202417626

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202417626 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：112134944 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 13 日

(51)Int. Cl.： *C12N15/113 (2010.01)* *C12N5/0783 (2010.01)*
C12N15/62 (2006.01) *C07K14/705 (2006.01)*
A61K35/17 (2015.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2022/09/13 美國 63/375,519
2023/03/13 美國 63/489,840
2023/04/13 美國 63/495,867
2023/07/28 美國 63/516,484

(71)申請人：美商亞森諾生物科學公司 (美國) ARSENAL BIOSCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：加格儂 約翰 GAGNON, JOHN (US)；里特曼 亞當 LITTERMAN, ADAM (US)；加斯邦 艾米 喬 CASBON, AMY-JO (US)；辛 布雷諾 SINGH, BRENAL (US)；哈爾 傑森 HALL, JASON (US)；貝茲曼 娜塔莉 BEZMAN, NATALIE (US)；庫柏 艾倫 COOPER, AARON (US)；葛雷 拉普 里維 GRAY-RUPP, LEVI (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；姚金梅

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：118 項 圖式數：30 共 387 頁

(54)名稱

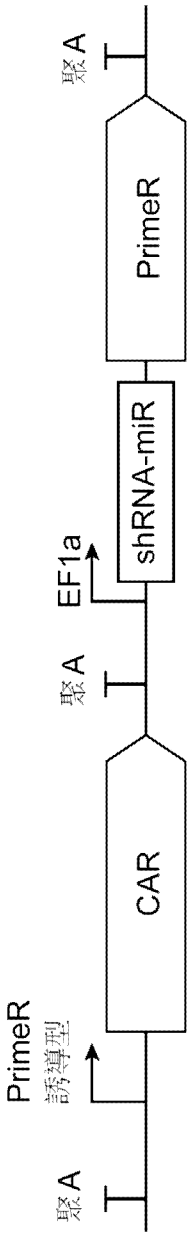
具有共表現的ＴＧＦＢＲ ＳＨＲＮＡ之免疫細胞

(57)摘要

本文提供減少 TGFBR1 及/或 TGFBR2 之表現之重組核酸及包含該等重組核酸之細胞。亦提供製造及使用該等細胞之方法。

Provided herein are recombinant nucleic acids that reduce expression of TGFBR1 and/or TGFBR2 and cells comprising such recombinant nucleic acids. Also provided are methods of making and using such cells.

指定代表圖：



【圖 1A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】具有共表現的 TGFBR SHRNA 之免疫細胞

【英文發明名稱】IMMUNE CELLS HAVING CO-EXPRESSED TGFBR SHRNAS

【中文】

本文提供減少 TGFBR1 及/或 TGFBR2 之表現之重組核酸及包含該等重組核酸之細胞。亦提供製造及使用該等細胞之方法。

【英文】

Provided herein are recombinant nucleic acids that reduce expression of TGFBR1 and/or TGFBR2 and cells comprising such recombinant nucleic acids. Also provided are methods of making and using such cells.

【指定代表圖】圖 1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】具有共表現的 TGFBR SHRNA 之免疫細胞

【英文發明名稱】IMMUNE CELLS HAVING CO-EXPRESSED TGFBR SHRNAS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 癌症係特徵在於不可控細胞生長之疾病。已嘗試許多治療癌症之方法，包括藥物及輻射療法。最新的癌症治療尋求使用身體之自身免疫細胞來攻擊癌細胞。一種有希望的方法使用取自患者且經遺傳改造以產生嵌合抗原受體或 CAR 之 T 細胞，該等嵌合抗原受體或 CAR 係給予 T 細胞靶向特定蛋白質之新能力之受體蛋白。受體係嵌合的，此乃因其將抗原結合功能及 T 細胞活化功能組合至單一受體中。

【0002】 使用 CAR-T 細胞之免疫療法係有希望的，此乃因經修飾之 T 細胞具有識別癌細胞以更有效地靶向並破壞該等癌細胞之潛能。在用 CAR 改造 T 細胞後，將所得 CAR-T 細胞引入患者中來攻擊腫瘤細胞。一旦將 CAR-T 細胞輸注至患者中，其便立即與其在細胞上之靶向抗原接觸。CAR-T 細胞結合至抗原且變得活化。在抗原接合後，CAR T 細胞可以指數方式增殖，起始抗腫瘤細胞介素產生，且靶向腫瘤細胞殺傷。

【0003】 然而，基於 CAR T 細胞之免疫療法仍存在一些限制。具體而言，CAR-T 細胞可能缺乏外周存活，可能具有降低的擴增及效應功能，易受阻抑及耗竭，且可能不會產生記憶 T 細胞持久性。因此，需要靶向 T 細胞固有路徑之額外療法來解決 CAR-T 療法之該等障礙。

【發明內容】

【0004】 在一個態樣中，本文提供一或多種重組核酸，其包含長度為至少 15

個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與編碼人類 TGF-β 受體 2 (TGFBR2)之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列。

【0005】 在一個態樣中，本文提供一或多種重組核酸，其包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與編碼人類 TGF-β 受體 1 (TGFBR1)之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【0006】 在一個態樣中，本文提供一或多種重組核酸，其包含：長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列，該第一核酸序列與編碼人類 TGF-β 受體 2 (TGFBR2)之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列；及長度為至少 15 個核苷酸之第二核酸序列，該第二核酸序列與編碼人類 TGF-β 受體 2 (TGFBR2)之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列。

【0007】 在一個態樣中，本文提供一或多種重組核酸，其包含：長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列，該第一核酸序列與編碼人類 TGF-β 受體 2 (TGFBR2)之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列；及長度為至少 15 個核苷酸之第二核酸序列，該第二核酸序列與編碼人類 TGF-β 受體 1 (TGFBR1)之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【0008】 在一些實施例中，核酸序列之長度係至少 16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個或 22 個核苷酸。

【0009】 在一些實施例中，核酸係短髮夾 RNA (shRNA)、小干擾 RNA (siRNA)、雙股 RNA (dsRNA)或反義寡核苷酸。

【0010】 在一些實施例中，核酸係 shRNA。

【0011】 在一些實施例中，核酸或第一核酸包含選自由 SEQ ID NO: 6-84 中所述之序列組成之群之序列。

【0012】 在一些實施例中，第一及第二核酸各自包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列。

【0013】　在一些實施例中，核酸或第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列。

【0014】　在一些實施例中，核酸或第一核酸包含 SEQ ID NO: 51 或 53 中所述之序列。

【0015】　在一些實施例中，核酸、第一核酸或第二核酸包含 SEQ ID NO: 81 及 51 或 53 中所述之序列。

【0016】　在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 128、129、130、139、140 或 141 中所述之序列。

【0017】　在一些實施例中，與不包含各別核酸之對照細胞相比，核酸、第一核酸或第二核酸使細胞中 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0018】　在一些實施例中，核酸或第二核酸包含選自由 SEQ ID NO: 6-35 中所述之序列組成之群之序列。

【0019】　在一些實施例中，核酸或第二核酸包含 SEQ ID NO: 16 或 28 中所述之序列。

【0020】　在一些實施例中，與不包含各別核酸之對照細胞相比，核酸或第二核酸使細胞中 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0021】　在一些實施例中，第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列，且第二核酸包含 SEQ ID NO: 16 或 28 中所述之序列。

【0022】　在一些實施例中，第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列，且第二核酸包含 SEQ ID NO: 51 中所述之序列。

【0023】　在一些實施例中，與不包含各別核酸之對照細胞相比，第一及第二核酸使細胞中 TGFBR1 及 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、

30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0024】 在一些實施例中，第一核酸包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列，且第二核酸包含選自由 SEQ ID NO: 6-84 中所述之序列組成之群之序列。

【0025】 在一些實施例中，第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列，且第二核酸包含 SEQ ID NO: 28、16、51 或 53 中所述之序列。

【0026】 在一些實施例中，各自與不包含各別核酸之對照細胞相比，核酸、第一核酸及/或第二核酸使細胞中 TFGBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%，且第二核酸使細胞中 TGFBR1 及/或 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0027】 在一些實施例中，一或多種核酸進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第三核酸序列，其中至少第三核酸序列包含與編碼人類 Fas 細胞表面死亡受體(FAS)之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補之核酸序列，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之序列。

【0028】 在一些實施例中，第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 85-99 中所述之序列組成之群之序列。

【0029】 在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之序列。

【0030】 在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 130、139、129 或 141 中所述之序列。

【0031】 在一些實施例中，一或多種核酸進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第三核酸序列，其中第三核酸序列包含以下中之一或多者：(1)與編碼人

類 Fas 細胞表面死亡受體(FAS)之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補之核酸序列，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之序列，(2)與編碼人類 2 型蛋白酪胺酸磷酸酶非受體(PTPN2)之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補之核酸序列，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之序列；或(3)與編碼人類胸腺細胞選擇相關之高遷移率族盒(TOX)之 mRNA 之核苷酸 1294 至 2141 互補之核酸序列，該人類 TOX 包含 SEQ ID NO: 5 中所述之序列。

【0032】 在一些實施例中，第三核酸包含與編碼人類 FAS 之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補之核酸序列，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之序列。

【0033】 在一些實施例中，第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 85-99 中所述之序列組成之群之序列。

【0034】 在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之序列。

【0035】 在一些實施例中，第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列，第二核酸包含 SEQ ID NO: 51 中所述之序列，且第三核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之序列。

【0036】 在一些實施例中，一或多種重組核酸包含 SEQ ID NO: 129、130、139 或 141 中所述之序列。

【0037】 在一些實施例中，第三核酸包含與編碼人類 2 型蛋白酪胺酸磷酸酶非受體(PTPN2)之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補之核酸序列，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之序列。

【0038】 在一些實施例中，第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 100-112 中所述之序列組成之群之序列。

【0039】 在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 110 中所述之序列。

【0040】 在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 129 中所述之序列。

【0041】　在一些實施例中，第三核酸包含與編碼人類胸腺細胞選擇相關之高遷移率族盒(TOX)之 mRNA 之核苷酸 1294 至 2141 互補之核酸序列，該人類 TOX 包含 SEQ ID NO: 5 中所述之序列。

【0042】　在一些實施例中，第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 113-126 中所述之序列組成之群之序列。

【0043】　在一些實施例中，進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第三及第四核酸序列，其中第三核酸序列包含與編碼人類 Fas 細胞表面死亡受體(FAS)之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補之核酸序列，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之序列，且第四核酸序列包含與編碼人類 2 型蛋白酪胺酸磷酸酶非受體(PTPN2)之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補之核酸序列，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之序列。

【0044】　在一些實施例中，第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 85-99 中所述之序列組成之群之序列。

【0045】　在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之序列。

【0046】　在一些實施例中，第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 100-112 中所述之序列組成之群之序列。

【0047】　在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 110 中所述之序列。

【0048】　在一些實施例中，與不包含核酸之對照細胞相比，第三核酸使細胞中 FAS 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%，及/或使細胞中 PTPN2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0049】　在一些實施例中，重組核酸進一步包含以下中之至少一者：編碼引發受體之核苷酸序列，該引發受體包含特異性結合至第一抗原之第一細胞外抗

原結合結構域；及編碼嵌合抗原受體(CAR)之核苷酸序列，該嵌合抗原受體包含特異性結合至第二抗原之第二細胞外抗原結合結構域，其中第一抗原及第二抗原係不同的。

【0050】 在一些實施例中，重組核酸在 5’至 3’方向上包含：CAR；本文所揭示之一或多種重組核酸；及引發受體。

【0051】 在一些實施例中，核酸在 5’至 3’方向上包含：引發受體；本文所揭示之一或多種重組核酸；及 CAR。

【0052】 在一些實施例中，重組核酸進一步包含與宿主細胞染色體中之插入位點互補之 5’同源定向修復臂及/或 3’同源定向修復臂。

【0053】 在一些實施例中，重組核酸包含 5’同源定向修復臂及 3’同源定向修復臂。

【0054】 在一些實施例中，一或多種核酸中之每一者係在複數種不同核酸分子上編碼。

【0055】 在一些實施例中，一或多種核酸中之每一者係在相同核酸分子上編碼。

【0056】 在一些實施例中，將一或多種重組核酸納入一或多個表現盒或表現載體中。

【0057】 在一些實施例中，表現盒或表現載體進一步包含一或多種重組核酸上游之組成型啟動子。

【0058】 在一些實施例中，表現盒包含 SEQ ID NO: 133-137 中之任一者中所述之序列。

【0059】 在一些實施例中，表現載體係非病毒載體。

【0060】 在一個態樣中，本文提供表現載體，其包含本文所揭示之重組核酸。

【0061】 在一些實施例中，表現載體係非病毒載體。

【0062】　在一些實施例中，重組核酸之 5’端及 3’端包含一或多條核苷酸序列，其與側接細胞基因體中之插入位點之基因體序列同源。

【0063】　在一些實施例中，插入位點位於 T 細胞受體 α 恆定(TRAC)基因座或基因體安全港(GSH)基因座處。

【0064】　在一些實施例中，GSH 基因座係 GS94 基因座。

【0065】　在一個態樣中，本文提供免疫細胞，其包含長度為至少 15 個核苷酸之一或多種重組核酸，該一或多種重組核酸與編碼人類 TGFBR1 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【0066】　在一個態樣中，本文提供免疫細胞，其包含長度為至少 15 個核苷酸之一或多種重組核酸，該一或多種重組核酸與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列。

【0067】　在一個態樣中，本文提供免疫細胞，其包含含有以下之一或多種重組核酸：長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列，其與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列；及長度為至少 15 個核苷酸之第二核酸序列，其中第二核酸序列與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列；或與編碼人類 TGFBR1 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【0068】　在一些實施例中，第二核酸序列與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列。

【0069】　在一些實施例中，第二核酸序列與編碼人類 TGFBR1 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【0070】　在一個態樣中，本文提供免疫細胞，其包含含有以下之一或多種重組核酸：長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列，其與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列；及長度為至少

15 個核苷酸之第二核酸序列，其與編碼人類 TGFBR1 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【0071】 在一個態樣中，本文提供免疫細胞，其包含含有以下之一或多種重組核酸：長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列及第二核酸序列，其與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列。

【0072】 在一些實施例中，該細胞進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第三核酸序列，其中第三核酸序列(1)與編碼人類 FAS 之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之序列；(2)與編碼人類 PTPN2 之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之序列；或(3)與編碼人類胸腺細胞選擇相關之高遷移率族盒(TOX)之 mRNA 之核苷酸 1294 至 2141 互補，該人類 TOX 包含 SEQ ID NO: 5 中所述之序列。

【0073】 在一些實施例中，該細胞進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第四核酸序列，其中第四核酸序列(1)與編碼人類 FAS 之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之序列；(2)與編碼人類 PTPN2 之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之序列；或(3)與編碼人類胸腺細胞選擇相關之高遷移率族盒(TOX)之 mRNA 之核苷酸 1294 至 2141 互補，該人類 TOX 包含 SEQ ID NO: 5 中所述之序列。

【0074】 在一些實施例中，第一、第二、第三及第四核酸係 shRNA、siRNA、dsRNA 或反義寡核苷酸。

【0075】 在一些實施例中，第一、第二、第三及第四核酸係 shRNA。

【0076】 在一些實施例中，第一核酸包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列。

【0077】 在一些實施例中，第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列。

【0078】 在一些實施例中，第二核酸包含選自由 SEQ ID NO: 6-35 中所述之序列組成之群之序列。

【0079】 在一些實施例中，第二核酸包含 SEQ ID NO: 16 或 28 中所述之序列。

【0080】 在一些實施例中，第一核酸包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列；且第二核酸序列包含選自由 SEQ ID NO: 6-35 中所述之序列組成之群之序列。

【0081】 在一些實施例中，第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列；且第二核酸包含 SEQ ID NO: 16 或 28 中所述之序列。

【0082】 在一些實施例中，第二核酸包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列。

【0083】 在一些實施例中，第二核酸包含 SEQ ID NO: 51 或 53 中所述之序列。

【0084】 在一些實施例中，第一核酸及第二核酸包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列。

【0085】 在一些實施例中，第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列；且第二核酸包含 SEQ ID NO: 51 或 53 中所述之序列。

【0086】 在一些實施例中，一或多種重組核酸包含 SEQ ID NO: 128、129、130、139、140 或 141 中所述之序列。

【0087】 在一些實施例中，與不包含第一核酸之對照細胞相比，第一核酸使細胞中 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0088】 在一些實施例中，與不包含第一核酸之對照細胞相比，細胞中

TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0089】 在一些實施例中，與不包含第二核酸之對照細胞相比，第二核酸使細胞中 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0090】 在一些實施例中，與不包含第二核酸之對照細胞相比，細胞中 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0091】 在一些實施例中，各自與不包含各別核酸之對照細胞相比，第一核酸使細胞中 TFGBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%，且第二核酸使細胞中 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0092】 在一些實施例中，與不包含第二核酸之對照細胞相比，第二核酸使細胞中 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0093】 在一些實施例中，與不包含第二核酸之對照細胞相比，細胞中 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0094】 在一些實施例中，各自與不包含各別核酸之對照細胞相比，第一核酸使細胞中 TFGBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%，且第二核酸使細胞中 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0095】　在一些實施例中，第三核酸序列與編碼人類 FAS 之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之序列。

【0096】　在一些實施例中，第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 85-99 中所述之序列組成之群之序列。

【0097】　在一些實施例中，第三核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之序列。

【0098】　在一些實施例中，與不包含第三核酸之對照細胞相比，第三核酸使免疫細胞中 FAS 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0099】　在一些實施例中，第四核酸序列與編碼人類 PTPN2 之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之序列。

【0100】　在一些實施例中，第四核酸包含選自由 SEQ ID NO: 100-112 中所述之序列組成之群之序列。

【0101】　在一些實施例中，第四核酸包含 SEQ ID NO: 110 中所述之序列。

【0102】　在一些實施例中，一或多種重組核酸包含 SEQ ID NO: 129 中所述之序列。

【0103】　在一些實施例中，與不包含第一核酸之對照細胞相比，第四核酸使免疫細胞中 PTPN2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0104】　在一些實施例中，第四核酸序列與編碼人類胸腺細胞選擇相關之高遷移率族盒(TOX)之 mRNA 之核苷酸 1294 至 2141 互補，該人類 TOX 包含 SEQ ID NO: 5 中所述之序列。

【0105】　在一些實施例中，第四核酸包含選自由 SEQ ID NO: 113-126 中所述之序列組成之群之序列。

【0106】　在一些實施例中，TGFBR1、TGFBR2、FAS 及/或 PTPN2 及/或

TOX 之表現係藉由核酸分析或蛋白質分析確定。

【0107】 在一些實施例中，核酸分析包含以下中之至少一者：聚合酶鏈反應(PCR)、定量 PCR (qPCR)、RT-qPCR、微陣列、基因陣列或 RNAseq。

【0108】 在一些實施例中，蛋白質分析包含以下中之至少一者：免疫印漬術、螢光活化細胞分選、流式細胞術、磁活化細胞分選或基於親和力之細胞分離。

【0109】 在一些實施例中，該細胞進一步包含引發受體，其包含特異性結合至第一抗原之第一細胞外抗原結合結構域；及嵌合抗原受體(CAR)，其包含特異性結合至第二抗原之第二細胞外抗原結合結構域。

【0110】 在一些實施例中，免疫細胞係原代人類免疫細胞。

【0111】 在一些實施例中，原代免疫細胞係自然殺手(NK)細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、T 細胞、γδ T 細胞、CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、原代 T 細胞、T 細胞祖細胞或誘導性富潛能幹細胞(iPSC)。

【0112】 在一些實施例中，原代免疫細胞係原代 T 細胞。

【0113】 在一些實施例中，原代免疫細胞係原代人類 T 細胞。

【0114】 在一些實施例中，免疫細胞係無病毒的。

【0115】 在一些實施例中，免疫細胞係自體免疫細胞。

【0116】 在一些實施例中，免疫細胞係同種異體免疫細胞。

【0117】 在一個態樣中，本文提供原代免疫細胞，其包含插入原代免疫細胞基因體之靶區域中之至少一種重組核酸，該至少一種重組核酸包含含有選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列的第一核酸；及含有選自由 SEQ ID NO: 6-84 中所述之序列組成之群之序列的第二核酸，且其中原代免疫細胞不包含將重組核酸引入原代免疫細胞中之病毒載體。

【0118】 在一個態樣中，本文提供原代免疫細胞，其包含插入原代免疫細胞基因體之靶區域中之至少一種重組核酸，該至少一種重組核酸包含含有選自由

SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列的第一核酸；及含有選自由 SEQ ID NO: 6-84 中所述之序列組成之群之序列的第二核酸，且其中原代免疫細胞不包含將重組核酸引入原代免疫細胞中之病毒載體。

【0119】 在一個態樣中，本文提供活的無病毒原代細胞，其包含核糖核蛋白複合物(RNP)-重組核酸複合物，其中 RNP 包含核酸酶結構域及指導 RNA，其中重組核酸包含含有選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列的第一核酸；及含有選自由 SEQ ID NO: 6-84 中所述之序列組成之群之序列的第二核酸，且其中重組核酸之 5’端及 3’端包含與側接原代細胞基因體中之插入位點之基因體序列同源的核苷酸序列。

【0120】 在一個態樣中，本文提供活的無病毒原代細胞，其包含核糖核蛋白複合物(RNP)-重組核酸複合物，其中 RNP 包含核酸酶結構域及指導 RNA，其中重組核酸包含含有選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列的第一核酸；及含有選自由 SEQ ID NO: 6-84 中所述之序列組成之群之序列的第二核酸，且其中重組核酸之 5’端及 3’端包含與側接原代細胞基因體中之插入位點之基因體序列同源的核苷酸序列。

【0121】 在一些實施例中，該細胞進一步包含引發受體，其包含特異性結合至第一抗原之第一細胞外抗原結合結構域；及嵌合抗原受體(CAR)，其包含特異性結合至第二抗原之第二細胞外抗原結合結構域，其中第一抗原及第二抗原係不同的。

【0122】 在一個態樣中，本文提供細胞群體，其包含複數個本文所揭示之免疫細胞。

【0123】 在一個態樣中，本文提供醫藥組合物，其包含本文所揭示之免疫細胞或本文所揭示之細胞群體及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0124】 在一個態樣中，本文提供醫藥組合物，其包含本文所揭示之一或多

種重組核酸或本文所揭示之載體及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0125】 在一個態樣中，本文提供編輯免疫細胞之方法，其包括：提供核糖核蛋白(RNP)-重組核酸複合物，其中 RNP 包含核酸酶結構域及指導 RNA，其中重組核酸包含本文所揭示之重組核酸，且其中重組核酸之 5'端及 3'端包含與側接免疫細胞基因體中之插入位點之基因體序列同源的核苷酸序列；將 RNP-重組核酸複合物以非病毒方式引入免疫細胞中，其中指導 RNA 與原代免疫細胞基因體之靶區域特異性雜交，且其中核酸酶結構域使靶區域裂解以在免疫細胞之基因體中產生插入位點；及經由將本文所揭示之重組核酸插入免疫細胞基因體中之插入位點中來編輯免疫細胞。

【0126】 在一些實施例中，以非病毒方式引入包括電穿孔。

【0127】 在一些實施例中，核酸酶結構域包含 CRISPR 相關之核酸內切酶(Cas)，視情況地 Cas9 核酸酶。

【0128】 在一些實施例中，細胞基因體之靶區域係 T 細胞受體 α 恆定(TRAC)基因座或基因體安全港(GSH)基因座。

【0129】 在一些實施例中，重組核酸係雙股重組核酸或單股重組核酸。

【0130】 在一些實施例中，重組核酸係線性重組核酸或環狀重組核酸，視情況地其中環狀重組核酸係質體。

【0131】 在一些實施例中，免疫細胞係原代人類免疫細胞。

【0132】 在一些實施例中，免疫細胞係自體免疫細胞。

【0133】 在一些實施例中，免疫細胞係同種異體免疫細胞。

【0134】 在一些實施例中，免疫細胞係自然殺手(NK)細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、T 細胞、γδ T 細胞、CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、原代 T 細胞、T 細胞祖細胞或誘導性富潛能幹細胞(iPSC)。

【0135】 在一些實施例中，免疫細胞係原代 T 細胞。

【0136】　在一些實施例中，免疫細胞係原代人類 T 細胞。

【0137】　在一些實施例中，免疫細胞係無病毒的或不包含病毒載體。

【0138】　在一些實施例中，進一步包括自患者獲得免疫細胞及活體外引入重組核酸。

【0139】　在一個態樣中，本文提供治療個體疾病之方法，其包括向個體投與本文所揭示之免疫細胞或本文所揭示之醫藥組合物。

【0140】　在一些實施例中，疾病係癌症。

【0141】　在一些實施例中，癌症係實體癌症或液體癌症。

【0142】　在一些實施例中，癌症係卵巢癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、子宮癌、間皮瘤、子宮頸癌、胰臟癌、腎癌、肺癌、前列腺癌、膀胱癌、乳癌、腦癌、白血病或淋巴瘤。

【0143】　在一些實施例中，投與細胞會增強免疫反應。

【0144】　在一些實施例中，增強的免疫反應係適應性免疫反應。

【0145】　在一些實施例中，增強的免疫反應係先天性免疫反應。

【0146】　在一個態樣中，本文提供增強個體之免疫反應之方法，其包括向個體投與本文所揭示之免疫細胞或本文所揭示之醫藥組合物。

【0147】　在一些實施例中，增強的免疫反應係適應性免疫反應。

【0148】　在一些實施例中，增強的免疫反應係先天性免疫反應。

【0149】　在一些實施例中，與不包含各別核酸之對照細胞相比，免疫細胞中 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0150】　在一些實施例中，與不包含各別核酸之對照細胞相比，免疫細胞中 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0151】 在一些實施例中，與不包含各別核酸之對照細胞相比，免疫細胞中FAS之表現減少至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或99%。

【0152】 在一些實施例中，與不包含各別核酸之對照細胞相比，免疫細胞中PTPN2之表現減少至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或99%。

【0153】 在一些實施例中，與不包含各別核酸之對照細胞相比，免疫細胞中TOX之表現減少至少10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或99%。

【0154】 在一些實施例中，免疫細胞中TGFBR1、TGFBR2、FAS、PTPN2及/或TOX之表現係藉由核酸分析或蛋白質分析確定。

【0155】 在一些實施例中，核酸分析包含以下中之至少一者：聚合酶鏈反應(PCR)、定量PCR (qPCR)、RT-qPCR、微陣列、基因陣列或RNAseq。

【0156】 在一些實施例中，蛋白質分析包含以下中之至少一者：免疫印漬術、螢光活化細胞分選、流式細胞術、磁活化細胞分選或基於親和力之細胞分離。

【0157】 在一些實施例中，進一步包括與免疫細胞同時或在免疫細胞之後向個體投與免疫療法。

【圖式簡單說明】

【0158】 參考以下描述及附圖，本發明之該等及其他特徵、態樣及優點將變得更好理解，在該等附圖中：

圖 1A 顯示編碼邏輯閘(引發受體(primeR)及 CAR)及 shRNA 模組之例示性插入盒。**圖 1B** 顯示與所指示 shRNA 模組一起培育之 T 細胞中 TGFBR2 及 FAS 之敲低。**圖 1C** 顯示與所指示 shRNA 模組及 0 ng/ml 或 10 ng/ml TGF-β1 一起培育之 T 細胞中 TGFBR2 及 FAS 之敲低。**圖 1D** 顯示在短 RSA (第 2 次刺激)後，與所

指示 shRNA 模組及 0 ng/ml 或 10 ng/ml TGF-β1 一起培育之 T 細胞中 TGFBR2 及 FAS 之敲低。**圖 1E** 顯示用所指示 shRNA 敲低後之相對 TFGBR2 表現。**圖 1F** 顯示在單獨培養基中或在 TGF-b 存在下，用單一 TGFBR2 shRNA 刺激之 T 細胞中之累積 T 細胞擴增、腫瘤細胞擴增及 IFNg 產生。**圖 1G** 顯示在用所指示 shRNA 敲低或進行 FAS-PTPN2-TGFBR2 基因剔除後，T 細胞中之 TFGBR2 表現及 pSMAD 磷酸化。

圖 2A 顯示，在短期 RSA 中在腫瘤加 TGF-β1 暴露後，所指示 shRNA 賦予對 TGF-β介導之 CD103 誘導之部分抗性。**圖 2B** 顯示，在 RPMI-8226 靶細胞中在腫瘤加 TGF-β1 暴露後，所指示 shRNA 賦予對 TGF-β介導之 CD103 誘導之部分抗性。

圖 3 顯示，所指示四重 shRNA 模組對 TGFBR2 之敲低拯救邏輯閘 T 細胞對腫瘤細胞殺傷之 TGF-β介導之阻抑。

圖 4 顯示在用所指示 shRNA 處理細胞後，在短 RSA (2 次刺激)後，在 ICT 上誘導 CD103 之關聯。

圖 5A 顯示在 RSA 期間，所選 TGFBR 四聯體部分地損害 CD103 誘導。**圖 5B** 顯示在 RSA 期間，所選 TGFBR shRNA 模組強烈地損害 PD1 之維持。

圖 6 顯示，MULTIseq 分析顯示 miR shRNA 模組之靶控阻抑。

圖 7 顯示，TGFBR2-TGFBR2 四重 shRNA 模組展現 pSMAD2/3 誘導因應 TGF-β1 之減少。

圖 8 顯示，所選四重 shRNA 對 TGFBR2 之敲低抑制邏輯閘 T 細胞對靶細胞殺傷之 TGF-β介導之阻抑。

圖 9A 顯示，邏輯閘 T 細胞中之 TGFBR2 基因剔除增強 H1975 異種移植物模型中之抗腫瘤活性。**圖 9B** 顯示，FAS-PTPN2 shRNA 增強 H1975 活體內模型中邏輯閘 T 細胞之功效。**圖 9C** 顯示，邏輯閘 T 細胞中之 TGFBR2 基因剔除增強 786-

O 異種移植物模型中之抗腫瘤活性。**圖 9D** 顯示在 786-O 異種移植物模型中在第 14 天時，具有 TGFBR2 KO 之 T 細胞之擴增。

圖 10 顯示，與 WT T 細胞及僅表現 FAS-PTPN2 shRNA 之 T 細胞相比，表現所指示 shRNA 之 TGFBR2 基因剔除 T 細胞在 786-O 模型中展現增強的 TGI。

圖 11A 顯示用經改造 T 細胞治療後之平均腫瘤體積。**圖 11B** 顯示用邏輯閘及對照 shRNA 對照組治療後之個別小鼠腫瘤大小。**圖 11C** 顯示用 FAS-PTPN2 - TGFBR2_23-TGBR2_16 shRNA 邏輯閘 T 細胞治療後之個別小鼠腫瘤大小。**圖 11D** 顯示用 FAS-PTPN2 邏輯閘 T 細胞治療後之個別小鼠腫瘤大小。**圖 11E** 顯示用 FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR2_37 shRNA 邏輯閘 T 細胞治療後之個別小鼠腫瘤大小。**圖 11F** 顯示用 FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR1_13 shRNA 邏輯閘 T 細胞治療後之個別小鼠腫瘤大小。**圖 11G** 顯示用 FAS-PTPN2-TGFBR2_23 - TGBR1_10 shRNA 邏輯閘 T 細胞治療後之個別小鼠腫瘤大小。**圖 11H** 顯示用 TGFBR2 基因剔除 T 細胞治療後之個別小鼠腫瘤大小。

圖 12 提供表現邏輯閘 1-5 IC、shRNA 及視情況存在之 SPA 之各種 ICT 轉基因盒之圖。

圖 13 顯示，所有 ICT 細胞組成性表現 PrimeR 構築物。

圖 14 顯示，當與 primeR 抗原表現細胞株共培養時，ICT 細胞誘導 CAR 表現。

圖 15 顯示，在 ICT 細胞中納入 shRNA 模組導致表現引發受體-CAR 邏輯閘之 ICT 細胞(PrimeR+)中 FAS 及 TGFBR2 的 MFI 較低，正規化至未經編輯之細胞(PrimeR-)。

圖 16A 顯示對既不表現 CAR 抗原亦不表現 primeR 抗原之母體 K562 細胞之細胞毒性，**圖 16B** 顯示對僅表現 CAR 抗原之 K562 細胞之細胞毒性，**圖 16C** 對僅表現 primeR 抗原之 K562 細胞之細胞毒性。**圖 16D** 顯示對表現 primeR 抗原及 CAR 抗原二者之 K562 細胞之細胞毒性。

圖 17 顯示在取自靶細胞表現 primeR 抗原及 CAR 抗原二者之共培養物之上清液中，僅表現邏輯閘 1-5 之 ICT 之 IFN-γ 產生。

圖 18A 顯示，表現邏輯閘 1-5 之 ICT 展示對表現內源 CAR 抗原之 primeR 抗原+細胞株之活體外細胞毒性，**圖 18B** 顯示在與 primeR 抗原+/CAR 抗原+細胞共培養後，ICT 細胞之 IFNγ、TNFα、GM-CSF 及 IL-2 分泌。

圖 19 顯示，與 HUVEC-primeR 抗原+細胞共培養誘導 ICT 細胞上 CAR 蛋白之表現及 CAR 抗原+細胞之特異性殺傷。

圖 20A 顯示用自供體 1 產生之表現邏輯閘 1-5 之 ICT、RNP 或 PBS 治療之小鼠中腫瘤植入後之腫瘤體積。**圖 20B** 顯示接種後第 12 天時之總 T 細胞及 ICT 之擴增，然後截至第 21 天收縮。**圖 20C** 顯示第 12 天及第 21 天時表現引發受體之總 T 細胞。**圖 20D** 顯示用自供體 2 產生之表現邏輯閘 1-5 之 ICT、RNP 或 PBS 治療之小鼠中腫瘤植入後之腫瘤體積。**圖 20E** 顯示接種後第 12 天時之總 T 細胞及 ICT 之擴增，然後截至第 21 天收縮。**圖 20F** 顯示第 12 天及第 21 天時表現引發受體之總 T 細胞。

圖 21A 顯示僅單陽性 CAR 抗原側腹中之腫瘤生長抑制(TGI)。**圖 21B** 顯示雙陽性 primeR 抗原/CAR 抗原側腹中之腫瘤生長抑制(TGI)。

圖 22 顯示，TGFBR 敲低保護 ICT 細胞免於 TGFβ-介導之抑制。

圖 23 顯示，ICT+shRNA 比習用 CAR-T 基準更強效。

圖 24 顯示在注射表現四重 shRNA 之所指示 ICT 後，786-O 異種移植物模型中之活體內腫瘤體積。

圖 25 顯示與 FAS-PTPN2 shRNA 相比，在表現四重 shRNA 之 ICT 後，A498 異種移植物模型中之活體內腫瘤體積。

圖 26 顯示用於以 3G-E 格式表現針對 *FAS* 及 *TGFBR2* 之 shRNA 之例示性雙重 shRNA 表現盒的示意圖。

圖 27 顯示用於以 3G-E-3G 格式表現針對 *FAS* 及 *TGFBR2* 之 shRNA 之例示性三重 shRNA 表現盒的示意圖。

圖 28 顯示用於以 3G-3G-3G 格式表現針對 *TGFBR2* 及 *FAS* 之 shRNA 之例示性三重 shRNA 表現盒的示意圖。

圖 29 顯示用於以 3G-3G-3G 格式表現針對 *FAS* 及 *TGFBR2* 之 shRNA 之例示性三重 shRNA 表現盒的示意圖。

圖 30 顯示用於以 3G-E-3G-3G 格式表現針對 *FAS*、*PTPN2* 及 *TGFBR2* 之 shRNA 之例示性四重 shRNA 表現盒的示意圖。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0159】 本申請案主張於 2022 年 9 月 13 日提出申請之美國臨時申請案第 63/375,519 號、於 2023 年 3 月 13 日提出申請之美國臨時申請案第 63/489,840 號、於 2023 年 4 月 13 日提出申請之美國臨時申請案第 63/495,867 號及於 2023 年 7 月 28 日提出申請之美國臨時申請案第 63/516,484 號的優先權益，該等臨時申請案中每一者之揭示內容之全文出於所有目的皆以引用方式併入本文中。

序列表

【0160】 本申請案含有序列表，其已以電子方式提交且全文皆以引用方式併入本文中。該 XML 拷貝創建於 20XX 年 XX 月，命名為 ANB-215_sequencelisting.xml，且大小係 X,XXX,XXX 個位元組。

定義

【0161】 除非另有說明，否則申請專利范圍及說明書中所用之術語係如下文所述來定義。

【0162】 如本文所用之術語「基因座」係指基因或遺傳標記物在染色體上定位之特定、固定物理位置。

【0163】　術語「安全港基因座」係指可納入基因或遺傳元件、但不破壞相鄰基因之表現或調節之基因座。該等安全港基因座亦稱為安全港位點(SHS)或基因體安全港(GSH) 位點。如本文所用之安全港基因座係指可插入如本文所定義編碼轉基因之序列之「整合位點」或「敲入位點」。在一些實施例中，插入係藉由替代位於整合位點之序列來進行。在一些實施例中，插入係在不替代整合位點之序列下進行。預期整合位點之實例提供於**表 D** 中。

【0164】　如本文所用之術語「插入物」係指整合(插入)靶基因座或安全港位點之核苷酸序列。插入物可用於指使用例如同源定向修復(HDR) CRISPR/Cas9 基因體編輯或熟習此項技術者已知之將核苷酸序列插入基因體區域中之其他方法納入靶基因座或安全港位點之基因或遺傳元件。

【0165】　術語「插入」係指操縱核苷酸序列以引入非天然序列。此係例如經由使用限制酶及連接酶來進行，藉此可藉由用適當限制酶消化兩個分子以產生相容性重疊、且然後使用連接酶將分子連結在一起將通常編碼所關注基因之所關注 DNA 序列納入另一核酸分子中。熟習此項技術者非常熟悉該等操縱且實例可參見 Sambrook 等人(Sambrook、Fritsch 及 Maniatis, 「Molecular Cloning: A Laboratory Manual」，第 2 版，Cold Spring Harbor Laboratory, 1989)，該文獻之全文(包括任何圖式、圖及表)皆以引用方式併入本文中。

【0166】　「CRISPR/Cas」系統係指用於防禦外源核酸之一大類細菌系統。CRISPR/Cas 系統發現於寬范圍之真細菌及古菌生物體中。CRISPR/Cas 系統包括 I 型、II 型及 III 型亞型。野生型 II 型 CRISPR/Cas 系統利用 RNA 介導之核酸酶 Cas9 與指導物及活化 RNA 之複合物來識別並裂解外源核酸。此項技術中亦已知具有指導 RNA 及活化 RNA 二者活性之指導 RNA。在一些情形下，該等雙重活性指導 RNA 稱為小指導 RNA (sgRNA)。

【0167】　在眾多種真細菌中發現 Cas9 同源物，包括(但不限於)以下分類群之

細菌：*放線菌門(Actinobacteria)*、*產水菌門(Aquificae)*、*擬桿菌門-綠菌門(Bacteroidetes-Chlorobi)*、*衣原體門-疣微菌門(Chlamydiae-Verrucomicrobia)*、*綠彎菌門(Chlroflexi)*、*藍菌門(Cyanobacteria)*、*厚壁菌門(Firmicutes)*、*變形菌門(Proteobacteria)*、*螺旋體門(Spirochaetes)*及*熱袍菌門(Thermotogae)*。例示性Cas9蛋白係*釀膿鏈球菌(Streptococcus pyogenes)* Cas9蛋白。其他Cas9蛋白及其同源物闡述於例如以下文獻中：Chylinksi 等人，RNA Biol. 2013 年 5 月 1 日; 10(5): 726-737；Nat. Rev. Microbiol. 2011 年 6 月; 9(6): 467-477；Hou 等人，Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 年 9 月 24 日;110(39):15644-9；Sampson 等人，Nature. 2013 年 5 月 9 日;497(7448):254-7；及 Jinek 等人，Science. 2012 年 8 月 17 日; 337(6096):816-21。Cas9核酸酶結構域可經最佳化以在宿主細胞中具有有效活性或增強的穩定性。

【0168】　如本文所用之術語「Cas9」係指 RNA 介導之核酸酶(例如細菌或古菌來源或衍生自其之核酸酶)。例示性 RNA 介導之核酸酶包括前述 Cas9 蛋白及其同源物，且包括(但不限於) CPF1 (參見，例如 Zetsche 等人，Cell，第 163 卷，第 3 期，第 759-771 頁，2015 年 10 月 22 日)。類似地，如本文所用之術語「Cas9核糖核蛋白」複合物及諸如此類係指 Cas9 蛋白與 crRNA (例如指導 RNA 或小指導 RNA)之間的複合物、Cas9 蛋白與反式活化 crRNA (tracrRNA)之間的複合物、Cas9 蛋白與小指導 RNA 之間的複合物或其組合(例如，含有 Cas9 蛋白、tracrRNA 及 crRNA 指導 RNA 之複合物)。

【0169】　如本文所用之片語「免疫細胞」包括可產生免疫細胞之所有細胞類型，包括造血細胞，例如造血幹細胞、富潛能幹細胞及誘導性富潛能幹細胞(iPSC)。在一些實施例中，免疫細胞係 B 細胞、巨噬細胞、自然殺手(NK)細胞、誘導性富潛能幹細胞(iPSC)、人類富潛能幹細胞(HSPC)、T 細胞或 T 細胞祖細胞或樹突細胞。在一些實施例中，細胞係先天性免疫細胞。

【0170】 如本文所用，原代細胞或原代幹細胞上下文中之術語「原代」係指尚未經轉型或永生化之細胞。該等原代細胞可培養、亞培養或傳代有限次數(例如培養 0 次、1 次、2 次、3 次、4 次、5 次、6 次、7 次、8 次、9 次、10 次、11 次、12 次、13 次、14 次、15 次、16 次、17 次、18 次、19 次或 20 次)。在一些情形下，原代細胞適於活體外培養條件。在一些情形下，原代細胞係自生物體、系統、器官或組織分離，視情況地進行分選及利用，例如在無培養或亞培養下直接進行。在一些情形下，原代細胞經刺激、活化或分化。舉例而言，原代 T 細胞可藉由與 CD3、CD28 促效劑、IL-2、IFN-γ 或其組合接觸(例如，在其存在下培養)來活化。

【0171】 如本文所用之術語「T 淋巴球」及「T 細胞」可互換使用且係指已在胸腺中完成成熟且鑑別身體中之某些外源抗原之細胞。該等術語亦指在免疫系統中具有多種作用(包括其他免疫細胞之活化及去活化)之主要白血球類型。T 細胞可為任一 T 細胞，例如經培養 T 細胞，例如原代 T 細胞，或衍生自經培養 T 細胞株(例如 Jurkat、SupT1 等)之 T 細胞，或自哺乳動物獲得之 T 細胞。T 細胞包括(但不限於)幼稚 T 細胞、經刺激 T 細胞、原代 T 細胞(例如未經培養)、經培養 T 細胞、永生化 T 細胞、輔助 T 細胞、細胞毒性 T 細胞、記憶 T 細胞、調節 T 細胞、自然殺手 T 細胞、其組合或其亞群。T 細胞可為 CD3 +細胞。T 細胞可為 $CD4^+$、$CD8^+$、或 $CD4^+$及 $CD8^+$。T 細胞可為任一類型之 T 細胞、CD4 + / CD8 +雙陽性 T 細胞、CD4 +輔助 T 細胞(例如 Th1 及 Th2 細胞)、CD8 + T 細胞(例如細胞毒性 T 細胞)、外周細胞(包括但不限於血液單核細胞(PBMC)、外周血白血球(PBL)、腫瘤浸潤淋巴球(TIL)、記憶 T 細胞、幼稚 T 細胞、調節 T 細胞、γδ T 細胞等)。其可為處於任一發育階段之任一 T 細胞。其他類型之輔助 T 細胞包括 Th3 (Treg)細胞、Th17 細胞、Th9 細胞或 Tfh 細胞。其他類型之記憶 T 細胞包括諸如以下之細胞：中樞記憶 T 細胞(Tcm 細胞)、效應記憶 T 細胞(Tem 細胞及

TEMRA 細胞)。T 細胞亦可指經遺傳修飾之 T 細胞，例如已經修飾以表現 T 細胞受體(TCR)或嵌合抗原受體(CAR)之 T 細胞。T 細胞亦可自幹細胞或祖細胞分化而來。

【0172】 「CD4 + T 細胞」係指在其表面上表現 CD4 且與細胞免疫反應相關之 T 細胞亞組。CD4 + T 細胞之特徵在於刺激後分泌概況，其可包括諸如以下之細胞介素之分泌：IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-4 及 IL-10。「CD4」係 55 kD 糖蛋白，其最初定義為 T 淋巴球上之分化抗原，但亦發現於其他細胞(包括單核球/巨噬細胞)上。CD4 抗原係免疫球蛋白超家族之成員且已暗示為 II 類 MHC (主要組織相容性複合物)限制性免疫反應中之聯想識別元件。在 T 淋巴球上，CD4 抗原定義輔助物/誘導物亞組。

【0173】 「CD8 + T 細胞」係指在其表面上表現 CD8、受 I 類 MHC 限制且用作細胞毒性 T 細胞之 T 細胞亞組。「CD8」分子係存在於胸腺細胞上以及存在於細胞毒性及阻抑 T 淋巴球上之分化抗原。CD8 抗原係免疫球蛋白超家族之成員且係 I 類主要組織相容性複合物限制性相互作用中之聯想識別元件。

【0174】 如本文所用之片語「造血幹細胞」係指可產生血球之一種類型之幹細胞。造血幹細胞可產生骨髓或淋巴譜系細胞或其組合。造血幹細胞主要發現於骨髓中，但其可自外周血或其部分分離而來。可使用各種細胞表面標記物來鑑別、分選或純化造血幹細胞。在一些情形下，造血幹細胞鑑別為 $c\text{-}kit^+$及 lin^-。在一些情形下，人類造血幹細胞鑑別為 $CD34^+$、$CD59^+$、$Thy1/CD90^+$、$CD38^{lo/-}$、$C\text{-}kit/CD117^+$、lin^-。在一些情形下，人類造血幹細胞鑑別為 $CD34^-$、$CD59^+$、$Thy1/CD90^+$、$CD38^{lo/-}$、$C\text{-}kit/CD117^+$、lin^-。在一些情形下，人類造血幹細胞鑑別為 $CD133^+$、$CD59^+$、$Thy1/CD90^+$、$CD38^{lo/-}$、$C\text{-}kit/CD117^+$、lin^-。在一些情形下，小鼠造血幹細胞鑑別為 $CD34^{lo/-}$、$SCA\text{-}1^+$、$Thy1^{+/lo}$、$CD38^+$、$C\text{-}kit^+$、lin^-。在一些情形下，造血幹細胞係 $CD150^+CD48^-CD244^-$。

【0175】　如本文所用之片語「造血細胞」係指衍生自造血幹細胞之細胞。造血細胞可藉由自生物體、系統、器官或組織(例如血液或其部分)分離來獲得或提供。替代地，可分離造血幹細胞且藉由使幹細胞分化來獲得或提供造血細胞。造血細胞包括具有有限的分化成其他細胞類型之潛能之細胞。該等造血細胞包括(但不限於)多潛能祖細胞、譜系限制性祖細胞、普通骨髓祖細胞、顆粒球-巨噬細胞祖細胞或巨核細胞-紅血球祖細胞。造血細胞包括淋巴及骨髓譜系之細胞，例如淋巴球、紅血球、顆粒球、單核球及血小板。

【0176】　如本文所用之術語「構築物」係指分子(包括大分子或多核苷酸)之複合物。

【0177】　如本文所用之術語「整合」係指將構築物之一或多個核苷酸穩定插入細胞基因體中、即共價連接至細胞染色體 DNA 中之核酸序列的過程。其亦可指整合位點之核苷酸缺失。當插入位點存在缺失時，「整合」可進一步包括用一或多個插入的核苷酸取代缺失的內源序列或核苷酸。

【0178】　如本文所用之術語「外源」係指已引入宿主細胞中且並非該細胞天然之分子或活性。可例如藉由將編碼核酸引入宿主遺傳材料中來引入該分子，例如藉由整合至宿主染色體中或作為非染色體遺傳材料(例如質體)。因此，該術語在與編碼核酸之表現結合使用時係指將編碼核酸以可表現形式引入細胞中。術語「內源」係指在天然、未經編輯之條件下存在於宿主細胞中之分子或活性。類似地，該術語在與編碼核酸之表現結合使用時係指含於細胞內且並非外源引入之編碼核酸之表現。

【0179】　術語「異源」係指並非側接序列天然之核酸或多肽序列或結構域，例如，其中在自然界中未發現與核酸或多肽序列之一端或兩端偶合之異源序列。

【0180】　術語「同源」係指側接序列天然之核酸或多肽序列或結構域，例如，其中在自然界中發現與核酸或多肽序列之一端或兩端偶合之同源序列。

【0181】 如本文所用之「多核苷酸供體構築物」係指以遺傳方式插入多核苷酸中且係該多核苷酸外源之核苷酸序列(例如 DNA 序列)。多核苷酸供體構築物轉錄成 RNA 且視情況地轉譯成多肽。多核苷酸供體構築物可包括原核序列、來自真核 mRNA 之 cDNA、來自真核(例如哺乳動物) DNA 之基因體 DNA 序列及合成 DNA 序列。舉例而言，多核苷酸供體構築物可為 miRNA、shRNA、天然多肽(即天然存在之多肽)或其片段、或變異體多肽(例如，與天然多肽具有小於 100%序列一致性之天然多肽)或其片段。

【0182】 如本文所用之術語「互補」或「互補性」係指核苷酸或核酸之間的特異性鹼基配對。互補核苷酸通常係 A 及 T (或 A 及 U)以及 G 及 C。本文所述之指導 RNA 可包含與細胞中之基因體序列完全互補或實質上互補(例如，具有 1-4 個錯配)之序列，例如 DNA 靶向序列。

【0183】 如本文所用之術語「轉基因」係指已天然地或藉由多種遺傳改造技術中之任一者自一種生物體轉移至另一生物體之多核苷酸。其視情況地轉譯成多肽。其視情況地轉譯成重組蛋白。「重組蛋白」係由基因(即重組 DNA)編碼之蛋白質，該基因已在支持基因表現及信使 RNA 轉譯之系統(參見表現系統)中經選殖。重組蛋白可為治療劑，例如治療本文所揭示之疾病或病症之蛋白質。如所用，轉基因可指編碼多肽之多核苷酸。

【0184】 術語「蛋白質」、「多肽」及「肽」在本文中可互換使用。

【0185】 如本文所用之術語「可操作地連接(operably linked)」或「可操作地連接(operatively linked)」係指核酸序列與單一核酸片段結合，使得一種功能受另一功能的影響。舉例而言，若啟動子能夠影響編碼序列或功能 RNA 之表現(即，編碼序列或功能 RNA 處於啟動子之轉錄控制下)，則啟動子與其可操作地連接。編碼序列可在有義及反義取向上可操作地連接至控制序列。

【0186】 如本文所用之術語「發育細胞狀態」係指例如細胞無活性、活性表

現、分化、衰老等時之狀態，發育細胞狀態亦可指處於前體狀態(例如 T 細胞前體)之細胞。

【0187】 如所用，術語「編碼」係指編碼所關注蛋白質或多肽之核酸序列。核酸序列可為 DNA 或 RNA 分子。在較佳實施例中，分子係 DNA 分子。在其他較佳實施例中，分子係 RNA 分子。當作為 RNA 分子存在時，其將包含引導宿主細胞之核糖體開始轉譯(例如起始密碼子 ATG)及引導核糖體結束轉譯(例如終止密碼子)之序列。開放閱讀框(ORF)介於起始密碼子與終止密碼子之間。該等術語為熟習此項技術者已知。

【0188】 如本文所用之術語「個體」係指哺乳動物個體。例示性個體包括人類、猴、狗、貓、小鼠、大鼠、牛、馬、駱駝、山羊、兔、豬及綿羊。在某些實施例中，個體係人類。在一些實施例中，個體患有可用本文所提供之經改造細胞或其群體治療之疾病或疾患。在一些態樣中，疾病或疾患係癌症。

【0189】 如本文所用之術語「啟動子」係指能夠控制編碼序列或功能 RNA 之表現之核苷酸序列(例如 DNA 序列)。啟動子序列係由近端及更遠端上游元件組成，後者元件通常稱為增強子。啟動子可完全衍生自天然基因，可由來自在自然界中發現之不同啟動子之不同元件構成，及/或可包含合成 DNA 區段。如本文所預期之啟動子可為所關注細胞之內源或所關注細胞之外源。熟習此項技術者應瞭解，不同啟動子可誘導不同組織或細胞類型中、或處於不同發育狀態、或因應不同環境條件之基因表現。如此項技術中已知，啟動子可根據啟動子之強度及/或啟動子有活性之條件來選擇，例如組成型啟動子、強啟動子、弱啟動子、誘導型/可抑制型啟動子、組織特異性或發育調節啟動子、細胞週期依賴性啟動子及諸如此類。

【0190】 啟動子可為誘導型啟動子(例如熱休克啟動子、四環素調節啟動子、類固醇調節啟動子、金屬調節啟動子、雌激素受體調節啟動子等)。啟動子可為

組成型啟動子(例如 CMV 啟動子、UBC 啟動子)。在一些實施例中，啟動子可為空間限制性及/或時間限制性啟動子(例如組織特異性啟動子、細胞類型特異性啟動子等)。參見例如美國公開案 20180127786，其揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。

【0191】 如本文所預期之基因編輯可涉及基因(或核苷酸序列)敲入或基因剔除。如本文所用之術語「敲入」係指將 DNA 序列或其片段添加至基因體中。該等欲敲入之 DNA 序列可包括一或多個完整基因，可包括與基因相關之調節序列或前述之任一部分或片段。舉例而言，可將編碼重組蛋白之多核苷酸供體構築物插入攜帶突變基因之細胞基因體中。在一些實施例中，敲入策略涉及用所提供序列取代現有序列，例如用野生型拷貝取代突變對偶基因。另一方面，術語「基因剔除」係指消除基因或基因表現。舉例而言，基因可藉由缺失或添加核苷酸序列、導致閱讀框破壞來進行基因剔除。作為另一實例，基因可藉由用不相關(例如非編碼)序列替代基因之一部分來進行基因剔除。

【0192】 如本文所用之術語「非同源末端連結」或 NHEJ 係指其中將 DNA 股之切割或切口末端直接連接而無需同源模板核酸之細胞過程。NHEJ 可在修復位點產生一或多個核苷酸之添加、缺失、取代或其組合。

【0193】 如本文所用之術語「同源定向修復」或 HDR 係指其中藉由根據同源模板核酸聚合來修復 DNA 股之切割或切口末端之細胞過程。因此，原始序列經模板序列替代。同源模板核酸可由基因體(姊妹染色分體、同源染色體或相同或不同染色體上之重複區域)別處之同源序列提供。替代地，可引入外源模板核酸以在靶位點獲得特異性 HDR 誘導之序列變化。以此方式，可在切割位點引入特定突變。

【0194】 如本文所用之單股 DNA 模板或雙股 DNA 模板係指可由細胞用作 HDR 模板之 DNA 寡核苷酸。通常，單股 DNA 模板或雙股 DNA 模板具有與靶

位點同源之至少一個區域。在一些情形下，單股 DNA 模板或雙股 DNA 模板具有兩個同源區域，其側接含有欲插入靶切割位點之異源序列之區域。

【0195】　術語「載體」及「質體」可互換使用，且如本文所用係指可用於將遺傳材料引入細胞中之多核苷酸媒劑。載體可為線性或環狀。載體可整合至宿主細胞之靶基因體中或在宿主細胞中獨立地複製。載體可包含例如複製起點、多選殖位點及/或可選擇標記物。表現載體通常包含表現盒。載體及質體包括(但不限於)整合載體、原核質體、真核質體、植物合成染色體、遊離基因體、黏粒及人工染色體。

【0196】　如本文所用，引入核酸或包含核酸之複合物(例如 RNP-DNA 模板複合物)之上下文中之片語「引入」係指核酸序列或 RNP-DNA 模板複合物自細胞外轉座至細胞內。在一些情形下，引入係指核酸或複合物自細胞外轉座至細胞核內。預期該轉座之各種方法，包括(但不限於)電穿孔、與奈米線或奈米管接觸、受體介導之內化、經由細胞穿透肽轉座、脂質體介導之轉座及諸如此類。

【0197】　如本文所用之術語「表現盒」係重組或合成產生之多核苷酸構築物，其包含可操作地連接至所選多核苷酸以幫助所選多核苷酸在宿主細胞中表現之調節序列。舉例而言，調節序列可幫助所選多核苷酸在宿主細胞中轉錄，或幫助所選多核苷酸在宿主細胞中轉錄及轉譯。表現盒可例如整合於宿主細胞之基因體中或存在於表現載體中。

【0198】　如本文所用之片語「有需要之個體」係指展現及/或經診斷具有如本文所述之疾病或病症之一或多個症狀或徵象的個體。

【0199】　「化學治療劑」係指可用於治療癌症之化學化合物。化學治療劑包括用於調節、降低、阻斷或抑制可促進癌症生長之激素效應之「抗激素劑」或「內分泌治療劑」。

【0200】　術語「組合物」係指含有例如本文所預期之經改造細胞或核酸之混

合物。在一些實施例中，組合物可含有額外組分，例如助劑、穩定劑、賦形劑及諸如此類。術語「組合物」或「醫藥組合物」係指呈諸如允許其中所含活性成分之生物活性有效地治療個體之形式、且不含在醫藥組合物中所提供之量下對個體具有不可接受毒性之額外組分的製劑。

【0201】 術語「原位」係指發生在與活生物體分開生長(例如生長於組織培養物中)之活細胞中之過程。

【0202】 術語「活體內」係指發生在活生物體中之過程。

【0203】 如本文所用之術語「離體」通常包括在活組織中或其上、較佳地在生物體外之人工環境中、較佳地在與天然條件具有最小差異下進行之實驗或量測。

【0204】 如本文所用之術語「哺乳動物」包括人類及非人類二者且包括(但不限於)人類、非人類靈長類動物、犬、貓、鼠類、牛、馬及豬。

【0205】 兩條或更多條核酸或多肽序列之上下文中之術語「一致性」%係指在比較及比對最大對應性時，兩條或更多條序列或子序列具有指定百分比之相同核苷酸或胺基酸殘基，如使用下文所述序列比較算法中之一者(例如熟習此項技術者可獲得之 BLASTP 及 BLASTN 或其他算法)或藉由目視檢查所量測。端視應用，「一致性」%可存在於所比較之序列區域內(例如功能結構域內)，或替代地存在於欲比較之兩條序列之全長內。

【0206】 就序列比較而言，一條序列通常用作與測試序列進行比較之參考序列。當使用序列比較算法時，將測試序列及參考序列輸入電腦中，必要時指定子序列座標，並指定序列算法程式參數。然後，序列比較算法基於所指定之程式參數計算測試序列相對於參考序列之序列一致性%。

【0207】 可藉由例如以下方法實施序列之最佳比對以供比較：Smith 及 Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)之局部同源性算法；Needleman 及 Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)之同源性比對算法；Pearson 及 Lipman, Proc.

Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)之相似性方法之探索；該等算法之電腦化實施方案(Wisconsin Genetics 軟體包中之 GAP、BESTFIT、FASTA 及 TFASTA，Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.)或目視檢查(通常參見 Ausubel 等人，見上文)。

【0208】 適於測定序列一致性及序列相似性%之算法之一個實例係 BLAST 算法，其闡述於 Altschul 等人，J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990)中。用於實施 BLAST 分析之軟體可經由國家生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information，www.ncbi.nlm.nih.gov/)公開獲得。

【0209】 術語「足夠量」意指足以產生期望效應之量，例如足以調節細胞中之蛋白質聚集之量。

【0210】 術語「治療有效量」係有效地改善疾病症狀之量。

【0211】 術語「改善」係指在疾病狀態(例如癌症疾病狀態)之治療中減輕其嚴重程度或進展、緩解或治癒之任何治療有益之結果。

【0212】 如本文所用之術語「有效量」係指足以實現有益或期望結果之化合物(例如本文所述之組合物、本文所述之細胞)之量。有效量可在一或多次投與、施加或劑量中投與，且不欲限於特定調配物或投與途徑。

【0213】 如本文所用之術語「治療」包括可改良疾患、疾病、病症及諸如此類或改善其症狀之任何效應，例如減輕、降低、調節、改善或消除。

【0214】 術語「調節(modulate)」及「調節(modulation)」係指降低或抑制、或替代地活化或增加所列舉之變量。

【0215】 術語「增加」及「活化」係指所列舉之變量增加 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍、100 倍或更大。

【0216】 術語「降低」及「抑制」係指所列舉之變量減小 10%、20%、30%、

40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、10 倍、20 倍、50 倍、100 倍或更大。

【0217】 必須注意，除非上下文另外明確指明，否則如本說明書及隨附申請專利範圍中所用之單數形式「一(a、an)」及「該(the)」包括複數個指示物。

重組核酸組合物

【0218】 轉型生長因子 β 受體 1 (TGFBR1；HGNC：11772，NCBI Entrez 基因：7046，UniProtKB/Swiss-Prot：P36897)係跨膜絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶且在結合至 TGF-β 時與 II 型 TGF-β 受體(TGFRB2)形成異質複合物，從而將 TGF-β 信號自細胞表面轉導至細胞質。

【0219】 轉型生長因子 β 受體 2 (TGFBR2；HGNC：11773，NCBI Entrez 基因：7048，UniProtKB/Swiss-Prot：P37173)係跨膜絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶且在結合至TGF-β時與1型TGF-β受體(TGFBR1)形成異二聚體複合物，從而將TGF-β 信號自細胞表面轉導至細胞質。

【0220】 如本文所用之「靶基因」係指細胞中之核酸序列，其中該序列之表現可特異性地且有效地使用本文所述之重組核酸分子及方法來調節。在某些實施例中，靶基因可參與個體免疫細胞之生長(增殖)、維持(存活)及/或免疫行為。

【0221】 在一些實施例中，靶基因係轉型生長因子 β 受體 1 (TGFBR1)。在一些實施例中，靶基因係轉型生長因子 β 受體 2 (TGFBR2)。在一些實施例中，兩個或更多個重組核酸分子靶向 TFGBR2 基因。

【0222】 在一些實施例中，使用本文所述之重組核酸分子及方法調節一個以上之靶基因。在一些實施例中，使用本文所述之重組核酸分子及方法調節至少兩個靶基因。在一些實施例中，重組核酸分子係 shRNA。在一些實施例中，至少兩個靶基因係至少 TGFBR1 及 TGFBR2。在一些實施例中，至少兩個靶基因係至少 TGFBR1、TGFBR2、FAS 及 PTPN2。在一些實施例中，至少兩個靶基因係

至少 TGFBR1、TGFBR2、FAS 及 TOX。在一些實施例中，至少兩個靶基因係至少 TGFBR2、FAS 及 PTPN2。在一些實施例中，至少兩個靶基因係至少 TGFBR2、FAS 及 TOX。

【0223】 在一個態樣中，本文提供重組核酸，其包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與編碼人類轉型生長因子 β 受體 1 (TGFBR1)之 mRNA 互補。在一個態樣中，本文提供重組核酸，其包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與編碼人類轉型生長因子 β 受體 2 (TGFBR2)之 mRNA 互補。

【0224】 在一些實施例中，重組核酸包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與編碼人類轉型生長因子 β 受體 1 (TGFBR1)之 mRNA 之核苷酸 1589-1610 或 1965-1986 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【0225】 在一些實施例中，重組核酸包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與編碼人類轉型生長因子 β 受體 2 (TGFBR2)之 mRNA 之核苷酸 2215-2236、4430-4451 或 3761-3782 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列。

【0226】 在一些實施例中，核酸或第一核酸包含選自由 SEQ ID NO: 6-84 中所述之序列組成之群之序列。在一些實施例中，第一核酸包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列，且第二核酸包含選自由 SEQ ID NO: 6-84 中所述之序列組成之群之序列。

【0227】 在一些實施例中，第一及第二核酸各自包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列。在一些實施例中，核酸或第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列。在一些實施例中，核酸或第一核酸包含 SEQ ID NO: 51 或 53 中所述之序列。在一些實施例中，核酸、第一核酸或第二核酸包含 SEQ

ID NO: 81 及 51 或 53 中所述之序列。

【0228】 在一些實施例中，核酸或第二核酸包含選自由 SEQ ID NO: 6-35 中所述之序列組成之群之序列。在一些實施例中，核酸或第二核酸包含 SEQ ID NO: 16 或 28 中所述之序列。第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列，且第二核酸包含 SEQ ID NO: 16 或 28 中所述之序列。

【0229】 在一些實施例中，第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列，且第二核酸包含 SEQ ID NO: 28、16、51 或 53 中所述之序列。在一些實施例中，第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列，且第二核酸包含 SEQ ID NO: 51 中所述之序列。在一些實施例中，第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之序列，第二核酸包含 SEQ ID NO: 51 中所述之序列，且第三核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之序列。

【0230】 在一些實施例中，一或多種核酸進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第三核酸序列，其中至少第三核酸序列包含與編碼人類 Fas 細胞表面死亡受體(FAS)之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補之核酸序列，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之序列。在一些實施例中，第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 85-99 中所述之序列組成之群之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 130 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含選自由 SEQ ID NO: 128-131、140 或 141 中所述之序列組成之群之序列。

【0231】 FAS 係誘導細胞凋亡之 TNF 受體超家族成員。PTPN2 係調節干擾素及許多其他傳訊路徑之磷酸酶。TOX 係調節耗竭的 T 細胞分化之轉錄因子。

【0232】 在一個態樣中，本文提供重組核酸，其包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與編碼人類 FAS、2 型蛋白酪胺酸磷酸酶非受體(PTPN2)或胸腺細胞選擇相關之高遷移率族盒(TOX)之 mRNA 互補。

【0233】　在一些實施例中，重組核酸包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與編碼人類 FAS 之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之序列。

【0234】　在一些實施例中，重組核酸包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與編碼人類 2 型蛋白酪胺酸磷酸酶非受體(PTPN2)之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之序列。

【0235】　在一些實施例中，重組核酸包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與編碼人類胸腺細胞選擇相關之高遷移率族盒(TOX)之 mRNA 之核苷酸 1294 至 2141 互補，該人類 TOX 包含 SEQ ID NO: 5 中所述之序列。

【0236】　在一些實施例中，核酸包含選自由 SEQ ID NO: 85-99 中所述之序列組成之群之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之序列。在一些實施例中，與不包含核酸之對照細胞相比，核酸使免疫細胞中 FAS 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0237】　在一些實施例中，核酸包含選自由 SEQ ID NO: 100-112 中所述之序列組成之群之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 110 中所述之序列。在一些實施例中，與不包含核酸之對照細胞相比，核酸使細胞中 PTPN2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0238】　在一些實施例中，核酸包含選自由 SEQ ID NO: 113-126 中所述之序列組成之群之序列。在一些實施例中，與不包含核酸之對照細胞相比，核酸使細胞中 TOX 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0239】　在一些實施例中，核酸包含選自由 SEQ ID NO: 127-130 中所述之序

列組成之群之序列。

【0240】 在一些實施例中，核酸包含選自由 SEQ ID NO: 127-131 或 133-141 中所述之序列組成之群之序列。在一些實施例中，核酸包含選自由 SEQ ID NO: 127-131 及 139-141 中所述之序列組成之群之序列。在一些實施例中，核酸包含選自由 SEQ ID NO: 133-137 中所述之序列組成之群之序列。

【0241】 在一些實施例中，核酸進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第三核酸序列，其中至少第三核酸序列包含與編碼人類 Fas 細胞表面死亡受體(FAS)之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補之核酸序列，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之序列。

【0242】 在一些實施例中，第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 85-99 中所述之序列組成之群之序列。

【0243】 在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之序列。

【0244】 在一些實施例中，核酸包含 shRNA 模組。在一些實施例中，shRNA 模組包含一或多個 shRNA 之第一股及第二股。在一些實施例中，shRNA 模組包含兩個 shRNA。在一些實施例中，shRNA 模組包含三條 shRNA 序列。在一些實施例中，shRNA 模組包含四條 shRNA 序列。在一些實施例中，shRNA 模組進一步包含一或多個 miR 之一或多個骨架。在一些實施例中，一或多個骨架包含 5’骨架、環及 3’骨架。在一些實施例中，shRNA 模組在一或多個 miR 之骨架內包含一或多個 shRNA 之第一股及第二股。在一些實施例中，shRNA 之第一股位於 miR 之 5’骨架與環之間，且 shRNA 之第二股位於 miR 之環與 3’骨架之間。

【0245】 在一些實施例中，shRNA 模組係雙重 shRNA 模組。在一些實施例中，shRNA 模組自 5’至 3’包含(1)第一 miR 之 5’骨架(例如 miR-3G 5’骨架)，(2)第一 shRNA 之第一股，(3)第一 miR 之環(例如 miR-3G 環)，(4)第一 shRNA 之第二股，(5)第一 miR 之 3’骨架(例如 miR-3G 3’骨架)，(6)第一間隔體，(7)第二 miR

之 5’骨架(例如 miR-E 5’骨架)，(8)第二 shRNA 之第一股，(9)第二 miR 之環(例如 miR-E 環)，(10)第二 shRNA 之第二股，(11)第二 miR 之 3’骨架(例如 miR-E 3’骨架)，(12)第二間隔體，及(13) PPT 序列。在一些實施例中，第一及第二 miR 係相同的。在一些實施例中，第一 miR 係 miR-3G 且第二 miR 係 miR-E (「3G-E 格式」)。在一些實施例中，第一及第二 miR 係不同的。

【0246】 在一些實施例中，shRNA 模組係三重 shRNA 模組。在一些實施例中，shRNA 模組自 5’至 3’包含(1)第一 miR 之 5’骨架(例如 miR-3G 5’骨架)，(2)第一 shRNA 之第一股，(3)第一 miR 之環(例如 miR-3G 環)，(4)第一 shRNA 之第二股，(5)第一 miR 之 3’骨架(例如 miR-3G 3’骨架)，(6)第一間隔體，(7)第二 miR 之 5’骨架(例如 miR-E 5’骨架)，(8)第二 shRNA 之第一股，(9)第二 miR 之環(例如 miR-E 環)，(10)第二 shRNA 之第二股，(11)第二 miR 之 3’骨架(例如 miR-E 3’骨架)，(12)第二間隔體，(13)第三 miR 之 5’骨架(例如 miR-3G 5’骨架)，(14)第三 shRNA 之第一股，(15)第三 miR 之環(例如 miR-3G 環)，(16)第三 shRNA 之第二股，(17)第三 miR 之 3’骨架(例如 miR-3G 3’骨架)，及(18) PPT 序列。在一些實施例中，第一、第二及第三 miR 係相同的。在一些實施例中，第一、第二及第三 miR 皆係不同的。在一些實施例中，第一及第二 miR 係相同的且第三 miR 係不同的。在一些實施例中，第一及第三 miR 係相同的且第二 miR 係不同的。在一些實施例中，第二及第三 miR 係相同的且第一 miR 係不同的。在一些實施例中，第一及第三 miR 係 miR-3G 且第二 miR 係 miR-E (「3G-E-3G 格式」)。在一些實施例中，第一、第二及第三 miR 皆係 miR-3G (「3G-3G-3G 格式」)。

【0247】 在一些實施例中，shRNA 模組係四重 shRNA 模組。在一些實施例中，shRNA 模組自 5’至 3’包含，(1)第一 miR 之 5’骨架(例如 miR-3G 5’骨架)，(2)第一 shRNA 之第一股，(3)第一 miR 之環(例如 miR-3G 環)，(4)第一 shRNA 之第二股，(5)第一 miR 之 3’骨架(例如 miR-3G 3’骨架)，(6)第一間隔體，(7)第二

miR 之 5’骨架(例如 miR-E 5’骨架)，(8)第二 shRNA 之第一股，(9)第二 miR 之環(例如 miR-E 環)，(10)第二 shRNA 之第二股，(11)第二 miR 之 3’骨架(例如 miR-E 3’骨架)，(12)第二間隔體，(13)第三 miR 之 5’骨架(例如 miR-3G 5’骨架)，(14)第三 shRNA 之第一股，(15)第三 miR 之環(例如 miR-3G 環)，(16)第三 shRNA 之第二股，(17)第三 miR 之 3’骨架(例如 miR-3G 3’骨架)，(18)第三間隔體，(19)第四 miR 之 5’骨架(例如 miR-3G 5’骨架)，(20)第四 shRNA 之第一股，(21)第四 miR 之環(例如 miR-3G 環)，(22)第四 shRNA 之第二股，(23)第四 miR 之 3’骨架(例如 miR-3G 3’骨架)，(24) PPT 序列。在一些實施例中，第一、第二、第三及第四 miR 係相同的。在一些實施例中，第一、第二、第三及第四 miR 皆係不同的。在一些實施例中，第一組之兩個 miR 係相同的且第二組之兩個 miR 係相同的，但不同於第一組。在一些實施例中，第一組之兩個 miR 係相同的，且剩餘兩個 miR 各自不同於第一組且彼此不同。在一些實施例中，三個 miR 係相同的且最後一個 miR 係不同的。在一些實施例中，第一、第三及第四 miR 係 miR-3G 且第二 miR 係 miR-E (「3G-E-3G-3G 格式」)。

【0248】 在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 130 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 128 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 140 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 129 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 131 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 139 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 141 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 133 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 134 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 135 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 136 中所述之序列。在一些實施例中，核酸包含 SEQ ID NO: 137 中所述之序列。

【0249】 在一些實施例中，核酸序列之長度係至少 16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個或 22 個核苷酸。

【0250】 在一些實施例中，核酸係 RNA 干擾(RNAi)分子。例示性 RNAi 分子包括短髮夾 RNA (shRNA)、小干擾 RNA (siRNA)、雙股 RNA (dsRNA)或反義寡核苷酸。在一些實施例中，核酸係短髮夾 RNA (shRNA)、小干擾 RNA (siRNA)、雙股 RNA (dsRNA)或反義寡核苷酸。在一些實施例中，核酸係 shRNA。

【0251】 單股髮夾核糖核酸(shRNA)係其中有義股及反義股藉由髮夾環連接之短雙鏈體。其係由可在細胞中自質體構築物上之 RNA 聚合酶 II 或 RNA 聚合酶 III 啟動子轉錄之莖-環結構組成。一旦表現，shRNA 便立即被處理成 RNAi 種類。已知自質體表現 shRNA 係相對穩定的，藉此提供優於例如使用合成 siRNA 之強大優點。可將 shRNA 表現單元納入多種質體、脂質體、病毒載體及其他媒劑中以遞送並整合至靶細胞中。自質體表現 shRNA 可穩定整合用於組成型表現。shRNA 係在細胞核中合成，經進一步處理並運輸至細胞質，且然後納入 RNA 誘導之沈默複合物(RISC)中發揮活性。shRNA 轉化成活性 siRNA 分子(其能夠結合、鉗合由靶基因編碼之 mRNA 轉錄本及/或防止其轉譯)。

【0252】 Argonaute 蛋白家族係 RISC 之主要組分。在 Argonaute 蛋白家族內，僅 Ago2 含有能夠自 shRNA 分子之莖部分裂解並釋放隨從股之核酸內切酶活性。Argonaute 家族之其餘三個成員 Ago1、Ago3 及 Ago4 不具可鑑別出的核酸內切酶活性，其亦組裝成 RISC 且認為經由裂解非依賴性方式起作用。因此，RISC 可表徵為具有裂解依賴性及裂解非依賴性路徑。

【0253】 RNAi (例如反義 RNA、siRNA、microRNA、shRNA 等)闡述於國際公開案第 WO2018232356A1 號、國際公開案第 WO2019084552A1 號、國際公開案第 WO2019226998A1 號、國際公開案第 WO2020014235A1 號、國際公開案第 WO2020123871A1 號及國際公開案第 WO2020186219A1 號中，該等公開案中之

每一者出於所有目的皆以引用方式併入本文中。

【0254】 反義寡核苷酸結構及化學修飾闡述於國際 PCT 公開案第 WO20/132521 號中，該公開案以引用方式併入本文中。

【0255】 dsRNA 及 shRNA 分子以及使用及產生方法闡述於美國專利第 8,829,264 號；美國專利第 9,556,431 號；及美國專利第 8,252,526 號中，該等專利中之每一者皆以引用方式併入本文中。

【0256】 siRNA 分子以及使用及產生方法闡述於美國專利第 7,361,752 號及美國專利公開案第 US20050048647 號中，該二者皆以引用方式併入本文中。

【0257】 用於 RNA 干擾(例如 shRNA、siRNA、dsRNA 及反義寡核苷酸)之其他方法及組合物通常為此項技術中已知，且進一步闡述於美國專利第 7,361,752 號；美國專利第 8,829,264 號；美國專利第 9,556,431 號；美國專利第 8,252,526 號、國際 PCT 公開案第 WO00/44895 號；國際 PCT 公開案第 WO01/36646 號；國際 PCT 公開案第 WO99/32619 號；國際 PCT 公開案第 WO00/01846 號；國際 PCT 公開案第 WO01/29058 號；及國際 PCT 公開案第 WO00/44914 號；國際 PCT 公開案第 WO04/030634 號中；該等專利中之每一者皆以引用方式併入本文中。

【0258】 可用於編碼 RNAi 分子(例如本文所述之 shRNA)之核酸序列(或構築物)可包含啟動子，其直接或間接地可操作地連接(或聯結)至編碼 RNAi 分子之序列。該等啟動子可基於宿主細胞及所尋求之效應來選擇。適宜啟動子之非限制性實例包括組成型及誘導型啟動子，例如基於 RNA 聚合酶 II (pol II)之誘導型啟動子。適宜啟動子之非限制性實例進一步包括四環素誘導型或可抑制型啟動子、EF1a、基於 RNA 聚合酶 I 或 III 之啟動子、pol II 依賴性病毒啟動子(例如 CMV-IE 啟動子)以及 pol III U6 及 H1 啟動子。亦可使用噬細菌體 T7 啟動子(在該情形下應瞭解，亦必須存在 T7 聚合酶)。核酸序列無需限於使用任何單一啟動子，尤其是因為核酸序列可包含兩個或更多個 shRNA (即，效應物之組合)，包括(但不

限於)所納入之 shRNA 分子。每一所納入之啟動子可控制 shRNA 分子組分中之一者或其任一組合。

【0259】 在某些實施例中，啟動子可優先在靶向細胞中有活性，例如，可能期望使用免疫細胞特異性啟動子在免疫細胞中優先表現至少一種重組核酸。將該等構築物引入宿主細胞中可在以下條件下實現：重組核酸前體轉錄本內所含之兩種或更多種重組核酸最初駐留在單一初級轉錄本內，使得單獨 RNA 分子(例如，各自包含其自身莖-環結構之 shRNA)隨後藉由內源核糖核酸酶自該前體轉錄本切除。所得成熟重組核酸(例如 shRNA)隨後可誘導在細胞中產生之靶基因 mRNA 轉錄本之降解及/或轉譯抑制。替代地，每一前體莖-環結構可作為單獨轉錄本之一部分產生，在該情形下每一重組核酸序列將較佳地包括其自身啟動子及轉錄終止子序列。另外，多個重組核酸前體轉錄本可駐留在單一初級轉錄本內。

【0260】 本文所述 shRNA 重組核酸之莖-環結構可長約 40 至 100 個核苷酸，或較佳地長約 50 至 75 個核苷酸。莖區之長度可為約 15-45 個核苷酸(或更長)或長度為約 20-30 個核苷酸。在一些實施例中，莖區之長度係 22 個核苷酸。在一些實施例中，莖區之長度係 15 個、16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個、22 個、23 個、24 個、25 個、26 個、27 個、28 個、29 個、30 個、31 個、32 個、33 個、34 個、35 個、36 個、37 個、38 個、39 個、40 個、41 個、42 個、43 個、44 個或 45 個核苷酸。

【0261】 莖可包含完全互補之雙鏈體(任何 3′尾除外)，然而，莖之任一臂上可存在凸起或內環。該等凸起及不對稱內環之數量較佳地係極少的(例如 1、2 或 3)且大小係約 3 個核苷酸或更小。末端環部分可包含約 4 個或更多個核苷酸，但較佳地不超過約 25 個核苷酸。環部分之大小將較佳地係 6-15 個核苷酸。

【0262】 如本文所述，shRNA 之莖區包含隨從股及指導股，其中指導股含有

與由靶基因編碼之靶 mRNA 轉錄本互補之序列。較佳地，小心地設計指導股及隨從股之 G-C 含量及匹配，以在具和不具核酸內切酶裂解的情況下具有熱力學上有利的股解開活性。另外，較佳地經由 BLAST 搜索(www.ncbi.nim.nih.qov/BLAST)來確認指導股之特異性。

【0263】 本發明提供，可使用本文所述之方法及重組核酸來調節多個靶基因之表現水準。舉例而言，本發明提供，第一組重組核酸可經設計以包括序列(指導股)，該序列經設計以降低第一靶基因之表現水準，而第二組重組核酸可經設計以包括序列(指導股)，該序列經設計以降低第二靶基因之表現水準。不同組之重組核酸可表現且駐留在相同或單獨之初步轉錄本內。在某些實施例中，該多重方法(即，使用本文所述之重組核酸來調節兩個或更多個靶基因之表現水準)可對患者具有增強的治療效應。舉例而言，若向患者提供表現本文所述之重組核酸分子之細胞來治療、預防或改善癌症之效應，則可期望向患者提供兩種或更多種類型之重組核酸分子，其經設計以降低參與免疫細胞活化或抑制之多個基因之表現水準。

【0264】 與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，一或多種本文所述之重組核酸分子可能能夠使細胞中之靶基因表現減少至少約 50%以上。舉例而言，與不包含各別重組核酸分子之對照細胞相比，重組核酸分子(例如 shRNA)可能能夠使細胞中選自由 TGFBR1、TGFBR2、FAS、PTPN2 及/或 TOX 組成之群之靶基因的表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或更大。與不包含各別重組核酸分子之對照細胞相比，一或多種重組核酸分子可能能夠使細胞中選自由 TGFBR1、TGFBR2、FAS、PTPN2 及/或 TOX 組成之群之靶基因的表現減少至少約 10%-50%、10%-20%、10%-30%、10%-40%、20%-50%、30%-50%、40%-50%、10%-100%、50%-100%、50%-99%、50%-95%、50%-90%、50%-

85%、50%-80%、50%-75%、50%-70%、50%-65%、50%-60%、50%-55%或更大。在一些實施例中，與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，一或多種重組核酸分子使細胞中 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。在一些實施例中，與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，一或多種重組核酸分子使細胞中 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。在一些實施例中，與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，一或多種重組核酸分子使細胞中 FAS 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。在一些實施例中，與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，一或多種重組核酸分子使細胞中 PTPN2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。在一些實施例中，與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，一或多種重組核酸分子使細胞中 TOX 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0265】　重組核酸分子可經化學合成或活體外轉錄，且可進一步包括對磷酸-糖骨架或核苷殘基之一或多個修飾。

【0266】　可使用將核酸引入細胞之此項技術中已知之其他方法，例如脂質介導之載劑運輸、化學品介導之運輸(例如磷酸鈣)及諸如此類。因此，重組核酸分子構築物可與發揮以下活性中之一或多者之組分一起引入：增強細胞對 RNA 之攝取、促進 shRNA 雙鏈體股之退火、穩定退火的 shRNA 股或以其他方式增加靶基因之抑制。

【0267】　在一些實施例中，一或多種重組核酸進一步包含與宿主細胞染色體

中之插入位點互補之 5’同源定向修復臂及/或 3’同源定向修復臂。在一些實施例中，一或多種重組核酸包含 5’同源定向修復臂及 3’同源定向修復臂。在一些實施例中，將一或多種重組核酸納入表現盒或表現載體中。在一些實施例中，表現盒或表現載體進一步包含一或多種重組核酸上游之組成型啟動子。

【0268】 在一些實施例中，一或多種重組核酸包含至少第一核酸及至少第二核酸。在一些實施例中，一或多種重組核酸進一步包含至少第三核酸及至少第四核酸。第一、第二、第三及/或第四核酸可為 RNAi 分子，例如 shRNA。在一些實施例中，將第一核酸及第二核酸納入單一表現盒或單一表現載體中。在一些實施例中，將第三核酸及第四核酸納入單一表現盒或單一表現載體中。在一些實施例中，將第一、第二、第三及第四核酸納入單一表現盒或單一表現載體中。在一些實施例中，表現盒或表現載體進一步包含第一核酸上游及/或第二核酸上游之組成型啟動子。在一些實施例中，表現盒或表現載體進一步包含第三核酸上游及/或第四核酸上游之組成型啟動子。在一些實施例中，表現盒或表現載體進一步包含第一核酸上游、第二核酸上游、第三核酸上游及/或第四核酸上游之組成型啟動子。在一些實施例中，表現載體係非病毒載體。

【0269】 在一些實施例中，表現盒係雙重 shRNA 表現盒。在一些實施例中，雙重表現盒自 5’至 3’包含(1)啟動子(例如 EF1a 啟動子，例如 SEQ ID NO: 132)，(2)第一 miR 之 5’骨架(例如 miR-3G 5’骨架)，(3)第一 shRNA 之第一股，(4)第一 miR 之環(例如 miR-3G 環)，(5)第一 shRNA 之第二股，(6)第一 miR 之 3’骨架(例如 miR-3G 3’骨架)，(7)第一間隔體，(8)第二 miR 之 5’骨架(例如 miR-E 5’骨架)，(9)第二 shRNA 之第一股，(10)第二 miR 之環(例如 miR-E 環)，(11)第二 shRNA 之第二股，(12)第二 miR 之 3’骨架(例如 miR-E 3’骨架)，(13)第二間隔體，(14) PPT 序列，(15) 5’非轉譯區(UTR)，(16)視情況存在之轉基因(例如編碼嵌合抗原受體)，及(17)多腺苷酸化(聚 A)序列(例如人類生長激素(GH1)聚 A 序列，例如

SEQ ID NO: 138)。在一些實施例中，第一及第二 miR 係相同的。在一些實施例中，第一 miR 係 miR-3G 且第二 miR 係 miR-E (「3G-E 格式」)。在一些實施例中，第一及第二 miR 係不同的。在一些實施例中，雙重表現盒包含 SEQ ID NO: 133 中所述之核酸序列，或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、至少 99.5%或至少 99.9%序列一致性之核酸。例示性雙重 shRNA 表現盒顯示於**圖 26** 中。

【0270】　在一些實施例中，表現盒係三重 shRNA 表現盒。在一些實施例中，三重表現盒自 5’至 3’包含(1)啟動子(例如 EF1a 啟動子，例如 SEQ ID NO: 132)，(2)第一 miR 之 5’骨架(例如 miR-3G 5’骨架)，(3)第一 shRNA 之第一股，(4)第一 miR 之環(例如 miR-3G 環)，(5)第一 shRNA 之第二股，(6)第一 miR 之 3’骨架(例如 miR-3G 3’骨架)，(7)第一間隔體，(8)第二 miR 之 5’骨架(例如 miR-E 5’骨架)，(9)第二 shRNA 之第一股，(10)第二 miR 之環(例如 miR-E 環)，(11)第二 shRNA 之第二股，(12)第二 miR 之 3’骨架(例如 miR-E 3’骨架)，(13)第二間隔體，(14)第三 miR 之 5’骨架(例如 miR-3G 5’骨架)，(15)第三 shRNA 之第一股，(16)第三 miR 之環(例如 miR-3G 環)，(17)第三 shRNA 之第二股，(18)第三 miR 之 3’骨架(例如 miR-3G 3’骨架)，(19) PPT 序列，(20) 5’非轉譯區(UTR)，(21)視情況存在之轉基因(例如編碼嵌合抗原受體)，及(22)多腺苷酸化(聚 A)序列(例如人類生長激素(GH1)聚 A 序列，例如 SEQ ID NO: 138)。在一些實施例中，第一、第二及第三 miR 係相同的。在一些實施例中，第一、第二及第三 miR 皆係不同的。在一些實施例中，第一及第二 miR 係相同的且第三 miR 係不同的。在一些實施例中，第一及第三 miR 係相同的且第二 miR 係不同的。在一些實施例中，第二及第三 miR 係相同的且第一 miR 係不同的。在一些實施例中，第一及第三 miR 係 miR-3G 且第二 miR 係 miR-E (「3G-E-3G 格式」)。在一些實施例中，第一、第二及第三

miR 皆係 miR-3G (「3G-3G-3G 格式」)。在一些實施例中，三重表現盒包含 SEQ ID NO: 134-136 中之任一者中所述之核酸序列，或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、至少 99.5%或至少 99.9%序列一致性之核酸。在一些實施例中，三重表現盒包含 SEQ ID NO: 134 中所述之核酸序列，或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、至少 99.5%或至少 99.9%序列一致性之核酸。在一些實施例中，三重表現盒包含 SEQ ID NO: 135 中所述之核酸序列，或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、至少 99.5%或至少 99.9%序列一致性之核酸。在一些實施例中，三重表現盒包含 SEQ ID NO: 136 中所述之核酸序列，或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、至少 99.5%或至少 99.9%序列一致性之核酸。例示性三重 shRNA 表現盒顯示於**圖 27-29** 中。

【0271】　在一些實施例中，表現盒係四重 shRNA 表現盒。在一些實施例中，四重表現盒自 5’至 3’包含(1)啟動子(例如 EF1a 啟動子，例如 SEQ ID NO: 132)，(2)第一 miR 之 5’骨架(例如 miR-3G 5’骨架)，(3)第一 shRNA 之第一股，(4)第一 miR 之環(例如 miR-3G 環)，(5)第一 shRNA 之第二股，(6)第一 miR 之 3’骨架(例如 miR-3G 3’骨架)，(7)第一間隔體，(8)第二 miR 之 5’骨架(例如 miR-E 5’骨架)，(9)第二 shRNA 之第一股，(10)第二 miR 之環(例如 miR-E 環)，(11)第二 shRNA 之第二股，(12)第二 miR 之 3’骨架(例如 miR-E 3’骨架)，(13)第二間隔體，(14)第三 miR 之 5’骨架(例如 miR-3G 5’骨架)，(15)第三 shRNA 之第一股，(16)第三 miR 之環(例如 miR-3G 環)，(17)第三 shRNA 之第二股，(18)第三 miR 之 3’骨架(例如

miR-3G 3’骨架)，(19)第三間隔體，(20)第四 miR 之 5’骨架(例如 miR-3G 5’骨架)，(21)第四 shRNA 之第一股，(22)第四 miR 之環(例如 miR-3G 環)，(23)第四 shRNA 之第二股，(24)第四 miR 之 3’骨架(例如 miR-3G 3’骨架)，(25) PPT 序列，(26) 5’非轉譯區(UTR)，(27)視情況存在之轉基因(例如嵌合抗原受體)，及(28)多腺苷酸化(聚 A)序列(例如人類生長激素(GH1)聚 A 序列，例如 SEQ ID NO: 138)。在一些實施例中，第一、第二、第三及第四 miR 係相同的。在一些實施例中，第一、第二、第三及第四 miR 皆係不同的。在一些實施例中，第一組之兩個 miR 係相同的且第二組之兩個 miR 係相同的，但不同於第一組。在一些實施例中，第一組之兩個 miR 係相同的，且剩餘兩個 miR 各自不同於第一組且彼此不同。在一些實施例中，三個 miR 係相同的且最後一個 miR 係不同的。在一些實施例中，第一、第三及第四 miR 係 miR-3G 且第二 miR 係 miR-E (「3G-E-3G-3G 格式」)。在一些實施例中，四重表現盒包含 SEQ ID NO: 137 中所述之核酸序列，或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、至少 99.5%或至少 99.9%序列一致性之核酸。例示性四重 shRNA 表現盒顯示於**圖 30** 中。

重組細胞

【0272】　本文亦提供重組細胞，例如原代細胞或免疫細胞，其包含以非病毒方式插入細胞基因體之靶區域中之至少一種重組核酸。

【0273】　在一個態樣中，本文提供免疫細胞，其包含長度為至少 15 個核苷酸之一或多種重組核酸，該一或多種重組核酸與編碼人類 TGFBR1 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【0274】　在一個態樣中，本文提供免疫細胞，其包含長度為至少 15 個核苷酸之一或多種重組核酸，該一或多種重組核酸與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列。

【0275】 在一個態樣中，本文提供免疫細胞，其包含含有以下之一或多種重組核酸：長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列，其與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列；及長度為至少 15 個核苷酸之第二核酸序列，其中第二核酸序列與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列；或與編碼人類 TGFBR1 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【0276】 在一個態樣中，本文提供免疫細胞，其包含含有以下之一或多種重組核酸：長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列，其與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列；及長度為至少 15 個核苷酸之第二核酸序列，其與編碼人類 TGFBR1 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【0277】 在一個態樣中，本文提供免疫細胞，其包含含有以下之一或多種重組核酸：長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列及第二核酸序列，其與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列。

【0278】 在一些實施例中，細胞係原代免疫細胞。在一些實施例中，細胞係活的無病毒原代細胞。

【0279】 在一些實施例中，重組核酸分子所靶向之基因(例如 TGFBR1、TGFBR2、FAS、PTPN2 及/或 TOX)之表現在靶細胞中減少或降低。靶基因表現可減少至少約 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更大。與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，靶基因表現可減少約 10%-50%、10%-20%、10%-30%、10%-40%、20%-50%、30%-50%、40%-50%、10%-100%、50%-100%、50%-99%、50%-95%、50%-90%、50%-85%、50%-80%、50%-75%、50%-70%、50%-65%、50%-60%、50%-55%或更大。

【0280】 如本揭示案中所述包含插入靶基因座或安全港位點之重組核酸分子之細胞可稱為經改造細胞。在一些實施例中，經改造細胞係免疫細胞。在一些實施例中，免疫細胞係可產生富潛能免疫細胞之任何細胞。在一些實施例中，免疫細胞可為誘導性富潛能幹細胞(iPSC)或人類富潛能幹細胞(HSPC)。在一些實施例中，免疫細胞包含原代造血細胞或原代造血幹細胞。在一些實施例中，該經改造細胞係幹細胞、人類細胞、原代細胞、造血細胞、適應性免疫細胞、先天性免疫細胞、自然殺手(NK)細胞、T 細胞、CD8+細胞、CD4+細胞或 T 細胞祖細胞。在一些實施例中，免疫細胞係 T 細胞。在一些實施例中，T 細胞係調節 T 細胞、效應 T 細胞或幼稚 T 細胞。在一些實施例中，T 細胞係 $CD8^+$ T 細胞。在一些實施例中，T 細胞係 $CD4^+$ T 細胞。在一些實施例中，T 細胞係 $CD4^+CD8^+$ T 細胞。

【0281】 在一些實施例中，經改造細胞係幹細胞、人類細胞、原代細胞、造血細胞、適應性免疫細胞、先天性免疫細胞、T 細胞或 T 細胞祖細胞。本揭示案中預期之免疫細胞之非限制性實例包括 T 細胞、B 細胞、自然殺手(NK)細胞、NKT/iNKT 細胞、巨噬細胞、骨髓細胞及樹突細胞。本揭示案中預期之幹細胞之非限制性實例包括富潛能幹細胞(PSC)、胚胎幹細胞(ESC)、誘導性富潛能幹細胞(iPSC)、藉由細胞核轉移獲得之胚胎源性胚胎幹細胞(ntES；細胞核轉移 ES)、雄性生殖系幹細胞(GS 細胞)、胚胎生殖細胞(EG 細胞)、造血幹細胞/祖細胞幹細胞(HSPC)、體細胞幹細胞(成人幹細胞)、血管母細胞、神經幹細胞、間質幹細胞及其他細胞(包括骨細胞、軟骨細胞、肌細胞、心肌細胞、神經元、肌腱細胞、脂肪細胞、胰臟細胞、肝細胞、腎細胞及濾泡細胞等)之幹細胞。在一些實施例中，經改造細胞係 T 細胞、NK 細胞、iPSC 及 HSPC。在一些實施例中，本揭示案中所用之經改造細胞係活體外生長之人類細胞株(例如有意永生化之細胞株、癌細胞株等)。

【0282】 在一些實施例中，免疫細胞係自體免疫細胞。在一些實施例中，免疫

細胞係同種異體免疫細胞。

【0283】　本文亦提供細胞群體，其包含複數個經改造細胞。在一些實施例中，至少 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或更多之細胞之基因體包含至少一種重組核酸分子。在一些實施例中，至少 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或更多之細胞之基因體包含至少兩種 shRNA 分子。在一些實施例中，至少 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或更多之細胞之基因體包含至少三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種、十種或更多種重組核酸分子。

【0284】　本文亦提供細胞群體，其包含重組核酸。

【0285】　細胞可進一步包含嵌合蛋白，例如嵌合抗原受體(CAR)或引發受體。在一些實施例中，細胞包含至少一種嵌合抗原受體。在一些實施例中，細胞包含至少一種引發受體。在一些實施例中，細胞包含至少一種嵌合抗原受體及至少一種引發受體。編碼至少一種 RNAi 分子之至少一種重組核酸分子可在與至少一種 RNAi 分子相同之 DNA 模板或核酸片段上編碼，或在與 RNAi 分子不同之 DNA 模板或核酸片段上編碼。在 CAR、引發受體及 RNAi 重組核酸分子係在相同 DNA 模板或核酸片段上編碼之情形下，各個組分可以任一順序置於 DNA 模板上。舉例而言，DNA 模板在 5’至 3’方向上可包含：CAR、至少一種 RNAi 重組核酸及引發受體。替代地，DNA 模板在 5’至 3’方向上可包含：i)引發受體、至少一種 RNAi 重組核酸及 CAR；ii)至少一種 RNAi 重組核酸、引發受體及 CAR；iii)至少一種 RNAi 重組核酸、CAR 及引發受體；iv)引發受體、CAR 及至少一種 RNAi 重組核酸；v) CAR、引發受體及至少一種 RNAi 重組核酸；vi)至少一種 RNAi 重組核酸、引發受體、CAR；vii)至少一種 RNAi 重組核酸、CAR 及引發受體。在一些實施例中，至少一種 RNAi 重組核酸包含兩種重組核酸。在一些實施例中，重組核酸包含與 TGFBR1 互補之核酸。在一些實施例中，重組核酸包含與

TGFBR2 互補之核酸。在一些實施例中，重組核酸包含與 FAS 互補之核酸。在一些實施例中，重組核酸包含與 PTPN2 互補之核酸。在一些實施例中，重組核酸包含與 TOX 互補之核酸。

【0286】 在一些實施例中，引發受體包含特異性結合至第一抗原之第一細胞外抗原結合結構域，且嵌合抗原受體(CAR)包含特異性結合至第二抗原之第二細胞外抗原結合結構域。

減少基因表現之方法

【0287】 本發明之另一態樣提供減弱哺乳動物細胞中之靶基因表現之方法，其包括將與靶基因 mRNA 互補之重組核酸(例如單股髮夾核糖核酸(shRNA)、siRNA、dsRNA 或反義寡核苷酸)引入哺乳動物細胞中。在一些實施例中，與靶基因 mRNA 互補之重組核酸係 shRNA。在一些實施例中，shRNA 包含形成雙鏈體區域之 19 至 100 個核苷酸之自互補序列，該等自互補序列在細胞內條件下與靶基因 mRNA 轉錄本雜交。在一些實施例中，shRNA 包含 22 nt 之自互補序列。在一些實施例中，shRNA：(i)係 RNaseIII 酶裂解之受質，產生雙股 RNA 產物，(ii)不會產生哺乳動物細胞之一般序列非依賴性殺傷，及(iii)以依賴於該等互補區序列之方式減少該靶基因之表現。

【0288】 在一些實施例中，靶基因係 TGFBR1。在一些實施例中，靶基因係 TGFBR2。在一些實施例中，靶基因係人類 TGFBR1。在一些實施例中，靶基因係人類 TGFBR2。在一些實施例中，靶基因係 FAS。在一些實施例中，靶基因係人類 FAS。在一些實施例中，靶基因係 PTPN2。在一些實施例中，靶基因係人類 PTPN2。在一些實施例中，靶基因係 TOX。在一些實施例中，靶基因係人類 TOX。

【0289】 包含重組核酸之細胞可具有減少或降低的選自 TGFBR1 及/或 TGFBR2 之靶基因表現。在一些實施例中，與不包含各別重組核酸分子之對照細

胞相比，細胞具有減少約 50%-100%、50%-99%、50%-95%、50%-90%、50%-85%、50%-80%、50%-75%、50%-70%、50%-65%、50%-60%、50%-55%的 TGFBR1 及/或 TGFBR2 表現。在一些實施例中，與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，細胞具有減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%的細胞中之 TGFBR1 表現。在一些實施例中，與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，細胞具有減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%的細胞中之 TGFBR2 表現。在一些實施例中，各自與不包含各別重組核酸分子之對照細胞相比，細胞具有減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%的免疫細胞中之 TGFBR1 及 TGFBR2 表現。

【0290】　在一些實施例中，與不包含第一核酸之對照細胞相比，細胞中 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。在一些實施例中，與不包含第二核酸之對照細胞相比，第二核酸使細胞中 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。在一些實施例中，與不包含第一或第二核酸之對照細胞相比，細胞中 TGFBR2 及 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0291】　包含重組核酸之細胞亦可具有減少或降低的選自由 FAS、PTPN2 及 TOX 組成之群之靶基因之表現。在一些實施例中，與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，細胞具有減少約 50%-100%、50%-99%、50%-95%、50%-90%、50%-85%、50%-80%、50%-75%、50%-70%、50%-65%、50%-60%、50%-55%的 FAS、

PTPN2 及/或 TOX 表現。在一些實施例中，與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，細胞具有減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%的細胞中之 FAS 表現。在一些實施例中，與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，細胞具有減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%的細胞中之 PTPN2 表現。在一些實施例中，與不包含重組核酸分子之對照細胞相比，細胞具有減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%的免疫細胞中之 TOX 表現。

【0292】　在一些實施例中，與不包含第一核酸之對照細胞相比，免疫細胞中 FAS 之表現減少至少 50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。在一些實施例中，與不包含第二核酸之對照細胞相比，第二核酸使免疫細胞中 PTPN2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。在一些實施例中，與不包含第二核酸之對照細胞相比，細胞中 PTPN2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0293】　在一些實施例中，與不包含第二核酸之對照細胞相比，第二核酸使免疫細胞中 TOX 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。在一些實施例中，與不包含第二核酸之對照細胞相比，細胞中 TOX 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【0294】　在一些實施例中，TGFBR1、TGFBR2、FAS、PTPN2 及/或 TOX 之

表現係藉由核酸分析或蛋白質分析確定。在一些實施例中，核酸分析包含以下中之至少一者：聚合酶鏈反應(PCR)、定量 PCR (qPCR)、RT-qPCR、微陣列、基因陣列或 RNAseq。

治療癌症之方法

【0295】 在另一態樣中，本發明提供治療個體之免疫相關疾患或疾病(例如癌症)之方法，其包括向個體投與有效量之組合物。該組合物包含含有至少一種重組核酸之細胞，該至少一種重組核酸包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與選自由 TGFBR1 及/或 TGFBR2 組成之群之靶互補。

【0296】 在一些實施例中，重組核酸係 shRNA 分子。在一些實施例中，shRNA 係 TGFBR1 shRNA 分子或 TGFBR2 shRNA。在一些實施例中，細胞包含至少 TGFBR2 shRNA 分子。在一些實施例中，細胞包含至少 TGFBR2 shRNA 分子。在一些實施例中，細胞包含至少兩個 TGFBR2 shRNA 分子。在一些實施例中，細胞包含至少 TGFBR2 shRNA 分子及 TGFBR2 shRNA 分子。

【0297】 在另一態樣中，本發明提供增強個體免疫反應之方法，其包括向個體投與有效量之組合物，該組合物包含含有至少一種 shRNA 分子之細胞，其中 shRNA 分子選自由 TGFBR2 shRNA 分子或 TGFBR1 shRNA 分子組成之群。

【0298】 在一些實施例中，治療個體之方法或增強個體免疫反應之方法包括向個體進一步投與有效量之組合物，該組合物包含含有至少一種重組核酸之細胞，該至少一種重組核酸包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與選自由 TGFBR1 及/或 TGFRB2 組成之群之靶互補。

【0299】 在一些實施例中，重組核酸係 shRNA 分子。

【0300】 在一些實施例中，shRNA 選自由 FAS shRNA 分子、PTPN2 shRNA 分子及 TOX shRNA 分子組成之群。在一些實施例中，細胞包含至少 FAS shRNA 分子。在一些實施例中，細胞包含至少 PTPN2 shRNA 分子。在一些實

施例中，細胞包含至少 TOX shRNA 分子。在一些實施例中，細胞包含至少 FAS shRNA 分子及 PTPN2 shRNA 分子。在一些實施例中，細胞包含至少 FAS shRNA 分子及 TOX shRNA 分子。在一些實施例中，細胞包含至少 PTPN2 shRNA 分子及 TOX shRNA 分子。在另一態樣中，本發明提供增強個體免疫反應之方法，其包括向個體投與有效量之組合物，該組合物包含含有至少一種 shRNA 分子之細胞，其中 shRNA 分子選自由 FAS shRNA 分子、PTPN2 shRNA 分子及 TOX shRNA 分子組成之群。在一些實施例中，細胞包含至少 TGFBR2 shRNA 分子、TGFBR2 shRNA 分子、FAS shRNA 分子、PTPN2 shRNA 分子及/或 TOX shRNA 分子。

【0301】 在一些實施例中，本文所提供之方法可用於治療個體之免疫相關疾患。在一個實施例中，個體係人類。

【0302】 在一些實施例中，本文所提供之方法(例如增強免疫反應之方法)可用於治療癌症，且因此接受本文所述系統之個體患有癌症。在一些實施例中，癌症係實體癌症。在一些實施例中，癌症係液體癌症。在一些實施例中，癌症係免疫迴避的。在一些實施例中，癌症係卵巢癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、子宮癌、間皮瘤、子宮頸癌、胰臟癌、腎癌、肺癌、前列腺癌、膀胱癌、乳癌、腦癌、白血病或淋巴瘤。在一些實施例中，癌症係卵巢癌、腎癌、肺癌、乳癌或前列腺癌。

【0303】 在一些實施例中，治療可減小癌症體積或大小。在一些實施例中，與投與重組核酸或重組細胞前之癌症體積相比，治療有效地減小癌症體積。在一些實施例中，治療可減小癌症生長速率。在一些實施例中，與投與重組核酸或重組細胞前之癌症生長速率相比，治療有效地減小癌症生長速率。在一些實施例中，治療有效地消除癌症。

免疫調節之方法

【0304】 投與包含重組核酸之細胞之方法可調節免疫反應，該重組核酸包含

與 TGFBR1 及/或 TGFBR2 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列。調節可為增加或減少免疫反應。在一些實施例中，調節係增加免疫反應。

【0305】 投與包含重組核酸之細胞之方法可調節免疫反應，該重組核酸包含與 FAS、PTPN2 及/或 TOX 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列。調節可為增加或減少免疫反應。在一些實施例中，調節係增加免疫反應。

【0306】 在一個態樣中，投與包含系統之細胞可誘導促發炎分子，例如細胞介素或趨化介素，該系統包含重組核酸，該重組核酸包含與如本文所述之 FAS、PTPN2 及/或 TOX 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列。在一些實施例中，細胞介素係 IFNg。通常，誘導性促發炎分子係以大於使用同型對照達成之水準之水準存在。該等促發炎分子進而可活化抗腫瘤免疫性，包括(但不限於) T 細胞活化、T 細胞增殖、T 細胞分化、M1 樣巨噬細胞活化及 NK 細胞活化。因此，投與包含重組核酸之系統可誘導導致腫瘤破壞之多種抗腫瘤免疫機制，該重組核酸包含與 FAS、PTPN2 及/或 TOX 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列。

【0307】 在另一態樣中，本文提供增加個體免疫反應之方法，其包括向個體投與有效量之包含重組核酸之細胞，該重組核酸包含與 TGFBR1 及/或 TGFBR2 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列。在一些實施例中，增加個體免疫反應之方法包括向個體投與包含重組核酸之細胞，該重組核酸包含與 TGFBR1 及/或 TGFBR2 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列。

【0308】 在另一態樣中，本文提供增加個體免疫反應之方法，其包括向個體投與有效量之包含重組核酸之細胞，該重組核酸包含與 FAS、PTPN2 及/或 TOX 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列。在一些實施例中，增加個體免疫反應之方法包括向個體投與包含重組核酸之細胞，該重組核酸包含與 FAS、PTPN2 及/或 TOX 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列。

【0309】　在一些實施例中，細胞存在於進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑之醫藥組合物中。

【0310】　在如本文所述增加免疫反應之任何及所有態樣中，特徵或功能態樣之任何增加或減少或變化係與不包含重組核酸之細胞進行比較，該重組核酸包含與 TGFBR1 及/或 TGFBR2 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列。

【0311】　增加免疫反應可為增強免疫反應或誘導免疫反應二者。例如，增加免疫反應涵蓋免疫反應之開始或起始，或增強或擴大正在進行或現有的免疫反應。在一些實施例中，治療誘導免疫反應。在一些實施例中，誘導性免疫反應係適應性免疫反應。在一些實施例中，誘導性免疫反應係先天性免疫反應。在一些實施例中，治療增強免疫反應。在一些實施例中，增強的免疫反應係適應性免疫反應。在一些實施例中，增強的免疫反應係先天性免疫反應。在一些實施例中，治療增加免疫反應。在一些實施例中，增加的免疫反應係適應性免疫反應。在一些實施例中，增加的免疫反應係先天性免疫反應。在一些實施例中，免疫反應係藉由投與包含重組核酸之細胞來開始或起始，該重組核酸包含與 TGFBR1 及/或 TGFBR2 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列。在一些實施例中，免疫反應係藉由投與包含重組核酸之細胞來增強，該重組核酸包含與 TGFBR1 及/或 TGFBR2 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列。

【0312】　在另一態樣中，本申請案提供用重組核酸對細胞進行遺傳編輯之方法，該重組核酸包含與 TGFBR1 及/或 TGFBR2 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該等方法可調節細胞之免疫功能。調節可為增加免疫反應。在一些實施例中，調節係增加免疫功能。在一些實施例中，功能之調節導致包含重組核酸之細胞活化，該重組核酸包含與 TGFBR1 及/或 TGFBR2 互補之長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列。

【0313】　在一些實施例中，細胞係自然殺手(NK)細胞、T 細胞、CD8+ T 細胞、

CD4+ T細胞、原代T細胞或T細胞祖細胞。

【0314】　在一些實施例中，包含如本文所述之重組核酸之細胞之功能的調節導致細胞刺激天然及活化 T 細胞之能力增加，例如藉由增加表現重組核酸之細胞之細胞介素或趨化介素分泌。在一些實施例中，功能之調節增強或增加細胞產生細胞介素、趨化介素、CAR 或共刺激或活化受體之能力。在一些實施例中，調節增加表現重組核酸之細胞之 T 細胞刺激功能，包括例如細胞觸發 T 細胞受體(TCR)傳訊、T細胞增殖或T細胞細胞介素產生之能力。

【0315】　在一些實施例中，增加的免疫反應係分泌細胞介素及趨化介素。在一些實施例中，與同型對照細胞相比，重組核酸誘導細胞中增加的至少一種細胞介素或趨化介素之表現。

【0316】　在一些實施例中，增強的免疫反應係抗腫瘤免疫細胞募集及活化。

【0317】　在一些實施例中，與同型對照細胞相比，表現重組核酸之細胞誘導記憶免疫反應。一般而言，記憶免疫反應係在後續暴露於病原體或抗原時免疫系統先前遇到之保護性免疫反應。例示性記憶免疫反應包括感染或接種抗原後之免疫反應。一般而言，記憶免疫反應由淋巴球(例如T細胞或B細胞)來調介。在一些實施例中，記憶免疫反應係對癌症(包括癌細胞生長、增殖或轉移)之保護性免疫反應。在一些實施例中，記憶免疫反應抑制、防止或減少癌細胞生長、增殖或轉移。

編輯細胞之方法

【0318】　如本文所用之術語「基因編輯」或「基因體編輯」係指一種類型之遺傳操縱，其中使用人工操縱之核酸酶或「分子剪刀」自基因體插入、替代或去除DNA。其係可用於闡明序列特異性基因或蛋白質之功能及效應或改變細胞行為(例如用於治療目的)之工具。

【0319】　目前可用之基因體編輯工具包括鋅指核酸酶(ZFN)及轉錄活化劑樣

效應核酸酶(TALEN)以將基因納入安全港基因座(例如腺相關病毒整合位點 1 (AAVS1)安全港基因座)。利用 phiC31 整合酶及 Bxb1 整合酶之 DICE (雙重整合酶盒交換)系統係用於靶整合之工具。另外，成簇的規則間隔之短迴文重複/Cas9 (CRISPR/Cas9)技術可用於靶向基因插入。

【0320】 位點特異性基因編輯方法可包括同源依賴機制或同源非依賴機制。

【0321】 在本文所述之方法中預期此項技術中已知之靶向插入基因序列之所有方法以將構築物插入基因靶或安全港基因座。

【0322】 本文提供在病毒載體不存在下插入一或多種重組 RNAi 核酸之方法。在一些實施例中，在病毒載體不存在下，一或多種重組核酸可插入原代免疫細胞之基因體中。

【0323】 本文闡述用於達成將編碼一或多種重組核酸之核苷酸序列整合至細胞基因體中之方法及組合物。在一些方法中，整合效率增加，脫靶效應減少，及/或細胞活力之損失減少。

【0324】 使用核酸酶(例如 CRISPR 相關之系統(Cas))將編碼一或多種重組核酸之質體引入免疫細胞中。核酸酶可以核糖核蛋白格式與靶向免疫細胞基因體上之特異性位點之指導 RNA (gRNA)一起引入。核酸酶在此特異性位點切割基因體 DNA。特異性位點可為編碼內源免疫細胞受體之基因體之一部分。因此，在此位點切割基因體將導致免疫細胞不再表現內源免疫細胞受體。

【0325】 質體可包括與免疫細胞基因體上特異性位點之序列互補之 5’及 3’同源定向修復臂。互補序列處於由核酸酶切割之位點之任一側，此允許質體納入免疫細胞基因體上之指定插入位點。一旦納入質體，細胞便將表現 shRNA。

【0326】 最初，將免疫細胞(例如 T 細胞)活化。免疫細胞可自患者獲得。因此，本揭示案提供自患者收穫免疫細胞(例如 T 細胞)之方法。然後，將編碼一或多種重組核酸之質體引入 T 細胞中。有利地，本揭示案之質體可使用電穿孔引

入。在經由電穿孔引入質體時，亦可引入核酸酶。藉由使用電穿孔，本揭示案之方法避免使用病毒載體來引入轉基因，此係免疫細胞改造中已知之瓶頸。然後將免疫細胞擴增並共培養以產生足夠量之經改造免疫細胞以用作治療性治療。

【0327】 編輯細胞基因體之方法可包括 a)提供 Cas9 核糖核蛋白複合物(RNP)-DNA 模板複合物，其包含：(i) RNP，其中 RNP 包含 Cas9 核酸酶結構域及指導 RNA，其中指導 RNA 與細胞基因體之靶區域特異性雜交，且其中 Cas9 核酸酶結構域使靶區域裂解以在細胞基因體中產生插入位點；及(ii)雙股或單股 DNA 模板，其中 DNA 模板之 5'端及 3'端包含與側接插入位點之基因體序列同源之核苷酸序列，且其中複合物中 RNP 對 DNA 模板之莫耳比係約 3:1 至約 100:1；及 b)將 RNP-DNA 模板複合物引入細胞中。

【0328】 在一些實施例中，本文所述之方法提供至少約 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97.5%、99%、99.5%、99%或更高之 RNP-DNA 模板複合物之遞送效率。在一些情形下，效率係針對將 RNP-DNA 模板引入細胞中後之活細胞來確定。在一些情形下，效率係針對將 RNP-DNA 模板引入細胞中之細胞總數(活細胞或非活細胞)來確定。

【0329】 作為另一實例，遞送效率可藉由量化細胞群體中基因體編輯之細胞數(與在引入步驟後獲得之總細胞或總活細胞相比)來確定。可利用各種量化基因體編輯之方法。該等方法包括(但不限於)使用錯配特異性核酸酶，例如 T7 核酸內切酶 I；一或多個靶基因座之測序(例如，藉由經選殖靶基因座擴增片段之桑格測序(sanger sequencing))；及高通量深度測序。

【0330】 在一些實施例中，細胞活力損失與將裸 DNA 引入細胞中或使用病毒載體將 DNA 引入細胞中後之細胞活力損失相比有所減少。減少可為減少至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或該等百分比之

間的任一百分比。在一些實施例中，整合之脫靶效應與將裸 DNA 引入細胞中或使用病毒載體將 DNA 引入細胞中後之脫靶整合相比有所減少。減少可為減少至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或該等百分比之間的任一百分比。

【0331】 在一些情形下，本文所述之方法提供已引入 RNP-DNA 模板之細胞之高細胞活力。在一些情形下，已引入 RNP-DNA 模板之細胞之活力係至少約 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97.5%、99%、99.5%、99%或更高。在一些情形下，已引入 RNP-DNA 模板之細胞之活力係約 20%至約 99%、約 30%至約 90%、約 35%至約 85%或 90%或更高、約 40%至約 85%或 90%或更高、約 50%至約 85%或 90%或更高、約 50%至約 85%或 90%或更高、約 60%至約 85%或 90%或更高、或約 70%至約 85%或 90%或更高。

【0332】 在本文所提供之方法中，RNP 對 DNA 模板之莫耳比可為約 3:1 至約 100:1。舉例而言，莫耳比可為約 5:1 至 10:1、約 5:1 至約 15:1、5:1 至約 20:1；5:1 至約 25:1；約 8:1 至約 12:1；約 8:1 至約 15:1、約 8:1 至約 20:1、或約 8:1 至約 25:1。

【0333】 在一些實施例中，DNA 模板之濃度係約 2.5 pM 至約 25 pM。舉例而言，DNA 模板之濃度可為約 2.5 pM、3 pM、3.5 pM、4 pM、4.5 pM、5 pM、5.5 pM、6 pM、6.5 pM、7 pM、7.5 pM、8 pM、8.5 pM、9 pM、9.5 pM、10 pM、10.5 pM、11 pM、11.5 pM、12 pM、12.5 pM、13 pM、13.5 pM、14 pM、14.5 pM、15 pM、15.5 pM、16 pM、16.5 pM、17 pM、17.5 pM、18 pM、18.5 pM、19 pM、19.5 pM、20 pM、20.5 pM、21 pM、21.5 pM、22 pM、22.5 pM、23 pM、23.5 pM、24 pM、24.5 pM、25 pM 或該等濃度之間的任一濃度。

【0334】 在一些實施例中，DNA 模板之量係約 1 μg 至約 10 μg。舉例而言，

DNA 模板之量可為約 1 μg 至約 2 μg、約 1 μg 至約 3 μg、約 1 μg 至約 4 μg、約 1 μg 至約 5 μg、約 1 μg 至約 6 μg、約 1 μg 至約 7 μg、約 1 μg 至約 8 μg、約 1 μg 至約 9 μg、約 1 μg 至約 10 μg。在一些實施例中，DNA 模板之量係約 2 μg 至約 3 μg、約 2 μg 至約 4 μg、約 2 μg 至約 5 μg、約 2 μg 至約 6 μg、約 2 μg 至約 7 μg、約 2 μg 至約 8 μg、約 2 μg 至約 9 μg、或 2 μg 至約 10 μg。在一些實施例中，DNA 模板之量係約 3 μg 至約 4 μg、約 3 μg 至約 5 μg、約 3 μg 至約 6 μg、約 3 μg 至約 7 μg、約 3 μg 至約 8 μg、約 3 μg 至約 9 μg、或約 3 μg 至約 10 μg。在一些實施例中，DNA 模板之量係約 4 μg 至約 5 μg、約 4 μg 至約 6 μg、約 4 μg 至約 7 μg、約 4 μg 至約 8 μg、約 4 μg 至約 9 μg、或約 4 μg 至約 10 μg。在一些實施例中，DNA 模板之量係約 5 μg 至約 6 μg、約 5 μg 至約 7 μg、約 5 μg 至約 8 μg、約 5 μg 至約 9 μg、或約 5 μg 至約 10 μg。在一些實施例中，DNA 模板之量係約 6 μg 至約 7 μg、約 6 μg 至約 8 μg、約 6 μg 至約 9 μg、或約 6 μg 至約 10 μg。在一些實施例中，DNA 模板之量係約 7 μg 至約 8 μg、約 7 μg 至約 9 μg、或約 7 μg 至約 10 μg。在一些實施例中，DNA 模板之量係約 8 μg 至約 9 μg、或約 8 μg 至約 10 μg。在一些實施例中，DNA 模板之量係約 9 μg 至約 10 μg。

【0335】　在一些實施例中，DNA 模板編碼 shRNA 分子或其片段。在一些實施例中，DNA 模板編碼至少一種 shRNA 分子。在一些實施例中，DNA 模板編碼至少兩種 shRNA 分子。在一些實施例中，DNA 模板編碼一種、兩種、三種、四種、五種、六種、七種、八種、九種、十種或更多種 shRNA 分子。

【0336】　在一些實施例中，DNA 模板包括調節序列，例如啟動子序列及/或增強子序列，以調節異源蛋白或其片段在插入細胞基因體中後之表現。

【0337】　在一些情形下，DNA 模板係線性 DNA 模板。在一些情形下，DNA 模板係單股 DNA 模板。在一些情形下，單股 DNA 模板係純單股 DNA 模板。如本文所用之「純單股 DNA」意指實質上缺少 DNA 之另一股或相對股之單股

DNA。「實質上缺少」意指，純單股 DNA 之一股比 DNA 之另一股缺少至少 100 倍。

【0338】 在一些情形下，RNP-DNA 模板複合物係藉由將 RNP 與 DNA 模板在約 20℃至約 25℃之溫度下一起培育不到約 1 分鐘至約 30 分鐘來形成。舉例而言，在約 20℃、21℃、22℃、23℃、24℃或 25℃之溫度下，RNP 可與 DNA 模板一起培育約 5 秒、10 秒、15 秒、20 秒、25 秒、30 秒、35 秒、40 秒、45 秒、50 秒、55 秒、1 分鐘、2 分鐘、3 分鐘、4 分鐘、5 分鐘、6 分鐘、7 分鐘、8 分鐘、9 分鐘、10 分鐘、11 分鐘、12 分鐘、13 分鐘、14 分鐘、15 分鐘、16 分鐘、17 分鐘、18 分鐘、19 分鐘、20 分鐘、21 分鐘、22 分鐘、23 分鐘、24 分鐘、25 分鐘、26 分鐘、27 分鐘、28 分鐘、29 分鐘或 30 分鐘或該等時間之間的任一時間量。在另一實例中，在約 20℃至約 25℃之溫度下，RNP 可與 DNA 模板一起培育不到約 1 分鐘至約 1 分鐘、不到約 1 分鐘至約 5 分鐘、不到約 1 分鐘至約 10 分鐘、約 5 分鐘至 10 分鐘、約 5 分鐘至 15 分鐘、約 10 分鐘至約 15 分鐘、約 10 分鐘至約 20 分鐘、或約 10 分鐘至約 30 分鐘。在一些實施例中，在將 RNP-DNA 模板複合物引入細胞中之前，將 RNP-DNA 模板複合物及細胞混合。

【0339】 在一些實施例中，引入 RNP-DNA 模板複合物包括電穿孔。用於對細胞電穿孔以引入 RNP-DNA 模板複合物之方法、組合物及裝置可包括本文實例中所述之彼等方法、組合物及裝置。用於對細胞電穿孔以引入 RNP-DNA 模板複合物之其他或替代方法、組合物及裝置可包括 WO/2006/001614 或 Kim, J.A.等人，Biosens. Bioelectron. 23, 1353-1360 (2008)中所述之彼等方法、組合物及裝置。用於對細胞電穿孔以引入 RNP-DNA 模板複合物之其他或替代方法、組合物及裝置可包括美國專利申請公開案第 2006/0094095 號；美國專利申請公開案第 2005/0064596 號；或美國專利申請公開案第 2006/0087522 號中所述之彼等方法、組合物及裝置。用於對細胞電穿孔以引入 RNP-DNA 模板複合物之其他或替代

方法、組合物及裝置可包括 Li, L.H.等人，Cancer Res. Treat. 1, 341-350 (2002)；美國專利第 6,773,669 號；美國專利第 7,186,559 號；美國專利第 7,771,984 號；美國專利第 7,991,559 號；美國專利第 6485961 號；美國專利第 7029916 號；及美國專利申請公開案第 2014/0017213 號；及美國專利申請公開案第 2012/0088842 號中所述之彼等方法、組合物及裝置，該等文獻皆以引用方式併入本文中。用於對細胞電穿孔以引入 RNP-DNA 模板複合物之其他或替代方法、組合物及裝置可包括 Geng, T.等人，J. Control Release 144, 91-100 (2010)；及 Wang, J.等人，Lab. Chip 10, 2057-2061 (2010)中所述之彼等方法、組合物及裝置，該等文獻皆以引用方式併入本文中。

【0340】　在一些實施例中，Cas9 蛋白可呈活性核酸內切酶形式，使得當結合至靶核酸作為與指導 RNA 之複合物之一部分或與 DNA 模板之複合物之一部分時，將雙股斷裂引入靶核酸中。雙股斷裂可藉由 NHEJ 修復以引入隨機突變，或藉由 HDR 修復以引入特定突變。各種 Cas9 核酸酶可用於本文所述之方法中。舉例而言，可利用需要緊鄰指導 RNA 靶向區之 3'之 NGG 原間隔體相鄰模體(PAM)之 Cas9 核酸酶。該等 Cas9 核酸酶可靶向基因體之含有 NGG 序列之任一區域。作為另一實例，具有正交 PAM 模體要求之 Cas9 蛋白可用於靶向不具相鄰 NGG PAM 序列之序列。具有正交 PAM 序列特異性之例示性 Cas9 蛋白包括(但不限於) CFP1、Nature Methods 10, 1116-1121 (2013)中所述之彼等 Cas9 蛋白及 Zetsche 等人，Cell，第 163 卷，第 3 期，第 759-771 頁，2015 年 10 月 22 日中所述之彼等 Cas9 蛋白，該等文獻皆以引用方式併入本文中。

【0341】　在一些情形下，Cas9 蛋白係切口酶，使得當結合至靶核酸作為與指導 RNA 之複合物之一部分時，將單股斷裂或切口引入靶核酸中。各自結合至結構不同之指導 RNA 之一對 Cas9 切口酶可靶向靶基因體區域之兩個近端位點，且因此將一對近端單股斷裂引入靶基因體區域中。切口酶對可提供增強的特異

性，此乃因脫靶效應可能產生單一切口，該等切口通常藉由鹼基切除修復機制修復而無損傷。例示性 Cas9 切口酶包括具有 D10A 或 H840A 突變之 Cas9 核酸酶。

【0342】　在一些實施例中，RNP 包含 Cas9 核酸酶。在一些實施例中，RNP 包含 Cas9 切口酶。在一些實施例中，RNP-DNA 模板複合物包含至少兩種結構不同之 RNP 複合物。在一些實施例中，至少兩種結構不同之 RNP 複合物含有結構不同之 Cas9 核酸酶結構域。在一些實施例中，至少兩種結構不同之 RNP 複合物含有結構不同之指導 RNA。在一些實施例中，其中至少兩種結構不同之 RNP 複合物含有結構不同之指導 RNA，每一結構不同之 RNP 複合物包含 Cas9 切口酶，且結構不同之指導 RNA 與靶區域之相對股雜交。

【0343】　在一些情形下，將包含結構不同之核糖核蛋白複合物之複數個 RNP-DNA 模板引入細胞中。舉例而言，Cas9 蛋白可與複數個(例如 2 個、3 個、4 個、5 個或更多個，例如 2-10 個、5-100 個、20-100 個)結構不同之指導 RNA 複合以將 DNA 模板靶向插入複數個結構不同之靶基因體區域。

【0344】　在本文所提供之方法及組合物中，細胞包括(但不限於)真核細胞、原核細胞、動物細胞、植物細胞、真菌細胞及諸如此類。視情況地，細胞係哺乳動物細胞，例如人類細胞。細胞可為活體外、離體或活體內。細胞亦可為原代細胞、生殖細胞、幹細胞或前體細胞。前體細胞可為例如富潛能幹細胞或造血幹細胞。在一些實施例中，細胞係原代造血細胞或原代造血幹細胞。在一些實施例中，原代造血細胞係免疫細胞。在一些實施例中，免疫細胞係 T 細胞。在一些實施例中，T 細胞係調節 T 細胞、效應 T 細胞或幼稚 T 細胞。在一些實施例中，T 細胞係 $CD4^+$ T 細胞。在一些實施例中，T 細胞係 $CD8^+$ T 細胞。在一些實施例中，T 細胞係 $CD4^+CD8^+$ T 細胞。在一些實施例中，T 細胞係 $CD4^-CD8^-$ T 細胞。亦提供藉由本文所述之任一方法修飾之任一細胞群體。在一些實施例中，該等方法進一步包括擴增經修飾細胞之群體。

