202342525

(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 202342525 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：112103476 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/22 (2006.01)* *C12N15/86 (2006.01)*
A61K48/00 (2006.01) *A61P27/16 (2006.01)*

(30)優先權：2022/02/02 美國 63/305,923

(71)申請人：美商阿科奧斯公司 (美國) AKOUOS, INC. (US)
美國

(72)發明人：西蒙斯 伊曼紐爾 約翰 SIMONS, EMMANUEL JOHN (US)；黃 R NG, ROBERT (US)；麥肯納 麥可 MCKENNA, MICHAEL (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：50 項 圖式數：42 共 638 頁

(54)名稱

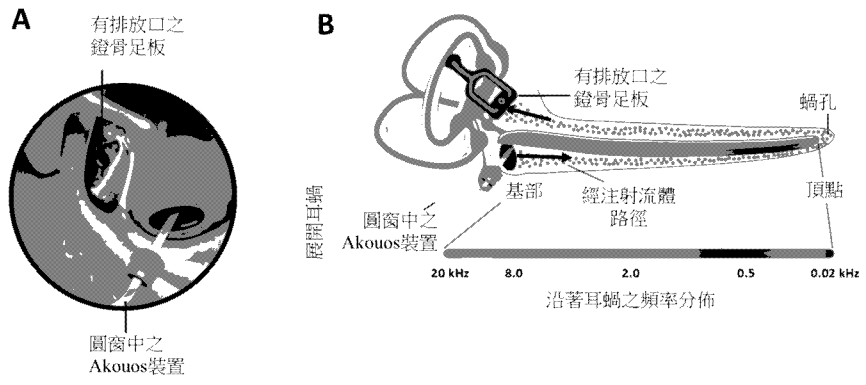
用於治療前庭神經鞘瘤相關症狀之抗ＶＥＧＦ抗體構築體及相關方法

(57)摘要

本揭示案提供了一種構築體，其包含與啟動子可操作地連接之編碼序列，其中該編碼序列編碼血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分。在一些實施例中，構築體為 AAV 構築體。在一些實施例中，AAV 構築體為 AAV 顆粒之一部分。包含本文所述之構築體及 AAV 顆粒之組合物可用於治療聽力損失，例如與前庭神經鞘瘤相關之聽力損失。

The present disclosure provides a construct comprising a coding sequence operably linked to a promoter, wherein the coding sequence encodes a vascular endothelial growth factor (VEGF) binding agent or a portion thereof. In some embodiments, a construct is an AAV construct. In some embodiments, an AAV construct is a part of an AAV particle. Compositions comprising constructs and AAV particles described herein can be useful in treating hearing loss, for example, hearing loss associated with vestibular schwannoma.

指定代表圖：



【圖 4】

20234[illegible]
202342925
專利案號：112103476

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療前庭神經鞘瘤相關症狀之抗VEGF抗體構築體及相關方法

【英文發明名稱】

ANTI-VEGF ANTIBODY CONSTRUCTS AND RELATED METHODS FOR TREATING VESTIBULAR SCHWANNOMA ASSOCIATED SYMPTOMS

【中文】

本揭示案提供了一種構築體，其包含與啟動子可操作地連接之編碼序列，其中該編碼序列編碼血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分。在一些實施例中，構築體為AAV構築體。在一些實施例中，AAV構築體為AAV顆粒之一部分。包含本文所述之構築體及AAV顆粒之組合物可用於治療聽力損失，例如與前庭神經鞘瘤相關之聽力損失。

【英文】

The present disclosure provides a construct comprising a coding sequence operably linked to a promoter, wherein the coding sequence encodes a vascular endothelial growth factor (VEGF) binding agent or a portion thereof. In some embodiments, a construct is an AAV construct. In some embodiments, an AAV construct is a part of an AAV particle. Compositions comprising constructs and AAV particles described herein can be useful in treating hearing loss, for example, hearing loss associated with vestibular schwannoma.

【指定代表圖】

圖4A-4B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療前庭神經鞘瘤相關症狀之抗VEGF抗體構築體及相關方法

【英文發明名稱】

ANTI-VEGF ANTIBODY CONSTRUCTS AND RELATED METHODS FOR TREATING VESTIBULAR SCHWANNOMA ASSOCIATED SYMPTOMS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 聽力損失可為傳導性(由耳道或中耳引起)、感覺神經性(由內耳或聽覺神經引起)或混合性的。感覺神經性聽力損失包括由哺乳動物內耳中之細胞(例如，毛細胞)之故障引起的聽力損失。感覺神經性聽力損失之非限制性原因包括暴露於巨大噪音、頭部外傷、病毒感染、自體免疫性內耳疾病、遺傳性聽力損失、衰老、內耳畸形、梅尼埃病(Meniere's disease)、耳硬化症及腫瘤。如本文所論述，聽力損失之另一個原因可為前庭神經鞘瘤(VS)，其為例如在自內耳通向大腦之神經上形成之腫瘤。

【發明內容】

【0002】 本揭示案提供了如下認知：向個體投與抗VEGF蛋白(例如，雷珠單抗(ranibizumab)、貝伐單抗(bevacizumab)及/或阿柏西普(aflibercept))可用於治療與血管新生相關之疾患、疾病或病症。本揭示案進一步認識到，抗VEGF蛋白之投與可能並不總是直接的。例如，抗VEGF蛋白之投與應以一種方式達成，使得在與血管新生相關之細胞及組織處局部提供適當水準之抗VEGF蛋白。

【0003】 本揭示案表明，投與可表現抗VEGF蛋白(例如，雷珠單抗、貝伐單抗、及/或阿柏西普)之抗VEGF構築體可用於治療與血管新生相關之疾患、疾病或病症。具體而言，編碼抗VEGF蛋白(例如，雷珠單抗、貝伐單抗及/或阿柏西普)之重組AAV(rAAV)構築體可以特別可用於治療與耳及眼中之血管新生相關之疾患、疾病或病症，尤其是當與rAAVAnc80殼體一起使用以便形成rAAVAnc80-抗VEGF顆粒時。

【0004】 在其他情況下，本揭示案提供了一種構築體，其包含與啟動子可操作地連接之編碼序列，其中該編碼序列編碼血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分(在本文中亦統稱為抗VEGF蛋白)。

【0005】 在一些實施例中，啟動子為誘導型啟動子、組成型啟動子或組織特異性啟動子。在一些實施例中，啟動子為CAG啟動子、CBA啟動子、CMV啟動子或CB7啟動子。在一些實施例中，啟動子包含根據SEQ ID NO:49或50、SEQ ID NO:64及/或SEQ ID NO:65之核酸序列。

【0006】 在一些實施例中，編碼序列為或包含靈長類動物編碼序列。在一些實施例中，編碼序列為或包含人類編碼序列。在一些實施例中，編碼序列為或包含經工程化編碼序列。

【0007】 在一些實施例中，VEGF結合劑或其部分為靈長類動物VEGF結合劑。在一些實施例中，VEGF結合劑為或包含人類VEGF結合劑。在一些實施例中，VEGF結合劑為或包含人源化VEGF結合劑。

【0008】 在一些實施例中，VEGF結合劑能夠結合至少一種VEGF蛋白。在一些實施例中，至少一種VEGF蛋白為VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D或其組合。在一些實施例中，至少一種VEGF蛋白為VEGF-A。

【0009】在一些實施例中，VEGF結合劑包含至少一種多肽。在一些實施例中，VEGF結合劑為或包含抗體或其片段。在一些實施例中，抗體片段為Fab片段、Fab'片段、F(ab')2片段、Fd片段、Fd'片段、互補決定區(CDR)、單鏈Fv或Fc域。在一些實施例中，VEGF結合劑為或包含免疫球蛋白重鏈、免疫球蛋白輕鏈或其組合。

【0010】在一些實施例中，VEGF結合劑包含有包含根據SEQ ID NO:16之胺基序列之多肽。在一些實施例中，VEGF結合劑包含有包含根據SEQ ID NO:20之胺基序列之多肽。在一些實施例中，VEGF結合劑包含有包含根據SEQ ID NO:16之胺基序列之多肽及包含根據SEQ ID NO:20之胺基序列之多肽。

【0011】在一些實施例中，VEGF結合劑為或包含雷珠單抗。

【0012】在一些實施例中，編碼序列包含根據SEQ ID NO:13之核酸序列。在一些實施例中，編碼序列包含根據SEQ ID NO:19之核酸序列。在一些實施例中，編碼序列包含根據SEQ ID NO:13之核酸序列及根據SEQ ID NO:19之核酸序列。

【0013】在一些實施例中，編碼序列為或包含根據SEQ ID NO: 103之核酸序列。

【0014】在一些實施例中，VEGF結合劑包含有包含根據SEQ ID NO:24之胺基序列之多肽。在一些實施例中，VEGF結合劑包含有包含根據SEQ ID NO:25之胺基序列之多肽。在一些實施例中，VEGF結合劑包含有包含根據SEQ ID NO:24之胺基序列之多肽及包含根據SEQ ID NO:25之胺基序列之多肽。

【0015】在一些實施例中，VEGF結合劑為或包含貝伐單抗。

【0016】 在一些實施例中，編碼序列包含根據SEQ ID NO:108之核酸序列。在一些實施例中，編碼序列包含根據SEQ ID NO:109之核酸序列。在一些實施例中，編碼序列包含根據SEQ ID NO:108之核酸序列及根據SEQ ID NO:109之核酸序列。

【0017】 在一些實施例中，編碼序列為或包含根據SEQ ID NO: 22之核酸序列。

【0018】 在一些實施例中，編碼序列包含各自編碼訊息肽之一或多個核酸序列。在一些實施例中，至少一個核酸序列編碼介白素2(IL2)訊息肽。

【0019】 在一些實施例中，編碼序列包含編碼自裂解肽之一或多個序列。在一些實施例中，自裂解肽為明脈扁刺蛾病毒(thosea asigna virus)2A(T2A)肽。

【0020】 在一些實施例中，VEGF結合劑包含Fc域。在一些實施例中，Fc域包含根據SEQ ID NO:111之胺基酸序列。

【0021】 在一些實施例中，編碼序列包含根據SEQ ID NO:110之核酸序列。

【0022】 在一些實施例中，VEGF結合劑包含VEGF受體之一或多個胞外域。在一些實施例中，VEGF受體之一或多個胞外域包含有包含根據SEQ ID NO:112之胺基序列之胞外域。

【0023】 在一些實施例中，VEGF結合劑包含VEGF受體之兩個胞外域。

【0024】 在一些實施例中，編碼序列包含各自編碼訊息肽之一或多個核酸序列。在一些實施例中，至少一個核酸序列編碼IL2訊息肽。

【0025】在一些實施例中，構築體包含兩個AAV反向末端重複(ITR)。在一些實施例中，兩個AAV ITR側接編碼序列及啟動子。

【0026】在一些實施例中，兩個AAV ITR為或源自AAV2 ITR。

【0027】在一些實施例中，兩個AAV ITR包含有包含根據SEQ ID NO:45或47之核酸序列之5' ITR及包含根據SEQ ID NO:46或48之核酸序列之3' ITR。

【0028】在一些實施例中，構築體包含根據SEQ ID NO:90、91、92、93、94、106或107中任一者之核酸序列。

【0029】在一些實施例中，構築體包含根據SEQ ID NO:95或96中任一者之核酸序列。

【0030】在一些實施例中，如本文所述之構築體用於治療以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與耳科疾病相關之一或多種症狀。在一些實施例中，提供如本文所述之構築體用於製造治療以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與耳科疾病相關之一或多種症狀之藥物的用途。在一些實施例中，與耳科疾病相關之一或多種症狀包含聽力損失、毛細胞退化、內耳液生化環境之改變、迷路內蛋白升高、內淋巴積水、耳蝸孔阻塞、迷路內出血、耳蝸血管供應中斷、耳鳴、頭暈、頑固性頭痛、面部神經病變、三叉神經病變、面癱、面部感覺異常、腦積水、小腦疝或死亡。

【0031】本揭示案進一步提供一種AAV顆粒，其包含如本文所述之構築體。

【0032】在一些實施例中，rAAV顆粒包含rAAV殼體，其中rAAV殼體為或源自AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV-rh8、AAV-rh10、AAV-rh39、AAV-

rh43或AAV Anc80殼體。在一些實施例中，rAAV殼體為rAAV Anc80殼體。在一些實施例中，rAAV Anc80殼體為rAAV Anc80L65殼體。

【0033】 在一些實施例中，如本文描述之AAV顆粒用於治療以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與耳科疾病相關之一或多種症狀。在一些實施例中，如本文描述之AAV顆粒用於製造治療以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與耳科疾病相關之一或多種症狀之藥物。在一些實施例中，與耳科疾病相關之一或多種症狀包含聽力損失、毛細胞退化、內耳液生化環境之改變、迷路內蛋白升高、內淋巴積水、耳蝸孔阻塞、迷路內出血、耳蝸血管供應中斷、耳鳴、頭暈、頑固性頭痛、面部神經病變、三叉神經病變、面癱、面部感覺異常、腦積水、小腦疝或死亡。

【0034】 本揭示案提供一種組合物，其包含如本文所述之構築體及/或如本文所述之AAV顆粒。

【0035】 在一些實施例中，組合物為醫藥組合物。在一些實施例中，組合物包含醫藥學上可接受之載劑。

【0036】 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含磷酸氫二鈉。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至少1 mM、至少2 mM、至少3 mM、至少4 mM、至少5 mM、至少6 mM、至少7 mM或至少8 mM磷酸氫二鈉。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至多15 mM、至多14 mM、至多13 mM、至多12 mM、至多11 mM或至多10 mM的磷酸氫二鈉。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含5-12 mM、6-10 mM或7-9 mM磷酸氫二鈉。

【0037】 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含磷酸二氫鉀。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至少0.1 mM、至少0.2

mM、至少0.3 mM、至少0.4 mM、至少0.5 mM、至少0.6 mM、至少0.7 mM、至少0.8 mM、至少0.9 mM、至少1.0 mM、至少1.1 mM、至少1.2 mM、至少1.3 mM、至少1.4 mM或至少 1.5 mM磷酸二氫鉀。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至多2.0 mM、至多1.9 mM、至多1.8 mM、至多1.7 mM、至多1.6 mM或至多1.5 mM磷酸二氫鉀。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含0.5-2.0 mM或1.0-2.0 mM磷酸二氫鉀。

【0038】 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含氯化鉀。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至少1.5 mM、至少1.6 mM、至少1.7 mM、至少1.8 mM、至少1.9 mM、至少2.0 mM、至少2.1 mM、至少2.2 mM、至少2.3 mM、至少2.4 mM、至少2.5 mM、至少2.6 mM或至少2.7 mM氯化鉀。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至多3.5 mM、至多3.4 mM、至多3.3 mM、至多3.2 mM、至多3.1 mM、至多3.0 mM、至多2.9 mM或至多2.8 mM氯化鉀。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含2.0-3.5 mM或2.5-3.0 mM 氯化鉀。

【0039】 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含氯化鈉。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至少50 mM、至少75 mM、至少100 mM、至少110 mM、至少120 mM、至少130 mM、至少140 mM、至少150 mM、至少160 mM或至少170 mM氯化鈉。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至多250 mM、至多240 mM、至多230 mM、至多220 mM、至多210 mM、至多200 mM、至多190 mM或至多180 mM氯化鈉。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含150-250 mM或150-200 mM氯化鈉。

【0040】在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含泊洛沙姆188。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至少0.0005%、至少0.0006%、至少 0.0007%、至少0.0008%、至少0.0009%或至少0.001%泊洛沙姆188 (vol/vol%)。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至多 0.002% 、 至 多 0.0019% 、 至 多 0.0018% 、 至 多 0.0017% 、 至 多 0.0016%、至多0.0015%、至多0.0014%、至多0.0013%、至多0.0012%、至多0.0011%或至多0.001%泊洛沙姆188 (vol/vol%)。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含0.0005-0.002%或0.0005-0.0015%泊洛沙姆188 (vol/vol%)。

【0041】在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含約8.10 mM磷酸氫二鈉、約1.5 mM磷酸二氫鉀、約2.7 mM氯化鉀、約172 mM氯化鈉及約0.001% 泊洛沙姆188 (vol/vol%)。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含8.10 mM 磷酸氫二鈉、1.5 mM磷酸二氫鉀、2.7 mM氯化鉀、172 mM氯化鈉及0.001%泊洛沙姆188 (vol/vol%)。

【0042】在一些實施例中，包含本文所述之AAV顆粒，例如rAAV-抗VEGF顆粒之組合物(例如，醫藥組合物)以約1 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL之劑量(例如量)投與。在一些實施例中，包含本文所述之AAV顆粒，例如rAAV-抗VEGF顆粒之組合物(例如，醫藥組合物)以2.5 x 10^{12} vg/mL +/- 10%之劑量(例如量)投與。在一些實施例中，包含本文所述之AAV顆粒，例如rAAV-抗VEGF顆粒之組合物(例如，醫藥組合物)以5 x 10^{12} vg/mL +/- 10%之劑量(例如量)投與。在一些實施例中，包含本文所述之AAV顆粒，例如rAAV-抗VEGF顆粒之組合物(例如，醫藥組合物)以1 x 10^{13} vg/mL +/- 10%之劑量(例如量)投與。在一些實施例中，本文所

述之醫藥組合物包含約8.10mM磷酸氫二鈉、約1.5mM磷酸二氫鉀、約2.7mM氯化鉀、約172mM氯化鈉及約0.001%泊洛沙姆188(vol/vol%)。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含8.10 mM磷酸氫二鈉、1.5 mM磷酸二氫鉀、2.7 mM氯化鉀、172 mM氯化鈉及0.001%泊洛沙姆188 (vol/vol%)。

【0043】 在一些實施例中，包含本文所述之AAV顆粒，例如rAAV-抗VEGF顆粒之組合物(例如，醫藥組合物)以約1 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸之劑量投與。在一些實施例中，包含本文所述之AAV顆粒，例如rAAV-抗VEGF顆粒之組合物(例如，醫藥組合物)以約2.3 x 10^{11} vg/耳蝸之劑量投與。在一些實施例中，包含本文所述之AAV顆粒，例如rAAV-抗VEGF顆粒之組合物(例如，醫藥組合物)以約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸之劑量投與。在一些實施例中，包含本文所述之AAV顆粒，例如rAAV-抗VEGF顆粒之組合物(例如，醫藥組合物)以約9 x 10^{11} vg/耳蝸之劑量投與。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含約8.10 mM磷酸氫二鈉、約1.5 mM磷酸二氫鉀、約2.7 mM氯化鉀、約172 mM氯化鈉及約0.001%泊洛沙姆188(vol/vol%)。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含8.10 mM 磷酸氫二鈉、1.5 mM磷酸二氫鉀、2.7 mM氯化鉀、172 mM氯化鈉及0.001%泊洛沙姆188 (vol/vol%)。

【0044】 在一些實施例中，包含本文所述之AAV顆粒，例如rAAV-抗VEGF顆粒之組合物(例如，醫藥組合物)以約0.01mL至0.1 mL之體積向個體投與。在一些實施例中，包含本文所述之AAV顆粒，例如rAAV-抗VEGF顆粒之組合物(例如，醫藥組合物)以約0.09 mL之體積向個體投與。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含約8.10 mM磷酸氫二鈉、約

1.5 mM磷酸二氫鉀、約2.7 mM氯化鉀、約172 mM氯化鈉及約0.001%泊洛沙姆188 (vol/vol%)。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含8.10 mM磷酸氫二鈉、1.5 mM磷酸二氫鉀、2.7 mM 氯化鉀、172 mM氯化鈉及0.001%泊洛沙姆188 (vol/vol%)。

【0045】 在一些實施例中，如本文描述之組合物用於治療例如哺乳動物中以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與耳科疾病相關之一或多種症狀。在一些實施例中，提供如本文所述之構築體用於製造治療例如哺乳動物中以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與耳科疾病相關之一或多種症狀之藥物的用途。在一些實施例中，與耳科疾病相關之一或多種症狀包含聽力損失、毛細胞退化、內耳液生化環境之改變、迷路內蛋白升高、內淋巴積水、耳蝸孔阻塞、迷路內出血、耳蝸血管供應中斷、耳鳴、頭暈、頑固性頭痛、面部神經病變、三叉神經病變、面癱、面部感覺異常、腦積水、小腦疝、死亡或其組合。

【0046】 在一些實施例中，如本文所述之組合物用於治療，例如哺乳動物中之內耳病症。在一些實施例中，提供如本文所述之構築體用於製造治療例如哺乳動物中之內耳病症之藥物的用途。在一些實施例中，內耳病症包含前庭神經鞘瘤或II型神經纖維瘤病。在一些實施例中，內耳病症為或包含前庭神經鞘瘤。在一些實施例中，內耳病症為或包含II型神經纖維瘤病。前庭神經鞘瘤亦可稱為聽神經瘤，且這兩個術語在本文中可互換使用。

【0047】 在一些實施例中，如本文所述之組合物用於治療例如哺乳動物中之前庭神經鞘瘤。在一些實施例中，提供如本文所述之構築體用於製造治療例如哺乳動物中之前庭神經鞘瘤之藥物的用途。

【0048】 在本文揭示之方法或用途中任一者之一些實施例中，哺乳動物為人類。

【0049】 本揭示案亦提供了一種細胞。在一些實施例中，細胞包含如本文所述之構築體、如本文所述之rAAV顆粒及/或如本文所述之組合物。

【0050】 在一些實施例中，細胞為活體內的、離體的或活體外的。

【0051】 在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞。在一些實施例中，細胞為人類細胞。在一些實施例中，人類細胞係在個體之耳朵中。

【0052】 在一些實施例中，細胞經永生化以產生穩定細胞株。

【0053】 本揭示案提供一種系統。系統包含如本文所述之構築體、如本文所述之rAAV顆粒、如本文所述之組合物、及/或如本文所述之細胞。

【0054】 本揭示案提供一種方法。在一些實施例中，方法包含使細胞與如本文所述之構築體、如本文所述之rAAV顆粒、及/或如本文所述之組合物接觸。

【0055】 在一些實施例中，細胞為個體之細胞。

【0056】 在一些實施例中，細胞為耳朵細胞。在一些實施例中，細胞為內耳細胞。在一些實施例中，內耳細胞為外毛細胞。在一些實施例中，內耳細胞為內毛細胞。在一些實施例中，內耳細胞為柱細胞。在一些實施例中，內耳細胞為漢森氏(Hensen)細胞。在一些實施例中，內耳細胞為克勞氏(Claudius)細胞。

【0057】 在一些實施例中，內耳細胞係在活體外或離體。

【0058】 在一些實施例中，方法包含將如本文所述之構築體、如本

文所述之rAAV顆粒、及/或如本文所述之組合物引入到個體之內耳中。

【0059】 在一些實施例中，將構築體、rAAV顆粒或組合物引入到個體之耳蝸中。在一些實施例中，構築體、rAAV顆粒或組合物經由圓窗膜注射來引入。

【0060】 在一些實施例中，將本文揭示之構築體、rAAV顆粒或組合物投與到個體之耳蝸中導致由該構築體、rAAV顆粒或組合物編碼的轉殖基因在個體之耳蝸中表現。在一些實施例中，轉殖基因編碼抗VEGF蛋白。在一些實施例中，抗VEGF蛋白在個體耳蝸中的一或多種細胞中表現。在一些實施例中，抗VEGF 蛋白在外毛細胞、內毛細胞、柱細胞、漢森氏細胞、克勞氏細胞或其組合中表現。在一些實施例中，一或多種耳蝸細胞中抗VEGF蛋白之表現對該一或多種耳蝸細胞之存活及/或功能具有最小影響(例如，沒有影響)。

【0061】 在一些實施例中，一種方法包含量測個體之聽力水準。在一些實施例中，聽力水準藉由執行聽覺腦幹反應(ABR)測試來量測。

【0062】 在一些實施例中，方法包含將個體之聽力水準與參考聽力水準進行比較。在一些實施例中，參考聽力水準為經公開或歷史參考聽力水準。

【0063】 在一些實施例中，在引入如本文所述之構築體、如本文所述之rAAV顆粒及/或如本文所述之組合物之後量測個體之聽力水準，且參考聽力水準為在引入本文所述之構築體、本文所述之rAAV顆粒及/或本文所述之組合物之前量測之個體之聽力水準。

【0064】 在一些實施例中，方法包含量測個體中血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準。

【0065】 在一些實施例中，在個體之內耳中量測血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準。在一些實施例中，在個體之耳蝸中量測血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準。

【0066】 在一些實施例中，方法包含將個體之血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準與血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之參考水準進行比較。

【0067】 在一些實施例中，血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之參考水準為血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之經公開或歷史參考水準。

【0068】 在一些實施例中，在引入如本文所述之構築體、如本文所述之AAV顆粒、及/或如本文所述之組合物之後量測個體之血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準，且血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之參考水準為在引入如本文所述之構築體、如本文所述之AAV顆粒、及/或如本文所述之組合物之前量測的個體之血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準。

【0069】 在一些實施例中，方法包含量測個體之腫瘤之尺寸或體積。在一些實施例中，尺寸為穿過腫瘤之最大直徑或長度。

【0070】 在一些實施例中，方法包含分別將個體腫瘤之尺寸或體積與參考腫瘤尺寸或體積進行比較。

【0071】 在一些實施例中，參考腫瘤尺寸或體積為經公開或歷史參考腫瘤尺寸或體積。

【0072】 在一些實施例中，在引入如本文所述之構築體、如本文所述之AAV顆粒、及/或如本文所述之組合物之後量測個體之腫瘤之尺寸或

體積，且參考腫瘤尺寸或體積為在引入如本文所述之構築體、如本文所述之AAV顆粒、及/或如本文所述之組合物之前量測的個體之腫瘤之尺寸或體積。

【0073】 在一些實施例中，方法為治療聽力損失之方法，其包含向有需要之個體投與如本文所述之構築體、如本文所述之rAAV顆粒、及/或如本文所述之組合物。

【0074】 在一些實施例中，個體患有以血管新生為特徵之耳科疾病或處於患有該疾病之風險中。在一些實施例中，耳科疾病為或包含前庭神經鞘瘤。

【0075】 在一些實施例中，方法為治療內耳病症之方法，其包含向有需要之個體投與如本文所述之構築體、如本文所述之rAAV顆粒、及/或如本文所述之組合物。在一些實施例中，內耳病症為前庭神經鞘瘤或II型神經纖維瘤病

【0076】 在本文揭示之方法或用途中任一者之一些實施例中，個體為人類。

【0077】 在一些實施例中，在投與如本文所述之構築體、如本文所述之AAV顆粒及/或如本文所述之組合物後，與耳科疾病相關之一或多種症狀得到緩解或改善。在一些實施例中，一或多種症狀包含聽力損失、毛細胞退化、內耳液生化環境之改變、迷路內蛋白升高、內淋巴積水、耳蝸孔阻塞、迷路內出血、耳蝸血管供應中斷、耳鳴、頭暈、頑固性頭痛、面部神經病變、三叉神經病變、面癱、面部感覺異常、腦積水、小腦疝或死亡。

【0078】 在一些實施例中，方法為治療前庭神經鞘瘤之方法。

【0079】 在一些實施例中，方法為調節VEGF水準之方法。

【0080】 在一些實施例中，方法為調節活性VEGF水準之方法。

【0081】 在一些實施例中，方法為降低VEGF活性之方法。

【0082】 本揭示案提供了一種方法，其包含將細胞與本文所述之構築體及一或多種包含AAV Rep基因、AAV Cap基因、AAV VA基因、AAV E2a基因及AAV E4基因之構築體接觸。

【0083】 在一些實施例中，細胞為內耳細胞。在一些實施例中，內耳細胞為外毛細胞。在一些實施例中，內耳細胞為內毛細胞。在一些實施例中，內耳細胞為柱細胞。在一些實施例中，內耳細胞為漢森氏細胞。在一些實施例中，內耳細胞為克勞氏細胞。在一些實施例中，內耳細胞係在個體之耳朵中。在一些實施例中，內耳細胞係在活體外或離體。

【0084】 本揭示案提供一種細胞群，其包含一或多種如本文所述之細胞，其中該群為或包含穩定細胞株。

【0085】 本文描述用於本發明之方法及材料；亦可使用此項技術中已知之其他合適方法及材料。材料、方法及實例僅為說明性且不旨在限制。所有出版物、專利申請案、專利、序列、資料庫條目及本文提及之其他參考文獻皆以引用之方式全部併入。如有衝突，則以本說明書(包括定義)為準。

定義

【0086】 本揭示案之範圍由所附發明申請專利範圍限定且不限於本文描述之某些實施例。熟習此項技術者在閱讀本說明書後將意識到可以等效於此類所描述實施例或在發明申請專利範圍內之其他修改。一般而言，除非另有明確說明，否則本文所用術語與其在此項技術中理解之含義一

致。下文提供了某些術語之明確定義；貫穿本說明書，此等及其他術語在特定情況下之含義對於熟習此項技術者而言將為由上下文清楚的。

【0087】 申請專利範圍中使用改變申請專利範圍元素之序數術語諸如「第一」、「第二」、「第三」等自身並不暗示任何優先權、優先級、或一個申請專利範圍元素優於另一申請專利範圍元素之順序或者執行方法之動作的臨時順序，但僅用作區分具有某一名稱之一個申請專利範圍元素與具有相同名稱之另一元素(但係對於使用序數術語而言)以區分該等申請專利範圍元素。

【0088】 除非明確指出相反，否則如本文所用冠詞「一個/種(a/an)」應理解為包括複數指稱。除非相反指示或另外由上下文清楚，否則在一組之一或多個成員之間包括「或」之申請專利範圍或說明書認為滿足組成員之一者、多於一者、或全部存在於給定產物或方法中、用於該產品或方法中、或另外與該產物或方法相關。在一些實施例中，一組之恰好一個成員存在於給定產品或方法中、用於給定產品或方法中或在其他方面與給定產品方法相關。在一些實施例中，多於一個或所有組成員存在於給定產品或方法中、用於給定產品或方法中或在其他方面與給定產品或方法相關。應理解本揭示案涵蓋所有變化、組合、及排列，其中除非另外指示或除非熟習此項技術者清楚會出現矛盾或不一致，否則來自一或多個所列出申請專利範圍之一或多個限制、元素、條款、描述性術語等經引入到從屬相同基礎申請專利範圍之另一申請專利範圍(或作為相關的任何其他申請專利範圍)。在元素如列表呈現(例如，在Markush組或類似形式中)時，應理解亦揭示該等元素之各子組，且可自該組去除任一或多個元素。應當理解，一般而言，在實施例或態樣稱為「包含」特定元素、特徵等之情況

下，某些實施例或態樣「由此類元素、特徵等組成」或「基本上由此類元素、特徵等組成」。為簡單起見，彼等實施例並未在每一種情況下都在本文中用如此多詞語具體闡述。亦應該理解，任何實施例或態樣都可以明確地自發明申請專利範圍中排除，而不管是否在說明書中陳述具體排除。

【0089】 貫穿本說明書，當多核苷酸或多肽由字母序列(例如，A、C、G及T，在多核苷酸之情況下分別表示腺苷、胞苷、鳥苷及胸苷)表示時，此類多核苷酸或多肽自左到右以5'到3'或N端到C端之順序呈現。

【0090】 ***投與***：如本文所用，術語「投與」通常係指向個體或系統投與組合物以達成將藥劑遞送至個體或系統。在一些實施例中，劑為或包括在組合物中；在一些實施例中，透過組合物或其一或多種組分之代謝產生劑。一般熟習此項技術者將意識到在適當情況下可用於向個體例如人類投與之多種途徑。例如，在一些實施例中，投與可以為系統的或局部的。在一些實施例中，系統投與可以為靜脈內的。在一些實施例中，投與可以為局部的。局部投與可涉及經由例如透過圓窗膜注射來遞送至耳蝸外淋巴或遞送到鼓階，透過內淋巴、外淋巴及/或在耳道造口術後內淋巴遞送到中階。在一些實施例中，投與可僅涉及單次劑量。在一些實施例中，投與可涉及施用固定數量之劑量。在一些實施例中，投與可涉及間歇性(例如，時間上分開之複數個劑量)給藥及/或週期性(例如，由共同時間段分開之個別劑量)給藥。在一些實施例中，投與可涉及至少所選時間段之連續給藥(例如，灌注)。

【0091】 ***對偶基因***：如本文所用，術語「對偶基因」係指特定多態性基因組基因座之兩個或更多個現有遺傳變異體之一。

【0092】 ***改善***：如本文所用，術語「改善」係指個體狀態之預防、

減輕或緩解，或個體狀態之改善。改善可包括但不要求完全康復或完全預防疾病、病症或疾患。

【0093】***胺基酸***：在最廣泛之意義上，如本文所用，術語「胺基酸」係指可以例如透過形成一或多個肽鍵而併入多肽鏈中之任何化合物及/或物質。在一些實施例中，胺基酸具有一般結構，例如H_2N-C(H)(R)-COOH。在一些實施例中，胺基酸為天然存在之胺基酸。在一些實施例中，胺基酸為非天然胺基酸；在一些實施例中，胺基酸為D-胺基酸；在一些實施例中，胺基酸為L-胺基酸。「標準胺基酸」係指天然存在之肽中常見之二十種標準L-胺基酸中之任何一種。「非標準胺基酸」係指除標準胺基酸之外之任何胺基酸，無論其為合成製備或自天然來源獲得的。在一些實施例中，與如上所示之一般結構相比，在多肽中包括羧基端及/或胺基端胺基酸之胺基酸可包含結構修飾。例如，在一些實施例中，與一般結構相比，胺基酸可以藉由甲基化、醯胺化、乙醯化、聚乙二醇化、醣基化、磷酸化及/或取代(例如胺基、羧酸基、一或多個質子及/或羥基)來修飾。在一些實施例中，與含有其他方面相同之未經修飾胺基酸之多肽相比，此類修飾可以例如改變含有經修飾胺基酸之多肽之循環半衰期。在一些實施例中，與含有其他方面相同之未經修飾胺基酸之多肽相比，此類修飾不顯著改變含有經修飾胺基酸之多肽之相關活性。

【0094】***抗體***：如本文所用，術語「抗體」係指包括足以賦予與特定靶抗原之特異性結合之標準免疫球蛋白序列元件的多肽。如此項技術中已知的，自然界中產生之完整抗體為大約150 kD之四聚物劑，其包含兩個相同重鏈多肽(各自約50 kD)及兩個相同輕鏈多肽(各自約25 kD)，該等多肽彼此締合成共同稱為「Y形」結構之物。每條重鏈包含至少四個域(各

域長約110個胺基酸)：一個胺基端可變(VH)域(位於Y結構之尖端)，然後為三個恆定域：CH1、CH2及羧基端CH3(位於Y莖之基部)。稱為「開關」之短區域連接重鏈可變區及恆定區。「鉸鏈」將CH2及CH3域連接到抗體之其餘部分。該鉸鏈區中之兩個二硫鍵將完整抗體中之兩個重鏈多肽彼此連接。各輕鏈包含兩個域：一個胺基端可變(VL)域，然後為一個羧基端恆定(CL)域，該等域藉由另一個「開關」彼此分隔。完整抗體四聚物包含兩個重鏈-輕鏈二聚物，其中重鏈及輕鏈藉由單個二硫鍵相互連接；另外兩個二硫鍵將重鏈鉸鏈區彼此連接，從而使二聚物彼此連接並形成四聚物。天然產生之抗體亦經醣基化，通常在CH2域上。天然抗體中之各域均具有以「免疫球蛋白折疊」為特徵之結構，該折疊由呈壓縮反平行β桶形式相互堆積之兩個β褶板(例如，3、4或5鏈褶板)來形成。各可變域包含三個稱為「補體決定區」之高變環(CDR1、CDR2及CDR3)及四個稍微不變之「框架」區(FR1、FR2、FR3及FR4)。當天然抗體折疊時，FR區形成β褶板，該等褶板為域提供結構框架，且來自重鏈及輕鏈之CDR環區在三維空間中聚集在一起，使其形成位於Y結構之尖端的單一高變抗原結合位點。天然存在之抗體之Fc區與補體系統之元件結合，且亦與效應細胞上之受體結合，包括例如介導細胞毒性之效應細胞。如此項技術中已知的，Fc區對Fc受體之親和力及/或其他結合屬性可以透過醣基化或其他修飾來調節。在一些實施例中，根據本發明產生及/或利用之抗體包括經醣基化之Fc域，包括具有經修飾或工程化之此類醣基化之Fc域。出於本發明之目的，在某些實施例中，包括在天然抗體中發現之足夠免疫球蛋白域序列之任何多肽或多肽複合物均可稱為及/或用作「抗體」，無論此類多肽為天然產生的(例如，由生物體對於抗原作出反應來產生)，或藉由重組

工程化、化學合成或其他人工系統或方法產生。在一些實施例中，抗體為多株的；在一些實施例中，抗體為單株的。在一些實施例中，抗體具有小鼠、兔、靈長類動物或人類抗體特有之恆定區序列。在一些實施例中，抗體序列元件為此項技術已知中之人源化的、靈長類化的、嵌合的等。此外，如本文所用，術語「抗體」在適當實施例中(除非另有說明或上下文清楚)可以係指以替代呈現方式利用抗體結構及功能特徵的此項技術已知或開發之構築體或形式中之任一者。例如，在一些實施例中，根據本發明使用之抗體之形式選自但不限於完整IgA、IgG、IgE或IgM抗體；雙特異性或多特異性抗體(例如，Zybodies®等)；抗體片段，例如Fab片段、Fab'片段、F(ab')2片段、Fd'片段、Fd片段及經分離之CDR或其集合；單鏈Fvs；多肽-Fc融合物；單域抗體(例如，鯊魚單域抗體，如IgNAR或其片段)；駝科抗體；掩蔽抗體(例如，Probodies®)；小型模塊化免疫藥物(「SMIP™」)；單鏈或串聯雙抗體(TandAb®)；VHH；Anticalins®；Nanobodies®微型抗體；BiTE®；錨蛋白重複蛋白或DARPINs®；Avimers®；DART；TCR樣抗體；Adnectins®；Affilins®；Trans-bodies®；Affibodies®；TrimerX®；微蛋白；Fynomers®、Centyrins®；及KALBITOR®。在一些實施例中，抗體可包括重鏈及/或輕鏈可變域。在一些實施例中，抗體可不包括恆定域。在一些實施例中，抗體可能缺乏它在天然產生時將具有的共價修飾(例如，聚醣之連接)。在一些實施例中，抗體可包含共價修飾(例如，聚醣、有效載荷[例如可偵測部分、治療部分、催化部分等]或其他側基[例如聚乙二醇等]之連接。

