



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

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

(11)



1-0048227

(51)^{2021.01} A61K 39/00; C07K 14/47; A61P 35/00 (13) B

(21) 1-2022-05772

(22) 12/02/2021

(86) PCT/IB2021/051184 12/02/2021

(87) WO 2021/161244 19/08/2021

(30) 62/976,384 14/02/2020 US

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/11/2022 416A

(73) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)

800/850 Ridgeview Drive, Horsham, Pennsylvania 19044, United States of America

(72) BHARGAVA, Vipul (IN); KRISHNA, Vinod (US); POCALYKO, David J. (US);
SAFABAKHSH, Pegah (US); SEPULVEDA, Manuel Alejandro (CL).

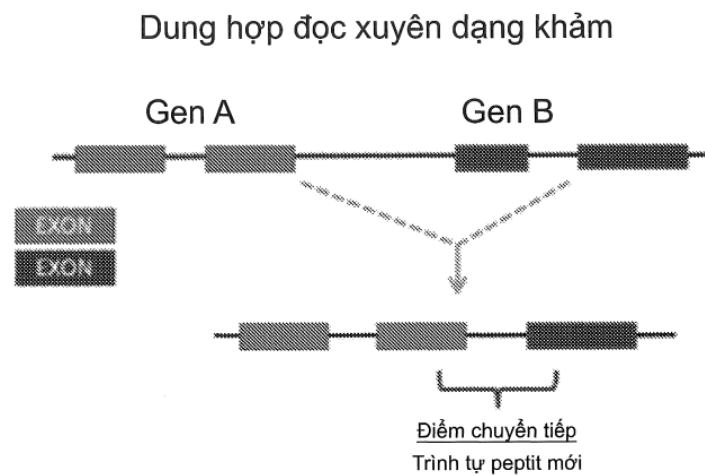
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) POLYPEPTIT, POLYNUCLEOTIT MÃ HÓA POLYPEPTIT, VECTƠ BAO GỒM
POLYNUCLEOTIT, VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC BAO GỒM VECTƠ

(21) 1-2022-05772

(57) Sáng chế đề cập đến polypeptit, polynucleotit mã hóa chúng, vector bao gồm polynucleotit, và chế phẩm được bao gồm vector. Chúng có thể hữu ích trong việc điều trị cho nhiều nhóm bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư buồng trứng ở các giai đoạn khác nhau, chẳng hạn như ung thư buồng trứng thể khu trú hoặc di căn.

HÌNH 1



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tân kháng nguyên ung thư buồng trứng, polynucleotit mã hóa chúng, vector, tế bào chủ, vắc xin bao gồm tân kháng nguyên, phân tử protein liên kết với tân kháng nguyên ung thư buồng trứng, cũng như các phương pháp sản xuất và sử dụng chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư buồng trứng là nguyên nhân đứng hàng thứ 5 gây tử vong do ung thư ở phụ nữ. Nguy cơ mắc ung thư buồng trứng ở phụ nữ trong suốt cuộc đời là khoảng 1 trên 78. Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ ước tính vào năm 2020, sẽ có khoảng 21.750 ca mắc ung thư buồng trứng mới và 13.940 ca tử vong do ung thư buồng trứng ở Hoa Kỳ.

Ung thư buồng trứng là kết quả của tăng trưởng không kiểm soát các tế bào bất thường bên trong, gần hoặc trên lớp ngoài của buồng trứng. Phẫu thuật loại bỏ khối u ung thư là phương pháp điều trị ung thư buồng trứng phổ biến nhất. Các quy trình phẫu thuật có thể bao gồm cắt bỏ tử cung hoàn toàn trong ổ bụng, cắt bỏ buồng trứng vòi trứng hai bên, cắt bỏ màng nối, hình dung tất cả các bề mặt màng bụng, và sinh thiết màng bụng ngẫu nhiên cộng với rửa màng bụng. Sau phẫu thuật, hóa trị bổ trợ là phương pháp điều trị bắt buộc trong trường hợp cắt bỏ khối u tối đa dưới mức tối ưu (bệnh còn dư lại từ 1 cm trở lên), giai đoạn tiến triển, hoặc giai đoạn đầu có nguy cơ tái phát cao. Từ đầu những năm 2000, hóa trị kết hợp bạch kim-paclitaxel đã trở thành tiêu chuẩn chăm sóc trong bối cảnh điều trị bổ trợ và bước đầu.

Mặc dù phương pháp điều trị bước đầu với hóa trị kết hợp bạch kim-paclitaxel đã được chứng minh là có tỷ lệ đáp ứng trên 80% ở bệnh nhân ung thư buồng trứng tiến triển, hầu hết bệnh nhân cuối cùng vẫn tái phát, với thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình là 18 tháng. Kháng hóa trị dựa trên bạch kim là nguyên nhân chính dẫn đến khả năng sống thêm toàn bộ liên quan đến ung thư buồng trứng ở mức kém. Tỷ lệ đáp ứng với các chất bước hai như liposomal doxorubicin, gemcitabine hoặc topotecan giảm vào mỗi lần tái phát tiếp theo do kháng hóa chất, dẫn đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ trong năm năm là 30-40%.

Do đó, vẫn có nhu cầu sử dụng các liệu pháp chống lại ung thư buồng trứng, bao gồm cả ung thư buồng trứng tái phát, kháng trị và/hoặc kháng bạch kim.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất polypeptit được phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 hoặc 405, hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit khác loại được phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 và 405 và các mảnh của nó.

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập bao gồm trình tự có các SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46,

48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 hoặc 406, hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vector bao gồm polynucleotit mã hóa cho polypeptit được đề xuất trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng đề xuất virus hoặc virus tái tổ hợp bao gồm vector theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất phân tử ARN tự sao chép bao gồm vector theo sáng chế

Sáng chế cũng cung cấp tế bào bao gồm hoặc được chuyển nạp bằng vector theo sáng chế hoặc virus tái tổ hợp theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm polynucleotit theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm polypeptit theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm vector theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm virus tái tổ hợp theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm phân tử ARN tự sao chép theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị ung thư buồng trứng ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng một lượng điều trị hữu hiệu của một hay nhiều vắc xin theo sáng chế, một hoặc nhiều virus hoặc virus tái tổ hợp theo sáng chế hoặc một hay nhiều chế phẩm được theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch chống lại một hoặc nhiều trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181,

183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 hoặc 405 ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng một hoặc nhiều virus tái tổ hợp theo sáng chế bao gồm polynucleotit theo sáng chế, trong đó virus tái tổ hợp là Ad26, GAd20, MVA và/hoặc sử dụng phân tử ARN tự sao chép mã hóa polypeptit theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư buồng trứng ở đối tượng, bao gồm

cung cấp cho đối tượng một lượng điều trị hữu hiệu của chế phẩm bao gồm virus tái tổ hợp và/hoặc chế phẩm chứa phân tử ARN tự sao chép mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202 hoặc 203 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257,

259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 và 405 và các mảnh của nó. Theo một số phương án, virus tái tổ hợp là virus Ad26, GAd20 hoặc MVA. Theo một số phương án, việc sử dụng bao gồm một hoặc nhiều đợt sử dụng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư buồng trứng ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng dùng

chế phẩm thứ nhất bao gồm polynucleotit khác loại thứ nhất mã hóa polypeptit khác loại thứ nhất, trong đó polypeptit khác loại thứ nhất bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 và 405 và các mảnh của nó; và

chế phẩm thứ hai bao gồm polynucleotit khác loại thứ hai mã hóa polypeptit khác loại thứ hai, trong đó polypeptit khác loại thứ hai bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247,

249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 và 405 và các mảnh của nó; trong đó polypeptit khác loại thứ nhất và polypeptit khác loại thứ hai có trình tự axit amin khác biệt.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư buồng trứng ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng một lượng điều trị hữu hiệu của chế phẩm bao gồm virus tái tổ hợp và/hoặc chế phẩm bao gồm phân tử ARN tự sao chép mã hóa polypeptit khác loại được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 và 375 và các mảnh của nó

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng kháng thể kháng CTLA-4, kháng thể kháng PD-1 hoặc kháng thể kháng PD-L1 kết hợp với chế phẩm bất kỳ bao gồm polynucleotit, polypeptit, vector hoặc virus được mô tả trong bản mô tả này.

Cần hiểu rằng các phương án trên của sáng chế bao gồm polypeptit cũng gồm có - ngoài polypeptit được nêu cụ thể và các mảnh của chúng - thêm các trình tự polypeptit, bao gồm một hoặc nhiều polypeptit khác với các polypeptit đã nêu cụ thể. Tương tự, các phương án trên của sáng chế cũng bao gồm các polynucleotit cũng gồm có - ngoài polynucleotit được nêu cụ thể và các mảnh của chúng - thêm các trình tự polynucleotit, bao gồm một hoặc nhiều polynucleotit khác với các polynucleotit đã nêu cụ thể.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

HÌNH 1 minh họa hình ảnh về sự dung hợp gen tạo ra từ dung hợp nhất đọc xuyên dạng khảm. Trình tự peptit tân kháng nguyên phát sinh ở điểm tiếp giáp chuyển tiếp.

HÌNH 2 minh họa hình ảnh về sự dung hợp gen do thay đổi nhiễm sắc thể, chẳng hạn như chuyển vị ADN.

HÌNH 3 minh họa hình ảnh về biến thể cắt nối có vị trí cắt nối 5' hoặc 3' thay thế, intron được giữ lại, exon bị loại trừ, phân kết thúc hoặc phân chèn thay thế.

HÌNH 4 minh họa hình ảnh về phương pháp xác định biến thể cắt nối.

HÌNH 5A, HÌNH 5B, HÌNH 5C và HÌNH 5D minh họa các bản đồ nhiệt thể hiện biểu hiện bị hạn chế bởi khối u của các ứng viên tân kháng nguyên Ung thư Buồng trứng. Những kháng nguyên này không có biểu hiện có thể phát hiện được trong các mô khỏe mạnh hoặc tế bào miễn dịch có nguồn gốc từ những người cho khỏe mạnh. Các loại tế bào miễn dịch (15 hàng đầu tiên) có nguồn gốc từ ba người cho khỏe mạnh (ID người cho: D001003103, D001000682 và D001004622). Các mẫu ung thư buồng trứng được gắn nhãn có tiền tố "OV_CA". Giá trị Ct thô được chuẩn hóa theo biểu hiện của gen đối chứng nội sinh, RPL19. Các tế bào màu đen thể hiện biểu hiện cao (ΔCt dưới 15) trong mỗi mẫu.

HÌNH 6A, HÌNH 6B, HÌNH 6C và HÌNH 6D minh họa các bản đồ nhiệt thể hiện các ứng viên tân kháng nguyên Ung thư Buồng trứng với biểu hiện ở cả mẫu đối chứng (mô và tế bào miễn dịch có nguồn gốc từ những người cho khỏe mạnh) và mẫu khối u. Các loại tế bào miễn dịch (15 hàng đầu tiên) có nguồn gốc từ ba người cho khỏe mạnh (ID người cho: D001003103, D001000682 và D001004622). Các mẫu ung thư buồng trứng được gắn nhãn có tiền tố "OV_CA". Giá trị Ct thô được chuẩn hóa theo biểu hiện của gen đối chứng nội sinh, RPL19. Các tế bào màu đen thể hiện biểu hiện cao (ΔCt dưới 15) trong mỗi mẫu.

HÌNH 7A và HÌNH 7B minh họa đồ thị chấm đại diện mô tả các đáp ứng sinh miễn dịch dương tính của tân kháng nguyên bằng cách sử dụng xét nghiệm kích thích lại người cho khỏe mạnh tự thân ngoại sinh. Các đáp ứng sinh miễn dịch được đo bằng cách ước tính các tế bào dương tính kép IFN γ TNF α trong nhóm tế bào T CD4+ và/hoặc CD8+. Đáp ứng được coi là dương tính nếu phần dương tính kép IFN γ TNF α lớn hơn hoặc bằng ba lần so với các tế bào không được kích thích (đối chứng âm tính DMSO) với tần số tối thiểu $\geq 0,01\%$.

HÌNH 8 minh họa số lượng người cho có đáp ứng sinh miễn dịch dương tính (tế bào T CD8+ và/hoặc CD4+) đối với các tân kháng nguyên liên quan đến dung hợp gen.

HÌNH 9A và HÌNH 9B minh họa số lượng người cho có đáp ứng sinh miễn dịch dương tính (tế bào T CD8+ và/hoặc CD4+) đối với các tân kháng nguyên liên quan đến cắt nối thay thế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Tất cả các tài liệu ẩn phẩm, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các bằng sáng chế và đơn xin cấp bằng sáng chế, được đề cập sau đây được kết hợp đầy đủ vào trong bản mô tả này bằng viện dẫn.

Cần phải hiểu rằng các thuật ngữ sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mô tả các phương án cụ thể và không làm giới hạn sáng chế. Trừ khi được quy định khác đi, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học sử dụng trong tài liệu này có cùng nghĩa theo hiểu biết của người có trình độ bình thường trong ngành mà sáng chế này có liên quan.

Mặc dù có thể sử dụng phương pháp và vật liệu bất kỳ tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và vật liệu được mô tả trong tài liệu này trong thực hành thử nghiệm sáng chế, các phương pháp và vật liệu được mô tả trong tài liệu này chỉ là ví dụ. Theo mô tả và yêu cầu bảo hộ sáng chế, hệ thuật ngữ sau đây sẽ được sử dụng.

Trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít “một” đề cập đến cả các số nhiều trừ khi được chỉ ra một cách cụ thể rõ ràng. Do đó, ví dụ, đề cập đến “một tế bào” có thể hiểu là bao gồm cả sự kết hợp của hai hoặc nhiều tế bào, v.v.

Các thuật ngữ chuyển tiếp “bao gồm”, “bao gồm chủ yếu là” và “gồm có” nhằm mục đích bao hàm chung ý nghĩa được chấp nhận trong ngôn ngữ sáng chế; có nghĩa là, (i) “gồm có” đồng nghĩa với “bao gồm”, “chứa” hoặc “có đặc trưng là”, có nghĩa bao hàm hoặc mở rộng và không loại trừ các thành phần hoặc các bước phương pháp bổ sung không được nêu; (ii) “bao gồm chỉ” loại trừ bất kỳ phần tử, bước hoặc thành phần nào không được xác định trong yêu cầu bảo hộ; và (iii) “bao gồm chủ yếu” giới hạn phạm vi của điểm yêu cầu bảo hộ ở các chất hoặc bước đã xác định “và các chất hoặc bước không ảnh hưởng đáng kể đến (các) đặc trưng mới và cơ bản” của sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Các phương án được mô tả theo cụm từ “bao gồm” (hoặc tương đương của nó), cũng đề xuất như là các phương án được mô tả độc lập theo nghĩa “bao gồm chỉ” và “về cơ bản bao gồm”.

Như được sử dụng trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, cụm từ “và các mảnh của nó” khi được thêm vào danh sách bao gồm các mảnh của tất cả các thành phần trong danh sách liên quan. Danh sách có thể bao gồm nhóm Markush sao cho, ví dụ như cụm từ “nhóm gồm các peptit A, B và C và các mảnh của nó” xác định

hoặc nêu nhóm Markush bao gồm A, B, C, các mảnh của A, mảnh của B và mảnh của C.

“Được phân lập” chỉ quần thể phân tử đồng nhất (chẳng hạn như polynucleotit hoặc polypeptit tổng hợp), về cơ bản đã được tách ra và/hoặc được tinh chế khỏi các thành phần khác của hệ thống mà phân tử được tạo ra, ví dụ như tế bào tái tổ hợp cũng như protein đã trải qua ít nhất một bước tinh chế hoặc phân lập. “Được phân lập” đề cập đến phân tử về cơ bản không chứa vật liệu tế bào và/hoặc hóa chất và bao gồm các phân tử được phân lập có độ tinh sạch, ví dụ, lớn hơn 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100%.

“Polynucleotit” chỉ phân tử tổng hợp bao gồm chuỗi nucleotit liên kết cộng hóa trị bởi bộ khung đường-phosphat hoặc hóa học cộng hóa trị tương đương khác. ADN bổ sung là ví dụ tiêu biểu của polynucleotit.

“Polypeptit” hoặc “protein” đề cập đến phân tử bao gồm ít nhất hai đơn phân axit amin liên kết với nhau bằng liên kết peptit để tạo thành polypeptit

“Mảnh sinh miễn dịch” đề cập đến polypeptit được tế bào lympho T gây độc, tế bào lympho T trợ giúp hoặc tế bào B nhận biết khi mảnh này kết hợp với phân tử MHC loại I hoặc MHC loại II.

“Trong khung” chỉ khung đọc codon trong polynucleotit thứ nhất giống với khung đọc codon trong polynucleotit thứ hai được nối với nhau để tạo thành polynucleotit khác loại. Polynucleotit khác loại trong khung mã hóa polypeptit khác loại được mã hóa bởi cả polynucleotit thứ nhất và polynucleotit thứ hai.

“Sinh miễn dịch” đề cập đến polypeptit bao gồm một hoặc nhiều mảnh sinh miễn dịch.

“Khác loại” chỉ hai hoặc nhiều polynucleotit hoặc hai hay nhiều polypeptit không có cùng mối quan hệ với nhau trong tự nhiên.

“Polynucleotit khác loại” chỉ polynucleotit không có trong tự nhiên mã hóa hai hoặc nhiều neoantigen như được mô tả trong tài liệu này.

“Polypeptit khác loại” chỉ polypeptit không có trong tự nhiên bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit neoantigen như được mô tả trong tài liệu này.

“Không có trong tự nhiên” đề cập đến phân tử không tồn tại trong tự nhiên.

“Vector” đề cập đến polynucleotit có khả năng sao chép bên trong hệ sinh học hoặc có thể được di chuyển giữa các hệ này. Các polynucleotit vector thông thường chứa các

phần tử, như các gốc sao chép, tín hiệu polyadenyl hóa hoặc chỉ thị chọn lọc, có chức năng hỗ trợ sao chép hoặc duy trì các polynucleotit này trong hệ sinh học. Các ví dụ về các hệ sinh học có thể bao gồm tế bào, virus, động vật, thực vật, và hệ sinh học tái tạo sử dụng các thành phần sinh học có khả năng sao chép vector. Polynucleotit chứa vector có thể là các phân tử ADN hoặc ARN hoặc phân tử lai của chúng.

“Vector biểu hiện” đề cập đến vector có thể được sử dụng trong hệ sinh học hoặc hệ sinh học tái tạo để định hướng quá trình dịch mã polypeptit được mã hóa bởi trình tự polynucleotit có mặt trong vector biểu hiện.

“Vector virus” đề cập đến cấu trúc vector bao gồm ít nhất một thành phần polynucleotit có nguồn gốc virus và có thể được chứa trong hạt vector virus.

“Tân kháng nguyên” chỉ polypeptit có trong mô khối u buồng trứng có ít nhất một biến đổi khiến nó khác biệt so với polypeptit kiểu đại tương ứng có trong mô không ác tính, ví dụ: thông qua đột biến trong tế bào khối u hoặc điều hòa sau dịch mã dành riêng cho tế bào khối u. Đột biến có thể bao gồm phần chèn dịch khung hoặc không dịch khung, hoặc thay thế bị mất, sai nghĩa hoặc vô nghĩa, biến đổi vị trí cắt nối, biến thể cắt nối bất thường, tái cấu trúc hệ gen hoặc dung hợp gen, hoặc bất kỳ biến đổi gen hoặc biến đổi biểu hiện nào tạo ra neoantigen.

“Tỷ lệ hiện hành” chỉ phần trăm quần thể được nghiên cứu chứa tân kháng nguyên buồng trứng.

“Tái tổ hợp” đề cập đến polynucleotit, polypeptit, vector, virus và các phân tử khác được điều chế, biểu hiện, tạo thành hoặc phân lập bằng phương tiện tổ hợp.

“Vắc xin” chỉ chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều polypeptit sinh miễn dịch, polynucleotit hoặc mảnh sinh miễn dịch hoặc bất kỳ kết hợp nào của chúng được sử dụng có chủ đích để tạo ra miễn dịch thu được ở người nhận (ví dụ: đối tượng).

“Điều trị” hoặc “phương pháp điều trị” bệnh hoặc chứng rối loạn như ung thư đề cập đến việc hoàn thành một hoặc nhiều yếu tố sau: giảm mức độ nghiêm trọng và/hoặc thời gian của chứng rối loạn, ức chế tình trạng xấu đi của các triệu chứng đặc trưng của chứng rối loạn đang được điều trị đó, hạn chế hoặc ngăn ngừa sự tái phát của chứng rối loạn ở những đối tượng đã từng mắc chứng rối loạn, hoặc hạn chế/ngăn chặn triệu chứng tái phát ở những đối tượng đã từng có triệu chứng rối loạn đó.

“Phòng ngừa”, “việc phòng ngừa”, “sự phòng ngừa” bệnh hoặc rối loạn nghĩa là phòng ngừa tình trạng rối loạn xảy ra ở đối tượng.

"Lượng có hiệu quả điều trị" đề cập đến lượng có hiệu quả, với các liều lượng và trong các khoảng thời gian cần thiết, để đạt được hiệu quả điều trị mong muốn. Lượng có hiệu quả điều trị có thể khác nhau phụ thuộc vào các yếu tố như tình trạng bệnh, giới tính, độ tuổi và cân nặng của bệnh nhân, và khả năng của thuốc điều trị hoặc các thuốc điều trị kết hợp để mang lại đáp ứng mong muốn ở bệnh nhân. Các ví dụ về chỉ báo của thuốc điều trị hoặc các thuốc điều trị kết hợp hữu hiệu bao gồm, ví dụ, sức khỏe của bệnh nhân được cải thiện.

"Tái phát" dùng để chỉ sự quay trở lại của bệnh hoặc các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh sau một thời gian cải thiện khi đã được điều trị trước bằng một liệu pháp.

"Khó chữa" dùng để chỉ bệnh không đáp ứng với điều trị. Bệnh khó chữa có thể kháng lại phương pháp điều trị trước hoặc khi bắt đầu điều trị, hoặc bệnh khó chữa có thể kháng thuốc trong quá trình điều trị.

"Đơn vị sao chép" đề cập đến axit nucleic virus có khả năng định hướng việc tạo các bản sao của chính nó và bao gồm ARN cũng như ADN. Ví dụ, phiên bản ADN sợi kép của hệ gen virus PRRS (arterivirus) có thể được sử dụng để tạo phiên mã ARN sợi đơn tạo thành đơn vị sao chép virus PRRS. Nhìn chung, đơn vị sao chép của virus chứa hệ gen hoàn chỉnh của virus này. "Đơn vị sao chép bộ gen phụ" chỉ axit nucleic của virus chứa thành phần gì đó ít hơn so với bộ thể đầy đủ của gen và các đặc điểm khác của bộ gen virus nhưng vẫn có khả năng định hướng việc tạo bản sao của chính nó. Ví dụ: đơn vị sao chép hệ gen con của virus PRRS có thể chứa hầu hết gen đối với protein không có cấu trúc của virus nhưng lại thiếu hầu hết gen mã hóa đối với protein có cấu trúc. Đơn vị sao chép hệ gen con có khả năng định hướng sự biểu hiện của tất cả gen virus cần thiết cho việc sao chép của hệ gen con virus (sự sao chép của đơn vị sao chép hệ gen con) mà không cần tạo hạt virus.

"Đơn vị sao chép ARN" (hay "phân tử ARN tự sao chép") chỉ ARN chứa tất cả thông tin di truyền cần thiết để định hướng sự khuếch đại hoặc tự sao chép của chính nó trong tế bào cho phép. Để định hướng quá trình sao chép của chính nó, phân tử ARN 1) mã hóa polymeraza, replicaza hoặc protein khác có thể tương tác với protein có nguồn gốc vi rút hoặc tế bào chủ, axit nucleic hoặc ribonucleoprotein để xúc tác quá trình khuếch đại ARN; và 2) chứa trình tự ARN hoạt hóa cis cần thiết để sao chép và phiên mã ARN do đơn vị sao chép mã hóa. ARN tự sao chép thường có nguồn gốc từ bộ gen của vi rút ARN sợi dương và có thể được sử dụng làm cơ sở đưa trình tự ngoại lai vào

tế bào chủ bằng cách thay thế trình tự vi rút mã hóa gen cấu trúc hoặc không có cấu trúc hoặc chèn trình tự ngoại lai 5' hoặc 3' của trình tự mã hóa gen cấu trúc hoặc không có cấu trúc. Trình tự ngoại lai cũng có thể được đưa vào vùng dưới bộ gen của vi rút alpha. ARN tự sao chép có thể được đóng gói thành các hạt vi rút tái tổ hợp, chẳng hạn như hạt vi rút alpha tái tổ hợp hoặc được dẫn truyền đến vật chủ bằng hạt nano lipid (LNP). ARN tự sao chép có thể có kích thước ít nhất 1 kb, hoặc ít nhất 2 kb, hoặc ít nhất 3 kb, hoặc ít nhất 4 kb, hoặc ít nhất 5 kb, hoặc ít nhất 6 kb, hoặc ít nhất 7 kb, hoặc ít nhất 8 kb, hoặc ít nhất 10 kb, hoặc ít nhất 12 kb, hoặc ít nhất 15 kb, hoặc ít nhất 17 kb, hoặc ít nhất 19 kb, hoặc ít nhất 20 kb, hoặc có thể có kích thước 100 bp-8 kb, hoặc 500 bp-8 kb, hoặc 500 bp-7 kb, hoặc 1-7 kb, hoặc 1-8 kb, hoặc 2-15 kb, hoặc 2-20 kb, hoặc 5-15 kb, hoặc 5-20 kb, hoặc 7-15 kb, hoặc 7-18 kb, hoặc 7-20 kb. ARN tự sao chép được mô tả, ví dụ như trong WO2017/180770, WO2018/075235, WO2019143949A2,

“Đối tượng” bao gồm động vật bất kỳ là người hoặc không phải là người. “Động vật không phải là người” bao gồm tất cả động vật có xương sống, *ví dụ*, động vật có vú và động vật không có vú, như động vật linh trưởng không phải con người, cừu, chó, mèo, ngựa, bò, gà, lưỡng cư, bò sát, v.v. Thuật ngữ “đối tượng” và “bệnh nhân” có thể được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này.

“Kết hợp với” nghĩa là cho đối tượng sử dụng hai hoặc nhiều tác nhân điều trị trong một hỗn hợp, sử dụng đồng thời theo từng chất hoặc lần lượt theo từng chất theo thứ tự bất kỳ.

“Tăng cường” hoặc “gây ra” khi đề cập đến đáp ứng miễn dịch đề cập đến việc tăng quy mô và/hoặc hiệu quả của đáp ứng miễn dịch hoặc kéo dài thời gian của đáp ứng miễn dịch. Các thuật ngữ này được sử dụng thay thế cho nhau bằng "gia tăng".

"Đáp ứng miễn dịch" đề cập đến bất kỳ đáp ứng nào với polypeptit hoặc polynucleotit hoặc mảnh sinh miễn dịch của hệ miễn dịch ở đối tượng có xương sống. Ví dụ về đáp ứng miễn dịch bao gồm miễn dịch tại chỗ, miễn dịch tế bào toàn thân cũng như miễn dịch dịch thể, chẳng hạn như đáp ứng tế bào lympho T gây độc tế bào (CTL), bao gồm cảm ứng đặc hiệu kháng nguyên của CD8⁺ CTL, đáp ứng tế bào T trợ giúp bao gồm đáp ứng tăng sinh tế bào T và phóng thích cytokin, và đáp ứng tế bào B bao gồm cả đáp ứng kháng thể.

“Liên kết đặc hiệu”, “liên kết một cách đặc hiệu” hoặc “liên kết” chỉ phân tử protein liên kết với kháng nguyên hoặc epitope bên trong kháng nguyên (ví dụ: với tân

kháng nguyên buồng trứng) bằng ái lực lớn hơn ái lực cho các kháng nguyên khác. Thông thường, phân tử protein liên kết với kháng nguyên hoặc epitope bên trong kháng nguyên bằng hằng số cân bằng phân ly (K_D) với khoảng 1×10^{-7} M hoặc nhỏ hơn, ví dụ khoảng 5×10^{-8} M hoặc nhỏ hơn, khoảng 1×10^{-8} M hoặc nhỏ hơn, khoảng 1×10^{-9} M hoặc nhỏ hơn, khoảng 1×10^{-10} M hoặc nhỏ hơn, khoảng 1×10^{-11} M hoặc nhỏ hơn, hay khoảng 1×10^{-12} M hoặc nhỏ hơn, thông thường với K_D nhỏ hơn ít nhất 100 lần so với K_D của nó khi liên kết với kháng nguyên không đặc hiệu (ví dụ: BSA, casein). Trong ngữ cảnh các tân kháng nguyên buồng trứng được mô tả trong tài liệu này, "liên kết đặc hiệu" chỉ sự liên kết của phân tử protein với tân kháng nguyên buồng trứng mà không cần liên kết có thể phát hiện với protein kiểu đại mà tân kháng nguyên là biến thể của nó.

“Biến thể”, “đột biến” hoặc “bị thay đổi” đề cập đến polypeptit hoặc polynucleotit khác với polypeptit tham chiếu hoặc polynucleotit tham chiếu bởi một hoặc nhiều biến đổi, ví dụ như một hay nhiều sự thay thế, chèn hoặc làm mất đoạn.

“Kháng thể” chỉ phân tử globulin miễn dịch bao gồm các kháng thể đơn dòng gồm các kháng thể đơn dòng chuột, người, nhân hóa và dạng khảm, các mảnh gắn kháng nguyên, các kháng thể đặc hiệu đôi (bispecific) hoặc kháng thể đa hiệu, các kháng thể dạng dimer, dạng tetramer hoặc đa phân, kháng thể đơn chuỗi, kháng thể miễn và cấu hình cải biến khác bất kỳ của phân tử globulin miễn dịch bao gồm điểm gắn kháng nguyên có tính đặc hiệu yêu cầu.

“Khung thay thế” chỉ khung protein chuỗi đơn chứa lõi có cấu trúc liên kết với các vùng biến đổi có khả năng dung nạp cấu hình cao. Các vùng biến đổi có thể dung nạp biến thể được đưa vào mà không ảnh hưởng đến sự toàn vẹn của khung thay thế, và do đó các vùng biến đổi có thể được thiết kế và lựa chọn để liên kết với kháng nguyên đặc hiệu.

“Thụ thể kháng nguyên dạng khảm” hoặc “CAR” chỉ thụ thể tế bào T đã kiến tạo ghép phối tử hoặc tính đặc hiệu của kháng nguyên vào tế bào T (ví dụ: tế bào T non, tế bào T trí nhớ trung tâm, tế bào T trí nhớ thực thi hoặc kết hợp của chúng). CAR còn được biết đến là thụ thể tế bào T nhân tạo, thụ thể tế bào T dạng khảm hoặc thụ thể miễn dịch dạng khảm. CAR bao gồm vùng ngoại bào có khả năng liên kết với kháng nguyên, miền xuyên màng và ít nhất một vùng nội bào. Vùng nội bào CAR bao gồm polypeptit được biết đến với chức năng là vùng phát tín hiệu để hoạt hóa hoặc ức chế quy trình sinh học trong tế bào. Vùng xuyên màng bao gồm peptit hoặc polypeptit bất kỳ đã biết để

kéo dài màng tế bào và có thể có chức năng liên kết các vùng ngoại bào và vùng phát tín hiệu. Thụ thể kháng nguyên dạng khảm có thể tùy ý bao gồm vùng bản lề đóng vai trò là cầu nối giữa các vùng ngoại bào và vùng xuyên màng.

“Thụ thể tế bào T” hoặc “TCR” chỉ phân tử có khả năng nhận diện peptit khi được trình diện bởi phân tử MHC. Dị dimer TCR tự nhiên bao gồm chuỗi alpha (α) và beta (β) trong khoảng 95% tế bào T, trong khi khoảng 5% tế bào T có TCR bao gồm các chuỗi gamma (γ) và delta (δ). Mỗi chuỗi TCR tự nhiên là thành viên của siêu họ globulin miễn dịch và sở hữu một miền globulin miễn dịch (Ig) biến đổi (V) ở đầu N, một miền hằng định (C) Ig, vùng xuyên màng/trải dài màng tế bào và đuôi tương bào ngắn ở đầu C-. Miền biến đổi của cả chuỗi TCR α và chuỗi β có ba vùng xác định siêu biến hoặc bổ sung (CDR), CDR1, CDR2 và CDR3, chịu trách nhiệm nhận diện các kháng nguyên đã xử lý có trên MHC.

TCR có thể có dị dimer α/β hoặc γ/δ chiều dài đầy đủ, hoặc phân tử hòa tan bao gồm một phần miền ngoại bào của TCR mà vẫn giữ được liên kết phức hợp peptit/MHC. TCR có thể được kiến tạo thành TCR đơn chuỗi.

“Phức hợp thụ thể tế bào T” hoặc “phức hợp TCR” đề cập đến phức hợp TCR đã biết bao gồm các chuỗi TCR α và TCR β , các phân tử CD3 ϵ , CD3 γ , CD3 δ và CD3 ζ . Trong một số trường hợp, các chuỗi TCR α và TCR β được thay thế bằng các chuỗi TCR γ và TCR δ . Trình tự axit amin của nhiều protein khác nhau tạo thành phức hợp TCR đã biết.

“Tế bào T” và “Tế bào lympho T” có thể thay thế cho nhau và được sử dụng đồng nghĩa trong tài liệu này. Tế bào T bao gồm tế bào tuyến ức, tế bào lympho T non, tế bào T trí nhớ, tế bào lympho T chưa trưởng thành, tế bào lympho T trưởng thành, tế bào lympho T nghỉ hoặc tế bào lympho T hoạt hóa. Tế bào T có thể là tế bào T trợ giúp (Th), ví dụ như tế bào T trợ giúp 1 (Th1) hoặc tế bào T trợ giúp 2 (Th2). Tế bào T có thể là tế bào T trợ giúp (HTL; Tế bào CD4⁺ T) tế bào CD4⁺ T, tế bào T gây độc tế bào (CTL; Tế bào T CD8⁺), khối u thâm nhiễm tế bào T gây độc tế bào (TIL; tế bào T CD8⁺), tế bào T CD4⁺CD8⁺ hoặc bất kỳ tập hợp con của tế bào T nào khác. Đồng thời bao gồm là "tế bào NKT", dùng để chỉ quần thể tế bào T chuyên biệt biểu hiện thụ thể tế bào T $\alpha\beta$ bán bất biến, nhưng cũng biểu hiện nhiều chỉ thị phân tử thường được liên kết với tế bào NK, chẳng hạn như NK1.1. Tế bào NKT bao gồm NK1.1⁺ và NK1.1⁻, cũng như các tế bào CD4⁺, CD4⁻, CD8⁺ và CD8⁻. TCR trên tế bào NKT là độc nhất ở chỗ nó nhận ra các

kháng nguyên glycolipid được trình bày bởi CD Id phân tử giống MHC I. Tế bào NKT có thể có tác dụng bảo vệ hoặc có hại do khả năng sản xuất cytokine thúc đẩy quá trình viêm hoặc dung nạp miễn dịch. Đồng thời bao gồm là "tế bào T gamma-delta (tế bào T $\gamma\delta$)", chỉ quần thể chuyên biệt mà tập hợp con các tế bào T nhỏ sở hữu TCR khác biệt trên bề mặt của chúng và không giống như phần lớn các tế bào T mà trong đó, TCR bao gồm hai chuỗi glycoprotein được ký hiệu là chuỗi α - và β -TCR, TCR trong tế bào T $\gamma\delta$ được tạo thành từ chuỗi γ và chuỗi δ . Tế bào T $\gamma\delta$ có thể có vai trò trong việc giám sát miễn dịch và điều hòa miễn dịch, và được xem là nguồn IL-17 quan trọng cũng như tạo ra đáp ứng tế bào T gây độc tế bào CD8⁺ mạnh mẽ. Cũng bao gồm "tế bào T điều hòa" hoặc "Treg" đề cập đến các tế bào T ngăn chặn phản ứng miễn dịch bất thường hoặc quá mức và đóng vai trò trong khả năng dung nạp miễn dịch. Treg là điển hình là tế bào CD4⁺T có yếu tố phiên mã Foxp3 dương và cũng có thể bao gồm tế bào T điều hòa có yếu tố phiên mã Foxp3 âm là tế bào CD4⁺T sản xuất IL-10.

“Tế bào tiêu diệt tự nhiên” hoặc “tế bào NK” chỉ tế bào lympho biệt hóa có kiểu hình CD 16⁺ CD56⁺ và/hoặc CD57⁺ TCR⁻. NK có đặc trưng là khả năng liên kết và tiêu diệt tế bào không biểu hiện được kháng nguyên MHC/HLA “tự thân” bằng cách kích hoạt enzym tiêu hủy tế bào đặc hiệu, khả năng tiêu diệt tế bào khối u hoặc tế bào mắc bệnh khác biểu hiện phối tử đối với thụ thể kích hoạt NK, và khả năng phóng thích phân tử protein được gọi là cytokin kích thích hoặc ức chế đáp ứng miễn dịch.

“Khoảng” có nghĩa là nằm trong khoảng sai số có thể chấp nhận đối với giá trị cụ thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, một phần dựa trên phương pháp đo hoặc xác định giá trị, tức là, các giới hạn của hệ thống đo lường. Trừ khi được chỉ ra cụ thể khác đi trong các ví dụ hoặc trong bản mô tả theo ngữ cảnh thí nghiệm, kết quả hoặc phương án cụ thể, “khoảng” có nghĩa là nằm trong một độ lệch chuẩn trên mỗi thử nghiệm trong lĩnh vực kỹ thuật này, hoặc khoảng lên đến 5%, tùy giá trị nào lớn hơn.

“Tế bào trình diện kháng nguyên” (APC) đề cập đến tế bào bất kỳ có kháng nguyên kết hợp với phân tử phức hợp tương hợp mô chính trên bề mặt của nó, hoặc phân tử MHC loại I hoặc MHC loại II hoặc cả hai.

"Tiêm nhắc lại" hoặc "chế độ tiêm nhắc lại" đề cập đến phương pháp điều trị đối tượng liên quan đến việc môi đáp ứng của tế bào T bằng vacxin thứ nhất, sau đó tăng cường đáp ứng miễn dịch bằng vacxin thứ hai. Vacxin thứ nhất và vacxin thứ hai thường

khác nhau. Sự tạo miễn dịch tiêm nhắc lại này tạo đáp ứng miễn dịch có phạm vi lớn hơn mức có thể đạt được bằng cách mỗi và tăng cường với cùng một loại vaccin. Bước khởi động tế bào ghi nhớ và bước tăng cường mở rộng phản hồi ghi nhớ. Sự tăng cường có thể xảy ra một lần hoặc nhiều lần.

“Thành phần hỗ trợ” đề cập đến thành phần polynucleotit hoặc polypeptit bất kỳ có thể được liên kết với polynucleotit hoặc polypeptit, và bao gồm vùng khởi động, vùng tăng cường, tín hiệu polyadenyl hóa, các mã bộ ba kết thúc, nhãn protein, chẳng hạn như nhãn histidin và các loại tương tự. Các phần tử hỗ trợ trong tài liệu này bao gồm các yếu tố điều hòa.

“Khác biệt” trong ngữ cảnh trình tự polypeptit hoặc polynucleotit đề cập đến trình tự polypeptit hoặc polynucleotit không đồng nhất.

Chế phẩm theo sáng chế

Sáng chế đề cập đến tân kháng nguyên ung thư buồng trứng, polynucleotit mã hóa chúng, vector, tế bào chủ, vaccin bao gồm tân kháng nguyên hoặc polynucleotit mã hóa tân kháng nguyên, phân tử protein liên kết tân kháng nguyên buồng trứng và các phương pháp sản xuất và sử dụng chúng. Sáng chế cũng đề xuất vaccin bao gồm tân kháng nguyên ung thư buồng trứng theo sáng chế, phổ biến ở nhóm bệnh nhân mắc ung thư buồng trứng, do đó việc cung cấp mọi loại vaccin có thể hữu ích trong việc điều trị cho nhiều nhóm bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư buồng trứng ở các giai đoạn khác nhau, chẳng hạn như ung thư buồng trứng thể khu trú hoặc di căn.

Tế bào ung thư sản sinh neoantigen do sự thay đổi hệ gen và chương trình phiên mã khác thường. Gánh nặng neoantigen ở bệnh nhân liên quan đến đáp ứng với liệu pháp miễn dịch (Snyder và cộng sự, N Engl J Med. (Tạp chí y khoa New England) 4/12/2014;371(23):2189-2199; Le và cộng sự, N Engl J Med. (Tạp chí y khoa New England) 25/6/2015;372(26):2509-20; Rizvi và cộng sự, Science. (Khoa học) 3/04/2015;348(6230):124-8; Van Allen và cộng sự, Science. (Khoa học) 9/10/2015;350(6257):207-211. Sáng chế, ít nhất một phần, dựa trên việc xác định tân kháng nguyên ung thư buồng trứng thường gặp ở bệnh nhân ung thư buồng trứng, và do đó có thể được dùng để phát triển liệu pháp thích hợp để điều trị cho nhiều bệnh nhân mắc ung thư buồng trứng. Một hoặc nhiều neoantigen hoặc polynucleotit mã hóa neoantigen theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để chẩn đoán hoặc tiên lượng.

Polypeptit

Sáng chế trong tài liệu này là các polypeptit bao gồm trình tự tân kháng nguyên ung thư buồng trứng có thể tạo ra đáp ứng miễn dịch ở đối tượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit được phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 hoặc 405, hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit được phân lập có thể bao gồm ít nhất hai hoặc nhiều trình tự tân kháng nguyên ung thư buồng trứng.

Theo một số phương án, sáng chế cũng đề xuất polypeptit khác loại được phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 và 405

và các mảnh của nó. Theo một số phương án, hai hoặc nhiều polypeptit được đề xuất trong tài liệu này có thể có mặt trong phần lặp lại nối đuôi nhau theo thứ tự bất kỳ.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 1 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 3 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 5 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 7 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 9 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 11 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 13 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 15 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 17 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 19 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 21 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 23 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 25 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 27 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 29 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 31 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 33 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 35 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 37 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 39 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 41 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 43 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 45 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 47 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 49 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 51 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 53 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 55 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 57 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 59 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 61 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 63 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 65 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 67 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 69 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 71 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 73 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 75 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 77 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 79 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 81 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 83 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 85 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 87 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 89 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 91 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 93 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 95 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 97 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 99 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 101 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 103 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 105 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 107 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 109 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 111 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 113 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 115 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 117 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 119 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 121 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 123 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 125 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 127 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 129 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 131 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 133 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 135 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 137 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 139 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 141 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 143 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 145 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 147 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 149 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 151 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 153 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 155 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 157 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 159 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 161 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 163 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 165 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 167 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 169 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 171 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 173 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 175 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 177 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 179 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 181 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 183 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 185 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 187 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 189 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 191 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 193 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 195 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 197 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 199 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 201 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 203 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 205 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 207 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 209 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 211 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 213 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 215 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 217 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 219 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 221 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 223 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 225 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 227 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 229 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 231 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 233 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 235 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 237 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 239 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 241 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 243 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 245 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 247 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 249 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 251 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 253 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 255 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 257 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 259 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 261 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 263 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 265 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 267 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 269 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 271 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 273 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 275 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 277 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 279 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 281 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 283 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 285 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 287 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 289 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 291 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 293 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 295 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 297 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 299 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 301 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 303 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 305 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 307 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 309 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 311 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 313 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 315 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 317 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 319 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 321 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 323 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 325 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 327 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 329 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 331 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 333 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 335 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 337 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 339 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 341 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 343 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 345 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 347 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 349 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 351 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 353 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 355 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 357 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 359 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 361 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 363 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 365 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 367 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 369 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 371 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 373 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 375 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 377 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 379 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 381 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 383 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 385 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 387 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 389 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 391 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 393 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 395 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 397 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 399 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 401 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 403 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit phân lập chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 405 hoặc các mảnh của nó.

Theo một số phương án, các mảnh này có chiều dài bao gồm khoảng 6-24 axit amin.

Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 6 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 7 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 8 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 9 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 10 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 11 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 12 axit amin. Theo một số phương án, các

31

axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-20 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-19 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-18 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-17 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-16 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-15 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 8-14 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 9-14 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 9-13 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 9-12 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 9-11 axit amin. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 9-10 axit amin.

Theo một số phương án, các mảnh này là mảnh sinh miễn dịch.

Nói chung, các mảnh sinh miễn dịch là peptit hoạt hóa tế bào T, ví dụ như peptit tạo ra tế bào T gây độc tế bào khi xuất hiện trên MHC. Phương pháp đánh giá sự hoạt hóa của tế bào T và/hoặc sự cảm ứng của lympho bào T gây độc tế bào đã được biết rõ. Trong xét nghiệm ví dụ, PBMC được phân lập từ bệnh nhân ung thư buồng trứng được nuôi cấy *trong ống nghiệm* có tân kháng nguyên thử nghiệm hoặc các mảnh của nó và IL-25. Các mẫu cấy có thể được bổ sung định kỳ IL-15 và IL-2 và được nuôi cấy thêm 12 ngày. Vào ngày 12, các mẫu cấy được kích thích lại bằng tân kháng nguyên thử nghiệm hoặc các mảnh của nó, và sự hoạt hóa tế bào T vào ngày tiếp theo có thể được đánh giá bằng cách đo phần trăm tế bào $IFN\gamma^+TNA\alpha^+ CD8^+$ khi so sánh với nuôi cấy đối chứng.

Polypeptit và polypeptit khác loại theo sáng chế hữu ích trong việc tạo virus tái tổ hợp, tế bào và vắc xin theo sáng chế, cũng như phân tử protein liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều tân kháng nguyên buồng trứng theo sáng chế, hoặc có thể được sử dụng trực tiếp làm thuốc điều trị bằng cách đưa chúng đến đối tượng mắc ung thư buồng trứng thông qua nhiều công nghệ khác nhau. Hai hoặc nhiều neoantigen (ví dụ: polypeptit) có thể được kết hợp vào vắc xin theo thứ tự bất kỳ bằng các phương pháp tạo dòng tiêu chuẩn.

Thông qua quá trình xác nhận, 95 polypeptit tân kháng nguyên có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187,

191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 và 375 được xác định là đặc biệt hữu ích để đưa vào vắc xin ung thư buồng trứng dựa trên hồ sơ biểu hiện, tỷ lệ hiện hành và tính sinh miễn dịch *trong ống nghiệm*. Dự kiến là bất kỳ kết hợp gồm hai hoặc nhiều trong số 95 tân kháng nguyên nào cũng có thể được dùng để tạo vắc xin ung thư buồng trứng mà có thể được đưa vào đối tượng thông qua chất vận chuyển dẫn truyền bất kỳ có sẵn và ở dạng bất kỳ có sẵn, chẳng hạn như peptit, ADN, ARN, đơn vị sao chép hoặc sử dụng phương pháp truyền virus. Hai hoặc nhiều neoantigen (ví dụ: polypeptit) có thể được kết hợp vào vắc xin theo thứ tự bất kỳ bằng các phương pháp tạo dòng tiêu chuẩn.

Hai hoặc nhiều trong số 95 polypeptit này có thể được hợp thể vào polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại theo thứ tự bất kỳ, và thứ tự polypeptit đó có thể khác nhau giữa các lựa chọn dẫn truyền khác nhau. Nhìn chung, việc hợp thể các polypeptit vào thứ tự cụ thể có thể dựa trên việc tạo số lượng epitope đường nối tối thiểu bằng cách dùng các thuật toán đã biết.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polypeptit bao gồm một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polypeptit bao gồm hai hoặc nhiều phần lặp lại nối đuôi nhau có các SEQ ID NO SỐ; 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit bao gồm 2, 3, 4, 5, hoặc nhiều hơn 5 phần lặp lại polypeptit theo sáng chế.

Theo một số phương án, các polypeptit được nối từ đầu đến đuôi.

Trong một số phương án, các polypeptit có thể được phân tách bằng cầu nối.

Trình tự cầu nối ví dụ bao gồm AAY, RR, DPP, HHAA, HHA, HHL, RKSYL, RKSY, SSL, hoặc REKR. Theo một số phương án, cầu nối được đề xuất trong bản mô tả này có thể bao gồm vị trí phân cắt proteaza sao cho polypeptit khác loại có thể được phân cắt in vivo trong đối tượng thành các đoạn peptit chứa trình tự tân kháng nguyên, dẫn đến việc đáp ứng miễn dịch được cải thiện.

Theo một số phương án, các polypeptit được liên kết trực tiếp với nhau mà không có cầu nối.

Theo một số phương án, polypeptit theo sáng chế có thể bao gồm thêm trình tự dẫn hướng hoặc trình tự tăng cường tế bào T (TCE) ở đầu N. Trình tự dẫn hướng có thể làm tăng sự biểu hiện và/hoặc tăng đáp ứng miễn dịch. Trình tự dẫn hướng ví dụ bao gồm chuỗi α của thụ thể TCR của tế bào lympho T² (HAVT20) (MACPGFLWALVISTCLEFSMA; SEQ ID NO: 419), trình tự tín hiệu ubiquitin (Ubiq) (MQIFVKTLTGKTITLEVEP
SDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRLRGVR; SEQ ID NO: 420), hoặc trình tự tăng cường tế bào T (TCE), như là mảnh peptit có chiều dài 28aa từ chuỗi không biến đổi của cá trảng nguyên (MGQKEQIHTLQKNSERMSKQLTRSSQAV; SEQ ID NO: 421). Người ta tin rằng trình tự dẫn hướng có thể giúp tăng đáp ứng miễn dịch đối với các quyết định kháng nguyên được đề xuất trong bản mô tả này.

Polynucleotit

Sáng chế cũng đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit bất kỳ được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polynucleotit được phân lập mã hóa polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221,

223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 hoặc 405, hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit đồng nhất ít nhất 90% với polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, hoặc 405, hoặc các mảnh của nó;

Sáng chế còn đề xuất polynucleotit được phân lập bao gồm trình tự polynucleotit có các SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, hoặc 406, hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit được phân lập bao gồm trình tự polynucleotit đồng nhất ít nhất 90% với trình tự polynucleotit có các SEQ ID NO 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, hoặc 406, hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại được phân lập bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 và 406 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit khác loại được phân lập mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95,

97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 và 405 và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 18 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 21 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 24 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 27 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 30 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 33 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 36 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 39 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 42 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 45 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 48 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 51 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 54 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 57 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 60 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 63 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 66 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 69 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 72 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm ít nhất 75 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 18 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 21 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 27 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 30 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 33 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 36 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 39

nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 42 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 45 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 48 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 51 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 54 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 57 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 60 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 63 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 66 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 69 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 72 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 75 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 18-75 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 21-75 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-75 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-72 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-69 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-66 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-63 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-60 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-57 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-54 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-51 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-48 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-45 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 24-42 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 27-42 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 27-39 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 27-36 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 27-33 nucleotit. Theo một số phương án, các mảnh này bao gồm khoảng 27-30 nucleotit.

Polynucleotit và polynucleotit khác loại theo sáng chế mã hóa tân kháng nguyên bùng trứng và polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều tân kháng nguyên bùng trứng được mô tả trong tài liệu này. Polynucleotit và polynucleotit khác loại theo sáng chế hữu ích trong việc tạo polypeptit, polypeptit khác loại, vectơ, vi rút tái tổ hợp, tế bào và vắc xin theo sáng chế. Polynucleotit và polynucleotit khác loại theo sáng chế có thể được dùng làm thuốc điều trị bằng cách đưa chúng đến đối tượng mắc ung thư bùng

trứng, bằng cách sử dụng các công nghệ khác nhau, bao gồm vectơ virus như được mô tả trong tài liệu này hoặc các công nghệ dẫn truyền khác cũng được mô tả trong tài liệu này.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 1 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 1 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 2 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 3 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 3 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 4 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 5 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 5 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 6 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 7 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 7 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 8 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 9 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 9 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 10 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 11 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 11 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 12 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 13 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 13 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 14 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 15 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 15 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 16 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 17 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 17 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 18 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 19 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 19 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 20 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 21 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 21 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 22 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 23 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 23 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 24 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 25 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 25 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 26 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 27 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 27 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 28 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 29 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 29 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 30 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 31 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 31 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 32 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 33 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 33 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 34 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 35 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 35 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 36 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 37 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 37 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 38 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 39 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 39 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 40 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 41 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 41 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 42 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 43 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 43 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 44 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 45 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 45 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 46 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 47 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 47 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 48 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 49 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 49 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 50 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 51 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 51 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 52 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 53 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 53 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 54 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 55 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 55 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 56 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 57 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 57 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 58 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 59 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 59 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 60 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 61 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 61 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 62 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 63 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 63 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 64 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 65 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 65 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 66 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 67 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 67 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 68 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 69 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 69 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 70 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 71 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 71 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 72 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 73 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 73 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 74 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 75 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 75 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 76 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 77 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 77 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 78 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 79 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 79 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 80 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 81 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 81 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 82 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 83 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 83 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 84 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 85 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 85 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 86 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 87 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 87 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 88 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 89 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 89 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 90 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 91 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 91 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 92 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 93 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 93 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 94 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 95 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 95 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 96 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 97 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 97 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 98 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 99 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 99 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 100 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 101 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 101 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 102 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 103 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 103 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 104 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 105 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 105 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 106 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 107 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 107 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 108 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 109 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 109 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 110 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 111 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 111 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 112 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 113 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 113 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 114 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 115 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 115 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 116 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 117 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 117 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 118 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 119 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 119 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 120 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 121 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 121 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 122 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 123 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 123 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 124 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 125 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 125 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 126 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 127 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 127 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 128 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 129 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 129 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 130 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 131 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 131 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 132 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 133 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 133 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 134 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 135 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 135 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 136 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 137 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 137 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 138 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 139 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 139 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 140 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 141 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 141 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 142 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 143 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 143 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 144 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 145 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 145 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 146 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 147 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 147 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 148 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 149 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 149 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 150 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 151 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 151 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 152 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 153 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 153 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 154 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 155 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 155 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 156 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 157 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 157 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 158 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 159 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 159 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 160 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 161 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 161 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 162 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 163 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 163 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 164 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 165 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 165 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 166 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 167 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 167 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 168 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 169 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 169 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 170 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 171 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 171 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 172 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 173 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 173 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 174 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 175 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 175 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 176 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 177 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 177 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 178 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 179 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 179 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 180 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 181 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 181 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 182 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 183 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 183 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 184 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 185 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 185 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 186 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 187 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 187 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 188 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 189 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 189 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 190 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 191 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 191 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 192 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 193 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 193 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 194 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 195 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 195 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 196 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 197 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 197 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 198 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 199 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 199 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 200 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 201 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 201 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 202 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 203 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 203 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 204 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 205 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 205 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 206 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 207 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 207 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 208 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 209 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 209 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 210 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 211 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 211 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 212 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 213 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 213 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 214 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 215 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 215 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 216 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 217 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 217 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 218 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 219 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 219 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 220 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 221 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 221 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 222 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 223 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 223 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 224 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 225 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 225 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 226 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 227 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 227 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 228 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 229 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 229 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 230 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 231 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 231 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 232 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 233 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 233 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 234 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 235 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 235 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 236 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 237 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 237 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 238 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 239 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 239 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 240 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 241 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 241 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 242 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 243 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 243 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 244 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 245 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 245 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 246 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 247 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 247 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 248 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 249 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 249 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 250 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 251 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 251 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 252 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 253 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 253 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 254 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 255 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 255 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 256 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 257 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 257 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 258 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 259 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 259 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 260 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 261 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 261 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 262 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 263 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 263 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 264 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 265 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 265 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 266 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 267 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 267 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 268 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 269 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 269 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 270 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 271 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 271 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 272 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 273 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 273 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 274 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 275 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 275 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 276 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 277 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 277 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 278 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 279 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 279 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 280 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 281 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 281 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 282 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 283 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 283 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 284 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 285 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 285 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 286 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 287 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 287 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 288 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 289 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 289 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 290 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 291 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 291 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 292 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 293 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 293 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 294 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 295 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 295 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 296 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 297 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 297 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 298 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 299 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 299 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 300 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 301 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 301 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 302 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 303 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 303 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 304 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 305 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 305 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 306 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 307 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 307 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 308 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 309 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 309 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 310 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 311 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 311 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 312 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 313 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 313 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 314 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 315 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 315 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 316 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 317 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 317 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 318 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 319 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 319 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 320 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 321 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 321 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 322 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 323 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 323 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 324 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 325 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 325 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 326 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 327 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 327 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 328 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 329 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 329 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 330 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 331 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 331 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 332 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 333 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 333 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 334 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 335 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 335 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 336 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 337 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 337 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 338 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 339 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 339 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 340 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 341 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 341 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 342 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 343 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 343 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 344 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 345 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 345 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 346 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 347 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 347 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 348 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 349 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 349 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 350 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 351 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 351 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 352 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 353 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 353 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 354 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 355 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 355 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 356 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 357 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 357 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 358 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 359 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 359 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 360 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 361 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 361 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 362 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 363 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 363 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 364 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 365 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 365 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 366 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 367 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 367 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 368 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 369 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 369 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 370 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 371 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 371 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 372 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 373 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 373 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 374 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 375 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 375 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 376 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 377 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 377 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 378 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 379 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 379 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 380 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 381 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 381 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 382 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 383 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 383 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 384 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 385 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 385 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 386 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 387 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 387 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 388 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 389 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 389 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 390 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 391 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 391 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 392 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 393 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 393 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 394 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 395 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 395 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 396 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 397 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 397 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 398 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 399 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 399 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 400 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 401 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 401 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 402 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 403 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 403 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 404 hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 405 hoặc các mảnh của nó. Theo một số phương án, polypeptit có SEQ ID NO: 405 hoặc mảnh của nó, được mã hóa bằng polynucleotit có SEQ ID NO: 406 hoặc các mảnh của nó.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại là polynucleotit khác loại trong khung.

Đối với sự biểu hiện ở nhiều vật chủ khác nhau, các polynucleotit có thể được tối ưu hóa bằng codon, sử dụng các phương pháp đã biết.

Theo một số phương án, polynucleotit khác loại phân lập là polynucleotit khác loại trong khung.

Theo một số phương án, polynucleotit này bao gồm ADN hoặc ARN.

Theo một số phương án, polynucleotit này bao gồm ARN.

Theo một số phương án, ARN là mARN.

Biến thể của polynucleotit, polypeptit, polynucleotit khác loại và polypeptit khác loại đã kiến tạo theo sáng chế

Các biến thể của polynucleotit, polypeptit, polynucleotit khác loại và polypeptit khác loại hoặc các mảnh của chúng thuộc phạm vi của sáng chế. Ví dụ, biến thể có thể bao gồm một hoặc nhiều phần thay thế, loại bỏ hoặc chèn, miễn là giữ lại các biến thể hoặc cải thiện được đặc trưng (chẳng hạn như tính sinh miễn dịch hoặc tính ổn định) khi so sánh với biến thể mẹ. Theo một số phương án, sự đồng nhất trình tự có thể là khoảng 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% giữa biến thể mẹ và biến thể. Trong một số phương án, biến thể được tạo ra bằng thay thế bảo thủ.

Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 80%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 85%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 91%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 91%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 92%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 93%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 94%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là 94%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 96%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 97%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 98%. Theo một số phương án, độ đồng nhất là khoảng 99%.

Phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự là hàm của số lượng vị trí đồng nhất của các trình tự (tức là % đồng nhất = số lượng vị trí đồng nhất/tổng số các vị trí x 100), có tính đến số khoảng trống và chiều dài của mỗi khoảng trống, các khoảng trống cần được đưa vào để có sự bắt cặp tối ưu giữa hai trình tự. Phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự axit amin có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán của E. Meyers và W. Miller (*Comput Appl Biosci (Ứng dụng điện toán vào khoa học sinh học)* 4:11-17 (1988)) được hợp nhất vào chương trình ALIGN (phiên bản 2.0), sử dụng bảng trọng số đơn phân PAM120, điểm phạt chiều dài khoảng trống bằng 12 và điểm phạt khoảng trống bằng 4. Ngoài ra, phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự axit amin có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán Needleman và Wunsch (*J Mol Biol (Tạp chí Sinh học phân tử)* 48:444-453 (1970)) đã được hợp nhất vào chương trình GAP trong gói phần mềm GCG (có tại <http://www.gcg.com>), sử dụng ma trận Blossum 62 hoặc ma trận PAM250, và trọng số khoảng trống 16, 14, 12, 10, 8, 6, hoặc 4 và trọng số chiều dài 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6.

Biên thể của polypeptit hoặc polypeptit khác loại hoặc các mảnh của nó chứa một biến đổi axit amin thường giữ lại cấu trúc bậc ba và tính kháng nguyên tương tự so với mẹ. Trong một số trường hợp, biên thể cũng có thể chứa ít nhất một biến đổi axit amin làm tăng tính kháng nguyên của biên thể, tăng ái lực liên kết với TCR hoặc với kháng thể, hoặc cả hai. Biên thể của polypeptit hoặc polypeptit khác loại cũng có thể cải thiện khả năng liên kết với phân tử HLA.

Các biên thể theo sáng chế có thể được kiến tạo để chứa các thay thế bảo thủ. Các thay thế bảo thủ trong tài liệu này được xác định là các trao đổi thuộc một trong năm nhóm sau: Nhóm 1 - đơn phân nhỏ, béo, không phân cực hoặc hơi phân cực (Ala, Ser,

Thr, Pro, Gly); Nhóm 2 - đơn phân phân cực, tích điện âm và các amit của chúng (Asp, Asn, Glu, Gin); Nhóm 3 - đơn phân phân cực, tích điện dương (His, Arg, Lys); Nhóm 4 - đơn phân lớn, béo, không phân cực (Met, Leu, Ile, Val, Cys); và Nhóm 5 - đơn phân lớn, thơm (Phe, Tyr, Trp).

Các biến thể theo sáng chế có thể được kiến tạo để chứa các thay thế ít bảo tồn hơn, chẳng hạn như sự thay thế một axit amin bằng một axit amin khác có đặc trưng tương tự nhưng có kích thước hơi khác nhau, chẳng hạn như sự thay thế alanin bằng đơn phân isoleuxin (amino axit thiết yếu). Các biến thể theo sáng chế cũng có thể được kiến tạo để chứa các thay thế không bảo thủ cao, có thể liên quan đến việc dùng axit amin có tính axit thay thế cho axit amin phân cực hoặc thậm chí là axit amin có đặc tính bazơ.

Những thay thế bổ sung có thể được thực hiện để tạo biến thể theo sáng chế bao gồm những thay thế có thể liên quan đến các cấu trúc khác với axit amin L thông thường. Do đó, D-amin và các axit amin không chuẩn (tức là khác với axit amin tạo protein tự nhiên phổ biến) cũng có thể được sử dụng cho mục đích thay thế để tạo sản xuất biến thể có tính sinh miễn dịch cao khi so sánh với mẹ.

Nếu các thay thế ở nhiều vị trí được phát hiện tạo ra polypeptit hoặc polypeptit khác loại có tính sinh miễn dịch về cơ bản là tương đương hoặc cao hơn, thì sự kết hợp của các thay thế đó có thể được thử nghiệm để xác định xem các thay thế kết hợp này có dẫn đến tác dụng đồng vận hoặc cộng gộp đến tính sinh miễn dịch của biến thể hay không.

Về cơ bản, các đơn phân axit amin không góp phần tương tác với TCR có thể được biến đổi bằng cách thay thế bằng axit amin khác mà việc kết hợp về cơ bản không ảnh hưởng đến độ đáp ứng của tế bào T và không loại bỏ liên kết với MHC liên quan. Về cơ bản, các đơn phân axit amin không góp phần vào tương tác với TCR cũng có thể bị loại bỏ, miễn là việc loại bỏ về cơ bản không ảnh hưởng đến độ đáp ứng của tế bào T và không loại bỏ liên kết với MHC liên quan.

Ngoài ra, các polypeptit hoặc polypeptit khác loại hay các mảnh của chúng hoặc các biến thể có thể được biến đổi thêm để cải thiện độ ổn định và/hoặc liên kết với phân tử MHC để tạo đáp ứng miễn dịch mạnh hơn. Phương pháp để tối ưu hóa trình tự peptit này đã được biết đến nhiều trong ngành và bao gồm, ví dụ, việc đưa vào liên kết peptit ngược hoặc liên kết không phải peptit. Trong liên kết peptit ngược, đơn phân axit amin không được nối bằng liên kết peptit (—CO—NH—) nhưng liên kết peptit được đảo

ngược. Các peptidomimetic đảo ngược đó có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong ngành, ví dụ như các phương pháp được mô tả trong Meziere và cộng sự (1997) (Meziere và cộng sự, 1997). Phương pháp này liên quan đến việc tạo peptit giả chứa các thay đổi liên quan đến khung, chứ không liên quan đến hướng của các mạch bên. Meziere và cộng sự (Meziere và cộng sự, 1997) cho thấy đối với các đáp ứng của tế bào liên kết MHC và tế bào T trợ giúp, những peptit giả này rất hữu ích. Các peptit đảo ngược chứa liên kết NH—CO thay vì liên kết peptit CO—NH có khả năng kháng lại sự phân giải protein cao hơn nhiều. Liên kết không phải peptit bổ sung có thể được sử dụng là, chẳng hạn như —CH₂—NH, —CH₂S—, —CH₂CH₂—, —CH=CH—, —COCH₂—, —CH(OH)CH₂—, và —CH₂SO—.

Các polypeptit hoặc polypeptit khác loại hay các mảnh của chúng, hoặc các biến thể theo sáng chế có thể được tổng hợp với các nhóm hóa học bổ sung có ở amin và/hoặc các đầu carboxy của chúng nhằm tăng cường độ ổn định, tính sinh khả dụng và/hoặc ái lực của peptit. Ví dụ, các nhóm kỵ nước như nhóm carbobenzoxy, dansyl, hoặc t-butyloxycarbonyl có thể được thêm vào đầu amino. Tương tự, nhóm axetyl hoặc nhóm 9-fluorenylmethoxy-carbonyl có thể được đặt ở các đầu amino. Ngoài ra, nhóm kỵ nước, t-butyloxycarbonyl, hoặc nhóm amido có thể được thêm vào các đầu carboxy.

Ngoài ra, polypeptit hoặc polypeptit khác loại hay các mảnh của chúng, hoặc các biến thể theo sáng chế có thể được tổng hợp để thay đổi cấu hình trong không gian của chúng. Ví dụ, đồng phân D của một hoặc nhiều đơn phân axit amin của peptit có thể được sử dụng, thay vì đồng phân L thông thường.

Tương tự, polypeptit hoặc polypeptit khác loại hoặc các mảnh của chúng, hoặc biến thể theo sáng chế có thể được biến đổi về mặt hóa học bằng cách đáp ứng axit amin đặc hiệu trước hoặc sau khi tổng hợp polypeptit hoặc polypeptit khác loại hay các mảnh của chúng, hoặc biến thể theo sáng chế. Ví dụ về các biến đổi này đã được biết rõ trong ngành và được tóm tắt, ví dụ: trong R. Lundblad, Thuốc thử hóa học để biến đổi protein, ấn bản lần thứ 3, CRC Press, 2004 (Lundblad, 2004), được kết hợp vào tài liệu này bằng viện dẫn. Các biến đổi hóa học của axit amin bao gồm nhưng không giới hạn ở biến đổi bằng axyl hóa, amit hóa, pyridoxyl hóa lysin, alkyl hóa khử, trinitrobenzyl hóa của nhóm amin với axit 2,4,6-trinitrobenzen sulphonic (TNBS), biến đổi amit của nhóm carboxyl và biến đổi sulphydryl bằng oxy hóa axit performic của xystein thành axit cysteic, sự hình thành dẫn xuất thủy ngân, sự hình thành hỗn hợp disulfua với các hợp chất thiol

khác, đáp ứng với maleimit, carboxymetyl hóa với axit iodoaxetic hoặc iodoaxetamit và carbamoyl hóa với xyanat ở độ pH kiềm, mặc dù không bị hạn chế ở đó. Về vấn đề này, người có kỹ năng tham khảo đến Chương 15 của Quy trình hiện nay trong Khoa học protein, Eds. Coligan và cộng sự. (John Wiley và Sons NY 1995-2000) (Coligan và cộng sự, 1995) để biết thêm về phương pháp mở rộng liên quan đến biến đổi hóa học của protein.

Tóm lại, biến đổi của, ví dụ như đơn phân arginyl trong protein thường dựa trên đáp ứng của các hợp chất dicarbonyl lân cận như phenylglyoxal, 2,3-butanedion và 1,2-xyclohexandion để tạo thành phức. Một ví dụ khác là đáp ứng của methylglyoxal với đơn phân arginin. Xystein có thể được biến đổi mà không có biến đổi đồng phát của các vị trí ái nhân khác như lysin và histidin. Do đó, một số lượng lớn thuốc thử có sẵn để biến đổi xystein. Trang web của các công ty như Sigma-Aldrich (<http://www.sigma-aldrich.com>) cung cấp thông tin về các loại thuốc thử đặc hiệu. Sự giảm có chọn lọc các liên kết disulfua trong protein cũng thường xảy ra. Các liên kết disulfua có thể được hình thành và được oxy hóa trong quá trình xử lý nhiệt của dược chất sinh học. Thuốc thử K của Woodward có thể được sử dụng để biến đổi đơn phân axit glutamic đặc hiệu. N-(3-(dimethylamino)propyl)-N'-ethylcarbodiimide có thể được sử dụng để tạo thành liên kết ngang nội phân tử giữa đơn phân lysin và đơn phân axit glutamic. Ví dụ, diethylpyrocarbonat là thuốc thử để biến đổi các đơn phân histidyl trong protein. Histidin cũng có thể được biến đổi bằng 4-hydroxy-2-nonenal. đáp ứng của đơn phân lysin và các nhóm α -amino khác, ví dụ, là hữu ích trong việc liên kết peptit với bề mặt hoặc tạo thành liên kết ngang của protein/peptit. Lysin là vị trí gắn poly(etylen)glycol và vị trí biến đổi chính trong quá trình glycosyl hóa protein. Đơn phân methionin trong protein có thể được biến đổi bằng, ví dụ như iodoaxetamit, bromoetylamin và cloramin T. Tetranitrometan và N-axetylimidazol có thể được sử dụng để biến đổi đơn phân tyrosyl. Sự tạo thành liên kết ngang thông qua sự hình thành dityrosin có thể được thực hiện bằng ion peroxit/đồng hydro. Các nghiên cứu gần đây về biến đổi tryptophan đã sử dụng N-bromosuccinimide, 2-hydroxy-5-nitrobenzyl bromide hoặc 3-bromo-3-methyl-2-(2-nitrophenylmercapto) -3H-indol (BPNS-skatol). Việc biến đổi thành công các protein và peptit điều trị bằng PEG thường liên quan đến việc kéo dài thời gian bán thải lưu hành trong khi sự tạo thành liên kết ngang của protein với glutaraldehyt, polyetylen glycol diacrylat và formaldehyt được sử dụng để điều chế hydrogel. Biến đổi hóa học

của các dị ứng nguyên đối với liệu pháp miễn dịch thường đạt được bằng cách carbamyl hóa với kali xyanat.

Sáng chế đề xuất polypeptit phân lập có khoảng 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% đồng nhất với polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, hoặc 405.

Sáng chế cũng đề xuất polynucleotit phân lập có khoảng 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% đồng nhất với polynucleotit có các SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, hoặc 406.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41,

43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, hoặc 405, và các mảnh của nó, trong đó polypeptit bao gồm một hoặc nhiều liên kết peptit ngược.

Theo một số phương án, liên kết peptit ngược bao gồm liên kết NH—CO .

Theo một số phương án, liên kết peptit ngược bao gồm liên kết $\text{CH}_2\text{—NH}$, $\text{—CH}_2\text{S—}$, $\text{—CH}_2\text{CH}_2\text{—}$, —CH=CH— , $\text{—COCH}_2\text{—}$, $\text{—CH(OH)CH}_2\text{—}$, hoặc $\text{—CH}_2\text{SO—}$.

Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập bao gồm trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, hoặc 405, trong đó polypeptit bao gồm một hoặc nhiều biến đổi hóa học.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều biến đổi hóa học bao gồm biến đổi với carbobenzoxy, dansyl, t-butyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxy-carbonyl hoặc đồng phân D của axit amin.

Các phương pháp tạo polynucleotit và polypeptit theo sáng chế

Các polynucleotit theo sáng chế hoặc biến thể có thể ở dạng ARN hoặc ở dạng ADN thu được bằng cách tạo dòng hoặc được sản xuất tổng hợp. ADN có thể là sợi kép hoặc sợi đơn.

Phương pháp tạo polynucleotit và polynucleotit khác loại theo sáng chế hoặc biến thể đã được biết đến trong ngành và bao gồm tổng hợp hóa học, tổng hợp enzym (ví dụ: phiên mã *trong ống nghiệm*), phân cắt tiền chất dài hơn bằng enzym hay bằng hóa chất, tổng hợp hóa học các mảnh polynucleotit nhỏ hơn, sau đó thắt các mảnh này hoặc dùng những phương pháp PCR đã biết. Trình tự polynucleotit được tổng hợp có thể được thiết kế bằng các mã bộ ba thích hợp dành cho trình tự axit amin mong muốn. Nhìn chung, các mã bộ ba ưu tiên có thể được chọn cho vật chủ dự định mà trình tự sẽ được sử dụng để biểu hiện.

Phương pháp tạo polypeptit và polypeptit khác loại theo sáng chế đã được biết đến trong ngành và bao gồm các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn để tạo dòng và biểu hiện polypeptit cũng như tổng hợp hóa học polypeptit.

Peptit có thể được tổng hợp bằng phương thức Fmoc-polyamit trong quá trình tổng hợp peptit pha rắn như được đề xuất bởi Lukas và cộng sự (Lukas và cộng sự, 1981) và qua các tài liệu tham khảo như được nêu trong tài liệu này. Nhóm bảo vệ N-amino tạm thời được tạo ra bởi nhóm 9-fluorenylmetyloxycarbonyl (Fmoc). Sự phân cắt lặp lại của nhóm bảo vệ có tính bazơ không bền cao này được thực hiện bằng cách sử dụng 20% piperidin trong N, N-dimetylformamit. Các nhóm chức mạch bên có thể được bảo vệ ở dạng ete butyl của chúng (trong trường hợp serin threonin và tyrosin), este butyl (trong trường hợp axit glutamic và axit aspartic), chất dẫn xuất butyloxycarbonyl (trong trường hợp lysin và histidin), chất dẫn xuất trityl (trong trường hợp cystein) và chất dẫn xuất 4-metoxy-2,3,6-trimetylbenzensulphonyl (trong trường hợp arginin). Trường hợp glutamin hoặc asparagin là đơn phân ở đầu C, việc sử dụng nhóm 4,4'-dimetoxymethyl được tạo ra để bảo vệ các nhóm chức amido ở mạch bên. Hỗ trợ pha rắn dựa trên polyme polydimetyl-acrylamit được tạo thành từ ba monome dimetylacrylamit (khung-monome), bisacryloyletylen điamin (liên kết ngang) và acryloylsarcosin methyl este (chất chức hóa). Chất được liên kết có thể phân chia peptit đến nhựa được sử dụng là chất dẫn xuất axit 4-hydroxymethyl-phenoxyacetic có tính axit

không bền. Tất cả chất dẫn xuất axit amin được thêm vào dưới dạng chất dẫn xuất anhydrit đối xứng được tạo sẵn của chúng, ngoại trừ asparagin và glutamin, được thêm vào bằng quy trình ghép cặp trung gian N, N-điisocyclohexyl-carbodiimide/1 hydroxybenzotriazol đảo ngược. Tất cả đáp ứng ghép cặp và khử bảo vệ được theo dõi bằng cách sử dụng ninhydrin, axit sulphonic trinitrobenzen hoặc quy trình thử nghiệm isotin. Sau khi hoàn thành quá trình tổng hợp, các peptit được phân tách khỏi chất hỗ trợ nhựa với việc loại bỏ đồng thời nhóm bảo vệ mạch bên bằng cách xử lý bằng 95% axit trifloacetic chứa 50% hỗn hợp chất chống muối. Chất chống muối thường được dùng bao gồm etandithiol, phenol, anisol và nước, sự lựa chọn chính xác tùy thuộc vào axit amin cấu thành của peptit được tổng hợp. Ngoài ra, có thể kết hợp phương pháp pha rắn và pha dung dịch để tổng hợp peptit là khả thi (xem, ví dụ (Bruckdorfer và cộng sự, 2004) và tài liệu tham khảo như được nêu trong tài liệu này).

Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4,897,445 đề xuất phương pháp tổng hợp pha rắn của liên kết không phải peptit ($-\text{CH}_2-\text{NH}-$) trong chuỗi polypeptit bao gồm polypeptit được tổng hợp theo quy trình chuẩn và liên kết không phải peptit được tổng hợp bằng cách cho đáp ứng amino aldehyde và axit amin có NaCNBH_3 .

Vector và vi rút tái tổ hợp theo sáng chế

Sáng chế cũng đề xuất vector bao gồm polynucleotit hoặc polynucleotit khác loại theo sáng chế. Sáng chế cũng đề xuất vector bao gồm polynucleotit mã hóa cho một hoặc nhiều polypeptit được đề xuất trong bản mô tả này.

Sáng chế cũng đề xuất vector bao gồm polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359,

361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 hoặc 405, hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vector bao gồm một hoặc nhiều polynucleotit có SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, hoặc 406, hoặc các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vector bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 và 405 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vector chứa polynucleotit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62,

64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 và 406 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vector bao gồm polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại bao gồm 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, hoặc 203 polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329,

331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 và 405 và các mảnh của nó.

Sáng chế cũng đề xuất vector bao gồm một polynucleotit khác loại bao gồm 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, hoặc 203 polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 và 406 và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, vector là vector biểu hiện. Theo một số phương án, vector là vector vi rút.

Theo một số phương án, vector là vector biểu hiện. Vector có thể là vector dùng để biểu hiện polynucleotit hoặc polynucleotit khác loại theo sáng chế ở bất kỳ vật chủ nào, chẳng hạn như vi khuẩn, nấm men hoặc động vật có vú. Các vector biểu hiện phù hợp

thông thường được nhân bản trong sinh vật chủ dưới dạng thể bổ sung hoặc dưới dạng một phần tích hợp của ADN nhiễm sắc thể của vật chủ. Nhìn chung, vector biểu hiện chứa các dấu ấn chọn lọc như kháng ampicillin, kháng hygromycin, kháng tetracyclin, kháng kanamycin hoặc kháng neomycin để cho phép phát hiện các tế bào được biến đổi hoặc chuyển nạp bằng các trình tự ADN mong muốn. Ví dụ về vector là plasmid, cosmid, thực khuẩn, vector vi rút, gen nhảy hoặc nhiễm sắc thể nhân tạo.

Các vector phù hợp đã biết; nhiều loại đã có bán trên thị trường để tạo cấu trúc tái tổ hợp. Sau đây là các ví dụ về vector. Vi khuẩn: pBs, thể thực khuẩn, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a (Stratagene, La Jolla, Calif., USA); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, và pRIT5 (Pharmacia, Uppsala, Thụy Điển). Nhân thực: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG (Stratagene), pSVK3, pBPV, pMSG và pSVL (Pharmacia). Vector gen nhảy: Gen nhảy Người đẹp ngủ và gen nhảy PiggyBac.

Theo một số phương án, vector là vector vi rút. Vector theo sáng chế có thể được dùng để tạo vi rút tái tổ hợp bao gồm vector theo sáng chế hoặc để biểu hiện polypeptit theo sáng chế. Vector virus có nguồn gốc từ các hệ gen virus tự nhiên, thường được biến đổi để không có khả năng sao chép, ví dụ là không sao chép. Virus không sao chép cần cung cấp protein ở dạng trans để thực hiện quá trình sao chép. Thông thường, những protein đó được biểu hiện ổn định hoặc tạm thời trong dòng tế bào sản xuất virus, do đó cho phép sao chép virus. Do đó, các vector virus thường có khả năng lây nhiễm và không sao chép. Vector vi rút có thể là vector vi rút adeno, vector vi rút kết hợp adeno (AAV) (ví dụ: AAV loại 5 và loại 2), vector vi rút alpha (ví dụ: vi rút viêm não ngựa Venezuela (VEE), vi rút Sindbis (SIN), vi rút rừng Semliki (SFV) và VEE-SIN tổng hợp), vector vi rút herpes (ví dụ: vector có nguồn gốc từ vi rút cytomegalo như vi rút cytomegalo rhesus (RhCMV)), vector vi rút arena (ví dụ: vector vi rút viêm màng não đám rối màng mạch lympho bào (LCMV)), vector vi rút sởi, vector vi rút đậu mùa (ví dụ: vi rút bệnh đậu mùa, vi rút vaccine tái tổ hợp đã biến đổi (MVA), NYVAC (có nguồn gốc từ chủng Copenhagen của bệnh đậu mùa) và vector avipox: vector đậu hoàng yến (canarypox - ALVAC) và vector bệnh đậu gà (fowlpox - FPV)), vector vi rút vesicular stomatitis (bệnh mụn nước ở trên trâu, bò, ngựa...) vector vi rút retro (retrovirus), vector vi rút chậm (lentivirus), vi rút giống hạt, vector vi rút baculo và bào tử vi khuẩn.

Vectơ theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết. Sáng chế cũng đề xuất vi rút tái tổ hợp bao gồm vectơ theo sáng chế.

Vectơ vi rút adeno

Theo một số phương án, vectơ vi rút có nguồn gốc từ adenovirut. Theo một số phương án, vi rút tái tổ hợp bao gồm vectơ có nguồn gốc từ adenovirut.

Vectơ adenovirut có thể có nguồn gốc từ adenovirut ở người (Ad) nhưng cũng có thể từ adenovirut lây nhiễm sang các loài khác, chẳng hạn như adenovirut ở bò (ví dụ, adenovirut bò 3, BAdV3), adenovirut ở chó (ví dụ, CAdV2), adenovirut ở lợn (ví dụ, PAdV3 hoặc 5), hoặc các loài vượn lớn, chẳng hạn như Tinh tinh (*Pan*), Khỉ đột (*Gorilla*), Đười ươi (*Pongo*), Tinh tinh lùn (*Pan paniscus*) và tinh tinh thông thường (*Pan troglodytes*). Thông thường, adenovirut ở vượn lớn trong tự nhiên được phân lập từ các mẫu phân của loài vượn lớn tương ứng.

Vectơ adenovirut ở người có thể có nguồn gốc từ nhiều kiểu huyết thanh adenovirut khác nhau, ví dụ từ các kiểu huyết thanh adenovirut ở người hAd5, hAd7, hAd11, hAd26, hAd34, hAd35, hAd48, hAd49 hoặc hAd50 (các kiểu huyết thanh này còn được gọi là Ad5, Ad7, Ad11, Ad26, Ad34, Ad35, Ad48, Ad49 hoặc Ad50).

Vectơ vi rút adeno họ người có thể có nguồn gốc từ nhiều kiểu huyết thanh vi rút adeno khác nhau, ví dụ từ kiểu huyết thanh vi rút adeno họ người GAd20, GAd19, GAd21, GAd25, GAd26, GAd27, GAd28, GAd29, GAd30, GAd31, ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAd17, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd55, ChAd63, ChAd73, ChAd82, ChAd83, ChAd146, ChAd147, PanAd1, PanAd2 hoặc PanAd3.

Các vectơ adenovirut đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này; Trình tự của đa số vi rút adeno ở người và không phải người đã được biết đến, và có thể thu được các trình tự khác bằng quy trình thông thường. Ví dụ về trình tự hệ gen của Ad26 được tìm thấy trong Ngân hàng gen có mã truy cập EF153474 và trong SEQ ID NO: 1 của Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2007/104792. Ví dụ về trình tự hệ gen của Ad35 được thấy trong HÌNH 6 của Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2000/70071. Vectơ dựa trên Ad26 được mô tả, ví dụ, trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2007/104792. Vectơ dựa trên Ad35 được mô tả, ví dụ, trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 7,270,811 và

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2000/70071. Vector dựa trên ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAd17, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd63 và ChAd82 được mô tả trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2005/071093. Vector dựa trên PanAd1, PanAd2, PanAd3, ChAd55, ChAd73, ChAd83, ChAd146 và ChAd147 được mô tả trong Bằng sáng chế quốc tế Số công bố WO2010/086189.

Vector adenovirut được thiết kế để bao gồm ít nhất một sự mất đoạn chức năng hoặc loại bỏ hoàn toàn sản phẩm của gen cần thiết cho sự sao chép virut, như là một hoặc nhiều vùng adenovirut E1, E2 và E4, do đó khiến adenovirut không có khả năng sao chép. Sự mất đoạn vùng E1 có thể bao gồm sự mất đoạn E1A, E1B 55K hoặc E1B 21K, hay sự kết hợp bất kỳ của chúng. Adenovirut thiếu sự sao chép được nhân lên bằng cách cung cấp protein được mã hóa bởi (các) vùng có sự mất đoạn ở dạng trans bằng tế bào sản xuất bằng cách sử dụng plasmid trợ giúp hoặc thiết kế tế bào sản xuất để biểu hiện protein cần thiết. Vector adenovirut cũng có thể có sự mất đoạn trong vùng E3, vùng này không cần thiết cho sự sao chép, và do đó sự mất đoạn này không cần phải bổ sung. Vector adenovirut theo sáng chế có thể bao gồm sự mất đoạn chức năng hoặc loại bỏ hoàn toàn vùng E1 và ít nhất là một phần vùng E3. Vector adenovirut theo sáng chế có thể còn bao gồm sự mất đoạn chức năng hoặc loại bỏ hoàn toàn vùng E4 và/hoặc vùng E2. Các tế bào sản xuất phù hợp có thể được sử dụng là tế bào vồng mạc của người được làm bất tử bằng E1, ví dụ như tế bào 911 hoặc PER.C6 (xem, ví dụ Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,994,128), tế bào màng ối biến đổi E1 (xem, ví dụ là EP 1230354), tế bào A549 biến đổi E1 (xem ví dụ Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO1998/39411, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,891,690). Ví dụ về các vector có thể được sử dụng là Ad26 bao gồm vùng mã hóa E1 chức năng đủ để sao chép virut, sự mất đoạn trong vùng mã hóa E3 và sự mất đoạn trong vùng mã hóa E4, với điều kiện là khung đọc mở E4 6/7 không có sự mất đoạn (xem ví dụ Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 9,750,801).

Theo một số phương án, vector adenovirut là vector adenovirut ở người (Ad). Theo một số phương án, vector Ad có nguồn gốc từ Ad5. Theo một số phương án, vector Ad có nguồn gốc từ Ad11. Theo một số phương án, vector Ad có nguồn gốc từ Ad26. Theo một số phương án, vector Ad có nguồn gốc từ Ad34. Theo một số phương án, vector Ad có nguồn gốc từ Ad35. Theo một số phương án, vector Ad có nguồn gốc từ Ad48. Theo

một số phương án, vector Ad có nguồn gốc từ Ad49. Theo một số phương án, vector Ad có nguồn gốc từ Ad50.

Theo một số phương án, vector adenovirut là vector adenovirut ở vượn lớn (GAd). Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ GAd20. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ GAd19. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ GAd21. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ GAd25. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ GAd26. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ GAd27. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ GAd28. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ GAd29. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ GAd30. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ GAd31. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd4. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd5. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd6. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd7. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd8. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd9. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd20. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd22. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd24. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd26. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd30. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd31. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd32. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd33. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd37. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd38. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd44. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd55. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd63. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd68. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd73. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd82. Theo một số phương án, vector GAd có nguồn gốc từ ChAd83.

Polypeptit hoặc polypeptit khác loại theo sáng chế có thể được chèn vào vị trí hoặc vùng (vùng chèn) trong vector mà không ảnh hưởng đến khả năng sống của vi rút tái tổ hợp tạo thành. Polypeptit hoặc polypeptit khác loại theo sáng chế có thể được chèn vào vùng E1 đứt đoạn song song (được phiên mã 5' đến 3') hoặc đối song song (được phiên mã theo hướng 3' đến 5' so với hướng khung vector). Ngoài ra, các yếu tố điều hòa phiên

mã phù hợp có khả năng định hướng biểu hiện của polypeptit hoặc polypeptit khác loại theo sáng chế trong tế bào chủ của động vật có vú mà vector được điều chế để sử dụng có thể được liên kết thực tế với polypeptit hoặc polypeptit khác loại theo sáng chế. Trình tự “được liên kết thực tế” bao gồm cả trình tự đối chứng biểu hiện liên kết với trình tự axit nucleic mà chúng điều hòa và trình tự điều hòa hoạt động ở dạng trans (ngang qua), hoặc ở khoảng cách để kiểm soát trình tự axit nucleic đã điều hòa.

Các hạt adenovirut tái tổ hợp có thể được điều chế và nhân lên theo kỹ thuật thông thường bất kỳ trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO1996/17070) sử dụng dòng tế bào bổ sung hoặc virut trợ giúp, cung cấp theo dạng trans cho gen virut bị thiếu mà cần thiết để sao chép virut. Dòng tế bào 293 (Graham và cộng sự, 1977, J. Gen. Virol. 36: 59-72), PER.C6 (xem ví dụ: Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,994,128), E1 A549 và 911 thường được dùng để bổ sung các đoạn đứt E1. Các dòng tế bào khác đã được thiết kế để bổ sung các vector khiếm khuyết (Yeh và cộng sự, 1996, J. Virol. 70: 559-565; Kroughak and Graham, 1995, Human Gene Ther. 6: 1575-1586; Wang và cộng sự, 1995, Gene Ther. 2: 775-783; Lusky và cộng sự, 1998, J. Virol. 72: 2022-203; EP 919627 và Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO1997/04119). Hạt adenovirut có thể được thu hồi từ lớp bề mặt dung dịch nuôi cấy, và cũng từ tế bào sau khi ly giải và được tinh chế thêm tùy ý theo các kỹ thuật tiêu chuẩn (ví dụ, sắc ký, siêu ly tâm như được mô tả trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO1996/27677, Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO1998/00524, Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO1998/26048 và Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2000/50573). Việc xây dựng và các phương pháp để nhân bản vector adenovirut cũng được mô tả trong, ví dụ, các Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,559,099, 5,837,511, 5,846,782, 5,851,806, 5,994,106, 5,994,128, 5,965,541, 5,981,225, 6,040,174, 6,020,191 và 6,113,913.

Sáng chế đề xuất vi rút adeno tái tổ hợp bao gồm vector theo sáng chế. Sáng chế còn đề xuất vi rút adeno tái tổ hợp ở người bao gồm (rAd) bao gồm vector theo sáng chế. Sáng chế cũng đề xuất vi rút adeno tái tổ hợp ở người có nguồn gốc từ kiểu huyết thanh 26 (rAd26) bao gồm vector theo sáng chế.

Sáng chế đề cập đến vector virut bao gồm polynucleotit bất kỳ theo sáng chế, trong đó vector có nguồn gốc từ hAd26 (còn được gọi là Ad26).

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 1 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 3 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 3.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 5 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 5.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 7 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 7.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 9 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 9.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 11 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 11.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 13 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 13.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 15 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 15.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 17 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 17.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 19 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 19 hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 19.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 21 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 21.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit có SEQ ID NO: 23 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 23.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 25 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 25.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 27 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 27.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 29 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 29.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 31 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 31.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 33 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 33.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 35 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 35.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 37 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 37.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 57 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 57.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 77 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 77.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 97 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 97.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 117 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 117.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 137 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 137.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 157 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 157.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 177 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 177.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 197 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 197.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 217 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 217.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 237 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 237.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 257 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 257.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 277 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 277.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 297 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 297.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 317 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 317.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 337 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 337.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 357 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 357.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 377 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 377.

Theo một số phương án, vectơ Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 397 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 397.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 399 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 399.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 401 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 401.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 403 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 403.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 405 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 405.

Theo một số phương án, vector Ad26 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin của hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, và 375, và các mảnh của nó.

Sáng chế còn đề xuất vi rút adeno tái tổ hợp họ người (rGAd) bao gồm vector theo sáng chế. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd20. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd19. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd21. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd25. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd26. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd27. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd28. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd29. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd30. Theo một số phương án, rGAd có nguồn gốc từ GAd31. GAd19-21 và GAd25-31 được mô tả trong Công bố đơn sáng chế quốc tế Số công bố WO2019/008111 và biểu diễn các chủng có tính sinh miễn dịch cao và không có sẵn miễn dịch trong quần thể người chung. Trình tự polynucleotit của hệ gen GAd20 được đề xuất trong WO2019/008111.

Sáng chế đề xuất virus adeno tái tổ hợp ở tinh tinh có nguồn gốc từ kiểu huyết thanh 20 (rChAd20) bao gồm vector theo sáng chế. Theo một số phương án, vector virus bao gồm polynucleotit bất kỳ theo sáng chế là vector có nguồn gốc từ GAd20.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 1 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 3 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 3.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 5 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 5.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 7 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 7.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 9 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 9.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 11 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 11.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 13 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 13.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 15 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 15.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 17 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 17.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 19 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO:

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 39 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 39.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 59 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 59.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 79 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 79.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 99 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 99.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 119 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 119.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 139 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 139.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 159 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 159.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 179 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 179.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 199 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 199.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 219 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 219.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 239 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 239.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 259 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 259.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 279 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 279.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 299 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 299.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 319 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 319.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 339 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 339.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 359 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 359.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 379 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 379.

Theo một số phương án, vectơ GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 399 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 399.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 401 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 401.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 403 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 403.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 405 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 405.

Theo một số phương án, vector GAd20 bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin của hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, và 375, và các mảnh của nó.

Vector vi rút đậu mùa (poxvirus)

Theo một số phương án, vector virus có nguồn gốc từ poxvirus. Theo một số phương án, virus tái tổ hợp bao gồm vector có nguồn gốc từ virus poxvirus.

Vector virus đậu mùa (*Poxviridae*) có thể có nguồn gốc từ virus bệnh đậu mùa (variola), virus vaccinia, virus bệnh đậu mùa ở bò (cowpox) hoặc virus bệnh đậu mùa ở khỉ (monkeypox). Các loại vi rút vaccinia điển hình là vi rút vaccinia Copenhagen (W), Vi rút vaccinia giảm độc lực New York (NYVAC), ALVAC, TROVAC và Vaccinia biến đổi ankara (MVA).

MVA có nguồn từ chủng vaccinia ở da Ankara (virus Chorioallantois vaccinia Ankara (CVA)) được lưu trữ ở Viện tiêm chủng (Ankara, Thổ Nhĩ Kỳ) trong nhiều năm và được sử dụng làm cơ sở để tiêm chủng cho người. Tuy nhiên, do các biến chứng sau tiêm chủng thường nghiêm trọng liên quan đến virus vaccinia (VACV) nên vắc xin bệnh đậu mùa có ít độc lực hơn, an toàn hơn đã được tạo ra.

MVA đã được tạo ra từ 516 đường dẫn theo dây liên tiếp trên nguyên bào sợi phôi gà của vi rút CVA (xem Meyer và cộng sự, *J. Gen. Virol.*, 72: 1031-1038 (1991) và Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 10,035,832). Do hậu quả của những quy trình lâu dài này, virut MVA tạo thành đã bị mất khoảng 31 kilo bazơ trong trình tự hệ gen của nó và do đó, được mô tả là tế bào chủ rất hạn chế đối với tế bào gia cầm (Meyer, H. và cộng sự, Mapping of deletions in the genome of the highly attenuated vaccinia virus MVA and their influence on virulence, (Đối chiếu sự mất đoạn trong hệ gen của virut vaccinia giảm độc lực cao MVA và ảnh hưởng của chúng đối với độc lực), *J. Gen. Virol.* 72, 1031-1038, 1991; Meisinger-Henschel và cộng sự, Genomic sequence of chorioallantois vaccinia virus Ankara, the ancestor of modified vaccinia virus Ankara (Trình tự hệ gen của virut chorioallantois vaccinia Ankara, hình thức nguyên thủy của virut vaccinia biến đổi Ankara), *J. Gen. Virol.* 88, 3249-3259, 2007). Comparison of the MVA genome to its parent, CVA, revealed 6 major deletions of genomic ADN (deletion I, II, III, IV, V, and VI), totaling 31,000 basepairs (So sánh hệ gen MVA với hệ gen gốc của nó là CVA cho thấy 6 sự mất đoạn chính trong ADN hệ gen (sự mất đoạn I, II, III, IV, V và VI), tổng cộng là 31.000 cặp bazơ). (Meyer và cộng sự, *J. Gen. Virol.* 72:1031-8 (1991)). Điều này đã được thể hiện trên nhiều mô hình động vật rằng MVA thu được là không có độc lực đáng kể (Mayr, A. & Danner, K. Vaccination against pox diseases under immunosuppressive conditions (Tiêm phòng bệnh đậu mùa trong điều kiện ức chế miễn dịch), *Dev. Biol. Stand.* 41: 225-34, 1978). Do nhiều quy trình được sử dụng để làm giảm độc lực MVA, có một số chủng hoặc phân phân lập khác nhau, tùy thuộc vào số quy trình trong tế bào CEF, chẳng hạn như MVA 476 MG/14/78, MVA-571, MVA-572, MVA-574, MVA-575 và MVA-BN. MVA 476 MG/14/78 được mô tả, ví dụ trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2019/115816A1. Chủng MVA-572 đã được gửi lưu trữ tại Bộ sưu tập châu Âu về nuôi cấy tế bào động vật ("ECACC"), Cơ quan Bảo vệ Sức khỏe, Ngành vi sinh học, Porton Down, Salisbury SP4 0JG, Vương quốc Anh ("Anh") theo số ký gửi ECACC 94012707 vào ngày 27 tháng 1 năm 1994. Chủng MVA-575 được gửi lưu trữ tại ECACC theo số ký gửi ECACC 00120707 vào ngày 7 tháng 12 năm 2000; Chủng MVA-Bavarian Nordic ("MVA-BN") được gửi lưu trữ tại ECACC theo số ký gửi V00080038 vào ngày 30 tháng 8 năm 2000. Trình tự hệ gen của MVA-BN và MVA-572 có sẵn tại GenBank (Mã truy cập lần lượt là DQ983238 và DQ983237). Trình

tự hệ gen của các chủng MVA khác có thể thu được bằng các phương pháp giải trình tự tiêu chuẩn.

Vector và virus theo sáng chế có thể có nguồn gốc từ chủng MVA bất kỳ hoặc các dẫn xuất khác của chủng MVA. Chủng MVA ví dụ khác là VR-1508, được gửi lưu trữ tại Bộ sưu tập giống chuẩn của Mỹ (ATCC), Manassas, Va. 20108, USA.

“Dẫn xuất” của MVA chỉ virus biểu hiện các đặc trưng về cơ bản giống với MVA gốc nhưng có sự khác biệt biểu hiện ở một hoặc nhiều phần trong hệ gen của chúng.

Theo một số phương án, vector MVA có nguồn gốc từ MVA 476 MG/14/78. Theo một số phương án, vector MVA có nguồn gốc từ MVA-571. Theo một số phương án, vector MVA có nguồn gốc từ MVA-572. Theo một số phương án, vector MVA có nguồn gốc từ MVA-574. Theo một số phương án, vector MVA có nguồn gốc từ MVA-575. Theo một số phương án, vector MVA có nguồn gốc từ MVA-BN.

Polynucleotit hoặc polynucleotit khác loại theo sáng chế có thể được chèn vào vị trí hoặc vùng (vùng chèn) trong vector MVA mà không ảnh hưởng đến khả năng sống của vi rút trong vi rút tái tổ hợp tạo thành. Có thể dễ dàng xác định các vùng này bằng cách kiểm tra các đoạn ADN virus đối với vùng cho phép hình thành tái tổ hợp mà không làm ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng sống của virus tái tổ hợp. Gen thymidin kinaza (TK) là vùng chèn có thể được sử dụng và hiện diện trong nhiều loại virus, chẳng hạn như trong tất cả hệ gen virus đậu mùa đã được kiểm tra. Ngoài ra, MVA chứa 6 vị trí mất đoạn tự nhiên, mỗi vị trí có thể được sử dụng làm vị trí chèn (ví dụ, sự mất đoạn I, II, III, IV, V, và VI; xem, ví dụ, Bảng sáng chế Hoa Kỳ số 5,185,146 và Bảng sáng chế Hoa Kỳ số 6,440,442). Một hoặc nhiều vùng liên quan (IGR) của MVA cũng có thể được sử dụng làm vị trí chèn, chẳng hạn như các IGR IGR07/08, IGR 44/45, IGR 64/65, IGR 88/89, IGR 136/137 và IGR 148/149 (xem, ví dụ, Bảng sáng chế Hoa Kỳ số 2018/0064803). Các vị trí chèn bổ sung phù hợp được mô tả trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2005/048957.

Hạt virus bệnh đậu mùa (poxvirus) tái tổ hợp như rMVA được điều chế như mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật này (Piccini và cộng sự, 1987, Phương pháp trong enzym học 153: 545-563; Bảng sáng chế Hoa Kỳ số 4,769,330; Bảng sáng chế Hoa Kỳ số 4,772,848; Bảng sáng chế Hoa Kỳ số 4,603,112; Bảng sáng chế Hoa Kỳ số 5,100,587 và Bảng sáng chế Hoa Kỳ số 5,179,993). Theo phương pháp ví dụ, trình tự ADN được thêm vào virus có thể được đặt vào cấu trúc plasmid của E. coli mà ADN tương đồng

với phần ADN của MVA đã được chèn vào. Trình tự ADN sẽ chèn vào có thể được liên kết riêng với vùng khởi động. Liên kết vùng khởi động-gen có thể được đặt trong cấu trúc plasmid để liên kết vùng khởi động-gen nằm ở cả hai bên đầu theo ADN tương đồng với trình tự ADN nằm ở 2 bên vùng ADN MVA chứa lô-cut không thiết yếu. Cấu trúc plasmid tạo thành có thể được khuếch đại bằng cách nhân bản bên trong vi khuẩn *E. coli* và được phân lập. Plasmid phân lập chứa trình tự gen ADN được chèn có thể được chuyển nạp vào môi trường nuôi cấy tế bào, ví dụ, của nguyên bào sợi phôi gà (CEF), đồng thời môi trường nuôi cấy được chuyển nạp bằng MVA. Sự tái tổ hợp giữa ADN MVA tương đồng lần lượt trong plasmid và hệ gen virus có thể tạo ra MVA do sự hiện diện của trình tự ADN ngoại lai biến đổi. Các hạt rMVA có thể được thu hồi từ lớp bề mặt dung dịch nuôi cấy hoặc từ tế bào nuôi cấy sau bước ly giải (ví dụ, ly giải hóa học, đông lạnh/rã đông, sốc thẩm thấu, siêu âm và tương tự). Các vòng tinh chế màng liên tiếp có thể được dùng để loại bỏ virus kiểu đại tạp nhiễm. Sau đó, các hạt virus có thể được tinh chế bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, phương pháp sắc ký hoặc siêu ly tâm trên gradien xesi clorua hoặc sucrozo).

Sáng chế đề cập đến vector virus bao gồm polynucleotit bất kỳ theo sáng chế, trong đó vector có nguồn gốc từ MVA. Sáng chế còn đề xuất vắc xin tái tổ hợp đã biến đổi Ankara (rMVA) bao gồm vector theo sáng chế.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 1 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 3 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 3.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 5 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 5.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 7 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 7.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 47 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 47.

Theo một số phương án, vectơ MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 67 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 67.

Theo một số phương án, vectơ MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 87 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 87.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 89 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 89.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 91 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 91.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 93 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 93.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 95 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 95.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 97 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 97.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 99 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 99.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 101 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 101.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 103 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 103.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 105 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 105.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 107 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 107.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 127 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 127.

Theo một số phương án, vectơ MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 147 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 147.

Theo một số phương án, vectơ MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 167 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 167.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 187 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 187.

Theo một số phương án, vectơ MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 207 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 207.

Theo một số phương án, vectơ MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 227 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 227.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 247 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 247.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 267 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 267.

Theo một số phương án, vectơ MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 287 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 287.

Theo một số phương án, vectơ MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 307 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 307.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 327 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 327.

Theo một số phương án, vectơ MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 347 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 347.

Theo một số phương án, vectơ MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 367 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 367.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 387 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 387.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 389 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 389.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 391 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 391.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 393 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 393.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 395 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 395.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 397 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 397.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 399 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 399.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 401 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 401.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 403 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 403.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 405 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 405.

Theo một số phương án, vector MVA bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin của hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241,

243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, và 375, và các mảnh của nó.

Phân tử ARN tự sao chép

Theo một số phương án, vectơ virus là phân tử RMA tự sao chép có nguồn gốc từ alphavirus.

Phân tử ARN tự sao chép có thể có nguồn gốc từ alphavirus. Alphavirus có thể thuộc nhóm VEEV/EEEV, hoặc nhóm SF, hoặc nhóm SIN. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm alphavirus SF bao gồm virus Semliki Forest, virus O'Nyong-Nyong, virus Ross River, virus Middelburg, virus Chikungunya, virus Barmah Forest, virus Getah, virus Mayaro, virus Sagiyama, virus Bebaru và virus Una. Các ví dụ không giới hạn về các alphavirus nhóm SIN bao gồm virus Sindbis, virus Girdwood S.A., virus Arbovirus Nam Phi số 86, virus Ockelbo, virus Aura, virus Babanki, virus Whataroa và virus Kyzylagach. Các ví dụ không giới hạn về alphavirus thuộc nhóm VEEV/EEEV bao gồm virus viêm não ngựa phương Đông (EEEV), virus viêm não ngựa Venezuela (VEEV), virus Everglades (EVEV), virus Mucambo (MUCV), virus Pixuna (PIXV), virus Middleburg (MIDV), virus Chikungunya (CHIKV), virus O'Nyong-Nyong (ONNV), virus Ross River (RRV), virus Barmah Forest (BF), virus Getah (GET), virus Sagiyama (SAGV), virus Bebaru (BEBV), virus Mayaro (MAYV) và virus Una (UNAV).

Các phân tử ARN tự sao chép có thể có nguồn gốc từ hệ gen alphavirus, nghĩa là chúng có một số đặc điểm cấu trúc của hệ gen alphavirus hoặc tương tự với chúng. Các phân tử ARN tự sao chép có thể có nguồn gốc từ hệ gen alphavirus đã được biến đổi.

Các phân tử ARN tự sao chép có thể có nguồn gốc từ virus viêm não ngựa phương Đông (EEEV), virus viêm não ngựa Venezuela (VEEV), virus Everglades (EVEV), virus Mucambo (MUCV), virus Semliki Forest (SFV), virus Pixuna (PIXV), virus Middleburg (MIDV), virus Chikungunya (CHIKV), virus O'Nyong-Nyong (ONNV), virus Ross River (RRV), virus Barmah Forest (BF), virus Getah (GET), virus Sagiyama (SAGV), virus Bebaru (BEBV), virus Mayaro (MAYV), virus Una (UNAV), virus Sindbis (SINV), virus Aura (AURAV), virus Whataroa (WHAV), virus Babanki (BABV), virus Kyzylagach (KYZV), virus viêm não ngựa phương Tây (WEEV), virus Highland J (HJV), virus Fort Morgan (FMV), virus Ndumu (NDUV) và virus Buggy Creek. Cả hai

chủng virus alphavirus có độc và không độc đều phù hợp. Theo một số phương án, đơn vị sao chép ARN của alphavirus là của virus Sindbis (SIN), virus Semliki Forest (SFV), virus Ross River (RRV), virus viêm não ngựa Venezuela (VEEV) hoặc virus viêm não ngựa phương Đông (EEEV).

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép có nguồn gốc từ alphavirus là virus viêm não ngựa ở Venezuela (VEEV).

Các phân tử ARN tự sao chép có thể chứa trình tự ARN từ (hoặc trình tự axit amin được mã hóa bởi) hệ gen alphavirus ở Tân Thế giới hoặc ở Cựu Thế giới kiểu đại. Bất kỳ phân tử ARN nào trong số các phân tử ARN tự sao chép được đề xuất trong bản mô tả này có thể chứa trình tự ARN “có nguồn từ” hoặc “dựa trên” trình tự hệ gen alphavirus kiểu đại, nghĩa là chúng có ít nhất 60% hoặc ít nhất 65% hoặc ít nhất 68% hoặc ít nhất 70% hoặc ít nhất 80% hoặc ít nhất 85% hoặc ít nhất 90% hoặc ít nhất 95% hoặc ít nhất 97% hoặc ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% hoặc 100% hoặc 80-99% hoặc 90-100% hoặc 95-99% hoặc 95-100% hoặc 97-99% hoặc 98-99% độ tương đồng trình tự với trình tự ARN (có thể là trình tự ARN tương ứng) từ hệ gen ARN alphavirus kiểu đại, có thể là hệ gen alphavirus ở Tân Thế giới hoặc ở Cựu Thế giới kiểu đại.

Các phân tử ARN tự sao chép chứa tất cả thông tin di truyền cần thiết để định hướng sự khuếch đại hoặc tự sao chép của chính nó trong tế bào cho phép. Để định hướng quá trình sao chép của chính nó, các phân tử ARN tự sao chép mã hóa polymeraza, replicaza hoặc protein khác có thể tương tác với protein có nguồn gốc virus hoặc tế bào chủ, axit nucleic hoặc ribonucleoprotein để xúc tác quá trình khuếch đại ARN; và chứa trình tự ARN hoạt hóa dạng cis cần thiết để sao chép và phiên mã ARN do đơn vị sao chép mã hóa. Do đó, quá trình sao chép ARN dẫn đến tạo thành nhiều ARN con. Các ARN con này, cũng như các bản sao hệ gen con cộng tuyến, có thể được dịch mã để cung cấp sự biểu hiện tại chỗ của gen quan tâm, hoặc có thể được phiên mã để cung cấp thêm các bản sao với ý nghĩa tương tự như ARN được phân phối được dịch mã để cung cấp sự biểu hiện tại chỗ của gen quan tâm. Kết quả tổng thể của trình tự phiên mã này là sự khuếch đại rất lớn về số lượng đơn vị sao chép ARN được đưa vào và do đó gen được mã hóa quan tâm trở thành sản phẩm polypeptit chính của tế bào.

Có hai khung đọc mở (ORF) trong hệ gen của alphavirus, gen không có cấu trúc (ns) và gen có cấu trúc. ns ORF mã hóa các protein (nsP1-nsP4) cần thiết cho quá trình phiên mã và sao chép ARN của virus và được tạo thành dưới dạng polyprotein và là bộ

máy sao chép của virus. ORF có cấu trúc mã hóa ba protein cấu trúc: protein nucleocapsid lõi C, và protein vỏ P62 và E1 liên kết như một heterodime. Các glycoprotein bề mặt được neo ở màng của virus chịu trách nhiệm nhận dạng thụ thể và xâm nhập vào các tế bào đích thông qua sự dung hợp màng. Bốn gen protein ns được mã hóa bởi các gen ở đầu 5' 2/3 của hệ gen, trong khi 3 protein cấu trúc được dịch mã từ cật mARN hệ gen con cộng tuyến với đầu 3' 1/3 của hệ gen.

Các phân tử ARN tự sao chép có thể được sử dụng làm cơ sở đưa các trình tự ngoại lai vào tế bào chủ bằng cách thay thế trình tự mã hóa gen cấu trúc của virus hoặc chèn trình tự ngoại lai 5' hoặc 3' của trình tự mã hóa gen cấu trúc. Chúng có thể được thiết kế để thay thế các gen cấu trúc của virus ở phía hạ lưu của replicaza, vốn nằm dưới sự kiểm soát của trình tự khởi động hệ gen con, bởi các gen quan tâm (GOI), ví dụ như polynucleotit bất kỳ mã hóa cho polypeptit bất kỳ theo sáng chế. Sau khi chuyển nạp, replicaza được dịch mã ngay lập tức, tương tác với đầu 5' và 3' của ARN hệ gen, và tổng hợp các bản sao ARN hệ gen bổ sung. Chúng hoạt động như các khuôn mẫu để tổng hợp các bản sao gen mới có chuỗi dương, có mũ và được poly-adenyl hóa, và các bản sao hệ gen con. Sự khuếch đại cuối cùng dẫn đến số lượng bản sao ARN rất lớn lên đến 2×10^5 bản sao trên mỗi tế bào. Kết quả là sự biểu hiện đồng nhất và/hoặc tăng cường của GOI (ví dụ: polynucleotit mã hóa cho một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế) có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của vaccine hoặc tác động điều trị của một phương pháp điều trị. Do đó, vaccine dựa trên các phân tử ARN tự sao chép có thể được định liều ở mức rất thấp do số lượng bản sao ARN được tạo ra rất lớn so với vectơ virus thông thường.

Các phân tử ARN tự sao chép theo sáng chế bao gồm ARN mã hóa cho một hoặc nhiều polypeptit tân kháng nguyên ung thư buồng trứng theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất điều trị bằng cách phân phối chúng cho đối tượng mắc ung thư buồng trứng hoặc có nguy cơ mắc ung thư buồng trứng bằng cách sử dụng các kỹ thuật khác nhau, bao gồm cả vectơ virus như được mô tả trong bản mô tả này hoặc các kỹ thuật phân phối khác như được mô tả trong bản mô tả này.

Các polynucleotit tân kháng nguyên ung thư buồng trứng theo sáng chế có thể được biểu hiện dưới sự kiểm soát của trình tự khởi động hệ gen con. Theo một số phương án, thay vì trình tự khởi động hệ gen con bản địa, ARN hệ gen con có thể được đặt dưới sự kiểm soát của vị trí xâm nhập ribosom bên trong (IRES) có nguồn gốc từ virus viêm não cơ tim (EMCV), virus tiêu chảy do virus ở bò (BVDV), virus bại liệt, virus gây bệnh

lở mồm long móng (FMD), enterovirus 71, hoặc virus viêm gan C. Vùng khởi động hệ gen con nằm trong khoảng từ 24 nucleotit (virus Sindbis) đến hơn 100 nucleotit (virus mạch vàng hoại tử củ cải) và thường được tìm thấy ở phía thượng lưu của quá trình phiên mã.

Sáng chế đề xuất phân tử ARN tự sao chép chứa tất cả thông tin di truyền cần thiết để định hướng quá trình khuếch đại hoặc tự sao chép của chính nó trong tế bào cho phép.

Sáng chế cũng đề xuất phân tử ARN tự sao chép có thể được sử dụng làm cơ sở để đưa các trình tự ngoại lai vào tế bào chủ (ví dụ: polypeptit tân kháng nguyên buồng trứng theo sáng chế) bằng cách thay thế trình tự virus mã hóa gen cấu trúc.

Sáng chế cũng đề xuất vector virus chứa polynucleotit bất kỳ theo sáng chế, trong đó vector là phân tử ARN tự sao chép.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm trình tự ARN mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 1 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 1.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 3 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 3.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 5 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 5.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 7 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 7.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 9 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 9.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 11 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 11.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 13 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 13.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 15 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 15.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 17 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 17.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 19 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 19.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 21 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 21.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 23 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 23.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 25 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 25.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 27 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 27.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 29 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 29.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 31 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 31.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 33 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 33.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 35 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 35.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 37 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 37.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 39 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 39.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 41 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 41.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 43 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 43.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 45 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 45.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 47 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 47.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 49 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 49.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 51 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 51.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 53 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 53.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 55 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 55.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 57 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 57.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 59 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 59.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 61 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 61.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 63 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 63.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 65 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 65.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 67 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 67.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 69 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 69.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 71 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 71.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 73 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 73.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 75 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 75.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 77 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 77.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 79 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 79.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 81 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 81.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 83 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 83.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 85 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 85.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 87 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 87.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 89 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 89.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 91 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 91.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 93 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 93.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 95 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 95.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 97 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 97.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 99 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 99.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 101 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 101.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 103 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 103.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 105 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 105.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 107 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 107.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 109 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 109.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 111 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 111.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 113 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 113.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 115 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 115.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 117 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 117.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 119 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 119.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 121 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 121.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 123 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 123.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 125 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 125.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 127 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 127.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 129 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 129.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 131 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 131.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 133 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 133.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 135 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 135.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 137 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 137.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 139 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 139.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 141 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 141.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 143 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 143.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 145 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 145.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 147 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 147.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 149 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 149.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 151 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 151.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 153 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 153.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 155 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 155.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 157 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 157.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 159 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 159.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 161 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 161.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 163 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 163.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 165 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 165.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 167 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 167.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 169 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 169.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 171 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 171.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 173 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 173.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 175 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 175.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 177 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 177.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 179 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 179.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 181 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 181.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 183 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 183.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 185 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 185.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 187 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 187.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 189 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 189.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 191 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 191.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 193 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 193.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 195 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 195.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 197 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 197.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 199 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 199.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 201 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 201.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 203 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 203.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 205 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 205.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 207 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 207.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 209 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 209.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 211 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 211.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 213 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 213.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 215 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 215.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 217 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 217.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 219 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 219.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 221 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 221.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 223 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 223.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 225 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 225.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 227 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 227.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 229 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 229.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 231 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 231.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 233 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 233.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 235 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 235.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 237 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 237.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 239 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 239.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 241 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 241.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 243 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 243.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 245 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 245.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 247 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 247.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 249 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 249.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 251 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 251.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 253 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 253.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 255 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 255.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 257 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 257.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 259 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 259.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 261 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 261.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 263 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 263.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 265 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 265.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 267 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 267.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 269 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 269.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 271 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 271.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 273 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 273.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 275 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 275.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 277 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 277.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 279 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 279.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 281 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 281.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 283 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 283.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 285 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 285.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 287 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 287.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 289 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 289.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 291 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 291.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 293 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 293.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 295 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 295.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 297 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 297.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 299 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 299.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 301 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 301.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 303 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 303.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 305 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 305.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 307 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 307.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 309 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 309.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 311 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 311.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 313 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 313.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 315 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 315.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 317 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 317.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 319 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 319.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 321 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 321.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 323 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 323.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 325 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 325.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 327 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 327.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 329 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 329.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 331 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 331.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 333 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 333.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 335 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 335.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 337 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 337.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 339 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 339.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 341 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 341.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 343 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 343.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 345 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 345.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 347 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 347.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 349 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 349.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 351 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 351.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 353 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 353.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 355 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 355.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 357 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 357.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 359 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 359.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 361 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 361.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 363 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 363.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 365 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 365.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 367 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 367.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 369 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 369.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 371 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 371.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 373 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 373.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 375 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 375.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 377 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 377.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 379 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 379.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 381 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 381.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 383 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 383.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 385 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 385.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 387 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 387.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 389 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 389.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 391 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 391.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 393 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 393.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 395 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 395.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 397 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 397.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 399 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 399.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 401 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 401.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 403 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 403.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 405 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 95% độ tương đồng trình tự, hoặc ít nhất 99% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 405.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin của hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, và 375, và các mảnh của nó.

Phân tử ARN tự sao chép bất kỳ ở trên còn có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần sau:

- một hoặc nhiều gen không có cấu trúc nsP1, nsP2, nsP3 và nsP4;
- ít nhất một trong số mô-tip DLP, 5'UTR, 3'UTR và Poly A; và
- trình tự khởi động hệ gen con.

Theo một số phương án, ví dụ, phân tử ARN tự sao chép có thể bao gồm một hoặc nhiều thành phần dưới đây:

- một hoặc nhiều gen không có cấu trúc nsP1, nsP2, nsP3 và nsP4;
- ít nhất một trong số mô-tip DLP, 5'UTR, 3'UTR và Poly A; và
- trình tự khởi động hệ gen con; và
- ARN mã hóa cho polypeptit bất kỳ theo sáng chế và được liên kết hoạt động với trình tự khởi động hệ gen con.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm trình tự ARN mã hóa protein hoặc peptit; vùng chưa dịch mã 5' và 3' của alphavirus; Trình tự ARN mã hóa trình tự axit amin có nguồn gốc từ protein không có cấu trúc VEEV của alphavirus Tân Thế giới nsP1, nsP2, nsP3 và nsP4; vùng khởi động hệ gen con được liên kết hoạt động và điều hòa quá trình dịch mã trình tự ARN mã hóa protein; mũ 5' và đuôi 3' poly-A; ARN sợi đơn, chiều dương; DLP từ virus Sindbis ở phía thượng lưu của protein không có cấu trúc 1 (nsP1); thành phần bỏ qua ribosom 2A; và đoạn lặp nucleotit nsp1 ở phía hạ lưu của 5'-UTR và ngược chiều với DLP.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép có thể có kích thước ít nhất là 1 kb hoặc ít nhất là 2 kb hoặc ít nhất là 3 kb hoặc ít nhất là 4 kb hoặc ít nhất là 5 kb hoặc ít nhất là 6 kb hoặc ít nhất là 7 kb hoặc ít nhất là 8 kb hoặc ít nhất là 10 kb hoặc ít nhất là 12 kb hoặc ít nhất là 15 kb hoặc ít nhất là 17 kb hoặc ít nhất là 19 kb hoặc ít nhất là 20 kb, hoặc có thể có kích thước ít nhất là 100 bp-8 kb hoặc 500 bp-8 kb hoặc 500 bp-7 kb hoặc 1-7 kb hoặc 1-8 kb hoặc 2-15 kb hoặc 2-20 kb hoặc 5-15 kb hoặc 5-20 kb hoặc 7-15 kb hoặc 7-18 kb hoặc 7-20 kb.

Các phân tử ARN tự sao chép bất kỳ được đề xuất ở trên đều có thể bao gồm thêm trình tự mã hóa cho peptit autoproteaza (ví dụ, peptit tự phân cắt tự xúc tác), trong đó trình tự mã hóa cho autoproteaza được tùy ý liên kết hoạt động ở phía thượng lưu của trình tự axit nucleic thứ hai.

Nói chung, vị trí phân cắt phân giải protein bất kỳ đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này đều có thể được kết hợp vào các phân tử axit nucleic theo sáng chế và có thể là, ví dụ, trình tự phân cắt phân giải protein được phân cắt sau sản xuất bằng proteaza. Ngoài ra, các vị trí phân cắt phân giải protein thích hợp cũng bao gồm các trình tự phân cắt phân giải protein có thể được phân cắt sau khi bổ sung một proteaza bên ngoài. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “autoproteaza” đề cập đến peptit “tự phân cắt” có hoạt tính tự phân giải protein và có khả năng tự phân cắt khỏi gốc polypeptit lớn hơn. Được xác định lần đầu tiên trong virus gây bệnh lở mồm long móng (FMDV), một thành viên của nhóm picoARNvirus, một số autoproteaza sau đó đã được xác định như, ví dụ, peptit “giống 2A” từ virus viêm mũi ngựa A (E2A), Iteschovirus lợn 1 (P2A) và virus *Thosea asigna* (T2A), và các hoạt tính của chúng trong quá trình phân cắt phân giải protein đã được thể hiện trong các hệ thống sinh vật nhân thực *ex vitro* và *in vivo* khác nhau. Do đó, khái niệm về autoproteaza có sẵn đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này do nhiều hệ thống autoproteaza tự nhiên đã được xác định. Các hệ thống autoproteaza được nghiên cứu chuyên sâu là, ví dụ, proteaza virus, protein phát triển (ví dụ, HetR, protein Hedgehog), miền autoproteaza của RumA, UmuD, v.v.). Các ví dụ không giới hạn về peptit autoproteaza thích hợp cho các chế phẩm và phương pháp theo sáng chế bao gồm trình tự peptit từ teschovirus-1 ở lợn 2A (P2A), virus gây bệnh lở mồm long móng (FMDV) 2A (F2A), virus viêm mũi ngựa A (ERAV) 2A (E2A), virus *Thosea asigna* 2A (T2A), virus đa diện tế bào chất 2A (BmCPV2A), virus Flacherie 2A (BmIFV2A) hoặc tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, trình tự mã hóa cho peptit autoproteaza được liên kết hoạt động ở phía hạ lưu của mô-tip DLP và ở phía thượng lưu của polynucleotit thứ nhất và thứ hai.

Theo một số phương án, peptit autoproteaza bao gồm, hoặc chỉ bao gồm, trình tự peptit được chọn từ nhóm bao gồm teschovirus-1 2A ở lợn (P2A), virus gây bệnh lở mồm long móng (FMDV) 2A (F2A), virus viêm mũi ngựa A (ERAV) 2A (E2A), một loại virus *Thosea asigna* 2A (T2A), virus đa diện tế bào chất 2A (BmCPV2A), virus Flacherie 2A (BmIFV2A) và sự kết hợp của chúng. Theo một số phương án, peptit autoproteaza bao gồm trình tự peptit của teschovirus-1 2A ở lợn (P2A).

Theo một số phương án, peptit autoproteaza là teschovirus-1 ở lợn 2A (P2A).

Việc kết hợp peptit P2A vào trong các đơn vị sao chép ARN của virus đã biến đổi theo sáng chế cho phép giải phóng protein được mã hóa bởi GOI (ví dụ: polypeptit kháng nguyên buồng trứng theo sáng chế) từ sự dung hợp capsid-GOI.

Theo một số phương án được đề xuất trong bản mô tả này, trình tự peptit của teschovirus-1 ở lộn 2A (P2A) được thiết kế trong khung ngay sau trình tự DLP và trong khung ở phía thượng lưu của tất cả GOI.

Bất kỳ phân tử ARN nào trong số các phân tử ARN tự sao chép được đề xuất ở trên đều có thể bao gồm thêm mô-tip vòng lặp hạ lưu (DLP) của trình tự mã hóa.

Một số virus có trình tự có khả năng tạo thành một hoặc nhiều cấu trúc vòng lặp gốc mà điều chỉnh, ví dụ như sự gia tăng, biểu hiện gen capsid. Vùng tăng cường capsid của virus như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến thành phần điều hòa bao gồm các trình tự có khả năng tạo thành cấu trúc mạch vòng lặp gốc như vậy. Theo một số ví dụ, cấu trúc vòng lặp gốc được tạo thành bởi các trình tự trong trình tự mã hóa của protein capsid và được đặt tên là trình tự vòng lặp hạ lưu (DLP). Như được mô tả trong bản mô tả này, các cấu trúc vòng lặp gốc này hoặc các biến thể của chúng có thể được sử dụng để điều chỉnh, ví dụ, như tăng mức độ biểu hiện của các gen quan tâm. Ví dụ, các cấu trúc vòng lặp gốc này hoặc các biến thể của chúng có thể được sử dụng trong vector tái tổ hợp (ví dụ, trong hệ gen virus dị hợp) để tăng cường phiên mã và/hoặc dịch mã trình tự mã hóa được liên kết hoạt động theo ở phía hạ lưu của chúng.

Sự sao chép của alphavirus trong tế bào chủ được biết là tạo ra protein kinaza phụ thuộc ARN sợi kép (PKR). PKR phosphoryl hóa yếu tố khởi đầu dịch mã của sinh vật nhân thực 2α (eIF2 α). Quá trình phosphoryl hóa của eIF2 α ngăn chặn quá trình bắt đầu dịch mã của mARN và làm như vậy sẽ ngăn không cho virus hoàn thành chu kỳ sao chép sản sinh. Các thành viên của chi alphavirus có thể kháng lại sự hoạt hóa của protein kinaza hoạt hóa ARN (PKR) kháng virus bằng vòng lặp hạ lưu (DLP) có trong bản sao 26S của virus, cho phép bắt đầu dịch mã độc lập với eIF2 của các mARN này. Cấu trúc DLP có thể ngăn chặn ribosom trên AUG khởi đầu và điều này hỗ trợ quá trình dịch mã mARN hệ gen con mà không cần đến eIF2 α chức năng. Cấu trúc DLP lần đầu tiên xác định trong mARN 26S của virus Sindbis (SINV) và cũng được phát hiện trong virus Semliki Forest (SFV). Các cấu trúc DLP tương tự đã được báo cáo là có mặt ở ít nhất 14 thành viên khác của chi alphavirus bao gồm thành viên Tân Thế giới (ví dụ, MAYV, UNAV, EEEV (NA), EEEV (SA), AURAV) và thành viên Cựu Thế giới (SV, SFV,

BEBV, RRV, SAG, GETV, MIDV, CHIKV, và ONNV). DLP nằm theo ở phía hạ lưu từ AUG trong mARN SINV 26S và trong các thành viên khác của chi alphavirus.

Theo một số phương án, phân tử axit nucleic theo sáng chế có thể bao gồm trình tự mã hóa cho gen quan tâm (GOI) được liên kết hoạt động với (các) mô-tip DLP và/hoặc trình tự mã hóa cho mô-tip DLP.

Theo một số phương án, DLP của phân tử ARN tự sao chép có nguồn gốc từ virus Sindbis.

Theo một số phương án, vòng lặp hạ lưu (DLP) bao gồm ít nhất một vòng lặp gốc ARN.

Trong một số trường hợp, hoạt tính DLP phụ thuộc vào khoảng cách giữa mô-tip DLP và mã bộ ba khởi đầu AUG (AUGi). Khoảng cách AUG-DLP trong mARN 26S của Alphavirus được điều chỉnh theo cấu trúc liên kết của vùng ES6S của rARN 18S ribosom theo cách cho phép vị trí AUGi ở vị trí P của tiểu đơn vị 40S bị chặn bởi DLP, cho phép kết hợp Met-tARN mà không có sự tham gia của eIF2. Trong trường hợp của virus Sindbis, mô-tip DLP được tìm thấy trong ~150 nt đầu tiên của ARN hệ gen con Sindbis. Phần kẹp tóc nằm ở phía hạ lưu của mã bộ ba khởi đầu AUG của Sindbis capsid (AUG ở vị trí thứ 50 của ARN hệ gen con Sindbis) và kết quả là ngăn chặn ribosom sao cho AUG của gen capsid chính xác được sử dụng để bắt đầu quá trình dịch mã.

Không bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết cụ thể nào, người ta tin rằng việc đặt mô-tip DLP ở phía thượng lưu của trình tự mã hóa cho GOI bất kỳ thường dẫn đến kết quả dung hợp protein có các axit amin capsid ở đầu N được mã hóa trong vùng kẹp tóc với protein mã hóa GOI bởi vì sự bắt đầu xảy ra trên AUG của capsid không phải AUG của GOI.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm vòng lặp hạ lưu được đặt ở phía hạ lưu của protein không có cấu trúc 1 (nsP1).

Theo một số phương án, vòng lặp hạ lưu được đặt ở phía thượng lưu của protein không có cấu trúc 1 (nsP1) và được nối với nsP1 bởi thành phần bỏ qua ribosom của teschovirus-1 2A ở lộn (P2A).

ARN tự sao chép chứa DLP theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong việc tạo ra khả năng kháng lại hệ thống miễn dịch bẩm sinh ở đối tượng. Các đơn vị sao chép ARN chưa biến đổi nhạy cảm với trạng thái hệ thống miễn dịch bẩm sinh ban đầu của các tế bào mà chúng được đưa vào. Nếu các tế bào/đối tượng đang ở trong trạng thái hệ thống

miễn dịch bẩm sinh hoạt động mạnh, hiệu quả của đơn vị sao chép ARN (ví dụ, sao chép và biểu hiện GOI) có thể bị tác động tiêu cực. Bằng cách thiết kế DLP để kiểm soát sự khởi đầu của quá trình dịch mã protein, cụ thể là các protein không có cấu trúc, tác động của trạng thái kích hoạt sẵn có trước đó của hệ thống miễn dịch bẩm sinh để ảnh hưởng đến sự sao chép hiệu quả của đơn vị sao chép ARN sẽ được loại bỏ hoặc giảm bớt. Kết quả là biểu hiện GOI đồng đều và/hoặc tăng hơn có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của vacxin hoặc tác động điều trị của một phương pháp điều trị.

Mô-tip DLP của ARN tự sao chép theo sáng chế có thể tạo ra quá trình dịch mã mARN hiệu quả trong môi trường tế bào trong đó quá trình dịch mã mARN của tế bào bị ức chế. Khi DLP được liên kết với quá trình dịch mã của các gen protein không có cấu trúc của vector đơn vị sao chép, các protein transcriptaza và replicaza có khả năng bắt đầu sao chép chức năng trong môi trường tế bào được kích hoạt PKR. Khi một DLP được liên kết với quá trình dịch mã của mARN hệ gen con, biểu hiện GOI mạnh mẽ có thể xảy ra ngay cả khi mARN tế bào bị hạn chế do kích hoạt miễn dịch bẩm sinh. Theo đó, ARN tự sao chép được thiết kế có chứa cấu trúc DLP để giúp thúc đẩy quá trình dịch mã của cả gen protein không có cấu trúc và mARN hệ gen con cung cấp phương thức mạnh mẽ để vượt qua quá trình kích hoạt miễn dịch bẩm sinh.

Các ví dụ về vector ARN tự sao chép bao gồm mô-tip DLP được mô tả trong Công bố đơn đăng ký sáng chế Hoa Kỳ số US2018/0171340 và Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2018106615, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp vào bản mô tả này bằng viện dẫn.

Phân tử ARN tự sao chép bất kỳ được đề xuất ở trên có thể còn bao gồm các gen không có cấu trúc nsP1, nsP2, nsP3 và/hoặc nsP4.

Hệ gen alphavirus mã hóa các protein không có cấu trúc nsP1, nsP2, nsP3 và nsP4, được tạo ra như tiền chất polyprotein đơn lẻ, đôi khi được ký hiệu là P1234 (hoặc nsP1-4 hoặc nsP1234), và được phân cắt thành các protein trưởng thành thông qua quá trình phân giải protein. nsP1 có thể có kích thước khoảng 60 kDa và có thể có hoạt tính methyltransferaza và tham gia vào phản ứng gắn mũ của virus. nsP2 có kích thước khoảng 90 kDa và có thể có hoạt tính helicaza và proteaza trong khi nsP3 có kích thước khoảng 60 kDa và chứa ba miền: miền macro, miền trung tâm (hoặc miền duy nhất của alphavirus) và miền siêu biến (HVD). nsP4 có kích thước khoảng 70 kDa và chứa miền xúc tác ARN polymeraza (RdRp) phụ thuộc ARN lõi. Sau khi lây nhiễm, ARN hệ gen

của alphavirus được dịch mã để tạo ra một polyprotein P1234, được phân cắt thành các protein riêng lẻ.

Hệ gen của alphavirus cũng mã hóa ba protein cấu trúc: protein nucleocapsid lõi C, và protein vỏ P62, và E1 liên kết như một heterodime. Các protein cấu trúc nằm dưới sự kiểm soát của vùng khởi động hệ gen con và có thể được thay thế bằng gen quan tâm (GIO).

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép không mã hóa các protein cấu trúc chức năng của virus.

Theo một số phương án của sáng chế, ARN tự sao chép có thể thiếu (hoặc không chứa) (các) trình tự của ít nhất một trong số các (hoặc tất cả) protein cấu trúc của virus (ví dụ, protein nucleocapsid C và protein vỏ P62, 6K và E1). Theo các phương án này, các trình tự mã hóa một hoặc nhiều gen cấu trúc có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều trình tự, ví dụ như trình tự mã hóa cho ít nhất một protein hoặc peptit (hoặc gen quan tâm (GOI) khác), ví dụ như polypeptit tân kháng nguyên ung thư buồng trứng theo sáng chế.

Theo một số phương án, ARN tự sao chép thiếu trình tự mã hóa protein cấu trúc của alphavirus; hoặc không mã hóa các protein cấu trúc của alphavirus (hoặc, tùy chọn, bất kỳ khác). Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép được còn không có một phần hoặc toàn bộ vùng mã hóa cho một hoặc nhiều protein cấu trúc của virus. Ví dụ, hệ thống biểu hiện của alphavirus có thể không có một phần hoặc toàn bộ trình tự mã hóa cho một hoặc nhiều protein capsid C của virus, glycoprotein E1, glycoprotein E2, protein E3 và protein 6K.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép không chứa trình tự mã hóa cho ít nhất một trong số các protein cấu trúc của virus. Trong những trường hợp này, trình tự mã hóa gen cấu trúc có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều trình tự, như là trình tự mã hóa cho GOI, ví dụ như polynucleotit tân kháng nguyên buồng trứng theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất phân tử ARN tự sao chép bao gồm các gen không có cấu trúc nsP1, nsP2, nsP3 và nsP4, và trong đó phân tử ARN tự sao chép không mã hóa protein cấu trúc chức năng của virus.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép có thể bao gồm một hoặc nhiều protein không có cấu trúc của virus. Theo một số phương án, một hoặc nhiều protein

virut không có cấu trúc có nguồn gốc từ cùng một loại virut. Theo các phương án khác, một hoặc nhiều protein không có cấu trúc có nguồn gốc từ các virut khác nhau.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phân tử ARN tự sao chép bao gồm trình tự mã hóa cho ít nhất một, ít nhất hai, ít nhất ba hoặc ít nhất bốn protein không có cấu trúc của virut (ví dụ, nsP1, nsP2, nsP3, nsP4). Các protein nsP1, nsP2, nsP3 và nsP4 được mã hóa bởi đơn vị sao chép là các protein chức năng hoặc có hoạt tính sinh học.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm trình tự mã hóa cho một phần của ít nhất một protein không có cấu trúc của virut. Ví dụ, các phân tử ARN tự sao chép có thể bao gồm khoảng 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100% hoặc khoảng nằm giữa hai giá trị bất kỳ trong số các giá trị này, của trình tự mã hóa cho ít nhất một protein không có cấu trúc của virut. Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép có thể bao gồm trình tự mã hóa cho một phần đáng kể của ít nhất một protein không có cấu trúc của virut. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “một phần đáng kể” của trình tự axit nucleic mã hóa protein không có cấu trúc của virut bao gồm đầy đủ trình tự axit nucleic mã hóa cho protein không có cấu trúc của virut để có đủ khả năng nhận dạng giả định của protein đó, bằng cách đánh giá trình tự thủ công bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc bằng cách so sánh và nhận dạng trình tự tự động bằng máy tính sử dụng các thuật toán như BLAST (ví dụ, xem trong “Basic Local Alignment Search Tool (Công cụ tìm kiếm căn chỉnh cục bộ cơ bản)”; Altschul S F và cộng sự, J. Mol. Biol. 215:403-410, 1993).

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép có thể bao gồm toàn bộ trình tự mã hóa cho ít nhất một protein không có cấu trúc. Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép về cơ bản bao gồm tất cả trình tự mã hóa cho các protein không có cấu trúc của virut tự nhiên.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm trình tự nsP1, nsP2, nsP3 và nsP4 có nguồn gốc từ virut viêm não ngựa Venezuela (VEEV) và mô-típ DLP có nguồn gốc từ virut Sindbis (SIN).

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép cũng có trình tự phụ ARN mã hóa trình tự axit amin có nguồn gốc từ miền macro alphavirut nsP3 và trình tự phụ ARN mã hóa trình tự axit amin có nguồn gốc từ miền trung tâm alphavirut nsP3. Theo các phương án khác nhau, cả (các) miền trung tâm và macro đều có thể có nguồn gốc từ một loại alphavirut kiểu đại nsP3 ở Tân Thế giới hoặc cả hai có thể có nguồn gốc từ một loại

protein của alphavirus kiểu đại nsP3 ở Cựu Thế giới. Theo các phương án khác, miền macro có thể có nguồn từ miền macro của alphavirus kiểu đại ở Tân Thế giới và miền trung tâm có thể có nguồn từ miền trung tâm alphavirus kiểu đại ở Cựu Thế giới hoặc ngược lại. Các miền khác nhau có thể thuộc bất kỳ trình tự nào được mô tả trong bản mô tả này. Các phân tử ARN tự sao chép cũng có thể có trình tự phụ ARN mã hóa trình tự axit amin có nguồn gốc hoàn toàn từ miền siêu biến đổi alphavirus ở Cựu Thế giới nsP3; hoặc có thể có trình tự axit amin có một phần có nguồn từ miền siêu biến đổi alphavirus ở Tân Thế giới nsP3 và một phần có nguồn gốc từ miền siêu biến đổi alphavirus ở Cựu Thế giới nsP3, tức là miền siêu biến (HVD) có thể là một trình tự lai hoặc trình tự ở Tân Thế giới/Cựu Thế giới.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép có thể có trình tự ARN mã hóa trình tự axit amin có nguồn gốc từ trình tự protein của virus alphavirus ở Tân Thế giới nsP1, nsP2, nsP3 và nsP4.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép chứa các protein không có cấu trúc VEEV nsP1, nsP2, nsP3 và nsP4.

Bằng chứng thực nghiệm tích lũy được đã chứng minh rằng sự sao chép/khuếch đại của VEEV và các hệ gen alphavirus khác và các ARN can thiệp (DI) bị lỗi của chúng được xác định bởi ba yếu tố ở vùng khởi động: (i) thành phần trình tự đầu 3' được bảo toàn (3' CSE) và đuôi poly(A) dưới đây; (ii) 5' UTR, có chức năng như một thành phần vùng khởi động chính cho quá trình tổng hợp ARN sợi âm và sợi dương; và (iii) thành phần trình tự được bảo toàn 51-nt (51-nt CSE), nằm trong trình tự mã hóa nsP1 và có chức năng như vùng tăng cường sao chép của hệ gen alphavirus (Kim và cộng sự, PNAS, 2014, 111: 10708–10713).

Các vùng chưa được dịch 5' và 3' có thể được liên kết hoạt động với trình tự bất kỳ được mã hóa bởi đơn vị sao chép. Các UTR có thể được liên kết hoạt động với vùng khởi động và/hoặc trình tự mã hóa protein hoặc peptit bằng cách cung cấp trình tự và khoảng cách cần thiết để nhận biết và phiên mã các trình tự được mã hóa khác.

Phân tử ARN tự sao chép bất kỳ được đề xuất ở trên đều có thể bao gồm thêm vùng 5' không được dịch mã (5'UTR) không được biến đổi.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm vùng 5' chưa được dịch mã (5'-UTR) đã được biến đổi. Ví dụ, 5'-UTR được biến đổi có thể bao gồm một hoặc nhiều sự thay thế nucleotit ở vị trí 1, 2, 4 hoặc sự kết hợp của chúng. Tốt hơn là,

5'-UTR được biến đổi bao gồm sự thay thế nucleotit ở vị trí 2, tốt hơn là, 5'-UTR đã biến đổi có sự thay thế U->G ở vị trí 2. Ví dụ về các phân tử ARN tự sao chép như vậy được mô tả trong Công bố đơn đăng ký sáng chế Hoa Kỳ số US2018/0104359 và Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2018075235, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào bản mô tả này bằng viện dẫn.

Theo một số phương án, UTR có thể là trình tự UTR của alphavirus kiểu đại ở Tân Thế giới hoặc ở Cựu Thế giới hoặc trình tự có nguồn từ bất kỳ trình tự nào trong số chúng. UTR 5' có thể có độ dài thích hợp bất kỳ, như là khoảng 60 nt hoặc 50-70 nt hoặc 40-80 nt. Theo một số phương án, 5' UTR cũng có thể có cấu trúc bậc một hoặc bậc hai được bảo toàn (ví dụ, một hoặc nhiều (các) vòng lặp gốc) và có thể tham gia vào quá trình sao chép của alphavirus hoặc của ARN đơn vị sao chép. 3' UTR có thể lên đến vài trăm nucleotit, ví dụ có thể là 50-900 nt hoặc 100-900 nt hoặc 50-800 nt hoặc 100-700 nt hoặc 200 -700 nt. 3' UTR cũng có thể có cấu trúc bậc hai, ví dụ như vòng lặp gốc và có thể được theo sau bởi một miền polyadenylat hoặc đuôi poly-A.

Theo một số phương án, các phân tử ARN tự sao chép có thể có đuôi 3' poly-A. Nó cũng có thể bao gồm trình tự nhận dạng poly-A polymeraza (ví dụ, AAUAAA) gần đầu 3' của nó.

Trong những trường hợp mà phân tử ARN tự sao chép được đóng gói thành hạt alphavirus tái tổ hợp, nó có thể chứa một hoặc nhiều trình tự, được gọi là tín hiệu đóng gói, dùng để bắt đầu tương tác với các protein cấu trúc của alphavirus dẫn đến hình thành hạt. Theo một số phương án, các thành phần alphavirus bao gồm ARN có nguồn gốc từ một hoặc nhiều alphavirus; và protein cấu trúc, trong đó ít nhất một trong số các protein cấu trúc nói trên có nguồn gốc từ hai hoặc nhiều alphavirus.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép bao gồm vectơ có nguồn gốc từ VEEV, trong đó các protein cấu trúc của virus (ví dụ: protein nucleocapsid C, và protein vỏ P62, 6K và E1) được loại bỏ và thay thế bằng trình tự mã hóa của polypeptit tân kháng nguyên buồng trứng theo sáng chế.

Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng trong quá trình nhiễm virus VEEV và Sindbis, chỉ một phần nhỏ các protein không có cấu trúc của virus (nsPs) được đồng nội hóa với các chất trung gian sao chép dsARN. Do đó, có vẻ như một phần lớn nsPs không tham gia vào quá trình sao chép ARN (Gorchakov R và cộng sự. (2008). A new role for ns polyprotein cleavage in Sindbis virus replication (Vai trò mới đối với sự phân

cắt polypotein ns trong quá trình sao chép của virus Sindbis). J Virol 82(13):6218–6231). Điều này đã tạo cơ hội để khai thác các protein ns chưa được sử dụng để khuếch đại các ARN hệ gen con mã hóa các protein quan tâm, thường được phiên mã từ vùng khởi động của hệ gen con và không được khuếch đại thêm.

Theo một số phương án, đoạn nsP1 của phân tử ARN tự sao chép theo sáng chế được sao chép ở phía hạ lưu của 5'-UTR và ở phía thượng lưu của DLP. Theo một số phương án, 193 nucleotit đầu tiên của nsP1 được nhân đôi ở phía hạ lưu của 5' UTR và ở phía thượng lưu của DLP.

Các vector vi rút và vi rút tái tổ hợp khác

Vector virus bao gồm polynucleotit theo sáng chế có thể có nguồn gốc từ vector virus khác bao gồm vector có nguồn gốc từ virus liên kết với adeno ở người, như là AAV-2 (virus liên kết với adeno loại 2). Đặc điểm hấp dẫn của vector AAV là

tại chúng không biểu hiện bất kỳ gen virus nào. Trình tự ADN virus duy nhất có trong vector AAV là các đoạn lặp đầu đảo ngược 145 bp (ITR). Do đó, như khi tạo miễn dịch bằng ADN trần, gen duy nhất được biểu hiện là gen của kháng nguyên, hoặc thể khảm kháng nguyên. Ngoài ra, vector AAV được biết là dễ chuyển nạp cả tế bào phân chia và không phân chia, chẳng hạn như tế bào tua có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân trong máu ngoại vi ở người, có biểu hiện gen biến đổi dai dẳng và có khả năng cung cấp qua miệng và trong mũi để tạo miễn dịch niêm mạc. Hơn nữa, lượng ADN cần thiết dường như ít hơn nhiều theo một số bậc của độ lớn, với đáp ứng tối đa ở liều lượng từ 10^{10} đến 10^{11} hạt hoặc bản sao ADN trái ngược với liều lượng ADN trần là 50 µg hoặc khoảng 10^{15} bản sao. Vector AAV được đóng gói bằng cách đồng chuyển nạp dòng tế bào thích hợp (ví dụ, tế bào 293 ở người) với ADN chứa trong cấu trúc mã hóa protein dạng khảm AAV ITR và plasmid trợ giúp AAV ACG2 chứa vùng mã hóa AAV (gen AAV rep và cap) mà không có ITR. Sau đó, các tế bào được lây nhiễm bằng adenovirus Ad5. Vector có thể được tinh chế khỏi dịch thủy phân tế bào bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, siêu ly tâm gradien mật độ xesi clorua) và được chứng nhận đảm bảo không có AAV hoặc adenovirus có khả năng sao chép phát hiện được (ví dụ, bằng kiểm nghiệm sinh học tác dụng trên tế bào).

Vector vi rút retro (retrovirus) cũng có thể được sử dụng. Retrovirus là loại virus tích hợp, có thể sao chép bằng enzym phiên mã ngược do virus mã hóa để sao chép hệ

gen ARN của virus thành ADN sợi kép được tích hợp vào ADN nhiễm sắc thể của tế bào bị nhiễm (ví dụ, tế bào đích). Những vector này bao gồm vector có nguồn gốc từ virus bệnh bạch cầu ở chuột, cụ thể là Moloney (Gilboa và cộng sự, 1988, *Adv. Exp. Med. Biol.* 241: 29) hoặc chủng Friend's FB29 (Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO1995/01447). Nhìn chung, vector retrovirus bị đứt đoạn tất cả hoặc một phần trong gag, pol và env của gen vi rút và giữ lại các 5' và 3' LTR và trình tự tạo bọc. Các thành phần này có thể được biến đổi để tăng mức độ biểu hiện hoặc độ ổn định của vector retrovirus. Những biến đổi này bao gồm sự thay thế trình tự tạo bọc của retrovirus bằng một nhân tố chuyển vị ngược, chẳng hạn như VL30 (xem, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,747,323).

Polynucleotit theo sáng chế có thể được chèn vào phía hạ nguồn của trình tự tạo bọc, chẳng hạn như theo hướng ngược lại so với bộ gen vi rút retro (retrovirus). Hạt retrovirus được điều chế khi có sự hiện diện của virus trợ giúp hoặc trong dòng tế bào bổ sung (đóng gói) thích hợp, chứa gen retrovirus mà vector retrovirus bị khiếm khuyết (ví dụ, gag/pol và env) được tích hợp vào hệ gen của nó. Các dòng tế bào này được mô tả trong tài liệu kỹ thuật trước đây (Miller and Rosman, 1989, *BioTechniques* 7: 980; Danos và Mulligan, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 6460; Markowitz và cộng sự, 1988, *Virology* 167: 400). Sản phẩm của gen env chịu trách nhiệm liên kết hạt virus với thụ thể virus có trên bề mặt tế bào đích, và do đó xác định phạm vi vật chủ của hạt retrovirus. Do đó, dòng tế bào đóng gói như tế bào PA317 (ATCC CRL 9078) hoặc 293EI6 (W097/35996) chứa protein màng bọc lưỡng tính có thể được sử dụng để cho phép lây nhiễm tế bào đích của người và các loài khác. Hạt retrovirus được thu hồi từ lớp bề mặt dung dịch nuôi cấy và có thể được tùy ý tinh chế thêm theo các kỹ thuật tiêu chuẩn (ví dụ, sắc ký, siêu ly tâm).

Yếu tố điều hòa

Polynucleotit hoặc polynucleotit khác loại theo sáng chế có thể được liên kết với một hoặc nhiều yếu tố điều hòa trong vector. Yếu tố điều hòa có thể bao gồm vùng khởi động, vùng tăng cường, tín hiệu polyadenyl hóa, chất kìm hãm và tương tự. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “được liên kết hoạt động” được sử dụng trong ngữ cảnh thích hợp rộng rãi nhất của nó và đề cập đến sự liên kết của các thành phần polynucleotit trong mối quan hệ chức năng. Polynucleotit được “liên kết hoạt động” khi

nó được đặt vào trong mối quan hệ chức năng với một polynucleotit khác. Ví dụ, vùng khởi động được liên kết hoạt động với trình tự mã hóa nếu nó ảnh hưởng đến quá trình phiên mã của trình tự mã hóa.

Một số trình tự vùng khởi động và vùng tăng cường thường được dùng trong vector biểu hiện và vector virus là, ví dụ như xytomegalovirus ở người (hCMV), vùng gen khởi động sớm/muộn của vaccinia P7,5, CAG, SV40, CMV chuột (mCMV), EF-1 và vùng khởi động gen động hPGK. Do hiệu lực cao và kích thước vừa phải khoảng 0,8 kB, vùng khởi động hCMV là một trong các vùng khởi động được sử dụng phổ biến nhất trong số các vùng khởi động này. Vùng khởi động hPGK có đặc trưng là kích thước nhỏ (khoảng 0,4 kB), nhưng vùng này kém hiệu lực hơn so với vùng khởi động hCMV. Mặt khác, vùng khởi động CAG bao gồm yếu tố tăng cường sớm của xytomegalovirus, vùng khởi động, exon và intron đầu tiên của gen beta-actin ở gà và thụ thể cắt nối của gen beta-globin ở thỏ, có thể định hướng sự biểu hiện gen có hiệu lực cao có thể so sánh với vùng khởi động hCMV, nhưng vùng này ít phù hợp hơn trong các vector virus do kích thước lớn, nơi các giới hạn về không gian có thể là mối quan tâm đáng kể, ví dụ, đối với vector adenovirus (AdV), vector virus liên kết adeno (AAV) hoặc vector lentivirus (LV).