【0345】 在一些情形下，將細胞自個體去除，使用本文所述之任一方法修飾且投與患者。在其他情形下，將本文所述之任一構築物活體內遞送至患者。參見例如美國專利第 9737604 號及 Zhang 等人，「Lipid nanoparticle-mediated efficient delivery of CRISPR/Cas9 for tumor therapy」，*NPG Asia Materials*，第 9 卷，第 e441 頁(2017)，該等文獻皆以引用方式併入本文中。

【0346】 在一些實施例中，將 RNP-DNA 模板複合物引入約 1×10^5 至約 2×10^6 個細胞中。舉例而言，可將 RNP-DNA 模板複合物引入約 1×10^5 至約 5×10^5 個細胞、約 1×10^5 至約 1×10^6 個、1×10^5 至約 1.5×10^6 個、1×10^5 至約 2×10^6 個、約 1×10^6 至約 1.5×10^6 個細胞、或約 1×10^6 至約 2×10^6 個細胞中。

【0347】 在一些情形下，本文所述之方法及組合物可用於產生、修飾、使用或控制重組免疫細胞，例如嵌合抗原受體 T 細胞(CAR T 細胞)。該等 CAR T 細胞可用於治療或預防個體之癌症、傳染病或自體免疫疾病。舉例而言，在一些實施例中，將一或多種基因產物插入或敲入 T 細胞中以表現異源蛋白(例如嵌合抗原受體(CAR)或引發受體)。

插入位點

【0348】 用於編輯免疫細胞基因體之方法包括編輯人類 T 細胞基因體之方法，其包括將核酸序列或構築物插入人類免疫細胞中之 TCR-α 次單元(TRAC)基因之外顯子 1 中之靶區域中。在一些實施例中，靶區域處於 TRAC 基因之恆定結構域之外顯子 1 中。在其他實施例中，靶區域處於編碼 TCR-α 跨膜結構域之序列開始之前的外顯子 1、外顯子 2 或外顯子 3 中。

【0349】 用於編輯免疫細胞基因體之方法亦包括編輯人類免疫 T 細胞基因體之方法，其包括將核酸序列或構築物插入人類 T 細胞中之 TCR-β 次單元(TRBC)基因之外顯子 1 中之靶區域中。在一些實施例中，靶區域處於 TRBC1 或 TRBC2 基因之外顯子 1 中。

【0350】 特定而言，用於編輯免疫細胞基因體之方法包括編輯人類免疫細胞基因體之方法，其包括將核酸序列或構築物插入基因體安全港(GSH)之靶區域中。

【0351】 用於編輯T細胞基因體之方法亦包括編輯人類T細胞基因體之方法，其包括將核酸序列或構築物插入 GS94 靶區域(基因座 chr11: 128340000-128350000)中。

【0352】 在一些實施例中，靶區域係 GS94 基因座。

【0353】 基因編輯療法包括例如載體整合及位點特異性整合。位點特異性整合係病毒載體之隨機整合之有希望的替代，此乃因其降低插入誘變或插入腫瘤形成之風險(Kolb 等人，Trends Biotechnol. 2005 23:399-406；Porteus 等人，Nat Biotechnol. 2005 23:967-973；Paques 等人，Curr Gen Ther. 2007 7:49-66)。然而，位點特異性整合繼續面臨諸如以下之挑戰：較差的敲入效率、插入腫瘤形成之風險、相鄰基因或轉基因之不穩定及/或異常表現、低可及性(例如在相鄰基因之 20 kB 內)等。該等挑戰可部分地經由鑑別及使用安全港基因座或安全港位點(SHS)來解決，該等位點係其中可納入基因或遺傳元件而不會破壞相鄰基因之表現或調節之位點。

【0354】 最廣泛使用之推定的人類安全港位點係染色體 19q 上之 AAVS1 位點，其最初鑑別為復發性腺相關病毒插入之位點。已基於同源性鑑別出其他潛在 SHS，其中位點首先在其他物種(例如允許性鼠類 Rosa26 基因座之人類同源物)中或在越來越多之在一些情況下似乎非必需之人類基因中鑑別出。此類型之其他推定的 SHS 係 CCR5 趨化介素受體基因，其在被破壞時賦予對人類免疫缺陷病毒感染之抗性。已基於病毒整合位點映射或基因誘捕分析在人類及其他細胞類型中鑑別出其他潛在基因體 SHS，如原始鼠類 Rosa26 基因座。前三種 SHS、即 AAVS1、CCR5 及 Rosa26 與許多蛋白質編碼基因及調節元件非常接近。(參見

Sadelain, M.等人(2012). Safe harbours for the integration of new DNA in the human genome. Nature reviews Cancer, 12(1), 51-58，該文獻之相關揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中)。

【0355】 人類染色體 19 上之 AAVS1 (亦稱為 PPP1R12C 基因座)係具有預期功能之托管轉基因(例如 DNA 轉基因)之已知 SHS。其處於位置 19q13.42。其具有開放染色質結構且勝任轉錄。AAVS1 之典型 SHS 基因座係 chr19: 55,625,241-55,629,351。參見 Pellenz 等人，「New Human Chromosomal Sites with「Safe Harbor」Potential for Targeted Transgene Insertion」. Human gene therapy 第 30,7 卷(2019): 814-828，該文獻之相關揭示內容以引用方式併入本文中。例示性 AAVS1 靶 gRNA 及靶序列提供於下文中：

- AAVS1-gRNA 序列：ggggccactagggacaggatGTTTTAGAGCTAGAAATAGCAAGTTAAAATAAGGCTAGTCCGTTATCAACTTGAAAAAGTGGCACCGAGTCGGTGCTTTTTTT
- AAVS1 靶序列：ggggccactagggacaggat

【0356】 位於染色體 3 上之位置 3p21.31 之 CCR5 編碼 HIV-1 之主要輔受體。破壞 CCR5 基因中之此位點有益於 HIV/AIDS 療法且促進靶向其第三外顯子之鋅指核酸酶之開發。CCR5 之典型 SHS 基因座係 chr3: 46,414,443-46,414,942。參見 Pellenz 等人，「New Human Chromosomal Sites with 「Safe Harbor」 Potential for Targeted Transgene Insertion」. Human gene therapy 第 30,7 卷(2019): 814-828，該文獻之相關揭示內容以引用方式併入本文中。

【0357】 小鼠 Rosa26 基因座尤其可用於遺傳修飾，此乃因其可經高效靶向且在測試之大多數細胞類型中表現。Irion 等人，2007 (「Identification and targeting of the ROSA26 locus in human embryonic stem cells」. Nature biotechnology 25.12 (2007): 1477-1482，該文獻之相關揭示內容以引用方式併入本文中)在染色體 3

(位置 3p25.3)中鑑別出人類同源物，即人類 ROSA26。人類 Rosa26 (hRosa26)之典型 SHS 基因座係 chr3: 9,415,082-9,414,043。參見 Pellenz 等人，「New Human Chromosomal Sites with「Safe Harbor」Potential for Targeted Transgene Insertion」. Human gene therapy 第 30,7 卷(2019): 814-828，該文獻之相關揭示內容以引用方式併入本文中。

【0358】 安全港位點之其他實例提供於 Pellenz 等人，「New Human Chromosomal Sites with「Safe Harbor」Potential for Targeted Transgene Insertion」. Human gene therapy 第 30,7 卷(2019): 814-828 中，該文獻之相關揭示內容以引用方式併入本文中。其他整合位點之實例提供於**表 1** 中。

【0359】 在一些實施例中，安全港位點允許高轉基因表現(足以允許轉基因功能或所關注疾病之治療)及轉基因在幾天、幾週或幾個月內之穩定表現。在一些實施例中，安全港基因座之基因之基因剔除賦予細胞之功能益處，或安全港基因座之基因在細胞內不具已知功能。在一些實施例中，安全港基因座產生具或不具 CD3/CD28 刺激之穩定活體外轉基因表現、如藉由 iGuide-Seq 或 CRISPR-Seq 偵測到之可忽略的脫靶裂解、如藉由 iGuide-Seq 或 CRISPR-Seq 偵測到之相對於其他基因座較少之脫靶裂解、可忽略的轉基因非依賴性細胞毒性、可忽略的轉基因非依賴性細胞介素表現、可忽略的轉基因非依賴性嵌合抗原受體表現、可忽略的鄰近基因去調節或沈默、及定位於癌症相關基因外。

【0360】 如所用，「鄰近基因」可指距離安全港基因座(整合位點)約 100 kB、約 125 kB、約 150 kB、約 175 kB、約 200 kB、約 225 kB、約 250 kB、約 275 kB、約 300 kB、約 325 kB、約 350 kB、約 375 kB、約 400 kB、約 425 kB、約 450 kB、約 475 kB、約 500 kB、約 525 kB、約 550 kB 內之基因。

【0361】 在一些實施例中，本揭示案預期核酸插入物，其包含一或多種重組 RNAi 核酸，例如至少一種 shRNA 分子。一或多種重組 RNAi 核酸之整合可產生

例如增強的治療特性。如本文所用之該等增強的治療特性係指與相同正常細胞類型之典型免疫細胞相比，細胞之治療特性增強。舉例而言，與典型、未經修飾及/或天然存在之 NK 細胞相比，具有「增強的治療特性」之 NK 細胞具有增強的、改良的及/或增加的治療結果。免疫細胞之治療特性可包括(但不限於)細胞移植、運輸、歸巢、活力、自我更新、持久性、免疫反應控制及調節、存活及細胞毒性。免疫細胞之治療特性亦表現為：抗原靶向受體表現；HLA 呈遞或其缺乏；對腫瘤內微環境之耐受性；旁觀免疫細胞之誘導及免疫調節；利用減少改良之靶特異性；對諸如化學療法之治療之抗性。

【0362】　如本文所用之術語「插入物大小」係指整合(插入)在靶基因座或安全港位點之核苷酸序列之長度。

【0363】　本揭示案之插入物係指插入靶基因座或安全港位點之核酸分子或多核苷酸。在一些實施例中，核苷酸序列係 DNA 分子，例如基因體 DNA，或包含去氧核糖核苷酸。在一些實施例中，插入物包含較小的 DNA 片段，例如色素體 DNA、粒線體 DNA 或以質體、F 型黏接質體、黏粒、細菌人工染色體(BAC)、酵母人工染色體(YAC)及/或任何其他亞基因體 DNA 區段之形式分離之 DNA。插入物中之核苷酸預期為天然存在之核苷酸、非天然存在核苷酸及經修飾之核苷酸。核苷酸可經化學或生物化學修飾，或可含有非天然或衍生化核苷酸鹼基，如熟習此項技術者將容易地瞭解。該等修飾包括例如標記、甲基化、用類似物取代一或多個天然存在之核苷酸、核苷酸間修飾。多核苷酸可呈任一拓撲構形，包括單股、雙股、部分雙鏈、三鏈、髮夾狀、環狀構形及此項技術中預期之其他三維構形。

【0364】　插入物可具有編碼區及/或非編碼區。插入物可包含非編碼序列(例如控制元件，例如啟動子序列)。在一些實施例中，插入物編碼一或多種重組 RNAi 核酸。

【0365】　在一些實施例中，核酸序列經由非病毒遞送插入免疫細胞之基因體中。在非病毒遞送方法中，核酸可為裸 DNA 或處於非病毒質體或載體中。非病毒遞送技術可為如本文所述或熟習此項技術者已知之位點特異性整合技術。用於整合至安全港基因座中之位點特異性技術之實例包括(但不限於)使用核酸酶之同源依賴性改造及使用 Cas9 或其他 CRISPR 核酸內切酶之同源非依賴性靶向插入。

【0366】　在一些實施例中，藉由將以下引入經改造細胞中使插入物整合在安全港位點：(a)裂解安全港位點中之靶區域以產生插入位點之靶向核酸酶；及(b)核酸序列(插入物)，其中插入物藉由例如 HDR 納入插入位點。可用於本揭示案方法中之非病毒遞送技術之實例提供於美國申請案第 16/568,116 號及美國申請案第 16/622,843 號中，該等申請案之相關揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。

【0367】　預期整合位點之實例提供於**表 D** 中。

表 D：sgRNA 序列

sgRNA ID	sgRNA 序列	sgRNA 起始坐標 GRCH38	sgRNA 靶基因座	整合位點	中值(經修飾%)，自 2 名供體、2 個引子集匯總
sgRNA_1	GCACCTGAATACCACGCCTG	chr16:88811818	APRT	APRT	79.28
sgRNA_2	CGCCTGCGATGTAGTCGATG	chr16:88811551	APRT	APRT	78.60
sgRNA_3	CAGGACGGGCGAGATGTCCC	chr16:88811640	APRT	APRT	85.25
sgRNA_4	CTGAATCTTTGGAGTACCTG	chr15:44715425	B2M	B2M	78.51
sgRNA_5	GGCCACGGAGCGAGACATCT	chr15:44711550	B2M	B2M	94.75
sgRNA_6	AAGTCAACTTCAATGTCGGA	chr15:44715515	B2M	B2M	70.97
sgRNA_7	GCTTGGAGGCCTGATCAGCG	chr19:36141111	CAPNS1	CAPNS1	89.34
sgRNA_8	CTTATCTCTTCGCAGCGAGG	chr19:36142301	CAPNS1	CAPNS1	91.09
sgRNA_9	CACACATTACTCCAACATTG	chr19:36142676	CAPNS1	CAPNS1	71.98
sgRNA_10	TTCCGCAAAATAGAGCCCCA	chr3:105746019	CBLB	CBLB	91.55
sgRNA_11	TGCACAGAACTATCGTACCA	chr3:105751622	CBLB	CBLB	91.43
sgRNA_12	GCAATAAGACTCTTTAAAGA	chr3:105853470	CBLB	CBLB	76.18
sgRNA_13	CAAAGAGATTACGAATGCCT	chr1:116754658	CD2	CD2	89.80
sgRNA_14	CAAGGCACCCCAGGTTTCCA	chr1:116754663	CD2	CD2	92.70
sgRNA_15	TTACGAATGCCTTGGAAACC	chr1:116754666	CD2	CD2	92.82
sgRNA_16	CAGAGACGCATCTGACCCTC	chr11:118315540	CD3E	CD3E	90.96

sgRNA_17	CATGCAGTTCTCACACACTG	chr11:118313715	CD3E	CD3E	87.47
sgRNA_18	GTGTGAGAACTGCATGGAGA	chr11:118313715	CD3E	CD3E	86.65
sgRNA_19	TCTCATTTCAGGAAACCACT	chr11:118349748	CD3G	CD3G	87.24
sgRNA_20	AGTCATACACCTTAACCAAG	chr11:118349754	CD3G	CD3G	87.99
sgRNA_21	TTCAAGGAAACCAGTTGAGG	chr11:118352458	CD3G	CD3G	86.55
sgRNA_22	GAGCCTTGCCTGGAAATCTG	chr11:61118177	CD5	CD5	84.03
sgRNA_23	AAGCGTCAAAAGTCTGCCAG	chr11:61118324	CD5	CD5	89.19
sgRNA_24	CGTTCCAACTCGAAGTGCCA	chr11:61118121	CD5	CD5	83.11
sgRNA_25	GAGCGACTGGGACACGGTGA	chr9:136866246	EDF1	EDF1	88.84
sgRNA_26	GCTGCGCAAGAAGGGCCCTA	chr9:136866211	EDF1	EDF1	91.04
sgRNA_27	TTGTTCTGGCCAGCAGCCCC	chr9:136863433	EDF1	EDF1	85.98
sgRNA_28	CTTCCAGAGCCACATCATCG	chr19:48965791	FTL	FTL	93.10
sgRNA_29	GGGACTCACCAGAGAGAGGT	chr19:48965601	FTL	FTL	88.86
sgRNA_30	CGGTCGAAATAGAAGCCCTA	chr19:48965770	FTL	FTL	93.14
sgRNA_31	AAAAGGATATTGTGCAACTG	chr10:87933015	PTEN	PTEN	92.37
sgRNA_32	TGTGCATATTTATTACATCG	chr10:87933183	PTEN	PTEN	90.64
sgRNA_33	TTTGTGAAGATCTTGACCAA	chr10:87933087	PTEN	PTEN	85.36
sgRNA_34	TGTCATGCTGAACCGCATTG	chr18:12830972	PTPN2	PTPN2	87.94
sgRNA_35	CCACTCTATGAGGATAGTCA	chr18:12859219	PTPN2	PTPN2	92.45
sgRNA_36	TTGACATAGAAGAGGCACAA	chr18:12836828	PTPN2	PTPN2	93.96
sgRNA_37	GAGTACTACACTCAGCAGCA	chr12:6952098	PTPN6	PTPN6	89.61
sgRNA_38	TCACGCACAAGAAACGTCCA	chr12:6954872	PTPN6	PTPN6	82.74
sgRNA_39	AGGTCTCGGTGAAACCACCT	chr12:6951610	PTPN6	PTPN6	91.27
sgRNA_40	AGCATTATCCAAAGAGTCCG	chr1:198696873	PTPRC	PTPRC	88.88
sgRNA_41	ATATTAATTCTTACCAGTGG	chr1:198692370	PTPRC	PTPRC	88.95
sgRNA_42	AGCTTTAAATCAAGGTTCAT	chr1:198756176	PTPRC	PTPRC	96.89
sgRNA_43	ATCCCGAGCCCTAAGGTGCA	chr11:67436325	PTPRCAP	PTPRCAP	84.08
sgRNA_44	GGCAGCGCGGAGGACAGCGT	chr11:67436285	PTPRCAP	PTPRCAP	97.74
sgRNA_45	CTCAGGGGGCTACTACCACC	chr11:67436170	PTPRCAP	PTPRCAP	91.50
sgRNA_46	GTCACCGACGAGACCAGAAG	chr5:82277810	RPS23	RPS23	79.40
sgRNA_47	GTCGTGGACTTCGTACTGCT	chr5:82277843	RPS23	RPS23	83.07
sgRNA_48	TAATTTTTAGGCAAGTGTCG	chr5:82277860	RPS23	RPS23	61.94
sgRNA_49	TTAGCTGTTAGACTTGAATA	chr14:51993810	RTRAF	RTRAF	85.50
sgRNA_50	CGAGAGCCGTCAACTTGCGT	chr14:51989652	RTRAF	RTRAF	85.64
sgRNA_51	CGGCTTCAACTGCAAAGGTG	chr14:51989700	RTRAF	RTRAF	88.77
sgRNA_52	TATGAAAAAGCAGAGCGACT	chr15:43793025	SERF2	SERF2	89.61
sgRNA_53	TCTGGCGGGCGAGCTCACGC	chr15:43792989	SERF2	SERF2	86.73
sgRNA_54	CTCACGCTGGTTACCGCCTA	chr15:43792977	SERF2	SERF2	80.57
sgRNA_55	AAAGATTACGAACTTCCCTG	chr12:46207559	SLC38A1	SLC38A1	92.24
sgRNA_56	GTTAAAAACAGACATGCCTA	chr12:46229232	SLC38A1	SLC38A1	91.51
sgRNA_57	ATGCCTAAGGAGGTTGTACC	chr12:46229246	SLC38A1	SLC38A1	79.48
sgRNA_58	CTCCAGGTATCCCATCGAAA	chr18:47869418	SMAD2	SMAD2	79.53
sgRNA_59	CACCAAATACGATAGATCAG	chr18:47870532	SMAD2	SMAD2	86.61
sgRNA_60	TGGCGGCGTGAATGGCAAGA	chr18:47896729	SMAD2	SMAD2	82.91
sgRNA_61	TAGGATGGTAGCACACAACC	chr16:11255478	SOCS1	SOCS1	92.25
sgRNA_62	CAGCAGCAGAGCCCCGACGG	chr16:11255432	SOCS1	SOCS1	83.79
sgRNA_63	CGGCGTGCGAACGGAATGTG	chr16:11255296	SOCS1	SOCS1	84.24
sgRNA_64	TATAGACGCTGCCCGACGTC	chr15:40038895	SRP14	SRP14	95.12
sgRNA_65	TCCAAAGAAGGGTACTGTGG	chr15:40038368	SRP14	SRP14	92.14
sgRNA_66	ACAGTACCCTTCTTTGGAAT	chr15:40038358	SRP14	SRP14	65.82
sgRNA_67	GCGACGGGCGCATCTACGTG	chr12:120469572	SRSF9	SRSF9	83.68
sgRNA_68	CCCGACCTCCATAAGTCCTG	chr12:120465700	SRSF9	SRSF9	92.56
sgRNA_69	GGGGTCCTCGAAGCGCACGA	chr12:120469426	SRSF9	SRSF9	89.94

sgRNA_70	TGCTCTGTTTAGAAGATGAC	chr5:32591641	SUB1	SUB1	79.36
sgRNA_71	ATATTCTTTTCTAGTTAAAG	chr5:32591566	SUB1	SUB1	70.93
sgRNA_72	CCTGTAAAGAAACAAAAGAC	chr5:32591614	SUB1	SUB1	93.66
sgRNA_73	TGGAGAAAGACGTAACTTCG	chr4:105234315	TET2	TET2	83.53
sgRNA_74	TCTGCCCTGAGGTATGCGAT	chr4:105234747	TET2	TET2	90.97
sgRNA_75	ATTCCGCTTGGTGAAAACGA	chr4:105235656	TET2	TET2	89.62
sgRNA_76	CAGGCACAATAGAAACAACG	chr3:114295571	TIGIT	TIGIT	92.65
sgRNA_77	CCATTTGTAATGCTGACTTG	chr3:114295700	TIGIT	TIGIT	60.75
sgRNA_78	CTGGGTCACTTGTGCCGTGG	chr3:114295634	TIGIT	TIGIT	87.99
sgRNA_79	GTCAGGGTTCTGGATATCTG	chr14:22547508	TRAC	TRAC	98.20
sgRNA_80	TGGATTTAGAGTCTCTCAGC	chr14:22547541	TRAC	TRAC	88.15
sgRNA_81	CTGCGGCTGTGGTCCAGCTG	chr14:22550661	TRAC	TRAC	94.77
sgRNA_82	ACAAAACTGTGCTAGACATG	chr14:22547658	TRAC	TRAC	87.86
sgRNA_83	TTCTTCCCCAGCCCAGGTAA	chr14:22547778	TRAC	TRAC	89.85
sgRNA_84	CGTCATGAGCAGATTAAACC	chr14:22550625	TRAC	TRAC	95.81
sgRNA_85	GAGAGCGCCTGCGACCCGAG	chr19:58544980	TRIM28	TRIM28	89.44
sgRNA_86	CCAGCGGGTGAAGTACACCA	chr19:58544869	TRIM28	TRIM28	94.79
sgRNA_87	GGAGCGCTTTTCGCCGCCAG	chr19:58544839	TRIM28	TRIM28	91.81
sgRNA_88	TGAGGCCTGGACCTTATGCA	chr10:33134193	chr10:33130000-33140000	desert_1 (GS88)	69.44
sgRNA_89	CCTGGTGGAGTGAACCATGA	chr10:33132917	chr10:33130000-33140000	desert_1 (GS89)	95.25
sgRNA_90	CAAGCACTTAGGTTCCCCTG	chr10:33134633	chr10:33130000-33140000	desert_1 (GS90)	91.13
sgRNA_91	GGTCTCCCTACAATTCAGCG	chr10:72294568	chr10:72290000-72300000	desert_2 (GS91)	92.02
sgRNA_92	CACAGCGCGTGACTGCAATG	chr10:72298268	chr10:72290000-72300000	desert_2 (GS92)	90.22
sgRNA_93	TCTGGGGCACCAATTCTAGG	chr10:72292786	chr10:72290000-72300000	desert_2 (GS93)	86.35
sgRNA_94	GAGCCATGCTTGGCTTACGA	chr11:128342576	chr11:128340000-128350000	desert_3 (GS94)	91.24
sgRNA_95	GTACAAGTACTTATCTCATG	chr11:128343592	chr11:128340000-128350000	desert_3 (GS95)	89.02
sgRNA_96	GAGATAACAACATAACAACA	chr11:128347170	chr11:128340000-128350000	desert_3 (GS96)	96.47
sgRNA_97	CATATTCCATAGTCTTTGGG	chr11:65425000	chr11:65425000-65427000 (NEAT1)	desert_4 (GS97)	88.54
sgRNA_98	CTGCCCCTTAGCAACTTAGG	chr11:65425507	chr11:65425000-65427000 (NEAT1)	desert_4 (GS98)	92.76
sgRNA_99	TGTTTAAAAATATGTTGACA	chr11:65426264	chr11:65425000-65427000 (NEAT1)	desert_4 (GS99)	90.76
sgRNA_100	CCAGGAATGGAAACTCACGC	chr15:92830315	chr15:92830000-92840000	desert_5 (GS100)	87.84
sgRNA_101	GAGGCCGCTGAATTAACCCG	chr15:92831850	chr15:92830000-92840000	desert_5 (GS101)	85.32
sgRNA_102	ATACACGCACACTTGCAGAA	chr15:92831131	chr15:92830000-92840000	desert_5 (GS102)	99.92
sgRNA_103	GAGCAGACAGAAACCCAGGG	chr16:11225670	chr16:11220000-11230000	desert_6 (GS103)	87.92
sgRNA_104	TGAGTCTCCAAACAGAACAG	chr16:11226284	chr16:11220000-11230000	desert_6 (GS104)	88.53

sgRNA_105	TAATATCACTGACTTCACGG	chr16:11225029	chr16:11220000-11230000	desert_6 (GS105)	87.65
sgRNA_106	TACACACAATGTAAGCAGCA	chr2:87467461	chr2:87460000-87470000	desert_7 (GS106)	71.79
sgRNA_107	GGGAGCTCAATTCGAAACCA	chr2:87468809	chr2:87460000-87470000	desert_7 (GS107)	65.89
sgRNA_108	TTGGACAGGTGAGACAGTCG	chr2:87467001	chr2:87460000-87470000	desert_7 (GS108)	72.64
sgRNA_109	AAGCTCACTCAGATAGTGTG	chr3:186511316	chr3:186510000-186520000	desert_8 (GS109)	76.89
sgRNA_110	CAGGAGAACCACCTTACACG	chr3:186515260	chr3:186510000-186520000	desert_8 (GS110)	86.31
sgRNA_111	GGACAGACCCTGATTCACAA	chr3:186519655	chr3:186510000-186520000	desert_8 (GS111)	85.47
sgRNA_112	ACATGGCAGTCTATGAACAG	chr3:59451154	chr3:59450000-59460000	desert_9 (GS112)	87.77
sgRNA_113	CCTATAGAGAGTACTACTTG	chr3:59456416	chr3:59450000-59460000	desert_9 (GS113)	79.33
sgRNA_114	CCAACCGGGTCTTCATTACG	chr3:59457029	chr3:59450000-59460000	desert_9 (GS114)	92.21
sgRNA_115	TCAAGCGTAGAGTTCCGAGT	chr8:127993006	chr8:127980000-128000000	desert_10 (GS115)	93.07
sgRNA_116	TCATGCAATTATGGACCCAG	chr8:127994663	chr8:127980000-128000000	desert_10 (GS116)	89.40
sgRNA_117	CGGGAAAGTGACTGGCCATG	chr8:127996766	chr8:127980000-128000000	desert_10 (GS117)	87.45
sgRNA_118	TGAGATTGAAATCAAATCGG	chr9:7974159	chr9:7970000-7980000	desert_11 (GS118)	84.84
sgRNA_119	TATGCAATATTCATCACGCG	chr9:7977914	chr9:7970000-7980000	desert_11 (GS119)	85.44
sgRNA_120	AATGTGTTAAATCAAATGCA	chr9:7976895	chr9:7970000-7980000	desert_11 (GS120)	83.48

CRISPR-Cas 編輯

【0368】 基因編輯之一個有效實例係 CRISPR-Cas 方法(例如 CRISPR-Cas9)。此方法納入指導多核苷酸(例如指導核糖核酸或 gRNA)及 Cas 核酸內切酶(例如 Cas9 核酸內切酶)之使用。

【0369】 如本文所用之多肽(稱為「Cas 核酸內切酶」或具有「Cas 核酸內切酶活性」)係指由 Cas 基因編碼之 CRISPR 相關之(Cas)多肽，其中 Cas 多肽係可在可操作地連接至一或多個指導多核苷酸時裂解之靶 DNA 序列(參見例如美國專利第 8,697,359 號)。此定義亦包括保留指導多核苷酸依賴性核酸內切酶活性之 Cas 核酸內切酶之變異體。本文所詳述之供體 DNA 插入方法中所用之 Cas 核酸內切酶係在靶位點(例如在靶基因座內或在安全港位點)將雙股斷裂引入 DNA 中

之核酸內切酶。

【0370】 如本文所用之術語「指導多核苷酸」係指能夠與 Cas 核酸內切酶複合且允許 Cas 核酸內切酶識別並裂解 DNA 靶位點之多核苷酸序列。指導多核苷酸可為單一分子或雙分子。指導多核苷酸序列可為 RNA 序列、DNA 序列或其組合(RNA-DNA 組合序列)。僅包含核糖核酸之指導多核苷酸亦稱為「指導 RNA」。在一些實施例中，使用指導 RNA (gRNA)與 Cas 核酸內切酶(例如 Cas9 核酸內切酶)之組合將多核苷酸供體構築物插入安全港基因座。

【0371】 指導多核苷酸包括與靶 DNA 中之核苷酸序列互補之第一核苷酸序列結構域(亦稱為可變靶向結構域或 VT 結構域)，及與 Cas 核酸內切酶多肽相互作用之第二核苷酸。其可為包含序列結構域(稱為 Cas 核酸內切酶識別結構域或 CER 結構域)之雙分子(亦稱為雙股指導多核苷酸)。此雙分子指導多核苷酸之 CER 結構域包含沿互補區雜交之兩個單獨分子。兩個單獨分子可為 RNA 序列、DNA 序列及/或 RNA-DNA 組合序列。

【0372】 使用 CRISPR-Cas 方法之基因體編輯依賴於由 RNA 指導之 Cas 核酸內切酶(例如 Cas 9 核酸內切酶)誘導之位點特異性 DNA 雙股斷裂(DSB)之修復。該等 DSB 之同源定向修復(HDR)使得能夠藉由引入所定義基因體變化(包括鹼基取代、序列插入及缺失)精確地編輯基因體。基於 HDR 之習用 CRISPR/Cas9 基因體編輯涉及用 Cas9、gRNA 及含有與所關注基因體基因座匹配之同源臂之供體 DNA 轉染細胞。

【0373】 HITI (同源非依賴性靶向插入)使用基於非同源末端連結(NHEJ)之同源非依賴性策略且該方法可能比 HDR 更有效。指導 RNA (gRNA)靶向插入位點。對於 HITI，供體質體缺少同源臂且 DSB 修復並不經由 HDR 路徑來進行。供體多核苷酸構築物可經改造以包括側接欲插入基因或序列之 Cas9 裂解位點。此導致 Cas9 在供體質體及基因體靶序列二者上裂解。靶及供體二者具有鈍端且 NHEJ

路徑使用線性化供體 DNA 質體，從而整合至基因體 DSB 位點中。(參見例如 Suzuki, K.等人(2016). In vivo genome editing via CRISPR/Cas9 mediated homology-independent targeted integration. Nature, 540(7631), 144-149，該文獻之相關揭示內容之全文皆併入本文中)。

【0374】 使用 CRISPR-Cas 方法實施基因編輯之方法為熟習此項技術者已知。(參見例如美國申請案第 US16/312,676 號、美國申請案第 US15/303,722 號及美國申請案第 US15/628,533 號，該等申請案之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中)。另外，使用核酸內切酶將轉基因插入安全港基因座中闡述於例如美國申請案第 13/036,343 號中，該申請案之揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。

【0375】 編碼核酸內切酶之指導 RNA 及/或 mRNA (或 DNA)可化學連接至增強寡核苷酸之活性、細胞分佈或細胞攝取之一或多個部分或結合物。該等部分之非限制性實例包括脂質部分，例如膽固醇部分、膽酸、硫醚、硫膽固醇、脂族鏈(例如十二烷二醇或十一基殘基)、磷脂(例如二-十六基-外消旋-甘油或 1,2-二-O-十六基-外消旋-甘油-3-H-膦酸三乙胺)、聚胺或聚乙二醇鏈、金剛烷乙酸、棕櫚基部分及十八胺或己基胺基-羰基-t 氧基膽固醇部分。參見例如美國專利公開案第 20180127786 號，其揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。

治療應用

【0376】 對於治療應用，將有效量之經改造細胞、其群體或其組合物投與個體，通常係哺乳動物，通常係人類。

【0377】 經改造細胞可藉由輸注(例如在一段時間內連續輸注)或熟習此項技術者已知之其他投與模式投與個體。

【0378】 本文所提供之經改造細胞不僅可用於基因療法，且亦可用於非醫藥用途，例如產生動物模型及產生表現所關注重組核酸之重組細胞株。

【0379】 本揭示案之經改造細胞可為已藉由將轉基因整合在本文所述之安全

港基因座修飾之任何細胞，通常係哺乳動物細胞，通常係人類細胞。例示性細胞提供於重組細胞部分中。

【0380】　本揭示案之經改造細胞、組合物及方法可用於諸如免疫或 T 細胞療法之治療應用。在一些實施例中，相對於無插入之情況，將編碼 shRNA 分子之序列插入安全港基因座內會維持 TCR 表現，且在維持 TCR 功能的同時實現轉基因表現。

【0381】　在一些實施例中，本揭示案提供藉由向需要治療之個體投與包含本文所述之任一經改造細胞之組合物來治療該個體之方法。在一些實施例中，投與經改造之細胞組合物產生期望藥理學及/或生理學效應。該效應可為疾病及/或由疾病引起之不良效應之部分或完全治癒。在一些實施例中，治療涵蓋個體(例如哺乳動物，例如人類)疾病之任何治療。另外，治療可穩定或減輕個體(例如患者)之不期望之臨床症狀。本文所提供之細胞、其群體或其組合物可在疾病發生期間或之後投與。

【0382】　在某些實施例中，個體患有可藉由細胞療法治療及/或改善之疾病、疾患及/或損傷。在一些實施例中，需要細胞療法之個體係患有損傷、疾病或疾患之個體，由此產生細胞療法(例如，其中將細胞材料投與個體之療法)。然而，預期可能治療、改善及/或減輕與損傷、疾病或疾患相關之至少一種症狀之嚴重程度。

投與方法

【0383】　可投與有效量之包含系統之免疫細胞來治療癌症。包含系統之免疫細胞之適當劑量可基於以下來確定：欲治療癌症之類型、包含系統之免疫細胞之類型、癌症之嚴重程度及進程、個體之臨床疾患、個體之臨床病史及對治療之反應以及主治醫師之考慮。

醫藥組合物

【0384】　本文所提供之經改造重組細胞或重組核酸可作為醫藥組合物之一部分來投與。除一或多個重組細胞外，該等組合物可包含醫藥學上可接受之賦形劑、載劑、緩衝劑、穩定劑或熟習此項技術者所熟知之其他材料。該等材料應為無毒的且不應干擾活性成分之功效。載劑或其他材料之精確性質可取決於投與途徑，例如口服、靜脈內、皮膚或皮下、鼻、肌內、腹膜內途徑。醫藥組合物可包含一或多種醫藥賦形劑。可使用任一適宜醫藥賦形劑，且熟習此項技術者能夠選擇適宜醫藥賦形劑。因此，下文所提供之醫藥賦形劑意欲具有說明性而非限制性。其他醫藥賦形劑包括例如 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe 等人(編輯)，第 6 版(2009)，其全文皆以引用方式併入。

【0385】　本文預期投與其他治療劑之各種模式。在一些實施例中，其他治療劑係藉由任一適宜投與模式來投與。

【0386】　組合物可單獨或與其他治療組合投與，根據欲治療之疾患同時或依序投與。

套組及製品

【0387】　本申請案提供套組，其包括本文所述之重組核酸或細胞組合物中之任一或多者以及使用說明書。使用說明書可作為包裝插頁存在於套組中，存在於套組容器或其組分之標記中，或可呈數位形式(例如經由網際網路上之鏈接存在於 CD-ROM 上)。套組可包括以下中之一或多者：基因體靶向核酸、編碼基因體靶向核酸之多核苷酸、位點定向多肽及/或編碼位點定向多肽之多核苷酸。亦預期套組內之其他組分，例如緩衝劑(例如復原緩衝劑、穩定緩衝劑、稀釋緩衝劑)及/或一或多種對照載體。

【0388】　在一些實施例中，套組進一步含有選自以下中之任一者之組分：二級抗體、用於免疫組織化學分析之試劑、醫藥學上可接受之賦形劑及說明手冊及其任一組合。在一個特定實施例中，套組包括醫藥組合物，該醫藥組合物包含本

文所述之重組核酸或細胞組合物中之任一或多者及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0389】　本申請案亦提供製品，其包含本文所述之重組核酸或細胞組合物或套組中之任一者。製品之實例包括小瓶(包括密封小瓶)。

實例

【0390】　下文係用於實施本發明之特定實施例之實例。實例僅係出於說明目的而提供，且並不意欲以任何方式限制本發明之範疇。已努力確保所用數值(例如量、溫度等)之準確性，但當然，應允許一定實驗誤差及偏差。

【0391】　除非另有指示，否則本發明之實踐將採用此項技術範圍內之蛋白質化學、生物化學、重組 DNA 技術及藥理學之習知方法。此類技術在文獻中充分解釋。參見例如 T.E. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993)；A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc.，當前新增)；Sambrook 等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (第 2 版，1989)；*Methods In Enzymology* (S. Colowick 及 N. Kaplan 編輯，Academic Press, Inc.)；*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第 18 版(Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)；Carey 及 Sundberg，*Advanced Organic Chemistry*，第 3 版(Plenum Press)，A 卷及 B 卷(1992)。

實例 1：TGFRB1 及 TGFRB2 shRNA 之活體外表徵

材料

T 細胞產生：

【0392】　使用 CITE 非病毒基因遞送產生經改造之 T 細胞。簡言之，使用 Miltenyi StraightFrom® Leukopak® CD4/CD8 微珠套組自健康人類供體分離泛 T 細胞。用抗 CD3/抗 CD28 珠粒刺激經分離之 T 細胞。在刺激後兩天，將細胞重懸浮於含有與 GS94 指導 RNA 及編碼所關注轉基因之供體 DNA 模板之複合的

釀膿鏈球菌(S. pyogenes) Cas9 之溶液中。隨後使用 Lonza 4-D Nucleofector 對細胞進行電穿孔且在補充有 IL-7 及 IL-15 之新鮮培養基中進行恢復。在電穿孔後每 2-3 天對細胞計數且添加新鮮培養基。測試之所有構築物皆編碼表現 ALPG PrimeR 受體及靶向 MSLN 之 CAR 之邏輯閘。例示性構築物格式顯示於**圖 1A** 中。shRNA 盒中所編碼之盒在構築物之間係可變的。表現 ALPG/MSLN 邏輯閘及 shRNA 盒之 T 細胞稱為積體電路 T 細胞(ICT)。盒中所用之 shRNA 靶向 TGFBR1、TGFBR2、FAS 及/或 PTPN2。篩選靶向 TGFBR2 之 37 種單一候選 shRNA 減少 TGFBR2 表面表現之能力。雙重 shRNA 盒含有靶向 TGFBR1 之 shRNA 及靶向 TGFBR2 之 shRNA 或靶向 TGFBR2 之兩個 shRNA。藉由組合 TGFBR1/TGFBR2 shRNA 或 TGFBR2/TGFBR2 shRNA 與靶向 FAS 及 PTPN2 之 shRNA 之組合來製造「四重」shRNA 盒。藉由組合 TGFBR2 shRNA 與靶向 FAS 及 PTPN2 之 shRNA 之組合來製造「三重」 shRNA 盒。

使用 K562 腫瘤細胞及流式細胞術之重複刺激分析：

【0393】 在電穿孔後第 5 天時，經由 Myc+細胞之基於珠粒之陽性選擇(Myc 標籤表現於引發受體上)來富集經編輯細胞。將 T 細胞與經改造以表現 ALPG 及 MSLN 之 K562 腫瘤細胞以 2:1 效應物:靶比率在普通培養基或含有 10 ng/mL TGFβ1 之培養基中共培養 6 天。在第一次刺激後 3 天，經由流式細胞術量化 T 細胞及腫瘤，將 T 細胞正規化至所定義濃度，且以 2:1 E:T 比率在添加或不添加 TGFβ1 下再刺激。在第 6 天時，收穫細胞且實施流式細胞術以評價 FAS、CD103 之表現及活腫瘤細胞數(**圖 1C**、**圖 2A**、**圖 2B**)。

使用 K562 腫瘤細胞及流式細胞術之縱向重複刺激分析

【0394】 在電穿孔後第 4 天時，經由 Myc+細胞之基於珠粒之陽性選擇來富集經編輯細胞。將 T 細胞與經改造以表現 ALPG 及 MSLN 之 K562 腫瘤細胞以 2:1 效應物:靶比率在普通培養基或含有 10 ng/mL TGFβ1 之培養基中共培養。每 2-3

天經由流式細胞術量化 T 細胞及腫瘤。在每一時間點，將 T 細胞正規化至所定義濃度且以 2:1 E:T 比率在添加或不添加 TGFβ1 下再刺激。在 14 天時段內實施總共 6 次刺激。藉由流式細胞術縱向量化 CD103+ T 細胞(**圖 5A**)及 PD-1+ T 細胞(**圖 5B**)在+TGFβ1 條件下之頻率。

與 RPMI-8226 腫瘤細胞共培養及流式細胞術：

【0395】 將如上文分離之細胞與 RPMI-8226 腫瘤細胞以 1:2.5 E:T 在 10 ng/mL 外源 TGFb1 存在或不存在下共培養 6 天。在第 6 天時，收穫細胞且實施流式細胞術以評價 CD103 之表現。

【0396】 將經編輯之邏輯閘 T 細胞與 K562 靶細胞在 TGF-β1 不存在或存在下共培養 14 天。藉由流式細胞術量測 CD103 及 PD1 之表面表現。計算在第 2 次-第 6 次刺激時 CD103 及 PD1 之 AUC/ΔAUC (10 ng/mL TGF-β1 對 0)。

藉由 MULTI-Seq 驗證 shRNA 靶敲低：

【0397】 在 TGFβ 存在或不存在下實施之 14 天重複刺激分析(RSA)結束時，收穫且處理細胞用於 MULTISEQ。

【0398】 在 Attune 上對所培養細胞計數且正規化至約 85,000 個細胞/孔之最低 T 細胞計數。將培養基中之 100μL 正規化細胞轉移至 96 孔圓底板。

【0399】 將 96 孔板中之細胞洗滌兩次，且在 180 μL 之 1× PBS 中重懸浮於細胞懸浮液中。對於錨標記，將 22 μL 之 2 μM 錨-條形碼混合物(錨 LMO 及樣品條形碼寡核苷酸於 1× PBS 中之當量)與每一細胞樣品混合，且在冰上培育 5 分鐘。將 22 μL 之共錨溶液(1× PBS 中之 2 μM 共錨 LMO)添加至錨條形碼化樣品中並在冰上再培育 5 分鐘。共錨標記後，使細胞在 4°C中以 400 × *g* 旋轉沈降 10 min。去除上清液，然後在含有 1% BSA 之冷 1× PBS 緩衝液中連續洗滌兩次。然後將細胞重懸浮於含有 1% BSA 之冷 1× PBS 中，匯集至單一管中，過濾且分選活的 T 細胞。在血球計上對經分選細胞計數且加載至 10×微流體晶片 K 上，目標 40,000

個細胞/泳道。如銘 Next GEM 單細胞 5'試劑套組 v2 方案中所述實施文庫製備，其中將 MULTI-Seq 引子(約 25 nM 最終濃度)添加至 cDNA 擴增反應中

【0400】 根據 10× cDNA 擴增淨化方案，將 0.6× SPRIselect 試劑添加至樣品中。將樣品混合，培育且置於 10×磁鐵上直至溶液澄清。將 80 µL 上清液轉移至新的 1.5 mL 管中。此含有 MULTI-seq 條形碼序列流份。將 260 µL SPRIselect 及 180 µL 100%異丙醇添加至 MULTI-seq 條形碼流份中。將樣品充分混合，培育且置於 10×磁鐵上。丟棄上清液且用 80%乙醇將珠粒洗滌兩次。將珠粒風乾且重懸浮於 Qiagen 溶析緩衝液中。使用 Qubit 螢光計量化樣品。

【0401】 將樣品正規化至 18.75 µL 總樣品體積中之 3.5 ng 用於指數 PCR。將通用 i5 引子與獨特的 i7 指數配對，用於多重化樣品以供測序。在指數 PCR 後，使樣品經歷 1.6× SPRIselect 淨化。然後藉由 Qubit 及 Tapestation 量化最終樣品。根據 Tapestation 計算之莫耳濃度係 100 bp 至 1000 bp。將 MULTI-seq 條形碼樣品匯集至目標 2,000 個讀數/細胞。在 Illumina Novaseq 平台上如銘 Next GEM 單細胞 5'試劑套組 v2 方案中所指示對樣品測序。

【0402】 對相關靶基因(FAS、PTPN2、TGFBR1、TGFBR2)進行 Log2(CPKM+1)繪圖。

藉由流式細胞術評價磷酸-smad2/3：

【0403】 將 2×10^5 個 myc 富集細胞/供體重懸浮於無血清無細胞介素培養基中且靜置過夜。第二天，用 10 ng/ml TGF-β1 將細胞處理 2 小時且針對表面 Myc 表現及活/死染色進行染色。根據製造商方案使用 BE Perm 緩衝液 III 將細胞固定且透化。使用純系 072-670 (BD)針對 pSMAD2/3 對細胞染色。將樣品洗滌且在 Attune Nxt 血球計數器上獲取。相對於缺少 TGFBR shRNA 之對照細胞量化 pSMAD2/3 MFI。

結果

【0404】　為確保 shRNA miR 四聯體(fas-ptpn2-tgfbr2-tfgrb2 shRNA 或 fas-ptpn2-tgfbr2-tgfrb1 shRNA)在所有靶上起作用，在用四重 shRNA 構築物轉染細胞後評價 TGFBR2 及 FAS 敲低。四重 shRNA 賦予增強的 TGFBR2 敲低且維持 T 細胞固有靶 FAS 之敲低(**圖 1B** 及**圖 1C**)。納入多種 TGFBR2 shRNA 會增強 TGFBR2 敲低。另外，FAS 敲低在「四重」shRNA-miR 模組中得以保留且在所有 TGFBR shRNA 構築物之間係相當的。用 2 種 shRNA 靶向 TGFBR2 可在蛋白質層級上改良 KD。

【0405】　在短重複刺激分析中，TGFBR2 敲低亦部分地抑制 TGF-β介導之靶細胞殺傷阻抑(**圖 1D**)。

【0406】　四種前導 TGFBR2 shRNA 候選物在 T 細胞中達成大於 50%之 TGFBR2 表面表現敲低(**圖 1E**)。亦在使用可溶性 TGF-b 之重複刺激分析中評價單一 TGFBR2 敲低之 T 細胞。**圖 1F** 顯示在單獨培養基中或在 TGF-b 存在下刺激之 T 細胞中之累積 T 細胞擴增、腫瘤細胞擴增及 IFNg 產生。在 TGF-b 存在下，經由單一 shRNA 敲低 TGFBR2 並未改良 ICT 功能。然而，TGFBR2 基因剔除之 ICT (TGFBR2 sgRNA)之所有指標皆展示功能恢復(T 細胞擴增增加、靶細胞擴增減少、IFNg 產生增加)。因此，與經由單一 TGFBR2 shRNA 敲低相比，雙重 TGFBR2 shRNA 構築物顯示改良之 T 細胞功能。

【0407】　與單獨 FAS-PTPN2 shRNA 相比，「三聯體」shRNA 盒亦減少 TGFBR2 表現及 pSMAD 磷酸化(**圖 1G**)。

【0408】　為評價 TGFRB 靶向 shRNA 四聯體對 TGF-β傳訊之下游效應之抗性，將經編輯之邏輯閘 T 細胞與 Prime-細胞溶解+ K562s 在 TGF-β不存在或存在下共培養。如**圖 2A** 中所顯示，在短期 RSA 中在腫瘤加 TGF-β1 暴露後，四重 shRNA 賦予對 TGF-β介導之 CD103 誘導之部分抗性。因此，TGFBR1 及 TGFBR2 基因剔除保護邏輯閘 T 細胞免於 TGF-β 介導之 CD103 誘導。TGFBR 敲低導致 TGF-

β 對 CD103 之誘導部分地減少。

【0409】 使用 RPMI-8226 靶細胞重複該分析。如**圖 2B** 中所顯示，在 RPMI-8226 靶細胞中在腫瘤加 TGF-β1 暴露後，四重 shRNA 賦予對 TGF-β介導之 CD103 誘導之部分抗性。

【0410】 TGFBR2 敲低拯救邏輯閘 T 細胞對腫瘤細胞殺傷之 TGF-β介導之阻抑(**圖 3**)。因此，在 TGF-β1 存在下，TGFBR shRNA 拯救邏輯閘 T 細胞之抗腫瘤活性。

【0411】 亦使用 PD1 表面表現來評價 TGFBR shRNA 四聯體活性。PD1 對 CD103 之二元繪圖表現顯示 TGFB 傳訊之消除，此導致 PD-1 表現減弱(數據未顯示)。亦觀察到在用四重 shRNA 模組敲低後，PD1 與 CD103 誘導之間的關聯(**圖 2A**、**圖 2B** 及**圖 4**)。亦觀察到在短 RSA (2 次刺激)及 CSA 後積體電路 T 細胞(ICT)上 CD103 誘導之強關聯(**圖 4**)。因此，對 CD103 及 PD1 誘導之抗性係相關的。不希望受限於理論，PD1 誘導可為可用於對 TGFBR shRNA 模組分級之指標。

【0412】 選擇所選四重 shRNA 模組進行進一步表徵。如**圖 5A** 中所顯示，在 RSA 期間，所選 TGFBR 四聯體部分地損害 CD103 誘導。TGFBR2 基因剔除縱向保護邏輯閘 T 細胞免於 TGF-β 介導之 CD103 誘導。TGFBR 敲低導致 TGF-β1 對 CD103 之誘導部分地減少。在 RSA 期間，所選四重 TGFBR shRNA 模組強烈地損害 PD1 之維持(**圖 5B**)。

【0413】 MULTIseq 揭露四重 miR shRNA 模組之靶控阻抑(**圖 6**)。FAS 及 PTPN2 之 KD 保留在四重構築物中。TGFBR2 之 KD 在四聯體中亦係一致的。

【0414】 基於 pSMAD2/3 磷酸化，TGFBR2-TGFBR2 四聯體對 TGF-β傳訊展現較強的時間抑制。如**圖 7** 中所顯示，TGFBR2-TGFBR2 四重 shRNA 模組(左圖)展現因應 TGF-β1 之 pSMAD2/3 誘導減少。因此，R2-R2 shRNA 四聯體(左圖)展

現大於 R2-R1 四聯體(右圖)之對 TGF-β1 誘導之傳訊之抑制。此證實，納入靶向 TGFBR 之多種 shRNA 會增強靶敲低且提供優異的對阻抑性 TGFB 之抗性。

【0415】　所選四重 shRNA 對 TGFBR2 之敲低抑制邏輯閘 T 細胞對靶細胞殺傷之 TGF-β介導之阻抑(**圖 8**)。TGFBR 敲低可明顯拯救邏輯閘 T 細胞對靶細胞殺傷之 TGF-β 介導之阻抑。

實例 2：TGFRB1 及 TGFRB2 基因剔除之活體內表徵

材料

H1975 小鼠模型

【0416】　H1975 細胞經改造以共表現 ALPG 及 MSLN，用於邏輯閘 CAR T 細胞之靶向。簡言之，藉由用 aCD3/aCD28 刺激泛 T 細胞且用含有 GS94 指導 RNA、供體 DNA 模板及靶向 TGFBR2 之 sgRNA (若適用)之 Cas9 RNP 電穿孔來產生具有 TGFBR2 基因剔除(KO)之 ICT 細胞。使細胞在 IL-7 及 IL-15 中擴增 7 天且在使用前冷凍保存。向小鼠皮下接種 $H1975^{ALPG/MSLN}$ 細胞。在隨機化後，當異種移植物達到 160 mm3 時，向具有 TGFBR2 基因剔除且表現 ALPG/MSLN 邏輯閘(ALPG 引發受體及 MSLN CAR)之 T 細胞注射 5×10^5 個、2×10^6 個或 4×10^6 個 T 細胞。使用不具 TGFBR2 基因剔除或 ALPG/MSLN 邏輯閘之 WT T 細胞作為對照。N = 7 隻小鼠/組，1 名供體。

786-O 小鼠模型

【0417】　在 NSG MHC I/II 雙基因剔除小鼠中開發人類腎細胞癌(RCC)之 TGF-B 分泌模型。將經改造以表現 ALPG 及 MSLN 蛋白之 2e6 個 768-O 細胞注射至側腹中，且在腫瘤達到 300 mm^3 時對小鼠分期。藉由尾靜脈注射以 3e5 個細胞/小鼠之「應力劑量」水準投與經由 CRISPR 進行 TGFBR2 基因剔除且表現例示性 ALPG/MSLN 邏輯閘(ALPG 引發受體及 MSLN CAR)之 ICT 細胞。所用之對照 T 細胞係僅 RNP 細胞及表現邏輯閘及非編碼對照(NTC) sgRNA 之經編輯 T 細

胞。在第 14 天抽取外周血用於經編輯 T 細胞之 PK 分析。在 ICT 注射後 40 天、總腫瘤細胞注射後 68 天量測腫瘤體積。N = 7 隻小鼠/組。

結果

H1975 小鼠模型

【0418】 邏輯閘 T 細胞中之 TGFBR2 基因剔除在 H1975 異種移植物模型中產生抗腫瘤活性(**圖 9A**)。TGFBR2 基因剔除(KO)之邏輯閘 T 細胞誘導腫瘤生長抑制(TGI)。在相同細胞劑量下，5×10^5 個經改造細胞之劑量在 TGFBR2 KO 與 WT 邏輯閘細胞之間產生 TGI 分離，此表明 TGFBR2 之 KO 增加 T 細胞對靶細胞之功效。

【0419】 TGFBR2 KO 在 H1975 模型中增強邏輯閘 T 細胞(ICT)之功效，其與 FAS-PTPN2 之 shRNA 敲低相當(**圖 9B**)。

786-O 小鼠模型

【0420】 未經編輯之細胞(僅 RNP)未展示抗腫瘤效應，而僅邏輯閘 T 細胞展現一定的腫瘤控制。相比之下，具有邏輯閘及 TFGBR2 基因剔除(TGFBR2 sgRNA)之 T 細胞展現顯著增強之腫瘤控制(**圖 9C**)。藉由流式細胞術對在 ICT 注射後第 14 天分離之頰出血樣品量測外周血中經編輯之 ICT 細胞且在實驗組之間進行比較。具有 TGFBR2 基因剔除之 ICT 細胞展示血液中顯著更高水準之 ICT 擴增(**圖 9D**)。司徒頓氏 t 測試(Student's t-test)；$p<0.05$。因此，在分泌 TGF-B 之 RCC 模型中，TGFBR2 基因剔除改良 ICT 功效。

實例 3：TGFRB1 及 TGFRB2 shRNA 與 FAS 及 PTPN2 shRNA 之組合之活體內表徵

材料及方法

786-O 小鼠模型

【0421】 簡言之，藉由用 aCD3/aCD28 刺激泛 T 細胞且用含有 GS94 指導 RNA

及編碼 ALPG/MSLN 邏輯閘之供體 DNA 模板及所指示 shRNA 盒的 Cas9 RNP 電穿孔來產生 ICT 細胞。亦用靶向 TGFBR2 之 sgRNA 處理 TGFBR2 KO 樣品。使細胞在 IL-7 及 IL-15 中擴增 7 天且在使用前冷凍保存。

【0422】 向小鼠皮下接種 786-O$^{ALPG/MSLN}$。在隨機化後，當異種移植物達到 300 mm^3 時，注射 ICT。N = 7 隻小鼠/組，1 名供體。經由卡尺縱向量測腫瘤負荷。

H1975 小鼠模型

【0423】 如上文所述產生 ICT 細胞。

【0424】 向小鼠皮下接種 H1975$^{ALPG/MSLN}$。在隨機化後，當異種移植物達到 145 mm^3 時，注射經改造之 T 細胞。T 細胞經改造以表現 ALPG/MSLN 邏輯閘單獨與對照 shRNA、或與 FAS-PTPN2 shRNA 或 FAS-PTPN2-TGFBR2_23- TGBR1_10 shRNA、FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR1_13 shRNA、FAS-PTPN2- TGFBR2_23-TGBR2_16 shRNA 或 FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR2_37 shRNA 之組合。使用 TGFBR2 基因剔除 T 細胞作為陽性對照。N = 7 隻小鼠/組，1 名供體，2 個劑量。

結果

【0425】 在 786-O 模型中，與 WT T 細胞及僅表現 FAS-PTPN2 shRNA 之 T 細胞相比，表現 FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR1_10 shRNA、FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR1_13 shRNA、FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR2_16 shRNA 或 FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR2_37 shRNA 之 TGFBR2 基因剔除 T 細胞展現增強的 TGI (**圖 10**)。

【0426】 在 H1975 活體內模型中，與 WT T 細胞及僅表現 FAS-PTPN2 shRNA 之 T 細胞相比，表現 FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR1_10 shRNA、FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR1_13 shRNA、FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR2_16 shRNA 或 FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR2_37 shRNA 之 TGFBR2 基因剔除 T 細胞展現增強的 TGI。**圖 11A** 顯示用經改造 T 細胞治療後之平均腫瘤體積。**圖 11B** 顯示用

邏輯閘及對照 shRNA 對照組治療後之個別小鼠腫瘤大小。**圖 11C** 顯示用 FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR2_16 shRNA 邏輯閘 T 細胞治療後之個別小鼠腫瘤大小。**圖 11D** 顯示用 FAS-PTPN2 邏輯閘 T 細胞治療後之個別小鼠腫瘤大小。**圖 11E** 顯示用 FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR2_37 shRNA 邏輯閘 T 細胞治療後之個別小鼠腫瘤大小。**圖 11F** 顯示用 FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR1_13 shRNA 邏輯閘 T 細胞治療後之個別小鼠腫瘤大小。**圖 11G** 顯示用 FAS-PTPN2 -TGFBR2_23-TGBR1_10 shRNA 邏輯閘 T 細胞治療後之個別小鼠腫瘤大小。**圖 11H** 顯示用 TGFBR2 基因剔除 T 細胞治療後之個別小鼠腫瘤大小。

實例 4：第二邏輯閘與 FAS 及 TGFBR2 shRNA 之組合之活體外表徵

材料及方法

T 細胞中之 primeR/CAR ICT 構築物表現

【0427】 經由位點定向 CRISPR 介導之敲入(KI)產生靶向第二例示性 primeR 抗原(引發受體)及第二例示性 CAR 抗原之積體電路 T (ICT)細胞。使用 CD3-CD28 珠粒將 T 細胞活化兩天。在第 2 天時，去除珠粒，然後將 ICT 轉基因遞送至 T 細胞基因體中之 GS94 位點。使用基於 CRISPR 之過程及電穿孔步驟實施轉基因整合，該步驟組合活化的 T 細胞、靶向 GS94 非編碼自體整合位點之 CRISPR/Cas9 RNP 及構成修復模板之質體 DNA，以經由細胞 DNA 修復機構實現轉基因盒之插入。

【0428】 藉由複合單一指導 RNA (sgRNA)與重組釀膿鏈球菌 Cas9 (SpCas9)產生所用之 GS94 CRISPR/Cas9 RNP。sgRNA 含有將 CRISPR/Cas9 RNP 引導至 GS94-轉基因整合位點之原間隔體序列。質體 DNA 修復模板含有 ICT 轉基因盒，側接有與側接整合位點之區域同源之 450 個鹼基對(bp)之序列，以實現修復介導之插入。

【0429】 所產生之各個 ICT 轉基因盒之圖提供於**圖 12** 中。ICT 構築物 1、2、

3 及 4 包含組成性表現之引發受體、誘導型 CAR (形成邏輯閘或「LG」)、靶向 FAS (1 種 shRNA)及 TGFBR2 (2 種 shRNA)之組成性表現之 shRNA 以及合成路徑活化劑(SPA)。除 FAS 及 TGFBR2 以及替代 SPA 之 LNGFR 外，一種 ICT 亦包括靶向 PTPN2 之 shRNA (LG 5 IC)。FAS 及雙重 TGFBR2 shRNA 盒(三重 shRNA)之序列提供於 SEQ ID NO: 130 中，而 FAS/PTPN2/雙重 TGFBR2 shRNA 盒(四重 shNRA)之序列提供於 SEQ ID NO: 131 中。包含邏輯閘以及 shRNA 及視情況存在之 SPA 之完整轉基因盒稱為邏輯閘 1 積體電路(「IC」或 LG 1 IC)、邏輯閘 2 IC (LG 2 IC)、邏輯閘 3 IC (LG 3 IC)、邏輯閘 4 IC (LG 4 IC)或邏輯閘 5 IC (LG 5 IC)。

【0430】 電穿孔後，使細胞在 T 細胞培養基中恢復並擴增 7 天。在指示時，陰性對照 T 細胞係使用在供體質體不存在下用核糖核蛋白(RNP)編輯 T 細胞之模擬物電穿孔製程產生，且稱為「RNP 對照」。

【0431】 使用基於流動之染色評價 ICT 細胞之轉基因 KI 以及 PrimeR 及 CAR 之表現。構築物在信號肽後分別在 PrimeR 及 CAR 之遠端細胞外部分上含有標籤 myc 及 flag。用 myc、flag 及 CD3 抗體將活化後第 7 天時之 ICT 細胞在 4c 下染色 30 min。活化後，將細胞在 FACs 緩衝液中洗滌且藉由流式細胞術運行。在針對活 CD3+細胞對每一樣品進行閘控後，分析 ICT 之 PrimeR 及 CAR 表現。

CAR 之 ICT 誘導

【0432】 如上文所述自 2 名供體之 T 細胞產生 ICT。在活化後第 11 天時，藉由 Flag 及 Myc 染色量測 ICT 之 CAR 及 PrimeR 表現。藉由將樣品中為 PrimeR+或 CAR+之 T 細胞%相加來量化 KI%。在共培養設置之前，使用供體匹配之僅 RNP 細胞之添加將 ICT 正規化至相同的 KI%。將 1×10^7 個 ICT 與 1×10^7 個靶細胞或培養基共培養 72 小時且使用 flag 染色進行染色以計算 CAR+細胞%。在分析設置期間量測基底 CAR 表現。

shRNA 敲低

【0433】 ICT 細胞含有靶向 FAS 及 TGFBR2 敲低之組成型 shRNA 模組，而不具轉基因 KI 之細胞(PrimeR 陰性細胞)具有正常的 FAS 及 TGFBR2 表現且可用作內部對照。對 ICT 細胞之四種產物實施多色流式細胞術以表徵轉基因表現且評價 FAS 及 TGFBR2 之 shRNA-miR 敲低。在流式細胞術中使用針對 CD4、CD8、CD95 (FAS)及 TGFBR2 之抗體。該組亦包括用於 PrimeR 偵測之 rh-primeR 抗原及用於 CAR 偵測之 rhCAR 抗原以及用於活細胞對死細胞染色之 Zombi NIR。

【0434】 使用流式細胞術確定 ICT 細胞中 FAS 及 TGFBR2 之表面蛋白敲低。用抗 FAS 及抗 TGFBR2 抗體對細胞進行染色，且量測 PrimeR 陽性及 PrimeR 陰性 ICT 細胞亞組之幾何平均螢光強度(gMFI)。數據代表 4 名供體。該式用於計算 KD% (敲低%) = 100% (1- (MFI PrimeR+)/(MFI PrimeR-))。

合成路徑活化劑

【0435】 合成路徑活化劑(SPA)組成性驅動 STAT 傳訊而無需外部細胞介素輸入。SPA 可經設計以經由合理設計接合不同水準之多種 STAT 家族轉錄因子之活性。例示性 I 類 SPA 主要增加 pSTAT3 活性且例示性 II 類 SPA 主要增加 pSTAT5 活性。

【0436】 為證實 SPA 模組驅動組成型 STAT3 磷酸化之能力，將在非刺激條件下表現 SPA 模組之 ICT 固定、透化且針對 pSTAT3 及 myc 抗原決定基標籤染色，以區分經編輯細胞與未經編輯之細胞(數據未顯示)。