【0095】 ***大約或約***：如本文所用，術語「大約」或「約」可應用於一或多個感興趣值，包括與所述參考值相似之值。在一些實施例中，除非

另有說明或另外由上下文清楚，否則術語「大約」或「約」係指落於所述參考值之±10%(大於或小於)內之值範圍(除了其中此類數字將超過可能值之100%)。例如，在一些實施例中，術語「大約」或「約」可涵蓋在參考值之10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小內之值範圍。

【0096】 ***關聯***：如本文所用，若一個事件或實體之存在、水準及/或形式與另一個事件或實體之存在、水準及/或形式相關，則術語「關聯」將兩個事件或實體描述為彼此「相關聯」。例如，若特定實體(例如，多肽、遺傳特徵、代謝物、微生物等)之存在、水準及/或形式與疾病、病症或疾患之發生率及/或易感性相關(例如，在相關群體中)，則該實體被認為與特定疾病、病症或疾患相關。在一些實施例中，若兩個或更多個實體直接或間接地相互作用，使得它們處於及/或保持物理上彼此接近，則它們彼此物理「締合」。在一些實施例中，彼此物理締合之兩個或更多個實體彼此共價連接；在一些實施例中，彼此物理締合之兩個或更多個實體彼此不共價連接而是例如藉由氫鍵、凡得瓦相互作用、疏水相互作用、磁性及其組合非共價締合。

【0097】 ***生物活性***：如本文所用，術語「生物活性」係指由感興趣之劑或實體達成之可觀測到的生物效應或結果。例如，在一些實施例中，特異性結合相互作用為生物活性。在一些實施例中，生物途徑或事件之調節(例如，誘導、增強或抑制)為生物活性。在一些實施例中，生物活性之存在或程度透過偵測由感興趣之生物途徑或事件產生之直接或間接產物來評定。

【0098】 ***特徵部分***：如本文所用，術語「特徵部分」在最廣泛之意

義上係指物質之一部分，其存在(或不存在)與物質之特定特徵、屬性或活性之存在(或不存在)相關。在一些實施例中，物質之特徵部分為在給定物質及共享特定特徵、屬性或活性之相關物質中發現，而在不共享特定特徵、屬性或活性之彼等物質中未發現之部分。在一些實施例中，特徵部分與完整物質共享至少一個功能特徵。例如，在一些實施例中，蛋白質或多肽之「特徵部分」為含有連續胺基酸片段或連續胺基酸片段之集合的部分，該等片段一起為蛋白質或多肽之特徵。在一些實施例中，每個此類連續片段通常含有至少2、5、10、15、20、50或更多個胺基酸。一般而言，物質(例如蛋白質、抗體等)之特徵部分為除了上文指定之序列及/或結構同一性之外，與相關完整物質共享至少一個功能特徵的部分。在一些實施例中，特徵部分可以具有生物活性。

【0099】 ***特徵序列***：如本文所用，術語「特徵序列」為在多肽或核酸家族的所有成員中發現之序列，且因此一般熟習此項技術者可以使用該術語來定義該家族之成員。

【0100】 ***特徵序列元件：***如本文所用，片語「特徵序列元件」係指存在於聚合物中(例如，在多肽或核酸中)且表示該聚合物之特徵部分之序列元件。在一些實施例中，特徵序列元件之存在與聚合物之特定活性或性質之存在或水準相關。在一些實施例中，特徵序列元件之存在(或不存在)將特定聚合物定義為此類聚合物之特定家族或組之成員(或不是該家族或組之成員)。特徵序列元件通常包含至少兩個單體(例如，胺基酸或核苷酸)。在一些實施例中，特徵序列元素包括至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50個或更多個單體(例如，連續連接之單體)。在一些實施例中，特徵序列元件包括至

少第一連續單體片段及第二連續單體片段，其經一或多個間隔區隔開，該等間隔區之長度可以隨共享序列元件之聚合物而變化或不變化。

【0101】 ***組合療法***：如本文所用，術語「組合療法」係指個體同時暴露於兩種或更多種治療方案(例如，兩種或更多種治療劑)之情況。在一些實施例中，可以同時投與兩種或更多種劑。在一些實施例中，可以依序投與兩種或更多種劑。在一些實施例中，可以在重疊給藥方案中投與兩種或更多種劑。

【0102】 ***可比較***：如本文所用，術語「可比較」係指兩個或更多個劑、實體、情況、條件集合、個體、群體等，它們可能彼此不相同但足夠相似以允許在其之間進行比較，以致於熟習此項技術者能夠理解，可以基於所觀測之差異或相似性合理地得出結論。在一些實施例中，可比較之劑、實體、情況、條件集合、個體、群體等之集合之特徵在於複數個基本相同的特徵及一個或少量不同特徵。一般熟習此項技術者將理解在上下文中，在任何給定情況下兩個或更多個此類劑、實體、情況、條件集合、個體、群體等需要何種程度之同一性才能視為具有可比性。例如，一般熟習此項技術者將理解，劑、實體、情況、條件集合、個體、群體等之集合當特徵在於足夠數量及類型之基本上相同之特性以保證得出以下合理結論時為相互可比較的：在環境、刺激、劑、實體、情況集合、條件集合、個體、群體等之不同集合下，所獲得之結果或觀測到之現象之差異由改變之彼等特徵之變化引起或指示該等變化。

【0103】 ***構築體：***如本文所用，術語「構築體」係指包含能夠攜帶至少一種異源多核苷酸之多核苷酸的組合物。在一些實施例中，構築體可以為質體、轉座子、黏接質體、人工染色體(例如，人類人工染色體

(HAC)、酵母人工染色體(YAC)、細菌人工染色體(BAC)或P1衍生性人工染色體(PAC))或病毒構築體，以及任何Gateway®質體。構築體可例如包括足以用於表現之順式作用元件；其他用於表現之元件可由宿主哺乳動物細胞提供或在活體外表現系統中提供。構築體可以包括當與適當控制元件締合時能夠複製之任何遺傳元件(例如，質體、轉座子、黏接質體、人工染色體或病毒構築體等)。因此，在一些實施例中，「構築體」可包括選殖及/或表現構築體及/或病毒構築體(例如，腺相關病毒(AAV)構築體、腺病毒構築體、慢病毒構築體或反轉錄病毒構築體)。

【0104】*保守：*如本文所用，術語「保守」係指描述保守胺基酸取代之情況，包括一個胺基酸殘基經另一個具有帶有類似化學性質(例如，電荷或疏水性)之側鏈R基團的胺基酸殘基取代。一般而言，保守胺基酸取代基本上不會改變蛋白質之感興趣功能特性，例如受體結合配體之能力。具有帶有類似化學性質之側鏈之胺基酸組的實例包括：脂族側鏈，例如甘胺酸(Gly，G)、丙胺酸(Ala，A)、纈胺酸(Val，V)、白胺酸(Leu，L)及異白胺酸(Ile，I)；脂族羥基側鏈，諸如絲胺酸(Ser，S)及蘇胺酸(Thr，T)；含有醯胺之側鏈，諸如天冬醯胺(Asn，N)及麩醯胺酸(Gln，Q)；芳族側鏈諸如苯丙胺酸(Phe，F)、酪胺酸(Tyr，Y)及色胺酸(Trp，W)；鹼性側鏈諸如離胺酸(Lys，K)、精胺酸(Arg，R)及組胺酸(His，H)；酸性側鏈，諸如天冬胺酸(Asp，D)及麩胺酸(Glu，E)；及含硫側鏈，諸如半胱胺酸(Cys，C)及甲硫胺酸(Met，M)。保守胺基酸取代組包括例如纈胺酸/白胺酸/異白胺酸(Val/Leu/Ile，V/L/I)、苯丙胺酸/酪胺酸(Phe/Tyr，F/Y)、離胺酸/精胺酸(Lys/Arg，K/R)、丙胺酸/纈胺酸(Ala/Val，A/V)、麩胺酸/天冬胺酸(Glu/Asp，E/D)及天冬醯胺/麩醯胺酸(Asn/Gln，N/Q)。

在一些實施例中，保守胺基酸取代可以為蛋白質中之任何天然殘基經丙胺酸之取代，如例如丙胺酸掃描誘變中所用。在一些實施例中，進行了保守取代，其在Gonnet, G.H.等人, 1992，Science 256:1443-1445中揭示之PAM250對數似然矩陣中具有正值，該文獻以引用方式整體併入本文。在一些實施例中，取代為適度保守之取代，其中該取代在PAM250對數似然矩陣中具有非負值。熟習此項技術者應瞭解，在來自不同物種之相同蛋白質之間不保守的胺基酸變化(例如，取代、添加、缺失等)不太可能對蛋白質之功能具有影響，且因此，應選擇此等胺基酸進行突變。在來自不同物種之相同蛋白質之間保守的胺基酸不應改變(例如缺失、添加、取代等)，因為此等突變更可能導致蛋白質功能改變。

保守胺基酸取代		
對於胺基酸	**編碼**	**經以下置換**
丙胺酸	A	D-ala、Gly、Aib、β-Ala、Acp、L-Cys、D-Cys
精胺酸	R	D-Arg、Lys、D-Lys、高-Arg、D-高-Arg、Met、Ile、D-Met、D-Ile、Orn、D-Orn
天冬醯胺	N	D-Asn、Asp、D-Asp、Glu、D-Glu、Gln、D-Gln
天冬胺酸	D	D-Asp、D-Asn、Asn、Glu、D-Glu、Gln、D-Gln
半胱胺酸	C	D-Cys、S-Me-Cys、Met、D-Met、Thr、D-Thr
麩醯胺酸	Q	D-Gln、Asn、D-Asn、Glu、D-Glu、Asp、D-Asp
麩胺酸	E	D-Glu、D-Asp、Asp、Asn、D-Asn、Gln、D-Gln
甘胺酸	G	Ala、D-Ala、Pro、D-Pro、Aib、β-Ala、Acp
異白胺酸	I	D-Ile、Val、D-Val、AdaA、AdaG、Leu、D-Leu、Met、D-Met
白胺酸	L	D-Leu、Val、D-Val、AdaA、AdaG、Leu、D-Leu、Met、D-Met
離胺酸	K	D-Lys、Arg、D-Arg、高-Arg、D-高-Arg、Met、D-Met、Ile、D-Ile、Orn、D-Orn
甲硫胺酸	M	D-Met、S-Me-Cys、Ile、D-Ile、Leu、D-Leu、Val、D-Val
苯丙胺酸	F	D-Phe、Tyr、D-Thr、L-多巴、His、D-His、Trp、D-Trp、反式-3,4或5-苯脯胺酸、AdaA、AdaG、順式-3,4或5-苯脯胺酸、Bpa、D-Bpa
脯胺酸	P	D-Pro、L-I-噻唑啶-4-羧酸、D-或-L-1-噁唑啶-4-羧酸(Kauer，美國專利第4,511,390號，其以引用方式整體併入本文)

絲胺酸	S	D-Ser、Thr、D-Thr、別-Thr、Met、D-Met、Met (O)、D-Met (O)、L-Cys、D-Cys
蘇胺酸	T	D-Thr、Ser、D-Ser、別-Thr、Met、D-Met、Met (O)、D-Met (O)、Val、D-Val
酪胺酸	Y	D-Tyr、Phe、D-Phe、L-多巴、His、D-His
纈胺酸	V	D-Val、Leu、D-Leu、Ile、D-Ile、Met、D-Met、AdaA、AdaG

【0105】 ***對照***：如本文所用，術語「對照」係指此項技術理解之「對照」為比較結果之標準的含義。通常，對照用於藉由隔離變量，以便對此類變量做出結論，從而增強實驗之完整性。在一些實施例中，對照為與測試反應或檢定同時進行以提供比較之反應或檢定。例如，在一個實驗中，應用了「測試」(亦即正測試之變量)。在第二個實驗中，不應用「對照」，亦即正測試之變量。在一些實施例中，對照為歷史對照(例如，先前進行之測試或檢定，或先前已知之量或結果)。在一些實施例中，對照為或包含打印的或以其他方式保存之記錄。在一些實施例中，對照為陽性對照。在一些實施例中，對照為陰性對照。

【0106】 ***確定、量測、評估、評定、檢定***及***分析***：如本文所用，術語「確定」、「量測」、「評估」、「評定」、「檢定」及「分析」可以互換使用以指代任何形式之量測，且包括確定元素是否存在。此等術語包括定量及/或定性確定。檢定可以為相對的或絕對的。例如，在一些實施例中，「檢定...之存在」可以為確定某物存在之量及/或確定它存在或不存在。

【0107】 ***工程化***：一般而言，如本文所用，術語「經工程化」係指已經人工操縱之態樣。例如，若細胞或生物體經操縱以改變其遺傳資訊(例如，藉由轉型、交配、體細胞雜交、轉染、轉導或其他機制引入了先前不存在之新遺傳物質，或例如藉由取代或缺失突變或藉由交配方案改變或移除先前存在之遺傳物質，)，則該細胞或生物體被認為是「經工程化

的」。按照慣例且由熟習此項技術者理解，即使對先前實體進行實際操作，經工程化多核苷酸或細胞之後代通常仍稱為「經工程化的」。在一些實施例中，「經工程化」包含編碼序列之「人源化」。在一些實施例中，「人源化」可以包括將人類非編碼序列(例如內含子及調控元件)引入到非人類序列中。在一些實施例中，「人源化」可包括對核苷酸序列進行密碼子最佳化以供人類使用。在一些實施例中，「人源化」可以包括用人類多肽或核苷酸序列替換一部分多肽(例如域，例如框架區或互補域區)或核苷酸序列(例如，編碼或非編碼)。

【0108】 ***賦形劑***：如本文所用，術語「賦形劑」係指可包含在醫藥組合物中，例如以提供或有助於所要一致性或穩定作用之無活性(例如，非治療性)劑。在一些實施例中，合適醫藥賦形劑可以包括例如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、大米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇及其類似物。

【0109】 ***表現***：如本文所用，術語核酸序列之「表現」係指由核酸序列產生任何基因產物(例如轉錄物，例如mRNA，例如多肽等)。在一些實施例中，基因產物可以為轉錄物。在一些實施例中，基因產物可以為多肽。在一些實施例中，核酸序列之表現涉及以下一或多者：(1)由DNA序列產生RNA模板(例如，藉由轉錄)；(2)RNA轉錄物之加工(例如，藉由剪接、編輯、5帽形成及/或3'末端形成)；(3)將RNA轉譯成多肽或蛋白質；及/或(4)多肽或蛋白質之轉譯後修飾。

【0110】 ***功能性***：如本文所用，術語「功能性」描述以表現出表徵之性質及/或活性之形式存在的事物。例如，在一些實施例中，「功能

性」生物分子為其表現出表徵之性質及/或活性之形式的生物分子。在一些此類實施例中，功能性生物分子相對於另一個非功能性生物分子來表徵，因為「非功能性」型式不表現出與「功能性」分子相同或等效之特性及/或活性。生物分子可以具有一種功能、兩種功能(亦即雙功能性)或多種功能(亦即多功能性)。

【0111】 ***基因***：如本文所用，術語「基因」係指染色體中編碼基因產物(例如RNA產物，例如多肽產物)之DNA序列。在一些實施例中，基因包括編碼序列(亦即，編碼特定產物之序列)。在一些實施例中，基因包括非編碼序列。在一些特定實施例中，基因可包括編碼序列(例如外顯子)及非編碼序列(例如內含子)。在一些實施例中，基因可包括一或多種調控序列(例如，啟動子、增強子等)及/或內含子序列，其例如可控制或影響基因表現之一或多個態樣(例如，細胞類型特異性表現、誘導型表現等)。如本文所用，術語「基因」通常係指編碼多肽或其片段之核酸之一部分；該術語可以視情況地包括調控序列，如一般熟習此項技術者由上下文中清楚的。該定義預期不排除將術語「基因」應用於非蛋白質編碼表現單位，而是澄清在大多數情況下，本文件中所用之術語係指多肽編碼核酸。在一些實施例中，基因可以編碼多肽，但該多肽可能沒有功能，例如基因變異體相對於野生型基因可以編碼不以相同方式起作用或根本不具有功能之多肽。在一些實施例中，基因可以編碼轉錄物，在一些實施例中，其毒性可能超過閾值水準。在一些實施例中，基因可以編碼多肽，但該多肽可能沒有功能及/或可能具有超過閾值水準之毒性。

【0112】 ***聽力損失***：如本文所用，術語「聽力損失」可用於表示活生物體部分或完全沒有聽力。在一些實施例中，聽力損失可以為獲得性

的。在一些實施例中，聽力損失可以為遺傳性的。在一些實施例中，聽力損失可以為基因性的。在一些實施例中，聽力損失可能係由於疾病或創傷(例如，身體創傷、用一或多種導致聽力損失之劑治療等)。在一些實施例中，聽力損失可能係由於一或多種已知遺傳原因及/或症候群。在一些實施例中，聽力損失可能具有未知病因。在一些實施例中，聽力損失可以或不可以藉由使用助聽器或其他治療來減輕。

【0113】 ***異源***：如本文所用，術語「異源」可用於指與另一區域及/或另一分子相比特定分子之一或多個區域。例如，在一些實施例中，異源多肽域係指多肽域並非天然地一起出現(例如，在同一多肽中)之事實。例如，在人工產生之融合蛋白中，來自一種多肽之多肽域可以與來自不同多肽之多肽域融合。在此融合蛋白中，兩個多肽域將被認為相對於彼此為「異源」的，因為它們不會天然地一起出現。

【0114】 ***同一性***：如本文所用，術語「同一性」係指聚合分子之間，例如核酸分子(例如，DNA分子及/或RNA分子)之間及/或多肽分子之間之總體相關性。在一些實施例中，若聚合物分子之序列為至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%相同，則聚合物分子被認為彼此「基本相同」。兩個核酸或多肽序列之同一性百分比之計算例如可以藉由比對兩個序列以用於最佳比較目的來進行(例如，可以在第一序列及第二序列中之一者或兩者中引入間隙以進行最佳比對且出於比較目的，可以忽略不相同序列)。在一些實施例中，出於比較目的而比對之序列之長度為參考序列長度之至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或基本上100%；然後比較相應位置處之核苷酸。當

第一序列中之位置經與第二序列中之相應位置相同之殘基(例如，核苷酸或胺基酸)佔據時，則兩個分子(即，第一及第二)在該位置係相同的。兩個序列之間的同一性百分比取決於正比較之兩個序列所共享之相同位置之數量，考慮到為了兩個序列之最佳比對而需要引入之間隙之數量及每個間隙之長度。兩個序列之間的序列之比較及同一性百分比之確定可以使用數學演算法來完成。例如，可以使用Meyers及Miller之演算法(CABIOS, 1989, 4: 11-17，其以引用方式整體併入本文)來確定兩個核苷酸序列之間的同一性百分比，該演算法已經併入ALIGN程式(2.0版)。在一些實施例中，使用ALIGN程式進行之核酸序列比較使用PAM120權重殘基表、間隙長度罰分12及間隙罰分4。

【0115】 ***改善、增加、增強、抑制或減少***：如本文所用，術語「改善」、「增加」、「增強」、「抑制」、「減少」或其語法等效物表示相對於基線或其他參考量測之值。在一些實施例中，值與基線或其他參考量測值具有統計學顯著差異。在一些實施例中，適當參考量測可以為或包含在不存在特定劑或治療(例如，之前及/或之後)，或在存在適當可比較參考劑之情況下，在其他方面可比較條件下，特定係統(例如，單個個體)中之量測。在一些實施例中，適當參考量測可以為或包含在相關劑或治療存在下已知或預期以特定方式響應之可比較系統中之量測。在一些實施例中，合適參考為陰性參考；在一些實施例中，合適參考為陽性參考。

【0116】 ***核酸***：如本文所用，術語「核酸」在其最廣泛之意義上係指併入或可併入寡核苷酸鏈中之任何化合物及/或物質。在一些實施例中，核酸為藉由磷酸二酯鍵併入或可併入寡核苷酸鏈中之化合物及/或物質。可以由上下文清楚地看出，在一些實施例中，「核酸」係指單個核酸

殘基(例如，核苷酸及/或核苷)；在一些實施例中，「核酸」係指包含單個核酸殘基之寡核苷酸鏈。在一些實施例中，「核酸」為或包含RNA；在一些實施例中，「核酸」為或包含DNA。在一些實施例中，核酸為一或多種天然核酸殘基，包含該一或多種天然核酸殘基或由該一個或多種天然核酸殘基組成。在一些實施例中，核酸為一或多種核酸類似物，包含該一或多種核酸類似物或由該一或多種核酸類似物組成。在一些實施例中，核酸類似物與核酸的不同之處在於它不利用磷酸二酯骨架。另選地或另外地，在一些實施例中，核酸具有一或多個硫代磷酸酯及/或5'-N-亞磷醯胺鍵而非磷酸二酯鍵。在一些實施例中，核酸為一或多種天然核苷(例如，腺苷、胸苷、鳥苷、胞苷、尿苷、去氧腺苷、去氧胸苷、去氧鳥苷及去氧胞苷)，包含該一或多種天然核苷或由該一或多種天然核苷組成。在一些實施例中，核酸為一或多種核苷類似物(例如，2-胺基腺苷、2-硫胸苷、肌苷、吡咯并-嘧啶、3-甲基腺苷、5-甲基胞苷、C-5丙炔基-胞苷、C-5丙炔基-尿苷、2-胺基腺苷、C5-溴尿苷、C5-氟尿苷、C5-碘尿苷、C5-丙炔基-尿苷、C5-丙炔基-胞苷、C5-甲基胞苷、2-胺基腺苷、7-去氮腺苷、7-去氮鳥苷、8-氧腺苷、8-氧鳥苷、0(6)-甲基鳥嘌呤、2-硫胞苷、甲基化鹼基、嵌入鹼基及其組合)，包含該一或多種核苷類似物或由該一或多種核苷類似物組成。在一些實施例中，與天然核酸中之彼等者相比，核酸包含一或多個經修飾之糖(例如，2'-氟核糖、核糖、2'-去氧核糖、阿拉伯糖及己糖)。在一些實施例中，核酸具有編碼功能性基因產物例如RNA或蛋白質之核苷酸序列。在一些實施例中，核酸包括一或多個內含子。在一些實施例中，核酸藉由以下一或多者製備：自天然來源分離、基於互補模板藉由聚合來酶促合成(*活體內*或*活體外*)、在重組細胞或系統中繁殖及化學合

成。在一些實施例中，核酸長為至少3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、20、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000個或更多個殘基。在一些實施例中，核酸部分或全部為單鏈的；在一些實施例中，核酸為部分或完全雙鏈的。在一些實施例中，核酸具有包含至少一種編碼多肽或與編碼多肽之序列互補之元件的核苷酸序列。在一些實施例中，核酸具有酶活性。

【0117】 ***可操作地連接***：如本文所用，係指並列，其中所描述之組件處於允許它們以其預期方式起作用之關係中。與功能元件「可操作地連接」之控制元件以一種方式締合，使得在與控制元件相容之條件下達成功能元件之表現及/或活性。在一些實施例中，「可操作地連接之」控制元件與感興趣之編碼元件相鄰(例如，共價連接)；在一些實施例中，控制元件與感興趣之功能元件相反或以其他方式起作用。術語「可操作地連接」係指調控序列與異源核酸序列之間引起後者表現之功能性連接。例如，當第一核酸序列與第二核酸序列處於功能關係時，第一核酸序列與第二核酸序列可操作地連接。在一些實施例中，例如，功能性連接可包括轉錄控制。例如，若啟動子影響編碼序列之轉錄或表現，則該啟動子與編碼序列可操作地連接。可操作地連接之DNA序列可彼此相鄰，且例如在需要連接兩個蛋白編碼區時，處於同一閱讀框中。

【0118】 ***醫藥組合物***：如本文所用，術語「醫藥組合物」係指其中活性劑與一或多種醫藥學上可接受之載劑一起調配之組合物。在一些實施

例中，活性劑以適於在治療方案中投與之單位劑量存在，當投與相關群體時，該治療方案顯示達成預定治療效果之統計學顯著概率。在一些實施例中，醫藥組合物可以經專門調配用於以固體或液體形式投與，包括適合於例如投與之彼等形式，例如作為例如經設計用於投與耳道之水性或非水性溶液或懸浮液或液滴的可注射調配物。在一些實施例中，醫藥組合物可以經調配用於藉由注射在特定器官或隔室中投與，例如直接投與耳朵來投與，或全身性投與例如靜脈內投與。在一些實施例中，調配物可以為或包含浸液(水溶液或非水溶液或懸浮液)、錠劑、丸劑、粉劑、顆粒劑、糊劑、膠囊、粉劑等。在一些實施例中，活性劑可以為或包含經分離的、經純化的或純的化合物。

【0119】 ***醫藥學上可接受***：如本文所用，術語「醫藥學上可接受」例如可參考用於調配如本文揭示之醫藥組合物之載劑、稀釋劑或賦形劑來使用，意指載劑、稀釋劑或賦形劑與組合物之其他成分相容且對其接受者無害。

【0120】 ***醫藥學上可接受之載劑***：如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」意指參與將標的化合物自身體之一個器官或一部分攜帶或運輸到身體之另一個器官或一部分的醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，例如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑或溶劑包封材料。在與調配物之其他成分相容且對患者無害之意義上，各載劑都必須係「可接受的」。可用作醫藥學上可接受之載劑之材料的一些實例包括：糖類，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；黃著膠粉；麥芽；明膠；滑石粉；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油類，諸如花生油、

棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇類，諸如丙二醇；多元醇，諸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇；酯類，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸；無熱原水；等滲鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；pH緩衝溶液；聚酯、聚碳酸酯及/或聚酐；及其他用於醫藥調配物之無毒相容物質。

【0121】 ***聚腺苷酸化***：如本文所用，「聚腺苷酸化」係指聚腺苷醯基部分或其經修飾變異體與信使RNA分子之共價連接。在真核生物中，大多數信使RNA(mRNA)分子在3'末端經聚腺苷酸化。在一些實施例中，3'poly(A)尾為透過酶聚腺苷酸聚合酶之作用添加到前驅mRNA中之腺嘌呤核苷酸長序列(例如，50、60、70、100、200、500、1000、2000、3000、4000或5000)(SEQ ID NO:117)。在高等真核生物中，poly(A)尾可以添加到含有特定序列、聚腺苷酸化訊息或「poly(A)序列」之轉錄物上。poly(A)尾及與其結合之蛋白質有助於保護mRNA免受核酸外切酶之降解。聚腺苷酸化可實現轉錄終止、mRNA自細胞核輸出及轉譯。通常，聚腺苷酸化在DNA轉錄為RNA後立即在細胞核中發生，但此外隨後亦可在細胞質中發生。轉錄終止後，可以透過與RNA聚合酶締合之核酸內切酶複合物之作用來裂解mRNA鏈。裂解位點之特徵可以在於在裂解位點附近存在鹼基序列AAUAAA。mRNA裂解後，可以將腺苷殘基添加至裂解位點之自由3'末端。如本文所用，「poly(A)序列」為觸發mRNA之核酸內切酶裂解且在經裂解mRNA之3'末端添加一系列腺苷之序列。

【0122】 ***多肽***：如本文所用，術語「多肽」係指通常藉由肽鍵連接之殘基(例如胺基酸)之任何聚合鏈。在一些實施例中，多肽具有在自然界

中存在之胺基酸序列。在一些實施例中，多肽具有在自然界中不存在之胺基酸序列。在一些實施例中，多肽具有經工程化使其經設計及/或透過人工產生之胺基酸序列。在一些實施例中，多肽可包含天然胺基酸、非天然胺基酸或兩者或由其組成。在一些實施例中，多肽可在多肽之N端、在多肽之C端或其任何組合處包括一或多個側基或其他修飾，例如修飾或連接到一或多個胺基酸側鏈。在一些實施例中，此類側基或修飾可為乙醯化、醯胺化、脂化、甲基化、聚乙二醇化等，包括其組合。在一些實施例中，多肽可含有L-胺基酸、D-胺基酸或兩者，且可含有此項技術已知之多種胺基酸修飾或類似物中之任一種。在一些實施例中，有用修飾可以為或包括例如末端乙醯化、醯胺化、甲基化等。在一些實施例中，蛋白質可以包含天然胺基酸、非天然胺基酸、合成胺基酸及其組合。術語「肽」通常用於指長度小於約100個胺基酸、小於約50個胺基酸、小於20個胺基酸或小於10個胺基酸之多肽。在一些實施例中，蛋白質為抗體、抗體片段、其生物活性部分及/或其特徵部分。

【0123】 ***多核苷酸***：如本文所用，術語「多核苷酸」係指核酸之任何聚合鏈。在一些實施例中，多核苷酸為或包含RNA；在一些實施例中，多核苷酸為或包含DNA。在一些實施例中，多核苷酸為一或多個天然核酸殘基，包含該一或多個天然核酸殘基或由該一或多個天然核酸殘基組成。在一些實施例中，多核苷酸為一或多個核酸類似物，包含該一或多個核酸類似物或由該一或多個核酸類似物組成。在一些實施例中，多核苷酸類似物與核酸的不同之處在於它不利用磷酸二酯骨架。另選地或另外地，在一些實施例中，多核苷酸具有一或多個硫代磷酸酯及/或5'-N-亞磷醯胺鍵而非磷酸二酯鍵。在一些實施例中，多核苷酸為一或多種天然核苷

(例如，腺苷、胸苷、鳥苷、胞苷、尿苷、去氧腺苷、去氧胸苷、去氧鳥苷及去氧胞苷)，包含該一或多種天然核苷或由該一或多種天然核苷組成。在一些實施例中，多核苷酸為一或多種核苷類似物(例如，2-胺基腺苷、2-硫胸苷、肌苷、吡咯并-嘧啶、3-甲基腺苷、5-甲基胞苷、C-5丙炔基-胞苷、C-5丙炔基-尿苷、2-胺基腺苷、C5-溴尿苷、C5-氟尿苷、C5-碘尿苷、C5-丙炔基-尿苷、C5-丙炔基-胞苷、C5-甲基胞苷、2-胺基腺苷、7-去氮腺苷、7-去氮鳥苷、8-氧腺苷、8-氧鳥苷、0(6)-甲基鳥嘌呤、2-硫胞苷、甲基化鹼基、嵌入鹼基及其組合)，包含該一或多種核苷類似物或由該一或多種核苷類似物組成。在一些實施例中，與天然核酸中之彼等者相比，多核苷酸包含一或多種經修飾之糖(例如，2'-氟核糖、核糖、2'-去氧核糖、阿拉伯糖及己糖)。在一些實施例中，多核苷酸具有編碼功能基因產物例如RNA或蛋白質之核苷酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包括一或多個內含子。在一些實施例中，多核苷酸藉由以下一或多種方式製備：自天然來源分離、基於互補模板藉由聚合來酶促合成(活體內*或活體外*)、在重組細胞或系統中繁殖及化學合成。在一些實施例中，多核苷酸長為至少3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、20、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000個或更多個殘基。在一些實施例中，多核苷酸部分或全部為單鏈的；在一些實施例中，多核苷酸為部分或完全雙鏈的。在一些實施例中，多核苷酸具有包含至少一種編碼多肽或與編碼多肽之序列互補之元件的核苷酸序列。在一些實施例

中，多核苷酸具有酶活性。

【0124】***蛋白質***：如本文所用，術語「蛋白質」係指多肽(即，藉由肽鍵彼此連接之至少兩個胺基酸之串)。蛋白質可以包括除胺基酸之外的部分(例如，可為醣蛋白、蛋白聚醣等)，且/或可以以其他方式加工或修飾。一般熟習此項技術者將理解，「蛋白質」可為由細胞產生之完整多肽鏈(具有或沒有訊息序列)，或者可為其特徵部分。一般熟習此項技術者將理解，蛋白質有時可包括多於一條多肽鏈，例如藉由一或多個二硫鍵連接或藉由其他方式締合。

【0125】***重組***：如本文所用，術語「重組」意欲指藉由重組方式設計、工程化、製備、表現、創造、製造及/或分離之多肽，例如使用轉染到宿主細胞中之重組表現構築體來表現之多肽；自重組、組合人類多肽文庫中分離之多肽；自動物(例如小鼠、兔、羊、魚等)中分離之多肽，該動物經一或多個基因或編碼及/或指導該多肽或其一或多個組分、部分、元件或域之表現的基因組分進行基因轉殖或經操縱以表現該一或多個基因或基因組分；及/或藉由任何其他方式製備、表現、產生或分離之多肽，該等方式涉及將所選核酸序列元件彼此剪接或連接、化學合成所選序列元件、及/或以其他方式產生編碼及/或指導多肽或其一或多個組分、部分、元件或域之表現的核酸。在一些實施例中，此類所選序列元件中之一或多者係在自然界中發現。在一些實施例中，此類所選序列元件中之一或多者經電腦模擬設計。在一些實施例中，一或多個此類所選序列元件由例如來自天然或合成來源，例如在感興趣之來源生物體(例如，人、小鼠等)之生殖系中的已知序列元件之誘變(例如，*活體內*或*活體外*)而產生。

【0126】***參考***：如本文所用，術語「參考」描述進行比較時所相對

的標準或對照。例如，在一些實施例中，將感興趣之劑、動物、個體、群體、樣品、序列或值與參考或對照劑、動物、個體、群體、樣品、序列或值進行比較。在一些實施例中，參考或對照與感興趣之測試或確定基本上同時測試及/或確定。在一些實施例中，參考或對照為歷史參考或對照，其視情況地體現在有形介質中。通常，如熟習此項技術者所理解的，參考或對照為在與所評定參考或對照相當之條件或環境下確定或表徵的。熟習此項技術者將理解何時存在足夠相似性以證明對特定可能參考或對照之依賴及/或比較。在一些實施例中，參考為陰性對照參考；在一些實施例中，參考為陽性對照參考。

【0127】 ***調控元件***：如本文所用，術語「調控元件」或「調控序列」係指以某種方式調控一或多種特定基因之表現的DNA之非編碼區。在一些實施例中，此類基因與給定調控元件並列或「在其附近」。在一些實施例中，此類基因位於離給定調控元件相當遠之位置處。在一些實施例中，調控元件削弱或增強一或多種基因之轉錄。在一些實施例中，調控元件可以與正調控之基因順式定位。在一些實施例中，調控元件可以與正調控之基因反式定位。舉例而言，在一些實施例中，調控序列係指如下核酸序列，其調控可操作地連接於該調控序列之基因產物之表現。在一些此類實施例中，此序列可為增強子序列及調控基因產物表現之其他調控元件。

【0128】 ***樣品***：如本文所用，術語「樣品」通常係指自感興趣來源獲得或衍生之材料之等分試樣。在一些實施例中，感興趣之來源為生物或環境來源。在一些實施例中，感興趣之來源可以為或包含細胞或生物體，例如微生物(例如，病毒)、植物或動物(例如，人類)。在一些實施例中，感興趣之來源為或包含生物組織或流體。在一些實施例中，生物組織或流

體可以為或包含羊水、房水、腹水、膽汁、骨髓、血液、母乳、腦脊液、耳垢、乳糜、食糜、射出液體、內淋巴、滲出液、糞便、胃酸、胃液、淋巴、黏液、心包液、外淋巴、腹膜液、胸膜液、膿液、稀黏液、唾液、皮脂、精液、血清、包皮垢、痰、滑液、汗液、眼淚、尿液、陰道分泌物、玻璃體液、嘔吐物及/或其組合或組分。在一些實施例中，生物流體可以為或包含細胞內液、細胞外液、血管內液(血漿)、間質液、淋巴液及/或跨細胞液。在一些實施例中，生物流體可以為或包含植物滲出物。在一些實施例中，生物組織或樣品可以藉由例如抽吸、生檢(例如細針或組織生檢)、拭子(例如口腔、鼻腔、皮膚或陰道拭子)、刮擦、手術、洗滌或灌洗(例如，支氣管肺泡、導管、鼻腔、眼部、口腔、子宮、陰道或其他洗滌或灌洗)獲得。在一些實施例中，生物樣品為或包含自個體獲得之細胞。在一些實施例中，樣品為藉由任何適當方式直接自感興趣之來源獲得之「初級樣品」。在一些實施例中，如將由上下文中清楚的，術語「樣品」係指藉由處理初級樣品(例如，藉由移除一或多種組分及/或藉由向其中添加一或多種劑)而獲得之製劑。例如，使用半透膜來過濾。此等「經處理之樣品」可以包含例如自樣品中提取或藉由使初級樣品經受一或多種技術例如核酸之擴增或反轉錄、某些組分之分離及/或純化等而獲得之核酸或蛋白質。

【0129】 ***個體***：如本文所用，術語「個體」係指生物體，通常為哺乳動物(例如，人類，在一些實施例中包括出生前人類形式)。在一些實施例中，個體患有相關疾病、病症或疾患。在一些實施例中，個體易患疾病、病症或疾患。在一些實施例中，個體表現出疾病、病症或疾患之一或多種症狀或特徵。在一些實施例中，個體不表現出疾病、病症或疾患之任

何症狀或特徵。在一些實施例中，個體為具有疾病、病症或疾患之易感性或危險性所特有之一或多種特徵的人。在一些實施例中，個體為患者。在一些實施例中，個體為接受及/或已接受診斷及/或治療之個體。

【0130】***基本上***：如本文所用，術語「基本上」係指表現出感興趣之特徵或特性之全部或接近全部範圍或程度的定性條件。一般熟習此項技術者應理解，生物及化學現象很少(若有)達到完成及/或進行至完全或達成或避免絕對結果。因此，術語「基本上」在本文中用於包羅許多生物及化學現象中固有的潛在缺乏完全性。

