Gly Thr Gly Thr Arg Leu
 115 120 125

Lys Val Leu Ala Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
 130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
 145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
 165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
 180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270

Ser

<210> 67
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 67

Met Asn His Glu Tyr
 1 5

<210> 68
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 68

Ser Met Asn Val Glu Val
 1 5

<210> 69
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 69

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Gly Ser Gly Asn Glu Gln Phe Phe
 1 5 10

<210> 70
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 70

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
 1 5 10 15

Gly Pro Leu Glu Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr
 20 25 30

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His

35

40

45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
 50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
 65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
 85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Pro Gly Gly Ser Gly Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Leu
 130

<210> 71
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 71

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 72
<211> 311
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 72

Met Gly Pro Gln Leu Leu Gly Tyr Val Val Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Gly Pro Leu Glu Ala Gln Val Thr Gln Asn Pro Arg Tyr Leu Ile Thr
20 25 30

Val Thr Gly Lys Lys Leu Thr Val Thr Cys Ser Gln Asn Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Leu Gly Leu Arg Gln
 50 55 60

Ile Tyr Tyr Ser Met Asn Val Glu Val Thr Asp Lys Gly Asp Val Pro
 65 70 75 80

Glu Gly Tyr Lys Val Ser Arg Lys Glu Lys Arg Asn Phe Pro Leu Ile
 85 90 95

Leu Glu Ser Pro Ser Pro Asn Gln Thr Ser Leu Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Pro Gly Gly Ser Gly Asn Glu Gln Phe Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala
 130 135 140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
 180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
 195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
 210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
 225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu

245

250

255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
 260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
 275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
 290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<210> 73
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 73

Asp Arg Gly Ser Gln Ser
 1 5

<210> 74
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 74

Ile Tyr
 1

<210> 75
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 75

Cys Ala Val Val Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe
 1 5 10

<210> 76
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 76

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
 1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu
 20 25 30

Ser Val Pro Glu Gly Ala Ile Ala Ser Leu Asn Cys Thr Tyr Ser Asp
 35 40 45

Arg Gly Ser Gln Ser Phe Phe Trp Tyr Arg Gln Tyr Ser Gly Lys Ser
 50 55 60

Pro Glu Leu Ile Met Phe Ile Tyr Ser Asn Gly Asp Lys Glu Asp Gly
 65 70 75 80

Arg Phe Thr Ala Gln Leu Asn Lys Ala Ser Gln Tyr Val Ser Leu Leu
 85 90 95

Ile Arg Asp Ser Gln Pro Ser Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val
 100 105 110

Val Ser Gly Gly Gly Ala Asp Gly Leu Thr Phe Gly Lys Gly Thr His
 115 120 125

Leu Ile Ile Gln Pro
 130

<210> 77
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 77

Tyr Ile Gln Lys Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 78

<211> 274

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 78

Met Lys Ser Leu Arg Val Leu Leu Val Ile Leu Trp Leu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Trp Val Trp Ser Gln Gln Lys Glu Val Glu Gln Asn Ser Gly Pro Leu

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
 225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
 245 250 255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
 260 265 270

Ser Ser

<210> 79
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 79

Pro Arg His Asp Thr
 1 5

<210> 80
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 80

Phe Tyr Glu Lys Met Gln
 1 5

<210> 81
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 81

Cys Ala Ser Ser Leu Gly Arg Gly Gly Gln Pro Gln His Phe
 1 5 10

<210> 82
 <211> 142
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 82

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
 1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
 20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
 50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu
 65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
 85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
 100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Gly Arg Gly Gly
 115 120 125

Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu
 130 135 140

<210> 83
 <211> 177
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 83

Glu Asp Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Phe

<210> 84
 <211> 319

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 84

Met Leu Ser Pro Asp Leu Pro Asp Ser Ala Trp Asn Thr Arg Leu Leu
 1 5 10 15

Cys His Val Met Leu Cys Leu Leu Gly Ala Val Ser Val Ala Ala Gly
 20 25 30

Val Ile Gln Ser Pro Arg His Leu Ile Lys Glu Lys Arg Glu Thr Ala
 35 40 45

Thr Leu Lys Cys Tyr Pro Ile Pro Arg His Asp Thr Val Tyr Trp Tyr
 50 55 60

Gln Gln Gly Pro Gly Gln Asp Pro Gln Phe Leu Ile Ser Phe Tyr Glu
 65 70 75 80

Lys Met Gln Ser Asp Lys Gly Ser Ile Pro Asp Arg Phe Ser Ala Gln
 85 90 95

Gln Phe Ser Asp Tyr His Ser Glu Leu Asn Met Ser Ser Leu Glu Leu
 100 105 110

Gly Asp Ser Ala Leu Tyr Phe Cys Ala Ser Ser Leu Gly Arg Gly Gly
 115 120 125

Gln Pro Gln His Phe Gly Asp Gly Thr Arg Leu Ser Ile Leu Glu Asp
 130 135 140

Leu Asn Lys Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro Ser Glu
 145 150 155 160

Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ala Thr
 165 170 175

Gly Phe Phe Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn Gly Lys

180 185 190
 Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys Glu Gln
 195 200 205
 Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu Arg Val
 210 215 220
 Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val
 225 230 235 240
 Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp Arg Ala
 245 250 255
 Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg Ala Asp
 260 265 270
 Cys Gly Phe Thr Ser Val Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser Ala Thr
 275 280 285
 Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala Val Leu
 290 295 300
 Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp Phe
 305 310 315

<210> 85
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 85

Asp Ser Ala Ile Tyr Asn
 1 5

<210> 86
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 86

Ile Gln Ser

1

<210> 87

<211> 15

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 87

Cys Ala Val Arg Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe

1

5

10

15

<210> 88

<211> 133

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 88

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp

1

5

10

15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val

20

25

30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala

35

40

45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr

50

55

60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg

65

70

75

80

Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile

85

90

95

Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg

100

105

110

Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser
 115 120 125

Leu Ile Val His Pro
 130

<210> 89
 <211> 141
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 89

Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
 20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
 35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
 50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
 65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
 85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
 100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
 115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
 130 135 140

<210> 90
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 90

Met Glu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Ile Leu Trp Leu Gln Leu Gln Trp
 1 5 10 15

Val Ser Ser Lys Gln Glu Val Thr Gln Ile Pro Ala Ala Leu Ser Val
 20 25 30

Pro Glu Gly Glu Asn Leu Val Leu Asn Cys Ser Phe Thr Asp Ser Ala
 35 40 45

Ile Tyr Asn Leu Gln Trp Phe Arg Gln Asp Pro Gly Lys Gly Leu Thr
 50 55 60

Ser Leu Leu Leu Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu Gln Thr Ser Gly Arg
 65 70 75 80

Leu Asn Ala Ser Leu Asp Lys Ser Ser Gly Arg Ser Thr Leu Tyr Ile
 85 90 95

Ala Ala Ser Gln Pro Gly Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys Ala Val Arg
 100 105 110

Pro Thr Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Pro Thr Phe Gly Arg Gly Thr Ser
 115 120 125

Leu Ile Val His Pro Tyr Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln
 130 135 140

Leu Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp
 145 150 155 160

Phe Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr
 165 170 175

Ile Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser
 180 185 190

Asn Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn
 195 200 205

Ala Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro
 210 215 220

Glu Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp
 225 230 235 240

Thr Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu
 245 250 255

Leu Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp
 260 265 270

Ser Ser

<210> 91
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 91

Met Asn His Glu Tyr
 1 5

<210> 92
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 92

Ser Val Gly Ala Gly Ile
1 5

<210> 93
<211> 14
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 93

Cys Ala Ser Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe
1 5 10

<210> 94
<211> 132
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 94

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro
65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg
85 90 95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
100 105 110

Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Leu
 130

<210> 95
 <211> 179
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 95

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
 20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
 35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
 50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
 65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
 85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
 100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
 115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
 130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
 145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 96
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 96

Met Ser Ile Gly Leu Leu Cys Cys Ala Ala Leu Ser Leu Leu Trp Ala
 1 5 10 15

Gly Pro Val Asn Ala Gly Val Thr Gln Thr Pro Lys Phe Gln Val Leu
 20 25 30

Lys Thr Gly Gln Ser Met Thr Leu Gln Cys Ala Gln Asp Met Asn His
 35 40 45

Glu Tyr Met Ser Trp Tyr Arg Gln Asp Pro Gly Met Gly Leu Arg Leu
 50 55 60

Ile His Tyr Ser Val Gly Ala Gly Ile Thr Asp Gln Gly Glu Val Pro
 65 70 75 80

Asn Gly Tyr Asn Val Ser Arg Ser Thr Thr Glu Asp Phe Pro Leu Arg
 85 90 95

Leu Leu Ser Ala Ala Pro Ser Gln Thr Ser Val Tyr Phe Cys Ala Ser
 100 105 110

Ser Tyr Val Gly Asn Thr Gly Glu Leu Phe Phe Gly Glu Gly Ser Arg

115	120	125
Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala		
130	135	140
Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr		
145	150	155
160		
Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser		
165	170	175
Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro		
180	185	190
Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu		
195	200	205
Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn		
210	215	220
His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu		
225	230	235
240		
Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu		
245	250	255
Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln		
260	265	270
Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala		
275	280	285
Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val		
290	295	300
Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly		
305	310	

<210> 97
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 97

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
 1 5

<210> 98
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 98

Ala Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
 1 5

<210> 99
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 99

Ser Ala Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
 1 5

<210> 100
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 100

Ser Leu Ala Gln His Leu Ile Gly Leu
 1 5

<210> 101
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 101

Ser Leu Leu Ala His Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 102

Ser Leu Leu Gln Ala Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 103

Ser Leu Leu Gln His Ala Ile Gly Leu
1 5

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 104

Ser Leu Leu Gln His Leu Ala Gly Leu
1 5

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 105

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Ala Leu
1 5

<210> 106
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 106

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Ala
 1 5

<210> 107
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 107

Thr Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
 1 5

<210> 108
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 108

Ser Thr Leu Gln His Leu Ile Gly Leu
 1 5

<210> 109
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 109

Ser Leu Thr Gln His Leu Ile Gly Leu
 1 5

<210> 110
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 110

Ser Leu Leu Thr His Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 111

Ser Leu Leu Gln Thr Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 112

Ser Leu Leu Gln His Thr Ile Gly Leu
1 5

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 113

Ser Leu Leu Gln His Leu Thr Gly Leu
1 5

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 114

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Thr Leu
1 5

<210> 115

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 115

Ser Leu Leu Gln His Leu Ile Gly Thr
 1 5

<210> 116
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 116

Ser Ile Leu Gln Thr Leu Ile Leu Val
 1 5

<210> 117
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 117

Ser Leu Ile Glu His Leu Gln Gly Leu
 1 5

<210> 118
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 118

Ser Leu Ile Gln His Leu Glu Glu Ile
 1 5

<210> 119
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 119

Ser Leu Leu Lys Asn Leu Ile Tyr Leu
1 5

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 120

Ser Leu Leu Asn His Leu Pro Tyr Leu
1 5

<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 121

Ser Leu Leu Gln His Val Leu Leu Leu
1 5

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 122

Ser Leu Leu Gln Lys Gln Ile Met Leu
1 5

<210> 123
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 123

Ser Leu Ser Gln Glu Leu Val Gly Val
1 5

<210> 124
<211> 9

<212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 124

Ser Val Leu Gly Ala Leu Ile Gly Val
 1 5

<210> 125
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 125

Val Leu Leu His His Gln Ile Gly Leu
 1 5

<210> 126
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 126

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Val
 1 5

<210> 127
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 127

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala
 1 5

<210> 128
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 128

Met Thr Leu

1

<210> 129
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 129

Cys Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe
 1 5 10

<210> 130
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 130

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
 1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
 20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
 35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys
 50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
 65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
 85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
 100 105 110

Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu

115

120

125

Thr Val Lys Pro
130

<210> 131
<211> 141
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 131

Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu Arg Asp Ser Lys
1 5 10 15

Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe Asp Ser Gln Thr
20 25 30

Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile Thr Asp Lys Thr
35 40 45

Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn Ser Ala Val Ala
50 55 60

Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala Phe Asn Asn Ser
65 70 75 80

Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu Ser Ser Cys Asp
85 90 95

Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr Asn Leu Asn Phe
100 105 110

Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu Leu Lys Val Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser Ser
130 135 140

<210> 132

<211> 273

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 132

Met Glu Lys Asn Pro Leu Ala Ala Pro Leu Leu Ile Leu Trp Phe His
 1 5 10 15

Leu Asp Cys Val Ser Ser Ile Leu Asn Val Glu Gln Ser Pro Gln Ser
 20 25 30

Leu His Val Gln Glu Gly Asp Ser Thr Asn Phe Thr Cys Ser Phe Pro
 35 40 45

Ser Ser Asn Phe Tyr Ala Leu His Trp Tyr Arg Lys Glu Thr Ala Lys
 50 55 60

Ser Pro Glu Ala Leu Phe Val Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu Lys Lys
 65 70 75 80

Lys Gly Arg Ile Ser Ala Thr Leu Asn Thr Lys Glu Gly Tyr Ser Tyr
 85 90 95

Leu Tyr Ile Lys Gly Ser Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Leu Cys
 100 105 110

Ala Leu Tyr Asn Asn Asn Asp Met Arg Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu
 115 120 125

Thr Val Lys Pro Asn Ile Gln Asn Pro Asp Pro Ala Val Tyr Gln Leu
 130 135 140

Arg Asp Ser Lys Ser Ser Asp Lys Ser Val Cys Leu Phe Thr Asp Phe
 145 150 155 160

Asp Ser Gln Thr Asn Val Ser Gln Ser Lys Asp Ser Asp Val Tyr Ile
 165 170 175

Thr Asp Lys Thr Val Leu Asp Met Arg Ser Met Asp Phe Lys Ser Asn
 180 185 190

Ser Ala Val Ala Trp Ser Asn Lys Ser Asp Phe Ala Cys Ala Asn Ala
 195 200 205

Phe Asn Asn Ser Ile Ile Pro Glu Asp Thr Phe Phe Pro Ser Pro Glu
 210 215 220

Ser Ser Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Lys Ser Phe Glu Thr Asp Thr
 225 230 235 240

Asn Leu Asn Phe Gln Asn Leu Ser Val Ile Gly Phe Arg Ile Leu Leu
 245 250 255

Leu Lys Val Ala Gly Phe Asn Leu Leu Met Thr Leu Arg Leu Trp Ser
 260 265 270

Ser

<210> 133
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 133

Ser Gly His Asn Ser
 1 5

<210> 134
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 134

Phe Asn Asn Asn Val Pro
 1 5

<210> 135
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 135

Cys Ala Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe
 1 5 10

<210> 136
 <211> 132
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 136

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
 1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110

Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Leu
130

<210> 137
<211> 179
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 137

Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala Val Phe Glu Pro
1 5 10 15

Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu
20 25 30

Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser Trp Trp Val Asn
35 40 45

Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro Gln Pro Leu Lys
50 55 60

Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu Ser Ser Arg Leu
65 70 75 80

Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys
85 90 95

Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu Trp Thr Gln Asp
100 105 110

Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu Ala Trp Gly Arg
115 120 125

Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln Gly Val Leu Ser
130 135 140

Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala Thr Leu Tyr Ala
145 150 155 160

Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val Lys Arg Lys Asp
 165 170 175

Ser Arg Gly

<210> 138
 <211> 311
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 138

Met Asp Ser Trp Thr Phe Cys Cys Val Ser Leu Cys Ile Leu Val Ala
 1 5 10 15

Lys His Thr Asp Ala Gly Val Ile Gln Ser Pro Arg His Glu Val Thr
 20 25 30

Glu Met Gly Gln Glu Val Thr Leu Arg Cys Lys Pro Ile Ser Gly His
 35 40 45

Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Glu Thr Met Met Arg Gly Leu Glu Leu
 50 55 60

Leu Ile Tyr Phe Asn Asn Asn Val Pro Ile Asp Asp Ser Gly Met Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Arg Phe Ser Ala Lys Met Pro Asn Ala Ser Phe Ser Thr Leu
 85 90 95

Lys Ile Gln Pro Ser Glu Pro Arg Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala
 100 105 110

Ser Ser Pro Gly Ser Thr Asp Thr Gln Tyr Phe Gly Pro Gly Thr Arg
 115 120 125

Leu Thr Val Leu Glu Asp Leu Lys Asn Val Phe Pro Pro Glu Val Ala

130

135

140

Val Phe Glu Pro Ser Glu Ala Glu Ile Ser His Thr Gln Lys Ala Thr
 145 150 155 160

Leu Val Cys Leu Ala Thr Gly Phe Tyr Pro Asp His Val Glu Leu Ser
 165 170 175

Trp Trp Val Asn Gly Lys Glu Val His Ser Gly Val Ser Thr Asp Pro
 180 185 190

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu
 195 200 205

Ser Ser Arg Leu Arg Val Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn
 210 215 220