Vùng khởi động bổ sung có thể được sử dụng là vùng khởi động sớm chính ngay tức thì của Aotine Herpesvirus 1 (vùng khởi động AoHV-1) được mô tả trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2018/146205. Vùng khởi động có thể được nối với trình tự vùng vận hành của chất kim hãm mà protein kim hãm có thể liên kết để kim hãm sự biểu hiện của vùng khởi động khi có protein kim hãm. Theo một số phương án nhất định, trình tự vùng vận hành của chất kim hãm là trình tự TetO hoặc trình tự CuO (xem ví dụ, US9790256).

Trong một số trường hợp nhất định, có thể mong muốn biểu hiện ít nhất hai polypeptit riêng biệt từ cùng một vector. Trong trường hợp này, mỗi polynucleotit có thể được liên kết hoạt động với trình tự vùng khởi động và/hoặc vùng tăng cường giống nhau hoặc khác nhau, hoặc hệ thống biểu hiện xistron kép phổ biến, ví dụ bằng cách sử dụng vị trí tiếp nhận ribosom bên trong (IRES) từ virus viêm não cơ tim có thể được sử dụng. Ngoài ra, có thể sử dụng vùng khởi động tổng hợp hai chiều, chẳng hạn như vùng khởi động hCMV-rhCMV và các vùng khởi động khác được mô tả trong Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2017/220499. Tín hiệu polyadenyl hóa có thể có nguồn từ SV40 hoặc hormon tăng trưởng ở bò (BGH).

Vector ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit theo sáng chế có thể bao gồm thêm yếu tố điều hoà bất kỳ để thiết lập (các) chức năng thông thường của vector, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở việc sao chép và biểu hiện polypeptit theo sáng chế được mã hóa bởi trình tự polynucleotit của vector. Các yếu tố điều hoà bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vùng khởi động, vùng tăng cường, tín hiệu polyadenyl hóa, mã bộ ba dừng dịch mã, yếu tố liên kết ribosom, yếu tố kết thúc phiên mã, chỉ thị chọn lọc, gốc sao chép, v.v. Vector có thể bao gồm một hoặc nhiều cassette biểu hiện. “Cassette biểu hiện (expression cassette)” là một phần của vector định hướng bộ máy trong tế bào tạo ra ARN và protein. Cassette biểu hiện thường bao gồm ba thành phần: trình tự vùng khởi động, khung đọc mở và vùng 3’ chưa dịch mã (UTR) có tùy chọn bao gồm tín hiệu polyadenyl hóa. Khung đọc mở (ORF) là khung đọc chứa trình tự mã hóa của protein quan tâm (ví dụ, polypeptit theo sáng chế) từ mã bộ ba bắt đầu đến mã bộ ba kết thúc. Các yếu tố điều hoà của cassette biểu hiện có thể được liên kết hoạt động với trình tự polynucleotit mã hóa polypeptit quan tâm. Thành phần thích hợp bất kỳ để sử dụng trong cassette biểu hiện như được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong sự kết hợp bất kỳ và theo thứ tự bất kỳ để điều chế vector theo sáng chế.

Vector có thể bao gồm trình tự vùng khởi động, tốt hơn là nằm trong cassette biểu hiện, để kiểm soát sự biểu hiện của polypeptit theo sáng chế.

Trong ARN tự sao chép, vector có thể bao gồm thêm các trình tự polynucleotit bổ sung để ổn định bản sao phiên mã được biểu hiện, tăng cường tạo bản sao phiên mã ARN ở nhân và/hoặc cải thiện liên kết phiên mã-dịch mã. Ví dụ về các trình tự như vậy bao gồm các tín hiệu polyadenyl hóa và vùng tăng cường. Tín hiệu polyadenyl hóa thường nằm ở phía hạ lưu của trình tự mã hóa cho protein quan tâm (ví dụ, polypeptit theo sáng chế) trong cassette biểu hiện của vector. Trình tự vùng tăng cường là trình tự ADN điều hoà, khi bị ràng buộc bởi các yếu tố phiên mã, sẽ tăng cường quá trình phiên mã của gen liên kết. Tốt hơn là, trình tự vùng tăng cường nằm ở phía thượng lưu của trình tự polynucleotit mã hóa polypeptit theo sáng chế, nhưng ở phía hạ lưu của trình tự vùng khởi động trong cassette biểu hiện của vector.

Trình tự vùng tăng cường bất kỳ đã được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo quan điểm của sáng chế này đều có thể được dùng.

Thành phần hoặc trình tự bất kỳ của vector ARN tự sao chép theo sáng chế đều có thể được liên kết hoạt động hoặc liên kết chức năng với thành phần hoặc trình tự bất kỳ khác.

Vùng khởi động hoặc UTR được liên kết hoạt động với trình tự mã hóa có khả năng thực hiện phiên mã và biểu hiện của trình tự mã hóa khi có mặt các enzym thích hợp. Vùng khởi động không cần phải tiếp giáp với trình tự mã hóa, miễn là nó có chức năng định hướng biểu hiện của nó. Do đó, liên kết có thể hoạt động giữa trình tự ARN mã hóa protein hoặc peptit và trình tự điều hòa (ví dụ, vùng khởi động hoặc UTR) là liên kết chức năng cho phép biểu hiện polynucleotit quan tâm. Được liên kết hoạt động cũng có thể đề cập đến các trình tự như trình tự mã hóa RdRp (ví dụ: nsP4), nsP1-4, UTRs, vùng khởi động và các trình tự khác mã hóa trong đơn vị sao chép ARN, được liên kết để chúng cho phép phiên mã và dịch mã polypeptit và/hoặc sao chép của đơn vị sao chép. Các UTR có thể được liên kết hoạt động bằng cách cung cấp các trình tự và khoảng cách cần thiết để nhận biết và dịch mã bởi ribosom có các trình tự được mã hóa khác.

Một phân tử có chức năng hoặc hoạt tính sinh học nếu nó thực hiện ít nhất 50% hoạt tính giống như phân tử tương ứng (hoặc kiểu đại) tự nhiên của nó, nhưng phân tử chức năng cũng có thể thực hiện ít nhất 60% hoặc ít nhất 70% hoặc ít nhất 90% hoặc ít nhất 95% hoặc 100% hoạt tính giống như phân tử tương ứng tự nhiên (hoặc kiểu đại) của nó. Các phân tử ARN tự sao chép cũng có thể mã hóa trình tự axit amin có nguồn gốc từ hoặc dựa trên trình tự axit amin của alphavirus kiểu đại, nghĩa là chúng có ít nhất 60% hoặc ít nhất 65% hoặc ít nhất 68% hoặc ít nhất 70% hoặc ít nhất 80% hoặc ít nhất 70% hoặc ít nhất 80% hoặc ít nhất 90% hoặc ít nhất 95% hoặc ít nhất 97% hoặc ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% hoặc 100% hoặc 80-99% hoặc 90- 100% hoặc 95-99% hoặc 95-100% hoặc 97-99% hoặc 98-99% độ tương đồng trình tự với trình tự axit amin (có thể là trình tự tương ứng) được mã hóa bởi hệ gen ARN alphavirus kiểu đại, có thể là hệ gen alphavirus ở Tân Thế giới hoặc Cựu Thế giới. Các trình tự có nguồn từ các trình tự khác có thể dài hơn lên đến 5% hoặc lên đến 10% hoặc lên đến 20% hoặc dài hơn hoặc ngắn hơn tới 30% so với trình tự ban đầu. Theo phương án bất kỳ, độ tương đồng trình tự có thể là ít nhất 95% hoặc ít nhất 97% hoặc ít nhất 98% hoặc ít nhất 99% hoặc 100% đối với trình tự nucleotit bất kỳ mã hóa (hoặc trình tự axit amin có) vị trí liên kết G3BP hoặc

FXR trên đó. Các trình tự này cũng có thể dài hơn lên đến 5% hoặc lên đến 10% hoặc lên đến 20% hoặc dài hơn hoặc ngắn hơn tới 30% so với trình tự ban đầu.

Tế bào theo sáng chế

Sáng chế cũng đề xuất tế bào bao gồm hoặc được chuyển nạp với một hoặc nhiều vector theo sáng chế hoặc một hay nhiều vi rút tái tổ hợp theo sáng chế.

Các tế bào phù hợp bao gồm tế bào nhân sơ và nhân thực, ví dụ: tế bào động vật có vú, nấm men, nấm và vi khuẩn (như *E. coli*), chẳng hạn như Hek 293, CHO, PER.C6 hoặc tế bào nguyên bào sợi phôi gà (CEF). Tế bào có thể được dùng *trong ống nghiệm*, chẳng hạn như để nghiên cứu hoặc sản xuất polypeptit/vi rút, hoặc tế bào có thể được dùng *trong cơ thể sống*. Theo một số phương án, tế bào này là tế bào cơ. Theo một số phương án, tế bào này là tế bào trình diện kháng nguyên (APC). Tế bào trình diện kháng nguyên phù hợp bao gồm tế bào tua, lympho bào B, bạch cầu đơn nhân và đại thực bào.

Các tế bào này được chuyển nhiễm với polynucleotit hoặc vector theo sáng chế thường có thể thu được thông qua kho chứa môi trường nuôi cấy tế bào như ATCC. APC có thể thu được từ máu ngoại vi bằng phương pháp gạn bạch cầu và ly tâm gradien mật độ "FICOLL/HYPAQUE" (ly tâm từng bước qua Ficoll và gradien mật độ Percoll không liên tục). APC có thể được phân lập, nuôi cấy và kiến tạo bằng các phương pháp đã biết. Ví dụ, tế bào tua chưa trưởng thành và trưởng thành có thể được tạo ra từ tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) bằng các phương pháp đã biết. Theo phương pháp điển hình, PBMC phân lập được xử lý trước để làm cạn kiệt tế bào T và B bằng kỹ thuật từ miễn dịch. Sau đó, PBMC thể cạn kiệt tế bào lympho được nuôi cấy trong môi trường RPMI 9 (ví dụ: khoảng 7 ngày), được bổ sung huyết tương người (tốt nhất là huyết tương tự thân) và GM-CSF/IL-4 để tạo tế bào tua. Tế bào tua không bám dính khi so sánh với tiền thân bạch cầu đơn nhân của chúng. Do đó, vào khoảng ngày thứ 7, tế bào không bám dính được thu hoạch để tiếp tục xử lý. Tế bào tua có nguồn gốc từ PBMC khi có GM-CSF và IL-4 là chưa trưởng thành, do đó chúng có thể mất đặc tính không bám dính và trở lại là tế bào đại thực bào nếu kích thích cytokin bị loại bỏ khỏi môi trường nuôi cấy. Tế bào tua ở tình trạng chưa trưởng thành có hiệu quả khi xử lý kháng nguyên protein tự nhiên đối với quá trình hạn chế MHC loại II (Romani và cộng sự, J. Exp. Med. 169: 1169, 1989). Sự trưởng thành khác của tế bào tua nuôi cấy được thực hiện bằng cách nuôi cấy trong 3 ngày ở môi trường trạng thái đại thực bào (CM), chứa các

yếu tố trưởng thành cần thiết. Tế bào tua trưởng thành ít có khả năng bắt protein mới để biểu hiện nhưng có khả năng kích thích tế bào T đang nghỉ (cả CD4 và CD8) phát triển và biệt hóa tốt hơn nhiều. Tế bào tua trưởng thành có thể được xác định theo sự thay đổi hình thái của chúng, chẳng hạn như sự hình thành các quá trình bào tương di động hơn; theo tính không bám dính của chúng; theo sự hiện diện của ít nhất một trong các dấu ấn sau: CD83, CD68, HLA-DR hoặc CD86; hoặc do mất thụ thể Fc như CD115 (được xem xét trong Steinman, Annu. Rev. Immunol. (Tập chí miễn dịch học niên san) 9: 271, 1991). Tế bào tua trưởng thành có thể được thu thập và phân tích bằng kỹ thuật và thiết bị phân loại tế bào và phương pháp chụp ảnh huỳnh quang tế bào (cytofluorography) điển hình, chẳng hạn như FACScan và FACStar. Kháng thể sơ cấp được sử dụng trong kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy là kháng thể dành riêng cho kháng nguyên bề mặt tế bào của tế bào tua trưởng thành và có bán trên thị trường. Kháng thể thứ cấp có thể được biotin hóa, sau đó là streptavidin tiếp hợp với FITC hoặc PE. Vector và vi rút tái tổ hợp theo sáng chế có thể được đưa vào tế bào bao gồm APC bằng các phương pháp đã được biết đến trong ngành, bao gồm nhưng không giới hạn ở phương pháp chuyển nhiễm, điện di, dung hợp, vi tiêm, dẫn truyền gốc vi rút hoặc truyền gốc tế bào.

Vắc xin và chế phẩm được

Sáng chế cũng đề xuất các chế phẩm bao gồm polynucleotit bất kỳ, polypeptit bất kỳ và vector bất kỳ trong số các vector được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, chế phẩm có thể bao gồm vector có chứa nucleotit bất kỳ được đề xuất trong bản mô tả này, trong đó vector được chọn từ Ad26, GAd20, MVA hoặc phân tử ARN tự sao chép. Theo một số phương án, chế phẩm có thể bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép biểu hiện polypeptit hoặc tân kháng nguyên bất kỳ được đề xuất trong tài liệu này. Theo một số phương án, virus tái tổ hợp có thể là virus Ad26, virus GAd20 hoặc virus MVA.

Chế phẩm bất kỳ được mô tả ở trên có thể bao gồm hoặc có thể được bào chế thành được phẩm bao gồm chế phẩm hoặc tá dược dụng của nó.

Polypeptit hay polypeptit khác loại hoặc các mảnh của chúng, hoặc polynucleotit mã hóa chúng có thể được đưa vào đối tượng bằng cách sử dụng chất vận chuyển dẫn truyền bất kỳ phù hợp đã được biết đến để sử dụng cho đối tượng. Dự kiến là polypeptit, polypeptit khác loại hoặc các mảnh của chúng sẽ sinh miễn dịch ở đối tượng bất kể chất

vận chuyển dẫn truyền được sử dụng. Polynucleotit có thể là ADN hoặc ARN hoặc các chất dẫn xuất của chúng. ARN có thể ở dạng ARN oligonucleotit, tARN (ARN vận chuyển), snARN (ARN nhân nhỏ), rARN (ARN ribô thể), mARN (ARN thông tin), ARN đối mã, siARN (ARN can thiệp kích thước nhỏ), ARN tự sao chép, ribozym, trình tự dạng khảm hoặc chất dẫn xuất của các nhóm này.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm polynucleotit theo sáng chế.

Theo một số phương án, polynucleotit này là ADN.

Theo một số phương án, polynucleotit này là ARN.

Theo một số phương án, ARN là mARN.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm vector theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm rAd26 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm rMVA theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm rGAd theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm rGAd20 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm ChAd20 theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm phân tử ARN tự sao chép theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất vắc xin bao gồm tế bào theo sáng chế.

Việc điều chế các chế phẩm vắc xin được biết đến rộng rãi. Vắc xin có thể bao gồm hoặc có thể được bào chế thành chế phẩm được bao gồm vắc xin và tá dược được dùng.

“Dược dụng” đề cập đến tá dược mà ở liều lượng và nồng độ được sử dụng sẽ không gây ra tác dụng không mong muốn hoặc có hại cho đối tượng sử dụng và bao gồm chất mang, dung dịch đệm, chất ổn định hoặc các chất khác mà đã được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Bản chất chính xác của chất mang hoặc chất khác có thể phụ thuộc vào đường dùng, ví dụ như trong cơ, dưới da, đường miệng, trong tĩnh mạch, trên da, trong niêm mạc (ví dụ, ruột), trong mũi hoặc trong màng bụng. Có thể bao gồm chất mang dạng lỏng như nước, dầu hỏa, dầu động vật hoặc thực vật, dầu khoáng hoặc dầu tổng hợp. Có thể bao gồm dung dịch nước muối sinh lý, dextrozơ hoặc dung dịch sacarit khác hoặc glycol như etylen glycol, propylen glycol hoặc polyetylen glycol. Chế phẩm vi rút điển hình là Tiêu chuẩn thế giới về vi rút adeno (Hoganson và cộng sự, 2002): 20 mM Tris pH 8, 25 mM NaCl, 2,5% glyxerol; hoặc 20 mM Tris, 2 mM MgCl₂, 25 mM NaCl, sucrozơ 10% khối lượng/thể tích, polysorbat-80 0,02% khối lượng/thể tích; hoặc dung dịch đệm xitrat 10-25 mM pH 5,9-

6,2, 4-6% (khối lượng/khối lượng) hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HBCD), 70-100 mM NaCl, 0,018-0,035% (khối lượng/khối lượng) polysorbat-80 và tùy ý là etanol 0,3-0,45% (khối lượng/khối lượng). Nhiều dung dịch đệm khác có thể được sử dụng, và ví dụ về chế phẩm thích hợp để bảo quản và cho dùng các chế phẩm được trình bày đã được biết đến.

Chất bổ trợ

Chế phẩm được có thể bao gồm một hoặc nhiều chất bổ trợ. Ví dụ về các chất bổ trợ như vậy bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chất bổ trợ vô cơ (ví dụ, muối kim loại vô cơ như nhôm phosphat hoặc nhôm hydroxit), chất bổ trợ hữu cơ (ví dụ, saponin hoặc squalen), chất bổ trợ gốc dầu (ví dụ, chất bổ trợ hoàn chỉnh của Freund và chất bổ trợ không hoàn chỉnh của Freund), liposom, hoặc vi cầu phân hủy sinh học), virosom, chất bổ trợ vi khuẩn (ví dụ, như monophosphoryl lipid A, hoặc muramyl peptit), chất bổ trợ tổng hợp (ví dụ, copolyme khối không ion, chất tương tự muramyl peptit hoặc lipid tổng hợp A), hoặc chất bổ trợ polynucleotit tổng hợp (ví dụ, polyarginin hoặc polylysine). Chất bổ trợ phù hợp bao gồm QS-21, Detox-PC, MPL- SE, MoGM-CSF, TiterMax-G, CRL-1005, GERBU, TERamit, PSC97B, Adjuver, PG-026, GSK-I, GcMAF, B-aletin, MPC-026, Adjuvax, CpG ODN, Betafectin, Alum, và MF59. Các chất bổ trợ khác có thể được sử dụng bao gồm lectin, yếu tố tăng trưởng, cytokin và lymphokin như interferon alpha, interferon gamma, yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu huyết cầu (PDGF), yếu tố kích thích tạo dòng-bạch cầu hạt (gCSF), yếu tố kích thích tạo dòng đại thực bào bạch cầu hạt (gMCSF), yếu tố hoại tử khối u (TNF), yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF), IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 hoặc chất chủ vận TLR, và chất bổ trợ dạng hạt (ví dụ: phức hợp kích thích miễn dịch (ISCOMS)).

“Chất bổ trợ” và “chất kích thích miễn dịch” được dùng thay thế cho nhau trong bản mô tả này và được xác định là một hoặc nhiều chất gây ra sự kích thích của hệ miễn dịch. Trong ngữ cảnh này, chất bổ trợ được sử dụng để tăng cường đáp ứng miễn dịch đối với vắc xin hoặc vector vi rút được mô tả trong tài liệu này.

Trong một số phương án nhất định theo sáng chế, chế phẩm được có thể là vắc xin theo sáng chế.

Tương tự, polynucleotit, polynucleotit khác loại, polypeptit và polypeptit khác loại theo sáng chế có thể được bào chế thành chế phẩm được bao gồm polynucleotit, polynucleotit khác loại, polypeptit và polypeptit khác loại và tá dược được dụng.

Theo một số phương án, chế phẩm được không có các chất bổ trợ.

Hạt nano

Theo một số phương án, chế phẩm có thể bao gồm các hạt nano. Polynucleotit bất kỳ theo sáng chế có thể được gắn hoặc tiếp xúc với các hạt nano để phân phối đến đối tượng. Việc phân phối polynucleotit hoặc polypeptit bất kỳ theo sáng chế bằng cách sử dụng các hạt nano có thể loại bỏ yêu cầu phải chứa virus hoặc tá dược trong chế phẩm vaccin. Hạt nano có thể chứa tín hiệu báo nguy miễn dịch giúp tạo đáp ứng miễn dịch hiệu quả đối với peptit. Hạt nano có thể gây ra hoạt hóa và trưởng thành của tế bào tua (DC), cần thiết cho đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ. Hạt nano có thể chứa thành phần không tự thân giúp cải thiện sự hấp thu hạt nano, và do đó peptit theo tế bào như tế bào trình diện kháng nguyên.

Hạt nano thường có đường kính nằm trong khoảng từ 1 nm đến 100 nm, ví dụ như nằm trong khoảng từ 20 nm đến 40 nm. Hạt nano có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 20 đến 40 nm có thể hỗ trợ hấp thụ hạt nano vào dịch bào (xem, ví dụ, công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2019/135086). Hạt nano ví dụ là hạt nano polyme, hạt nano vô cơ, liposom, hạt nano lipid (LNP), phức hợp kích thích miễn dịch (ISCOM), hạt giống virus (VLP) hoặc protein tự hợp thể.

Hạt nano có thể là hạt nano canxi phosphat, hạt nano silic hoặc hạt nano vàng. Hạt nano polyme có thể bao gồm một hoặc nhiều polyme tổng hợp, chẳng hạn như poly(D,L-lactit-co-glycolit) (PLG), poly(axit D,L-lactic-coglycolic) (PLGA), poly(axit g-glutamic) (g-PGA) hoặc poly(etylen glycol) (PEG), hoặc polystyren hoặc một hoặc nhiều polyme tự nhiên chẳng hạn như polysacarit, ví dụ, pullulan, alginat, inulin, và chitosan. Việc sử dụng hạt nano polyme có thể hữu ích do đặc tính của polyme có thể có trong hạt nano. Ví dụ, polyme tự nhiên và tổng hợp được đề cập ở trên có thể có tính tương thích sinh học và khả năng phân hủy sinh học tốt, tính chất không độc hại và/hoặc có khả năng tạo thành hình dạng và kích thước mong muốn. Hạt nano polyme cũng có thể tạo thành hạt nano hydrogel, mạng lưới polyme ba chiều ưa nước với đặc tính thuận lợi bao gồm kích thước lưới linh hoạt, diện tích bề mặt lớn dành cho liên hợp đa trị, hàm lượng nước và

khả năng tải đối với kháng nguyên cao. Các polyme như poly(axit L-lactic) (PLA), PLGA, PEG và polysacarit thích hợp để tạo thành hạt nano hydrogel. Hạt nano vô cơ thường có cấu trúc cứng và bao gồm vỏ mà trong đó, kháng nguyên được bao bọc hoặc lõi mà kháng nguyên có thể được gắn cộng hóa trị vào đó. Lõi có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử như nguyên tử vàng (Au), bạc (Ag), đồng (Cu), Au/Ag, Au/Cu, Au/Ag/Cu, Au/Pt, Au/Pd hoặc Au/Ag/Cu/Pd hoặc canxi phosphat (CaP).

Theo một số phương án, các hạt nano có thể là liposom. Liposom thường được tạo thành từ phospholipid có thể phân hủy sinh học, không độc và bao gồm vỏ lớp phospholipid kép tự hợp thể có lõi chứa nước. Liposom có thể là túi 1 lớp bao gồm một lớp phospholipid kép, hoặc túi đa lớp bao gồm một số vỏ phospholipid đồng tâm được ngăn cách bởi các lớp nước. Do đó, liposom có thể được điều chỉnh để hợp nhất phân tử ưa nước vào lõi chứa nước hoặc phân tử kỵ nước trong lớp phospholipid kép. Các liposom có thể bao bọc các polynucleotit hoặc polypeptit hoặc các mảnh của chúng theo sáng chế trong lõi để phân phối. Liposom và chế phẩm liposom có thể được điều chế theo các phương pháp tiêu chuẩn và đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, xem, ví dụ, Remington's; Akimaru, 1995, Cytokines Mol. Ther. 1: 197-210; Alving, 1995, Immunol. Rev. 145: 5-31; Szoka, 1980, Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9: 467; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4,235,871; Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4,501,728; và bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4,837,028. Liposom có thể bao gồm phân tử hướng đích để hướng đích đến các phức hợp liposom vào loại tế bào cụ thể. Phân tử hướng đích có thể bao gồm đối tác liên kết (ví dụ, phối tử hoặc thụ thể) cho phân tử sinh học (ví dụ, thụ thể hoặc phối tử) trên bề mặt của mạch máu hoặc tế bào được tìm thấy trong mô đích. Điện tích liposom là yếu tố quyết định quan trọng trong quá trình thanh thải liposom khỏi máu, với các liposom mang điện tích âm được hệ lưới nội mô hấp thụ nhanh hơn (Juliano, 1975, Biochem. Biophys. Res. Commun. 63: 651) và do đó có thời gian bán thải trong dòng máu ngắn hơn. Các dẫn xuất phosphatidyletanolamin kết hợp giúp tăng cường thời gian tuần hoàn bằng cách ngăn chặn sự kết tụ liposom. Ví dụ, sự hợp nhất N-(omega-carboxy)axylamidophosphatidyletanolamin vào túi một lớp của L-alpha-distearoylphosphatidylcholin làm tăng đáng kể thời gian tuần hoàn liposom *in vivo* (xem, ví dụ, Ahl, 1997, Biochim. Biophys. Acta 1329: 370-382). Thông thường, liposom được điều chế với khoảng từ 5 đến 15 phần trăm mol của phospholipid tích điện âm, chẳng hạn như phosphatidylglyxerol, phosphatidylserin hoặc phosphatidyl-inositol.

Phospholipid tích điện âm bổ sung, chẳng hạn như phosphatidylglycerol, cũng có tác dụng ngăn chặn sự kết tụ liposom tự phát, do đó giúp giảm thiểu nguy cơ hình thành kết tụ liposom kích thước nhỏ. Chất làm cứng màng như là sphingomyelin hoặc phospholipid trung tính bão hòa, có nồng độ ít nhất khoảng 50 phần trăm mol và từ 5 đến 15 phần trăm mol của monosialylgangliosit cũng có thể có đặc tính liposom mong muốn, chẳng hạn như độ cứng (xem, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 4,837,028). Ngoài ra, huyền phù liposom có thể bao gồm chất bảo vệ lipid giúp bảo vệ lipid kháng lại gốc tự do và tổn hại từ quá trình peroxy hóa lipid trong quá trình bảo quản. Chất dập tắt gốc tự do ưa béo, chẳng hạn như alpha-tocopherol và chất tạo chelat đặc hiệu sắt hòa tan trong nước như ferrioxianin, được ưu tiên hơn.

Theo một số phương án, các hạt nano có thể bao gồm các túi đa lớp có kích thước không đồng nhất. Ví dụ, lipid tạo túi có thể được hòa tan trong dung môi hữu cơ hoặc hệ dung môi phù hợp và được sấy khô trong chân không hoặc khí trơ để tạo thành màng lipid mỏng. Nếu muốn, màng này có thể được hòa tan lại trong dung môi thích hợp, chẳng hạn như butanol bậc ba, và sau đó được đông khô để tạo thành hỗn hợp lipid đồng nhất hơn ở dạng giống bột dễ hydrat hóa hơn. Màng này được bao phủ bằng dung dịch chứa nước của polypeptit hoặc polynucleotit và cho phép hydrat hóa, thường khuấy trộn trong khoảng thời gian từ 15 đến 60 phút.

Sự phân bố kích thước của túi đa lớp tạo thành có thể được chuyển thành kích thước nhỏ hơn bằng cách hydrat hóa lipid trong điều kiện khuấy trộn mạnh hơn hoặc bằng cách bổ sung chất tẩy rửa hòa tan, chẳng hạn như deoxycholat. Môi trường hydrat hóa có thể bao gồm axit nucleic có nồng độ mong muốn với thể tích bên trong của liposom trong huyền phù liposom cuối cùng. Các lipid phù hợp có thể được sử dụng để tạo túi đa lớp bao gồm DOTMA, DOGS hoặc Transfectain™, DNERIE hoặc DORIE, DC-CHOL, DOTAP™, Lipofectamine™ và các hợp chất glycerolipid.

Theo một số phương án, hạt nano có thể là phức hợp kích thích miễn dịch (ISCOM). ISCOM là hạt dạng lồng thường được tạo thành từ vi hạt chứa saponin dạng keo. ISCOM có thể bao gồm cholesterol, phospholipid (như phosphatidyletanolamin hoặc phosphatidylcholin) và saponin (chẳng hạn như Quil A từ cây *Quillaia saponaria*).

Theo một số phương án, hạt nano có thể là hạt giống virus (VLP). VLP là hạt nano tự hợp thể thiếu axit nucleic lây nhiễm, được hình thành bằng cách tự hợp thể protein vỏ bọc tương thích sinh học. VLP thường có đường kính nằm trong khoảng từ 20 đến

150 nm, chẳng hạn như khoảng từ 20 đến 40 nm, khoảng từ 30 đến 140 nm, khoảng từ 40 đến 130 nm, khoảng từ 50 đến 120 nm, khoảng từ 60 đến 110 nm, khoảng từ 70 đến 100 nm, hoặc khoảng từ 80 đến 90 nm. VLP thuận lợi khai thác sức mạnh của cấu trúc virut cải tiến, được tối ưu hóa một cách tự nhiên để tương tác với hệ miễn dịch. Kích thước hạt nano được tối ưu hóa tự nhiên và trật tự cấu trúc lặp lại có nghĩa là VLP tạo ra đáp ứng miễn dịch mạnh, ngay cả khi không có chất bổ trợ.

Phân tử ARN tự sao chép được bao bọc

Các phân tử ARN tự sao chép và/hoặc chế phẩm chứa cùng loại cũng có thể được bào chế dưới dạng hạt nano bằng cách sử dụng sự kết hợp của các polyme, lipid và/hoặc các chất phân hủy sinh học khác, như là, nhưng không chỉ giới hạn ở, canxi phosphat, polyme. Các thành phần có thể được kết hợp theo cấu trúc lõi-vỏ, kết hợp và/hoặc từng lớp, để cho phép tinh chỉnh hạt nano sao cho việc phân phối các phân tử và/hoặc các chế phẩm theo sáng chế có thể được tăng lên.

Các phân tử ARN tự sao chép và/hoặc chế phẩm được đề xuất chứa các phân tử ARN tự sao chép mã hóa polypeptit bất kỳ theo sáng chế có thể được bao bọc bằng cách sử dụng một hoặc nhiều liposom, lipoplex và/hoặc các hạt nano lipid. Liposom là các túi được điều chế nhân tạo, có thể chủ yếu được cấu tạo bởi lớp kép lipid và có thể được sử dụng như là phương tiện phân phối để sử dụng polynucleotit và các phân tử ARN tự sao chép. Các liposom có thể có các kích thước khác nhau, như là, nhưng không chỉ giới hạn ở, túi đa lớp (MLV) có đường kính hàng trăm nanomet và có thể chứa nhiều lớp kép đồng tâm ngăn cách nhau bởi các ngăn chứa nước hẹp, túi đơn bào nhỏ (SUV) có thể có đường kính nhỏ hơn 50 nm, và túi đơn bào lớn (LUV) có thể có đường kính nằm trong khoảng từ 50 đến 500 nm. Thiết kế liposom có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, opsonin hoặc phối tử để cải thiện sự gắn kết của liposom vào mô không lành hoặc để kích hoạt các sự kiện như, nhưng không chỉ giới ở, nhập bào. Liposom có thể có độ pH thấp hoặc cao để cải thiện việc phân phối polynucleotit và các phân tử ARN tự sao chép được đề xuất trong bản mô tả này.

Sự hình thành liposom có thể phụ thuộc vào các đặc tính hóa lý như, nhưng không chỉ giới hạn ở, công thức được chất được bao bọc và các thành phần của liposom, bản chất của môi trường trong đó các túi lipid được phân tán, nồng độ hiệu quả của hợp chất được bao bọc và độc tính tiềm năng của nó, quy trình bổ sung bất kỳ liên quan trong quá

trình áp dụng và/hoặc phân phối các túi, kích thước tối ưu hóa, độ đa phân tán và thời gian lưu giữ của các túi đối với ứng dụng dự kiến, và khả năng tái sản xuất theo lô và khả năng sản xuất quy mô lớn sản phẩm liposom an toàn và hiệu quả.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép được bao bọc, liên kết với hoặc hấp phụ trên liposom, lipoplex, hạt nano lipid, hoặc sự kết hợp của chúng, tốt hơn là phân tử ARN tự sao chép được bao bọc trong hạt nano lipid.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép mã hóa polypeptit bất kỳ theo sáng chế có thể được bao bọc hoàn toàn trong phần lipid của hạt, do đó bảo vệ ARN khỏi sự phân hủy bằng nucleaza. “Được bao bọc hoàn toàn” có nghĩa là ARN không bị phân hủy đáng kể sau khi tiếp xúc với huyết thanh hoặc xét nghiệm nucleaza sẽ làm phân hủy đáng kể ARN tự do. Khi được bao bọc hoàn toàn, tốt nhất là ít hơn 25% axit nucleic trong hạt bị phân hủy trong quá trình điều trị mà thông thường quá trình này làm phân hủy 100% axit nucleic tự do, tốt hơn là ít hơn 10% và tốt nhất là dưới 5% axit nucleic trong hạt bị phân hủy. “Được bao bọc hoàn toàn” cũng có nghĩa là các hạt axit nucleic-lipid không bị phân giải nhanh chóng thành các thành phần cấu thành chúng khi sử dụng *in vivo*.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép và/hoặc chế phẩm theo sáng chế chứa thành phần như trên có thể được bào chế thành túi lipid có thể có liên kết chéo giữa các lớp kép lipid đã được chức hóa. Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép và/hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành phức hợp lipid-polycation. Sự hình thành phức hợp lipid-polycation có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Như là một ví dụ không giới hạn, polycation có thể bao gồm peptit cation hoặc polypeptit như, nhưng không chỉ giới hạn ở polylysine, polyornithine và/hoặc polyarginine và các peptit cation. Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép và/hoặc chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này có thể được bào chế thành phức hợp lipid-polycation, phức hợp này có thể bao gồm thêm lipid trung tính, như là, nhưng không chỉ giới hạn ở, cholesterol hoặc dioleoyl phosphatidyletanolamine (DOPE). Công thức hạt nano lipid có thể bị ảnh hưởng bởi, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc lựa chọn thành phần lipid cation, mức độ bão hòa lipid cation, bản chất của PEG hóa, tỷ lệ của tất cả các thành phần và các thông số lý sinh như kích thước.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép được đề xuất trong bản mô tả này được bao bọc trong hạt nano lipid (LNP). Các hạt nano lipid thường bao gồm bốn loại lipid khác nhau - lipid có thể ion hóa, lipid trợ giúp trung tính, cholesterol và lipid polyetylen glycol (PEG) có thể khuếch tán. LNP tương tự liposom nhưng có chức năng và thành phần khác nhau một chút. LNP được thiết kế hướng tới việc bao bọc polynucleotit, chẳng hạn như ADN, mARN, siARN và sARN. Một hoặc nhiều lớp lipid kép bao quanh các liposom thông thường chứa lõi nước. LNP có thể có cấu trúc giống vi hạt, bao bọc phân tử thuốc trong lõi không chứa nước. LNP thường chứa lipid cation, lipid không cation và lipid ngăn chặn sự kết tụ của hạt (ví dụ, liên hợp PEG-lipid). LNP hữu ích để sử dụng toàn thân, vì chúng cho thấy thời gian tuần hoàn được kéo dài sau khi tiêm (tức là) trong tĩnh mạch và tích tụ ở các vị trí xa (ví dụ, vị trí tách biệt khỏi vị trí cho dùng thuốc về mặt vật lý). LNP có thể có đường kính trung bình nằm trong khoảng từ 50 nm đến 150 nm, chẳng hạn như khoảng từ 60 nm đến 130 nm, hoặc khoảng từ 70 nm đến 110 nm, hoặc khoảng từ 70 nm đến 90 nm và về cơ bản là không độc. Việc điều chế LNP đã nạp polynucleotit được bộc lộ trong, ví dụ như Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,976,567; 5,981,501; 6,534,484; 6,586,410; 6,815,432; và công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 96/40964. Polynucleotit chứa LNP được mô tả, ví dụ như trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO2019/191780.

Theo một số phương án, các hạt nano lipid bao gồm lipid cation (ví dụ, một hoặc nhiều lipid hoặc muối cation của chúng được mô tả trong bản mô tả này), phospholipid và lipid liên hợp có tác dụng ức chế sự kết tụ của các hạt (ví dụ, một hoặc nhiều liên hợp PEG-lipid). Các hạt lipid cũng có thể bao gồm cholesterol. Các thành phần lipid có thể bao bọc ít nhất 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, hoặc nhiều phân tử ARN tự sao chép mã hóa cho một hoặc nhiều polypeptit.

Theo một số phương án, chế phẩm LNP bao gồm chế phẩm polycation có thể được sử dụng để phân phối các phân tử ARN tự sao chép được mô tả trong bản mô tả này in vivo và/hoặc ex vitro. Sáng chế còn đề xuất thêm công thức LNP chứa lipid cation.

Thuật ngữ “lipid cation” và “lipid amin” được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này bao gồm các lipid và muối của chúng có một, hai, ba, hoặc nhiều axit béo hoặc chuỗi alkyl béo và nhóm ở đầu amin có thể chuẩn độ pH (ví dụ, alkylamino hoặc nhóm ở đầu dialkylamino). Lipid cation thường được proton hóa (tức là, tích điện dương) ở độ pH thấp hơn pKa của lipid cation và về cơ bản là trung tính ở độ pH trên

pKa. Lipid cation cũng có thể được gọi là lipid cation có thể chuẩn độ. Theo một số phương án, lipid cation bao gồm: nhóm ở đầu (ví dụ, có thể chuẩn độ pH) của amin bậc ba có thể proton hóa; Chuỗi C18 alkyl, trong đó mỗi chuỗi alkyl độc lập có từ 0 đến 3 (ví dụ, 0, 1, 2, hoặc 3) liên kết đôi; và liên kết ete, este hoặc xeton giữa nhóm ở đầu và chuỗi alkyl. Các chất béo cation như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, DSDMA, DODMA, DLinDMA, DLenDMA, γ -DLenDMA, DLin-K-DMA, DLin-K-C2-DMA (còn được gọi là DLin-C2K-DMA, XTC2 và C2K), DLin-K-C3-DMA, DLin-K-C4-DMA, DLen-C2K-DMA, γ -DLen-C2K-DMA, DLin-M-C2-DMA (còn được gọi là MC2), DLin-M-C3-DMA (còn được gọi là MC3) và (DLin-MP-DMA) (còn được gọi là 1-B11).

Sáng chế cũng đề xuất phân tử ARN tự sao chép được bao bọc, trong đó lipid cation bao gồm amin bậc ba có thể proton hóa. Theo một số phương án, lipid cation là di((Z)-non-2-en-1-yl) 8,8'-((((2-(dimethylamino)ethyl)thio)carbonyl)azanediyl) dioctanoat.

Theo một số phương án, hợp chất lipid cation tương đối không gây độc tế bào. Các hợp chất lipid cation có thể tương thích sinh học và có thể phân hủy sinh học. Lipid cation có thể có pKa nằm trong khoảng từ khoảng 5,5 đến 7,5, tốt hơn là khoảng từ 6,0 đến 7,0.

Các hợp chất lipid cation được mô tả trong bản mô tả này đặc biệt thích hợp để phân phối thuốc vì một số lý do: chúng chứa các nhóm amin để tương tác với ADN, ARN, polynucleotit khác và các tác nhân tích điện âm khác, để làm đệm pH, để gây ra thẩm thấu nội tiết, để bảo vệ phân tử ARN tự sao chép được phân phối, chúng có thể được tổng hợp từ các nguyên liệu ban đầu có bán trên thị trường; và/hoặc chúng đáp ứng với pH và có thể được thiết kế với pKa mong muốn.

Các công thức hạt nano lipid có thể được cải thiện bằng cách thay thế lipid cation bằng lipid cation có thể phân hủy sinh học được gọi là hạt nano lipid được loại bỏ nhanh (reLNP). Lipid cation có thể ion hóa, như là, nhưng không chỉ giới hạn ở, DLinDMA, DLin-KC2-DMA và DLin-MC3-DMA, đã được chứng minh là tích tụ trong huyết tương và mô theo thời gian và có thể là nguồn độc tính tiềm ẩn. Sự chuyển hóa nhanh chóng của lipid được loại bỏ nhanh có thể cải thiện khả năng dung nạp và chỉ số điều trị của các hạt nano lipid theo thứ tự độ lớn từ liều 1 mg/kg đến liều 10 mg/kg ở chuột. Việc đưa vào liên kết este bị phân hủy bằng enzym có thể cải thiện đặc tính phân hủy và

chuyển hóa của thành phần cation, trong khi vẫn duy trì hoạt tính của công thức reLNP. Liên kết este có thể nằm bên trong chuỗi lipid hoặc nó có thể nằm ở đầu tận cùng của chuỗi lipid. Liên kết nội este có thể thay thế bất kỳ carbon nào trong chuỗi lipid.

Theo một số phương án, phân tử ARN tự sao chép có thể được đóng gói hoặc bao bọc trong các phân tử cation, chẳng hạn như polyamidoamin, polylysin tua, polyetylen irinin hoặc polypropylen h-nine, polylysin, chitosan, giọt tụ ADN-gelatin hoặc DEAE dextran, dendrime, hoặc polyethylenimine (PEI).

Theo một số phương án, các hạt lipid có thể bao gồm chất liên hợp lipid. Lipid liên hợp rất hữu ích ở chỗ nó ngăn chặn sự kết tụ của các hạt. Lipid liên hợp thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất liên hợp PEG-lipid, chất liên hợp cation-polyme-lipid và hỗn hợp của chúng.

PEG là polyme mạch thẳng, tan trong nước có các đơn vị lặp lại etylen PEG với hai nhóm hydroxyl ở đầu tận cùng. PEG được phân loại theo khối lượng phân tử của chúng; và bao gồm các chất sau: monometoxypolyetylen glycol (MePEG-OH), monometoxypolyetylen glycol-sucinat (MePEG-S), monometoxypolyetylen glycol-succinimidyl sucinat (MePEG-S-NHS), monometoxypolyetylen glycol-amin (MePEG-S), monometoxypolyetylen glycol-succinimidyl succinat (MePEG-S-NHS), monometoxypolyetylen glycol-amin (MePEG-NH₂), monometoxy (MePEG-TRES), monometoxypolyetylen glycol-imida- zoyl-cacbonyl (MePEG-IM), cũng như các hợp chất tương tự có chứa nhóm hydroxyl ở đầu tận cùng thay vì nhóm metoxy ở đầu tận cùng (ví dụ, HO-PEG-S, HO-PEG-S -NHS, HO- PEG-NH₂).

Gốc PEG của liên hợp PEG-lipid được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm khối lượng phân tử trung bình nằm trong khoảng từ 550 dalton đến 10.000 dalton. Ví dụ về PEG-lipid bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PEG được kết hợp với dialkyloxypropyl (PEG-DAA), PEG được kết hợp với diaxylglyxerol (PEG-DAG), PEG được kết hợp với phospholipid như phosphatidyletanolamin (PEG-PE), PEG được kết hợp với ceramit, PEG được kết hợp với cholesterol hoặc dẫn xuất của chúng, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, lipid liên hợp PEG là DMG-PEG-2000.

Các phân tử ARN tự sao chép cũng có thể bào chế thành dạng hạt bao gồm các lipid không cation. Các chất béo không cation thích hợp bao gồm, ví dụ, chất béo trung tính không tích điện, lipid anion hoặc ion lưỡng tính có khả năng tạo ra phức hợp ổn định. Ví dụ không giới hạn về lipid không cation bao gồm phospholipid như lecithin,

Các ví dụ bổ sung về lipid không cation bao gồm sterol như cholesterol và các dẫn xuất của chúng. Các ví dụ không giới hạn về các dẫn xuất cholesterol bao gồm các chất tương tự phân cực như 5 α -cholestanol, 5 α -coprostanol, cholesteryl-(2'-hydroxy)-etyl ete, cholesteryl-(4'-hydroxy)-butyl ete, và 6-ketcholestanol; các chất tương tự không phân cực như 5 α -cholestan, cholestenon, 5 α -cholestanon, 5 α -cholestanon, và cholesteryl decanoat; và hỗn hợp của chúng. Theo các phương án được ưu tiên, dẫn xuất cholesterol là chất tương tự phân cực như cholesteryl-(4'-hydroxy)-butyl ete. Theo một số phương án, polynucleotit là DSPC. Theo một số phương án, lipid không cation có trong các hạt lipid bao gồm hoặc chỉ bao gồm hỗn hợp của một hoặc nhiều photpholipid và cholesterol hoặc dẫn xuất của chúng. Theo một số phương án, trong đó các hạt lipid chứa hỗn hợp của phospholipid và cholesterol hoặc dẫn xuất của cholesterol, hỗn hợp này có thể chứa tới 40% mol, 45% mol, 50% mol, 55% mol, hoặc 60% mol trong tổng số lipid có mặt trong hạt.

201

Theo một số phương án, lipid cation, lipid ion lưỡng tính, cholesterol và lipid liên hợp được kết hợp theo tỷ lệ mol tương ứng là 50:7:40:3 trong hạt nano lipid

Theo một số phương án, công thức LNP được mô tả trong bản mô tả này có thể bao gồm thêm phân tử tăng cường tính thấm.

Theo một số phương án, công thức hạt nano có thể là hạt nano carbohydrat bao gồm chất mang cacbohydrat và phân tử ARN tự sao chép. Như là ví dụ không giới hạn, chất mang carbohydrat có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phytoglycogen được biến tính bằng anhydrit hoặc nguyên liệu loại glycogen, phytoglycogen octenyl succinat, phytoglycogen beta-dextrin và phytoglycogen beta-dextrin được biến tính bằng anhydrit.

Bộ kit

Sáng chế cũng đề xuất bộ kit bao gồm một hoặc nhiều chế phẩm, một hoặc nhiều polynucleotit, một hoặc nhiều polypeptit hoặc một hoặc nhiều vector theo sáng chế. Sáng chế cũng đề xuất bộ kit bao gồm một hoặc nhiều virus tái tổ hợp theo sáng chế. Bộ kit có thể được dùng để hỗ trợ việc thực hiện các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, bộ kit còn bao gồm thêm chất phản ứng để hỗ trợ đưa vaccine theo sáng chế vào tế bào, chẳng hạn như chế phẩm dựa trên lipid hoặc vật liệu đóng gói virus.

Theo một số phương án, bộ kit bao gồm một hoặc nhiều vector Ad26 chứa polynucleotit bất kỳ theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm một hoặc nhiều vector MVA chứa polynucleotit bất kỳ theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm một hoặc nhiều vector GAd20 chứa polynucleotit bất kỳ theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm một hoặc nhiều phân tử ARN tự sao chép chứa polynucleotit bất kỳ theo sáng chế.

Theo một số phương án, bộ kit bao gồm vector Ad26 theo sáng chế và vector MVA theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm vector GAd20 theo sáng chế và vector MVA theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm vector Ad26 theo sáng chế và vector GAd20 theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm phân tử ARN tự sao chép theo sáng chế và vector GAd20 theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm phân tử ARN tự sao chép theo sáng chế và vector MVA theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm phân tử ARN tự sao chép theo sáng chế và

vector Ad26 theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm một hoặc nhiều polynucleotit theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế. Theo một số phương án, bộ kit bao gồm một hoặc nhiều tế bào theo sáng chế.

Theo một số phương án, bộ kit bao gồm:

vắcxin thứ nhất chứa virus tái tổ hợp có nguồn gốc từ Ad26, GAd20, hoặc MVA, hoặc phân tử ARN tự sao chép chứa polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại, trong đó polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 và 405 và các mảnh của nó; và

vắcxin thứ hai chứa virus tái tổ hợp có nguồn gốc từ Ad26, Gad20, hoặc MVA, hoặc phân tử ARN tự sao chép chứa polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại, trong đó polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325,

327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 và 405 và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, bộ kit bao gồm:

vắcxin thứ nhất chứa virut tái tổ hợp có nguồn gốc từ Ad26, GAd20, hoặc MVA hoặc phân tử ARN tự sao chép chứa polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại, trong đó polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 và 375, và các mảnh của nó; và

vắcxin thứ hai chứa vi rút tái tổ hợp có nguồn gốc từ Ad26, Gad20, hoặc MVA, hoặc phân tử ARN tự sao chép chứa polynucleotit khác loại mã hóa polypeptit khác loại, trong đó polypeptit khác loại bao gồm hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, và 375, và các mảnh của nó.

Các phân tử khác

Phức hợp tân kháng nguyên/HLA ung thư buồng trứng

Sáng chế cũng đề xuất phức hợp protein bao gồm tân kháng nguyên và HLA ung thư buồng trứng. Sáng chế cũng đề xuất phức hợp protein bao gồm mảnh của tân kháng nguyên và HLA ung thư buồng trứng. Sáng chế cũng đề xuất phức hợp protein bao gồm biến thể của tân kháng nguyên và HLA ung thư buồng trứng. Sáng chế cũng đề xuất phức hợp protein bao gồm biến thể của mảnh trong tân kháng nguyên và HLA ung thư buồng trứng.

Theo một số phương án, tân kháng nguyên ung thư buồng trứng bao gồm trình tự polypeptit được chọn từ nhóm có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 và 405 và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, HLA là HLA loại I. Theo một số phương án, HLA là HLA loại II. Theo một số phương án, HLA là HLA-A. Theo một số phương án, HLA là HLA-B. Theo một số phương án, HLA là HLA-C. Theo một số phương án, HLA là HLA-DP. Theo một số phương án, HLA là HLA-DQ. Theo một số phương án, HLA là HLA-DR. Theo một số phương án, HLA là HLA-A*01:01, A*02:01, A*03:01, A*24:02, B*07:02 hoặc B*08:01. Theo một số phương án, phức hợp protein được liên hợp với chất phát hiện hoặc chất gây độc tế bào.

Phức hợp của tân kháng nguyên và HLA ung thư buồng trứng có thể được sử dụng để, ví dụ như phân lập tế bào T cùng gốc *trong ống nghiệm* hoặc *trong cơ thể sống*. Phức hợp của tân kháng nguyên và HLA ung thư buồng trứng cũng có thể được tiếp hợp với nhãn có thể phát hiện và được sử dụng làm chất phát hiện để phát hiện, hình dung hoặc phân lập tế bào T hoặc TCR cùng gốc biểu hiện TCR cùng gốc. Phức hợp của tân kháng nguyên và HLA ung thư buồng trứng cũng có thể được tiếp hợp với chất gây độc tế bào và được sử dụng để làm cạn kiệt hoặc giảm số lượng tế bào biểu hiện TCR cùng gốc. Phức hợp có thể ở cấu hình tự nhiên của nó hoặc tân kháng nguyên và/hoặc HLA ung thư buồng trứng có thể được kiến tạo.

Các khái niệm kỹ thuật bao gồm sự ghép cặp cộng hóa trị của peptit với HLA, ví dụ bằng cách sử dụng cầu nối cộng hóa trị có thể phân chia được. Phức hợp tân kháng nguyên và HLA ung thư buồng trứng có thể là monome hoặc đa phân. Phức hợp tân

kháng nguyên và HLA ung thư buồng trứng có thể được ghép nối với độc tố hoặc chất phát hiện. Các khái niệm kỹ thuật khác nhau bao gồm việc biểu hiện phức hợp ở dạng chuỗi tân kháng nguyên $\beta 2-\alpha 2-\alpha 1-\beta 1$ ung thư buồng trứng hoặc chuỗi tân kháng nguyên- β ung thư buồng trứng, *ví dụ như* ở dạng phức hợp hòa tan. Liên kết dài ít nhất 15 axit amin có thể được sử dụng giữa tân kháng nguyên và HLA ung thư buồng trứng. Ngoài ra, phức hợp này có thể được biểu hiện ở dạng chuỗi đơn tân kháng nguyên ung thư buồng trứng ghép cộng hóa trị $\beta 1-\alpha 1$. Phức hợp tân kháng nguyên/HLA ung thư buồng trứng cũng có thể được biểu hiện ở dạng chuỗi HLA $\alpha\beta$ có chiều dài đầy đủ mà tân kháng nguyên buồng trứng được ghép cộng hóa trị với đầu N của chuỗi α hoặc tân kháng nguyên ung thư buồng trứng được liên kết với chuỗi $\alpha\beta$ thông qua tương tác không cộng hóa trị. Nhiều định dạng biểu hiện khác nhau được bộc lộ trong US5976551, US5734023, US5820866, US7141656B2, US6270772B1 và US7074905B2. Ngoài ra, HLA có thể được biểu hiện ở dạng cấu trúc đơn chuỗi bị đột biến ở chuỗi $\alpha 1$ hoặc được ổn định thông qua liên kết disulfua thông qua miền $\alpha 2$ và $\beta 2$ như được mô tả trong US8377447B2 và US8828379B2. Tân kháng nguyên ung thư buồng trứng hoặc mảnh của nó có thể được ghép với HLA thông qua cầu nối phân chia nhạy sáng hoặc nhạy periodat như được mô tả trong US9079941B2. Phức hợp tân kháng nguyên/HLA ung thư buồng trứng có thể được kiến tạo thành định dạng đa phân. Định dạng đa phân có thể được tạo ra bằng cách hợp nhất mạch bên phản ứng với đầu C của chuỗi HLA α hoặc β để tạo điều kiện hình thành liên kết ngang của hai hoặc nhiều phức hợp tân kháng nguyên/HLA ung thư buồng trứng, như được mô tả trong US7074904B2. Ngoài ra, trình tự nhận dạng biotin hóa BirA có thể được hợp nhất với đầu C của chuỗi HLA α hoặc β mà sau đó được biotin hóa và đa phân được tạo thành bằng cách liên kết với avidin/streptavidin như được mô tả trong US563536. Phức hợp tân kháng nguyên/HLA ung thư buồng trứng đa phân có thể được tạo bằng cách sử dụng dung hợp Fc, ghép các phức hợp tân kháng nguyên/HLA ung thư buồng trứng trong chất mang dextran, tạo oligome thông qua miền dây xoắn bằng cách dùng peptit biotin hóa bổ sung hoặc tiếp hợp các phức hợp tân kháng nguyên/HLA ung thư buồng trứng vào hạt nano hoặc chất mang chelat như được mô tả trong US6197302B1, US6268411B1, US20150329617A1, EP1670823B1, EP1882700B1, EP2061807B1, US20120093934A1, US20130289253A1, US20170095544A1, US20170003288A1 và WO2017015064A1.

Sáng chế cũng đề xuất phức hợp protein bao gồm kháng nguyên bạch cầu ở người (HLA) và polypeptit theo sáng chế có chứa trình tự axit amin có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, hoặc mảnh của nó.

Theo một số phương án, HLA có thể bao gồm loại I hoặc loại II.

Theo một số phương án, HLA có thể bao gồm HLA-A, HLA-B hoặc HLA-C.

Theo một số phương án, HLA có thể bao gồm HLA-DP, HLA-DQ hoặc HLA-DR.

Theo một số phương án, HLA có thể bao gồm alen loại I HLA-A*01:01, A*02:01, A*03:01, A*24:02, B*07:02 hoặc B*08:01.

Phân tử protein

Sáng chế cũng đề xuất phân tử protein được phân lập liên kết đặc hiệu với polypeptit theo sáng chế hoặc phức hợp của HLA và polypeptit.

Theo một số phương án, phân tử protein là kháng thể, khung thay thế, thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR) hoặc thụ thể tế bào T (TCR).

Theo một số phương án, phân tử protein là mảnh gắn kháng nguyên của kháng thể.

Theo một số phương án, phân tử protein là phân tử đa hiệu. Theo một số phương án, phân tử protein là phân tử đặc hiệu đôi. Theo một số phương án, phân tử protein là phân tử đặc hiệu ba. Theo một số phương án, phân tử đa hiệu liên kết với hai hoặc nhiều tân kháng nguyên buồng trứng khác biệt. Theo một số phương án, phân tử đa hiệu liên kết với tân kháng nguyên buồng trứng và phức hợp thụ thể tế bào T (TCR). Theo một

số phương án, phân tử đa hiệu liên kết với hai hoặc nhiều tân kháng nguyên buồng trứng khác biệt và phức hợp thụ thể tế bào T (TCR).

Theo một số phương án, phân tử protein là kháng thể.

Theo một số phương án, phân tử protein là kháng thể đa hiệu. Theo một số phương án, phân tử protein là kháng thể đặc hiệu đôi. Theo một số phương án, phân tử protein là kháng thể đặc hiệu ba. Theo một số phương án, phân tử protein là phân tử chuyển hướng tế bào T.

Trong trường hợp tân kháng nguyên buồng trứng theo sáng chế là một phần của miền ngoại bào của protein thì tân kháng nguyên buồng trứng có thể được dùng làm kháng nguyên liên kết khối u để tuyển chọn tế bào T vào khối u hoặc nhắm đích CAR-T và các liệu pháp tế bào khác đến khối u sử dụng miền liên kết kháng nguyên liên kết chọn lọc với tân kháng nguyên buồng trứng trên tế bào khối u.

Trong trường hợp mà tân kháng nguyên buồng trứng là một phần của miền nội bào, các miền liên kết kháng nguyên có khả năng được đưa vào ngăn nội bào được tiếp hợp với chất gây độc tế bào hoặc thuốc điều trị có thể được sử dụng làm phương pháp điều trị. Ngoài ra, tế bào được kiến tạo để biểu hiện TCR cùng gốc liên kết với phức hợp tân kháng nguyên/HLA buồng trứng có thể được sử dụng làm phương pháp điều trị.

Theo một số phương án, phân tử protein là khung thay thế.

Theo một số phương án, phân tử protein là thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR).

Theo một số phương án, phân tử protein là thụ thể tế bào T (TCR).

Sự liên kết phân tử protein với tân kháng nguyên buồng trứng hoặc phức hợp tân kháng nguyên/HLA buồng trứng theo sáng chế có thể được xác định qua thực nghiệm bằng bất kỳ phương pháp phù hợp nào. Các phương pháp này có thể sử dụng các thiết bị đo ProteOn XPR36, Biacore 3000 hay KinExA, ELISA hoặc các xét nghiệm cạnh tranh liên kết đã được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Liên kết đo được có thể thay đổi nếu được đo trong các điều kiện khác nhau (ví dụ, nồng độ mol, độ pH). Do đó, các số đo ái lực và các thông số liên kết khác (ví dụ K_D , K_{on} , K_{off}) thường là được đo trong các điều kiện tiêu chuẩn và dung dịch đệm tiêu chuẩn, như dung dịch đệm được mô tả trong tài liệu này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu được rằng sai số nội tại đối với các số đo ái lực, ví dụ, sử dụng Biacore 3000 hoặc ProteOn (được đo theo độ lệch tiêu chuẩn, SD), thông thường

có thể nằm trong khoảng từ 5-33% đối với các số đo nằm trong giới hạn phát hiện thông thường. “Không đáng kể” chỉ liên kết ít hơn 100 lần khi so sánh với liên kết đã đo lường của phân tử protein với tân kháng nguyên buồng trứng theo sáng chế. Phân tử protein theo sáng chế có thể có thêm đặc trưng đối với hoạt tính và chức của chúng bằng các phương pháp đã biết và những phương pháp được mô tả trong tài liệu này, chẳng hạn như khả năng tiêu diệt tế bào của phân tử protein biểu hiện tân kháng nguyên buồng trứng hoặc phức hợp tân kháng nguyên/HLA buồng trứng.

Kháng thể và miễn liên kết kháng nguyên

Kháng thể và miễn liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với tân kháng nguyên buồng trứng hoặc phức hợp tân kháng nguyên/HLA buồng trứng có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết. Những kháng thể này có thể bao gồm các phân tử globulin miễn dịch thuộc bất kỳ loại nào (ví dụ: IgG, IgE, IgM, IgD, IgA và IgY), lớp (ví dụ: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 và IgA2) hoặc lớp phụ.

Ví dụ, có thể sử dụng phương pháp tế bào lai của Kohler và Milstein, *Nature* 256:495, 1975 để tạo các kháng thể đơn dòng. Trong phương pháp tế bào lai, chuột nhắt hoặc động vật chủ khác như chuột hamster, chuột cống hoặc khỉ, được tạo miễn dịch bằng một hoặc nhiều tân kháng nguyên buồng trứng hoặc phức hợp tân kháng nguyên/HLA buồng trứng, sau đó là dung hợp tế bào lá lách từ động vật được tạo miễn dịch bằng tế bào u tủy, sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn để tạo thành tế bào lai (Gooding, Kháng thể đơn dòng: Principles and Practice, pp.59-103 (Academic Press, 1986)). Cụm khuẩn phát sinh từ các tế bào lai bất tử đơn được sàng lọc để tạo kháng thể có các đặc tính mong muốn, chẳng hạn như tính đặc hiệu của liên kết và ái lực đối với tân kháng nguyên buồng trứng theo sáng chế.

Các động vật chủ khác nhau có thể được sử dụng để tạo kháng thể. Ví dụ, có thể sử dụng chuột nhắt Balb/c, chuột cống hoặc gà để tạo kháng thể chứa cặp VH/VL, và llama và alpaca có thể được dùng để tạo kháng thể chỉ chuỗi nặng (VHH) bằng quy trình tạo miễn dịch tiêu chuẩn. Kháng thể tạo trong động vật không phải người có thể được nhân hóa bằng nhiều công nghệ khác nhau để tạo nhiều trình tự giống người hơn.

Các kỹ thuật nhân hóa ví dụ bao gồm việc chọn khung chất nhận ở người đã được biết đến và bao gồm kỹ thuật ghép CDR (bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,225,539), kỹ thuật ghép SDR (bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,818,749), tái tạo bề mặt (Padlan, (1991) *Mol*

Immunol 28:489-499), tái tạo bề mặt bằng đơn phân xác định tính đặc hiệu (công bố đơn đăng ký sáng chế Hoa Kỳ số 2010/0261620), mô phỏng khung của người (bằng sáng chế Hoa Kỳ số 8,748,356) hoặc siêu nhân hóa (bằng sáng chế Hoa Kỳ số 7,709, 226). Theo các phương pháp này, CDR của kháng thể mẹ được chuyển vào khung ở người có thể được chọn dựa trên tính tương đồng tổng thể của chúng đối với khung mẹ, dựa trên tính đồng dạng theo chiều dài CDR, hoặc tính đồng nhất cấu trúc hợp chuẩn hoặc sự kết hợp của chúng.

Các kháng thể nhân hóa có thể được tối ưu hóa hơn nữa để cải thiện tính chọn lọc hoặc ái lực đối với kháng nguyên mong muốn bằng cách hợp nhất các gốc hỗ trợ khung thay đổi để bảo toàn ái lực liên kết (đột biến ngược) bằng các kỹ thuật như các kỹ thuật được mô tả trong các công bố đơn sáng chế quốc tế số WO1090/007861 và WO1992/22653, hoặc bằng cách đưa biến đổi vào CDR bất kỳ để, ví dụ, cải thiện ái lực của kháng thể.

Có thể sử dụng động vật biến đổi gen, chẳng hạn như chuột nhắt hoặc chuột cống mang lôcut globulin miễn dịch (Ig) người trong bộ gen của chúng để tạo kháng thể người kháng lại tân kháng nguyên buồng trứng hoặc phức hợp tân kháng nguyên/HLA buồng trứng, và được trình bày trong, ví dụ, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,150,584, Bằng sáng chế quốc tế WO99/45962, các công bố đơn sáng chế quốc tế Số công bố WO2002/066630, WO2002/43478, WO2002/043478 và WO1990/04036, Lonberg và cộng sự (1994) *Nature (Tự nhiên)* 368:856-9; Green và cộng sự (1994), *Nature Genet. (Di truyền học tự nhiên)* 7:13-21; Green & Jakobovits (1998) *Exp. Med.* 188:483-95; Lonberg và Huszar (1995) *Int Rev Immunol (Tập chí miễn dịch học quốc tế)* 13:65-93; Bruggemann và cộng sự, (1991) *Eur J Immunol (Tập chí miễn dịch học châu Âu)*, 21:1323-1326; Fishwild và cộng sự, (1996) *Nat Biotechnol* 14:845-851; Mendez và cộng sự, (1997) *Nat Genet (Di truyền học tự nhiên)* 15:146-156; Green (1999), *J Immunol Methods (Tập chí Phương pháp miễn dịch học)*, 231:11-23; Yang và cộng sự, (1999) *Cancer Res (Nghiên cứu bệnh ung thư)* 59:1236-1243; Bruggemann và Taussig (1997) *Curr Opin Biotechnol (Quan niệm hiện nay về công nghệ sinh học)* 8:455-458; Lô-cut globulin miễn dịch nội sinh trong động vật này có thể bị phá vỡ hoặc bị loại bỏ, và ít nhất một phần hoặc toàn bộ lô-cut globulin miễn dịch của người có thể được đưa vào bộ gen động vật sử dụng kỹ thuật tái tổ hợp tương đồng hoặc không tương đồng, sử dụng nhiễm sắc thể chuyển đoạn, hoặc sử dụng gen nhỏ. Các công ty như Regeneron

(http://_www_regeneration_com), Harbour Antibodies (http://_www_harbourantibodies_com), Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) (http://_www_omtinc_net), KyMab (http://_www_kymab_com), Trianni (http://_www.trianni_com) và Ablexis (http://_www_ablexis_com) có thể cam kết cung cấp kháng thể người được định hướng kháng lại kháng nguyên chọn lọc sử dụng công nghệ như mô tả ở phần trên.

Có thể chọn kháng thể người từ thư viện biểu hiện trên thực khuẩn, trong đó thực khuẩn được kiến tạo để biểu hiện globulin miễn dịch người hoặc các phần của chúng như Fab, kháng thể đơn chuỗi (scFv), kháng thể miền hoặc vùng biến đổi kháng thể tạo cặp hoặc không tạo cặp (Knappik và cộng sự, (2000) *J Mol Biol (Tập chí sinh học phân tử)* 296:57-86; Krebs và cộng sự, (2001) *J Immunol Meth (Tập chí Phương pháp miễn dịch học)* 254:67-84; Vaughan và cộng sự, (1996) *Nature Biotechnology* 14:309-314; Sheets và cộng sự (1998), *PITAS (HOA KỲ)* 95:6157-6162; Hoogenboom và Winter, (1991) *J Mol Biol (Tập chí sinh học phân tử)* 227:381; Marks và cộng sự, (1991) *J Mol Biol (Tập chí sinh học phân tử)* 222:581). Theo sáng chế, kháng thể có thể được phân lập, ví dụ như từ thư viện biểu hiện trên thực khuẩn biểu hiện vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể là polypeptit khác loại với protein vỏ pIX của thực khuẩn như được mô tả trong Shi và cộng sự, (2010) *J Mol Biol (Tập chí sinh học phân tử)* 397:385-96 và Bằng sáng chế quốc tế số WO09/085462). Các thư viện có thể được sàng lọc về sự liên kết thực khuẩn với tân kháng nguyên buồng trứng hoặc phức hợp tân kháng nguyên/HLA buồng trứng và các dòng tế bào dương tính thu được có thể được đặc trưng hóa hơn, Fab phân lập từ dung dịch thủy phân dòng tế bào và được biểu hiện là IgG có chiều dài đầy đủ. Phương pháp biểu hiện trên thực khuẩn này để phân lập kháng thể người được mô tả, ví dụ trong các bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,223,409, 5,403,484, 5,571,698, 5,427,908, 5, 580,717, 5,969,108, 6,172,197, 5,885,793; 6,521,404; 6,544,731; 6,555,313; 6,582,915 và 6,593,081. Kháng thể có thể được kiểm tra thêm về khả năng liên kết của chúng với phức hợp HLA/neoantigen hoặc chỉ với neoantigen.

Việc điều chế kháng nguyên sinh miễn dịch và tạo kháng thể đơn dòng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng kỹ thuật thích hợp bất kỳ, chẳng hạn như sản xuất protein tái tổ hợp hoặc bằng cách tổng hợp hóa học các peptit. Có thể cho động vật sử dụng kháng nguyên gây miễn dịch dưới dạng protein tinh chế, hoặc hỗn hợp protein bao gồm

toàn bộ tế bào hoặc phân chiết mô hoặc tế bào, hoặc kháng nguyên có thể được tạo *de novo* (mới) trong cơ thể động vật từ các axit nucleic mã hóa kháng nguyên nói trên hoặc một phần của nó.

Miền liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với phức hợp tân kháng nguyên buồng trứng hoặc tân kháng nguyên/HLA buồng trứng cũng có thể có nguồn gốc từ các kháng thể được mô tả trong tài liệu này. Miền liên kết kháng nguyên bao gồm kháng thể đơn chuỗi, mảnh Fab, mảnh Fv, mảnh Fv đơn chuỗi (scFv), miền VHH, VH, VL, giàn giáo thay thế (ví dụ: miền liên kết kháng nguyên không phải kháng thể), mảnh kháng thể hóa trị hai như mảnh (Fab)₂', các mảnh F(ab'), Fvs liên kết disulfua (sdFv), các intrabody, minibody, diabody, triabody và decabody.

Kháng thể đặc hiệu đôi và đa hiệu liên kết đặc hiệu với phức hợp tân kháng nguyên buồng trứng hoặc tân kháng nguyên/HLA buồng trứng, và kháng nguyên thứ hai có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết. Kháng nguyên thứ hai có thể là phức hợp thụ thể tế bào T (phức hợp TCR). Kháng nguyên thứ hai có thể là CD3 trong phức hợp TCR. Kháng thể đặc hiệu đôi và đa hiệu liên kết đặc hiệu với phức hợp tân kháng nguyên buồng trứng hoặc tân kháng nguyên/HLA buồng trứng theo sáng chế, và kháng nguyên thứ hai có thể được kiến tạo thành định dạng đa trị bất kỳ bằng cách dùng định dạng miền liên kết kháng nguyên bất kỳ đã biết liên kết đặc hiệu với phức hợp tân kháng nguyên buồng trứng hoặc tân kháng nguyên/HLA buồng trứng và kháng nguyên thứ hai. Miền liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với phức hợp tân kháng nguyên buồng trứng hoặc tân kháng nguyên/HLA buồng trứng có thể được tiếp hợp với một hoặc nhiều miền Fc hoặc mảnh của nó, hoặc tiếp hợp tùy ý với các giàn giáo khác, chẳng hạn như các phần kéo dài thời gian bán thải bao gồm albumin, PEG hoặc transferrin.

Kháng thể đa hiệu liên kết đặc hiệu với hai hoặc nhiều tân kháng nguyên buồng trứng có thể đem đến lợi ích về cải thiện tính đặc hiệu trong việc nhắm đích tế bào khối u biểu hiện tân kháng nguyên buồng trứng.

Miền liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với phức hợp tân kháng nguyên buồng trứng hoặc tân kháng nguyên/HLA buồng trứng có thể được kiến tạo thành kháng thể đa hiệu có chiều dài đầy đủ được tạo ra bằng cách trao đổi nhánh Fab, trong đó các thay thế được đưa vào hai kháng thể lưỡng trị đơn đặc hiệu trong miền CH3 của vùng hằng định Ig thúc đẩy trao đổi nhánh Fab *trong ống nghiệm*. Trong các phương pháp, hai kháng thể lưỡng trị đơn đặc hiệu được kiến tạo để có một số thay thế nhất định tại

miền CH3 làm tăng cường tính bền dị dime; các kháng thể được ủ cùng nhau trong các điều kiện khử đủ để cho phép các xystein trong vùng bản lề trải qua quá trình isome hóa liên kết disulfua; từ đó tạo ra kháng thể đặc hiệu kép bằng cách trao đổi nhánh Fab. Các điều kiện ủ nuôi cấy có thể được khôi phục lại tình trạng không khử. Các chất khử ví dụ có thể được sử dụng là 2-mercaptoethylamin (2-MEA), dithiothreitol (DTT), dithioerythritol (DTE), glutathion, tris (2-carboxyetyl) phosphin (TCEP), L-cystein và beta-mercaptoethanol, tốt hơn là chất khử được chọn từ nhóm bao gồm: 2-mercaptoethylamin, dithiothreitol và tris(2-carboxyetyl)phosphin. Ví dụ, có thể ủ trong ít nhất 90 phút trong nhiệt độ ít nhất là 20°C với sự có mặt của ít nhất là 25 mM 2-MEA hoặc với sự có mặt của ít nhất là 0,5 mM dithiothreitol với độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 8, ví dụ với độ pH bằng 7,0 hoặc độ pH bằng 7,4 có thể được sử dụng.

Đột biến CH3 có thể được sử dụng bao gồm các công nghệ như đột biến Knob-in-Hole (Genentech), đột biến phân tử có thể ghép tĩnh điện (Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), kháng thể Strand Exchange Engineered Domain (Miền kiến tạo trao đổi sợi - SEEDbody) (EMD Serono), đột biến Duobody® (Genmab) và các đột biến bất đối xứng khác (ví dụ: Zymeworks).

Đột biến đầu núm-trong-lỗ (Knob-in-Hole) được bộc lộ, ví dụ như trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO1996/027011 và bao gồm các đột biến trên mặt trung gian của vùng CH3, trong đó axit amin có mạch bên nhỏ (lỗ) được đưa vào vùng CH3 thứ nhất và axit amin có mạch bên lớn (đầu núm) được đưa vào vùng CH3 thứ hai, dẫn đến tương tác ưu tiên giữa vùng CH3 thứ nhất và vùng CH3 thứ hai. Đột biến vùng CH3 ví dụ tạo thành đầu núm và lỗ là T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S và T366W/T366S_L368A_Y407V.

Sự hình thành heterodime chuỗi nặng có thể được thúc đẩy bằng các tương tác tĩnh điện bằng cách thay thế gốc tích điện dương trên vùng CH3 thứ nhất và gốc tích điện âm trên vùng CH3 thứ hai như được mô tả trong các đơn xin cấp bằng sáng chế Hoa Kỳ số US2010/0015133, US2009/0182127, US2010/028637 hoặc US2011/0123532.

Các đột biến bất đối xứng khác có thể được sử dụng để thúc đẩy quá trình heterodime hóa chuỗi nặng là L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F,

Y407A/T366A_K409F, hoặc
T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W như được mô tả trong
đơn xin cấp bằng sáng chế Hoa Kỳ US2012/0149876 hoặc US2013/0195849
(Zymeworks).

Đột biến SEEDbody liên quan đến việc thay thế gốc IgG chọn lọc bằng gốc IgA
để thúc đẩy quá trình heterodimer hóa chuỗi nặng như được mô tả trong đơn xin cấp bằng
sáng chế Hoa Kỳ số US20070287170.

Các đột biến ví dụ khác có thể được dùng là R409D_K370E/D399K_E357K,
S354C_T366W/Y349C_ T366S_L368A_Y407V,
Y349C_T366W/S354C_T366S_L368A_Y407V, T366K/L351D, L351K/Y349E,
L351K/Y349D, L351K/L368E, L351Y_Y407A/T366A_K409F,
L351Y_Y407A/T366V_K409F, K392D/D399K, K392D/ E356K,
K253E_D282K_K322D/D239K_E240K_K292D, K392D_K409D/D356K_D399K
như được mô tả trong WO2007/147901, WO 2011/143545, WO2013157954,
WO2013096291 và US2018/0118849.