【0131】***治療***：如本文所用，術語「治療(「treatment/treat/treating」)」係指部分或完全減輕、改善、消除、逆轉、緩解、抑制特定疾病、病症及/或疾患之一或多種症狀、特徵及/或病因、延遲其發作、降低其嚴重性及/或降低其發生率之任何療法投與。在一些實施例中，此類治療可以針對不表現出相關疾病、病症及/或疾患之跡象之個體及/或僅表現出疾病、病症及/或疾患之早期跡象之個體。另選地或另外地，此類治療可以針對表現出相關疾病、病症及/或疾患之一或多種確定跡象之個體。在一些實施例中，治療可針對已診斷為罹患相關疾病、病症及/或疾患之個體。在一些實施例中，治療可以針對已知具有一或多種易感因素之個體，該等因素在統計學上與給定疾病、病症及/或疾患之發展風險增加有關。

【0132】***腫瘤***：如本文所用，術語「腫瘤」係指細胞或組織之異常生長。在一些實施例中，腫瘤可包含癌前(*例如*，良性)、惡性、轉移前、轉移及/或非轉移之細胞。在一些實施例中，腫瘤與癌症相關或者為癌症之表現。在一些實施例中，腫瘤可以為分散性腫瘤或液體腫瘤。在一些實

施例中，腫瘤可為實體腫瘤。

【0133】 ***變異體：***如本文所用，術語「變異體」係指在某種程度上不同於另一型式的某物例如基因序列之型式。為了確定某物是否為變異體，通常選擇參考型式，且變異體相對於該參考型式為不同的。在一些實施例中，變異體可具有與野生型序列相同或不同(例如，增加或減少)之活性或功能水準。例如，在一些實施例中，若變異體例如經密碼子最佳化以抵抗例如抑制性核酸例如miRNA之降解，則變異體與野生型序列相比可以具有改善之功能性。此變異體在本文中稱為功能獲得變異體。在一些實施例中，變異體具有導致負面結果之活性或功能性之降低或消除或活性之變化(例如，電活動增加導致慢性去極化，進而引起細胞死亡)。此變異體在本文中稱為功能喪失變異體。例如，在一些實施例中，基因序列為野生型序列，其編碼功能性蛋白質並存在於大多數其中基因組含有該基因之物種的成員中。在一些此類實施例中，功能獲得變異體可以為相對於野生型基因序列包含一或多個核苷酸差異之基因序列。在一些實施例中，功能獲得變異體為經密碼子最佳化之序列，其編碼之轉錄物或多肽與其相應野生型(例如，非密碼子最佳化)型式相比具有改善之特性(例如對降解之敏感性降低，例如對經miRNA介導之降解之敏感性降低)。在一些實施例中，功能喪失變異體具有一或多種產生轉錄物或多肽之變化，該轉錄物或多肽相對於野生型轉錄物及/或多肽在某些方面存在缺陷(例如，功能降低、無功能)。

【0134】 ***VEGF抑制劑***：如本文所用，術語「VEGF抑制劑」與術語「抗VEGF蛋白」可互換使用。

【圖式簡單說明】

【0135】

圖1為人耳之代表性解剖結構示意圖，包括發生前庭神經鞘瘤(VS)之常見區域。

圖2為內耳道內VS(寬度小於5 mm)位置之圖形表示。在該分析中，基於MRI掃描之量測結果，大多數小的耳道內VS(完全位於內耳道中之VS)靠近內耳道底部(例如，在耳蝸底部之幾毫米範圍內)而定位(Koen 2020，其以引用方式整體併入本文)。當此等38個腫瘤之起源位於內耳道長度之外側、中間及內側三分之一時，60%起源於外側三分之一(內耳相鄰)(Koen 2020，其以引用方式整體併入本文)；當分析此等腫瘤作為內耳道長度百分比之函數的分佈時(針對個體之間適度內耳道長度[mm]變化進行標準化)，約85%曲線下面積位於內耳道一半之外側(內耳相鄰)(Koen 2020，其以引用方式整體併入本文)。

圖3A-3B為內耳之示意圖，指示左側前庭系統與右側耳蝸(鼓階、前庭階)之間的外淋巴之流體連續性。如美國臨時專利申請案第63/152,832號(其全部內容以引用之方式併入本文)之**圖3A-3B**中所示，外淋巴以淺紫色示出。**圖3A**為盤繞耳蝸之示意圖。所示耳蝸轉數代表小鼠內耳。**圖3B**為顯示耳蝸橫截面之示意圖。在示意圖中，鼓階及前庭階充滿外淋巴，而中階充滿內淋巴(Talaei 2019，其以引用方式整體併入本文)。

圖4A-4B為如本文所述之投與方法之示意圖。**圖4A**包括如本文所述之遞送裝置之影像(附錄A，其以引用方式整體併入本文)。如圖所示之遞送裝置意欲用於透過圓窗膜耳蝸內投與注射流體，使用止動器(綠色)引導插入深度。止動器在美國臨時專利申請案第63/152,832號(其全部內容以引用之方式併入本文)之**圖4A**中以綠色示出。**圖4B**包括之影像顯示了注射

流體透過鼓階到達前庭階(經由耳蝸頂點之蝸孔處來連通)之預期流動，且然後透過設置在橢圓窗內之遞送裝置之鐙骨足板上之排放口流出耳蝸(Talei 2019，其以引用方式整體併入本文)。

圖5A-5B為經簡化之內源性AAV構築體(**圖5A**)及經簡化之重組AAV(rAAV)構築體(**圖5B**)之示意圖。

圖6A-6D為如本文所述之示範性rAAV構築體之一系列示意圖。**圖6A**為示範性rAAV-抗VEGF構築體，其*尤其*包含編碼免疫球蛋白重鏈可變域及免疫球蛋白輕鏈可變域之序列，該等序列經編碼自裂解肽之序列隔開。此構築體在本文中稱為「V_H/V_L構築體」或「rAAV-V_H/V_L構築體」。示範性rAAV-V_H/V_L包括rAAV-雷珠單抗及rAAV-雷珠單抗-PC，其為編碼雷珠單抗之rAAV-V_H/V_L。**圖6B**為示範性rAAV-抗VEGF構築體，其*尤其*包含編碼免疫球蛋白重鏈可變域、視情況選擇之免疫球蛋白重鏈恆定域、免疫球蛋白輕鏈可變域、視情況選擇之免疫球蛋白輕鏈可變域，以及綠色螢光蛋白(GFP)之序列。此等組分中之每一者均可以經編碼自裂解肽之序列隔開。此構築體可稱為「ABGFP構築體」或「rAAV-ABGFP構築體」。示範性rAAV-ABGFP包括rAAV-雷珠單抗-GFP及rAAV-貝伐單抗-GFP，其為編碼雷珠單抗或貝伐單抗之rAAV-ABGFP。**圖6C**為示範性rAAV-抗VEGF構築體，其*尤其*包含編碼免疫球蛋白重鏈(包含免疫球蛋白重鏈可變域及免疫球蛋白重鏈恆定域)及免疫球蛋白輕鏈(包含免疫球蛋白輕鏈可變域及免疫球蛋白輕鏈恆定域)之序列，該等鏈經編碼自裂解肽之序列隔開。此構築體在本文中稱為「AB構築體」或「rAAV-AB構築體」。示範性rAAV-AB包括rAAV-貝伐單抗及rAAV-貝伐單抗-PC，其為編碼貝伐單抗之rAAV-AB。**圖6D**為示範性rAAV構築體，其*尤其*包含編

碼VEGF受體胞外域1、VEGF受體胞外域2及人類免疫球蛋白γ(IgG)Fc之一部分的序列。此構築體可稱為「VEGF TRAP構築體」或「rAAV-TRAP構築體」。示範性rAAV-TRAP包括rAAV-阿柏西普及rAAV-阿柏西普-PC，其為編碼阿柏西普之rAAV-TRAP。

圖7包括顯示使用本文所述之示範性rAAV-抗VEGF構築體之轉染或轉導得到之不同抗VEGF蛋白雷珠單抗及貝伐單抗之HEK細胞表現的西方墨點。沿著圖頂部標註泳道，在圖左側標註經預測蛋白質大小。泳道2-8含有經還原蛋白，而泳道10-16含有未經還原蛋白。泳道1：經預染色之PageRuler™蛋白階梯。泳道2：未經轉染/陰性對照。泳道3：用rAAV-貝伐單抗-PC構築體轉染。泳道4：用rAAV-雷珠單抗-GFP構築體轉染。泳道5：用rAAV-雷珠單抗-PC構築體轉染。泳道6：用rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒轉導，其中感染複數(MOI)為7.5 x 10^4。泳道7：用rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒轉導，其中MOI為2.2 x 10^5。泳道8：用rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒轉導，其中MOI為5.5 x 10^5。泳道9：經預染色之PageRuler™蛋白階梯。泳道10：未經轉染/陰性對照。泳道11：用rAAV-貝伐單抗-PC構築體轉染。泳道12：用rAAV-雷珠單抗-GFP構築體轉染。泳道13：用rAAV-雷珠單抗-PC構築體轉染。泳道14：用rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒轉導，其中MOI為7.5 x 10^4。泳道15：用rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒轉導，其中MOI為2.2 x 10^5。泳道16：用rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒轉導，其中MOI為5.5 x 10^5。

圖8A-8D為顯示本文所述之某些抗VEGF蛋白之親和力的一系列圖，如藉由Octet® HTX生物感測器儀器使用Octet®分析軟體Data Analysis HT10.0量測的。**圖8A**為顯示對照小鼠抗人類VEGF單株抗體(抗hVEGF

MmAb)在使用重組人類VEGF作為結合劑之緩衝液中之親和力的圖。在該檢定中，在CM中以100 μg/mL製備抗hVEGF MmAb，然後在1x動力學緩衝液中稀釋至終濃度為10 μg/mL。**圖8B**為顯示使用重組人類VEGF作為結合劑，用與SEQ ID NO:90對應之rAAV-雷珠單抗-PC構築體轉染之HEK細胞的培養基中分泌蛋白之親和力之圖。**圖8C**為顯示使用重組人類VEGF作為結合劑，用與SEQ ID NO:93對應之rAAV-貝伐單抗-PC構築體轉染之HEK細胞的培養基中分泌蛋白之親和力之圖。**圖8D**為顯示用重組人類VEGF作為結合劑，未轉染之HEK細胞的對照培養基(CM)中分泌蛋白之親和力之圖。

圖9為AAV進化譜系之系統發育及祖先序列重構之圖形表示。樹狀圖模擬了具有AAV4及5血清型早期規範之AAV之進化路徑，與名為Anc80之單個節點平行。帶有實線之空心圓圈代表透過祖先序列重構來重構之進化中間體。帶有虛線之空心圓圈代表圍繞AAVAnc80變異體之概率序列空間庫。為清楚起見，將子分支折疊起來(Zinn 2015，其以引用方式整體併入本文)。

圖10為AAVAnc80殼體表面之結構建模之示意圖。與AAV2(左)及AAV8(右)相比，VP1三聚物上胺基酸變化之結構映射顯示了病毒顆粒之外部(頂部)及內部(底部)。AAVAnc80中存在一些趨異的殘基，而Anc80Lib中存在一些不明確的且因此為二態的殘基(Zinn 2015，其以引用方式整體併入本文)。如美國臨時專利申請案第63/152,832號(其全部內容以引用之方式併入本文)之**圖10**中所示，趨異的殘基以藍色示出，而不確定的且二態的殘基以紅色示出。

圖11包括描繪新生小鼠中天然存在之AAV血清型及AAVAnc80變異

體經由圓窗膜遞送進行之*活體內*耳蝸轉導的代表性螢光影像。向小鼠(P1)注射不同AAV殼體(AAV1、AAV2、AAV8、AAV6[未顯示]及AAVAnc80)，其包含編碼增強型GFP(eGFP)之構築體。鬼筆環肽標記了肌動蛋白且在美國臨時專利申請案第63/152,832號(其全部內容以引用之方式併入本文)之**圖11**中以紅色示出。在遞送包含編碼增強型GFP之構築體(rAAVAnc80-eGFP)的rAAVAnc80之後，eGFP陽性內毛細胞(IHC)及外毛細胞(OHC)之量化顯示自底部至頂點大約90%至100%之轉導效率(Landegger 2017，其以引用方式整體併入本文)。

圖12包括描繪新生小鼠中經由圓窗膜遞送進行rAAVAnc80顆粒之*活體內*前庭轉導的代表性螢光影像。向小鼠(P1)注射了AAVAnc80-eGFP，且鬼筆環肽染色標記了肌動蛋白。在美國臨時專利申請案第63/152,832號(其全部內容以引用之方式併入本文)之**圖12**中，eGFP以綠色示出且鬼筆環肽以紅色示出。在橢圓囊之I型及II型毛細胞(**圖(A)**)以及半規管脊之細胞(**圖(B)**)中均觀測到轉導(Landegger 2017，其以引用方式整體併入本文)。

圖13包括描繪在成年小鼠中經由後半規管遞送進行rAAVAnc80顆粒之*活體內*耳蝸轉導的代表性螢光影像。向小鼠(7週齡)注射rAAVAnc80-eGFP顆粒。**圖(A)**包括注射耳蝸之中蝸軸部分之低放大率視圖，顯示在圖中稱為(I)之IHC、在圖中稱為(O)之OHC、在圖中稱為(SL)之螺旋緣、在圖中稱為(RM)之賴斯納膜、在圖中稱為(SG)之螺旋神經節中之eGFP訊息。**圖(B1)**及**圖(B2)**包括自耳蝸之頂端區域(**圖(B1)**)及中部(**圖(B2)**)區域之柯蒂氏器官的高放大率視圖。eGFP陽性細胞之量化表明，大約100% IHC經轉導，而OHC轉導自頂點到底部減少。**圖(C)**為低放大率視圖，其

顯示在螺旋神經節之細胞子集(神經元及衛星神經膠質細胞)中偵測到eGFP訊息(Suzuki 2017，其以引用方式整體併入本文)。該圖中提供的圖之彩色影像在美國臨時專利申請案第63/152,832號(其全部內容以引用之方式併入本文)之**圖13**中示出。

圖14包括描繪在成年小鼠中經由後半規管遞送進行rAAVAnc80-eGFP之*活體內*前庭轉導的代表性螢光影像。向小鼠(7週齡)注射rAAVAnc80-eGFP。**圖(A1)**及**圖(A2)**包括穿過前庭之部分之低放大率視圖，其顯示橢圓囊及球囊中之eGFP訊息。**圖(B)**及**圖(C)**包括穿過前庭終末器官之部分之高放大率視圖(**圖(B)**：橢圓囊；**圖(C)**：壺腹脊)，其顯示支持細胞及毛細胞中之eGFP表現。實心箭頭表示示例轉導支持細胞(未指明毛細胞)(Suzuki 2017，其以引用方式整體併入本文)。該圖中提供的圖之彩色影像在美國臨時專利申請案第63/152,832號(其全部內容以引用之方式併入本文)之**圖14**中示出。

圖15包含描繪在成年小鼠中，經由圓窗膜遞送與管開窗，與rAAVAnc80變異體相比的天然存在之AAV2血清型之*活體內*耳蝸及前庭轉導的代表性螢光影像。向小鼠(4週齡)注射編碼eGFP之不同AAV顆粒(此處顯示AAV2及rAAVAnc80；未顯示AAV1、AAV8及AAV9)。與AAV2相比，經rAAVAnc80介導之轉導顯示出相當的IHC及OHC轉導率(**圖(A1)***與***圖(A2)**)但螺旋神經節細胞(**圖(B1)***與***圖(B2)**)及球囊之毛細胞(**圖(C1)***與***圖(C2)**：全形封閉；**圖(D1)***與***圖(D2)**：部分)之轉導更廣泛(Omichi 2020，其以引用方式整體併入本文)。該圖中提供的圖之彩色影像在美國臨時專利申請案第63/152,832號(其全部內容以引用之方式併入本文)之**圖15**中示出。

圖16A-16B為用包含本文揭示之抗VEGF蛋白之rAAVAnc80顆粒(rAAVAnc80-抗VEGF)轉導WT新生(P2)小鼠耳蝸外植體後，耳蝸外植體中RNA表現及耳蝸外植體培養基中分泌蛋白表現之圖形表示。WT小鼠耳蝸外植體中之rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒(根據SEQ ID NO:93之構築體)或rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒(根據SEQ ID NO:90之構築體)轉導細胞驅動編碼抗VEGF蛋白之mRNA之表現及分泌。**圖16A**描繪了RNA表現分析，並展示了在分別接受rAAVAnc80-雷珠單抗-PC或rAAVAnc80-貝伐單抗-PC之外植體細胞中編碼雷珠單抗及貝伐單抗之mRNA之表現。在接受媒劑之外植體中未偵測到表現。結果表示為平均值+SD。**圖16B**描繪了在接受不同濃度(1.4E10、2.8E10或4.2E10 vg)rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒之外植體培養基中偵測到之雷珠單抗的Meso Scale Discovery(MSD)介導之量化；在接受rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒之外植體而非接受媒劑之外植體的培養基中偵測到雷珠單抗。空心圓圈表示單個樣品(n=4/組)中之雷珠單抗濃度，而條表示平均值。

圖17包括來自第一項研究(本文稱為「研究1」)之代表性低放大率螢光染色影像，描繪了用如本文所述之rAAVAnc80-抗VEGF顆粒轉導之CBA/CaJ小鼠之內耳。影像為耳蝸內投與1.4E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-雷珠單抗-PC(根據SEQ ID NO:90之構築體)顆粒、1.2E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-貝伐單抗-PC(根據SEQ ID NO:93之構築體)顆粒或媒劑對照之後，顯微解剖耳蝸之中圈之代表性耳蝸顯微照片。用針對鬼筆環肽之初級抗體、毛細胞標記物(在此等顯微照片中亦顯示螺旋緣之微弱非特異性標記)及雷珠單抗(「抗Fab染色」)對感覺上皮進行免疫染色，以便偵測抗VEGF蛋白表現。如美國臨時專利申請案第63/152,832號(其全部內容以引

用之方式併入本文)之**圖17**中所示，鬼筆環肽以紅色示出且雷珠單抗以綠色示出。人類抗雷珠單抗抗體用於偵測蛋白質之Fab片段，該片段在雷珠單抗及貝伐單抗之間共享。在IHC及OHC側面之支持細胞中偵測到清晰的標記。在耳蝸神經纖維區域偵測到背景染色(例如，對於注射顆粒及注射媒劑之耳蝸，神經元纖維之標記為明顯的)，從而阻止了在該特定區域進行可靠表現評定。

圖18包括來自研究1之代表性螢光染色影像，其描繪了與未注射及/或經媒劑注射之對照相比，用1.4E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-雷珠單抗-PC(根據SEQ ID NO:90之構築體)顆粒或1.2E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-貝伐單抗-PC(根據SEQ ID NO:93之構築體)顆粒轉導之CBA/CaJ小鼠之內耳。用抗肌球蛋白VIIa抗體對IHC及OHC進行免疫染色，並使用公開之耳蝸圖(Viberg及Canlon，2004，其以引用方式整體併入本文)在8、16及32 kHz區域成像。對照未注射耳朵影像來自對照經媒劑注射耳朵之對側耳朵。比例尺=20 μM。該圖中提供的圖之彩色影像在美國臨時專利申請案第63/152,832號(其全部內容以引用之方式併入本文)之**圖18**中示出。

圖19包括來自研究1之代表性共聚焦影像，其描繪了用rAAVAnc80-雷珠單抗-PC(根據SEQ ID NO:90之構築體)轉導之CBA/CaJ小鼠群體之轉導毛細胞及神經元。**圖(A)**及**圖(C)**代表用抗Fab抗體免疫染色之轉導細胞。**圖(B)**及**圖(D)**代表用抗神經絲200免疫染色之神經元突起。經媒劑注射樣品(**圖(A)**及**(B)**)及rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒注射樣品(**圖(C)**及**(D)**)在內溝區域中而非在柯蒂氏器官中具有轉導神經元突起。僅rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒注射樣品具有轉導內毛細胞及外毛細胞。比例尺=20 μM。該圖中提供的圖之彩色影像在美國臨時專利申請案第

63/152,832號(其全部內容以引用之方式併入本文)之**圖19**中示出。

圖20A-20B為研究1之圖形表示，其描繪了與未注射及/或經媒劑注射之對照相比，用1.4E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-雷珠單抗-PC (根據SEQ ID NO: 90之構築體)顆粒或1.2E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-貝伐單抗-PC (根據SEQ ID NO: 93之構築體)顆粒轉導之CBA/CaJ小鼠的IHC及OHC計數直方圖。在該分析中使用之資料集之代表性群體示於**圖18**中。**圖20A**描繪了未注射對照、經媒劑注射對照及測試物品之OHC計數。**圖20B**描繪了未注射對照、經媒劑注射對照及測試物品之IHC計數。對**圖20A**及**20B**之計數進行量化並作為治療組及頻率區域之函數來繪製。各組之N為9或10只動物，且資料表示為平均值+/-平均值之標準誤差(S.E.M)。對照未注射耳朵之量化來自對照經媒劑注射耳朵之對側耳朵。與除支架外之未注射耳朵相比，得到*p<0.05、**p<0.01及***p<0.001。p值藉由雙向ANOVA及事後Tukey檢驗確定。

圖21A-21B為毛細胞(HC)及非毛細胞(non-HC)之轉導頻率之圖形表示。在該分析中使用之資料集之代表性群體示於**圖18**中。**圖21A**描繪了未注射對照、經媒劑注射對照及測試物品之毛細胞(HC)計數。**圖21B**描繪了未注射對照、經媒劑注射對照及測試物品之非毛細胞(非HC)計數。資料來自研究1，且代表用1.4E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-雷珠單抗-PC (根據SEQ ID NO: 90之構築體)顆粒或1.2E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-貝伐單抗-PC (根據SEQ ID NO: 93之構築體)顆粒轉導之CBA/CaJ小鼠之群體。將經轉導之(Fab+)毛細胞(**圖21A**)及非毛細胞(**圖21B**)之量化作為治療組及頻率區域之函數，並以結合了兩種性別之資料來繪製。各組之N為9或10只動物，且資料表示為平均值+/-平均值之標準誤差(S.E.M)。對照未注射耳

朵量化來自對照經媒劑注射耳朵之對側耳朵。由於樣品之間之差異，未進行統計學比較。

圖22包括來自研究2之代表性高放大率影像，其描繪了經1.4E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-雷珠單抗-PC(根據SEQ ID NO:90之構築體)顆粒進行耳蝸轉導之螢光染色。顯示了來自注射耳蝸(63X)之三個區域之耳蝸顯微照片，其顯示了抗雷珠單抗(mAb)標記。各行代表透過自注射小鼠獲得之共聚焦影像堆棧之最大投影，且各列代表來自耳蝸頂點(8 kHz)、中部(16 kHz)及底部(32 kHz)之頻率區域。各列右側列出免疫染色呈陽性之主要細胞類型。在耳蝸神經纖維區域偵測到大量背景染色(例如，對於注射耳蝸及未注射耳蝸，神經元纖維之標記為明顯的[未注射耳蝸未展示])，從而阻止了在該特定區域進行可靠表現評定。該圖中提供的圖之彩色影像(抗雷珠單抗標記為綠色)在美國臨時專利申請案第63/152,832號(其全部內容以引用之方式併入本文)之**圖22**中示出。

圖23為來自研究2之血清中經分泌之抗VEGF蛋白的偵測及量化之圖形表示，且為在耳蝸內遞送1.4E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-雷珠單抗-PC(根據SEQ ID NO:90之構築體)顆粒之後。使用meso scale discovery在注射rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒之小鼠血清中偵測到抗VEGF蛋白，其水準高於注射媒劑之小鼠血清中之水準。空心圓圈表示單個樣品(媒劑，n=7；雷珠單抗，n = 9)中之抗VEGF蛋白濃度，而條表示平均值。

圖24為來自研究1之小鼠腦脊髓液(CSF)中經分泌之抗VEGF蛋白的偵測及量化之圖形表示，且為在耳蝸內遞送1.4E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-雷珠單抗-PC (根據SEQ ID NO: 90之構築體)顆粒或1.2E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-貝伐單抗-PC (根據SEQ ID NO: 93之構築體)顆粒

之後。使用MSD在投與rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之小鼠之CSF中而非在投與媒劑之小鼠之CSF中偵測到抗VEGF蛋白(雷珠單抗或貝伐單抗)。空心圓圈表示單個樣品(媒劑，n = 10；雷珠單抗，n = 9；貝伐單抗，n = 4)中之抗VEGF蛋白濃度，而條表示平均值。

圖25為耳蝸內遞送1.4E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-雷珠單抗-PC (根據SEQ ID NO: 90之構築體)顆粒或1.2E10 vg/耳蝸之rAAVAnc80-貝伐單抗-PC (根據SEQ ID NO: 93之構築體)顆粒之前及之後的研究1小鼠聽覺腦幹反應(ABR)閾值之圖形表示。耳蝸內手術後所有組之平均ABR閾值均升高，包括媒劑及rAAVAnc80顆粒注射小鼠。在rAAVAnc80顆粒及媒劑注射耳朵中，相對於手術前量測之基線ABR，平均ABR閾值升高。誤差條代表標準偏差。

圖26A-26B為耳蝸內遞送rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒(根據SEQ ID NO:90之構築體)後研究2小鼠畸變產物耳聲發射(DPOAE)及ABR閾值之圖形表示。耳蝸及聽覺功能(分別為DPOAE**圖26A**及ABR**圖26B**)證明了與未經注射小鼠相比，在投與示範性rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒之小鼠中之正常平均閾值。*表示在功能測試期間投與rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒之一隻小鼠死亡，因此在此時間之前在該動物中僅量測了DPOAE及啁啾誘發之ABR；因此，對於8、16及32 kHz ABR，N=2。誤差條代表標準偏差。

圖27A-27B提供示意性描述及圖形模型，其描繪了與至VS之距離相比之抗VEGF蛋白濃度(使用來自提供rAAVAnc80-雷珠單抗顆粒(根據SEQ ID NO:91之構築體)之NHP之量測濃度來建模)。**圖27A**為計算建模方法之示意圖：其描繪了90 μL球體中恆定來源之抗VEGF蛋白相對於距

球體表面(*例如*鼓階/底部邊界)之距離(以mm為單位)的三維擴散。根據自Koen 2020獲得之資料估計自底部到腫瘤中間及外側邊界之距離(<5 mm寬)，該文獻以引用方式整體併入本文(緊鄰**圖2**)。**圖27B**代表保守建模方法，其顯示外淋巴抗VEGF蛋白濃度隨擴散距離而降低，但在內耳道腫瘤附近仍保持在經報告之生物活性範圍內(Y軸上10-100%之間及X軸上0-11 mm之間的區域)。經估計之抗VEGF蛋白濃度隨擴散係數之選擇而變化，該擴散係數表示為基於三個經報告擴散係數之範圍(帶有實心點的陰影區域)。圖**27B**的帶有陰影之彩色影像在美國臨時專利申請案第63/152,832號(其全部內容以引用之方式併入本文)之**圖27B**中提供。據估計生物活性範圍及經預測治療相關範圍為約28 ng/mL；在*活體外*細胞增殖檢定中將VEGF-A之生物活性抑制50%所需之濃度為11至27 ng/mL，如Genentech 2017中所述，其以引用方式整體併入本文)。

圖28描繪了接受AAVAnc80-eGFP之耳蝸內(RWM)投與及鐙骨足板排放之七個NHP(6個單側，1個雙側)及接受AAVAnc80-eGFP之耳蝸內(RWM)投與而無鐙骨足板排放之兩個NHP(雙側)的內毛細胞(IHC)轉導事件。在3週生命週期後，分析了耳蝸在IHC中之eGFP表現。在較高劑量下(如NHP M6-M9所見)可達成獼猴IHC中之約80%至100%之轉導效率，而在較低劑量下(如NHP M1-M3所見)觀測到eGFP表現之頂端至底部梯度。對於接受手術而無鐙骨足板排放之動物，僅觀測到在耳蝸頂端75%之耳蝸區域發生零星轉導。

圖29圖解根據本揭示案之態樣之用於將流體遞送到內耳之裝置的透視圖。

圖30圖解根據本揭示案之態樣之彎針子組件的側視圖。

圖31圖解根據本揭示案之態樣之用於將流體遞送到內耳之裝置的透視圖。

圖32圖解根據本揭示案之態樣之耦合至裝置遠端的彎針子組件之透視圖。

圖33為實例12中使用的實驗裝置之示意圖。

圖34A-34C為一系列圖形表示，其描繪了在NHP中耳蝸內遞送rAAVAnc80-雷珠單抗顆粒之後的平均ABR閾值偏移。顯示了耳蝸內注射媒劑(**圖34A**)或劑量為6.0E10 vg/耳蝸(**圖34B**)或3.0E11 vg/耳蝸(**圖34C**)之rAAVAnc80-雷珠單抗顆粒之後1、2、3及6個月的ABR閾值變化(相對於耳蝸內注射之前相同耳中獲得的基線ABR)。各時間點的組均值(±SD)反映了研究中各NHP 的雙側量測值。

圖35為實例14中使用的實驗裝置之示意圖。

圖36為顯示對於每種劑量的AAV-抗VEGF，NHP之外淋巴中之抗VEGF濃度的圖。每個劑量組有3個NHP，且媒劑組有2個NHP。

圖37為顯示距內耳道(IAC)底部不同距離處的估計抗VEGF濃度(y軸)之計算建模的圖。經報告之生物活性閾值濃度與**圖27**描述者相似。紅色陰影區域表示已報告早期前庭神經鞘瘤(VS)之位置(Koen等人，2020)。彩色線條顯示了來自每個建模劑量的抗VEGF蛋白之估計量。預期所有劑量的AAV-抗VEGF產生的抗VEGF蛋白水準在通常發現VS腫瘤之位置處超過生物活性閾值。

圖38為實例15中使用的實驗裝置之示意圖。

圖39A-39C描繪量化耳蝸顯微照片中蛋白質表現之方法。

圖40A-40D為描繪在所有測試劑量下，三個頻率位置0.25 kHz、4

kHz及22.6 kHz之耳蝸中抗VEGF蛋白表現的代表性影像。**圖40A**顯示第1個月時之抗VEGF蛋白表現。**圖40B**顯示第6個月時之抗VEGF蛋白表現。**圖40C**顯示特化毛細胞(包括內毛細胞、柱細胞、外毛細胞、漢森氏細胞及克勞氏細胞)中的抗VEGF、鬼筆環肽及Hoechst染色。**圖40D**為**圖40C**中影像之一部分的高分辨率放大圖。

圖41為顯示來自63x顯微照片的NHP耳蝸中抗VEGF表現的圖。資料顯示第1、3及6個月時用媒劑對照或1X、2X及4X劑量之AAV抗VEGF治療的動物之抗VEGF表現。對於圖上的每組三個條，第一個條代表第1個月之資料，第二個條代表第3個月之資料，且最後一個條代表第6個月之資料。抗VEGF蛋白表現相對於媒劑對照示出，並在所有耳蝸頻率位置上求和。

圖42A-42B為描繪所有研究組在三個頻率位置0.25 kHz、4 kHz及22.6 kHz之NHP耳蝸中的總體毛細胞存活的圖。動物用媒劑對照，或用1X、2X或4X劑量之AAV抗VEGF治療。對於**圖42A**及**圖42B**中之每個頻率位置，第一、第四、第七及第十條代表第1個月之資料，第二、第五、第八及第十一條代表第3個月之資料，且第三、第六、第九及第十二條代表第6個月之資料。**圖42A**顯示內毛細胞存活且**圖42B**顯示外毛細胞存活。

【實施方式】

相關申請案之交互參考

【0136】 本申請案主張2022年2月2日提交之美國臨時專利申請案第63/305,923號之優先權，該申請案之全部內容以引用之方式併入本文。

【0137】 在某些實施例中，本揭示案係關於一種意欲用於治療患有與血管新生相關之耳科疾病之個體的rAAV-抗VEGF顆粒。在某些實施例

中，此種與血管新生相關之耳科疾病為前庭神經鞘瘤(VS)或在內耳道內之前庭蝸神經周圍之細胞中形成之良性腫瘤。在某些實施例中，與早期VS相關之常見症狀包括聽力損失、耳鳴及頭暈；隨著腫瘤繼續生長，它們會壓迫腦幹，這代表對更嚴重發病率及在極少數情況下對死亡率之重大關注。

【0138】在某些實施例中，本揭示案係關於一種意欲用於治療患有例如如本文所述之內耳病症之個體的rAAV-抗VEGF顆粒。在一些實施例中，內耳病症包含前庭神經鞘瘤或II型神經纖維瘤病。在一些實施例中，內耳病症為或包含前庭神經鞘瘤。在一些實施例中，內耳病症為或包含II型神經纖維瘤病。

【0139】在一些實施例中，本揭示案係關於一種意欲用於治療患有前庭神經鞘瘤之個體之rAAV-抗VEGF顆粒。

【0140】在某些情況下，使用血管內皮生長因子(VEGF)抑制劑進行治療提供了減輕進行性VS腫瘤之機會，而非使用當前標準護理侵入性替代方法，例如手術切除及/或放射治療。在某些實施例中，臨床資料自功效角度支持在患有VS腫瘤之患者中使用全身投與之VEGF抑制劑；然而，長期全身投與VEGF抑制劑與重大安全問題有關。在某些實施例中，rAAV-抗VEGF經設計並意欲藉由將基因轉移到內耳以促進抗VEGF蛋白之局部表現及分泌來治療患有VS之個體。在某些實施例中，目標為在VS位點提供治療性VEGF抑制劑(例如抗VEGF蛋白，例如貝伐單抗、雷珠單抗及/或阿柏西普)之局部暴露，從而限制全身暴露並使與全身投與相關之不良反應之可能性最小化。

【0141】在某些實施例中，內耳之耳蝸及前庭細胞經rAAV-抗

VEGF轉導，並將抗VEGF蛋白分泌到外淋巴：該外淋巴為與VS腫瘤所在之前庭耳蝸神經之間質及神經周圍空間保持擴散連續性之耳蝸液。在某些實施例中，缺乏沿內耳道擴散之障壁為在外淋巴中表現之治療性抗VEGF蛋白到達神經間質中之預期VS靶標提供了潛在途徑。在某些實施例中，耳蝸軸之轉導細胞經定位以將所要抗VEGF蛋白直接分泌到神經間質液中。

【0142】 在某些實施例中，藉由單側耳蝸內注射向患有單側(例如散發性)進行性VS之個體(例如有需要之哺乳動物，例如人類患者)投與遞增劑量之本文所述之組合物(例如，包含rAAV-抗VEGF)。在某些實施例中，此等腫瘤之生長速率為可變的，且一些VS腫瘤不會進展，在某些實施例中，個體(例如哺乳動物，例如人類)可能限於腫瘤展示明確進展證據之彼等個體，排除在連續成像評估中具有穩定腫瘤證據之彼等個體。在某些實施例中，此等腫瘤之生長速率為可變的，且一些VS腫瘤不會進展，在某些實施例中，個體(例如哺乳動物，例如人類)可能限於腫瘤展示明確缺乏進展證據之彼等個體，排除在連續成像評估中具有增加腫瘤體積證據之彼等個體。

【0143】 在某些實施例中，具有較大腫瘤(例如，具有更大壓迫腦幹潛力之腫瘤)之個體(例如，有需要之哺乳動物，例如，人類患者)自用本文所述之組合物之治療中排除，因為在一些實施例中，此等個體處於潛在威脅生命之腫瘤相關後遺症之高風險中，此等後遺症可以藉由手術切除及放射治療之當前標準護理來潛在地避免。在某些實施例中，患有較大腫瘤(例如，患有壓迫腦幹之更大潛力之腫瘤)之個體(例如，有需要之哺乳動物，例如，人類患者)明確地為用本文所述之組合物來治療所靶向，因為

在一些實施例中，此等個體處於潛在威脅生命之腫瘤相關後遺症之高風險下，與手術切除及放射治療之當前標準護理相比，此等後遺症可以使用如本文所述之組合物以更少侵入方式及/或以更大或相等功效來潛在地避免。

【0144】 在某些實施例中，具有生長腫瘤之個體(例如哺乳動物，例如人類)，其中腫瘤大小不太可能影響腦幹，有可能自使用如本文所述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF療法)之介入中獲得最大益處，同時根據需要仍然為未來手術切除及/或放療之候選者。在某些實施例中，具有生長腫瘤之個體(例如哺乳動物，例如人類)，其中腫瘤大小可能影響腦幹，有可能自使用本文所述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF療法)之介入中獲得最大益處，同時根據需要仍然為未來手術切除及/或放療之候選者。

【0145】 在某些實施例中，本文提供之方法包含將有效量(例如治療有效量)之包含構築體核苷酸序列之rAAV顆粒引入到個體(例如哺乳動物例，如人類)之內耳中，該構築體核苷酸序列編碼：(a)包含與訊息肽可操作連接之抗體重鏈可變域之多肽及包含與訊息肽可操作連接之抗體輕鏈可變域之多肽；或(b)包含與訊息肽可操作地連接之抗原結合抗體片段(例如Fab或scFv)之多肽。

【0146】 在某些實施例中，如本文所述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)可由耳科醫生在受控之無菌條件下在手術室中投與。

【0147】 在一些實施例中，本文提供用於增加有需要之個體(例如哺乳動物，例如人類)之內耳及/或內耳道中的抗體之水準的方法，該方法包含：將有效量(例如治療有效量)之rAAV顆粒引入到哺乳動物之內耳中，該顆粒包含編碼以下之核苷酸序列：(a)包含與訊息肽可操作連接之抗體

重鏈可變域之多肽及包含與訊息肽可操作連接之抗體輕鏈可變域之多肽；或(b)包含與訊息肽可操作地連接之抗原結合抗體片段(例如Fab或scFv)之多肽；其中該引入導致個體(例如哺乳動物，例如人類)之內耳中抗體或抗原結合抗體片段之水準增加。