His Phe Arg Cys Gln Val Gln Phe Tyr Gly Leu Ser Glu Asn Asp Glu
 225 230 235 240

Trp Thr Gln Asp Arg Ala Lys Pro Val Thr Gln Ile Val Ser Ala Glu
 245 250 255

Ala Trp Gly Arg Ala Asp Cys Gly Phe Thr Ser Glu Ser Tyr Gln Gln
 260 265 270

Gly Val Leu Ser Ala Thr Ile Leu Tyr Glu Ile Leu Leu Gly Lys Ala
 275 280 285

Thr Leu Tyr Ala Val Leu Val Ser Ala Leu Val Leu Met Ala Met Val
 290 295 300

Lys Arg Lys Asp Ser Arg Gly
 305 310

<210> 139

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 139

Leu Leu Leu Val His Leu Ile Pro Val
1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 140

Ile Ile Leu Arg His Leu Ile Glu Ile
1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 141

Lys Ile Leu Leu His Leu Ile His Ile
1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 142

Lys Val Leu Pro His Leu Ile Pro Leu
1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 143

Ser Ala Leu Val His Leu Ile Pro Val
1 5

<210> 144
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 144

Asn Ala Leu Val His Leu Ile Glu Val
 1 5

<210> 145
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 145

Val Ala Leu Gly His Leu Ile Gly Ile
 1 5

<210> 146
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 146

Asn Ala Leu Val His Leu Ile Glu Ile
 1 5

<210> 147
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 147

Trp Ala Leu Gly His Leu Ile Gly Ile
 1 5

<210> 148
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 148

Gln Ala Leu Glu His Leu Ile Tyr Ile
1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 149

Ile Ser Leu Ala His Leu Ile Leu Val
1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 150

Glu Thr Leu Asp His Leu Ile Ser Leu
1 5

<210> 151

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 151

Ala Leu Leu Ser His Leu Ile Cys Arg
1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 152

Lys Glu Leu Arg His Leu Ile Glu Val
1 5

<210> 153
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 153

Ile Ala Leu Val His Leu Ile Met Val
 1 5

<210> 154
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 154

Cys Trp Leu Cys His Leu Ile Lys Leu
 1 5

<210> 155
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 155

Gly Lys Leu Thr His Leu Ile Pro Val
 1 5

<210> 156
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 156

His Leu Leu Met His Leu Ile Gly Ser
 1 5

<210> 157
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 157

Thr Gln Leu Asp His Leu Ile Pro Gly
1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 158

Gln Asp Leu Trp His Leu Ile Lys Leu
1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 159

Ile Ala Leu Lys His Leu Ile Pro Thr
1 5

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 160

Ile Ala Leu Lys His Leu Ile Leu Thr
1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 161