細胞毒性、經改造之 K562 細胞

【0437】 將表現包含邏輯閘 1 IC、邏輯閘 2 IC、邏輯閘 3 IC、邏輯閘 4 IC 或邏輯閘 5 IC 的積體電路與 shRNA 及視情況地 SPA 之 ICT 細胞與 K562_EFG、K562_EFG_CAR 抗原、K562_EFG_primeR 抗原或 K562_EFG_CAR 抗原_primeR

抗原以不同的 E:T 比率在 37°C下共培養 72 小時。培育後，使用螢光素酶報導基因分析量測細胞毒性。數據呈現為 4 名供體之平均值±標準偏差。

細胞介素分泌

【0438】 為進一步評價表現邏輯閘 1-5 IC 之 ICT 細胞之特異性及功能，自 K562 靶細胞毒性共培養物(效應物:靶比率為 1:1，72 小時共培養物)收集上清液。培育後，在終點時收集上清液且使用 Luminex 分析量測細胞介素釋放水準。顯示 4 名供體之數據。

內源/經改造細胞中之細胞毒性

【0439】 將表現 LG 1-5 IC 之 ICT 細胞與 CAR 抗原_primeR 抗原細胞(細胞內源表現 CAR 抗原且經改造以表現 primeR 抗原)以不同的 E:T 比率在 37°C下共培養 72 小時。培育後，使用螢光素酶報導基因分析量測細胞毒性。數據呈現為 4 名供體之平均值±標準偏差。在上文所述之螢光素酶讀出之前，在終點時收集上清液且使用 Luminex 分析量測細胞介素(B) IFN-g、(C) TNFa、(D) GM-CSF 及(E) IL-2。顯示 4 名供體之數據。

混合共培養物細胞毒性

【0440】 將表現邏輯閘 1-5 之 ICT 細胞與 primeR 抗原+/CAR 抗原- HUVEC 細胞及表現螢光素酶之 primeR 抗原-/ CAR 抗原+細胞(K562-EFG- CAR 抗原)以不同的 E:T 比率在 37°C下共培養 72 小時。培育後，使用螢光素酶報導基因分析量測細胞毒性。數據來自一名正常供體。相對於 RNP 電穿孔之陰性對照使用螢光素酶報導基因分析評估 ICT 介導之 CAR 抗原+靶細胞殺傷。

結果

【0441】 所有 ICT 細胞組成性表現 PrimeR 構築物，如藉由 myc 表現所顯示(**圖 13**)。誘導型 CAR 不在 ICT 細胞中之基礎狀態下表現，如藉由缺乏 FLAG 表現所指示(**圖 13**)，此表明引發受體尚未誘導 CAR 表現。

【0442】 如**圖 14** 中所顯示，當與 primeR 抗原表現細胞株共培養時，ICT 細胞誘導 CAR 表現。**圖 14** 中所顯示之數值係(CAR%) /(正規化至分析起始時之 KI%)*100。因此，邏輯閘電路藉由在 primeR 不與其同源抗原結合下不表現 CAR (**圖 13**)以及在 primeR 與其靶細胞上之同源配位體結合時誘導 CAR 表現來正確地發揮功能(**圖 14**)。

【0443】 將 shRNA 模組納入 ICT 細胞中顯示正規化至未經編輯之細胞(PrimeR-)之表現引發受體-CAR 邏輯閘之 ICT 細胞(PrimeR+)中 FAS 及 TGFBR2 之較低 MFI，此表明 ICT PrimeR+細胞中 FAS 及 TGFBR2 之敲低(**圖 15**)。

【0444】 表現 LG 1-5 IC 之 ICT 展示與未經編輯之對照細胞(RNP)相比，對僅雙重 CAR 抗原及 primeR 抗原表現細胞之細胞毒性。**圖 16A** 顯示對既不表現 CAR 抗原亦不表現 primeR 抗原之母體 K562 細胞之細胞毒性，**圖 16B** 顯示對僅表現 CAR 抗原之 K562 細胞之細胞毒性，**圖 16C** 顯示對僅表現 primeR 抗原之 K562 細胞之細胞毒性，且**圖 16D** 顯示對表現 primeR 抗原及 CAR 抗原二者之 K562 細胞之細胞毒性。如**圖 16D** 中所顯示，與未經編輯之細胞(RNP)相比，ICT 僅對表現 primeR 抗原及 CAR 抗原二者之細胞展現細胞毒性。

【0445】 僅在取自靶細胞表現 primeR 抗原及 CAR 抗原二者之共培養物之上清液中觀察到表現 LG 1-5 IC 之 ICT 之 IFN-γ 產生(**圖 17**)。細胞介素分析之結果與細胞毒性數據一致。總之，該等數據進一步證實，ICT 活性由 primeR 抗原及 CAR 抗原之共表現來驅動。

【0446】 表現 LG 1-5 IC 之 ICT 展示對表現內源 CAR 抗原之 primeR 抗原-med 細胞株之活體外細胞毒性(**圖 18A**)。在共培養後，ICT 亦分泌細胞介素。**圖 18B** 顯示在與 primeR 抗原+/CAR 抗原+細胞共培養後，ICT 細胞之 IFNγ、TNFα、GM-CSF 及 IL-2 分泌。因此，表現 LG 1-5 IC 之 ICT 分泌細胞介素，且在 primeR 抗原存在下殺傷表現內源 CAR 抗原之 ccRCC 細胞株。

【0447】 與 HUVEC-primeR 抗原之共培養物誘導 ICT 細胞上 CAR 蛋白之表現且確認 CAR 抗原+細胞之特異性殺傷(**圖 19**)。因此，表現 LG 1-5 IC 之 ICT 能夠經由與 primeR 抗原+內皮細胞相互作用且隨後特異性接合並殺傷 CAR 抗原+腫瘤細胞來誘導 CAR 表現。因此，不希望受限於理論，可藉由與表現 primeR 抗原之內皮細胞結合來引發 ICT 以表現 CAR，且然後殺傷 CAR 抗原+靶腫瘤細胞。

【0448】 因此，開發利用兩種抗原之存在來觸發腫瘤細胞殺傷以改良 CAR T 細胞之治療指數的邏輯閘控 ICT 細胞，由此增強腫瘤特異性。針對在 ccRCC 之腫瘤新血管系統上發現之 primeR 抗原之表現對 CAR 之誘導進行閘控。在此實例中，未知 PrimeR 抗原及 CAR 抗原在正常組織中共表現。當引發受體(PrimeR)結合其同源抗原時，PrimeR 接合觸發誘導 CAR 表現之轉錄因子之蛋白水解釋放。使用 transwell 分析確認血管引發之可行性，其中 ICT 由表現內皮細胞株之 primeR 抗原引發且然後遷移穿過 transwell 膜以殺傷表現 CAR 抗原之 RCC 細胞。

【0449】 為進一步增加 ICT 細胞之效能及持久性，將靶向 FAS 及 TGFBR2 (用於 T 細胞中之 TGFB 傳訊之受體)二者之 shRNA 盒插入 ICT 中。在外源 TGFb 存在下實施之活體外慢性刺激分析期間，添加 FAS/TGFBR2 shRNA 增強表現 primeR 抗原× CAR 抗原邏輯閘之 T 細胞之抗腫瘤活性(數據未顯示)。另外，含有 FAS/TGFBR shRNA 之 ICT 在多個異種移植物 RCC 模型中展示增強的抗腫瘤活性(**實例 5**、**圖 22**)。總而言之，該等結果證實，primeR 抗原-CAR 抗原 ICT 細胞可(i)選擇性靶向通常可能不會由習用 CAR 安全靶向之抗原；及(ii)克服腫瘤微環境中之多種阻抑機制。

實例 5：表現 FAS 及 TGFBR2 shRNA 之 primeR 及 CAR 邏輯閘 T 細胞之活體內功效

材料及方法

A498 RCC 功效模型

【0450】 人類 ccRCC 細胞表現內源水準之 CAR 抗原且經改造以表現生理水準之 primeR 抗原。將 2 ×10^6 個 primeR 抗原+/CAR 抗原+細胞接種至 5-6 月齡雌性 NSG MHC I/II DKO 小鼠之右背側腹中。在腫瘤接種後第 35 天，達到 150 mm^3 之平均腫瘤體積且將帶有腫瘤之動物隨機化至多個治療組中，使得每組之平均腫瘤體積在總平均值之 10%內。向 7 隻小鼠/組靜脈內注射單一劑量之表現**實例 4** 中所述之五種 LG ICT (LG 1 IC、LG 2 IC、LG 3 IC、LG 4 IC 或 LG 5 IC)中之一者之 0.15 ×10^6 個 PrimeR+ ICT 細胞、RNP 或 PBS。用自兩名不同之正常供體產生之 ICT 重複研究。每兩週記錄腫瘤體積及體重。根據式½* L*W^2 計算腫瘤體積，其中 L 係腫瘤長度且 W 係腫瘤寬度。

【0451】 血液藥物動力學展示 ICT 在第 14 天之擴增，然後截至 T 細胞注射後第 42 天完全收縮。使用流式細胞術及 count bright 珠粒進行 T 細胞量化/體積來量化小鼠血液中之 PrimeR+ ICT 以追蹤 ICT 之擴增。對平均值及 SEM 繪圖。

雙側腹模型

【0452】 人類 ccRCC 786-O 細胞經改造以表現 CAR 及 primeR 抗原或僅 CAR。將 2 ×10^6 個 786-O-CAR+及 786-O-CAR+- primeR 抗原+細胞分別接種至 5-6 月齡雌性 NSG MHC I/II DKO 小鼠之左及右背側腹中。在腫瘤接種後第 35 天，在每一側腹上達到 150-200 mm^3 之平均腫瘤體積且將帶有腫瘤之動物隨機化至多個治療組中，使得右側腹上每組之平均腫瘤體積在總平均值之 10%內。向 7 隻小鼠/組靜脈內注射單一劑量之 0.25 ×10^6 個或 1 ×10^6 個 PrimeR+ ICT 細胞、組成型 CAR T 細胞、RNP 或 PBS 對照。每兩週記錄腫瘤體積及體重。根據式½* L*W^2 計算腫瘤體積，其中 L 係腫瘤長度且 W 係腫瘤寬度。(B)僅 786-°CAR 抗原側腹上之腫瘤體積(左圖)，及(C) 786-O-CAR+/primeR 抗原+側腹上之腫瘤體積(右圖)。數據代表使用 7 隻小鼠/組之單一供體研究，對平均值及 SEM 繪圖。

結果

A498 RCC 功效模型

【0453】 表現 LG 1-5 IC 之 ICT 在 ccRCC 模型中顯示腫瘤消除。**圖 20A** 及**圖 20D** 顯示用自供體 1 (**圖 20A-C**)或供體 2 (**圖 20D-F**)之 T 細胞產生之表現邏輯閘 1-5 之 ICT、RNP 或 PBS 治療之小鼠中腫瘤植入後之腫瘤體積。**圖 20B** 及**圖 20E** 顯示在接種後第 12 天之總 T 細胞及 ICT 擴增，然後截至第 21 天收縮。**圖 20C** 及**圖 20F** 顯示在第 12 天及第 21 天時表現引發受體之總 T 細胞。在兩個重複中，ICT 細胞展示小鼠中顯著的腫瘤生長抑制($P < 0.05$)。

雙側腹模型

【0454】 表現 LG 1-5 IC 之 ICT 在雙側腹模型中顯示特異性(**圖 21A-B**)。在雙陽性 primeR 抗原+/CAR 抗原+側腹(**圖 21B**)中觀察到大於僅單陽性 CAR 側腹(**圖 21A**)之腫瘤生長抑制(TGI)。因此，雙側腹異種移植物模型顯示，邏輯閘控電路(ICT)更具選擇性地殺傷表現 CAR 抗原及 primeR 抗原二者之腫瘤，但不殺傷僅表現 CAR 抗原之腫瘤。

實例 6：具有 TGFBR 敲低或合成路徑活化劑之 primeR 及 CAR 邏輯閘 T 細胞之合成及表徵

【0455】 構築且表徵表現 primeR 及 CAR 邏輯閘之 T 細胞(亦稱為積體電路 T 細胞(ICT))以及合成路徑活化劑及 FAS 及 TGFBR shRNA 或 FAS、TGFBR2 及 PTPN2 shRNA。結果提供於**圖 22 及圖 23** 中。**圖 22** 顯示，TGFBR 敲低保護 ICT 細胞免於 TGFβ 介導之活體外抑制。**圖 23** 顯示，ICT 細胞係活體內腎細胞癌模型中之強效及特異性細胞療法。在如**實例 5** 中所述之雙側腹模型中，表現 CAR 及 primeR 邏輯閘之 ICT 細胞展示對表現 CAR 抗原及 primeR 抗原二者之腫瘤細胞的顯著及特異性腫瘤減少。ICT 細胞亦比用作基準之習用 CAR T 細胞更強效。

實例 7：RCC 模型中表現 FAS 及 TGFBR2 shRNA 之 primeR 及 CAR 邏輯閘 T

細胞之活體內功效

材料及方法

786-O ccRCC 模型

【0456】 將經改造以表現 ALPG 及 MSLN 蛋白之 2e6 個 768-O 細胞注射至小鼠側腹中，且當腫瘤達到 300 mm^3 時對小鼠分期。在腫瘤接種後 28 天，藉由尾靜脈注射以 3e5 個細胞/小鼠之應力劑量投與表現例示性相應 primeR+CAR 邏輯閘及四種所選四重 shRNA (FAS/PTPN2/TGFBR2/TGFBR2 shRNA，參見**實例 3** 及**圖 10**)中之一者之 ICT。在腫瘤接種後第 42 天時收集血液用於 PK 分析(數據未顯示)。在第 28 天時 T 細胞注射後之 62 天內量測腫瘤體積，持續總共 90 天。所用對照 T 細胞係未經編輯的(RNP)或表現邏輯閘及螢光素酶(雙重 luc)、FAS/PTPN2 shRNA 模組之 ICT，或經由 CRISPR 對 FAS/PTPN2/TFGBR2 進行基因剔除。N=7。

A498 ccRCC 模型

【0457】 開發出另一活體內 RCC 模型來評價含有 TGFBR2 shRNA 之 ICT 之功效。A498 ccRCC 細胞表現內源水準之第二例示性 CAR 抗原且經改造以表現生理水準之第二例示性 primeR 抗原。將經改造之 A498 細胞注射至小鼠側腹中且當腫瘤達到 150 mm^3 時對小鼠分期。在腫瘤接種後 25 天，藉由尾靜脈注射以 3e5 個細胞/小鼠之應力劑量投與表現 primeR+CAR 邏輯閘及四重 shRNA (FAS/PTPN2/TGFBR2/TGFBR2 shRNA，SEQ ID NO: 131)以及**實例 4** 中所述之例示性 SPA 之 ICT。在腫瘤接種後第 39 天時收集血液用於 PK 分析(數據未顯示)。在 T 細胞注射後 28 天內量測腫瘤體積，持續總共 54 天。所用對照 T 細胞係未經編輯之 T 細胞(RNP)或表現邏輯閘及 FAS/PTPN2 shRNA 模組及 SPA 之 ICT。N=7。

結果

786-O ccRCC 模型

【0458】 在 786-O ccRCC 模型中，與對照 T 細胞相比，含有任一四重 shRNA 盒之 ICT 展示顯著改良之腫瘤清除率(**圖 24**)。與對照細胞及表現四重 shRNA 之 ICT 相比，僅表現 FAS/PTPN2 shRNA 之 ICT 展示中間水準之腫瘤清除率。因此，與僅包含 FAS/PTPN2 shRNA 之 ICT 相比，將 TGFBR2 shRNA 納入 ICT 中可增加腫瘤清除率。僅表現邏輯閘之 ICT 在 786-O RCC 模型中在研究中所用之 3e5 應力劑量下未展示抗腫瘤效應。未經編輯之 T 細胞在 786-O RCC 模型中未展示抗腫瘤效應。

A498 ccRCC 模型

【0459】 在 A498 ccRCC 模型中，與對照 T 細胞相比，含有任一四重 shRNA 盒之 ICT 展示顯著改良之腫瘤清除率及強效抗腫瘤反應(**圖 25**)。與對照細胞相比，僅表現 FAS/PTPN2 shRNA 之 ICT 展示改良之腫瘤清除率，但腫瘤減少不如表現四重 shRNA 之細胞顯著。因此，與僅包含 FAS/PTPN2 shRNA 之 ICT 相比，將 TGFBR2 shRNA 納入 ICT 中可增加腫瘤清除率。未經編輯之 T 細胞在 786-O RCC 模型中未展示抗腫瘤效應。

【0460】 因此，本數據顯示在分泌 TGF-B 之兩種不同 RCC 異種移植物模型中，TFGBR2 之 shRNA 敲低增強抗腫瘤功效。

【0461】 儘管已參考較佳實施例及各個替代實施例具體顯示並闡述本發明，但熟習相關技術者應理解，可在不背離本發明之精神及範圍的情況下對其中之形式及細節作出各種變化。

【0462】 本說明書主體內所引用之所有參考文獻、授權專利及專利申請案之全文出於所有目的皆以引用方式併入本文中。

非正式序列表

SEQ ID NO	名稱	序列
1	TGF-β 受體 1 (TGFBR1) cDNA	ggcggctagggaggtggggcgaggcgaggtttgctggggtgaggcagcggcgcgg ccgggccgggccgggccacaggcggtggcggcgggaccatggaggcggcggTC GCTGCTCCGCGTCCCCGGCTGCTCCTCCTCGTGCTggcg gcggcggcggcggcggcggcggcgctgctcccgggggcgacggCGTTACA GTGTTTCTGCCACCTCTGTACAAAAGACAATTTTACT TGTGTGACAGATGGGCTCTGCTTTGTCTCTGTCACAG AGACCACAGACAAAGTTATACACAACAGCATGTGTA TAGCTGAAATTGACTTAATTCCTCGAGATAGGCCGTT TGTATGTGCACCCTCTTCAAAAACTGGGTCTGTGACT ACAACATATTGCTGCAATCAGGACCATTGCAATAAA ATAGAACTTCCAACTACTGTAAAGTCATCACCTGGCC TTGGTCCTGTGGAACTGGCAGCTGTCATTGCTGGACC AGTGTGCTTCGTCTGCATCTCACTCATGTTGATGGTCT ATATCTGCCACAACCGCACTGTCATTCACCATCGAGT GCCAAATGAAGAGGACCCTTCATTAGATCGCCCTTTT ATTTCAGAGGGTACTACGTTGAAAGACTTAATTTATG ATATGACAACGTCAGGTTCTGGCTCAGGTTTACCATT GCTTGTTCAGAGAACAATTGCGAGAACTATTGTGTTA CAAGAAAGCATTGGCAAAGGTCGATTTGGAGAAGTT TGGAGAGGAAAGTGGCGGGGAGAAGAAGTTGCTGTT AAGATATTCTCCTCTAGAGAAGAACGTTCGTGGTTCC GTGAGGCAGAGATTTATCAAACTGTAATGTTACGTCA TGAAAACATCCTGGGATTTATAGCAGCAGACAATAA AGACAATGGTACTTGGACTCAGCTCTGGTTGGTGTCA GATTATCATGAGCATGGATCCCTTTTTGATTACTTAA ACAGATACACAGTTACTGTGGAAGGAATGATAAAAC TTGCTCTGTCCACGGCGAGCGGTCTTGCCCATCTTCA CATGGAGATTGTTGGTACCCAAGGAAAGCCAGCCAT TGCTCATAGAGATTTGAAATCAAAGAATATCTTGGTA AAGAAGAATGGAACTTGCTGTATTGCAGACTTAGGA CTGGCAGTAAGACATGATTCAGCCACAGATACCATTG ATATTGCTCCAAACCACAGAGTGGGAACAAAAAGGT ACATGGCCCCTGAAGTTCTCGATGATTCCATAAATAT GAAACATTTTGAATCCTTCAAACGTGCTGACATCTAT GCAATGGGCTTAGTATTCTGGGAAATTGCTCGACGAT GTTCCATTGGTGGAATTCATGAAGATTACCAACTGCC TTATTATGATCTTGTACCTTCTGACCCATCAGTTGAAG AAATGAGAAAAGTTGTTTGTGAACAGAAGTTAAGGC CAAATATCCCAAACAGATGGCAGAGCTGTGAAGCCT TGAGAGTAATGGCTAAAATTATGAGAGAATGTTGGT ATGCCAATGGAGCAGCTAGGCTTACAGCATTGCGGA TTAAGAAAACATTATCGCAACTCAGTCAACAGGAAG GCATCAAAATGTAATTCTACAGCTTTGCCTGAACTCT CCTTTTTTCTTCAGATCTGCTCCTGGGTTTTAATTTGG

		GAGGTCAATTGTTCTACCTCACTGAGAGGGAACAGA AGGATATTGCTTCCTTTTGCAGCAGTGTAATAAAGTC AATTAAAAACTTCCCAGGATTTCTTTGGACCCAGGAA ACAGCCATGTGGGTCCTTTCTGTGCACTATGAACGCT TCTTTCCCAGGACAGAAAATGTGTAGTCTACCTTTAT TTTTTATTAACAAAACTTGTTTTTTAAAAAGATGATTG CTGGTCTTAACTTTAGGTAACTCTGCTGTGCTGGAGA TCATCTTTAAGGGCAAAGGAGTTGGATTGCTGAATTA CAATGAAACATGTCTTATTACTAAAGAAAGTGATTTA CTCCTGGTTAGTACATTCTCAGAGGATTCTGAACCAC TAGAGTTTCCTTGATTCAGACTTTGAATGTACTGTTCT ATAGTTTTTCAGGATCTTAAAACTAACACTTATAAAA CTCTTATCTTGAGTCTAAAAATGACCTCATATAGTAG TGAGGAACATAATTCATGCAATTGTATTTTGTATACT ATTATTGTTCTTTCACTTATTCAGAACATTACATGCCT TCAAAATGGGATTGTACTATACCAGTAAGTGCCACTT CTGTGTCTTTCTAATGGAAATGAGTAGAATTGCTGAA AGTCTCTATGTTAAAACCTATAGTGTTTGAATTCAAA AAGCTTATTTATCTGGGTAACCCAAACTTTTTCTGTTT TGTTTTTGGAAGGGTTTTTGTGGTATGTCATTTGGTAT TCTATTCTGAAAATGCCTTTCTCCTACCAAAATGTGCT TAAGCCACTAAAGAAATGAAGTGGCATTAATTAGTA AATTATTAGCATGGTCATGTTTGAATATTCTCACATC AAGCTTTTGCATTTTAATTGTGTTGTCTAAGTATACTT TTAAAAAATCAAGTGGCACTCTAGATGCTTATAGTAC TTTAATATTTGTAGCATACAGACTAATTTTTCTAAAA GGGAAAGTCTGTCTAGCTGCTTGTGAAAAGTTATGTG GTATTCTGTAAGCCATTTTTTTCTTTATCTGTTCAAAG ACTTATTTTTTAAGACATGAATTACATTTAAAATTAG AATATGGTTAATATTAAATAATAGGCCTTTTTCTAGG AAGGCGAAGGTAGTTAATAATTTGAATAGATAACAG ATGTGCAAGAAAGTCACATTTGTTATGTATGTAGGAG TAAACGTTCGGTGGATCCTCTGTCTTTGTAACTGAGG TTAGAGCTAGTGTGGTTTTGAGGTCTCACTACACTTT GAGGAAGGCAGCTTTTAATTCAGTGTTTCCTTATGTG TGCGTACATTGCAACTGCTTACATGTAATTTATGTAA TGCATTCAGTGCACCCTTGTTACTTGGGAGAGGTGGT AGCTAAAGAACATTCTGAGTATAGGTTTTTCTCCATT TACAGATGTCTTTGGTCAAATATTGAAAGCAAACTTG TCATGGTCTTCTTACATTAAGTTGAAACTAGCTTATA ATAACTGGTTTTTACTTCCAATGCTATGAAGTCTCTGC AGGGCTTTTACAGTTTTCGAAGTCCTTTTATCACTGTG ATCTTATTCTGAGGGGAGAAAAAACTATCATAGCTCT GAGGCAAGACTTCGACTTTATAGTGCTATCAGTTCCC CGATACAGGGTCAGAGTAACCCATACAGTATTTTGGT CAGGAAGAGAAAGTGGCCATTTACACTGAATGAGTT GCATTCTGATAATGTCTTATCTCTTATACGTAGAATA AATTTGAAAGACTATTTGATCTTAAAACCAAAGTAAT

		TTTAGAATGAGTGACATATTACATAGGAATTTAGTGT CAATTTCATGTGTTTAAAAACATCATGGGAAAAATGC TTAGAGGTTACTATTTTGACTACAAAGTTGAGTTTTTT TCTGTAGTTACCATAATTTCATTGAAGCAAATGAATG AGTTTGAGAGGTTTGTTTTTATAGTTGTGTTGTATTAC TTGTTTAATAATAATCTCTAATTCTGTGATCAGGTACtt ttttgtgggggttttttttttgttttttttttttgttgttgttttGGGCCATTTCTAAG CCTACCAGATCTGCTTTATGAAATCCAGGGGACCAAT GCATTTTATCACTAAAACTATTTTTATATAATTTTAAG AATATACCAAAAGTTGTCTGATTTAAAGTTGTAATAC ATGATTTCTCACTTTCATGTAAGGTTATCCACTTTTGC TGAAGATATTTTTTATTGAATCAAAGATTGAGTTACA ATTATACTTTTCTTACCTAAGTGGATAAAATGTACTTT TGATGAATCAGGGAATTTTTTTAAAGTTGGAGTTTAG TTCTAAATTGACTTTACGTATTACTGCAGTTAATTCCT TTTTTGGCTAGGGATGGTTTGATAAACCACAATTGGC TGATATTGAAAATGAAAGAAACTTAAAAGGTGGGAT GGATCATGATTACTGTCGATAACTGCAGATAAATTTG ATTAGAGTAATAATTTTGTCATTTAAAAACACAGTTG TTTATACTGCCCATCCTAGGATGCTCACCTTCCAAGA TTCAACGTGGCTAAAACATCTTCTGGTAAATTGTGCG TCCATATTCATTTTGTCAGTAGCCAGGAGAAATGGGG ATGGGGGAAATACGACTTAGTGAGGCATAGACATCC CTGGTCCATCCTTTCTGTCTCCAGCTGTTTCTTGGAAC CTGCTCTCCTGCTTGCTGGTCCCTGACGCAGAGACCG TTGCCTCCCCCACAGCCGTTTGACTGAAGGCTGCTCT GGAGACCTAGAGTAAAACGGCTGATGGAAGTTGTGG GACCCACTTCCATTTCCTTCAGTCATTAGAGGTGGAA GGGAGGGGTCTCCAAGTTTGGAGATTGAGCAGATGA GGCTTGGGATGCCCCTGCTTTGACTTCAGCCATGGAT GAGGAGTGGGATGGCAGCAAGGTGGCTCCTGTGGCA GTGGAGTTGTGCCAGAAACAGTGGCCAGTTGTATCGC CTATAAGACAGGGTAAGGTCTGAAGAGCTGAGCCTG TAATTCTGCTGTAATAATGATAGTGCTCAAGAAGTGC CTTGAGTTGGTGTACAGTGCCATGGCCATCAAGAATC CCAGATTTCAGGTTTTATTACAAAATGTAAGTGGTCA CTTGGCGATTTTGTAGTACATGCATGAGTTACCTTTTT TCTCTATGTCTGAGAACTGTCAGATTAAAACAAGATG GCAAAGAGATCGTTAGAGTGCACAACAAAATCACTA TCCCATTAGACACATCATCAAAAGCTTATTTTTATTCT TGCACTGGAAGAATCGTAAGTCAACTGTTTCTTGACC ATGGCAGTGTTCTGGCTCCAAATGGTAGTGATTCCAA ATAATGGTTCTGTTAACACTTTGGCAGAAAATGCCAG CTCAGATATTTTGAGATACTAAGGATTATCTTTGGAC ATGTACTGCAGCTTCTTGTCTCTGTTTTGGATTACTGG AATACCCATGGGCCCTCTCAAGAGTGCTGGACTTCTA GGACATTAAGATGATTGTCAGTACATTAAACTTTTCA ATCCCATTATGCAATCTTGTTTGTAAATGTAAACTTCT

		AAAAATATGGTTAATAACATTCAACCTGTTTATTACA ACTTAAAAGGAACTTCAGTGAATTTGTTTTTATTTTTT AACAAGATTTGTGAACTGAATATCATGAACCATGTTT TGATACCCCTTTTTCACGTTGTGCCAACGGAATAGGG TGTTTGATATTTCTTCATATGTTAAGGAGATGCTTCAA AATGTCAATTGCTTTAAACTTAAATTACCTCTCAAGA GACCAAGGTACATTTACCTCATTGTGTATATAATGTT TAATATTTGTCAGAGCATTCTCCAGGTTTGCAGTTTTA TTTCTATAAAGTATGGGTATTATGTTGCTCAGTTACTC AAATGGTACTGTATTGTTTATATTTGTACCCCAAATA ACATCGTCTGTACTTTCTGTTTTCTGTATTGTATTTGT GCAGGATTCTTTAGGCTTTATCAGTGTAATCTCTGCCT TTTAAGATATGTACAGAAAATGTCCATATAAATTTCC ATTGAAGTCGAATGATACTGAGAAGCCTGTAAAGAG GAGAAAAAAACATAAGCTGTGTTTCCCCATAAGTTTT TTTAAATTGTATATTGTATTTGTAGTAATATTCCAAAA GAATGTAAATAGGAAATAGAAGAGTGATGCTTATGT TAAGTCCTAACACTACAGTAGAAGAATGGAAGCAGT GCAAATAAATTACATTTTTCCCAAGTGCCAGTGGCAT ATTTTAAAATAAAGTGTATACGTTGGAATGAGTCATG CCATATGTAGTTGCTGTAGATGGCAACTAGAACCTTT GAGTTACAAGAGTCTTTAGAAGTTTTCTAACCCTGCC TAGTGCAAGTTACAATATTATAGCGTGTTCGGGGAGT GCCCTCCTGTCTGCAGGTGTGTCTCTGTGCCTGGGGG CTTTTCTCCACATGCTTAGGGGTGTGGGTCTTCCATTG GGGCATGATGGACCTGTCTACAGGTGATCTCTGTTGC CTTTGGGTCAGCACATTTGTTAGTCTCCTGGGGGTGA AAACTTGGCTTACAAGAGAACTGGAAAAATGATGAG ATGTGGTCCCCAAACCCTTGATTGACTCTGGGGAGGG GCTTTGTGAATAGGATTGCTCTCACATTAAAGATAGT TACTTCAATTTGAAGGCTGGATTTAGGGAttttttttttCCTT ATAACAAAGACATCACCAGGATATGAAGCTTTTGTTG AAAGTTGGAAAAaaagtgaaattaaagacattcccagacaaa
2	TGF-β 受體 2 (TGFBR2) cDNA	ACTCGCGCGCACGGAGCGACGACACCCCCGCGCGTG CACCCGCTCGGGACAGGAGCCGGACTCCTGTGCAGC TTCCCTCGGCCGCCGGGGGCCTCCCCGCGCCTCGCCG GCCTCCAGGCCCCCTCCTGGCTGGCGAGCGGGCGCCA CATCTGGCCCGCACATCTGCGCTGCCGGCCCGGCGCG GGGTCCGGAGAGGGCGCGGCGCGGAGGCGCAGCCAG GGGTCCGGGAAGGCGCCGTCCGCTGCGCTGGGGGCT CGGTCTATGACGAGCAGCGGGGTCTGCCATGGGTCG GGGGCTGCTCAGGGGCCTGTGGCCGCTGCACATCGTC CTGTGGACGCGTATCGCCAGCACGATCCCACCGCACG TTCAGAAGTCGGTTAATAACGACATGATAGTCACTGA CAACAACGGTGCAGTCAAGTTTCCACAACTGTGTAAA TTTTGTGATGTGAGATTTTCCACCTGTGACAACCAGA AATCCTGCATGAGCAACTGCAGCATCACCTCCATCTG TGAGAAGCCACAGGAAGTCTGTGTGGCTGTATGGAG

		AAAGAATGACGAGAACATAACACTAGAGACAGTTTG CCATGACCCCAAGCTCCCCTACCATGACTTTATTCTG GAAGATGCTGCTTCTCCAAAGTGCATTATGAAGGaaaa aaaaaaGCCTGGTGAGACTTTCTTCATGTGTTCCTGTAGC TCTGATGAGTGCAATGACAACATCATCTTCTCAGAAG AATATAACACCAGCAATCCTGACTTGTTGCTAGTCAT ATTTCAAGTGACAGGCATCAGCCTCCTGCCACCACTG GGAGTTGCCATATCTGTCATCATCATCTTCTACTGCTA CCGCGTTAACCGGCAGCAGAAGCTGAGTTCAACCTG GGAAACCGGCAAGACGCGGAAGCTCATGGAGTTCAG CGAGCACTGTGCCATCATCCTGGAAGATGACCGCTCT GACATCAGCTCCACGTGTGCCAACAACATCAACCAC AACACAGAGCTGCTGCCCATTGAGCTGGACACCCTG GTGGGGAAAGGTCGCTTTGCTGAGGTCTATAAGGCC AAGCTGAAGCAGAACACTTCAGAGCAGTTTGAGACA GTGGCAGTCAAGATCTTTCCCTATGAGGAGTATGCCT CTTGGAAGACAGAGAAGGACATCTTCTCAGACATCA ATCTGAAGCATGAGAACATACTCCAGTTCCTGACGGC TGAGGAGCGGAAGACGGAGTTGGGGAAACAATACTG GCTGATCACCGCCTTCCACGCCAAGGGCAACCTACAG GAGTACCTGACGCGGCATGTCATCAGCTGGGAGGAC CTGCGCAAGCTGGGCAGCTCCCTCGCCCGGGGGATTG CTCACCTCCACAGTGATCACACTCCATGTGGGAGGCC CAAGATGCCCATCGTGCACAGGGACCTCAAGAGCTC CAATATCCTCGTGAAGAACGACCTAACCTGCTGCCTG TGTGACTTTGGGCTTTCCCTGCGTCTGGACCCTACTCT GTCTGTGGATGACCTGGCTAACAGTGGGCAGGTGGG AACTGCAAGATACATGGCTCCAGAAGTCCTAGAATC CAGGATGAATTTGGAGAATGTTGAGTCCTTCAAGCAG ACCGATGTCTACTCCATGGCTCTGGTGCTCTGGGAAA TGACATCTCGCTGTAATGCAGTGGGAGAAGTAAAAG ATTATGAGCCTCCATTTGGTTCCAAGGTGCGGGAGCA CCCCTGTGTCGAAAGCATGAAGGACAACGTGTTGAG AGATCGAGGGCGACCAGAAATTCCCAGCTTCTGGCTC AACCACCAGGGCATCCAGATGGTGTGTGAGACGTTG ACTGAGTGCTGGGACCACGACCCAGAGGCCCGTCTC ACAGCCCAGTGTGTGGCAGAACGCTTCAGTGAGCTG GAGCATCTGGACAGGCTCTCGGGGAGGAGCTGCTCG GAGGAGAAGATTCCTGAAGACGGCTCCCTAAACACT ACCAAATAGCTCTTCTGGGGCAGGCTGGGCCATGTCC AAAGAGGCTGCCCCTCTCACCAAAGAACAGAGGCAG CAGGAAGCTGCCCCTGAACTGATGCTTCCTGGAAAAC CAAGGGGGTCACTCCCCTCCCTGTAAGCTGTGGGGAT AAGCAGAAACAACAGCAGCAGGGAGTGGGTGACATA GAGCATTCTATGCCTTTGACATTGTCATAGGATAAGC TGTGTTAGCACTTCCTCAGGAAATGAGATTGATTTTT ACAATAGCCAATAACATTTGCACTTTATTAATGCCTGt atataaatatgaatagctatgttttatatatatatatatatctatatatgtctatagctctatata

		tataGCCATACCTTGAAAAGAGACAAGGAAAAACATCA AATATTCCCAGGAAATTGGTTTTATTGGAGAACTCCA GAACCAAGCAGAGAAGGAAGGGACCCATGACAGCAT TAGCATTTGACAATCACACATGCAGTGGTTCTCTGAC TGTAAAACAGTGAACTTTGCATGAGGAAAGAGGCTC CATGTCTCACAGCCAGCTATGACCACATTGCACTTGC TTTTGCAAAATAATCATTCCCTGCCTAGCACTTCTCTT CTGGCCATGGAACTAAGTACAGTGGCACTGTTTGAGG ACCAGTGTTCCCGGGGTTCCTGTGTGCCCTTATTTCTC CTGGACTTTTCATTTAAGCTCCAAGCCCCAAATCTGG GGGGCTAGTTTAGAAACTCTCCCTCAACCTAGTTTAG AAACTCTACCCCATCTTTAATACCTTGAATGTTTTGA ACCCCACTTTTTACCTTCATGGGTTGCAGAAAAATCA GAACAGATGTCCCCATCCATGCGATTGCCCCACCATC TACTAATGAAAAATTGTTCTTTTTTTCATCTTTCCCCT GCACTTATGTTACTATTCTCTGCTCCCAGCCTTCATCC TTTTCTAAAAAGGAGCAAATTCTCACTCTAGGCTTTA TCGTGTTTACTTTTTCATTACACTTGACTTGATTTTCT AGTTTTCTATACAAACACCAATGGGTTCCATCTTTCT GGGCTCCTGATTGCTCAAGCACAGTTTGGCCTGATGA AGAGGATTTCAACTACACAATACTATCATTGTCAGGA CTATGACCTCAGGCACTCTAAACATAtgttttgtttggtcagcaca gcgtttcaaaaagtgaagccactttataaatatttggagattttgcaggaaaatctggatcc ccagGTAAGGATAGCAGATGGTTTTCAGTTATCTCCAG TCCACGTTCACAAAATGTGAAGGTGTGGAGACACTTA CAAAGCTGCCTCACTTCTCACTGTAAACATTAGCTCT TTCCACTGCCTACCTGGACCCCAGTCTAGGAATTAAA TCTGCACCTAACCAAGGTCCCTTGTAAGAAATGTCCA TTCAAGCAGTCATTCTCTGGGTATATAATATGATTTT GACTACCTTATCTGGTGTTAAGATTTGAAGTTGGCCT TTTATTGGACTAAAGGGGAACTCCTTTAAGGGTCTCA GTTAGCCCAAGTTTCTTTTGCTTATATGTTAATAGTTT TACCCTCTGCATTGGAGAGAGGAGTGCTTTACTCCAA GAAGCTTTCCTCATGGTTACCGTTCTCTCCATCATGCC AGCCTTCTCAACCTTTGCAGAAATTACTAGAGAGGAT TTGAATGTGGGACACAAAGGTCCCATTTGCAGTTAGA AAATTTGTGTCCACAAGGACAAGAACAAAGTATGAG CTTTAAAACTCCATAGGAAACTTGTTAATCAACAAAG AAGTGTTAATGCTGCAAGTAATCTCTTTTTTAAAACT TTTTGAAGCTACTTATTTTCAGCCAAATAGGAATATT AGAGAGGGACTGGTAGTGAGAATATCAGCTCTGTTT GGATGGTGGAAGGTCTCATTTTATTGAGATTTTTAAG ATACATGCAAAGGTTTGGAAATAGAACCTCTAGGCA CCCTCCTCAGTGTGGGTGGGCTGAGAGTTAAAGACA GTGTGGCTGCAGTAGCATAGAGGCGCCTAGAAATTC CACTTGCACCGTAGGGCATGCTGATACCATCCCAATA GCTGTTGCCCATTGACCTCTAGTGGTGAGTTTCTAGA ATACTGGTCCATTCATGAGATATTCAAGATTCAAGAG

		TATTCTCACTTCTGGGTTATCAGCATAAACTGGAATG TAGTGTCAGAGGATACTGTGGCTTGTTTTGTTTATGtttt ttttCTTATTCAAGAAAAAAGACCAAGGAATAACATTC TGTAGTTCCTAAAAATACTGACTTTTTTCACTACTATA CATAAAGGGAAAGTTTTATTCTTTTATGGAACACTTC AGCTGTACTCATGTATTAAAATAGGAATGTGAATGCT ATATACTCTTTTTATATCAAAAGTCTCAAGCACTTATT TTTATTCTATGCATTGTTTGTCTTTTACATAAATAAAA TGTTTATTAGATTGAATAAAGCAAAATACTCAGGTGA GCATCCTGCCTCCTGTTCCCATTCCTAGTAGCTAAA
3	FAS mRNA NCBI NM_000043.6	CTCTTCTCCCGCGGGTTGGTGGACCCGCTCAGTACGG AGTTGGGGAAGCTCTTTCACTTCGGAGGATTGCTCAA CAACCATGCTGGGCATCTGGACCCTCCTACCTCTGGT TCTTACGTCTGTTGCTAGATTATCGTCCAAAAGTGTT AATGCCCAAGTGACTGACATCAACTCCAAGGGATTG GAATTGAGGAAGACTGTTACTACAGTTGAGACTCAG AACTTGGAAGGCCTGCATCATGATGGCCAATTCTGCC ATAAGCCCTGTCCTCCAGGTGAAAGGAAAGCTAGGG ACTGCACAGTCAATGGGGATGAACCAGACTGCGTGC CCTGCCAAGAAGGGAAGGAGTACACAGACAAAGCCC ATTTTTCTTCCAAATGCAGAAGATGTAGATTGTGTGA TGAAGGACATGGCTTAGAAGTGGAAATAAACTGCAC CCGGACCCAGAATACCAAGTGCAGATGTAAACCAAA CTTTTTTTGTAACTCTACTGTATGTGAACACTGTGACC CTTGCACCAAATGTGAACATGGAATCATCAAGGAAT GCACACTCACCAGCAACACCAAGTGCAAAGAGGAAG GATCCAGATCTAACTTGGGGTGGCTTTGTCTTCTTCTT TTGCCAATTCCACTAATTGTTTGGGTGAAGAGAAAGG AAGTACAGAAAACATGCAGAAAGCACAGAAAGGAA AACCAAGGTTCTCATGAATCTCCAACTTTAAATCCTG AAACAGTGGCAATAAATTTATCTGATGTTGACTTGAG TAAATATATCACCACTATTGCTGGAGTCATGACACTA AGTCAAGTTAAAGGCTTTGTTCGAAAGAATGGTGTCA ATGAAGCCAAAATAGATGAGATCAAGAATGACAATG TCCAAGACACAGCAGAACAGAAAGTTCAACTGCTTC GTAATTGGCATCAACTTCATGGAAAGAAAGAAGCGT ATGACACATTGATTAAAGATCTCAAAAAAGCCAATCT TTGTACTCTTGCAGAGAAAATTCAGACTATCATCCTC AAGGACATTACTAGTGACTCAGAAAATTCAAACTTCA GAAATGAAATCCAAAGCTTGGTCTAGAGTGAAAAAC AACAAATTCAGTTCTGAGTATATGCAATTAGTGTTTG AAAAGATTCTTAATAGCTGGCTGTAAATACTGCTTGG TTTTTTACTGGGTACATTTTATCATTTATTAGCGCTGA AGAGCCAACATATTTGTAGATTTTTAATATCTCATGA TTCTGCCTCCAAGGATGTTTAAAATCTAGTTGGGAAA ACAAACTTCATCAAGAGTAAATGCAGTGGCATGCTA AGTACCCAAATAGGAGTGTATGCAGAGGATGAAAGA TTAAGATTATGCTCTGGCATCTAACATATGATTCTGT

		AGTATGAATGTAATCAGTGTATGTTAGTACAAATGTC TATCCACAGGCTAACCCCACTCTATGAATCAATAGAA GAAGCTATGACCTTTTGCTGAAATATCAGTTACTGAA CAGGCAGGCCACTTTGCCTCTAAATTACCTCTGATAA TTCTAGAGATTTTACCATATTTCTAAACTTTGTTTATA ACTCTGAGAAGATCATATTTATGTAAAGTATATGTAT TTGAGTGCAGAATTTAAATAAGGCTCTACCTCAAAGA CCTTTGCACAGTTTATTGGTGTCATATTATACAATATT TCAATTGTGAATTCACATAGAAAACATTAAATTATAA TGTTTGACTATTATATATGTGTATGCATTTTACTGGCT CAAAACTACCTACTTCTTTCTCAGGCATCAAAAGCAT TTTGAGCAGGAGAGTATTACTAGAGCTTTGCCACCTC TCCATTTTTGCCTTGGTGCTCATCTTAATGGCCTAATG CACCCCCAAACATGGAAATATCACCAAAAAATACTT AATAGTCCACCAAAAGGCAAGACTGCCCTTAGAAAT TCTAGCCTGGTTTGGAGATACTAACTGCTCTCAGAGA AAGTAGCTTTGTGACATGTCATGAACCCATGTTTGCA ATCAAAGATGATAAAATAGATTCTTATTTTTCCCCCA CCCCCGAAAATGTTCAATAATGTCCCATGTAAAACCT GCTACAAATGGCAGCTTATACATAGCAATGGTAAAA TCATCATCTGGATTTAGGAATTGCTCTTGTCATACCCC CAAGTTTCTAAGATTTAAGATTCTCCTTACTACTATCC TACGTTTAAATATCTTTGAAAGTTTGTATTAAATGTG AATTTTAAGAAATAATATTTATATTTCTGTAAATGTA AACTGTGAAGATAGTTATAAACTGAAGCAGATACCT GGAACCACCTAAAGAACTTCCATTTATGGAGGATTTT TTTGCCCCTTGTGTTTGGAATTATAAAATATAGGTAA AAGTACGTAATTAAATAATGTTTTTGGTATTTCTGGTT TTCTCTTTTTTGGTAGGGGCTTGCTTTTTGGTTTTGTCT TCCTTTTCTCTAACTGATGCTAAATATAACTTGTCTTT AATGCTTCTTGGATCCCTTAGAAGGTACTTCCTTTTTA ACCTTAACCCTTTTAGTAGTTAAATAATTATTTCCATA GGTTGCTATTGCCAAGAAGACCTCTTCCAAACAGCAC ATGATTATTCGTCAAACAGTTTCGTATTCCAGATACT GGAATGTGGATAAGAAAGTATACATTTCAAGGGGTA GGTTTTATTATTAAGAAAGCCAAATGAGGATTTTGAA ATATTCTTTCCTGCATATTATCCATTCTAGCTACATGC TGGCCAGTGGGCCACCTTTCTTTTCTGCAATTTAATGC TAGTAATATATTCTATTTAACCCATGAGTCCCAAAGT ATTAGCATTTCAACATGTAAGCATGTCGGTAAGATAG TTGTGCTTTGCTTAGGGTTCCCTCCTGTGTTATGGTCT GGAAAGTGTCTTTAGGCAGAAAGTCTGAGTGATCAC AGGGTTCACTCATTAATTTCTCTTTTCTGAGCCATCAT AGTCTGTGCTGTCTGCTCTCCAGTTTTCTATTTCTAGA CAGAAGTAGGGCAAGTTAGGTACTAGTTATTCTTCAT GGCCAGAAGTGCAAGTTCTACTTTGCAAGACAAGATT AAGTTAGAGAACACCCTATTCCACTTTGGTGAACTCA GAGCAAGAACTTTGAGTTCCTTTGGGAGGAAGACAG

		TGGAGAAGTCTTTGTACTTGGTGATGTGGTTTTTTTCC TCATGGCTTCACCTAGTGGCCCCAAGCATGACTTCTC CCATGTCAATGAGCACAGCCACATTCCCGAGTTGAGG TGACCCCACGGTCCAGAATCATCCTCATTCTGGTGAA CCTGGTTCTCTTTGTGGTGGGCATACTGGGTAGGAGA ATCACCCAAAGGTCACCCATGAGCTGCAGAAAAAAA GGCTATTTGCAGAAGGAGCTCACAGATCACATTGAA AGCATTGCATATTCAAACATCTTGGTCTTCTTTATTGG CATGCCCACAGGGTCTTCTGACCTCTGATTAGATCAG ACACTTTTTAGATATTGAATCATCAGTTTCTGTACAA CTATCTGAATAAGGTATATAATCAATGAAATTTAGAA TTTTTTTCTATGCTTACTCCTGATTGGTAATTTGTTTG GGTTTAGAATTCTATACAAGGCCATTTGTAATTTTCCT CAGCACTTTAAAAATATTAAACCATGTTTTCTTAA
4	PTPN2 mRNA NCBI NM_002828.4	GCATGCGCCGCAGCGCCAGCGCTCTCCCCGGATCGTG CGGGGCCTGAGCCTCTCCGCCGGCGCAGGCTCTGCTC GCGCCAGCTCGCTCCCGCAGCCATGCCCACCACCATC GAGCGGGAGTTCGAAGAGTTGGATACTCAGCGTCGC TGGCAGCCGCTGTACTTGGAAATTCGAAATGAGTCCC ATGACTATCCTCATAGAGTGGCCAAGTTTCCAGAAAA CAGAAATCGAAACAGATACAGAGATGTAAGCCCATA TGATCACAGTCGTGTTAAACTGCAAAATGCTGAGAAT GATTATATTAATGCCAGTTTAGTTGACATAGAAGAGG CACAAAGGAGTTACATCTTAACACAGGGTCCACTTCC TAACACATGCTGCCATTTCTGGCTTATGGTTTGGCAG CAGAAGACCAAAGCAGTTGTCATGCTGAACCGCATT GTGGAGAAAGAATCGGTTAAATGTGCACAGTACTGG CCAACAGATGACCAAGAGATGCTGTTTAAAGAAACA GGATTCAGTGTGAAGCTCTTGTCAGAAGATGTGAAGT CGTATTATACAGTACATCTACTACAATTAGAAAATAT CAATAGTGGTGAAACCAGAACAATATCTCACTTTCAT TATACTACCTGGCCAGATTTTGGAGTCCCTGAATCAC CAGCTTCATTTCTCAATTTCTTGTTTAAAGTGAGAGA ATCTGGCTCCTTGAACCCTGACCATGGGCCTGCGGTG ATCCACTGTAGTGCAGGCATTGGGCGCTCTGGCACCT TCTCTCTGGTAGACACTTGTCTTGTTTTGATGGAAAA AGGAGATGATATTAACATAAAACAAGTGTTACTGAA CATGAGAAAATACCGAATGGGTCTTATTCAGACCCCA GATCAACTGAGATTCTCATACATGGCTATAATAGAAG GAGCAAAATGTATAAAGGGAGATTCTAGTATACAGA AACGATGGAAAGAACTTTCTAAGGAAGACTTATCTCC TGCCTTTGATCATTCACCAAACAAAATAATGACTGAA AAATACAATGGGAACAGAATAGGTCTAGAAGAAGAA AAACTGACAGGTGACCGATGTACAGGACTTTCCTCTA AAATGCAAGATACAATGGAGGAGAACAGTGAGAGTG CTCTACGGAAACGTATTCGAGAGGACAGAAAGGCCA CCACAGCTCAGAAGGTGCAGCAGATGAAACAGAGGC TAAATGAGAATGAACGAAAAAGAAAAAGGTGGTTAT

		ATTGGCAACCTATTCTCACTAAGATGGGGTTTATGTC AGTCATTTTGGTTGGCGCTTTTGTTGGCTGGACACTGT TTTTTCAGCAAAATGCCCTATAAACAATTAATTTTGC CCAGCAAGCTTCTGCACTAGTAACTGACAGTGCTACA TTAATCATAGGGGTTTGTCTGCAGCAAACGCCTCATA TCCCAAAAACGGTGCAGTAGAATAGACATCAACCAG ATAAGTGATATTTACAGTCACAAGCCCAACATCTCAG GACTCTTGACTGCAGGTTCCTCTGAACCCCAAACTGT AAATGGCTGTCTAAAATAAAGACATTCATGTTTGTTA AAAACTGGTAAATTTTGCAACTGTATTCATACATGTC AAACACAGTATTTCACCTGACCAACATTGAGATATCC TTTATCACAGGATTTGTTTTTGGAGGCTATCTGGATTT TAACCTGCACTTGATATAAGCAATAAATATTGTGGTT TTATCTACGTTATTGGAAAGAAAATGACATTTAAATA ATGTGTGTAATGTATAATGTACTATTGACATGGGCAT CAACACTTTTATTCTTAAGCATTTCAGGGTAAATATA TTTTATAAGTATCTATTTAATCTTTTGTAGTTAACTGT ACTTTTTAAGAGCTCAATTTGAAAAATCTGTTACTAA AAAAATAAATTGTATGTCGATTGAATTGTACTGGATA CATTTTCCATTTTTCTAAAGAGAAGTTTGATATGAGC AGTTAGAAGTTGGAATAAGCAATTTCTACTATATATT GCATTTCTTTTATGTTTTACAGTTTTCCCCATTTTAAA AAGAAAAGCAAACAAAGAAACAAAAGTTTTTCCTAA AAATATCTTTGAAGGAAAATTCTCCTTACTGGGATAG TCAGGTAAACAGTTGGTCAAGACTTTGTAAAGAAATT GGTTTCTGTAAATCCCATTATTGATATGTTTATTTTTC ATGAAAATTTCAATGTAGTTGGGGTAGATTATGATTT AGGAAGCAAAAGTAAGAAGCAGCATTTTATGATTCA TAATTTCAGTTTACTAGACTGAAGTTTTGAAGTAAAC ACTTTTCAGTTTCTTTCTACTTCAATAAATAGTATGAT TATATGCAAACCTTACATTGTCATTTTAACTTAATGA ATATTTTTTAAAGCAAACTGTTTAATGAATTTAACTG CTCATTTGAATGCTAGCTTTCCTCAGATTTCAACATTC CATTCAGTGTTTAATTTGTCTTACTTAAACTTGAAATT GTTGTTACAAATTTAATTGCTAGGAGGCATGGATAGC ATACATTATTATGGATAGCATACCTTATTTCAGTGGT TTTCAAACTATGCTCATTGGATGTCCAGGTGGGTCAA GAGGTTACTTTCAACCACAGCATCTCTGCCTTGTCTCT TTATATGCCACATAAGATTTCTGCATAAGGCTTAAGT ATTTTAAAGGGGGCAGTTATCATTTAAAAACAGTTTG GTCGGGCGCGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACT TTGGGAGGCTGAAGTGGGCAGATCACCTGAGGTCAG GAGTTCAAGACCAGCCTGGCCAACGTGGTGAAACAC CATCTCTACTAAAAATGCAAAAATTAGCTGGGCATGG TGGAGGGCACCTGTAATCTCAGCTACTCAGGAGGCTG AGGTAGGAGAATTGCTTGAACCCAGGAGATGGAGGT TGCAGTGAGCTGAGATCACGTCACTGCACTCCAGCCA GGGCGACAGAGCGAGACTCCATCTCAAAAGAAACAA

		ACAAAAAAAACAGTTTGGGCCGGGTGTGGTGGCTCA CGCTTGTAATCCCAGCACTTCGGAAGGCCAAGGCGG GCGGATCACGAGGTCAAGAGATGGAGACTGTCCTGG CCAACATGGTGAAATCCCTTCTTTACTAAAAATACAA AAATTATCTGGGCGTGGTGGTGCATGCCTGTAGTCCC AGCTCCTTGGGAGGCTAAGGCAGGAGAATCACTTGA ACCCGGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATTGC ACCACTGCACTCCAGCCTGGCAACAGAGCAAGACTT CGTCTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAGTTTGAAAACC ATTGGTATAGATAGATATTTTGAATTGATTTGCATAG TCTCCTTGAATGTGTTAAATTATGTTGAAAGTATGAA AGCAGGATGTAGGTGGTACTACATATTAAATAAGATT TATATAACA
5	TOX mRNA NCBI NM_014729.3	CTCTTCTTCTTAAACAAACCACAAACGGATGTGAGGG AAGGAAGGTGTTTCTTTTACTCCTGAGCCCAGACACC TCACTCTGTTCCGTCTAAGCTTGTTTTGCTGAACACTT TTTTTTAAAAAAGGAAAAAGAAAAGGAGTTGCTTGA TGTGAGAGTGAAATGGACGTAAGATTTTATCCACCTC CAGCCCAGCCCGCCGCTGCGCCCGACGCTCCCTGTCT GGGACCTTCTCCCTGCCTGGACCCCTACTATTGCAAC AAGTTTGACGGTGAGAACATGTATATGAGCATGACA GAGCCGAGCCAGGACTATGTGCCAGCCAGCCAGTCC TACCCTGGTCCAAGCCTGGAAAGTGAAGACTTCAAC ATTCCACCAATTACTCCTCCTTCCCTCCCAGACCACTC GCTGGTGCACCTGAATGAAGTTGAGTCTGGTTACCAT TCTCTGTGTCACCCCATGAACCATAATGGCCTGCTAC CATTTCATCCACAAAACATGGACCTCCCTGAAATCAC AGTCTCCAATATGCTGGGCCAGGATGGAACACTGCTT TCTAATTCCATTTCTGTGATGCCAGATATACGAAACC CAGAAGGAACTCAGTACAGTTCCCATCCTCAGATGGC AGCCATGAGACCAAGGGGCCAGCCTGCAGACATCAG GCAGCAGCCAGGAATGATGCCACATGGCCAGCTGAC TACCATTAACCAGTCACAGCTAAGTGCTCAACTTGGT TTGAATATGGGAGGAAGCAATGTTCCCCACAACTCAC CATCTCCACCTGGAAGCAAGTCTGCAACTCCTTCACC ATCCAGTTCAGTGCATGAAGATGAAGGCGATGATAC CTCTAAGATCAATGGTGGAGAGAAGCGGCCTGCCTCT GATATGGGGAAAAAACCAAAAACTCCCAAAAAGAAG AAGAAGAAGGATCCCAATGAGCCCCAGAAGCCTGTG TCTGCCTATGCGTTATTCTTTCGTGATACTCAGGCCGC CATCAAGGGCCAAAATCCAAACGCTACCTTTGGCGA AGTCTCTAAAATTGTGGCTTCAATGTGGGACGGTTTA GGAGAAGAGCAAAAACAGGTCTATAAAAAGAAAAC CGAGGCTGCGAAGAAGGAGTACCTGAAGCAACTCGC AGCATACAGAGCCAGCCTTGTATCCAAGAGCTACAG TGAACCTGTTGACGTGAAGACATCTCAACCTCCTCAG CTGATCAATTCGAAGCCGTCGGTGTTCCATGGGCCCA GCCAGGCCCACTCGGCCCTGTACCTAAGTTCCCACTA

		TCACCAACAACCGGGAATGAATCCTCACCTAACTGCC ATGCATCCTAGTCTCCCCAGGAACATAGCCCCCAAGC CGAATAACCAAATGCCAGTGACTGTCTCTATAGCAAA CATGGCTGTGTCCCCTCCTCCTCCCCTCCAGATCAGC CCGCCTCTTCACCAGCATCTCAACATGCAGCAGCACC AGCCGCTCACCATGCAGCAGCCCCTTGGGAACCAGCT CCCCATGCAGGTCCAGTCTGCCTTACACTCACCCACC ATGCAGCAAGGATTTACTCTTCAACCCGACTATCAGA CTATTATCAATCCTACATCTACAGCTGCACAAGTTGT CACCCAGGCAATGGAGTATGTGCGTTCGGGGTGCAG AAATCCTCCCCCACAACCGGTGGACTGGAATAACGA CTACTGCAGTAGTGGGGGCATGCAGAGGGACAAAGC ACTGTACCTTACTTGAGAATCTGAACACCTCTTCTTTC CACTGAGGAATTCAGGGAAGTGTTTTCACCATGGATT GCTTTGTACAGTCAAGGCAGTTCTCCATTTTATTAGA AAATACAAGTTGCTAAGCACTTAGGACCATTTGAGCT TGTGGGTCACCCACTCTGGAAGAAATAGTCATGCTTC TTTATTATTTTTTTAATCCTTTATGGACATTGTTTTTCT TCTTCCCTGAAGGAAATTTGGACCATTCAGATTTTAT GTTGGTTTTTTGCTGTGAAGTGCTGCGCTCTAGTAACT GCCTTAGCAACTGTAGATGTCTCGGATAAAAGTCCTG GATTTTCCATTGGTTTTCATAATGGGTGTTTATATGAA ACTACTAAAGACTTTTTAAATGGCTTGATGTAGCAGT CATAGCAAGTTTGTAAATAGCATCTATGTTACACTCT CCTAGAGTATAAAATGTGAATGTTTTTGTAGCTAAAT TGTAATTGAAACTGGCTCATTCCAGTTTATTGATTTCA CAATAGGGGTTAAATTGGCAAACATTCATATTTTTAC TTCATTTTTAAAACAACTGACTGATAGTTCTATATTTT CAAAATATTTGAAAATAAAAAGTATTCCCAAGTGATT TTAATTTAAAAACAAATTGGCTTTGTCTCATTGATCA GACAAAAAGAAACTAGTATTAAGGGAAGCGCAAACA CATTTATTTTGTACTGCAGAAAAATTGCTTTTTTGTAT CACTTTTTGTGTAATGGTTAGTAAATGTCATTTAAGTC CTTTTATGTATAAAACTGCCAAATGCTTACCTGGTAT TTTATTAGATGCAGAAACAGATTGGAAACAGCTAAA TTACAACTTTTACATATGGCTCTGTCTTATTGTTTCTT CATACTGTGTCTGTATTTAATCTTTTTTTATGGAACCT GTTGCGCCTATTTATGAAATAATAAATATAGGTGTTT GTAAGTAAATTTGTTAGTATTTGAAAGAGGTTTCTTT GATGTTTTAACTTTTGCTGGCAAAAAAAAATTCACGC TTGGTGTGAATACTTTATTATTTAGTTTTTACAGTAAC ATGAATAAAGCCAAACCTGCTTTTCATTTAGCAGCAA ATTAAAGTAACCAGTCCTTATTTCTGCATTTCTTTGGT TGATGCAAACAAAAAACTATTATATTTAAGAACTTTA TTTCTTCATACGACATAACAGAATTGCCCTCCAAGTC ACACAAGCTCCAAGACTAAACAAACAGACAGGTCCT CTGTCTTAAAAAGGTTACTTCTTGGTTCTCAGCTGGTT CTAGTCAATTCTGAACCACCACCCCCCGCCCCCCGCA

		AAAAAGTAAAAGTCAAACCAAACTTCCTCAAGCTGC ATGCTTTTCACAAAATCCAGAAAGCATTTAAGAATTG AACTAGGGGCTGGAAGAAGTGAAAGGGAAGCATCTA AAAATGAAAGGTGAGTAACCAGATAGCAAAAGAAA AGGGAAAGCCATCCAAATTTGAAAGCTGTTGATAGA AATTGAGATTCTTGCTGTCTTTTGTGCCTCTACAAGCT ACTACTCATTCCAGAATTCCTGGGTCTTCCAAGAGGA TTCTTAAGGTACCAGAGATTTGCTAGGGAACCAAAA GTGCTTGAGAATCTGCCTGAGGGCTTGCATAGCTTTC ACATTAAAAAAAGAAAAAGCTAGCAGATTTACTCCT TTTTAGGGGATCATATCAAGAAAGTTAGTCTGGTTGG AAACCAAGAGAATGGCTGATGTCTCTTTCTTGGAATA TGTGAAATAAATTTAGCAGTTTAACTAAATACAAATA TATGCATTGTGTAATCCACTCAGAATTAAACAGACAA AAGGTATGCTTGCTTTGGAATGATTTTAGGCATTGTA CAACCTTGAATCACTTGAGCATGTAATAACTAATAAA TAATGCAGATCCATGTGATTATTAAAATGACTGTAGC TGAGAGCTCTAATTTTCCTGTCTTGAAACTGTATAAG AACTCATGTGATTAAGTTCACAGTTTATTGTTTGTCTG TTTAGTATTTTAGAAATATACCAGCACTACTAATTAA CTAATGTCTTTTATTTATTATATTATGATAAAGTAAAA ATTTCACTTGCATTAAGTCTAAACTGAGAAGGTAATT ACTGGGAGGAGAATGAGCAGCTTTGACTTTGACAGG CGGTTTGTGCAGGAAAGCACAGTGCCGTGTTGTTTAC AGCTTTTCTAGAGCAGCTGTGCGACCAGGGTAGAGA GTGTTGAAATTCAATACCAAATACAGTAAAAACAAA TGTAAATAAAAGAAAACACATCATCAATAAAACTGT TATTATGCGTGACCGTA
6	TGFBR1_8	TTAAATGTAATTCATGTCTTAA
7	TGFBR1_9	TTCAATGAAATTATGGTAACTA
8	TGFBR1_5	TATAATTGTAACTCAATCTTTG
9	TGFBR1_3	TTTGATTTCAAATCTCTATGAG
10	TGFBR1_2	TTTAAATGTAATTCATGTCTTA
11	TGFBR1_6	TTAAGTTGTAATAAACAGGTTG
12	TGFBR1_7	TTTAATTGACTTTATTACACTG
13	TGFBR1_4	TTAGTATCTCAAAATATCTGAG
14	TGFBR1_1	TTAATTGACTTTATTACACTGC
15	TGFBR1_15	TTAAATGACAAAATTATTACTC
16	TGFBR1_13	TTAGTAATAAGACATGTTTCAT
17	TGFBR1_27	TATTCAAATTATTAACTACCTT
18	TGFBR1_12	TAAGTAATCAAAAAGGGATCCA
19	TGFBR1_14	TTGTGTATAACTTTGTCTGTGG
20	TGFBR1_22	TTTTAAATGTAATTCATGTCTT
21	TGFBR1_29	TTAACATAAGCATCACTCTTCT
22	TGFBR1_18	TTAAAGTACTATAAGCATCTAG
23	TGFBR1_11	TATCTATTCAAATTATTAACTA