【0148】 在一些實施例中，本揭示案提供用於治療有需要之個體(例如哺乳動物，例如人類)中之內耳病症的方法，其包含將有效量(例如治療有效量)之rAAV顆粒引入到哺乳動物之內耳中，該顆粒包含編碼以下之核苷酸序列：(a)包含與訊息肽可操作連接之抗體重鏈可變域之多肽及包含與訊息肽可操作連接之抗體輕鏈可變域之多肽；或(b)包含與訊息肽可操作地連接之抗原結合抗體片段之多肽；其中該引入導致哺乳動物中之內耳病症得到治療。

【0149】 在一些實施例中，本文提供減少有需要之個體(例如哺乳動物，例如人類)之內耳中的VEGF活性的方法，其包含將有效量(例如治療有效量)rAAV顆粒引入到哺乳動物之內耳中，該顆粒包含編碼以下之核苷酸序列：(a)包括與訊息肽可操作地連接之抗體重鏈可變域之多肽及包含與訊息肽可操作地連接之抗體輕鏈可變域之多肽；或(b)包含與訊息肽可操作地連接之抗原結合抗體片段(例如，Fab或scFv)之多肽；其中(a)之多肽編碼特異性結合至VEGF並減少VEGF活性之抗體，(b)之多肽編碼特異性結合至VEGF並減少VEGF活性之抗原結合抗體片段；且其中該引入導致個體(例如哺乳動物或人類)之內耳中之VEGF活性減少。

【0150】 在一些實施例中，本文提供治療個體(例如哺乳動物，例如人類)之內耳中與血管新生相關之耳科疾病(例如，VS或II型神經纖維瘤病)的方法，該方法包含：將有效量(例如，治療有效量)之rAAV顆粒引入

到個體之內耳中，該顆粒包含編碼以下之核苷酸序列：(a)包含與訊息肽可操作連接之抗體重鏈可變域之多肽及包含與訊息肽可操作連接之抗體輕鏈可變域之多肽；或(b)包含與訊息肽可操作地連接之抗原結合抗體片段(例如Fab或scFv)之多肽；其中(a)之多肽編碼特異性結合至VEGF且減少VEGF活性的抗體，(b)之多肽編碼特異性結合至VEGF且減少VEGF活性之抗原結合抗體片段；且其中該引入導致個體之內耳中與血管新生相關之耳科疾病(例如VS)得到治療。

【0151】 在一些實施例中，本文提供之方法包含將有效量(例如，治療有效量)之rAAV顆粒引入到個體(例如哺乳動物，例如人類)之內耳中，該顆粒包含編碼與訊息肽可操作地連接之可溶性VEGF受體的核苷酸序列。

【0152】 在一些實施例中，本揭示案提供用於增加有需要之個體(例如哺乳動物，例如人類)之內耳中可溶性VEGF受體之水準的方法，其包含將有效量(例如，治療有效量)之rAAV顆粒引入到個體之內耳中，該顆粒包含編碼與訊息肽可操作地連接之可溶性VEGF受體之核苷酸序列；其中該引入導致個體內耳中可溶性VEGF受體之水準增加。

【0153】 在一些實施例中，本文提供用於治療有需要之個體(例如哺乳動物，例如人類)之內耳病症之方法，其包含將有效量(例如，治療有效量)之rAAV顆粒引入到個體之內耳中，該顆粒包含編碼與訊息肽可操作地連接之可溶性VEGF受體之至少一部分的核苷酸序列；其中該引入導致個體中之內耳病症得到治療。

【0154】 在一些實施例中，本文提供用於減少有需要之個體(例如哺乳動物，例如人類)之內耳中之VEGF活性之方法，其包含將有效量(例

如，治療有效量)之rAAV顆粒引入到個體之內耳中，該顆粒包含編碼與訊息肽可操作地連接之可溶性VEGF受體之至少一部分的核苷酸序列；其中該引入導致個體之內耳中之VEGF活性減少。

【0155】 在一些實施例中，本文提供治療個體(例如哺乳動物，例如人類)之內耳(包括例如內耳道)中與血管新生相關之耳科疾病VS或2型神經纖維瘤病的方法，其包括將有效量(例如，治療有效量)之rAAV顆粒引入到個體之內耳中，該顆粒包含編碼與訊息肽可操作地連接之VEGF受體之至少一部分的核苷酸序列；其中該引入分別導致個體之內耳中與血管新生相關之耳科疾病VS或II型神經纖維瘤病得到治療。

【0156】 在其他實施例中，本揭示案亦提供包含本文所述之任何rAAV顆粒之套組。

【0157】 組合物、套組及方法之其他非限制性態樣在本文中描述，且可無限制地以任何組合使用。

【0158】 本揭示案*尤其*提供了例如使用本文揭示之組合物治療患有與血管新生相關之耳科疾病例如VS之個體的基因治療方法，其藉由在與內耳道中之VS腫瘤環境緊鄰並與其擴散連續之耳蝸及前庭系統之細胞中局部表現經分泌之抗VEGF蛋白來。在一些實施例中，該方法包含使用包含構築體之rAAV顆粒將基因轉移至耳蝸，該構築體含有編碼抗VEGF蛋白(rAAV-抗VEGF)之互補DNA(cDNA)。不希望受理論束縛，咸信在一些實施例中，經rAAV-抗VEGF(例如，rAAVAnc80-抗VEGF)轉導之內耳之耳蝸及前庭細胞可以將抗VEGF蛋白分泌到外淋巴及前庭耳蝸神經(由上、下前庭神經及耳蝸神經組成)之間質及神經周圍空間。大多數VS腫瘤起源於內耳道之最靠近耳蝸的外側三分之一處，該內耳道容納前庭耳蝸神經

(**圖1-3**)。缺乏沿此耳道擴散的障壁導致耳蝸神經浸入連續流體中，其中外淋巴在其外側末端且CSF在其內側末端；因此，自外淋巴擴散到神經間質中為在外淋巴中表現之治療性抗VEGF蛋白到達預期VS靶標提供了潛在途徑。雖然VEGF抑制劑導致腫瘤控制及消退之確切機制尚不完全清楚，但在一些實施例中，機制包括透過抑制內皮細胞增殖來降低血管通透性及/或異常血管生成，以及腫瘤血管系統之正常化(Brastianos 2009，其以引用方式整體併入本文)。

【0159】迄今為止，尚無包含使用rAAV顆粒轉移到人類之內耳中的已知基因轉移臨床試驗；然而，評估包含編碼人類無調轉錄因子(Hath1)之互補DNA(cDNA)的構築體之腺病毒顆粒用於治療嚴重至重度聽力損失的臨床試驗於2014年啟動，並於2019年完成(Clinicaltrials.gov 2020a [NCT02132130]，其以引用方式整體併入本文)。

【0160】在一些實施例中，本文揭示之遞送方法包含用於轉導內耳細胞之合成AAV殼體(例如，AAVAnc80)及/或用於直接靶向遞送至耳蝸之裝置。

【0161】VS患者之當前標準護理包括多種方法及多種治療目標(Doherty 2006；Kaul 2018，其中各者以引用方式整體併入本文)。治療包括成像/觀測、手術及放射治療。治療目標可以包括保留聽力，但通常患者出現完全或部分耳聾，且腫瘤之大小及生長可以要求採取更積極之介入措施，該等介入措施接受聽力損失作為必然的治療結果。手術及放射都會帶來不良反應；重要地，與單獨觀測相比，兩者都與生活品質指標之改善無關(Carlson 2015，其以引用方式整體併入本文)，因此顯然需要可以減輕腫瘤生長影響之較小侵入性治療。

【0162】 全身投與貝伐單抗控制NF2患者之腫瘤生長及相關聽力損失的臨床療效並非沒有顯著風險，因為維持治療益處所需之持續靜脈輸注亦增加了嚴重併發症之風險；在對使用貝伐單抗治療NF2之研究進行的薈萃分析中，基於對包含125名患者之五個臨床試驗群體之薈萃分析，嚴重毒性(3級或4級)之匯總發生率為17%(Lu 2019，其以引用方式整體併入本文)。高血壓、蛋白尿、肝酶升高、動脈血栓栓塞事件(ATE)、靜脈血栓栓塞事件、出血以及手術及傷口癒合併發症均與高劑量之貝伐單抗治療有關(Chen 2009；Hanna 2019，其中各者均以引用方式整體併入本文)。本文*尤其*揭示了一種治療VS之替代方法，例如，其不需要高水準之循環抗VEGF蛋白(例如貝伐單抗)，且在一些實施例中，可以在與全身暴露於治療分子相關之事件方面對患者呈現較低風險。

【0163】 在一些實施例中，使用耳蝸內投與途徑將rAAV-抗VEGF遞送至內耳、轉導內耳細胞且隨後表現及/或分泌抗VEGF蛋白(例如，貝伐單抗、雷珠單抗及/或阿柏西普)可以在腫瘤附近產生持續治療藥物儲庫。在一些實施例中，經rAAV-抗VEGF轉導之內耳之耳蝸及前庭細胞可以將抗VEGF蛋白分泌到附近腔室(例如，外淋巴及耳蝸軸之細胞，例如螺旋神經節神經元及衛星神經膠質細胞)中，且/或可以將蛋白質直接分泌到耳蝸神經之間質液中。在一些實施例中，缺乏沿內耳道擴散之障壁導致耳蝸神經浸入連續流體中，外淋巴在其外側末端(最接近於耳蝸，大部分VS腫瘤起源於此處[**圖1-3**])且CSF在其內側末端。自外淋巴擴散到神經間質中為在外淋巴中表現之治療性抗VEGF蛋白到達預期VS靶標提供了潛在途徑。

【0164】 在一些實施例中，使用耳蝸內投與途徑將rAAV-抗VEGF

遞送至內耳、轉導內耳細胞且隨後表現及/或分泌抗VEGF蛋白(例如，貝伐單抗、雷珠單抗及/或阿柏西普)導致非耳蝸組織或流體隔室中非治療相關或不可偵測水準之抗VEGF蛋白。在一些實施例中，抗VEGF蛋白以非治療相關或不可偵測之水準存在於血清、CSF、肝臟、脾臟、腦幹、聽覺皮層、下頜淋巴結或其組合中。

【0165】 在一些實施例中，儘管與來自血流之抗VEGF蛋白之外滲相比，進入及中和VEGF之擴散路徑不同，但在腫瘤表面局部暴露於抗VEGF蛋白仍可控制腫瘤生長。例如，Lichtenbeld等人, 1999(其以引用方式整體併入本文)將抗VEGF蛋白局部應用於小鼠腫瘤並觀測到血管通透性顯著降低，與在小鼠中以類似程度達成血管通透性降低的全身劑量相比，上述劑量顯著降低了20倍(Yuan 1996，其以引用方式整體併入本文)。

【0166】 不希望受理論束縛，在一些實施例中咸信在VS周圍之流體中低水準但持續地暴露於抗VEGF蛋白可以透過各種機制例如降低腫瘤血管通透性及使腫瘤血管系統正常化來穩定及/或減少腫瘤生長。在一些實施例中，藉由使抗VEGF蛋白之循環水準最小化，將rAAV-抗VEGF局部遞送至耳部以及由此產生之腫瘤微環境中之抗VEGF蛋白暴露可提供持久治療益處，同時使與全身性抗VEGF蛋白投與相關之不良事件之風險最小化。

前庭神經鞘瘤(VS)

【0167】 VS(亦稱為聽神經瘤)為一種良性、通常生長緩慢之腫瘤(或多個腫瘤)，由將前庭耳蝸神經(亦稱為顱神經VIII)插入鞘之雪旺細胞(Schwann cell)瘤形成引起。VS通常起源於前庭耳蝸神經之上前庭分支或下前庭分支，該神經負責將關於聲音及平衡之資訊自內耳傳遞到大腦(參

見例如**圖1-3**)。此等腫瘤通常發生在內耳道內 (例如，緊鄰內耳)且可以延伸到小腦橋腦角；它們可以作為散發性單側腫瘤發生，亦不太常見地可以作為雙側腫瘤發生，這通常發生在2型神經纖維瘤病(NF2)之情況下。VS發生之常見區域為沿著前庭耳蝸神經(參見例如**圖1-3**)。較小耳道內腫瘤(寬度小於5 mm)可以出現在例如內耳道之外側三分之一內，最靠近耳蝸(Koen 2020，其以引用方式整體併入本文)。

【0168】 與VS相關之常見症狀包括聽力損失、耳鳴及頭暈。隨著腫瘤繼續生長且擴張至內耳道以外並進入顱腔，它們會壓迫腦幹，這代表了對更嚴重發病率及生存威脅之重大關注。在當前標準護理中，小的或非生長的腫瘤之後可能僅需要觀測，而手術切除及/或放射治療則經指示用於較大及/或進展性腫瘤。

【0169】 在某些實施例中，本文所述之組合物及方法可以減少及/或改善與VS及/或用於治療VS之當前標準護理方法相關之症狀。此類症狀可包括但不限於聽力損失、毛細胞退化、內耳液生化環境之改變、迷路內蛋白升高、內淋巴積水、耳蝸孔阻塞、迷路內出血、耳蝸血管供應中斷、耳鳴、頭暈、頑固性頭痛、面部神經病變、三叉神經病變、面癱、面部感覺異常、腦積水、小腦疝及/或死亡。

【0170】 值得注意地，越來越多的已發現VS腫瘤為無症狀的，且在因其他適應症而接受成像之患者中得到發現(Reznitsky 2019，其以引用方式整體併入本文)。在某些情況下，VS之症狀可能由於耳蝸神經受壓及前庭耳蝸神經(顱神經VIII)之前庭分支受累引起。雖然面神經通常經腫瘤拉伸及張開，但面癱通常並不常見。在某些情況下，負責將面部感覺資訊傳輸到大腦之附近三叉神經受壓會導致面部感覺異常。儘管在組織學上為

良性的，但在某些情況下，大腫瘤會壓迫腦幹並導致腦積水、小腦疝且在極少數情況下會導致死亡。

【0171】 VS誘發之聽力損失被認為是例如由耳蝸神經受壓及/或耳蝸功能障礙引起，在大多數情況下，耳蝸病理之存在支持了此觀點。假設VS誘發聽力損失之機制包括例如毛細胞退化、內耳液生化環境之改變(例如來自腫瘤之毒性細胞介素)、迷路內蛋白升高、內淋巴積水、耳蝸孔阻塞、迷路內出血及/或耳蝸血管供應中斷(Roosli 2012；Dilwali 2015；Remenschneider 2017，其中各者以引用方式整體併入本文)。

【0172】 雖然當前治療可能會降低與腫瘤生長相關之風險，但它們與穩定聽力損失或耳鳴無關，且它們通常會導致不良反應，包括殘餘聽力單側損失、頑固性頭痛及面神經缺陷(Pedrosa 1994；Sampath 1997；Sardhara 2020，其中各者以引用方式整體併入本文)。雖然罕見，但放射治療亦帶來繼發性惡性腫瘤之額外風險(Kapurch 2016，其以引用方式整體併入本文)。根據當前VS治療方案對聽力保留之估計各不相同，但在手術切除程序之大規模回顧性比較中，Ansari報告了平均術後聽力損失範圍為40.6%至82.7%，這取決於所使用之手術入路以及腫瘤之大小及位置；此包括例如顱中窩及乙狀竇後之手術入路，根據腫瘤大小，此等手術入路可能優於經迷路入路，特別有利於更好地保留聽力(Ansari 2012，其以引用方式整體併入本文)。神經外科醫生大會(Congress of Neurological surgeons)指南建議勸告患者考慮接受放射外科、顯微外科或預期在10年內有50%至75%聽力損失機會之觀測，因為它們僅描述在10年內使用此等治療選項中之各者保留聽力之適度低概率(定義為>25%至50%)(Carlson 2018，其以引用方式整體併入本文)。目前尚無可用VS標準治療方法具有

改善聽力之潛力。

【0173】 關於散發性VS治療之決策為複雜的。腫瘤之存在通常藉由磁共振成像(MRI)確認，且初始標準護理基於症狀之嚴重性及腫瘤大小。在診斷時，大約20%至30%之病例小於1 cm，大約30%之病例為1至2 cm(包括端點)，且其餘病例(大約40%至50%)大於2 cm(Peris-Celda 2019，其以引用方式整體併入本文)。隨著MRI掃描儀之可用性及使用率增加，一般而言，此等腫瘤更早(更小)且更經常地在無症狀階段發現(Reznitsky 2019，其以引用方式整體併入本文)。在某些實施例中，本揭示案提供之組合物及方法可特別適於阻止或減緩腫瘤生長及/或使其收縮小於0.5 cm、小於1 cm、小於2 cm、小於3 cm、小於4 cm或小於5 cm。

【0174】 在某些情況下，VS表現出可變且通常不可預測之生長率。腫瘤之此固有行為因成像方式、腫瘤大小估計及生長定義之可變性而進一步複雜化(Kondziolka 2012，其以引用方式整體併入本文)。雖然總體腫瘤生長平均大約為1 mm/年，但所有腫瘤中有30%至60%表現出低生長或無明顯生長；對於確實生長之彼等腫瘤，年線性速率在2到3 mm/年之間(Paldor 2016；Lees 2018，其中各者以引用方式整體併入本文)。在一些具有小腫瘤之患者中，治療僅包含單獨MRI掃描，且僅當腫瘤顯示出可量測生長或症狀惡化時才考慮額外治療(MacKeith 2013；Kirchmann 2017，其中各者以引用方式整體併入本文)。在腫瘤持續生長並因此出現腦乾壓迫等後遺症風險顯著增加之一些患者中，當前治療選項包括手術切除、放療(Golfinos 2016，其以引用方式整體併入本文)或此等方法之一些組合。雖然此等治療可能會降低與腫瘤生長相關之風險，但它們與聽力損失之長期穩定(Carlson 2018，其以引用方式整體併入本文)或耳鳴之改善

(Sardhara 2020，其以引用方式整體併入本文)無關，且通常會導致不良反應，包括殘餘聽力單側損失、頑固性頭痛(Pedrosa 1994，其以引用方式整體併入本文)及面神經缺陷(Sampath 1997，其以引用方式整體併入本文)。目前，所有VS病例中大約一半最終將需要手術切除及/或放療。在一些實施例中，本揭示案提供降低與腫瘤生長相關之風險的組合物及方法，該等風險例如聽力損失、語言理解損失、耳鳴、生活品質下降、腦乾壓迫及/或死亡。在一些實施例中，本揭示案提供減少相關風險之組合物及方法，該等風險諸如腫瘤生長、聽力損失、毛細胞退化、內耳液生化環境之改變、迷路內蛋白升高、內淋巴積水、耳蝸孔阻塞、迷路內出血、耳蝸血管供應中斷、耳鳴、頭暈、頑固性頭痛、面部神經病變、三叉神經病變、面癱、面部感覺異常、腦積水、小腦疝及/或死亡。

【0175】 儘管在手術及放射療法方面存在現代及最新改進，在一些實施例中，更保守之觀測方法獲得了青睞；只要腫瘤不生長，這代表保留剩餘聽覺功能且使介入治療之潛在不利影響最小化之當前最佳策略(MacKeith 2013；Kirchmann 2017；Torres Maldonado 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，經改善之治療將為可以促進VS停滯及/或消退之治療，且因此避免對包括手術切除或放射治療在內之更多侵入性方法之需要。

【0176】 在美國，據估計總VS發病率為每100,000個人口1.09至1.98個新病例；因此，每年在美國有3300至6300名患者經診斷為患有VS(Kshettry 2015；Ostrom 2018，其中各者以引用方式整體併入本文)。近年來報告之發病率增加源於老齡化人口與成像技術不斷增強之組合。VS患者之當前標準護理包括多種方法及多種治療目標(Doherty 2006；Kaul

2018，其中各者以引用方式整體併入本文)。治療包括成像/觀測、手術及放射治療。治療目標可以包括保留聽力，但通常患者出現完全或部分耳聾，且腫瘤之大小及生長可以要求採取更積極之介入措施，該等介入措施接受聽力損失作為必然的治療結果。手術及放射都會帶來不良反應；重要地，與單獨觀測相比，兩者都與生活品質指標之改善無關(Carlson 2015，其以引用方式整體併入本文)，因此顯然需要可以減輕腫瘤生長影響之較小侵入性治療。

【0177】 對於其中腫瘤不斷增大或者腫瘤正受壓迫或可能最終壓迫腦幹之許多患者，單獨觀測可能為不可接受的，且可能需要手術切除或放療以防止對神經功能之影響。在某些情況下，不可能在不損傷面神經之情況下切除整個腫瘤。在此等情況下，通常進行不完全切除以保留面神經功能；然而，此種治療方法會留下可以繼續生長之殘留腫瘤。在一些實施例中，本文所述之組合物及方法可用作與手術切除及/或放射療法相結合之組合療法。在一些實施例中，此類組合治療方法降低面神經損傷或殘留腫瘤細胞生長之風險。

【0178】 在一些實施例中，利用本文所述之組合物，例如rAAV-抗VEGF的本文所述之治療方法在藥理學上減弱腫瘤生長，同時避免與當前標準護理治療(例如手術切除及/或放射)相關之不良反應及/或使該不良反應最小化。

【0179】 隨著成像技術發展以及識別且跟蹤腫瘤生長之能力提高，當前VS標準護理在過去20到30年中發生了變化。存在趨向於保守性觀測性「等待及重新掃描」方法的漸進趨勢，人們越來越意識到許多腫瘤表現出緩慢或低生長，且只要保持低生長率就可不會影響聽力(MacKeith

2013；Reznitsky 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。

【0180】 在某些實施例中，本文所述之介入、方法及/或組合物包含益處，包括藉由例如阻止腫瘤生長、穩定聽力及/或消除對諸如手術切除及/或放射治療之更具侵入性治療方法的需要來增強保守治療方法的機會。雖然阻止VS生長可能提供實質性臨床益處，但在一些實施例中，使用本文所述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)之方法及療法亦有可能超越腫瘤停滯並驅動腫瘤縮小、言語理解恢復及感知到的言語理解困難減少，如在NF2患者中貝伐單抗治療之VS腫瘤之研究中證明(Huang 2018；Plotkin 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。此外，全身投與VEGF抑制劑之研究表明，NF2相關性生活品質有所改善，包括NF2患者之與VS相關之症狀(Plotkin 2019，其以引用方式整體併入本文)。然而，此等全身投與通常伴隨著負面副作用。此等早期研究之結果可能表明，抗VEGF蛋白治療有可能改善及潛在對抗與VS相關之症狀。在某些實施例中，本文所述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)可允許採用較小侵入性之治療方式及與腫瘤擴散連續性之抗VEGF蛋白之持續及局部表現，從而對於與血管新生相關之耳科疾病(例如VS)患者潛在地提供抗VEGF治療之更集中且改善之益處而無全身治療相關副作用。

血管內皮生長因子(VEGF)及VS中之VEGF抑制

【0181】 已發現新血管發育及血管形成為許多腫瘤生長模型中之重要因素，且可能對VS生長很重要。VEGF為血管生成之主要調節劑之一。在某些情況下，VEGF蛋白及其受體在散發性VS腫瘤中表現(Cayé-Thomasen 2003；Plotkin 2009，其中各者以引用方式整體併入本文)，例如在182個經切除散發性VS腫瘤之研究中檢查的所有腫瘤均表現VEGF受

體(Koutsimpelas 2012，其以引用方式整體併入本文)。在某些情況下，此種類型之神經鞘瘤中VEGF蛋白及/或受體表現水準已顯示與經連續MRI確定之腫瘤生長速率及/或生長指數(Cayé-Thomasen 2005；Koutsimpelas 2007，其中各者以引用方式整體併入本文)及微血管密度(Koutsimpelas 2007，其以引用方式整體併入本文)相關，這表明VEGF表現在VS生長中之作用。此外，使用VEGF抑制劑(貝伐單抗)進行全身治療可有效控制患有VS之NF2患者之生長且改善其聽力。不希望受理論束縛，咸信使用VEGF抑制劑可以藉由控制血管生長，例如腫瘤血管形成，導致控制腫瘤生長，例如VS生長。

【0182】 VEGF基因編碼血管內皮生長因子(VEGF)，以前稱為fms樣酪胺酸激酶(Flt-1)。VEGF蛋白為誘導血管內皮細胞遷移及增殖之肝素結合蛋白。本文描述了編碼野生型VEGF蛋白質之蛋白質及核苷酸序列之非限制性實例。

【0183】 在一些實施例中，儘管與來自血流之抗VEGF蛋白之外滲相比，進入及中和VEGF之擴散路徑不同，但在腫瘤表面局部暴露於抗VEGF蛋白仍有控制腫瘤生長之潛力。例如，Lichtenbeld等人, 1999(以引用方式整體併入本文)將抗VEGF蛋白局部應用於小鼠腫瘤並觀測到血管通透性顯著降低，與在小鼠中以類似程度達成血管通透性降低的全身劑量相比，上述劑量顯著降低了20倍(Yuan 1996，其以引用方式整體併入本文)。因此，在一些實施例中，如本文所述之組合物(例如，包含rAAV-抗VEGF)在VS周圍流體中遞送低水準但持續之對抗VEGF蛋白之暴露，因此具有穩定及/或減少腫瘤生長之潛力。在某些實施例中，如本文所述之組合物(例如，包含rAAV-抗VEGF)藉由降低腫瘤血管之通透性及/或使腫瘤

血管系統正常化來穩定及/或減少腫瘤生長。

【0184】在某些實施例中，例如，如本文所述，用於VS之抗VEGF蛋白療法減弱了生長之腫瘤，而無需諸如手術切除及/或放射療法之侵入性替代方案，從而例如避免手術切除及/或放射治療之併發症。已提出，全身投與VEGF抑制劑(貝伐單抗)可在穩定或減少2型神經纖維瘤病(NF2)患者之VS生長及聽力損失後遺症方面發揮功效，其中由NF2種系突變導致之腫瘤亦高度表現VEGF及其受體(Plotkin 2009；Plotkin 2012；Lu 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。然而，全身投與用於控制NF2患者之VS生長之VEGF抑制劑亦可能與不良反應相關，在對五組臨床試驗參與者(包含125名患者)之薈萃分析中，嚴重毒性(3級或4級)之匯總發生率為17%(Lu 2019，其以引用方式整體併入本文)。

【0185】在某些實施例中，本文所述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)可用於治療患有VS之個體(例如哺乳動物，例如人類)的方法中，該方法藉由將基因轉移至內耳以例如促進抗VEGF蛋白之表現及分泌來進行。在某些實施例中，本文所述之組合物，例如rAAV-抗VEGF，例如在內耳中提供對抗VEGF蛋白之局部暴露。在某些實施例中，例如在內耳中局部暴露於VS部位之抗VEGF蛋白限制了全身暴露，且/或減少了潛在不良反應(例如使其最小化)。在某些實施例中，如本文所述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)包含雷珠單抗(48千道爾頓[kDa])，該雷珠單抗為一種源自全長鼠類抗人類VEGF單株抗體之人源化單株抗體片段(Fab)。在某些實施例中，雷珠單抗結合至VEGF並抑制VEGF與其受體VEGFR-1及/或VEGFR-2之結合，從而減少血管滲漏、異常血管生成及/或腫瘤生長(Genentech 2017，其以引用方式整體併入本文)。

【0186】在某些實施例中，內耳之耳蝸及前庭細胞藉由如本文所述之組合物(例如，包含rAAV-抗VEGF)轉導。在某些實施例中，此等細胞類型及/或其他者可將抗VEGF蛋白分泌至外淋巴中，該外淋巴為與腫瘤所在之前庭耳蝸神經之間質及神經周圍空間保持擴散連續性之內耳液，該前庭耳蝸神經包含上前庭神經、下前庭神經及耳蝸神經。在一些實施例中，大多數VS腫瘤起源於內耳道之外側三分之一(最靠近耳蝸)處，該內耳道容納前庭耳蝸神經。在一些實施例中，缺乏沿此耳道擴散的障壁導致耳蝸神經浸入連續流體中，其中外淋巴在其外側末端且CSF在其內側末端；因此，自外淋巴擴散到神經間質中為在外淋巴中表現之治療性抗VEGF蛋白到達預期VS靶標提供了潛在途徑(Rask-Andersen 2006，以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，耳蝸內之螺旋神經節神經元及/或其衛星神經膠質細胞經如本文所述之組合物(例如，包含rAAV-抗VEGF)轉導及/或轉染，此等細胞經定位以將蛋白質直接分泌到間質液中之耳蝸神經。

【0187】在一些實施例中，耳蝸內投與本文描述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)在患有與血管新生相關之耳科疾病(例如，VS)之個體(例如，哺乳動物，例如人類)中具有消除對未來治療之需要並保留生理聽力之潛力，無論潛在病因為何。在一些實施例中，耳蝸內投與本文描述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)有可能延遲侵入性治療方法，例如手術切除及/或放射治療，以及相關生理聽力損失。在一些實施例中，在耳蝸內投與本文所述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)之後進行後續標準護理治療。在一些實施例中，本文所述組合物(例如，rAAV-抗VEGF)之耳蝸內投與發生在放射療法之前及/或之後。在一些實施例中，本文描述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)之投與可以藉由使腫瘤敏感並允許較低輻射劑

量來改善個體(例如，哺乳動物，例如人類)對放射療法之反應(Koutsimpelas 2012；Gao 2015，其中各者以引用方式整體併入本文)。

【0188】 如上文所述，已發現新血管發育及血管形成為VS生長之重要因素(Koutsimpelas 2007；Wong 2010，其中各者以引用方式整體併入本文)，且VEGF為血管生成之主要調節劑之一。除了血管生成作用外，VEGF亦提供細胞保護及對經輻射誘導之細胞凋亡之抵抗力(Koutsimpelas 2012，其以引用方式整體併入本文)。在過去十年中，臨床資料表明VEGF抑制劑可以阻止或逆轉VS生長。貝伐單抗(Avastin®)為目前唯一在VS患者中已證明其在NF2情況下之有效性之初步證據的藥物。

【0189】 最初臨床證據公佈於十多年前Plotkin等人之一篇開創性論文中(Plotkin 2009，其以引用方式整體併入本文)。在此研究中，向基線腫瘤大小為2.2至38.7cm^3且基線年生長率為9%至121%，且大多數出現聽力損失的十名NF2患者(六名男性及四名女性，中位年齡為25歲)每2週一次全身給予貝伐單抗5 mg/kg，達平均12個月(3至19個月)。重複貝伐單抗給藥後，十名患者中有九名患者之腫瘤縮小，其中六名患者之MRI反應顯示腫瘤體積至少減少20%；在11至16個月隨訪期間，六名患者中有四名患者保持了反應。十名腫瘤較小患者中有九名對治療之中位最佳反應為體積減少26%。在可用於聽力測試之七名患者中，四名患者表現出改善，其經定義為單詞識別分數顯著增加，兩名患者表現出穩定聽力損失，且一名患者表現出與基線測試相比進行性聽力損失(Plotkin 2009，其以引用方式整體併入本文)。此等結果可表明，此種方法可潛在地逆轉在腫瘤持續生長之患者中觀測到之進行性聽力損失。

【0190】 首次公佈後，對名用靜脈內貝伐單抗全身治療(每2週5

mg/kg，持續6至41個月；中位持續時間14個月)之三十一名NF2患者進行了更大規模的回顧性審查(Plotkin 2012，其以引用方式整體併入本文)。在類似患者群體之此研究中，57%經評估患者表現出聽力改善，其經定義為與基線相比單詞識別分數增加，且55%表現出放射學反應，其經定義為與基線相比腫瘤體積至少減少20%。在評定長期治療反應時，90%之患者在一年後聽力穩定或有所改善且，61%之患者在三年後繼續保持此趨勢。此外，88%之患者在治療一年後腫瘤大小穩定或縮小，且54%之患者在三年後保持穩定(Plotkin 2012，其以引用方式整體併入本文)。

【0191】 最近，Plotkin等人公佈了在患有進行性VS之NF2患者中全身靜脈內投與貝伐單抗之多中心、前瞻性2期療效試驗之結果(Plotkin 2019，其以引用方式整體併入本文)。在該試驗中，患者(中位年齡為23歲)以每兩週10 mg/kg之劑量全身性接受貝伐單抗達六個月，隨後每三週以5 mg/kg之劑量接受十八個月。與先前發現一致，中期試驗結果表明，在治療六個月後，41%之參與者聽力有所改善，且32%之患者出現放射學反應。

【0192】 在美國及歐洲進行之八項臨床試驗之治療結果薈萃分析中，亦審查了經全身投與之貝伐單抗對患有VS之NF2患者之初步療效及安全性 (Killeen 2019；Karajannis 2019；Lu 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。評估了此等八項研究中患有196個神經鞘瘤之161名NF2患者之治療結果，此等患者每2週接受5至10 mg/kg範圍之貝伐單抗劑量(整個研究之平均範圍為11至22個月)。在此等研究中，綜合資料表明，大約41%神經鞘瘤之放射學反應(至少20%體積減少)、大約47%神經鞘瘤之腫瘤穩定性及大約7%神經鞘瘤之腫瘤進展(至少20%體積增加)。在可獲得

聽力測試資料之患者中，此等劑量之貝伐單抗與大約20%個體之聽力改善、大約69%個體之聽力保留(穩定聽力損失)及大約6%個體之聽力損失惡化有關。在經報告之隨訪時間內，11%患者需要進行後續手術介入。此外，亦評定了貝伐單抗之副作用，例如嚴重毒性(包括高血壓、蛋白尿及閉經)。基於對包含125名患者在內之五組臨床試驗參與者之薈萃分析，嚴重毒性(3級或4級)之匯總發生率為17%(Lu 2019，其以引用方式整體併入本文)。在某些實施例中，本揭示案提供了適用於滿足有效治療與血管新生相關之耳科疾病之長期需要同時潛在地避免與治療性抗VEGF蛋白之全身遞送相關之負面後果的方法及組合物。

【0193】 上述大量臨床資料(顯示腫瘤縮小之約30%到超過60%反應率)支持全身使用VEGF抑制劑來減少VS生長並改善相關聽力損失症狀，儘管全身使用VEGF抑制劑相關之副作用很常見 (Plotkin 2009；Plotkin 2012；Lu 2019；Plotkin 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。在不治療之情況下，VS平均生長率自0.4到2.9 mm/年不等(Yoshimoto 2005，其以引用方式整體併入本文)，據報導，在多達212名患者中，自發腫瘤縮小率為零至11%之腫瘤(Tschudi 2000；Slattery 2004；Peyre 2013；Schnurman 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)，或在1261名患者之大型研究中為3.8%之腫瘤(Huang 2013，其以引用方式整體併入本文)。迄今為止，全身性抗VEGF蛋白療法之局限性在於不可避免之全身性副作用。在某些實施例中，本揭示案提供投與抗VEGF蛋白之方法。在某些實施例中，提供了利用腺相關病毒(AAV)遞送機制之方法及組合物。在某些實施例中，此類AAV包含重組構築體，且稱為重組AAV(rAAV)。此類構築體之實施例在下文中更詳細地描述。在某些實施例中，提供組合

物以將局部抗VEGF蛋白例如rAAV-抗VEGF遞送到耳蝸中，例如與腫瘤例如VS緊鄰。在一些實施例中，將VEGF抑制劑(例如，rAAV-抗VEGF)投與到耳蝸中減少了與VEGF抑制劑之全身遞送相關之副作用。

【0194】 儘管它們不足以評估藉由耳蝸內投與途徑遞送來治療VS之基因治療顆粒的生物活性劑量範圍，但已利用幾種小鼠模型來生成資料，以支持VEGF抑制劑在降低腫瘤血管通透性方面之生物學似真性。使用顱窗模型，Yuan等人移植各種人類腫瘤細胞株，且然後投與靜脈推注之針對VEGF/VPF(血管通透性因子)之中和抗體或磷酸鹽緩衝鹽水對照(Yuan 1996，其以引用方式整體併入本文)。他們證明，抗體治療組之腫瘤血管對白蛋白之通透性低於匹配對照組，且在連續治療後，腫瘤血管之直徑變小，並最終消失。此等資料證明可以藉由中和內源性VEGF/VPF來降低腫瘤血管通透性(Yuan 1996，其以引用方式整體併入本文)。最近，Gao等人同時使用坐骨神經模型及顱內窗模型來表徵抗VEGF蛋白治療對於雙側VS之機制(Gao 2015，其以引用方式整體併入本文)。該組將人類HEI193神經鞘瘤細胞注射到小鼠坐骨神經鞘中或顱窗植入小鼠右半球之軟腦膜及蛛網膜之間。在腫瘤大小達到直徑4 mm後，藉由腹膜內(IP)途徑以5 mg/kg/週之劑量投與VEGF抑制劑貝伐單抗。結果資料表明，貝伐單抗減輕了小鼠之腫瘤水腫，改善了神經功能，並使腫瘤血管系統暫時正常化。

【0195】 此等研究提供了概念驗證資料，支持使用VEGF抑制劑減緩小鼠神經鞘瘤進展之科學原理，這與使用Avastin®全身治療之NF2患者之初步臨床資料一致(Plotkin 2009；Plotkin 2012；Lu 2019；Plotkin 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。此等先前研究之一個限制在於它們不能反映有限靶標位置中之持久暴露水準。

【0196】在某些實施例中，本文揭示之方法及組合物(例如，包含rAAV-抗VEGF)導致VEGF抑制劑在有限靶標位置(例如內耳)中之持續水準。不希望受理論束縛，咸信本文揭示之組合物(例如VEGF抑制劑)可以透過自與內耳之外淋巴隔室處於連續性之周圍流體浴直接攝取，穿過神經間質來進入VS腫瘤細胞中，內耳供應之抗VEGF蛋白可自神經間質中擴散。在荷瘤小鼠中，將抗VEGF蛋白局部應用於腫瘤組織，而非穿過血流，從而導致有益效果，例如血管通透性降低(Lichtenbeld 1999，其以引用方式整體併入本文)。

【0197】在某些實施例中，本揭示案提供適用於將VEGF抑制劑例如rAAV-抗VEGF局部遞送至腫瘤部位之方法及組合物。在一些實施例中，此等方法及組合物有可能保持抗VEGF蛋白控制腫瘤生長的益處，同時潛在地使經記錄之全身性VEGF抑制劑投與之嚴重毒性的風險最小化。在某些實施例中，本揭示案提供適用於轉導內耳細胞之方法及組合物。在一些實施例中，內耳細胞之轉導可以使抗VEGF蛋白在具有最小全身暴露之腫瘤部位處及/或附近持久表現。