Leu Gln Leu Ile His Leu Ile Asn Val
1 5

<210> 162
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 162

Ser Gln Leu Val His Leu Ile Tyr Val
 1 5

<210> 163
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 163

Cys Leu Leu Pro His Leu Ile Gln His
 1 5

<210> 164
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 164

Met Val Leu Val His Leu Ile His Ser
 1 5

<210> 165
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 165

Ser Asp Leu Phe His Leu Ile Gly Val
 1 5

<210> 166
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 166

Lys Leu Leu Phe His Leu Ile Gln Ser
1 5

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 167

Lys Leu Leu Leu His Leu Ile Gln Ser
1 5

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 168

Ser Phe Leu Val His Leu Ile Gly Leu
1 5

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 169

Tyr Gly Leu Lys His Leu Ile Ser Val
1 5

<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 170

Ser Glu Leu Pro His Leu Ile Gly Ile
1 5

<210> 171

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 171

Tyr Ala Leu Ser His Leu Ile His Ala
 1 5

<210> 172
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 172

Thr Leu Leu Gly His Leu Ile Ser Lys
 1 5

<210> 173
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 173

Ser Gln Leu Ser His Leu Ile Ala Met
 1 5

<210> 174
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 174

Phe Phe Leu Val His Leu Ile Cys Met
 1 5

<210> 175
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 175

Val Ser Leu His His Leu Ile Asn Ala
1 5

<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 176

Ile Met Leu Ile His Leu Ile Arg Leu
1 5

<210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 177

Ile Thr Leu Ile His Leu Ile Arg Leu
1 5

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 178

Ser Glu Leu Phe His Leu Ile Pro Leu
1 5

<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 179

Ser Val Leu Phe His Leu Ile Pro Leu
1 5

<210> 180
<211> 9

<212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 180

Ala Gln Leu Ala His Leu Ile Leu Ser
 1 5

<210> 181
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 181

Phe Leu Leu Gly His Leu Ile Pro Arg
 1 5

<210> 182
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 182

Met Leu Leu Gly His Leu Ile Phe Phe
 1 5

<210> 183
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 183

Val Leu Leu Phe His Leu Ile Glu Glu
 1 5

<210> 184
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 184

Val Phe Leu Arg His Leu Ile Thr Leu

1

5

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 185

Thr Leu Leu Asp His Leu Ile Phe Lys

1

5

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 186

Ser Val Leu Val His Leu Ile Pro Ala

1

5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 187

Ala Lys Leu Glu His Leu Ile Tyr Leu

1

5

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 188

Ser Leu Leu Pro His Leu Ile Leu Ser

1

5

<210> 189

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 189

Ser Ile Leu Gly His Leu Ile Cys Ser
1 5

<210> 190

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 190

Gln Ser Leu Glu His Leu Ile Tyr Ile
1 5

<210> 191

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 191

Tyr Ile Leu Asn His Leu Ile Asn Pro
1 5

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 192

Tyr Lys Leu Leu His Leu Ile Trp Ile
1 5

<210> 193

<211> 9

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 193

Lys Leu Leu Cys His Leu Ile Glu His
1 5

<210> 194
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 194

Ala Leu Leu Asp His Leu Ile Thr His
 1 5

<210> 195
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 195

Phe Met Leu Ser His Leu Ile Gln His
 1 5

<210> 196
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 196

Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu
 1 5

<210> 197
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 197

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
 1 5

<210> 198
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 198

Thr Tyr Ser Ser Gly Asn
1 5

<210> 199

<211> 6

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 199

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
1 5

<210> 200

<211> 7

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 200

Gln Glu Ala Tyr Lys Gln Gln
1 5

<210> 201

<211> 6

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 201

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
1 5

<210> 202

<211> 6

<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 202

Ile Tyr Ser Asn Gly Asp
1 5

<210> 203
<211> 7
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 203

Ile Gln Ser Ser Gln Arg Glu
1 5

<210> 204
<211> 7
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 204

Met Thr Leu Asn Gly Asp Glu
1 5

2

1

Fig.1

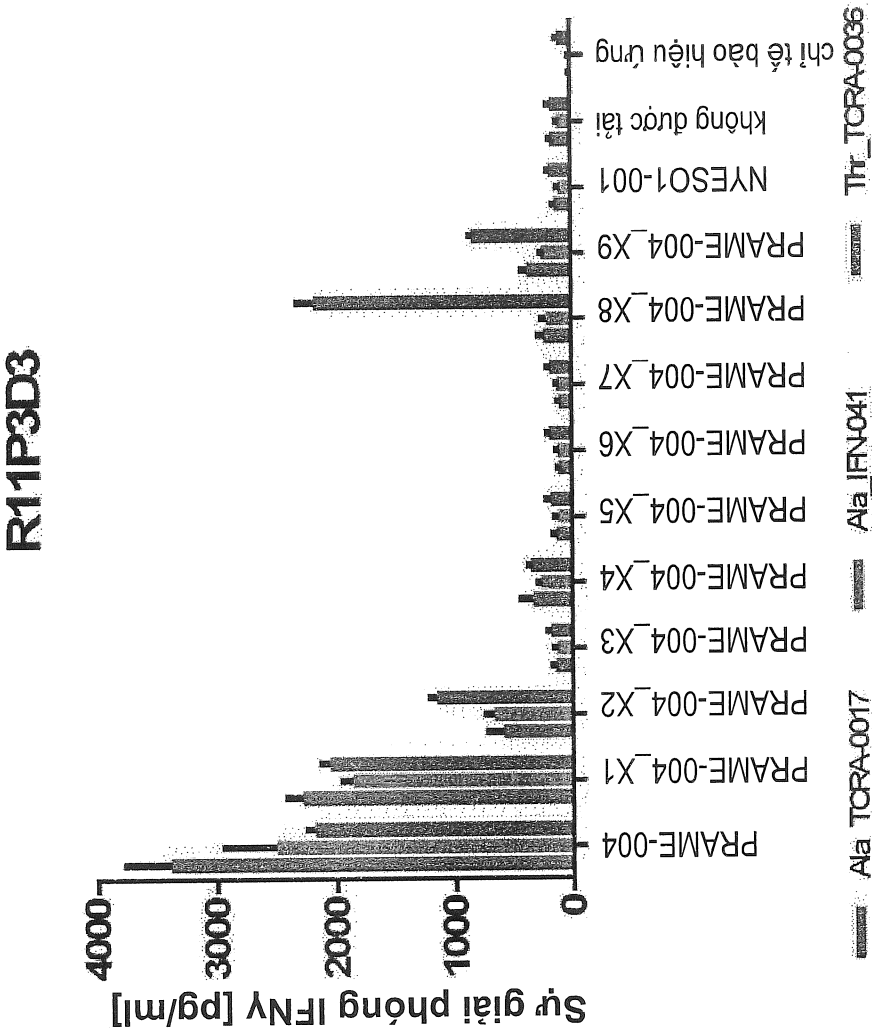


Fig.2

R16P1C10

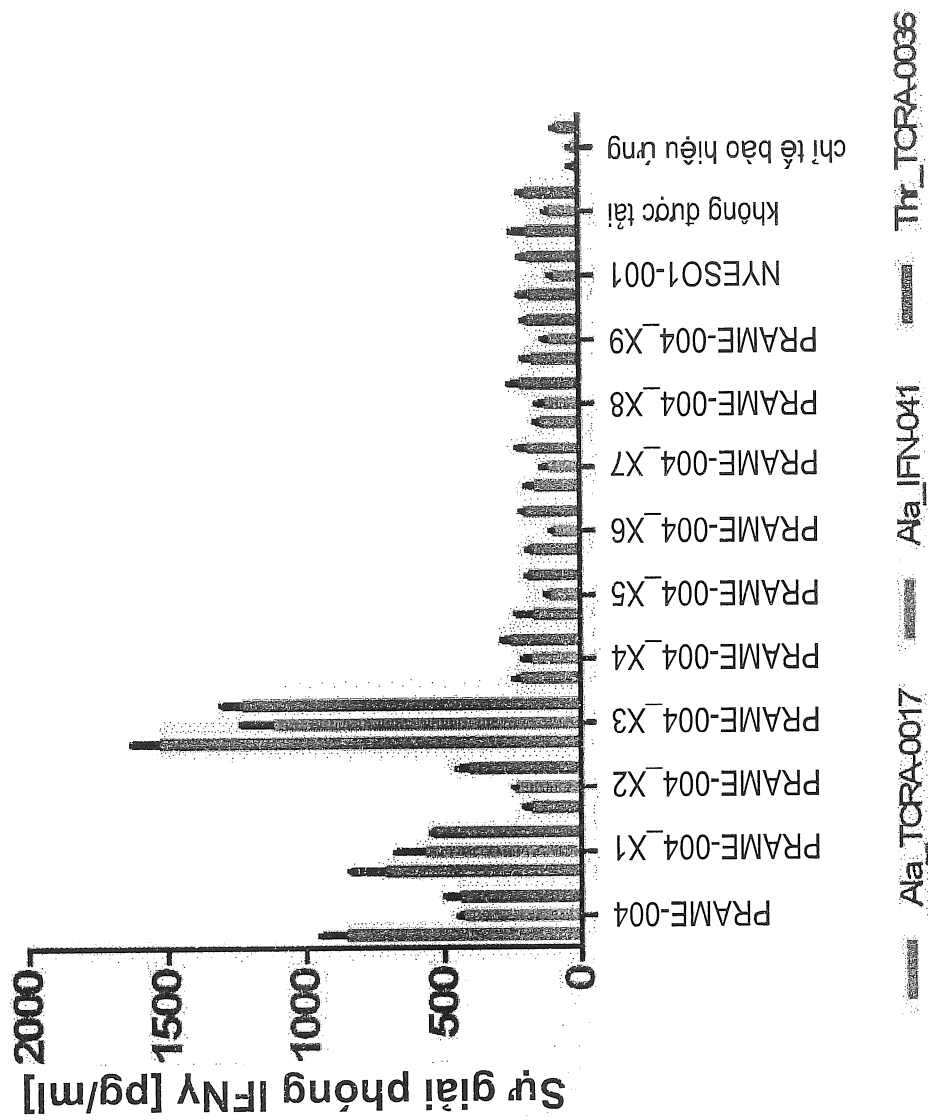


Fig.3

R16P1E8

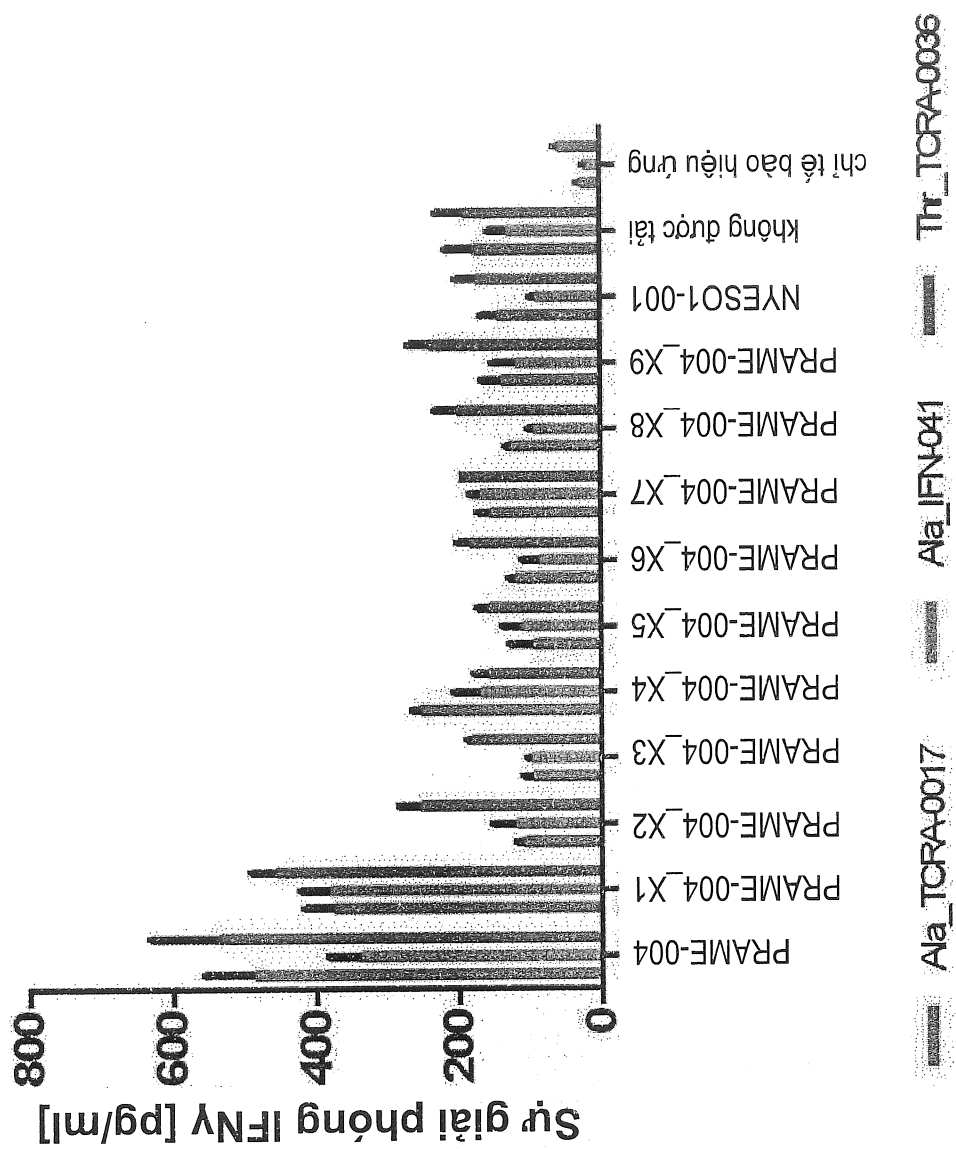


Fig.4

R17P1A9

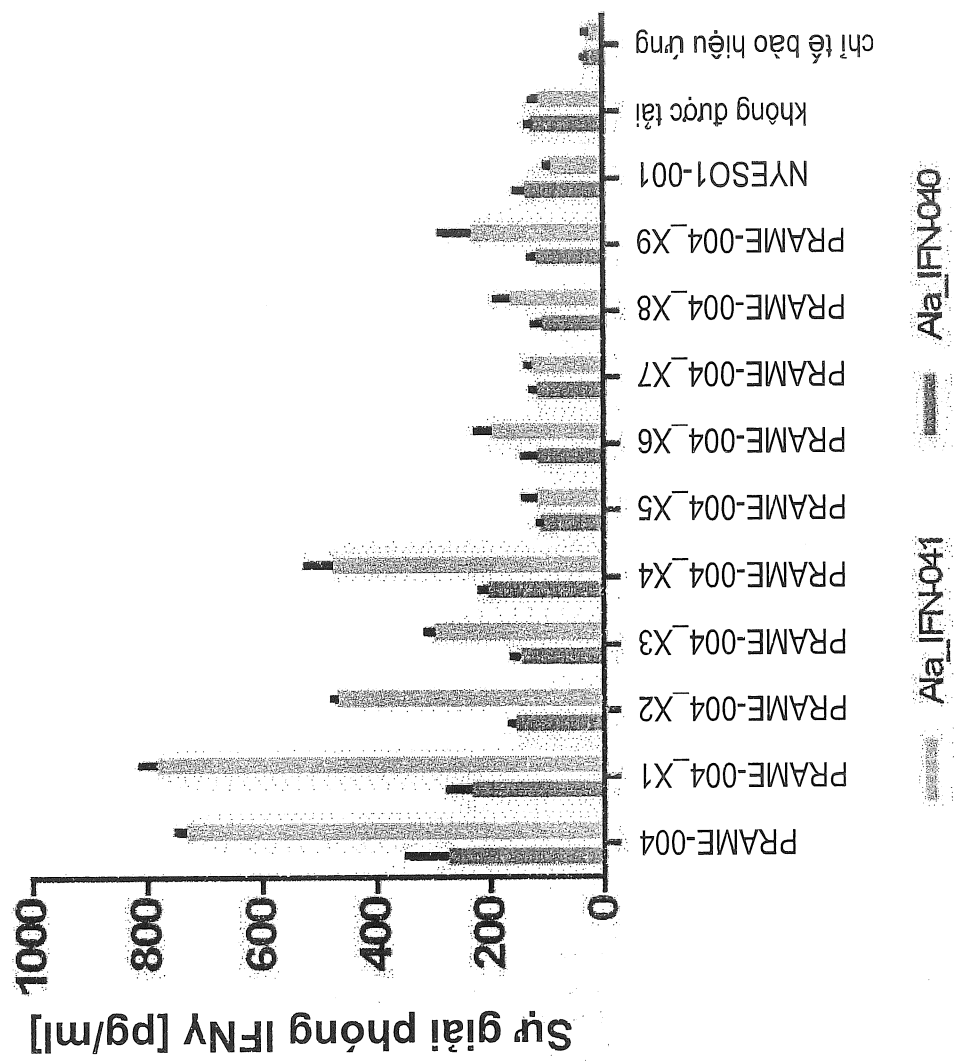


Fig.5

R17P1D7

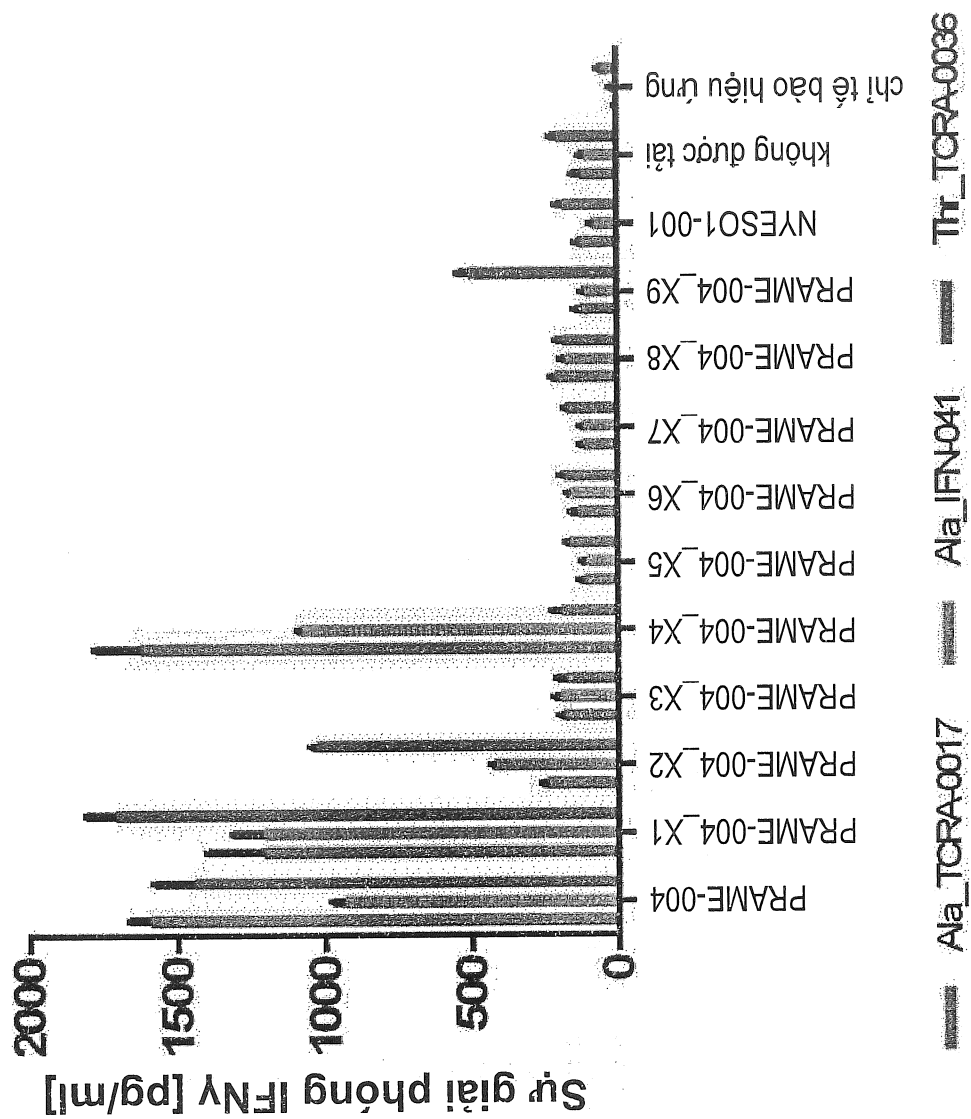


Fig.6

R17P1G3

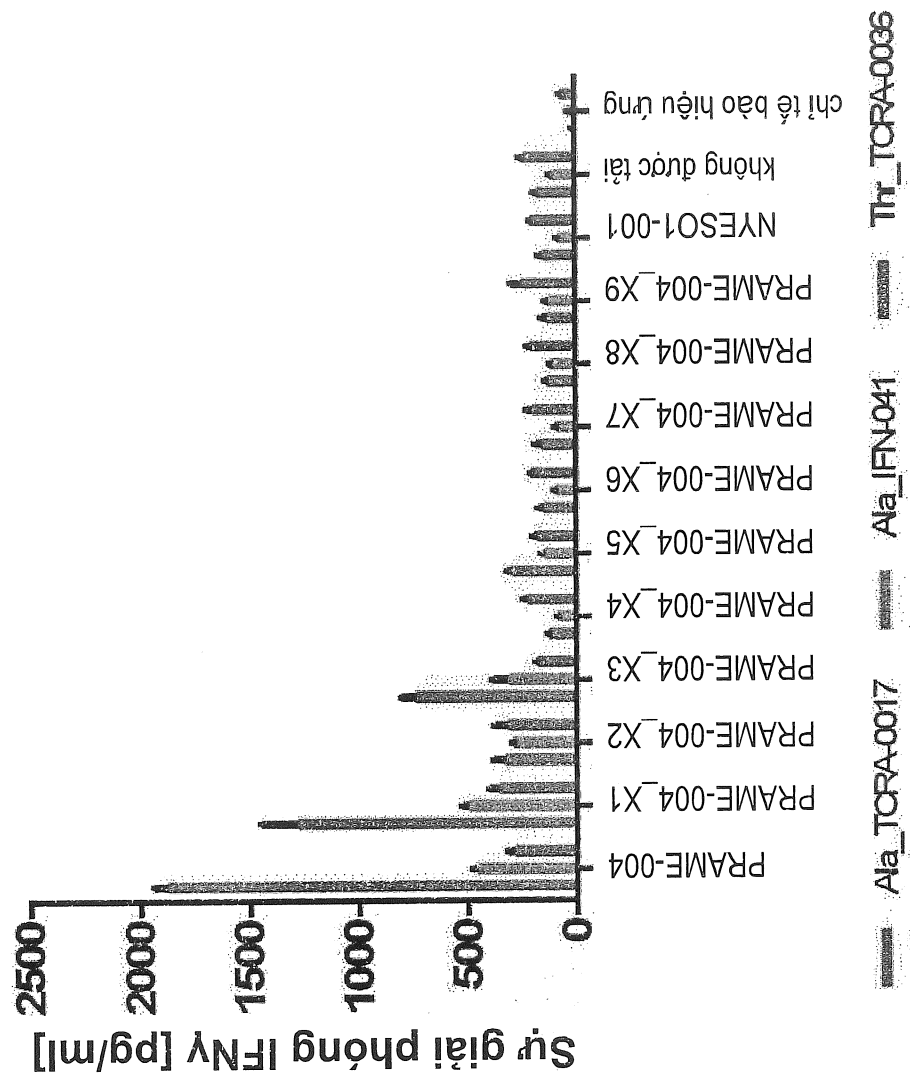


Fig.7

R17P2B6

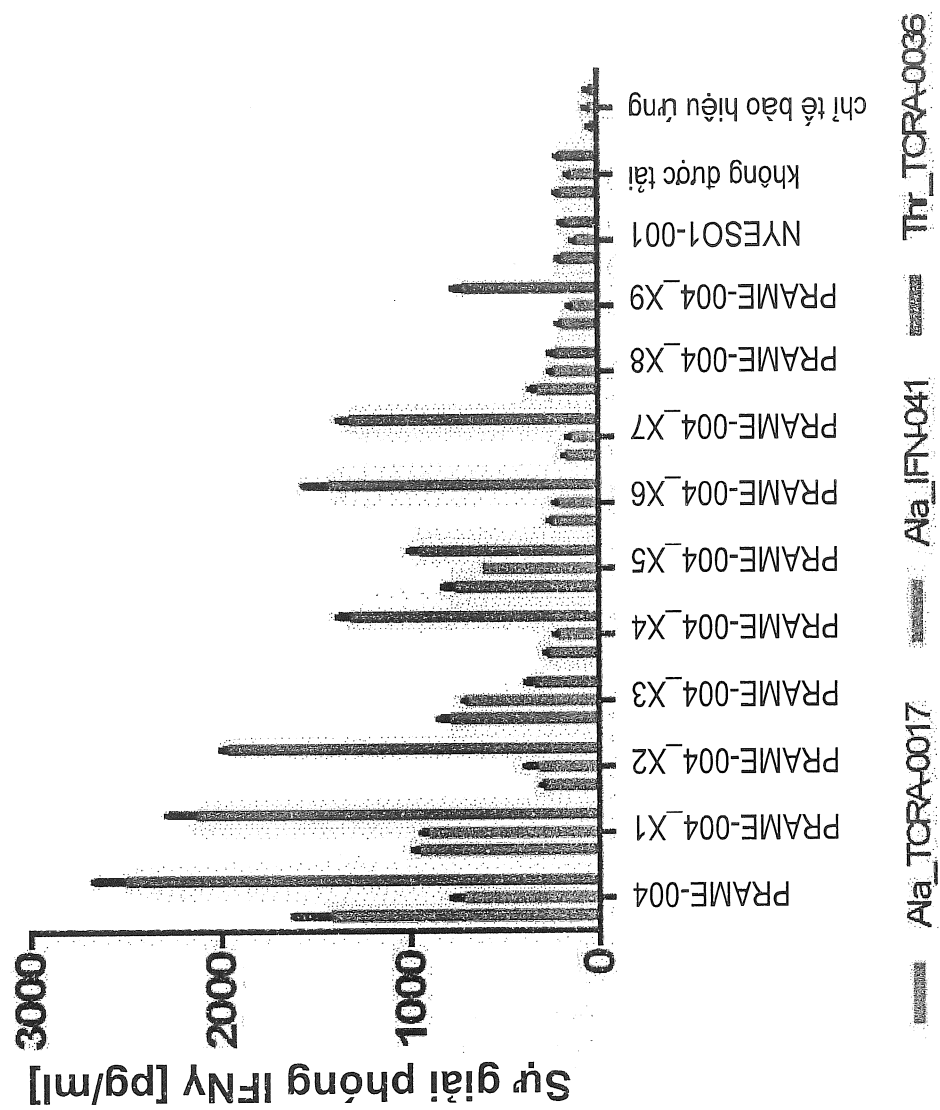
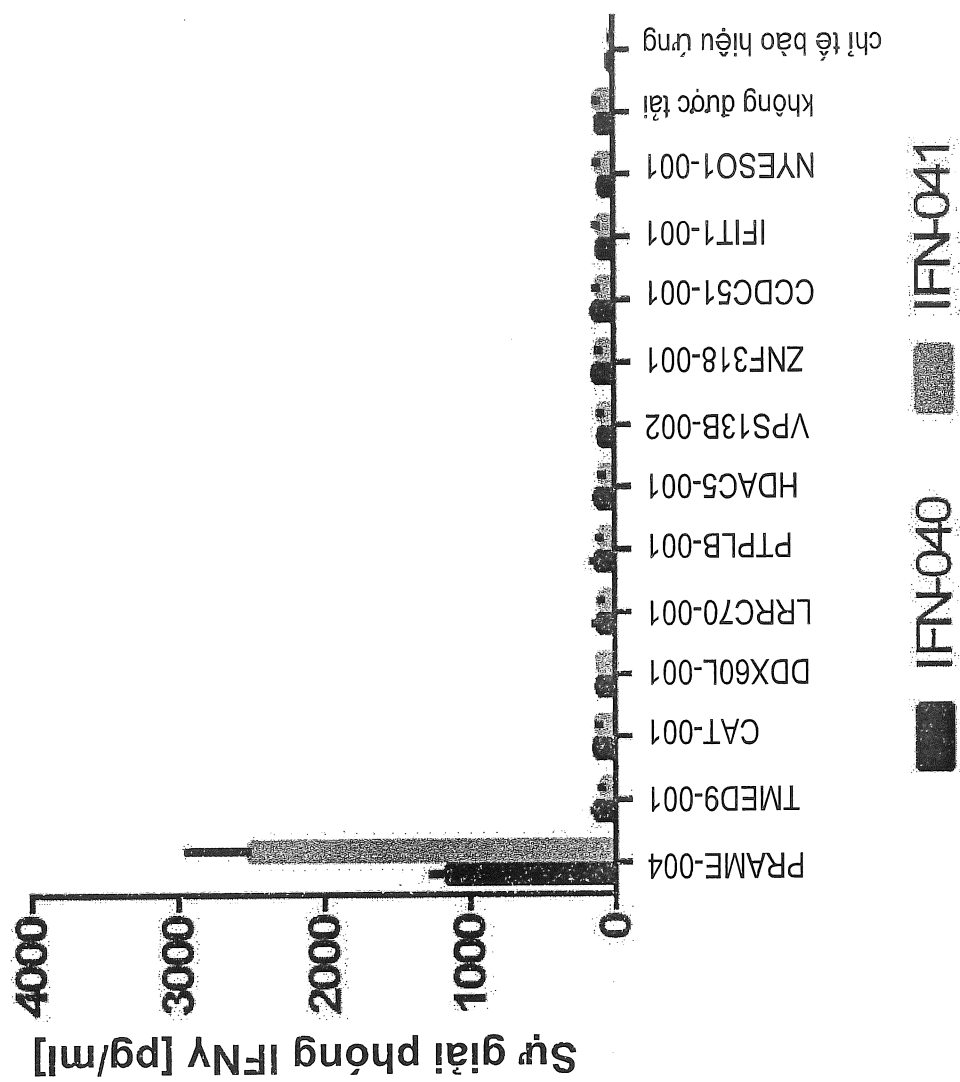