Đột biến Duobody® (Genmab) được đề xuất, ví dụ như trong US9150663 và
US2014/0303356 và bao gồm các đột biến F405L/K409R, kiểu đại/F405L_R409K,
T350I_K370T_F405L/K409R, K370W/K409R, D399AFGHILMNRSTVWY/K409R,
T366ADEFHILMQVY/K409R, L368ADEFHILNRSTVQ/K409AGRH,
D399FHKRQ/K409AGRH, F405IKLSTVW/K409AGRH và Y407LWQ/K409AGRH.

Cấu trúc đặc hiệu đôi hoặc đa hiệu bổ sung vào miền liên kết kháng nguyên mà
liên kết đặc hiệu với phức hợp tân kháng nguyên buồng trứng hoặc tân kháng
nguyên/HLA buồng trứng có thể được hợp nhất bao gồm Globulin miễn dịch của miền
biến đổi kép (DVD) (Bằng sáng chế quốc tế số WO2009/134776; DVD là các kháng thể
có chiều dài đầy đủ bao gồm chuỗi nặng có cấu trúc VH1-cầu nối-VH2-CH và chuỗi
nhẹ có cấu trúc VL1-cầu nối-VL2-CL; cầu nối là tùy chọn, các cấu trúc bao gồm các
miền dime hóa khác nhau để kết nối hai nhánh kháng thể có tính đặc hiệu khác nhau,
chẳng hạn như cấu trúc khóa kéo leucin hoặc miền dime hóa collagen (công bố đơn sáng
chế quốc tế số WO2012/022811, bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,932,448; bằng sáng chế
Hoa Kỳ số 6,833,441), hai hoặc nhiều kháng vùng (dAb) được liên hợp với nhau, kháng
thể đặc hiệu kép tái tổ hợp (diabody), kháng thể chỉ có chuỗi nặng như kháng thể họ lạc
 đà và kháng thể họ lạc đà được thiết kế hướng đích kép (DT)-Ig (GSK/Domantis), kháng

thể hai trong một (Two-in-one Antibody) (Genentech), kháng thể đơn dòng liên kết ngang (Cross-linked Mabs) (Trung tâm ung thư Karmanos), mAb2 (F-Star) và CovX-body (CovX/Pfizer), đặc hiệu đôi giống IgG (IgG-like Bispecific) (InnClone/Eli Lilly), Ts2Ab (MedImmune/AZ) và BsAb (Zymogenetics), HERCULES (Biogen Idec) và TvAb (Roche), dung hợp ScFv/Fc (Academic Institution), SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion, Zymogenetics/BMS), công nghệ tái hướng đích ái lực kép (Dual Affinity Retargeting Technology) (Fc-DART) (MacroGenics) và Dual(ScFv)₂-Fab (Trung tâm nghiên cứu quốc gia về y học kháng thể--Trung Quốc), tác động kép hoặc Bis-Fab (Genentech), Dock-and-Lock (DNL) (ImmunoMedics), đặc hiệu kép thể lưỡng trị (Bivalent Bispecific) (Biotechnol) và Fab-Fv (UCB-Celltech). Các kháng thể gốc scFv, kháng thể đặc hiệu kép tái tổ hợp (diabody) và kháng thể vùng bao gồm nhưng không giới hạn ở thành phần gắn kết tế bào T đặc hiệu kép (Bispecific T Cell Engager-BiTE) (Micromet), cặp kháng thể đặc hiệu kép tái tổ hợp (Tandem Diabody) (Tandab) (Affimed), Công nghệ tái nhắm đích ái lực kép (Dual Affinity Retargeting Technology), kháng thể đặc hiệu kép tái tổ hợp chuỗi đơn (Single-chain Diabody)(Academic), Kháng thể giống TCR (TCR-like Antibodies) (AIT, ReceptorLogics), Dung hợp ScFv albumin huyết thanh người (Human Serum Albumin ScFv Fusion) (Merrimack) và COMBODY (Epigen Biotech), nanobody hướng đích kép (Ablynx), kháng thể vùng chỉ có chuỗi nặng hướng đích kép.

Giàn giáo thay thế

Giàn giáo thay thế (còn được gọi là chất bắt chước kháng thể) liên kết đặc hiệu với phức hợp tân kháng nguyên buồng trứng hoặc tân kháng nguyên/HLA buồng trứng có thể được tạo ra bằng các giàn giáo khác nhau đã biết đến trong ngành và được mô tả trong tài liệu này. Khung thay thế có thể là monobody, được thiết kế để hợp nhất miền fibronectin loại III (Fn3) của fibronectin hoặc tenascin làm khung protein (bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,673,901; bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,348,584) hoặc các miền FN3 tổng hợp như tencon như được mô tả trong bằng sáng chế Hoa Kỳ số 2010/0216708 và bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 2010/0255056. Các khung thay thế bổ sung bao gồm Adnectin™, iMab, Anticalin®, EETI-II/AGRP, miền Kunitz, aptame peptit thioredoxin, Affibody®, DARPin, Affilin, Tetranectin, Fynome và Avime. Khung thay thế là các khung polypeptit chuỗi đơn chứa lõi có cấu trúc cao được liên kết với các miền thay đổi có khả

năng dung nạp cấu hình cao, cho phép chèn, mất đoạn hoặc các thay thế khác trong miền thay đổi. Các thư viện đưa tính đa dạng vào một hoặc nhiều miền thay đổi, và trong một số trường hợp đối với lõi có cấu trúc, có thể được tạo ra bằng các quy trình đã biết và thư viện tạo thành có thể được sàng lọc để liên kết với neoantigen theo sáng chế, và chất kết dính đã xác định có thể được đặc trưng thêm cho tính đặc hiệu của chúng bằng các phương pháp đã biết. Khung thay thế có thể có nguồn gốc từ protein A, cụ thể là miền Z của nó (affibody), ImmeE7 (protein miễn dịch), BPTI/APPI (miền Kunitz), protein liên kết Ras AF-6 (miền PDZ), charybdotoxin (độc tố bọ cạp), CTLA-4, Min-23 (knottin), lipocalin (anticalin), neokarzinostatin, miền fibronectin, miền lặp lại liên ứng ankyrin hoặc thioredoxin (Skerra, A., “AlteARNtative Non-Antibody Scaffolds for Molecular Recognition (Khung không phải kháng thể thay thế để nhận dạng phân tử)” *Curr. Opin. Biotechnol.* 18:295-304 (2005); Hosse và cộng sự, “A New Generation of Protein Display Scaffolds for Molecular Recognition,” *Protein Sci.* 15:14-27 (2006); Nicaise và cộng sự, “Affinity Transfer by CDR Grafting on a Nonimmunoglobulin Scaffold,” *Protein Sci.* 13:1882-1891 (2004); Nygren và Uhlen, “Scaffolds for Engineering Novel Binding Sites in Proteins,” *Curr. Opin. Struc. Biol.* 7:463-469 (1997).

Thụ thể kháng nguyên dạng khảm (CAR)

CAR có thể được tạo ra để liên kết phức hợp tân kháng nguyên buồng trứng hoặc tân kháng nguyên/HLA buồng trứng bằng cách hợp nhất miền liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu phức hợp tân kháng nguyên buồng trứng hoặc tân kháng nguyên/HLA buồng trứng với miền ngoại bào của CAR. CAR là thụ thể được kiến tạo về mặt di truyền. Những thụ thể được thiết kế này có thể dễ dàng được chèn vào và biểu hiện bởi tế bào miễn dịch, bao gồm tế bào T theo các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Với CAR, một thụ thể có thể được lập trình để vừa nhận dạng kháng nguyên đặc hiệu, vừa hoạt hóa tế bào miễn dịch khi liên kết với kháng nguyên đó để tấn công và tiêu diệt tế bào mang kháng nguyên đó. Khi những kháng nguyên này tồn tại trên tế bào khối u, tế bào miễn dịch biểu hiện CAR có thể hướng đích đến và tiêu diệt tế bào khối u.

CAR thường bao gồm miền ngoại bào liên kết kháng nguyên (ví dụ: phức hợp tân kháng nguyên buồng trứng hoặc tân kháng nguyên/HLA buồng trứng), cầu nối tùy chọn,

miền xuyên màng và miền dung dịch bào tương bao gồm miền đồng kích thích và/hoặc miền phát tín hiệu.

Vùng ngoại bào của CAR có thể chứa polypeptit bất kỳ liên kết đặc hiệu với kháng nguyên mong muốn (ví dụ: tân kháng nguyên buồng trứng). Miền ngoại bào có thể bao gồm scFv, một phần của kháng thể hoặc khung thay thế. CAR cũng có thể được thiết kế để liên kết hai hoặc nhiều kháng nguyên mong muốn có thể được bố trí nối đuôi nhau và được tách riêng bằng trình tự cầu nối. Ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể miền, scFv, kháng thể llama VHH hoặc các mảnh kháng thể chỉ có VH khác mà có thể được sắp xếp nối đuôi nhau thông qua cầu nối để cung cấp tính đặc hiệu kép hoặc tính đa hiệu đối với CAR.

Miền xuyên màng của CAR có thể bắt nguồn từ miền xuyên màng của CD8, chuỗi alpha, beta hoặc zeta của thụ thể tế bào T, CD28, CD3 epsilon, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1 BB (CD137), 4-1 BBL, GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHT), SLAMF7, NKp80 (KLRK1), CD160, CD119, IL2R beta, IL2R gamma, IL7R alpha, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD118, LFA-1, ITGB7, TNFR2, ADNM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Xúc giác), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D, và/hoặc NKG2C.

Miền đồng kích thích nội bào của CAR có thể có nguồn gốc từ miền nội bào của một hoặc nhiều phân tử đồng kích thích. Phân tử đồng kích thích là phân tử bề mặt tế bào đã được biết đến khác với thụ thể kháng nguyên hoặc thụ thể Fc cung cấp tín hiệu thứ hai cần thiết để hoạt hóa và thực hiện chức năng hiệu quả của tế bào lympho T khi liên kết với kháng nguyên. Các miền đồng kích thích điển hình có thể được dùng trong CAR là miền nội bào của 4-1BB, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD54 (ICAM), CD83, CD134 (OX40), CD150 (SLAMF1), CD152 (CTLA4), CD223 (LAG3), CD270 (HVEM), CD278 (ICOS), DAP10, LAT, NKD2C SLP76, TRIM, BTLA, GITR, CD226, HVEM và ZAP70.

Miền phát tín hiệu nội bào của CAR có thể bắt nguồn từ các miền phát tín hiệu của, ví dụ như CD3 ζ , CD3 ϵ , CD22, CD79a, CD66d, CD39 DAP10, DAP12, chuỗi gamma I của thụ thể epsilon Fc (FCER1G), FcR β , CD3 δ , CD3 γ , CD5, CD226 hoặc CD79B. “Miền phát tín hiệu nội bào” đề cập đến một phần của polypeptit CAR tham gia truyền thông tin liên kết CAR hiệu quả với kháng nguyên đích vào bên trong tế bào đáp ứng kích thích miễn dịch để thực hiện chức năng của tế bào đáp ứng kích thích, ví dụ như hoạt hóa, sản xuất cytokin, tăng sinh và hoạt tính gây độc tế bào, bao gồm việc phóng thích yếu tố gây độc tế bào đến tế bào đích liên kết với CAR hoặc các đáp ứng tế bào khác được tạo ra sau khi kháng nguyên liên kết với vùng CAR ngoại bào.

Cầu nối tùy chọn của CAR được đặt giữa miền ngoại bào và miền xuyên màng có thể là polypeptit có chiều dài nằm trong khoảng 2 đến 100 axit amin. Cầu nối có thể bao gồm hoặc gồm có các gốc linh động như glycin và serin để các miền protein liên kết có thể tự do di chuyển so với nhau. Các cầu nối dài hơn có thể được sử dụng nếu muốn để đảm bảo rằng hai miền liên kết không gây cản trở cho nhau về mặt không gian. Các cầu nối có thể phân tách hoặc không thể phân tách. Ví dụ về cầu nối có thể phân tách bao gồm cầu nối 2A (ví dụ, T2A), cầu nối giống 2A hoặc tương đương về chức năng của nó và sự kết hợp của chúng. Cầu nối cũng có thể có nguồn từ vùng bản lề hoặc một phần của vùng bản lề này trong globulin miễn dịch bất kỳ. Các ví dụ không giới hạn về cầu nối bao gồm một phần của chuỗi CD8 α ở người, một phần miền ngoại bào của CD28, thụ thể Fc γ R11a, IgG, IgM, IgA, IgD, IgE, bản lề Ig hoặc mảnh chức năng của nó.

Có thể sử dụng CAR điển hình, ví dụ như CAR chứa miền ngoại bào liên kết với tân kháng nguyên buồng trứng theo sáng chế, miền xuyên màng CD8 và miền phát tín hiệu CD3 ζ . Các CAR điển hình khác chứa miền ngoại bào liên kết với tân kháng nguyên buồng trứng theo sáng chế, miền xuyên màng CD8 hoặc CD28, CD28, miền đồng kích thích 41BB hoặc OX40 và miền phát tín hiệu CD3 ζ .

CAR được tạo ra bằng các kỹ thuật sinh học phân tử tiêu chuẩn. Miền ngoại bào liên kết với kháng nguyên mong muốn có thể có nguồn gốc từ kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được tạo ra bằng công nghệ được mô tả trong bản mô tả này.

Thụ thể tế bào T (TCR)

TCR có thể được tạo ra liên kết phức hợp tân kháng nguyên/HLA buồng trứng. TCR có thể được xác định dựa trên tế bào T liên kết với phức hợp tân kháng nguyên/HLA buồng trứng, phân lập tế bào T và giải trình tự TCR được biểu hiện trong tế bào T. TCR đã xác định có thể được xác định từ tế bào T $\alpha\beta$ hoặc tế bào T $\gamma\delta$. TCR đã xác định có thể còn được thiết kế để cải thiện ái lực, độ ổn định, khả năng hòa tan hoặc đặc điểm tương tự khác. TCR có thể được hoàn thiện về ái lực bằng cách sử dụng công nghệ tương tự được sử dụng cho globulin miễn dịch trưởng thành ái lực. TCR có thể được biểu hiện ở dạng TCR hòa tan đã được ổn định xystein, chúng có thể được ổn định bằng cách kiến tạo các đột biến trên bề mặt tương tác α/β , ví dụ G192R trên chuỗi α và R208G trên chuỗi β . TCR cũng có thể được ổn định bằng cách kiến tạo các đơn phân xystein tạo liên kết disulfua vào miền hằng định TCR, bằng cách đưa các đột biến vào lõi kỵ nước, chẳng hạn như ở các vị trí 11, 13, 19, 21, 53, 76, 89, 91 hoặc 94 của chuỗi α , sử dụng hoán đổi miền bao gồm hoán đổi giữa các miền V chuỗi α và β , miền xuyên màng hoặc miền hằng định như được mô tả trong US7329731, US7871817B2, US7569664, US9133264, US9624292, US20120252742A1, US2016/0130319, EP3215164A1, EP3286210A1, WO2017091905A1 hoặc US9884075.

Tế bào biểu hiện CAR hoặc TCR theo sáng chế

Theo sáng chế, tế bào biểu hiện CAR hoặc TCR liên kết đặc hiệu với tân kháng nguyên buồng trứng của phức hợp tân kháng nguyên/HLA buồng trứng là thuộc phạm vi của sáng chế. Sáng chế cũng đề xuất các tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế. Theo một số phương án, các tế bào phân lập được chuyển nạp bằng CAR hoặc TCR theo sáng chế, dẫn đến sự biểu hiện cơ định của CAR hoặc TCR trên bề mặt của tế bào theo sáng chế. Tế bào biểu hiện CAR hoặc TCR theo sáng chế có thể được kiến tạo thêm để biểu hiện một hoặc nhiều phân tử đồng kích thích. Các phân tử đồng kích thích điển hình là CD28, ICOS, LIGHT, GITR, 4-1BB và OX40. Tế bào biểu hiện CAR hoặc TCR theo sáng chế có thể được kiến tạo thêm để tạo ra một hoặc nhiều cytokin hoặc chemokin hoặc chất trung gian tiền viêm, chẳng hạn như TNF α , IFN γ , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17 hoặc IL-21. Tế bào có thể bị bất hoạt lôcut TCR nội sinh và/hoặc lôcut HLA bằng cách sử dụng công nghệ chỉnh sửa gen đã biết. Theo một số phương án, tế bào bao gồm CAR hoặc TCR theo sáng chế là tế bào T, tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK), lympho bào T gây độc tế bào (CTL), tế bào T điều hòa

(Treg), tế bào gốc phôi người, tế bào dòng bạch huyết, tế bào tiền thân tế bào T hoặc tế bào gốc đa năng hoặc tế bào gốc đa năng cảm ứng (iPSC) mà từ đó tế bào bạch huyết có thể được biệt hóa.

Theo một số phương án, tế bào phân lập chứa CAR hoặc TCR theo sáng chế là tế bào T. Tế bào T có thể là tế bào T bất kỳ, chẳng hạn 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. Nếu thu được từ động vật có vú, tế bào T có thể thu được từ bất kỳ nguồn nào, bao gồm tủy xương, máu, hạch bạch huyết, tuyến ức, các mô hoặc chất lỏng khác. Tế bào T cũng có thể được làm giàu hoặc được tinh chế. Tế bào T có thể là tế bào T của người. Tế bào T có thể là tế bào T được phân lập từ người. Tế bào T có thể là loại tế bào T bất kỳ và có thể thuộc bất kỳ giai đoạn phát triển nào, bao gồm tế bào T dương tính kép $CD4^+CD8^+$, tế bào T $CD8^+$ (ví dụ: tế bào T gây độc tế bào), tế bào T trợ giúp $CD4^+$, ví dụ: tế bào Th1 và Th2, tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC), bạch cầu máu ngoại vi (PBL), tế bào thâm nhiễm khối u, tế bào T trí nhớ, tế bào T non và tế bào tương tự. Tế bào T có thể là tế bào T $CD8^+$ hoặc tế bào T $CD4^+$. Tế bào T có thể là tế bào T $\alpha\beta$ hoặc tế bào T $\gamma\delta$.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào NK.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào T $\alpha\beta$.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào T $\gamma\delta$.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là CTL.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào gốc phôi người.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào dòng bạch huyết.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào gốc đa năng.

Theo một số phương án, tế bào phân lập bao gồm CAR theo sáng chế hoặc TCR theo sáng chế là tế bào gốc đa năng cảm ứng (iPSC).

Tế bào theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách đưa vector vi rút chậm bao gồm CAR hoặc TCR mong muốn vào tế bào bằng các phương pháp đã biết. Tế bào theo sáng chế có thể sao chép *trong cơ thể sống*, dẫn đến độ bền lâu dài mà có thể khiến việc kiểm soát khối u bền vững.

Các liên hợp với chất gây độc tế bào, thuốc, nhãn có thể phát hiện và tương tự

Các polypeptit, polypeptit khác loại và phân tử protein liên kết chúng có thể được liên hợp với chất gây độc tế bào, thuốc điều trị, nhãn có thể phát hiện và tương tự. Những phân tử đó trong tài liệu này được gọi là liên hợp miễn dịch. Liên hợp miễn dịch bao gồm tân kháng nguyên buồng trứng có thể được dùng để phát hiện, dẫn truyền tải lượng hoặc tiêu diệt tế bào biểu hiện phân tử HLA liên kết tân kháng nguyên buồng trứng. Liên hợp miễn dịch bao gồm các kháng thể, mảnh liên kết kháng nguyên hoặc giàn giáo thay thế liên kết đặc hiệu với phức hợp tân kháng nguyên buồng trứng hoặc tân kháng nguyên/HLA buồng trứng có thể được dùng để phát hiện, dẫn truyền tải lượng hoặc tiêu diệt tế bào biểu hiện tân kháng nguyên buồng trứng trên bề mặt của chúng trong ngữ cảnh hoặc protein lớn hoặc trong phức hợp với HLA, hoặc phát hiện tân kháng nguyên buồng trứng nội bào sau khi ly giải tế bào.

Theo một số phương án, liên hợp miễn dịch bao gồm nhãn có thể phát hiện.

Theo một số phương án, liên hợp miễn dịch bao gồm chất gây độc tế bào.

Theo một số phương án, liên hợp miễn dịch bao gồm thuốc điều trị.

Nhãn có thể phát hiện bao gồm chế phẩm có thể được trực quan hóa thông qua các phương tiện kính quang phổ, quang hóa học, hoá sinh, miễn dịch hoá học hoặc hóa học. Nhãn có thể phát hiện cũng có thể bao gồm chất gây độc tế bào, chất gây độc tế bào có thể bao gồm nhãn có thể phát hiện.

Các ví dụ về nhãn có thể phát hiện bao gồm các đồng vị phóng xạ, hạt từ tính, hạt kim loại, hạt dạng keo, thuốc nhuộm huỳnh quang, thuốc thử giàu electron, enzyme (ví dụ, như thường được sử dụng trong kỹ thuật ELISA), biotin, digoxigenin, bán kháng nguyên, phân tử huỳnh quang, phân tử phát quang hóa học, chất nhuộm huỳnh quang, nhóm huỳnh quang, chất dập tắt huỳnh quang, phân tử được nhuộm màu, đồng vị phóng xạ, chất tán sắc, avidin, streptavidin, protein A, protein G, kháng thể hoặc đoạn của nó, polyhistidin, Ni^{2+} , nhãn Flag, nhãn myc, kim loại nặng, enzyme, phosphatase kiềm,

peroxydaza, luciferaza, chất cho/chất nhận electron, este acridinium, và chất nền đo màu.

Nhãn có thể phát hiện có thể tự phát ra tín hiệu, như khi nhãn có thể phát hiện là đồng vị phóng xạ. Trong các trường hợp khác, nhãn có thể phát hiện phát ra tín hiệu do được trường bên ngoài kích thích.

Các ví dụ về đồng vị phóng xạ có thể là đồng vị phóng xạ phát ra γ , Auger, β , alpha hoặc positron. Các ví dụ về đồng vị phóng xạ bao gồm ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{19}F , ^{55}Co , ^{57}Co , ^{60}Co , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{68}Ga , ^{72}As , ^{75}Br , ^{86}Y , ^{89}Zr , ^{90}Sr , $^{94\text{m}}\text{Tc}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{115}In , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{211}At , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{226}Ra , ^{225}Ac và ^{227}Ac .

Nguyên tử kim loại làm ví dụ là các kim loại có số nguyên tử lớn hơn 20, như nguyên tử canxi, nguyên tử scandi, nguyên tử titan, nguyên tử vanadi, nguyên tử crom, nguyên tử mangan, nguyên tử sắt, nguyên tử coban, nguyên tử niken, nguyên tử đồng, nguyên tử kẽm, nguyên tử gali, nguyên tử german, nguyên tử asen, nguyên tử selen, nguyên tử brom, nguyên tử krypton, nguyên tử rubidi, nguyên tử stronti, nguyên tử yttri, nguyên tử ziconi, nguyên tử niobi, nguyên tử molybden, nguyên tử techneti, nguyên tử bari, nguyên tử bari, nguyên tử cadmi, nguyên tử indi, nguyên tử thiếc, nguyên tử antimony, nguyên tử telur, nguyên tử iot, nguyên tử xenon, nguyên tử xesi, nguyên tử bari, nguyên tử lantan, nguyên tử hafni, nguyên tử tantan, nguyên tử vonfram, nguyên tử rheni, nguyên tử osmi, nguyên tử iridi, nguyên tử platin, nguyên tử vàng, nguyên tử thủy ngân, nguyên tử tali, nguyên tử chì, nguyên tử bismut, nguyên tử franxi, nguyên tử radi, nguyên tử actini, nguyên tử xeri, nguyên tử praseodymi, nguyên tử neodymi, nguyên tử prometi, nguyên tử samari, nguyên tử europi, nguyên tử gadolini, nguyên tử terbi, nguyên tử dysprosi, nguyên tử holmi, nguyên tử erbi, nguyên tử thuli, nguyên tử ytterbi, nguyên tử luteti, nguyên tử thori, nguyên tử protactini, nguyên tử urani, nguyên tử neptuni, nguyên tử plutoni, nguyên tử amoni, nguyên tử curi, nguyên tử calerki, nguyên tử einsteini, nguyên tử fermi, nguyên tử mendelevi, nguyên tử nobeli, hoặc nguyên tử lawrenci.

Theo một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại kiềm thổ có số nguyên tử lớn hơn hai mươi.

Theo một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là lantanoid.

Theo một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là actini.

Theo một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại chuyển tiếp.

Theo một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại yếu.

Theo một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là nguyên tử vàng, nguyên tử bismuth, nguyên tử tantalum, nguyên tử gadolini.

Trong một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại có nguyên tử số từ 53 (tức iot) đến 83 (tức bismuth).

Theo một số phương án, nguyên tử kim loại có thể là kim loại phù hợp để tạo ảnh cộng hưởng từ.

Nguyên tử kim loại có thể là ion kim loại ở dạng trạng thái oxy hóa +1, +2, hoặc +3, như Ba^{2+} , Bi^{3+} , Cs^{+} , Ca^{2+} , Cr^{2+} , Cr^{3+} , Cr^{6+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Cu^{+} , Cu^{2+} , Cu^{3+} , Ga^{3+} , Gd^{3+} , Au^{+} , Au^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , F^{3+} , Pb^{2+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} , Mn^{7+} , Hg^{2+} , Ni^{2+} , Ni^{3+} , Ag^{+} , Sr^{2+} , Sn^{2+} , Sn^{4+} , và Zn^{2+} . Nguyên tử kim loại có thể bao gồm oxit kim loại, như oxit sắt, oxit mangan, oxit gadolini.

Thuốc nhuộm phù hợp bao gồm thuốc nhuộm bất kỳ đã có bán trên thị trường như, ví dụ thuốc nhuộm 5(6)-carboxyfluorescein, IRDye 680RD maleimide hoặc IRDye 800CW, reni polypyridyl, và thuốc nhuộm tương tự khác.

Nhóm huỳnh quang phù hợp là isothioxyanat chất nhuộm huỳnh quang (FITC), thiosemicarbazit chất nhuộm huỳnh quang, rodamin, Texas Red, CyDye (ví dụ, Cy3, Cy5, Cy5.5), Alexa Fluor (ví dụ, Alexa488, Alexa555, Alexa594; Alexa647), thuốc nhuộm huỳnh quang hồng ngoại gần (NIR) (700-900 nm), và thuốc nhuộm carboxyanin và aminostyryl.

Các liên hợp miễn dịch bao gồm nhãn có thể phát hiện có thể được sử dụng làm chất tạo ảnh.

Trong một số phương án, chất gây độc tế bào là thuốc hóa trị liệu, thuốc, chất ức chế tăng trưởng, độc tố (ví dụ, độc tố hoạt tính enzym có nguồn gốc vi khuẩn, nấm, thực vật, hoặc động vật, hoặc các mảnh của nó), hoặc đồng vị phóng xạ (ví dụ, liên hợp phóng xạ).

Theo một số phương án, chất gây độc tế bào là daunomycin, doxorubicin, methotrexat, vindesine, độc tố vi khuẩn như độc tố bạch hầu, rixin, geldanamycin, maytansinoid hoặc calicheamicin. Chất gây độc tế bào có thể gây ra tác dụng gây độc tế bào và kìm tế bào bằng các cơ chế bao gồm liên kết tubulin, liên kết ADN, hoặc ức chế topoisomerase.

Theo một số phương án, chất gây độc tế bào là độc tố hoạt tính enzym, như chuỗi A bệnh bạch hầu, các đoạn có hoạt tính không liên kết của độc tố bạch hầu, chuỗi A ngoại độc tố (từ *Pseudomonas aeruginosa*), chuỗi A rixin, chuỗi A abrin, chuỗi A modeccin, alpha-sarcin, protein Aleurites fordii, protein dianthin, protein Phytolaca americana (PAPI, PAPII, và PAP-S), chất ức chế từ mướp đắng, curcin, crotin, chất ức chế từ cỏ bò hòn, gelonin, mitogellin, restrictoxin, phenomyxin, enomyxin, và tricothecen.

Theo một số phương án, chất gây độc tế bào là chất đồng vị phóng xạ như ^{212}Bi , ^{131}I , ^{131}In , ^{90}Y , và ^{186}Re .

Theo một số phương án, chất gây độc tế bào là dolastatin hoặc các chất tương tự peptit dolostatin và dẫn xuất, auristatin hoặc monomethyl auristatin phenylalanin. Các phân tử ví dụ được công bố trong bằng sáng chế Hoa Kỳ số 5,635,483 và 5,780,588. Dolastatin và auristatin đã được chứng minh là can thiệp vào động lực học vi ống, thủy phân GTP, và phân chia tế bào và hạt nhân (Woyke và cộng sự (2001) Antimicrob Agents and Chemother (Thuốc ức chế chống vi ống và hóa học trị liệu). 45(12):3580-3584) và có hoạt động kháng ung thư và kháng nấm. Gốc thuốc dolastatin hoặc auristatin có thể được gắn vào kháng thể của sáng chế qua đầu N (amino) hoặc đầu C (carboxyl) của gốc thuốc peptit (WO02/088172), hoặc qua bất kỳ cystein nào được kiến tạo vào kháng thể.

Liên hợp miễn dịch có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết.

Theo một số phương án, nhãn có thể phát hiện được tạo phức hợp với chất tạo chelat.

Nhãn có thể phát hiện, chất gây độc tế bào hoặc thuốc điều trị có thể được liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với polypeptit, polypeptit khác loại hoặc phân tử protein liên kết với polypeptit hoặc polypeptit khác loại thông qua cầu nối. Cầu nối phù hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, nhóm giả, cầu nối không phenol (chất dẫn xuất của N-succinimidyl-benzoat; dodecaborat), gốc tạo chelat của chất tạo chelat vòng lớn và không vòng, chẳng hạn như các dẫn xuất của 1,4,7,10-tetraazaxyclododecan-1,4,7,10, axit tetraaxetic (DOTA), dẫn xuất của diethylentriaminepentaaxetic acid (DTPA), dẫn xuất của S-2- (4-Isothioxyanatobenzyl)-1,4,7-triazaxyclononan-1,4,7 axit triaxetic (NOTA) và các dẫn xuất của 1,4,8,11-tetraazaxyclododecan-1,4,8,11-axit tetraaxetic (TETA), N-succinimidyl-3- (2-

pyridyldithiol) propionat (SPDP), iminothiolan (IT), các dẫn xuất đa chức của chất imidoest (như dimetyl adipimidat HCl), các este hoạt tính (như disucinimidyl suberat), andehit (như glutaraldehyt), hợp chất bis-azido (như bis (p-azidobenzoyl)-hexanediamin), dẫn xuất bis-diazonium (chẳng hạn như bis-(p-diazoniumbenzoyl)-etylendiamin), diisoxyanat (như toluen 2,6-diisoxyanate), và hợp chất flo hoạt tính kép (chẳng hạn như 1,5-diflo-2,4-dinitrobenzen) và các chất tạo chelat khác. Các cầu nối peptit thích hợp đã được biết đến phổ biến.

Phương pháp điều trị, công dụng và cách dùng Chế phẩm bất kỳ trong tài liệu này

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp điều trị đối tượng bằng các chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này. Các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm việc sử dụng chế phẩm bao gồm polynucleotit, polypeptit, vector và virus tái tổ hợp bất kỳ theo sáng chế. Các chế phẩm bao gồm polynucleotit, polypeptit, vector, virus tái tổ hợp và chế độ sử dụng theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa hoặc giảm nguy cơ mắc tình trạng lâm sàng.

Theo một số phương án, tình trạng lâm sàng là ung thư buồng trứng.

“Ung thư buồng trứng” có nghĩa là bao gồm tất cả các loại tăng trưởng ung thư bên trong buồng trứng hoặc quá trình gây bệnh ung thư, các mô di căn hoặc tế bào, mô hay cơ quan bị biến đổi ác tính, không kể loại mô bệnh học hoặc giai đoạn xâm lấn.

Theo một số phương án, ung thư buồng trứng là ung thư biểu mô tuyến.

Theo một số phương án, ung thư buồng trứng là ung thư buồng trứng di căn. Theo một số phương án, ung thư buồng trứng đã di căn đến vùng chậu, ống dẫn trứng, bàng quang, trực tràng, tử cung, niêm mạc bụng, bụng, hạch bạch huyết, gan, phổi, lá lách, da, não hoặc xương, hoặc bất kỳ kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, ung thư buồng trứng là ung thư buồng trứng biểu mô, ung thư buồng trứng tế bào mầm, ung thư buồng trứng tế bào mô đệm hoặc ung thư biểu mô tế bào nhỏ hoặc kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, ung thư buồng trứng là ung thư buồng trứng giai đoạn 1. Theo một số phương án, ung thư buồng trứng là ung thư buồng trứng giai đoạn 2. Theo một số phương án, ung thư buồng trứng là ung thư buồng trứng giai đoạn 3. Theo một số phương án, ung thư buồng trứng là ung thư buồng trứng giai đoạn 4.

Theo một số phương án, ung thư buồng trứng là ung thư buồng trứng biểu mô.

Theo một số phương án, ung thư buồng trứng là ung thư buồng trứng tái phát hoặc khó chữa.

Theo một số phương án, ung thư buồng trứng là ung thư buồng trứng kháng bạch kim.

Theo một số phương án, ung thư buồng trứng nhạy cảm với hóa trị.

Theo một số phương án, ung thư buồng trứng không nhạy cảm với hóa trị.

Theo một số phương án, đối tượng là bệnh nhân điều trị lần đầu.

Theo một số phương án, đối tượng đã được phẫu thuật.

Theo một số phương án, đối tượng có mức kháng nguyên ung thư 125 (CA 125) cao. Đối tượng có CA 125 cao khi mức này thường khoảng ≥ 35 U/mL. Mức CA 125 cũng có thể được so sánh với mức sau phẫu thuật.

Đề xuất trong tài liệu này là các phương pháp điều trị, ngăn ngừa hoặc giảm nguy cơ mắc ung thư buồng trứng ở đối tượng bao gồm sử dụng các chế phẩm khác nhau theo sáng chế có thể được sử dụng để giới thiệu tân kháng nguyên ung thư buồng trứng theo sáng chế ở đối tượng, ví dụ như polynucleotit, polynucleotit khác loại, polypeptit, polypeptit khác loại, vectơ, virus tái tổ hợp và vắc xin theo sáng chế. Ngoài ra, các phân tử protein liên kết tân kháng nguyên ung thư buồng trứng theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp tạo ra đáp ứng miễn dịch ở đối tượng bao gồm sử dụng các chế phẩm khác nhau theo sáng chế có thể được sử dụng để giới thiệu tân kháng nguyên ung thư buồng trứng theo sáng chế ở đối tượng, ví dụ như polynucleotit, polynucleotit khác loại, polypeptit, polypeptit khác loại, vectơ, virus tái tổ hợp và vắc xin theo sáng chế.

Theo một số phương án, tân kháng nguyên ung thư buồng trứng được xác định trong tài liệu này hiện diện với tần suất ít nhất khoảng 1% trở lên, khoảng 2% trở lên, khoảng 3% trở lên, khoảng 4% trở lên, khoảng 5% trở lên, khoảng 6% trở lên, khoảng 7% trở lên, khoảng 8% trở lên, khoảng 9% trở lên, khoảng 10% trở lên, khoảng 11% trở lên, khoảng 12% trở lên, khoảng 13% trở lên, khoảng 14% trở lên, khoảng 15% trở lên, khoảng 16% trở lên, khoảng 17% trở lên, khoảng 18% trở lên, khoảng 19% trở lên, khoảng 20% trở lên, khoảng 21% trở lên, khoảng 22% trở lên, khoảng 23% trở lên, khoảng 24% trở lên, khoảng 25% trở lên, khoảng 26% trở lên, khoảng 27% trở lên, khoảng 28% trở lên, khoảng 29% trở lên, khoảng 30% trở lên, khoảng 35% trở lên,

khoảng 40% trở lên, khoảng 45% trở lên, khoảng 50% trở lên, khoảng 55% trở lên, khoảng 60% trở lên, khoảng 65% trở lên hoặc khoảng 70% trở lên ở nhóm đối tượng mắc ung thư buồng trứng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị, phòng ngừa, làm giảm nguy cơ khởi phát hoặc trì hoãn khởi phát ung thư buồng trứng ở đối tượng bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị các chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này, và trong đó việc sử dụng bao gồm một hoặc nhiều đợt sử dụng chế phẩm. Theo một số phương án, ung thư buồng trứng được chọn từ ung thư buồng trứng biểu mô, ung thư buồng trứng tế bào mầm, ung thư buồng trứng tế bào mô đệm, ung thư buồng trứng tế bào nhỏ, ung thư buồng trứng tái phát hoặc khó trị, ung thư buồng trứng kháng bạch kim, ung thư buồng trứng giai đoạn 1, ung thư buồng trứng giai đoạn 2, ung thư buồng trứng giai đoạn 3 và ung thư buồng trứng giai đoạn 4,

Theo một số phương án, phương pháp tạo ra đáp ứng miễn dịch ở đối tượng bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị chế phẩm bất kỳ được đề xuất trong bản mô tả này, và trong đó việc sử dụng bao gồm một hoặc nhiều đợt sử dụng chế phẩm.

Theo phương pháp bất kỳ được đề xuất trong bản mô tả này, chế phẩm được sử dụng cho đối tượng có thể bao gồm virus tái tổ hợp được chọn từ adenovirus, alphavirus, poxvirus, vector virus liên kết với adeno, retrovirus, và có thể bao gồm ARN tự sao chép và kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, virus tái tổ hợp bao gồm tân kháng nguyên ung thư buồng trứng theo sáng chế, ví dụ như polynucleotit, polynucleotit khác loại, polypeptit, polypeptit khác loại và vector theo sáng chế.

Theo một số phương án, virus hoặc virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA, GAd20 và kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm rAd26 theo sáng chế.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm rMVA theo sáng chế.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm rGAd theo sáng chế.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm rGAd20 theo sáng chế.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm rCh20 theo sáng chế.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm ARN tự sao chép theo sáng chế.

Đợt sử dụng thứ hai

Theo một số phương án, các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm một hoặc nhiều đợt sử dụng chế phẩm được đề xuất theo sáng chế. Ví dụ, phương pháp này bao gồm đợt sử dụng thứ nhất, sau đó là đợt sử dụng thứ hai, với một khoảng thời gian giữa hai đợt sử dụng này.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai có thể bao gồm các chế phẩm giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ: đợt sử dụng thứ nhất có thể bao gồm chế phẩm chứa virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, GAd20, hoặc MVA hoặc phân tử ARN tự sao chép chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit bất kỳ theo sáng chế, hoặc kết hợp của chúng. Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ hai có thể bao gồm chế phẩm chứa virus tái tổ hợp được chọn lọc từ Ad26, GAd20, hoặc MVA hoặc phân tử ARN tự sao chép chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit bất kỳ theo sáng chế, hoặc kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai là được sử dụng một lần trong cuộc đời đối tượng. Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai được sử dụng hai hoặc nhiều lần trong cuộc đời đối tượng.

Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai là khoảng từ 1 tuần đến 2 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 4 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 6 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 8 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 12 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 20 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 24 tuần, hoặc khoảng từ 1 tuần đến 52 tuần.

Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai là khoảng 2 tuần, khoảng 3 tuần, khoảng 4 tuần, khoảng 5 tuần, khoảng 6 tuần, khoảng 7 tuần, khoảng 8 tuần, khoảng 9 tuần, khoảng 10 tuần, khoảng 11 tuần, khoảng 12 tuần, khoảng 13 tuần, khoảng 14 tuần, khoảng 15 tuần, khoảng 16 tuần, khoảng 17 tuần, khoảng 18 tuần, khoảng 19 tuần, khoảng 20 tuần, khoảng 21 tuần, khoảng 22 tuần, khoảng 23 tuần, khoảng 24 tuần, khoảng 25 tuần, khoảng 26 tuần, khoảng 27 tuần, khoảng 28 tuần, khoảng 29 tuần, khoảng 30 tuần, khoảng 31 tuần, khoảng 32 tuần, khoảng 33 tuần, khoảng 34 tuần, khoảng 35 tuần, khoảng 36 tuần, khoảng 37 tuần, khoảng 38 tuần, khoảng 39 tuần, khoảng 40 tuần, khoảng 41 tuần, khoảng 42 tuần, khoảng 43 tuần, khoảng 44 tuần, khoảng 45 tuần, khoảng 46 tuần, khoảng 47 tuần, khoảng 48 tuần, khoảng 49 tuần, khoảng 50 tuần, khoảng 51 tuần, hoặc khoảng 52 tuần.

Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai là khoảng 2 tuần.

Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai là khoảng 4 tuần.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai tạo thành chu kỳ và phác đồ điều trị có thể bao gồm hai hoặc nhiều chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau khoảng 1 tháng, khoảng 2 tháng, khoảng 3 tháng, khoảng 4 tháng, khoảng 5 tháng, khoảng 6 tháng, khoảng 7 tháng, khoảng 8 tháng, khoảng 9 tháng, khoảng 10 tháng, khoảng 11 tháng, hoặc khoảng 12 tháng.

Ví dụ sau đây được cung cấp để mô tả thêm một số phương án được đề xuất trong tài liệu này. Các ví dụ để minh họa, không giới hạn, các phương án được đề xuất. Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai có thể bao gồm bất kỳ sự kết hợp của virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép được nêu trong Bảng 1 bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế, hoặc bất kỳ kết hợp của chúng.

Bảng 1. Chế phẩm virus tái tổ hợp và phân tử ARN tự sao chép trong đợt sử dụng thứ nhất và thứ hai

Đợt sử dụng thứ nhất	Đợt sử dụng thứ hai
Ad26	MVA
Ad26	GAd20
Ad26	Phân tử ARN tự sao chép
Ad26	Ad26
MVA	Ad26
MVA	GAd20
MVA	Phân tử ARN tự sao chép
MVA	MVA
GAd20	Ad26
GAd20	MVA
GAd20	Phân tử ARN tự sao chép
GAd20	GAd20
Phân tử ARN tự sao chép	Ad26
Phân tử ARN tự sao chép	MVA
Phân tử ARN tự sao chép	GAd20
Phân tử ARN tự sao chép	Phân tử ARN tự sao chép

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai có thể bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit bất kỳ theo sáng chế hoặc kết hợp của chúng. Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai có thể bao gồm mã hóa polynucleotit cho bất kỳ polypeptit nào được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 và 375, và các mảnh của nó. Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai có thể bao gồm polynucleotit mã hóa hai hoặc nhiều phần lặp lại nối đuôi nhau của polypeptit bất kỳ theo sáng chế.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai có thể bao gồm virus tái tổ hợp khác biệt.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất và đợt sử dụng thứ hai bao gồm virus tái tổ hợp bao gồm polynucleotit mã hóa polypeptit có trình tự axit amin khác biệt.

Theo một số phương án, phương pháp gây ra đáp ứng miễn dịch hoặc phương pháp điều trị, phòng ngừa, làm giảm nguy cơ khởi phát hoặc trì hoãn khởi phát ung thư buồng trứng ở đối tượng bao gồm chu kỳ xử lý, trong đó mỗi chu kỳ bao gồm:

đợt sử dụng thứ nhất bao gồm chế phẩm thứ nhất bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế hoặc kết hợp của chúng, trong đó virus hoặc virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA, GAd20; và

đợt sử dụng thứ hai bao gồm chế phẩm thứ hai bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa cho polypeptit bất kỳ theo sáng chế, hoặc kết hợp của chúng, trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA, GAd20.

Đợt sử dụng thứ ba

Theo một số phương án, phương pháp bất kỳ được đề xuất trong bản mô tả này có thể bao gồm thêm đợt sử dụng thứ ba. Ví dụ, phương pháp này có thể bao gồm đợt sử dụng thứ nhất, đợt sử dụng thứ hai, sau đó là đợt sử dụng thứ ba, với khoảng thời gian giữa mỗi đợt sử dụng.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, đợt sử dụng thứ hai và đợt sử dụng thứ ba có thể bao gồm các chế phẩm giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ: đợt sử dụng thứ nhất có thể bao gồm chế phẩm chứa virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, GAd20, hoặc MVA hoặc phân tử ARN tự sao chép chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit bất kỳ của chế phẩm hoặc kết hợp của chúng. Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ hai có thể bao virus tái tổ hợp được chọn lọc từ Ad26, GAd20, hoặc MVA hoặc phân tử ARN tự sao chép chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit bất kỳ của chế phẩm hoặc kết hợp của chúng. Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ ba có thể bao gồm chế phẩm chứa virus tái tổ hợp được chọn lọc từ Ad26, GAd20, hoặc MVA hoặc phân tử ARN tự sao chép chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit bất kỳ của chế phẩm hoặc kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, đợt sử dụng thứ hai và đợt sử dụng thứ ba bao gồm chế phẩm bao gồm virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, GAd20, hoặc MVA hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 và 375, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba bao gồm polynucleotit mã hóa hai hoặc nhiều phần lặp lại nối đuôi nhau của polypeptit bất kỳ theo sáng chế.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba có thể bao gồm virus tái tổ hợp khác biệt.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai hoặc thứ ba có thể bao gồm virus tái tổ hợp bao gồm polynucleotit mã hóa cho polypeptit có trình tự axit amin khác biệt.

Ví dụ: đợt sử dụng thứ nhất có thể bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113,

115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 và 375, và kết hợp của chúng. Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ hai có thể bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 và 375, và kết hợp của chúng. Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ ba có thể bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 và 375, và các mảnh của nó.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, đợt sử dụng thứ hai và đợt sử dụng thứ ba được sử dụng một lần trong cuộc đời của đối tượng. Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai và thứ ba được sử dụng hai hoặc nhiều lần trong cuộc đời của đối tượng.

Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa đợt sử dụng thứ hai và đợt sử dụng thứ ba là khoảng từ 1 tuần đến 2 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 4 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 6 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 8 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 12 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 20 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 24 tuần, hoặc khoảng từ 1 tuần đến 52 tuần.

Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa đợt sử dụng thứ hai và đợt sử dụng thứ ba là khoảng 2 tuần, khoảng 3 tuần, khoảng 4 tuần, khoảng 5 tuần, khoảng 6 tuần, khoảng 7 tuần, khoảng 8 tuần, khoảng 9 tuần, khoảng 10 tuần, khoảng 11 tuần, khoảng 12 tuần, khoảng 13 tuần, khoảng 14 tuần, khoảng 15 tuần, khoảng 16 tuần, khoảng 17 tuần, khoảng 18 tuần, khoảng 19 tuần, khoảng 20 tuần, khoảng 21 tuần, khoảng 22 tuần,

khoảng 23 tuần, khoảng 24 tuần, khoảng 25 tuần, khoảng 26 tuần, khoảng 27 tuần, khoảng 28 tuần, khoảng 29 tuần, khoảng 30 tuần, khoảng 31 tuần, khoảng 32 tuần, khoảng 33 tuần, khoảng 34 tuần, khoảng 35 tuần, khoảng 36 tuần, khoảng 37 tuần, khoảng 38 tuần, khoảng 39 tuần, khoảng 40 tuần, khoảng 41 tuần, khoảng 42 tuần, khoảng 43 tuần, khoảng 44 tuần, khoảng 45 tuần, khoảng 46 tuần, khoảng 47 tuần, khoảng 48 tuần, khoảng 49 tuần, khoảng 50 tuần, khoảng 51 tuần, hoặc khoảng 52 tuần.

Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa đợt sử dụng thứ hai và đợt sử dụng thứ ba là khoảng 6 tuần.

Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa đợt sử dụng thứ hai và đợt sử dụng thứ ba là khoảng 8 tuần.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, đợt sử dụng thứ hai và đợt sử dụng thứ ba cùng nhau tạo thành chu kỳ và phác đồ điều trị có thể bao gồm hai hoặc nhiều chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau khoảng 1 tháng, khoảng 2 tháng, khoảng 3 tháng, khoảng 4 vài tháng, khoảng 5 tháng, khoảng 6 tháng, khoảng 7 tháng, khoảng 8 tháng, khoảng 9 tháng, khoảng 10 tháng, khoảng 11 tháng, hoặc khoảng 12 tháng.

Các ví dụ sau đây được cung cấp để mô tả thêm một số phương án được đề xuất trong tài liệu này. Các đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai và thứ ba được sử dụng trong các phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này có thể bao gồm sự kết hợp bất kỳ của các quyết định kháng nguyên và chế phẩm được đề xuất trong Bảng 2.

Bảng 2. Chế phẩm virus tái tổ hợp và phân tử ARN tự sao chép trong đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai và thứ ba

Đợt sử dụng thứ nhất	Đợt sử dụng thứ hai	Đợt sử dụng thứ ba
Ad26	Ad26	Ad26
Ad26	Ad26	MVA
Ad26	Ad26	GAd20
Ad26	Ad26	Phân tử ARN tự sao chép
Ad26	MVA	Ad26
Ad26	MVA	MVA
Ad26	MVA	GAd20
Ad26	MVA	Phân tử ARN tự sao chép
Ad26	GAd20	Ad26
Ad26	GAd20	MVA

Ad26	GAd20	GAd20
Ad26	GAd20	Phân tử ARN tự sao chép
Ad26	Phân tử ARN tự sao chép	Ad26
Ad26	Phân tử ARN tự sao chép	MVA
Ad26	Phân tử ARN tự sao chép	GAd20
Ad26	Phân tử ARN tự sao chép	Phân tử ARN tự sao chép
MVA	Ad26	Ad26
MVA	Ad26	MVA
MVA	Ad26	GAd20
MVA	Ad26	Phân tử ARN tự sao chép
MVA	MVA	Ad26
MVA	MVA	MVA
MVA	MVA	GAd20
MVA	MVA	Phân tử ARN tự sao chép
MVA	GAd20	Ad26
MVA	GAd20	MVA
MVA	GAd20	GAd20
MVA	GAd20	Phân tử ARN tự sao chép
MVA	Phân tử ARN tự sao chép	Ad26
MVA	Phân tử ARN tự sao chép	MVA
MVA	Phân tử ARN tự sao chép	GAd20
MVA	Phân tử ARN tự sao chép	Phân tử ARN tự sao chép
GAd20	Ad26	Ad26
GAd20	Ad26	MVA
GAd20	Ad26	GAd20
GAd20	Ad26	Phân tử ARN tự sao chép
GAd20	MVA	Ad26
GAd20	MVA	MVA
GAd20	MVA	GAd20
GAd20	MVA	Phân tử ARN tự sao chép
GAd20	GAd20	Ad26
GAd20	GAd20	MVA
GAd20	GAd20	GAd20

GAd20	GAd20	Phân tử ARN tự sao chép
GAd20	Phân tử ARN tự sao chép	Ad26
GAd20	Phân tử ARN tự sao chép	MVA
GAd20	Phân tử ARN tự sao chép	GAd20
GAd20	Phân tử ARN tự sao chép	Phân tử ARN tự sao chép
Phân tử ARN tự sao chép	Ad26	Ad26
Phân tử ARN tự sao chép	Ad26	MVA
Phân tử ARN tự sao chép	Ad26	GAd20
Phân tử ARN tự sao chép	Ad26	Phân tử ARN tự sao chép
Phân tử ARN tự sao chép	MVA	Ad26
Phân tử ARN tự sao chép	MVA	MVA
Phân tử ARN tự sao chép	MVA	GAd20
Phân tử ARN tự sao chép	MVA	Phân tử ARN tự sao chép
Phân tử ARN tự sao chép	GAd20	Ad26
Phân tử ARN tự sao chép	GAd20	MVA
Phân tử ARN tự sao chép	GAd20	GAd20
Phân tử ARN tự sao chép	GAd20	Phân tử ARN tự sao chép
Phân tử ARN tự sao chép	Phân tử ARN tự sao chép	Ad26
Phân tử ARN tự sao chép	Phân tử ARN tự sao chép	MVA
Phân tử ARN tự sao chép	Phân tử ARN tự sao chép	GAd20
Phân tử ARN tự sao chép	Phân tử ARN tự sao chép	Phân tử ARN tự sao chép

Theo một số phương án, phương pháp gây ra đáp ứng miễn dịch hoặc phương pháp điều trị, phòng ngừa, làm giảm nguy cơ khởi phát hoặc trì hoãn khởi phát ung thư buồng trứng ở đối tượng bao gồm chu kỳ xử lý, trong đó mỗi chu kỳ bao gồm:

đợt sử dụng thứ nhất bao gồm chế phẩm thứ nhất bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế, trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA, GAd20; và

đợt sử dụng thứ hai bao gồm chế phẩm thứ hai bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế, trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA, GAd20; và

đợt sử dụng thứ ba bao gồm chế phẩm thứ ba bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế, trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA, GAd20.

Đợt sử dụng thứ tư

Theo một số phương án, phương pháp bất kỳ được đề xuất trong bản mô tả này có thể bao gồm thêm đợt sử dụng thứ tư. Ví dụ, phương pháp này có thể bao gồm đợt sử dụng thứ nhất, đợt sử dụng thứ hai, đợt sử dụng thứ ba, và đợt sử dụng thứ tư, với khoảng thời gian giữa mỗi đợt sử dụng. Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, đợt sử dụng thứ hai, đợt sử dụng thứ ba, và đợt sử dụng thứ tư có thể bao gồm các chế phẩm giống nhau hoặc khác nhau.

Ví dụ: đợt sử dụng thứ tư có thể bao gồm chế phẩm bao gồm virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, GAd20 hoặc MVA, hoặc phân tử ARN tự sao chép mã hóa một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, đợt sử dụng thứ hai, đợt sử dụng thứ ba và đợt sử dụng thứ tư bao gồm chế phẩm bao gồm virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, GAd20, hoặc MVA hoặc phân tử ARN tự sao chép mã hóa một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 và 375, và kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư bao gồm polynucleotit mã hóa hai hoặc nhiều phần lặp lại nối đuôi nhau của polypeptit bất kỳ theo sáng chế.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư có thể bao gồm virus tái tổ hợp khác biệt.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư có thể bao gồm virus tái tổ hợp bao gồm polynucleotit mã hóa cho polypeptit có trình tự axit amin khác biệt.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, đợt sử dụng thứ hai, đợt sử dụng thứ ba, và đợt sử dụng thứ tư được sử dụng một lần trong cuộc đời của đối tượng. Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư được sử dụng hai hoặc nhiều lần trong cuộc đời của đối tượng.

Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa đợt sử dụng thứ ba và đợt sử dụng thứ tư là khoảng từ 1 tuần đến 2 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 4 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 6 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 8 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 12 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 20 tuần, khoảng từ 1 tuần đến 24 tuần, hoặc khoảng từ 1 tuần đến 52 tuần.

Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa đợt sử dụng thứ ba và đợt sử dụng thứ tư là khoảng 2 tuần, khoảng 3 tuần, khoảng 4 tuần, khoảng 5 tuần, khoảng 6 tuần, khoảng 7 tuần, khoảng 8 tuần, khoảng 9 tuần, khoảng 10 tuần, khoảng 11 tuần, khoảng 12 tuần, khoảng 13 tuần, khoảng 14 tuần, khoảng 15 tuần, khoảng 16 tuần, khoảng 17 tuần, khoảng 18 tuần, khoảng 19 tuần, khoảng 20 tuần, khoảng 21 tuần, khoảng 22 tuần, khoảng 23 tuần, khoảng 24 tuần, khoảng 25 tuần, khoảng 26 tuần, khoảng 27 tuần, khoảng 28 tuần, khoảng 29 tuần, khoảng 30 tuần, khoảng 31 tuần, khoảng 32 tuần, khoảng 33 tuần, khoảng 34 tuần, khoảng 35 tuần, khoảng 36 tuần, khoảng 37 tuần, khoảng 38 tuần, khoảng 39 tuần, khoảng 40 tuần, khoảng 41 tuần, khoảng 42 tuần, khoảng 43 tuần, khoảng 44 tuần, khoảng 45 tuần, khoảng 46 tuần, khoảng 47 tuần, khoảng 48 tuần, khoảng 49 tuần, khoảng 50 tuần, khoảng 51 tuần, hoặc khoảng 52 tuần.

Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa đợt sử dụng thứ ba và đợt sử dụng thứ tư là khoảng 4 tuần.

Theo một số phương án, khoảng thời gian giữa đợt sử dụng thứ ba và đợt sử dụng thứ tư là khoảng 8 tuần.

Theo một số phương án, đợt sử dụng thứ nhất, đợt sử dụng thứ hai, đợt sử dụng thứ ba và đợt sử dụng thứ tư cùng tạo thành chu kỳ và phác đồ điều trị có thể bao gồm hai hoặc nhiều chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau khoảng 1 tháng, khoảng 2 tháng, khoảng 3 tháng, khoảng 4 tháng, khoảng 5 tháng, khoảng 6 tháng, khoảng 7 tháng, khoảng 8 tháng, khoảng 9 tháng, khoảng 10 tháng, khoảng 11 tháng, hoặc khoảng 12 tháng.

Theo một số phương án, phương pháp gây ra đáp ứng miễn dịch hoặc phương pháp điều trị, phòng ngừa, làm giảm nguy cơ khởi phát hoặc trì hoãn khởi phát ung thư buồng trứng ở đối tượng bao gồm chu kỳ xử lý, trong đó mỗi chu kỳ bao gồm:

đợt sử dụng thứ nhất bao gồm chế phẩm thứ nhất bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế, trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA, GAd20; và

đợt sử dụng thứ hai bao gồm chế phẩm thứ hai bao gồm virus tái tổ hợp, hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế, trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA, GAd20; và

đợt sử dụng thứ ba bao gồm chế phẩm thứ ba bao gồm virus tái tổ hợp, hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế, trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA, GAd20, hoặc phân tử ARN tự sao chép; và

đợt sử dụng thứ tư bao gồm chế phẩm thứ tư bao gồm virus tái tổ hợp, hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit theo sáng chế, trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA, GAd20.

Đợt sử dụng duy trì

Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm việc sử dụng chế phẩm cho đối tượng ở những khoảng thời gian đều đặn trong các chu kỳ điều trị và có thể tiếp tục ngay cả sau khi các chu kỳ điều trị đã kết thúc. Ví dụ, chế phẩm có thể được sử dụng cho đối tượng hàng tháng trong phác đồ điều trị và có thể tiếp tục trong 6 tháng tiếp theo. Theo một số phương án, chế phẩm có thể được sử dụng giữa hai chu kỳ xử lý. Theo một số phương án, chế phẩm có thể là chế phẩm bất kỳ được đề xuất trong bản mô tả này, như là chế phẩm bao gồm vector được chọn từ nhóm bao gồm vector Ad26, vector GAd20, vector MVA hoặc phân tử ARN tự sao chép mã hóa trình tự quyết định kháng nguyên.

Liều lượng và đường dùng

Chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho đối tượng bằng nhiều đường dùng khác nhau như tiêm dưới da, dùng tại chỗ, bằng đường uống và tiêm bắp. Việc sử dụng các chế phẩm có thể được thực hiện theo đường uống hoặc đường tiêm. Các phân phối ngoài đường tiêu hóa bao gồm sử dụng tại chỗ, trong động mạch (trực tiếp đến mô), tiêm bắp, trong da, dưới da, nội tủy, trong não, trong não thất, trong tĩnh mạch, trong màng bụng hoặc trong mũi. Sáng chế cũng có mục tiêu cung cấp các chế phẩm dùng tại

chỗ, uống, toàn thân và tiêm phù hợp để sử dụng trong các phương pháp dự phòng và điều trị.

Theo một số phương án, có thể tiêm bắp chế phẩm vắc xin bằng cách sử dụng kim tiêm. Giải pháp thay thế là sử dụng dụng cụ tiêm không kim để sử dụng chế phẩm (ví dụ như sử dụng Biojector (TM)) hoặc bột đông khô chứa vắc xin.

Đối với tiêm trong tĩnh mạch, trên da hoặc dưới da, hoặc tiêm tại vị trí bệnh, chế phẩm vắc xin có thể ở dạng dung dịch nước chấp nhận trong sử dụng đường tiêm, không chứa pyrogen và có độ pH, tính đẳng trương và độ ổn định phù hợp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể điều chế tốt dung dịch phù hợp bằng cách sử dụng, ví dụ, các chất dẫn đẳng trương như chất tiêm natri clorua, chất tiêm Ringer, chất tiêm Ringer được lactat hóa. Chất bảo quản, chất ổn định, chất đệm, chất chống oxy hóa và/hoặc bao gồm các chất phụ gia khác theo yêu cầu. Chế phẩm giải phóng chậm cũng có thể được sử dụng.

Thông thường, việc sử dụng sẽ có mục đích phòng ngừa để tạo đáp ứng miễn dịch chống lại tân kháng nguyên buồng trứng trước khi tiến triển các triệu chứng của ung thư buồng trứng.

Chế phẩm theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng, tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng. Lượng vắc xin hoặc chế phẩm có thể tạo đáp ứng miễn dịch có thể phát hiện được xác định là "liều lượng có hiệu quả miễn dịch". Chế phẩm theo sáng chế có thể tạo đáp ứng miễn dịch thể dịch cũng như đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Theo phương án điển hình, đáp ứng miễn dịch là đáp ứng miễn dịch bảo vệ.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị, phòng ngừa, giảm nguy cơ khởi phát hoặc trì hoãn khởi phát ung thư buồng trứng ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một lượng điều trị hữu hiệu của một hoặc nhiều loại vắc xin theo sáng chế.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị, phòng ngừa, giảm nguy cơ khởi phát hoặc trì hoãn khởi phát ung thư buồng trứng ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một lượng điều trị hữu hiệu của một hoặc nhiều chế phẩm theo sáng chế.

Theo một số phương án, phương pháp tạo ra đáp ứng ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng cho đối tượng một lượng điều trị hữu hiệu về mặt miễn dịch của một hoặc nhiều chế phẩm theo sáng chế.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị, phòng ngừa, giảm nguy cơ khởi phát hoặc trì hoãn khởi phát ung thư buồng trứng ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng

cho đối tượng một lượng điều trị hữu hiệu của vắc xin hoặc chế phẩm bao gồm polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371 hoặc 375 hoặc các mảnh của nó, do đó xử lý, ngăn ngừa, giảm thiểu nguy cơ khởi phát hoặc trì hoãn khởi phát ung thư buồng trứng ở đối tượng, trong đó việc sử dụng bao gồm một hoặc nhiều đợt sử dụng chế phẩm.

Theo phương pháp bất kỳ được đề xuất trong bản mô tả này, chế phẩm được sử dụng cho đối tượng có thể bao gồm virus tái tổ hợp được chọn từ adenovirus, alphavirus, poxvirus, vector virus liên kết với adeno, retrovirus, và có thể bao gồm ARN tự sao chép và kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, đối tượng bị nghi mắc hoặc bị nghi tiến triển bệnh ung thư buồng trứng.

Lượng sử dụng thực tế, tỷ lệ và khoảng thời gian sử dụng sẽ phụ thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh đang được điều trị. Việc kê đơn điều trị, ví dụ như quyết định về liều lượng, v.v., là trách nhiệm của bác sĩ đa khoa và các bác sĩ y khoa khác, và thường tính đến chứng rối loạn được điều trị, tình trạng của từng bệnh nhân, vị trí dẫn truyền thuốc, phương pháp cho dùng và những yếu tố khác mà các bác sĩ (chuyên gia) đã biết đến.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm adenovirus tái tổ hợp được sử dụng với liều lượng nằm trong khoảng từ 1×10^4 IFU (Infectious Unit (IFU): Đơn vị lây nhiễm) đến 1×10^{12} IFU mỗi liều, khoảng từ 1×10^4 IFU đến 1×10^{11} IFU mỗi liều, khoảng từ 1×10^4 IFU đến 1×10^{10} IFU mỗi liều, khoảng từ 1×10^4 IFU đến 1×10^9 IFU mỗi liều, khoảng từ 1×10^4 IFU đến 1×10^8 IFU mỗi liều, hoặc khoảng từ 1×10^4 IFU đến 1×10^6 IFU mỗi liều.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm adenovirus tái tổ hợp được sử dụng với liều lượng nằm trong khoảng từ 1×10^6 VP (Viral particle (VP): Hạt virus) đến 1×10^{14} VP mỗi liều, khoảng từ 1×10^6 VP đến 1×10^{12} VP mỗi liều, khoảng từ 1×10^6 VP đến

1×10^{10} VP mỗi liều, khoảng từ 1×10^6 VP đến 1×10^8 VP mỗi liều, hoặc khoảng từ 1×10^6 VP đến 1×10^7 VP mỗi liều.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm virus Ad26 tái tổ hợp được sử dụng khoảng 1×10^{10} IFU mỗi liều. Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm virus Ad26 tái tổ hợp được sử dụng khoảng 1×10^{11} IFU mỗi liều. Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm virus Ad26 tái tổ hợp được sử dụng khoảng 1×10^{10} VP mỗi liều. Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm virus Ad26 tái tổ hợp được sử dụng khoảng 1×10^{11} VP mỗi liều.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm virus GAd20 tái tổ hợp được sử dụng khoảng 1×10^8 IFU mỗi liều. Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm virus GAd20 tái tổ hợp được sử dụng khoảng 1×10^{10} IFU mỗi liều. Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm virus GAd20 tái tổ hợp được sử dụng khoảng 1×10^{10} VP mỗi liều. Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm virus GAd20 tái tổ hợp được sử dụng khoảng 1×10^{11} VP mỗi liều.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm poxvirus tái tổ hợp được sử dụng với liều lượng nằm trong khoảng từ 1×10^4 IFU (Infectious Unit (IFU): Đơn vị lây nhiễm) đến 1×10^{12} IFU mỗi liều, khoảng từ 1×10^4 IFU đến 1×10^{11} IFU mỗi liều, khoảng từ 1×10^4 IFU đến 1×10^{10} IFU mỗi liều, khoảng từ 1×10^4 IFU đến 1×10^9 IFU mỗi liều, khoảng từ 1×10^4 IFU đến 1×10^8 IFU mỗi liều, hoặc khoảng từ 1×10^4 IFU đến 1×10^6 IFU mỗi liều.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm virus MVA tái tổ hợp được sử dụng từ khoảng 1×10^8 IFU mỗi liều. Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm virus MVA tái tổ hợp được sử dụng từ khoảng 1×10^{10} IFU mỗi liều.

Theo một số phương án, chế phẩm bao gồm phân tử ARN tự sao chép được sử dụng với liều lượng nằm trong khoảng từ 1 microgam đến 100 microgam, khoảng từ 1 microgam đến 90 microgam, khoảng từ 1 microgam đến 80 microgam, khoảng từ 1 microgam đến 70 microgam, khoảng từ 1 microgam đến 60 microgam, khoảng từ 1 microgam đến 50 microgam, khoảng từ 1 microgam đến 40 microgam, khoảng từ 1 microgam đến 30 microgam, khoảng từ 1 microgam đến 20 microgam, khoảng từ 1 microgam đến 10 microgam, hoặc khoảng từ 1 microgam đến 5 microgam phân tử ARN tự sao chép.

Theo một phác đồ ví dụ, chế phẩm bao gồm adenovirut được sử dụng (ví dụ: trong cơ) với thể tích nằm trong khoảng từ 100 μ L đến 10 ml chứa nồng độ nằm trong khoảng từ 10^4 đến 10^{12} hạt virut/ml. Vectơ vi rút adeno có thể được sử dụng với thể tích trong khoảng từ 0,25 đến 1,0 ml, chẳng hạn như ở thể tích 0,5 ml.

Virut adeno có thể được sử dụng với số lượng khoảng 10^9 đến khoảng 10^{12} hạt virut (vp) cho đối tượng là người trong một đợt sử dụng, thông thường hơn là số lượng khoảng 10^{10} đến khoảng 10^{12} vp.

Theo một phác đồ điển hình, chế phẩm bao gồm virut rMVA theo sáng chế được sử dụng (ví dụ: trong cơ) với thể tích từ khoảng 100 μ l đến khoảng 10 ml dung dịch nước muối chứa liều lượng khoảng 1×10^7 TCID₅₀ đến 1×10^9 TCID₅₀ (Liều lây nhiễm nuôi cấy mô 50%) hoặc Inf.U. (Đơn vị lây nhiễm). Virut rMVA có thể được sử dụng với thể tích từ 0,25 đến 1,0 ml. Chế phẩm có thể được sử dụng hai hoặc nhiều lần, vài tuần hoặc vài tháng sau khi đợt sử dụng chế phẩm thứ nhất, ví dụ như khoảng 1 hoặc 2 tuần hoặc 3 tuần, hoặc 4 tuần, hoặc 6 tuần, hoặc 8 tuần, hoặc 12 tuần, hoặc 16 tuần, hoặc 20 tuần, hoặc 24 tuần, hoặc 28 tuần, hoặc 32 tuần hoặc một đến hai năm sau khi đợt sử dụng chế phẩm thứ nhất. Đợt sử dụng chế phẩm bổ sung có thể được sử dụng từ 6 tuần đến 5 năm sau bước tăng cường (b), chẳng hạn như 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 or 25 weeks, or 7, 8, 9, 10, 11 hoặc 12 tháng, hoặc 2, 3, 4 hoặc 5 năm sau lần cấy truyền tăng cường ban đầu. Bước sử dụng tiếp theo (c) có thể tùy chọn được lặp lại một hoặc nhiều lần nếu cần.

Liệu pháp điều trị kết hợp

Vắc xin và chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với ít nhất một phương pháp điều trị ung thư bổ sung để điều trị ung thư buồng trứng.

Chất điều trị ung thư bổ sung có thể là phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, điều trị bằng hormone, liệu pháp nhắm mục tiêu, chất ức chế điểm kiểm soát, thuốc kháng sinh, chất kích thích miễn dịch hoặc liệu pháp tế bào hoặc bất kỳ kết hợp nào của chúng.

Phẫu thuật có thể bao gồm cắt bỏ tử cung hoàn toàn trong ổ bụng, cắt bỏ buồng trứng vòi trứng hai bên, cắt bỏ màng nối, hình dung tất cả các bề mặt màng bụng, và sinh thiết màng bụng ngẫu nhiên cộng với rửa màng bụng hoặc kết hợp của chúng.

Các ví dụ về chất hóa trị bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất bạch kim (ví dụ: carboplatin, cisplatin, oxaliplatin), các chất alkyl hóa; nitrosourea; chất chống

chuyển hóa; kháng sinh kháng khối u; plant alkyls; taxane (ví dụ: paclitaxel, docetaxel); chất hormone, busulfan, chlorambucil, cyclophosphamide, dacarbazine, ifosfamide, mechlorethamine hydrochloride, melphalan, procarbazine, thiotepa, uracil mustard, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurine, capecitabine, cytosine arabinoside, floxuridine, fludarabine, gemcitabine, methotrexate, thioguanine, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, idarubicin, mitomycin-C, và mitoxantrone, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, paclitaxel liên kết với albumin (nab-paclitaxel, Abraxane®), altretamine (Hexalen®), etoposide (VP-16), irinotecan (CPT-11, Camptosar®), liposomal doxorubicin (Doxil®), pemetrexed (Alimta®), và topotecan, hoặc kết hợp của chúng. Các ví dụ về liệu pháp hormone bao gồm chất chủ vận hormone giải phóng hormone hoàng thể (LHRH), chất ức chế tamoxifen và aromatase FEMARA® (letrozole), ARIMIDEX® (anastrozole) và AROMASIN® (exemestan).

Theo một số phương án, chất hóa trị bao gồm hợp chất bạch kim và taxane.

Theo một số phương án, chất hóa trị bao gồm carboplatin và paclitaxel.

Theo một số phương án, chất hóa trị bao gồm cisplatin và paclitaxel.

Theo một số phương án, hóa trị bao gồm hóa trị tiêm tĩnh mạch (IV) và/hoặc hóa trị trong màng bụng (IP).

Theo một số phương án, hóa trị bao gồm hóa trị với liều dày. Theo ví dụ không giới hạn, hóa trị có thể bao gồm paclitaxel IV liều dày hàng tuần (ví dụ: 80 mg/m²) kết hợp với carboplatin IV 3 tuần một lần.

Xạ trị liệu có thể được sử dụng bằng các phương pháp khác nhau, bao gồm xạ trị tia bên ngoài, xạ trị bên trong, xạ trị cấy ghép, xạ phẫu đích, xạ phẫu toàn thân, xạ trị và xạ trị áp sát kê lâu dài hoặc tạm thời. Xạ trị tia bên ngoài liên quan đến liệu pháp xạ trị ba chiều theo hình dạng khối u, trong đó trường bức xạ là bức xạ cục bộ được thiết kế (ví dụ: bức xạ được chiếu đến đích hoặc cơ quan được chọn trước), hoặc xạ trị tập trung. Xạ trị tập trung có thể được chọn từ xạ phẫu đích (stereotactic radiosurgery), xạ phẫu đích phân đoạn (fractionated stereotactic radiosurgery), hoặc xạ trị điều biến liều (IMRT). Xạ trị tập trung có thể có nguồn xạ trị là chùm tia hạt (proton), cobalt-60 (photon) máy gia tốc tuyến tính (tia x) (xem, ví dụ WO 2012/177624). “Xạ trị áp sát” chỉ xạ trị được cung cấp bằng cách đưa vật chất phóng xạ được hạn chế một phần vào cơ thể tại hoặc gần khối u hoặc vị trí bị bệnh mô tăng sinh khác, và bao gồm sự phơi nhiễm với các đồng vị phóng xạ (ví dụ, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188,

Sm-153, Bi-212, P-32, và các đồng vị phóng xạ của Lu). Các nguồn bức xạ phù hợp để sử dụng là chất xử lý tế bào bao gồm cả chất rắn và chất lỏng. Nguồn bức xạ có thể là chất đồng vị phóng xạ, như I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 làm nguồn rắn, I-125 làm nguồn lỏng, hoặc các chất đồng vị phóng xạ khác phát ra photon, hạt beta, bức xạ gamma, hoặc các tia trị liệu khác. Vật chất phóng xạ cũng có thể là lưu chất được làm từ dung dịch chất đồng vị phóng xạ bất kỳ, ví dụ, dung dịch I-125 hoặc I-131, hoặc lưu chất phóng xạ có thể được sản xuất bằng cách sử dụng huyền phù đặc của lưu chất phù hợp chứa các hạt nhỏ bao gồm các chất đồng vị phóng xạ rắn, như Au-198, Y-90. Các chất đồng vị phóng xạ có thể được bao bọc trong các vi cầu phóng xạ hoặc gel. Chất lỏng phóng xạ có thể được đưa vào màng bụng.

Các liệu pháp nhắm mục tiêu bao gồm nhưng không giới hạn ở các liệu pháp kháng thể đơn dòng như Bevacizumab (AVASTIN®), pembrolizumab, catumaxomab, cetuximab; chất ức chế tyrosine-kinase như sunitinib, sorafenib, pazopanib, cediranib, cabozantinib, erlotinib, gefitinib và nintedanib (BIBF 1120); chất ức chế poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) như olaparib (Lynparza), rucaparib (Rubraca) và niraparib (Zejula); và các chất ức chế tạo mạch khác như aflibercept và trebananib (AMG 386).

Các chất điều trị ung thư bổ sung cũng có thể bao gồm các liệu pháp di truyền như microARN nhắm mục tiêu BRCA1.