VEGF多核苷酸序列

【0198】在其他情況下，本揭示案提供了多核苷酸，例如包含VEGF基因或其特徵部分之多核苷酸，以及包括此類多核苷酸之組合物及利用此類多核苷酸及/或組合物之方法。

【0199】在一些實施例中，包含VEGF基因或其特徵部分之多核苷酸可以為DNA或RNA。在一些實施例中，DNA可以為基因組DNA或cDNA。在一些實施例中，RNA可以為mRNA。在一些實施例中，多核苷酸包含VEGF基因之外顯子及/或內含子。

【0200】 在一些實施例中，基因產物自包含VEGF基因或其特徵部分之多核苷酸表現。在一些實施例中，此類多核苷酸之表現可利用一或多個控制元件(例如，啟動子、增強子、剪接位點、聚腺苷酸化位點、轉譯起始位點等)。因此，在一些實施例中，本文提供之多核苷酸可包括一或多個控制元件。

【0201】 在一些實施例中，VEGF基因為哺乳動物VEGF基因。在一些實施例中，VEGF基因為鼠類VEGF基因。在一些實施例中，VEGF基因為靈長類動物VEGF基因。在一些實施例中，VEGF基因為人類VEGF基因。在一些實施例中，VEGF基因為基因組VEGF基因。在一些實施例中，VEGF基因為編碼蛋白質產物之RNA序列。在一些實施例中，VEGF基因為編碼互補RNA序列之互補DNA序列，該互補RNA序列編碼蛋白質產物。

【0202】 在一些實施例中，示範性人類VEGF基因存在於人類染色體位置6p21.1處；在當前2020組裝之NC_000006.12(43770209..43786487)處之位置，且稱為VEGF-A，其中NCBI參考序列號：NG_008732.1。在一些實施例中，示範性人類VEGF基因為包含在VEGF-A基因內之cDNA序列(例如，VEGF-A轉錄變異體1、轉錄變異體2、轉錄變異體3等)。在一些實施例中，示範性人類VEGF基因為VEGF-A之至少9種已知轉錄同功型之一，熟習此項技術者將理解此等轉錄同功型可以經歷替代剪接以產生替代性轉譯同功型。在一些實施例中，示範性人類VEGF-A基因為由轉錄變異體1表示之cDNA序列，編碼VEGF同功型A(NCBI參考序列：NM_001025366.3)。在一些實施例中，示範性人類VEGF-A基因為由轉錄變異體2表示之cDNA序列，編碼VEGF同功型B

(NCBI參考序列：NM_003376.6)。在一些實施例中，示範性人類VEGF-A基因為由轉錄變異體3表示之cDNA序列，編碼VEGF同功型C (NCBI參考序列：NM_001025367.3)。在一些實施例中，示範性人類VEGF-A基因為由轉錄變異體4表示之cDNA序列，編碼VEGF同功型D(NCBI參考序列：NM_001025368.3)。在一些實施例中，示範性人類VEGF-A基因為由轉錄變異體5表示之cDNA序列，編碼VEGF同功型E(NCBI參考序列：NM_001025369.3)。在一些實施例中，示範性人類VEGF-A基因為由轉錄變異體6表示之cDNA序列，編碼VEGF同功型F (NCBI參考序列：NM_001025370.3)。在一些實施例中，示範性人類VEGF-A基因為由轉錄變異體7表示之cDNA序列，編碼VEGF同功型G (NCBI參考序列：NM_001033756.3)。在一些實施例中，示範性人類VEGF-A基因為由轉錄變異體8表示之cDNA序列，編碼VEGF同功型H (NCBI參考序列：NM_001171622.2)。在一些實施例中，示範性人類VEGF-A基因為由轉錄變異體表示之cDNA序列，編碼VEGF同功型R (NCBI參考序列：NM_001204385.2)。

【0203】 在一些實施例中，示範性人類VEGF基因存在於人類染色體位置11q13.1、位置NC_000011.10(64234584..64239264)處，且稱為VEGF-B (NCBI參考序列：NG_029823.1)。在一些實施例中，示範性人類VEGF基因為包含在VEGF-B基因內之cDNA序列，例如VEGF-B轉錄變異體167 (NCBI參考序列：NM_001243733.2)及/或轉錄變異體186 (NCBI參考序列：NM_003377.5)。

【0204】 在一些實施例中，示範性人類VEGF基因存在於人類染色體位置4q34.1-q34.3、位置NC_000004.12 (176683538..176792922，補

體)處，且稱為VEGF-C (NCBI參考序列：NG_034216.1)。在一些實施例中，示範性人類VEGF基因為包含在VEGF-C基因內之cDNA序列，例如，VEGF-C轉錄變異體1 (NCBI參考序列：NM_005429.5)。

【0205】 在一些實施例中，示範性人類VEGF基因存在於人類染色體位置Xp22.2、位置NC_000023.11 (15345596..15384413，補體)處，且稱為VEGF-D (NCBI參考序列：NG_012509.1)。在一些實施例中，示範性人VEGF基因為包含在VEGF-D基因內之基因組序列或cDNA序列，例如，VEGF-D轉錄變異體1 (NCBI參考序列: NM_004469.5)。

VEGF蛋白序列

【0206】 在某些實施例中，感興趣蛋白質為VEGF-A基因之同功型。該基因為PDGF(血小板衍生生長因子)/VEGF(血管內皮生長因子)家族(PDGF/VEGF)之成員。其編碼肝素結合蛋白，該蛋白通常以經二硫鍵連接之同源二聚物形式存在。此生長因子誘導血管內皮細胞之增殖及遷移，且對生理及病理血管生成而言均必不可少。已經描述了編碼不同同功型之替代性剪接轉錄變異體。有大量證據表明上游非AUG(CUG)密碼子之替代性轉譯起始導致額外同功型。在一些實施例中，感興趣蛋白質為內源性VEGF-A功能之抑制劑。

示範性人類VEGF-A同功型L-VEGF$_{206}$前驅物(亦稱為同功型A)胺基酸序列(SEQ ID NO:1)

MTDRQTDTAPSPSYHLLPGRRRTVDAAASRGQGPEPAPGGGVEGVGARGVA
LKLFVQLLGCSRFGGAVVRAGEAEPSGAARSASSGREEPQPEEGEEEEEKEEE
RGPQWRLGARKPGSWTGEAAVCADSAPAARAPQALARASGRGGRVARRGA
EESGPPHSPSRRGSASRAGPGRASETMNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQ

AAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSC
VPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCE
CRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVYVGARCCLMPWSL
PGPHPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKP
RR

示範性人類VEGF-A同功型L-VEGF$_{189}$ 前驅物(亦稱為同功型B)胺基酸序列(SEQ ID NO: 2)

MTDRQTDTAPSPSYHLLPGRRRTVDAAASRGQGPEPAPGGGVEGVGARGVA
LKLFVQLLGCSRFGGAVVRAGEAEPSGAARSASSGREEPQPEEGEEEEEKEEE
RGPQWRLGARKPGSWTGEAAVCADSAPAARAPQALARASGRGGRVARRGA
EESGPPHSPSRRGSASRAGPGRASETMNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQ
AAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSC
VPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCE
CRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVPCGPCSERRKHLFV
QDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKPRR

示範性人類VEGF-A同功型VEGF$_{111}$前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 3)

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQ
RSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNIT
MQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRCDKPRR

示範性人類VEGF-A同功型VEGF$_{121}$前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 4)

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQ

RSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNIT
MQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKCDKPRR

示範性人類VEGF-A同功型$VEGF_{145}$前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 5)

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQ
RSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNIT
MQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKR
KRKKSRYKSWSVCDKPRR

示範性人類VEGF-A同功型$VEGF_{165A}$前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 6)

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQ
RSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNIT
MQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQENPCGPCSERRKHLFV
QDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKPRR

示範性人類VEGF-A同功型$VEGF_{189}$前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 7)

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQ
RSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNIT
MQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKR
KRKKSRYKSWSVPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLELN
ERTCRCDKPRR

示範性人類VEGF-A同功型$VEGF_{206}$前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 8)

MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQ
RSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNIT
MQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKR
KRKKSRYKSWSVYVGARCCLMPWSLPGPHPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKC
SCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKPRR

【0207】在某些實施例中，感興趣蛋白質為VEGF-B基因之同功型。該基因編碼PDGF/VEGF之成員。VEGF家族成員調控血管形成並參與內皮細胞生理學。該成員為VEGFR-1(血管內皮生長因子受體1)及NRP-1(神經纖維因數-1)之配體。在一些實施例中，感興趣蛋白質為內源性VEGF-B功能之抑制劑。

示範性人類VEGF-B同功型VEGFB-167前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 9)

MSPLLRRLLLAALLQLAPAQAPVSQPDAPGHQRKVVSWIDVYTRATCQPRE
VVVPLTVELMGTVAKQLVPSCVTVQRCGGCCPDDGLECVPTGQHQVRMQIL
MIRYPSSQLGEMSLEEHSQCECRPKKKDSAVKPDSPRPLCPRCTQHHQRPDP
RTCRCRCRRRSFLRCQGRGLELNPDTCRCRKLRR

示範性人類VEGF-B同功型VEGFB-186前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 10)

MSPLLRRLLLAALLQLAPAQAPVSQPDAPGHQRKVVSWIDVYTRATCQPRE
VVVPLTVELMGTVAKQLVPSCVTVQRCGGCCPDDGLECVPTGQHQVRMQIL
MIRYPSSQLGEMSLEEHSQCECRPKKKDSAVKPDRAATPHHRPQPRSVPGWD
SAPGAPSPADITHPTPAPGPSAHAAPSTTSALTPGPAAAAADAAASSVAKGGA

【0208】在某些實施例中，感興趣蛋白質為VEGF-C基因之同功

型。該基因編碼之蛋白質為PDGF/VEGF家族之成員。經編碼蛋白質促進血管生成及內皮細胞生長，且亦可以影響血管通透性。前驅物蛋白經進一步裂解成經完全加工形式，該形式可以結合並活化VEGFR-2及VEGFR-3受體。在一些實施例中，感興趣蛋白質為內源性VEGF-C功能之抑制劑。

示範性人類VEGF-C前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 11)

MHLLGFFSVACSLLAAALLPGPREAPAAAAAFESGLDLSDAEPDAGEATAYA
SKDLEEQLRSVSSVDELMTVLYPEYWKMYKCQLRKGGWQHNREQANLNSR
TEETIKFAAAHYNTEILKSIDNEWRKTQCMPREVCIDVGKEFGVATNTFFKPP
CVSVYRCGGCCNSEGLQCMNTSTSYLSKTLFEITVPLSQGPKPVTISFANHTS
CRCMSKLDVYRQVHSIIRRSLPATLPQCQAANKTCPTNYMWNNHICRCLAQ
EDFMFSSDAGDDSTDGFHDICGPNKELDEETCQCVCRAGLRPASCGPHKELD
RNSCQCVCKNKLFPSQCGANREFDENTCQCVCKRTCPRNQPLNPGKCACEC
TESPQKCLLKGKKFHHQTCSCYRRPCTNRQKACEPGFSYSEEVCRCVPSYWK
RPQMS

【0209】在某些實施例中，感興趣蛋白質為VEGF-D基因之同功型。該基因編碼之蛋白質為PDGF/VEGF家族之成員，且在血管生成、淋巴管生成及內皮細胞生長中具有活性。此分泌蛋白經過複雜蛋白水解成熟，從而產生多種經加工形式，該等形式結合並活化VEGFR-2及VEGFR-3受體。此蛋白質在結構及功能上與VEGF-C相似。在一些實施例中，感興趣蛋白質為內源性VEGF-D功能之抑制劑。

示範性人類VEGF-D前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 12)

MYREWVVVNVFMMLYVQLVQGSSNEHGPVKRSSQSTLERSEQQIRAASSLE
ELLRITHSEDWKLWRCRLRLKSFTSMDSRSASHRSTRFAATFYDIETLKVIDE

EWQRTQCSPRETCVEVASELGKSTNTFFKPPCVNVFRCGGCCNEESLICMNT
STSYISKQLFEISVPLTSVPELVPVKVANHTGCKCLPTAPRHPYSIIRRSIQIPEE
DRCSHSKKLCPIDMLWDSNKCKCVLQEENPLAGTEDHSHLQEPALCGPHMM
FDEDRCECVCKTPCPKDLIQHPKNCSCFECKESLETCCQKHKLFHPDTCSCED
RCPFHTRPCASGKTACAKHCRFPKEKRAAQGPHSRKNP

VEGF、VEGF-R及VEGF結合蛋白

【0210】在一些實施例中，感興趣蛋白質為可以結合VEGF之蛋白質。在一些實施例中，VEGF結合蛋白可以為或包含抗體及/或其片段。在一些實施例中，VEGF結合蛋白可以為或包含血管內皮生長因子受體(VEGFR)蛋白及/或其片段。

【0211】如上文所述，已經產生之資料可以支持VEGF抑制劑在降低腫瘤血管通透性方面之生物學似真性。在一些實施例中，此類資料為使用小鼠模型產生的，其已用於產生支持VEGF抑制劑在降低腫瘤血管通透性方面之生物學似真性的資料。在一些實施例中，此類小鼠模型對於評估基因治療顆粒的生物活性劑量範圍並不理想，該等顆粒藉由耳蝸內投與途徑遞送，例如用於治療VS。使用顱窗模型，Yuan等人移植各種人類腫瘤細胞株，且然後投與靜脈推注之針對VEGF/VPF(血管通透性因子)之中和抗體或磷酸鹽緩衝鹽水對照(Yuan 1996，其以引用方式整體併入本文)。作者證明，抗體治療組之腫瘤血管對白蛋白之通透性低於匹配對照組，且在連續治療後，腫瘤血管之直徑變小，並最終消失。此等資料證明可以藉由中和內源性VEGF/VPF來降低腫瘤血管通透性(Yuan 1996，其以引用方式整體併入本文)。最近，Gao等人同時使用坐骨神經模型及顱內窗模型來力圖表徵抗VEGF蛋白治療對於雙側VS之機制(Gao 2015，其以引用方

式整體併入本文)。該組將人類HEI193神經鞘瘤細胞注射到小鼠坐骨神經鞘中或顱窗植入小鼠右半球之軟腦膜及蛛網膜之間。在腫瘤大小達到直徑4 mm後，藉由腹膜內(IP)途徑以5 mg/kg/週之劑量投與VEGF抑制劑貝伐單抗。結果資料表明，貝伐單抗減輕了小鼠之腫瘤水腫，改善了神經功能，並使腫瘤血管系統暫時正常化。

【0212】 總之，此等研究提供了概念驗證資料，支持使用VEGF抑制劑減緩小鼠神經鞘瘤進展之科學原理，這與使用Avastin®全身治療之NF2患者之初步臨床資料一致(Plotkin 2009；Plotkin 2012；Lu 2019；Plotkin 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。此等先前研究之一個限制在於它們不能反映有限靶標位置中之持久暴露水準。

【0213】 在一些實施例中，本文揭示之方法及組合物導致VEGF抑制劑(例如rAAV-抗VEGF)在例如個體(例如哺乳動物，例如人類)之內耳中之有限靶標位置處的持續水準。不希望受理論束縛，咸信在一些實施例中，VEGF抑制劑可以透過自與內耳之外淋巴隔室處於連續性之周圍流體浴之直接攝取，穿過神經間質來進入VS腫瘤細胞中，內耳供應之抗VEGF蛋白可能自神經間質中擴散。在荷瘤小鼠中，將抗VEGF蛋白局部應用於腫瘤組織，而非穿過血流，從而導致有益效果，例如血管通透性降低(Lichtenbeld 1999，其以引用方式整體併入本文)。

抗VEGF抗體

【0214】 在本文描述之任何抗體之一些實施例中，該等抗體可以結合至VEGF抗原(例如，本文描述之任何示範性VEGF蛋白，例如成熟人類VEGF-A、成熟人類VEGF-B、成熟人類VEGF-C，及成熟人類VEGF-D中之一或多者)(例如，本文所述之任何結合親和力)。

【0215】在本文所述之一些實施例中，抗體可減少VEGF(例如，本文所述任何示範性VEGF蛋白中之一或多者，例如，成熟人類VEGF-A、成熟人類VEGF-B、成熟人類VEGF-C、及成熟人類VEGF-D中之一或多者)之活性。在一些實施例中，抗體可阻斷VEGF(例如，本文所述之任何示範性VEGF蛋白中之一或多者，例如成熟人類VEGF-A、成熟人類VEGF-B、成熟人類VEGF-C、及成熟人類VEGF-D中之一或多者)與其一或多種受體(例如，一或多種VEGF受體)結合參見例如WO 1998/045331、US 9,079,953、US 2015/0147317、US 2016/0289314、Plotkin等人Otology & Neurotology 33: 1046-1052 (2012)；及Ferrara等人(2005)Biochem Biophys Res Commun 333(2): 328-335，其中各者以引用方式整體併入本文。在一些實施例中，抗體可以降低下游傳訊(例如，VEGF受體下游之傳訊，例如本文所述之任何示範性VEGF受體中之一或多者，例如人類VEGFR-1、人類VEGFR-2及人類VEGFR-3中之一或多者)。在一些實施例中，可以間接偵測VEGF活性之降低，例如透過VS腫瘤大小及/或本文描述之VS相關症狀之改變，例如透過聽力之增加(例如，聽力增加1%至約400%(或本文所述之該範圍之任何子範圍))或分別與在投與本文所述之任何rAAV顆粒之前哺乳動物中VS或II型神經纖維瘤病之一或多種症狀(例如，聽力損失、耳鳴、眩暈、生活品質下降等)之嚴重性及/或VS或II型神經纖維瘤病之大小相比，哺乳動物中之VS腫瘤大小及/或VS或II型神經纖維瘤病之一或多種症狀之嚴重性減少(例如，減少1%至99%、1%至95%、1%至90%、1%至85%、1%至80%、1%至75%、1%至70%、1%至65%、1%至60%、1%至55%、1%至50%、1%至45%、1%至40%、1%至35%、1%至30%、1%至25%、1%至20%、1%至15%、1%至

10%、1%至5%、5%至99%、5%至95%、5%至90%、5%至85%、5%至80%、5%至75%、5%至70%、5%至65%、5%至60%、5%至55%、5%至50%、5%至45%、5%至40%、5%至35%、5%至30%、5%至25%、5%至20%、5%至15%、5%至10%、10%至99%、10%至95%、10%至90%、10%至85%、10%至80%、10%至75%、10%至70%、10%至65%、10%至60%、10%至55%、10%至50%、10%至45%、10%至40%、10%至35%、10%至30%、10%至25%、10%至20%、10%至15%、15%至99%、15%至95%、15%至90%、15%至85%、15%至80%、15%至75%、15%至70%、15%至65%、15%至60%、15%至55%、15%至50%、15%至45%、15%至40%、15%至35%、15%至30%、15%至25%、15%至20%、20%至99%、20%至95%、20%至90%、20%至85%、20%至80%、20%至75%、20%至70%、20%至65%、20%至60%、20%至55%、20%至50%、20%至45%、20%至40%、20%至35%、20%至30%、20%至25%、25%至99%、25%至95%、25%至90%、25%至85%、25%至80%、25%至75%、25%至70%、25%至65%、25%至60%、25%至55%、25%至50%、25%至45%、25%至40%、25%至35%、25%至30%、30%至99%、30%至95%、30%至90%、30%至85%、30%至80%、30%至75%、30%至70%、30%至65%、30%至60%、30%至55%、30%至50%、30%至45%、30%至40%、30%至35%、35%至99%、35%至95%、35%至90%、35%至85%、35%至80%、35%至75%、35%至70%、35%至65%、35%至60%、35%至55%、35%至50%、35%至45%、35%至40%、40%至99%、40%至95%、40%至90%、40%至85%、40%至80%、40%至75%、40%至70%、40%至65%、40%至60%、40%至55%、40%至50%、40%至45%、45%至99%、45%至95%、45%至

90%、45%至85%、45%至80%、45%至75%、45%至70%、45%至65%、45%至60%、45%至55%、45%至50%、50%至99%、50%至95%、50%至90%、50%至85%、50%至80%、50%至75%、50%至70%、50%至65%、50%至60%、50%至55%、55%至99%、55%至95%、55%至90%、55%至85%、55%至80%、55%至75%、55%至70%、55%至65%、55%至60%、60%至99%、60%至95%、60%至90%、60%至85%、60%至80%、60%至75%、60%至70%、60%至65%、65%至99%、65%至95%、65%至90%、65%至85%、65%至80%、65%至75%、65%至70%、70%至99%、70%至95%、70%至90%、70%至85%、70%至80%、70%至75%、75%至99%、75%至95%、75%至90%、75%至85%、75%至80%、80%至99%、80%至95%、80%至90%、80%至85%、85%至99%、85%至95%、85%至90%、90%至99%、90%至95%或95%至99%)。在一些實施例中，可以*在活體外*檢定中偵測VEGF活性之降低。

【0216】 在一些實施例中，抗體可以為人源化抗體、嵌合抗體或多價抗體。在一些實施例中，抗體可以為scFv-Fc、VHH域、VNAR域、(scFv)2、微型抗體或BiTE。在一些實施例中，抗體可以為DVD-Ig、雙親和重靶向抗體(DART)、三功能抗體(triomab)、具有共同LC之kih IgG、crossmab、正交Fab IgG、2合1-IgG、IgG-ScFv、scFv2-Fc、雙奈米抗體、串聯抗體、DART-Fc、scFv-HAS-scFv、DNL-Fab3、DAF(二合一或四合一)、DutaMab、DT-IgG、孔中鈕共同LC、孔中鈕組件、電荷對抗體、Fab臂交換抗體、SEED體、三功能抗體、LUZ-Y、Fcab、kλ體、正交Fab、DVD-IgG、IgG(H)-scFv、scFv-(H)IgG、IgG(L)-scFv、scFv-(L)-IgG、IgG (L,H)-Fc、IgG(H)-V、V(H)-IgG、IgG(L)-V、V(L)-IgG、

KIH IgG-scFab、2scFv-IgG、IgG-2scFv、scFv4-Ig、Zybody、DVI-IgG、奈米抗體、奈米抗體-HSA、雙抗體、TandAb、scDiabody、scDiabody-CH3、Diabody-CH3、三體(Triple Body)、微型抗體、微抗體、TriBi微抗體、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')2-scFV2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四價HCAb、sc雙抗體-Fc、雙抗體-Fc、串聯scFv-Fc、胞內抗體、對接及鎖定雙特異性抗體、ImmTAC、HSAbody、scDiabody-HAS、串聯scFv、IgG-IgG、Cov-X-Body及scFv1-PEG-scFv2。

【0217】抗體之其他實例包括Fv片段、Fab片段、F(ab')2片段及Fab'片段。抗體之其他實例包括IgG之抗原結合片段(例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之抗原結合片段)(例如人類或人源化IgG，例如人類或人源化IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之抗原結合片段)；IgA之抗原結合片段(例如IgA1或IgA2之抗原結合片段)(例如人類或人源化IgA，例如人類或人源化IgA1或IgA2之抗原結合片段)；IgD之抗原結合片段(例如，人類或人源化IgD之抗原結合片段)；IgE之抗原結合片段(例如，人類或人源化IgE之抗原結合片段)；或IgM之抗原結合片段(例如，人類或人源化IgM之抗原結合片段)。

【0218】在一些實施例中，本文所述之任何抗體可特異性結合至VEGF。在一些實施例中，本文所述之任何抗體可特異性結合至PDGF/VEGF。

【0219】VHH域為可以在駱駝科動物中發現之單個單體可變抗體域。VNAR域為可發現於軟骨魚中之單一單體可變抗體域。VHH域及VNAR域之非限制性態樣描述於例如Cromie等人, Curr. Top. Med. Chem.

15:2543-2557, 2016；De Genst等人, Dev. Comp. Immunol. 30:187-198, 2006；De Meyer等人, Trends Biotechnol. 32:263-270, 2014；Kijanka等人, Nanomedicine 10:161-174, 2015；Kovaleva等人, Expert. Opin. Biol. Ther. 14:1527-1539, 2014；Krah等人, Immunopharmacol. Immunotoxicol. 38:21-28, 2016；Mujic-Delic等人, Trends Pharmacol. Sci. 35:247-255, 2014；Muyldermans, J. Biotechnol. 74:277-302, 2001；Muyldermans等人, Trends Biochem. Sci. 26:230-235, 2001；Muyldermans, Ann. Rev. Biochem. 82:775-797, 2013；Rahbarizadeh等人, Immunol. Invest. 40:299-338, 2011；Van Audenhove等人, EBioMedicine 8:40-48, 2016；Van Bockstaele等人, Curr. Opin. Investig. Drugs 10:1212-1224, 2009；Vincke等人, Methods Mol. Biol. 911:15-26, 2012；及Wesolowski等人, Med. Microbiol. Immunol. 198:157-174, 2009，其中各者以引用方式整體併入本文。

【0220】在一些實施例中，「Fv」片段包含一個重鏈可變域及一個輕鏈可變域之非共價連接之二聚物。

【0221】在一些實施例中，除了Fv片段之重鏈及輕鏈可變域之外，「Fab」片段亦包含輕鏈之恆定域及重鏈之第一恆定域(CH1)。

【0222】在一些實施例中，「F(ab')2」片段包含在鉸鏈區附近藉由二硫鍵連接之兩個Fab片段。

【0223】在一些實施例中，「雙可變域免疫球蛋白」或「DVD-Ig」係指多價及多特異性結合蛋白，如例如在DiGiammarino等人, Methods Mol. Biol. 899:145-156, 2012；Jakob等人, MABs 5:358-363, 2013；及美國專利第7,612,181號；第8,258,268號；第8,586,714號；第

8,716,450號；第8,722,855號；第8,735,546號；及第8,822,645號描述，其中各者以引用方式整體併入本文。

【0224】在一些實施例中，藥物親和反應靶穩定性(DARTS)檢定如在例如Garber，Nature Reviews Drug Discovery 13:799-801, 2014中發現者所描述及執行；該文獻以引用方式整體併入本文。

【0225】在一些實施例中，本文所述之任何抗體之解離常數(KD)小於1 x 10-5 M (例如小於0.5 x 10-5 M、小於1 x 10-6 M、小於0.5 x 10-6 M、小於1 x 10-7 M、小於0.5 x 10-7 M、小於1 x 10-8 M、小於0.5 x 10-8 M、小於1 x 10-9 M、小於0.5 x 10-9 M、小於1 x 10-10 M、小於0.5 x 10-10 M、小於1 x 10-11 M、小於0.5 x 10-11 M或小於1 x 10-12 M)，例如，如使用表面電漿共振(SPR)在磷酸鹽緩衝鹽水中對於VEGF蛋白(例如，本文所述之任何VEGF蛋白，例如成熟人類VEGF-A、成熟VEGF-B、成熟人類VEGF-C及成熟人類VEGF-D中之一或多者)所量測的。

【0226】在一些實施例中，本文所述之任何抗體之KD為約1 x 10-12 M至約1 x 10-5 M、約0.5 x 10-5 M、約1 x 10-6 M、約0.5 x 10-6 M、約1 x 10-7 M、約0.5 x 10-7 M、約1 x 10-8 M、約0.5 x 10-8 M、約1 x 10-9 M、約0.5 x 10-9 M、約1 x 10-10 M、約0.5 x 10-10 M、約1 x 10-11 M或約0.5 x 10-11 M (包括端點)；約0.5 x 10-11 M至約1 x 10-5 M、約0.5 x 10-5 M、約1 x 10-6 M、約0.5 x 10-6 M、約1 x 10-7 M、約0.5 x 10-7 M、約1 x 10-8 M、約0.5 x 10-8 M、約1 x 10-9 M、約0.5 x 10-9 M、約1 x 10-10 M、約0.5 x 10-10 M或約1 x 10-11 M (包括端點)；約1 x 10-11 M至約1 x 10-5 M、約0.5 x 10-5 M、約1 x 10-6 M、約

0.5 x 10-6 M、約1 x 10-7 M、約0.5 x 10-7 M、約1 x 10-8 M、約0.5 x 10-8 M、約1 x 10-9 M、約0.5 x 10-9 M、約1 x 10-10 M或約0.5 x 10-10 M (包括端點)；約0.5 x 10-10 M至約1 x 10-5 M、約0.5 x 10-5 M、約1 x 10-6 M、約0.5 x 10-6 M、約1 x 10-7 M、約0.5 x 10-7 M、約1 x 10-8 M、約0.5 x 10-8 M、約1 x 10-9 M、約0.5 x 10-9 M或約1 x 10-10 M (包括端點)；約1 x 10-10 M至約1 x 10-5 M、約0.5 x 10-5 M、約1 x 10-6 M、約0.5 x 10-6 M、約1 x 10-7 M、約0.5 x 10-7 M、約1 x 10-8 M、約0.5 x 10-8 M、約1 x 10-9 M或約0.5 x 10-9 M (包括端點)；約0.5 x 10-9 M至約1 x 10-5 M、約0.5 x 10-5 M、約1 x 10-6 M、約0.5 x 10-6 M、約1 x 10-7 M、約0.5 x 10-7 M、約1 x 10-8 M或約1 x 10-9 M (包括端點)；約1 x 10-9 M至約1 x 10-5 M、約0.5 x 10-5 M、約1 x 10-6 M、約0.5 x 10-6 M、約1 x 10-7 M、約0.5 x 10-7 M、約1 x 10-8 M或約0.5 x 10-8 M (包括端點)；約0.5 x 10-8 M至約1 x 10-5 M、約0.5 x 10-5 M、約1 x 10-6 M、約0.5 x 10-6 M、約1 x 10-7 M、約0.5 x 10-7 M或約1 x 10-8 M (包括端點)；約1 x 10-8 M至約1 x 10-5 M、約0.5 x 10-5 M、約1 x 10-6 M、約0.5 x 10-6 M、約1 x 10-7 M或約0.5 x 10-7 M (包括端點)；約0.5 x 10-7 M至約1 x 10-5 M、約0.5 x 10-5 M、約1 x 10-6 M、約0.5 x 10-6 M或約1 x 10-7 M (包括端點)；約1 x 10-7 M至約1 x 10-5 M、約0.5 x 10-5 M、約1 x 10-6 M或約0.5 x 10-6 M (包括端點)；約0.5 x 10-6 M至約1 x 10-5 M、約0.5 x 10-5 M或約1 x 10-6 M (包括端點)；約1 x 10-6 M至約1 x 10-5 M或約0.5 x 10-5 M (包括端點)；或約0.5 x 10-5 M至約1 x 10-5 M (包括端點)，例如，如使用表面電漿共振(SPR)在磷酸鹽緩衝鹽水中對VEGF蛋白(例如，本文所述之任

何VEGF蛋白，例如，成熟人類VEGF-A、成熟人類VEGF-B、成熟人類VEGF-C及成熟人類VEGF-D中之一或多者)所量測的。

【0227】 可以使用此項技術中已知之多種不同方法來確定本文所述之任何抗體之KD值(例如，電泳遷移率變動檢定、過濾器結合檢定、表面電漿共振及雙分子結合動力學檢定等)。

【0228】 在本文描述之任何抗體之一些實施例中，與類似個體中之對照抗體(例如，本文所述之任何對照抗體或條件)之半衰期相比較，個體(例如，人類)中之抗體之半衰期減少約0.5倍至約4倍(例如，約0.5倍至約3.5倍、約0.5倍至約3倍、約0.5倍至約2.5倍、約0.5倍至約2倍、約0.5倍至約1.5倍、約0.5倍至約1倍、約1倍至約4倍、約1倍至約3.5倍、約1倍至約3倍、約1倍至約2.5倍、約1倍至約2倍、約1.5倍至約4倍、約1.5倍至約3.5倍、約1.5倍至約3倍、約1.5倍至約2.5倍、約1.5倍至約2倍、約2倍至約4倍、約2倍至約3.5倍、約2倍至約3倍、約2倍至約2.5倍、約2.5倍至約4倍、約2.5倍至約3.5倍、約2.5倍至約3倍、約3倍至約4倍、約3倍至約3.5倍或約3.5倍至約4倍)。參見例如Leabman等人, MAbs. 5(6): 896-903, 2013，其以引用方式整體併入本文。在一些實施例中，本文所述之抗體在Fc區具有一或多個胺基酸取代，這會降低其在哺乳動物中之半衰期，且對照抗體缺少Fc區中此等一或多個胺基酸取代中之至少一個(例如，全部)。

【0229】 在一些實施例中，特異性結合至VEGF之抗體為貝伐單抗(Avastatin®)。貝伐單抗(全尺寸抗體約150 kDa)抑制VEGF-A之所有同功型。貝伐單抗於2004年獲得食品及藥物管理局(FDA)批准用於治療結腸癌，2-3週時靜脈內(IV)劑量為4.0-7.5 mg/kg(血漿半衰期21天)，玻璃體

內(IVT)劑量為0.05 mL中之1.25 mg(半衰期5.6天)。貝伐單抗對VEGF 165(VEGF-A)之K_D為58 pM。*參見*例如WO 2017/050825；其以引用方式整體併入本文。

【0230】 在一些實施例中，特異性結合至VEGF之抗體為雷珠單抗(Lucentis®)。雷珠單抗(約50 kDa)抑制VEGF-A之所有同功型。雷珠單抗於2006年獲得FDA批准用於眼部用途，2-3週時靜脈內(IV)劑量為4.0-7.5 mg/kg(血漿半衰期0.5天)，玻璃體內(IVT)劑量為0.05 mL中之0.5 mg(半衰期3.2天)。雷珠單抗對$VEGF\text{-}A_{165}$(VEGF-A同功型165，如SEQ ID NO:6所示)之K_D為46 pM。參見例如WO 2014/178078；其以引用方式整體併入本文。

【0231】 在一些實施例中，特異性結合至VEGF之抗體為賽伐珠單抗(sevacizumab)(APX003/SIM-BD0801)或其特徵部分。

【0232】 在某些實施例中，包含在如本文所述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)內之抗VEGF蛋白編碼序列選自經批准用於視網膜、神經膠質母細胞瘤及其他癌症中病理性血管形成之VEGF抑制劑，包括例如：貝伐單抗(Avastin®)；阿柏西普(Eylea®)；ziv-阿柏西普(Zaltrap®)；布洛賽珠單抗(brolucizumab；Beovu®)；及/或雷珠單抗(Lucentis®)。此外，在一些實施例中，可以利用非臨床及臨床開發之各個階段的許多此等產品之生物仿製藥，及雷珠單抗生物仿製藥Razumab®。

【0233】 雷珠單抗、阿柏西普及布洛賽珠單抗各自均獲准用於濕性年齡相關性黃斑變性(AMD)之重複玻璃體內投與；雷珠單抗及阿柏西普另外經批准用於視網膜靜脈阻塞(RVO)、糖尿病性黃斑水腫(DME)及糖尿病性視網膜病變(DR)之重複玻璃體內投與。已經觀測到，與VEGF抑制劑

之靜脈內治療方案相比，靶向局部遞送及相關全身暴露減少可能會導致安全概況改善(包括血栓栓塞事件發生率較低)。此等療法之基因療法型式目前正處於AMD及DME之臨床開發階段(Clinicaltrials.gov 2020b、2020c及2020d [NCT03066258、NCT03748784及NCT04418427]，其中各者以引用方式整體併入本文)。阿柏西普為一種重組融合蛋白(97 kDa)，其由與人類IgG1之Fc部分融合的人類VEGF受體1及2胞外域之部分組成，當透過反復玻璃體內投與來局部遞送至眼部時，該融合蛋白已經證明在濕性AMD及DME臨床試驗中有效。與貝伐單抗一樣，ziv-阿柏西普亦經批准用於靜脈內輸注，且在出血及傷口癒合方面具有類似風險及警告(Sanofi-Aventis US 2020，其以引用方式整體併入本文)。

【0234】 在一項針對濕性年齡相關性黃斑變性(AMD)患者之研究中，藉由玻璃體內注射局部遞送臨床劑量之抗VEGF蛋白(如貝伐單抗及雷珠單抗)與4個月時視銳度顯著改善有關；然而，在同一時間點，VEGF血漿水準僅在注射貝伐單抗之隊列中顯著降低(Carneiro 2012，其以引用方式整體併入本文)。在某些實施例中，本揭示案中描述之方法及組合物提供了降低與全身遞送相關及/或可能與貝伐單抗之急性局部遞送相關之血漿VEGF水準的解決方案。某些研究已經證明與藥代動力學研究結果一致之結果，例如，在兔中，玻璃體內注射後在血清中偵測到貝伐單抗，而非雷珠單抗(Bakri 2007，其以引用方式整體併入本文)。對來自AMD關鍵試驗之臨床安全性資料之審查表明，雷珠單抗重複玻璃體內投與長達兩年與顯著安全風險無關(Schmidt-Erfurth 2010，其以引用方式整體併入本文)。

雷珠單抗

【0235】 雷珠單抗為一種人源化單株抗體片段(Fab)，當透過玻璃體內投與在眼中局部遞送時，具有與阿柏西普相似之臨床功效及等效之血栓栓塞事件發生率(Genentech 2017，其以引用方式整體併入本文)。雷珠單抗為可結合並中和VEGF之IgG1 Fab。雷珠單抗被認為藉由阻止人類VEGF-A蛋白之所有已知同功型與同源受體(VEGFR-1及VEGFR-2)之相互作用來結合至該等同功型並抑制其生物活性。雷珠單抗以商品名Lucentis®銷售。FDA批准其用於適應症，諸如治療視網膜靜脈阻塞後黃斑水腫、年齡相關性黃斑變性(濕性)及糖尿病性黃斑水腫。與貝伐單抗相比，雷珠單抗表現出高出超過8倍之結合能力及高出66倍之結合親和力(Klettner 2008；Yang 2014，其中各者以引用方式整體併入本文)。此等差異導致雷珠單抗對經VEGF誘導內皮增殖之IC50比貝伐單抗小6倍，雷珠單抗對VEGF活性之臨床相關影響低至0.37奈莫耳(nM)(約17奈克/毫升[ng/mL]雷珠單抗；Yang 2014，其以引用方式整體併入本文)。重要地，雷珠單抗亦缺少Fc區，從而允許分子避免Fc再循環並使其(48 kDa)顯著小於全尺寸抗體(149 kDa)(Meyer 2011，其以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，此種較小分子尺寸可能有利於改善向靶位點之擴散、滲入腫瘤間質之能力及/或擴散到腫瘤內靶位點之效率(Xenaki 2017，其以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，如本文所述之組合物包含用於開發成rAAV基因治療產品之雷珠單抗之編碼序列。在一些實施例中，如本文所述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)可經遞送到耳蝸中，其中耳蝸內投與可導致低全身暴露並因此導致與靜脈內投與相比安全概況得到改善。