Fig.8

R11P3D3



R16P1C10

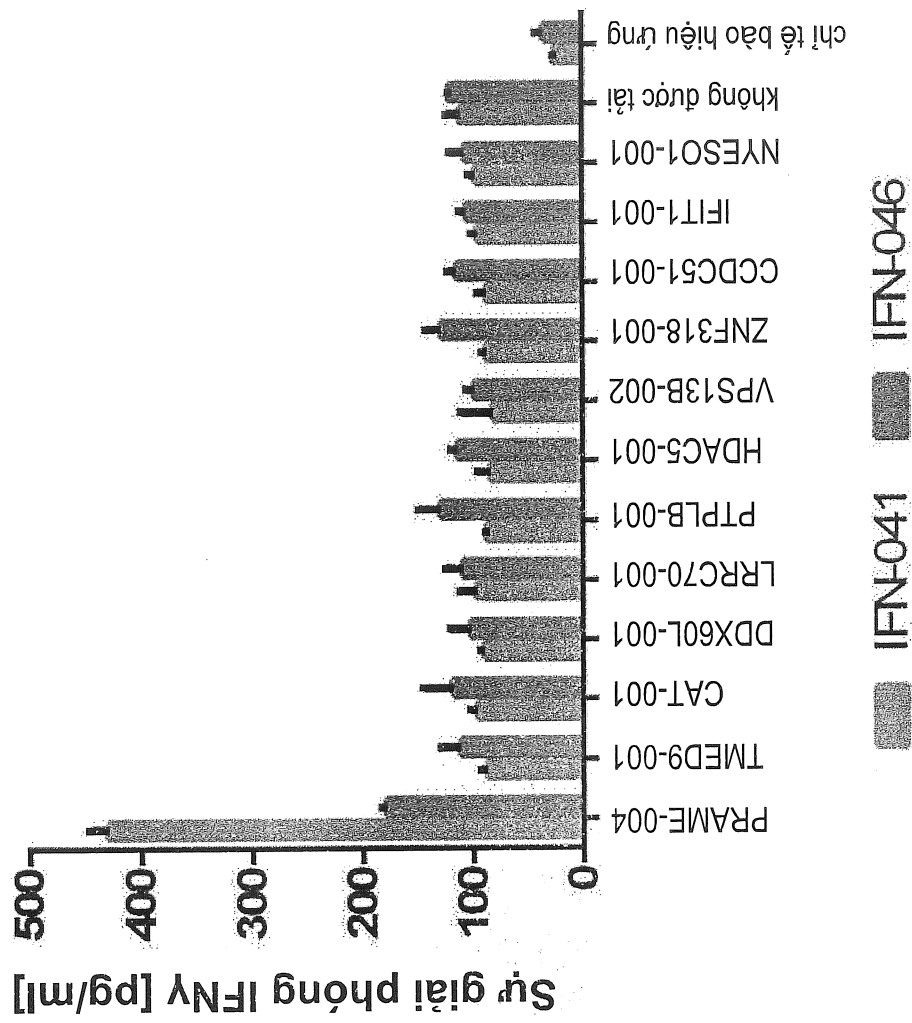


Fig.9

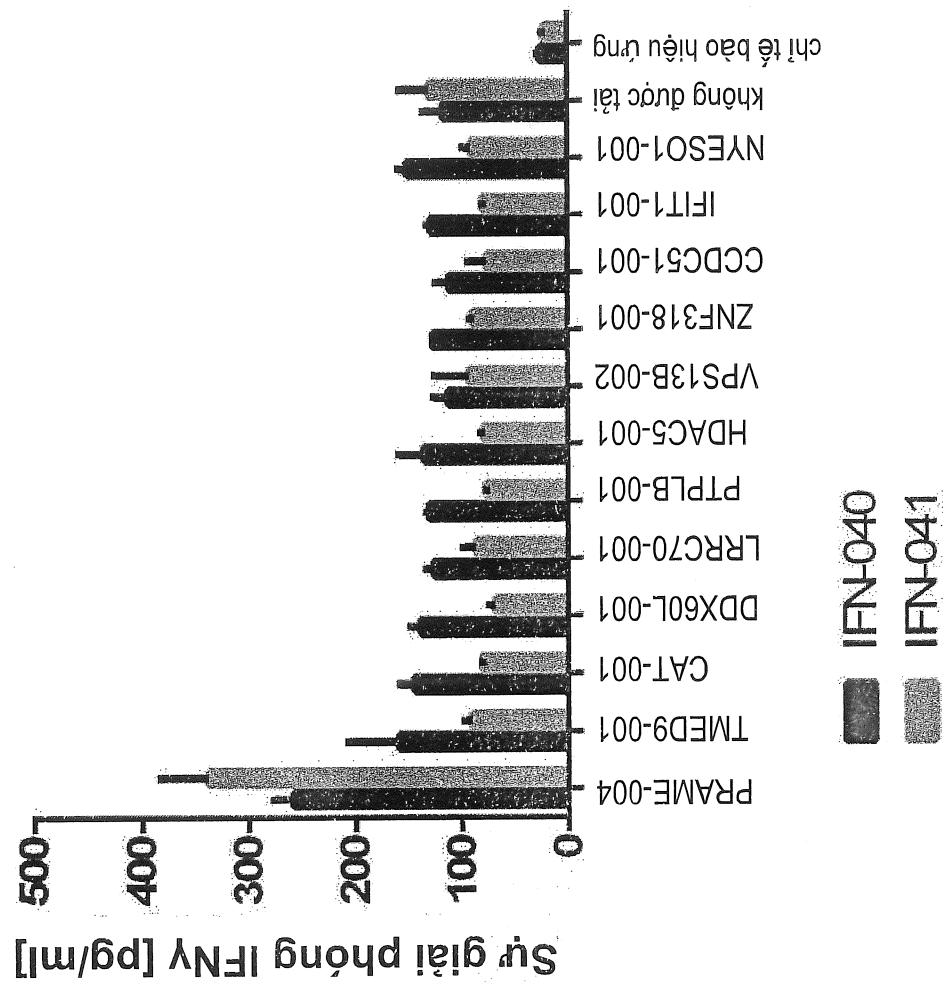
R16P1E8

Fig.10

Fig.11

R17P1A9

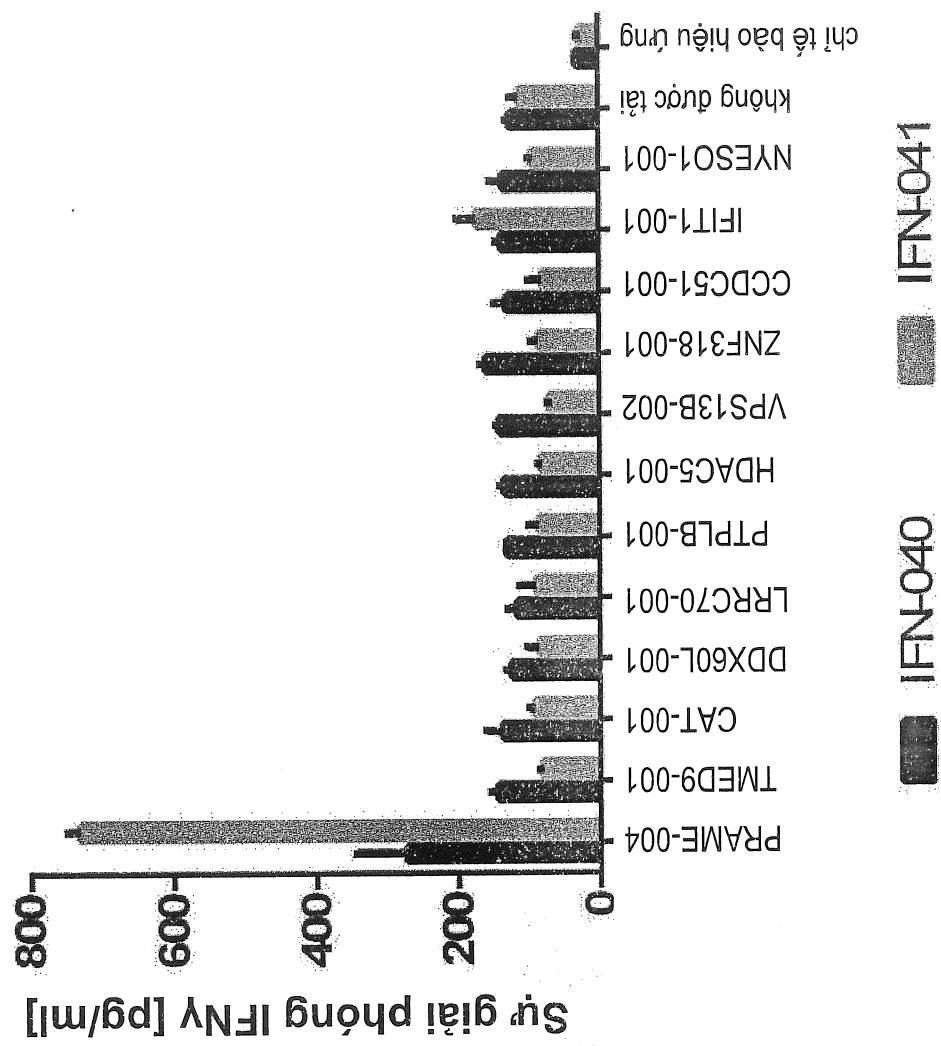


Fig.12

R17P1D7

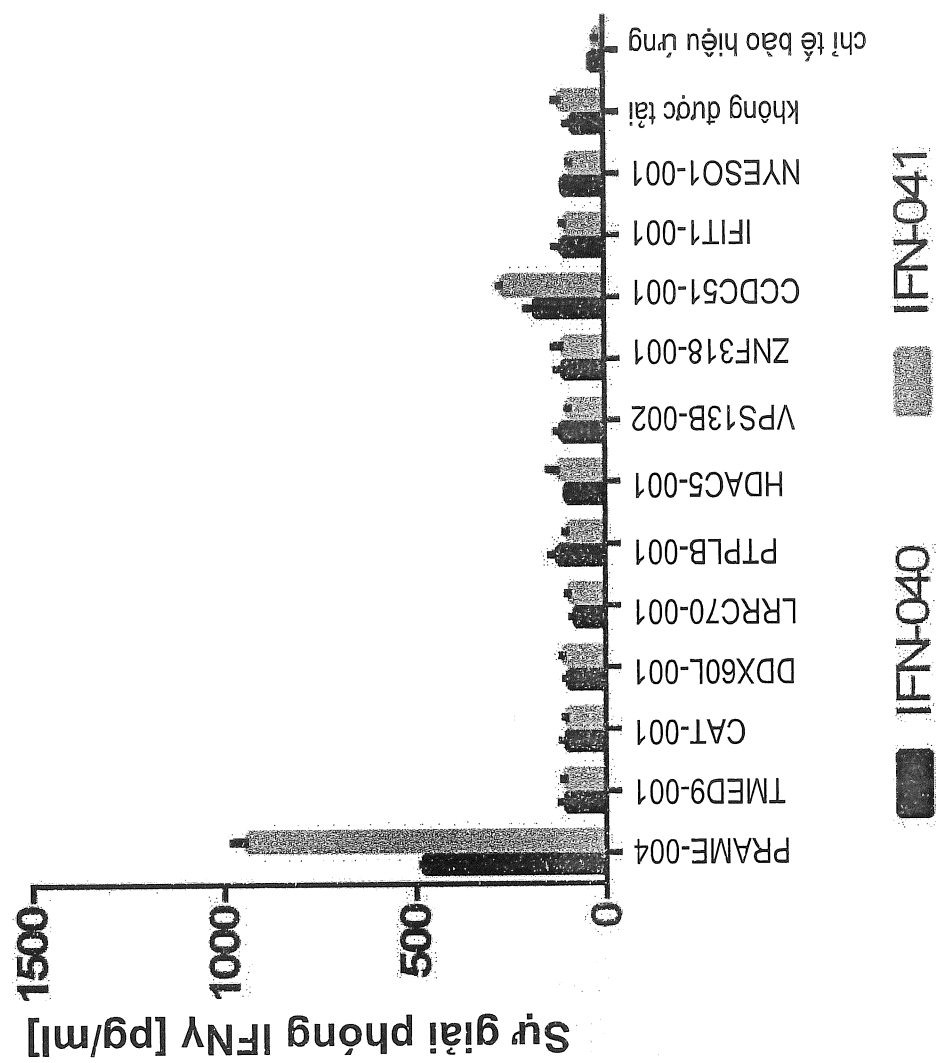


Fig. 13