24	TGFBR1_17	TCTTGTAACACAATAGTTCTCG
25	TGFBR1_20	TTAAACAAGTAATACAACACAA
26	TGFBR1_30	TAATAAAACCTGAAATCTGGGA
27	TGFBR1_23	TACATTTTGTAATAAAACCTGA
28	TGFBR1_10	TAGAATTACATTTTGATGCCTT
29	TGFBR1_28	TTTAAGATCAAATAGTCTTTCA
30	TGFBR1_21	TACAATTTAAAAAAACTTATGG
31	TGFBR1_16	TAAAATTGTCTTTTGTACAGAG
32	TGFBR1_25	TAAGTTGTAATAAACAGGTTGA
33	TGFBR1_19	TAATGTACTGACAATCATCTTA
34	TGFBR1_24	TTTCATTTTCAATATCAGCCAA
35	TGFBR1_26	TTTTAAGATCAAATAGTCTTTC
36	TGFBR2_5	TTTCTTACAAGGGACCTTGGTT
37	TGFBR2_9	TATAAGCAAAAGAAACTTGGGC
38	TGFBR2_8	TTTCTGGTTGTCACAGGTGGAA
39	TGFBR2_3	TTGTTGATTAACAAGTTTCCTA
40	TGFBR2_1	TAGAGTGAGAATTTGCTCCTTT
41	TGFBR2_4	TTCAGGAATCTTCTCCTCCGAG
42	TGFBR2_2	TTTAATACATGAGTACAGCTGA
43	TGFBR2_7	TTTCTAAACTAGGTTGAGGGAG
44	TGFBR2_6	TTGTCAGTGACTATCATGTCGT
45	TGFBR2_32	TATTTTAATACATGAGTACAGC
46	TGFBR2_25	TAAGCAAAAGAAACTTGGGCTA
47	TGFBR2_14	TTTTAATACATGAGTACAGCTG
48	TGFBR2_11	TTAAAAAAGAGATTACTTGCAG
49	TGFBR2_34	TATTCATATTTATATACAGGCA
50	TGFBR2_49	TTTTAAAAAAGAGATTACTTGC
51	TGFBR2_37	TTATGTAAAAGACAAACAATGC
52	TGFBR2_30	TTAAATGAAAAGTCCAGGAGAA
53	TGFBR2_16	TTGATTAACAAGTTTCCTATGG
54	TGFBR2_48	TTTAATTCCTAGACTGGGGTCC
55	TGFBR2_22	TCAAAATCATATTATATACCCA
56	TGFBR2_45	TATATATAGAGCTATAGACATA
57	TGFBR2_40	TGTAATGAAAAAGTAAACACGA
58	TGFBR2_46	TTCTAAACTAGGTTGAGGGAGA
59	TGFBR2_13	TATTCTAGAAACTCACCACTAG
60	TGFBR2_38	TTGAAATCCTCTTCATCAGGCC
61	TGFBR2_17	TGAGAATACTCTTGAATCTTGA
62	TGFBR2_36	TTGAATATCTCATGAATGGACC
63	TGFBR2_27	TTTAAAAAAGAGATTACTTGCA
64	TGFBR2_24	TTCACTTTTTGAAACGCTGTGC
65	TGFBR2_39	TAATCTTTTACTTCTCCCACTG
66	TGFBR2_20	TATATATAAAACATAGCTATTC

67	TGFBR2_21	TATATATATAAAACATAGCTAT
68	TGFBR2_10	TTGTGGTTGATGTTGTTGGCAC
69	TGFBR2_26	TAGAATAAAAATAAGTGCTTGA
70	TGFBR2_44	TAATGTTTACAGTGAGAAGTGA
71	TGFBR2_33	TAGGGAAAGATCTTGACTGCCA
72	TGFBR2_31	TAGAGTTTCTAAACTAGGTTGA
73	TGFBR2_42	TTTTAGAAAAGGATGAAGGCTG
74	TGFBR2_47	TTTAGAAAAGGATGAAGGCTGG
75	TGFBR2_35	ATAGAATAAAAATAAGTGCTTG
76	TGFBR2_19	TCTTGAATCTTGAATATCTCAT
77	TGFBR2_12	TTTCATTAGTAGATGGTGGGGC
78	TGFBR2_43	TTAGAAAAGGATGAAGGCTGGG
79	TGFBR2_41	ATATATATATAAAACATAGCTA
80	TGFBR2_29	TTATATTCTTCTGAGAAGATGA
81	TGFBR2_23	TAAAAATCAATCTCATTTCCTG
82	TGFBR2_18	TAATAAACATTTTATTTATGTA
83	TGFBR2_15	TGATTAACAAGTTTCCTATGGA
84	TGFBR2_28	TTAAAAATCTCAATAAAATGAG
85	FAS_1 指導物	TAGATTTTAAACATCCTTGGAG
86	FAS_1 指導物	TAGATTTTAAACATCCTTGGAG
87	FAS_6 指導物	TTACTCTTGATGAAGTTTGTTT
88	FAS_7 指導物	TTGAACTTTCTGTTCTGCTGTG
89	FAS_8 指導物	TTGTCTGTGTACTCCTTCCCTT
90	FAS_9 指導物	TCTTTGATTGCAAACATGGGTT
91	FAS_10 指導物	TTGATCTCATCTATTTTGGCTT
92	FAS_11 指導物	TTAAGAATCTTTTCAAACACTA
93	FAS_12 指導物	TTCTATTGATTCATAGAGTGGG
94	FAS_13 指導物	TAATCTTAATCTTTCATCCTCT
95	FAS_14 指導物	TTAACTTGACTTAGTGTCATGA
96	FAS_15 指導物	TTACATAAATATGATCTTCTCA
97	FAS_16 指導物	TACATAAATATGATCTTCTCAG
98	FAS_18 指導物	TAAAAATCTACAAATATGTTGG
99	FAS_19 指導物	TTTGGTTTACATCTGCACTTGG
100	PTPN2_1 指導物	TATAATACGACTTCACATCTTC
101	PTPN2_2 指導物	TAGAAAGTTCTTTCCATCGTTT
102	PTPN2_4 指導物	TTCTATGTCAACTAAACTGGCA
103	PTPN2_5 指導物	TTAAACAGCATCTCTTGGTCAT

104	PTPN2_7 指導物	TCGAATTTCCAAGTACAGCGGC
105	PTPN2_8 指導物	TTAGAAAGTTCTTTCCATCGTT
106	PTPN2_9 指導物	TAGATGTACTGTATAATACGAC
107	PTPN2_10 指導物	TCTGTATACTAGAATCTCCCTT
108	PTPN2_11 指導物	TTTTATGTTAATATCATCTCCT
109	PTPN2_13 指導物	TGAGAATCTCAGTTGATCTGGG
110	PTPN2_14 指導物	TCTGACAAGAGCTTCACACTGA
111	PTPN2_15 指導物	TTCTATTATAGCCATGTATGAG
112	PTPN2_16 指導物	TGATATTTTCTAATTGTAGTAG
113	TOX_2 指導物	TAAAGTATTCACACCAAGCGTG
114	TOX_4 指導物	TATGACTGCTACATCAAGCCAT
115	TOX_5 指導物	TTAAATGACATTTACTAACCAT
116	TOX_6 指導物	TTAAATTAAAATCACTTGGGAA
117	TOX_7 指導物	TTTGCTCTTCTCCTAAACCGTC
118	TOX_8 指導物	TTAGTTAATTAGTAGTGCTGGT
119	TOX_9 指導物	TAGGTGAGGATTCATTCCCGGT
120	TOX_10 指導物	TTAGTCTTGGAGCTTGTGTGAC
121	TOX_11 指導物	TTTAAATTAAAATCACTTGGGA
122	TOX_12 指導物	TTTTAAATTAAAATCACTTGGG
123	TOX_13 指導物	TTCAATTACAATTTAGCTACAA
124	TOX_15 指導物	TTTATTATTTCATAAATAGGCG
125	TOX_16 指導物	TTACAAACTTGCTATGACTGCT
126	TOX_17 指導物	TATTATTTCATAAATAGGCGCA
127	FAS_11 miR3G - PTPN2_14 miRE 模組	GTAAGTCGACTCGTTGGATCCCCACTACCCGGATCAA CGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTGACATACGCG TATCCGTCTTAAGAATCTTTTCAAACACTAGTAGTGA AATATATATTAAACTAGTGTTTGAAAAGATTCTTATT ACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTTATCAATTTT TTGCGTCGACACTTCAAGGGGCTTGCGGCCGCAACCA TCTCCATGGCTGTTTGAATGAGGCTTCAGTACTTTAC AGAATCGTTGCCTGCACATCTTGGAAACACTTGCTGG GATTACTTCGACTTCTTAACCCAACAGAAGGCTCGAG

		AAGGTATATTGCTGTTGACAGTGAGCGCCAGTGTGAA GCTCTTGTCAGATAGTGAAGCCACAGATGTATCTGAC AAGAGCTTCACACTGATGCCTACTGCCTCGGACTTCA AGGGGCTAGAATTCGAGCAATTATCTTGTTTACTAAA ACTGAATACCTTGCTATCTCTTTGATACATTTTTACAA AGCTGAATTAAAATGGTATAAATTAAATCACTTTTTC ATCTGACCAGTAGTGGACTAGTGTGACGCTGCTGACC CCTTTCTTTCCCTTCTACAG
128	TGFBR2_23-TGBR2_37 miR3G 模組	CCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTG ACATACGCGTATCCGTCTAAAAATCAATCTCATTTCC TGGTAGTGAAATATATATTAAACCAGGAAATGAGAT TGATTTTTTTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTT ATCAATTTTTTGCGTCGACGACTGTGACAGCAGAGTA TGCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAAC TGACATACGCGTATCCGTCTTATGTAAAAGACAAACA ATGCGTAGTGAAATATATATTAAACGCATTGTTTGTC TTTTACATATTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATT TTATCAATTTTTTGCGTCGAC
129	FAS-PTPN2-TGFBR2_23-TGBR2_37 miR3G 模組	CCACTACCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGA TGAACTGACATACGCGTATCCGTCTTAAGAATCTTTT CAAACACTAGTAGTGAAATATATATTAAACTAGTGTT TGAAAAGATTCTTATTACGGTAACGCGGAATTCGCAA CTATTTTATCAATTTTTTGCGTCGACACTTCAAGGGGC TTGCGGCCGCAACCATCTCCATGGCTGTTTGAATGAG GCTTCAGTACTTTACAGAATCGTTGCCTGCACATCTT GGAAACACTTGCTGGGATTACTTCGACTTCTTAACCC AACAGAAGGCTCGAGAAGGTATATTGCTGTTGACAG TGAGCGCCAGTGTGAAGCTCTTGTCAGATAGTGAAGC CACAGATGTATCTGACAAGAGCTTCACACTGATGCCT ACTGCCTCGGACTTCAAGGGGCTAGAATTCGAGCAAT TATCTTGTTTACTAAAACTGAATACCTTGCTATCTCTT TGATACATTTTTACAAAGCTGAATTAAAATGGTATAA ATTAAATCACTTTGACGGTGACTTAGGAGTATGCCGG ATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTGACAT ACGCGTATCCGTCTAAAAATCAATCTCATTTCCTGGT AGTGAAATATATATTAAACCAGGAAATGAGATTGAT TTTTTTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTTATC AATTTTTTGCGTCGACGACTGTGACAGCAGAGTATGC CGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTGA CATACGCGTATCCGTCTTATGTAAAAGACAAACAATG CGTAGTGAAATATATATTAAACGCATTGTTTGTCTTTT ACATATTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTTAT CAATTTTTTGCGTCGAC
130	FAS/TGFBR2/TGFBR2 shRNA 盒	gtaagtcgactcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatga actgacatacgcgtatccgtcttaagaatcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaa ctagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgc gtcgacgacggtgacttaggagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaa ctgacatacgcgtatccgtctaaaaatcaatctcatttcctggtagtgaaatatatattaaac

		caggaaatgagattgatttttttacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgc gtcgacgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaa ctgacatacgcgtatccgtcttatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaa cgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcg tcgaccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgctgctgacccctttcttt ccttctacaga
131	FAS/TGFBR2/TGFBR2/PTPN2 shRNA 盒	gtaaGTcgactcgttggatccCCACTACCCGGATCAACGCCCTA GGTTTATGTTTGGATGAACTGACATACGCGTATCCGT CTTAAGAATCTTTTCAAACACTAGTAGTGAAATATAT ATTAAACTAGTGTTTGAAAAGATTCTTATTACGGTAA CGCGGAATTCGCAACTATTTTATCAATTTTTTGCGTCG ACACTTCAAGGGGCTTGCGGCCGCAACCATCTCCATG GCTGTTTGAATGAGGCTTCAGTACTTTACAGAATCGT TGCCTGCACATCTTGGAAACACTTGCTGGGATTACTT CGACTTCTTAACCCAACAGAAGGCTCGAGAAGGTAT ATTGCTGTTGACAGTGAGCGCCAGTGTGAAGCTCTTG TCAGATAGTGAAGCCACAGATGTATCTGACAAGAGC TTCACACTGATGCCTACTGCCTCGGACTTCAAGGGGC TAGAATTCGAGCAATTATCTTGTTTACTAAAACTGAA TACCTTGCTATCTCTTTGATACATTTTTACAAAGCTGA ATTAAAATGGTATAAATTAAATCACTTTGACGGTGAC TTAGGAGTATGCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTT TGGATGAACTGACATACGCGTATCCGTCTAAAAATCA ATCTCATTTCCTGGTAGTGAAATATATATTAAACCAG GAAATGAGATTGATTTTTTTACGGTAACGCGGAATTC GCAACTATTTTATCAATTTTTTGCGTCGACGACTGTG ACAGCAGAGTATGCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATG TTTGGATGAACTGACATACGCGTATCCGTCTTATGTA AAAGACAAACAATGCGTAGTGAAATATATATTAAAC GCATTGTTTGTCTTTTACATATTACGGTAACGCGGAA TTCGCAACTATTTTATCAATTTTTTGCGTCGACCGGAA CTATCTTGAAGAGTAGTAGTGGactagtgtgacgctgctgacccctt tctttcccttctACAG
132	EF1A 啟動子	GGATCTGCGATCGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGA GCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGG AGGGGTCGGCAATTGAACGGGTGCCTAGAGAAGGTG GCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTG GCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTAT ATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCA ACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGCTGAAGCTTCGAG GGGCTCGCATCTCTCCTTCACGCGCCCGCCGCCCTAC CTGAGGCCGCCATCCACGCCGGTTGAGTCGCGTTCTG CCGCCTCCCGCCTGTGGTGCCTCCTGAACTGCGTCCG CCGTCTAG
133	FAS-PTPN2 雙重 shRNA 盒	GGATCTGCGATCGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGA GCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGG AGGGGTCGGCAATTGAACGGGTGCCTAGAGAAGGTG GCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTG

		GCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTAT ATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCA ACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGCTGAAGCTTCGAG GGGCTCGCATCTCTCCTTCACGCGCCCGCCGCCCTAC CTGAGGCCGCCATCCACGCCGGTTGAGTCGCGTTCTG CCGCCTCCCGCCTGTGGTGCCTCCTGAACTGCGTCCG CCGTCTAGGTAAGTCGACTCGTTGGATCCCCACTACC CGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTGA CATACGCGTATCCGTCTTAAGAATCTTTTCAAACACT AGTAGTGAAATATATATTAAACTAGTGTTTGAAAAGA TTCTTATTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTTA TCAATTTTTTGCGTCGACACTTCAAGGGGCTTGCGGC CGCAACCATCTCCATGGCTGTTTGAATGAGGCTTCAG TACTTTACAGAATCGTTGCCTGCACATCTTGGAAACA CTTGCTGGGATTACTTCGACTTCTTAACCCAACAGAA GGCTCGAGAAGGTATATTGCTGTTGACAGTGAGCGCC AGTGTGAAGCTCTTGTCAGATAGTGAAGCCACAGAT GTATCTGACAAGAGCTTCACACTGATGCCTACTGCCT CGGACTTCAAGGGGCTAGAATTCGAGCAATTATCTTG TTTACTAAAACTGAATACCTTGCTATCTCTTTGATACA TTTTTACAAAGCTGAATTAAAATGGTATAAATTAAAT CACTTTTTCATCTGACCAGTAGTGGACTAGTGTGACG CTGCTGACCCCTTTCTTTCCCTTCTACAGATCCAAGCT GTGACCGGCGCCTACACCTGCAGCCCAAGCTTACCNN NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNTAAAGGA CGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTC CTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCC TTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGAC TAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGG TGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCT GTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGA GTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGC CTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCC GAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCA GCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAAACGGGGTTTCACC ATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGG TGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATT ACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTC (NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN 可不存在或可編碼任一長度之轉基因)
134	FAS-TGFBR2-TGFBR2 架構 1 (3G-3G-3G)三重 shRNA 盒	GGATCTGCGATCGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGA GCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGG AGGGGTCGGCAATTGAACGGGTGCCTAGAGAAGGTG GCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTG GCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTAT ATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCA ACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGCTGAAGCTTCGAG GGGCTCGCATCTCTCCTTCACGCGCCCGCCGCCCTAC

		CTGAGGCCGCCATCCACGCCGGTTGAGTCGCGTTCTG CCGCCTCCCGCCTGTGGTGCCTCCTGAACTGCGTCCG CCGTCTAGGTAAGTCGACTCGTTGGATCCCCACTACC CGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTGA CATACGCGTATCCGTCTTAAGAATCTTTTCAAACACT AGTAGTGAAATATATATTAAACTAGTGTTTGAAAAGA TTCTTATTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTTA TCAATTTTTTGCGTCGACGACGGTGACTTAGGAGTAT GCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACT GACATACGCGTATCCGTCTAAAAATCAATCTCATTTC CTGGTAGTGAAATATATATTAAACCAGGAAATGAGA TTGATTTTTTTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTT TATCAATTTTTTGCGTCGACGACTGTGACAGCAGAGT ATGCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAA CTGACATACGCGTATCCGTCTTATGTAAAAGACAAAC AATGCGTAGTGAAATATATATTAAACGCATTGTTTGT CTTTTACATATTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTAT TTTATCAATTTTTTGCGTCGACCGGAACTATCTTGAA GAGTAGTAGTGGACTAGTGTGACGCTGCTGACCCCTT TCTTTCCCTTCTACAGATCCAAGCTGTGACCGGCGCC TACACCTGCAGCCCAAGCTTACCNNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNNTAAAGGACGGGTGGCATC CCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGA AGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATA AAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTT CTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAG CAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTG CGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGC ACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTT CAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGG GATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTT GTTTTTTTGGTAGAAACGGGGTTTCACCATATTGGCC AGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACC CACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTG AACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTC (NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN 可不存在或可編碼任一長度之轉基因)
135	TGFBR2-TGFBR2-FAS 架構 2 三重 shRNA 盒	GGATCTGCGATCGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGA GCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGG AGGGGTCGGCAATTGAACGGGTGCCTAGAGAAGGTG GCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTG GCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTAT ATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCA ACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGCTGAAGCTTCGAG GGGCTCGCATCTCTCCTTCACGCGCCCGCCGCCCTAC CTGAGGCCGCCATCCACGCCGGTTGAGTCGCGTTCTG CCGCCTCCCGCCTGTGGTGCCTCCTGAACTGCGTCCG CCGTCTAGGTAAGTCGACTCGTTGGATCCCCACTACC

		CGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTGA CATACGCGTATCCGTCTAAAAATCAATCTCATTTCCT GGTAGTGAAATATATATTAAACCAGGAAATGAGATT GATTTTTTTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTT ATCAATTTTTTGCGTCGACACTTCAAGGGGCTTGCGG CCGCAACCATCTCCATGGCGACGGTGACTTAGGAGTA TGCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAAC TGACATACGCGTATCCGTCTTATGTAAAAGACAAACA ATGCGTAGTGAAATATATATTAAACGCATTGTTTGTC TTTTACATATTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATT TTATCAATTTTTTGCGTCGACGACTGTGACAGCAGAG TATGCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGA ACTGACATACGCGTATCCGTCTTAAGAATCTTTTCAA ACACTAGTAGTGAAATATATATTAAACTAGTGTTTGA AAAGATTCTTATTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTA TTTTATCAATTTTTTGCGTCGACCGGAACTATCTTGAA GAGTAGTAGTGGACTAGTGTGACGCTGCTGACCCCTT TCTTTCCCTTCTACAGATCCAAGCTGTGACCGGCGCC TACACCTGCAGCCCAAGCTTACCNNNNNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNTAAAGGACGGGTGGCATC CCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGA AGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATA AAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTT CTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAG CAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTG CGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGC ACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTT CAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGG GATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTT GTTTTTTTGGTAGAAACGGGGTTTCACCATATTGGCC AGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTACC CACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTG AACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTC (NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN 可不存在或可編碼任一長度之轉基因)
136	FAS-TGFBR2-TGFBR2 架構 3 (3G-E-3G)三重 shRNA 盒	GGATCTGCGATCGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGA GCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGG AGGGGTCGGCAATTGAACGGGTGCCTAGAGAAGGTG GCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTG GCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTAT ATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCA ACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGCTGAAGCTTCGAG GGGCTCGCATCTCTCCTTCACGCGCCCGCCGCCCTAC CTGAGGCCGCCATCCACGCCGGTTGAGTCGCGTTCTG CCGCCTCCCGCCTGTGGTGCCTCCTGAACTGCGTCCG CCGTCTAGGTAAGTCGACTCGTTGGATCCCCACTACC CGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTGA CATACGCGTATCCGTCTTAAGAATCTTTTCAAACACT

		AGTAGTGAAATATATATTAAACTAGTGTTTGAAAAGA TTCTTATTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTTA TCAATTTTTTGCGTCGACACTTCAAGGGGCTTGCGGC CGCAACCATCTCCATGGCGACGGTGACTTAGGAGTAT GTGTTTGAATGAGGCTTCAGTACTTTACAGAATCGTT GCCTGCACATCTTGGAAACACTTGCTGGGATTACTTC GACTTCTTAACCCAACAGAAGGCTCGAGAAGGTATA TTGCTGTTGACAGTGAGCGCAGGAAATGAGATTGATT TTTTTAGTGAAGCCACAGATGTATAAAAATCAATCTC ATTTCCTGTGCCTACTGCCTCGGACTTCAAGGGGCTA GAATTCGAGCAATTATCTTGTTTACTAAAACTGAATA CCTTGCTATCTCTTTGATACATTTTTACAAAGCTGAAT TAAAATGGTATAAATTAAATCACTTTGACTGTGACAG CAGAGTATGCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTG GATGAACTGACATACGCGTATCCGTCTTATGTAAAAG ACAAACAATGCGTAGTGAAATATATATTAAACGCATT GTTTGTCTTTTACATATTACGGTAACGCGGAATTCGC AACTATTTTATCAATTTTTTGCGTCGACCGGAACTATC TTGAAGAGTAGTAGTGGACTAGTGTGACGCTGCTGAC CCCTTTCTTTCCCTTCTACAGATCCAAGCTGTGACCGG CGCCTACACCTGCAGCCCAAGCTTACCNNNNNNNNN NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNTAAAGGACGGGTGG CATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCT GGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCCTA ATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGT CCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATG GAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGC CTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGT GGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGG GTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGT TGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATT TTTGTTTTTTTGGTAGAAACGGGGTTTCACCATATTGG CCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGGTGATCTA CCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCG TGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTC (NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN 可不存在或可編碼任一長度之轉基因)
137	FAS-PTPN2-TGFBR2-TGFBR2 四重 shRNA 盒	GGATCTGCGATCGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGA GCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGG AGGGGTCGGCAATTGAACGGGTGCCTAGAGAAGGTG GCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTG GCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTAT ATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCA ACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGCTGAAGCTTCGAG GGGCTCGCATCTCTCCTTCACGCGCCCGCCGCCCTAC CTGAGGCCGCCATCCACGCCGGTTGAGTCGCGTTCTG CCGCCTCCCGCCTGTGGTGCCTCCTGAACTGCGTCCG CCGTCTAGGTAAGTCGACTCGTTGGATCCCCACTACC

		CGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTGA CATACGCGTATCCGTCTTAAGAATCTTTTCAAACACT AGTAGTGAAATATATATTAAACTAGTGTTTGAAAAGA TTCTTATTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTTA TCAATTTTTTGCGTCGACACTTCAAGGGGCTTGCGGC CGCAACCATCTCCATGGCTGTTTGAATGAGGCTTCAG TACTTTACAGAATCGTTGCCTGCACATCTTGGAAACA CTTGCTGGGATTACTTCGACTTCTTAACCCAACAGAA GGCTCGAGAAGGTATATTGCTGTTGACAGTGAGCGCC AGTGTGAAGCTCTTGTCAGATAGTGAAGCCACAGAT GTATCTGACAAGAGCTTCACACTGATGCCTACTGCCT CGGACTTCAAGGGGCTAGAATTCGAGCAATTATCTTG TTTACTAAAACTGAATACCTTGCTATCTCTTTGATACA TTTTTACAAAGCTGAATTAAAATGGTATAAATTAAAT CACTTTGACGGTGACTTAGGAGTATGCCGGATCAACG CCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTGACATACGCGTA TCCGTCTAAAAATCAATCTCATTTCCTGGTAGTGAAA TATATATTAAACCAGGAAATGAGATTGATTTTTTTAC GGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTTATCAATTTTTT GCGTCGACGACTGTGACAGCAGAGTATGCCGGATCA ACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTGACATACGC GTATCCGTCTTATGTAAAAGACAAACAATGCGTAGTG AAATATATATTAAACGCATTGTTTGTCTTTTACATATT ACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTTATCAATTTT TTGCGTCGACCGGAACTATCTTGAAGAGTAGTAGTGG ACTAGTGTGACGCTGCTGACCCCTTTCTTTCCCTTCTA CAGATCCAAGCTGTGACCGGCGCCTACACCTGCAGCC CAAGCTTACCNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN NNNNNTAAAGGACGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTC CCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCA GTGCCCACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCA TCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATG GGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTT GGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGG GAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTC ACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCC TGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATG CATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGA AACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAA CTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCC AAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCT TCCCTGTCCTTC (NNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNNN 可不存在或可編碼任一長度之轉基因)
138	人類生長激素(GH1)多腺苷酸化信號	CGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTC CTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCC TTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGAC TAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGG

		TGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCT GTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGA GTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGC CTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCC GAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCA GCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAAACGGGGTTTCACC ATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTCAGG TGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATT ACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTC
139	FAS-TGFBR2-TGFBR2 (3G-E-3G)三重 shRNA 模組	CGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTGA CATACGCGTATCCGTCTTAAGAATCTTTTCAAACACT AGTAGTGAAATATATATTAAACTAGTGTTTGAAAAGA TTCTTATTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTTA TCAATTTTTTGCGTCGACACTTCAAGGGGCTTGCGGC CGCAACCATCTCCATGGCGACGGTGACTTAGGAGTAT GTGTTTGAATGAGGCTTCAGTACTTTACAGAATCGTT GCCTGCACATCTTGGAAACACTTGCTGGGATTACTTC GACTTCTTAACCCAACAGAAGGCTCGAGAAGGTATA TTGCTGTTGACAGTGAGCGCAGGAAATGAGATTGATT TTTTTAGTGAAGCCACAGATGTATAAAAATCAATCTC ATTTCCTGTGCCTACTGCCTCGGACTTCAAGGGGCTA GAATTCGAGCAATTATCTTGTTTACTAAAACTGAATA CCTTGCTATCTCTTTGATACATTTTTACAAAGCTGAAT TAAAATGGTATAAATTAAATCACTTTGACTGTGACAG CAGAGTATGCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTG GATGAACTGACATACGCGTATCCGTCTTATGTAAAAG ACAAACAATGCGTAGTGAAATATATATTAAACGCATT GTTTGTCTTTTACATATTACGGTAACGCGGAATTCGC AACTATTTTATCAATTTTTTGCGTCGAC
140	TGFBR2_23-TGBR2_37 miR3G 及 miR3E 模組	TGTTTGAATGAGGCTTCAGTACTTTACAGAATCGTTG CCTGCACATCTTGGAAACACTTGCTGGGATTACTTCG ACTTCTTAACCCAACAGAAGGCTCGAGAAGGTATATT GCTGTTGACAGTGAGCGCAGGAAATGAGATTGATTTT TTTAGTGAAGCCACAGATGTATAAAAATCAATCTCAT TTCCTGTGCCTACTGCCTCGGACTTCAAGGGGCTAGA ATTCGAGCAATTATCTTGTTTACTAAAACTGAATACC TTGCTATCTCTTTGATACATTTTTACAAAGCTGAATTA AAATGGTATAAATTAAATCACTTTGACTGTGACAGCA GAGTATGCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGA TGAACTGACATACGCGTATCCGTCTTATGTAAAAGAC AAACAATGCGTAGTGAAATATATATTAAACGCATTGT TTGTCTTTTACATATTACGGTAACGCGGAATTCGCAA CTATTTTATCAATTTTTTGCGTCGAC
141	TGFBR2-TGFBR2-FAS miR3G 三重 shRNA 模組	CCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAACTG ACATACGCGTATCCGTCTAAAAATCAATCTCATTTCC TGGTAGTGAAATATATATTAAACCAGGAAATGAGAT TGATTTTTTTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATTTT ATCAATTTTTTGCGTCGACACTTCAAGGGGCTTGCGG

		CCGCAACCATCTCCATGGCGACGGTGACTTAGGAGTA TGCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGAAC TGACATACGCGTATCCGTCTTATGTAAAAGACAAACA ATGCGTAGTGAAATATATATTAAACGCATTGTTTGTC TTTTACATATTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTATT TTATCAATTTTTTGCGTCGACGACTGTGACAGCAGAG TATGCCGGATCAACGCCCTAGGTTTATGTTTGGATGA ACTGACATACGCGTATCCGTCTTAAGAATCTTTTCAA ACACTAGTAGTGAAATATATATTAAACTAGTGTTTGA AAAGATTCTTATTACGGTAACGCGGAATTCGCAACTA TTTTATCAATTTTTTGCGTCGAC

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C259363SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-12-
13">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>PCT/US2023/074047</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-09-13</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>ANB-215WO</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/375,519</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-09-13</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商亞森諾生物科學公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>ARSENAL BIOSCIENCES, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">具有共表現的TGFBR SHRNA之免疫細胞
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>278</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>6492</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6492</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggcggctagggaggtggggcgaggcgaggtttgctggggtgaggcagcggcgcggccgggcc
gggccgggccacaggcggtggcggcgggaccatggaggcggcggtcgctgctccgcgtccccggctgctcctcctcgtgc
tggcggcggcggcggcggcggcggcggcgctgctcccgggggcgacggcgttacagtgtttctgccacctctgtacaaaa
gacaattttacttgtgtgacagatgggctctgctttgtctctgtcacagagaccacagacaaagttatacacaacagcat
gtgtatagctgaaattgacttaattcctcgagataggccgtttgtatgtgcaccctcttcaaaaactgggtctgtgacta
caacatattgctgcaatcaggaccattgcaataaaatagaacttccaactactgtaaagtcatcacctggccttggtcct
gtggaactggcagctgtcattgctggaccagtgtgcttcgtctgcatctcactcatgttgatggtctatatctgccacaa
ccgcactgtcattcaccatcgagtgccaaatgaagaggacccttcattagatcgccctttttatttcagagggtactacgt
tgaaagacttaatttatgatatgacaacgtcaggttctggctcaggtttaccattgcttgttcagagaacaattgcgaga
actattgtgttacaagaaagcattggcaaaggtcgatttggagaagtttggagaggaaagtggcggggagaagaagttgc
tgttaagatattctcctctagagaagaacgttcgtggttccgtgaggcagagatttatcaaactgtaatgttacgtcatg
aaaacatcctgggatttatagcagcagacaataaagacaatggtacttggactcagctctggttggtgtcagattatcat
gagcatggatccctttttgattacttaaacagatacacagttactgtggaaggaatgataaaacttgctctgtccacggc
gagcggtcttgcccatcttcacatggagattgttggtacccaaggaaagccagccattgctcatagagatttgaaatcaa
agaatatcttggtaaagaagaatggaacttgctgtattgcagacttaggactggcagtaagacatgattcagccacagat
accattgatattgctccaaaccacagagtgggaacaaaaaggtacatggcccctgaagttctcgatgattccataaatat
gaaacattttgaatccttcaaacgtgctgacatctatgcaatgggcttagtattctgggaaattgctcgacgatgttcca
ttggtggaattcatgaagattaccaactgccttattatgatcttgtaccttctgacccatcagttgaagaaatgagaaaa
gttgtttgtgaacagaagttaaggccaaatatcccaaacagatggcagagctgtgaagccttgagagtaatggctaaaat
tatgagagaatgttggtatgccaatggagcagctaggcttacagcattgcggattaagaaaacattatcgcaactcagtc
aacaggaaggcatcaaaatgtaattctacagctttgcctgaactctccttttttcttcagatctgctcctgggttttaat
ttgggaggtcaattgttctacctcactgagagggaacagaaggatattgcttccttttgcagcagtgtaataaagtcaat
taaaaacttcccaggatttctttggacccaggaaacagccatgtgggtcctttctgtgcactatgaacgcttctttccca
ggacagaaaatgtgtagtctacctttatttttattaacaaaacttgtttttaaaaagatgattgctggtcttaacttt
aggtaactctgctgtgctggagatcatctttaagggcaaaggagttggattgctgaattacaatgaaacatgtcttatta
ctaaagaaagtgatttactcctggttagtacattctcagaggattctgaaccactagagtttccttgattcagactttga
atgtactgttctatagtttttcaggatcttaaaactaacacttataaaactcttatcttgagtctaaaaatgacctcata
tagtagtgaggaacataattcatgcaattgtattttgtatactattattgttctttcacttattcagaacattacatgcc
ttcaaaatgggattgtactataccagtaagtgccacttctgtgtctttctaatggaaatgagtagaattgctgaaagtct
ctatgttaaaacctatagtgtttgaattcaaaaagcttatttatctgggtaacccaaacttttctgttttgtttttgga
agggtttttgtggtatgtcatttggtattctattctgaaaatgcctttctcctaccaaaatgtgcttaagccactaaaga
aatgaagtggcattaattagtaaattattagcatggtcatgtttgaatattctcacatcaagcttttgcattttaattgt
gttgtctaagtatactttaaaaaatcaagtggcactctagatgcttatagtactttaatatttgtagcatacagactaa
ttttctaaaagggaaagtctgtctagctgcttgtgaaaagttatgtggtattctgtaagccatttttttctttatctgt
tcaaagacttatttttaagacatgaattacatttaaaattagaatatggttaatattaaataataggccttttctagg

aaggcgaaggtagttaataatttgaatagataacagatgtgcaagaaagtcacatttgttatgtatgtaggagtaaacgt
tcggtggatcctctgtctttgtaactgaggttagagctagtgtggttttgaggtctcactacactttgaggaaggcagct
tttaattcagtgtttccttatgtgtgcgtacattgcaactgcttacatgtaatttatgtaatgcattcagtgcacccttg
ttacttgggagaggtggtagctaaagaacattctgagtataggtttttctccatttacagatgtctttggtcaaatattg
aaagcaaacttgtcatggtcttcttacattaagttgaaactagcttataataactggtttttacttccaatgctatgaag
tctctgcagggcttttacagttttcgaagtccttttatcactgtgatcttattctgaggggagaaaaaactatcatagct
ctgaggcaagacttcgactttatagtgctatcagttccccgatacagggtcagagtaacccatacagtattttggtcagg
aagagaaagtggccatttacactgaatgagttgcattctgataatgtcttatctcttatacgtagaataaatttgaaaga
ctatttgatcttaaaaccaaagtaattttagaatgagtgacatattacataggaatttagtgtcaatttcatgtgtttaa
aaacatcatgggaaaaatgcttagaggttactattttgactacaaagttgagtttttttctgtagttaccataatttcat
tgaagcaaatgaatgagtttgagaggtttgtttttatagttgtgttgtattacttgtttaataataatctctaattctgt
gatcaggtacttttttttgtgggggttttttttttgttttttttttttttgttgttgtttttgggccatttctaagcctacc
agatctgctttatgaaatccaggggaccaatgcattttatcactaaaactatttttatataatttaagaatataccaaa
agttgtctgatttaaagttgtaatacatgatttctcactttcatgtaaggttatccacttttgctgaagatatttttat
tgaatcaaagattgagttacaattatacttttcttacctaagtggataaaatgtacttttgatgaatcagggaatttttt
taaagttggagtttagttctaaattgactttacgtattactgcagttaattccttttttggctagggatggtttgataaa
ccacaattggctgatattgaaaatgaaagaaacttaaaaggtgggatggatcatgattactgtcgataactgcagataaa
tttgattagagtaataattttgtcatttaaaaacacagttgtttatactgcccatcctaggatgctcaccttccaagatt
caacgtggctaaaacatcttctggtaaattgtgcgtccatattcattttgtcagtagccaggagaaatggggatgggggga
aatacgacttagtgaggcatagacatccctggtccatcctttctgtctccagctgtttcttggaacctgctctcctgctt
gctggtccctgacgcagagaccgttgcctcccccacagccgtttgactgaaggctgctctggagacctagagtaaaacgg
ctgatggaagttgtgggacccacttccatttccttcagtcattagaggtggaagggaggggtctccaagtttggagattg
agcagatgaggcttgggatgcccctgctttgacttcagccatggatgaggagtgggatggcagcaaggtggctcctgtgg
cagtggagttgtgccagaaacagtggccagttgtatcgcctataagacagggtaaggtctgaagagctgagcctgtaatt
ctgctgtaataatgatagtgctcaagaagtgccttgagttggtgtacagtgccatggccatcaagaatcccagatttcag
gttttattacaaaatgtaagtggtcacttggcgattttgtagtacatgcatgagttacctttttctctatgtctgagaa
ctgtcagattaaaacaagatggcaaagagatcgttagagtgcacaacaaaatcactatcccattagacacatcatcaaaa
gcttatttttattcttgcactggaagaatcgtaagtcaactgtttcttgaccatggcagtgttctggctccaaatggtag
tgattccaaataatggttctgttaacactttggcagaaaatgccagctcagatattttgagatactaaggattatctttg
gacatgtactgcagcttcttgtctctgttttggattactggaatacccatgggccctctcaagagtgctggacttctagg
acattaagatgattgtcagtacattaaacttttcaatcccattatgcaatcttgtttgtaaatgtaaacttctaaaaata
tggttaataacattcaacctgtttattacaacttaaaaggaacttcagtgaatttgtttttatttttaacaagatttgt
gaactgaatatcatgaaccatgttttgataccccttttcacgttgtgccaacggaatagggtgtttgatatttcttcat
atgttaaggagatgcttcaaaatgtcaattgctttaaacttaaattacctctcaagagaccaaggtacatttacctcatt
gtgtatataatgtttaatatttgtcagagcattctccaggtttgcagttttatttctataaagtatgggtattatgttgc
tcagttactcaaatggtactgtattgtttatatttgtaccccaaataacatcgtctgtactttctgttttctgtattgta
tttgtgcaggattctttaggctttatcagtgtaatctctgccttttaagatatgtacagaaaatgtccatataaatttcc
attgaagtcgaatgatactgagaagcctgtaaagaggagaaaaaaacataagctgtgtttccccataagttttttaaat
tgtatattgtatttgtagtaatattccaaaagaatgtaaataggaaatagaagagtgatgcttatgttaagtcctaacac
tacagtagaagaatggaagcagtgcaaataaattacatttttcccaagtgccagtggcatattttaaaataaagtgtata

cgttggaatgagtcatgccatatgtagttgctgtagatggcaactagaacctttgagttacaagagtctttagaagtttt
ctaaccctgcctagtgcaagttacaatattatagcgtgttcggggagtgccctcctgtctgcaggtgtgtctctgtgcct
gggggctttctccacatgcttaggggtgtgggtcttccattggggcatgatggacctgtctacaggtgatctctgttgc
ctttgggtcagcacatttgttagtctcctgggggtgaaaacttggcttacaagagaactggaaaaatgatgagatgtggt
ccccaaacccttgattgactctggggaggggctttgtgaataggattgctctcacattaaagatagttacttcaatttga
aggctggatttagggatttttttttttccttataacaaagacatcaccaggatatgaagcttttgttgaaagttggaaaa
aaagtgaaattaaagacattcccagacaaa
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>4530</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4530</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>mRNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q2">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
INSDSeq_sequence>actcgcgcgcacggagcgacgacacccccgcgcgtgcacccgctcgggacaggagccggact
cctgtgcagcttccctcggccgccgggggcctccccgcgcctcgccggcctccaggcccccctcctggctggcgagcgggc
gccacatctggcccgcacatctgcgctgccggcccggcgcggggtccggagagggcgcggcgcggaggcgcagccagggg
tccgggaaggcgccgtccgctgcgctgggggctcggtctatgacgagcagcggggtctgccatgggtcgggggctgctca
ggggcctgtggccgctgcacatcgtcctgtggacgcgtatcgccagcacgatcccaccgcacgttcagaagtcggttaat
aacgacatgatagtcactgacaacaacggtgcagtcaagtttccacaactgtgtaaattttgtgatgtgagattttccac
ctgtgacaaccagaaatcctgcatgagcaactgcagcatcacctccatctgtgagaagccacaggaagtctgtgtggctg
tatggagaaagaatgacgagaacataacactagagacagtttgccatgaccccaagctcccctaccatgactttattctg
gaagatgctgcttctccaaagtgcattatgaaggaaaaaaaaaagcctggtgagactttcttcatgtgttcctgtagctc
tgatgagtgcaatgacaacatcatcttctcagaagaatataacaccagcaatcctgacttgttgctagtcatatttcaag

tgacaggcatcagcctcctgccaccactgggagttgccatatctgtcatcatcatcttctactgctaccgcgttaaccgg
cagcagaagctgagttcaacctgggaaaccggcaagacgcggaagctcatggagttcagcgagcactgtgccatcatcct
ggaagatgaccgctctgacatcagctccacgtgtgccaacaacatcaaccacaacacagagctgctgcccattgagctgg
acaccctggtggggaaaggtcgctttgctgaggtctataaggccaagctgaagcagaacacttcagagcagtttgagaca
gtggcagtcaagatctttccctatgaggagtatgcctcttggaagacagagaaggacatcttctcagacatcaatctgaa
gcatgagaacatactccagttcctgacggctgaggagcggaagacggagttggggaaacaatactggctgatcaccgcct
tccacgccaagggcaacctacaggagtacctgacgcggcatgtcatcagctgggaggacctgcgcaagctgggcagctcc
ctcgcccgggggattgctcacctccacagtgatcacactccatgtgggaggcccaagatgcccatcgtgcacagggacct
caagagctccaatatcctcgtgaagaacgacctaacctgctgcctgtgtgactttgggctttccctgcgtctggacccta
ctctgtctgtggatgacctggctaacagtgggcaggtgggaactgcaagatacatggctccagaagtcctagaatccagg
atgaatttggagaatgttgagtccttcaagcagaccgatgtctactccatggctctggtgctctgggaaatgacatctcg
ctgtaatgcagtgggagaagtaaaagattatgagcctccatttggttccaaggtgcgggagcacccctgtgtcgaaagca
tgaaggacaacgtgttgagagatcgagggcgaccagaaattcccagcttctggctcaaccaccagggcatccagatggtg
tgtgagacgttgactgagtgctgggaccacgacccagaggcccgtctcacagcccagtgtgtggcagaacgcttcagtga
gctggagcatctggacaggctctcggggaggagctgctcggaggagaagattcctgaagacggctccctaaacactacca
aatagctcttctggggcaggctgggccatgtccaaagaggctgcccctctcaccaaagaacagaggcagcaggaagctgc
ccctgaactgatgcttcctggaaaaccaaggggtcactcccctccctgtaagctgtggggataagcagaaacaacagca
gcagggagtgggtgacatagagcattctatgcctttgacattgtcataggataagctgtgttagcacttcctcaggaaat
gagattgatttttacaatagccaataacatttgcactttattaatgcctgtatataaatatgaatagctatgttttatat
atatatatatatatctatatatgtctatagctctatatatatagccataccttgaaaagagacaaggaaaaacatcaaat
attcccaggaaattggttttattggagaactccagaaccaagcagagaaggaagggacccatgacagcattagcatttga
caatcacacatgcagtggttctctgactgtaaaacagtgaactttgcatgaggaaagaggctccatgtctcacagccagc
tatgaccacattgcacttgcttttgcaaaataatcattccctgcctagcacttctcttctggccatggaactaagtacag
tggcactgtttgaggaccagtgttcccggggttcctgtgtgcccttatttctcctggacttttcatttaagctccaagcc
ccaaatctgggggctagtttagaaactctccctcaacctagtttagaaactctaccccatctttaataccttgaatgtt
ttgaaccccacttttaccttcatgggttgcagaaaaatcagaacagatgtccccatccatgcgattgccccaccatcta
ctaatgaaaaattgttctttttttcatctttcccctgcacttatgttactattctctgctcccagccttcatccttttct
aaaaaggagcaaattctcactctaggctttatcgtgtttacttttttcattacacttgacttgattttctagttttctata
caaacaccaatgggttccatctttctgggctcctgattgctcaagcacagtttggcctgatgaagaggatttcaactaca
caatactatcattgtcaggactatgacctcaggcactctaaacatatgttttgtttggtcagcacagcgtttcaaaaagt
gaagccactttataaatatttggagattttgcaggaaaatctggatccccaggtaaggatagcagatggttttcagttat
ctccagtccacgttcacaaaatgtgaaggtgtggagacacttacaaagctgcctcacttctcactgtaaacattagctct
ttccactgcctacctggaccccagtctaggaattaaatctgcacctaaccaaggtcccttgtaagaaatgtccattcaag
cagtcattctctgggtatataatatgattttgactaccttatctggtgttaagatttgaagttggccttttattggacta
aaggggaactcctttaagggtctcagttagcccaagtttcttttgcttatatgttaatagttttaccctctgcattggag
agaggagtgctttactccaagaagctttcctcatggttaccgttctctccatcatgccagccttctcaacctttgcagaa
attactagagaggatttgaatgtgggacacaaaggtcccatttgcagttagaaaatttgtgtccacaaggacaagaacaa
agtatgagctttaaaactccataggaaacttgttaatcaacaaagaagtgttaatgctgcaagtaatctctttttaaaa
ctttttgaagctacttattttcagccaaataggaatattagagagggactggtagtgagaatatcagctctgtttggatg
gtggaaggtctcattttattgagatttttaagatacatgcaaaggtttggaaatagaacctctaggcaccctcctcagtg

tgggtgggctgagagttaaagacagtgtggctgcagtagcatagaggcgcctagaaattccacttgcaccgtagggcatg
ctgataccatcccaatagctgttgcccattgacctctagtggtgagtttctagaatactggtccattcatgagatattca
agattcaagagtattctcacttctgggttatcagcataaactggaatgtagtgtcagaggatactgtggcttgttttgtt
tatgtttttttttcttattcaagaaaaaagaccaaggaataacattctgtagttcctaaaaatactgacttttttcacta
ctatacataaagggaaagttttattcttttatggaacacttcagctgtactcatgtattaaaataggaatgtgaatgcta
tatactctttttatatcaaaagtctcaagcacttatttttattctatgcattgtttgtcttttacataaataaaatgttt
attagattgaataaagcaaaatactcaggtgagcatcctgcctcctgttcccattcctagtagctaaa
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3696</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3696</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>mRNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctcttctcccgcgggttggtggacccgctcagtacggagttggggaagctctttcacttcgg
aggattgctcaacaaccatgctgggcatctggaccctcctacctctggttcttacgtctgttgctagattatcgtccaaa
agtgttaatgcccaagtgactgacatcaactccaagggattggaattgaggaagactgttactacagttgagactcagaa
cttggaaggcctgcatcatgatggccaattctgccataagccctgtcctccaggtgaaaggaaagctagggactgcacag
tcaatggggatgaaccagactgcgtgccctgccaagaagggaaggagtacacagacaaagcccatttttcttccaaatgc
agaagatgtagattgtgtgatgaaggacatggcttagaagtggaaataaactgcacccggacccagaataccaagtgcag
atgtaaaccaaacttttttgtaactctactgtatgtgaacactgtgacccttgcaccaaatgtgaacatggaatcatca
aggaatgcacactcaccagcaacaccaagtgcaaagaggaaggatccagatctaacttggggtggctttgtcttcttctt
ttgccaattccactaattgtttgggtgaagagaaaggaagtacagaaaacatgcagaaagcacagaaaggaaaaccaagg

ttctcatgaatctccaactttaaatcctgaaacagtggcaataaatttatctgatgttgacttgagtaaatatatcacca
ctattgctggagtcatgacactaagtcaagttaaaggctttgttcgaaagaatggtgtcaatgaagccaaaatagatgag
atcaagaatgacaatgtccaagacacagcagaacagaaagttcaactgcttcgtaattggcatcaacttcatggaaagaa
agaagcgtatgacacattgattaaagatctcaaaaaagccaatctttgtactcttgcagagaaaattcagactatcatcc
tcaaggacattactagtgactcagaaaattcaaacttcagaaatgaaatccaaagcttggtctagagtgaaaaacaacaa
attcagttctgagtatatgcaattagtgtttgaaaagattcttaatagctggctgtaaatactgcttggtttttactgg
gtacattttatcatttattagcgctgaagagccaacatatttgtagatttttaatatctcatgattctgcctccaaggat
gtttaaaatctagttgggaaaacaaacttcatcaagagtaaatgcagtggcatgctaagtacccaaataggagtgtatgc
agaggatgaaagattaagattatgctctggcatctaacatatgattctgtagtatgaatgtaatcagtgtatgttagtac
aaatgtctatccacaggctaaccccactctatgaatcaatagaagaagctatgacctttgctgaaatatcagttactga
acaggcaggccactttgcctctaaattacctctgataattctagagattttaccatatttctaaactttgtttataactc
tgagaagatcatatttatgtaaagtatatgtatttgagtgcagaatttaaataaggctctacctcaaagacctttgcaca
gtttattggtgtcatattatacaatatttcaattgtgaattcacatagaaaacattaaattataatgtttgactattata
tatgtgtatgcattttactggctcaaaactacctacttctttctcaggcatcaaaagcattttgagcaggagagtattac
tagagctttgccacctctccatttttgccttggtgctcatcttaatggcctaatgcacccccaaacatggaaatatcacc
aaaaaatacttaatagtccaccaaaaggcaagactgcccttagaaattctagcctggtttggagatactaactgctctca
gagaaagtagctttgtgacatgtcatgaacccatgtttgcaatcaaagatgataaaatagattcttatttttccccccacc
cccgaaaatgttcaataatgtcccatgtaaaacctgctacaaatggcagcttatacatagcaatggtaaaatcatcatct
ggatttaggaattgctcttgtcatacccccaagtttctaagatttaagattctccttactactatcctacgtttaaatat
ctttgaaagtttgtattaaatgtgaattttaagaaataatatttatatttctgtaaatgtaaactgtgaagatagttata
aactgaagcagatacctggaaccacctaaagaacttccatttatggaggatttttttgccccttgtgtttggaattataa
aatataggtaaaagtacgtaattaaataatgtttttggtatttctggttttctctttttttggtaggggcttgctttttgg
ttttgtcttcctttttctctaactgatgctaaatataacttgtctttaatgcttcttggatcccttagaaggtacttcctt
tttaaccttaacccttttagtagttaaataattatttccataggttgctattgccaagaagacctcttccaaacagcaca
tgattattcgtcaaacagtttcgtattccagatactggaatgtggataagaaagtatacatttcaaggggtaggttttat
tattaagaaagccaaatgaggattttgaaatattctttcctgcatattatccattctagctacatgctggccagtgggcc
acctttcttttctgcaatttaatgctagtaatatattctatttaacccatgagtcccaaagtattagcatttcaacatgt
aagcatgtcggtaagatagttgtgctttgcttagggttccctcctgtgttatggtctggaaagtgtctttaggcagaaag
tctgagtgatcacagggttcactcattaatttctcttttctgagccatcatagtctgtgctgtctgctctccagttttct
atttctagacagaagtagggcaagttaggtactagttattcttcatggccagaagtgcaagttctactttgcaagacaag
attaagttagagaacaccctattccactttggtgaactcagagcaagaactttgagttcctttgggaggaagacagtgga
gaagtctttgtacttggtgatgtggtttttttcctcatggcttcacctagtggccccaagcatgacttctcccatgtcaa
tgagcacagccacattcccgagttgaggtgaccccacggtccagaatcatcctcattctggtgaacctggttctctttgt
ggtgggcatactgggtaggagaatcacccaaaggtcacccatgagctgcagaaaaaaaggctatttgcagaaggagctca
cagatcacattgaaagcattgcatattcaaacatcttggtcttctttattggcatgcccacagggtcttctgacctctga
ttagatcagacacttttagatattgaatcatcagtttctgtacaactatctgaataaggtatataatcaatgaaattta
gaatttttttctatgcttactcctgattggtaatttgtttgggtttagaattctatacaaggccatttgtaattttcctc
agcactttaaaaatattaaaccatgttttcttaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3470</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3470</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>mRNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcatgcgccgcagcgccagcgctctccccggatcgtgcggggcctgagcctctccgccggcg
caggctctgctcgcgccagctcgctcccgcagccatgcccaccaccatcgagcgggagttcgaagagttggatactcagc
gtcgctggcagccgctgtacttggaaattcgaaatgagtcccatgactatcctcatagagtggccaagtttccagaaaac
agaaatcgaaacagatacagagatgtaagcccatatgatcacagtcgtgttaaactgcaaaatgctgagaatgattatat
taatgccagtttagttgacatagaagaggcacaaaggagttacatcttaacacagggtccacttcctaacacatgctgcc
atttctggcttatggtttggcagcagaagaccaaagcagttgtcatgctgaaccgcattgtggagaaagaatcggttaaa
tgtgcacagtactggccaacagatgaccaagagatgctgtttaaagaaacaggattcagtgtgaagctcttgtcagaaga
tgtgaagtcgtattatacagtacatctactacaattagaaaatatcaatagtggtgaaaccagaacaatatctcactttc
attatactacctggccagattttggagtccctgaatcaccagcttcatttctcaatttcttgtttaaagtgagagaatct
ggctccttgaaccctgaccatgggcctgcggtgatccactgtagtgcaggcattgggcgctctggcaccttctctctggt
agacacttgtcttgttttgatggaaaaaggagatgatattaacataaaacaagtgttactgaacatgagaaaataccgaa
tgggtcttattcagaccccagatcaactgagattctcatacatggctataatagaaggagcaaaatgtataaagggagat
tctagtatacagaaacgatggaaagaactttctaaggaagacttatctcctgcctttgatcattcaccaaacaaaataat
gactgaaaaatacaatgggaacagaataggtctagaagaagaaaaactgacaggtgaccgatgtacaggactttcctcta
aaatgcaagatacaatggaggagaacagtgagagtgctctacggaaacgtattcgagaggacagaaaggccaccacagct
cagaaggtgcagcagatgaaacagaggctaaatgagaatgaacgaaaaagaaaaaggtggttatattggcaacctattct
cactaagatggggtttatgtcagtcattttggttggcgcttttgttggctggacactgtttttttcagcaaaatgccctat
aaacaattaattttgcccagcaagcttctgcactagtaactgacagtgctacattaatcataggggtttgtctgcagcaa
```

acgcctcatatcccaaaaacggtgcagtagaatagacatcaaccagataagtgatatttacagtcacaagcccaacatct
caggactcttgactgcaggttcctctgaaccccaaactgtaaatggctgtctaaaataaagacattcatgtttgttaaaa
actggtaaattttgcaactgtattcatacatgtcaaacacagtatttcacctgaccaacattgagatatcctttatcaca
ggatttgtttttggaggctatctggattttaacctgcacttgatataagcaataaatattgtggttttatctacgttatt
ggaaagaaaatgacatttaaataatgtgtgtaatgtataatgtactattgacatgggcatcaacacttttattcttaagc
atttcagggtaaatatattttataagtatctatttaatcttttgtagttaactgtacttttaagagctcaatttgaaaa
atctgttactaaaaaaataaattgtatgtcgattgaattgtactggatacattttccatttttctaaagagaagtttgat
atgagcagttagaagttggaataagcaatttctactatatattgcatttcttttatgttttacagttttccccatttaa
aaagaaaagcaaacaaagaaacaaaagtttttcctaaaaatatctttgaaggaaaattctccttactgggatagtcaggt
aaacagttggtcaagactttgtaaagaaattggtttctgtaaatcccattattgatatgtttatttttcatgaaaatttc
aatgtagttggggtagattatgatttaggaagcaaaagtaagaagcagcattttatgattcataatttcagtttactaga
ctgaagttttgaagtaaacacttttcagtttctttctacttcaataaatagtatgattatatgcaaaccttacattgtca
ttttaacttaatgaatatttttaaagcaaactgtttaatgaatttaactgctcatttgaatgctagctttcctcagatt
tcaacattccattcagtgtttaatttgtcttacttaaacttgaaattgttgttacaaatttaattgctaggaggcatgga
tagcatacattattatggatagcataccttatttcagtggttttcaaactatgctcattggatgtccaggtgggtcaaga
ggttactttcaaccacagcatctctgccttgtctctttatatgccacataagatttctgcataaggcttaagtattttaa
agggggcagttatcatttaaaaacagtttggtcgggcgcggtggctcatgcctgtaatcccagcactttgggaggctgaa
gtgggcagatcacctgaggtcaggagttcaagaccagcctggccaacgtggtgaaacaccatctctactaaaaatgcaaa
aattagctgggcatggtggagggcacctgtaatctcagctactcaggaggctgaggtaggagaattgcttgaacccagga
gatggaggttgcagtgagctgagatcacgtcactgcactccagccagggcgacagagcgagactccatctcaaaagaaac
aaacaaaaaaaacagtttgggccgggtgtggtggctcacgcttgtaatcccagcacttcggaaggccaaggcgggcggat
cacgaggtcaagagatggagactgtcctggccaacatggtgaaatcccttctttactaaaaatacaaaaattatctgggc
gtggtggtgcatgcctgtagtcccagctccttgggaggctaaggcaggagaatcacttgaacccgggaggcagaggttgc
agtgagccgagattgcaccactgcactccagcctggcaacagagcaagacttcgtctcaaaaaaaaaaaaaaaaaaagtt
tgaaaaccattggtatagatagatattttgaattgatttgcatagtctccttgaatgtgttaaattatgttgaaagtatg
aaagcaggatgtaggtggtactacatattaaataagatttatataaca
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4076</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4076</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>mRNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q5">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctcttcttcttaaacaaaccacaaacggatgtgagggaaggaaggtgtttcttttactcctg
agcccagacacctcactctgttccgtctaagcttgttttgctgaacacttttttttaaaaaaggaaaaagaaaaggagtt
gcttgatgtgagagtgaaatggacgtaagattttatccacctccagcccagcccgccgctgcgcccgacgctccctgtct
gggaccttctccctgcctggacccctactattgcaacaagtttgacggtgagaacatgtatatgagcatgacagagccga
gccaggactatgtgccagccagccagtcctaccctggtccaagcctggaaagtgaagacttcaacattccaccaattact
cctccttccctcccagaccactcgctggtgcacctgaatgaagttgagtctggttaccattctctgtgtcaccccatgaa
ccataatggcctgctaccatttcatccacaaaacatggacctccctgaaatcacagtctccaatatgctgggccaggatg
gaacactgctttctaattccatttctgtgatgccagatatacgaaacccagaaggaactcagtacagttcccatcctcag
atggcagccatgagaccaaggggccagcctgcagacatcaggcagcagccaggaatgatgccacatggccagctgactac
cattaaccagtcacagctaagtgctcaacttggtttgaatatgggaggaagcaatgttccccacaactcaccatctccac
ctggaagcaagtctgcaactccttcaccatccagttcagtgcatgaagatgaaggcgatgatacctctaagatcaatggt
ggagagaagcggcctgcctctgatatggggaaaaaaccaaaaactcccaaaaagaagaagaagaaggatcccaatgagcc
ccagaagcctgtgtctgcctatgcgttattctttcgtgatactcaggccgccatcaagggccaaaatccaaacgctacct
ttggcgaagtctctaaaattgtggcttcaatgtgggacggtttaggagaagagcaaaaacaggtctataaaaagaaaacc
gaggctgcgaagaaggagtacctgaagcaactcgcagcatacagagccagccttgtatccaagagctacagtgaacctgt
tgacgtgaagacatctcaacctcctcagctgatcaattcgaagccgtcggtgttccatgggcccagccaggcccactcgg
ccctgtacctaagttcccactatcaccaacaaccgggaatgaatcctcacctaactgccatgcatcctagtctccccagg
aacatagcccccaagccgaataaccaaatgccagtgactgtctctatagcaaacatggctgtgtcccctcctcctccct
ccagatcagcccgcctcttcaccagcatctcaacatgcagcagcaccagccgctcaccatgcagcagcccttgggaacc
agctccccatgcaggtccagtctgccttacactcacccaccatgcagcaaggatttactcttcaacccgactatcagact
attatcaatcctacatctacagctgcacaagttgtcacccaggcaatggagtatgtgcgttcggggtgcagaaatcctcc
cccacaaccggtggactggaataacgactactgcagtagtgggggcatgcagagggacaaagcactgtaccttacttgag
aatctgaacacctcttctttccactgaggaattcagggaagtgttttcaccatggattgctttgtacagtcaaggcagtt
ctccattttattagaaaatacaagttgctaagcacttaggaccatttgagcttgtgggtcacccactctggaagaaatag
tcatgcttctttattatttttttaatcctttatggacattgtttttcttcttccctgaaggaaatttggaccattcagat
tttatgttggtttttgctgtgaagtgctgcgctctagtaactgccttagcaactgtagatgtctcggataaaagtcctg
gattttccattggttttcataatgggtgtttatatgaaactactaaagacttttttaaatggcttgatgtagcagtcatag
caagtttgtaaatagcatctatgttacactctcctagagtataaaatgtgaatgtttttgtagctaaattgtaattgaaa
ctggctcattccagtttattgatttcacaataggggttaaattggcaaacattcatatttttacttcatttttaaaacaa
ctgactgatagttctatattttcaaaatatttgaaaataaaaagtattcccaagtgattttaatttaaaaacaaattggc
```