【0236】 在某些實施例中，本揭示案提供包含缺乏Fc區之抗VEGF

蛋白雷珠單抗的組合物。在貝伐單抗上發現之抗體Fc區被認為允許透過經Fc受體介導之轉運使貝伐單抗跨越生物障壁來分佈，以及貝伐單抗對免疫反應之活化(Kim 2009；Meyer 2011，其中各者以引用方式整體併入本文)。某些研究表明，與貝伐單抗相比，雷珠單抗在高度稀釋時可能表現出高17倍之結合能力及高6倍之結合親和力(Ferrara 2006；Klettner 2008，其中各者以引用方式整體併入本文)，這表明在較低濃度下比活性更大。在一些實施例中，雷珠單抗之較小分子尺寸(48 kDa，相比之下貝伐單抗為149 kDa)亦可有利於改善向靶位點之擴散、滲入腫瘤間質之能力及/或擴散到腫瘤內靶位點之效率(Xenaki 2017，其以引用方式整體併入本文)。

【0237】 在一些實施例中，如本文所述之與VEGF及/或其抗原呈遞片段特異性結合之抗VEGF蛋白為抗體。在一些實施例中，此種抗體包含免疫球蛋白輕鏈可變域，其為或包含與雷珠單抗之免疫球蛋白輕鏈可變域至少80%(例如，至少82%、至少84%、至少86%、至少88%、至少90%、至少92%、至少94%、至少96%、至少98%或至少99%)相同之序列，且/或包含免疫球蛋白重鏈可變域，其為或包含與雷珠單抗之免疫球蛋白重鏈可變域至少80%(例如，至少82%、至少84%、至少86%、至少88%、至少90%、至少92%、至少94%、至少96%、至少98%或至少99%)相同之序列。

【0238】 在一些實施例中，如本文所述之與VEGF及/或其抗原呈遞片段特異性結合之抗VEGF蛋白為抗體。在一些實施例中，此種抗體*尤其*包含免疫球蛋白輕鏈可變域，其為或包含雷珠單抗之免疫球蛋白輕鏈可變域的，及/或免疫球蛋白重鏈可變域，其為或包含雷珠單抗之免疫球蛋白

重鏈可變域的。在一些實施例中，抗體包含免疫球蛋白輕鏈可變域，其為或包含雷珠單抗之免疫球蛋白輕鏈可變域之序列(如SEQ ID NO:20所示)，不同之處在於其包含一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個胺基酸取代，且/或包含免疫球蛋白重鏈可變域，其為或包含雷珠單抗之免疫球蛋白輕鏈可變域之序列(如SEQ ID NO:16、17或18所示)，不同之處在於其包含一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個胺基酸取代。在一些實施例中，抗原結合域包含雷珠單抗之免疫球蛋白輕鏈可變域中之三個CDR，及/或雷珠單抗之免疫球蛋白重鏈可變域中之三個CDR。

示範性雷珠單抗重鏈核苷酸序列(SEQ ID NO:13)

GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTC
TCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCCACTACGGCA
TGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATG
GATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGG
AGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCTGCAGAT
GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTAT
CCCTACTACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGGGGACAGGG
CACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTCC
CACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGC
TGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCT
GGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAG
CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGG
GCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAA

GGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCGGC

AAG

示範性雷珠單抗重鏈核苷酸序列(**SEQ ID NO: 14**)

GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTC

TCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCCACTACGGCA

TGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATG

GATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGG

AGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCTGCAGAT

GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTAT

CCCTACTACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGGGGACAGGG

CACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTCC

CACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGC

TGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCT

GGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAG

CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGG

GCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAA

GGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACAAG

示範性雷珠單抗重鏈核苷酸序列(**SEQ ID NO: 15**)

GAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTC

TCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCCACTACGGCA

TGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATG

GATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGG

AGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCTGCAGAT

GAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTAT
CCCTACTACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGGGGACAGGG
CACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTCC
CACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGC
TGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCT
GGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAG
CGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGG
GCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAA
GGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGC

示範性雷珠單抗重鏈胺基酸序列(SEQ ID NO: 16)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHYGMNWVRQAPGKGLEWVG
WINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYP
YYYGTSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTGK

示範性雷珠單抗重鏈胺基酸序列(SEQ ID NO: 17)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHYGMNWVRQAPGKGLEWVG
WINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYP
YYYGTSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHL

示範性雷珠單抗重鏈胺基酸序列(SEQ ID NO: 18)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHYGMNWVRQAPGKGLEWVG

WINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYP
YYYGTSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL
VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS

示範性雷珠單抗輕鏈核苷酸序列(**SEQ ID NO: 19**)

GACATCCAGCTGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGA
CAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGA
ACTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTC
ACAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAG
CGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCG
CCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAG
GGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCAT
CTTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGT
GCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGT
GGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAG
GACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCA
AGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCA
GGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGT

示範性雷珠單抗輕鏈胺基酸序列(**SEQ ID NO: 20**)

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSL
HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR

GEC

包含重鏈及輕鏈雷珠單抗之示範性可裂解多肽，核苷酸序列(SEQ ID NO:103)

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTC
ACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACC
TGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCC
ACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG
GGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGAC
TTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTA
CCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC
GCCAAGTATCCCTACTACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTG
GGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCC
AGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGC
CGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTC
CTGGAATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGC
TGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGC
AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAG
CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACC
CACACCGGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGC
CTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGACCTATGTATAGAAT
GCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGCG
ACATCCAGCTGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGAC
AGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAA

CTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCA

CAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGC

GGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGC

CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAGG

GCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATC

TTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGTG

CCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTG

GACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGG

ACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAA

GGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAG

GGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGT

包含重鏈及輕鏈雷珠單抗之示範性可裂解多肽(SEQ ID NO: 21)

MYRMQLLSCIALSLALVTNSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHY

GMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQ

MNSLRAEDTAVYYCAKYPYYYGTSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVF

PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG

LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTGKRKR

RGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMYRMQLLSCIALSLALVTNSDIQLTQSPSSL

SASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSG

SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF

PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK

DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

貝伐單抗

【0239】 貝伐單抗為一種針對VEGF之人源化單株全長抗體，其經批准用於靜脈內輸注，用於治療神經膠質母細胞瘤、結腸直腸癌、肺癌、腎癌、宮頸癌及卵巢癌。然而，貝伐單抗治療之主要缺點為需要持續定期靜脈內輸注及與體循環中高劑量相關之副作用，包括高血壓、蛋白尿、肝酶升高、動脈血栓栓塞事件(ATE)、靜脈血栓栓塞事件、出血、以及手術及傷口癒合併發症。當前，貝伐單抗為唯一已在VS患者中證明其有效性之初步臨床證據的藥物。

【0240】 在一些實施例中，如本文所述之與VEGF及/或其抗原呈遞片段特異性結合之抗VEGF蛋白為抗體。在一些實施例中，此種抗體包含免疫球蛋白輕鏈可變域，其為或包含與貝伐單抗之免疫球蛋白輕鏈可變域至少80%(例如，至少82%、至少84%、至少86%、至少88%、至少90%、至少92%、至少94%、至少96%、至少98%或至少99%)相同之序列，且/或包含免疫球蛋白重鏈可變域，其為或包含與貝伐單抗之免疫球蛋白重鏈可變域至少80%(例如，至少82%、至少84%、至少86%、至少88%、至少90%、至少92%、至少94%、至少96%、至少98%或至少99%)相同之序列。

【0241】 在一些實施例中，如本文所述之與VEGF及/或其抗原呈遞片段特異性結合之抗VEGF蛋白為抗體。在一些實施例中，此種抗體包含免疫球蛋白輕鏈可變域，其為或包含貝伐單抗之免疫球蛋白輕鏈可變域，及/或免疫球蛋白重鏈可變域，其為或包含貝伐單抗之免疫球蛋白重鏈可變域。在一些實施例中，抗體包含免疫球蛋白輕鏈可變域，其為或包含貝伐單抗之免疫球蛋白輕鏈可變域之序列，不同之處在於其包含一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個胺

基酸取代，且/或包含免疫球蛋白重鏈可變域，其為或包含貝伐單抗之免疫球蛋白重鏈可變域之序列，不同之處在於其包含一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個胺基酸取代。

【0242】 在一些實施例中，如本文所述之與VEGF及/或其抗原呈遞片段特異性結合之抗VEGF蛋白為抗體。在一些實施例中，此種抗體包含免疫球蛋白輕鏈(例如，包含免疫球蛋白輕鏈可變域及免疫球蛋白輕鏈恆定域)，其為或包含貝伐單抗之免疫球蛋白輕鏈恆定域，及/或免疫球蛋白重鏈(例如，包含免疫球蛋白重鏈可變域及免疫球蛋白重鏈恆定域)，其為或包含貝伐單抗之免疫球蛋白重鏈恆定域。在一些實施例中，抗體包含免疫球蛋白輕鏈恆定域，其為或包含 貝伐單抗之免疫球蛋白輕鏈恆定域之序列，不同之處在於其包含一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個胺基酸取代，且/或包含免疫球蛋白重鏈恆定域，其為或包含貝伐單抗之免疫球蛋白重鏈恆定域之序列，不同之處在於其包含一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四或十五個胺基酸取代。

【0243】 在一些實施例中，第一抗原結合域包含貝伐單抗之免疫球蛋白輕鏈可變域中之三個CDR，及/或貝伐單抗之免疫球蛋白重鏈可變域中之三個CDR。在一些實施例中，第二抗原結合域包含貝伐單抗之免疫球蛋白輕鏈可變域中之三個CDR，及/或貝伐單抗之免疫球蛋白重鏈可變域中之三個CDR。

示範性貝伐單抗核苷酸序列(SEQ ID NO: 22)

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTC

ACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACC

TGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACACCTTCACCA

ACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG

GGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGAC

TTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTA

CCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC

GCCAAGTATCCCCACTACTACGGCAGCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTG

GGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCC

AGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGC

CGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTC

CTGGAATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGC

TGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGC

AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAG

CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACC

CACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTG

TTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCC

TGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGA

AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAA

GCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTG

ACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGG

TGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCC

AAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGG

AAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTC

TACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGA

ACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTC

CTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACG

TGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG

AAGTCTCTGAGCCTGTCTCCTGGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGGCG

AAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGG

ACCTATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCT

CGTGACCAACAGCGACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCT

GCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACAT

CTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGG

TGCTGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTT

TCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCA

GCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTT

GGACATTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGC

TCCTAGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCA

CAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAG

GTGCAGTGGAAAGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGA

GCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCAC

CCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGC

GAAGTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCG

GGGCGAATGT

含有輕鏈及輕鏈貝伐單抗胺基酸序列之示範性可裂解多肽(SEQ ID NO: 23)

MYRMQLLSCIALSLALVTNSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNY

GMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQ
MNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVF
PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGKRKRRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMYRMQLLSCIALSLALVT
NSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFT
SSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKV
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

示範性貝伐單抗重鏈核苷酸序列(SEQ ID NO: 108)

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTC
ACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACC
TGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACACCTTCACCA
ACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG
GGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGAC
TTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTA
CCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC
GCCAAGTATCCCCACTACTACGGCAGCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTG

GGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCC

AGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGC

CGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTC

CTGGAATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGC

TGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGC

AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAG

CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACC

CACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTG

TTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCC

TGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGA

AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAA

GCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTG

ACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGG

TGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCC

AAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGG

AAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTC

TACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGA

ACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTC

CTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACG

TGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG

AAGTCTCTGAGCCTGTCTCCTGGCAAG

示範性貝伐單抗重鏈胺基酸序列(SEQ ID NO: 24)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVG

WINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYP

HYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL

VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY

ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL

MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV

VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

示範性貝伐單抗輕鏈核苷酸序列(SEQ ID NO: 109)

GACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGA

CAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGA

ACTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTC

ACAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAG

CGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCG

CCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAG

GGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCAT

CTTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGT

GCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGT

GGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAG

GACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCA

AGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCA

GGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGT

示範性貝伐單抗輕鏈胺基酸序列(SEQ ID NO: 25)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSS
LHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEI
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
RGEC

VEGF TRAP

【0244】 可溶性VEGF受體(本文亦稱為VEGF TRAP)為一種多肽，其包含與訊息肽(例如，本文所述之任何示範性訊息肽)可操作地連接之一或多種(例如，兩種或三種)哺乳動物VEGF受體(例如，VEGFR-1、VEGFR-2及VEGFR-3中之一或多者)的胞外區域之一部分，其中可溶性VEGF受體能夠特異性結合至一或多種哺乳動物VEGF蛋白(例如，VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C及VEGF-D中之一或多種(例如，兩種、三種或四種)，例如人類野生型VEGF-A、人類野生型VEGF-B、人類野生型VEGF-C及人類野生型VEGF-D中之一或多種(例如，兩種、三種或四種))。

【0245】 在一些實例中，可溶性VEGF受體包含VEGFR-1之胞外區之一部分(例如，約10個胺基酸至約732個胺基酸、約10個胺基酸至約700個胺基酸、約10個胺基酸至約650個胺基酸、約10個胺基酸至約600個胺基酸、約10個胺基酸至約550個胺基酸、約10個胺基酸至約500個胺基酸、約10個胺基酸至約450個胺基酸、約10個胺基酸至約400個胺基酸、約10個胺基酸至約350個胺基酸、約10個胺基酸至約300個胺基酸、約10個胺基酸至約250個胺基酸、約10個胺基酸至約200個胺基酸、約10個胺基酸至約150個胺基酸、約10個胺基酸至約100個胺基酸、約10個胺基酸至約50個胺基酸、約50個胺基酸至約732個胺基酸、約50個胺基酸至約

700個胺基酸、約50個胺基酸至約650個胺基酸、約50個胺基酸至約600個胺基酸、約50個胺基酸至約550個胺基酸、約50個胺基酸至約500個胺基酸、約50個胺基酸至約450個胺基酸、約50個胺基酸至約400個胺基酸、約50個胺基酸至約350個胺基酸、約50個胺基酸至約300個胺基酸、約50個胺基酸至約250個胺基酸、約50個胺基酸至約200個胺基酸、約50個胺基酸至約150個胺基酸、約50個胺基酸至約100個胺基酸、約100個胺基酸至約732個胺基酸、約100個胺基酸至約700個胺基酸、約100個胺基酸至約650個胺基酸、約100個胺基酸至約600個胺基酸、約100個胺基酸至約550個胺基酸、約100個胺基酸至約500個胺基酸、約100個胺基酸至約450個胺基酸、約100個胺基酸至約400個胺基酸、約100個胺基酸至約350個胺基酸、約100個胺基酸至約300個胺基酸、約100個胺基酸至約250個胺基酸、約100個胺基酸至約200個胺基酸、約100個胺基酸至約150個胺基酸、約150個胺基酸至約732個胺基酸、約150個胺基酸至約700個胺基酸、約150個胺基酸至約650個胺基酸、約150個胺基酸至約600個胺基酸、約150個胺基酸至約550個胺基酸、約150個胺基酸至約500個胺基酸、約150個胺基酸至約450個胺基酸、約150個胺基酸至約400個胺基酸、約150個胺基酸至約350個胺基酸、約150個胺基酸至約300個胺基酸、約150個胺基酸至約250個胺基酸、約150個胺基酸至約200個胺基酸、約200個胺基酸至約732個胺基酸、約200個胺基酸至約700個胺基酸、約200個胺基酸至約650個胺基酸、約200個胺基酸至約600個胺基酸、約200個胺基酸至約550個胺基酸、約200個胺基酸至約500個胺基酸、約200個胺基酸至約450個胺基酸、約200個胺基酸至約400個胺基酸、約200個胺基酸至約350個胺基酸、約200個胺基酸至約300個胺基

酸、約200個胺基酸至約250個胺基酸、約250個胺基酸至約732個胺基酸、約250個胺基酸至約700個胺基酸、約250個胺基酸至約650個胺基酸、約250個胺基酸至約600個胺基酸、約250個胺基酸至約550個胺基酸、約250個胺基酸至約500個胺基酸、約250個胺基酸至約450個胺基酸、約250個胺基酸至約400個胺基酸、約250個胺基酸至約350個胺基酸、約250個胺基酸至約300個胺基酸、約300個胺基酸至約732個胺基酸、約300個胺基酸至約700個胺基酸、約300個胺基酸至約650個胺基酸、約300個胺基酸至約600個胺基酸、約300個胺基酸至約550個胺基酸、約300個胺基酸至約500個胺基酸、約300個胺基酸至約450個胺基酸、約300個胺基酸至約400個胺基酸、約300個胺基酸至約350個胺基酸、約350個胺基酸至約732個胺基酸、約350個胺基酸至約700個胺基酸、約350個胺基酸至約650個胺基酸、約350個胺基酸至約600個胺基酸、約350個胺基酸至約550個胺基酸、約350個胺基酸至約500個胺基酸、約350個胺基酸至約450個胺基酸、約350個胺基酸至約400個胺基酸、約400個胺基酸至約732個胺基酸、約400個胺基酸至約700個胺基酸、約400個胺基酸至約650個胺基酸、約400個胺基酸至約600個胺基酸、約400個胺基酸至約550個胺基酸、約400個胺基酸至約500個胺基酸、約400個胺基酸至約450個胺基酸、約450個胺基酸至約732個胺基酸、約450個胺基酸至約700個胺基酸、約450個胺基酸至約650個胺基酸、約450個胺基酸至約600個胺基酸、約450個胺基酸至約550個胺基酸、約450個胺基酸至約500個胺基酸、約500個胺基酸至約732個胺基酸、約500個胺基酸至約700個胺基酸、約500個胺基酸至約650個胺基酸、約500個胺基酸至約600個胺基酸、約500個胺基酸至約550個胺基

酸、約550個胺基酸至約732個胺基酸、約550個胺基酸至約700個胺基酸、約550個胺基酸至約650個胺基酸、約550個胺基酸至約600個胺基酸、約600個胺基酸至約732個胺基酸、約600個胺基酸至約700個胺基酸、約600個胺基酸至約650個胺基酸、約650個胺基酸至約732個胺基酸、約650個胺基酸至約700個胺基酸或約700個胺基酸至約732個胺基酸)(例如，來自野生型人類VEGFR-1之連續序列(例如，包括來自野生型人類VEGFR-1(例如，SEQ ID NO:27、29、31或33)之胞外區中之一或多個(例如，一個、兩個、三個、四個、五個、六個或七個)免疫球蛋白樣域的連續序列或與來自野生型人類VEGFR-1之連續序列至少80%(例如，至少82%、至少84%、至少86%、至少88%、至少90%、至少92%、至少94%、至少96%、至少98%或至少99%)相同之序列，例如與SEQ ID NO:27、29、31或33中之連續序列至少80%(例如，至小82%、至少84%、至少86%、至少88%、至少90%、最小92%、至少94%、至少96%、至少98%或至少99%)相同之序列。

【0246】 在一些實例中，可溶性VEGF受體包含VEGFR-2之胞外區之一部分(例如，約20個胺基酸至約745個胺基酸，或本文所述之此範圍之任何子範圍)(例如，來自野生型人類VEGFR-2之連續序列(例如，包括來自野生型人類VEGFR-2(例如，SEQ ID NO:35)之胞外區中之一或多個(例如一個、兩個、三個、四個、五個、六個或七個)免疫球蛋白樣域之連續序列或與來自野生型人類VEGFR-2之連續序列至少80%(例如，至少82%、至少84%、至少86%、至少88%、至少90%、至少92%、至少94%、至少96%、至少98%或至少99%)相同之序列，例如與SEQ ID NO:35中之連續序列至少80%(例如，至少82%，至少84%、至少86%、至

少88%、至少90%、至少92%、至少94%、至少96%、至少98%或至少99%)相同之序列)。

【0247】在一些實例中，可溶性VEGF受體包含VEGFR-1胞外區之一部分(例如，本文所述之VEGFR-1胞外區之任何部分)及VEGFR-2胞外區之一部分(例如本文所述之VEGFR-2胞外區之任何部分)。例如，可溶性VEGF受體可以包括來自野生型人類VEGFR-1之胞外區中之一或多個(例如兩個、三個、四個、五個、六個或七個)免疫球蛋白樣域及來自野生型人類VEGFR-2(例如，阿柏西普)之胞外區中之一或多個(例如兩個、三個、四個、五個、六個或七個)免疫球蛋白樣域。

【0248】在一些實例中，可溶性VEGF受體包含VEGFR-3之胞外區之一部分(例如，約20個胺基酸至約751個胺基酸，或本文所述之此範圍之任何子範圍)(例如，來自野生型人類VEGFR-3之連續序列(例如，包括來自野生型人類VEGFR-3(例如，SEQ ID NO: 37、39或41)之胞外區中之一或多個(例如一個、兩個、三個、四個、五個、六個或七個)免疫球蛋白樣域之連續序列或與來自野生型人類VEGFR-3之連續序列至少80%(例如，至少82%、至少84%、至少86%、至少88%、至少90%、至少92%、至少94%、至少96%、至少98%或至少99%)相同之序列，例如與SEQ ID NO: 37、39或41中之連續序列至少80%(例如，至少82%，至少84%、至少86%、至少88%、至少90%、至少92%、至少94%、至少96%、至少98%或至少99%)相同之序列)。

【0249】本文描述了不同哺乳動物VEGFR-1、不同哺乳動物VEGFR-2及不同哺乳動物VEGFR-3之胞外區之非限制性實例。本文描述了編碼野生型VEGF受體蛋白質之蛋白質及核苷酸序列之非限制性實例。

熟習此項技術者可以理解，物種之間保守的胺基酸之取代更可能導致蛋白質功能發生改變，而物種之間不保守的胺基酸位置之取代不太可能對蛋白質之功能產生影響。

【0250】在人類染色體位置13q12.3處發現之VEGFR-1基因編碼一個33外顯子，其含有血管內皮生長因子受體(VEGFR)家族之成員。VEGFR家族成員為受體酪胺酸激酶(RTK)，其含有具有七個免疫球蛋白(Ig)樣域之細胞外配體結合區、一個跨膜區段及胞質域內之酪胺酸激酶(TK)域。該蛋白與VEGF-A、VEGF-B及胎盤生長因子結合，且在血管生成及血管發生中起重要作用。在血管內皮細胞、胎盤滋養層細胞及外周血單核細胞中發現該受體之表現。已發現該基因之編碼不同同功型之多種轉錄變異體。同功型包括全長跨膜受體同功型及縮短可溶性同功型。

示範性人類VEGFR-1同功型1 cDNA序列(SEQ ID NO: 26)

ATCGAGGTCCGCGGGAGGCTCGGAGCGCGCCAGGCGGACACTCCTCTCG
GCTCCTCCCCGGCAGCGGCGGCGGCTCGGAGCGGGCTCCGGGGCTCGGGT
GCAGCGGCCAGCGGGCGCCTGGCGGCGAGGATTACCCGGGGAAGTGGTT
GTCTCCTGGCTGGAGCCGCGAGACGGGCGCTCAGGGCGCGGGGCCGGCG
GCGGCGAACGAGAGGACGGACTCTGGCGGCCGGGTCGTTGGCCGCGGGG
AGCGCGGGCACCGGGCGAGCAGGCCGCGTCGCGCTCACCATGGTCAGCT
ACTGGGACACCGGGGTCCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGTCTGCTTCTC
ACAGGATCTAGTTCAGGTTCAAAATTAAAAGATCCTGAACTGAGTTTAAA
AGGCACCCAGCACATCATGCAAGCAGGCCAGACACTGCATCTCCAATGC
AGGGGGGAAGCAGCCCATAAATGGTCTTTGCCTGAAATGGTGAGTAAGG
AAAGCGAAAGGCTGAGCATAACTAAATCTGCCTGTGGAAGAAATGGCAA

ACAATTCTGCAGTACTTTAACCTTGAACACAGCTCAAGCAAACCACACTG

GCTTCTACAGCTGCAAATATCTAGCTGTACCTACTTCAAAGAAGAAGGAA

ACAGAATCTGCAATCTATATATTTATTAGTGATACAGGTAGACCTTTCGTA

GAGATGTACAGTGAAATCCCCGAAATTATACACATGACTGAAGGAAGGG

AGCTCGTCATTCCCTGCCGGGTTACGTCACCTAACATCACTGTTACTTTAA

AAAAGTTTCCACTTGACACTTTGATCCCTGATGGAAAACGCATAATCTGG

GACAGTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAAGAAATAG

GGCTTCTGACCTGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGTATAAGACAAAC

TATCTCACACATCGACAAACCAATACAATCATAGATGTCCAAATAAGCAC

ACCACGCCCAGTCAAATTACTTAGAGGCCATACTCTTGTCCTCAATTGTAC

TGCTACCACTCCCTTGAACACGAGAGTTCAAATGACCTGGAGTTACCCTG

ATGAAAAAAATAAGAGAGCTTCCGTAAGGCGACGAATTGACCAAAGCAA

TTCCCATGCCAACATATTCTACAGTGTTCTTACTATTGACAAAATGCAGAA

CAAAGACAAAGGACTTTATACTTGTCGTGTAAGGAGTGGACCATCATTCA

AATCTGTTAACACCTCAGTGCATATATATGATAAAGCATTCATCACTGTG

AAACATCGAAAACAGCAGGTGCTTGAAACCGTAGCTGGCAAGCGGTCTT

ACCGGCTCTCTATGAAAGTGAAGGCATTTCCCTCGCCGGAAGTTGTATGG

TTAAAAGATGGGTTACCTGCGACTGAGAAATCTGCTCGCTATTTGACTCG

TGGCTACTCGTTAATTATCAAGGACGTAACTGAAGAGGATGCAGGGAATT

ATACAATCTTGCTGAGCATAAAACAGTCAAATGTGTTTAAAAACCTCACT

GCCACTCTAATTGTCAATGTGAAACCCCAGATTTACGAAAAGGCCGTGTC

ATCGTTTCCAGACCCGGCTCTCTACCCACTGGGCAGCAGACAAATCCTGA

CTTGTACCGCATATGGTATCCCTCAACCTACAATCAAGTGGTTCTGGCACC

CCTGTAACCATAATCATTCCGAAGCAAGGTGTGACTTTTGTTCCAATAAT

GAAGAGTCCTTTATCCTGGATGCTGACAGCAACATGGGAAACAGAATTGA

GAGCATCACTCAGCGCATGGCAATAATAGAAGGAAAGAATAAGATGGCT

AGCACCTTGGTTGTGGCTGACTCTAGAATTTCTGGAATCTACATTTGCATA

GCTTCCAATAAAGTTGGGACTGTGGGAAGAAACATAAGCTTTTATATCAC

AGATGTGCCAAATGGGTTTCATGTTAACTTGGAAAAAATGCCGACGGAAG

GAGAGGACCTGAAACTGTCTTGCACAGTTAACAAGTTCTTATACAGAGAC

GTTACTTGGATTTTACTGCGGACAGTTAATAACAGAACAATGCACTACAG

TATTAGCAAGCAAAAAATGGCCATCACTAAGGAGCACTCCATCACTCTTA

ATCTTACCATCATGAATGTTTCCCTGCAAGATTCAGGCACCTATGCCTGCA

GAGCCAGGAATGTATACACAGGGGAAGAAATCCTCCAGAAGAAAGAAAT

TACAATCAGAGATCAGGAAGCACCATACCTCCTGCGAAACCTCAGTGATC

ACACAGTGGCCATCAGCAGTTCCACCACTTTAGACTGTCATGCTAATGGT

GTCCCCGAGCCTCAGATCACTTGGTTTAAAAACAACCACAAAATACAACA

AGAGCCTGGAATTATTTTAGGACCAGGAAGCAGCACGCTGTTTATTGAAA

GAGTCACAGAAGAGGATGAAGGTGTCTATCACTGCAAAGCCACCAACCA

GAAGGGCTCTGTGGAAAGTTCAGCATACCTCACTGTTCAAGGAACCTCGG

ACAAGTCTAATCTGGAGCTGATCACTCTAACATGCACCTGTGTGGCTGCG

ACTCTCTTCTGGCTCCTATTAACCCTCTTTATCCGAAAAATGAAAAGGTCT

TCTTCTGAAATAAAGACTGACTACCTATCAATTATAATGGACCCAGATGA

AGTTCCTTTGGATGAGCAGTGTGAGCGGCTCCCTTATGATGCCAGCAAGT

GGGAGTTTGCCCGGGAGAGACTTAAACTGGGCAAATCACTTGGAAGAGG

GGCTTTTGGAAAAGTGGTTCAAGCATCAGCATTTGGCATTAAGAAATCAC

CTACGTGCCGGACTGTGGCTGTGAAAATGCTGAAAGAGGGGGCCACGGC

CAGCGAGTACAAAGCTCTGATGACTGAGCTAAAAATCTTGACCCACATTG

GCCACCATCTGAACGTGGTTAACCTGCTGGGAGCCTGCACCAAGCAAGGA

GGGCCTCTGATGGTGATTGTTGAATACTGCAAATATGGAAATCTCTCCAA

CTACCTCAAGAGCAAACGTGACTTATTTTTTCTCAACAAGGATGCAGCAC

TACACATGGAGCCTAAGAAAGAAAAAATGGAGCCAGGCCTGGAACAAGG

CAAGAAACCAAGACTAGATAGCGTCACCAGCAGCGAAAGCTTTGCGAGC

TCCGGCTTTCAGGAAGATAAAAGTCTGAGTGATGTTGAGGAAGAGGAGG

ATTCTGACGGTTTCTACAAGGAGCCCATCACTATGGAAGATCTGATTTCTT

ACAGTTTTCAAGTGGCCAGAGGCATGGAGTTCCTGTCTTCCAGAAAGTGC

ATTCATCGGGACCTGGCAGCGAGAAACATTCTTTTATCTGAGAACAACGT

GGTGAAGATTTGTGATTTTGGCCTTGCCCGGGATATTTATAAGAACCCCG

ATTATGTGAGAAAAGGAGATACTCGACTTCCTCTGAAATGGATGGCTCCT

GAATCTATCTTTGACAAAATCTACAGCACCAAGAGCGACGTGTGGTCTTA

CGGAGTATTGCTGTGGGAAATCTTCTCCTTAGGTGGGTCTCCATACCCAG

GAGTACAAATGGATGAGGACTTTTGCAGTCGCCTGAGGGAAGGCATGAG

GATGAGAGCTCCTGAGTACTCTACTCCTGAAATCTATCAGATCATGCTGG

ACTGCTGGCACAGAGACCCAAAAGAAAGGCCAAGATTTGCAGAACTTGT

GGAAAAACTAGGTGATTTGCTTCAAGCAAATGTACAACAGGATGGTAAA

GACTACATCCCAATCAATGCCATACTGACAGGAAATAGTGGGTTTACATA

CTCAACTCCTGCCTTCTCTGAGGACTTCTTCAAGGAAAGTATTTCAGCTCC

GAAGTTTAATTCAGGAAGCTCTGATGATGTCAGATACGTAAATGCTTTCA

AGTTCATGAGCCTGGAAAGAATCAAAACCTTTGAAGAACTTTTACCGAAT

GCCACCTCCATGTTTGATGACTACCAGGGCGACAGCAGCACTCTGTTGGC

CTCTCCCATGCTGAAGCGCTTCACCTGGACTGACAGCAAACCCAAGGCCT

CGCTCAAGATTGACTTGAGAGTAACCAGTAAAAGTAAGGAGTCGGGGCT

GTCTGATGTCAGCAGGCCCAGTTTCTGCCATTCCAGCTGTGGGCACGTCA

GCGAAGGCAAGCGCAGGTTCACCTACGACCACGCTGAGCTGGAAAGGAA

AATCGCGTGCTGCTCCCCGCCCCCAGACTACAACTCGGTGGTCCTGTACT

CCACCCCACCCATCTAGAGTTTGACACGAAGCCTTATTTCTAGAAGCACA

TGTGTATTTATACCCCCAGGAAACTAGCTTTTGCCAGTATTATGCATATAT

AAGTTTACACCTTTATCTTTCCATGGGAGCCAGCTGCTTTTTGTGATTTTTT

TAATAGTGCTTTTTTTTTTTTGACTAACAAGAATGTAACTCCAGATAGAGA

AATAGTGACAAGTGAAGAACACTACTGCTAAATCCTCATGTTACTCAGTG

TTAGAGAAATCCTTCCTAAACCCAATGACTTCCCTGCTCCAACCCCCGCC

ACCTCAGGGCACGCAGGACCAGTTTGATTGAGGAGCTGCACTGATCACCC

AATGCATCACGTACCCCACTGGGCCAGCCCTGCAGCCCAAAACCCAGGGC

AACAAGCCCGTTAGCCCCAGGGATCACTGGCTGGCCTGAGCAACATCTCG

GGAGTCCTCTAGCAGGCCTAAGACATGTGAGGAGGAAAAGGAAAAAAAG

CAAAAAGCAAGGGAGAAAAGAGAAACCGGGAGAAGGCATGAGAAAGAA

TTTGAGACGCACCATGTGGGCACGGAGGGGGACGGGGCTCAGCAATGCC

ATTTCAGTGGCTTCCCAGCTCTGACCCTTCTACATTTGAGGGCCCAGCCAG

GAGCAGATGGACAGCGATGAGGGGACATTTTCTGGATTCTGGGAGGCAA

GAAAAGGACAAATATCTTTTTTGGAACTAAAGCAAATTTTAGAACTTTAC

CTATGGAAGTGGTTCTATGTCCATTCTCATTCGTGGCATGTTTTGATTTGT

AGCACTGAGGGTGGCACTCAACTCTGAGCCCATACTTTTGGCTCCTCTAG

TAAGATGCACTGAAAACTTAGCCAGAGTTAGGTTGTCTCCAGGCCATGAT

GGCCTTACACTGAAAATGTCACATTCTATTTTGGGTATTAATATATAGTCC

AGACACTTAACTCAATTTCTTGGTATTATTCTGTTTTGCACAGTTAGTTGT

GAAAGAAAGCTGAGAAGAATGAAAATGCAGTCCTGAGGAGAGGAGTTTT

CTCCATATCAAAACGAGGGCTGATGGAGGAAAAAGGTCAATAAGGTCAA

GGGAAAACCCCGTCTCTATACCAACCAAACCAATTCACCAACACAGTTGG

GACCCAAAACACAGGAAGTCAGTCACGTTTCCTTTTCATTTAATGGGGAT

TCCACTATCTCACACTAATCTGAAAGGATGTGGAAGAGCATTAGCTGGCG

CATATTAAGCACTTTAAGCTCCTTGAGTAAAAAGGTGGTATGTAATTTAT

GCAAGGTATTTCTCCAGTTGGGACTCAGGATATTAGTTAATGAGCCATCA

CTAGAAGAAAAGCCCATTTTCAACTGCTTTGAAACTTGCCTGGGGTCTGA

GCATGATGGGAATAGGGAGACAGGGTAGGAAAGGGCGCCTACTCTTCAG

GGTCTAAAGATCAAGTGGGCCTTGGATCGCTAAGCTGGCTCTGTTTGATG

CTATTTATGCAAGTTAGGGTCTATGTATTTATGATGTCTGCACCTTCTGCA

GCCAGTCAGAAGCTGGAGAGGCAACAGTGGATTGCTGCTTCTTGGGGAG

AAGAGTATGCTTCCTTTTATCCATGTAATTTAACTGTAGAACCTGAGCTCT

AAGTAACCGAAGAATGTATGCCTCTGTTCTTATGTGCCACATCCTTGTTTA

AAGGCTCTCTGTATGAAGAGATGGGACCGTCATCAGCACATTCCCTAGTG

AGCCTACTGGCTCCTGGCAGCGGCTTTTGTGGAAGACTCACTAGCCAGAA

GAGAGGAGTGGGACAGTCCTCTCCACCAAGATCTAAATCCAAACAAAAG

CAGGCTAGAGCCAGAAGAGAGGACAAATCTTTGTTCTTCCTCTTCTTTAC

ATACGCAAACCACCTGTGACAGCTGGCAATTTTATAAATCAGGTAACTGG

AAGGAGGTTAAACACAGAAAAAAGAAGACCTCAGTCAATTCTCTACTTTT

TTTTTTTTTTCCAAATCAGATAATAGCCCAGCAAATAGTGATAACAAATA

AAACCTTAGCTATTCATGTCTTGATTTCAATAATTAATTCTTAATCATTAA

GAGACCATAATAAATACTCCTTTTCAAGAGAAAAGCAAAACCATTAGAAT

TGTTACTCAGCTCCTTCAAACTCAGGTTTGTAGCATACATGAGTCCATCCA

TCAGTCAAAGAATGGTTCCATCTGGAGTCTTAATGTAGAAAGAAAAATGG

AGACTTGTAATAATGAGCTAGTTACAAAGTGCTTGTTCATTAAAATAGCA

CTGAAAATTGAAACATGAATTAACTGATAATATTCCAATCATTTGCCATTT

ATGACAAAAATGGTTGGCACTAACAAAGAACGAGCACTTCCTTTCAGAGT

TTCTGAGATAATGTACGTGGAACAGTCTGGGTGGAATGGGGCTGAAACCA

TGTGCAAGTCTGTGTCTTGTCAGTCCAAGAAGTGACACCGAGATGTTAAT

TTTAGGGACCCGTGCCTTGTTTCCTAGCCCACAAGAATGCAAACATCAAA

CAGATACTCGCTAGCCTCATTTAAATTGATTAAAGGAGGAGTGCATCTTT

GGCCGACAGTGGTGTAACTGTATGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGT

GTGTGTGGGTGTATGTGTGTTTTGTGCATAACTATTTAAGGAAACTGGAA

TTTTAAAGTTACTTTTATACAAACCAAGAATATATGCTACAGATATAAGA

CAGACATGGTTTGGTCCTATATTTCTAGTCATGATGAATGTATTTTGTATA

CCATCTTCATATAATAAACTTCCAAAAACACA

示範性人類VEGFR-1同功型1前驅物胺基酸列(SEQ ID NO: 27)