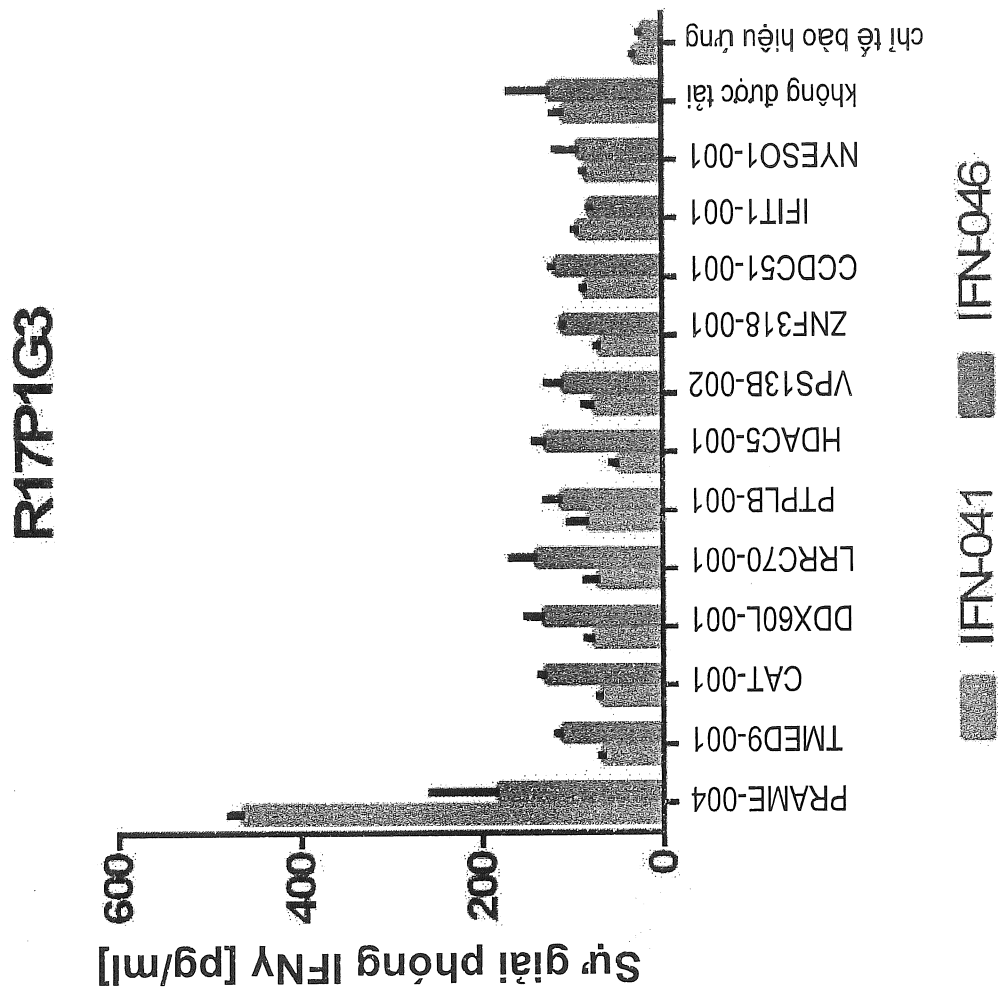


Fig.14

R17P2B6

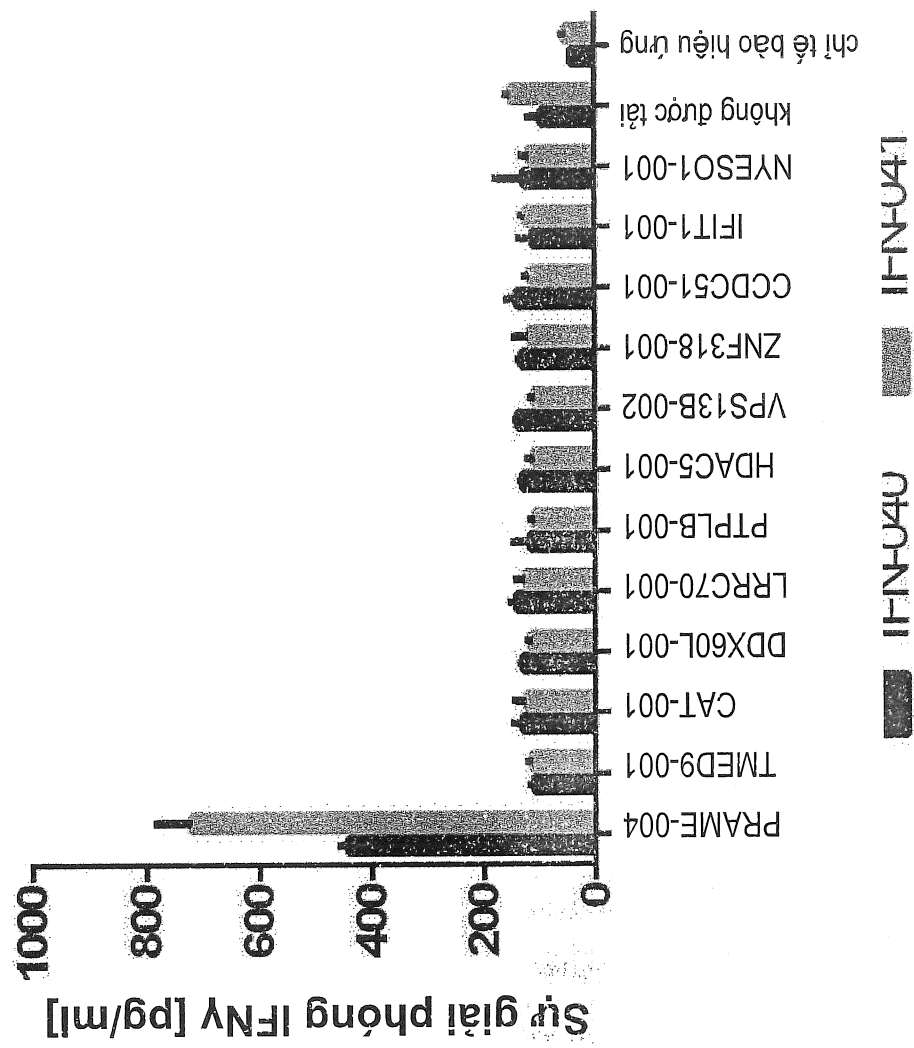


Fig.15

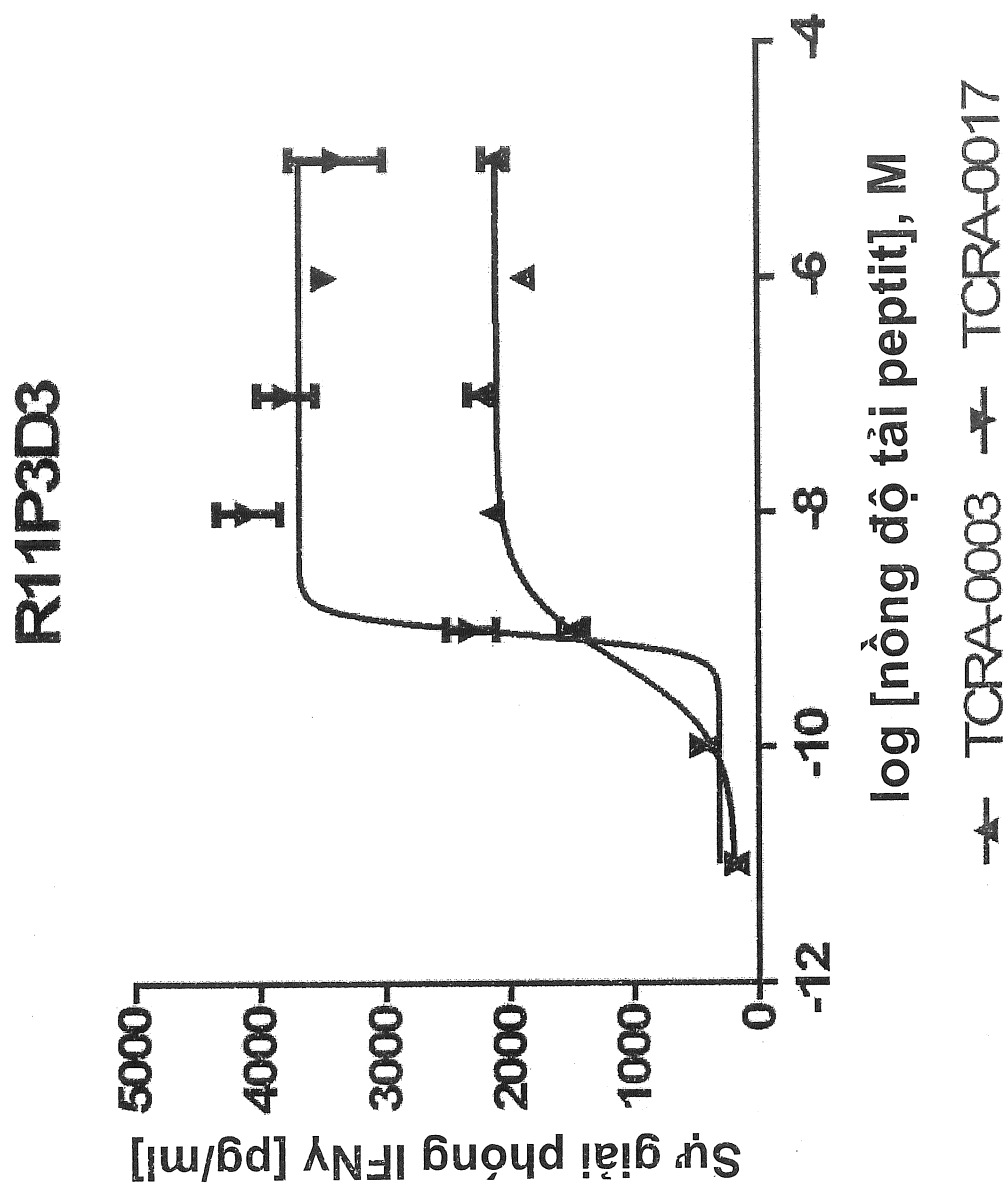


Fig.16

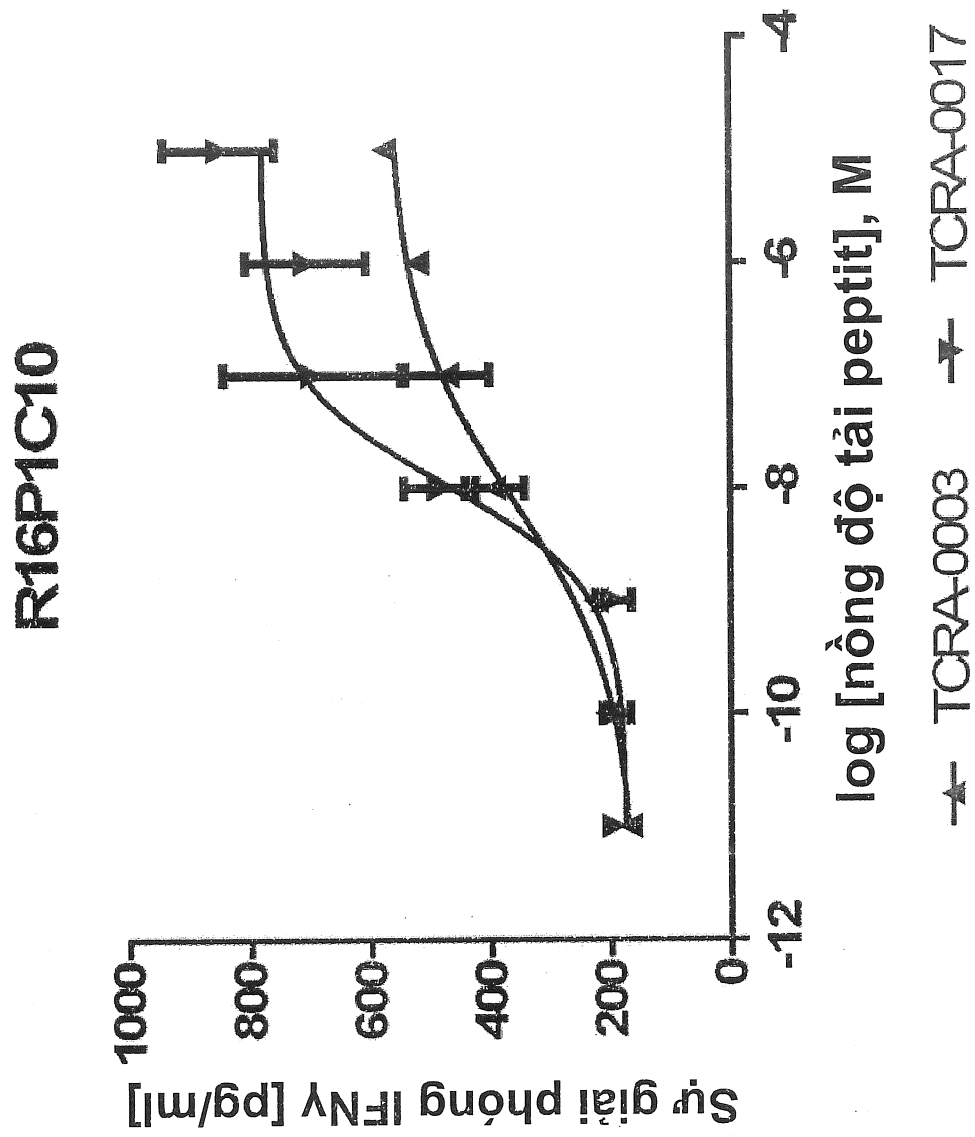


Fig.17

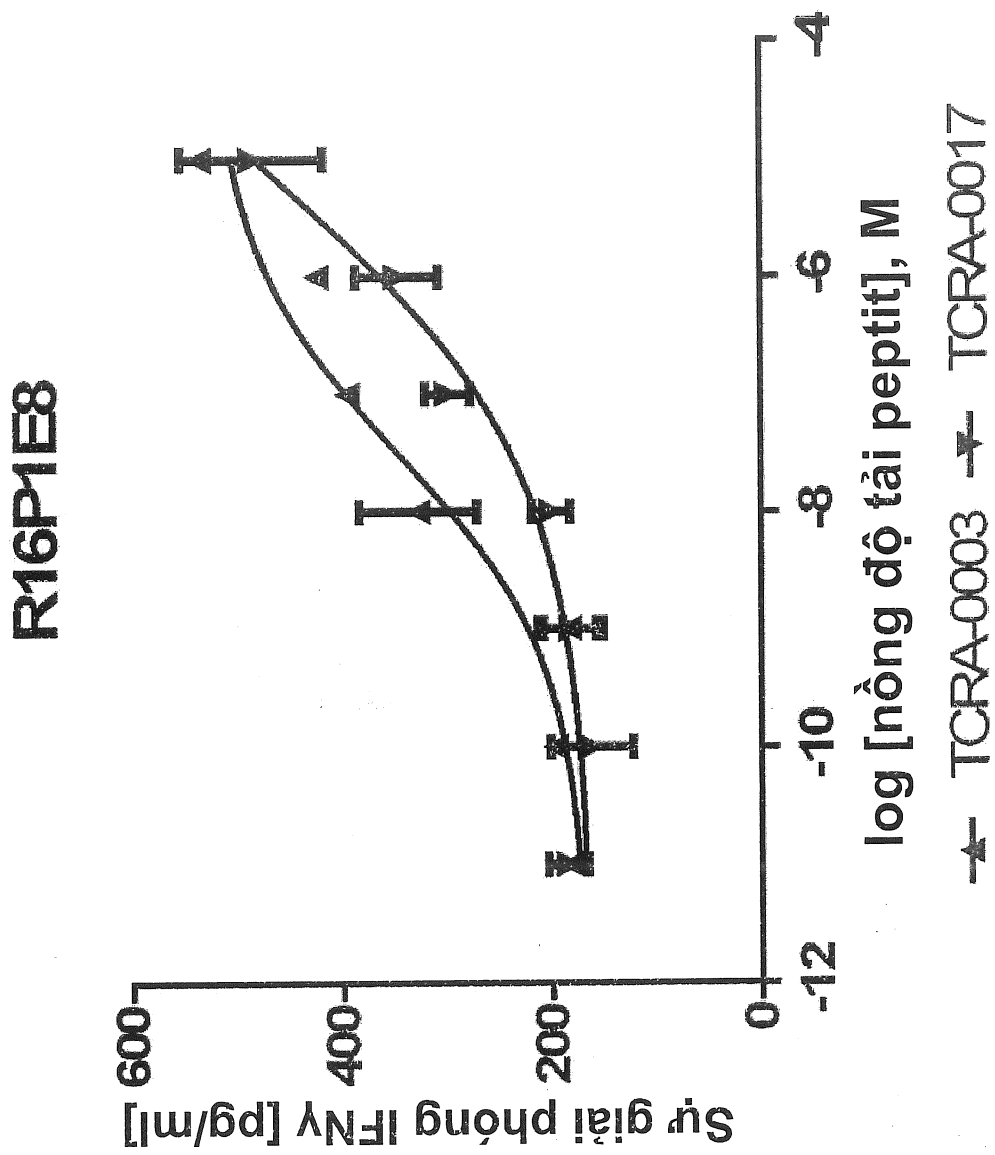


Fig.18