Các ví dụ về chất ức chế điểm kiểm soát là chất đối kháng của PD-1, PD-L1, PD-L2, VISTA, BTNL2, B7-H3, B7-H4, HVEM, HHLA2, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, BTLA, CD160, CEACAM-1, LAIR1, TGFβ, IL-10, protein họ Siglec, KIR, CD96, TIGIT, NKG2A, CD112, CD47, SIRPA hoặc CD244. “Chất đối kháng” chỉ phân tử mà, khi liên kết với protein tế bào, sẽ ức chế ít nhất một phản ứng hoặc hoạt tính được cảm ứng bởi phối tử tự nhiên của protein. Phân tử là chất đối kháng khi ít nhất một phản ứng hoặc hoạt tính bị ức chế nhiều hơn ít nhất khoảng 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc 100% so với ít nhất một phản ứng hoặc hoạt tính bị ức chế khi không có chất đối kháng (ví dụ, đối chứng âm), hoặc khi sự ức chế có ý nghĩa thống kê so với sự ức chế khi không có chất đối kháng. Chất đối kháng có thể là kháng thể, phối tử tan, phân tử nhỏ, ADN hoặc ARN như ARN can thiệp kích thước ngắn. Chất đối kháng điển hình của chất ức chế điểm kiểm soát được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ Số 2017/0121409.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều vắc xin hoặc chế phẩm theo sáng chế được sử dụng kết hợp với kháng thể CTLA-4, phối tử CTLA4, chất ức chế trực PD-1, chất ức chế trực PD-L1, chất chủ vận TLR, chất chủ vận CD40, chất chủ vận OX40, hydroxyurea, ruxolitinib, fedratinib, chất chủ vận 41BB, chất chủ vận CD28, chất đối kháng STING, chất đối kháng RIG-1, liệu pháp TCR-T, liệu pháp CAR-T, phối tử FLT3, nhôm sulfat, chất ức chế BTK, kháng thể CD38, chất ức chế CDK, kháng thể CD33, kháng thể CD37, kháng thể CD25, chất ức chế GM-CSF, IL-2, IL-15, IL-7, phân tử chuyển hướng CD3, pomalimib, IFN γ , IFN α , TNF α , kháng thể VEGF, kháng thể CD70, kháng thể CD27, kháng thể BCMA hoặc kháng thể GPRC5D hoặc bất kỳ kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, chất ức chế điểm kiểm soát là ipilimumab, cetrelimab, pembrolizumab, nivolumab, sintilimab, cemiplimab, toripalimab, camrelizumab, tislelizumab, dostalimab, spartalizumab, prolgolimab, AK-105, HLX-10, balstilimab, MEDI-0680, HX-008, GLS-010, BI-754091, genolimzumab, AK-104, MGA-012, F-520, 609A, LY-3434172, AMG-404, SL-279252, SCT-I10A, RO-7121661, ICTCAR-014, MEDI-5752, CS-1003, XmAb-23104, Sym-021, LZM-009, hAB21, BAT-1306, MGD-019, JTX-4014, budigalimab, XmAb-20717, AK-103, MGD-013, IBI-318, sasanlimab, CC-90006, avelumab, atezolizumab, durvalumab, CS-1001, bintrafusp alpha, envafolimab, CX-072, GEN-1046, GS-4224, KL-A167, BGB-A333, SHR-1316, CBT-502, IL-103, KN-046, ZKAB-001, CA-170, TG_1501, LP-002, INCB-86550, ADG-104, SHR-1701, BCD-135, IMC-001, MSB-2311, FPT-155, FAZ-053, HLX-20, iodapolimab, FS-118, BMS-986189, AK-106, MCLA-145, IBI-318 hoặc CK-301, hoặc bất kỳ sự kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều vắc xin hoặc chế phẩm theo sáng chế được sử dụng kết hợp với ipilimumab, cetrelimab, pembrolizumab, nivolumab, sintilimab, cemiplimab, toripalimab, camrelizumab, tislelizumab, dostalimab, spartalizumab, prolgolimab, balstilimab, budigalimab, sasanlimab, avelumab, atezolizumab, durvalumab, envafolimab hoặc iodapolimab, hoặc bất kỳ kết hợp nào của chúng.

Theo một số phương án, tác nhân điều trị thứ hai có thể được sử dụng kết hợp với chế phẩm thứ nhất của đợt sử dụng thứ nhất hoặc chế phẩm thứ hai của đợt sử dụng thứ hai hoặc chế phẩm thứ ba của đợt sử dụng thứ ba, hoặc chế phẩm thứ tư của đợt sử dụng thứ tư.

Theo một số phương án, kháng thể kháng CTLA-4 được kết hợp với đợt sử dụng bất kỳ trong số đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai, hoặc thứ ba, hoặc thứ tư của chế phẩm theo sáng chế.

Theo một số phương án, kháng thể kháng PD-1 hoặc kháng PD-L1 được kết hợp với đợt sử dụng bất kỳ trong số đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai, hoặc thứ ba, hoặc thứ tư của chế phẩm theo sáng chế.

Theo một số phương án, chất ức chế điểm kiểm tra được sử dụng với liều lượng nằm trong khoảng 0,5 đến 5 mg/kg, khoảng từ 5 đến 10 mg/kg, khoảng từ 10 đến 15 mg/kg, khoảng từ 15 đến 20 mg/kg, khoảng từ 20 đến 25 mg/kg, khoảng từ 20 đến 50 mg/kg, khoảng từ 25 đến 50 mg/kg, khoảng từ 50 đến 75 mg/kg, khoảng từ 50 đến 100 mg/kg, khoảng từ 75 đến 100 mg/kg, khoảng từ 100 đến 125 mg/kg, khoảng từ 125 đến 150 mg/kg, khoảng từ 150 đến 175 mg/kg, khoảng từ 175 đến 200 mg/kg, khoảng từ 200 đến 225 mg/kg, khoảng từ 225 đến 250 mg/kg, hoặc khoảng từ 250 đến 300 mg/kg.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được cung cấp để mô tả thêm một số phương án được đề xuất trong tài liệu này. Các ví dụ để minh họa, không giới hạn, các phương án được đề xuất.

Ví dụ 1: Xác định neoantigen bằng tin sinh học

Khung tính toán được phát triển để phân tích các tập dữ liệu giải trình tự ARN khác nhau về ung thư buồng trứng bằng phương pháp tin sinh học để xác định tân kháng nguyên ung thư buồng trứng phổ biến, hình thành từ biến cố dung hợp gen dẫn đến tạo ra các trình tự peptit mới, duy trì intron, biến thể cắt nối xen kẽ, biểu hiện bất thường của các gen bất hoạt tiến triển hoặc đột biến điểm.

Các tập dữ liệu được truy vấn là:

- Tổ hợp biểu hiện mô kiểu gen (GTEx). Tập dữ liệu này bao gồm 6137 tập dữ liệu giải trình tự ARN từ 49 mô bình thường và được dùng để diễn giải đặc điểm ARN trong mô bình thường và đánh giá tần suất của ứng viên tân kháng nguyên ung thư buồng trứng tiềm năng trong mô bình thường.

- Tập dữ liệu ARN-seq cụ thể theo loại tế bào miễn dịch. Nghiên cứu nội bộ này bao gồm 110 tập dữ liệu ARN-seq thu được từ 20 loại tế bào miễn dịch (tế bào T, tế bào B, tế bào NK và loại tế bào tủy) có nguồn gốc từ năm người cho khỏe mạnh.
- Ung thư Buồng trứng TCGA. Nghiên cứu này bao gồm 330 tập dữ liệu ARN-seq thu được từ những bệnh nhân chưa từng điều trị ung thư buồng trứng khu trú.
- Nghiên cứu Nội bộ về Ung thư Buồng trứng. Nghiên cứu này bao gồm 43 tập dữ liệu ARN-seq thu được từ bệnh nhân mắc ung thư buồng trứng khu trú.

Đối chứng chất lượng (QC) dữ liệu thô được tiến hành trước khi phân tích. Đầu tiên, các lần đọc trình tự được cắt bớt để loại bỏ trình tự bộ điều hợp của Illumina và các lần đọc ánh xạ đến tARN và rARN ở người đã được loại bỏ khỏi phân tích hạ nguồn. Số lần đọc cũng bị cắt bớt các lần gọi bazơ chất lượng thấp (điểm chất lượng Phred <10; cho thấy bazơ có xác suất 1 trong 10 là không chính xác) tại một trong hai đầu. Các lần đọc được cắt bớt có ít hơn 25 cặp bazơ (bp) đã bị loại bỏ khỏi tập dữ liệu. Ngoài ra, các bước QC sau đây được cho là để loại bỏ các lần đọc chất lượng kém: loại bỏ các lần đọc có điểm chất lượng bazơ tối đa thấp hơn 15, loại bỏ các lần đọc có điểm chất lượng bazơ trung bình thấp hơn 10, loại bỏ các lần đọc có tốc độ polyATCG >80%, loại bỏ trình tự ARN trong đó một trong hai lần đọc thất bại.

Các lần đọc sau đó được ánh xạ đến Cấu trúc bộ gen người 38 bằng nền tảng ArrayStudio (<https://www.omicsoft.com/array-studio/>). Mô hình gen Refseq của NCBI (ngày phát hành ngày 6 tháng 6 năm 2017) được sử dụng để ánh xạ các lần đọc đến các vùng exon đã biết của bộ gen người.

Xác định biến cố dung hợp gen

Thuật toán FusionMap được sử dụng để xác định biến cố dung hợp gen trong tập dữ liệu ung thư được mô tả ở trên. Xem Ge H và cộng sự, Tin sinh học. 2011; 27(14):1922-8., được kết hợp toàn bộ trong tài liệu này bằng cách viện dẫn cho mọi mục đích. FusionMap đã phát hiện các điểm tiếp giáp dung hợp dựa trên các lần đọc chứa vị trí dung hợp ở vùng giữa của các lần đọc giải trình tự. Tiếp theo là tìm kiếm các vị trí tiếp giáp dung hợp có thể có từ sự đồng thuận các lần đọc mầm. FusionMap xây dựng chỉ số tham chiếu dựa trên thư viện dung hợp giả và các lần đọc dung hợp tiềm năng chưa được ánh xạ và được căn chỉnh cho tham chiếu giả này. Các lần đọc được ánh xạ trong bước này được coi là các lần đọc cứu hộ.

Thuật toán này đã xác định cả hai điểm dung hợp đọc xuyên dạng khảm theo minh họa trong HÌNH 1 và các biến cố dung hợp gen do chuyển vị nhiễm sắc thể theo minh họa trong HÌNH 2. Biến cố dung hợp gen được gọi trong tập dữ liệu ARN-seq khi đáp ứng các tiêu chí sau: ít nhất hai lần đọc mầm với vị trí ánh xạ khác trong bộ gen, ít nhất bốn lần đọc mầm và được cứu hộ hỗ trợ điểm tiếp giáp dung hợp và ít nhất một cặp đọc mở rộng điểm tiếp giáp. Các biến cố dung hợp gen xuất phát từ các cặp gen chia sẻ đồng dạng trình tự cao (gen tương đồng và họ protein) đã bị bỏ qua khỏi phân tích hạ nguồn.

Các tân kháng nguyên được chia sẻ có nguồn gốc từ các biến cố dung hợp gen được xác định bằng các tiêu chí sau: tỷ lệ xảy ra biến cố dung hợp gen trong một nhóm bệnh phải lớn hơn 5% (10% đối với tập dữ liệu ung thư buồng trứng nội bộ), xuất hiện biến cố dung hợp gen phải ít hơn 1% trong toàn bộ tập dữ liệu GTEx sử dụng tiêu chí khoan dung (ít nhất 2 lần đọc mầm và một lần đọc mở rộng điểm tiếp giáp) và xuất hiện biến cố dung hợp gen phải là ≤ 2 tập dữ liệu ARN-seq có nguồn gốc từ các loại tế bào miễn dịch bình thường. Khung đọc mở từ Gen A (Hình 1 và 2) được sử dụng để thu được trình tự protein có nguồn gốc từ điểm tiếp giáp mới được xác định.

Xác định biến thể cắt nối

Quy trình tin sinh học tùy chỉnh được phát triển để phân tích dữ liệu giải trình tự ARN kết đôi để xác định tân kháng nguyên có khả năng xuất phát từ biến cố cắt nối thay thế. Sử dụng quy trình đã phát triển, các biến thể cắt nối có vị trí cắt nối 5' hoặc 3' thay thế, intron được giữ lại, exon bị loại trừ, phần kết thúc hoặc phần chèn thay thế của cassette mới theo minh họa trong HÌNH 3 đã được xác định. Quy trình xác định biến thể cắt nối không có trong mô hình gen RefSeq của NCBI thông qua hai chức năng chính: 1) Xác định điểm tiếp giáp mới dựa trên các lần đọc giải trình tự có khoảng trống căn chỉnh > 5 cặp bazơ và ≥ 15 cặp bazơ được căn chỉnh ở mỗi bên của khoảng trống, do đó, sau này được gọi là các lần đọc được ánh xạ phân tách. Đối với mỗi tập dữ liệu ARN-seq, các điểm tiếp giáp mới được gọi nếu chúng được hỗ trợ bởi ít nhất 5 lần đọc được ánh xạ phân tách và một cặp kết hợp của các lần đọc mở rộng điểm tiếp giáp 2) Xác định các đảo lần đọc được căn chỉnh, do đó được gọi là đảo bao phủ. HÌNH 4 minh họa hình ảnh về phương pháp này.

Để đánh giá tỷ lệ tín hiệu so với nhiễu trong mỗi mẫu, trong đó ADN hệ gen và mARN trước đó là những yếu tố tiềm ẩn góp phần gây ra tiếng ồn, hai thông số đã được tính toán từ một tập hợp 200 gen giữ nhà được biểu hiện cao:

1. Độ sâu bao phủ intron (IDC): Độ sâu bao phủ phân vị thứ 90 cho tất cả bazơ intron giữ nhà. Nếu độ bao phủ của vùng cụ thể giảm xuống dưới giá trị này, thì bazơ thứ nhất nơi xảy ra điều này được xác định là ranh giới đảo bao phủ.
2. Tỷ lệ bao phủ intron/exon (IECR): Phân vị thứ 90 của tỷ lệ giữa độ bao phủ intron trung bình và độ bao phủ trung bình của exon thượng nguồn gần nhất của tất cả intron gen giữ nhà

Các tiêu chí sau được sử dụng để phân loại các biến thể cắt nối khác nhau:

Xác định vị trí cắt nối 3'/5' thay thế:

- Ranh giới vị trí cắt nối mới được xác định bởi các lần đọc được ánh xạ phân tách
- Vùng intron do sử dụng vị trí cắt nối (nếu có) vượt quá IECR và toàn bộ vùng đã vượt quá IDC

Xác định cassette mới:

- Hai vị trí cắt nối mới trong vùng intron được xác định bởi các lần đọc được ánh xạ phân tách
- Vùng giữa hai vị trí cắt nối vượt quá IECR và toàn bộ vùng đã vượt quá IDC

Xác định duy trì intron:

- Vùng intron vượt quá IECR và toàn bộ vùng vượt quá IDC
- Ít nhất 5 lần đọc mở rộng ra cả hai ranh giới intron-exon, với ít nhất 15 bp được bắt cặp ở mỗi bên của ranh giới

Xác định kết thúc thay thế:

- Ranh giới 3' được xác định là mép của đảo bao phủ không nằm trong 60 bp của đầu 3' trong exon hợp chuẩn
- Vùng intron bất kỳ giữa đầu 5' của exon hợp chuẩn và ranh giới 3' đều vượt quá IECR và toàn bộ vùng đã vượt quá IDC

Xác định loại trừ exon:

- Điểm tiếp giáp mới được xác định bởi các lần đọc được ánh xạ phân tách trong đó một hoặc nhiều exon hợp chuẩn bị bỏ qua

Các tân kháng nguyên được chia sẻ có nguồn gốc từ biến cố cắt nối bất thường được xác định bằng các tiêu chí sau: tỷ lệ xảy ra biến cố cắt nối trong một nhóm bệnh

phải lớn hơn 5% (10% đối với tập dữ liệu ung thư buồng trứng nội bộ), xuất hiện biến cố cắt nối phải ít hơn 1% trong toàn bộ tập dữ liệu GTEx sử dụng tiêu chí khoan dung (ít nhất 2 lần đọc được ánh xạ phân tách) và biến cố cắt nối phải xuất hiện trong ≤ 2 tập dữ liệu ARN-seq có nguồn gốc từ các loại tế bào miễn dịch bình thường. Để loại trừ exon, cassette mới và các vị trí cắt nối 3'/5' thay thế, các biến cố phải có số lần đọc được ánh xạ phân tách trung bình trên một triệu lần đọc được ánh xạ (CPM) $\geq 0,05$ và phần trăm cắt nối trong (PSI) trung bình $\geq 0,1$, được tính bằng công thức dưới đây:

$$PSI = \frac{\text{lần đọc thu nhận}}{\text{lần đọc thu nhận} + \text{loại trừ}}$$

Các biến cố có giá trị trung bình $0,05 \geq PSI \geq 0,1$ được chọn nếu gen bị cắt nối bất thường được phát hiện điều tiết tăng gấp 2 lần trong nhóm bệnh so với phân tích biểu hiện gen khác biệt ở mô khỏe mạnh. Đối với kết thúc thay thế và intron được giữ lại, các biến cố phải có số CPM được ánh xạ phân tách trung bình $> 0,1$ và PSI trung bình $> 0,5$. Tân kháng nguyên có nguồn gốc từ gen MUC16 và NR2F2 được bao gồm bất kể giá trị CPM và PSI được ánh xạ phân tách trung bình.

Dự đoán và dịch mã thể đồng dạng:

Để tập hợp các thể đồng dạng chứa các tân kháng nguyên bị cắt nối xen kẽ, các exon hợp chuẩn lân cận các đặc điểm cắt nối mới đã được xác định bằng các lần đọc được ánh xạ phân tách. Thể đồng dạng được biểu hiện cao nhất có thể chứa neoepitope dự đoán đã được chọn để dịch mã thành protein tương ứng theo lựa chọn khung đọc mở phù hợp. Phần tân kháng nguyên của trình tự protein đã được chiết xuất và được nối với 8 đơn phân axit amin bổ sung ở thượng nguồn của axit amin biến đổi thứ nhất. Trình tự protein này sau đó được sử dụng cho các nghiên cứu xác thực tiếp theo.

Xác định đột biến ADN và tân kháng nguyên dựa trên dịch khung

Tập dữ liệu được tạo bởi tập đoàn The Cancer Genome Atlas (TCGA) có chứa dữ liệu giải trình tự exome từ những bệnh nhân bị Ung thư Buồng trứng đã được kiểm tra. Xem Berger A. C. và cộng sự Cancer Cell (Tế bào ung thư) 2018;33(4) 690-705, được kết hợp toàn bộ trong tài liệu này bằng cách viện dẫn cho mọi mục đích. Gọi đột biến

được công bố bởi tổ hợp tạo ra tập dữ liệu này đã được tải xuống, và đột biến gen có trong >10% nhóm bệnh nhân hoặc trong gen được biết đến là tác nhân gây ung thư quan trọng đã được xác định. Đối với mỗi đột biến một điểm được chọn, peptit 17 mer với axit amin đột biến ở tâm của nó được xác định để nghiên cứu xác nhận thêm.

Bảng 3 minh họa gốc gen và trình tự axit amin của tân kháng nguyên đã xác định phát sinh từ biến cố dung hợp gen (FUS). Trong Bảng 3, các chữ cái in đậm cho biết các axit amin hợp chuẩn từ gen 1. Các chữ cái in nghiêng cho biết các axit amin hợp chuẩn từ gen 2 cho các biến cố dung hợp gen trong khung. Các chữ cái không in đậm cho biết trình tự axit amin mới được tạo ra từ các biến cố dung hợp gen ngoài khung. Bảng 4 minh họa trình tự polynucleotit tương ứng của chúng. Bảng 5 liệt kê các tên dạng dài cho các gen được dung hợp để tạo thành mỗi dung hợp gen.

Bảng 3.

ID neopeptit	Gen dung hợp	Trình tự axit amin	SEQ ID NO:
FUS1	TSTD1->F11R	MAGGVL RRLLCREPDRDGDKGASRE ETVVPLHIGDPVVLPGIGQCYSALF	1
FUS2	VAX2->ATP6V1B1	QLNLSETQ <i>FAQYAEIV</i>	3
FUS3	PTH2R->LOC101927960	APILAA IGIGRLLCMDKIPATASLTP	5
FUS4	HIGD1A->CCDC13	VVGAMTVGQD GSR	7
FUS5	MACC1->LOC101927668	NTGDVAVE IAS	9
FUS6	PKHD1L1->EBAG9	STLNITLS FDSSHGHHPVSVI	11
FUS7	SLC25A16->ADN2	LPEFEKCL <i>FQKKVVA</i>	13
FUS8	TYSND1->AIFM2	AAEQAGCM QCLI	15
FUS9	TBCEL->TECTA	PQEEVPFR <i>MNYSSFLR</i>	17
FUS10	SCNN1A->TNFRSF1A	RGGRGAQEN SLD	19

ID neopeptit	Gen dung hợp	Trình tự axit amin	SEQ ID NO:
FUS11	AJUBA->HAUS4	HFECYHCEIRIPRKSNGIRGFLLTWRR DGNTSTSVQQTTSSL	21
FUS12	CFAP161->IL16	EYEGFPVPGLMKWQLSPVQWPPVSQ GPETRKGRKAASLPL	23
FUS13	MFGE8->HAPLN3	YGNDQWLQMRKWRHRE	25
FUS14	GCSH->C16orf46	VNKSCYEDAQEKEDKVGEGSVSHSVL SSNTVEM	27
FUS15	NXN->GLOD4	LLFFVAGEVLRHEEFE	29
FUS16	NDUFA11->FUT5	GGLTLGARNTLTHGSPGPSQATVAVA PLSGRAAVSAAGGCVFLLLPACVPRR CHWIP	31
FUS17	C20orf204->TCEA2	RASCGAQKACDVNQLTSS	33
FUS18	FOXRED2->TXN2	GYLRMQGLMAQRLLLR	35
FUS19	STX6->KIAA1614-AS1	AKVSHMTSVLEAVAFDQAWDQEVPR ALRHQPKDPLNLPSPANKGTSRC	37
FUS20	CMTM8->CMTM7	FLIVAEIVTLLIAFI	39
FUS21	TWF2->TLR9	FHLEIAKKPLLPLWEGTSSVKHPSL	41
FUS22	C8orf82->LRRC24	KNFITCFKGGHASAAEPRKGR	43
FUS23	ARID3C->DCTN3	TYEEQFKQVADGLVKV	45
FUS24	TSPAN14->LOC102723703	FIAISLLQNPQRT	47
FUS25	CLCF1->POLD4	LRSLAGTYGRSPSPATRRKRSWSC	49
FUS26	HEPHL1->PANX1	TCQVSDHLATEYVFS	51
FUS27	C17orf99->SYNGR2	ALTVVPPGLRLDRVLLHLW	53
FUS28	JUND->KIAA1683	CQLLPQHQPRAVLLHIAWMKG	55
FUS29	DMPK->SIX5	LQERMELLACGAERGAGGWGGGGG GGGGDRRGGGGSAPALADFAGGRG	57

Bảng 4.

ID neopeptit	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
FUS1	ATGGCTGGAGGAGTCCTTCGGCGGCTGTTGTGTCGGGA GCCTGATCGCGATGGGGACAAAGGCGCAAGTCGAGAG GAAACTGTTGTGCCTCTTCATATTGGCGATCCTGTTGTG CTCCCTGGCATTGGGCAGTGTTACAGTGCACTCTTC	2
FUS2	CAGCTGAACCTCTCCGAGACCCAGTTTGCCCAGTATGC GGAGATCGTC	4
FUS3	GCACCGATCTTAGCAGCTATTGGGATTGGGAGGCTGCT GTGTATGGATAAGATACCTGCTACAGCCAGCTTGACAC CA	6
FUS4	GTTGTAGGAGCAATGACTGTTGGGCAGGATGGCAGCAG A	8
FUS5	AACACTGGAGATGTTGCTGTTGAGATCGCTTCT	10
FUS6	TCAACTTTGAATATAACTTTAAGTTTTGATTCCCACCAT GGCCATCACCCAGTTTCGGTTATT	12
FUS7	CTGCCGGAATTTGAAAAGTGCCTATTTCAGAAGAAAGT GGTAGCT	14
FUS8	GCGGCCGAGCAGGCGGGCTGCATGCAGTGCCTGATT	16
FUS9	CCACAGGAAGAAGTGCCATTCAGGATGAATTATTCATC ATTCCTTAGA	18
FUS10	CGAGGGGGCAGGGGTGCTCAGGAGAATTCTCTGGAC	20
FUS11	CACTTTGAGTGCTACCACTGTGAGATTAGAATCCCAAG AAAATCAAATGGCATCCGGGGATTTCTGCTCACCTGGA GAAGGGATGGAAATACTTCAACAAGTGTGCAGCAAACA ACTTCCTCCTTG	22
FUS12	GAATATGAAGGCTTCCCCGTCCCGGGACTCATGAAGTG GCAGCTAAGCCCTGTCCAGTGGCCACCCGTCAGCCAAG GGCCAGAGACCAGGAAAGGAAGAAAGGCAGCTTCACT TCCTCTT	24
FUS13	TACGGTAACGATCAGTGGCTGCAGATGAGGAAATGGAG GCACAGAGAG	26
FUS14	GTAAACAAATCTTGTTATGAAGATGCACAGGAAAAAGA AGATAAAGTAGGAGAGGGATCAGTTTCACATTCAGTCC TAAGCAGCAACACGGTTGAGATG	28

ID neopeptit	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
FUS15	CTTCTGTTCTTCGTAGCCGGGGAGGTTCTGCGGCATGAG GAATTTGAA	30
FUS16	GGAGGCCTGACTCTGGGAGCACGCAATACTCTGACCCA TGGATCCCCCTGGGCCCAGCCAAGCCACAGTGGCTGTGG CGCCGCTGTCTGGCCGGGCTGCTGTTTCAGCTGCTGGTG GCTGTGTGTTTCTTCTCCTACCTGCGTGTGTCCCGAGAC GATGCCACTGGATCCCC	32
FUS17	CGGGCCTCCTGTGGCGCCCAGAAGGCATGTGATGTGAA TCAGCTGACATCATCT	34
FUS18	GGGTACCTGAGGATGCAGGGACTCATGGCTCAGCGACT TCTTCTGAGG	36
FUS19	GCAAAAGTATCTCATATGACCAGTGTGTTGGAGGCTGT AGCCTTTGACCAGGCATGGGACCAGGAGGTGAGGCCGG CTCTCAGGCATCAACCAAAGGATCCACTGAATCTCCCTT CTCCCCCTGCCAACAAGGTACAAGTAGATGT	38
FUS20	TTCCTCATCGTGGCCGAGATCGTCACCCTGCTGATTGCC TTCATC	40
FUS21	TTCCATCTGGAGATCGCCAAGAAACCGCTGCTGCCCCT GTGGGAAGGGACCTCGAGTGTGAAGCATCCTTCCCTG	42
FUS22	AAGAATTTTCATCACCTGCTTCAAAGGAGGGCACGCGTC TGCGGCTGAACCGCGGAAGGGCCGG	44
FUS23	ACCTACGAGGAACAATTCAAGCAGGTGGCTGACGGCCT GGTCAAGGTG	46
FUS24	TTCATCGCCATCTCGCTGTTGCAGAACCCCCAGAGGAC A	48
FUS25	CTCCGCAGCTTGGCTGGGACCTATGGGAGGAGCCCCAG CCCCGCGACGAGGAGGAAGCGGAGCTGGAGCTGC	50
FUS26	ACCTGCCAGGTCAGCGACCACCTGGCCACGGAGTACGT GTTCTCG	52
FUS27	GCCCTCACAGTGGTGCCCCCAGGTCTTCGCCTTGATCGT GTTCTCCTGCATCTATGG	54
FUS28	TGCCAGCTGCTGCCCCAGCACCAGCCCAGGGCAGTGTT GCTGCATATTGCATGGATGAAAGGC	56
FUS29	TTGCAGGAGCGGATGGAGTTGCTTGCCTGCGGAGCCGA GCGCGGGGCGGGCGGCTGGGGGGGAGGCGGTGGCGGC GGCGGCGGCGACCGAAGAGGAGGAGGAGGAAGCGCGC CAGCTCTTGCAGACTTTGCAGGCGGCCGAGGG	58

Bảng 5.

ID neopeptit	Tên Đầy đủ của Gen Dung hợp 1	Tên Đầy đủ của Gen Dung hợp 2
FUS1	miền tương tự thiosulfate sulfurtransferase có chứa 1	Thụ thể F11
FUS2	homeobox phía trước bụng 2	tiểu đơn vị B1 vận chuyển V1 ATPase H ⁺
FUS3	thụ thể hormone 2 tuyến cận giáp	LOC101927960 không có đặc trưng
FUS4	thành viên họ 1A miền cảm ứng thiếu oxy HIG1	miền dây xoắn có chứa 13
FUS5	Chất điều hòa phiên mã MET MACC1	LOC101927668 không có đặc trưng
FUS6	1 tương tự PKHD1	kháng nguyên 9 liên kết với vị trí liên kết thụ thể estrogen
FUS7	thành viên 16 họ chất mang hòa tan 25	helicase/nuclease 2 sao chép ADN
FUS8	miền trypsin có chứa 1	ty thể yếu tố gây chết tế bào theo chương trình liên quan 2
FUS9	đồng yếu tố gấp tubulin E tương tự	tectorin alpha
FUS10	tiểu đơn vị alpha biểu mô 1 kênh natri	thành viên 1A siêu họ thụ thể TNF
FUS11	protein LIM ajuba	tiểu đơn vị phức hợp 4 tương tự HAUS augmin
FUS12	protein liên kết với lông mao và lông roi 161	interleukin 16
FUS13	miền V/VIII EGF và yếu tố hạt cầu chất béo trong sữa có chứa	protein 3 liên kết hyaluronan và proteoglycan
FUS14	protein H hệ thống phân cắt glycine	khung đọc mở 46 nhiễm sắc thể 16
FUS15	nucleoredoxin	miền glyoxalase có chứa 4
FUS16	NADH: tiểu đơn vị ubiquinone oxidoreductase A11	fucosyltransferase 5
FUS17	khung đọc mở 204 nhiễm sắc thể 20	yếu tố kéo dài phiên mã A2

ID neopeptit	Tên đầy đủ của Gen Dung hợp 1	Tên đầy đủ của Gen Dung hợp 2
FUS18	miền oxidoreductase phụ thuộc FAD có chứa 2	thioredoxin 2
FUS19	syntaxin 6	KIAA1614 antisense ARN 1
FUS20	miền xuyên màng MARVEL có chứa 8 tương tự CKLF	miền xuyên màng MARVEL có chứa 7 tương tự CKLF
FUS21	protein 2 liên kết twinfilin actin	thụ thể 9 tương tự toll
FUS22	khung đọc mở 82 nhiễm sắc thể 8	phần lặp lại giàu leucine có chứa 24
FUS23	miền tương tác 3C giàu AT	tiểu đơn vị dynactin 3
FUS24	tetraspanin 14	LOC102723703
FUS25	yếu tố cytokine 1 tương tự cardiotrophin	ADN polymerase delta 4, tiểu đơn vị phụ
FUS26	1 tương tự hephaestin	pannexin 1
FUS27	khung đọc mở 99 nhiễm sắc thể 17	synaptogyrin 2
FUS28	tiểu đơn vị yếu tố phiên mã JunD proto-oncogene, AP-1	KIAA1683
FUS29	kinase protein DM1	homeobox SIX 5

Bảng 6 minh họa gốc gen và trình tự axit amin của neoantigen đã xác định phát sinh từ biến cố cắt nối thay thế (AS). Các chữ cái in đậm thể hiện các trình tự từ protein kiểu hoang dại trong khi các chữ cái thông thường thể hiện các trình tự đột biến do các biến cố cắt nối thay thế. Bảng 7 minh họa trình tự polynucleotit tương ứng của chúng. Bảng 8 minh họa các tên dạng dài cho mỗi gen và tọa độ hệ gen của các biến cố cắt nối thay thế.

Bảng 6.

ID neopeptide	Gen	Trình tự axit amin	SEQ ID NO:
AS1	ADAMTS14	LRLRPNRRR ASSAQTAPTSSLSLWSGASRRRRP AGGHMWCTAGRPSSRSGQNLTGTCTMKPLAWE TFPTCWAWWGTSWATQSGSGGMPSQAATASR CCWWWTTRWFASMARSMCRTMSSPS	59

ID neoepitope	Gen	Trình tự axit amin	SEQ ID NO:
AS2	DEAF1	CSTFCQ RKVGLTYTRLSAPASSLATKTPGWPSL PLCSWCHT	61
AS3	ETV4	QTDFA YDSGKRLGWGRVACDQVFS	63
AS4	MUC16	PSLSTRL TSKDPQLQSHYWGLIGNDPFLRSKK RVN	65
AS5	PLAG1	VIPGDL SEAHGYSFS	67
AS6	RGL3	AEGPGGSQ VRRGFGGWRGAGSDQLRAELESRA QAARCSGRKEGRGSEATR	69
AS7	SAMD10	FGERRD VDGERGWIGERGFLGRGSQGPRGTGA GRDPAGFERRWLGVFGGCLGSTGSRSLCPALGG SQPQALGVSAPLAWGEGVSSRGACVQAGTTLG SPFPAHGENPPPLLQWGRKGAEVTSRLGAPAPFP SGILTLGREGPDRQTAGRTELPPGVQAGNGRSL GRGRCRAG	71
AS8	SCGB1D1	RVLITK TLVISVSFMCPGFWSAAQCEVRSACLL LCEGHRWWGTCLTGHRLRRSPGTTGEK	73
AS9	TRAPPC12	KVKTVCSK VGGAVILPCHGENMPSTPSPQDMP VLFPARPAPCTIAASAFRRLGDPVCVAW	75
AS10	DENND6A	KDLPVYLK DPAYFYGY	77
AS11	DNMT3A	SLKDECD TVKGWRLCNGRITGA EKKAKVI	79
AS12	IQGAP3	AMAKKQ RPDFAFWQH	81
AS13	SEC31B	MTLGSK SQPPEDIKAL	83
AS14	FOXH1	SRRLKLA QGRLRGLERLHSPQPFLQPMLPQGAQ GPCKAPGQGQLLGGRRREPDP	85
AS15	IMPG2	QATPSS ILCFRLACLWLLRKGLLDLTW	87
AS16	LHX1	YCKNDF FRSLPCHLL	89
AS17	KRT8	WSQDLQ EGFSAPSRISAWFGPP	91
AS18	LZTS3	QSEAAVA QDKKQLQEE	93
AS19	PLEKHG4B	QHLQQE ACVTSAGKQS	95
AS20	STRA6	RAFPREL KKGQRMSSQ	97
AS21	ZNF334	MKMKKF QDLTVNFTQ	99
AS22	ATP11A	PTATER VQRGVKHKAPVQAAQSSDGPLLKDLL RRPRRS	101
AS23	CELSR1	ALMEVSV SGQRG	103
AS24	CLDN16	VNADD SLEAGLQLQASSDPLASAS	105

ID neoepitope	Gen	Trình tự axit amin	SEQ ID NO:
AS25	ERI2	MATKRLARKGTLASSFARRVH	107
AS26	FRMD4A	GSLSSSGSGARRHCILLPGGFLRLLKMRNTLSIV SQGMISPFSAF	109
AS27	GTSE1	FKIPKFSIVLSSNSAFRC DPLSSRPRCFGGSLEAP	111
AS28	HYDIN	EEDREKYRWMA PFVPGQVWTWEYFL	113
AS29	IL17RC	LKQDVRS GGPGARQLRGGLLRQAAPPGRRTRP FPHRARLHTALPTARLPGGPAAASRPAFRAAPRE SGASVPGPSASPG	115
AS30	LOC102723 360	THSAEEIGQEYFLRPRTPD MRWGKS	117
AS31	MECR	GDPKVVVEIPRL	119
AS32	MUC16	RSWISTTSTPMTSMFSPRPLVSVSPTPSATGRNL ASSSHETSAAIQWLINCCVV	121
AS33	RGS12	TRSLDDLEKLDTLCKLSVHVT	123
AS34	SDHAF4	ATAWRAARIRAPGPGSSRKGFVAVYSLSFKN KSAEVSQRQISIT	125
AS35	SPATA17	KQYQLTVQMESHSLPQAGVQWHDFVSPQPLPP GFKRFSCLSFLSSWDYRLQPPHLANFFVFLVETG FHHVGQAGLKLLTSDDLPASASQSAGITGVSHH ARNFFFSLLS	127
AS36	STK32C	IGKGSFGKFLEDATHMV	129
AS37	TRI QK	KKTAIGIKTHHGC	131
AS38	TSEN2	YLQLSLEECTQKCLFCL	133
AS39	WISP3	LLAGLAQVMAPKPPFAMFEQRHAFLYIFIAEP KAQPGTVRET VSLHASSRRRLNFLLFAKCAKSP WKNEF	135
AS40	XPOT	ADSDFRQRSLTLLPSLEWNGTILAHSNLQLPGSR DSPASAGIRVARIRSTHHA	137
AS41	ZNF726	EMVDEPPGHRSTGSQGRRI FLSTEQNEKSPMST SFYTD TATIRFLNLFP TCPPFLFHKTAIVIMARSQ	139
AS42	ZNF736	EAVAKHPGVQPYI LHRSEIIQYLSVSVMFHSA	141
AS43	ZNF98	HEMVTEPPGLQ	143
AS44	FGFR3	VLTVTSTDQEYLDLSAP	145
AS45	BICD1	KRLTVAPP GKHF FLGCM	147
AS46	COX7A1	TMTLCLGGERRARLGCGGGGAGPRVRGGWFL GRTDQDLGWGLAFRKGVEY	149

ID neoepitope	Gen	Trình tự axit amin	SEQ ID NO:
AS47	DNMT3B	RKLESRKYGISFLSFDICALFSMHFLLISLHIKWS LEKNQIS	151
AS48	EHD3	EKQRISRGKQPA	153
AS49	MACROD2	DVEMKEDSGIKFILLLLGGR	155
AS50	MAK	SIVKNMPTVSSQS	157
AS51	MAP3K13	CVEERGYEVGASPFSSHHCSLFCSLGFKSLGPLQ FSFNKIQQWPCISLFSHCYKELPETG	159
AS52	NR2F2	LKVGMRREGIGLSFLLPSSWVPGSWVRLASLL WVRTRSPKLFSSYCSGKGFYTRSEFCIGTQTPNP HALAD	161
AS53	RBP5	LEGEMLYLVNGVGAGCLGEGPPAIRHPLVQTR	163
AS54	SYCE2	RNSLKTKVTDSTQREGGFLMQKGRE	165
AS55	SYNPO2L	ELQDSFYAGTTLPYL	167
AS56	TESMIN	DQNNYLQSGTKLINKKNYVIYVSW	169
AS57	TRPM2	LASLEEQVGPRSGPPSGGATAGPGGRLCHVVAP RRRALRSDGEEEAGTLGQPFPAGRGTLCVLQKT PPKGFC	171
AS58	ADAMTS14	AAAGSRTPGGPHPHRQHRLLH	173
AS59	DNMT3B	KAMYHALERTRLEDAQLTTQPPLTTAPHPASR QIAITTAKTEGMKIRAENKWLQMLPTTRA MAVCLVAGKTPCPSTLSLRGGSVRHAGIASLSCF TCMMTMAISLTALCAARAESCCFAATRAAAGV SVWSAWRCWWAQAQRPRPSFRSPGAVTCVSRS AVMASCGAGRTGTACRPSSPVTRGLNMKPPSC TLFPQPEGGPFESCHCLMASRQAT	175
AS60	HMCN2	LASGVPPPGLPWGPGPHLG	177
AS61	IGF2BP3	IPPHLQWESTRQTEWISVREFHLESSLYP	179
AS62	IMPG2	PGHGAICREEV	181
AS63	IMPG2	LEEEFISEWRRCLLC SYLQW	183
AS64	IQGAP3	QTQEETDRDRGSWSCAVA	185
AS65	LCN10	SHALNWNKIGRMFRASRV	187
AS66	MMP10	DSNKDLAQDCELYTRFAKRCC	189
AS67	PARD6B	GTMEVKSKKKQTTVPLVQTR	191
AS68	PKHD1L1	LLFPYNQLDLHLHRPSGSRKNEIHWKCFSSD	193
AS69	PTH2R	GFILIGWGAGNLVLETSSGFIKHRS	195

ID neoepitope	Gen	Trình tự axit amin	SEQ ID NO:
AS70	RUFY4	HFVRSQDKGMVWTPEPSALPRTPRRHHPGLSLCS QWGGLRVGPPAARPGWSLAHVLRVTLLQFHPN PGKETQKKQRCPKEDPSRIWRA	197
AS71	SLC6A2	NIEDVATEDGRHGGCHHGPGR	199
AS72	SMC1B	RRHGEVQGLLEREKTARGNPSG	201
AS73	TLK2	SLSDKEVEGKALLGDIKLVITLSDE	203
AS74	TRPM5	VLRKTAHRSTTARCSCPPWLTCWPRVAAPGAL STVAREASWWLLTTEVV	205
AS75	TSPAN10	MHRKLQARSPSLCTGHPPQAA	207
AS76	CENPI	LLDLQAKMIYFKNSEN	209
AS77	EP400	SISLTDDEAELPLDL	211
AS78	ETV4	SLPPLDSEAQVPDSDE	213
AS79	FBN3	APSCGVSRACDRGCH	215
AS80	FBN3	APSCGVSRDYRTGPCF	217
AS81	FBN3	LSPGGACVDIDECDRQ	219
AS82	IMPG2	MPGHGAICSGSSRQPD	221
AS83	NUF2	VQKLKNARSLNLEDQI	223
AS84	PAEP	NPKKFKINSRVLVEDD	225
AS85	PKD1L1	RKPRNWLERARWLRGI	227
AS86	RASEF	DEAKFIPRAQDKAAMQ	229
AS87	SFI1	LQAQQQVQVSAQRATP	231
AS88	UPK3B	CLRPSLSLASRGFQNP	233
AS89	ZNF727	NYGNLFSLAGSLHFTA	235
AS90	ACIN1	VEDEEKKEPDGAQRHLVDIGGSHQTSHA EKFLF LLCPPVV	237
AS91	ACIN1	VEDEEKKEAGTHFIHLTGTTVSAGVPEEMPATT LRREVF	239
AS92	ACIN1	VEDEEKKEGLISST	241
AS93	ACIN1	VEDEEKKEGSMVLVAPTSPPSLEAGTHFIHLTGT VSAGVPEEMPATTLRREVF	243
AS94	AFDN	SMMEGVIQLSFKAIVCLLSCLDLLSLFRVVRHLS	245
AS95	DMXL2	TKKRKQSELQQP	247
AS96	ESR1	AFFKRSIQELPTLC	249

ID neoepitope	Gen	Trình tự axit amin	SEQ ID NO:
AS97	ETV4	FQETWLAEDAAAGALSPCTIPTPPQPPLLSLPTS SGTRQ	251
AS98	FAM110C	SQEQSRT RAIFTFI LD TKKKEIPVEAHRKLLEQS CVSYLQRCRKNKPGTSSFLFLSSLTILRSYATRST F	253
AS99	FAM221A	RLDDSGIGNFITSLLNFISKFFCSFMGA	255
AS100	FRYL	NANSRLPEACEK	257
AS101	GAD1	DGDGIFPELS	259
AS102	GRHL2	MSQESD KNGLSSRSWMNTWILPEVL	261
AS103	GTF2IRD1	LDLAGNARPCRSQSPTSSDQTPSVPSLGSP ELPD GEEGGSPDGSPQESEQVRQGQHV	263
AS104	METTL24	PRGRPRRKVDVLPQ	265
AS105	MPRIIP	PSPSTPNHSQQAICH PGRRP	267
AS106	MPRIIP	SPSTPNHRPSGSATEKPSRWREGGWSVELGPGA LAGRRWPVCLATSGGGPR	269
AS107	MUC16	SGCRLTLLSLSPVSSLGCPV PMP	271
AS108	NADSYN1	SQFSLDDVGFLARGQARVWPSRLQALLST	273
AS109	NPIPB3	CPCEYL RKIQVDGRMATWM	275
AS110	NPIPB5	PCEYL RKVEFVPEPHKIITSMIKRSRLQKKQFGR M	277
AS111	PCNX3	WLLRTW ERADSGL	279
AS112	PIGG	PDLGHWL TRAVWGNSATS	281
AS113	PLPP4	TIKLIVGR TSA LGQY	283
AS114	PTPN4	FIQLRKELNFTSTPDA	285
AS115	RGL2	EEEEEEEE PLRLHRGPEAAGVGLSGPQWGRPG VTSSPNPSSHSLVLC PATTGPCVRLG	287
AS116	RGL3	FQVLPGDRETGFHHVGQTGLEFLTSSDPPTSAS QSAGITGTRHRARPVCSNFYCRLPCLYGE GENIR RLPRLMIREGMRWCKFSSEKSSRFPVTAE	289
AS117	RNF207	CDLECSEQRQGF AM LASS	291
AS118	SAMD12	NLQLLTQGYSGI WRYP	293
AS119	SMAD6	HFSRLCGPVSHLSAHLAHLR	295
AS120	STRA6	KHHLWALEAAWLSGRSPLSEPQLPLQPSGNSSS V	297

ID neoepitope	Gen	Trình tự axit amin	SEQ ID NO:
AS121	TENM4	TEHENTET GAPLHCSSCFINPY	299
AS122	TMEM221	CGISVYLAGRTRWLTPVIPALWETEAGRSRGQE IETILANKHCPSPMPCYFSRSRQAQQLLPSSARAP WFWWLC	301
AS123	VWA2	KLCSRQRPDCQPVDSRHGPILSIQHLISALHTGD G	303
AS124	HUWE1	EEMETDMDDVAMESSPGSSISMEHRLDVELRA SGSSSSTNISSGPGSPGPGGTGPGPGPGPGPGG PGPGPGPGPGPGPGPGPGPRPG VQCIPQR	305
AS125	LRRC75B	RDLQCPKKTQTPQAQSRLESERKKNTLTWLVP TPWDWRQWSTAPSRGLVWPPPP VDYELWKSS	307
AS126	SRGAP3	HQYIVVQDIHTETQHSALGAQPADSIPPFLQHTL QHLACPSLELPGNEQARREKRRR DDAFSDSL	309
AS127	TET1	IDPSSPLHTYYERITKGRNPERRYMKPERISPGH EAMEKN LEDNL	311
AS128	ATP2A1	VGNKMFVKVRNRNVPQPPLLTPSHLSLPWKES GGL	313
AS129	AVPR1B	WDKNAPDEGKWGLCGGSEVGETEREDGGLGQ GYNASQQAGDKLVGQ	315
AS130	CRYGB	MGKVSPGYRMLSLGPNAVASVGANHSMLPHLP FFRSPSTRTGPSRAAATNAPLTAPTYPISAAATP SGWRAAAG	317
AS131	EBF3	YGMPHNNQVGGGRLPSPILPPMPEPVGSRRGSS VGFLDISMLFQRLHRSML	319
AS132	GMNC	MVSEELALASPLANLGL	321
AS133	HRAS	CDPAAPRAVSLPGRQGSEGGEGRGLGSRPAVLG RHSSGEGGGPWGELP	323
AS134	HSF4	ARLRELRCGGGRGKRGQGWWVRDETITGRPA VLGSPFLSPALAPPSRLMGDLWDGQSAGWSPGS PASPF CGGW	325
AS135	KCND2	LHCLEKTTVRRQHDCLPLSDSNSICFCAYLML PSVISLSALLENMLKNKQTKTPQYLKLL	327
AS136	LY6G6F	RVRGAPGRGESLPPRGKKRAHGWEAKG	329
AS137	LY6G6F	LCGTPQAAGKGQEV RDSLAI CKVGEGLLLFLLG AWRRHLTQEDRITPTNLLLPLTLGKTQRQRGSR LCSFLYKIRRM SKCFQKS RNE	331
AS138	LY6G6F	YDVLVLKGEWGHADQGLLWPRKSR	333

ID neoepitope	Gen	Trình tự axit amin	SEQ ID NO:
AS139	MUC16	RSSVPTTSSEYSTDVPMAPILQQT	335
AS140	MUC16	PSSLPGPTGKYQSMVFGAWLMSVNISVYTLLEHG	337
AS141	MUC16	RSSGLTTSSEYSTHVHMPILILHQAQELLLINP	339
AS142	MUC16	WIPVPTSSEYSTHVQMPLILHQVEQELAPPL	341
AS143	MUC16	RYWTPATSSEYSNL	343
AS144	NDRG4	PTTTTFLKVRLSSPALGQLP	345
AS145	PIF1	QAGAEPSTVRTGKKGHL	347
AS146	PIP5K1A	KRPMASEVSFILIQWLLKP	349
AS147	PLXNC1	EFLTQESKVSLESRNKLIFGYFTSFQNLSTLSFRNMKMNLMKKWP	351
AS148	PROSER3	LTPALRTLVSARGREEPGGSWRRGWV	353
AS149	RAD9A	YLEPLEDGVRG	355
AS150	RTEL1	AGSPGEEQVQFQGLGMDTDPLSPEANPTPIWPQAPHTPL	357
AS151	SMTNL1	RAMTKKYEVGMGQSCVGGAGVQGGSKWCKPQRVGGWEGGQVQAIWLSLTEASSVPCLP	359
AS152	SPDYE2	HKDFNSQLGRRIPQRAPPILFFLKRGNFQ	361
AS153	SPDYE5	VSPEELEEVGGAWGGGGGGGEESGGLEAG	363
AS154	SPDYE5	KDLRVSDKVRLFSM	365
AS155	TESMIN	DQNNYLQSGTKLINKKNYVIYVSW	367
AS156	TRPM2	PAKRHKQLSMPAPVPLLNVLATRVQRGWRWHGSSAQNPGRSAGVQVTQAAGLLLALSKWWGLSPEAPLGAGVRWALPATQDWPPPTGPPRWVRASGPTS	369
AS157	ZIC4	RNTLKESKCLKSSFYWFAGFFSSSSSFFLSRKF CFVFCLCWVESLGGVS	371
AS158	ZNF629	SPNDAHRGEGHKKGLRSRQDGGPGSGRGLDSG GHPGEGRETKPRVLKGAGGCRLPFFL	373
AS159	DRD4	LCAISVDRCAALPARAPAPPRPARRPHRGLCAV RRPLGAPRRFVAVAVP	375
AS160	ZNF469	KIVQQKNRRHRRLGRRAGRCGSLAAGRPRPGA EDRRLREYDFA	377

Bảng 7.

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
AS1	TTGCGCCTGCGGCCCAATCGGAGGCGGGCCTCATCCGCAC AGACAGCACCGACTTCTTCATTGAGCCTCTGGAGCGGGGC CAGCAGGAGAAGGAGGCCAGCGGGAGGACACATGTGGTG TACCGCCGGGAGGCCGTCCAGCAGGAGTGGGCAGAACCTG ACGGGGACCTGCACAATGAAGCCTTTGGCCTGGGAGACCT TCCCAACCTGCTGGGCCTGGTGGGGGACCAGCTGGGCGAC ACAGAGCGGAAGCGGCGGCATGCCAAGCCAGGCAGCTAC AGCATCGAGGTGCTGCTGGTGGTGGACGACTCGGTGGTTC GCTTCCATGGCAAGGAGCATGTGCAGAACTATGTCCTCAC CCTCA	60
AS2	TGCTCCACCTTCTGCCAACGCAAGGTAGGTCTCACCTACAC CAGGCTCAGTGCCCCCGCCTCCTCCCTCGCTACGAAGACCC CTGGGTGGCCCTCCCTCCCCTTGTGCTCCTGGTGCCACACC	62
AS3	CAGACGGACTTCGCCTACGACTCAGGTAAGAGACTGGGGT GGGGCAGGGTGGCATGTGATCAAGTGTTCACT	64
AS4	CCTTCACTCTCAACACGGTTGACAAGTAAGGACCCACAGC CCCTACAATCCCATTTATTGGGGGCTCATAGGAAATGACCCC TTCCTAAGAAGCAAAAAAAGAGTTAAC	66
AS5	GTCATTCTGCTGGTGATTTGTCAGAAGCACATGGCTACTCATT CTCC	68
AS6	GCGGAGGGCCCCGGGGGCAGCCAGGTGAGGAGGGGGTTT GGTGGGTGGCGCGGGGCCGGAAGCGACCAGTTGAGGGCG GAGCTGGAGAGCCGAGCACAGGCCGCCAGGTGCAGTGGG CGGAAGGAAGGGAGGGGCTCGGAGGCGACCAGA	70
AS7	TTCGGGGAGCGCCGGGATGTGGACGGTGAGCGGGGCTGGA TTGGGGAGCGGGGATTTCTCGGGCGGGGGTCTCAGGGACC CAGAGGCACGGGGGCGGGGCGGGACCCGGCGGGGCTTCGA GCGGCGGTGGCTGGGGGTATTGCGCGGATGTCTCGGCTCA ACGGGGTCCCGTAGCCTTTGTCCTGCTTTAGGGGGCAGCCA GCCTCAGGCCTTGGGGGTGAGCGCGCCCTTGGCTTGGGGT GAGGGGGTGTCAAGCCGGGGCGCCTGTGTCCAGGCTGGCA CTACGCTCGGGTCACCTTTTCCTGCGCACGGGGAAAACCT CCCCCGCTTTTGCAGTGGGGGCCGAAAGGGGGCCGAGGTCA CATCCCGCCTCGGTGCCCCCGCCCCATTTCCTTCTGGAATC CTGACGTTGGGGCGGGAGGGACCGGACCGACAGACCGCG GGACGGACGGAACCTCCCTCCGGGAGTGCAGGCAGGAAATG GGCGGAGCCTGCTTGGCCGGGGCAGGTGCCGTGCGGGC	72
AS8	AGAGTGCTAATTACAAAAACATTGGTAATTTCTGTCTCTTT CATGTGTCCAGGCTTCTGGTCAGCGGCACAGTGTGAAGTG AGGTCAGCTTGCTTGCTGCTCTGTGAGGGACACAGGTGGT GGGGCACCTGCCTTACTGGTCACCGCTTGAGAAGGTCACCT GGGACCACAGGGGAAAAA	74

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
AS9	AAGGTGAAGACTGTCTGCAGCAAGGTAGGTGGCGCTGTCA TTCTTCCCTGCCACGGGGAGAACATGCCCTCCACGCCCTCC CCACAGGACATGCCCCGTGCTGTTCCCTGCCCGTCCTGCCCC ATGCACCATCGCTGCTTCTGCCTTCAGAAGGCTAGGTGACC CGGTTTGTGTGGCCTGG	76
AS10	AAAGATTTACCAGTTTACTTAAAGGATCCTGCTTATTTTTA TGGATAT	78
AS11	AGCCTGAAAGACGAGTGTGATACGGTGAAAGGATGGAGG CTGTGCAATGGGAGAATAACTGGGGCTGAGAAGAAAGCCA AGGTCATT	80
AS12	GCCATGGCAAAGAAACAGCGTCCAGACACAGCTTTCTGGG TTCAACAT	82
AS13	ATGACCCTGGGATCCAAGTCACAGCCTCCAGAGGACATCA AGGCACTG	84
AS14	TCCCGCAGACTGAAGCTGGCCCAGGGAAGACTACGAGGGC TGGAAAGACTCCATTTCGCCACAACCTTTCCTCCAACCGATG CTTCCGCAAGGTGCCCAAGGACCCTGCAAAGCCCCAGGCC AAGGGCAACTTCTGGGCGGTTCGACGTGAGCCTGATCCCAG C	86
AS15	CAGGCAACGCCGTCATCTATTCTGTGCTTCAGACTGGCTTG CCTGTGGCTTCTGAGGAAAGGACTTCTGGATCTCACTTGG	88
AS16	TACTGCAAGAACGACTTCTTCCGGTCACTGCCTTGCCACCT TCTT	90
AS17	TGGAGCCAGGACCTGCAGGAAGGCTTCTCCGCTCCTTCTAG GATCTCCGCCTGGTTCGGCCCCGCT	92
AS18	CAGAGCGAGGCGGCTGTGGCCCAGGACAAGAAGCAGCTG CAGGAGGAG	94
AS19	CAGCACCTGCAGCAGGAAGCCTGTGTACGTCGGCGGGGA AGCAGTCA	96
AS20	CGGGCTTTTCCCAGAGAGCTAAAAAAGGGCCAGAGAATGT CGTCCCAG	98
AS21	ATGAAAATGAAAAAATTTTCAGGACCTGACTGTGAACTTCA CCCAA	100
AS22	CCAACAGCAACAGAGAGAGTCCAGAGGGGTGTGAAGCAC AAGGCTCCAGTCCAGGCCGCACAGAGCAGCGATGGGCCCC TCCTGAAGGACCTCCTACGGCGGCCAAGGCGCAGT	102
AS23	GCGCTCATGGAGGTGTCTGTGTCTGGGCAACGTGGC	104

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
AS24	GTGAATGCTGATGACTCTCTGGAGGCTGGTCTCCAACCTCCA GGCCTCAAGTGATCCTCTTGCCTCGGCCTCC	106
AS25	ATGGCGACCAAGCGGCTCGCGCGAAAGGGTACACTCGCCA GCAGTTTTGCCAGGAGAGTACAC	108
AS26	GGCAGCCTGCTGTCTTCAGGATCTGGTGCCAGGAGACACT GCATTCTACTCCCAGGTGGGTTTCTCCGGCTTTTAAAAATG CGGAATACTCTCTCCATCGTGTGCGAGGGCATGATTTCTCC ATTCAGTGCCTTT	110
AS27	TTTAAAATTCCTAAGTTTTCTATTGTTCTTTCCTCCAACAGT GCTTTCAGGTGTGACCCGCTGTCTTCTCGCCACGTTGTTTT GGGGGGTCACTGGAGGCTCCC	112
AS28	GAAGAGGACAGAGAAAAATATAGGTGGATGGCTCCATTTG TTCCAGGCCAAGTGTGGACATGGGAGTATTTCTC	114
AS29	TTGAAACAGGACGTCCGCTCGGGGGGGCCGGGCGCCCGGC AGCTACGTGGGGGGCCTGCTTCGACAGGCTGCTCCACCCGG ACGCCGTACCCGCCCTTTTCCGCACCGTGCCCGTCTTCACA CTGCCCTCCCAACTGCCAGACTTCCTGGGGGGCCCTGCAGCA GCCTCGCGCCCCGCGTTCCGGGCGGCTCCAAGAGAGAGCG GAGCAAGTGTCCCGGGCCCTTCAGCCAGCCCTGGA	116
AS30	ACTCATTCTGCTGAGGAAATAGGGCAAGAATATTTTCTAAG ACCCCGAACTCCAGATATGCGATGGGGCAAATCC	118
AS31	GGGGATCCAGCCAAGGTCGTCGAGATCCCGAGGCTTTTG	120
AS32	CGGTCCTGGATCTCCACCACCAGCACTCCGATGACCTCCAT GTTCTCTCCAAGGCCTCTCGTATCTGTGAGCCCCACCCCA GCGCTACAGGTAGGAATCTGGCTTCCAGCTCCCATGAAAC GTCGGCTGCCATTCAGTGGCTGATTAATTGCTGTGTGGTC	122
AS33	ACTCGCTCCCTTGATGATCTTGAGAAATTGGACACCTTGTG CTGTAAGCTGTCCGTCCATGTTACA	124
AS34	GCCACGGCGTGGAGAGCGGCAAGAATCCGCGCTCCTGGTC CAGGCTCCAGCAGAAAAGGATTTGTGGCAGTTTACAGTTT ATCTTTTAAAAATGGGAAAAGTGCAGAAGTGAGCCAAAGG CAAATAAGTATAACG	126
AS35	AAGCAATATCAACTAACTGTGCAGATGGAGTCTCACTCTCT TCCCCAGGCTGGAGTGCAATGGCACGATTTCGTCTCACCGC AACCTCTGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTTAGC TTTCTGAGTAGCTGGGATTACAGGCTCCAGCCACCACACCT GGCTAATTTTTTTGTGTTTTTAGTAGAGACAGGGTTTCACC ATGTTGGCCAAGCTGGTCTCAAACCTCCTGACCTCAGATGAT CTGCCTGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGTGT	128

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
	GAGCCACCACGCCCCGGCCAAACTTTTTTTTTTCCCTTCTCCT GTCT	
AS36	ATTGGGAAGGGCAGCTTTGGCAAGTTTTTAGAAGATGCAA CTCACATGGTA	130
AS37	AAGAAAACAGCAATAGGCATAAAGACTCACACGGATGT	132
AS38	TATTTGCAACTCAGCCTAGAAGAGTGCACACAGAAATGTC TTTTCTGCCTT	134
AS39	CTTCTGCTTGCTGGCCTGGCACAGGTAATGGCACCGAAGCC TCCTTTCGCTATGTTTGAACAGCGCCACGCTTTCCTATATAT TTTTATAGCAGAGCCTAAGGCACAGCCTGGCACAGTGCGG GAAACAGTGTCTCTCCATGCCAGCTCCAGGCGGAGGCTCA ACTTTCATTGCTGTTTGCAAAATGTGCAAAGAGCCCCTGG AAAAACGAATTT	136
AS40	GCTGATTCAGACTTTAGACAAAGGAGTCTCACTCTGTTGCC CAGCCTGGAGTGGAATGGCACCATCTTGGCTCACAGCAAC CTCCAACTCCCGGGTTCAAGAGATTCTCCTGCCTCAGCTGG GATTAGAGTAGCTAGGATTAGAAGCACACACCACCACGCC	138
AS41	GAGATGGTGGATGAACCCCCAGGTCACAGATCAACAGGAT CCCAAGGCAGAAGAATTTTTCTTAGTACAGAACAAAATGA AAAGTCTCCCATGTCTACCTCTTTCTACACAGACACGGCAA CCATCCGATTTCTCAATCTTTTCCCCACCTGTCCCCCCTTTC TATTCCACAAAACCGCCATTGTCATCATGGCCCCGTTCTCAA	140
AS42	GAGGCAGTAGCCAAACACCCAGGAGTCCAACCTTATTATA TTCTCCATAGAAGTGAGATCATAACAGTATTTGTCTGTTTCT GTGATGTTTCACTCGGCA	142
AS43	CATGAGATGGTAACTGAACCCCCAGGTTTACAG	144
AS44	GTCCTTACCGTGACGTCCACCGACCAGGAGTACCTGGACCT GTCGGCGCCT	146
AS45	AAAAGGTTAACCGTGGCTCCACCAGGTAAACATTTTTTCCT TGGGTGCATG	148
AS46	ACAATGACGCTGTGTCTGGGCGGTGAGCGCAGGGCCCGTC TGGGCTGCGGGGGAGGCGGGGCTGGACCCAGAGTAAGAG GTGGCTGGTTTCTGGGCAGGACTGACCAGGATCTGGGTTG GGGGTTGGCGTTTAGGAAGGGGGTTCGAGTAC	150
AS47	AGGAAATTAGAATCAAGGAAATACGGTATTTTCCTTCCTGTC TTTTGACTGTGCCCTGTTTTCTATGCACTTCTTCTGATTTCT TTGCATATAAAATGGTCACTGGAAAAGAATCAAATTTCT	152
AS48	GAGAAGCAGAGGATCAGCCGGGGTAAGCAACCTGCC	154

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
AS49	GATGTTGAAATGAAAGAAGATTCAGGTATTAAATTCATAC TTTTATTATTAGGGGGTAGG	156
AS50	AGCATCGTCAAAAACATGCCAACTGTGAGTAGCCAGTCA	158
AS51	TGTGTGGAGGAACGTGGCTATGAGGTGGGGGCTTCTCCCTT CTCCTCCCATCACTGTTCCCTTTTTTGTCTCTTTGGGGTTCAA GTCTCTAGGGCCTTTACAATTTTCATTTAATAATAAGATAC AACAGTGGCCTTGTATTAGTCTGTTTTCACACTGCTATAAA GAACTACCTGAGACTGGG	160
AS52	CTCAAAGTGGGCATGAGACGGGAAGGTATCGGCCTCTCAT TTCTCCTTCCCTCGTCCTGGGTCCCGGGGTCCTGGGTACGT TTGGCTAGCCTGCTCTGGGTAAGGACAAGAAGCCCCAAGC TCTTCTCTTCGTATTGCAGCGGAAAAGGGTTTTATACTAGA AGCGAGTTCTGCATTGGAACCCAGACCCCAAATCCGCATG CTTTGGCCGAC	162
AS53	CTGGAGGGAGAGATGCTGTATCTGGTAAATGGGGTGGGGG CTGGGTGTCTGGGAGAAGGGCCTCCAGCTATAAGGCATCC CCTTGTCCAAACCAGA	164
AS54	AGGAACAGCCTGAAGACCAAGGTGACAGACTCCACCCAGC GAGAGGGGGGATTCTTATGCAAAGGGGAGGGAA	166
AS55	GAGCTCCAAGACTCGTTCTATGCAGGTACTACCCTCCCATA TCTA	168
AS56	GATCAAAATAATTATCTACAGTCAGGTACAAAGTTAATTA ATAAAAAAACTATGTCATATATGTAAGTTGG	170
AS57	TTGGCCTCCCTGGAGGAGCAGGTGGGTCCGAGGTCGGGGC CTCCGTCAGGAGGTGCCACTGCTGGGCCTGGTGGGCGGCT CTGCCATGTGGTGGCACCAAGAAGGAGGGCTCTGAGGAGT GATGGTGAGGAGGAGGCCGGAACGTTGGGGCAGCCATTCC CAGCTGGAAGAGGCACCCTGTGTGTCTCCAGAAAACCCC GCCCAAGGGTTTCTGTGAC	172
AS58	GCCGCCGCGGGCAGCCGGACCCCAGGCGGGCCTCATCCGC ACAGACAGCACCGACTTCTTCAT	174
AS59	AAAGCCATGTACCATGCTCTGGAGAGAACAAGACTCGAAG ACGCACAGCTGACGACTCAGCCACCTCTGACTACTGCCCC GCACCCAAGCGCCTCAAGACAAATTGCTATAACAACGGCA AAGACCGAGGGGATGAAGATCAGAGCCGAGAACAATGG CTTCAGATGTTGCCAACAACAAGAGCAGCCTGGAAGATGG CTGTTTGTCTTGTGGCAGGAAAAACCCCGTGTCTTCCACC CTCTCTTTGAGGGGGGGGCTCTGTTCAGACATGCCGGGATCGC TTCCTTGAGCTGTTTTACATGTATGATGACGATGGCTATCA GTCTTACTGCACTGTGTGCTGCGAGGGCCGAGAGCTGCTGC	176

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
	TTTGCAGCAACACGAGCTGCTGCCGGTGTCTTCTGTGTGGAG TGCCTGGAGGTGCTGGTGGGCACAGGCACAGCGGCCGAGG CCAAGCTTCAGGAGCCCTGGAGCTGTTACATGTGTCTCCCG CAGCGCTGTCATGGCGTCCTGCGGGCGCCGGAAGGACTGGA ACGTGCGCCTGCAGGCCTTCTTCACCAGTGACACGGGGCTT GAATATGAAGCCCCCAAGCTGTACCCTGCCATTCCCGCAG CCCGAAGGCGGCCCATTCGAGTCCTGTCAATTGTTTGATGGC ATCGCGACAGGCTACC	
AS60	CTGGCTTCGGGCGTGCCCCCTCCTGGTCTTCCCTGGGGGCC GGGTCTCACCTTGGC	178
AS61	ATCCCGCCTCATTTACAGTGGGAGAGCACTAGACAAACTG AATGGATTTCAGTTAGAGAATTTACCTTGAAAGTAGCCTA TATCCC	180
AS62	CCTGGGCACGGGGCCATTTGTAGGGAAGAGGTT	182
AS63	CTTGAAGAAGAATTTATTTACAGAGTGGCGTAGATGTTTACT ATGCAGTTACCTTCAATGG	184
AS64	CAGACCCAGGAAGAGACTGACCGTGACAGGGGATCCTGGA GCTGTGCTGTGGCT	186
AS65	TCCCACGCCCTCAACTGGAACAAGATAGGCAGAATGTTTC GAGCTTCCAGAGTC	188
AS66	GACTCCAACAAGGATCTTGCCCAGGATTGTGAATTATACA CCAGATTTGCCAAGAGATGCTGT	190
AS67	GGCACTATGGAGGTGAAGAGCAAGAAGAAGCAGACTACA GTGCCTTTGGTACAGACACGC	192
AS68	TTATTGTTTCCTTATAATCAGCTGGACTTACACTTGCATAG ACCTTCTGGATCTCGTAAGAACGAAATACACTGGGACAAA TGTTTCTCTTCAGAGGAT	194
AS69	GGCTTCATCTTGATAGGCTGGGGTGCTGGGAACCTTAGTGCT GGAGACATCAAGTGGATTTATCAAGCACCGATCT	196
AS70	CACTTTGTCCGTTCCCAGGACAAGGGAATGGTATGGACCC CGGAGCCCTCTGCTCTGCCCAGAACGCCAAGAAGACATCC TGGACTCTCTCTATGCTCTCAATGGGGTGGCCTTCGAGTTG GACCTCCAGCAGCCAGACCTGGATGGAGCCTGGCCCATGT TCTCAGAGTCACGCTGCTCCAGTTCCACCCAAACCCAGGG AAGGAGACCCAGAAAAAACAAAGATGCCCCAAAGAAGAT CCCAGCCGCATATGGAGGGCC	198
AS71	AACATTGAGGATGTGGCCACAGAAGATGGGAGGCATGGA GGCTGTCATCACGGGCTGGCAGA	200

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
AS72	AGGAGGCATGGAGAAGTTCAGGGATTGCTTGAAAGAGAAA AAACAGCAAGAGGAAACCCTAGTGGA	202
AS73	TCCTTGAGTGATAAAGAAGTAGAGGGAAAGGCACTCCTAG GGGACATAAAATTAGTGATTACTTTGAGCGACGAG	204
AS74	GTGCTGCGGAAAACCGCCACAGATCAACTACTGCTCGGT GCTCGTGTCCTCCGTGGCTGACGTGCTGGCCCAGGGTGGCG GCCCCCGGAGCTCTCAGCACTGTGGCGAGGGAAGCCAGCT GGTGGCTGCTGACCACAGAGGTGGTT	206
AS75	ATGCACAGGAACTGCAGGCCAGAAGCCCCCTCTCTGTGCA CAGGCCACCCACCTCAGGCTGCC	208
AS76	CTGCTTGATCTTCAGGCCAAAATGATATATTTTAAGAATTC AGAGAAT	210
AS77	AGCATATCTTTGACTGATGACGAAGCTGAGCTGCCCCTCCT GGACCTG	212
AS78	TCCCTGCCGCCCCTCGACTCTGAAGCTCAGGTACCAGACAG TGATGAG	214
AS79	GCTCCCAGCTGCGGGGTGAGCCGAGCCATCTGTGACCGCG GCTGCCAC	216
AS80	GCTCCCAGCTGCGGGGTGAGCCGAGATTACCGGACGGGAC CCTGCTTT	218
AS81	CTGTCGCCAGGCGGGGCTTGTGTGGACATTGACGAGTGTG ACCGGCAG	220
AS82	ATGCCTGGGCACGGGGCCATTTGTAGTGGCTCCAGCAGGC AGCCTGAC	222
AS83	GTCCAGAAGCTTAAAAATGCCAGAAGCCTGAACTTGGAGG ACCAAATT	224
AS84	AATCCAAAGAAGTTCAAGATCAACTCCAGAGTCCTGGTGG AGGACGAT	226
AS85	CGAAAGCCAAGGAACTGGCTGGAGAGGGCTCGATGGCTCC GGGGAATC	228
AS86	GACGAAGCCAAGTTCATTCCCAGAGCCCAGGACAAGGCAG CTATGCAG	230
AS87	CTGCAGGCCCAGCAGCAGGTCCAGGTGTCAGCACAGCGGG CTACTCCT	232
AS88	TGTCTCCGGCCCAGCCTGAGCCTGGCCTCCAGGGGCTTCCA GAACCCG	234

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
AS89	AACTACGGAAACCTGTTCTCCTTGGCTGGCTCTTTGCATTT TACTGCA	236
AS90	GTTGAAGATGAGGAGAAGAAAGAGCCTGATGGAGCCCCAA CGCCATCTAGTGGACATTGGTGGTTCTCACCAGACCAGCCA TGCTGAGAAATTTTTGTTCTCCTCTGCCCTCCAGTGGTC	238
AS91	GTTGAAGATGAGGAGAAGAAAGAGGGCAGGGACTCATTTCA TCCACCTGACTGGAACCACTGTCTCAGCTGGAGTCCCTGAG GAGATGCCAGCCACAACCTCTCCGAAGAGAAGTATTC	240
AS92	GTTGAAGATGAGGAGAAGAAAGAGGGACTCATTTTCATCCA CC	242
AS93	GTTGAAGATGAGGAGAAGAAAGAGGGCAGCATGTTGGTTG CTCCAACTTCTCCTCCATCCCTGGAGGCAGGGACTCATTTT ATCCACCTGACTGGAACCACTGTCTCAGCTGGAGTCCCTGA GGAGATGCCAGCCACAACCTCTCCGAAGAGAAGTATTC	244
AS94	AGCATGATGGAGGGTGTTCATCCAGTTGTTCATTCAAAGCCA TTGTCTGTCTTCTATCATGTTTGGACTTACTAAGCCTGTTTC GAGTTGTGAGACACCTATCA	246
AS95	ACTAAGAAAAGAAAGCAGAGTGAGCTGCAGCAGCCA	248
AS96	GCCTTCTTCAAGAGAAGTATTCAAGAACTTCCAACACTATG T	250
AS97	TTCCAGGAGACGTGGCTCGCTGAAGATGCAGCTGCCGGGG CCCTGTCCCCCTGCACCATCCCAACACCACCCAGCCTCCT CTCCTGTCTCTTCCCACCAGCTCAGGTACCAGACAG	252
AS98	AGCCAGGAGCAGAGCCGGACCCGAGCTATCTTCACATTTA TCCTTGACACAAAGAAAAAAGAAATACCTGTAGAAGCGCA TCGAAAGCTCCTGGAACAGAGTTGTGTCTCATATTTGCAAA GATGCAGAAAAAATAAACCCGGGACATCCAGCTTTCTTTT CCTTTCTTCTTTGACTATTCTGAGAAGCTATGCGACTAGGA GCACATT	254
AS99	CGGTTAGATGACAGTGGGATTGGTAATTTTATAACTAGCTT GTAAATTTTCATAAGTAAATTCTTCTGCAGTTTTATGGGTG CA	256
AS100	AATGCTAACAGCCGGCTGCCTGAGGCCTGTGAGAAG	258
AS101	GATGGTGATGGGATATTTTCTCCTGAGCTCTCC	260
AS102	ATGTCACAAGAGTCGGACAAGAATGGTCTCAGCTCCCGCT CCTGGATGAATACTTGGATATTGCCAGAGGTTTTG	262
AS103	CTTGACCTTGCTGGGAATGCTCGGCCCTGCAGGTCTCAGTC CCCCACAAGCAGTGATCAAACCCCCAGTGTGCCAAGCCTA	264

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
	GGATCCCCAGAGCTCCCAGATGGTGAAGAAGGGGGATCCC CAGATGGTTACCCCCAGGAGAGTGAGCAGGTCAGACAAGG GCAGCATGTC	
AS104	CCGCGCGGGCGCCCCCGCCGGAAGGTTGATGTGCTACCTC AA	266
AS105	CCCAGCCCCAGCACCCCCAACCACAGCCAGCAGGCAATAT GCCACCCTGGCCGACGTCCC	268
AS106	AGCCCCAGCACCCCCAACCACAGGCCATCAGGATCAGCCA CCGAGAAGCCTTCCAGGTGGAGAGAAGGCGGCTGGAGCGT AGAACTCGGGCCCGGAGCCCTGGCAGGGAGGAGGTGGCCC GTCTGTTTGGCAACGAGCGGAGGAGGTCCCAGG	270
AS107	TCTGGCTGCAGACTGACTTTGCTCAGCTTGTCACCTGTCTC AAGTCTAGGCTGTCTGTCCCCATGCCA	272
AS108	TCCCAGTTTTCTCTGGATGACGTGGGGTTTCTTGCACGGGG GCAGGCAAGGGTGTGGCCGTCTCGACTCCAGGCCCTGCTTT CCACA	274
AS109	TGCCCATGCGAGTACCTGAGGAAGATACAGGTTGATGGAC GGATGGCTACATGGATG	276
AS110	CCATGCGAGTACCTGAGGAAGGTGGAGTTTGTCCCAGAGC CGCACAAAATCATCACCAGCATGATTAAACGGAGTAGACT TCAGAAAAAGCAGTTTGGTCGGATG	278
AS111	TGGCTCCTGCGCACCTGGGAGAGAGCTGACAGTGGCCTT	280
AS112	CCTGACCTCGGCCACTGGCTCACCAGAGCCGTGTGGGGGA ATTCAGCCACCTCC	282
AS113	ACTATTAAATTAATAGTGGGAAGGACCTCAGCTTTGGGTCA GTAT	284
AS114	TTTATTCAACTTAGAAAAGAATTGAACTTTACCAGCACCCC AGATGCT	286
AS115	GAAGAGGAGGAGGAAGAAGAAGAGCCCCTTCGACTCCAC CGGGGCCCTGAGGCGGCTGGGGTGGGGCTGTCTGGGCCCC AGTGGGGGAGACCTGGGGTCACCAGCTCCCCCAACCCTTC CTCGCACTCGCTGGTACTATGCCCTGCCACCACAGGCCCCT GTGTCCGTCTGGGA	288
AS116	TTTCAAGTCCTTCCTGGGGACCGGGAGACGGGGTTTCACCA TGTTGGCCAGACTGGTCTCGAATTCCTGACCTCAAGTGATC CACCCACTTCGGCCTCCCAAAGCGCTGGGATTACAGGCAC GAGGCATCGCGCCCGGCCAGTTTGCTCAAACCTTTTACTGCA GGTTGCCTTGTCTCTATGGTGAGGGGGGAGAATATTAGGAG GTTGCCCAGGCTTATGATAAGGGAAGGCATGAGGTGGTGC	290