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQ

CRGEAAHKWSLPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGF

YSCKYLAVPTSKKKETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCR

VTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGH

LYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWS

YPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSF
KSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWL
KDGLPATEKSARYLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTATLIV
NVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSE
ARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKMASTLVVADSRIS
GIYICIASNKVGTVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFL
YRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNVSLQDSGTYA
CRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLSDHTVAISSSTTLDCHANGVP
EPQITWFKNNHKIQQEPGIILGPGSSTLFIERVTEEDEGVYHCKATNQKGSVES
SAYLTVQGTSDKSNLELITLTCTCVAATLFWLLLTLFIRKMKRSSSEIKTDYLS
IIMDPDEVPLDEQCERLPYDASKWEFARERLKLGKSLGRGAFGKVVQASAFG
IKKSPTCRTVAVKMLKEGATASEYKALMTELKILTHIGHHLNVVNLLGACTK
QGGPLMVIVEYCKYGNLSNYLKSKRDLFFLNKDAALHMEPKKEKMEPGLEQ
GKKPRLDSVTSSESFASSGFQEDKSLSDVEEEEDSDGFYKEPITMEDLISYSFQ
VARGMEFLSSRKCIHRDLAARNILLSENNVVKICDFGLARDIYKNPDYVRKG
DTRLPLKWMAPESIFDKIYSTKSDVWSYGVLLWEIFSLGGSPYPGVQMDEDF
CSRLREGMRMRAPEYSTPEIYQIMLDCWHRDPKERPRFAELVEKLGDLLQAN
VQQDGKDYIPINAILTGNSGFTYSTPAFSEDFFKESISAPKFNSGSSDDVRYVN
AFKFMSLERIKTFEELLPNATSMFDDYQGDSSTLLASPMLKRFTWTDSKPKA
SLKIDLRVTSKSKESGLSDVSRPSFCHSSCGHVSEGKRRFTYDHAELERKIAC
CSPPPDYNSVVLYSTPPI

【0251】 此種變異體(2)，亦稱為sFlt1或sVEGFR-1，與變異體1相比，在3'編碼區及3' UTR方面有所不同。所編碼可溶性蛋白(同功型2)具

有更短、獨特的C端，且缺乏同功型1之跨膜及細胞質區域。

示範性人類VEGFR-1同功型2 (亦稱為sVEGFR-1) cDNA序列(SEQ ID NO: 28)

ATCGAGGTCCGCGGGAGGCTCGGAGCGCGCCAGGCGGACACTCCTCTCG

GCTCCTCCCCGGCAGCGGCGGCGGCTCGGAGCGGGCTCCGGGGCTCGGGT

GCAGCGGCCAGCGGGCGCCTGGCGGCGAGGATTACCCGGGGAAGTGGTT

GTCTCCTGGCTGGAGCCGCGAGACGGGCGCTCAGGGCGCGGGGCCGGCG

GCGGCGAACGAGAGGACGGACTCTGGCGGCCGGGTCGTTGGCCGCGGGG

AGCGCGGGCACCGGGCGAGCAGGCCGCGTCGCGCTCACCATGGTCAGCT

ACTGGGACACCGGGGTCCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGTCTGCTTCTC

ACAGGATCTAGTTCAGGTTCAAAATTAAAAGATCCTGAACTGAGTTTAAA

AGGCACCCAGCACATCATGCAAGCAGGCCAGACACTGCATCTCCAATGC

AGGGGGGAAGCAGCCCATAAATGGTCTTTGCCTGAAATGGTGAGTAAGG

AAAGCGAAAGGCTGAGCATAACTAAATCTGCCTGTGGAAGAAATGGCAA

ACAATTCTGCAGTACTTTAACCTTGAACACAGCTCAAGCAAACCACACTG

GCTTCTACAGCTGCAAATATCTAGCTGTACCTACTTCAAAGAAGAAGGAA

ACAGAATCTGCAATCTATATATTTATTAGTGATACAGGTAGACCTTTCGTA

GAGATGTACAGTGAAATCCCCGAAATTATACACATGACTGAAGGAAGGG

AGCTCGTCATTCCCTGCCGGGTTACGTCACCTAACATCACTGTTACTTTAA

AAAAGTTTCCACTTGACACTTTGATCCCTGATGGAAAACGCATAATCTGG

GACAGTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAAGAAATAG

GGCTTCTGACCTGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGTATAAGACAAAC

TATCTCACACATCGACAAACCAATACAATCATAGATGTCCAAATAAGCAC

ACCACGCCCAGTCAAATTACTTAGAGGCCATACTCTTGTCCTCAATTGTAC

TGCTACCACTCCCTTGAACACGAGAGTTCAAATGACCTGGAGTTACCCTG

ATGAAAAAAATAAGAGAGCTTCCGTAAGGCGACGAATTGACCAAAGCAA

TTCCCATGCCAACATATTCTACAGTGTTCTTACTATTGACAAAATGCAGAA

CAAAGACAAAGGACTTTATACTTGTCGTGTAAGGAGTGGACCATCATTCA

AATCTGTTAACACCTCAGTGCATATATATGATAAAGCATTCATCACTGTG

AAACATCGAAAACAGCAGGTGCTTGAAACCGTAGCTGGCAAGCGGTCTT

ACCGGCTCTCTATGAAAGTGAAGGCATTTCCCTCGCCGGAAGTTGTATGG

TTAAAAGATGGGTTACCTGCGACTGAGAAATCTGCTCGCTATTTGACTCG

TGGCTACTCGTTAATTATCAAGGACGTAACTGAAGAGGATGCAGGGAATT

ATACAATCTTGCTGAGCATAAAACAGTCAAATGTGTTTAAAAACCTCACT

GCCACTCTAATTGTCAATGTGAAACCCCAGATTTACGAAAAGGCCGTGTC

ATCGTTTCCAGACCCGGCTCTCTACCCACTGGGCAGCAGACAAATCCTGA

CTTGTACCGCATATGGTATCCCTCAACCTACAATCAAGTGGTTCTGGCACC

CCTGTAACCATAATCATTCCGAAGCAAGGTGTGACTTTTGTTCCAATAAT

GAAGAGTCCTTTATCCTGGATGCTGACAGCAACATGGGAAACAGAATTGA

GAGCATCACTCAGCGCATGGCAATAATAGAAGGAAAGAATAAGATGGCT

AGCACCTTGGTTGTGGCTGACTCTAGAATTTCTGGAATCTACATTTGCATA

GCTTCCAATAAAGTTGGGACTGTGGGAAGAAACATAAGCTTTTATATCAC

AGATGTGCCAAATGGGTTTCATGTTAACTTGGAAAAAATGCCGACGGAAG

GAGAGGACCTGAAACTGTCTTGCACAGTTAACAAGTTCTTATACAGAGAC

GTTACTTGGATTTTACTGCGGACAGTTAATAACAGAACAATGCACTACAG

TATTAGCAAGCAAAAAATGGCCATCACTAAGGAGCACTCCATCACTCTTA

ATCTTACCATCATGAATGTTTCCCTGCAAGATTCAGGCACCTATGCCTGCA

GAGCCAGGAATGTATACACAGGGGAAGAAATCCTCCAGAAGAAAGAAAT

TACAATCAGAGGTGAGCACTGCAACAAAAAGGCTGTTTTCTCTCGGATCT

CCAAATTTAAAAGCACAAGGAATGATTGTACCACACAAAGTAATGTAAA

ACATTAAAGGACTCATTAAAAAGTAACAGTTGTCTCATATCATCTTGATTT

ATTGTCACTGTTGCTAACTTTCAGGCTCGGAGGAGATGCTCCTCCCAAAA

TGAGTTCGGAGATGATAGCAGTAATAATGAGACCCCCGGGCCCCAGCTCT

GGGCCCCCCATTCAGGCCGAGGGGGCTGCTCCGGGGGGCCGACTTGGTGC

ACGTTTGGATTTGGAGGATCCCTGCACTGCCTTCTCTGTGTTTGTTGCTCT

TGCTGTTTTCTCCTGCCTGATAAACAACAACTTGGGATGATCCTTTCCTTC

CATTTTGATGCCAACCTCTTTTTATTTTTAAGTGTTGAAGCTGCACAAACT

GAATAATTTAAACAAATGCTGGTTTCTGCCAAAGATGGACACGAATAAGT

TAATTTTCCAGCTCAGAATGAGTACAGTTGAATTTGAGACTCTGTCGGAC

TTCTGCCTGGTTTTATTTGGGACTATTTCATCTGCTCTTGATTTGTAAATAG

CACCTGGATAGCAAGTTATAATGCTTATTTATTTGAAAATGCTTTTTTTTT

TTTTACGTTAAGCACATTTATCTTGAACTGGAGCTTCTAAAATGGGCCCCA

GGGGTGCAAGATGTTGGTGTAATTCAGAGATAGTAAAGGTTTATCGCAGT

GTGAATTATAAGAGTCCATCCAAATCAACGTCCCCTCCCTCCTCTCATGCG

ATCCAGGTAATTATGCAGTTAGTGCCACAGTAGACTAGCCTAGCAAAGGG

TTTGCTCCTTGCTGTCTCTGACTGCACCACACAGCTATTGATGGCAGCTGA

AAGAAAGTGGATCATGCCTTAATTTTAAATATTCCTGTCCTCTGGTTATTA

TTTTAAGGAACTTCATCATGTTAAAATGACAGCATTCAAAGGTGTACCAC

AATCAATTTATCAAGGAAATAAAGGCTATTGTAACCAGAGATTTAATGCA

TTCTTCTAAATGTAAATTTAAAATTTGCCCTTTAAAAAAGTCCACTTTCCC

CATATGCAAATGTTAATAGGATTTTTATGGGGATTAAGAAGCGGCAAAAC

TACAGAAGCAGAATTCAAAGTAATTTAAAAAATACACACCAGTTTTAAAT

CAAGAGAAGTTGTAATCTCTTGTTTTAAGCTTGCGTTTGAGGGAAAATGA

CTTTTTCACCAATTTAATATGCATTGTTCTGTTGTTTTTATTTATGATTGAT

CATTATATGTGACTTGCATAAACTATTTAAAAAAAAAAACTATAATGACC

AAAATAGCCATGGCTGAGAAACACAGTGGCTGGGCAGTTCAATAGGAGG

TGACAATATGACAACTTCTCAAGCTTGGGAACTCACCAGACTGTTTCCTC

CTTTAGGTAACAGATTCTGTCCCACGGCTAAACTTGTCTTTCACGTGGGAA

TTGCTTTTGTCAAACGTGAAAGAGTAAACAATAGCATTTCCCCAGAATGC

CAGTTTTATGGAGCCCCAAATGCTCTGAAAACAATTAGTAACCTGGAAGT

TGTCAGCCCAAAGGAAAGAAAAATCAATTGTATCTTGAAATTTTACCTAT

GGCTCTTTGGCCTGGCTTCTTTGTTCATTATAAGTTAGTGTGTTCCTTCAG

GAAACAATGCCTTAATACCATAGAACATGGGGGCCTTAATAGTTGCTAAC

ATTAAAAAAGCAAACAGAATGATTGAGGGATCCTTATGAAAACAAAATG

GTGAATTGGACATGCAGAACCTACCATTTCCTTCCCCTGTTTGCAATTTTT

GTGGGGAGGGGAGGATGTTAGTATTTACAAAAGATGATTTTAAGAACTTC

CAAGAGATGAGTTTAAGAATTCCATAGAGTATTAGTTGTTCACTGTGTAA

TTAATCCTTCCGGAGAGTCTTTTTTTTTTTTTTTAAAGAAACTTTTGGGTGG

GTTTTGTTTTTTATTAGTTACCCTAGGGGTATGTTACCCTGGGGTATGAAG

GGAGGTGAAGATAACGGAGGGGGGAGAAAAAAAAAAGGAGAAAAAAGG

AGCCTAAAATGGGGAATAATTGAAATGGAACAGGGGGTGTGAGGCTGGT

TCCTCAGTCCCCATTCCAAACGGAGGATAGAAGCTGTGTATTTATGTGAC

CTGGCAGATCTCTGGGGCCATAACACTGAAAAGTGAAAGAACCTGGTGG

GCAGCTATCTTTGGCTACTGATAACCAGCAGAAATGTCTGTTAATTCTGAT

TTTCTCAATTTGAAGGGATCAGCTACACTGTTAAATTTTGGAAAGCCACT

ACCTACTTCCATCAAGTAACTTAGGTTTCGAAATATGGGTTCAACGCACC

TCCCTTATTCAAAATGTCAAAATAGATTATTATAATGTATAAAGTAAGAA

TTGACAAAATATGATTCTTGGGTTGATTGGTCATTTAGAAACTAGCCAAA

AGTGAGACTTTTAATGTAGAACATTTTTCAGAAATGGGTACAAAGAAAAA

TGCATATTACTGTATATTTCAGAGTGTTTATGTGAACCTTGTATTTAATTG

AGAGTCCCATGTACGTTCTGCAGCCTTTTTGCTGCTTCTATCATCTGAAGT

TTGTGTAGTACAAATAAGGCCTTTGGGATTCTTAATGACATTTATGTTAAA

ATGTTCTCTTCTCTTTAAACACCGTTTTCCAATCCACCTGTCAGGGAGTCC

AAATCGTGTCTGTGTTGATGATGCTATACTTTGTAGCTAGAAAAACAATTT

TAGTGTTGTGGGCTCTGTATTCAGACTTCCTTTTTACAAGACCGATGGGCA

GTGATAGATTATTTTATCATATTTAATGCATGGGAAATAGTGTGCTGAGG

AAGCTATTAAAAGTATAACTCAGTGAATTGGGTCTGAGTTTTAAATGAGA

TATTTCAAAATTGGCTTGCCACTGTAAAAGCGACTAAATAATAATATGAT

ACTGTTCTTTATGATCTTGTCATGTTTCACTGATATGTTTGGGGTCTTCACT

ATGTAAAAAATGTCAAAATTGTAATGAGCAAGCATGTACAAGTAGTCGTA

AATCAAAGGTTTTAAACAGGACTGCATTTTCAATTAGGAAAAGCTGTTTG

GCAGATAGCATCCAATGCAAAAACAGAAATATCGTAACGTTCTGCTTAGT

GGGCAAGATAAGATAGGAAAGACATGCTCAAAGAGGCAAAAGAATCATT

GCTATCATTCATTCTACACTAGTTTGAAGAAGTTTTTGTACATCAGAGCAC

TTCCTTCAGCACACTTTTTTGCCTTCAGATTTCATTTTTTATAAAATGAGA

AGACTAATGATAAACTGTAGAAATCAAAATTTATTGAGAAATCTGTTTCT
CCTAACAGATAGTAACCCTGCCATGATATACTACTTCAACAATGTTATAA
AATTTATGTGATAATATACATTTTAACCTGGGATTTCTAAATTGCTTTAAC
AAATGCTAATCCTGAGAGTTGCCCTGCAGGACTCAAAAGGGAAAGGTTTT
GGGACGTGGCAGAACCCTGCAGGGACATGGAATTAAGGCCATTGCAATG
TATCATCTTTGTAGCATTGTCATCACTCCTAAGCTGCCTTCACAGTTTTAG
TACACTAAGATGAGGAAATCGAAAATGGGCAGAGAAAGCTCATACTGTA
TAATTGAAGACAGTGACAGAGAACGTGTCAGTTATGCCAAAACTCTTTTG
ATTTCTGTTCCAGGATTTCCAACAAGAGGGGAAAGGAATGACTTGGGAGG
GTGGGAAAGACATTAGGAGTTGTTTTTATTTTTTACCTTGGAAGCTTTAGC
TACCAATCCAGTACCCTCCTAACTAGAATGTATACACATCAGCAGGACTG
ACTGACTACTTCATTAGAGATATACTGTACTCATTGGGGGCCTTGGGGGT
ACTGCTGTTCTTATGTGGGATTTTAATGTTGTAATGTATTGCATCTTAATG
TATTGAATTCATTTTGTTGTACTATATTGGTTGGCATTTTATTAAAATAAA
TTGTATTGTATCATATTTGTATGTTTTAAGAGAAAATAATATAAAATACAA
TATTTGTACTATTATATAGTGCAAAAACTACAAATCTGTGCCTCTGCCTCT
TGAATTAATTCTTTGGTTGCTTGCATTTGGGAAGGGAATGGAGAAAGGAA
AGAACCAATAAAGCTTTCAAAGTTCAAGAAA

示範性人類VEGFR-1同功型2 (亦稱為sVEGFR-1)前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 29)

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQ
CRGEAAHKWSLPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGF
YSCKYLAVPTSKKKETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCR

VTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGH
LYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWS
YPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSF
KSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWL
KDGLPATEKSARYLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTATLIV
NVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSE
ARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKMASTLVVADSRIS
GIYICIASNKVGTVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFL
YRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNVSLQDSGTYA
CRARNVYTGEEILQKKEITIRGEHCNKKAVFSRISKFKSTRNDCTTQSNVKH

【0252】 此種變異體(3)與變異體1相比，在3'編碼區及3'UTR方面有所不同。所編碼可溶性蛋白(同功型3)具有更短、獨特的C端，且缺乏同功型1之跨膜及細胞質區域。

示範性人類VEGFR-1同功型3 cDNA序列(SEQ ID NO: 30)

ATCGAGGTCCGCGGGAGGCTCGGAGCGCGCCAGGCGGACACTCCTCTCG
GCTCCTCCCCGGCAGCGGCGGCGGCTCGGAGCGGGCTCCGGGGCTCGGGT
GCAGCGGCCAGCGGGCGCCTGGCGGCGAGGATTACCCGGGGAAGTGGTT
GTCTCCTGGCTGGAGCCGCGAGACGGGCGCTCAGGGCGCGGGGCCGGCG
GCGGCGAACGAGAGGACGGACTCTGGCGGCCGGGTCGTTGGCCGCGGGG
AGCGCGGGCACCGGGCGAGCAGGCCGCGTCGCGCTCACCATGGTCAGCT
ACTGGGACACCGGGGTCCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGTCTGCTTCTC
ACAGGATCTAGTTCAGGTTCAAAATTAAAAGATCCTGAACTGAGTTTAAA
AGGCACCCAGCACATCATGCAAGCAGGCCAGACACTGCATCTCCAATGC

AGGGGGGAAGCAGCCCATAAATGGTCTTTGCCTGAAATGGTGAGTAAGG

AAAGCGAAAGGCTGAGCATAACTAAATCTGCCTGTGGAAGAAATGGCAA

ACAATTCTGCAGTACTTTAACCTTGAACACAGCTCAAGCAAACCACACTG

GCTTCTACAGCTGCAAATATCTAGCTGTACCTACTTCAAAGAAGAAGGAA

ACAGAATCTGCAATCTATATATTTATTAGTGATACAGGTAGACCTTTCGTA

GAGATGTACAGTGAAATCCCCGAAATTATACACATGACTGAAGGAAGGG

AGCTCGTCATTCCCTGCCGGGTTACGTCACCTAACATCACTGTTACTTTAA

AAAAGTTTCCACTTGACACTTTGATCCCTGATGGAAAACGCATAATCTGG

GACAGTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAAGAAATAG

GGCTTCTGACCTGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGTATAAGACAAAC

TATCTCACACATCGACAAACCAATACAATCATAGATGTCCAAATAAGCAC

ACCACGCCCAGTCAAATTACTTAGAGGCCATACTCTTGTCCTCAATTGTAC

TGCTACCACTCCCTTGAACACGAGAGTTCAAATGACCTGGAGTTACCCTG

ATGAAAAAAATAAGAGAGCTTCCGTAAGGCGACGAATTGACCAAAGCAA

TTCCCATGCCAACATATTCTACAGTGTTCTTACTATTGACAAAATGCAGAA

CAAAGACAAAGGACTTTATACTTGTCGTGTAAGGAGTGGACCATCATTCA

AATCTGTTAACACCTCAGTGCATATATATGATAAAGCATTCATCACTGTG

AAACATCGAAAACAGCAGGTGCTTGAAACCGTAGCTGGCAAGCGGTCTT

ACCGGCTCTCTATGAAAGTGAAGGCATTTCCCTCGCCGGAAGTTGTATGG

TTAAAAGATGGGTTACCTGCGACTGAGAAATCTGCTCGCTATTTGACTCG

TGGCTACTCGTTAATTATCAAGGACGTAACTGAAGAGGATGCAGGGAATT

ATACAATCTTGCTGAGCATAAAACAGTCAAATGTGTTTAAAAACCTCACT

GCCACTCTAATTGTCAATGTGAAACCCCAGATTTACGAAAAGGCCGTGTC

ATCGTTTCCAGACCCGGCTCTCTACCCACTGGGCAGCAGACAAATCCTGA

CTTGTACCGCATATGGTATCCCTCAACCTACAATCAAGTGGTTCTGGCACC

CCTGTAACCATAATCATTCCGAAGCAAGGTGTGACTTTTGTTCCAATAAT

GAAGAGTCCTTTATCCTGGATGCTGACAGCAACATGGGAAACAGAATTGA

GAGCATCACTCAGCGCATGGCAATAATAGAAGGAAAGAATAAGATGGCT

AGCACCTTGGTTGTGGCTGACTCTAGAATTTCTGGAATCTACATTTGCATA

GCTTCCAATAAAGTTGGGACTGTGGGAAGAAACATAAGCTTTTATATCAC

AGATGTGCCAAATGGGTTTCATGTTAACTTGGAAAAAATGCCGACGGAAG

GAGAGGACCTGAAACTGTCTTGCACAGTTAACAAGTTCTTATACAGAGAC

GTTACTTGGATTTTACTGCGGACAGTTAATAACAGAACAATGCACTACAG

TATTAGCAAGCAAAAAATGGCCATCACTAAGGAGCACTCCATCACTCTTA

ATCTTACCATCATGAATGTTTCCCTGCAAGATTCAGGCACCTATGCCTGCA

GAGCCAGGAATGTATACACAGGGGAAGAAATCCTCCAGAAGAAAGAAAT

TACAATCAGAGATCAGGAAGCACCATACCTCCTGCGAAACCTCAGTGATC

ACACAGTGGCCATCAGCAGTTCCACCACTTTAGACTGTCATGCTAATGGT

GTCCCCGAGCCTCAGATCACTTGGTTTAAAAACAACCACAAAATACAACA

AGAGCCTGAACTGTATACATCAACGTCACCATCGTCATCGTCATCATCAC

CATTGTCATCATCATCATCATCGTCATCATCATCATCATCATAGCTATCAT

CATTATCATCATCATCATCATCATCATAGCTACCATTTATTGAAAACT

ATTATGTGTCAACTTCAAAGAACTTATCCTTTAGTTGGAGAGCCAAGACA

ATCATAACAATAACAAATGGCCGGGCATGGTGGCTCACGCCTGTAATCCC

AGCACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGTGGATCATTTGAGGTCAGGAGTTCA

AGACCAGCCTGACCAAGATGGTGAAATGCTGTCTCTATTAAAAATACAAA

ATTAGCCAGGCATGGTGGCTCATGCCTGTAATGCCAGCTACTCGGGAGGC

TGAGACAGGAGAATCACTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTTGCAGGGAGCC

GAGATCGTGTACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAAGAGCGAAACTCCGTCT

CAAAAAACAAATAAATAAATAAATAAATAAACAGACAAAATTCACTTTT

TATTCTATTAAACTTAACATACATGCATTAA

示範性人類VEGFR-1同功型3 cDNA序列(SEQ ID NO: 31)

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQ

CRGEAAHKWSLPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGF

YSCKYLAVPTSKKKETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCR

VTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGH

LYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWS

YPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSF

KSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWL

KDGLPATEKSARYLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTATLIV

NVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSE

ARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKMASTLVVADSRIS

GIYICIASNKVGTVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFL

YRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNVSLQDSGTYA

CRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLSDHTVAISSSTTLDCHANGVP

EPQITWFKNNHKIQQEPELYTSTSPSSSSSSPLSSSSSSSSSSS

【0253】 此種變異體(4)與變異體1相比，在3'編碼區及3' UTR方面有所不同。所編碼可溶性蛋白(同功型4)具有更短、獨特的C端，且缺乏同功型1之跨膜及細胞質區域。

示範性人類VEGFR-1同功型4 cDNA序列(SEQ ID NO: 32)

ATCGAGGTCCGCGGGAGGCTCGGAGCGCGCCAGGCGGACACTCCTCTCG

GCTCCTCCCCGGCAGCGGCGGCGGCTCGGAGCGGGCTCCGGGGCTCGGGT

GCAGCGGCCAGCGGGCGCCTGGCGGCGAGGATTACCCGGGGAAGTGGTT

GTCTCCTGGCTGGAGCCGCGAGACGGGCGCTCAGGGCGCGGGGCCGGCG

GCGGCGAACGAGAGGACGGACTCTGGCGGCCGGGTCGTTGGCCGCGGGG

AGCGCGGGCACCGGGCGAGCAGGCCGCGTCGCGCTCACCATGGTCAGCT

ACTGGGACACCGGGGTCCTGCTGTGCGCGCTGCTCAGCTGTCTGCTTCTC

ACAGGATCTAGTTCAGGTTCAAAATTAAAAGATCCTGAACTGAGTTTAAA

AGGCACCCAGCACATCATGCAAGCAGGCCAGACACTGCATCTCCAATGC

AGGGGGGAAGCAGCCCATAAATGGTCTTTGCCTGAAATGGTGAGTAAGG

AAAGCGAAAGGCTGAGCATAACTAAATCTGCCTGTGGAAGAAATGGCAA

ACAATTCTGCAGTACTTTAACCTTGAACACAGCTCAAGCAAACCACACTG

GCTTCTACAGCTGCAAATATCTAGCTGTACCTACTTCAAAGAAGAAGGAA

ACAGAATCTGCAATCTATATATTTATTAGTGATACAGGTAGACCTTTCGTA

GAGATGTACAGTGAAATCCCCGAAATTATACACATGACTGAAGGAAGGG

AGCTCGTCATTCCCTGCCGGGTTACGTCACCTAACATCACTGTTACTTTAA

AAAAGTTTCCACTTGACACTTTGATCCCTGATGGAAAACGCATAATCTGG

GACAGTAGAAAGGGCTTCATCATATCAAATGCAACGTACAAAGAAATAG

GGCTTCTGACCTGTGAAGCAACAGTCAATGGGCATTTGTATAAGACAAAC

TATCTCACACATCGACAAACCAATACAATCATAGATGTCCAAATAAGCAC

ACCACGCCCAGTCAAATTACTTAGAGGCCATACTCTTGTCCTCAATTGTAC

TGCTACCACTCCCTTGAACACGAGAGTTCAAATGACCTGGAGTTACCCTG

ATGAAAAAAATAAGAGAGCTTCCGTAAGGCGACGAATTGACCAAAGCAA

TTCCCATGCCAACATATTCTACAGTGTTCTTACTATTGACAAAATGCAGAA

CAAAGACAAAGGACTTTATACTTGTCGTGTAAGGAGTGGACCATCATTCA

AATCTGTTAACACCTCAGTGCATATATATGATAAAGCATTCATCACTGTG

AAACATCGAAAACAGCAGGTGCTTGAAACCGTAGCTGGCAAGCGGTCTT

ACCGGCTCTCTATGAAAGTGAAGGCATTTCCCTCGCCGGAAGTTGTATGG

TTAAAAGATGGGTTACCTGCGACTGAGAAATCTGCTCGCTATTTGACTCG

TGGCTACTCGTTAATTATCAAGGACGTAACTGAAGAGGATGCAGGGAATT

ATACAATCTTGCTGAGCATAAAACAGTCAAATGTGTTTAAAAACCTCACT

GCCACTCTAATTGTCAATGTGAAACCCCAGATTTACGAAAAGGCCGTGTC

ATCGTTTCCAGACCCGGCTCTCTACCCACTGGGCAGCAGACAAATCCTGA

CTTGTACCGCATATGGTATCCCTCAACCTACAATCAAGTGGTTCTGGCACC

CCTGTAACCATAATCATTCCGAAGCAAGGTGTGACTTTTGTTCCAATAAT

GAAGAGTCCTTTATCCTGGATGCTGACAGCAACATGGGAAACAGAATTGA

GAGCATCACTCAGCGCATGGCAATAATAGAAGGAAAGAATAAGCTTCCA

CCAGCTAACAGTTCTTTCATGTTGCCACCTACAAGCTTCTCTTCCAACTAC

TTCCATTTCCTTCCGTGA

示範性人類VEGFR-1同功型4 cDNA序列(SEQ ID NO: 33)

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQ

CRGEAAHKWSLPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGF

YSCKYLAVPTSKKKETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCR

VTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGH

LYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWS

YPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSF
KSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWL
KDGLPATEKSARYLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTATLIV
NVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSE
ARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKLPPANSSFMLPPTS
FSSNYFHFLP

【0254】在人類染色體位置4q12處發現之VEGFR-2基因編碼包含血管內皮生長因子受體家族(VEGFR)之成員的一個30外顯子，且為編碼VEGF-A之受體的兩個基因之一。此受體，稱為激酶插入域受體，為III型受體酪胺酸激酶。其充當經VEGF-A誘導之內皮增殖、存活、遷移、腎小管形態發生及發芽之主要介質。該受體之傳訊及運輸受多種因素調控，包括Rab GTP酶、P2Y嘌呤核苷酸受體、整合素αVβ3、T細胞蛋白酪胺酸磷酸酶等。

示範性人類VEGFR-2 cDNA序列(SEQ ID NO: 34)

ACTGAGTCCCGGGACCCCGGGAGAGCGGTCAATGTGTGGTCGCTGCGTTT
CCTCTGCCTGCGCCGGGCATCACTTGCGCGCCGCAGAAAGTCCGTCTGGC
AGCCTGGATATCCTCTCCTACCGGCACCCGCAGACGCCCCTGCAGCCGCG
GTCGGCGCCCGGGCTCCCTAGCCCTGTGCGCTCAACTGTCCTGCGCTGCG
GGGTGCCGCGAGTTCCACCTCCGCGCCTCCTTCTCTAGACAGGCGCTGGG
AGAAAGAACCGGCTCCCGAGTTCTGGGCATTTCGCCCGGCTCGAGGTGCA
GGATGCAGAGCAAGGTGCTGCTGGCCGTCGCCCTGTGGCTCTGCGTGGAG
ACCCGGGCCGCCTCTGTGGGTTTGCCTAGTGTTTCTCTTGATCTGCCCAGG
CTCAGCATACAAAAAGACATACTTACAATTAAGGCTAATACAACTCTTCA

AATTACTTGCAGGGGACAGAGGGACTTGGACTGGCTTTGGCCCAATAATC

AGAGTGGCAGTGAGCAAAGGGTGGAGGTGACTGAGTGCAGCGATGGCCT

CTTCTGTAAGACACTCACAATTCCAAAAGTGATCGGAAATGACACTGGAG

CCTACAAGTGCTTCTACCGGGAAACTGACTTGGCCTCGGTCATTTATGTCT

ATGTTCAAGATTACAGATCTCCATTTATTGCTTCTGTTAGTGACCAACATG

GAGTCGTGTACATTACTGAGAACAAAAACAAAACTGTGGTGATTCCATGT

CTCGGGTCCATTTCAAATCTCAACGTGTCACTTTGTGCAAGATACCCAGA

AAAGAGATTTGTTCCTGATGGTAACAGAATTTCCTGGGACAGCAAGAAGG

GCTTTACTATTCCCAGCTACATGATCAGCTATGCTGGCATGGTCTTCTGTG

AAGCAAAAATTAATGATGAAAGTTACCAGTCTATTATGTACATAGTTGTC

GTTGTAGGGTATAGGATTTATGATGTGGTTCTGAGTCCGTCTCATGGAATT

GAACTATCTGTTGGAGAAAAGCTTGTCTTAAATTGTACAGCAAGAACTGA

ACTAAATGTGGGGATTGACTTCAACTGGGAATACCCTTCTTCGAAGCATC

AGCATAAGAAACTTGTAAACCGAGACCTAAAAACCCAGTCTGGGAGTGA

GATGAAGAAATTTTTGAGCACCTTAACTATAGATGGTGTAACCCGGAGTG

ACCAAGGATTGTACACCTGTGCAGCATCCAGTGGGCTGATGACCAAGAA

GAACAGCACATTTGTCAGGGTCCATGAAAAACCTTTTGTTGCTTTTGGAA

GTGGCATGGAATCTCTGGTGGAAGCCACGGTGGGGGAGCGTGTCAGAAT

CCCTGCGAAGTACCTTGGTTACCCACCCCCAGAAATAAAATGGTATAAAA

ATGGAATACCCCTTGAGTCCAATCACACAATTAAAGCGGGGCATGTACTG

ACGATTATGGAAGTGAGTGAAAGAGACACAGGAAATTACACTGTCATCC

TTACCAATCCCATTTCAAAGGAGAAGCAGAGCCATGTGGTCTCTCTGGTT

GTGTATGTCCCACCCCAGATTGGTGAGAAATCTCTAATCTCTCCTGTGGAT

TCCTACCAGTACGGCACCACTCAAACGCTGACATGTACGGTCTATGCCAT

TCCTCCCCCGCATCACATCCACTGGTATTGGCAGTTGGAGGAAGAGTGCG

CCAACGAGCCCAGCCAAGCTGTCTCAGTGACAAACCCATACCCTTGTGAA

GAATGGAGAAGTGTGGAGGACTTCCAGGGAGGAAATAAAATTGAAGTTA

ATAAAAATCAATTTGCTCTAATTGAAGGAAAAAACAAAACTGTAAGTACC

CTTGTTATCCAAGCGGCAAATGTGTCAGCTTTGTACAAATGTGAAGCGGT

CAACAAAGTCGGGAGAGGAGAGAGGGTGATCTCCTTCCACGTGACCAGG

GGTCCTGAAATTACTTTGCAACCTGACATGCAGCCCACTGAGCAGGAGAG

CGTGTCTTTGTGGTGCACTGCAGACAGATCTACGTTTGAGAACCTCACAT

GGTACAAGCTTGGCCCACAGCCTCTGCCAATCCATGTGGGAGAGTTGCCC

ACACCTGTTTGCAAGAACTTGGATACTCTTTGGAAATTGAATGCCACCAT

GTTCTCTAATAGCACAAATGACATTTTGATCATGGAGCTTAAGAATGCAT

CCTTGCAGGACCAAGGAGACTATGTCTGCCTTGCTCAAGACAGGAAGACC

AAGAAAAGACATTGCGTGGTCAGGCAGCTCACAGTCCTAGAGCGTGTGG

CACCCACGATCACAGGAAACCTGGAGAATCAGACGACAAGTATTGGGGA

AAGCATCGAAGTCTCATGCACGGCATCTGGGAATCCCCCTCCACAGATCA

TGTGGTTTAAAGATAATGAGACCCTTGTAGAAGACTCAGGCATTGTATTG

AAGGATGGGAACCGGAACCTCACTATCCGCAGAGTGAGGAAGGAGGACG

AAGGCCTCTACACCTGCCAGGCATGCAGTGTTCTTGGCTGTGCAAAAGTG

GAGGCATTTTTCATAATAGAAGGTGCCCAGGAAAAGACGAACTTGGAAA

TCATTATTCTAGTAGGCACGGCGGTGATTGCCATGTTCTTCTGGCTACTTC

TTGTCATCATCCTACGGACCGTTAAGCGGGCCAATGGAGGGGAACTGAAG

ACAGGCTACTTGTCCATCGTCATGGATCCAGATGAACTCCCATTGGATGA

ACATTGTGAACGACTGCCTTATGATGCCAGCAAATGGGAATTCCCCAGAG

ACCGGCTGAAGCTAGGTAAGCCTCTTGGCCGTGGTGCCTTTGGCCAAGTG

ATTGAAGCAGATGCCTTTGGAATTGACAAGACAGCAACTTGCAGGACAGT

AGCAGTCAAAATGTTGAAAGAAGGAGCAACACACAGTGAGCATCGAGCT

CTCATGTCTGAACTCAAGATCCTCATTCATATTGGTCACCATCTCAATGTG

GTCAACCTTCTAGGTGCCTGTACCAAGCCAGGAGGGCCACTCATGGTGAT

TGTGGAATTCTGCAAATTTGGAAACCTGTCCACTTACCTGAGGAGCAAGA

GAAATGAATTTGTCCCCTACAAGACCAAAGGGGCACGATTCCGTCAAGG

GAAAGACTACGTTGGAGCAATCCCTGTGGATCTGAAACGGCGCTTGGACA

GCATCACCAGTAGCCAGAGCTCAGCCAGCTCTGGATTTGTGGAGGAGAA

GTCCCTCAGTGATGTAGAAGAAGAGGAAGCTCCTGAAGATCTGTATAAG

GACTTCCTGACCTTGGAGCATCTCATCTGTTACAGCTTCCAAGTGGCTAAG

GGCATGGAGTTCTTGGCATCGCGAAAGTGTATCCACAGGGACCTGGCGGC

ACGAAATATCCTCTTATCGGAGAAGAACGTGGTTAAAATCTGTGACTTTG

GCTTGGCCCGGGATATTTATAAAGATCCAGATTATGTCAGAAAAGGAGAT

GCTCGCCTCCCTTTGAAATGGATGGCCCCAGAAACAATTTTTGACAGAGT

GTACACAATCCAGAGTGACGTCTGGTCTTTTGGTGTTTTGCTGTGGGAAAT

ATTTTCCTTAGGTGCTTCTCCATATCCTGGGGTAAAGATTGATGAAGAATT

TTGTAGGCGATTGAAAGAAGGAACTAGAATGAGGGCCCCTGATTATACTA

CACCAGAAATGTACCAGACCATGCTGGACTGCTGGCACGGGGAGCCCAG

TCAGAGACCCACGTTTTCAGAGTTGGTGGAACATTTGGGAAATCTCTTGC

AAGCTAATGCTCAGCAGGATGGCAAAGACTACATTGTTCTTCCGATATCA

GAGACTTTGAGCATGGAAGAGGATTCTGGACTCTCTCTGCCTACCTCACC

TGTTTCCTGTATGGAGGAGGAGGAAGTATGTGACCCCAAATTCCATTATG

ACAACACAGCAGGAATCAGTCAGTATCTGCAGAACAGTAAGCGAAAGAG

CCGGCCTGTGAGTGTAAAAACATTTGAAGATATCCCGTTAGAAGAACCAG

AAGTAAAAGTAATCCCAGATGACAACCAGACGGACAGTGGTATGGTTCTT

GCCTCAGAAGAGCTGAAAACTTTGGAAGACAGAACCAAATTATCTCCATC

TTTTGGTGGAATGGTGCCCAGCAAAAGCAGGGAGTCTGTGGCATCTGAAG

GCTCAAACCAGACAAGCGGCTACCAGTCCGGATATCACTCCGATGACACA

GACACCACCGTGTACTCCAGTGAGGAAGCAGAACTTTTAAAGCTGATAGA

GATTGGAGTGCAAACCGGTAGCACAGCCCAGATTCTCCAGCCTGACTCGG

GGACCACACTGAGCTCTCCTCCTGTTTAAAAGGAAGCATCCACACCCCCA

ACTCCTGGACATCACATGAGAGGTGCTGCTCAGATTTTCAAGTGTTGTTCT

TTCCACCAGCAGGAAGTAGCCGCATTTGATTTTCATTTCGACAACAGAAA

AAGGACCTCGGACTGCAGGGAGCCAGTCTTCTAGGCATATCCTGGAAGA

GGCTTGTGACCCAAGAATGTGTCTGTGTCTTCTCCCAGTGTTGACCTGATC

CTCTTTTTCATTCATTTAAAAAGCATTTATCATGCCCCCTGCTGCGGGTCT

CACCATGGGTTTAGAACAAAGACGTTCAAGAAATGGCCCCATCCTCAAAG

AAGTAGCAGTACCTGGGGAGCTGACACTTCTGTAAAACTAGAAGATAAA

CCAGGCAATGTAAGTGTTCGAGGTGTTGAAGATGGGAAGGATTTGCAGG

GCTGAGTCTATCCAAGAGGCTTTGTTTAGGACGTGGGTCCCAAGCCAAGC

CTTAAGTGTGGAATTCGGATTGATAGAAAGGAAGACTAACGTTACCTTGC

TTTGGAGAGTACTGGAGCCTGCAAATGCATTGTGTTTGCTCTGGTGGAGG

TGGGCATGGGGTCTGTTCTGAAATGTAAAGGGTTCAGACGGGGTTTCTGG

TTTTAGAAGGTTGCGTGTTCTTCGAGTTGGGCTAAAGTAGAGTTCGTTGTG

CTGTTTCTGACTCCTAATGAGAGTTCCTTCCAGACCGTTACGTGTCTCCTG

GCCAAGCCCCAGGAAGGAAATGATGCAGCTCTGGCTCCTTGTCTCCCAGG

CTGATCCTTTATTCAGAATACCACAAAGAAAGGACATTCAGCTCAAGGCT

CCCTGCCGTGTTGAAGAGTTCTGACTGCACAAACCAGCTTCTGGTTTCTTC

TGGAATGAATACCCTCATATCTGTCCTGATGTGATATGTCTGAGACTGAA

TGCGGGAGGTTCAATGTGAAGCTGTGTGTGGTGTCAAAGTTTCAGGAAGG

ATTTTACCCTTTTGTTCTTCCCCCTGTCCCCAACCCACTCTCACCCCGCAAC

CCATCAGTATTTTAGTTATTTGGCCTCTACTCCAGTAAACCTGATTGGGTT

TGTTCACTCTCTGAATGATTATTAGCCAGACTTCAAAATTATTTTATAGCC

CAAATTATAACATCTATTGTATTATTTAGACTTTTAACATATAGAGCTATT

TCTACTGATTTTTGCCCTTGTTCTGTCCTTTTTTTCAAAAAAGAAAATGTGT

TTTTTGTTTGGTACCATAGTGTGAAATGCTGGGAACAATGACTATAAGAC

ATGCTATGGCACATATATTTATAGTCTGTTTATGTAGAAACAAATGTAAT

ATATTAAAGCCTTATATATAATGAACTTTGTACTATTCACATTTTGTATCA

GTATTATGTAGCATAACAAAGGTCATAATGCTTTCAGCAATTGATGTCAT

TTTATTAAAGAACATTGAAAAACTTGAAAAAAAAAAAAAAAAAA

示範性人類VEGFR-2前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 35)