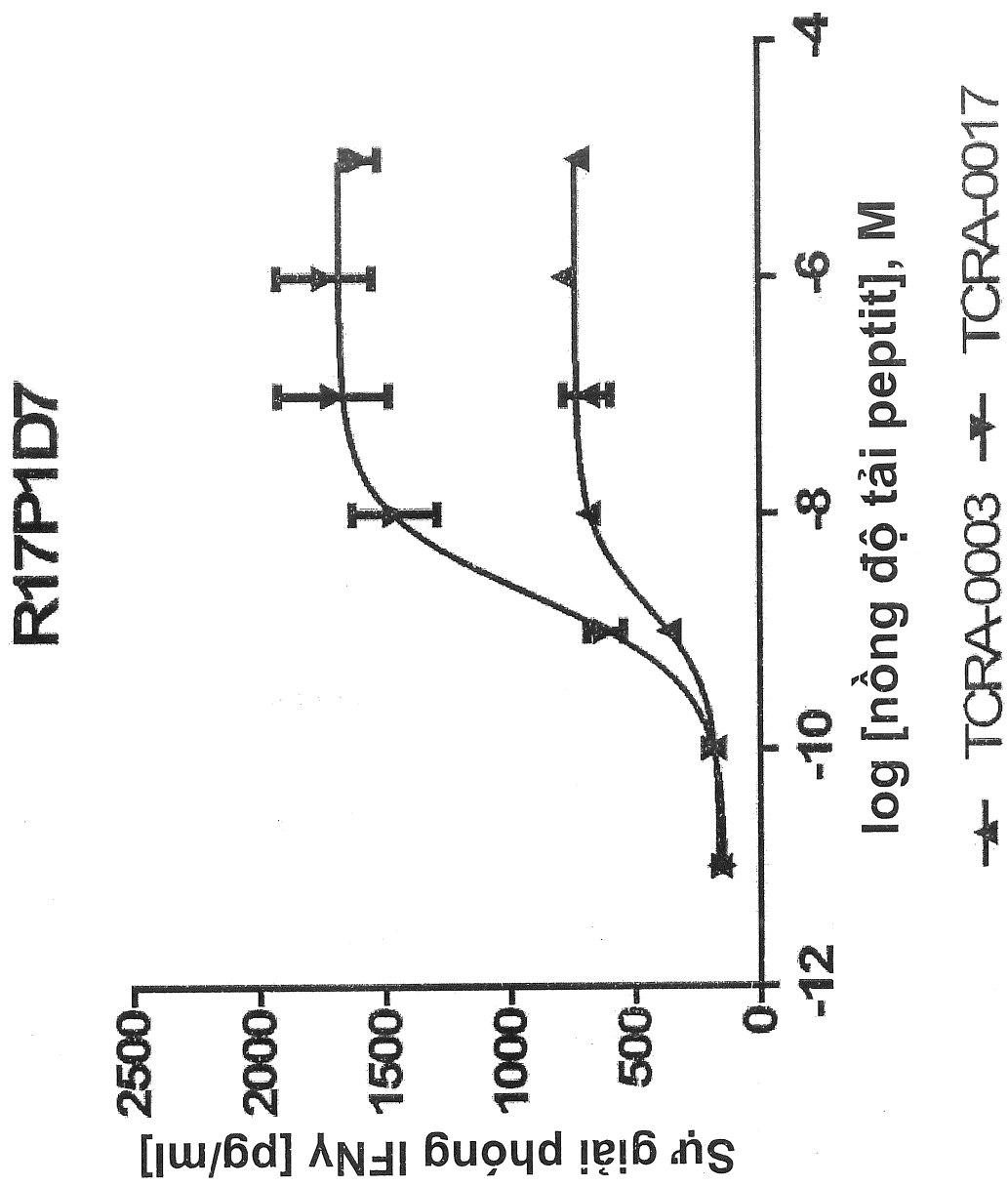


Fig.19

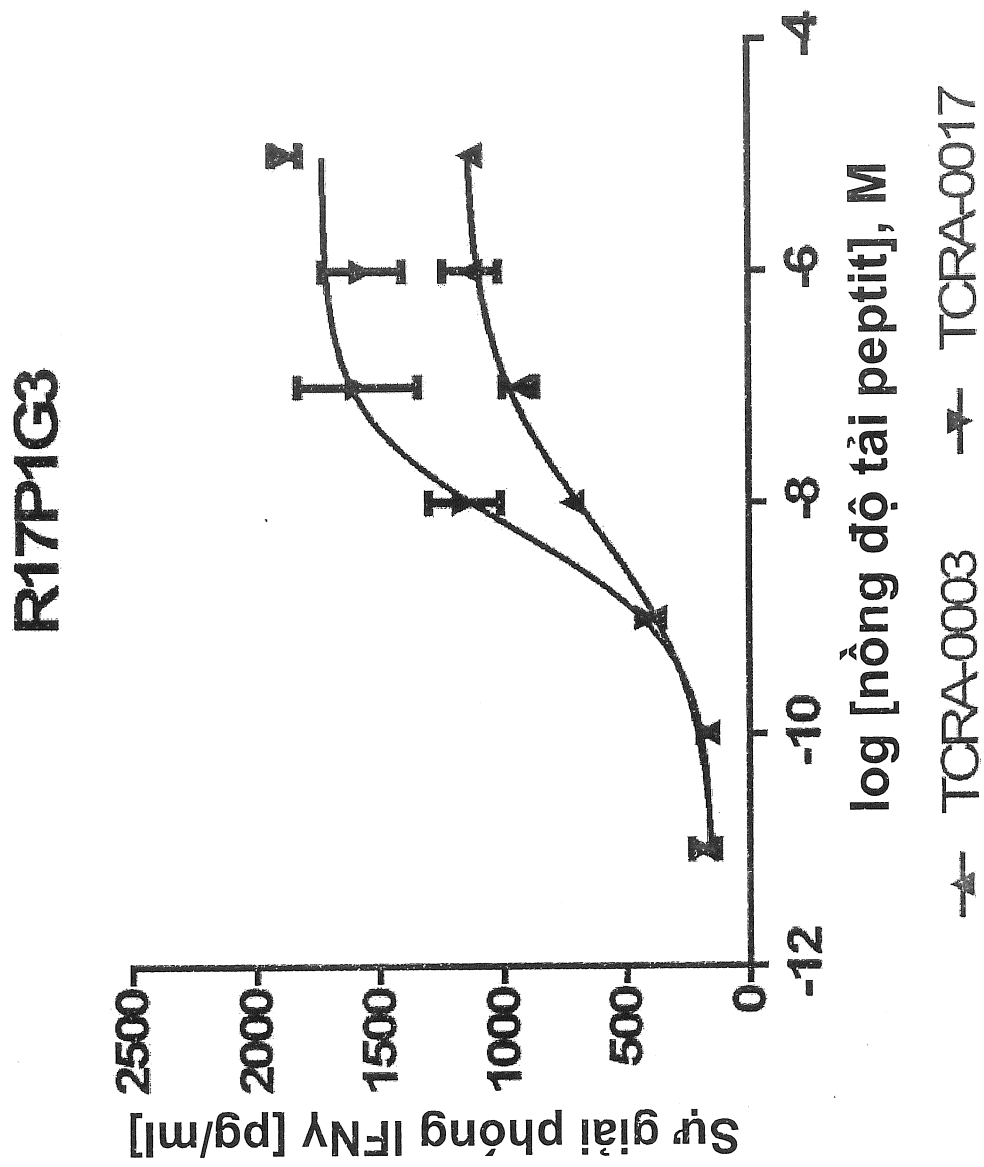


Figure 20

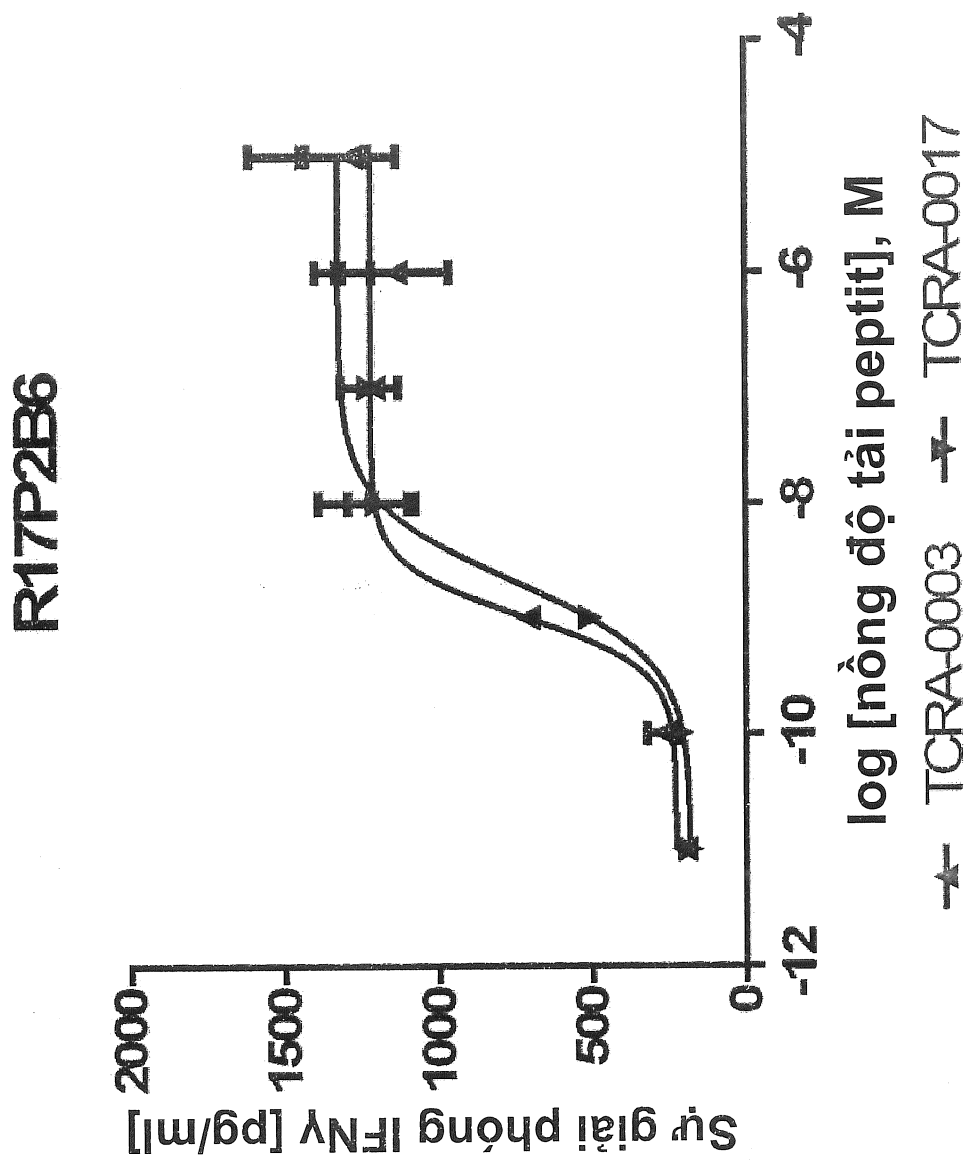
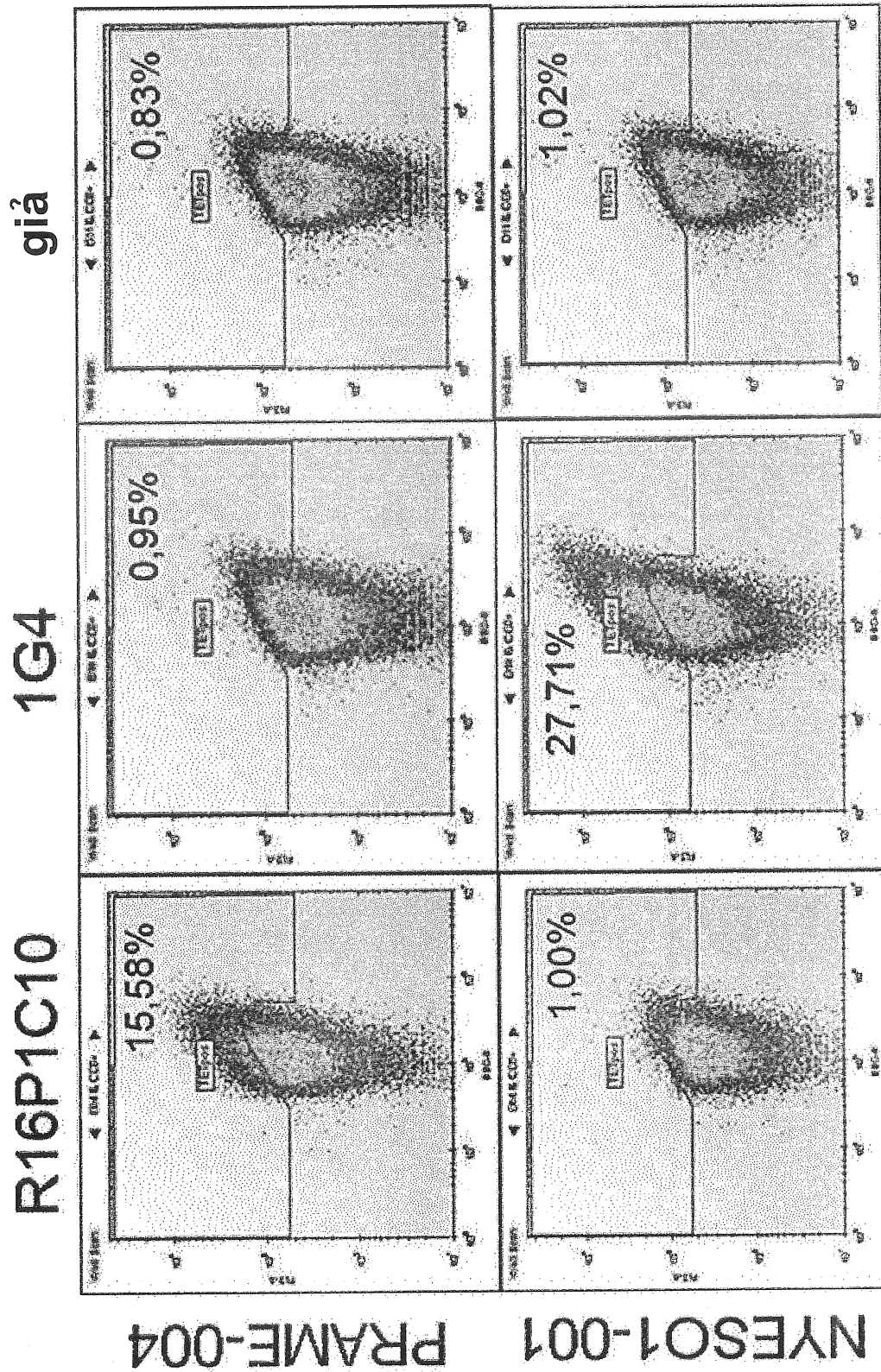


Fig.21



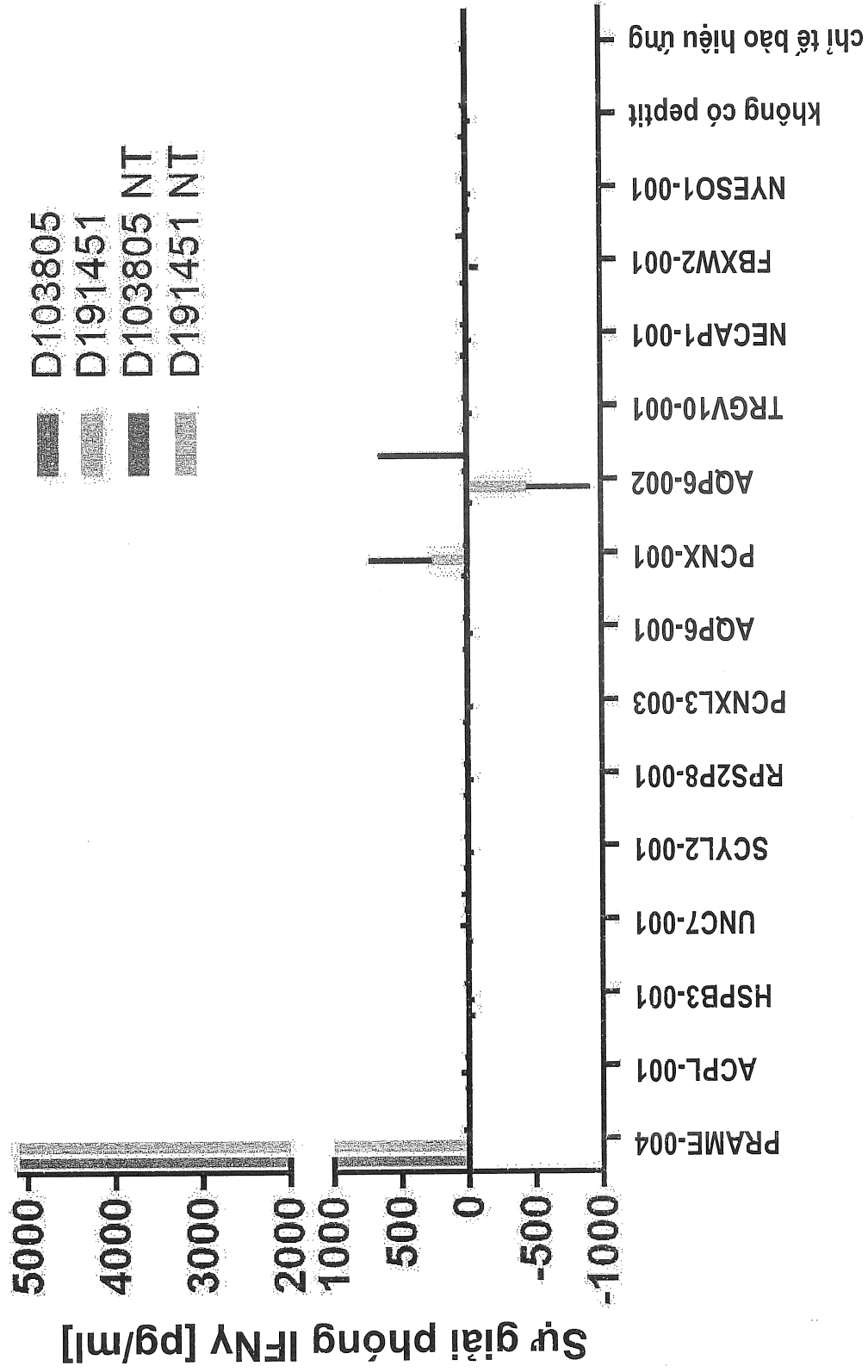
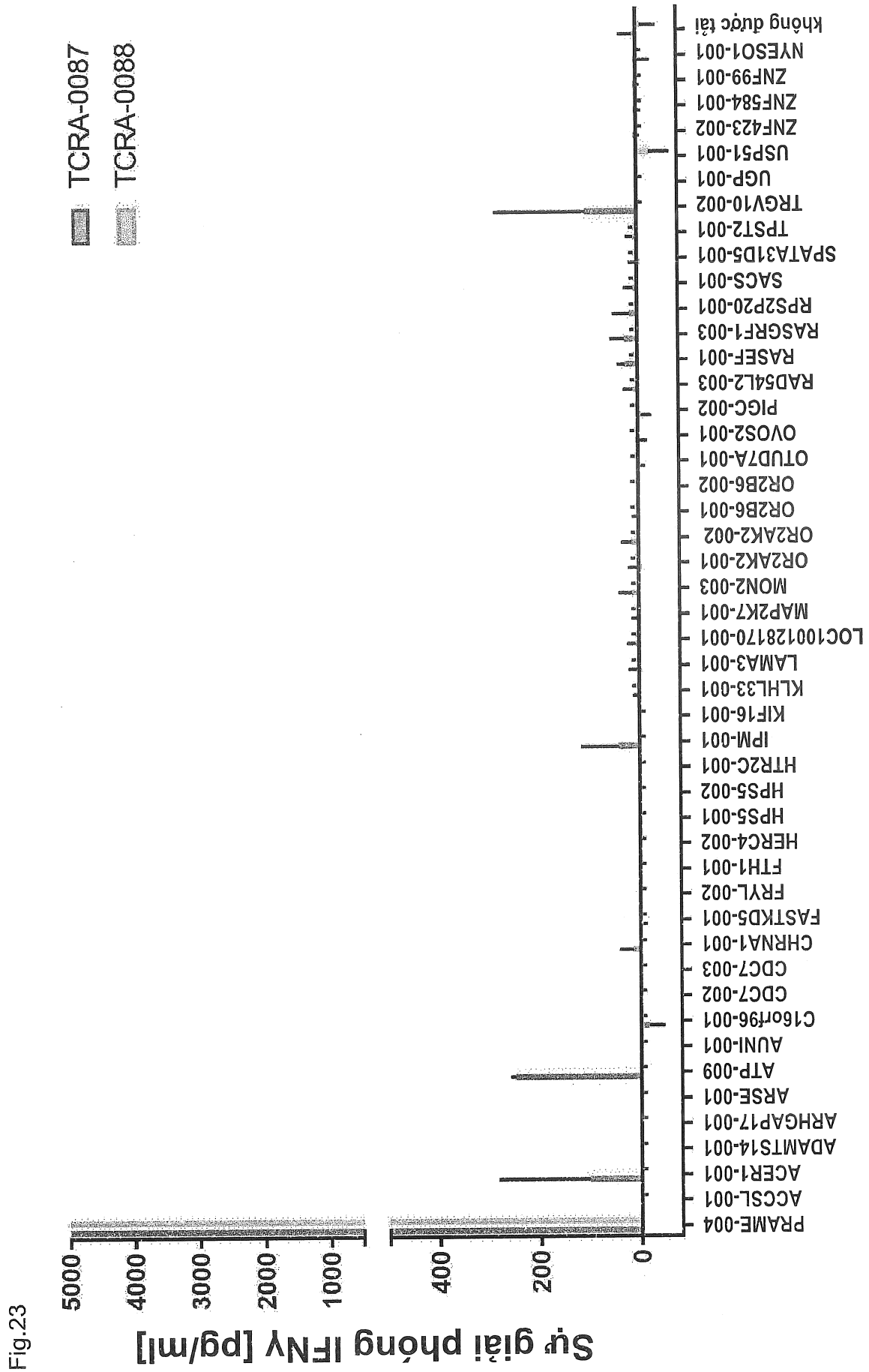