tttgtctcattgatcagacaaaaagaaactagtattaagggaagcgcaaacacatttattttgtactgcagaaaaattgc
ttttttgtatcacttttgtgtaatggttagtaaatgtcatttaagtccttttatgtataaaactgccaaatgcttacct
ggtattttattagatgcagaaacagattggaaacagctaaattacaacttttacatatggctctgtcttattgtttcttc
atactgtgtctgtatttaatctttttttatggaacctgttgcgcctatttatgaaataataaatataggtgtttgtaagt
aaatttgttagtatttgaaagaggtttctttgatgttttaacttttgctggcaaaaaaaaattcacgcttggtgtgaata
ctttattatttagtttttacagtaacatgaataaagccaaacctgcttttcatttagcagcaaattaaagtaaccagtcc
ttatttctgcatttctttggttgatgcaaacaaaaaactattatatttaagaactttatttcttcatacgacataacaga
attgccctccaagtcacacaagctccaagactaaacaaacagacaggtcctctgtcttaaaaaggttacttcttggttct
cagctggttctagtcaattctgaaccaccacccccgccccccgcaaaaaagtaaaagtcaaaccaaacttcctcaagct
gcatgcttttcacaaaatccagaaagcatttaagaattgaactaggggctggaagaagtgaaagggaagcatctaaaaat
gaaaggtgagtaaccagatagcaaaagaaaagggaaagccatccaaatttgaaagctgttgatagaaattgagattcttg
ctgtcttttgtgcctctacaagctactactcattccagaattcctgggtcttccaagaggattcttaaggtaccagagat
ttgctagggaaccaaaagtgcttgagaatctgcctgagggcttgcatagctttcacattaaaaaaagaaaaagctagcag
atttactccttttaggggatcatatcaagaaagttagtctggttggaaaccaagagaatggctgatgtctctttcttgg
aatatgtgaaataaatttagcagtttaactaaatacaaatatatgcattgtgtaatccactcagaattaaacagacaaaa
ggtatgcttgctttggaatgattttaggcattgtacaaccttgaatcacttgagcatgtaataactaataaataatgcag
atccatgtgattattaaaatgactgtagctgagagctctaattttcctgtcttgaaactgtataagaactcatgtgatta
agttcacagtttattgtttgtctgtttagtattttagaaatataccagcactactaattaactaatgtcttttatttatt
atattatgataaagtaaaaatttcacttgcattaagtctaaactgagaaggtaattactgggaggagaatgagcagcttt
gactttgacaggcggtttgtgcaggaaagcacagtgccgtgttgtttacagcttttctagagcagctgtgcgaccagggt
agagagtgttgaaattcaataccaaatacagtaaaaacaaatgtaaataaaagaaaacacatcatcaataaaactgttat
tatgcgtgaccgta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaaatgtaattcatgtcttaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttcaatgaaattatggtaacta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tataattgtaactcaatctttg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q9">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>tttgatttcaaatctctatgag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttaaatgtaattcatgtctta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q11">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaagttgtaataaacaggttg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q12">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttaattgactttattacactg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q13">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttagtatctcaaaatatctgag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaattgactttattacactgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaaatgacaaaattattactc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttagtaataagacatgtttcat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tattcaaattattaactacctt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="18">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q18">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taagtaatcaaaaagggatcca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q19">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttgtgtataactttgtctgtgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttttaaatgtaattcatgtctt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q21">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ttaacataagcatcactcttct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q22">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>ttaaagtactataagcatctag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q23">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tatctattcaaattattaacta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q24">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcttgtaacacaatagttctcg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q25">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaaacaagtaatacaacacaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q26">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taataaaacctgaaatctggga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q27">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tacattttgtaataaaacctga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tagaattacattttgatgcctt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q29">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttaagatcaaatagtctttca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q30">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tacaatttaaaaaaacttatgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="31">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q31">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taaaattgtcttttgtacagag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q32">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taagttgtaataaacaggttga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q33">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taatgtactgacaatcatctta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q34">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tttcattttcaatatcagccaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q35">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>ttttaagatcaaatagtctttc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q36">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttcttacaagggaccttggtt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q37">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tataagcaaaagaaacttgggc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q38">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttctggttgtcacaggtggaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q39">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttgttgattaacaagtttccta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q40">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tagagtgagaatttgctccttt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q41">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttcaggaatcttctcctccgag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q42">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttaatacatgagtacagctga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q43">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttctaaactaggttgagggag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="44">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q44">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttgtcagtgactatcatgtcgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q45">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tattttaatacatgagtacagc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q46">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taagcaaaagaaacttgggcta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q47">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ttttaatacatgagtacagctg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q48">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>ttaaaaaagagattacttgcag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q49">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tattcatatttatatacaggca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q50">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttttaaaaaagagattacttgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q51">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttatgtaaaagacaaacaatgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q52">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaaatgaaaagtccaggagaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q53">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttgattaacaagtttcctatgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q54">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttaattcctagactggggtcc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q55">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcaaaatcatattatataccca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q56">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tatatatagagctatagacata</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q57">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgtaatgaaaaagtaaacacga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q58">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttctaaactaggttgagggaga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q59">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tattctagaaactcaccactag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q60">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ttgaaatcctcttcatcaggcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q61">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>tgagaatactcttgaatcttga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q62">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttgaatatctcatgaatggacc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q63">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttaaaaaagagattacttgca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q64">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttcacttttgaaacgctgtgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q65">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taatcttttacttctcccactg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q66">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tatatataaaacatagctattc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q67">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tatatatataaaacatagctat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q68">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttgtggttgatgttgttggcac</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q69">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tagaataaaaataagtgcttga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="70">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q70">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taatgtttacagtgagaagtga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q71">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tagggaaagatcttgactgcca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q72">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tagagtttctaaactaggttga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q73">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ttttagaaaaggatgaaggctg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q74">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>tttagaaaaggatgaaggctgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q75">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atagaataaaaataagtgcttg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q76">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcttgaatcttgaatatctcat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q77">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttcattagtagatggtggggc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q78">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttagaaaaggatgaaggctggg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q79">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atatatatataaaacatagcta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="80">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q80">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttatattcttctgagaagatga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="81">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q81">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taaaaatcaatctcatttcctg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q82">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taataaacattttatttatgta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="83">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q83">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgattaacaagtttcctatgga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q84">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaaaaatctcaataaaatgag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q85">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tagattttaaacatccttggag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q86">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tagattttaaacatccttggag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="87">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q87">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>ttactcttgatgaagtttgttt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q88">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttgaactttctgttctgctgtg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q89">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttgtctgtgtactccttcccttt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="90">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q90">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tctttgattgcaaacatgggtt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q91">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttgatctcatctattttggctt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q92">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttaagaatcttttcaaacacta</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="93">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q93">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttctattgattcatagagtggg</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="94">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q94">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taatcttaatctttcatcctct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q95">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaacttgacttagtgtcatga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q96">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttacataaatatgatcttctca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q97">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tacataaatatgatcttctcag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q98">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taaaaatctacaaatatgttgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q99">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tttggtttacatctgcacttgg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q100">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>tataatacgacttcacatcttc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q101">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tagaaagttctttccatcgttt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q102">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttctatgtcaactaaactggca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q103">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaaacagcatctcttggtcat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q104">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcgaatttccaagtacagcggc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q105">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttagaaagttctttccatcgtt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q106">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tagatgtactgtataatacgac</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q107">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tctgtatactagaatctccctt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q108">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttttatgttaatatcatctcct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q109">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgagaatctcagttgatctggg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q110">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tctgacaagagcttcacactga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q111">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttctattatagccatgtatgag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q112">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>tgatattttctaattgtagtag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q113">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>taaagtattcacaccaagcgtg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q114">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tatgactgctacatcaagccat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q115">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaaatgacatttactaaccat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q116">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttaaattaaaatcacttgggaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q117">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttgctcttctcctaaaccgtc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q118">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttagttaattagtagtgctggt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="119">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q119">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>taggtgaggattcattcccggt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="120">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q120">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttagtcttggagcttgtgtgac</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="121">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q121">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tttaaattaaaatcacttggga</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="122">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q122">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttttaaattaaaatcacttggg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="123">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q123">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttcaattacaatttagctacaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q124">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttattatttcataaataggcg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q125">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ttacaaacttgctatgactgct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q126">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>tattatttcataaataggcgca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>613</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..613</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q127">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtaagtcgactcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaa
ctgacatacgcgtatccgtcttaagaatcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagatt
cttattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaacca
tctccatggctgtttgaatgaggcttcagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattac
ttcgacttcttaacccaacagaaggctcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgccagtgtgaagctcttgtcaga
tagtgaagccacagatgtatctgacaagagcttcacactgatgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagc
aattatcttgtttactaaaactgaataccttgctatctctttgatacattttacaaagctgaattaaaatggtataaat
taaatcacttttcatctgaccagtagtggactagtgtgacgctgctgacccctttctttcccttctacag</INSDSeq
_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="128">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>354</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..354</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q128">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtctaaaaatc
aatctcatttcctggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattgatttttttacggtaacgcggaattcgcaac
tattttatcaatttttgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaac
tgacatacgcgtatccgtcttatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttac
atattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgac</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="129">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>906</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..906</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q129">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtct
taagaatcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaat
tcgcaactattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggctgtttgaatga
ggcttcagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattacttcgacttcttaacccaacag
aaggctcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgccagtgtgaagctcttgtcagatagtgaagccacagatgtatc
tgacaagagcttcacactgatgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagcaattatcttgtttactaaaac
tgaataccttgctatctctttgatacattttacaaagctgaattaaaatggtataaattaaatcactttgacggtgact
taggagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtctaaaaatcaatctcat
ttcctggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattgatttttttacggtaacgcggaattcgcaactattttat
caatttttgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatac
gcgtatccgtcttatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacg
gtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="130">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>638</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..638</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q130">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtaagtcgactcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaa
ctgacatacgcgtatccgtcttaagaatcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagatt
cttattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgacgacggtgacttaggagtatgccggatc
aacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtctaaaaatcaatctcatttcctggtagtgaaata
tatattaaaccaggaaatgagattgatttttttacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgac
gactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttatgt
aaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgaccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgctgctgacccctttt
ctttcccttctacaga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="131">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>995</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..995</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q131">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtaagtcgactcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaa
ctgacatacgcgtatccgtcttaagaatcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagatt
cttattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaacca
tctccatggctgtttgaatgaggcttcagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattac
ttcgacttcttaacccaacagaaggctcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgccagtgtgaagctcttgtcaga
tagtgaagccacagatgtatctgacaagagcttcacactgatgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagc
```

aattatcttgtttactaaaactgaataccttgctatctctttgatacatttttacaaagctgaattaaaatggtataaat
taaatcactttgacggtgacttaggagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtat
ccgtctaaaaatcaatctcatttcctggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattgatttttttacggtaacg
cggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggttta
tgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaacgcatt
gtttgtcttttacatattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgaccggaactatcttgaa
gagtagtagtggactagtgtgacgctgctgacccctttctttcccttctacag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="132">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>374</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..374</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q132">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggaggggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttctttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctag</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="133">

<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1517</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1517</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q133">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggagggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaaga
atcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggctgtttgaatgaggctt
cagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattacttcgacttcttaacccaacagaaggc
tcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgccagtgtgaagctcttgtcagatagtgaagccacagatgtatctgaca
agagcttcacactgatgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagcaattatcttgtttactaaaactgaat
accttgctatctctttgatacattttacaaagctgaattaaaatggtataaattaaatcacttttcatctgaccagta
gtggactagtgtgacgctgctgacccctttctttcccttctacagatccaagctgtgaccggcgcctacacctgcagccc
aagcttacctaaaggacgggtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgccactccagtg
cccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatattatggggtggag
gggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaaccaagctggagtg
cagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctcccgagttgttg
ggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccatattggccaggct
ggtctccaactcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaaccactgctc
ccttccctgtccttc</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="134">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1541</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1541</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q134">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggaggggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttctttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaaga
atcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacgacggtgacttaggagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatga
actgacatacgcgtatccgtctaaaaatcaatctcatttcctggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattga
ttttttttacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggat
caacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaat
atatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcga
ccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgctgctgacccctttctttcccttctacagatccaagctgt
gaccggcgcctacacctgcagcccaagcttacctaaaggacgggtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctg
gccctggaagttgccactccagtgcccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtc
cttctataatattatggggtggaggggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcgggg
tctattgggaaccaagctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctc

ctgcctcagcctcccgagttgttgggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacg
gggtttcaccatattggccaggctggtctccaactcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgg
gattacaggcgtgaaccactgctcccttccctgtccttc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="135">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1578</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1578</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q135">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggaggggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtctaaaaa
tcaatctcatttcctggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattgatttttttacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggcgacggtgacttaggag
tatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttatgtaaaagacaaacaatgc
gtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaattt
tttgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtat
ccgtcttaagaatcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacg
cggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgaccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgctg
ctgacccctttctttcccttctacagatccaagctgtgaccggcgcctacacctgcagcccaagcttacctaaaggacgg

gtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgccactccagtgcccaccagccttgtcctaa
taaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatattatggggtggaggggggtggtatggagcaag
gggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaaccaagctggagtgcagtggcacaatcttggct
cactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctcccgagttgttgggattccaggcatgcatga
ccaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccatattggccaggctggtctccaactcctaatct
caggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaaccactgctcccttccctgtccttc</IN
SDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="136">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1732</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1732</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q136">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggaggggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttctttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaaga
atcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggcgacggtgacttaggag
tatgtgtttgaatgaggcttcagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattacttcgac
ttcttaacccaacagaaggctcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgcaggaaatgagattgatttttttagtga

agccacagatgtataaaaatcaatctcatttcctgtgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagcaattat
cttgtttactaaaactgaataccttgctatctctttgatacatttttacaaagctgaattaaaatggtataaattaaatc
actttgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtct
tatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaat
tcgcaactatttatcaatttttgcgtcgaccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgctgctgacc
cctttctttcccttctacagatccaagctgtgaccggcgcctacacctgcagcccaagcttacctaaaggacgggtggca
tccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgccactccagtgcccaccagccttgtcctaataaaat
taagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatattatggggtggaggggggtggtatggagcaaggggcaa
gttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaaccaagctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgc
aatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctcccgagttgttgggattccaggcatgcatgaccaggc
tcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccatattggccaggctggtctccaactcctaatctcaggtg
atctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaaccactgctcccttccctgtccttc
<INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="137">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1899</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1899</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q137">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggagggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc

catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaaga
atcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggctgtttgaatgaggctt
cagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattacttcgacttcttaacccaacagaaggc
tcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgccagtgtgaagctcttgtcagatagtgaagccacagatgtatctgaca
agagcttcacactgatgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagcaattatcttgtttactaaaactgaat
accttgctatctctttgatacatttttacaaagctgaattaaaatggtataaattaaatcactttgacggtgacttagga
gtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtctaaaaatcaatctcatttcct
ggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattgatttttttacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatt
ttttgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgta
tccgtcttatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaac
gcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgaccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgct
gctgacccctttctttcccttctacagatccaagctgtgaccggcgcctacacctgcagcccaagcttacctaaaggacg
ggtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgccactccagtgcccaccagccttgtccta
ataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatattatggggtggaggggggtggtatggagcaa
ggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaaccaagctggagtgcagtggcacaatcttggc
tcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctcccgagttgttgggattccaggcatgcatg
accaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccatattggccaggctggtctccaactcctaatc
tcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaaccactgctcccttccctgtccttc</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="138">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>479</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..479</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q138">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgggtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgccactccag
tgcccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatattatggggtgg
agggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaaccaagctggag
tgcagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctcccgagttgt
tgggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccatattggccagg
ctggtctccaactcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaaccactgc
tcccttccctgtccttc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="139">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>731</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..731</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q139">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaagaatc
ttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgcaact
attttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggcgacggtgacttaggagtat
gtgtttgaatgaggcttcagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattacttcgacttc
ttaacccaacagaaggctcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgcaggaaatgagattgatttttttagtgaagc
```

cacagatgtataaaaatcaatctcatttcctgtgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagcaattatctt
gtttactaaaactgaataccttgctatctctttgatacatttttacaaagctgaattaaaatggtataaattaaatcact
ttgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttat
gtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaattcg
caactattttatcaatttttgcgtcgac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="140">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>508</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..508</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q140">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgtttgaatgaggcttcagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgct
gggattacttcgacttcttaacccaacagaaggctcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgcaggaaatgagatt
gatttttttagtgaagccacagatgtataaaaatcaatctcatttcctgtgcctactgcctcggacttcaaggggctaga
attcgagcaattatcttgtttactaaaactgaataccttgctatctctttgatacatttttacaaagctgaattaaaatg
gtataaattaaatcactttgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacat
acgcgtatccgtcttatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatatta
cggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="141">
  <INSDSeq>