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
	AAGTTTTCAAGTGAGAAGTCGTCCAGGTTCCCAGTGACAG CAGAA	
AS117	TGTGACCTGGAGTGCAGCGAGCAGAGACAGGGTTTCGCCA TGTTGGCCAGCTCC	292
AS118	AATCTACAGTTACTCACACAAGGATATTCAGGAATATGGA GATATCCC	294
AS119	CACTTCAGCCGGCTCTGCGGGCCCGTGTCCACCTGAGTGC CCACCTTGCCACCTGAGG	296
AS120	AAGCACCATCTGTGGGCTCTGGAAGCAGCATGGCTGTCTG GGCGAAGCCCTCTCTCTGAGCCTCAGCTTCCTCTTCAGCCC AGTGGAACAGTTCTTCTGTC	298
AS121	ACCGAGCATGAAAACACTGAGACTGGTGCTCCCTTGCATT GTTTCATCCTGCTTCATCAACCCCTAT	300
AS122	TGTGGGATCTCCGTCTATTTAGCAGGCCGGACGCGGTGGCT CACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGACCGAGGCGGGC AGATCACGAGGTCAGGAGATCGAGACCATCCTGGCTAACA AGCACTGTCCATCTATGCCTTGCTACTTTTCGAGATCGAGA CAGGCGCAGCAGCTGCTTCCATCCTCGGCTCGGGCACCCCTG GTTCTGGTGGCTGTGC	302
AS123	AAGCTGTGCAGCCGGCAGCGGCCAGACTGTCAGCCTGTTG ACAGCAGGCATGGGCCCATTGTTGTCCATACAGCATCTAATT AGTGCCCTGCATACTGGGGATGGA	304
AS124	GAGGAAATGGAAACTGATATGGATGATGTGGCTATGGAAA GCAGTCCAGGCTCATCCATCTCTATGGAGCACAGGCTGGA TGTTGAATTAAGGGCATCAGGTTCCAGCAGCAGCACTAAC ATCTCTTCTGGCCCCAGCCCTGGTCCCAGTCCCGGCCCCGG CACCGGCCCTGGCCCCGGCCCCGGCCCCGGCCCCGGCCCT GGCCCCGGCCCCGGCCCCGGTCTGGTCCCGGCCCTGGCCC CGGCCCTGGCCCTGGCCCCCGTCTGGAGTCCAGTGTATTC CACAAACGA	306
AS125	CGGGACCTGCAGTGCCCCAAGAAGACCCAGACCCCGCAGG CGCAGTCTCGCTTGGAGAGTGAGAGGAAGAAGAACACGCT GACCTGGCTTGTTCTACTCCCTGGGATTGGCGTCAGTGGA GCACGGCTCCCTCGAGGGGCTGGTCTGGCCTCCTCCCCCT GTGGACTATGAGCTCTGGAAGTCCTCG	308
AS126	CATCAGTACATAGTTGTACAGGACATTCACACAGAGACTC AGCACTCAGCCCTCGGTGCTCAGCCTGCGGACTCCATCCCC CCATTTCTCCAACACACCCTGCAGCATTTAGCTTGTCCTAG CCTGGAGCTGCCTGGGAATGAACAAGCTAGAAGAGAAAA AAGGAGGAGGGATGATGCCTTCTCCGACAGCCTG	310

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
AS127	ATTGATCCAAGCTCTCCCTTACATACCTACTATGAAAGAAT TACTAAAGGACGTAATCCAGAAAGAAGATATATGAAACCG GAACGAATCAGTCCGGGACACGAGGCCATGGAAAAAAC CTTGAAGATAACTTA	312
AS128	GTGGGCAACAAGATGTTTGTCAAGGTCAGAAATCGGAATG TGCCTCAGCCCCCTCTTCTTCTACTCCTAGCCACCTGTCAC TGCCCTGGAAGGAAAGTGGTGGTCTC	314
AS129	TGGGACAAGAATGCCCCTGATGAAGGCAAGTGGGGTCTAT GTGGGGGCGAGTGAGGTGGGAGAGACAGAAAGAGAGGATG GGGGATTAGGTCAGGGTTACAATGCCTCCCAGGGCCAGGC AGGTGACAACTAGTGGGGCAA	316
AS130	ATGGGAAAGGTAAGTCCTGGGTACCGGATGCTCAGCCTTG GCCCTAATGCAGTGGCCTCAGTGGGGGCCAATCACTCCAT GCTCCACATCTTCCATTTTTCAGATCACCTTCTACGAGGA CAGGGCCTTCCAGGGCCGCAGCTACGAATGCACCACTGAC TGCCCCAACCTACAACCCTATTTTCAGCCGCTGCAACTCCAT CAGGGTGGAGAGCGGCTGCTGGA	318
AS131	TACGGAATGCCTCACAACAACCAGGTAGGTGGAGGGCGGC TCCCCTCGCCCATCCTCCCCCCCCATGCCAGAACCCGTGGGC AGCCGGCGTGGCTCCAGTGTGGGCTTTCTGGACATAAGCA TGCTTTTCCAGCGACTCCACAGGAGTCTGATG	320
AS132	ATGGTAAGTGAGGAACTGGCGTTAGCTAGTCCGCTGGCAA ACTTGGGTCTC	322
AS133	TGTGACCCAGCGGCCCCCTCGCGCTGTAAGTCTCCCGGGAC GGCAGGGCAGTGAGGGAGGCGAGGGCCGGGGTCTGGGCT CACGCCCTGCAGTCCTGGGCGGACACAGCTCCGGGGAAGG CGGAGGTCCTTGGGGAGAGCTGCCC	324
AS134	GCGCGGCTGCGGGAGCTCAGGCAGTGCGGGGGCGGGCGG GGAAAGAGGGGACAGGGGTGGGGGGTTTCGGGATGAGACC ATAACTGGCCGGCCAGCAGTTCTGGGCAGCCCCTTCCTCTC TCCTGCCTTGGCGCCTCCATCTAGACTTATGGGCGATCTCT GGGATGGCCAGTCAGCGGGGTGGTCTCCTGGGTCCCCAGC CTCGCCATTCTGTGGGGGGTGG	326
AS135	CTTCACTGCCTGGAAAAAACCACGGTAAGGAGACAGCATG ACTGCCTTCCCTTGCTCTCTGACAGTAATTCCATTTGCTTTT GTGCATACTTAATGCTTCCGAGTGTGATTTCACTGTCTGCA TACTGGAAAACATGCTAAAAAACAACAAACCAAAACCC CACAATATTTGAAATTACTT	328
AS136	AGGGTCCGTGGGGCTCCAGGCAGAGGTGAGTCCCTCCCTC CCCGGGGAAAGAAGAGGGCACATGGGTGGGAGGCAAAGG GC	330

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
AS137	CTATGTGGAAC TCCCCAGGCTGCAGGTAAGGGGCAAGAGG TACGGGATTCCTTAGCTATTTGCAAGGTTGGGGAGGGACTA CTGCTCTTTCTCCTAGGAGCCTGGCGAAGGCATCTGACTCA AGAAGATAGAATTACCCCAACCAACCTCCTCCTGCCTCTGA CACTAGGGAAGACCCAGAGGCAACGAGGGTCCAGGTTATG CAGTTTCCTTTATAAAATAAGAAGAATGAGTAAATGCTTCC AGAAAAGTAGAAATGAG	332
AS138	TACGACGTCTTGGTGCTCAAAGGTGAGTGGGGGCATGCAG ACCAGGGGCTACTGTGGCCCAGGAAGTCCAGG	334
AS139	CGGAGCTCTGTGCCCACCACCAGCAGTGAGTATTCTACTGA TGTTCCCATGGCCCCAATCTTACAACAACT	336
AS140	CCATCATCCCTCCCTGGCCCCACAGGTAAATACCAGTCAAT GGTATTTGGAGCATGGTTGATGAGTGTAACATCTCTGTTT ATACTCTGTTAGAGCATGGT	338
AS141	CGGAGCTCTGGGCTCACCACCAGCAGTGAGTATTCAACTC ATGTCCACATGCCCCTGATTCTACACCAAGCGGAACAGGA GCTACTCCTCCTCATAAACCCA	340
AS142	TGGATCCCTGTGCCCACCAGCAGCAGTGAGTATTCAACTCA TGTCCAGATGCCCCTGATCCTACATCAAGTGGAGCAAGAG CTGGCCCCCTCCTCTT	342
AS143	CGGTACTGGACCCCTGCCACCAGCAGTGAGTATTCAAACC TG	344
AS144	CCGACCACTACGACCTTCCTGAAGGTGAGGCTTTCTTCCCC AGCCCTGGGGCCAGCTTCCC	346
AS145	CAGGCTGGGGCCGAGCCTAGCACAGTGAGGACGGGAAAG AAGGGACACCTT	348
AS146	AAGAGACCCATGGCATCTGAGGTGAGTTTCATACTGATAC AATGGTTACTAAACCT	350
AS147	GAATTTTAACTCAGGAATCTAAGGTATCATTAGAAAGCA GAAATAAGCTTATATTTGGTTACTTTACGTCATTTTCAAGAT CTCTCAACAAGTCTTTCTTTTAGAAACATGAAAATGAATTT AATGAAGAAGTGCCCT	352
AS148	CTGACCCCTGCCCTCCGCACGTTGGTGAGCCGAGGGAGGG AGGAGCCTGGGGGGAGCTGGAGGAGGGGCTGGGTC	354
AS149	TACCTGGAACCCTTGGAGGACGGGGTGAGGGGC	356
AS150	GCGGGGAGCCCTGGCGAGGAGCAGGTACAGTTCCAGGGCC TTGGGATGGACACAGACCCTCTGTCTCCTGAGGCCAACCC GACCCCGCCCATCTGGCCTCAGGCACCTCCCCACACACCCC TG	358

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
AS151	CGAGCCATGACAAAAAATACGAGGTGGGCATGGGGCAG AGCTGCGTGGGTGGGGCAGGGGTCCAGGGAGGGTCCAAGT GGTGCAAACCCCAAAGGGTGGGAGGGTGGGAAGGGGGCC AAGTCCAGGCCATCTGGCTGAGCCTCACTGAGGCCTCCTCT GTGCCCTGCCTGCCA	360
AS152	CACAAGGACTTCAACAGTCAGCTTGGTAGGAGGATACCCC AGAGAGCACCTCCAATCCTGTTCTTTCTAAAAAGAGGAAA CTTCCAA	362
AS153	GTTTCCCCGGAGGAGTTGGAGGAGGTAGGTGGGGCCTGGG GAGGTGGAGGAGGTGGGGAGGAATCGGGTGGGCTGGAGG CTGGA	364
AS154	AAAGATCTGAGGGTGTTCGGACAAGGTAAGGTTGTTCTCCA TG	366
AS155	GATCAAAATAATTATCTACAGTCAGGTACAAAGTTAATTA ATAAAAAAACTATGTCATATATGTAAGTTGG	368
AS156	CCGGCCAAGAGGCACAAGCAGCTCAGTATGCCAGCCCCAG TGCCTCTCCTGAATGTCCTGGCCACCCGGGTGCAGAGGGG GTGGAGATGGCATGGCAGCTCTGCCCAGAACCCTGGACGC TCAGCAGGCGTGCAGGTCACTCAGGCTGCTGGCCTTCTGCT GGCCTTGAGCAAGTGGTGGGGGCTGAGCCCAGAGGCCCCC TTGGGGGCAGGTGTGCGATGGGCTCTTCCTGCCACTCAGG ACTGGCCCCCTCCACGGGGGCCCCCCCCGGTGGGTCAGGGC TTCAGGGCCCCACCTCC	370
AS157	CGAAACACTCTTAAAGAGTCAAGTAAGTTAAAATCCTCCTT TGAATATTGGTTTGCTGGTTTCTTTTCTTCTTCTTCTTTT TTTTTTTAAGTAGGAAGTTTTGTTTTGTCTTTTGTTTATGTT GGGTTGAGAGTTTGGGGGGAGTTTCT	372
AS158	AGCCCCAACGATGCTCACAGAGGTGAGGGGCACAAGAAG GGGCTGCGGTCCCGGCAAGACGGTGGTCCCGGCTCAGGGA GGGGCCTGGACTCTGGGGGACACCCGGGGGAGGGAAGAG AGACCAAACCCCGTGTCTGAAAGGGGCTGGGGGCTGTAG ACTCCCTTTCTTTCTG	374
AS159	CTGTGCGCCATCAGCGTGGACAGGTGCGCCGCCCTCCCCG CCCGCGCCCCGGCGCCCCCGCGCCCCGCCGCCCTCAC CGCGGCCTGTGCGCTGTCCGGCGCCCCCTCGGCGCTCCCCG CAGGTTCTGTGGCCGTGGCCGTGCCG	376
AS160	AAGATCGTGCAGCAGAAGAACAGGCGCCACCGGCGGCTG GGGCGGCGGGCGGGCAGGTGCGGCTCCCTGGCGGCGGGG AGGCCCCGGCCCGGAGCTGAGGACCGCAGGCTCCGCGAGT ACGACTTCGCC	378

Bảng 8.

ID neopeptit	Tên gen đầy đủ	Tọa độ hệ gen AS
AS1	ADAM metallopeptidase với mô-típ 14 thrombospondin loại 1	ADAMTS14.70674850
AS2	DEAF1, yếu tố phiên mã	DEAF1.646327
AS3	Biến thể ETS 4	ETV4.43530666
AS4	mucin 16, liên kết với bề mặt tế bào	MUC16.8943848
AS5	ngón tay kẽm PLAG1	PLAG1.56168237
AS6	3 tương tự chất kích thích phân ly nucleotit rai guanine	RGL3.11418507
AS7	miền mô-típ alpha vô trùng có chứa 10	SAMD10.63978245
AS8	thành viên 1 họ 1D secretoglobulin	SCGB1D1.62192392
AS9	phức hợp hạt protein vận chuyển 12	TRAPPC12.3457229
AS10	miền DENN có chứa 6A	DENND6A.57666126
AS11	ADN methyltransferase 3 alpha	DNMT3A.25249618
AS12	protein 3 hoạt hóa GTPase có chứa mô-típ IQ	IQGAP3.156548584
AS13	thành phần phức hợp lớp phủ COPII, SEC31 đồng đẳng B	SEC31B.100509010
AS14	hộp đầu nĩa H1	FOXH1.144475223
AS15	proteoglycan 2 ma trận thụ thể quang bên trong	IMPG2.101245867
AS16	homeobox LIM 1	LHX1.36939937
AS17	keratin 8	KRT8.52905045
AS18	thành viên 3 họ thuốc ức chế khối u khóa kéo leucine	LZTS3.3165625
AS19	miền tương đồng pleckstrin và RhoGEF có chứa G4B	PLEKHG4B.139606
AS20	được kích thích bởi axit retinoic 6	STRA6.74202279
AS21	protein ngón tay kẽm 334	ZNF334.46504722
AS22	vận chuyển 11A ATPase phospholipid	ATP11A.112880546
AS23	thụ thể 1 loại G bảy đường di chuyển EGF LAG cadherin	CELSR1.46530500
AS24	claudin 16	CLDN16.190390998
AS25	thành viên 2 họ ERI1 exoribonuclease	ERI2.20805945
AS26	Miền FERM có chứa 4A	FRMD4A.13693517
AS27	1 được biểu hiện G2 và pha S	GTSE1.46316511

ID neopeptit	Tên gen đầy đủ	Tọa độ hệ gen AS
AS28	protein bộ máy cặp trung tâm sợi nhỏ HYDIN	HYDIN.71133283
AS29	thụ thể C interleukin 17	IL17RC.9933297
AS30	LOC102723360 không có đặc trưng	LOC102723360.6232833
AS31	trans-2-enoyl-CoA reductase ty thể	MECR.29226315
AS32	mucin 16, liên kết với bề mặt tế bào	MUC16.8932514
AS33	chất điều hòa tín hiệu protein G 12	RGS12.3373937
AS34	yếu tố 4 hợp thể phức hợp succinate dehydrogenase	SDHAF4.70567416
AS35	tạo tinh trùng liên quan 17	SPATA17.217652253
AS36	serine/threonine kinase 32C	STK32C.132236107
AS37	mô-típ bộ ba QxxK/R có chứa	TRIQQ.92886667
AS38	tiểu đơn vị endonuclease 2 cắt nối tARN	TSEN2.12506708
AS39	protein 3 đường dẫn tín hiệu cảm ứng WNT1	WISP3.112054623
AS40	exportin cho tARN	XPOT.64412049
AS41	protein ngón tay kẽm 726	ZNF726.23936779
AS42	protein ngón tay kẽm 736	ZNF736.64338551
AS43	protein ngón tay kẽm 98	ZNF98.22402564
AS44	thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 3	FGFR3.1807113
AS45	chất phối ghép hàng hóa BICD 1	BICD1.32338786-GKHFFLGCM*
AS46	tiểu đơn vị c oxidase sắc tố tế bào 7A1	COX7A1.36151546-LAFRKGVEY*
AS47	ADN methyltransferase 3 beta	DNMT3B.32793536-WSLEKNQIS*
AS48	miền EH có chứa 3	EHD3.31249371-RISRGKQPA*
AS49	miền MACRO có chứa 2	MACROD2.15885764-FILLLLGGR*
AS50	kinase liên kết tế bào mầm ở nam giới	MAK.10796309-NMPTVSSQS*
AS51	kinase kinase kinase 13 protein hoạt hóa mitogen	MAP3K13.185480232-SQNSVPKIF*
AS52	thành viên 2 nhóm F phân họ 2 thụ thể nhân	NR2F2.96330882-TPNPALAD*

ID neopeptit	Tên gen đầy đủ	Tọa độ hệ gen AS
AS53	protein 5 liên kết retinol	RBP5.7124730-IRHPLVQTR*
AS54	protein 2 nguyên tố trung tâm phức hợp synaptonemal	SYCE2.12904666-GFLMQKGRE*
AS55	tương tự synaptopodin 2	SYNPO2L.73651039-YAGTTLPYL*
AS56	protein tương tự metallothionein biểu hiện ở tinh hoàn	TESMIN.68745111-KNYVIYVSW*
AS57	thành viên 2 phân họ M kênh cation điện thế thụ thể nhất thời	TRPM2.44423645-KTPPKGFCDD*
AS58	ADAM metallopeptidase với mô-típ 14 thrombospondin loại 1	ADAMTS14.70672884-70702312
AS59	ADN methyltransferase 3 beta	DNMT3B.32791708-32795409
AS60	hemicentin 2	HMCN2.130359414-130362867
AS61	protein 3 liên kết mARN thụ thể tăng trưởng 2 tương tự insulin	IGF2BP3.23351586-23418776
AS62	proteoglycan 2 ma trận thụ thể quang bên trong	IMPG2.101226981-101232781
AS63	proteoglycan 2 ma trận thụ thể quang bên trong	IMPG2.101257773-101273581
AS64	protein 3 hoạt hóa GTPase có chứa mô-típ IQ	IQGAP3.156550351-156551974
AS65	lipocalin 10	LCN10.136740048-136742787
AS66	metallopeptidase ma trận 10	MMP10.102779361-102780487
AS67	chất điều hòa beta phân cực tế bào họ par-6	PARD6B.50731852-50749659
AS68	bệnh thận đa nang và gan 1	PKHD1L1.109412414-109419097
AS69	thụ thể hormone 2 tuyến cận giáp	PTH2R.208444887-208459895
AS70	Miền RUN và FYVE có chứa 4	RUFY4.218072499-218073243
AS71	thành viên 2 họ chất mang hòa tan 6	SLC6A2.55695402-55697897

ID neopeptit	Tên gen đầy đủ	Tọa độ hệ gen AS
AS72	duy trì cấu trúc nhiễm sắc thể 1B	SMC1B.45393841-45396346
AS73	kinase kiểu rôi 2	TLK2.62520844-62523134
AS74	thành viên 5 phân họ M kênh cation điện thế thụ thể nhất thời	TRPM5.2405593-2406661
AS75	tetraspanin 10	TSPAN10.81637406-81644992
AS76	protein tâm động I	CENPI.101120784-101127138
AS77	protein liên kết E1A p400	EP400.131992230-132005077
AS78	Biến thể ETS 4	ETV4.43536479-43545274
AS79	fibrillin 3	FBN3.8144972-8146127
AS80	fibrillin 3	FBN3.8142137-8146127
AS81	fibrillin 3	FBN3.8096080-8096881
AS82	proteoglycan 2 ma trận thụ thể quang bên trong	IMPG2.101229590-101232781
AS83	thành phần phức hợp kinetochore NUF2, NDC80	NUF2.163343870-163347763
AS84	protein nội mạc tử cung liên quan đến progestagen	PAEP.135562893-135565410
AS85	tương tác kênh điện thế thụ thể nhất thời, 1 tương tự polycystin 1	PKD1L1.47803344-47809473
AS86	miền tay RAS và EF có chứa	RASEF.83022426-83062437
AS87	protein liên kết centrin SFI1	SFI1.31613530-31616745
AS88	uoplakin 3B	UPK3B.76510737-76511657
AS89	protein ngón tay kẽm 727	ZNF727.64069017-64077276
AS90	chất gây cảm ứng 1 ngưng tụ nhiễm sắc gây chết tế bào theo chương trình	ACIN1.23067314-23069111

ID neopeptit	Tên gen đầy đủ	Tọa độ hệ gen AS
AS91	chất gây cảm ứng 1 ngưng tụ nhiễm sắc gây chết tế bào theo chương trình	ACIN1.23067314-23068008
AS92	chất gây cảm ứng 1 ngưng tụ nhiễm sắc gây chết tế bào theo chương trình	ACIN1.23067314-23068004
AS93	chất gây cảm ứng 1 ngưng tụ nhiễm sắc gây chết tế bào theo chương trình	ACIN1.23067314-23068050
AS94	yếu tố hình thành điểm tiếp giáp afadin, adherens	AFDN.167912626-167913423
AS95	2 tương tự Dmx	DMXL2.51459598-51460377
AS96	thụ thể estrogen 1	ESR1.151863665-151865643
AS97	Biến thể ETS 4	ETV4.43542971-43543046
AS98	thành viên C họ có độ tương đồng trình tự 110	FAM110C.42118-42305
AS99	thành viên A họ có độ tương đồng trình tự 221	FAM221A.23694404-23694913
AS100	chất đồng hoạt hóa phiên mã tương tự FRY	FRYL.48520524-48520572
AS101	glutamate decarboxylase 1	GAD1.170844997-170845050
AS102	yếu tố phiên mã 2 tương tự đầu dạng hạt	GRHL2.101493049-101493103
AS103	miền lặp lại GTF2I có chứa 1	GTF2IRD1.74537778-74537904
AS104	24 tương tự methyltransferase	METTL24.110332440-110332565
AS105	protein tương tác myosin phosphatase Rho	MPRIP.17138273-17138429
AS106	protein tương tác myosin phosphatase Rho	MPRIP.17138311-17138429
AS107	mucin 16, liên kết với bề mặt tế bào	MUC16.8886022-8886090
AS108	NAD synthetase 1	NADSYN1.71476544-71477438
AS109	thành viên B3 họ protein tương tác phức hợp lỗ nhân	NPIP3.21419635-21419772

ID neopeptit	Tên gen đầy đủ	Tọa độ hệ gen AS
AS110	thành viên B5 họ protein tương tác phức hợp lỗ nhân	NPIPB5.22516126-22519269
AS111	pecanex đồng đẳng 3	PCNX3.65635969-65636031
AS112	sinh tổng hợp neo phosphatidylinositol glycan lớp G	PIGG.525177-525837
AS113	phospholipid phosphatase 4	PLPP4.120520655-120520746
AS114	không thụ thể loại 4, tyrosine phosphatase protein	PTPN4.119916612-119916690
AS115	2 tương tự chất kích thích phân ly nucleotit ral guanine	RGL2.33297214-33297343
AS116	3 tương tự chất kích thích phân ly nucleotit ral guanine	RGL3.11394606-11394922
AS117	protein ngón tay nhẵn 207	RNF207.6208504-6208609
AS118	miền mô-típ alpha vô trùng có chứa 12	SAMD12.118239715-118239975
AS119	thành viên 6 họ SMAD	SMAD6.66708361-66708738
AS120	được kích thích bởi axit retinoic 6	STRA6.74185311-74185843
AS121	protein 4 xuyên màng teneurin	TENM4.78962143-78962353
AS122	protein xuyên màng 221	TMEM221.17440426-17440523
AS123	miền yếu tố A von Willebrand có chứa 2	VWA2.114288350-114288531
AS124	miền HECT, UBA và WWE có chứa 1, E3 ubiquitin protein ligase	HUWE1.53625786-53626028
AS125	phần lặp lại giàu leucine có chứa 75B	LRRC75B.24588679-24588819
AS126	protein 3 hoạt hóa SLIT-ROBO Rho GTPase	SRGAP3.8993284-8993427
AS127	tet methylcytosine dioxygenase 1	TET1.68673401-68673487
AS128	vận chuyển 1 Ca ²⁺ lưới nội chất/tế bào chất ATPase	ATP2A1.28898126-28898232

ID neopeptit	Tên gen đầy đủ	Tọa độ hệ gen AS
AS129	thụ thể 1B arginine vasopressin	AVPR1B.206110524-206115950
AS130	gamma B tinh thể	CRYGB.208146017-208146111
AS131	yếu tố 3 tế bào B sớm	EBF3.129842294-129843136
AS132	miền dây xoắn geminin có chứa	GMNC.190860859-190862612
AS133	HRas proto-oncogene, GTPase	HRAS.532756-533276
AS134	yếu tố 4 phiên mã sốc nhiệt	HSF4.67166071-67166319
AS135	thành viên 2 phân họ D kênh chặn bằng điện thế kali	KCND2.120742603-120745779
AS136	lô-cut G6F, phức hợp kháng nguyên 6 tế bào lympho	LY6G6F.31710182-31710351
AS137	lô-cut G6F, phức hợp kháng nguyên 6 tế bào lympho	LY6G6F.31706959-31707457
AS138	lô-cut G6F, phức hợp kháng nguyên 6 tế bào lympho	LY6G6F.31707788-31707870
AS139	mucin 16, liên kết với bề mặt tế bào	MUC16.8894259-8894517
AS140	mucin 16, liên kết với bề mặt tế bào	MUC16.8893015-8894192
AS141	mucin 16, liên kết với bề mặt tế bào	MUC16.8896877-8897132
AS142	mucin 16, liên kết với bề mặt tế bào	MUC16.8906047-8906304
AS143	mucin 16, liên kết với bề mặt tế bào	MUC16.8927461-8927703
AS144	thành viên 4 họ NDRG	NDRG4.58509010-58509153
AS145	helicase ADN PIF 1 5' đến 3'	PIF1.64822611-64823777
AS146	phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase loại 1 alpha	PIP5K1A.151224280-151224370
AS147	plexin C1	PLXNC1.94303897-94303976

ID neopeptit	Tên gen đầy đủ	Tọa độ hệ gen AS
AS148	3 giàu proline và serine	PROSER3.35766956-35767803
AS149	thành phần A kẹp điểm kiểm soát RAD9	RAD9A.67392232-67392653
AS150	chất điều hòa helicase 1 kéo dài đoạn cuối	RTEL1.63690948-63691741
AS151	1 tương tự smoothelin	SMTNL1.57546348-57546500
AS152	thành viên E2 họ chất điều hòa chu kỳ tế bào tốc độ/RINGO	SPDYE2.102554578-102555899
AS153	thành viên E5 họ chất điều hòa chu kỳ tế bào tốc độ/RINGO	SPDYE5.75501756-75501877
AS154	thành viên E5 họ chất điều hòa chu kỳ tế bào tốc độ/RINGO	SPDYE5.75497997-75499230
AS155	protein tương tự metallothionein biểu hiện ở tinh hoàn	TESMIN.68742395-68744990
AS156	thành viên 2 phân họ M kênh cation điện thế thụ thể nhất thời	TRPM2.44418109-44418422
AS157	thành viên 4 họ Zic	ZIC4.147396470-147402727
AS158	protein ngón tay kẽm 629	ZNF629.30784274-30784409
AS159	thụ thể dopamine D4	DRD4.639546-639647
AS160	protein ngón tay kẽm 469	ZNF469.88430650-88430733

Bảng 9 minh họa gốc gen, tên gen đầy đủ, đột biến và trình tự axit amin của neoantigen đã xác định phát sinh từ biến cố đột biến điểm (M). Các đột biến điểm được biểu thị bằng các chữ cái in đậm. **Bảng 10** minh họa trình tự polynucleotit tương ứng của chúng. Các đột biến điểm được biểu thị bằng các chữ cái in đậm và các mã bộ ba cho các đơn phân đột biến là các chữ cái được gạch dưới.

Bảng 9.

ID neoepitope	Gen	Tên Gen Đầy đủ	Đột biến	Trình tự axit amin	SEQ ID NO
M1	TP53	Protein Khối u p53	R248Q	SSCMGGMN Q RPI L TIIT	379
M2	TP53	Protein Khối u p53	R248W	SSCMGGMN W RPI L TIIT	381
M3	TP53	Protein Khối u p53	R273C	LGRNSFEV C VCACPGRD	383
M4	TP53	Protein Khối u p53	R273H	LGRNSFEV H VCACPGRD	385
M5	TP53	Protein Khối u p53	R273L	LGRNSFEV L VCACPGRD	387
M6	TP53	Protein Khối u p53	R175H	QHMTEVVR H CPHHERCS	389
M7	TP53	Protein Khối u p53	I195T	GLAPPQHL T RVEGNLRV	391
M8	TP53	Protein Khối u p53	Y163C	TRVRAMA I CKQSQHMTE	393
M9	TP53	Protein Khối u p53	Y220C	FRHSVVVP C EPPEVGSD	395
M10	TP53	Protein Khối u p53	C176Y	HMTEVVR R YPHHERCSD	397
M11	TP53	Protein Khối u p53	C176F	HMTEVVR R FPHHERCSD	399
M12	TP53	Protein Khối u p53	S241F	HYN Y MCNS F CMGGMNRR	401
M13	TP53	Protein Khối u p53	G245D	MCNSSCMG D MNRRPIL T	403
M14	TP53	Protein Khối u p53	G266R	EDSSGNLL R RNSFEVRV	405

Bảng 10.

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
M1	AGTTCCTGCATGGGCGGCATGAACC <u>G</u> AGGCCCATCCTCA CCATCATCACA	380
M2	AGTTCCTGCATGGGCGGCATGAAC <u>T</u> GGAGGCCCATCCTCA CCATCATCACA	382
M3	CTGGGACGGAACAGCTTTGAGGTG <u>T</u> GTGTTTGTGCCTGTCC TGGGAGAGAC	384
M4	CTGGGACGGAACAGCTTTGAGGTG <u>C</u> ATGTTTGTGCCTGTCC TGGGAGAGAC	386
M5	CTGGGACGGAACAGCTTTGAGGTG <u>C</u> TTGTTTGTGCCTGTCC TGGGAGAGAC	388
M6	CAGCACATGACGGAGGTTGTGAGG <u>C</u> ACTGCCCCACCATG AGCGCTGCTCA	390
M7	GGTCTGGCCCCTCCTCAGCATCTT <u>A</u> CCCGAGTGGAAGGAA ATTGCGTGTG	392

ID neoepitope	Chuỗi polynucleotit	SEQ ID NO:
M8	ACCCGCGTCCGCGCCATGGCCATCT <u>G</u> CAAGCAGTCACAGC ACATGACGGAG	394
M9	TTTCGACATAGTGTGGTGGTGGCCCT <u>T</u> GTGAGCCGCCTGAGG TTGGCTCTGAC	396
M10	CACATGACGGAGGTTGTGAGGCGCT <u>A</u> CCCCACCATGAGC GCTGCTCAGATAGCGAT	398
M11	CACATGACGGAGGTTGTGAGGCGCT <u>T</u> CCCCACCATGAGC GCTGCTCAGATAGCGAT	400
M12	CACTACAACACTACATGTGTAACAGTT <u>T</u> TCTGCATGGGCGGCA TGAACCGGAGG	402
M13	ATGTGTAACAGTTCCTGCATGGGCG <u>A</u> CATGAACCGGAGGC CCATCCTCACC	404
M14	GAAGACTCCAGTGGTAATCTACTG <u>A</u> GACGGAACAGCTTTG AGGTGCGTGTT	406

Ví dụ 2: Phân tích định lượng PCR của tân kháng nguyên ung thư buồng trứng trong khối u và các mô bình thường

Các ứng viên tân kháng nguyên ung thư buồng trứng (OV) đã được xét nghiệm để biết biểu hiện của chúng trong các mẫu sau:

- 80 lần cắt bỏ khối u nguyên phát từ bệnh nhân ung thư buồng trứng
- Các tế bào miễn dịch được sắp xếp có nguồn gốc từ 3 người cho khỏe mạnh (tế bào B, tương bào, tế bào T, PBMC và bạch cầu đơn nhân) và
- 17 mô có nguồn gốc từ người cho khỏe mạnh (gan, thận, tụy, tuyến vú, ruột kết, dạ dày, cơ xương, phổi, buồng trứng, nhau thai, ruột non, tủy sống, tử cung, lá lách, não, tim và bàng quang)

Chất môi PCR định lượng được thiết kế để mở rộng các trình tự điểm tiếp giáp chuyển tiếp bằng phần mềm Primer Express (phiên bản 3.0.1). Các chất môi có Tm 60°C, hàm lượng GC từ 30-80% và khả năng hình thành cấu trúc bậc hai ổn định ở mức thấp được chọn để phân tích biểu hiện.

ARN từ những mẫu này được phân lập bằng cách sử dụng bộ kit phân lập Qiagen ARN (# 430098094) theo quy trình của nhà sản xuất. Các thư viện ADN bổ sung được chuẩn bị bằng cách sử dụng chất môi oligo dT được cung cấp trong bộ kit phiên mã ngược cADN công suất cao (Invitrogen-part # 11904018) từ 200 ng ARN toàn phần.

Tiếp theo, 3-10 ng cADN được khuếch đại trước trong 10 chu kỳ PCR trong 15 μ l hỗn hợp khuếch đại trước bằng cách sử dụng bộ kit khuếch đại trước TaqMan (ThermoFisher Scientific, # 4384267). Đối với mỗi mẫu, cADN đầu vào được ước tính để giữ các giá trị Ct của chất đối chứng nội sinh (RPL19, RPL13A, GAPDH, GUSB, PGK1) trong khoảng 13-15 giá trị Ct. Trong số các gen đối chứng được thử nghiệm, RPL19 cho thấy biểu hiện nhất quán nhất trong số các mô khỏe mạnh. Cuối cùng, cADN được khuếch đại trước đã được pha loãng gấp 5 lần và được tải vào Fluidigm Biomark™ HD trong 40 chu kỳ khuếch đại PCR.

Biểu hiện của các ứng viên tân kháng nguyên (giá trị Ct) được chuẩn hóa dựa trên chất đối chứng nội sinh, RPL19. Giá trị khóa dữ liệu Δ Ct <15 (số lần thay đổi là ~ 32.000) được sử dụng để xác định biểu hiện của các ứng viên tân kháng nguyên trong một mẫu sinh học. Kết quả của hồ sơ biểu hiện cho tất cả các ứng viên tân kháng nguyên bị hạn chế bởi khối u được minh họa trong HÌNH 5A, HÌNH 5B, HÌNH 5D và HÌNH 5D. Các kháng nguyên có biểu hiện trong cả mẫu đối chứng và mẫu khối u được minh họa trong HÌNH 6A, HÌNH 6B, HÌNH 6C và HÌNH 6D.

Ví dụ 3: Đánh giá tính sinh miễn dịch trong ống nghiệm của tân kháng nguyên

Khả năng sinh miễn dịch của tân kháng nguyên được đánh giá bằng cách sử dụng xét nghiệm kích thích lại người cho bình thường tự thân ngoại sinh. Peptit được GenScript tổng hợp với độ tinh khiết > 80%. Peptit đông khô được hòa tan trong 100% DMSO.

Tế bào tua CD1c+ (CD1c+DC) được phân lập từ PBMC khỏe mạnh ở người được rửa đông bằng môi trường (IMDM (Gibco) được bổ sung glutamin, HEPES, 5% huyết thanh người (Sigma) và 1X Pen-Strep). Tế bào DC được tái huyền phù trong môi trường được bổ sung IL-4 (Peprotech, 20 ng/mL) và GM-CSF (Gibco, 20 ng/mL), được phủ trong các đĩa vi thể 6 lỗ và được cho nghỉ qua đêm ở 37°C và máy ủ 5% CO₂. Ngày hôm sau, tế bào DC được đếm và được phủ trong đĩa vi thể đáy tròn 96 lỗ ở nồng độ 30.000 tế bào có khả năng sống trên mỗi lỗ. Các tập hợp peptit tân kháng nguyên đông khô (peptit 15-mer với trình tự peptit gố chồng 8-mer) được hòa tan trong 100% DMSO với nồng độ dung dịch gốc là 20 mg/mL Các tập hợp peptit tân kháng nguyên được thêm vào DC để đạt nồng độ cuối cùng là 10 μ g/mL và được cho nghỉ trong 2 giờ ở 37°C và máy ủ 5% CO₂. Tập hợp Peptit CEF “Plus” (Cellular Technologies, Ltd.) được sử dụng

làm đối chứng dương (mỗi peptit virut ở nồng độ cuối cùng là 4 ug/ml) và DMSO ở cùng nồng độ cuối cùng (0,05%) như peptit thí nghiệm được dùng làm đối chứng âm. Sau 2 giờ, tế bào DC được chiếu xạ với 50 màu xám của bức xạ ion hóa. Tế bào Pan-T CD3+ tự thân được phân lập từ PBMC bình thường ở người được rửa đông bằng môi trường. Sau khi chiếu xạ, tế bào Pan-T tự thân được thêm vào các DC đã chiếu xạ ở 300.000 tế bào có khả năng sống trên mỗi lỗ. IL-15 người (Peprotech) được thêm vào tất cả các lỗ ở nồng độ cuối cùng là 10 ng/ml. Các đĩa được ủ ở 37° C và máy ủ 5% CO₂ trong tổng số 12 ngày. Môi trường được làm mới 2-3 ngày một lần với IL-15 (Hệ thống R&D, nồng độ cuối cùng là 10 ng/mL) và IL-2 (hệ thống R&D, nồng độ cuối cùng là 10 IU/mL).

Vào Ngày 11, tế bào được tái kích thích bằng đối chứng hoặc tập hợp peptit thí nghiệm đồng nhất, ở cùng nồng độ như khi kích thích peptit vào Ngày 1. Hỗn hợp chất ức chế protein (eBioscience) được thêm vào mỗi lỗ và đĩa được ủ qua đêm trong 14 - 16 giờ ở 37°C và máy ủ 5% CO₂. Vào Ngày 12, tế bào được nhuộm để phân tích kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy bề mặt và nội bào. Tế bào được rửa sạch bằng PBS và nhuộm bằng chất nhuộm tế bào chết Live/Dead Fixable Aqua (Thermo-Fisher). Sau khi nhuộm phân biệt tế bào sống/chết, các tế bào bị ức chế bằng Chất ức chế thụ thể Fc không có biotin (Accurate Chemical & Scientific Corp). Nhóm dòng chảy tế bào ngoại bào (1 µL/kháng thể mỗi lỗ trong 50 µL) gồm có CD3 PerCP-Cy5.5 (Biolegend), CD4 BV421 (Biolegend) và CD8 APC-Cy7 (Biolegend). Sau khi nhuộm ngoại bào, các tế bào được cố định và thẩm thấu bằng cách sử dụng Foxp3/Bộ đệm nhuộm yếu tố phiên mã (eBioscience) và nhuộm các protein nội bào (pha loãng 1:50) bằng TNFα FITC (Hệ thống R&D) và IFNγ BV785 (Biolegend). Tế bào được rửa sạch và tái huyền phù trong dung dịch đệm nhuộm, được phân tích và ghi lại trong máy đếm tế bào theo dòng chảy BD Celesta.

Phân tích kỹ thuật đếm tế bào theo dòng chảy được thực hiện trên phần mềm FlowJo v10. 6. Tế bào bị chặn trên các tế bào T CD3+, CD4+ và CD8+ sống, đơn lẻ. Tế bào T CD8+ và CD4+ được phân tích để biết biểu hiện TNFα và IFNγ.

Các đáp ứng về tính sinh miễn dịch được coi là dương tính với taapj hợp peptit nếu đáp ứng các tiêu chí sau:

- Tần suất tế bào T TNF α /IFN γ CD8+ dương tính kép và/hoặc TNF α /IFN γ CD4+ khi được kích thích bằng tập hợp peptit thử nghiệm lớn hơn hoặc bằng 3 lần qua đối chứng DMSO
- Tần suất tế bào T TNF α /IFN γ CD8+ và/hoặc TNF α /IFN γ CD4+ dương tính kép ít nhất là 0,01%

Khả năng sinh miễn dịch của tân kháng nguyên lần đầu tiên được nghiên cứu ở 9-16 người cho khỏe mạnh. Các tân kháng nguyên không phản ứng đã được thử nghiệm thêm trên một nhóm mới gồm 7 người cho khỏe mạnh. Dữ liệu về tính sinh miễn dịch của các tân kháng nguyên được tóm tắt trong Bảng 11. HÌNH 7A và HÌNH 7B minh họa đồ thị chấm đại diện cho thấy chiến lược chặn và các đáp ứng sinh miễn dịch đạt được đối với một số tân kháng nguyên. Điều thú vị là phần lớn các tân kháng nguyên cho thấy đáp ứng sinh miễn dịch ở nhiều người cho (HÌNH 8, HÌNH 9A và HÌNH 9B).

Bảng 11. Tóm tắt dữ liệu về tính sinh miễn dịch của tất cả các tân kháng nguyên theo khối u cụ thể. Đối với mỗi tân kháng nguyên, đáp ứng tối đa của tế bào T CD8+ và CD4+ (TNF α và IFN γ) được báo cáo. Các đáp ứng được báo cáo đều độc lập với người cho.

ID Neo-peptit/ Neo-epitope	ID TRÌNH H TỰ	ID gen	Trình tự Tân kháng nguyên	Số lần thay đổi (CD8+) so với DMSO	Tần suất (Tế bào T TNF α + IFN γ + CD8)	Số lần thay đổi (CD4+) so với DMSO	Tần suất (Tế bào T TNF α + IFN γ + CD4)	Sinh miễn dịch (có/ không)
FUS1	1	TSTD1- >F11R	MAGGVLRR LLCREPDRD GDKGASRE ETVVPLHIG DPVVLP GIG QCYSALF	2,79	0,06	5,43	0,011	có
FUS2	3	VAX2- >ATP6V1 B1	QLNLSETQF AQYAEIV	593,75	2,28	21,76	0,026	có
FUS3	5	PTH2R- >LOC1019 27960	APILAAIGIG RLLCMDKIP ATASLTP	158,8	0,74	5,02	0,025	có
FUS6	11	PKHD1L1 >EBAG9	STLNITLSF DSHHGHHP VSVI	4,47	0,096	26,51	0,11	có
FUS8	15	TYSND1- >AIFM2	AAEQAGCM QCLI	6,27	0,12	5,93	0,029	có

FUS10	19	SCNN1A->TNFRSF1A	RGGRGAQENSLD	896,55	19,5	20,13	0,072	có
FUS11	21	AJUBA->HAUS4	HFECYHCEIRIPRKSNGIRGFLLTWR RDGNTSTS VQQTSSL	3,3	0,071	39,13	0,14	có
FUS13	25	MFGE8->HAPLN3	YGNDQWLQMRKWRHRE	5,12	0,11	3,35	0,12	có
FUS15	29	NXN->GLOD4	LLFFVAGEVLRHEEFE	8,84	0,19	16,21	0,08	có
FUS16	31	NDUFA11->FUT5	GGLTLGARNTLTHGSPGPSQATVAV APLSGRAA VSAAGGCV FLLLPACVP RRCHWIP	261,6	5,69	12,58	0,045	có
FUS17	33	C20orf204->TCEA2	RASCGAQKACDVNQLTSS	13,53	0,23	6,91	0,045	Có
FUS20	39	CMTM8->CMTM7	FLIVAEIVTLIAFI	28,23	0,54	2,36	0,019	Có
FUS22	43	C8orf82->LRRC24	KNFITCFKGGHASAAEP RKGR	8,05	0,087	8,67	0,31	Có
FUS25	49	CLCF1->POLD4	LRSLAGTYGRSPSPATRRKRSWSC	2,79	0,048	16,49	0,059	Có
FUS27	53	C17orf99->SYNGR2	ALTVVPPGLRLDRVLLHLW	19,77	0,43	10,37	0,021	Có
AS1	59	ADAMTS14	LRLRPNRRRASSAQTAPT SSLSLWSGA SRRRRPAG GHMWCTA GRPSSRSGQ NLTGTCTM KPLAWETF PTCWAWW GTSWATQS GSGGMPSQ AATASRCC WWWTTTRW FASMARSM CRTMSSPS	29,8	0,57	16,77	0,15	Có

AS3	63	ETV4	QTDFA YDS GKRLGWGR VACDQVFS	133,13	0,43	7,31	0,1	Có
AS4	65	MUC16	PSLSTR L TS KDPQPLQS HYWGLIGN DPFLRSKKR VN	7,55	0,068	11,53	0,093	Có
AS5	67	PLAG1	VIPGDLSEA HGYSFS	2,41	0,017	17,14	0,18	Có
AS12	81	IQGAP3	AMAKKQRP DTAFWVQH	6,05	0,13	8,4	0,017	Có
AS14	85	FOXH1	SRRLKLAQ GRLRGLER LHSPQPFLQ PMLPQGAQ GPCCKAPGQ GQLLGRR EPDPS	257,47	5,6	59,26	0,12	Có
AS15	87	IMPG2	QATPSSILC FRLACLWL LRKGLLDL TW	48,05	0,08	11,36	0,023	Có
AS16	89	LHX1	YCKNDFFR SLPCHLL	2,88	0,062	5,43	0,011	Có
AS17	91	KRT8	WSQDLQEG FSAPSRISA WFGPP	169,53	0,79	29,97	0,41	Có
AS19	95	PLEKHG4 B	QHLQQEAC VTSAGKQS	182,29	0,7	5,69	0,06	Có
AS27	111	GTSE1	FKIPKFSIVL SSNSAFRC DPLSSRPRCF GGSLEAP	108,36	0,35	31,11	0,063	Có
AS28	113	HYDIN	EEDREKYR WMAFVPG QVWTWEYF L	8,82	0,15	12,43	0,17	Có
AS29	115	IL17RC	LKQDVRS GPGARQLR GGLLRQAA PPGRRTRPF PHRARLHT ALPTARLPG GPAAASRP AFRAAPRES GASVGP SPSA SPG	25,75	0,36	10,73	0,12	Có
AS31	119	MECR	GDPKVV EIPRL LL	4,54	0,045	6,91	0,016	Có

AS33	123	RGS12	TRSLDDLEK LDTLCCKLS VHVT	6958,6	43,7	32,24	0,28	Có
AS35	127	SPATA17	KQYQLTVQ MESHSLPQ AGVQWHDF VSPQPLPPG FKRFSCLSF LSSWDYRL QPPHLANFF VFLVETGFH HVGQAGLK LLTSDDLPA SASQSAGIT GVSHHARP NFFFSLLLS	162,59	8,78	89,66	0,14	Có
AS36	129	STK32C	IGKGSFGKF LEDATHMV	7,44	0,45	3,36	0,04	Có
AS44	145	FGFR3	VLTVTSTD QEYLDLSAP	85,94	0,33	13,45	0,067	Có
AS60	177	HMCN2	LASGVPPPG LPWGPAPH LG	265,02	1,9	4,3	0,019	Có
AS61	179	IGF2BP3	IPPHLQWES TRQTEWISV REFHLESSL YP	4,86	0,13	4,26	0,038	Có
AS62	181	IMPG2	PGHGAICRE EV	28,06	0,055	14,25	0,063	Có
AS63	183	IMPG2	LEEEFISEW RRCLLCSYL QW	185,74	0,5	13,54	0,15	Có
AS64	185	IQGAP3	QTQEETDR DRGSWSCA VA	33,44	0,21	5,43	0,024	Có
AS65	187	LCN10	SHALNWNK IGRMFRASR V	82,3	2,2	73,69	0,64	Có
AS67	191	PARD6B	GTMEVKSK KKQTTVPL VQTR	6,36	0,17	3,15	0,028	Có
AS68	193	PKHD1L1	LLFPYNQLD LHLHRPSGS RKNEIHW KCFSSD	17,52	0,11	5,43	0,024	Có
AS69	195	PTH2R	GFILIGWGA GNLVLETSS GFIKHRS	260,42	1	9,21	0,011	Có

AS70	197	RUFY4	HFVRSQDK GMVWTPEP SALPRTPRR HPGLSLCSQ WGGLRVGP PAARPGWS LAHVLRVT LLQFHPNPG KETQKKQR CPKEDPSRI WRA	69,96	1,87	279,88	0,28	Có
AS71	199	SLC6A2	NIEDVATED GRHGGCHH GPGR	11,78	0,074	10,95	0,038	Có
AS72	201	SMC1B	RRHGEVQG LLEREKTAR GNPSG	8,6	0,23	4,15	0,036	Có
AS74	205	TRPM5	VLRKTAHR STTARCSCP PWLTCWPR VAAPGALS TVAREASW WLLTTEVV	1018,49	6,6	17,23	0,064	Có
AS75	207	TSPAN10	MHRKLQAR SPSLCTGHP PQAA	2,64	0,16	3,46	0,014	Có
AS77	211	EP400	SISLTDDEA ELPLLDL	6,59	0,12	20,73	0,18	Có
AS79	215	FBN3	APSCGVSR AICDRGCH	2,88	0,076	5,85	0,12	Có
AS81	219	FBN3	LSPGGACV DIDECDRQ	10,83	0,1	3,22	0,028	Có
AS82	221	IMPG2	MPGHGAIC SGSSRQPD	13,55	0,82	5,88	0,026	Có
AS83	223	NUF2	VQKLKNAR SLNLEDQI	10,83	0,14	71,14	0,061	Có
AS89	235	ZNF727	NYGNLFSL AGSLHFTA	142,04	0,26	7,02	0,061	Có
AS90	237	ACIN1	VEDEEKKE PDGAQRHL VDIGGSHQT SHAEKFLFL LCPPVV	28,95	0,1	4,93	0,044	Có
AS88	233	UPK3B	CLRPSLSLA SRGFQNP	3,13	0,063	15,85	0,062	Có

AS91	239	ACIN1	VEDEEKKE AGTHFIHLT GTTVSAGV PEEMPATTL RREVF	46,44	0,21	36,02	0,23	Có
AS93	243	ACIN1	VEDEEKKE GSMLVAPT SPPSLEAGT HFIHLTGTT VSAGVPEE MPATTLRR EVF	459,18	0,9	253,72	1,62	Có
AS94	245	AFDN	SMMEGVIIQ LSFKAIVCL LSCLDLLSL FRVVRHLS	1080,99	9,61	62,76	0,098	Có
AS95	247	DMXL2	TKKRKQSE LQQP	2,54	0,03	2,91	0,026	Không
AS97	251	ETV4	FQETWLAE DAAAGALS PCTIPTPPQP PLLSLPTSS GTRQ	433,66	1,34	6,12	0,15	Có
AS99	255	FAM221A	RLDDSGIGN FITSLLNFIS KFFCSFMG A	160,85	1,43	4	0,077	Có
AS100	257	FRYL	NANSRLPE ACEK	63,36	0,099	6,02	0,039	Có
AS102	261	GRHL2	MSQESDKN GLSSRSWM NTWILPEVL	5,65	0,096	4,47	0,029	Có
AS103	263	GTF2IRD1	LDLAGNAR PCRSQSPTS SDQTPSVPS LGSPELPDG EEGGSPDGS PQEQVVR QGQHV	48,82	0,83	6,62	0,086	Có
AS105	267	MPRIIP	PSPSTPNHS QQAICHPGR RP	1,76	0,02	14,72	0,14	Có
AS107	271	MUC16	SGCRLTLLS LSPVSSLGC PVPMP	2351,27	16,6	14,89	0,062	Có
AS118	293	SAMD12	NLQLLTQG YSGIWRYP	2,42	0,038	5,25	0,034	Có
AS119	295	SMAD6	HFSRLCGPV SHLSAHLA HLR	1,32	0,037	4,17	0,027	Có

AS120	297	STRA6	KHHLWALE AAWLSGRS PLSEPQLPL QPSGNSSSV	6,24	0,067	2,01	0,013	Có
AS123	303	VWA2	KLCSRQRP DCQPVDSR HGPILSIQH LISALHTGD G	115,04	1,09	3,7	0,024	có
AS125	307	LRRC75B	RDLQCPKK TQTPQAQS RLESERKK NTLTWLVP TPWDWRQ WSTAPSRG LVWPPPPV DYELWKSS	143,98	1,28	10,84	0,047	Có
AS126	309	SRGAP3	HQYIVVQDI HTETQHSA LGAQPADSI PPFLQHTLQ HLACPSLEL PGNEQARR EKRRRDDA FSDSL	14,89	0,16	12,03	0,078	Có
AS133	323	HRAS	CDPAAPRA VSLPGRQGS EGGEGRGL GSRPAVLG RHSSGEGG GPWGELP	171,88	0,84	54,15	0,16	Có
AS134	325	HSF4	ARLREL RQ CGGGRGKR GQGWGVR DETITGRPA VLGSPFLSP ALAPPSRL MGDLWDG QSAGWSPG SPASPFCGG W	66,2	0,62	6,63	0,043	Có
AS140	337	MUC16	PSSLPGPTG KYQSMVFG AWLMSVNI SVYTLLEH G	115,04	0,22	79,1	0,14	Có
AS141	339	MUC16	RSSGLTTSS EYSTHVHM PLILHQAEQ ELLLINP	3,82	0,041	6,94	0,045	Có
AS143	343	MUC16	RYWTPATS SEYSNL	12,1	0,13	3,6	0,033	Có

AS146	349	PIP5K1A	KRPMASEV SFILIQWLL KP	24,2	0,26	8,88	0,037	Có
AS157	371	ZIC4	RNTLKESK LKSSFYWF AGFFSSSS FFFLSRKFC FVFCLCWV ESLGGVS	51,78	0,16	5,53	0,083	Có
AS159	375	DRD4	LCAISVDRC AALPARAP APPRPARRP HRGLCAVR RPLGAPRRF VAVAVP	39,04	0,12	12,5	0,081	Có
AS86	229	RASEF	DEAKFIPRA QDKAAMQ	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
AS144	345	NDRG4	PTTTTFLKV RLSSPALGQ LP	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
AS20	97	STRA6	RAFPRELKK GQRMSSQ	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
FUS9	17	TBCEL- >TECTA	PQEEVPR MNYSSFLR	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
AS76	209	CENPI	LLDLQAKM IYFKNSEN	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
AS92	241	ACIN1	VEDEEKKE GLISST	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
AS101	259	GAD1	DGDGIFSPE LS	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
AS112	281	PIGG	PDLGHWLT RAVWGNSA TS	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
AS114	285	PTPN4	FIQLRKELN FTSTPDA	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
FUS23	45	ARID3C- >DCTN3	TYEEQFKQ VADGLVKV	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
AS73	203	TLK2	SLSDKEVEG KALLGDIKL VITLSDE	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
AS122	301	TMEM221	CGISVYLAG RTRWLTPVI PALWETEA GRSRGQEIE TILANKHCP SMPCYFSRS RQAQQLP SSARAPWF WWLC	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng

AS124	305	HUWE1	EEMETDMD DVAMESSP GSSISMEHR LDVELRAS GSSSSTNISS GPSPGPSPG PGTGP GPGP GPGPGPGPG PGPGPGPGP GPGPGPGPR PGVQCIPQR	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
AS131	319	EBF3	YGMPHNNQ VGGGRLPSP ILPPMPEPV GSRRGSSV GFLDISMLF QRLHRSLM	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
AS111	279	PCNX3	WLLRTWER ADSGL	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng

Ví dụ 4: Dự đoán liên kết HLA

Trình tự axit amin của tân kháng nguyên được xác định bằng nhiều phương pháp khác nhau như được mô tả trong Ví dụ 1 được phân tách thành tất cả các mảnh axit amin 9 mer liên kề, duy nhất có thể có và các dự đoán liên kết HLA với 6 alen HLA phổ biến (HLA-A*01:01, HLA-A*02:01, HLA-A*03:01, HLA-A*24:02, HLA-B*07:02, HLA-B*08:01) được thực hiện cho từng 9 mer này bằng cách sử dụng netMHCpan4.0. Một số mảnh 9 mer được chọn để phân tích thêm dựa trên xếp hạng theo khả năng liên kết với một hoặc nhiều alen HLA đã thử nghiệm và tỷ lệ hiện hành của chúng ở bệnh nhân mắc ung thư buồng trứng.

Ví dụ 5: Liên kết tân kháng nguyên trong ống nghiệm với MHC loại I

Liên kết các tân kháng nguyên được chọn của các mảnh của chúng với HLA-A*01:01, HLA-A*02:01, HLA-A*03:01, HLA-A*24:02, HLA-B*07:02 và HLA-B*08:01 hoặc bất kỳ HLA nào khác được đánh giá bằng các phương pháp đã biết.

Peptit 9 mer được xác định bằng phân tích tin sinh học đã được phân tích cho xu hướng liên kết của chúng với 6 alen HLA loại I phổ biến (HLA-A*01:01, A*02:01, A*03:01, A*24:02, B*07:02, B*08:01). Nguyên tắc của phương pháp này được mô tả ngắn gọn bên dưới và bao gồm hai phần, một phần liên quan đến trao đổi peptit với đối

chứng dương được cảm ứng bởi Bức xạ tia cực tím (UV), và phần còn lại là xét nghiệm miễn dịch enzym để phát hiện HLA-peptit ổn định và các phức hợp HLA rỗng.

Peptit liên kết HLA rất quan trọng đối với sự ổn định của phức hợp HLA. Phức hợp HLA lớp I có điều kiện được ổn định bằng peptit UV không bền bằng cách dùng peptit khác (*Pos*) cho từng HLA (*Pos*: HLA-A*01:01: CTCLKLSY (SEQ ID NO: 407), HLA-A*02:01: NLVPMVATV (SEQ ID NO: 408), HLA-A*03:01: LIYRRRLMK (SEQ ID NO: 409), HLA-A*24:02: LYSACFWWL (SEQ ID NO: 410), HLA-B*07:02: NPKASLLSL (SEQ ID NO: 411), HLA-B*08:01: ELRSRYWAI (SEQ ID NO: 412)), có thể bị tách ra bằng cách chiếu xạ tia UV khi liên kết với phân tử HLA. Sau khi tách ra, các mảnh peptit tạo thành phân ly khỏi phức hợp HLA lớp I vì chiều dài của chúng không đủ để liên kết ổn định với HLA. Trong điều kiện mà sự phân tách peptit được thực hiện (pH trung tính, trên đá đang tan), phức hợp HLA không có peptit vẫn ổn định. Do đó, khi thực hiện phân cắt với sự hiện diện của một peptit HLA loại I khác đã chọn, đáp ứng này dẫn đến sự trao đổi hoàn toàn của peptit UV không bền đã phân cắt *Pos* với peptit đã chọn (Rodenko, B và cộng sự (2006) Quy trình tự nhiên 1: 1120-32, Toebe, M và cộng sự (2006) Nat Med (Tạp chí Y khoa tự nhiên) 12: 246-51, Bakker, AH và cộng sự (2008) Proc Natl Acad Sci USA (Kỷ yếu Viện Hàn lâm Khoa học Quốc gia Hoa Kỳ) 105: 3825-30).

Hiệu quả trao đổi giữa peptit được đề cập và *Pos* được phân tích bằng HLA loại I ELISA. Công nghệ kết hợp giúp xác định phối tử cho phân tử HLA được đề cập mà có khả năng sinh miễn dịch.

Peptit đối chứng trao đổi *Pos* là chất liên kết có ái lực cao với alen HLA loại I có liên quan, còn peptit đối chứng trao đổi *Neg* là chất không liên kết. Đối chứng UV thể hiện sự chiếu xạ UV của phức hợp HLA loại I có điều kiện khi không có peptit cứu hộ. Liên kết peptit đối chứng trao đổi *Neg* (HLA-A*01:01: NPKASLLSL (SEQ ID NO: 413), HLA-A*02:01: IVTDFSVIK (SEQ ID NO: 414), HLA-A*03:01: NPKASLLSL (SEQ ID NO: 415), HLA-A*24:02: NLVPMVATV (SEQ ID NO: 416), HLA-B*07:02: LIYRRRLMK (SEQ ID NO: 417), HLA-B*08:01: NLVPMVATV (SEQ ID NO: 418)) và tất cả peptit thí nghiệm được đánh giá so với peptit đối chứng trao đổi *Pos*. Sự hấp thụ của peptit đối chứng trao đổi được đặt ở mức 100%. Quy trình này dẫn đến nhiều tỷ lệ phần trăm trao đổi khác nhau, qua đó phản ánh ái lực của các peptit thí nghiệm khác nhau đối với alen HLA được sử dụng.

HLA loại I ELISA là xét nghiệm miễn dịch enzym dựa trên việc phát hiện beta2-microglobulin (B2M) của phức hợp HLA loại I (đã ổn định peptit). Cuối cùng, streptavidin được gắn vào các lỗ vi chuẩn polystyren. Sau khi rửa và chặn, phức hợp HLA có trong hỗn hợp đáp ứng trao đổi hoặc đối chứng ELISA do streptavidin thu được trên đĩa vi chuẩn thông qua chuỗi nặng được biotin hóa của nó. Vật liệu không liên kết được loại bỏ bằng cách rửa sạch. Sau đó, kháng thể được tiếp hợp peroxydaza ở cây cải ngựa (HRP) với B2M ở người được thêm vào. Kháng thể được tiếp hợp HRP chỉ liên kết với phức hợp HLA nguyên vẹn có trong lỗ vi chuẩn vì quá trình trao đổi peptit không thành công dẫn đến sự phân rã phức hợp HLA ban đầu nhạy cảm với UV khi chiếu UV. Đối với trường hợp thứ hai, B2M bị loại bỏ trong bước rửa. Sau khi loại bỏ liên hợp HRP không liên kết bằng cách rửa, dung dịch nền được thêm vào các lỗ. Sản phẩm có màu được tạo thành tương ứng với lượng phức hợp HLA nguyên vẹn có trong các mẫu. Sau khi kết thúc đáp ứng bằng cách thêm dung dịch dừng, độ hấp thụ được đo trong thiết bị đọc đĩa vi chuẩn. Độ hấp thụ được chuẩn hóa thành độ hấp thụ của peptit đối chứng trao đổi (biểu hiện 100%). Liên kết HLA dưới mức tối ưu của peptit có ái lực từ trung bình đến thấp đối với phân tử HLA loại I cũng có thể được phát hiện bằng kỹ thuật ELISA này (Rodenko, B và cộng sự (2006) Nature Protocols (Quy trình tự nhiên) 1: 1120-32).

Alen HLA được thử nghiệm có peptit đối chứng dương (*Pos*) và đối chứng âm (*Neg*) tương ứng mà peptit đề cập được trao đổi. Tỷ lệ trao đổi 100% với *Pos* có nghĩa là peptit được đề cập có cùng ái lực liên kết với alen HLA với peptit đối chứng dương. Peptit có tỷ lệ trao đổi ít nhất 10% với peptit *Pos* tương ứng đối với ít nhất một trong 6 alen HLA mà chúng tôi đã xem xét để đánh giá thêm. Tỷ lệ phần trăm cao hơn tương ứng với liên kết mạnh hơn với alen HLA.

CÁC PHƯƠNG ÁN

Danh sách các phương án sau đây nhằm bổ sung, chứ không phải thay thế hoặc loại bỏ các mô tả trước.

Phương án 1. Polypeptit bao gồm ít nhất một hoặc nhiều trình tự peptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115,

117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403 hoặc 405, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 2. Polypeptit bao gồm ít nhất một hoặc nhiều trình tự peptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 3. Polypeptit bao gồm hai hoặc nhiều phần lặp lại nối đuôi nhau có các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 4. Polypeptit theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 3, trong đó các trình tự polypeptit được nối với nhau theo trình tự bất kỳ.

Phương án 5. Polypeptit theo phương án 2, trong đó polypeptit được chọn từ:

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 1 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 1;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 3 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 3;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 5 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 5;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 11 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 11;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 15 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 15;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 17 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 17;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 19 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 19;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 21 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 21;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 25 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 25;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 29 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 29;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 31 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 31;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 33 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 33;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 39 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 39;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 43 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 43;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 45 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 45;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 49 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 49;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 53 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 53;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 59 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 59;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 63 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 63;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 65 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 65;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 67 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 67;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 81 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 81;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 85 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 85;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 87 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 87;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 89 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 89;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 91 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 91;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 95 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 95;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 97 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 97;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 111 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 111;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 113 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 113;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 115 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 115;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 119 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 119;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 123 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 123;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 127 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 127;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 129 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 129;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 145 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 145;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 177 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 177;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 179 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 179;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 181 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 181;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 185 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 185;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 187 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 187;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 191 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 191;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 193 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 193;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 195 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 195;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 197 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 197;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 199 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 199;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 201 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 201;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 203 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 203;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 205 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 205;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 207 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 207;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 209 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 209;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 211 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 211;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 215 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 215;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 219 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 219;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 221 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 221;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 223 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 223;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 235 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 235;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 237 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 237;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 239 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 239;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 241 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 241;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 243 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 243;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 245 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 245;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 247 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 247;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 251 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 251;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 255 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 255;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 257 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 257;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 259 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 259;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 261 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 261;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 263 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 263;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 267 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 267;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 271 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 271;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 279 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 279;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 281 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 281;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 285 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 285;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 293 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 293;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 295 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 295;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 297 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 297;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 301 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 301;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 305 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 305;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 307 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 307;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 309 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 309;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 319 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 319;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 323 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 323;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 325 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 325;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 337 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 337;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 339 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 339;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 343 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 343;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 345 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 345;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 349 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 349;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 371 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 371;

trình tự axit amin có SEQ ID NO: 375 hoặc có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với SEQ ID NO: 375;

và sự kết hợp của chúng.

Phương án 6. Polynucleotit mã hóa polypeptit theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5.

Phương án 7. Polynucleotit theo phương án 6, trong đó polynucleotit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352,

354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404 hoặc 406, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 8. Vector bao gồm polynucleotit theo phương án 6 hoặc phương án 7.

Phương án 9. Vector theo phương án 8, trong đó vector được chọn từ vector adenovirut, vector alphavirut, vector poxvirut, vector virut liên kết với adeno, vector retrovirut, phân tử ARN tự sao chép và kết hợp của chúng.

Phương án 10. Vector theo phương án 9, trong đó vector adenovirut được chọn từ hAd5, hAd7, hAd11, hAd26, hAd34, hAd35, hAd48, hAd49, hAd50, GAd20, Gad19, GAd21, GAd25, GAd26, GAd27, GAd28, GAd29, GAd30, GAd31, ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAdI7, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd55, ChAd63, ChAd73, ChAd82, ChAd83, ChAd146, ChAd147, PanAd1, PanAd2, và PanAd3.

Phương án 11. Vector theo phương án 9, trong đó vector poxvirut được chọn từ vector virut đậu mùa nặng, vector virut vaccinia, vector virut đậu mùa ở gia súc, vector virut đậu mùa khỉ, vector virut Copenhagen vaccinia (W), vector virut vaccinia giảm độc lực New York (NYVAC) và vector Vaccinia Ankara biến đổi (MVA).

Phương án 12. Vector theo phương án 9, trong đó vector là vector adenovirut bao gồm polynucleotit mã hóa một polypeptit bất kỳ theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5.

Phương án 13. Vector theo phương án 9, trong đó vector là vector poxvirut bao gồm polynucleotit mã hóa một polypeptit bất kỳ theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5.

Phương án 14. Vector theo phương án 9, trong đó vector là phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa một polypeptit bất kỳ theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5.

Phương án 15. Chế phẩm được bao gồm polypeptit theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5.

Phương án 16. Chế phẩm được bao gồm polynucleotit theo một phương án bất kỳ trong số các phương án 6 và 7.

Phương án 17. Chế phẩm được bao gồm vector theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 8 đến 14.

Phương án 18. Chế phẩm được theo phương án 17, trong đó vector được chọn từ vector Ad26, vector MVA, vector GAd20, phân tử ARN tự sao chép và kết hợp của chúng.

Phương án 19. Chế phẩm được theo phương án 18, trong đó vector là vector Ad26 bao gồm

một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, hoặc

một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 20. Chế phẩm được theo phương án 18, trong đó vector là vector GAd20 bao gồm

một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, hoặc

một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49,

53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 21. Chế phẩm được theo phương án 18, trong đó vector là vector MVA bao gồm

một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, hoặc

một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 22. Chế phẩm được theo phương án 18, trong đó vector là phân tử ARN tự sao chép bao gồm

một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, hoặc

một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit có ít nhất 90% độ tương đồng trình tự với các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49,

53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 23. Phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị chế phẩm được theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 15 đến 22.

Phương án 24. Phương pháp tạo đáp ứng miễn dịch ở đối tượng bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị chế phẩm bao gồm virus tái tổ hợp và/hoặc chế phẩm bao gồm phân tử ARN tự sao chép, trong đó virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa ít nhất một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 25. Phương pháp theo phương án 23 hoặc 24, trong đó đối tượng biểu hiện hoặc bị nghi ngờ biểu hiện một hoặc nhiều polypeptit theo điểm 1.

Phương án 26. Phương pháp điều trị, phòng ngừa, làm giảm nguy cơ khởi phát hoặc trì hoãn khởi phát ung thư buồng trứng ở đối tượng bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị chế phẩm được theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 15 đến 22.

Phương án 27. Phương pháp điều trị, phòng ngừa, làm giảm nguy cơ khởi phát hoặc trì hoãn khởi phát ung thư buồng trứng ở đối tượng bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần điều trị chế phẩm bao gồm virus tái tổ hợp và/hoặc chế phẩm bao gồm phân tử ARN tự sao chép, trong đó virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa ít nhất một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215,

219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 28. Phương pháp điều trị, ngăn ngừa, làm giảm nguy cơ khởi phát hoặc trì hoãn khởi phát ung thư buồng trứng ở đối tượng bao gồm việc sử dụng cho đối tượng cần chế phẩm bao gồm virus tái tổ hợp và/hoặc chế phẩm bao gồm phân tử ARN tự sao chép, trong đó virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm polynucleotit mã hóa ít nhất một hoặc nhiều polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, và trong đó việc sử dụng bao gồm một hoặc nhiều đợt sử dụng chế phẩm.

Phương án 29. Phương pháp theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 28. trong đó virus hoặc virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA, GAd20 và kết hợp của chúng.

Phương án 30. Phương pháp theo phương án 29, trong đó virus tái tổ hợp là virus Ad26 bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 31. Phương pháp theo phương án 29, trong đó virus tái tổ hợp là virus GAd20 bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263,

267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 32. Phương pháp theo phương án 29, trong đó virus tái tổ hợp là virus MVA bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 33. Phương pháp theo phương án 29, trong đó phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó.

Phương án 34. Phương pháp theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 33, bao gồm một hoặc nhiều chu kỳ điều trị, trong đó mỗi chu kỳ bao gồm:

đợt sử dụng thứ nhất bao gồm chế phẩm thứ nhất bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, và trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA hoặc GAd20; và

đợt sử dụng thứ hai bao gồm chế phẩm thứ hai bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45,

49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, và trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA hoặc GAd20.

Phương án 35. Phương pháp theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 33, bao gồm một hoặc nhiều chu kỳ điều trị, trong đó mỗi chu kỳ bao gồm:

đợt sử dụng thứ nhất bao gồm chế phẩm thứ nhất bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, và trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA hoặc GAd20; và

đợt sử dụng thứ hai bao gồm chế phẩm thứ hai bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, và trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA hoặc GAd20; và

đợt sử dụng thứ ba bao gồm chế phẩm thứ ba bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259,

261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, và trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA hoặc GAd20.

Phương án 36. Phương pháp theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 23 đến 33, bao gồm một hoặc nhiều chu kỳ điều trị, trong đó mỗi chu kỳ bao gồm:

đợt sử dụng thứ nhất bao gồm chế phẩm thứ nhất bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, và trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA hoặc GAd20; và

đợt sử dụng thứ hai bao gồm chế phẩm thứ hai bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, và trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA hoặc GAd20; và

đợt sử dụng thứ ba bao gồm chế phẩm thứ ba bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, và trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA hoặc GAd20; và

đợt sử dụng thứ tư bao gồm chế phẩm thứ tư bao gồm virus tái tổ hợp hoặc phân tử ARN tự sao chép bao gồm một polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều polypeptit từ nhóm bao gồm các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, hoặc 375, hoặc các mảnh của nó, và trong đó virus tái tổ hợp được chọn từ Ad26, MVA hoặc GAd20.

Phương án 37. Phương pháp theo phương án 34 đến 36, trong đó đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư bao gồm virus tái tổ hợp khác biệt.

Phương án 38. Phương pháp theo phương án 34 đến 37, trong đó đợt sử dụng thứ nhất, thứ hai, thứ ba hoặc thứ tư bao gồm virus tái tổ hợp bao gồm polynucleotit mã hóa cho polypeptit có trình tự axit amin khác biệt.

Phương án 39. Phương pháp theo một phương án bất kỳ trong số các phương án từ 26 đến 38, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc sử dụng chất điều trị thứ hai được chọn từ kháng thể CTLA-4, kháng thể PD-1, kháng thể PD-L1, chất chủ vận TLR, chất chủ vận CD40, chất chủ vận OX40, hydroxyure, ruxolitinib, fedratinib, chất chủ vận 41BB, chất chủ vận CD28, phối tử FLT3, nhôm sulfat, chất ức chế BTK, chất ức chế JAK, kháng thể CD38, chất ức chế CDK, kháng thể CD33, kháng thể CD37, kháng thể CD25, chất ức chế GM-CSF, IL-2, IL-15, IL-7, IFN γ , IFN α , TNF α , kháng thể VEGF, kháng thể CD70, kháng thể CD27, kháng thể BCMA, kháng thể GPRC5D và kết hợp của chúng.

Phương án 40. Phương pháp theo phương án 25 đến 39, trong đó ung thư buồng trứng là ung thư buồng trứng biểu mô, ung thư buồng trứng tế bào mầm, ung thư buồng trứng tế bào mô đệm hoặc ung thư biểu mô tế bào nhỏ hoặc kết hợp của chúng.