Fig.22



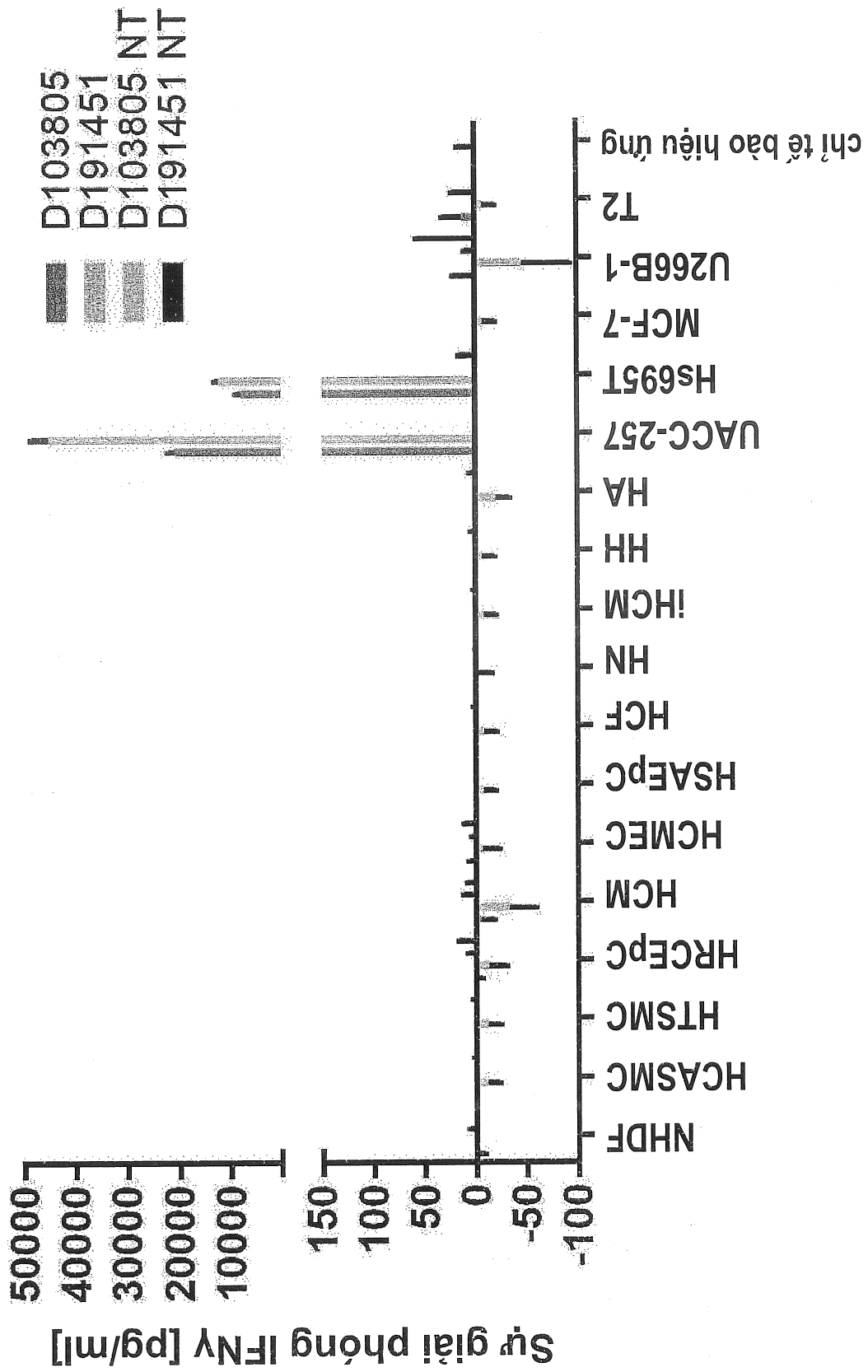


Fig.24

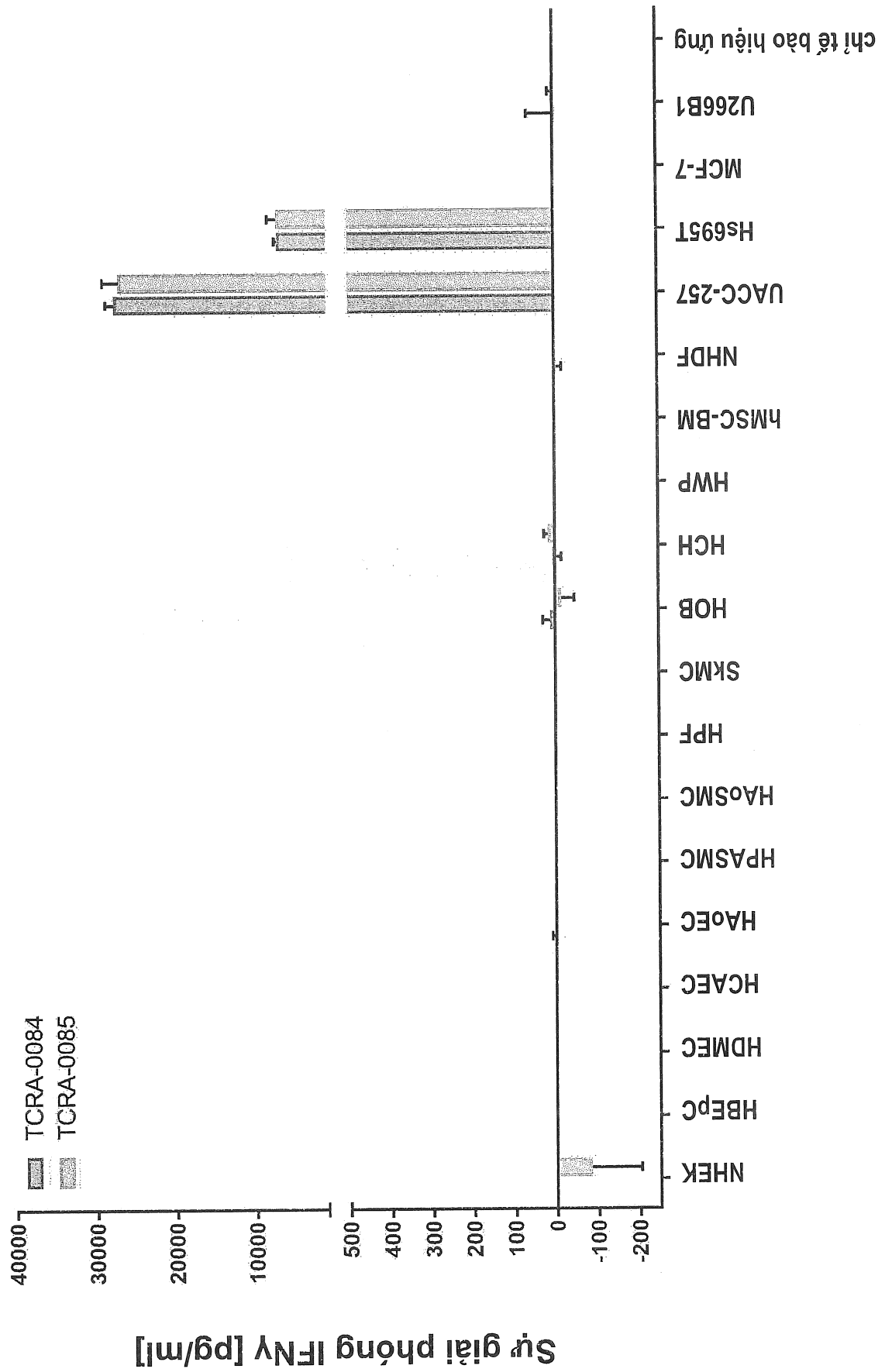


Fig.25

Fig.26

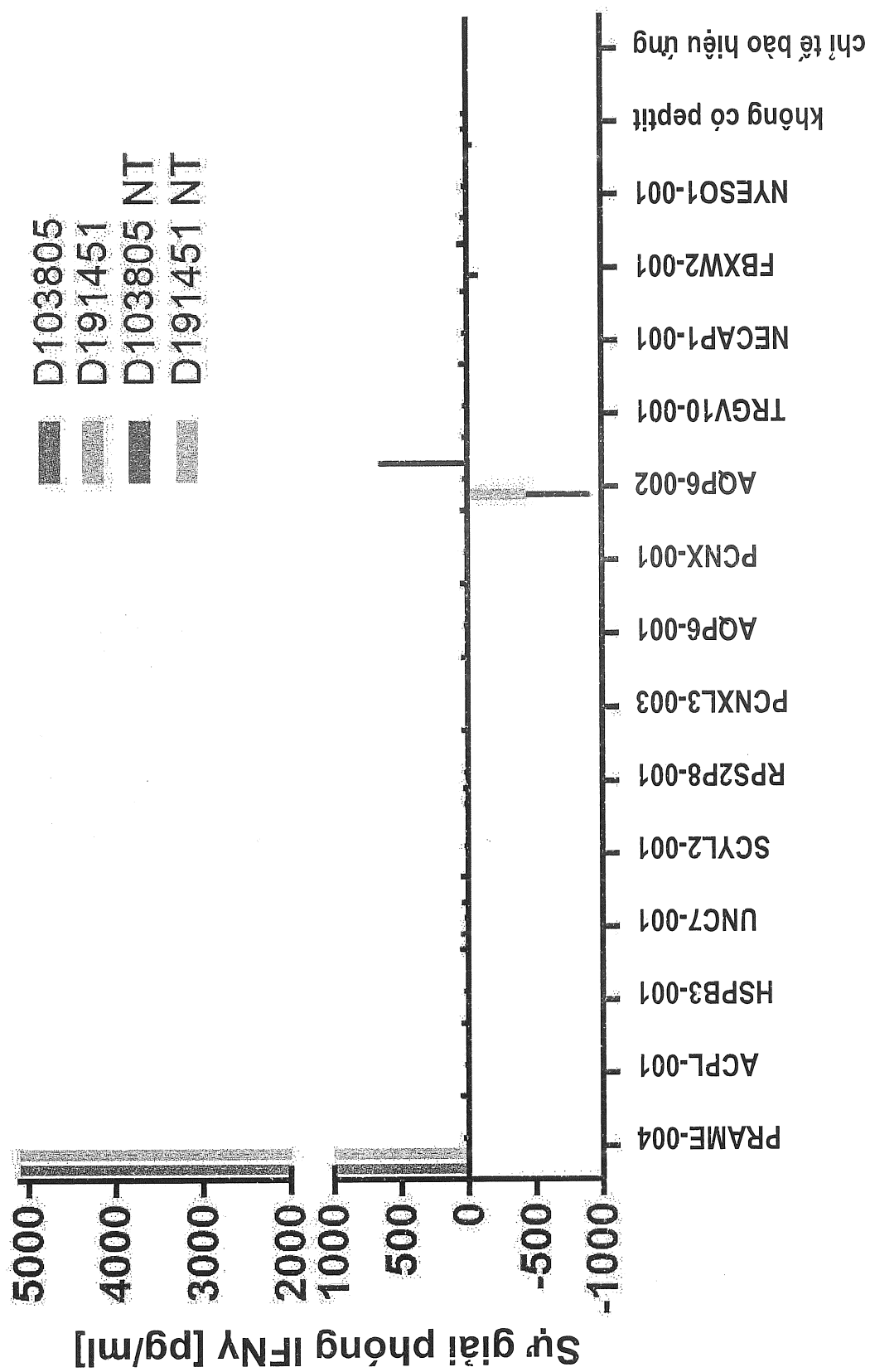
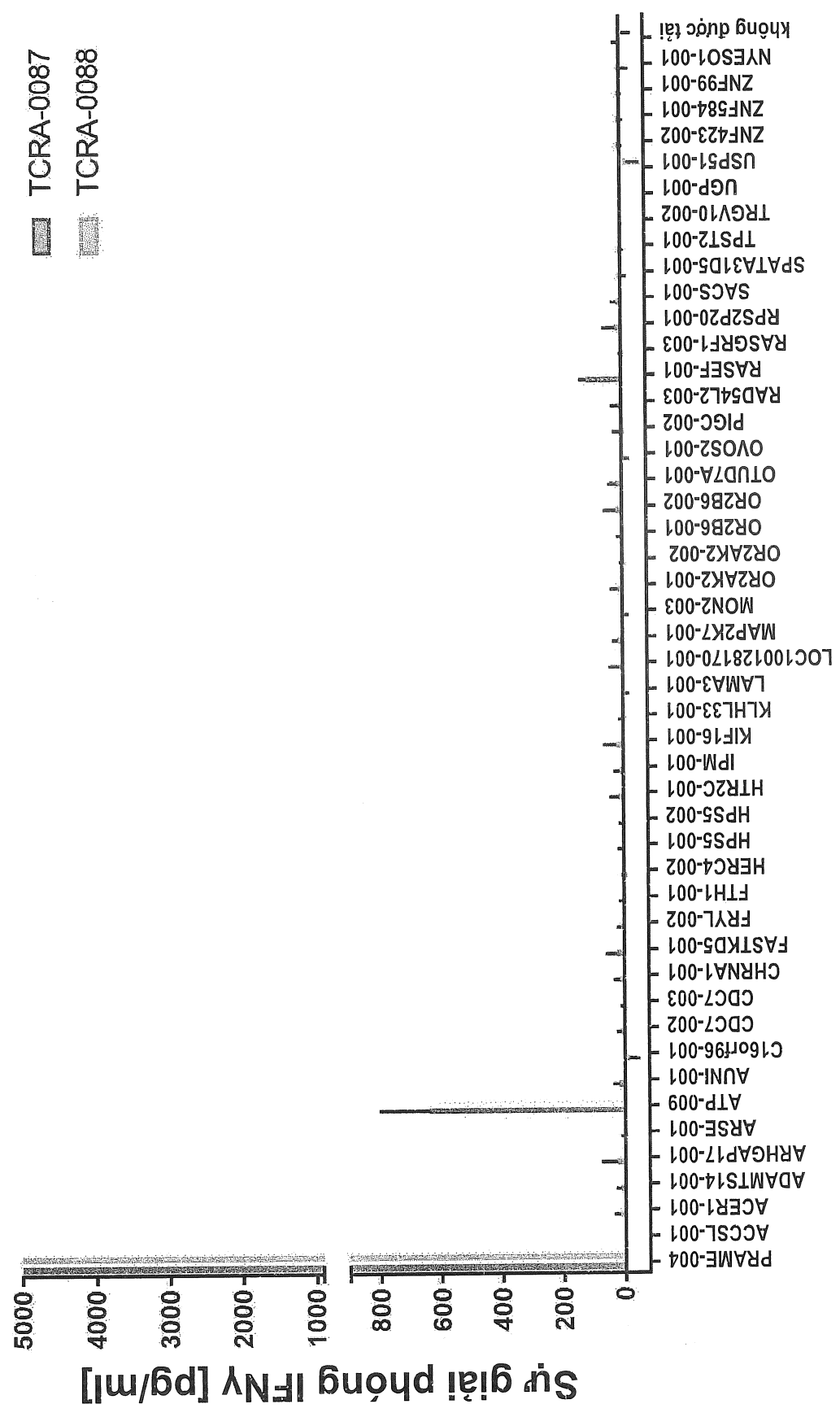