<INSDSeq_length>578</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..578</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q141">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtctaaaaatc
aatctcatttcctggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattgatttttttacggtaacgcggaattcgcaac
tattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggcgacggtgacttaggagta
tgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttatgtaaaagacaaacaatgcgt
agtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttt
tgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatcc
gtcttaagaatcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcg
gaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="142">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>103</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..103</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q142">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggggccactagggacaggatgttttagagctagaaatagcaagttaaaataaggctagtccg
ttatcaacttgaaaaagtggcaccgagtcggtgctttttt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="143">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q143">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ggggccactagggacaggat</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="144">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q144">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gcacctgaataccacgcctg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="145">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q145">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cgcctgcgatgtagtcgatg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q146">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caggacgggcgagatgtccc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="147">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q147">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ctgaatctttggagtacctg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="148">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q148">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>ggccacggagcgagacatct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="149">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q149">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>aagtcaacttcaatgtcgga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="150">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q150">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gcttggaggcctgatcagcg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="151">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q151">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cttatctcttcgcagcgagg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q152">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cacacattactccaacattg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="153">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q153">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttccgcaaaatagagcccca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="154">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q154">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgcacagaactatcgtacca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="155">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q155">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gcaataagactctttaaaga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="156">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q156">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caaagagattacgaatgcct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="157">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q157">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caaggcaccccaggtttcca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="158">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q158">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttacgaatgccttggaaacc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="159">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q159">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cagagacgcatctgaccctc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="160">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q160">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>catgcagttctcacacactg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="161">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q161">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>gtgtgagaactgcatggaga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="162">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q162">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tctcatttcaggaaaccact</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="163">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q163">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>agtcatacaccttaaccaag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="164">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q164">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttcaaggaaaccagttgagg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="165">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q165">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gagccttgcctggaaatctg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="166">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q166">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>aagcgtcaaaagtctgccag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="167">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q167">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cgttccaactcgaagtgcca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="168">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q168">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gagcgactgggacacggtga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="169">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q169">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gctgcgcaagaagggcccta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="170">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q170">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttgttctggccagcagcccc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="171">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q171">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cttccagagccacatcatcg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="172">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q172">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gggactcaccagagagaggt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="173">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q173">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>cggtcgaaatagaagcccta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="174">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q174">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>aaaaggatattgtgcaactg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="175">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q175">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgtgcatatttattacatcg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="176">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q176">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tttgtgaagatcttgaccaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="177">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q177">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgtcatgctgaaccgcattg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="178">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q178">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ccactctatgaggatagtca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="179">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q179">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ttgacatagaagaggcacaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="180">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q180">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gagtactacactcagcagca</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="181">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q181">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcacgcacaagaaacgtcca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="182">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q182">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>aggtctcggtgaaaccacct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="183">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q183">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>agcattatccaaagagtccg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="184">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q184">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atattaattcttaccagtgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="185">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q185">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>agctttaaatcaaggttcat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="186">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q186">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>atcccgagccctaaggtgca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="187">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q187">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>ggcagcgcggaggacagcgt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="188">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q188">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ctcaggggctactaccacc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="189">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q189">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gtcaccgacgagaccagaag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="190">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q190">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gtcgtggacttcgtactgct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="191">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q191">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taatttttaggcaagtgtcg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="192">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q192">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttagctgttagacttgaata</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="193">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q193">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cgagagccgtcaacttgcgt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="194">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q194">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cggcttcaactgcaaaggtg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="195">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q195">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tatgaaaaagcagagcgact</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="196">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q196">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tctggcgggcgagctcacgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="197">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q197">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ctcacgctggttaccgccta</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="198">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q198">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>aaagattacgaacttccctg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="199">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q199">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>gttaaaaacagacatgccta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="200">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q200">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>atgcctaaggaggttgtacc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="201">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q201">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ctccaggtatcccatcgaaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="202">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q202">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caccaaatacgatagatcag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="203">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q203">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tggcggcgtgaatggcaaga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="204">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q204">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taggatggtagcacacaacc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="205">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q205">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cagcagcagagccccgacgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="206">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q206">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cggcgtgcgaacggaatgtg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="207">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q207">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tatagacgctgcccgacgtc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="208">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q208">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tccaaagaagggtactgtgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="209">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q209">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>acagtacccttctttggaat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="210">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q210">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gcgacgggcgcatctacgtg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="211">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q211">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cccgacctccataagtcctg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="212">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q212">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ggggtcctcgaagcgcacga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="213">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q213">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>tgctctgtttagaagatgac</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="214">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q214">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atattcttttctagttaaag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="215">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q215">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cctgtaaagaaacaaaagac</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="216">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q216">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tggagaaagacgtaacttcg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="217">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q217">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tctgccctgaggtatgcgat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="218">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q218">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>attccgcttggtgaaaacga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="219">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q219">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caggcacaatagaaacaacg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="220">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q220">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ccatttgtaatgctgacttg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="221">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q221">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ctgggtcacttgtgccgtgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="222">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q222">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gtcagggttctggatatctg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="223">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q223">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tggatttagagtctctcagc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="224">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q224">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ctgcggctgtggtccagctg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="225">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q225">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>acaaaactgtgctagacatg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="226">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q226">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>ttcttccccagcccaggtaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="227">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q227">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cgtcatgagcagattaaacc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="228">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q228">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gagagcgcctgcgacccgag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="229">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q229">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ccagcgggtgaagtacacca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="230">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q230">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ggagcgcttttcgccgccag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="231">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q231">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgaggcctggaccttatgca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="232">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q232">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cctggtggagtgaaccatga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="233">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q233">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caagcacttaggttcccctg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="234">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q234">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ggtctccctacaattcagcg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="235">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q235">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cacagcgcgtgactgcaatg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="236">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q236">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tctggggcaccaattctagg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="237">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q237">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gagccatgcttggcttacga</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="238">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q238">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>gtacaagtacttatctcatg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="239">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q239">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>gagataacaacataacaaca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="240">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q240">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>catattccatagtctttggg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="241">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q241">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ctgccccttagcaacttagg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="242">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q242">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgtttaaaaatatgttgaca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="243">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q243">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ccaggaatggaaactcacgc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="244">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q244">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gaggccgctgaattaacccg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="245">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q245">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atacacgcacacttgcagaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="246">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q246">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gagcagacagaaacccaggg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="247">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q247">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgagtctccaaacagaacag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="248">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q248">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>taatatcactgacttcacgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="249">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q249">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tacacacaatgtaagcagca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="250">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q250">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gggagctcaattcgaaacca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="251">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q251">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ttggacaggtgagacagtcg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="252">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q252">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>aagctcactcagatagtgtg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="253">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q253">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caggagaaccaccttacacg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="254">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q254">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ggacagaccctgattcacaa</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="255">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q255">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>acatggcagtctatgaacag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="256">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q256">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cctatagagagtactacttg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="257">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q257">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ccaaccgggtcttcattacg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="258">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q258">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcaagcgtagagttccgagt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="259">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q259">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcatgcaattatggacccag</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="260">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q260">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cgggaaagtgactggccatg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="261">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q261">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tgagattgaaatcaaatcgg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="262">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q262">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tatgcaatattcatcacgcg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="263">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q263">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>aatgtgttaaatcaaatgca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="264">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>1547</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1547</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q264">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggaggggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaaga
atcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggctgtttgaatgaggctt
cagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattacttcgacttcttaacccaacagaaggc
tcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgcsagtgtgaagctcttgtcagatagtgaagccacagatgtatctgaca
agagcttcacactgatgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagcaattatcttgtttactaaaactgaat
accttgctatctctttgatacattttacaaagctgaattaaaatggtataaattaaatcacttttcatctgaccagta
gtggactagtgtgacgctgctgacccctttctttcccttctacagatccaagctgtgaccggcgcctacacctgcagccc
aagcttaccnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnntaaaggacgggtggcatccctgtgacccctccccagtgcct
ctcctggccctggaagttgccactccagtgcccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgacta
ggtgtccttctataatattatggggtggaggggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcct
gcggggtctattgggaaccaagctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcg
attctcctgcctcagcctcccgagttgttgggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggta
gaaacggggtttcaccatattggccaggctggtctccaactcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaat
tgctgggattacaggcgtgaaccactgctcccttccctgtccttc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="265">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>1762</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1762</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q265">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggaggggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttctttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaaga
atcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggcgacggtgacttaggag
tatgtgtttgaatgaggcttcagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattacttcgac
ttcttaacccaacagaaggctcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgcaggaaatgagattgatttttttagtga
agccacagatgtataaaaatcaatctcatttcctgtgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagcaattat
cttgtttactaaaactgaataccttgctatctctttgatacattttacaaagctgaattaaaatggtataaattaaatc
actttgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtct
tatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaat
tcgcaactattttatcaatttttgcgtcgaccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgctgctgacc
cctttctttcccttctacagatccaagctgtgaccggcgcctacacctgcagcccaagcttaccnnnnnnnnnnnnnnn
nnnnnnnnnnnnnntaaaggacgggtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgccactc
cagtgcccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatattatgggg
tggaggggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaaccaagctg
gagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctcccgagt
tgttgggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccatattggcc
```

aggctggtctccaactcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaaccac
tgctcccttccctgtccttc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="266">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1608</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1608</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q266">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggaggggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtctaaaaa
tcaatctcatttcctggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattgatttttttacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggcgacggtgacttaggag
tatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttatgtaaaagacaaacaatgc
gtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaattt
tttgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtat
ccgtcttaagaatcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacg
cggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgaccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgctg
ctgacccctttctttcccttctacagatccaagctgtgaccggcgcctacacctgcagcccaagcttaccnnnnnnnnnn
nnnnnnnnnnnnnnnnnnnntaaaggacgggtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttg

ccactccagtgcccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatatt
atggggtggaggggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaacc
aagctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctc
ccgagttgttgggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccata
ttggccaggctggtctccaactcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtg
aaccactgctcccttccctgtccttc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="267">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1571</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1571</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q267">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggagggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaaga
atcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacgacggtgacttaggagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatga
actgacatacgcgtatccgtctaaaaatcaatctcatttcctggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattga
ttttttttacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggat
caacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaat

atatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcga
ccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgctgctgacccctttctttcccttctacagatccaagctgt
gaccggcgcctacacctgcagcccaagcttaccnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnnntaaaggacgggtggcat
ccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgccactccagtgcccaccagccttgtcctaataaaatt
aagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatattatggggtggaggggggtggtatggagcaaggggcaag
ttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaaccaagctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgca
atctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctcccgagttgttgggattccaggcatgcatgaccaggct
cagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccatattggccaggctggtctccaactcctaatctcaggtga
tctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaaccactgctcccttccctgtccttc
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="268">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1929</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1929</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q268">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggaggggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaaga
atcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgca

actattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggctgtttgaatgaggctt
cagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattacttcgacttcttaacccaacagaaggc
tcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgccagtgtgaagctcttgtcagatagtgaagccacagatgtatctgaca
agagcttcacactgatgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagcaattatcttgtttactaaaactgaat
accttgctatctctttgatacatttttacaaagctgaattaaaatggtataaattaaatcactttgacggtgacttagga
gtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtctaaaaatcaatctcatttcct
ggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattgatttttttacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatt
ttttgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgta
tccgtcttatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaac
gcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgaccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgct
gctgacccctttctttcccttctacagatccaagctgtgaccggcgcctacacctgcagcccaagcttaccnnnnnnnnn
nnnnnnnnnnnnnnnnnnnnntaaaggacgggtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagtt
gccactccagtgcccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatat
tatggggtggaggggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaac
caagctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcct
cccgagttgttgggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccat
attggccaggctggtctccaactcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgt
gaaccactgctcccttccctgtccttc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="269">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1031</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1031</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q500">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggaggggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttctttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaaga
atcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggctgtttgaatgaggctt
cagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattacttcgacttcttaacccaacagaaggc
tcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgccagtgtgaagctcttgtcagatagtgaagccacagatgtatctgaca
agagcttcacactgatgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagcaattatcttgtttactaaaactgaat
accttgctatctctttgatacattttacaaagctgaattaaaatggtataaattaaatcacttttcatctgaccagta
gtggactagtgtgacgctgctgacccctttctttcccttctacagatccaagctgtgaccggcgcctacacctgcagccc
aagcttacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="270">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>486</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..486</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q501">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>taaaggacgggtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgcc
actccagtgcccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatattat
ggggtggaggggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaaccaa
gctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctccc
gagttgttgggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccatatt
ggccaggctggtctccaactcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaa
ccactgctcccttccctgtccttc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="271">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1055</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1055</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q502">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggagggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttctttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaaga
atcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacgacggtgacttaggagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatga
actgacatacgcgtatccgtctaaaaatcaatctcatttcctggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattga
ttttttttacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggat

caacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaat
atatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcga
ccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgctgctgacccctttctttcccttctacagatccaagctgt
gaccggcgcctacacctgcagcccaagcttacc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="272">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>486</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..486</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q503">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taaaggacgggtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgcc
actccagtgcccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatattat
ggggtggaggggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaaccaa
gctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctccc
gagttgttgggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccatatt
ggccaggctggtctccaactcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaa
ccactgctcccttccctgtccttc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="273">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1092</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1092</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q504">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggagggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtctaaaaa
tcaatctcatttcctggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattgatttttttacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggcgacggtgacttaggag
tatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttatgtaaaagacaaacaatgc
gtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaattt
tttgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtat
ccgtcttaagaatcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacg
cggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgaccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgctg
ctgacccctttctttcccttctacagatccaagctgtgaccggcgcctacacctgcagcccaagcttacc</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="274">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>486</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..486</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q505">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taaaggacgggtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgcc
actccagtgcccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatattat
ggggtggaggggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaaccaa
gctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctccc
gagttgttgggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccatatt
ggccaggctggtctccaactcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaa
ccactgctcccttccctgtccttc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="275">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1246</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1246</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q506">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggagggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttcttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaaga
atcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggcgacggtgacttaggag
tatgtgtttgaatgaggcttcagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattacttcgac
ttcttaacccaacagaaggctcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgcaggaaatgagattgatttttttagtga
agccacagatgtataaaaatcaatctcatttcctgtgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagcaattat
cttgtttactaaaactgaataccttgctatctctttgatacattttacaaagctgaattaaaatggtataaattaaatc
actttgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtct
tatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaacgcggaat
tcgcaactattttatcaatttttgcgtcgaccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgctgctgacc
cctttctttcccttctacagatccaagctgtgaccggcgcctacacctgcagcccaagcttacc</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="276">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>486</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..486</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q507">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taaaggacgggtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgcc
actccagtgcccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatattat
ggggtggaggggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaaccaa
gctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctccc
gagttgttgggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccatatt
ggccaggctggtctccaactcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaa
ccactgctcccttccctgtccttc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="277">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1413</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1413</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q508">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>ggatctgcgatcgctccggtgcccgtcagtgggcagagcgcacatcgcccacagtccccgag
aagttgggggggaggggtcggcaattgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta
ctggctccgccttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccgtgaacgttctttttcgcaacg
ggtttgccgccagaacacagctgaagcttcgaggggctcgcatctctccttcacgcgcccgccgccctacctgaggccgc
catccacgccggttgagtcgcgttctgccgcctcccgcctgtggtgcctcctgaactgcgtccgccgtctaggtaagtcg
actcgttggatccccactacccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtcttaaga
atcttttcaaacactagtagtgaaatatatattaaactagtgtttgaaaagattcttattacggtaacgcggaattcgca
actattttatcaatttttgcgtcgacacttcaaggggcttgcggccgcaaccatctccatggctgtttgaatgaggctt
cagtactttacagaatcgttgcctgcacatcttggaaacacttgctgggattacttcgacttcttaacccaacagaaggc
tcgagaaggtatattgctgttgacagtgagcgccagtgtgaagctcttgtcagatagtgaagccacagatgtatctgaca