Phương án 41. Phương pháp theo phương án 23 đến 40, trong đó một hoặc nhiều polypeptit theo điểm 1 hiện diện ở tần suất ít nhất khoảng 1% trở lên, khoảng 2% trở lên, khoảng 3% trở lên, khoảng 4% trở lên, khoảng 5% trở lên, khoảng 6% trở lên, khoảng 7% trở lên, khoảng 8% trở lên, khoảng 9% trở lên, khoảng 10% trở lên, khoảng 11% trở lên, khoảng 12% trở lên, khoảng 13% trở lên, khoảng 14% trở lên, khoảng 15% trở lên, khoảng 16% trở lên khoảng 17% trở lên, khoảng 18% trở lên, khoảng 19% trở

lên, khoảng 20% trở lên, khoảng 21% trở lên, khoảng 22% trở lên, khoảng 23% trở lên, khoảng 24% trở lên, khoảng 25% trở lên, khoảng 26% trở lên, khoảng 27% trở lên, khoảng 28% trở lên, khoảng 29% trở lên, khoảng 30% trở lên, khoảng 35% trở lên, khoảng 40% trở lên, khoảng 45% trở lên, khoảng 50% trở lên, khoảng 55% trở lên, khoảng 60% trở lên, khoảng 65% trở lên hoặc khoảng 70% trở lên trong nhóm đối tượng mắc ung thư buồng trứng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Polypeptit bao gồm hai hoặc nhiều trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, và 405, hoặc các mảnh của nó, trong đó các trình tự axit amin được nối với nhau theo thứ tự bất kỳ.
2. Polypeptit theo điểm 1, trong đó hai hoặc nhiều trình tự axit amin được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, và 375, hoặc các mảnh của nó.
3. Polypeptit theo điểm 1, trong đó hai hoặc nhiều trình tự axit amin được nối với nhau theo thứ tự bất kỳ mà không có cầu nối.
4. Polypeptit theo điểm 1, trong đó polypeptit bao gồm một hoặc nhiều liên kết peptit ngược, đồng phân D của axit amin, các biến đổi hóa học, hoặc bất kỳ kết hợp nào của chúng.

5. Polynucleotit mã hóa hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, và 405, hoặc các mảnh của nó, trong đó các polypeptit được nối với nhau theo thứ tự bất kỳ.

6. Polynucleotit theo điểm 5, bao gồm hai hoặc nhiều trình tự được chọn từ các SEQ ID NO: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, và 406, hoặc các mảnh của nó.

7. Polynucleotit theo điểm 5, trong đó polynucleotit bao gồm ADN hoặc ARN.

8. Polynucleotit theo điểm 7, trong đó ARN là mARN.

9. Vector bao gồm polynucleotit mã hóa hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, và 405, hoặc các mảnh của nó, trong đó các polypeptit được nối với nhau theo thứ tự bất kỳ.

10. Vector theo điểm 9, trong đó vector được chọn từ vector adenovirut, vector poxvirut, vector virus liên kết với adeno, vector retrovirut, phân tử ARN tự sao chép, và kết hợp của chúng.

11. Vector theo điểm 10, trong đó vector adenovirut có nguồn gốc từ hAd5, hAd7, hAd11, hAd26, hAd34, hAd35, hAd48, hAd49, hAd50, GAd20, GAd19, GAd21, GAd25, GAd26, GAd27, GAd28, GAd29, GAd30, GAd31, ChAd3, ChAd4, ChAd5, ChAd6, ChAd7, ChAd8, ChAd9, ChAd10, ChAd11, ChAd16, ChAd17, ChAd19, ChAd20, ChAd22, ChAd24, ChAd26, ChAd30, ChAd31, ChAd37, ChAd38, ChAd44, ChAd55, ChAd63, ChAd73, ChAd82, ChAd83, ChAd146, ChAd147, PanAd1, PanAd2, hoặc PanAd3.

12. Vector theo điểm 10, trong đó the vector poxvirut có nguồn gốc từ vector virus đậu mùa nặng, vector virus vaccinia, vector virus đậu mùa ở gia súc, vector virus đậu mùa khỉ, vector virus Copenhagen vaccinia (W), vector virus vaccinia giảm độc lực New York (NYVAC), hoặc vector Vaccinia Ankara biến đổi (MVA).

13. Vector theo điểm 10, trong đó vector là vector adenovirut.

14. Vector theo điểm 10, trong đó vector là vector poxvirut.

15. Vector theo điểm 10, trong đó vector là phân tử ARN tự sao chép.

16. Vector theo điểm 11, trong đó vector adenovirut có nguồn gốc từ hAd26 và trong đó polynucleotit mã hóa hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, và 375, hoặc các mảnh của nó, trong đó các polypeptit được nối với nhau theo thứ tự bất kỳ.

17. Vector theo điểm 11, trong đó vector adenovirut có nguồn gốc từ GAd20 và trong đó polynucleotit mã hóa hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, và 375, hoặc các mảnh của nó, trong đó các polypeptit được nối với nhau theo thứ tự bất kỳ.

18. Vector theo điểm 12, trong đó vector poxvirut có nguồn gốc từ MVA và trong đó polynucleotit mã hóa hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, và 375, hoặc các mảnh của nó, trong đó các polypeptit được nối với nhau theo thứ tự bất kỳ.

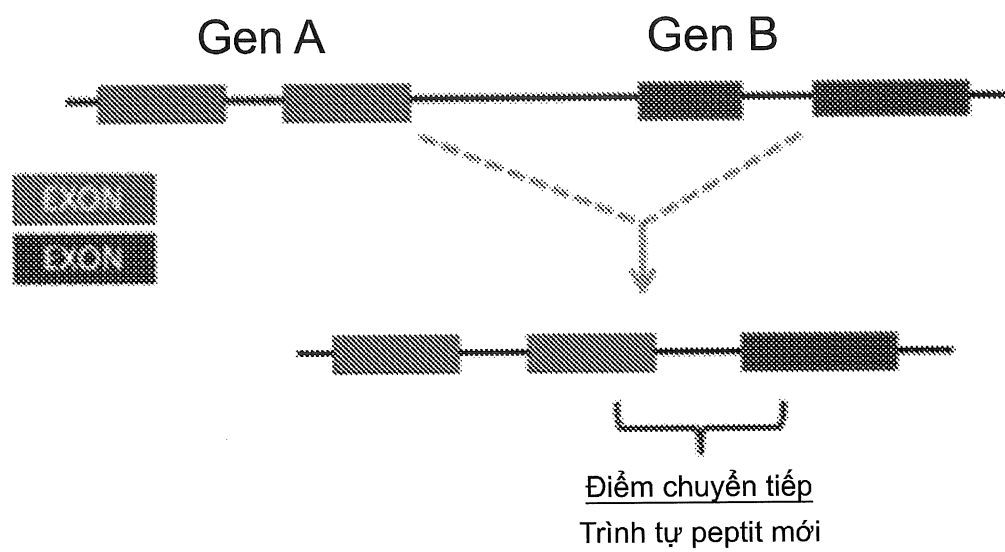
19. Vector theo điểm 10, trong đó vector là phân tử ARN tự sao chép và trong đó polynucleotit mã hóa hai hoặc nhiều polypeptit được chọn từ các SEQ ID NO: 1, 3, 5, 11, 15, 17, 19, 21, 25, 29, 31, 33, 39, 43, 45, 49, 53, 59, 63, 65, 67, 81, 85, 87, 89, 91, 95, 97, 111, 113, 115, 119, 123, 127, 129, 145, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 215, 219, 221, 223, 229, 233, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 251, 255, 257, 259, 261, 263, 267, 271, 279, 281, 285, 293, 295, 297, 301, 303, 305, 307, 309, 319, 323, 325, 337, 339, 343, 345, 349, 371, và 375, hoặc các mảnh của nó, trong đó các polypeptit được nối với nhau theo thứ tự bất kỳ.

20. Chế phẩm được bao gồm vector theo điểm 9.

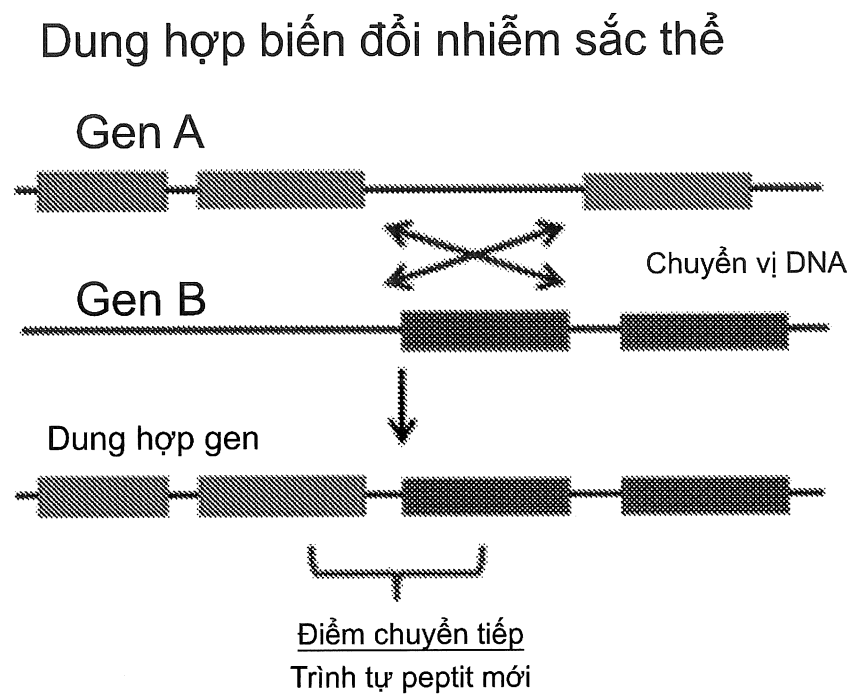
21. Polynucleotit theo điểm 5, bao gồm hai hoặc nhiều trình tự được chọn từ các SEQ ID NO: 2, 4, 6, 12, 16, 18, 20, 22, 26, 30, 32, 34, 40, 44, 46, 50, 54, 60, 64, 66, 68, 82, 86, 88, 90, 92, 96, 98, 112, 114, 116, 120, 124, 128, 130, 146, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 216, 220, 222, 224, 230, 234, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 252, 256, 258, 260, 262, 264, 268, 272, 280, 282, 286, 294, 296, 298, 302, 304, 306, 308, 310, 320, 324, 326, 338, 340, 344, 346, 350, 372, và 376, hoặc các mảnh của nó.

HÌNH 1

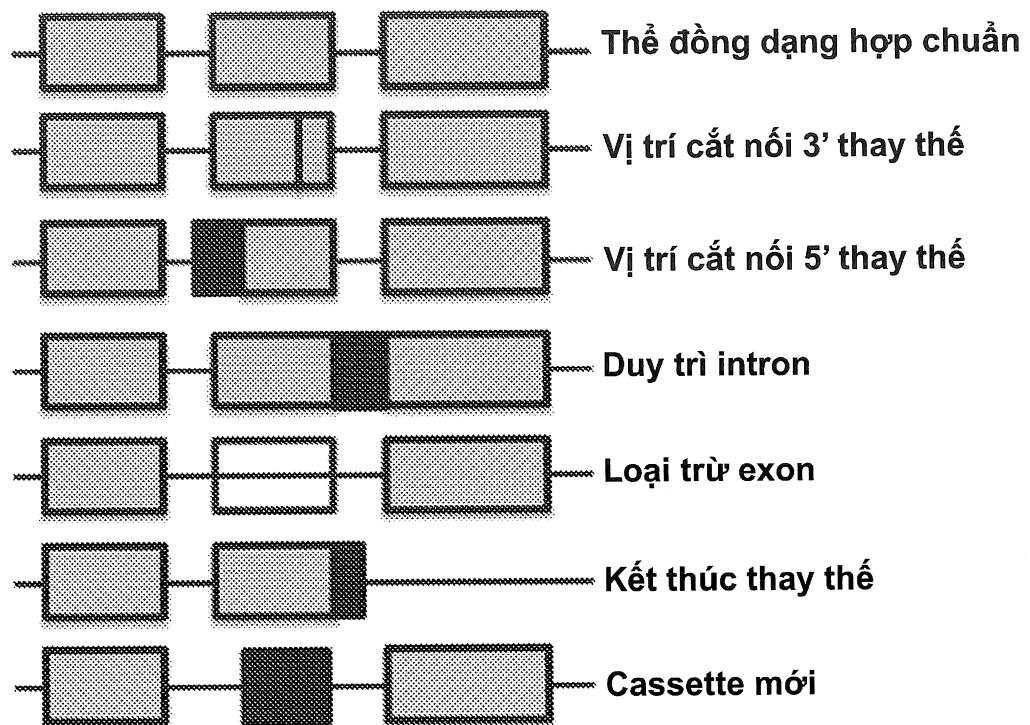
Dung hợp đọc xuyên dạng khảm



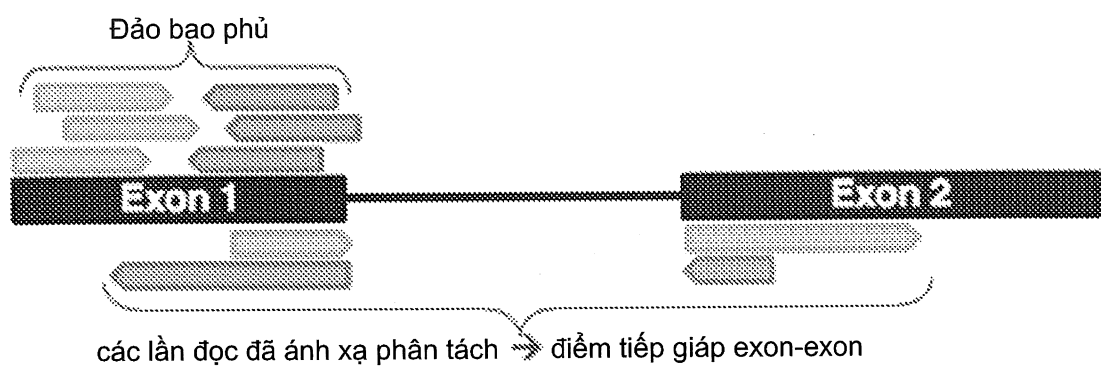
HÌNH 2



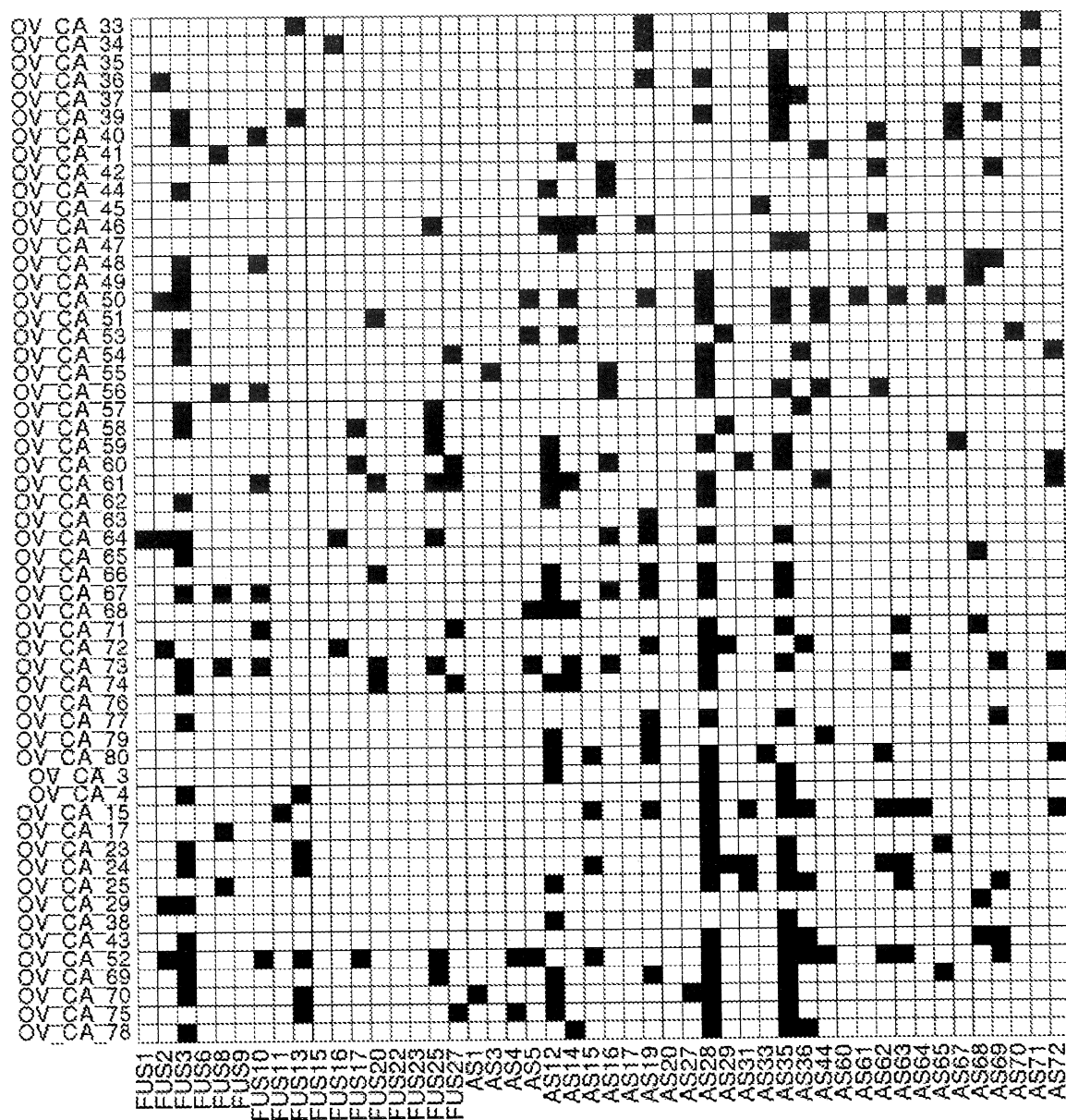
HÌNH 3



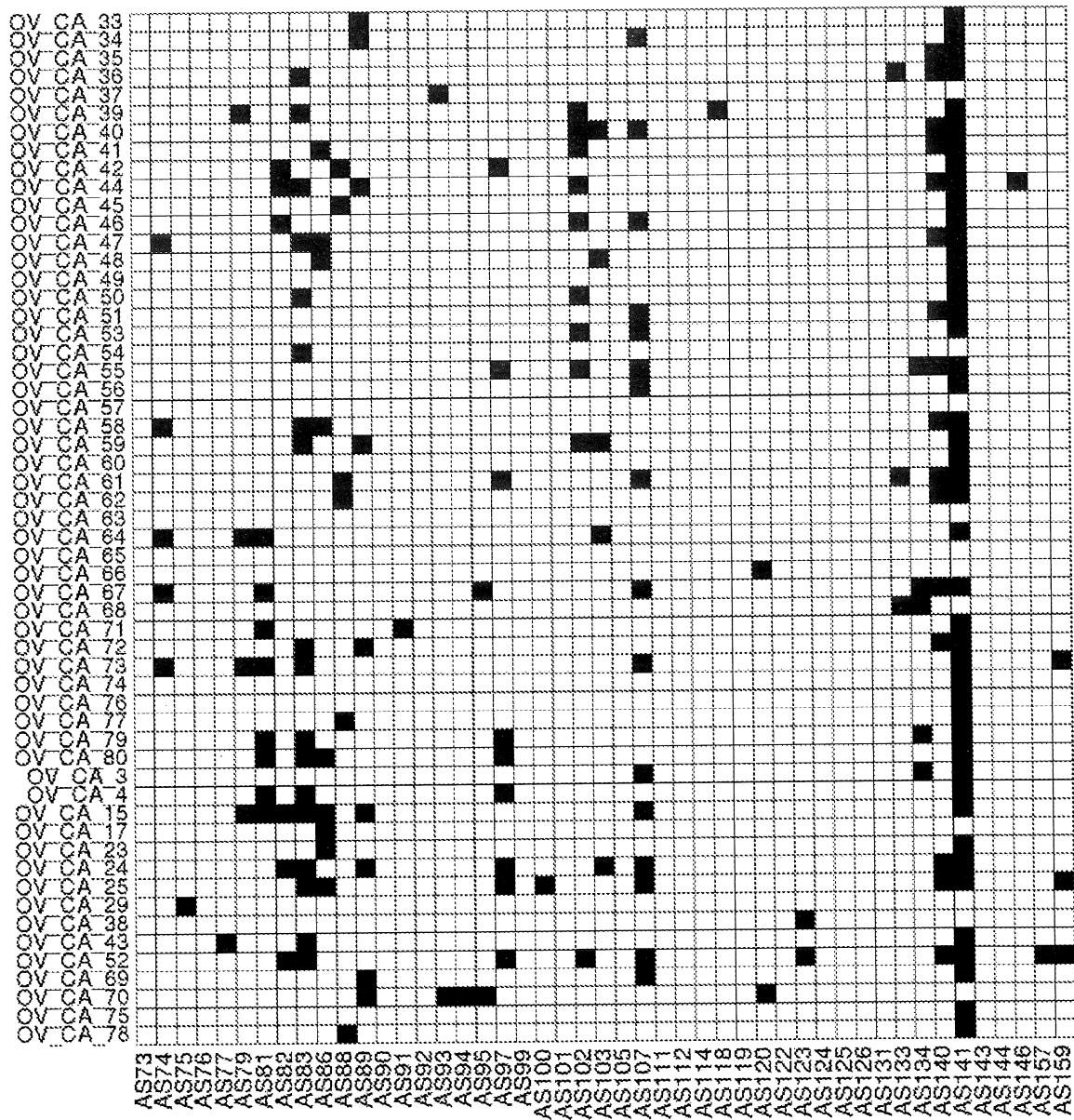
HÌNH 4



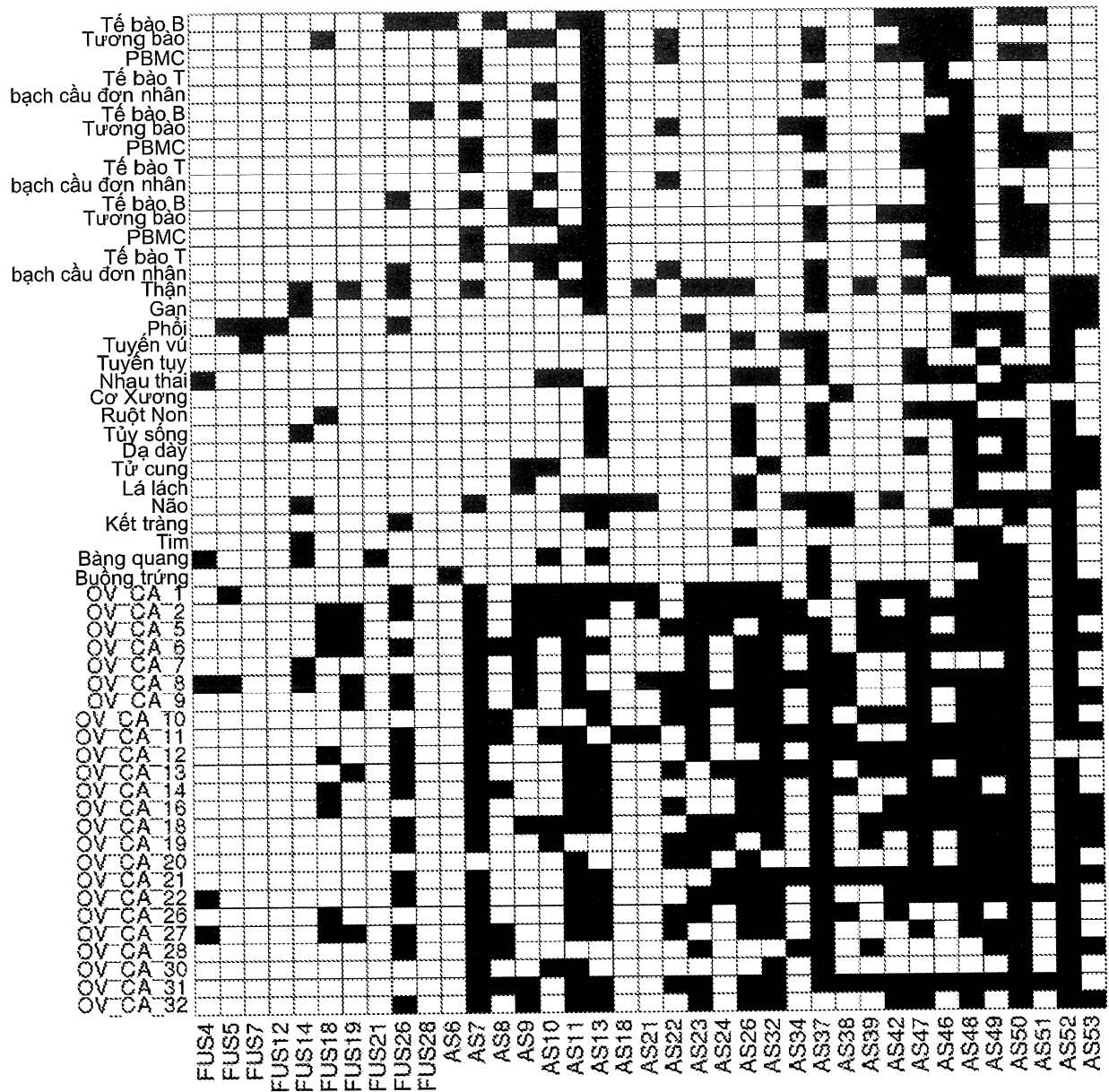
HÌNH 5C



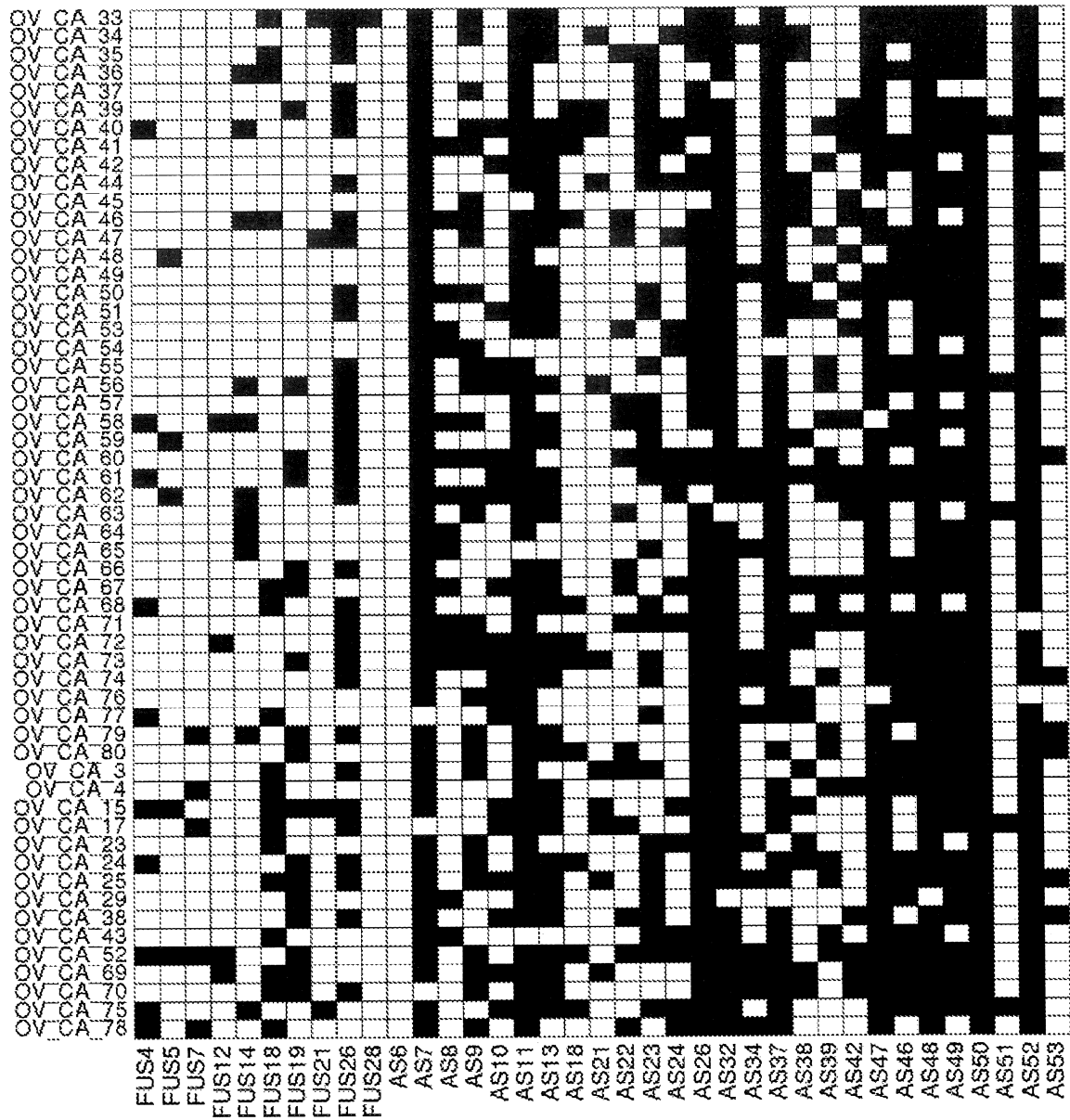
HÌNH 5D



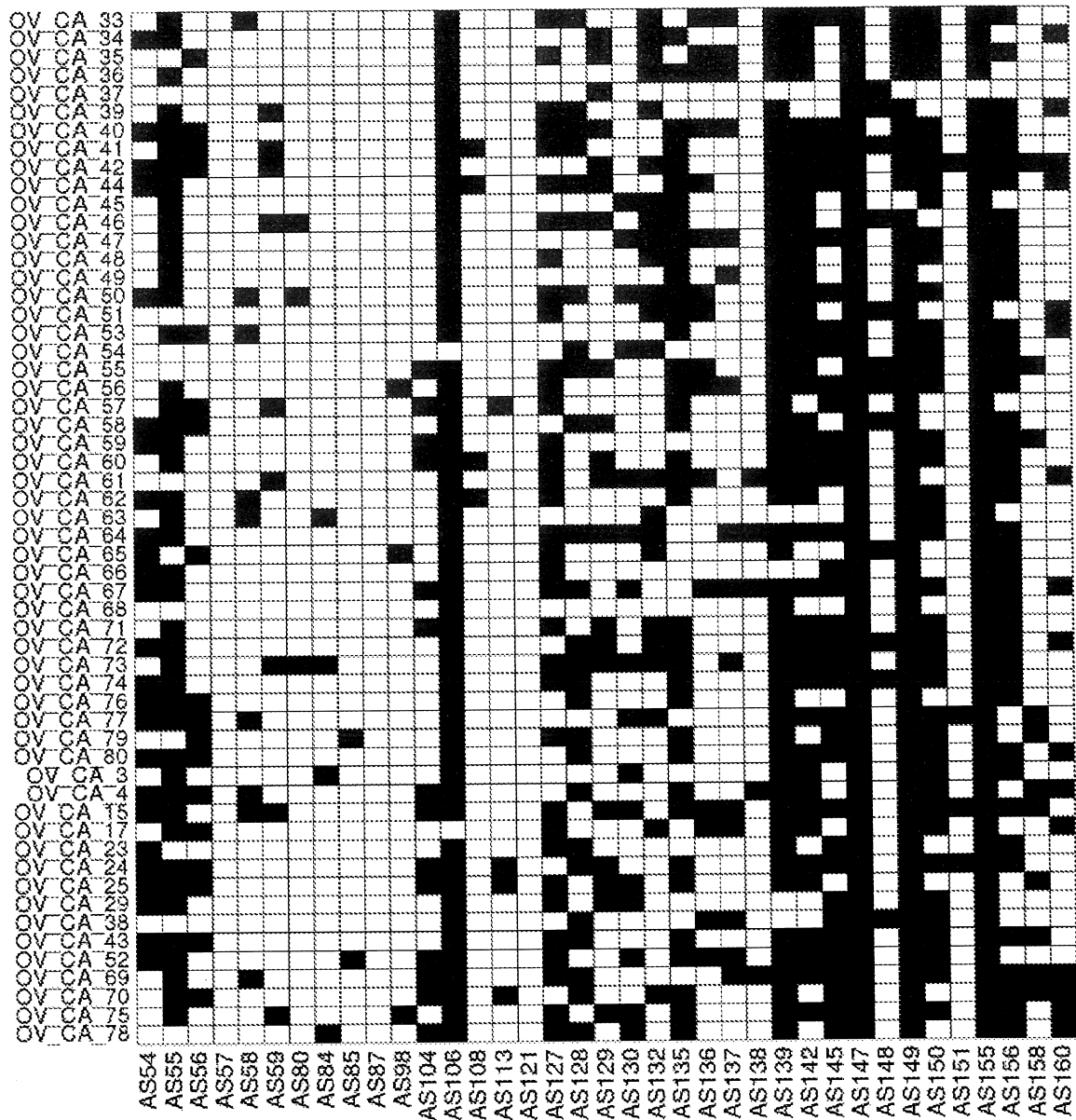
HÌNH 6A



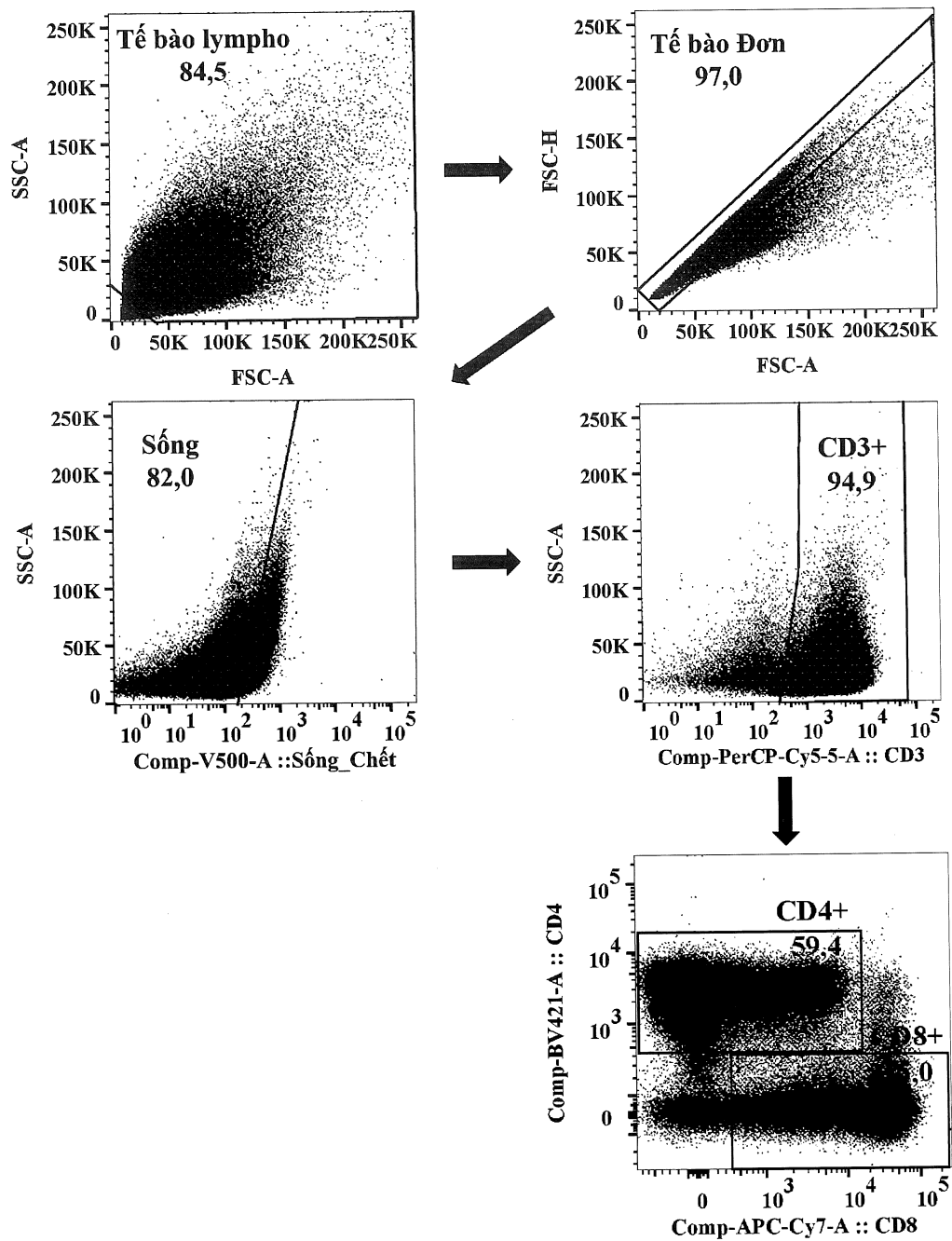
HÌNH 6C



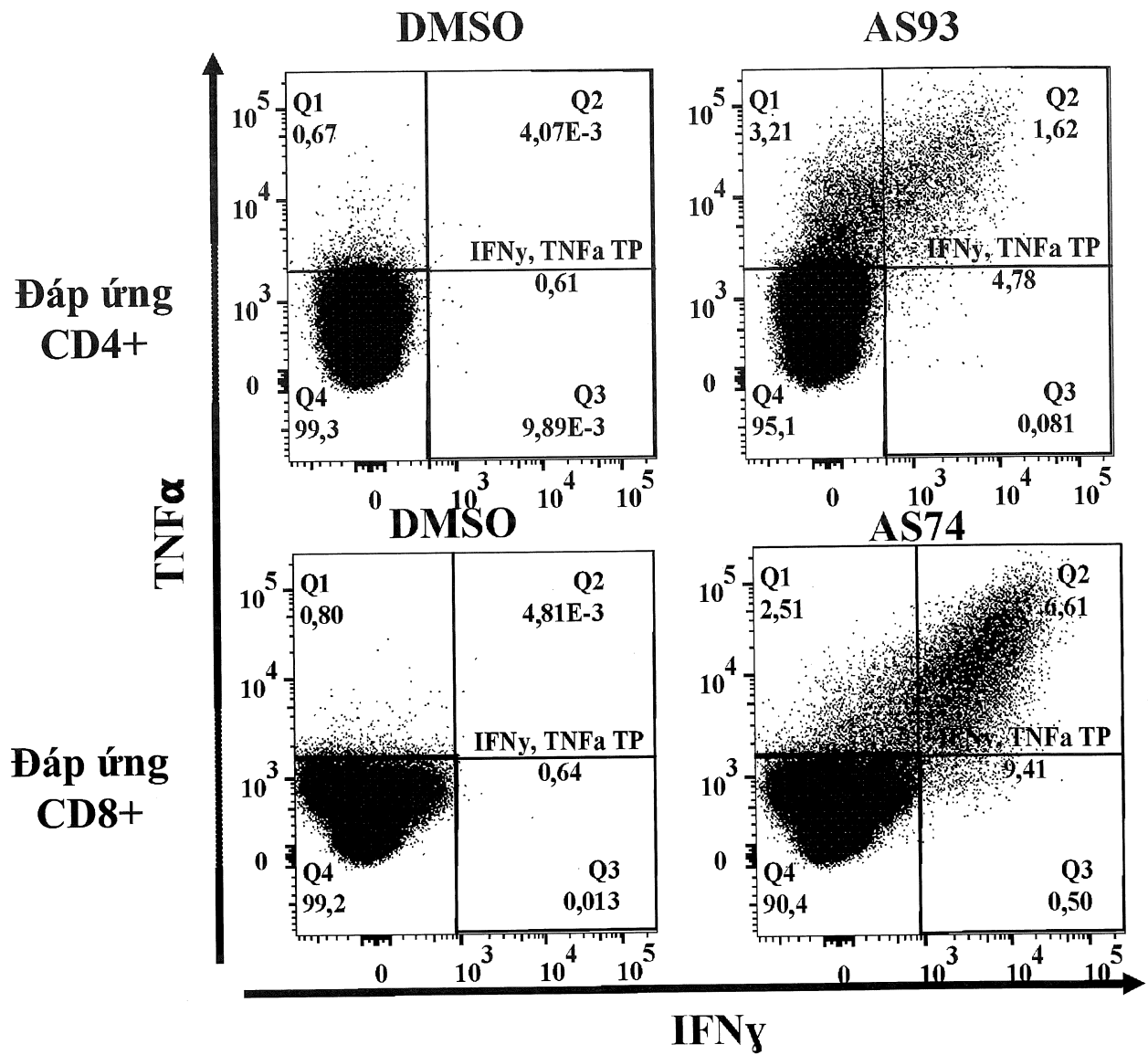
HÌNH 6D



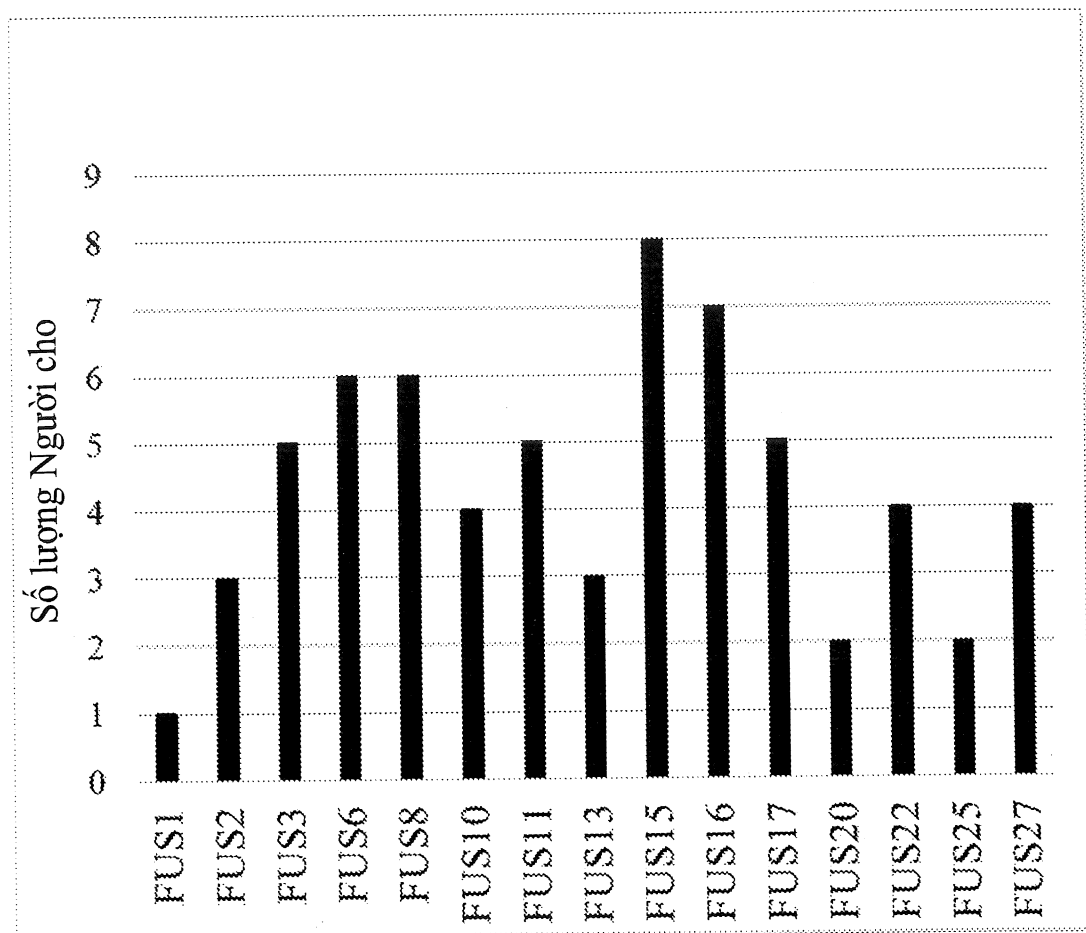
HÌNH 7A



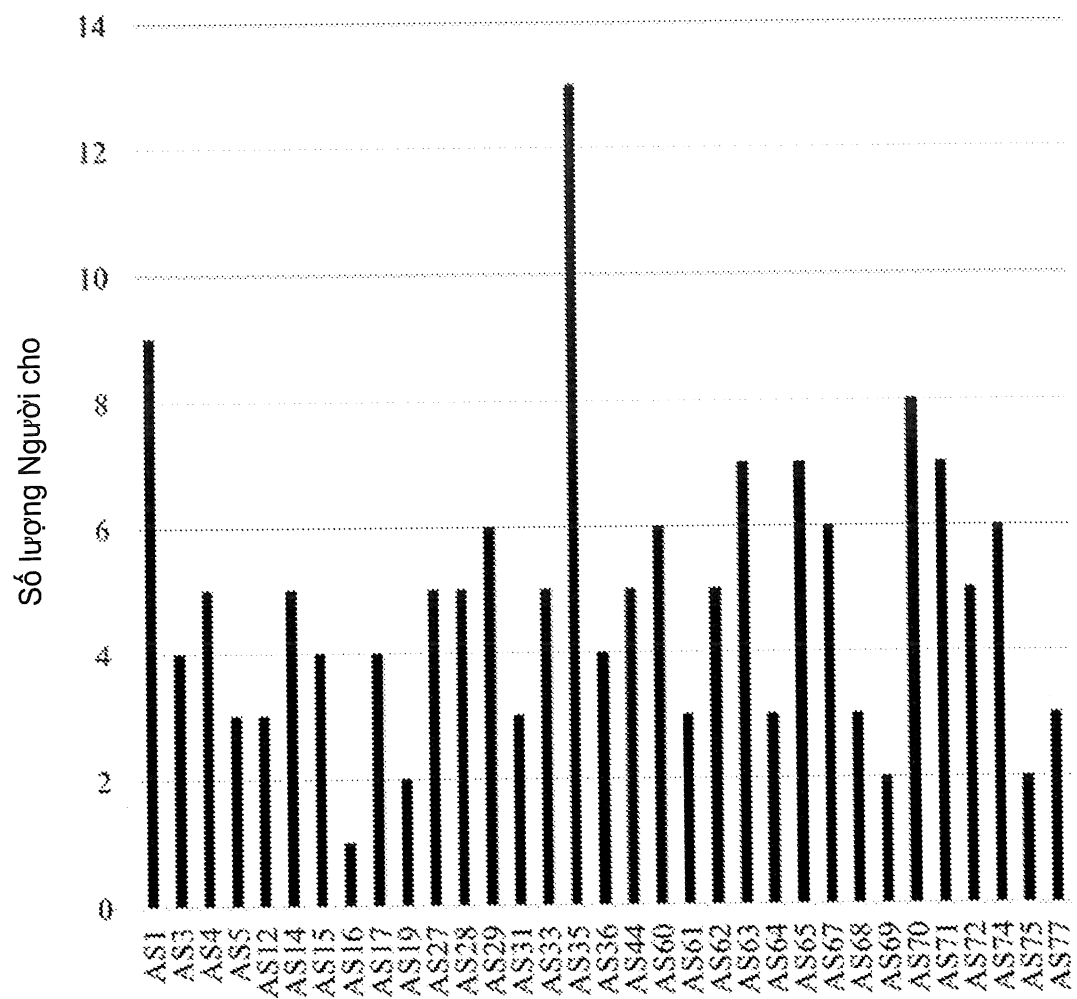
HÌNH 7B



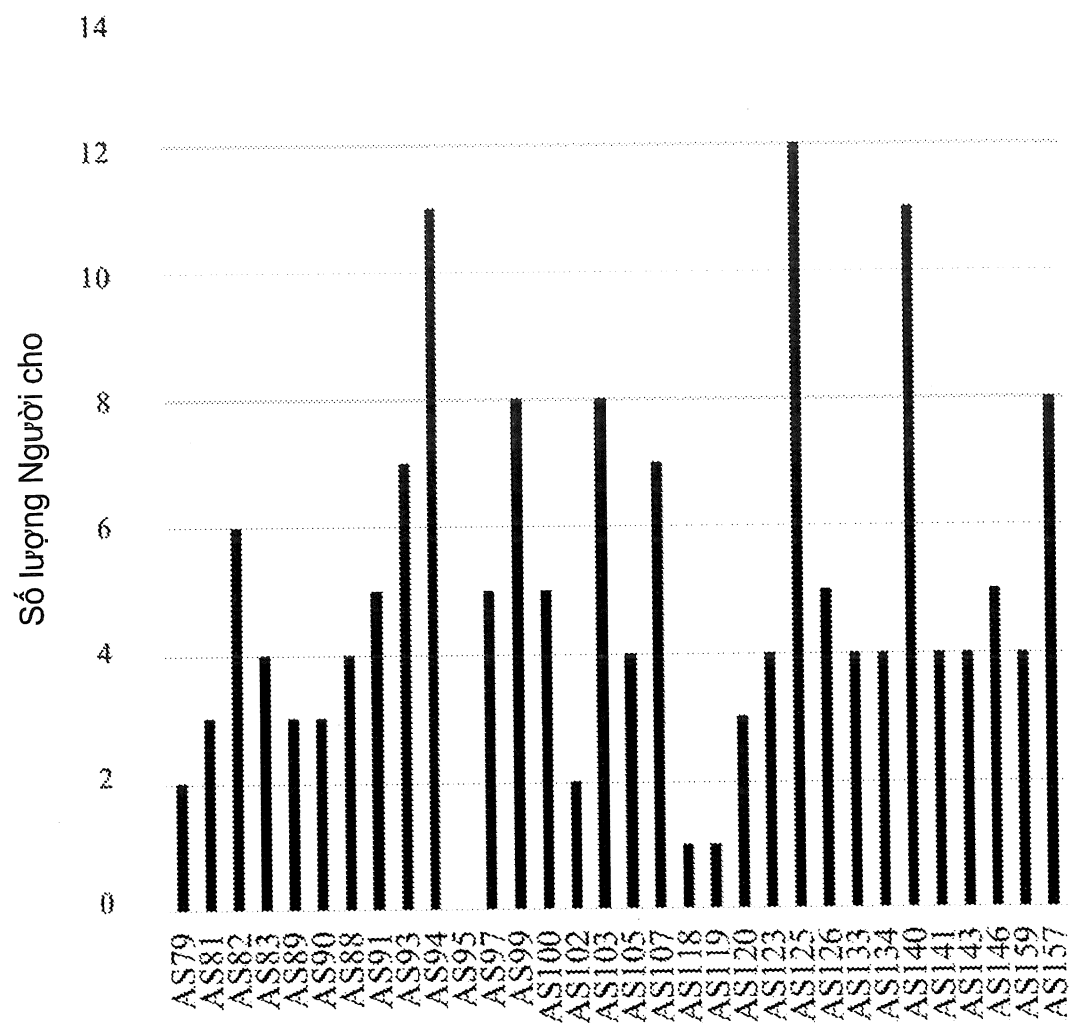
HÌNH 8



HÌNH 9A



HÌNH 9B



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> JANSSEN BIOTECH, INC.

<120> POLYPEPTIT, POLYNUCLEOTIT MÃ HÓA POLYPEPTIT, VECTƠ BAO GỒM POLYNUCLEOTIT, VÀ CHẾ PHẨM DUỐC BAO GỒM VECTƠ

<130> JBI6238WOPCT1

<140>

<141>

<150> 62/976,384

<151> 2020-02-14

<160> 421

<170> Phiên bản sáng chế 3.5

<210> 1

<211> 50

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 1

Met	Ala	Gly	Gly	Val	Leu	Arg	Arg	Leu	Leu	Cys	Arg	Glu	Pro	Asp	Arg
1				5				10						15	

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

Ile	Gly	Asp	Pro	Val	Val	Leu	Pro	Gly	Ile	Gly	Gln	Cys	Tyr	Ser	Ala
		35				40						45			

Leu	Phe
	50

<210> 2

<211> 150

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 2

atggctggag	gagtccttcg	gcggctgttg	tgtcggggagc	ctgatcgcca	tggggacaaa	60
ggcgcaagtc	gagaggaaac	tgttgtgcct	cttcataattg	gcgatcctgt	tgtgtccct	120
ggcattgggc	agtggttacag	tgcaactcttc				150

<210> 3
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 3
 Gln Leu Asn Leu Ser Glu Thr Gln Phe Ala Gln Tyr Ala Glu Ile Val
 1 5 10 15

<210> 4
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 4
 cagctgaacc totccgagac ccagtttgcc cagtatgcgg agatcgtc

48

<210> 5
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 5
 Ala Pro Ile Leu Ala Ala Ile Gly Ile Gly Arg Leu Leu Cys Met Asp
 1 5 10 15

Lys Ile Pro Ala Thr Ala Ser Leu Thr Pro
 20 25

<210> 6
 <211> 78
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 6
 gcaccgatct tagcagctat tgggattggg aggctgctgt gtatggataa gatacctgct

60

acagccagct tgacacca

78

<210> 7
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 7
 Val Val Gly Ala Met Thr Val Gly Gln Asp Gly Ser Arg
 1 5 10

<210> 8
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 8
 gttgtaggag caatgactgt tgggcaggat ggcagcaga

39

<210> 9
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 9
 Asn Thr Gly Asp Val Ala Val Glu Ile Ala Ser
 1 5 10

<210> 10
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 10
 aacactggag atgttgctgt tgagatcgct tct

33

<210> 11
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 11
 Ser Thr Leu Asn Ile Thr Leu Ser Phe Asp Ser His His Gly His His
 1 5 10 15

Pro Val Ser Val Ile
20

<210> 12
<211> 63
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 12
tcaacttttga atataacttt aagttttgat tcccaccatg gccatcaccc agtttcggtt 60
att 63

<210> 13
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 13
Leu Pro Glu Phe Glu Lys Cys Leu Phe Gln Lys Lys Val Val Ala
1 5 10 15

<210> 14
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 14
ctgccggaat ttgaaaagtg cctatttcag aagaaagtg tagct 45

<210> 15
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 15
Ala Ala Glu Gln Ala Gly Cys Met Gln Cys Leu Ile
1 5 10

<210> 16
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 16
 gcggccgagc aggcgggctg catgcagtgc ctgatt

36

<210> 17
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 17
 Pro Gln Glu Glu Val Pro Phe Arg Met Asn Tyr Ser Ser Phe Leu Arg
 1 5 10 15

<210> 18
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 18
 ccacaggaag aagtgccatt caggatgaat tattcatcat tccttaga

48

<210> 19
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 19
 Arg Gly Gly Arg Gly Ala Gln Glu Asn Ser Leu Asp
 1 5 10

<210> 20
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 20
 cgagggggca ggggtgctca ggagaattct ctggac

36

<210> 21

<211> 42
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 21
 His Phe Glu Cys Tyr His Cys Glu Ile Arg Ile Pro Arg Lys Ser Asn
 1 5 10 15

Gly Ile Arg Gly Phe Leu Leu Thr Trp Arg Arg Asp Gly Asn Thr Ser
 20 25 30

Thr Ser Val Gln Gln Thr Thr Ser Ser Leu
 35 40

<210> 22
 <211> 126
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 22
 cacttttgagt gctaccactg tgagattaga atcccaagaa aatcaaattg catccgggga 60
 tttctgctca cctggagaag ggatggaaat acttcaacaa gtgtgcagca aacaacttcc 120
 tccttg 126

<210> 23
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 23
 Glu Tyr Glu Gly Phe Pro Val Pro Gly Leu Met Lys Trp Gln Leu Ser
 1 5 10 15

Pro Val Gln Trp Pro Pro Val Ser Gln Gly Pro Glu Thr Arg Lys Gly
 20 25 30

Arg Lys Ala Ala Ser Leu Pro Leu
 35 40

<210> 24
 <211> 120
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 24

gaatatgaag gcttccccgt cccgggactc atgaagtggc agctaagccc tgtccagtgg 60

ccacccgtca gccaaagggcc agagaccagg aaaggaagaa aggcagcttc acttcctctt 120

<210> 25

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 25

Tyr	Gly	Asn	Asp	Gln	Trp	Leu	Gln	Met	Arg	Lys	Trp	Arg	His	Arg	Glu
1				5					10					15	

<210> 26

<211> 48

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 26

tacggtaacg atcagtggct gcagatgagg aaatggaggc acagagag 48

<210> 27

<211> 33

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 27

Val	Asn	Lys	Ser	Cys	Tyr	Glu	Asp	Ala	Gln	Glu	Lys	Glu	Asp	Lys	Val
1				5					10					15	

Gly	Glu	Gly	Ser	Val	Ser	His	Ser	Val	Leu	Ser	Ser	Asn	Thr	Val	Glu
			20					25					30		

Met

<210> 28

<211> 99

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 28
gtaaacaaat cttgttatga agatgcacag gaaaaagaag ataaagtagg agagggatca
gtttcacatt cagtcctaag cagcaacacg gttgagatg

<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 29
Leu Leu Phe Phe Val Ala Gly Glu Val Leu Arg His Glu Glu Phe Glu
1 5 10 15

<210> 30
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 30
cttctgtttct tcgtagccgg ggaggttctg cggcatgagg aatttgaa

<210> 31
<211> 57
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 31
Gly Gly Leu Thr Leu Gly Ala Arg Asn Thr Leu Thr His Gly Ser Pro
1 5 10 15

Gly Pro Ser Gln Ala Thr Val Ala Val Ala Pro Leu Ser Gly Arg Ala
20 25 30

Ala Val Ser Ala Ala Gly Gly Cys Val Phe Leu Leu Leu Pro Ala Cys
35 40 45

Val Pro Arg Arg Cys His Trp Ile Pro
50 55

<210> 32
 <211> 171
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 32
 ggaggcctga ctctgggagc acgcaatact ctgacccatg gatccccctgg gccagccaa 60
 gccacagtgg ctgtggcgcc gctgtctggc cgggctgctg tttcagctgc tgggtggctgt 120
 gtgtttcttc tcctacctgc gtgtgtcccg agacgatgcc actggatccc c 171

<210> 33
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 33
 Arg Ala Ser Cys Gly Ala Gln Lys Ala Cys Asp Val Asn Gln Leu Thr
 1 5 10 15

Ser Ser

<210> 34
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 34
 cgggcctcct gtggcgcca gaagcatgt gatgtgaatc agctgacatc atct 54

<210> 35
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 35
 Gly Tyr Leu Arg Met Gln Gly Leu Met Ala Gln Arg Leu Leu Leu Arg
 1 5 10 15

<210> 36
 <211> 48

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 36

gggtacctga ggatgcaggg actcatggct cagcgacttc ttctgagg

48

<210> 37

<211> 49

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 37

Ala	Lys	Val	Ser	His	Met	Thr	Ser	Val	Leu	Glu	Ala	Val	Ala	Phe	Asp
1				5					10					15	

Gln	Ala	Trp	Asp	Gln	Glu	Val	Arg	Pro	Ala	Leu	Arg	His	Gln	Pro	Lys
			20					25					30		

Asp	Pro	Leu	Asn	Leu	Pro	Ser	Pro	Pro	Ala	Asn	Lys	Gly	Thr	Ser	Arg
		35					40					45			

Cys

<210> 38

<211> 147

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 38

gcaaaagtat ctcatatgac cagtgtgttg gaggctgtag cctttgacca ggcattgggac

60

caggaggtga ggccggctct caggcatcaa ccaaaggatc cactgaatct cccttctccc

120

cctgcccaaca aaggtacaag tagatgt

147

<210> 39

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 39

Phe Leu Ile Val Ala Glu Ile Val Thr Leu Leu Ile Ala Phe Ile
 1 5 10 15

<210> 40
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 40
 ttccctcatcg tggccgagat cgtcaccctg ctgattgcct tcatc

45

<210> 41
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 41
 Phe His Leu Glu Ile Ala Lys Lys Pro Leu Leu Pro Leu Trp Glu Gly
 1 5 10 15

Thr Ser Ser Val Lys His Pro Ser Leu
 20 25

<210> 42
 <211> 75
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 42
 ttccatctgg agatcgccaa gaaaccgctg ctgcccctgt gggaagggac ctcgagtgtg
 aagcatcctt ccctg

60

75

<210> 43
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 43
 Lys Asn Phe Ile Thr Cys Phe Lys Gly Gly His Ala Ser Ala Ala Glu
 1 5 10 15

Pro Arg Lys Gly Arg
20

<210> 44
<211> 63
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 44
aagaatttca tcacctgctt caaaggaggg cacgcgtctg cggctgaacc gcggaagggc 60
cgg 63

<210> 45
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 45
Thr Tyr Glu Glu Gln Phe Lys Gln Val Ala Asp Gly Leu Val Lys Val
1 5 10 15

<210> 46
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 46
acctacgagg aacaattcaa gcaggtggct gacggcctgg tcaaggtg 48

<210> 47
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 47
Phe Ile Ala Ile Ser Leu Leu Gln Asn Pro Gln Arg Thr
1 5 10

<210> 48
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 48
 ttcatcgcca tctcgctggt gcagaacccc cagaggaca

39

<210> 49
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 49
 Leu Arg Ser Leu Ala Gly Thr Tyr Gly Arg Ser Pro Ser Pro Ala Thr
 1 5 10 15

Arg Arg Lys Arg Ser Trp Ser Cys
 20

<210> 50
 <211> 72
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 50
 ctccgcagct tggctgggac ctatgggagg agccccagcc ccgcgacgag gaggaagcgg

60

agctggagct gc

72

<210> 51
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 51
 Thr Cys Gln Val Ser Asp His Leu Ala Thr Glu Tyr Val Phe Ser
 1 5 10 15

<210> 52
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 52
acctgccagg tcagcgacca cctggccacg gagtacgtgt tctcg

45

<210> 53
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 53
Ala Leu Thr Val Val Pro Pro Gly Leu Arg Leu Asp Arg Val Leu Leu
1 5 10 15

His Leu Trp

<210> 54
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 54
gccctcacag tgggtgcccc aggtcttcgc cttgatcgtg ttctcctgca tctatgg

57

<210> 55
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 55
Cys Gln Leu Leu Pro Gln His Gln Pro Arg Ala Val Leu Leu His Ile
1 5 10 15

Ala Trp Met Lys Gly
20

<210> 56
<211> 63
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 56

tgccagctgc tgccccagca ccagcccagg gcagtgttgc tgcattattgc atggatgaaa 60
ggc 63

<210> 57
<211> 48
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 57
Leu Gln Glu Arg Met Glu Leu Leu Ala Cys Gly Ala Glu Arg Gly Ala
1 5 10 15

Gly Gly Trp Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Arg Arg Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Leu Ala Asp Phe Ala Gly Gly Arg Gly
35 40 45

<210> 58
<211> 144
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 58
ttgcaggagc ggatggagtt gcttgcctgc ggagccgagc gcggggccgg cggctggggg 60
ggaggcgggtg gcggcggcgg cggcgaccga agaggaggag gaggaagcgc gccagctctt 120
gcagactttg caggcggccg aggg 144

<210> 59
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 59
Leu Arg Leu Arg Pro Asn Arg Arg Arg Ala Ser Ser Ala Gln Thr Ala
1 5 10 15

Pro Thr Ser Ser Leu Ser Leu Trp Ser Gly Ala Ser Arg Arg Arg Arg
20 25 30

Pro Ala Gly Gly His Met Trp Cys Thr Ala Gly Arg Pro Ser Ser Arg
35 40 45

Ser Gly Gln Asn Leu Thr Gly Thr Cys Thr Met Lys Pro Leu Ala Trp
50 55 60

Glu Thr Phe Pro Thr Cys Trp Ala Trp Trp Gly Thr Ser Trp Ala Thr
65 70 75 80

Gln Ser Gly Ser Gly Gly Met Pro Ser Gln Ala Ala Thr Ala Ser Arg
85 90 95

Cys Cys Trp Trp Trp Thr Thr Arg Trp Phe Ala Ser Met Ala Arg Ser
100 105 110

Met Cys Arg Thr Met Ser Ser Pro Ser
115 120

<210> 60

<211> 363

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 60

ttgcgcctgc ggcccaatcg gaggcggggc tcatccgcac agacagcacc gacttcttca	60
ttgagcctct ggagcggggc cagcaggaga aggaggccag cgggaggaca catgtggtgt	120
accgccggga ggccgtccag caggagtggg cagaacctga cggggacctg cacaatgaag	180
cctttggcct ggagacctt cccaacctgc tgggcctggt gggggaccag ctgggcgaca	240
cagagcggaa gcggcggcat gccaaagccag gcagctacag catcgagggtg ctgctggtgg	300
tggacgactc ggtggttcgc ttccatggca aggagcatgt gcagaactat gtctcacc	360
tca	363

<210> 61

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 61

Cys Ser Thr Phe Cys Gln Arg Lys Val Gly Leu Thr Tyr Thr Arg Leu
1 5 10 15

Ser Ala Pro Ala Ser Ser Leu Ala Thr Lys Thr Pro Gly Trp Pro Ser
20 25 30

Leu Pro Leu Cys Ser Trp Cys His Thr
35 40

<210> 62
<211> 123
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 62
tgctccacct tctgccaacg caaggtaggt ctcacctaca ccaggctcag tgcccccgcc 60
tcctccctcg ctacgaagac ccctgggtgg ccctccctcc ccttgtgctc ctgggtgccac 120
acc 123

<210> 63
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 63
Gln Thr Asp Phe Ala Tyr Asp Ser Gly Lys Arg Leu Gly Trp Gly Arg
1 5 10 15

Val Ala Cys Asp Gln Val Phe Ser
20

<210> 64
<211> 72
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 64
cagacggact tcgcctacga ctcaggtaag agactggggg ggggcagggt ggcattgtgat 60
caagtgttca gt 72

<210> 65
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 65

Pro Ser Leu Ser Thr Arg Leu Thr Ser Lys Asp Pro Gln Pro Leu Gln
 1 5 10 15

Ser His Tyr Trp Gly Leu Ile Gly Asn Asp Pro Phe Leu Arg Ser Lys
 20 25 30

Lys Arg Val Asn
 35

<210> 66

<211> 108

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 66

ccttcactct caacacggtt gacaagtaag gacccacagc ccctacaatc ccattattgg

60

gggctcatag gaaatgaccc cttcctaaga agcaaaaaaaaa gagttaac

108

<210> 67

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 67

Val Ile Pro Gly Asp Leu Ser Glu Ala His Gly Tyr Ser Phe Ser
 1 5 10 15

<210> 68

<211> 45

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 68

gtcattcctg gtgatttgct agaagcacat ggctactcat tctcc

45

<210> 69

<211> 50

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 69

Ala Glu Gly Pro Gly Gly Ser Gln Val Arg Arg Gly Phe Gly Gly Trp
 1 5 10 15

Arg Gly Ala Gly Ser Asp Gln Leu Arg Ala Glu Leu Glu Ser Arg Ala
 20 25 30

Gln Ala Ala Arg Cys Ser Gly Arg Lys Glu Gly Arg Gly Ser Glu Ala
 35 40 45

Thr Arg
 50

<210> 70

<211> 150

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 70

gcggaggggcc ccgggggcag ccaggtgagg aggggggttg gtgggtggcg cggggccgga 60

agcgaccagt tgagggcgga gctggagagc cgagcacagg ccgccaggtg cagtgggcgg 120

aaggaaggga ggggctcgga ggcgaccaga 150

<210> 71

<211> 173

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 71

Phe Gly Glu Arg Arg Asp Val Asp Gly Glu Arg Gly Trp Ile Gly Glu
 1 5 10 15

Arg Gly Phe Leu Gly Arg Gly Ser Gln Gly Pro Arg Gly Thr Gly Ala
 20 25 30

Gly Arg Asp Pro Ala Gly Phe Glu Arg Arg Trp Leu Gly Val Phe Gly
 35 40 45

Gly Cys Leu Gly Ser Thr Gly Ser Arg Ser Leu Cys Pro Ala Leu Gly
 50 55 60

Gly Ser Gln Pro Gln Ala Leu Gly Val Ser Ala Pro Leu Ala Trp Gly
 65 70 75 80

Glu Gly Val Ser Ser Arg Gly Ala Cys Val Gln Ala Gly Thr Thr Leu
85 90 95

Gly Ser Pro Phe Pro Ala His Gly Glu Asn Pro Pro Pro Leu Leu Gln
100 105 110

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

Pro Phe Pro Ser Gly Ile Leu Thr Leu Gly Arg Glu Gly Pro Asp Arg
130 135 140

Gln Thr Ala Gly Arg Thr Glu Leu Pro Pro Gly Val Gln Ala Gly Asn
145 150 155 160

Gly Arg Ser Leu Leu Gly Arg Gly Arg Cys Arg Ala Gly
165 170

<210> 72

<211> 519

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 72

ttcgggggagc gccgggatgt ggacggtgag cggggctgga ttggggagcg gggatttctc	60
gggcgggggt ctcagggacc cagaggcacg ggggcggggc gggaccggc gggcttcgag	120
cggcggtggc tgggggtatt cggcggatgt ctcggtcaa cggggtcccg tagcctttgt	180
cctgcttttag ggggcagcca gcctcaggcc ttgggggtca gcgcgccctt ggcttgggg	240
gaggggggtgt caagccgggg cgctgtgtc caggctggca ctacgctcgg gtcacctttt	300
cctgcgcacg gggaaaacc tccccgctt ttgcagtggg gccgaaagg ggccgaggtc	360
acatcccgcc tcggtgcccc cgccccattt ccttctggaa tcttgacgtt ggggcgggg	420
ggaccggacc gacagaccgc gggacggacg gaactccctc cgggagtgc ggcaggaaat	480
gggcggagcc tgcttgccg gggcaggtgc cgtgcgggc	519

<210> 73

<211> 60

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 73

Arg Val Leu Ile Thr Lys Thr Leu Val Ile Ser Val Ser Phe Met Cys

$\langle 220 \rangle$

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 76

aaggtgaaga ctgtctgcag caaggtagggt ggcgctgtca ttcttccctg ccacggggag 60

aacatgccct ccacgccctc cccacaggac atgcccgtgc tgttccctgc ccgtcctgcc 120

ccatgcacca tcgctgcttc tgccttcaga aggctagggtg acccggtttg tgtggcctgg 180

<210> 77

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 77

Lys	Asp	Leu	Pro	Val	Tyr	Leu	Lys	Asp	Pro	Ala	Tyr	Phe	Tyr	Gly	Tyr
1				5					10					15	

<210> 78

<211> 48

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 78

aaagatttac cagtttactt aaaggatcct gcttatTTTT atggatat 48

<210> 79

<211> 29

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 79

Ser	Leu	Lys	Asp	Glu	Cys	Asp	Thr	Val	Lys	Gly	Trp	Arg	Leu	Cys	Asn
1				5					10					15	

Gly	Arg	Ile	Thr	Gly	Ala	Glu	Lys	Lys	Ala	Lys	Val	Ile
				20				25				

<210> 80

<211> 87

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 80
 agcctgaaag acgagtgtga tacggtgaaa ggatggagggc tgtgcaatgg gagaataact 60
 ggggctgaga agaaagccaa ggtcatt 87

<210> 81
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 81
 Ala Met Ala Lys Lys Gln Arg Pro Asp Thr Ala Phe Trp Val Gln His
 1 5 10 15

<210> 82
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 82
 gccatggcaa agaaacagcg tccagacaca gctttctggg ttcaacat 48

<210> 83
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 83
 Met Thr Leu Gly Ser Lys Ser Gln Pro Pro Glu Asp Ile Lys Ala Leu
 1 5 10 15

<210> 84
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 84
 atgaccctgg gatccaagtc acagcctcca gaggacatca aggactg 48

<210> 85
 <211> 54
 <212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 85

Ser Arg Arg Leu Lys Leu Ala Gln Gly Arg Leu Arg Gly Leu Glu Arg
1 5 10 15

Leu His Ser Pro Gln Pro Phe Leu Gln Pro Met Leu Pro Gln Gly Ala
20 25 30

Gln Gly Pro Cys Lys Ala Pro Gly Gln Gly Gln Leu Leu Gly Gly Arg
35 40 45

Arg Glu Pro Asp Pro Ser
50

<210> 86

<211> 162

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 86

tcccgagac tgaagctggc ccagggaaga ctacgagggc tggaaagact ccattcgcca 60

caacctttcc tccaaccgat gcttccgcaa ggtgcccaag gaccctgcaa agccccaggc 120

caagggaac ttctgggcgg tcgacgtgag cctgatccca gc 162

<210> 87

<211> 27

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 87

Gln Ala Thr Pro Ser Ser Ile Leu Cys Phe Arg Leu Ala Cys Leu Trp
1 5 10 15

Leu Leu Arg Lys Gly Leu Leu Asp Leu Thr Trp
20 25

<210> 88

<211> 81

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 88

caggcaacgc cgatcatctat tctgtgcttc agactggcctt gcctgtggct tctgaggaaa

60

ggacttcttg atctcacttg g

81

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 89

Tyr Cys Lys Asn Asp Phe Phe Arg Ser Leu Pro Cys His Leu Leu
1 5 10 15

<210> 90

<211> 45

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 90

tactgcaaga acgacttctt ccggtcactg ccttgccacc ttctt

45

<210> 91

<211> 22

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 91

Trp Ser Gln Asp Leu Gln Glu Gly Phe Ser Ala Pro Ser Arg Ile Ser
1 5 10 15

Ala Trp Phe Gly Pro Pro
20

<210> 92

<211> 66

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 92

tggagccagg acctgcagga aggtttctcc gctccttcta ggatctccgc ctgggttcggc
ccgcct

60

66

<210> 93
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 93
Gln Ser Glu Ala Ala Val Ala Gln Asp Lys Lys Gln Leu Gln Glu Glu
1 5 10 15

<210> 94
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 94
cagagcgagg cggtgtggc ccaggacaag aagcagctgc aggaggag

48

<210> 95
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 95
Gln His Leu Gln Gln Glu Ala Cys Val Thr Ser Ala Gly Lys Gln Ser
1 5 10 15

<210> 96
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 96
cagcacctgc agcaggaagc ctgtgtcacg tcggcgggga agcagtca

48

<210> 97
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 97

Arg	Ala	Phe	Pro	Arg	Glu	Leu	Lys	Lys	Gly	Gln	Arg	Met	Ser	Ser	Gln
1				5					10					15	

<210> 98

<211> 48

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 98

cgggctttttc ccagagagct aaaaaagggc cagagaatgt cgtcccag

48

<210> 99

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 99

Met	Lys	Met	Lys	Lys	Phe	Gln	Asp	Leu	Thr	Val	Asn	Phe	Thr	Gln
1				5					10				15	

<210> 100

<211> 45

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 100

atgaaaatga aaaaattttca ggacctgact gtgaacttca cccaa

45

<210> 101

<211> 38

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 101

Pro	Thr	Ala	Thr	Glu	Arg	Val	Gln	Arg	Gly	Val	Lys	His	Lys	Ala	Pro
1				5					10				15		

Val Gln Ala Ala Gln Ser Ser Asp Gly Pro Leu Leu Lys Asp Leu Leu

20

25

30

Arg Arg Pro Arg Arg Ser
35

<210> 102
<211> 114
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 102
ccaacagcaa cagagagagt ccagaggggt gtgaagcaca aggctccagt ccaggccgca 60
cagagcagcg atgggcccct cctgaaggac ctctacggc ggccaaggcg cagt 114

<210> 103
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 103
Ala Leu Met Glu Val Ser Val Ser Gly Gln Arg Gly
1 5 10

<210> 104
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 104
gcgctcatgg aggtgtctgt gtctgggcaa cgtggc 36

<210> 105
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 105
Val Asn Ala Asp Asp Ser Leu Glu Ala Gly Leu Gln Leu Gln Ala Ser
1 5 10 15

Ser Asp Pro Leu Ala Ser Ala Ser

20

<210> 106
 <211> 72
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 106
 gtgaatgctg atgactctct ggaggctggg ctccaactcc aggcctcaag tgatcctctt 60
 gcctcggcct cc 72

<210> 107
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 107
 Met Ala Thr Lys Arg Leu Ala Arg Lys Gly Thr Leu Ala Ser Ser Phe
 1 5 10 15

Ala Arg Arg Val His
 20

<210> 108
 <211> 63
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 108
 atggcgacca agcggctcgc gcgaaagggg acactcgcca gcagttttgc caggagagta 60
 cac 63

<210> 109
 <211> 45
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 109
 Gly Ser Leu Leu Ser Ser Gly Ser Gly Ala Arg Arg His Cys Ile Leu
 1 5 10 15