Fig.27



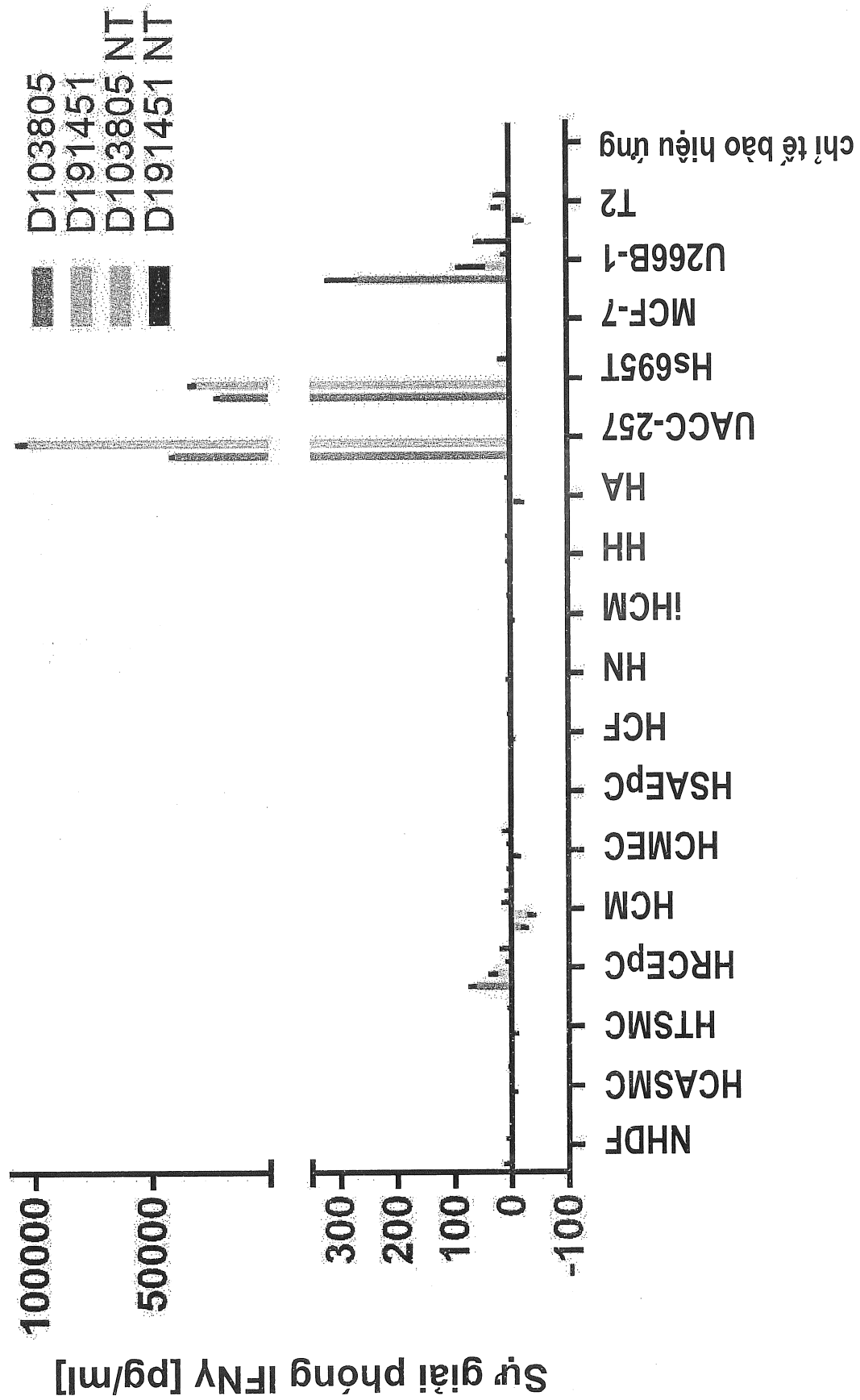


Fig.28

Fig.29

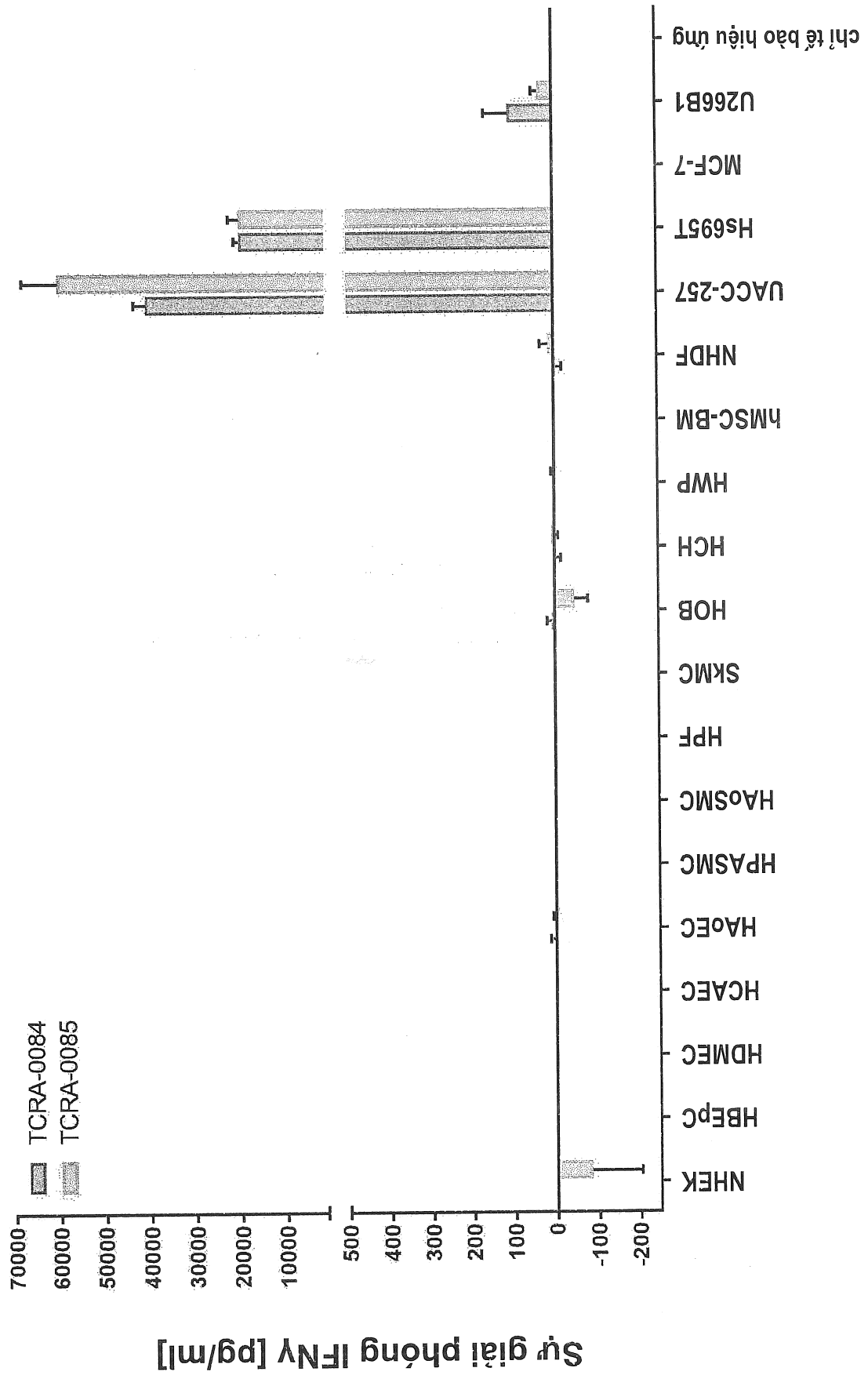
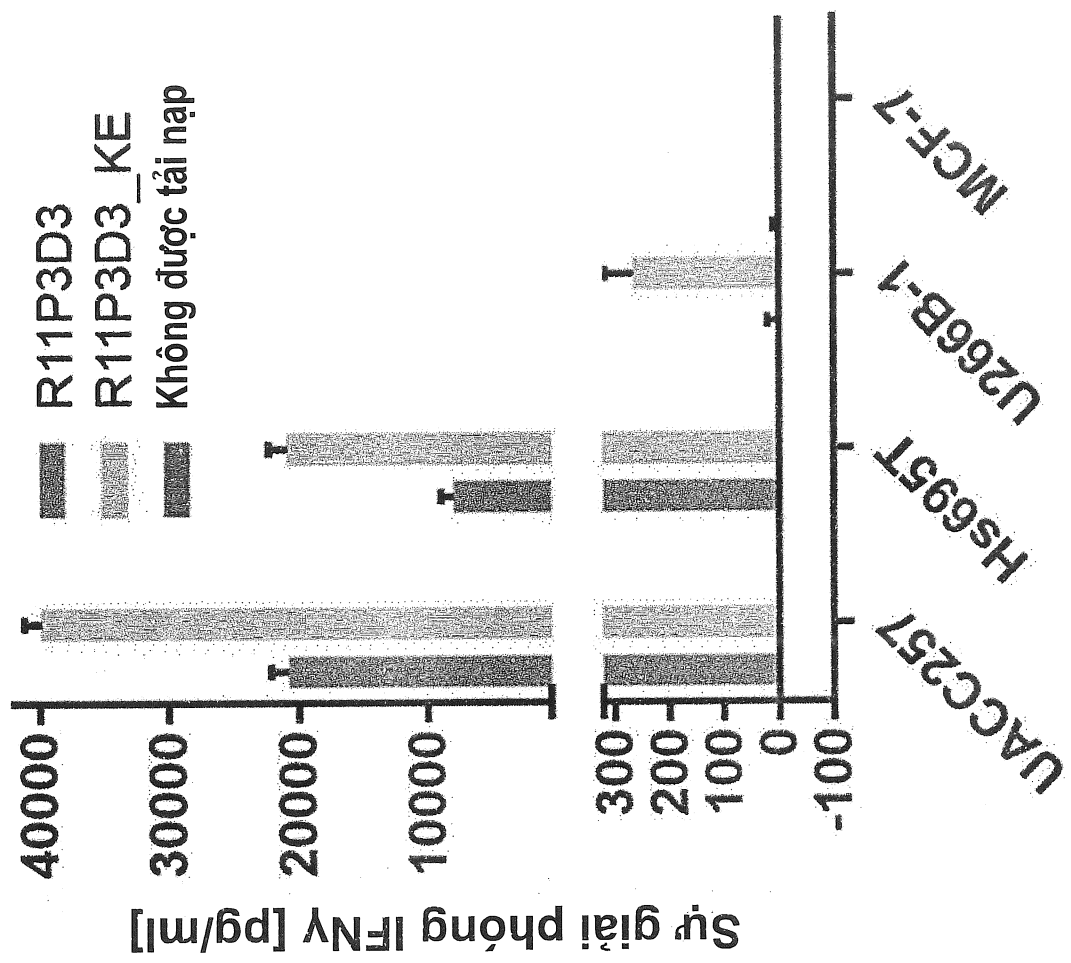


Fig.30



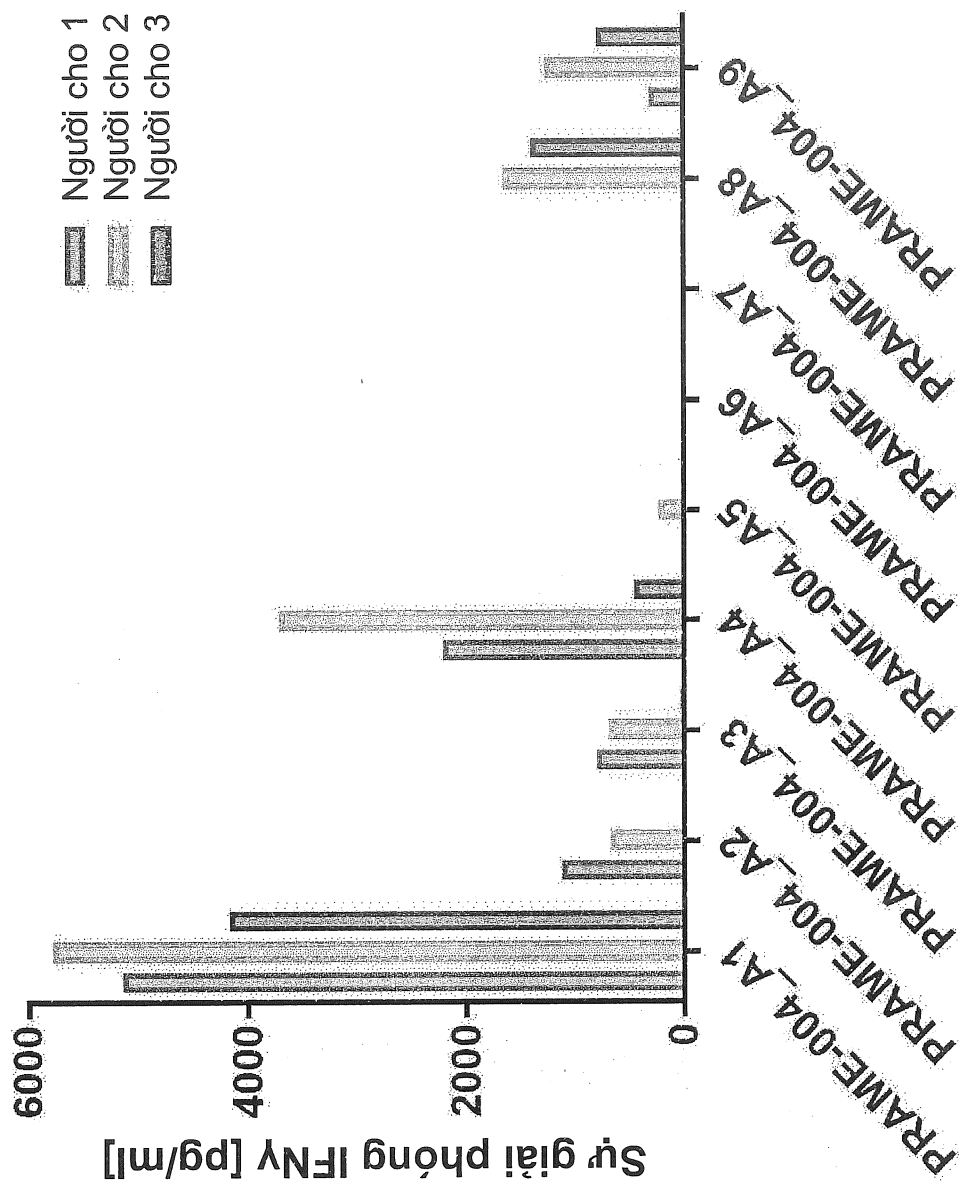
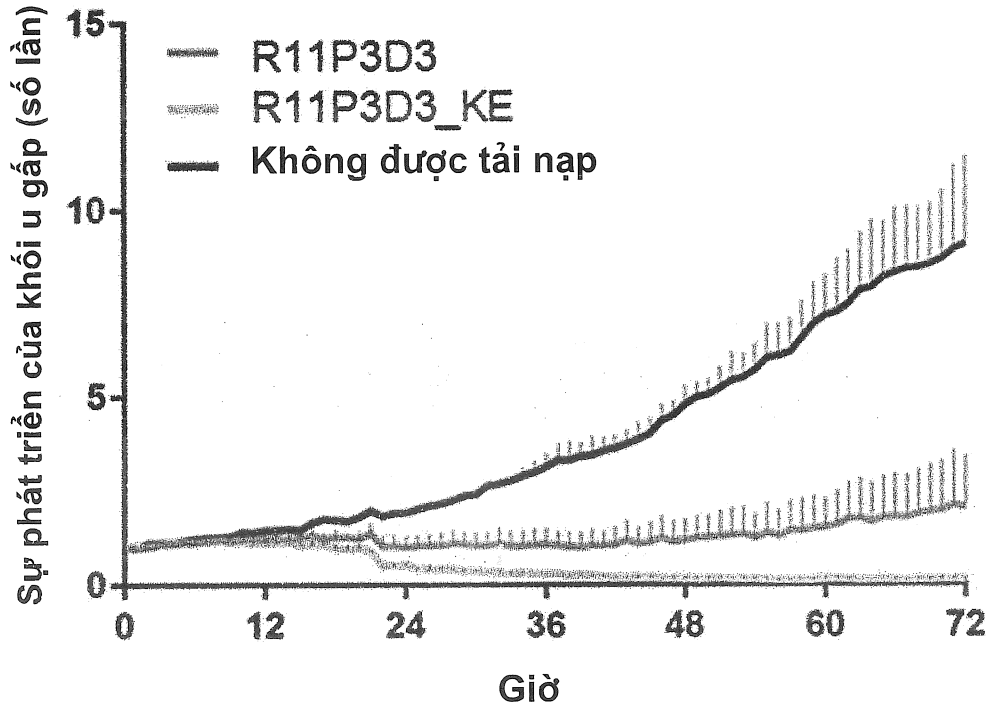


Fig.31

Fig.32

Tiêu diệt dòng tế bào khối u A-375



Tiêu diệt dòng tế bào khối u U2OS