agagcttcacactgatgcctactgcctcggacttcaaggggctagaattcgagcaattatcttgtttactaaaactgaat
accttgctatctctttgatacatttttacaaagctgaattaaaatggtataaattaaatcactttgacggtgacttagga
gtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgtatccgtctaaaaatcaatctcatttcct
ggtagtgaaatatatattaaaccaggaaatgagattgatttttttacggtaacgcggaattcgcaactattttatcaatt
ttttgcgtcgacgactgtgacagcagagtatgccggatcaacgccctaggtttatgtttggatgaactgacatacgcgta
tccgtcttatgtaaaagacaaacaatgcgtagtgaaatatatattaaacgcattgtttgtcttttacatattacggtaac
gcggaattcgcaactattttatcaatttttgcgtcgaccggaactatcttgaagagtagtagtggactagtgtgacgct
gctgacccctttctttcccttctacagatccaagctgtgaccggcgcctacacctgcagcccaagcttacc</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="278">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>486</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..486</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other RNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q509">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taaaggacgggtggcatccctgtgacccctccccagtgcctctcctggccctggaagttgcc
actccagtgcccaccagccttgtcctaataaaattaagttgcatcattttgtctgactaggtgtccttctataatattat
ggggtggaggggggtggtatggagcaaggggcaagttgggaagacaacctgtagggcctgcggggtctattgggaaccaa
gctggagtgcagtggcacaatcttggctcactgcaatctccgcctcctgggttcaagcgattctcctgcctcagcctccc
gagttgttgggattccaggcatgcatgaccaggctcagctaatttttgtttttttggtagaaacggggtttcaccatatt
ggccaggctggtctccaactcctaatctcaggtgatctacccaccttggcctcccaaattgctgggattacaggcgtgaa
ccactgctcccttccctgtccttc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一或多種重組核酸，其包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與編碼人類 TGF-β 受體 2 (TGFBR2)之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列。

【請求項 2】　一或多種重組核酸，其包含長度為至少 15 個核苷酸之核酸序列，該核酸序列與編碼人類 TGF-β 受體 1 (TGFBR1)之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【請求項 3】　一或多種重組核酸，其包含：

a.　長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列，該第一核酸序列與編碼人類 TGF-β 受體 2 (TGFBR2)之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列，及

b.　長度為至少 15 個核苷酸之第二核酸序列，該第二核酸序列與編碼人類 TGF-β 受體 2 (TGFBR2)之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之該序列。

【請求項 4】　一或多種重組核酸，其包含：

a. 長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列，該第一核酸序列與編碼人類 TGF-β 受體 2 (TGFBR2)之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列，及

b. 長度為至少 15 個核苷酸之第二核酸序列，該第二核酸序列與編碼人類 TGF-β 受體 1 (TGFBR1)之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【請求項 5】　如請求項 1 至 4 中任一項之一或多種重組核酸，其中該核酸序列之長度係至少 16 個、17 個、18 個、19 個、20 個、21 個或 22 個核苷酸。

【請求項 6】　如請求項 1 至 5 中任一項之一或多種重組核酸，其中該核酸係短

髮夾 RNA (shRNA)、小干擾 RNA (siRNA)、雙股 RNA (dsRNA)或反義寡核苷酸。

【請求項 7】　如請求項 6 之一或多種重組核酸，其中該核酸係 shRNA。

【請求項 8】　如請求項 1 或 3 至 7 中任一項之一或多種重組核酸，其中該核酸或該第一核酸包含選自由 SEQ ID NO: 6-84 中所述之序列組成之群之序列。

【請求項 9】　如請求項 3 至 8 中任一項之一或多種重組核酸，其中該第一核酸及該第二核酸各自包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列。

【請求項 10】 如請求項 8 或 9 之一或多種重組核酸，其中該核酸或該第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之該序列。

【請求項 11】 如請求項 8、9 或 10 之一或多種重組核酸，其中該核酸或該第一核酸包含 SEQ ID NO: 51 或 53 中所述之該序列。

【請求項 12】 如請求項 8 至 11 中任一項之一或多種重組核酸，其中該核酸、該第一核酸或該第二核酸包含 SEQ ID NO: 81 及 51 或 53 中所述之該序列。

【請求項 13】 如請求項 8 至 11 中任一項之一或多種重組核酸，其中該核酸包含 SEQ ID NO: 128、129、130、139、140 或 141 中所述之序列。

【請求項 14】 如請求項 1 或 3 至 13 中任一項之一或多種重組核酸，其中與不包含該各別核酸之對照細胞相比，該核酸、該第一核酸或該第二核酸使細胞中 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 15】 如請求項 2 或 4 至 8 中任一項之一或多種重組核酸，其中該核酸或該第二核酸包含選自由 SEQ ID NO: 6-35 中所述之該等序列組成之群之序列。

【請求項 16】 如請求項 15 之一或多種重組核酸，其中該核酸或該第二核酸包

含 SEQ ID NO: 16 或 28 中所述之該序列。

【請求項 17】 如請求項 2、4 至 8、15 或 16 中任一項之一或多種重組核酸，其中與不包含該各別核酸之對照細胞相比，該核酸或該第二核酸使細胞中 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 18】 如請求項 4 至 14 或 16 至 17 中任一項之一或多種重組核酸，其中該第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之該序列，且該第二核酸包含 SEQ ID NO: 16 或 28 中所述之該序列。

【請求項 19】 如請求項 3、5 至 8 或 15 至 18 中任一項之一或多種重組核酸，其中與不包含該各別核酸之對照細胞相比，該第一核酸及該第二核酸使細胞中 TGFBR1 及 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 20】 如請求項 4 至 7 中任一項之一或多種重組核酸，其中該第一核酸包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之該等序列組成之群之序列，且該第二核酸包含選自由 SEQ ID NO: 6-84 中所述之該等序列組成之群之序列。

【請求項 21】 如請求項 20 之一或多種重組核酸，其中該第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之該序列，且該第二核酸包含 SEQ ID NO: 28、16、51、或 53 中所述之該序列。

【請求項 22】 如請求項 1 至 21 中任一項之一或多種重組核酸，其中各自與不包含該各別核酸之對照細胞相比，該核酸、該第一核酸及/或該第二核酸使細胞中 TFGBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%，且該第二核酸使細胞中 TGFBR1 及/或 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、

90%、95%或 99%。

【請求項 23】 如請求項 1 至 22 中任一項之一或多種重組核酸，其進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第三核酸序列，其中該至少第三核酸序列包含與編碼人類 Fas 細胞表面死亡受體(FAS)之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補之核酸序列，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之序列。

【請求項 24】 如請求項 23 之一或多種重組核酸，其中該第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 85-99 中所述之序列組成之群之序列。

【請求項 25】 如請求項 23 或 24 之一或多種重組核酸，其中該核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之該序列。

【請求項 26】 如請求項 23 至 25 中任一項之一或多種重組核酸，其中該核酸包含 SEQ ID NO: 130、139、129、或 141 中所述之該序列。

【請求項 27】 如請求項 1 至 22 中任一項之一或多種重組核酸，其進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第三核酸序列，其中該第三核酸序列包含以下中之一或多者：(1)與編碼人類 Fas 細胞表面死亡受體(FAS)之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補之核酸序列，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之該序列，(2)與編碼人類 2 型蛋白酪胺酸磷酸酶非受體(PTPN2)之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補之核酸序列，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之序列；或(3)與編碼人類胸腺細胞選擇相關之高遷移率族盒(TOX)之 mRNA 之核苷酸 1294 至 2141 互補之核酸序列，該人類 TOX 包含 SEQ ID NO: 5 中所述之序列。

【請求項 28】 如請求項 27 之一或多種重組核酸，其中該第三核酸包含與編碼人類 FAS 之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補之核酸序列，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之該序列。

【請求項 29】 如請求項 27 或 28 之一或多種重組核酸，其中該第三核酸包含選

自由 SEQ ID NO: 85-99 中所述之該等序列組成之群之序列。

【請求項 30】 如請求項 27 至 29 中任一項之一或多種重組核酸，其中該核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之該序列。

【請求項 31】 如請求項 27 之一或多種重組核酸，其中該第三核酸包含與編碼人類 2 型蛋白酪胺酸磷酸酶非受體(PTPN2)之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補之核酸序列，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之該序列。

【請求項 32】 如請求項 27 或 31 之一或多種重組核酸，其中該第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 100-112 中所述之序列組成之群之序列。

【請求項 33】 如請求項 27、31 或 32 中任一項之一或多種重組核酸，其中該核酸包含 SEQ ID NO: 110 中所述之該序列。

【請求項 34】 如請求項 27 至 33 中任一項之一或多種重組核酸，其中該核酸包含 SEQ ID NO: 129 中所述之序列。

【請求項 35】 如請求項 27 之一或多種重組核酸，其中該第三核酸包含與編碼人類胸腺細胞選擇相關之高遷移率族盒(TOX)之 mRNA 之核苷酸 1294 至 2141 互補之核酸序列，該人類 TOX 包含 SEQ ID NO: 5 中所述之該序列。

【請求項 36】 如請求項 27 或 35 之一或多種重組核酸，其中該第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 113-126 中所述之序列組成之群之序列。

【請求項 37】 如請求項 1 至 27 中任一項之一或多種重組核酸，其進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第三及第四核酸序列，其中該第三核酸序列包含與編碼人類 Fas 細胞表面死亡受體(FAS)之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補之核酸序列，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之該序列，且該第四核酸序列包含與編碼人類 2 型蛋白酪胺酸磷酸酶非受體(PTPN2)之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補之核酸序列，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之該序列。

【請求項 38】 如請求項 27 或 28 之一或多種重組核酸，其中該第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 85-99 中所述之該等序列組成之群之序列。

【請求項 39】 如請求項 27 至 29 中任一項之一或多種重組核酸，其中該核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之該序列。

【請求項 40】 如請求項 27 或 31 之一或多種重組核酸，其中該第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 100-112 中所述之該等序列組成之群之序列。

【請求項 41】 如請求項 27、31 或 32 中任一項之一或多種重組核酸，其中該核酸包含 SEQ ID NO: 110 中所述之該序列。

【請求項 42】 如請求項 27 至 41 中任一項之一或多種重組核酸，其中與不包含該核酸之對照細胞相比，該第三核酸使細胞中 FAS 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%，及/或使細胞中 PTPN2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 43】 如請求項 1 至 42 中任一項之一或多種重組核酸，其中該一或多種核酸中之每一者係在複數種不同核酸分子上編碼。

【請求項 44】 如請求項 1 至 42 中任一項之一或多種重組核酸，其中該一或多種核酸中之每一者係在相同核酸分子上編碼。

【請求項 45】 如請求項 1 至 44 中任一項之一或多種重組核酸，其中將該一或多種重組核酸納入一或多個表現盒或表現載體中。

【請求項 46】 如請求項 45 之一或多種重組核酸，其中該表現盒或該表現載體進一步包含該一或多種重組核酸上游之組成型啟動子。

【請求項 47】 如請求項 45 或 46 之一或多種重組核酸，其中該表現盒包含 SEQ ID NO: 133-137 中之任一者中所述之序列。

【請求項 48】 一種表現載體，其包含如請求項 1 至 47 中任一項之重組核酸。

【請求項 49】 一種免疫細胞，其包含長度為至少 15 個核苷酸之一或多種重組核酸，該一或多種重組核酸與編碼人類 TGFBR1 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【請求項 50】 一種免疫細胞，其包含長度為至少 15 個核苷酸之一或多種重組核酸，該一或多種重組核酸與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列。

【請求項 51】 一種免疫細胞，其包含含有以下之一或多種重組核酸：長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列，其與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列；及長度為至少 15 個核苷酸之第二核酸序列，其中該第二核酸序列

a. 與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之該序列；或

b. 與編碼人類 TGFBR1 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【請求項 52】 如請求項 51 之免疫細胞，其中該第二核酸序列與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之該序列。

【請求項 53】 如請求項 51 之免疫細胞，其中該第二核酸序列與編碼人類 TGFBR1 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之該序列。

【請求項 54】 一種免疫細胞，其包含含有以下之一或多種重組核酸：長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列，其與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列；及長度為至少 15 個核苷酸

之第二核酸序列，其與編碼人類 TGFBR1 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR1 包含 SEQ ID NO: 1 中所述之序列。

【請求項 55】 一種免疫細胞，其包含含有以下之一或多種重組核酸：長度為至少 15 個核苷酸之第一核酸序列及第二核酸序列，其與編碼人類 TGFBR2 之 mRNA 互補，該人類 TGFBR2 包含 SEQ ID NO: 2 中所述之序列。

【請求項 56】 如請求項 49 至 55 中任一項之免疫細胞，其中該細胞進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第三核酸序列，其中該第三核酸序列與編碼人類 FAS 之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之序列。

【請求項 57】 如請求項 49 至 55 中任一項之免疫細胞，其中該細胞進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第三核酸序列，其中該第三核酸序列(1)與編碼人類 FAS 之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之該序列；(2)與編碼人類 PTPN2 之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之序列；或(3)與編碼人類胸腺細胞選擇相關之高遷移率族盒(TOX)之 mRNA 之核苷酸 1294 至 2141 互補，該人類 TOX 包含 SEQ ID NO: 5 中所述之序列。

【請求項 58】 如請求項 49 至 57 中任一項之免疫細胞，其中該細胞進一步包含長度為至少 15 個核苷酸之至少第四核酸序列，其中該第四核酸序列(1)與編碼人類 FAS 之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之該序列；(2)與編碼人類 PTPN2 之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之該序列；或(3)與編碼人類胸腺細胞選擇相關之高遷移率族盒(TOX)之 mRNA 之核苷酸 1294 至 2141 互補，該人類 TOX 包含 SEQ ID NO: 5 中所述之該序列。

【請求項 59】 如請求項 49 至 58 中任一項之免疫細胞，其中該第一核酸、該第

二核酸、該第三核酸及該第四核酸係 shRNA、siRNA、dsRNA 或反義寡核苷酸。

【請求項 60】 如請求項 59 之免疫細胞，其中該第一核酸、該第二核酸、該第三核酸及該第四核酸係 shRNA。

【請求項 61】 如請求項 51 至 60 中任一項之免疫細胞，其中該第一核酸包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之序列組成之群之序列。

【請求項 62】 如請求項 61 之免疫細胞，其中該第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之該序列。

【請求項 63】 如請求項 51 至 62 中任一項之免疫細胞，其中該第二核酸包含選自由 SEQ ID NO: 6-35 中所述之序列組成之群之序列。

【請求項 64】 如請求項 63 之免疫細胞，其中該第二核酸包含 SEQ ID NO: 16 或 28 中所述之該序列。

【請求項 65】 如請求項 51 至 64 中任一項之免疫細胞，其中該第一核酸包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之該等序列組成之群之序列；且該第二核酸序列包含選自由 SEQ ID NO: 6-35 中所述之該等序列組成之群之序列。

【請求項 66】 如請求項 51 至 65 中任一項之免疫細胞，其中該第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之該序列；且該第二核酸包含 SEQ ID NO: 16 或 28 中所述之該序列。

【請求項 67】 如請求項 51 至 62 中任一項之免疫細胞，其中該第二核酸包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之該等序列組成之群之序列。

【請求項 68】 如請求項 67 之免疫細胞，其中該第二核酸包含 SEQ ID NO: 51 或 53 中所述之該序列。

【請求項 69】 如請求項 51 至 62 或 67 至 68 中任一項之免疫細胞，其中該第一核酸及該第二核酸包含選自由 SEQ ID NO: 36-84 中所述之該等序列組成之

群之序列。

【請求項 70】 如請求項 51 至 62 或 67 至 69 中任一項之免疫細胞，其中該第一核酸包含 SEQ ID NO: 81 中所述之該序列；且該第二核酸包含 SEQ ID NO: 51 或 53 中所述之該序列。

【請求項 71】 如請求項 51 至 62 或 67 至 70 中任一項之免疫細胞，其中該一或多種重組核酸包含 SEQ ID NO: 128、129、130、139、140 或 141 中所述之序列。

【請求項 72】 如請求項 51 至 71 中任一項之免疫細胞，其中與不包含該第一核酸之對照細胞相比，該第一核酸使細胞中 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 73】 如請求項 72 之免疫細胞，其中與不包含該第一核酸之對照細胞相比，細胞中 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 74】 如請求項 51 至 66 中任一項之免疫細胞，其中與不包含該第二核酸之對照細胞相比，該第二核酸使細胞中 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 75】 如請求項 74 之免疫細胞，其中與不包含該第二核酸之對照細胞相比，細胞中 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 76】 如請求項 51 至 75 中任一項之免疫細胞，其中各自與不包含該各別核酸之對照細胞相比，該第一核酸使細胞中 TFGBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、

75%、80%、85%、90%、95%或 99%，且該第二核酸使細胞中 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 77】 如請求項 56 至 76 中任一項之免疫細胞，其中該第三核酸序列與編碼人類 FAS 之 mRNA 之核苷酸 1126 至 1364 互補，該人類 FAS 包含 SEQ ID NO: 3 中所述之該序列。

【請求項 78】 如請求項 77 之免疫細胞，其中該第三核酸包含選自由 SEQ ID NO: 85-99 中所述之序列組成之群之序列。

【請求項 79】 如請求項 78 之免疫細胞，其中該第三核酸包含 SEQ ID NO: 92 中所述之該序列。

【請求項 80】 如請求項 56 至 79 中任一項之免疫細胞，其中該一或多種重組核酸包含 SEQ ID NO: 129、130、139 或 141 中所述之該序列。

【請求項 81】 如請求項 56 至 80 中任一項之免疫細胞，其中與不包含該第三核酸之對照細胞相比，該第三核酸使該免疫細胞中 FAS 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 82】 如請求項 58 至 78 中任一項之免疫細胞，其中該第四核酸序列與編碼人類 PTPN2 之 mRNA 之核苷酸 518 至 559 互補，該人類 PTPN2 包含 SEQ ID NO: 4 中所述之該序列。

【請求項 83】 如請求項 77 之免疫細胞，其中該第四核酸包含選自由 SEQ ID NO: 100-112 中所述之序列組成之群之序列。

【請求項 84】 如請求項 83 之免疫細胞，其中該第四核酸包含 SEQ ID NO: 110 中所述之該序列。

【請求項 85】 如請求項 58 至 84 中任一項之免疫細胞，其中該一或多種重組核

酸包含 SEQ ID NO: 129 中所述之該序列。

【請求項 86】 如請求項 57 至 85 中任一項之免疫細胞，其中與不包含該第一核酸之對照細胞相比，該第四核酸使該免疫細胞中 PTPN2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 87】 如請求項 58 至 78 中任一項之免疫細胞，其中該第四核酸序列與編碼人類胸腺細胞選擇相關之高遷移率族盒(TOX)之 mRNA 之核苷酸 1294 至 2141 互補，該人類 TOX 包含 SEQ ID NO: 5 中所述之該序列。

【請求項 88】 如請求項 87 之免疫細胞，其中該第四核酸包含選自由 SEQ ID NO: 113-126 中所述之序列組成之群之序列。

【請求項 89】 如請求項 49 至 88 中任一項之免疫細胞，其中 TGFBR1、TGFBR2、FAS 及/或 PTPN2 及/或 TOX 之表現係藉由核酸分析或蛋白質分析確定。

【請求項 90】 如請求項 89 之免疫細胞，其中該核酸分析包含以下中之至少一者：聚合酶鏈反應(PCR)、定量 PCR (qPCR)、RT-qPCR、微陣列、基因陣列或 RNAseq。

【請求項 91】 如請求項 89 之免疫細胞，其中該蛋白質分析包含以下中之至少一者：免疫印漬術、螢光活化細胞分選、流式細胞術、磁活化細胞分選或基於親和力之細胞分離。

【請求項 92】 如請求項 49 至 91 中任一項之免疫細胞，其中該免疫細胞係原代人類免疫細胞。

【請求項 93】 如請求項 49 至 92 中任一項之免疫細胞，其中該原代免疫細胞係自然殺手(NK)細胞、自然殺手 T (NKT)細胞、T 細胞、γδ T 細胞、CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、原代 T 細胞、T 細胞祖細胞或誘導性富潛能幹細胞(iPSC)。

【請求項 94】 如請求項 49 至 93 中任一項之免疫細胞，其中該原代免疫細胞係

原代 T 細胞。

【請求項 95】 如請求項 49 至 94 中任一項之免疫細胞，其中該原代免疫細胞係原代人類 T 細胞。

【請求項 96】 如請求項 49 至 95 中任一項之免疫細胞，其中該免疫細胞係自體免疫細胞。

【請求項 97】 如請求項 49 至 95 中任一項之免疫細胞，其中該免疫細胞係同種異體免疫細胞。

【請求項 98】 一種細胞群體，其包含複數個如請求項 49 至 97 中任一項之免疫細胞。

【請求項 99】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 49 至 97 中任一項之免疫細胞或如請求項 98 之細胞群體及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項 100】一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 47 中任一項之一或多種重組核酸或如請求項 48 之載體及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項 101】一種治療個體疾病之方法，其包括向該個體投與如請求項 51 至 98 中任一項之免疫細胞或如請求項 99 或 100 之醫藥組合物。

【請求項 102】如請求項 101 之方法，其中該疾病係癌症。

【請求項 103】如請求項 102 之方法，其中該癌症係實體癌症或液體癌症。

【請求項 104】如請求項 102 或 103 之方法，其中該癌症係卵巢癌、輸卵管癌、原發性腹膜癌、子宮癌、間皮瘤、子宮頸癌、胰臟癌、腎癌、肺癌、前列腺癌、膀胱癌、乳癌、腦癌、白血病或淋巴瘤。

【請求項 105】如請求項 101 至 104 中任一項之方法，其中投與該(等)細胞會增強免疫反應。

【請求項 106】如請求項 105 之方法，其中該增強的免疫反應係適應性免疫反應。

【請求項 107】如請求項 105 之方法，其中該增強的免疫反應係先天性免疫反應。

【請求項 108】一種增強個體之免疫反應之方法，其包括向該個體投與如請求項 51 至 98 中任一項之免疫細胞或如請求項 99 或 100 之醫藥組合物。

【請求項 109】如請求項 108 之方法，其中該增強的免疫反應係適應性免疫反應。

【請求項 110】如請求項 109 之方法，其中該增強的免疫反應係先天性免疫反應。

【請求項 111】如請求項 101 至 112 中任一項之方法，其中與不包含該各別核酸之對照細胞相比，該免疫細胞中 TGFBR2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 112】如請求項 101 至 110 中任一項之方法，其中與不包含該各別核酸之對照細胞相比，該免疫細胞中 TGFBR1 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 113】如請求項 101 至 112 中任一項之方法，其中與不包含該各別核酸之對照細胞相比，該免疫細胞中 FAS 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 114】如請求項 101 至 112 中任一項之方法，其中與不包含該各別核酸之對照細胞相比，該免疫細胞中 PTPN2 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

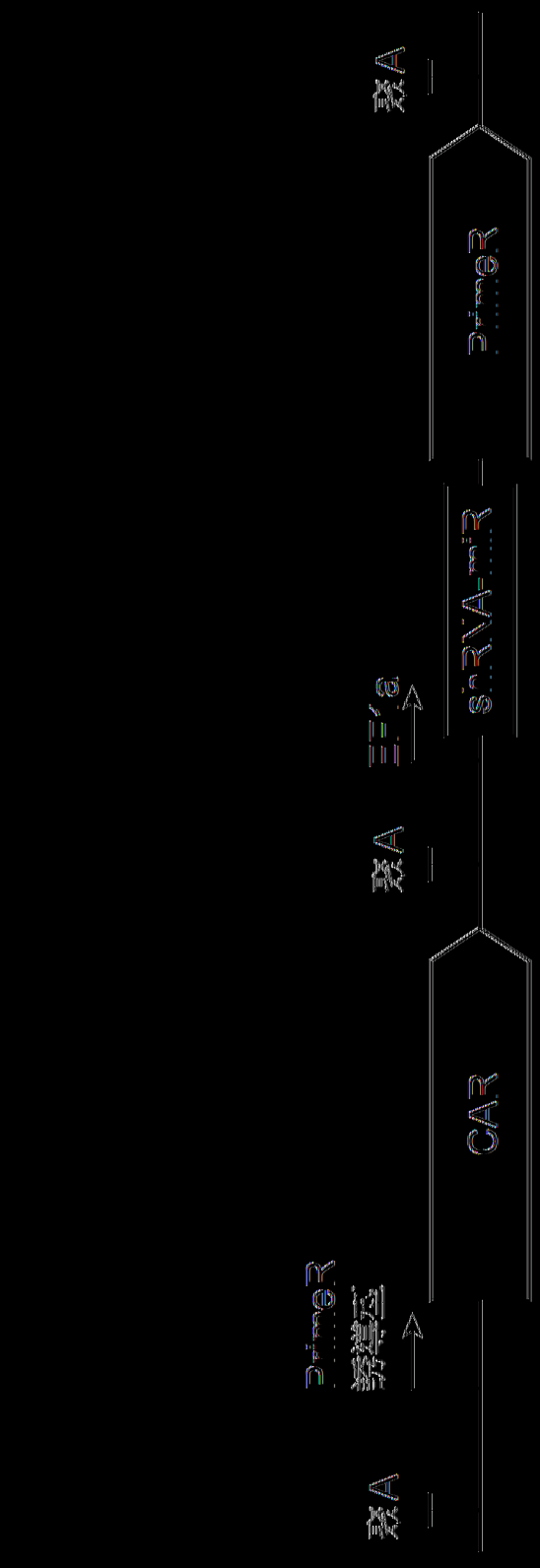
【請求項 115】如請求項 101 至 112 中任一項之方法，其中與不包含該各別核酸之對照細胞相比，該免疫細胞中 TOX 之表現減少至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、75%、80%、85%、90%、95%或 99%。

【請求項 116】如請求項 112 至 115 中任一項之方法，其中該免疫細胞中 TGFBR1、TGFBR2、FAS、PTPN2 及/或 TOX 之表現係藉由核酸分析或蛋白質分析確定。

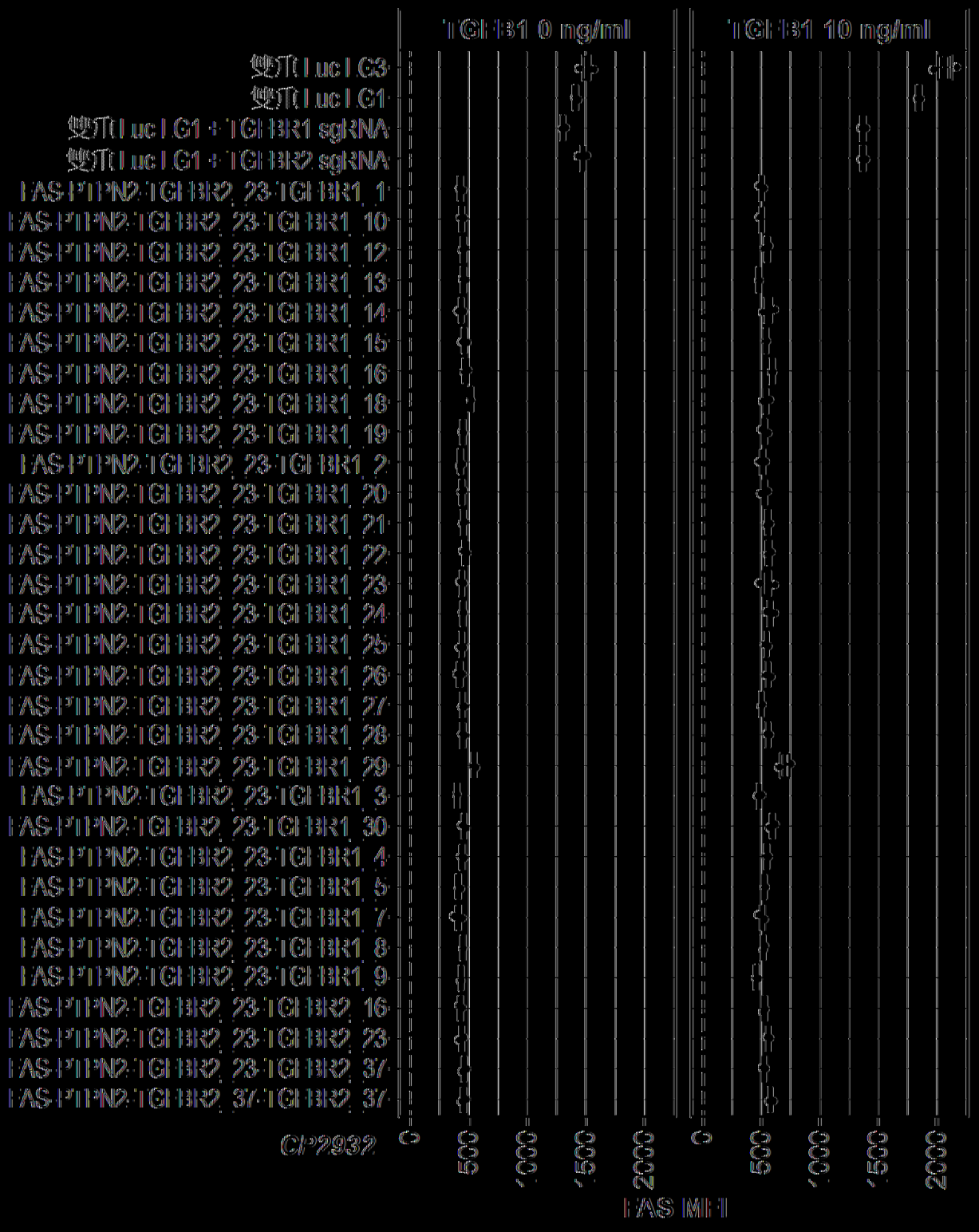
【請求項 117】如請求項 116 之方法，其中該核酸分析包含以下中之至少一者：聚合酶鏈反應(PCR)、定量 PCR (qPCR)、RT-qPCR、微陣列、基因陣列或 RNAseq。

【請求項 118】如請求項 116 之方法，其中該蛋白質分析包含以下中之至少一者：免疫印漬術、螢光活化細胞分選、流式細胞術、磁活化細胞分選或基於親和力之細胞分離。

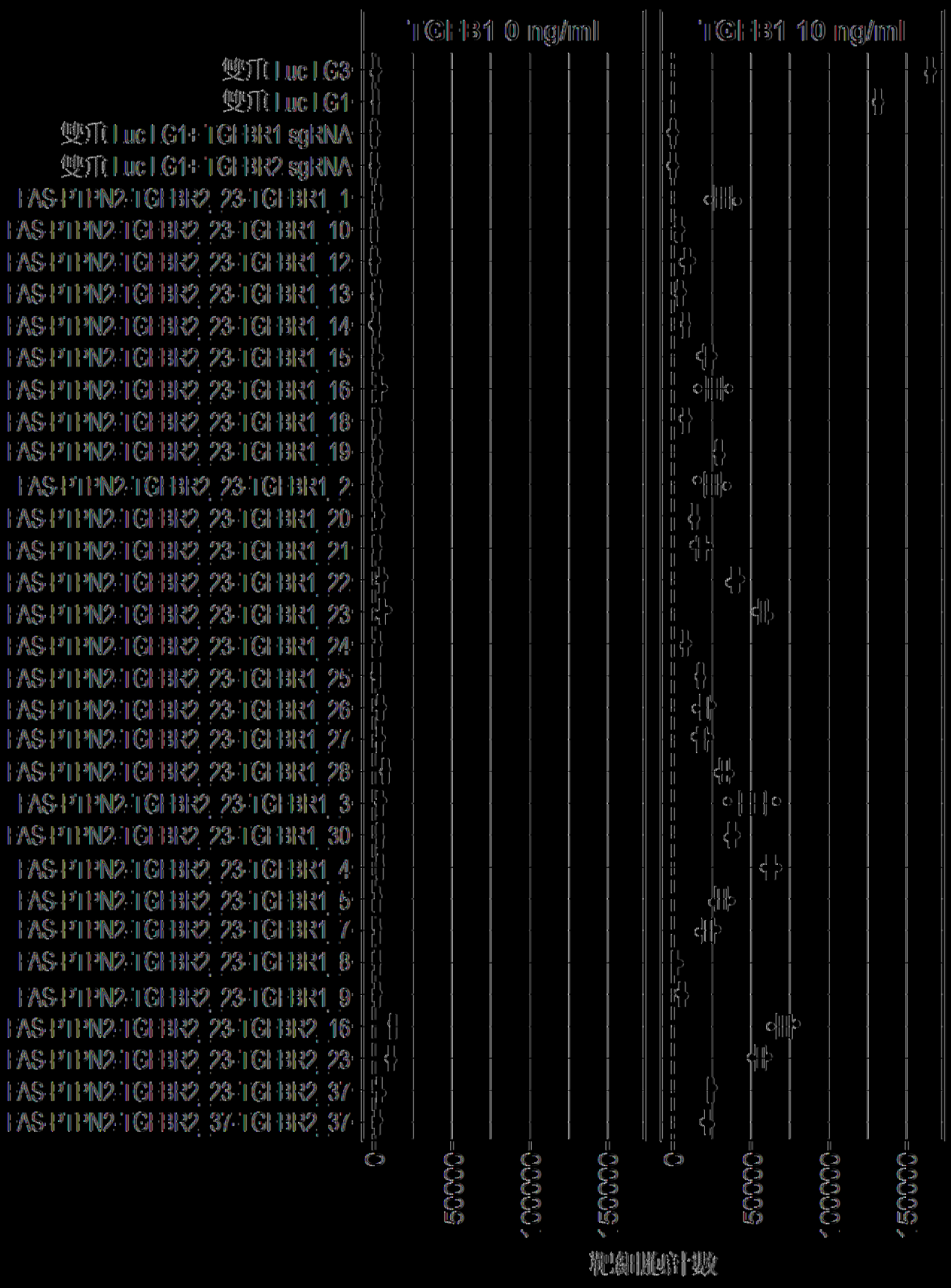
【發明圖式】


server
CAR
server
server
CAR
server
server
server

EAS PP N2 sRVA TCER2 sRVA
EAS PP N2 TCER2 sRVA
EAS PP N2 TCER2 23 TCER2 VE
EAS PP N2 TCER2 23 TCER2 23
EAS PP N2 TCER2 23 TCER2 23
EAS PP N2 TCER2 23 TCER2 23


TGFB1 0 ng/ml
TGFB1 10 ng/ml
雙T(Luc.G3
雙T(Luc.G1
雙T(Luc.G1+TGFBR1 sgRNA
雙T(Luc.G1+TGFBR2 sgRNA
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_1
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_10
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_12
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_13
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_14
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_15
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_16
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_18
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_19
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_2
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_20
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_21
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_22
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_23
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_24
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_25
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_26
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_27
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_28
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_29
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_3
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_30
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_4
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_5
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_7
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_8
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR1_9
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR2_16
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR2_23
PAS-PT-PN2-TGFBR2_23-TGFBR2_37
PAS-PT-PN2-TGFBR2_37-TGFBR2_37
C/2932
0
0.5
0.25
0.12
0
0.5
0.25
0.12
PAS METI

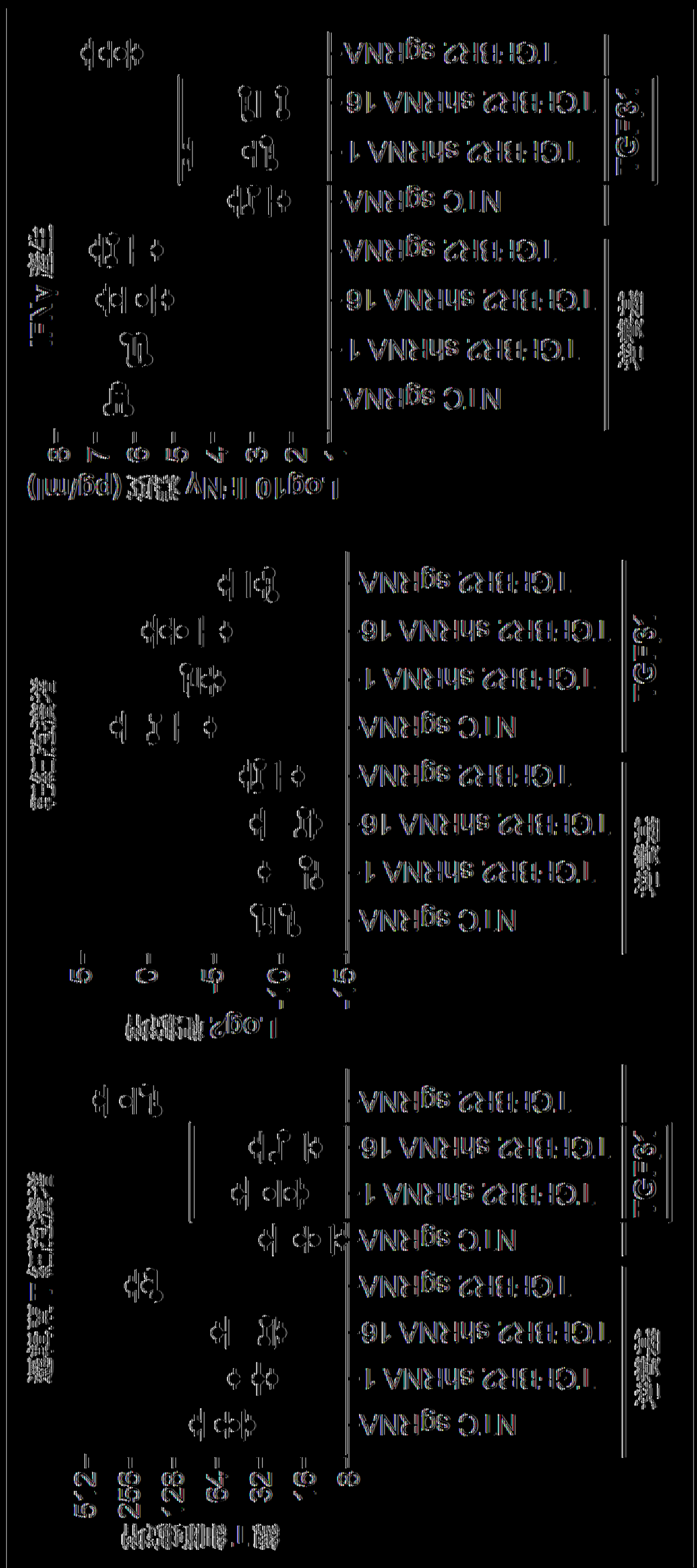
(圖 1C)


TGFB1 0 ng/ml
TGFB1 10 ng/ml
雙Tet-uc-G3
雙Tet-uc-G1
雙Tet-uc-G1+TGFBR1 sgRNA
雙Tet-uc-G1+TGFBR2 sgRNA
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-1
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-10
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-12
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-13
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-14
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-15
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-16
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-18
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-19
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-2
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-20
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-21
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-22
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-23
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-24
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-25
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-26
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-27
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-28
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-3
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-30
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-4
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-5
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-7
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-8
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR1-9
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR2-16
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR2-23
A549-PTPN2-TGFBR2-23-TGFBR2-37
A549-PTPN2-TGFBR2-37-TGFBR2-37
0
50,000
100,000
150,000
0
50,000
100,000
150,000
細胞數計數

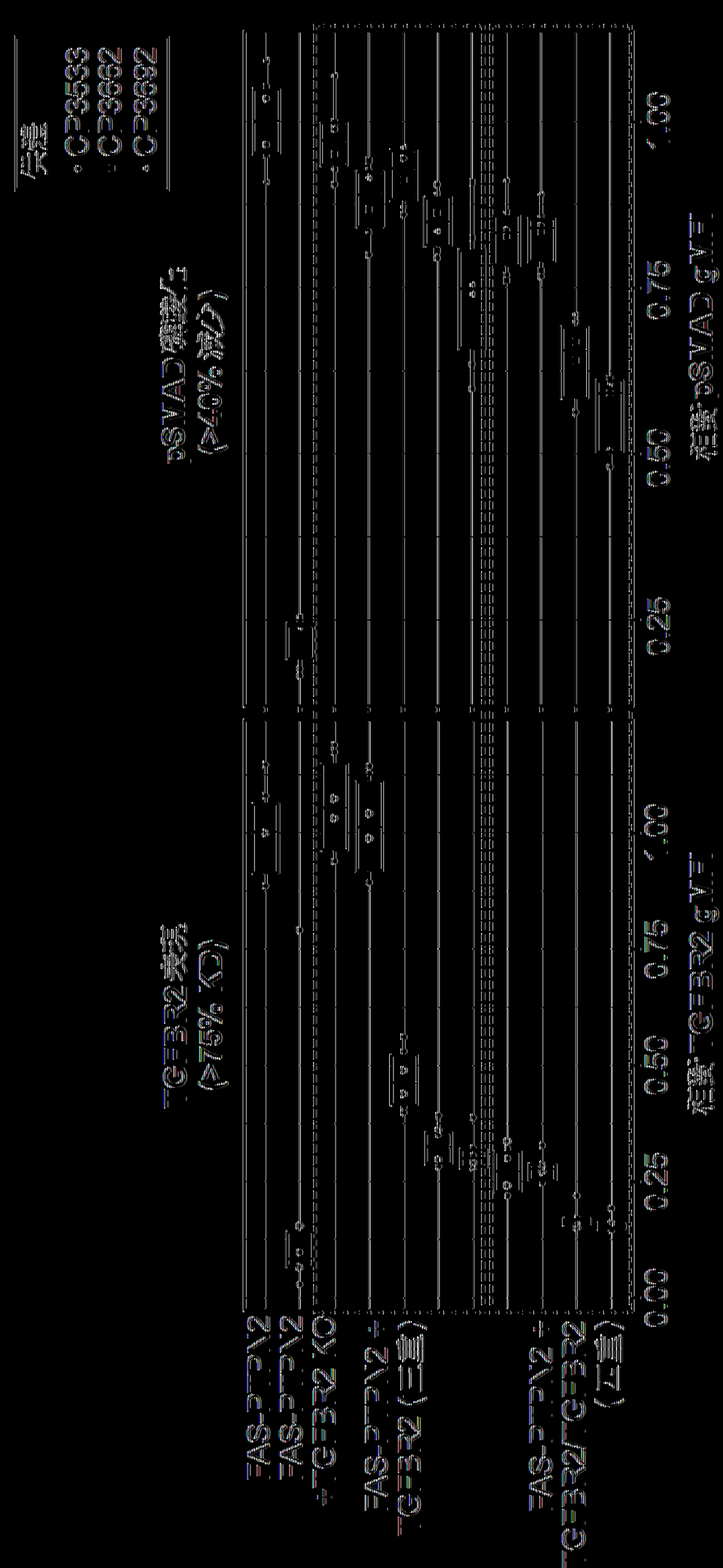
[(圖 1D)]

圖例
2022/01
2022/02
2022/03
2022/04
2022/05
2022/06
2022/07
2022/08
相關性熱圖
100%
75%
50%
25%
0%
類別
1.01:類別 1
1.02:類別 2
1.03:類別 3
1.04:類別 4
1.05:類別 5
1.06:類別 6
1.07:類別 7
1.08:類別 8
1.09:類別 9
1.10:類別 10
1.11:類別 11
1.12:類別 12
1.13:類別 13
1.14:類別 14
1.15:類別 15
1.16:類別 16
1.17:類別 17
1.18:類別 18
1.19:類別 19
1.20:類別 20
1.21:類別 21
1.22:類別 22
1.23:類別 23
1.24:類別 24
1.25:類別 25
1.26:類別 26
1.27:類別 27
1.28:類別 28
1.29:類別 29
1.30:類別 30
1.31:類別 31
1.32:類別 32
1.33:類別 33
1.34:類別 34
1.35:類別 35
1.36:類別 36
1.37:類別 37
1.38:類別 38
1.39:類別 39
1.40:類別 40
1.41:類別 41
1.42:類別 42
1.43:類別 43
1.44:類別 44
1.45:類別 45
1.46:類別 46
1.47:類別 47
1.48:類別 48

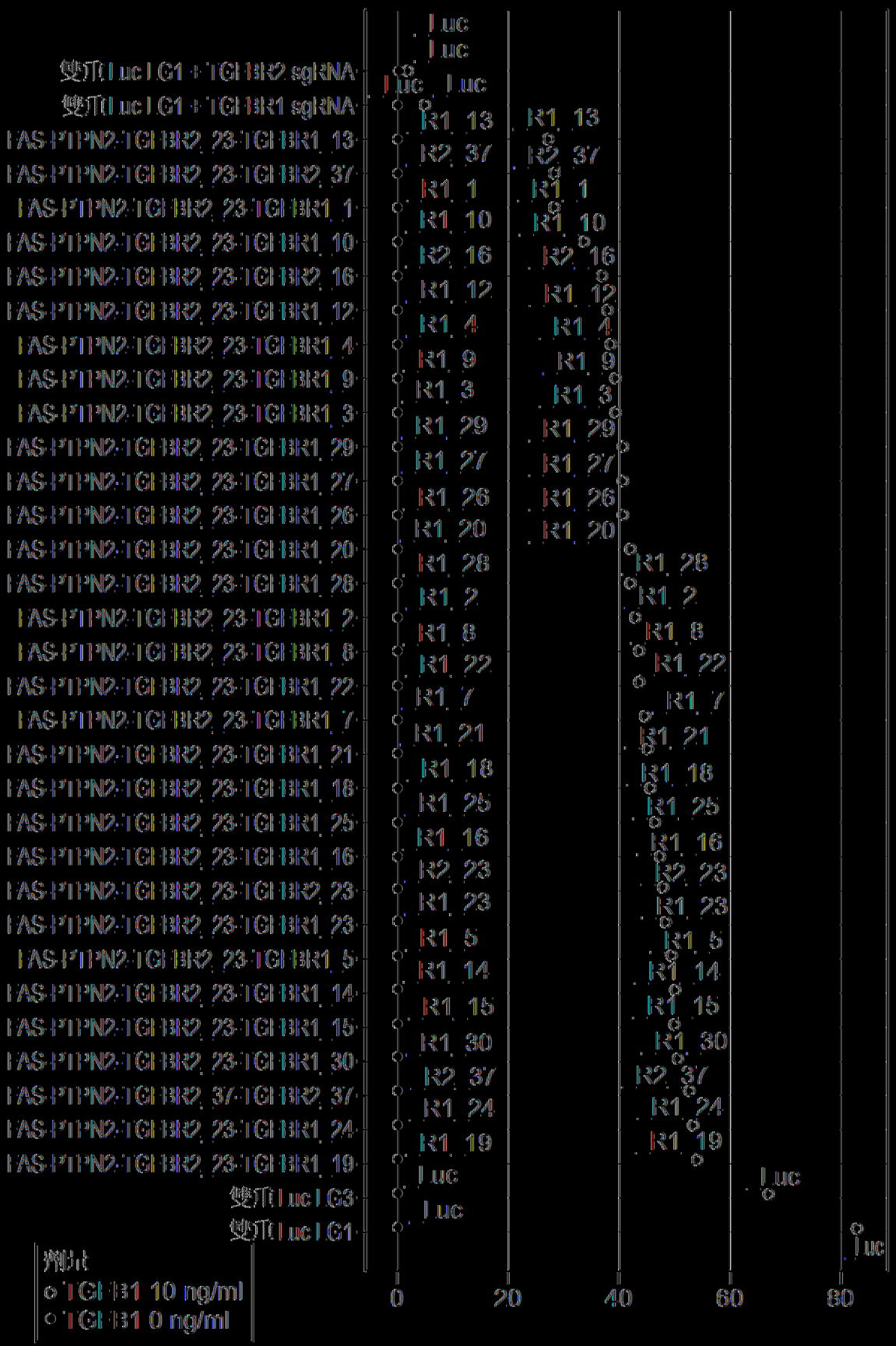
圖 1E


NTC sgRNA
TGFBR2 shRNA 1
TGFBR2 shRNA 16
TGFBR2 sgRNA
TGFβ
Log10 IFNγ 濃度 (pg/ml)

【圖 1F】


TGFBR2表現
(>75% KD)
pSMAD減少
(>40%減少)
CP3533
CP3662
CP3692
FAS-PTPN2
FAS-PTPN2 + TGFBR2 KO
FAS-PTPN2 + TGFBR2（三重）
FAS-PTPN2 + TGFBR2/TGFBR2（五重）
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00
標準化 TGFBR2 gMFI
標準化 pSMAD gMFI

【圖 1G】


Luc
Luc
雙T(Luc)G1 + TGFBR2 sgRNA
Luc
Luc
雙T(Luc)G1 + TGFBR1 sgRNA
R1 13
R1 13
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 13
R2 37
R2 37
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR2 37
R1 1
R1 1
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 1
R1 10
R1 10
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 10
R2 16
R2 16
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR2 16
R1 12
R1 12
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 12
R1 4
R1 4
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 4
R1 9
R1 9
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 9
R1 3
R1 3
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 3
R1 29
R1 29
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 29
R1 27
R1 27
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 27
R1 26
R1 26
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 26
R1 20
R1 20
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 20
R1 28
R1 28
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 28
R1 2
R1 2
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 2
R1 8
R1 8
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 8
R1 22
R1 22
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 22
R1 7
R1 7
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 7
R1 21
R1 21
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 21
R1 18
R1 18
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 18
R1 25
R1 25
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 25
R1 16
R1 16
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 16
R2 23
R2 23
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR2 23
R1 23
R1 23
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 23
R1 5
R1 5
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 5
R1 14
R1 14
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 14
R1 15
R1 15
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 15
R1 30
R1 30
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 30
R2 37
R2 37
FAS-PTPN2-TGFBR2 37-TGFBR2 37
R1 24
R1 24
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 24
R1 19
R1 19
FAS-PTPN2-TGFBR2 23-TGFBR1 19
Luc
Luc
雙T(Luc)G3
Luc
Luc
雙T(Luc)G1
Luc
Luc
刺激
TGFB1 10 ng/ml
TGFB1 0 ng/ml
0
20
40
60
80

[圖 2A]

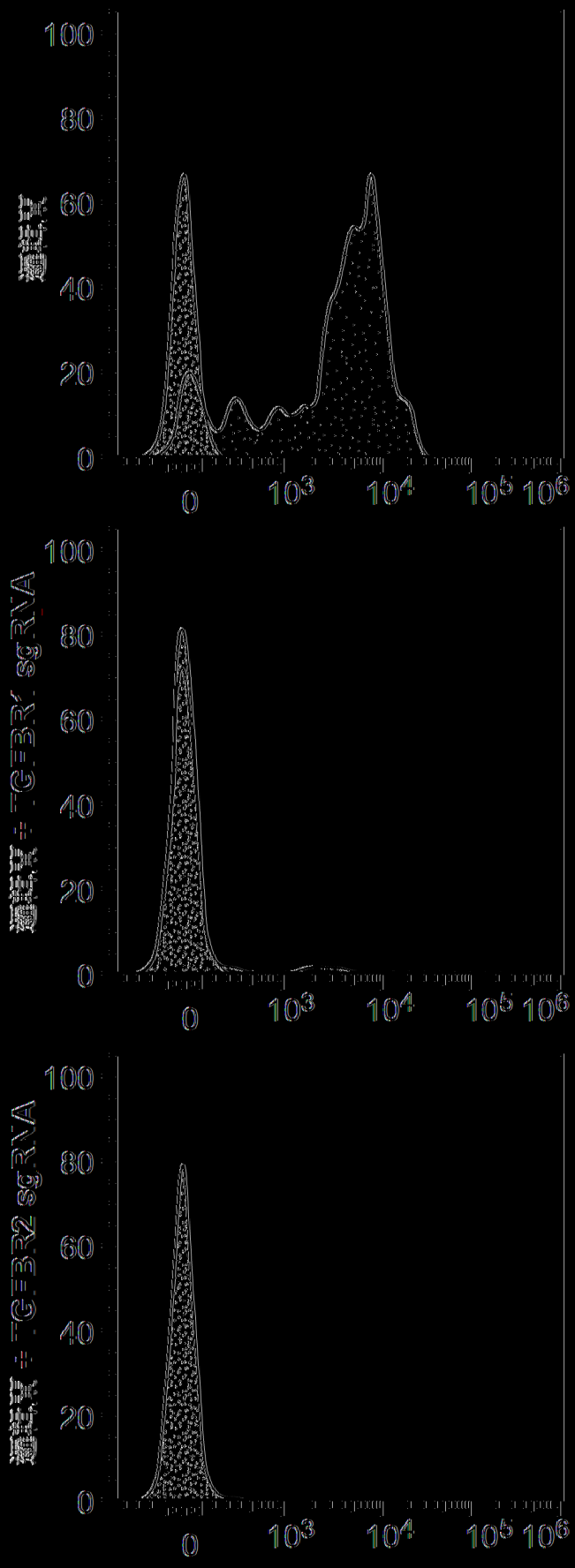
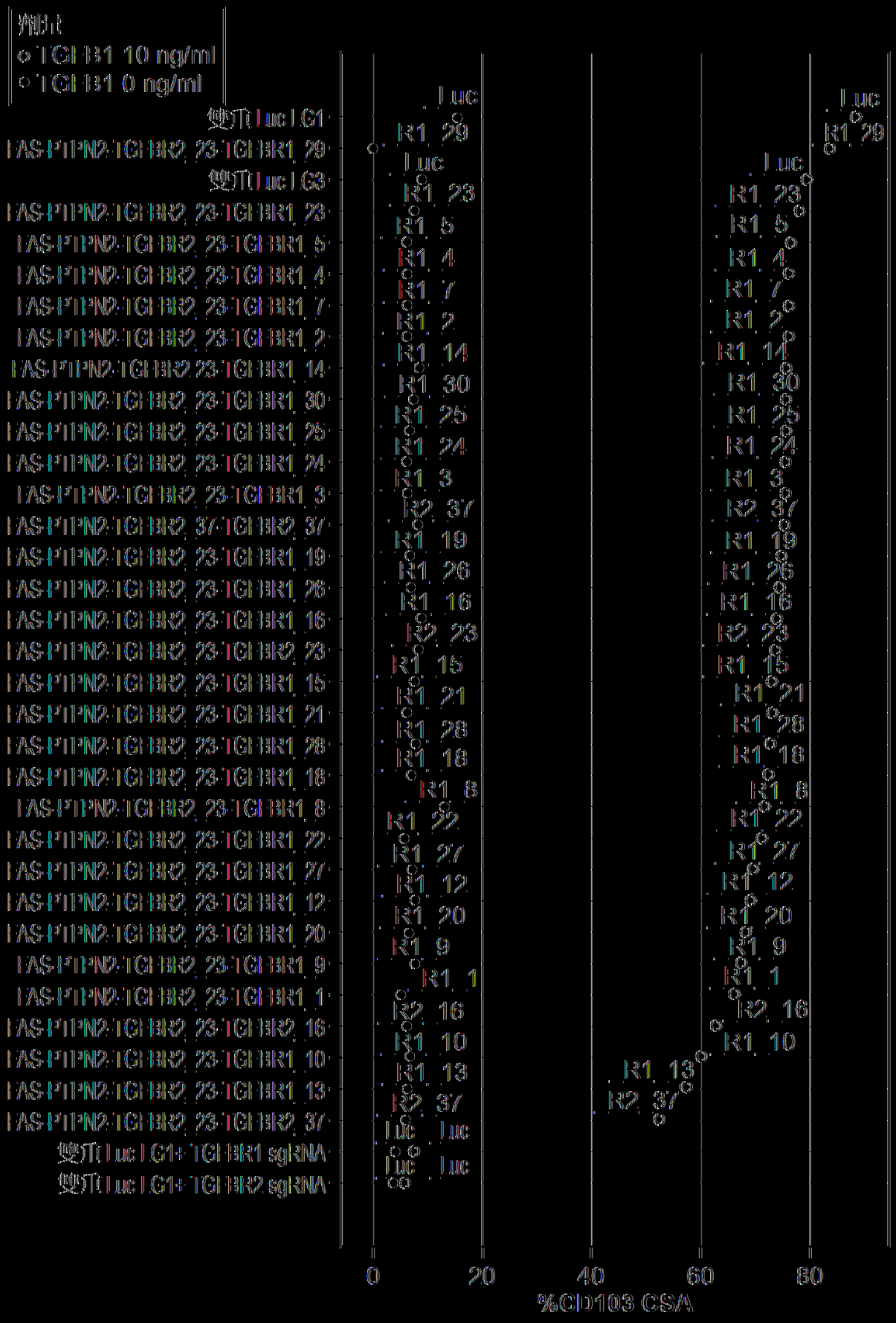

100
80
60
40
20
0
0
10^3
10^4
10^5
10^6
細胞數目
細胞數目 - TCER1 sgRNA
細胞數目 - TCER2 sgRNA

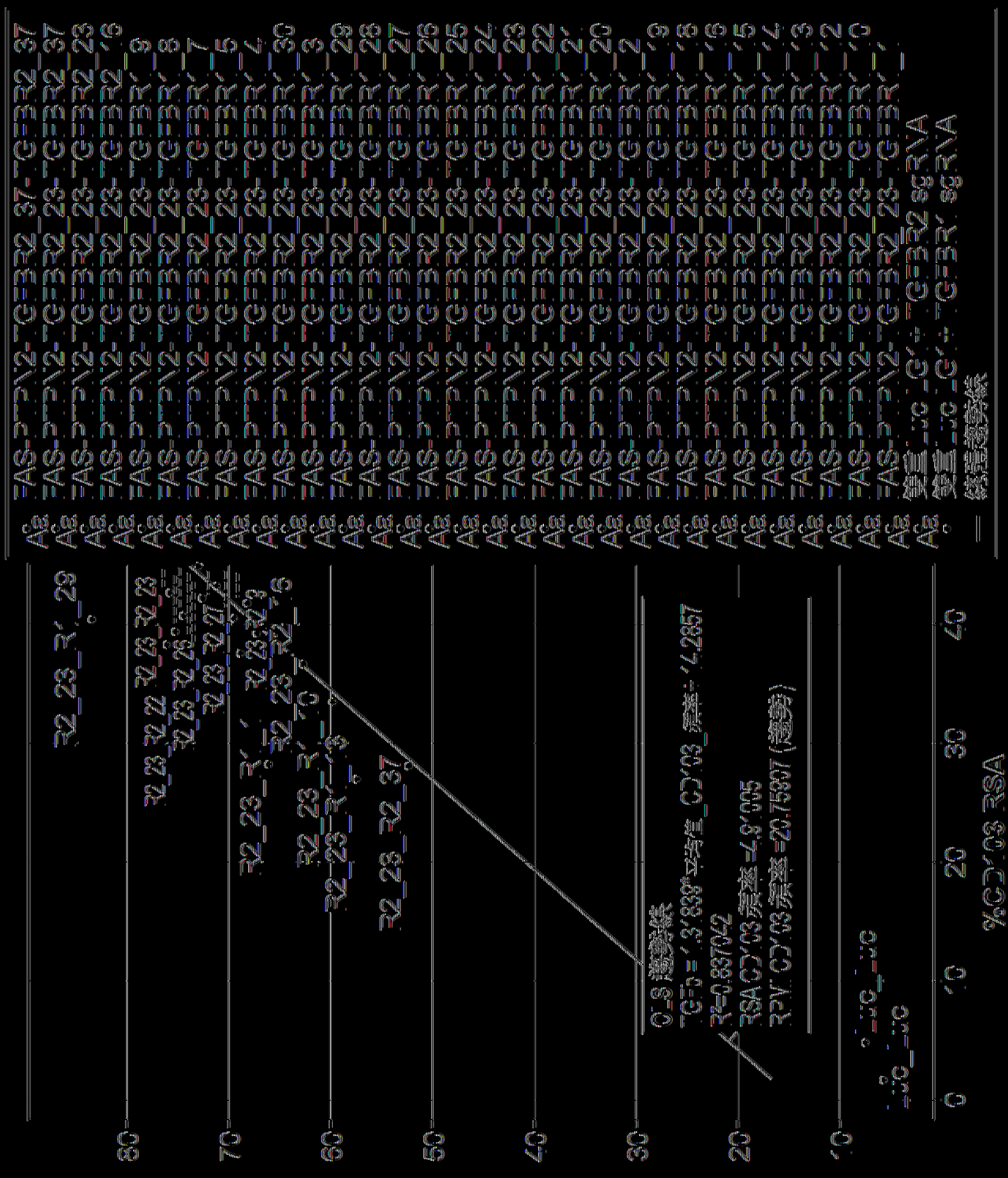
圖 2A (續)


判讀
IGHB1 10 ng/ml
IGHB1 0 ng/ml
雙打Luc gG1
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_29
雙打Luc gG3
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_23
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_5
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_4
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_7
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_2
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_14
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_30
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_25
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_24
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_3
AS-PTPN2-IGHBR2_37-IGHBR2_37
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_19
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_26
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_16
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR2_23
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_15
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_21
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_28
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_18
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_8
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_22
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_27
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_12
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_20
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_9
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_1
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR2_16
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_10
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR1_13
AS-PTPN2-IGHBR2_23-IGHBR2_37
Luc Luc
雙打Luc gG1+IGHBR1 sgRNA
Luc Luc
雙打Luc gG1+IGHBR2 sgRNA
R1_29
R1_23
R1_5
R1_4
R1_7
R1_2
R1_14
R1_30
R1_25
R1_24
R1_3
R2_37
R1_19
R1_26
R1_16
R2_23
R1_15
R1_21
R1_28
R1_18
R1_8
R1_22
R1_27
R1_12
R1_20
R1_9
R1_1
R2_16
R1_10
R1_13
R2_37
0
20
40
60
80
%CD103 CSA

[(圖 2B)]


圖 3
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_1
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_2
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_3
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_4
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_5
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_6
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_7
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_8
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_9
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_10
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_11
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_12
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_13
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_14
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_15
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_16
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_17
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_18
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_19
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_20
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_21
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_22
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_23
AS-2V2-GE3R2_23-GE3'_24
00:00
06:00
12:00
18:00
24:00
30:00
36:00
00:00
06:00
12:00
18:00
24:00
30:00
36:00

(圖 3)


%CV03 RSA
0
10
20
30
40
60
70
80
90
100
CV03 測試樣本
TC50 = 3,830 立方公分/公斤 (無側限)
R² = 0.8370
RSA CV03 原樣 = 9.005
R2V CV03 原樣 = 20.7507 (建議)

|(圖 4)|

60
50
40
30
20
10
0
10
5
0
第一次測試
第二次測試
AS-3-1-2
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-1
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-2
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-3
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-4
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-5
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-6
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-7
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-8
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-9
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-10
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-11
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-12
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-13
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-24
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-4
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-5
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-6
AS-3-1-2-TE-3-2-23-TE-3-37

[圖 5A]

發明人:C3
發明人:C3
AS 2V2
AS 2V2 s3VA + TC3R2 s3VA
AS 2V2 TC3R2 23 TC3R2
AS 2V2 TC3R2 23 TC3R2
AS 2V2 TC3R2 23 TC3R2
AS 2V2 TC3R2 23 TC3R2
AS 2V2 TC3R2 23 TC3R2
AS 2V2 TC3R2 23 TC3R2
AS 2V2 TC3R2 23 TC3R2
AS 2V2 TC3R2 23 TC3R2
0
5

[圖 5B]

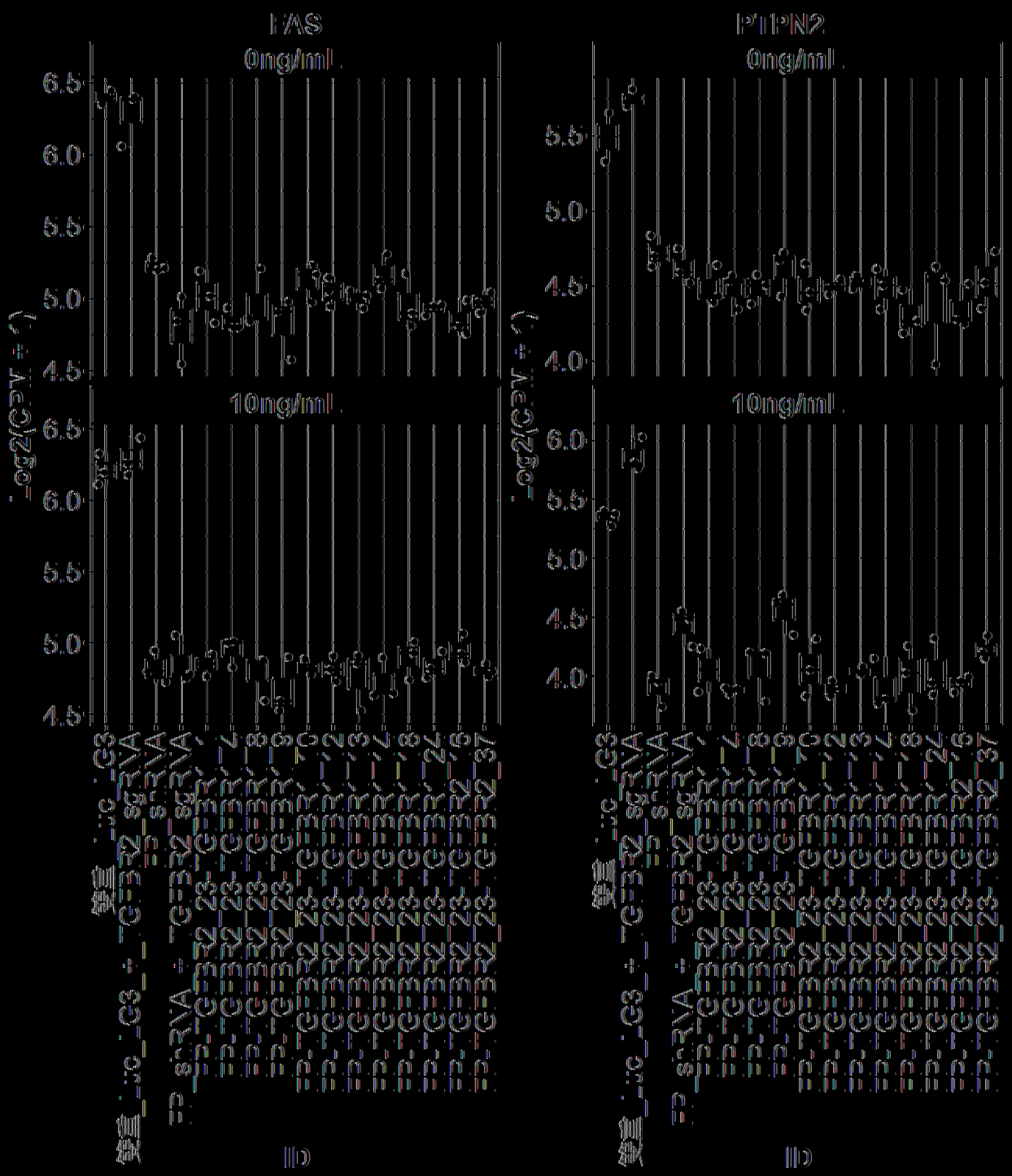


圖 6

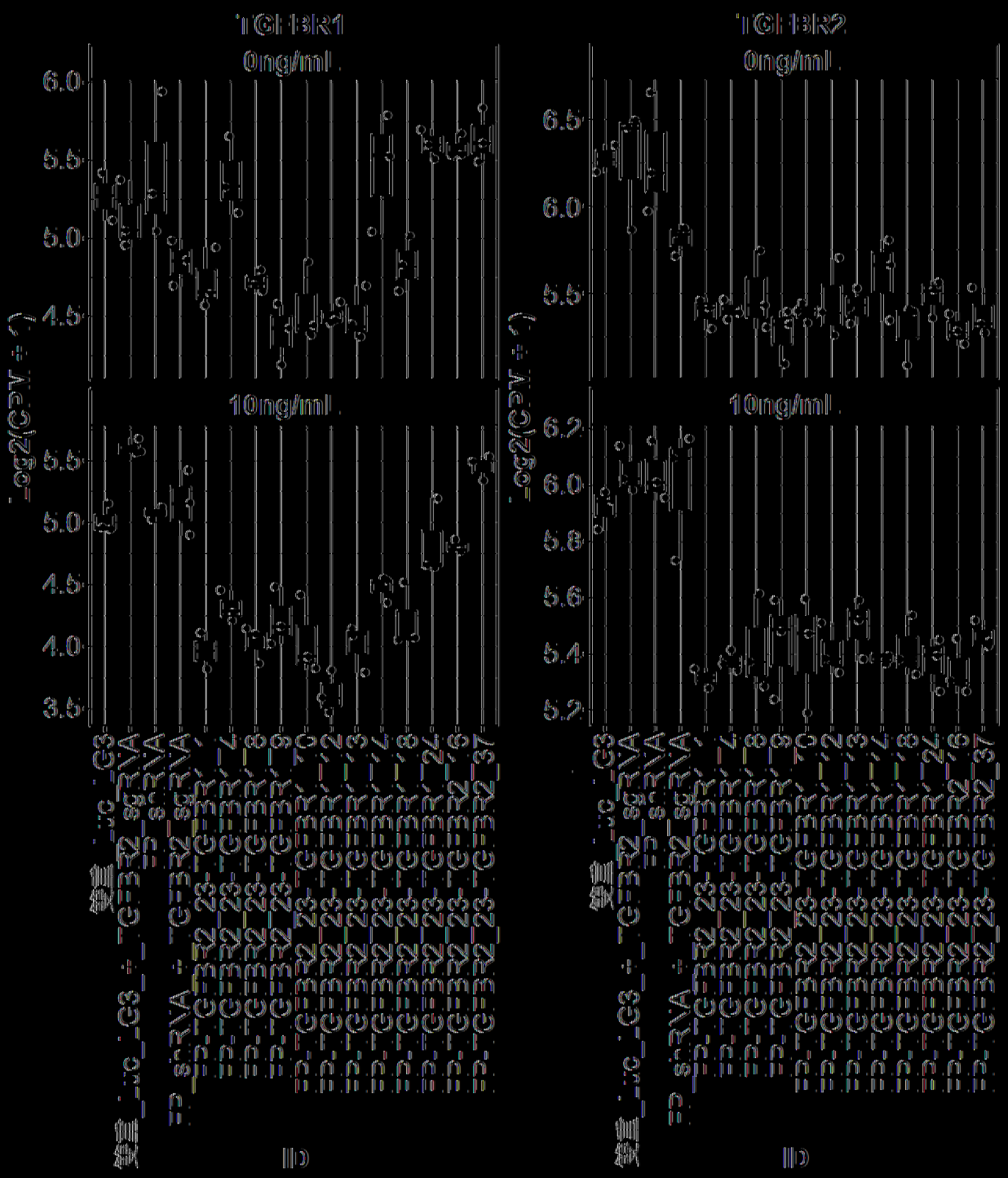


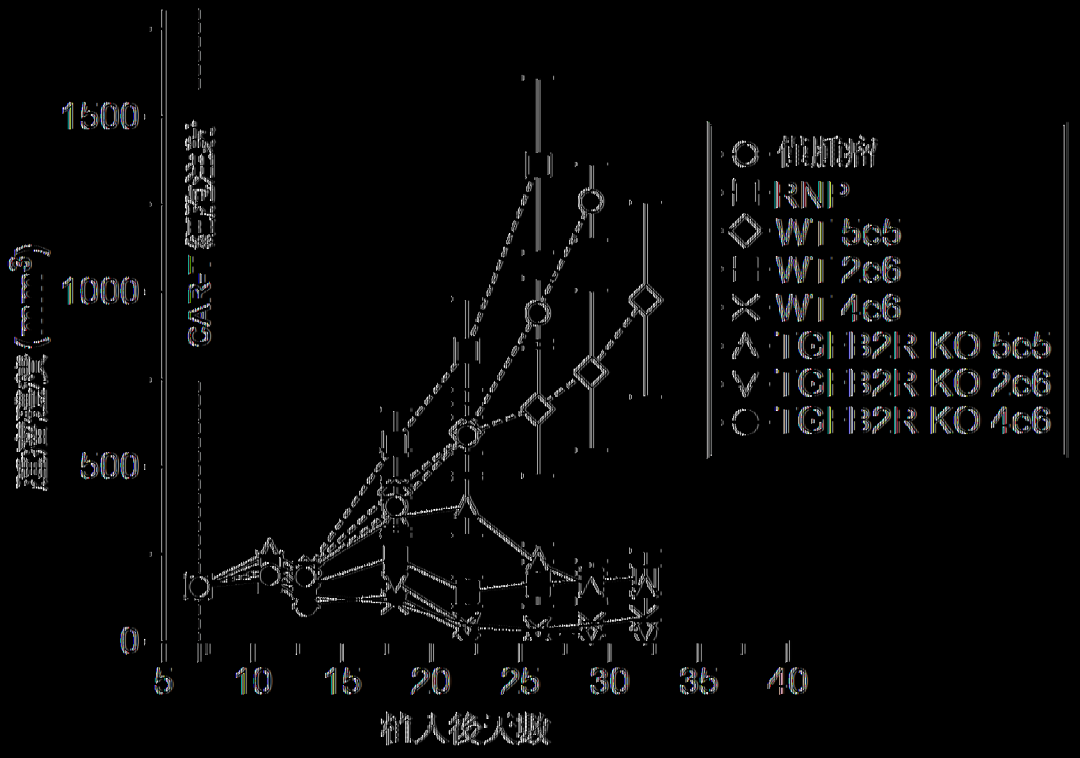
圖 6 (續)

負荷 qMi:1 pSMAD
(primeR+/primeR-)
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
負荷(Luc | G3
pSMAD1
pSMAD1 + NTC siRNA
pSMAD1 + TGFβ2 KO
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR1 1
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR1 10
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR1 12
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR1 13
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR1 4
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR1 8
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR2 16
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR2 37
pSMAD1 + TGFβ2 :TGFβR2 KO
pSMAD1 + NTC siRNA
pSMAD1
負荷(Luc | G3
RNP
pSMAD1 + TGFβ2 KO
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR1 1
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR1 10
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR1 12
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR1 13
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR1 4
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR1 8
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR2 16
pSMAD1 + TGFβ2 23 :TGFβR2 37
pSMAD1 + TGFβ2 :TGFβR2 KO
pSMAD1 + NTC siRNA
pSMAD1
負荷(Luc | G3
RNP
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
負荷 qMi:1 pSMAD
(primeR+/primeR-)

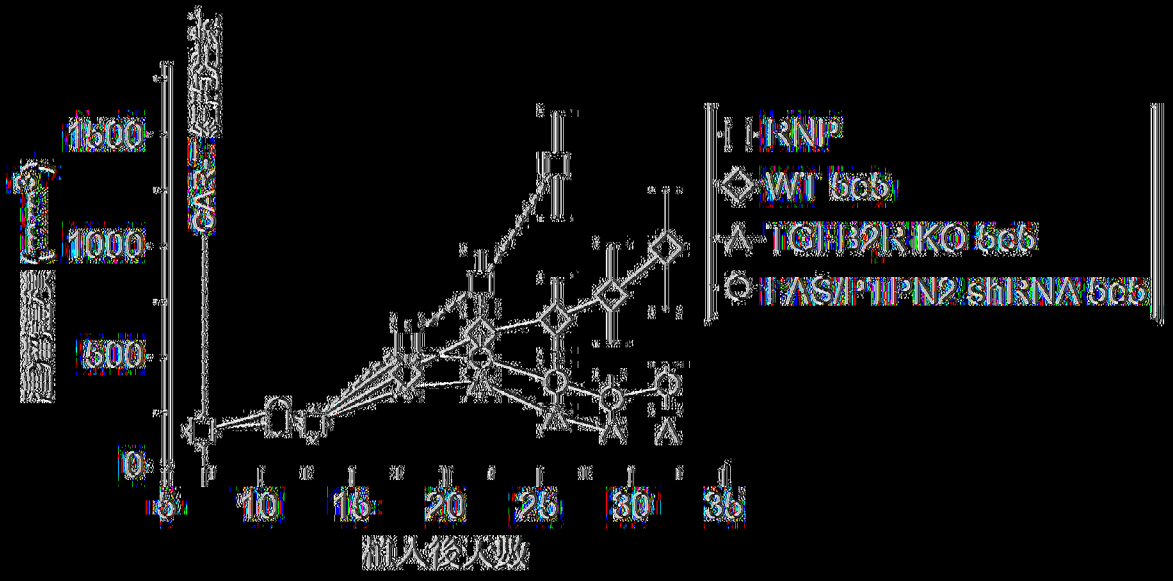
[(図 7)]

log10 cfu/g
0
2
4
6
8
Day 0
Day 7
Group 1
Group 2
Group 3
Group 4
Group 5
Group 6
Group 7
Group 8
Group 9
Group 10
Group 11
Group 12
Group 13
Group 14
Group 15
Group 16

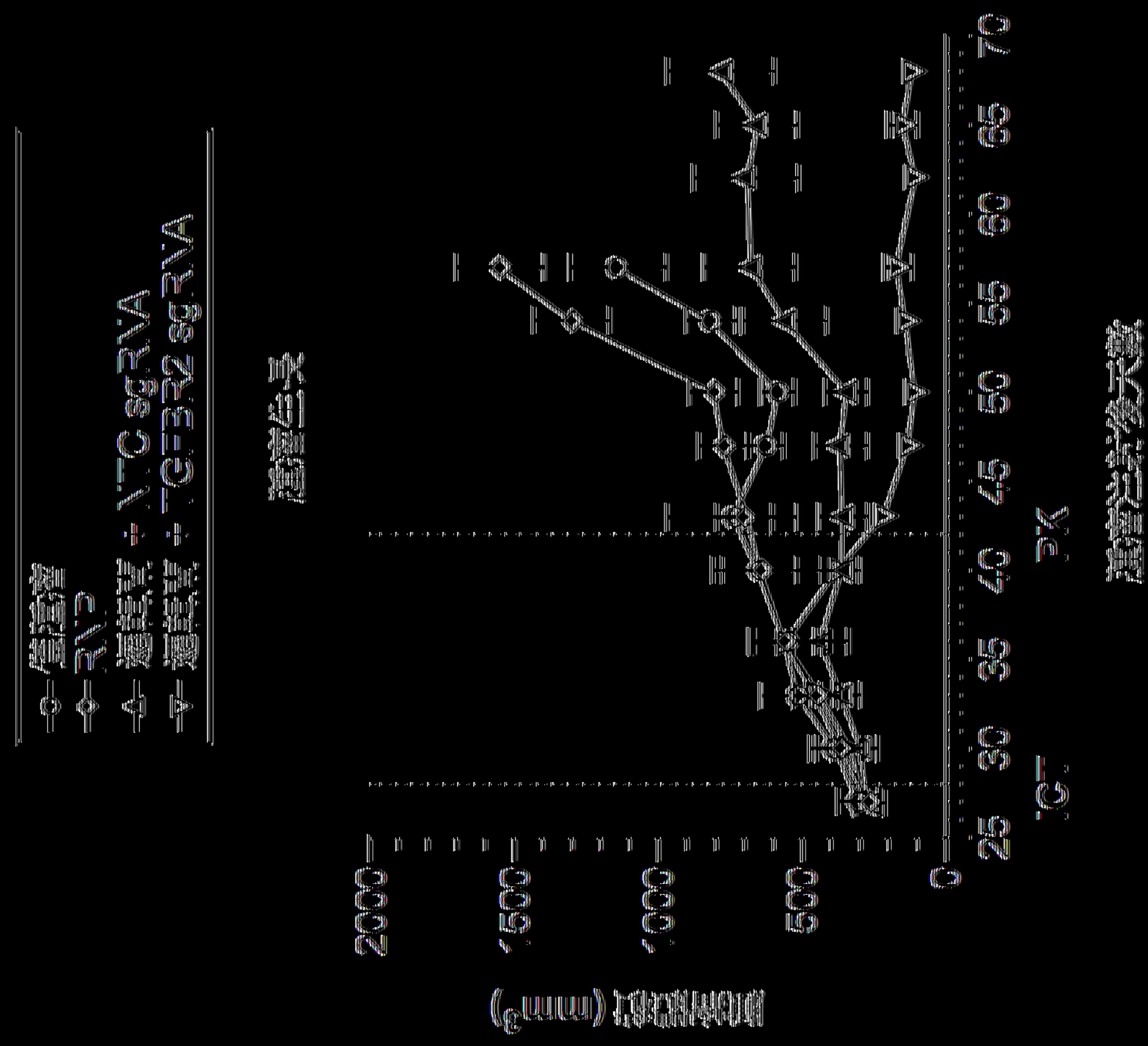
圖 8


1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
40
注入後天數
○ 僅加溶
RNP
WT 5c5
WT 2c6
WT 4c6
TGFB2R KO 5c5
TGFB2R KO 2c6
TGFB2R KO 4c6

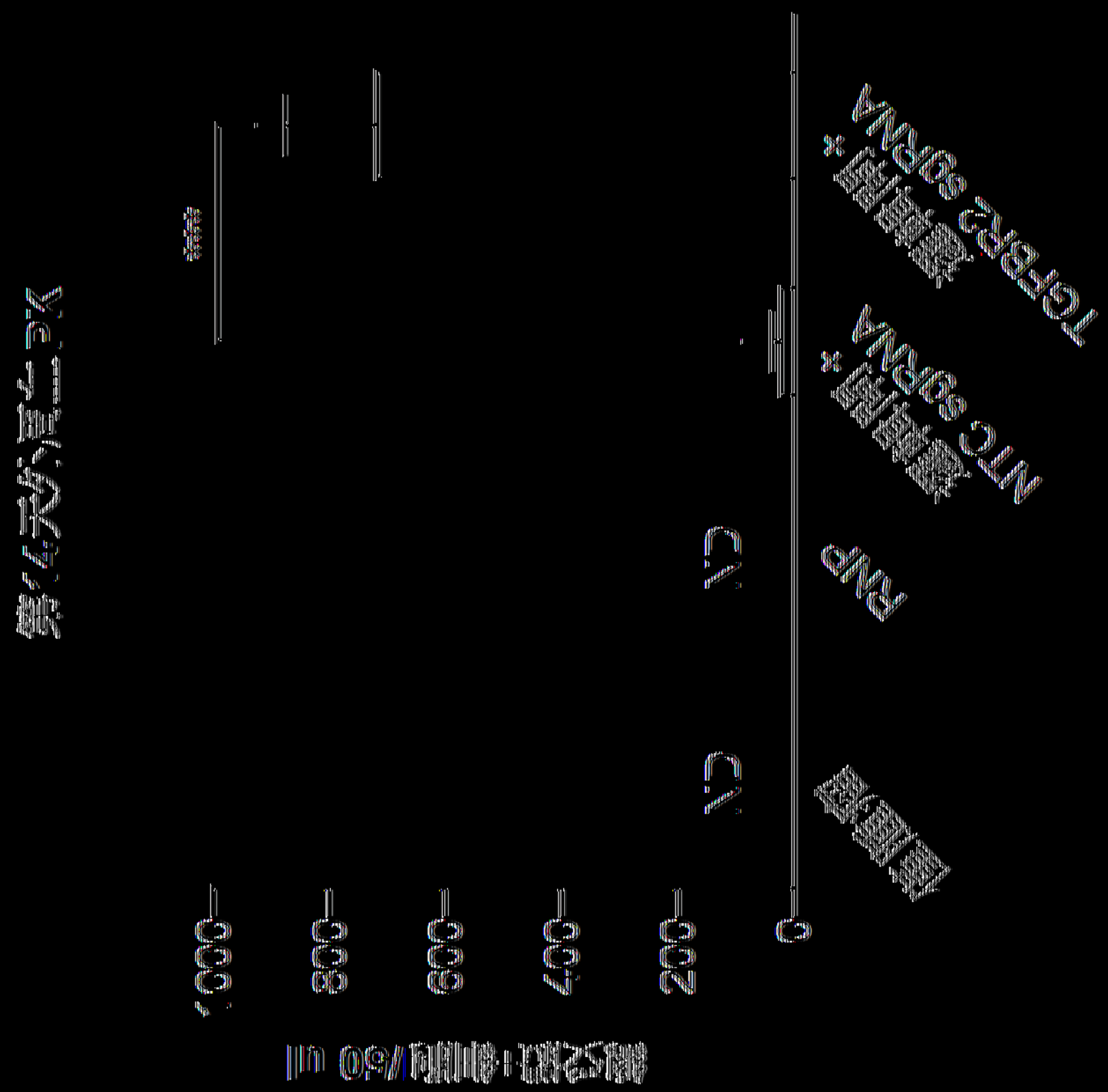
[圖 9A]


1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
注入後天數
RNP
WT 5c5
TGFB2R KO 5c5
TASIPTPN2 shRNA 5c5

[圖 9B]


RNP
NTC sgRNA
TGFBR2 sgRNA
2000
1500
1000
500
0
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
PK

【圖 9C】


PK
1000
800
600
400
200
0
ND
ND
RNP
NTC sgRNA
TGFBR2 sgRNA

【圖 9D】

6'1
6'2
70
60
50
40
300
600
900
1200
0
300
600
900
EAS-PPN2-sb-GEM2
EAS-PPN2-GEM2_23-GEM'_'0
EAS-PPN2-GEM2_23-GEM'_'3
EAS-PPN2-GEM2_23-GEM2_'6
EAS-PPN2-GEM2_23-GEM2_37
[mV]
[秒]

[圖 10]

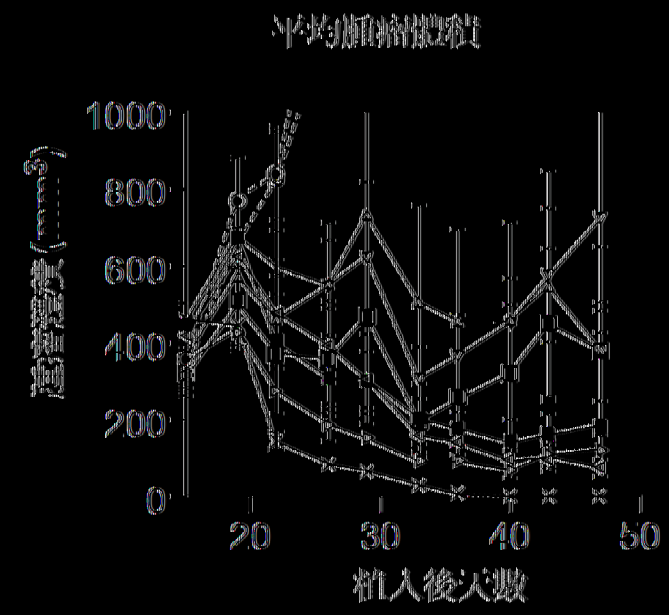

平均腫瘤體積
1000
800
600
400
200
0
20
30
40
50
植入後天數

圖 11A

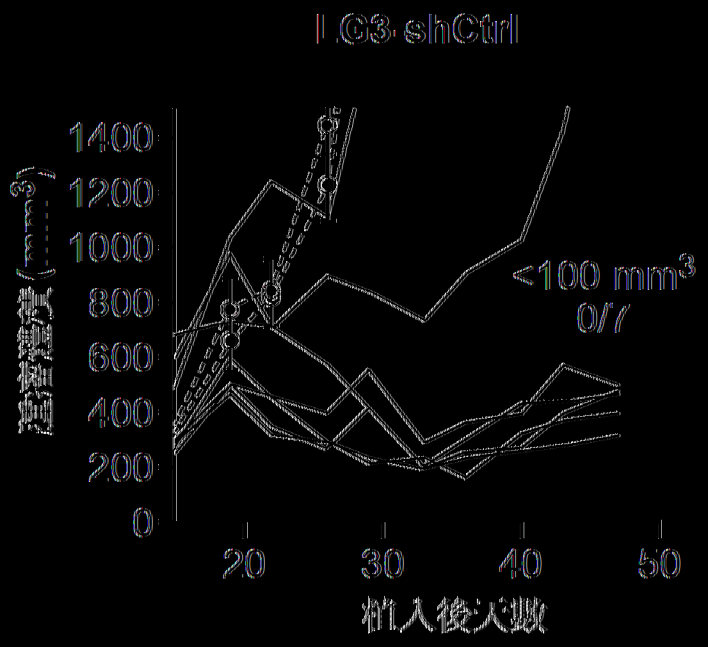
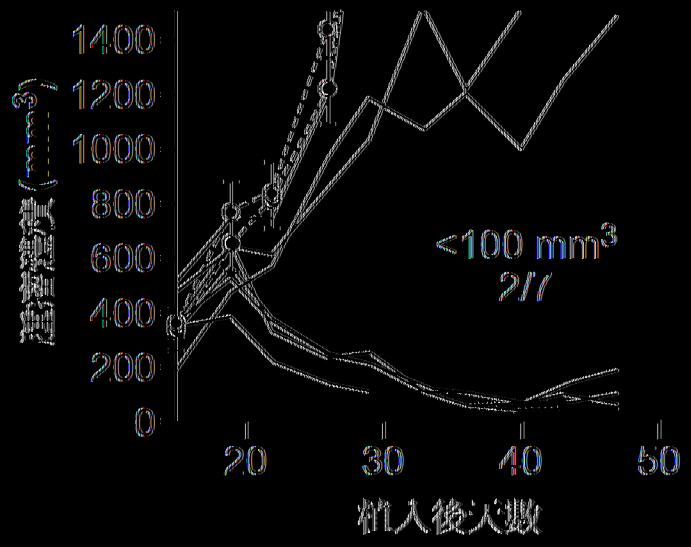

G3 shCtrl
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
<100 mm3
0/7
20
30
40
50
植入後天數

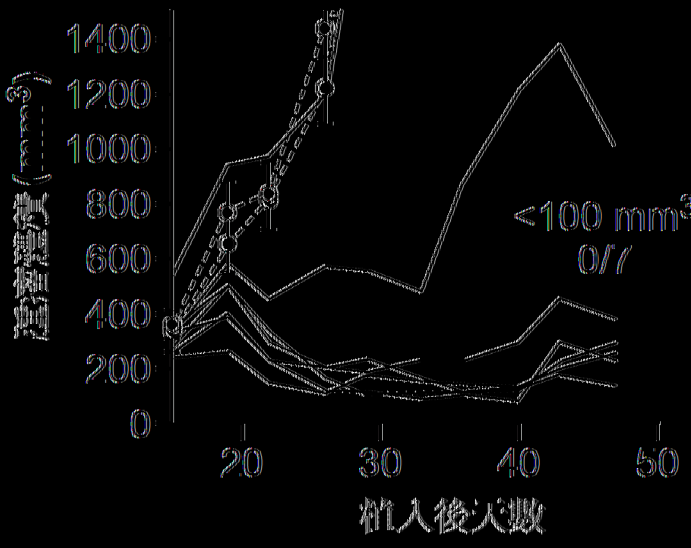
圖 11B

R2, 23-R1, 16



[圖 11C]

I-C3-I-AS/PTPN2



[圖 11D]

R2, 23-R2, 37

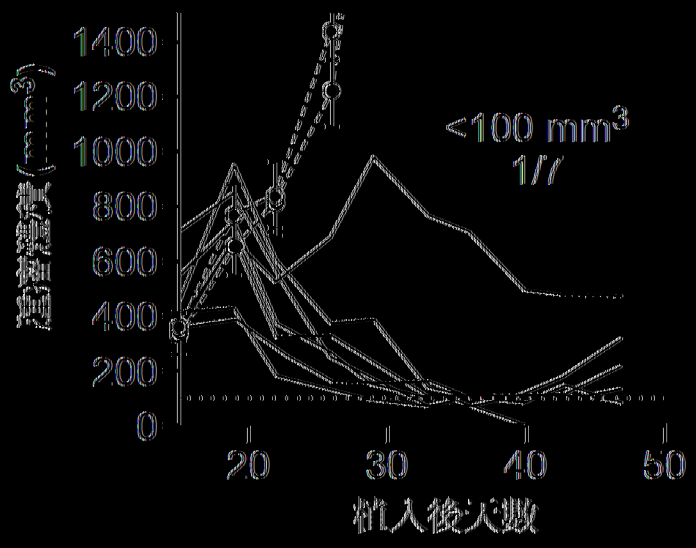


圖 11E

R2, 23-R1, 13

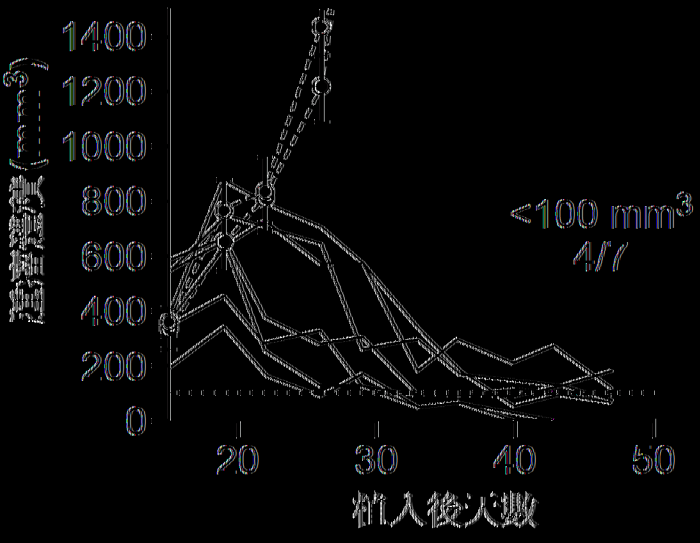
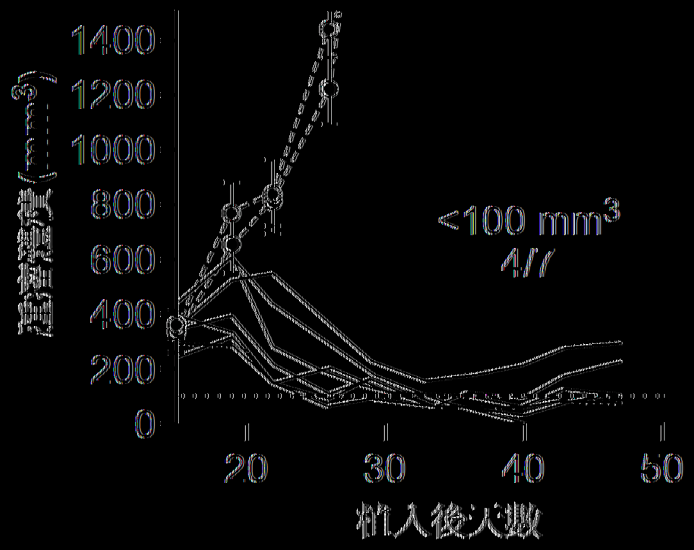


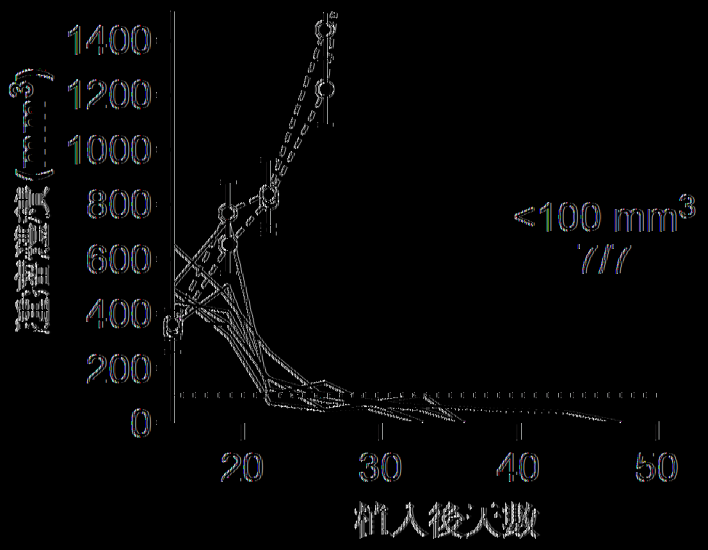
圖 11F

R2, 23-R1, 10



[図11G]

TGFβR2 KO

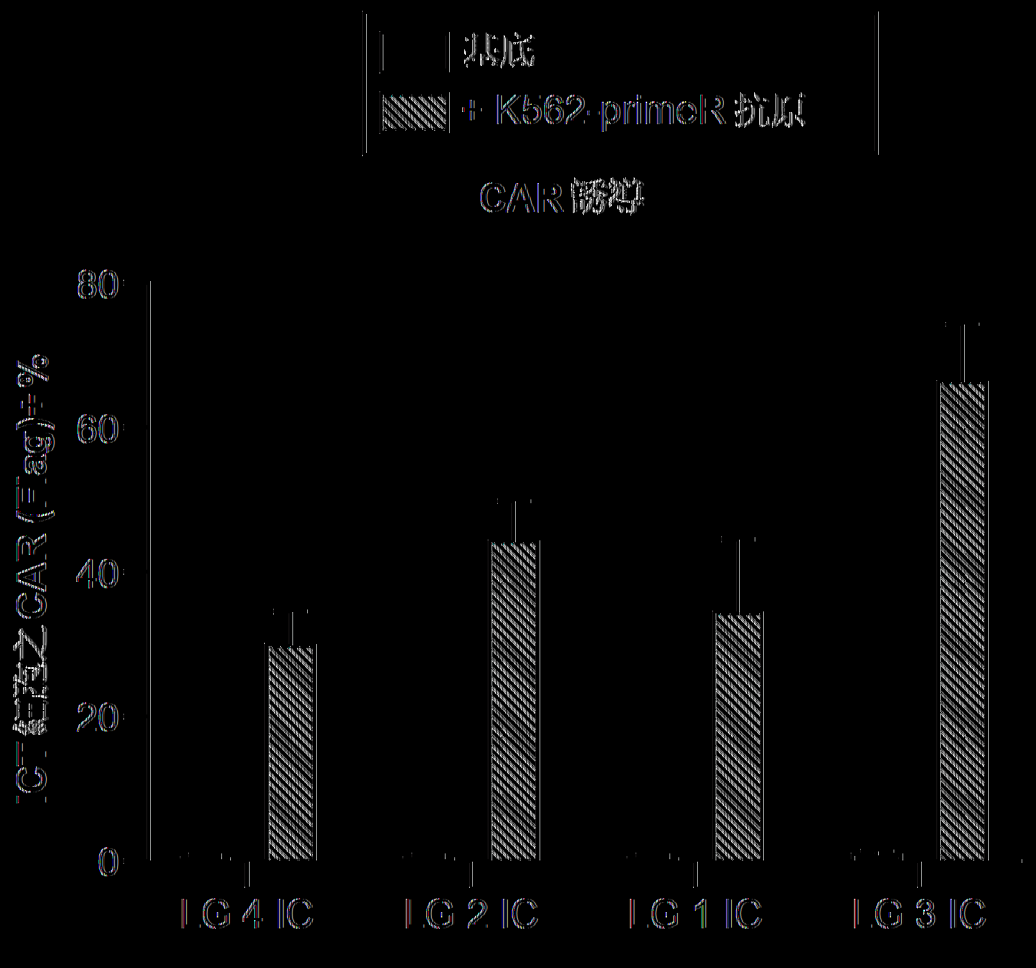


[図11D]

實施例 1	CAR'	scFv-CD3ζ2/-CD3ζ2	Dimer'	SPA
實施例 2	CAR 2	scFv-CD3ζ2/-CD3ζ2	Dimer'	SPA
實施例 3	CAR 2	scFv-CD3ζ2/-CD3ζ2	Dimer 2	SPA
實施例 4	CAR'	scFv-CD3ζ2/-CD3ζ2	Dimer 2	SPA
實施例 5	CAR 2	scFv-CD3ζ2/-CD3ζ2/-CD3ζ2	Dimer 2	-NGR

[(圖 12)]

圖 13


抗体
+ K562-primeR 抗原
CAR 陽性
IC-IFNγ+ CAR (Teff)+ %
80
60
40
20
0
IC4 IC
IC2 IC
IC1 IC
IC3 IC

[圖 14]

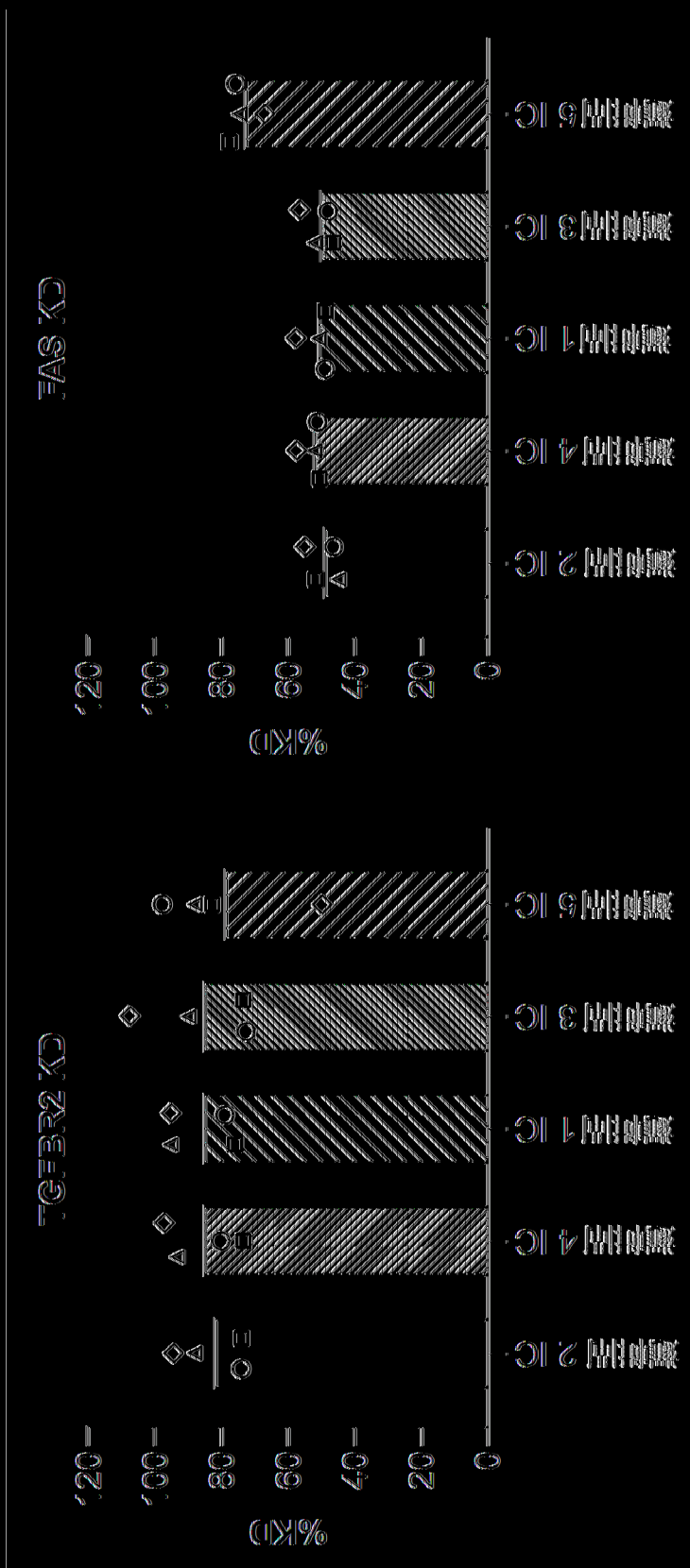
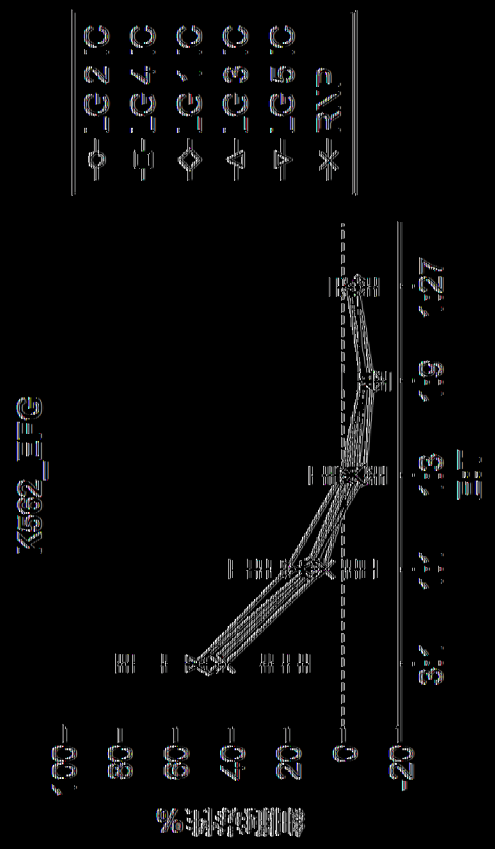
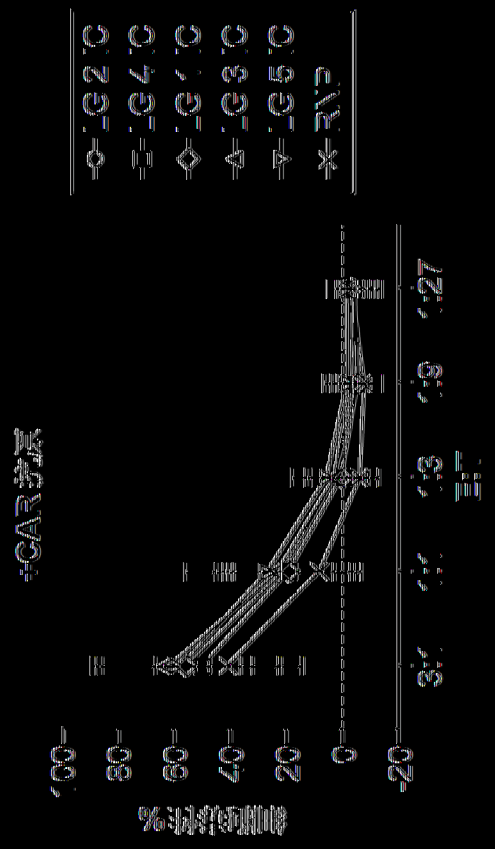

TGFBR2 KD
EAS KD
%KD
0
20
40
60
80
100
120
對照組 IC
測試組別 2 IC
測試組別 4 IC
測試組別 1 IC
測試組別 3 IC
測試組別 5 IC

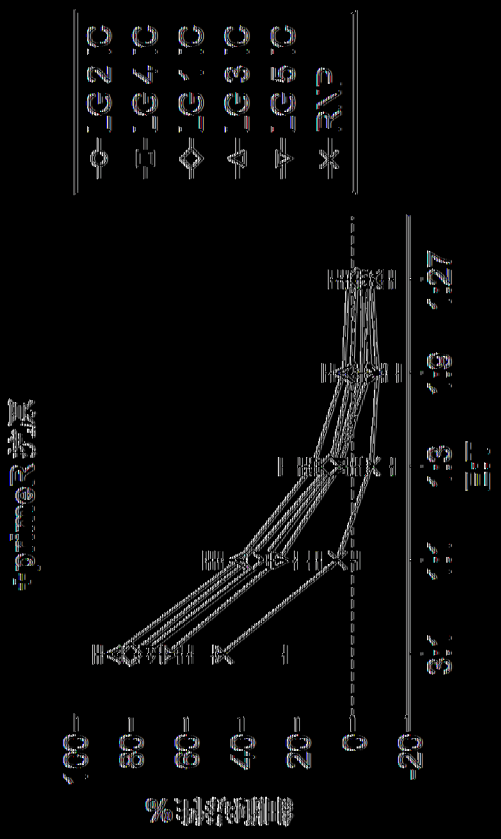
圖 15

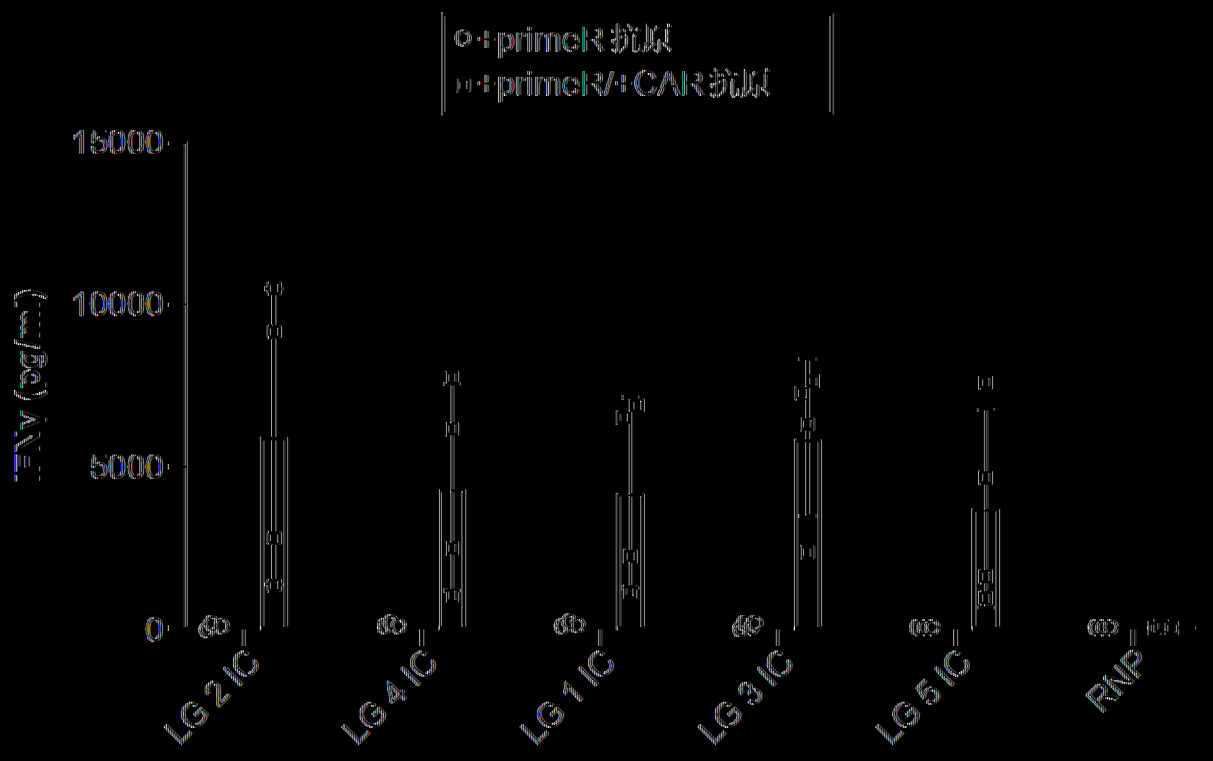

0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Vm2
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Vm1
Vm2_EEG
-27
-29
-31
-33
-35
-37
Vm1
%時間的頻率

[圖 16A]

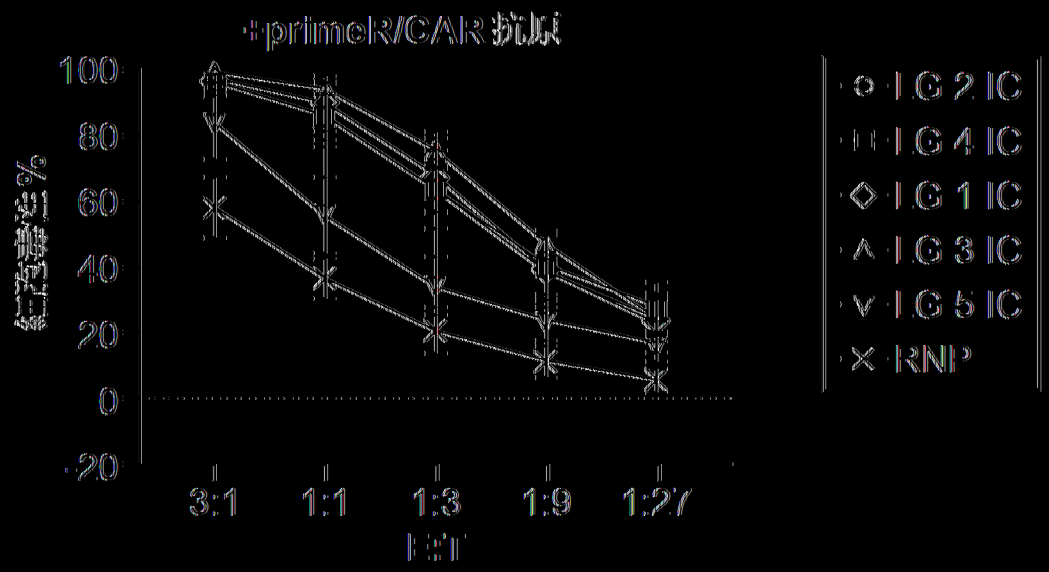

0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Vm2
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Vm1
-CAR來源
-27
-29
-31
-33
-35
-37
Vm1
%時間的頻率

[圖 16B]

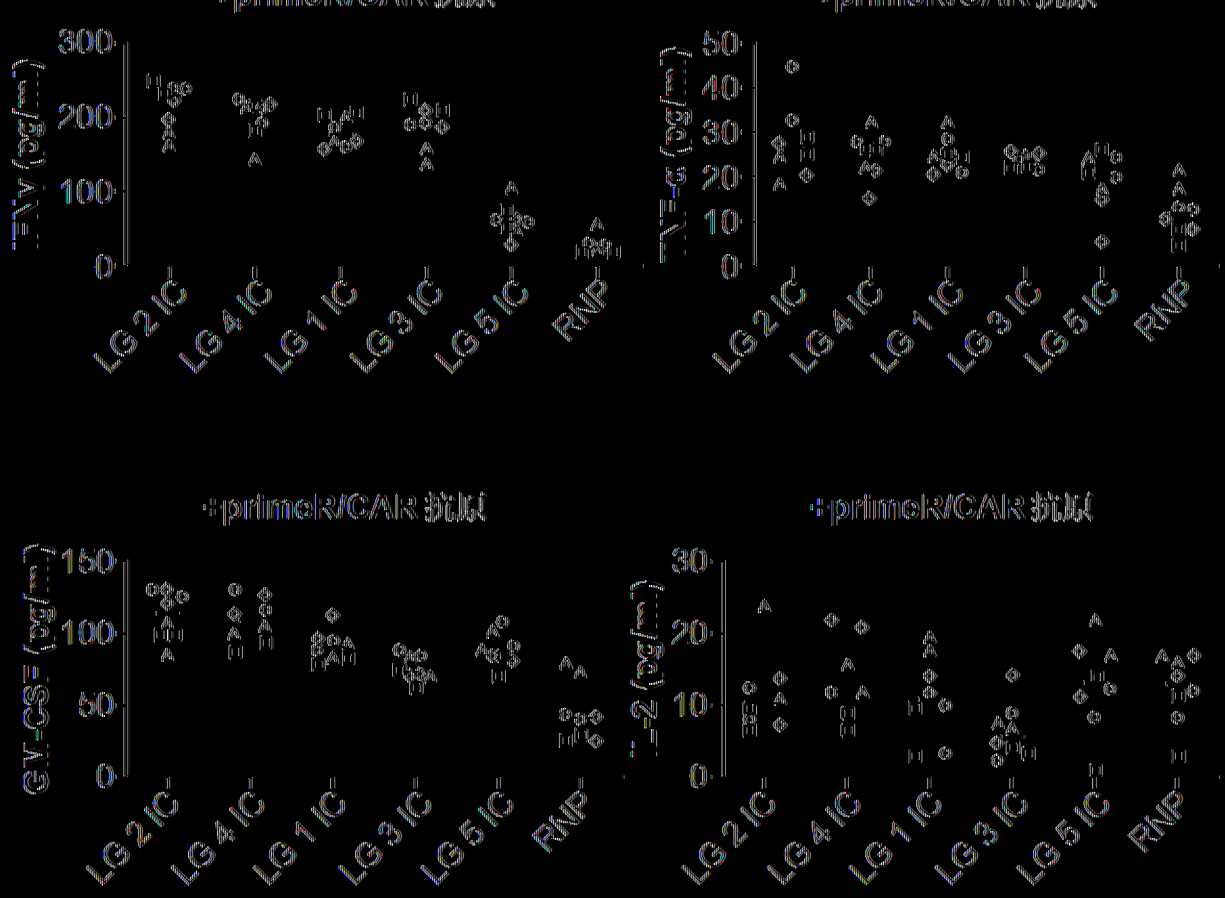

%3E8E8E8


○：primeR的以
□：primeR/+CAR的以
15000
10000
5000
0
LG 2 IC
LG 4 IC
LG 1 IC
LG 3 IC
LG 5 IC
RNP

[(圖 17)]

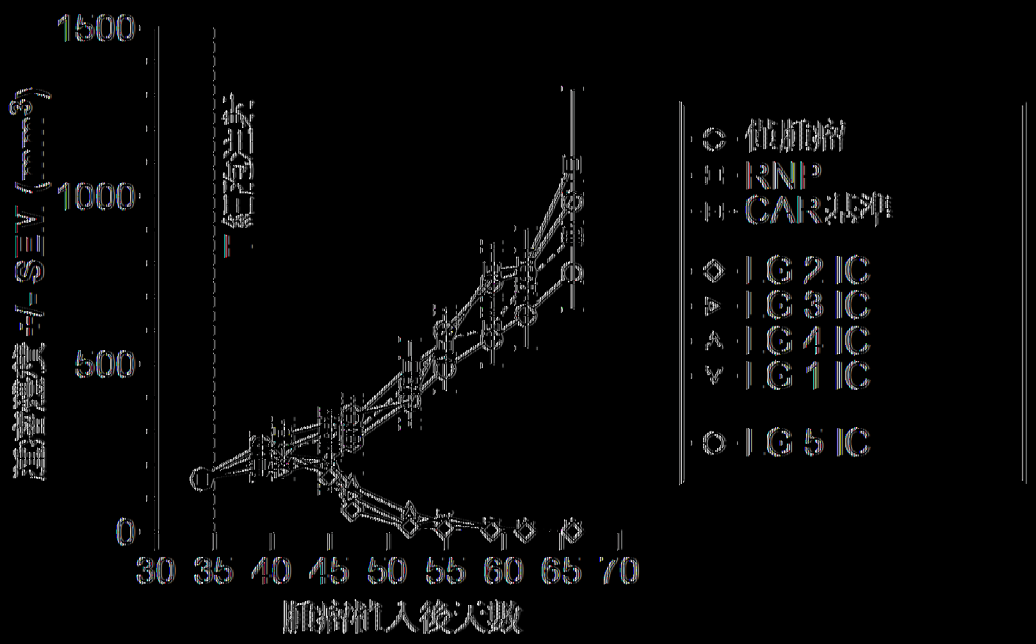

+primeR/CAR抗原
細胞毒殺性 %
100
80
60
40
20
0
-20
3:1
1:1
1:3
1:9
1:27
E:T
LG2 IC
LG4 IC
LG1 IC
LG3 IC
LG5 IC
RNP

[圖 18A]

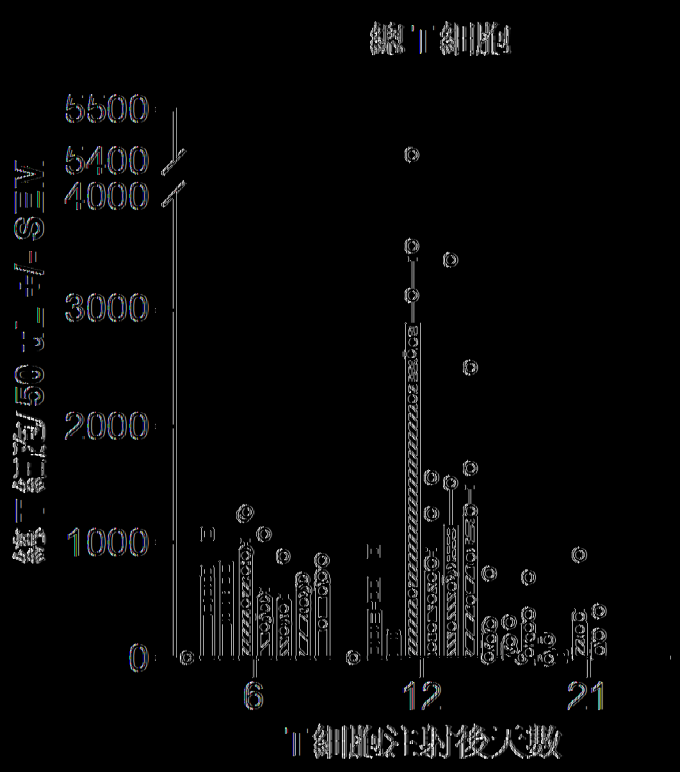

+primeR/CAR抗原
IFN-γ (pg/mL)
300
200
100
0
+primeR/CAR抗原
IL-2 (pg/mL)
50
40
30
20
10
0
+primeR/CAR抗原
GrzB (pg/mL)
150
100
50
0
+primeR/CAR抗原
TNF-α (pg/mL)
30
20
10
0
LG2 IC
LG4 IC
LG1 IC
LG3 IC
LG5 IC
RNP

[圖 18B]

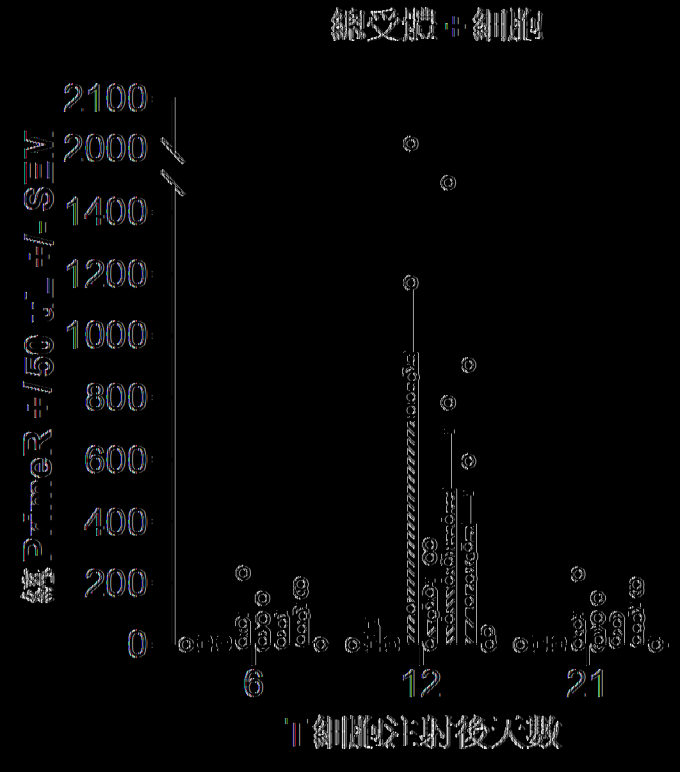
K562-CAR 於無 VEGF-primeR 抗原刺激合成實驗中 K562-CAR 存活之統計檢定
K562-CAR 之細胞存活率%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
無抗原刺激
有抗原刺激
K562-CAR：無抗原刺激 vs 有抗原刺激：t = 3.3，p < 0.05


1500
1000
500
0
30 35 40 45 50 55 60 65 70
順序植入後天數
值順序
RNP
CAR表現
IG2IC
IG3IC
IG4IC
IG1IC
IG5IC

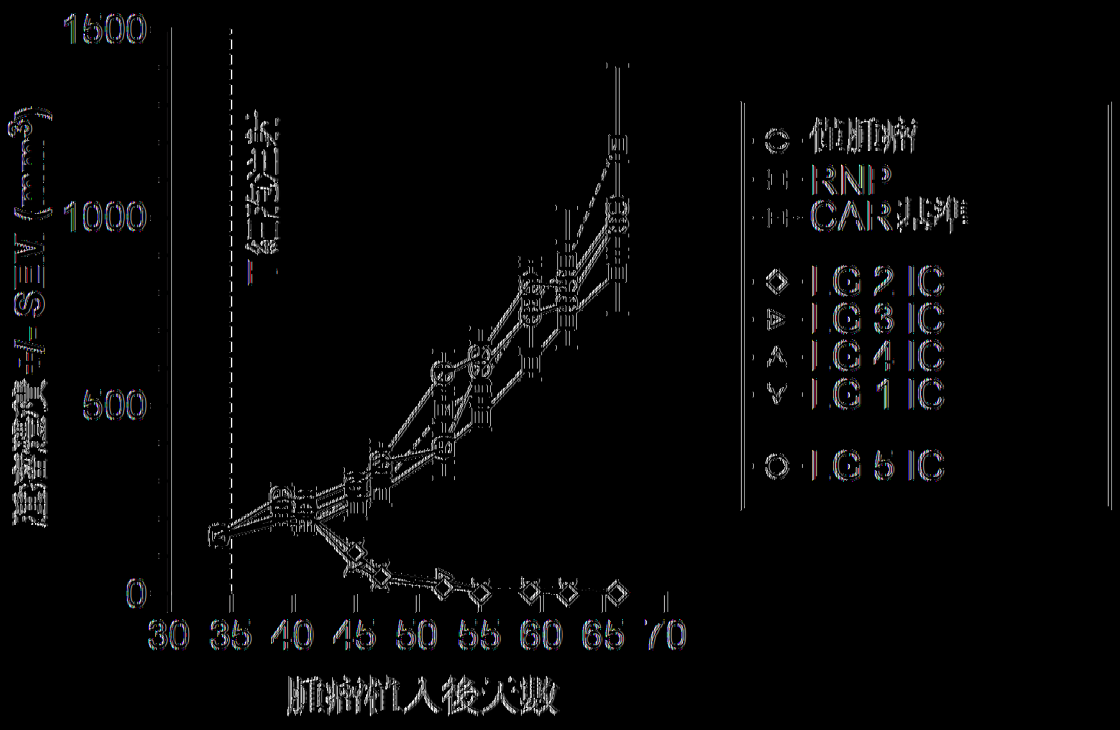
[圖 20A]


總T細胞
5500
5400
4000
3000
2000
1000
0
6
12
21
T細胞注射後天數

[圖 20B]


總受體+細胞
2100
2000
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
6
12
21
T細胞注射後天數

[圖 20C]


1500
1000
500
0
30
35
40
45
50
55
60
65
70
個別誘導
RNP
CAR発現
IC2
IC3
IC4
IC1
IC5
順応前
順応後
順応前入後六数

[(時 20D)]

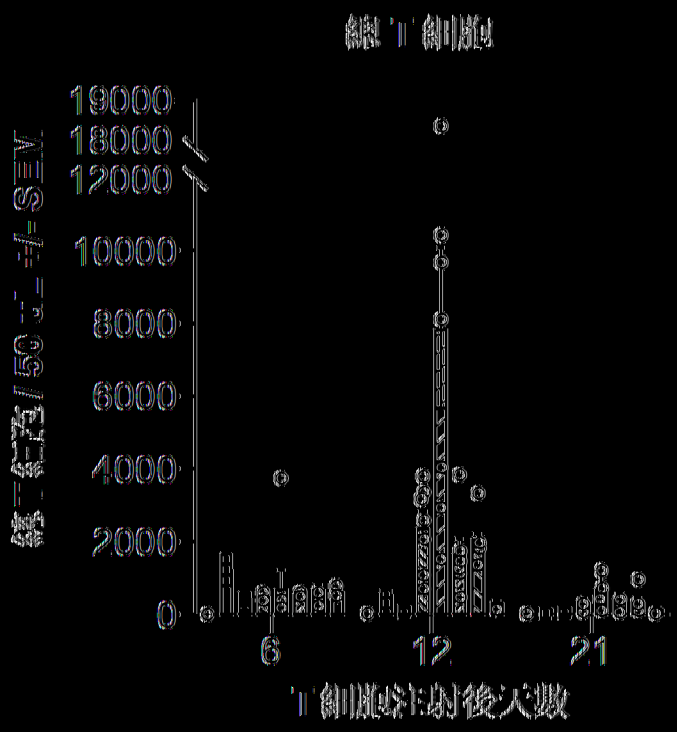

細胞數目
19000
18000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
6
12
21
細胞注射後天數

圖 20E

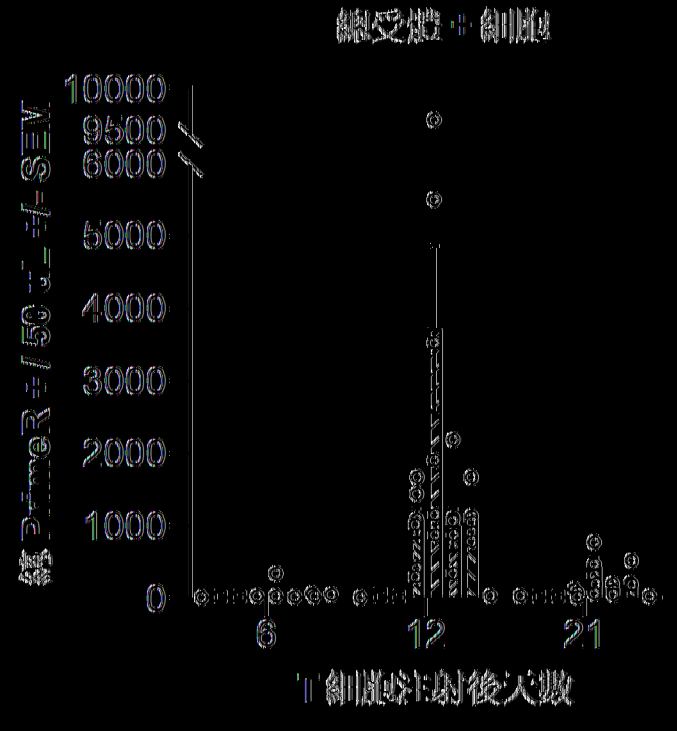
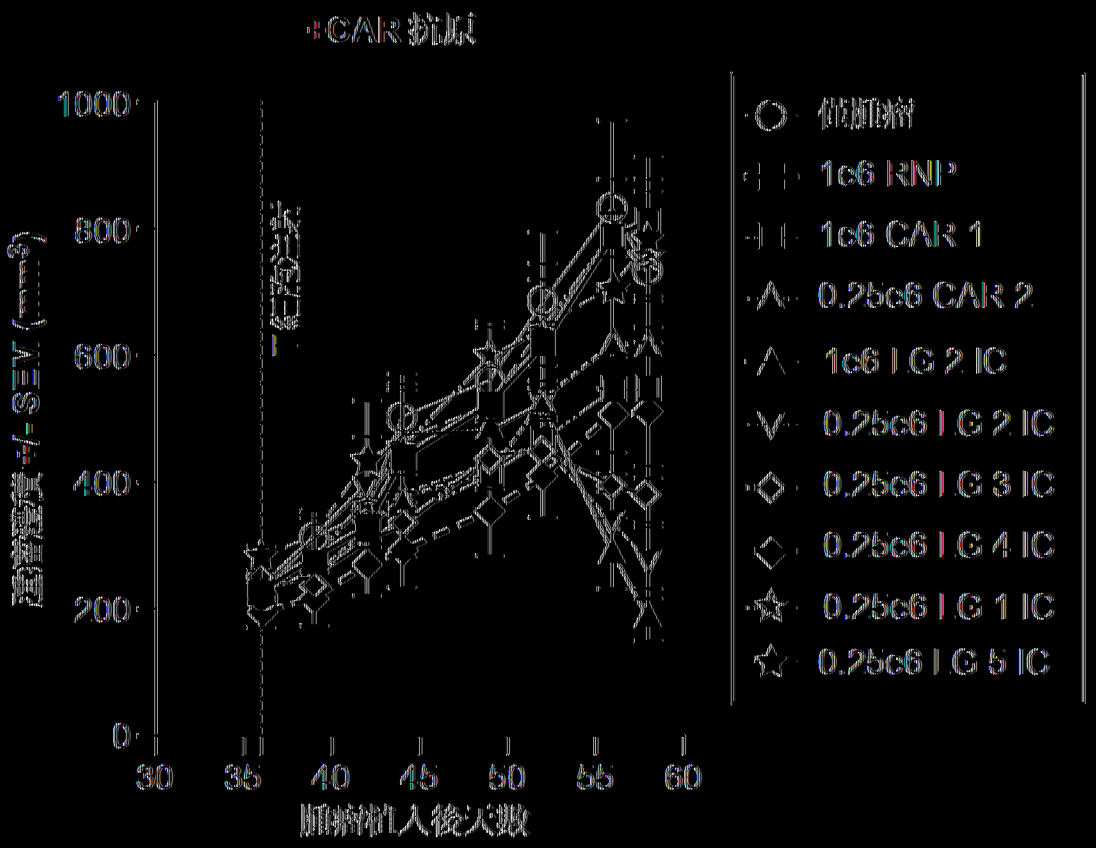
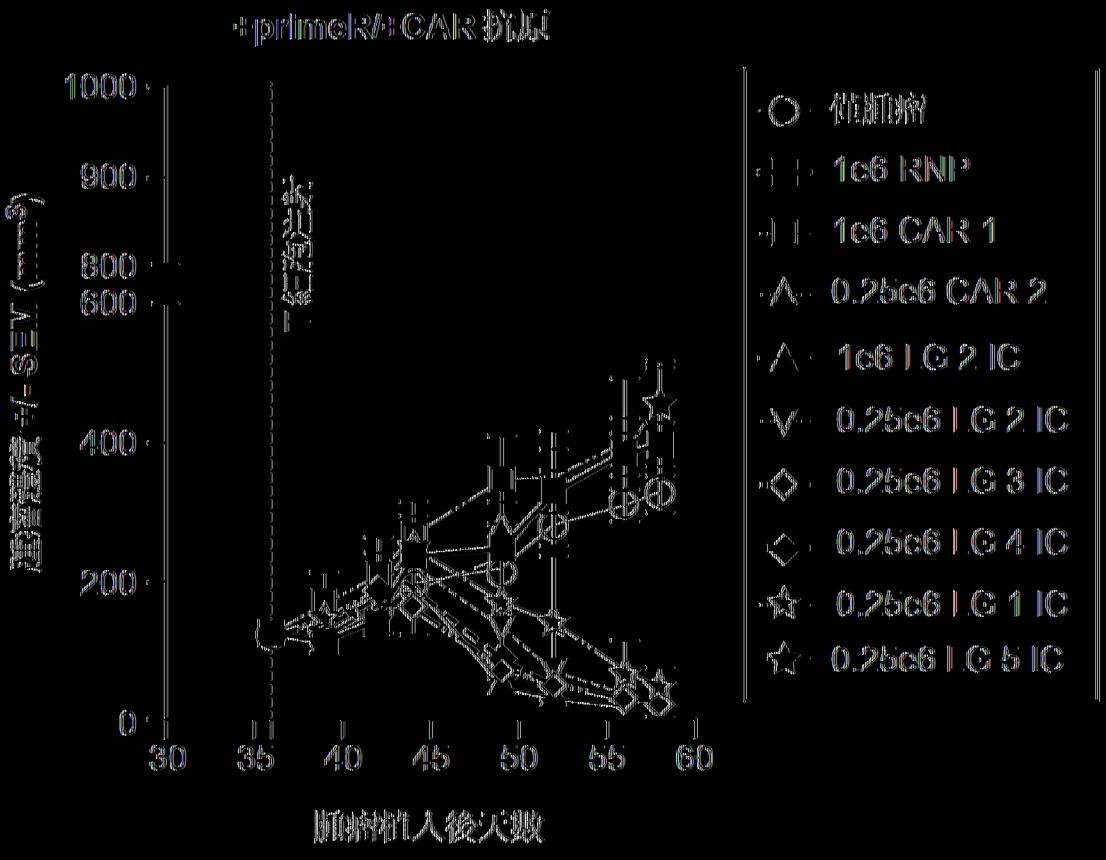

細胞數目
10000
9500
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
6
12
21
細胞注射後天數

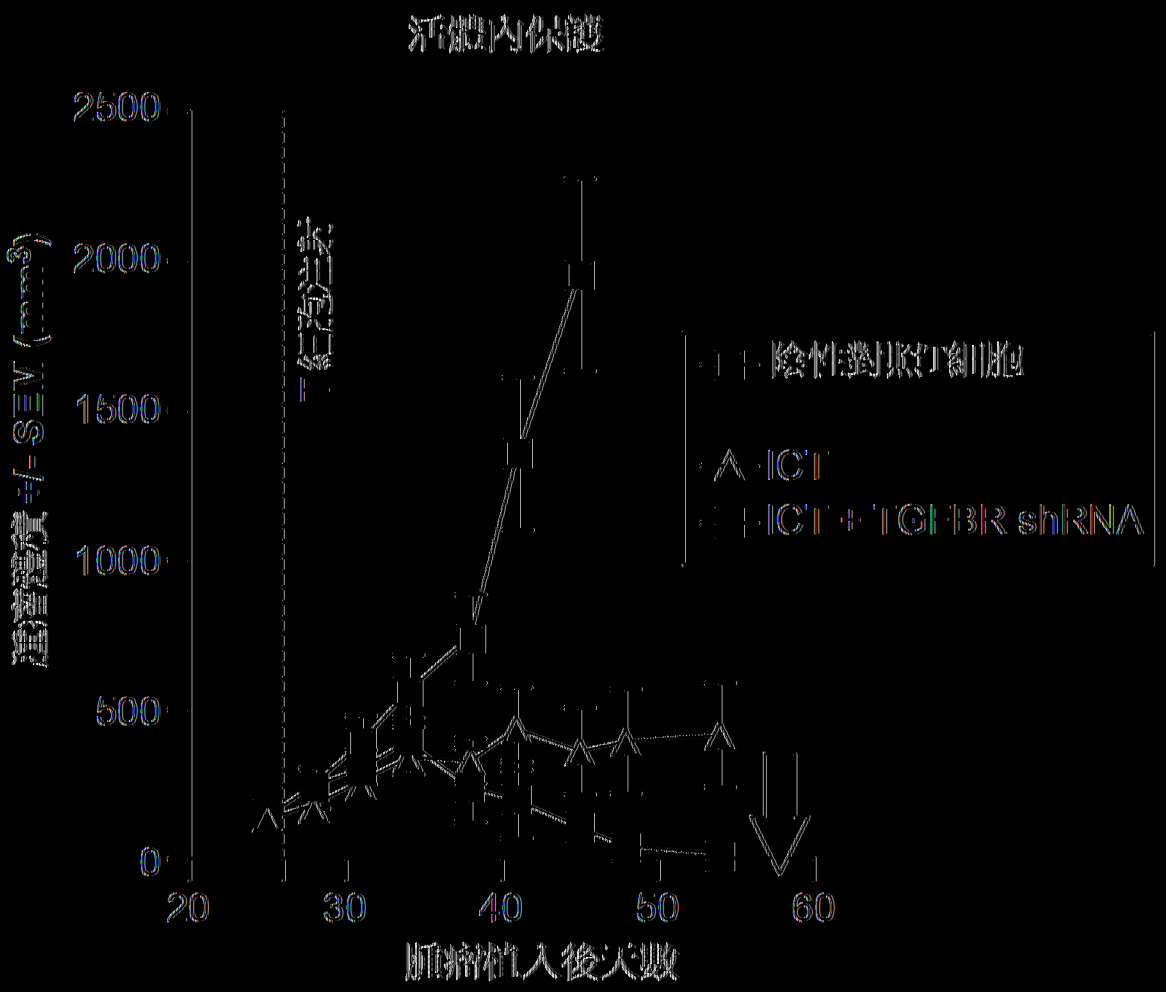
圖 20F


+CAR 抗原
1000
800
600
400
200
0
30
35
40
45
50
55
60
細胞增殖倍數 (fold)
細胞植入後天數
值細胞
1e6 RNP
1e6 CAR 1
0.25e6 CAR 2
1e6 IC 2 IC
0.25e6 IC 2 IC
0.25e6 IC 3 IC
0.25e6 IC 4 IC
0.25e6 IC 1 IC
0.25e6 IC 5 IC

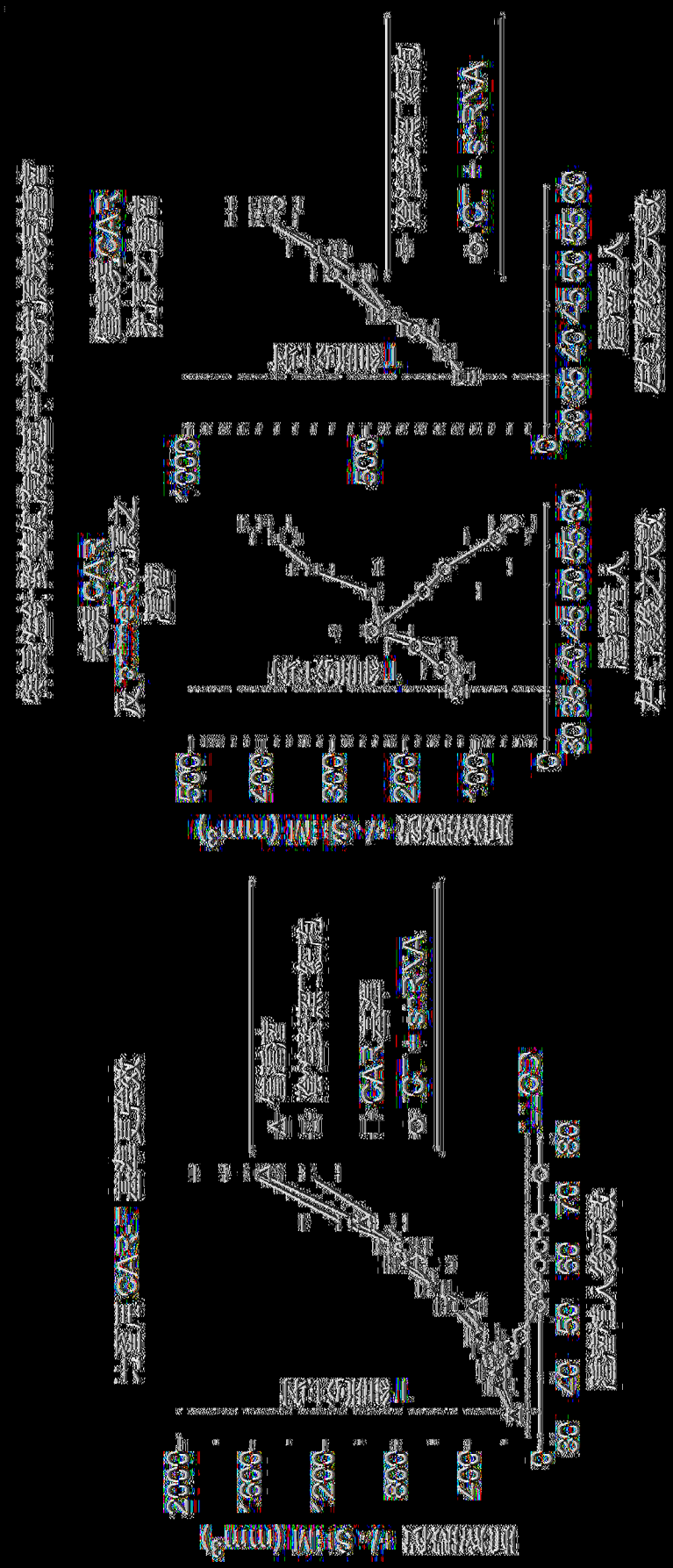
[圖 21A]


+primeR/+CAR 抗原
1000
900
800
600
400
200
0
30
35
40
45
50
55
60
細胞增殖倍數 (fold)
細胞植入後天數
值細胞
1e6 RNP
1e6 CAR 1
0.25e6 CAR 2
1e6 IC 2 IC
0.25e6 IC 2 IC
0.25e6 IC 3 IC
0.25e6 IC 4 IC
0.25e6 IC 1 IC
0.25e6 IC 5 IC

[圖 21B]


活體內保護
腫瘤體積（mm³）
2500
2000
1500
1000
500
0
20
30
40
50
60
腫瘤植入後天數
陰性對照細胞
ICT
ICT + TGFBR shRNA

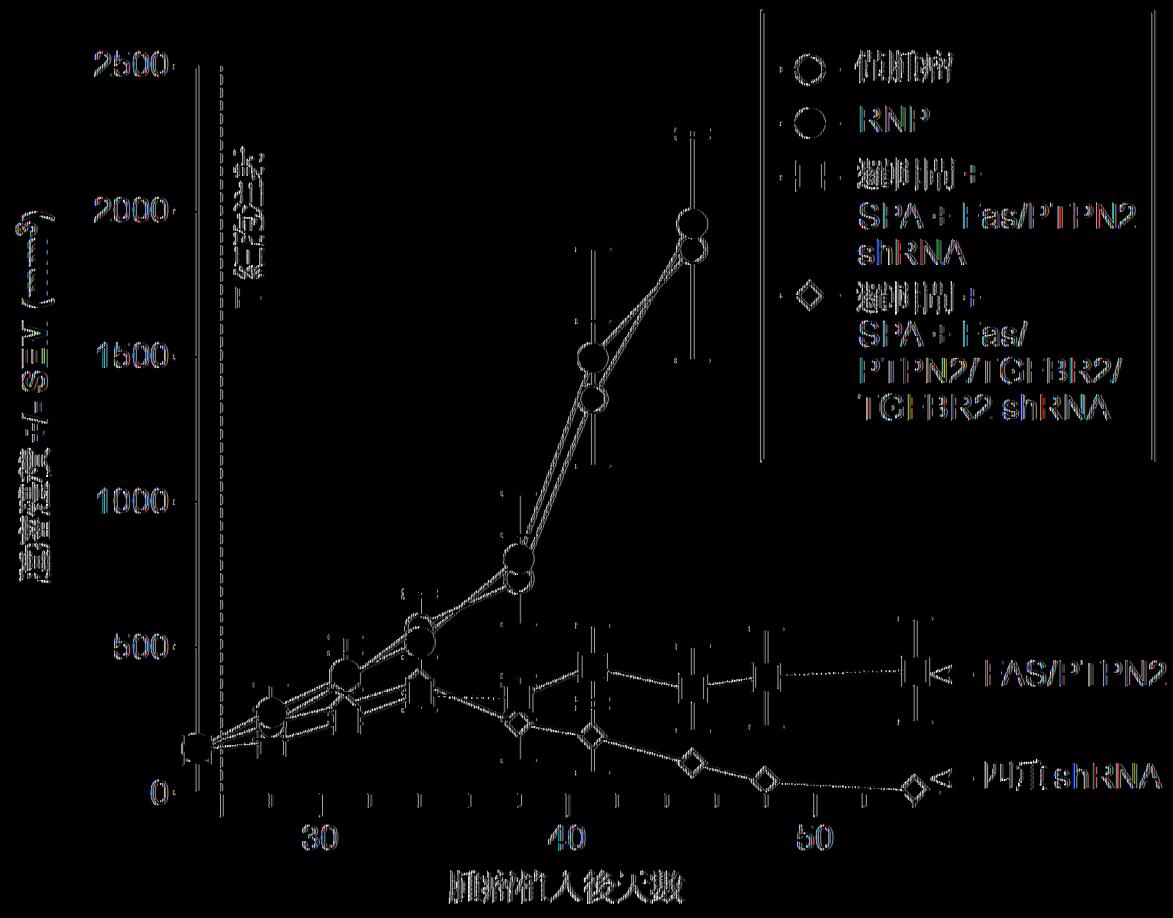
[圖 22]



[圖 23]


Q1
Q2
Q3
Q4
Q5
Q6
Q7
Q8
Q9
Q10
Q11
Q12
Q13
Q14
Q15
Q16
Q17
Q18
Q19
Q20
Q21
Q22
Q23
Q24
Q25
Q26
Q27
Q28
Q29
Q30
Q31
Q32
Q33
Q34
Q35
Q36
Q37
Q38
Q39
Q40
Q41
Q42
Q43
Q44
Q45
Q46
Q47
Q48
Q49
Q50
Q51
Q52
Q53
Q54
Q55
Q56
Q57
Q58
Q59
Q60
Q61
Q62
Q63
Q64
Q65
Q66
Q67
Q68
Q69
Q70
Q71
Q72
Q73
Q74
Q75
Q76
Q77
Q78
Q79
Q80
Q81
Q82
Q83
Q84
Q85
Q86
Q87
Q88
Q89
Q90
Q91
Q92
Q93
Q94
Q95
Q96
Q97
Q98
Q99
Q100
Q101
Q102
Q103
Q104
Q105
Q106
Q107
Q108
Q109
Q110
Q111
Q112
Q113
Q114
Q115
Q116
Q117
Q118
Q119
Q120
Q121
Q122
Q123
Q124
Q125
Q126
Q127
Q128
Q129
Q130
Q131
Q132
Q133
Q134
Q135
Q136
Q137
Q138
Q139
Q140
Q141
Q142
Q143
Q144
Q145
Q146
Q147
Q148
Q149
Q150
Q151
Q152
Q153
Q154
Q155
Q156
Q157
Q158
Q159
Q160
Q161
Q162
Q163
Q164
Q165
Q166
Q167
Q168
Q169
Q170
Q171
Q172
Q173
Q174
Q175
Q176
Q177
Q178
Q179
Q180
Q181
Q182
Q183
Q184
Q185
Q186
Q187
Q188
Q189
Q190
Q191
Q192
Q193
Q194
Q195
Q196
Q197
Q198
Q199
Q200
Q201
Q202
Q203
Q204
Q205
Q206
Q207
Q208
Q209
Q210
Q211
Q212
Q213
Q214
Q215
Q216
Q217
Q218
Q219
Q220
Q221
Q222
Q223
Q224
Q225
Q226
Q227
Q228
Q229
Q230
Q231
Q232
Q233
Q234
Q235
Q236
Q237
Q238
Q239
Q240
Q241
Q242
Q243
Q244
Q245
Q246
Q247
Q248
Q249
Q250
Q251
Q252
Q253
Q254
Q255
Q256
Q257
Q258
Q259
Q260
Q261
Q262
Q263
Q264
Q265
Q266
Q267
Q268
Q269
Q270
Q271
Q272
Q273
Q274
Q275
Q276
Q277
Q278
Q279
Q280
Q281
Q282
Q283
Q284
Q285
Q286
Q287
Q288
Q289
Q290
Q291
Q292
Q293
Q294
Q295
Q296
Q297
Q298
Q299
Q300
Q301
Q302
Q303
Q304
Q305
Q306
Q307
Q308
Q309
Q310
Q311
Q312
Q313
Q314
Q315
Q316
Q317
Q318
Q319
Q320
Q321
Q322
Q323
Q324
Q325
Q326
Q327
Q328
Q329
Q330
Q331
Q332
Q333
Q334
Q335
Q336
Q337
Q338
Q339
Q340
Q341
Q342
Q343
Q344
Q345
Q346
Q347
Q348
Q349
Q350
Q351
Q352
Q353
Q354
Q355
Q356
Q357
Q358
Q359
Q360
Q361
Q362
Q363
Q364
Q365
Q366
Q367
Q368
Q369
Q370
Q371
Q372
Q373
Q374
Q375
Q376
Q377
Q378
Q379
Q380
Q381
Q382
Q383
Q384
Q385
Q386
Q387
Q388
Q389
Q390
Q391
Q392
Q393
Q394
Q395
Q396
Q397
Q398
Q399
Q400
Q401
Q402
Q403
Q404
Q405
Q406
Q407
Q408
Q409
Q410
Q411
Q412
Q413
Q414
Q415
Q416
Q417
Q418
Q419
Q420
Q421
Q422
Q423
Q424
Q425
Q426
Q427
Q428
Q429
Q430
Q431
Q432
Q433
Q434
Q435
Q436
Q437
Q438
Q439
Q440
Q441
Q442
Q443
Q444
Q445
Q446
Q447
Q448
Q449
Q450
Q451
Q452
Q453
Q454
Q455
Q456
Q457
Q458
Q459
Q460
Q461
Q462
Q463
Q464
Q465
Q466
Q467
Q468
Q469
Q470
Q471
Q472
Q473
Q474
Q475
Q476
Q477
Q478
Q479
Q480
Q481
Q482
Q483
Q484
Q485
Q486
Q487
Q488
Q489
Q490
Q491
Q492
Q493
Q494
Q495
Q496
Q497
Q498
Q499
Q500
Q501
Q502
Q503
Q504
Q505
Q506
Q507
Q508
Q509
Q510
Q511
Q512
Q513
Q514
Q515
Q516
Q517
Q518
Q519
Q520
Q521
Q522
Q523
Q524
Q525
Q526
Q527
Q528
Q529
Q530
Q531
Q532
Q533
Q534
Q535
Q536
Q537
Q538
Q539
Q540
Q541
Q542
Q543
Q544
Q545
Q546
Q547
Q548
Q549
Q550
Q551
Q552
Q553
Q554
Q555
Q556
Q557
Q558
Q559
Q560
Q561
Q562
Q563
Q564
Q565
Q566
Q567
Q568
Q569
Q570
Q571
Q572
Q573
Q574
Q575
Q576
Q577
Q578
Q579
Q580
Q581
Q582
Q583
Q584
Q585
Q586
Q587
Q588
Q589
Q590
Q591
Q592
Q593
Q594
Q595
Q596
Q597
Q598
Q599
Q600
Q601
Q602
Q603
Q604
Q605
Q606
Q607
Q608
Q609
Q610
Q611
Q612
Q613
Q614
Q615
Q616
Q617
Q618
Q619
Q620
Q621
Q622
Q623
Q624
Q625
Q626
Q627
Q628
Q629
Q630
Q631
Q632
Q633
Q634
Q635
Q636
Q637
Q638
Q639
Q640
Q641
Q642
Q643
Q644
Q645
Q646
Q647
Q648
Q649
Q650
Q651
Q652
Q653
Q654
Q655
Q656
Q657
Q658
Q659
Q660
Q661
Q662
Q663
Q664
Q665
Q666
Q667
Q668
Q669
Q670
Q671
Q672
Q673
Q674
Q675
Q676
Q677
Q678
Q679
Q680
Q681
Q682
Q683
Q684
Q685
Q686
Q687
Q688
Q689
Q690
Q691
Q692
Q693
Q694
Q695
Q696
Q697
Q698
Q699
Q700
Q701
Q702
Q703
Q704
Q705
Q706
Q707
Q708
Q709
Q710
Q711
Q712
Q713
Q714
Q715
Q716
Q717
Q718
Q719
Q720
Q721
Q722
Q723
Q724
Q725
Q726
Q727
Q728
Q729
Q730
Q731
Q732
Q733
Q734
Q735
Q736
Q737
Q738
Q739
Q740
Q741
Q742
Q743
Q744
Q745
Q746
Q747
Q748
Q749
Q750
Q751
Q752
Q753
Q754
Q755
Q756
Q757
Q758
Q759
Q760
Q761
Q762
Q763
Q764
Q765
Q766
Q767
Q768
Q769
Q770
Q771
Q772
Q773
Q774
Q775
Q776
Q777
Q778
Q779
Q780
Q781
Q782
Q783
Q784
Q785
Q786
Q787
Q788
Q789
Q790
Q791
Q792
Q793
Q794
Q795
Q796
Q797
Q798
Q799
Q800
Q801
Q802
Q803
Q804
Q805
Q806
Q807
Q808
Q809
Q810
Q811
Q812
Q813
Q814
Q815
Q816
Q817
Q818
Q819
Q820
Q821
Q822
Q823
Q824
Q825
Q826
Q827
Q828
Q829
Q830
Q831
Q832
Q833
Q834
Q835
Q836
Q837
Q838
Q839
Q840
Q841
Q842
Q843
Q844
Q845
Q846
Q847
Q848
Q849
Q850
Q851
Q852
Q853
Q854
Q855
Q856
Q857
Q858
Q859
Q860
Q861
Q862
Q863
Q864
Q865
Q866
Q867
Q868
Q869
Q870
Q871
Q872
Q873
Q874
Q875
Q876
Q877
Q878
Q879
Q880
Q881
Q882
Q883
Q884
Q885
Q886
Q887
Q888
Q889
Q890
Q891
Q892
Q893
Q894
Q895
Q896
Q897
Q898
Q899
Q900
Q901
Q902
Q903
Q904
Q905
Q906
Q907
Q908
Q909
Q910
Q911
Q912
Q913
Q914
Q915
Q916
Q917
Q918
Q919
Q920
Q921
Q922
Q923
Q924
Q925
Q926
Q927
Q928
Q929
Q930
Q931
Q932
Q933
Q934
Q935
Q936
Q937
Q938
Q939
Q940
Q941
Q942
Q943
Q944
Q945
Q946
Q947
Q948
Q949
Q950
Q951
Q952
Q953
Q954
Q955
Q956
Q957
Q958
Q959
Q960
Q961
Q962
Q963
Q964
Q965
Q966
Q967
Q968
Q969
Q970
Q971
Q972
Q973
Q974
Q975
Q976
Q977
Q978
Q979
Q980
Q981
Q982
Q983
Q984
Q985
Q986
Q987
Q988
Q989
Q990
Q991
Q992
Q993
Q994
Q995
Q996
Q997
Q998
Q999
Q1000

[圖 24]


2500
2000
1500
1000
500
0
30
40
50
腫瘤體積（mm³）
腫瘤植入後天數
陰性對照
RNP
重組肽+SPA+Fas/PTPN2 shRNA
重組肽+SPA+Fas/PTPN2/TGFBR2/TGFBR2 shRNA
FAS/PTPN2
PD-1 shRNA

[圖 25]

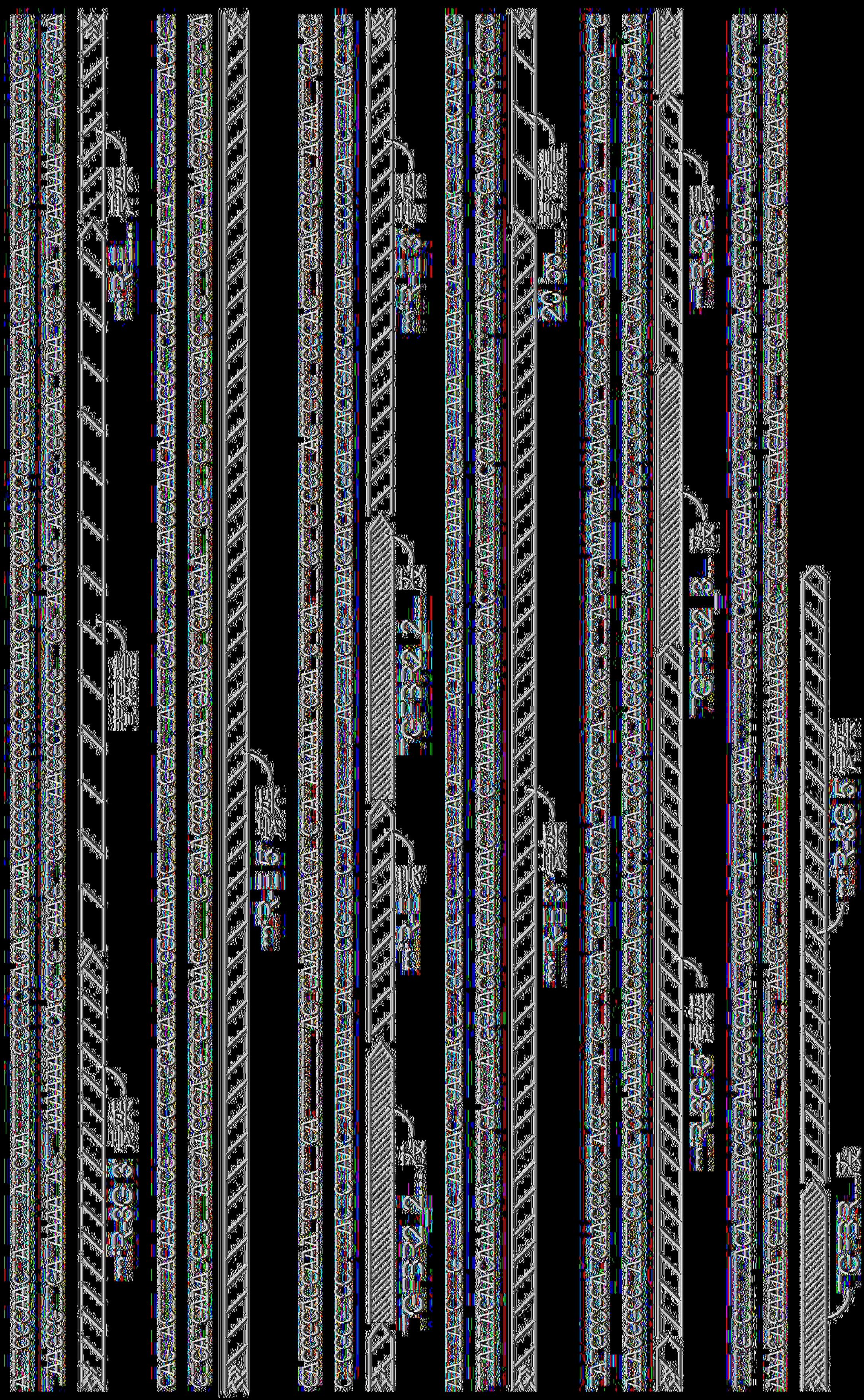
SASP-FAM-5'-TWA-3'-(ZEN IBSOM)(5'-
Probe
Forward primer
Reverse primer
Probe
Forward primer
Reverse primer

[圖 26]

圖 26 (續 1)

|(圖 26 (續 2))|

FAS-1(SEQ ID NO: 3)
FAS-2
FAS-3
FAS-4
FAS-5
FAS-6
FAS-7
FAS-8
FAS-9
FAS-10
FAS-11
FAS-12
FAS-13
FAS-14
FAS-15
FAS-16
FAS-17
FAS-18
FAS-19
FAS-20
FAS-21
FAS-22
FAS-23
FAS-24
FAS-25
FAS-26
FAS-27
FAS-28
FAS-29
FAS-30
FAS-31
FAS-32
FAS-33
FAS-34
FAS-35
FAS-36
FAS-37
FAS-38
FAS-39
FAS-40
FAS-41



【圖 27 (續 1)】



圖 27 (續 2)

TGE3R2-TGE3R2-TAS 病毒2以色 siRNA c...
三′a 改動子
三′a 改動子
三′a 改動子
三′a 改動子
5′ UTR
5′ UTR
mR-3G 5′ 突變
mR-3G 突
TGE3R2_2... 改
TGE3R2_2... 改
mR-... 突變

圖 28

MCH1
CAS1
FAS1-5'
FAS1-3'
FAS2-5'
FAS2-3'
MCH2
MCH3
MCH4
MCH5
MCH6
MCH7
MCH8
MCH9
MCH10
MCH11
MCH12
MCH13
MCH14
MCH15
MCH16

圖 28 (續 1)

|(圖 28 (續 2))|

[圖 29]



圖 5M1，共 591 個字元

(共 29 頁之 1)

C5593633DA.pdf
112134944
發明專利 A0202
112133288881 0

|(圖 29 (續 2))|

FAS 2'-OMe-G-F
FAS 2'-OMe-A-F
FAS 2'-OMe-U-F
FAS 2'-OMe-C-F

miR-3C 3'序列
miR-3C 5'序列
miR-3C 5'序列
miR-3C 3'序列


miR-3...骨架
TGFBR2_3...改
miR-3G素
TGFBR2_3...改
miR-3G 3'骨架
miR-3...骨架
PPT
5' UTR
5' UTR
CAR或其他嵌合
人源GH1表A
人源GH1表A
人源GH1表A
人源GH1表A

CATATTCCCACCCTCCTCCAACCTCCTAACCCACCTCCCCTCCCAAATTCCTCCCACTACCACCCTCCCTCCCTCC
CCATAACCCCCTCCACCCAGCCTCCAGCATCCACCACATCCCAGCCCCAACCAGCCCAATCCCCACCTCCGACGAACCCAGCAGG
[式]
[式]
[式]