Leu Pro Gly Gly Phe Leu Arg Leu Leu Lys Met Arg Asn Thr Leu Ser
20 25 30

Ile Val Ser Gln Gly Met Ile Ser Pro Phe Ser Ala Phe
35 40 45

<210> 110
<211> 135
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 110
ggcagcctgc tgtcttcagg atctgggtgcc aggagacact gcattctact cccaggtggg 60
tttctccggc ttttaaaaat gcggaatact ctctccatcg tgtcgcaggg catgatttct 120
ccattcagtg ccttt 135

<210> 111
<211> 35
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 111
Phe Lys Ile Pro Lys Phe Ser Ile Val Leu Ser Ser Asn Ser Ala Phe
1 5 10 15

Arg Cys Asp Pro Leu Ser Ser Arg Pro Arg Cys Phe Gly Gly Ser Leu
20 25 30

Glu Ala Pro
35

<210> 112
<211> 105
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 112
tttaaaattc ctaagttttc tattgtttctt tctccaaca gtgctttcag gtgtgaccgc 60
ctgtcttctc gccacgttg ttttgggggg tcactggagg ctccc 105

<210> 113

<211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 113
 Glu Glu Asp Arg Glu Lys Tyr Arg Trp Met Ala Pro Phe Val Pro Gly
 1 5 10 15

Gln Val Trp Thr Trp Glu Tyr Phe Leu
 20 25

<210> 114
 <211> 75
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 114
 gaagaggaca gagaaaaata taggtggatg gctccatttg ttccaggcca agtgtggaca 60
 tgggagtatt tcctc 75

<210> 115
 <211> 79
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 115
 Leu Lys Gln Asp Val Arg Ser Gly Gly Pro Gly Ala Arg Gln Leu Arg
 1 5 10 15

Gly Gly Leu Leu Arg Gln Ala Ala Pro Pro Gly Arg Arg Thr Arg Pro
 20 25 30

Phe Pro His Arg Ala Arg Leu His Thr Ala Leu Pro Thr Ala Arg Leu
 35 40 45

Pro Gly Gly Pro Ala Ala Ala Ser Arg Pro Ala Phe Arg Ala Ala Pro
 50 55 60

Arg Glu Ser Gly Ala Ser Val Pro Gly Pro Ser Ala Ser Pro Gly
 65 70 75

<210> 116
 <211> 237

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 116

ttgaaacagg acgtccgctc ggggggggccc ggcgcccggc agctacgtgg gggcctgctt 60

cgacaggctg ctccaccggg acgcggtacc cgcccttttc cgcaccgtgc ccgtattcac 120

actgccctcc caactgccag acttcctggg ggccctgcag cagcctcgcg ccccgcggtc 180

cgggaggctc caagagagag cggagcaagt gtcccggggc cttcagccag ccctgga 237

<210> 117

<211> 25

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 117

Thr	His	Ser	Ala	Glu	Glu	Ile	Gly	Gln	Glu	Tyr	Phe	Leu	Arg	Pro	Arg
1				5				10						15	

Thr	Pro	Asp	Met	Arg	Trp	Gly	Lys	Ser
			20				25	

<210> 118

<211> 75

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 118

actcattctg ctgaggaaat agggcaagaa tatttttctaa gaccccgaac tccagatatg 60

cgatggggca aatcc 75

<210> 119

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 119

Gly	Asp	Pro	Ala	Lys	Val	Val	Glu	Ile	Pro	Arg	Leu	Leu
1				5				10				

<210> 120
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 120
 ggggatccag ccaaggtcgt cgagatcccc aggccttttg

39

<210> 121
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 121
 Arg Ser Trp Ile Ser Thr Thr Ser Thr Pro Met Thr Ser Met Phe Ser
 1 5 10 15

Pro Arg Pro Leu Val Ser Val Ser Pro Thr Pro Ser Ala Thr Gly Arg
 20 25 30

Asn Leu Ala Ser Ser Ser His Glu Thr Ser Ala Ala Ile Gln Trp Leu
 35 40 45

Ile Asn Cys Cys Val Val
 50

<210> 122
 <211> 162
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 122
 cggctctgga tctccaccac cagcactccg atgacctcca tgttctctcc aaggcctctc 60
 gtatctgtga gccccacccc cagcgctaca ggtaggaatc tggcttccag ctcccatgaa 120
 acgtcggctg ccattcagtg gctgattaat tgctgtgtgg tc 162

<210> 123
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 123

Thr Arg Ser Leu Asp Asp Leu Glu Lys Leu Asp Thr Leu Cys Cys Lys
 1 5 10 15

Leu Ser Val His Val Thr
 20

<210> 124

<211> 66

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 124

actcgctccc ttgatgatct tgagaaattg gacaccttgt gctgtaagct gtccgtccat

60

gttaca

66

<210> 125

<211> 45

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 125

Ala Thr Ala Trp Arg Ala Ala Arg Ile Arg Ala Pro Gly Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Arg Lys Gly Phe Val Ala Val Tyr Ser Leu Ser Phe Lys Asn Gly
 20 25 30

Lys Ser Ala Glu Val Ser Gln Arg Gln Ile Ser Ile Thr
 35 40 45

<210> 126

<211> 135

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 126

gccacggcgt ggagagcggc aagaatccgc gctcctggtc caggctccag cagaaaagga

60

tttgtggcag tttacagttt atcttttaaa aatgggaaaa gtgcagaagt gagccaaagg

120

caaataagta taacg

135

<210> 127
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 127
 Lys Gln Tyr Gln Leu Thr Val Gln Met Glu Ser His Ser Leu Pro Gln
 1 5 10 15

Ala Gly Val Gln Trp His Asp Phe Val Ser Pro Gln Pro Leu Pro Pro
 20 25 30

Gly Phe Lys Arg Phe Ser Cys Leu Ser Phe Leu Ser Ser Trp Asp Tyr
 35 40 45

Arg Leu Gln Pro Pro His Leu Ala Asn Phe Phe Val Phe Leu Val Glu
 50 55 60

Thr Gly Phe His His Val Gly Gln Ala Gly Leu Lys Leu Leu Thr Ser
 65 70 75 80

Asp Asp Leu Pro Ala Ser Ala Ser Gln Ser Ala Gly Ile Thr Gly Val
 85 90 95

Ser His His Ala Arg Pro Asn Phe Phe Phe Ser Leu Leu Leu Ser
 100 105 110

<210> 128
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 128
 aagcaatatc aactaactgt gcagatggag tctcactctc ttccccaggc tggagtgcaa 60
 tggcacgatt tcgtctcacc gcaacctctg cctcctgggt tcaagcgatt ctctgcctt 120
 agctttctga gtagctggga ttacaggctc cagccaccac acctggctaa tttttttgtg 180
 ttttttagtag agacagggtt tcaccatggt ggccaagctg gtctcaaact cctgacotca 240
 gatgatctgc ctgcctcggc ctcccaaagt gctgggatta cagggtgtgag ccaccacgcc 300
 cggccaaact ttttttttct ccttctcctg tct 333

<210> 129
 <211> 17
 <212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 129

Ile	Gly	Lys	Gly	Ser	Phe	Gly	Lys	Phe	Leu	Glu	Asp	Ala	Thr	His	Met
1				5					10					15	

Val

<210> 130

<211> 51

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 130

attggaagg gcagctttgg caagttttta gaagatgcaa ctcacatggg a

51

<210> 131

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 131

Lys	Lys	Thr	Ala	Ile	Gly	Ile	Lys	Thr	His	His	Gly	Cys
1				5				10				

<210> 132

<211> 39

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 132

aagaaaacag caatagggcat aaagactcac cacggatgt

39

<210> 133

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 133

Tyr Leu Gln Leu Ser Leu Glu Glu Cys Thr Gln Lys Cys Leu Phe Cys
 1 5 10 15

Leu

<210> 134

<211> 51

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 134

tatttgcaac tcagcctaga agagtgcaca cagaaatgtc ttttctgcct t

51

<210> 135

<211> 72

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 135

Leu Leu Leu Ala Gly Leu Ala Gln Val Met Ala Pro Lys Pro Pro Phe
 1 5 10 15

Ala Met Phe Glu Gln Arg His Ala Phe Leu Tyr Ile Phe Ile Ala Glu
 20 25 30

Pro Lys Ala Gln Pro Gly Thr Val Arg Glu Thr Val Ser Leu His Ala
 35 40 45

Ser Ser Arg Arg Arg Leu Asn Phe Pro Leu Leu Phe Ala Lys Cys Ala
 50 55 60

Lys Ser Pro Trp Lys Asn Glu Phe
 65 70

<210> 136

<211> 216

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 136

cttctgcttg ctggcctggc acaggtaatg gcaccgaagc ctcctttcgc tatgtttgaa

60

cagcgccacg ctttcctata tatttttata gcagagccta aggcacagcc tggcacagtg 120
 cgggaaacag tgtctctcca tgccagctcc agggcggaggc tcaactttcc attgctgttt 180
 gcaaaatgtg caaagagccc ctggaaaaac gaattt 216

<210> 137
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 137
 Ala Asp Ser Asp Phe Arg Gln Arg Ser Leu Thr Leu Leu Pro Ser Leu
 1 5 10 15

Glu Trp Asn Gly Thr Ile Leu Ala His Ser Asn Leu Gln Leu Pro Gly
 20 25 30

Ser Arg Asp Ser Pro Ala Ser Ala Gly Ile Arg Val Ala Arg Ile Arg
 35 40 45

Ser Thr His His His Ala
 50

<210> 138
 <211> 162
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 138
 gctgattcag acttttagaca aaggagtctc actctgttgc ccagcctgga gtggaatggc 60
 accatcttgg ctcacagcaa cctccaactc ccgggttcaa gagattctcc tgccctcagct 120
 gggattagag tagctaggat tagaagcaca caccaccacg cc 162

<210> 139
 <211> 68
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 139
 Glu Met Val Asp Glu Pro Pro Gly His Arg Ser Thr Gly Ser Gln Gly
 1 5 10 15

Arg Arg Ile Phe Leu Ser Thr Glu Gln Asn Glu Lys Ser Pro Met Ser
20 25 30

Thr Ser Phe Tyr Thr Asp Thr Ala Thr Ile Arg Phe Leu Asn Leu Phe
35 40 45

Pro Thr Cys Pro Pro Phe Leu Phe His Lys Thr Ala Ile Val Ile Met
50 55 60

Ala Arg Ser Gln
65

<210> 140
<211> 204
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 140
gagatggtgg atgaaccccc aggtcacaga tcaacaggat cccaaggcag aagaattttt 60
cttagtacag aacaaaatga aaagtctccc atgtctacct ctttctacac agacacggca 120
accatccgat ttctcaatct tttccccacc tgtccccctt ttctattcca caaaaccgcc 180
attgtcatca tggcccggtc tcaa 204

<210> 141
<211> 33
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 141
Glu Ala Val Ala Lys His Pro Gly Val Gln Pro Tyr Tyr Ile Leu His
1 5 10 15

Arg Ser Glu Ile Ile Gln Tyr Leu Ser Val Ser Val Met Phe His Ser
20 25 30

Ala

<210> 142
<211> 99
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 142

gaggcagtag ccaaacaccc aggagtccaa ccttattata ttctccatag aagtgagatc

60

atacagtatt tgtctgtttc tgtgatgttt cactcggca

99

<210> 143

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 143

His Glu Met Val Thr Glu Pro Pro Gly Leu Gln

1

5

10

<210> 144

<211> 33

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 144

catgagatgg taactgaacc cccaggttta cag

33

<210> 145

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 145

Val Leu Thr Val Thr Ser Thr Asp Gln Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Ala

1

5

10

15

Pro

<210> 146

<211> 51

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 146

gtccttaccg tgacgtccac cgaccaggag tacctggacc tgtcggcgcc t

51

<210> 147
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 147
 Lys Arg Leu Thr Val Ala Pro Pro Gly Lys His Phe Phe Leu Gly Cys
 1 5 10 15

Met

<210> 148
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 148
 aaaagggttaa ccgtggctcc accaggtaaa cattttttcc ttgggtgcat g

51

<210> 149
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 149
 Thr Met Thr Leu Cys Leu Gly Gly Glu Arg Arg Ala Arg Leu Gly Cys
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ala Gly Pro Arg Val Arg Gly Gly Trp Phe Leu Gly
 20 25 30

Arg Thr Asp Gln Asp Leu Gly Trp Gly Leu Ala Phe Arg Lys Gly Val
 35 40 45

Glu Tyr
 50

<210> 150
 <211> 150
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 150

acaatgacgc tgtgtctggg cggtgagcgc agggcccgctc tgggctgcgg gggagggcggg 60

gctggaccca gagtaagagg tggctgggtt ctgggcagga ctgaccagga tctggggttg 120

gggttggcgt ttaggaaggg ggtcgagtac 150

<210> 151

<211> 41

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 151

Arg Lys Leu Glu Ser Arg Lys Tyr Gly Ile Ser Phe Leu Ser Phe Asp
1 5 10 15Cys Ala Leu Phe Ser Met His Phe Leu Leu Ile Ser Leu His Ile Lys
20 25 30Trp Ser Leu Glu Lys Asn Gln Ile Ser
35 40

<210> 152

<211> 123

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 152

aggaaattag aatcaaggaa atacggtatt tccttctctgt cttttgactg tgccctgttt 60

tctatgcact ttcttctgat ttctttgcat ataaaatggc cactggaaaa gaatcaaatt 120

tct 123

<210> 153

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 153

Glu Lys Gln Arg Ile Ser Arg Gly Lys Gln Pro Ala
1 5 10

<210> 154
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 154
 gagaagcaga ggatcagccg gggtaagcaa cctgcc

36

<210> 155
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 155
 Asp Val Glu Met Lys Glu Asp Ser Gly Ile Lys Phe Ile Leu Leu Leu
 1 5 10 15

Leu Gly Gly Arg
 20

<210> 156
 <211> 60
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 156
 gatgttgaaa tgaaagaaga ttcaggtatt aaattcatatc ttttattatt agggggtagg

60

<210> 157
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 157
 Ser Ile Val Lys Asn Met Pro Thr Val Ser Ser Gln Ser
 1 5 10

<210> 158
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 158
 agcatcggtca aaaacatgcc aactgtgagt agccagtca

39

<210> 159
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 159
 Cys Val Glu Glu Arg Gly Tyr Glu Val Gly Ala Ser Pro Phe Ser Ser
 1 5 10 15

His His Cys Ser Leu Phe Cys Ser Leu Gly Phe Lys Ser Leu Gly Pro
 20 25 30

Leu Gln Phe Ser Phe Asn Asn Lys Ile Gln Gln Trp Pro Cys Ile Ser
 35 40 45

Leu Phe Ser His Cys Tyr Lys Glu Leu Pro Glu Thr Gly
 50 55 60

<210> 160
 <211> 183
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 160
 tgtgtggagg aacgtggcta tgaggtgggg gcttctccct tctcctccca tcaactgttcc 60
 ctttttttgct ctttgggggt caagtctcta gggcctttac aattttcatt taataataag 120
 atacaacagt ggccttgtat tagtctgttt tcacactgct ataaagaact acctgagact 180
 ggg 183

<210> 161
 <211> 71
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 161
 Leu Lys Val Gly Met Arg Arg Glu Gly Ile Gly Leu Ser Phe Leu Leu

```
<210> 164
<211> 96
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"
```

<400> 164
 ctggagggag agatgctgta tctggtaaata ggggtggggg ctgggtgtct gggagaaggg 60
 cctccagcta taaggcatcc ccttgtccaa accaga 96

<210> 165
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 165
 Arg Asn Ser Leu Lys Thr Lys Val Thr Asp Ser Thr Gln Arg Glu Gly
 1 5 10 15

Gly Phe Leu Met Gln Lys Gly Arg Glu
 20 25

<210> 166
 <211> 75
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 166
 aggaacagcc tgaagaccaa ggtgacagac tccaccagc gagagggggg attccttatg 60
 caaaagggga gggaa 75

<210> 167
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 167
 Glu Leu Gln Asp Ser Phe Tyr Ala Gly Thr Thr Leu Pro Tyr Leu
 1 5 10 15

<210> 168
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 168

gagctccaag actcgttcta tgcaggtact accctcccat atcta

45

<210> 169

<211> 24

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 169

Asp Gln Asn Asn Tyr Leu Gln Ser Gly Thr Lys Leu Ile Asn Lys Lys
1 5 10 15

Asn Tyr Val Ile Tyr Val Ser Trp
20

<210> 170

<211> 72

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 170

gatcaaaata attatctaca gtcaggtaca aagttaatta ataaaaaaaa ctatgtcata

60

tatgtaagtt gg

72

<210> 171

<211> 73

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 171

Leu Ala Ser Leu Glu Glu Gln Val Gly Pro Arg Ser Gly Pro Pro Ser
1 5 10 15

Gly Gly Ala Thr Ala Gly Pro Gly Gly Arg Leu Cys His Val Val Ala
20 25 30

Pro Arg Arg Arg Ala Leu Arg Ser Asp Gly Glu Glu Glu Ala Gly Thr
35 40 45

Leu Gly Gln Pro Phe Pro Ala Gly Arg Gly Thr Leu Cys Val Leu Gln
50 55 60

Lys Thr Pro Pro Lys Gly Phe Cys Asp
65 70

<210> 172
 <211> 219
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 172
 ttggcctccc tggaggagca ggtgggtccg aggtcggggc ctccgtcagg aggtgccact 60
 gctgggcctg gtgggcggct ctgccatgtg gtggcaccaa gaaggagggc tctgaggagt 120
 gatggtgagg aggaggccgg aacgttgggg cagccattcc cagctggaag aggcacctg 180
 tgtgtcctcc agaaaacccc gcccaagggt ttctgtgac 219

<210> 173
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 173
 Ala Ala Ala Gly Ser Arg Thr Pro Gly Gly Pro His Pro His Arg Gln
 1 5 10 15
 His Arg Leu Leu His
 20

<210> 174
 <211> 63
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 174
 gccgccgcgg gcagccggac cccaggcggg cctcatccgc acagacagca ccgacttctt 60
 cat 63

<210> 175
 <211> 221
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 175

Lys Ala Met Tyr His Ala Leu Glu Arg Thr Arg Leu Glu Asp Ala Gln
1 5 10 15

Leu Thr Thr Gln Pro Pro Leu Thr Thr Ala Pro His Pro Ser Ala Ser
20 25 30

Arg Gln Ile Ala Ile Thr Thr Ala Lys Thr Glu Gly Met Lys Ile Arg
35 40 45

Ala Glu Asn Lys Trp Leu Gln Met Leu Pro Thr Thr Arg Ala Ala Trp
50 55 60

Lys Met Ala Val Cys Leu Val Ala Gly Lys Thr Pro Cys Pro Ser Thr
65 70 75 80

Leu Ser Leu Arg Gly Gly Ser Val Arg His Ala Gly Ile Ala Ser Leu
85 90 95

Ser Cys Phe Thr Cys Met Met Thr Met Ala Ile Ser Leu Thr Ala Leu
100 105 110

Cys Ala Ala Arg Ala Glu Ser Cys Cys Phe Ala Ala Thr Arg Ala Ala
115 120 125

Ala Gly Val Ser Val Trp Ser Ala Trp Arg Cys Trp Trp Ala Gln Ala
130 135 140

Gln Arg Pro Arg Pro Ser Phe Arg Ser Pro Gly Ala Val Thr Cys Val
145 150 155 160

Ser Arg Ser Ala Val Met Ala Ser Cys Gly Ala Gly Arg Thr Gly Thr
165 170 175

Cys Ala Cys Arg Pro Ser Ser Pro Val Thr Arg Gly Leu Asn Met Lys
180 185 190

Pro Pro Ser Cys Thr Leu Pro Phe Pro Gln Pro Glu Gly Gly Pro Phe
195 200 205

Glu Ser Cys His Cys Leu Met Ala Ser Arg Gln Ala Thr
210 215 220

<210> 176
<211> 663
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 176
aaagccatgt accatgctct ggagagaaca agactcgaag acgcacagct gacgactcag 60
ccacctctga ctactgcccc gcaccaagc gcctcaagac aaattgctat aacaacggca 120
aagaccgagg ggatgaagat cagagccgag aacaaatggc ttcagatgtt gccaacaaca 180
agagcagcct ggaagatggc tgtttgtctt gtggcaggaa aaaccccgctg tccttccacc 240
ctctcttttga gggggggctc tgtcagacat gccgggatcg cttccttgag ctgttttaca 300
tgtatgatga cgatggctat cagtcttact gcactgtgtg ctgcgagggc cgagagctgc 360
tgctttgcag caacacgagc tgctgccggt gtttctgtgt ggagtgcctg gaggtgctgg 420
tgggcacagg cacagcggcc gaggccaagc ttcaggagcc ctggagctgt tacatgtgtc 480
tcccgcagcg ctgtcatggc gtcctgcggc gccggaagga ctggaacgtg cgcctgcagg 540
ccttcttcac cagtgcacg gggcttgaat atgaagcccc caagctgtac cctgccattc 600
ccgcagcccc aaggcggccc attcgagtcc tgtcattgtt tgatggcatc gcgacaggct 660
acc 663

<210> 177
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 177
Leu Ala Ser Gly Val Pro Pro Pro Gly Leu Pro Trp Gly Pro Gly Pro
1 5 10 15

His Leu Gly

<210> 178
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 178
ctggcttcgg gcgtgcccc tcctggtctt ccctgggggc cgggtcctca ccttggc 57

<210> 179
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 179

Ile Pro Pro His Leu Gln Trp Glu Ser Thr Arg Gln Thr Glu Trp Ile
1 5 10 15

Ser Val Arg Glu Phe His Leu Glu Ser Ser Leu Tyr Pro
20 25

<210> 180

<211> 87

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 180

atcccgccctc atttacagtg ggagagcact agacaaactg aatggatttc agttagagaa 60

tttcaccttg aaagtagcct atatccc 87

<210> 181

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 181

Pro Gly His Gly Ala Ile Cys Arg Glu Glu Val
1 5 10

<210> 182

<211> 33

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 182

cctgggcacg gggccatttg tagggaagag gtt 33

<210> 183

<211> 20

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 183

Leu Glu Glu Glu Phe Ile Ser Glu Trp Arg Arg Cys Leu Leu Cys Ser
 1 5 10 15

Tyr Leu Gln Trp
 20

<210> 184
 <211> 60
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 184
 cttgaagaag aattttatttc agagtggcgt agatgtttac tatgcagtta ccttcaatgg 60

<210> 185
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 185
 Gln Thr Gln Glu Glu Thr Asp Arg Asp Arg Gly Ser Trp Ser Cys Ala
 1 5 10 15

Val Ala

<210> 186
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 186
 cagacccagg aagagactga ccgtgacagg ggatcctgga gctgtgctgt ggct 54

<210> 187
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 187
 Ser His Ala Leu Asn Trp Asn Lys Ile Gly Arg Met Phe Arg Ala Ser
 1 5 10 15

Arg Val

<210> 188
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 188
 tcccacgccc tcaactggaa caagatagggc agaattgtttc gagcttccag agtc

54

<210> 189
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 189
 Asp Ser Asn Lys Asp Leu Ala Gln Asp Cys Glu Leu Tyr Thr Arg Phe
 1 5 10 15

Ala Lys Arg Cys Cys
 20

<210> 190
 <211> 63
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 190
 gactccaaca aggatcttgc ccaggattgt gaattataca ccagatttgc caagagatgc

60

tgt

63

<210> 191
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 191
 Gly Thr Met Glu Val Lys Ser Lys Lys Lys Gln Thr Thr Val Pro Leu
 1 5 10 15

Val Gln Thr Arg
20

<210> 192
<211> 60
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 192
ggcactatgg aggtgaagag caagaagaag cagactacag tgcctttggt acagacacgc 60

<210> 193
<211> 33
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 193
Leu Leu Phe Pro Tyr Asn Gln Leu Asp Leu His Leu His Arg Pro Ser
1 5 10 15

Gly Ser Arg Lys Asn Glu Ile His Trp Asp Lys Cys Phe Ser Ser Glu
20 25 30

Asp

<210> 194
<211> 99
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 194
ttattgtttc cttataatca gctggactta cacttgcata gaccttctgg atctcgtaag 60
aacgaaatac actgggacaa atgtttctct tcagaggat 99

<210> 195
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 195

Gly Phe Ile Leu Ile Gly Trp Gly Ala Gly Asn Leu Val Leu Glu Thr
 1 5 10 15

Ser Ser Gly Phe Ile Lys His Arg Ser
 20 25

<210> 196

<211> 75

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 196

ggcttcatct tgataggctg ggggtgctggg aacttagtgc tggagacatc aagtggattt 60

atcaagcacc gatct 75

<210> 197

<211> 87

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 197

His Phe Val Arg Ser Gln Asp Lys Gly Met Val Trp Thr Pro Glu Pro
 1 5 10 15

Ser Ala Leu Pro Arg Thr Pro Arg Arg His Pro Gly Leu Ser Leu Cys
 20 25 30

Ser Gln Trp Gly Gly Leu Arg Val Gly Pro Pro Ala Ala Arg Pro Gly
 35 40 45

Trp Ser Leu Ala His Val Leu Arg Val Thr Leu Leu Gln Phe His Pro
 50 55 60

Asn Pro Gly Lys Glu Thr Gln Lys Lys Gln Arg Cys Pro Lys Glu Asp
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Ile Trp Arg Ala
 85

<210> 198

<211> 261

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 198

cactttgtcc gttcccagga caagggaatg gstatggaccc cggagccctc tgctctgccc 60

agaacgccaa gaagacatcc tggactctct ctatgctctc aatggggtgg ccttcgagtt 120

ggacctccag cagccagacc tggatggagc ctggcccatg ttctcagagt cacgctgctc 180

cagttccacc caaaccagga gaaggagacc cagaaaaaac aaagatgccc caaagaagat 240

cccagccgca tatggagggc c 261

<210> 199

<211> 21

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 199

Asn Ile Glu Asp Val Ala Thr Glu Asp Gly Arg His Gly Gly Cys His
1 5 10 15His Gly Pro Gly Arg
20

<210> 200

<211> 63

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 200

aacattgagg atgtggccac agaagatggg aggcattggag gctgtcatca cgggcctggc 60

aga 63

<210> 201

<211> 22

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 201

Arg Arg His Gly Glu Val Gln Gly Leu Leu Glu Arg Glu Lys Thr Ala
1 5 10 15

Arg Gly Asn Pro Ser Gly

20

<210> 202
 <211> 66
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 202
 aggaggcatg gagaagttca gggattgctt gaaagagaaa aaacagcaag aggaaaccct 60
 agtgga 66

<210> 203
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 203
 Ser Leu Ser Asp Lys Glu Val Glu Gly Lys Ala Leu Leu Gly Asp Ile
 1 5 10 15

Lys Leu Val Ile Thr Leu Ser Asp Glu
 20 25

<210> 204
 <211> 75
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 204
 tccttgagtg ataaagaagt agaggggaaag gcactcctag gggacataaa attagtgatt 60
 actttgagcg acgag 75

<210> 205
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 205
 Val Leu Arg Lys Thr Ala His Arg Ser Thr Thr Ala Arg Cys Ser Cys
 1 5 10 15

Pro Pro Trp Leu Thr Cys Trp Pro Arg Val Ala Ala Pro Gly Ala Leu
20 25 30

Ser Thr Val Ala Arg Glu Ala Ser Trp Trp Leu Leu Thr Thr Glu Val
35 40 45

Val

<210> 206
<211> 147
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 206
gtgctgcgga aaaccgccca cagatcaact actgctcggg gctcgtgtcc tccgtggctg 60
acgtgctggc ccaggggtggc ggcccccgga gctctcagca ctgtggcgag ggaagccagc 120
tggtggctgc tgaccacaga ggtggtt 147

<210> 207
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 207
Met His Arg Lys Leu Gln Ala Arg Ser Pro Ser Leu Cys Thr Gly His
1 5 10 15

Pro Pro Gln Ala Ala
20

<210> 208
<211> 63
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 208
atgcacagga aactgcaggc cagaagcccc tctctgtgca caggccaccc acctcaggct 60
gcc 63

<210> 209

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 209
 Leu Leu Asp Leu Gln Ala Lys Met Ile Tyr Phe Lys Asn Ser Glu Asn
 1 5 10 15

<210> 210
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 210
 ctgcttgatc ttcaggccaa aatgatatat tttaagaatt cagagaat

48

<210> 211
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 211
 Ser Ile Ser Leu Thr Asp Asp Glu Ala Glu Leu Pro Leu Leu Asp Leu
 1 5 10 15

<210> 212
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 212
 agcatatctt tgactgatga cgaagctgag ctgccccctcc tggacctg

48

<210> 213
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 213
 Ser Leu Pro Pro Leu Asp Ser Glu Ala Gln Val Pro Asp Ser Asp Glu

1

5

10

15

<210> 214

<211> 48

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 214

tcctgcgcgc ccctcgactc tgaagctcag gtaccagaca gtgatgag

48

<210> 215

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 215

Ala Pro Ser Cys Gly Val Ser Arg Ala Ile Cys Asp Arg Gly Cys His
1 5 10 15

<210> 216

<211> 48

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 216

gctcccagct gcggggtgag ccgagccatc tgtgaccgcg gctgccac

48

<210> 217

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 217

Ala Pro Ser Cys Gly Val Ser Arg Asp Tyr Arg Thr Gly Pro Cys Phe
1 5 10 15

<210> 218

<211> 48

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 218
gctcccagct gcggggtgag ccgagattac cggacggggac cctgcttt

48

<210> 219
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 219
Leu Ser Pro Gly Gly Ala Cys Val Asp Ile Asp Glu Cys Asp Arg Gln
1 5 10 15

<210> 220
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 220
ctgtcgccag gcggggcttg tgtggacatt gacgagtgtg accggcag

48

<210> 221
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 221
Met Pro Gly His Gly Ala Ile Cys Ser Gly Ser Ser Arg Gln Pro Asp
1 5 10 15

<210> 222
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 222
atgcctgggc acggggccat ttgtagtggc tccagcaggc agcctgac

48

<210> 223
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 223
 Val Gln Lys Leu Lys Asn Ala Arg Ser Leu Asn Leu Glu Asp Gln Ile
 1 5 10 15

<210> 224
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 224
 gtccagaagc ttaaaaatgc cagaagcctg aacttggagg accaaatt

48

<210> 225
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 225
 Asn Pro Lys Lys Phe Lys Ile Asn Ser Arg Val Leu Val Glu Asp Asp
 1 5 10 15

<210> 226
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 226
 aatccaaaga agttcaagat caactccaga gtcctggtgg aggacgat

48

<210> 227
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 227
 Arg Lys Pro Arg Asn Trp Leu Glu Arg Ala Arg Trp Leu Arg Gly Ile
 1 5 10 15

<210> 228
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 228
 cgaaagccaa ggaactggct ggagagggct cgatggctcc ggggaatc

48

<210> 229
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 229
 Asp Glu Ala Lys Phe Ile Pro Arg Ala Gln Asp Lys Ala Ala Met Gln
 1 5 10 15

<210> 230
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 230
 gacgaagcca agttcattcc cagagcccag gacaaggcag ctatgcag

48

<210> 231
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 231
 Leu Gln Ala Gln Gln Val Gln Val Ser Ala Gln Arg Ala Thr Pro
 1 5 10 15

<210> 232
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 232

ctgcaggccc agcagcaggt ccaggtgtca gcacagcggg ctactcct

48

<210> 233

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 233

Cys	Leu	Arg	Pro	Ser	Leu	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Gly	Phe	Gln	Asn	Pro
1				5				10						15	

<210> 234

<211> 48

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 234

tgtctccggc ccagcctgag cctggcctcc aggggcttcc agaaccgc

48

<210> 235

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 235

Asn	Tyr	Gly	Asn	Leu	Phe	Ser	Leu	Ala	Gly	Ser	Leu	His	Phe	Thr	Ala
1				5				10					15		

<210> 236

<211> 48

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 236

aactacggaa acctgttctc cttggctggc tctttgcatt ttactgca

48

<210> 237

<211> 40

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 237

Val Glu Asp Glu Glu Lys Lys Glu Pro Asp Gly Ala Gln Arg His Leu
1 5 10 15

Val Asp Ile Gly Gly Ser His Gln Thr Ser His Ala Glu Lys Phe Leu
20 25 30

Phe Leu Leu Cys Pro Pro Val Val
35 40

<210> 238

<211> 120

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 238

gttgaagatg aggagaagaa agagcctgat ggagcccaac gccatctagt ggacattggt 60

ggttctcacc agaccagcca tgctgagaaa tttttgttcc tcctctgccc tccagtggtc 120

<210> 239

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 239

Val Glu Asp Glu Glu Lys Lys Glu Ala Gly Thr His Phe Ile His Leu
1 5 10 15

Thr Gly Thr Thr Val Ser Ala Gly Val Pro Glu Glu Met Pro Ala Thr
20 25 30

Thr Leu Arg Arg Glu Val Phe
35

<210> 240

<211> 117

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 240

gttgaagatg aggagaagaa agaggcaggg actcatttca tccacctgac tggaaccact 60

gtctcagctg gagtcctga ggagatgcc a gccacaactc tccgaagaga agtattc

117

<210> 241

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 241

Val Glu Asp Glu Glu Lys Lys Glu Gly Leu Ile Ser Ser Thr
1 5 10

<210> 242

<211> 42

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 242

gttgaagatg aggagaagaa agagggactc atttcatcca cc

42

<210> 243

<211> 53

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 243

Val Glu Asp Glu Glu Lys Lys Glu Gly Ser Met Leu Val Ala Pro Thr
1 5 10 15

Ser Pro Pro Ser Leu Glu Ala Gly Thr His Phe Ile His Leu Thr Gly
20 25 30

Thr Thr Val Ser Ala Gly Val Pro Glu Glu Met Pro Ala Thr Thr Leu
35 40 45

Arg Arg Glu Val Phe
50

<210> 244

<211> 159

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 244
 gttgaagatg aggagaagaa agaggggcagc atgttggttg ctccaacttc tctccatcc 60
 ctggaggcag ggactcattt catccacctg actggaacca ctgtctcagc tggagtcctt 120
 gaggagatgc cagccacaac tctccgaaga gaagtattc 159

<210> 245
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 245
 Ser Met Met Glu Gly Val Ile Gln Leu Ser Phe Lys Ala Ile Val Cys
 1 5 10 15

Leu Leu Ser Cys Leu Asp Leu Leu Ser Leu Phe Arg Val Val Arg His
 20 25 30

Leu Ser

<210> 246
 <211> 102
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 246
 agcatgatgg aggggtgtcat ccagttgtca ttcaaagcca ttgtctgtct tctatcatgt 60
 ttggacttac taagcctgtt tcgagttgtg agacacctat ca 102

<210> 247
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 247
 Thr Lys Lys Arg Lys Gln Ser Glu Leu Gln Gln Pro
 1 5 10

<210> 248
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 248
 actaagaaaa gaaagcagag tgagctgcag cagcca

36

<210> 249
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 249
 Ala Phe Phe Lys Arg Ser Ile Gln Glu Leu Pro Thr Leu Cys
 1 5 10

<210> 250
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 250
 gccttcttca agagaagtat tcaagaactt ccaacactat gt

42

<210> 251
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 251
 Phe Gln Glu Thr Trp Leu Ala Glu Asp Ala Ala Ala Gly Ala Leu Ser
 1 5 10 15

Pro Cys Thr Ile Pro Thr Pro Pro Gln Pro Pro Leu Leu Ser Leu Pro
 20 25 30

Thr Ser Ser Gly Thr Arg Gln
 35

<210> 252
 <211> 117
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 252

ttccaggaga cgtggctcgc tgaagatgca gctgccgggg cctgtcccc ctgcaccatc 60

ccaacaccac ccagcctcc tctcctgtct cttcccacca gctcaggtac cagacag 117

<210> 253

<211> 70

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 253

Ser Gln Glu Gln Ser Arg Thr Arg Ala Ile Phe Thr Phe Ile Leu Asp
1 5 10 15

Thr Lys Lys Lys Glu Ile Pro Val Glu Ala His Arg Lys Leu Leu Glu
20 25 30

Gln Ser Cys Val Ser Tyr Leu Gln Arg Cys Arg Lys Asn Lys Pro Gly
35 40 45

Thr Ser Ser Phe Leu Phe Leu Ser Ser Leu Thr Ile Leu Arg Ser Tyr
50 55 60

Ala Thr Arg Ser Thr Phe
65 70

<210> 254

<211> 210

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 254

agccaggagc agagccggac ccgagctatc ttcacattta tccttgacac aaagaaaaaa 60

gaaatacctg tagaagcgca tcgaaagctc ctggaacaga gttgtgtctc atatttgcaa 120

agatgcagaa aaaataaaacc cgggacatcc agctttcttt tcctttcttc tttgactatt 180

ctgagaagct atgcgactag gagcacattt 210

<210> 255

<211> 28

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 255

Arg Leu Asp Asp Ser Gly Ile Gly Asn Phe Ile Thr Ser Leu Leu Asn
1 5 10 15

Phe Ile Ser Lys Phe Phe Cys Ser Phe Met Gly Ala
20 25

<210> 256

<211> 84

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 256

cggtagatg acagtgggat tggtaatttt ataactagct tgttaaattt cataagtaaa 60

ttcttctgca gttttatggg tgca 84

<210> 257

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 257

Asn Ala Asn Ser Arg Leu Pro Glu Ala Cys Glu Lys
1 5 10

<210> 258

<211> 36

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 258

aatgctaaca gccggctgcc tgaggcctgt gagaag 36

<210> 259

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 259

Asp Gly Asp Gly Ile Phe Ser Pro Glu Leu Ser
1 5 10

<210> 260
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 260
gatggtgatg ggatattttc tcctgagctc tcc

33

<210> 261
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 261
Met Ser Gln Glu Ser Asp Lys Asn Gly Leu Ser Ser Arg Ser Trp Met
1 5 10 15

Asn Thr Trp Ile Leu Pro Glu Val Leu
20 25

<210> 262
<211> 75
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 262
atgtcacaag agtcggacaa gaatggtctc agctcccgct cctggatgaa tacttggata
ttgccagagg ttttg

60

75

<210> 263
<211> 57
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 263
Leu Asp Leu Ala Gly Asn Ala Arg Pro Cys Arg Ser Gln Ser Pro Thr
1 5 10 15

Ser Ser Asp Gln Thr Pro Ser Val Pro Ser Leu Gly Ser Pro Glu Leu
 20 25 30

Pro Asp Gly Glu Glu Gly Gly Ser Pro Asp Gly Ser Pro Gln Glu Ser
 35 40 45

Glu Gln Val Arg Gln Gly Gln His Val
 50 55

<210> 264
 <211> 171
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 264
 cttgaccttg ctgggaatgc tcggccctgc aggtctcagt ccccccacaag cagtgatcaa 60
 acccccagtg tgccaagcct aggatcccca gagctcccag atggtgaaga aggggggatcc 120
 ccagatgggt caccaccagga gagtgagcag gtcagacaag ggcagcatgt c 171

<210> 265
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 265
 Pro Arg Gly Arg Pro Arg Arg Lys Val Asp Val Leu Pro Gln
 1 5 10

<210> 266
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 266
 ccgcgcgggc gccccgcgcg gaaggttgat gtgctacctc aa 42

<210> 267
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 267

Pro Ser Pro Ser Thr Pro Asn His Ser Gln Gln Ala Ile Cys His Pro
 1 5 10 15

Gly Arg Arg Pro
 20

<210> 268

<211> 60

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 268

cccagcccca gcacccccaa ccacagccag caggcaatat gccaccctgg ccgacgtccc

60

<210> 269

<211> 51

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 269

Ser Pro Ser Thr Pro Asn His Arg Pro Ser Gly Ser Ala Thr Glu Lys
 1 5 10 15

Pro Ser Arg Trp Arg Glu Gly Gly Trp Ser Val Glu Leu Gly Pro Gly
 20 25 30

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

Gly Pro Arg
 50

<210> 270

<211> 153

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 270

agccccagca cccccaacca caggccatca ggatcagcca ccgagaagcc ttccaggtgg

60

agagaaggcg gctggagcgt agaactcggg cccggagccc tggcagggag gaggtggccc

120

gtctgttttg caacgagcgg aggaggtccc agg

153

<210> 271
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 271
 Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Ser Leu Ser Pro Val Ser Ser Leu
 1 5 10 15

Gly Cys Pro Val Pro Met Pro
 20

<210> 272
 <211> 69
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 272
 tctggctgca gactgacttt gctcagcttg tcacctgtct caagtctagg ctgtcctgtc 60
 cccatgccca 69

<210> 273
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 273
 Ser Gln Phe Ser Leu Asp Asp Val Gly Phe Leu Ala Arg Gly Gln Ala
 1 5 10 15

Arg Val Trp Pro Ser Arg Leu Gln Ala Leu Leu Ser Thr
 20 25

<210> 274
 <211> 87
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 274
 tcccagtttt ctctggatga cgtgggggttt cttgcacggg ggcaggcaag ggtgtggccg 60

tctcgactcc aggccttgct ttccaca

87

<210> 275

<211> 19

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 275

Cys	Pro	Cys	Glu	Tyr	Leu	Arg	Lys	Ile	Gln	Val	Asp	Gly	Arg	Met	Ala
1					5				10					15	

Thr Trp Met

<210> 276

<211> 57

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 276

tgcccatgag agtacctgag gaagatacag gttgatggac ggatggctac atggatg

57

<210> 277

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 277

Pro	Cys	Glu	Tyr	Leu	Arg	Lys	Val	Glu	Phe	Val	Pro	Glu	Pro	His	Lys
1					5				10					15	

Ile	Ile	Thr	Ser	Met	Ile	Lys	Arg	Ser	Arg	Leu	Gln	Lys	Lys	Gln	Phe
					20			25					30		

Gly Arg Met
35

<210> 278

<211> 105

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 278
 ccatgcgagt acctgaggaa ggtggagttt gtcccagagc cgcacaaaat catcaccagc 60
 atgattaaac ggagtagact tcagaaaaag cagtttggtc ggatg 105

<210> 279
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 279
 Trp Leu Leu Arg Thr Trp Glu Arg Ala Asp Ser Gly Leu
 1 5 10

<210> 280
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 280
 tggctcctgc gcacctggga gagagctgac agtggcctt 39

<210> 281
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 281
 Pro Asp Leu Gly His Trp Leu Thr Arg Ala Val Trp Gly Asn Ser Ala
 1 5 10 15

Thr Ser

<210> 282
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 282
 cctgacctcg gccactggct caccagagcc gtgtggggga attcagccac ctcc 54

<210> 283
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 283
 Thr Ile Lys Leu Ile Val Gly Arg Thr Ser Ala Leu Gly Gln Tyr
 1 5 10 15

<210> 284
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 284
 actatttaaat taatagtggg aaggacctca gctttggggtc agtat

45

<210> 285
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 285
 Phe Ile Gln Leu Arg Lys Glu Leu Asn Phe Thr Ser Thr Pro Asp Ala
 1 5 10 15

<210> 286
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 286
 tttattcaac ttagaaaaga attgaacttt accagcaccc cagatgct

48

<210> 287
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 287

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Pro Leu Arg Leu His Arg Gly Pro
 1 5 10 15

Glu Ala Ala Gly Val Gly Leu Ser Gly Pro Gln Trp Gly Arg Pro Gly
 20 25 30

Val Thr Ser Ser Pro Asn Pro Ser Ser His Ser Leu Val Leu Cys Pro
 35 40 45

Ala Thr Thr Gly Pro Cys Val Arg Leu Gly
 50 55

<210> 288

<211> 174

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 288

gaagaggagg aggaagaaga agagcccctt cgactccacc ggggccctga ggcggtctggg 60

gtggggctgt ctggggccca gtgggggaga cctgggggtca ccagctcccc caacccttcc 120

tcgcactcgc tgggtactatg ccctgccacc acaggcccct gtgtccgtct ggga 174

<210> 289

<211> 96

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 289

Phe Gln Val Leu Pro Gly Asp Arg Glu Thr Gly Phe His His Val Gly
 1 5 10 15

Gln Thr Gly Leu Glu Phe Leu Thr Ser Ser Asp Pro Pro Thr Ser Ala
 20 25 30

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

Cys Ser Asn Phe Tyr Cys Arg Leu Pro Cys Leu Tyr Gly Glu Gly Glu
 50 55 60

Asn Ile Arg Arg Leu Pro Arg Leu Met Ile Arg Glu Gly Met Arg Trp
 65 70 75 80

Cys Lys Phe Ser Ser Glu Lys Ser Ser Arg Phe Pro Val Thr Ala Glu
 85 90 95

<210> 290
 <211> 288
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 290
 tttcaagtcc ttcctgggga ccgggagacg gggtttcacc atgttggcca gactggtctc 60
 gaattcctga cctcaagtga tccaccact tcggcctccc aaagcgctgg gattacaggc 120
 acgaggcatc gcgcccggcc agtttgctca aacttttact gcaggttgcc ttgtctctat 180
 ggtgaggggg agaataattag gaggttgccc aggcttatga taagggaagg catgaggtgg 240
 tgcaagtttt caagtgagaa gtcgtccagg ttcccagtga cagcagaa 288

<210> 291
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 291
 Cys Asp Leu Glu Cys Ser Glu Gln Arg Gln Gly Phe Ala Met Leu Ala
 1 5 10 15

Ser Ser

<210> 292
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 292
 tgtgacctgg agtgcagcga gcagagacag ggtttcgcca tgttggccag ctcc 54

<210> 293
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 293

Asn	Leu	Gln	Leu	Leu	Thr	Gln	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ile	Trp	Arg	Tyr	Pro
1				5					10					15	

<210> 294

<211> 48

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 294

aatctacagt tactcacaca aggatattca ggaatatgga gatatccc

48

<210> 295

<211> 20

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 295

His	Phe	Ser	Arg	Leu	Cys	Gly	Pro	Val	Ser	His	Leu	Ser	Ala	His	Leu
1				5					10					15	

Ala	His	Leu	Arg
			20

<210> 296

<211> 60

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 296

cacttcagcc ggctctgcgg gcccggtgtcc cacctgagtg cccaccttgc ccacctgagg

60

<210> 297

<211> 34

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 297

Lys	His	His	Leu	Trp	Ala	Leu	Glu	Ala	Ala	Trp	Leu	Ser	Gly	Arg	Ser
1				5					10					15	

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 301

Cys Gly Ile Ser Val Tyr Leu Ala Gly Arg Thr Arg Trp Leu Thr Pro
1 5 10 15

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

Glu Ile Glu Thr Ile Leu Ala Asn Lys His Cys Pro Ser Met Pro Cys
35 40 45

Tyr Phe Ser Arg Ser Arg Gln Ala Gln Gln Leu Leu Pro Ser Ser Ala
50 55 60

Arg Ala Pro Trp Phe Trp Trp Leu Cys
65 70

<210> 302

<211> 219

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 302

tgtgggatct ccgtctatatt agcaggccgg acgcggtggc tcacgcctgt aatcccagca 60

ctttgggaga ccgaggcggg cagatcacga ggtcaggaga tcgagaccat cctggctaac 120

aagcactgtc catctatgcc ttgctacttt tcgagatcga gacaggcgca gcagctgctt 180

ccatcctcgg ctcgggcacc ctggttcttg tggctgtgc 219

<210> 303

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 303

Lys Leu Cys Ser Arg Gln Arg Pro Asp Cys Gln Pro Val Asp Ser Arg
1 5 10 15

His Gly Pro Ile Leu Ser Ile Gln His Leu Ile Ser Ala Leu His Thr
20 25 30

Gly Asp Gly
35

<210> 304
 <211> 105
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 304
 aagctgtgca gccggcagcg gccagactgt cagcctgttg acagcaggca tggggccatt 60
 ttgtccatac agcatctaata tagtgccctg catactgggg atgga 105

<210> 305
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 305
 Glu Glu Met Glu Thr Asp Met Asp Asp Val Ala Met Glu Ser Ser Pro
 1 5 10 15
 Gly Ser Ser Ile Ser Met Glu His Arg Leu Asp Val Glu Leu Arg Ala
 20 25 30
 Ser Gly Ser Ser Ser Ser Thr Asn Ile Ser Ser Gly Pro Ser Pro Gly
 35 40 45
 Pro Ser Pro Gly Pro Gly Thr Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly
 50 55 60
 Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly
 65 70 75 80
 Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Arg Pro Gly Val Gln Cys Ile Pro Gln
 85 90 95
 Arg

<210> 306
 <211> 291
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 306
 gaggaatgg aaactgatat ggatgatgtg gctatggaaa gcagtccagg ctcattccatc 60

tctatggagc acaggctgga tgttgaatta agggcatcag gttccagcag cagcactaac 120
 atctctttctg gccccagccc tggccccagt cccggccccg gcaccggccc tggccccggc 180
 cccggccccg gccccggccc tggccccggc cccggccccg gtccctgggtcc cgcccttggc 240
 cccggccctg gccctggccc ccgtcctgga gtccagtgtt ttccacaacg a 291

<210> 307

<211> 63

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 307

Arg Asp Leu Gln Cys Pro Lys Lys Thr Gln Thr Pro Gln Ala Gln Ser
 1 5 10 15

Arg Leu Glu Ser Glu Arg Lys Lys Asn Thr Leu Thr Trp Leu Val Pro
 20 25 30

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

Val Trp Pro Pro Pro Pro Val Asp Tyr Glu Leu Trp Lys Ser Ser
 50 55 60

<210> 308

<211> 189

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 308

cgggacctgc agtgccccaa gaagaccag accccgcagg cgcagtctcg cttggagagt 60

gagaggaaga agaacacgct gacctggctt gttcctactc cctgggattg gcgtcagtgg 120

agcacggctc cctcgagggg cctgggtctgg cctcctcccc ctgtggacta tgagctctgg 180

aagtcctcg 189

<210> 309

<211> 65

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 309

His Gln Tyr Ile Val Val Gln Asp Ile His Thr Glu Thr Gln His Ser
 1 5 10 15

Ala Leu Gly Ala Gln Pro Ala Asp Ser Ile Pro Pro Phe Leu Gln His
 20 25 30

Thr Leu Gln His Leu Ala Cys Pro Ser Leu Glu Leu Pro Gly Asn Glu
 35 40 45

Gln Ala Arg Arg Glu Lys Arg Arg Arg Asp Asp Ala Phe Ser Asp Ser
 50 55 60

Leu
 65

<210> 310

<211> 195

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 310

catcagtaca tagttgtaca ggacattcac acagagactc agcactcagc cctcggtgct 60
 cagcctgcgg actccatccc cccatttctc caacacaccc tgcagcattt agcttgctct 120
 agcctggagc tgcttgggaa tgaacaagct agaagagaaa aaaggaggag ggatgatgcc 180
 ttctccgaca gcctg 195

<210> 311

<211> 45

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 311

Ile Asp Pro Ser Ser Pro Leu His Thr Tyr Tyr Glu Arg Ile Thr Lys
 1 5 10 15

Gly Arg Asn Pro Glu Arg Arg Tyr Met Lys Pro Glu Arg Ile Ser Pro
 20 25 30

Gly His Glu Ala Met Glu Lys Asn Leu Glu Asp Asn Leu
 35 40 45

<210> 312

<211> 135

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 312

attgatccaa gctctccctt acatacctac tatgaaagaa ttactaaagg acgtaatcca 60

gaaagaagat atatgaaacc ggaacgaatc agtccgggac acgaggccat ggaaaaaac 120

cttgaagata actta 135

<210> 313

<211> 36

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 313

Val Gly Asn Lys Met Phe Val Lys Val Arg Asn Arg Asn Val Pro Gln
1 5 10 15

Pro Pro Leu Leu Pro Thr Pro Ser His Leu Ser Leu Pro Trp Lys Glu
20 25 30

Ser Gly Gly Leu
35

<210> 314

<211> 108

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 314

gtgggcaaca agatgtttgt caaggctcaga aatcggaatg tgcctcagcc ccctcttctt 60

cctactccta gccacctgtc actgccctgg aaggaaagtg gtggtctc 108

<210> 315

<211> 47

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 315

Trp Asp Lys Asn Ala Pro Asp Glu Gly Lys Trp Gly Leu Cys Gly Gly
1 5 10 15

Ser Glu Val Gly Glu Thr Glu Arg Glu Asp Gly Gly Leu Gly Gln Gly
 20 25 30

Tyr Asn Ala Ser Gln Gly Gln Ala Gly Asp Lys Leu Val Gly Gln
 35 40 45

<210> 316

<211> 141

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 316

tgggacaaga atgcccctga tgaaggcaag tgggggtctat gtggggggcag tgaggtggga 60

gagacagaaa gagaggatgg gggattaggt caggggttaca atgcctccca gggccaggca 120

ggtgacaaac tagtggggca a 141

<210> 317

<211> 75

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 317

Met Gly Lys Val Ser Pro Gly Tyr Arg Met Leu Ser Leu Gly Pro Asn
 1 5 10 15

Ala Val Ala Ser Val Gly Ala Asn His Ser Met Leu Pro His Leu Pro
 20 25 30

Phe Phe Arg Ser Pro Ser Thr Arg Thr Gly Pro Ser Arg Ala Ala Ala
 35 40 45

Thr Asn Ala Pro Leu Thr Ala Pro Thr Tyr Asn Pro Ile Ser Ala Ala
 50 55 60

Ala Thr Pro Ser Gly Trp Arg Ala Ala Ala Gly
 65 70 75

<210> 318

<211> 225

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 318
 atgggaaagg taagtctctgg gtaccggatg ctcagccttg gccctaatagc agtggcctca 60
 gtggggggcca atcaactccat gctccacat cttccatttt tcagatcacc ttctacgagg 120
 acagggcctt ccagggccgc agctacgaat gcaccactga ctgccccaac ctacaaccct 180
 atttcagccg ctgcaactcc atcaggggtgg agagcggctg ctgga 225

<210> 319
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 319
 Tyr Gly Met Pro His Asn Asn Gln Val Gly Gly Gly Arg Leu Pro Ser
 1 5 10 15
 Pro Ile Leu Pro Pro Met Pro Glu Pro Val Gly Ser Arg Arg Gly Ser
 20 25 30
 Ser Val Gly Phe Leu Asp Ile Ser Met Leu Phe Gln Arg Leu His Arg
 35 40 45
 Ser Leu Met
 50

<210> 320
 <211> 153
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 320
 tacggaatgc ctcacaacaa ccaggtaggt ggagggcggc tcccctcgcc catcctcccc 60
 cccatgccag aaccctgtggg cagccggcgt ggctccagtg tgggctttct ggacataagc 120
 atgcttttcc agcgactcca caggagtctg atg 153

<210> 321
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 321

Met Val Ser Glu Glu Leu Ala Leu Ala Ser Pro Leu Ala Asn Leu Gly
 1 5 10 15

Leu

<210> 322

<211> 51

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 322

atggtaagtg aggaactggc gttagctagt ccgctggcaa acttgggtct c

51

<210> 323

<211> 48

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 323

Cys Asp Pro Ala Ala Pro Arg Ala Val Ser Leu Pro Gly Arg Gln Gly
 1 5 10 15

Ser Glu Gly Gly Glu Gly Arg Gly Leu Gly Ser Arg Pro Ala Val Leu
 20 25 30

Gly Arg His Ser Ser Gly Glu Gly Gly Gly Pro Trp Gly Glu Leu Pro
 35 40 45

<210> 324

<211> 144

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 324

tgtgaccag cgccccctcg cgctgtaagt ctcccgggac ggcagggcag tgagggaggg

60

gagggccggg gtctgggctc acgccttgca gtcctggggc gacacagctc cggggaaggg

120

ggaggtcctt ggggagagct gccc

144

<210> 325

<211> 74

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 325

Ala Arg Leu Arg Glu Leu Arg Gln Cys Gly Gly Gly Arg Gly Lys Arg
1 5 10 15

Gly Gln Gly Trp Gly Val Arg Asp Glu Thr Ile Thr Gly Arg Pro Ala
20 25 30

Val Leu Gly Ser Pro Phe Leu Ser Pro Ala Leu Ala Pro Pro Ser Arg
35 40 45

Leu Met Gly Asp Leu Trp Asp Gly Gln Ser Ala Gly Trp Ser Pro Gly
50 55 60

Ser Pro Ala Ser Pro Phe Cys Gly Gly Trp
65 70

<210> 326

<211> 222

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 326

gcgcggctgc gggagctcag gcagtgcggg ggcgggagg gaaagagggg acaggggtgg 60
ggggttcggg atgagaccat aactggccgg ccagcagttc tgggcagccc ctctctctct 120
cctgccttgg cgctccatc tagacttatg ggcgatctct gggatggcca gtcagcgggg 180
tggtctcctg ggtccccagc ctgcccattc tgtggggggg gg 222

<210> 327

<211> 61

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 327

Leu His Cys Leu Glu Lys Thr Thr Val Arg Arg Gln His Asp Cys Leu
1 5 10 15

Pro Leu Leu Ser Asp Ser Asn Ser Ile Cys Phe Cys Ala Tyr Leu Met
20 25 30

Leu Pro Ser Val Ile Ser Leu Ser Ala Leu Leu Glu Asn Met Leu Lys
 35 40 45

Asn Lys Gln Thr Lys Thr Pro Gln Tyr Leu Lys Leu Leu
 50 55 60

<210> 328
 <211> 183
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 328
 cttcactgcc tggaaaaaac cacggtaagg agacagcatg actgccttcc cttgctctct 60
 gacagtaatt ccatttgctt ttgtgcatac ttaatgcttc cgagtgtgat ttcactgtct 120
 gcattactgg aaaacatgct aaaaaacaaa caaaccaaaa cccacaata tttgaaatta 180
 ctt 183

<210> 329
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 329
 Arg Val Arg Gly Ala Pro Gly Arg Gly Glu Ser Leu Pro Pro Arg Gly
 1 5 10 15

Lys Lys Arg Ala His Gly Trp Glu Ala Lys Gly
 20 25

<210> 330
 <211> 81
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 330
 aggtccgtg gggctccagg cagaggtgag tccctccctc cccggggaaa gaagagggca 60
 catgggtggg aggcaaagg c 81

<210> 331
 <211> 87
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 331

Leu Cys Gly Thr Pro Gln Ala Ala Gly Lys Gly Gln Glu Val Arg Asp
 1 5 10 15

Ser Leu Ala Ile Cys Lys Val Gly Glu Gly Leu Leu Leu Phe Leu Leu
 20 25 30

Gly Ala Trp Arg Arg His Leu Thr Gln Glu Asp Arg Ile Thr Pro Thr
 35 40 45

Asn Leu Leu Leu Pro Leu Thr Leu Gly Lys Thr Gln Arg Gln Arg Gly
 50 55 60

Ser Arg Leu Cys Ser Phe Leu Tyr Lys Ile Arg Arg Met Ser Lys Cys
 65 70 75 80

Phe Gln Lys Ser Arg Asn Glu
 85

<210> 332

<211> 261

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 332

ctatgtggaa ctccccaggc tgcaggtaag gggcaagagg tacgggattc cttagctatt 60
 tgcaaggttg gggagggact actgctcttt ctctaggag cctggcgaag gcatctgact 120
 caagaagata gaattacccc aaccaacctc ctctgcctc tgacactagg gaagaccocag 180
 aggcaacgag ggtccaggtt atgcagtttc ctttataaaa taagaagaat gagtaaattgc 240
 ttccagaaaa gtagaaatga g 261

<210> 333

<211> 24

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 333

Tyr Asp Val Leu Val Leu Lys Gly Glu Trp Gly His Ala Asp Gln Gly
 1 5 10 15

Leu Leu Trp Pro Arg Lys Ser Arg
20

<210> 334
<211> 72
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 334
tacgacgtct tgggtgctcaa aggtgagtg ggcatgcag accaggggct actgtggccc 60
aggaagtcca gg 72

<210> 335
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 335
Arg Ser Ser Val Pro Thr Thr Ser Ser Glu Tyr Ser Thr Asp Val Pro
1 5 10 15

Met Ala Pro Ile Leu Gln Gln Thr
20

<210> 336
<211> 72
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 336
cggagctctg tgcccaccac cagcagtgag tattctactg atgttcccat ggccccaatc 60
ttacaacaaa ct 72

<210> 337
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 337
Pro Ser Ser Leu Pro Gly Pro Thr Gly Lys Tyr Gln Ser Met Val Phe

His Gly

Asn Pro

<210> 341

<211> 32
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 341
 Trp Ile Pro Val Pro Thr Ser Ser Ser Glu Tyr Ser Thr His Val Gln
 1 5 10 15

Met Pro Leu Ile Leu His Gln Val Glu Gln Glu Leu Ala Pro Pro Leu
 20 25 30

<210> 342
 <211> 96
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 342
 tggatccctg tgcccaccag cagcagtgag tattcaactc atgtccagat gccctgac 60
 ctacatcaag tgagcaaga gctggcccct cctctt 96

<210> 343
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 343
 Arg Tyr Trp Thr Pro Ala Thr Ser Ser Glu Tyr Ser Asn Leu
 1 5 10

<210> 344
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 344
 cgggtactgga cccctgccac cagcagtgag tattcaaacc tg 42

<210> 345
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 345

Pro Thr Thr Thr Thr Phe Leu Lys Val Arg Leu Ser Ser Pro Ala Leu
1 5 10 15

Gly Gln Leu Pro
20

<210> 346

<211> 60

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 346

ccgaccacta cgaccttcct gaaggtgagg ctttcttccc cagccctggg ccagcttccc

60

<210> 347

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 347

Gln Ala Gly Ala Glu Pro Ser Thr Val Arg Thr Gly Lys Lys Gly His
1 5 10 15

Leu

<210> 348

<211> 51

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 348

caggctgggg ccgagcctag cacagtgagg acgggaaaga agggacacct t

51

<210> 349

<211> 19

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 349

Lys Arg Pro Met Ala Ser Glu Val Ser Phe Ile Leu Ile Gln Trp Leu
1 5 10 15

Leu Lys Pro

<210> 350

<211> 57

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 350

aagagaccca tggcatctga ggtgagtttc atactgatac aatggttact aaaacct

57

<210> 351

<211> 46

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 351

Glu Phe Leu Thr Gln Glu Ser Lys Val Ser Leu Glu Ser Arg Asn Lys
1 5 10 15

Leu Ile Phe Gly Tyr Phe Thr Ser Phe Gln Asn Leu Ser Thr Ser Leu
20 25 30

Ser Phe Arg Asn Met Lys Met Asn Leu Met Lys Lys Trp Pro
35 40 45

<210> 352

<211> 138

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 352

gaattttttaa ctcaggaatc taaggtatca ttagaaagca gaaataagct tatatttggt 60

tacttttacgt catttcagaa tctctcaaca agtcttttctt ttagaaacat gaaaatgaat 120

ttaatgaaga agtggcct 138

<210> 353

<211> 25
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 353
 Leu Thr Pro Ala Leu Arg Thr Leu Val Ser Arg Gly Arg Glu Glu Pro
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Trp Arg Arg Gly Trp Val
 20 25

<210> 354
 <211> 75
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 354
 ctgacccctg ccctccgcac gttggtgagc cgaggaggagg aggagcctgg ggggagctgg 60
 aggaggggct gggtc 75

<210> 355
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 355
 Tyr Leu Glu Pro Leu Glu Asp Gly Val Arg Gly
 1 5 10

<210> 356
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 356
 tacctggaac ccttgaggga cggggtgagg ggc 33

<210> 357
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 357

Ala Gly Ser Pro Gly Glu Glu Gln Val Gln Phe Gln Gly Leu Gly Met
 1 5 10 15

Asp Thr Asp Pro Leu Ser Pro Glu Ala Asn Pro Thr Pro Pro Ile Trp
 20 25 30

Pro Gln Ala Pro Pro His Thr Pro Leu
 35 40

<210> 358

<211> 123

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 358

gcggggagcc ctggcgagga gcaggtacag ttccagggcc ttgggatgga cacagaccct 60

ctgtctcctg aggccaaccc gaccccgccc atctggcctc aggcacctcc ccacacaccc 120

ctg 123

<210> 359

<211> 58

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 359

Arg Ala Met Thr Lys Lys Tyr Glu Val Gly Met Gly Gln Ser Cys Val
 1 5 10 15

Gly Gly Ala Gly Val Gln Gly Gly Ser Lys Trp Cys Lys Pro Gln Arg
 20 25 30

Val Gly Gly Trp Glu Gly Gly Gln Val Gln Ala Ile Trp Leu Ser Leu
 35 40 45

Thr Glu Ala Ser Ser Val Pro Cys Leu Pro
 50 55

<210> 360

<211> 174

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 360

cgagccatga caaaaaaata cgaggtgggc atggggcaga gctgcgtggg tggggcaggg 60

gtccagggag ggtccaagtg gtgcaaacc caaaggggtg gaggggtggga agggggccaa 120

gtccaggcca tctggctgag cctcactgag gcctcctctg tgccctgcct gcca 174

<210> 361

<211> 29

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 361

His Lys Asp Phe Asn Ser Gln Leu Gly Arg Arg Ile Pro Gln Arg Ala
1 5 10 15Pro Pro Ile Leu Phe Phe Leu Lys Arg Gly Asn Phe Gln
20 25

<210> 362

<211> 87

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 362

cacaaggact tcaacagtca gcttggtagg aggatacccc agagagcacc tccaatcctg 60

ttcttttctaa aaagaggaaa cttccaa 87

<210> 363

<211> 28

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 363

Val Ser Pro Glu Glu Leu Glu Glu Val Gly Gly Ala Trp Gly Gly Gly
1 5 10 15Gly Gly Gly Glu Glu Ser Gly Gly Leu Glu Ala Gly
20 25

<210> 364
 <211> 84
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 364
 gtttccccgg aggagttgga ggaggttaggt ggggcctggg gaggtggagg aggtggggag 60
 gaatcgggtg ggctggaggc tgga 84

<210> 365
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 365
 Lys Asp Leu Arg Val Ser Asp Lys Val Arg Leu Phe Ser Met
 1 5 10

<210> 366
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 366
 aaagatctga ggggtgtcga caaggttaagg ttgttctcca tg 42

<210> 367
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 367
 Asp Gln Asn Asn Tyr Leu Gln Ser Gly Thr Lys Leu Ile Asn Lys Lys
 1 5 10 15

Asn Tyr Val Ile Tyr Val Ser Trp
 20

<210> 368
 <211> 72
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 368

gatcaaaata attatctaca gtcaggtaca aagttaatta ataaaaaaaa ctatgtcata

60

tatgtaagtt gg

72

<210> 369

<211> 99

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 369

Pro Ala Lys Arg His Lys Gln Leu Ser Met Pro Ala Pro Val Pro Leu
1 5 10 15Leu Asn Val Leu Ala Thr Arg Val Gln Arg Gly Trp Arg Trp His Gly
20 25 30Ser Ser Ala Gln Asn Pro Gly Arg Ser Ala Gly Val Gln Val Thr Gln
35 40 45Ala Ala Gly Leu Leu Leu Ala Leu Ser Lys Trp Trp Gly Leu Ser Pro
50 55 60Glu Ala Pro Leu Gly Ala Gly Val Arg Trp Ala Leu Pro Ala Thr Gln
65 70 75 80Asp Trp Pro Pro Pro Thr Gly Pro Pro Arg Trp Val Arg Ala Ser Gly
85 90 95

Pro Thr Ser

<210> 370

<211> 297

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 370

ccggccaaga ggcacaagca gctcagtatg ccagccccag tgcctctcct gaatgtcctg

60

gccacccggg tgcagagggg gtggagatgg catggcagct ctgcccagaa ccctggacgc

120

tcagcaggcg tgcaggtcac tcaggctgct ggccttctgc tggccttgag caagtgggtg

180

gggctgagcc cagaggcccc cttgggggca ggtgtgcgat gggctcttcc tgccactcag 240
gactggcccc ctcccacggg gcccccccg tgggtcaggg cttcagggcc cacctcc 297

<210> 371
<211> 51
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 371
Arg Asn Thr Leu Lys Glu Ser Ser Lys Leu Lys Ser Ser Phe Glu Tyr
1 5 10 15

Trp Phe Ala Gly Phe Phe Ser Ser Ser Ser Ser Phe Phe Phe Leu Ser
20 25 30

Arg Lys Phe Cys Phe Val Phe Cys Leu Cys Trp Val Glu Ser Leu Gly
35 40 45

Gly Val Ser
50

<210> 372
<211> 153
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 372
cgaaacactc ttaaagagtc aagtaagtta aaatcctcct ttgaatattg gtttgctggg 60
ttcttttctt cttcttcttc tttttttttt ttaagtagga agttttgttt tgtcttttgt 120
ttatggtggg ttgagagttt ggggggagtt tct 153

<210> 373
<211> 58
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 373
Ser Pro Asn Asp Ala His Arg Gly Glu Gly His Lys Lys Gly Leu Arg
1 5 10 15

Ser Arg Gln Asp Gly Gly Pro Gly Ser Gly Arg Gly Leu Asp Ser Gly

20

25

30

Gly His Pro Gly Glu Gly Arg Glu Thr Lys Pro Arg Val Leu Lys Gly
 35 40 45

Ala Gly Gly Cys Arg Leu Pro Phe Phe Leu
 50 55

<210> 374

<211> 174

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 374

agccccaacg atgctcacag aggtgagggg cacaagaagg ggctgcggtc ccggcaagac 60

gggtgggtcccg gctcagggag gggcctggac tctgggggac acccggggga gggaagagag 120

accaaaccac gtgttctgaa aggggctggg ggctgtagac tccctttctt tctg 174

<210> 375

<211> 49

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 375

Leu Cys Ala Ile Ser Val Asp Arg Cys Ala Ala Leu Pro Ala Arg Ala
 1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Arg Pro Ala Arg Arg Pro His Arg Gly Leu Cys Ala
 20 25 30

Val Arg Arg Pro Leu Gly Ala Pro Arg Arg Phe Val Ala Val Ala Val
 35 40 45

Pro

<210> 376

<211> 147

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 376

ctgtgcgcca tcagcgtgga caggtgcgcc gccctccccg cccgcgcccc ggcgcccccg 60
 cgccccgccc gccgcctca ccgcggcctg tgcgctgtcc ggcgccccct cggcgctccc 120
 cgcaggttcg tggcctggc cgtgccg 147

<210> 377
 <211> 43
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 377
 Lys Ile Val Gln Gln Lys Asn Arg Arg His Arg Arg Leu Gly Arg Arg
 1 5 10 15

Ala Gly Arg Cys Gly Ser Leu Ala Ala Gly Arg Pro Arg Pro Gly Ala
 20 25 30

Glu Asp Arg Arg Leu Arg Glu Tyr Asp Phe Ala
 35 40

<210> 378
 <211> 129
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 378
 aagatcgtgc agcagaagaa caggcgccac cggcggctgg ggcggggggc gggcaggtgc 60
 ggctccctgg cggcggggag gccccggccc ggagctgagg accgcaggct ccgcgagtac 120
 gacttcgcc 129

<210> 379
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 379
 Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Gln Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile
 1 5 10 15

Thr

<210> 380
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 380
agttcctgca tgggcggcat gaaccagagg cccatcctca ccatcatcac a

51

<210> 381
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 381
Ser Ser Cys Met Gly Gly Met Asn Trp Arg Pro Ile Leu Thr Ile Ile
1 5 10 15

Thr

<210> 382
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 382
agttcctgca tgggcggcat gaactggagg cccatcctca ccatcatcac a

51

<210> 383
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 383
Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Cys Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 384
<211> 51

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 384
ctgggacgga acagctttga ggtgtgtgtt tgtgcctgtc ctgggagaga c

51

<210> 385
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 385
Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val His Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 386
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 386
ctgggacgga acagctttga ggtgcatgtt tgtgcctgtc ctgggagaga c

51

<210> 387
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 387
Leu Gly Arg Asn Ser Phe Glu Val Leu Val Cys Ala Cys Pro Gly Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 388
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 388
 ctgggacgga acagctttga ggtgcttggt tgtgcctgtc ctgggagaga c

51

<210> 389
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 389
 Gln His Met Thr Glu Val Val Arg His Cys Pro His His Glu Arg Cys
 1 5 10 15

Ser

<210> 390
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 390
 cagcacatga cggaggttgt gaggcactgc cccaccatg agcgctgctc a

51

<210> 391
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 391
 Gly Leu Ala Pro Pro Gln His Leu Thr Arg Val Glu Gly Asn Leu Arg
 1 5 10 15

Val

<210> 392
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 392
 ggtctggccc ctctcagca tcttaccgga gtggaaggaa atttgctgt g

51

<210> 393
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 393
 Thr Arg Val Arg Ala Met Ala Ile Cys Lys Gln Ser Gln His Met Thr
 1 5 10 15

Glu

<210> 394
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 394
 acccgctcc gcgccatggc catctgcaag cagtcacagc acatgacgga g

51

<210> 395
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 395
 Phe Arg His Ser Val Val Val Pro Cys Glu Pro Pro Glu Val Gly Ser
 1 5 10 15

Asp

<210> 396
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 396
tttcgacata gtgtggtggt gccctgtgag ccgcctgagg ttggctctga c

51

<210> 397
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 397
His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Tyr Pro His His Glu Arg Cys Ser
1 5 10 15

Asp

<210> 398
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 398
cacatgacgg aggttgtag gcgctacccc caccatgagc gctgctcaga tagcgat

57

<210> 399
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 399
His Met Thr Glu Val Val Arg Arg Phe Pro His His Glu Arg Cys Ser
1 5 10 15

Asp

<210> 400
<211> 57
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 400

cacatgacgg aggttgtgag gcgcttcccc caccatgagc gctgctcaga tagcgat

57

<210> 401

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 401

His	Tyr	Asn	Tyr	Met	Cys	Asn	Ser	Phe	Cys	Met	Gly	Gly	Met	Asn	Arg
1				5					10					15	

Arg

<210> 402

<211> 51

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 402

cactacaact acatgtgtaa cagtttctgc atgggcggca tgaaccggag g

51

<210> 403

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 403

Met	Cys	Asn	Ser	Ser	Cys	Met	Gly	Asp	Met	Asn	Arg	Arg	Pro	Ile	Leu
1				5					10					15	

Thr

<210> 404

<211> 51

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 404

atgtgtaaca gttcctgcat gggcgacatg aaccggaggc ccacccctcac c

51

<210> 405
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 405
 Glu Asp Ser Ser Gly Asn Leu Leu Arg Arg Asn Ser Phe Glu Val Arg
 1 5 10 15

Val

<210> 406
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Oligonucleotit tổng hợp"

<400> 406
 gaagactcca gtggtaatct actgagacgg aacagctttg aggtgcgtgt t

51

<210> 407
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 407
 Cys Thr Glu Leu Lys Leu Ser Asp Tyr
 1 5

<210> 408
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 408
 Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
 1 5

<210> 409
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 409
Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys
1 5

<210> 410
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 410
Leu Tyr Ser Ala Cys Phe Trp Trp Leu
1 5

<210> 411
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 411
Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu
1 5

<210> 412
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 412
Glu Leu Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ile
1 5

<210> 413
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /luu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 413
Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu
1 5

<210> 414
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 414
Ile Val Thr Asp Phe Ser Val Ile Lys
1 5

<210> 415
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 415
Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu
1 5

<210> 416
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 416
Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val
1 5

<210> 417
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 417
Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys
1 5

<210> 418
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 418

Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val

1 5

<210> 419

<211> 21

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 419

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

20

<210> 420

<211> 77

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 420

Met Gln Ile Phe Val Lys Thr Leu Thr Gly Lys Thr Ile Thr Leu Glu

1 5 10 15

Val Glu Pro Ser Asp Thr Ile Glu Asn Val Lys Ala Lys Ile Gln Asp

20 25 30

Lys Glu Gly Ile Pro Pro Asp Gln Gln Arg Leu Ile Phe Ala Gly Lys

35 40 45

Gln Leu Glu Asp Gly Arg Thr Leu Ser Asp Tyr Asn Ile Gln Lys Glu

50 55 60

Ser Thr Leu His Leu Val Leu Arg Leu Arg Gly Val Arg

65 70 75

<210> 421

<211> 28

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 421

Met	Gly	Gln	Lys	Glu	Gln	Ile	His	Thr	Leu	Gln	Lys	Asn	Ser	Glu	Arg
1				5					10					15	

Met	Ser	Lys	Gln	Leu	Thr	Arg	Ser	Ser	Gln	Ala	Val
			20				25				