MQSKVLLAVALWLCVETRAASVGLPSVSLDLPRLSIQKDILTIKANTTLQITC

RGQRDLDWLWPNNQSGSEQRVEVTECSDGLFCKTLTIPKVIGNDTGAYKCF

YRETDLASVIYVYVQDYRSPFIASVSDQHGVVYITENKNKTVVIPCLGSISNL

NVSLCARYPEKRFVPDGNRISWDSKKGFTIPSYMISYAGMVFCEAKINDESY

QSIMYIVVVVGYRIYDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEY

PSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLM

TKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRIPAKYLGYPPPEIKWYK
NGIPLESNHTIKAGHVLTIMEVSERDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVYVP
PQIGEKSLISPVDSYQYGTTQTLTCTVYAIPPPHHIHWYWQLEEECANEPSQA
VSVTNPYPCEEWRSVEDFQGGNKIEVNKNQFALIEGKNKTVSTLVIQAANVS
ALYKCEAVNKVGRGERVISFHVTRGPEITLQPDMQPTEQESVSLWCTADRST
FENLTWYKLGPQPLPIHVGELPTPVCKNLDTLWKLNATMFSNSTNDILIMEL
KNASLQDQGDYVCLAQDRKTKKRHCVVRQLTVLERVAPTITGNLENQTTSI
GESIEVSCTASGNPPPQIMWFKDNETLVEDSGIVLKDGNRNLTIRRVRKEDEG
LYTCQACSVLGCAKVEAFFIIEGAQEKTNLEIIILVGTAVIAMFFWLLLVIILRT
VKRANGGELKTGYLSIVMDPDELPLDEHCERLPYDASKWEFPRDRLKLGKPL
GRGAFGQVIEADAFGIDKTATCRTVAVKMLKEGATHSEHRALMSELKILIHI
GHHLNVVNLLGACTKPGGPLMVIVEFCKFGNLSTYLRSKRNEFVPYKTKGA
RFRQGKDYVGAIPVDLKRRLDSITSSQSSASSGFVEEKSLSDVEEEEAPEDLY
KDFLTLEHLICYSFQVAKGMEFLASRKCIHRDLAARNILLSEKNVVKICDFGL
ARDIYKDPDYVRKGDARLPLKWMAPETIFDRVYTIQSDVWSFGVLLWEIFSL
GASPYPGVKIDEEFCRRLKEGTRMRAPDYTTPEMYQTMLDCWHGEPSQRPT
FSELVEHLGNLLQANAQQDGKDYIVLPISETLSMEEDSGLSLPTSPVSCMEEE
EVCDPKFHYDNTAGISQYLQNSKRKSRPVSVKTFEDIPLEEPEVKVIPDDNQT
DSGMVLASEELKTLEDRTKLSPSFGGMVPSKSRESVASEGSNQTSGYQSGYH
SDDTDTTVYSSEEAELLKLIEIGVQTGSTAQILQPDSGTTLSSPPV

【0255】 在人類染色體位置5q35.3發現之VEGFR-3基因編碼一個含有血管內皮生長因子受體家族(VEGFR)成員之35外顯子。該基因編碼血管內皮生長因子C及D之酪胺酸激酶受體。該蛋白質被認為參與淋巴管生

成及淋巴管內皮之維持。

示範性人類VEGFR-3同功型1 cDNA序列(SEQ ID NO: 36)

ACTTTCAGCCCCGAGCCGCGGCCGCTCGGGTCGGACCCACGCGCAGCGGC

CGGAGATGCAGCGGGGCGCCGCGCTGTGCCTGCGACTGTGGCTCTGCCTG

GGACTCCTGGACGGCCTGGTGAGTGGCTACTCCATGACCCCCCCGACCTT

GAACATCACGGAGGAGTCACACGTCATCGACACCGGTGACAGCCTGTCC

ATCTCCTGCAGGGGACAGCACCCCCTCGAGTGGGCTTGGCCAGGAGCTCA

GGAGGCGCCAGCCACCGGAGACAAGGACAGCGAGGACACGGGGGTGGT

GCGAGACTGCGAGGGCACAGACGCCAGGCCCTACTGCAAGGTGTTGCTG

CTGCACGAGGTACATGCCAACGACACAGGCAGCTACGTCTGCTACTACAA

GTACATCAAGGCACGCATCGAGGGCACCACGGCCGCCAGCTCCTACGTGT

TCGTGAGAGACTTTGAGCAGCCATTCATCAACAAGCCTGACACGCTCTTG

GTCAACAGGAAGGACGCCATGTGGGTGCCCTGTCTGGTGTCCATCCCCGG

CCTCAATGTCACGCTGCGCTCGCAAAGCTCGGTGCTGTGGCCAGACGGGC

AGGAGGTGGTGTGGGATGACCGGCGGGGCATGCTCGTGTCCACGCCACT

GCTGCACGATGCCCTGTACCTGCAGTGCGAGACCACCTGGGGAGACCAG

GACTTCCTTTCCAACCCCTTCCTGGTGCACATCACAGGCAACGAGCTCTAT

GACATCCAGCTGTTGCCCAGGAAGTCGCTGGAGCTGCTGGTAGGGGAGA

AGCTGGTCCTGAACTGCACCGTGTGGGCTGAGTTTAACTCAGGTGTCACC

TTTGACTGGGACTACCCAGGGAAGCAGGCAGAGCGGGGTAAGTGGGTGC

CCGAGCGACGCTCCCAGCAGACCCACACAGAACTCTCCAGCATCCTGACC

ATCCACAACGTCAGCCAGCACGACCTGGGCTCGTATGTGTGCAAGGCCAA

CAACGGCATCCAGCGATTTCGGGAGAGCACCGAGGTCATTGTGCATGAA

AATCCCTTCATCAGCGTCGAGTGGCTCAAAGGACCCATCCTGGAGGCCAC

GGCAGGAGACGAGCTGGTGAAGCTGCCCGTGAAGCTGGCAGCGTACCCC

CCGCCCGAGTTCCAGTGGTACAAGGATGGAAAGGCACTGTCCGGGCGCC

ACAGTCCACATGCCCTGGTGCTCAAGGAGGTGACAGAGGCCAGCACAGG

CACCTACACCCTCGCCCTGTGGAACTCCGCTGCTGGCCTGAGGCGCAACA

TCAGCCTGGAGCTGGTGGTGAATGTGCCCCCCCAGATACATGAGAAGGA

GGCCTCCTCCCCCAGCATCTACTCGCGTCACAGCCGCCAGGCCCTCACCT

GCACGGCCTACGGGGTGCCCCTGCCTCTCAGCATCCAGTGGCACTGGCGG

CCCTGGACACCCTGCAAGATGTTTGCCCAGCGTAGTCTCCGGCGGCGGCA

GCAGCAAGACCTCATGCCACAGTGCCGTGACTGGAGGGCGGTGACCACG

CAGGATGCCGTGAACCCCATCGAGAGCCTGGACACCTGGACCGAGTTTGT

GGAGGGAAAGAATAAGACTGTGAGCAAGCTGGTGATCCAGAATGCCAAC

GTGTCTGCCATGTACAAGTGTGTGGTCTCCAACAAGGTGGGCCAGGATGA

GCGGCTCATCTACTTCTATGTGACCACCATCCCCGACGGCTTCACCATCGA

ATCCAAGCCATCCGAGGAGCTACTAGAGGGCCAGCCGGTGCTCCTGAGCT

GCCAAGCCGACAGCTACAAGTACGAGCATCTGCGCTGGTACCGCCTCAAC

CTGTCCACGCTGCACGATGCGCACGGGAACCCGCTTCTGCTCGACTGCAA

GAACGTGCATCTGTTCGCCACCCCTCTGGCCGCCAGCCTGGAGGAGGTGG

CACCTGGGGCGCGCCACGCCACGCTCAGCCTGAGTATCCCCCGCGTCGCG

CCCGAGCACGAGGGCCACTATGTGTGCGAAGTGCAAGACCGGCGCAGCC

ATGACAAGCACTGCCACAAGAAGTACCTGTCGGTGCAGGCCCTGGAAGC

CCCTCGGCTCACGCAGAACTTGACCGACCTCCTGGTGAACGTGAGCGACT

CGCTGGAGATGCAGTGCTTGGTGGCCGGAGCGCACGCGCCCAGCATCGTG

TGGTACAAAGACGAGAGGCTGCTGGAGGAAAAGTCTGGAGTCGACTTGG

CGGACTCCAACCAGAAGCTGAGCATCCAGCGCGTGCGCGAGGAGGATGC

GGGACGCTATCTGTGCAGCGTGTGCAACGCCAAGGGCTGCGTCAACTCCT

CCGCCAGCGTGGCCGTGGAAGGCTCCGAGGATAAGGGCAGCATGGAGAT

CGTGATCCTTGTCGGTACCGGCGTCATCGCTGTCTTCTTCTGGGTCCTCCT

CCTCCTCATCTTCTGTAACATGAGGAGGCCGGCCCACGCAGACATCAAGA

CGGGCTACCTGTCCATCATCATGGACCCCGGGGAGGTGCCTCTGGAGGAG

CAATGCGAATACCTGTCCTACGATGCCAGCCAGTGGGAATTCCCCCGAGA

GCGGCTGCACCTGGGGAGAGTGCTCGGCTACGGCGCCTTCGGGAAGGTG

GTGGAAGCCTCCGCTTTCGGCATCCACAAGGGCAGCAGCTGTGACACCGT

GGCCGTGAAAATGCTGAAAGAGGGCGCCACGGCCAGCGAGCACCGCGCG

CTGATGTCGGAGCTCAAGATCCTCATTCACATCGGCAACCACCTCAACGT

GGTCAACCTCCTCGGGGCGTGCACCAAGCCGCAGGGCCCCCTCATGGTGA

TCGTGGAGTTCTGCAAGTACGGCAACCTCTCCAACTTCCTGCGCGCCAAG

CGGGACGCCTTCAGCCCCTGCGCGGAGAAGTCTCCCGAGCAGCGCGGAC

GCTTCCGCGCCATGGTGGAGCTCGCCAGGCTGGATCGGAGGCGGCCGGG

GAGCAGCGACAGGGTCCTCTTCGCGCGGTTCTCGAAGACCGAGGGCGGA

GCGAGGCGGGCTTCTCCAGACCAAGAAGCTGAGGACCTGTGGCTGAGCC

CGCTGACCATGGAAGATCTTGTCTGCTACAGCTTCCAGGTGGCCAGAGGG

ATGGAGTTCCTGGCTTCCCGAAAGTGCATCCACAGAGACCTGGCTGCTCG

GAACATTCTGCTGTCGGAAAGCGACGTGGTGAAGATCTGTGACTTTGGCC

TTGCCCGGGACATCTACAAAGACCCCGACTACGTCCGCAAGGGCAGTGCC

CGGCTGCCCCTGAAGTGGATGGCCCCTGAAAGCATCTTCGACAAGGTGTA

CACCACGCAGAGTGACGTGTGGTCCTTTGGGGTGCTTCTCTGGGAGATCT

TCTCTCTGGGGGCCTCCCCGTACCCTGGGGTGCAGATCAATGAGGAGTTC

TGCCAGCGGCTGAGAGACGGCACAAGGATGAGGGCCCCGGAGCTGGCCA

CTCCCGCCATACGCCGCATCATGCTGAACTGCTGGTCCGGAGACCCCAAG

GCGAGACCTGCATTCTCGGAGCTGGTGGAGATCCTGGGGGACCTGCTCCA

GGGCAGGGGCCTGCAAGAGGAAGAGGAGGTCTGCATGGCCCCGCGCAGC

TCTCAGAGCTCAGAAGAGGGCAGCTTCTCGCAGGTGTCCACCATGGCCCT

ACACATCGCCCAGGCTGACGCTGAGGACAGCCCGCCAAGCCTGCAGCGC

CACAGCCTGGCCGCCAGGTATTACAACTGGGTGTCCTTTCCCGGGTGCCT

GGCCAGAGGGGCTGAGACCCGTGGTTCCTCCAGGATGAAGACATTTGAG

GAATTCCCCATGACCCCAACGACCTACAAAGGCTCTGTGGACAACCAGAC

AGACAGTGGGATGGTGCTGGCCTCGGAGGAGTTTGAGCAGATAGAGAGC

AGGCATAGACAAGAAAGCGGCTTCAGCTGTAAAGGACCTGGCCAGAATG

TGGCTGTGACCAGGGCACACCCTGACTCCCAAGGGAGGCGGCGGCGGCC

TGAGCGGGGGGCCCGAGGAGGCCAGGTGTTTTACAACAGCGAGTATGGG

GAGCTGTCGGAGCCAAGCGAGGAGGACCACTGCTCCCCGTCTGCCCGCGT

GACTTTCTTCACAGACAACAGCTACTAAGCAGCATCGGACAAGACCCCCA

GCACTTGGGGGTTCAGGCCCGGCAGGGCGGGCAGAGGGCTGGAGGCCCA

GGCTGGGAACTCATCTGGTTGAACTCTGGTGGCACAGGAGTGTCCTCTTC

CCTCTCTGCAGACTTCCCAGCTAGGAAGAGCAGGACTCCAGGCCCAAGGC

TCCCGGAATTCCGTCACCACGACTGGCCAGGGCCACGCTCCAGCTGCCCC

GGCCCCTCCCCCTGAGATTCAGATGTCATTTAGTTCAGCATCCGCAGGTG

CTGGTCCCGGGGCCAGCACTTCCATGGGAATGTCTCTTTGGCGACCTCCTT

TCATCACACTGGGTGGTGGCCTGGTCCCTGTTTTCCCACGAGGAATCTGTG

GGTCTGGGAGTCACACAGTGTTGGAGGTTAAGGCATACGAGAGCAGAGG

TCTCCCAAACGCCCTTTCCTCCTCAGGCACACAGCTACTCTCCCCACGAGG

GCTGGCTGGCCTCACCCACCCCTGCACAGTTGAAGGGAGGGGCTGTGTTT

CCATCTCAAAGAAGGCATTTGCAGGGTCCTCTTCTGGGCCTGACCAAACA

GCCAACTAGCCCCTGGGGTGGCCACCAGTATGACAGTATTATACGCTGGC

AACACAGAGGCAGCCCGCACACCTGCGCCTGGGTGTTGAGAGCCATCCTG

CAAGTCTTTTTCAACAGAACTTCACAGACTGTTAGAGCTGCTGAGAAGAA

TTTGCTTTCCGAATTCAGCCTGGAAGGCGCCCAGGGACAGCTGTACTGAG

TCTAGATGACTCTGACCCCCGCCCCAGGTCAAGGCCAGCAGAGCAGTCAG

TGCCTCTGGAGAAGGCCCTTGCTCTCCCACCTGGCCCAGACTCCGAGGAG

CCTGGGTCTGGAGCTGCCGGTCTGGTTCTTCCCTTTAGAGCCCGGATCTGC

CACCTGCGGCCCCTCCCAAGCCGTGAACCAGCTCATGAGAGATGAACACT

GTGGGATCCACTCAGGAAGGCTCGGGGCTGGCACAAAGGACCACCCAGC

ATTGCCCTGTGCCACCCAGCACTCAGTGGACATTCTGGGGACCTGCCTTC

AGCCTTTTCCTGCCCTGTGCCTGACATCAGCACCCTGGCTGGTCAGAATGC

CGCCCTCCCAGAGGAGCAGCCGAGAGATCCCCTGAAGGCTGGAGGCATT

CTGCTCAGGACCCCTATCCCAGCTCACAGTGCCCAACCATCTCACCAGGA

GAAAGAGCCACATCCCCACGTTAGGACCACGGAGACTGACCACCACCCT

GACCCCCCAAACCCACGCACCAGACGCTTGCAGGACAGGCGCCGCGCAG

CGGGCAGGGGCTTGCCCGGCCGACCCTCCCCTCCCCACCTCCCCCACTGC

GCGTTACTCCAGGATATGCCGAGTGCACGTATAAGGTCATCTTCGTCGTC

CCCGTGGACCTCCCCCTTCCTCTGCACGTCGTCCAACGTGGGACTGGCGT

GTCAGGCTTCCCTGGGAGGATCTGGAGGTTGTTCTCTGCAGAGAACCAGC
CTGGCTCCTGGCGCGCACCTCTGCTCCCTTCTCCTCACTACCCACCCACGC
ATGTACCGGGAAAAAAACTACTATGCCCTTCTAGACCATGTTCTGAGAAA
AGATCGAAAATATTTAACAAGAGATAATAATAAATCTGATGCCGGTCTTT
GTGTGTGTTGCGGA

示範性人類VEGFR-3同功型1前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 37)

MQRGAALCLRLWLCLGLLDGLVSGYSMTPPTLNITEESHVIDTGDSLSISCRG
QHPLEWAWPGAQEAPATGDKDSEDTGVVRDCEGTDARPYCKVLLLHEVHA
NDTGSYVCYYKYIKARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFINKPDTLLVNRKDAMW
VPCLVSIPGLNVTLRSQSSVLWPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLHDALYLQC
ETTWGDQDFLSNPFLVHITGNELYDIQLLPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEF
NSGVTFDWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELSSILTIHNVSQHDLGSYVC
KANNGIQRFRESTEVIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVKLPVKLAAYPP
PEFQWYKDGKALSGRHSPHALVLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRNISL
ELVVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQALTCTAYGVPLPLSIQWHWRPWTPCK
MFAQRSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAVNPIESLDTWTEFVEGKNKT
VSKLVIQNANVSAMYKCVVSNKVGQDERLIYFYVTTIPDGFTIESKPSEELLE
GQPVLLSCQADSYKYEHLRWYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPLA
ASLEEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHEGHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQ
ALEAPRLTQNLTDLLVNVSDSLEMQCLVAGAHAPSIVWYKDERLLEEKSGV
DLADSNQKLSIQRVREEDAGRYLCSVCNAKGCVNSSASVAVEGSEDKGSMEI
VILVGTGVIAVFFWVLLLLIFCNMRRPAHADIKTGYLSIIMDPGEVPLEEQCEY
LSYDASQWEFPRERLHLGRVLGYGAFGKVVEASAFGIHKGSSCDTVAVKML

KEGATASEHRALMSELKILIHIGNHLNVVNLLGACTKPQGPLMVIVEFCKYG
NLSNFLRAKRDAFSPCAEKSPEQRGRFRAMVELARLDRRRPGSSDRVLFARF
SKTEGGARRASPDQEAEDLWLSPLTMEDLVCYSFQVARGMEFLASRKCIHR
DLAARNILLSESDVVKICDFGLARDIYKDPDYVRKGSARLPLKWMAPESIFD
KVYTTQSDVWSFGVLLWEIFSLGASPYPGVQINEEFCQRLRDGTRMRAPELA
TPAIRRIMLNCWSGDPKARPAFSELVEILGDLLQGRGLQEEEEVCMAPRSSQS
SEEGSFSQVSTMALHIAQADAEDSPPSLQRHSLAARYYNWVSFPGCLARGAE
TRGSSRMKTFEEFPMTPTTYKGSVDNQTDSGMVLASEEFEQIESRHRQESGFS
CKGPGQNVAVTRAHPDSQGRRRRPERGARGGQVFYNSEYGELSEPSEEDHC
SPSARVTFFTDNSY

【0256】 與變異體1相比，該變異體(2)包含替代性3'端外顯子。此導致與同功型1相比具有更短C端之同功型(2)。

示範性人類VEGFR-3同功型2 cDNA序列(SEQ ID NO: 38)

ACTTTCAGCCCCGAGCCGCGGCCGCTCGGGTCGGACCCACGCGCAGCGGC
CGGAGATGCAGCGGGGCGCCGCGCTGTGCCTGCGACTGTGGCTCTGCCTG
GGACTCCTGGACGGCCTGGTGAGTGGCTACTCCATGACCCCCCCGACCTT
GAACATCACGGAGGAGTCACACGTCATCGACACCGGTGACAGCCTGTCC
ATCTCCTGCAGGGGACAGCACCCCCTCGAGTGGGCTTGGCCAGGAGCTCA
GGAGGCGCCAGCCACCGGAGACAAGGACAGCGAGGACACGGGGGTGGT
GCGAGACTGCGAGGGCACAGACGCCAGGCCCTACTGCAAGGTGTTGCTG
CTGCACGAGGTACATGCCAACGACACAGGCAGCTACGTCTGCTACTACAA
GTACATCAAGGCACGCATCGAGGGCACCACGGCCGCCAGCTCCTACGTGT
TCGTGAGAGACTTTGAGCAGCCATTCATCAACAAGCCTGACACGCTCTTG

GTCAACAGGAAGGACGCCATGTGGGTGCCCTGTCTGGTGTCCATCCCCGG

CCTCAATGTCACGCTGCGCTCGCAAAGCTCGGTGCTGTGGCCAGACGGGC

AGGAGGTGGTGTGGGATGACCGGCGGGGCATGCTCGTGTCCACGCCACT

GCTGCACGATGCCCTGTACCTGCAGTGCGAGACCACCTGGGGAGACCAG

GACTTCCTTTCCAACCCCTTCCTGGTGCACATCACAGGCAACGAGCTCTAT

GACATCCAGCTGTTGCCCAGGAAGTCGCTGGAGCTGCTGGTAGGGGAGA

AGCTGGTCCTGAACTGCACCGTGTGGGCTGAGTTTAACTCAGGTGTCACC

TTTGACTGGGACTACCCAGGGAAGCAGGCAGAGCGGGGTAAGTGGGTGC

CCGAGCGACGCTCCCAGCAGACCCACACAGAACTCTCCAGCATCCTGACC

ATCCACAACGTCAGCCAGCACGACCTGGGCTCGTATGTGTGCAAGGCCAA

CAACGGCATCCAGCGATTTCGGGAGAGCACCGAGGTCATTGTGCATGAA

AATCCCTTCATCAGCGTCGAGTGGCTCAAAGGACCCATCCTGGAGGCCAC

GGCAGGAGACGAGCTGGTGAAGCTGCCCGTGAAGCTGGCAGCGTACCCC

CCGCCCGAGTTCCAGTGGTACAAGGATGGAAAGGCACTGTCCGGGCGCC

ACAGTCCACATGCCCTGGTGCTCAAGGAGGTGACAGAGGCCAGCACAGG

CACCTACACCCTCGCCCTGTGGAACTCCGCTGCTGGCCTGAGGCGCAACA

TCAGCCTGGAGCTGGTGGTGAATGTGCCCCCCCAGATACATGAGAAGGA

GGCCTCCTCCCCCAGCATCTACTCGCGTCACAGCCGCCAGGCCCTCACCT

GCACGGCCTACGGGGTGCCCCTGCCTCTCAGCATCCAGTGGCACTGGCGG

CCCTGGACACCCTGCAAGATGTTTGCCCAGCGTAGTCTCCGGCGGCGGCA

GCAGCAAGACCTCATGCCACAGTGCCGTGACTGGAGGGCGGTGACCACG

CAGGATGCCGTGAACCCCATCGAGAGCCTGGACACCTGGACCGAGTTTGT

GGAGGGAAAGAATAAGACTGTGAGCAAGCTGGTGATCCAGAATGCCAAC

GTGTCTGCCATGTACAAGTGTGTGGTCTCCAACAAGGTGGGCCAGGATGA

GCGGCTCATCTACTTCTATGTGACCACCATCCCCGACGGCTTCACCATCGA

ATCCAAGCCATCCGAGGAGCTACTAGAGGGCCAGCCGGTGCTCCTGAGCT

GCCAAGCCGACAGCTACAAGTACGAGCATCTGCGCTGGTACCGCCTCAAC

CTGTCCACGCTGCACGATGCGCACGGGAACCCGCTTCTGCTCGACTGCAA

GAACGTGCATCTGTTCGCCACCCCTCTGGCCGCCAGCCTGGAGGAGGTGG

CACCTGGGGCGCGCCACGCCACGCTCAGCCTGAGTATCCCCCGCGTCGCG

CCCGAGCACGAGGGCCACTATGTGTGCGAAGTGCAAGACCGGCGCAGCC

ATGACAAGCACTGCCACAAGAAGTACCTGTCGGTGCAGGCCCTGGAAGC

CCCTCGGCTCACGCAGAACTTGACCGACCTCCTGGTGAACGTGAGCGACT

CGCTGGAGATGCAGTGCTTGGTGGCCGGAGCGCACGCGCCCAGCATCGTG

TGGTACAAAGACGAGAGGCTGCTGGAGGAAAAGTCTGGAGTCGACTTGG

CGGACTCCAACCAGAAGCTGAGCATCCAGCGCGTGCGCGAGGAGGATGC

GGGACGCTATCTGTGCAGCGTGTGCAACGCCAAGGGCTGCGTCAACTCCT

CCGCCAGCGTGGCCGTGGAAGGCTCCGAGGATAAGGGCAGCATGGAGAT

CGTGATCCTTGTCGGTACCGGCGTCATCGCTGTCTTCTTCTGGGTCCTCCT

CCTCCTCATCTTCTGTAACATGAGGAGGCCGGCCCACGCAGACATCAAGA

CGGGCTACCTGTCCATCATCATGGACCCCGGGGAGGTGCCTCTGGAGGAG

CAATGCGAATACCTGTCCTACGATGCCAGCCAGTGGGAATTCCCCCGAGA

GCGGCTGCACCTGGGGAGAGTGCTCGGCTACGGCGCCTTCGGGAAGGTG

GTGGAAGCCTCCGCTTTCGGCATCCACAAGGGCAGCAGCTGTGACACCGT

GGCCGTGAAAATGCTGAAAGAGGGCGCCACGGCCAGCGAGCACCGCGCG

CTGATGTCGGAGCTCAAGATCCTCATTCACATCGGCAACCACCTCAACGT

GGTCAACCTCCTCGGGGCGTGCACCAAGCCGCAGGGCCCCCTCATGGTGA

TCGTGGAGTTCTGCAAGTACGGCAACCTCTCCAACTTCCTGCGCGCCAAG

CGGGACGCCTTCAGCCCCTGCGCGGAGAAGTCTCCCGAGCAGCGCGGAC

GCTTCCGCGCCATGGTGGAGCTCGCCAGGCTGGATCGGAGGCGGCCGGG

GAGCAGCGACAGGGTCCTCTTCGCGCGGTTCTCGAAGACCGAGGGCGGA

GCGAGGCGGGCTTCTCCAGACCAAGAAGCTGAGGACCTGTGGCTGAGCC

CGCTGACCATGGAAGATCTTGTCTGCTACAGCTTCCAGGTGGCCAGAGGG

ATGGAGTTCCTGGCTTCCCGAAAGTGCATCCACAGAGACCTGGCTGCTCG

GAACATTCTGCTGTCGGAAAGCGACGTGGTGAAGATCTGTGACTTTGGCC

TTGCCCGGGACATCTACAAAGACCCCGACTACGTCCGCAAGGGCAGTGCC

CGGCTGCCCCTGAAGTGGATGGCCCCTGAAAGCATCTTCGACAAGGTGTA

CACCACGCAGAGTGACGTGTGGTCCTTTGGGGTGCTTCTCTGGGAGATCT

TCTCTCTGGGGGCCTCCCCGTACCCTGGGGTGCAGATCAATGAGGAGTTC

TGCCAGCGGCTGAGAGACGGCACAAGGATGAGGGCCCCGGAGCTGGCCA

CTCCCGCCATACGCCGCATCATGCTGAACTGCTGGTCCGGAGACCCCAAG

GCGAGACCTGCATTCTCGGAGCTGGTGGAGATCCTGGGGGACCTGCTCCA

GGGCAGGGGCCTGCAAGAGGAAGAGGAGGTCTGCATGGCCCCGCGCAGC

TCTCAGAGCTCAGAAGAGGGCAGCTTCTCGCAGGTGTCCACCATGGCCCT

ACACATCGCCCAGGCTGACGCTGAGGACAGCCCGCCAAGCCTGCAGCGC

CACAGCCTGGCCGCCAGGTATTACAACTGGGTGTCCTTTCCCGGGTGCCT

GGCCAGAGGGGCTGAGACCCGTGGTTCCTCCAGGATGAAGACATTTGAG

GAATTCCCCATGACCCCAACGACCTACAAAGGCTCTGTGGACAACCAGAC

AGACAGTGGGATGGTGCTGGCCTCGGAGGAGTTTGAGCAGATAGAGAGC

AGGCATAGACAAGAAAGCGGCTTCAGGTAGCTGAAGCAGAGAGAGAGA

AGGCAGCATACGTCAGCATTTTCTTCTCTGCACTTATAAGAAAGATCAAA

GACTTTAAGACTTTCGCTATTTCTTCTACTGCTATCTACTACAAACTTCAA

AGAGGAACCAGGAGGACAAGAGGAGCATGAAAGTGGACAAGGAGTGTG

ACCACTGAAGCACCACAGGGAGGGGTTAGGCCTCCGGATGACTGCGGGC

AGGCCTGGATAATATCCAGCCTCCCACAAGAAGCTGGTGGAGCAGAGTG

TTCCCTGACTCCTCCAAGGAAAGGGAGACGCCCTTTCATGGTCTGCTGAG

TAACAGGTGCCTTCCCAGACACTGGCGTTACTGCTTGACCAAAGAGCCCT

CAAGCGGCCCTTATGCCAGCGTGACAGAGGGCTCACCTCTTGCCTTCTAG

GTCACTTCTCACAATGTCCCTTCAGCACCTGACCCTGTGCCCACCAGTTAT

TCCTTGGTAATATGAGTAATACATCAAAGAGTAGTATTAAAAGCTAATTA

ATCATGTTTATACTAA

示範性人類VEGFR-3同功型1前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 39)

MQRGAALCLRLWLCLGLLDGLVSGYSMTPPTLNITEESHVIDTGDSLSISCRG

QHPLEWAWPGAQEAPATGDKDSEDTGVVRDCEGTDARPYCKVLLLHEVHA

NDTGSYVCYYKYIKARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFINKPDTLLVNRKDAMW

VPCLVSIPGLNVTLRSQSSVLWPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLHDALYLQC

ETTWGDQDFLSNPFLVHITGNELYDIQLLPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEF

NSGVTFDWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELSSILTIHNVSQHDLGSYVC

KANNGIQRFRESTEVIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVKLPVKLAAYPP

PEFQWYKDGKALSGRHSPHALVLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRNISL

ELVVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQALTCTAYGVPLPLSIQWHWRPWTPCK

MFAQRSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAVNPIESLDTWTEFVEGKNKT

VSKLVIQNANVSAMYKCVVSNKVGQDERLIYFYVTTIPDGFTIESKPSEELLE

GQPVLLSCQADSYKYEHLRWYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPLA

ASLEEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHEGHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQ

ALEAPRLTQNLTDLLVNVSDSLEMQCLVAGAHAPSIVWYKDERLLEEKSGV

DLADSNQKLSIQRVREEDAGRYLCSVCNAKGCVNSSASVAVEGSEDKGSMEI

VILVGTGVIAVFFWVLLLLIFCNMRRPAHADIKTGYLSIIMDPGEVPLEEQCEY

LSYDASQWEFPRERLHLGRVLGYGAFGKVVEASAFGIHKGSSCDTVAVKML

KEGATASEHRALMSELKILIHIGNHLNVVNLLGACTKPQGPLMVIVEFCKYG

NLSNFLRAKRDAFSPCAEKSPEQRGRFRAMVELARLDRRRPGSSDRVLFARF

SKTEGGARRASPDQEAEDLWLSPLTMEDLVCYSFQVARGMEFLASRKCIHR

DLAARNILLSESDVVKICDFGLARDIYKDPDYVRKGSARLPLKWMAPESIFD

KVYTTQSDVWSFGVLLWEIFSLGASPYPGVQINEEFCQRLRDGTRMRAPELA

TPAIRRIMLNCWSGDPKARPAFSELVEILGDLLQGRGLQEEEEVCMAPRSSQS

SEEGSFSQVSTMALHIAQADAEDSPPSLQRHSLAARYYNWVSFPGCLARGAE

TRGSSRMKTFEEFPMTPTTYKGSVDNQTDSGMVLASEEFEQIESRHRQESGFR

【0257】 與變異體1相比，該變異體(3)包含替代性3'端外顯子。這導致與同功型1相比具有更短C端之同功型(3)。

示範性人類VEGFR-3同功型2 cDNA序列(SEQ ID NO: 40)

ACTTTCAGCCCCGAGCCGCGGCCGCTCGGGTCGGACCCACGCGCAGCGGC

CGGAGATGCAGCGGGGCGCCGCGCTGTGCCTGCGACTGTGGCTCTGCCTG

GGACTCCTGGACGGCCTGGTGAGTGGCTACTCCATGACCCCCCCGACCTT

GAACATCACGGAGGAGTCACACGTCATCGACACCGGTGACAGCCTGTCC

ATCTCCTGCAGGGGACAGCACCCCCTCGAGTGGGCTTGGCCAGGAGCTCA

GGAGGCGCCAGCCACCGGAGACAAGGACAGCGAGGACACGGGGGTGGT

GCGAGACTGCGAGGGCACAGACGCCAGGCCCTACTGCAAGGTGTTGCTG

CTGCACGAGGTACATGCCAACGACACAGGCAGCTACGTCTGCTACTACAA

GTACATCAAGGCACGCATCGAGGGCACCACGGCCGCCAGCTCCTACGTGT

TCGTGAGAGACTTTGAGCAGCCATTCATCAACAAGCCTGACACGCTCTTG

GTCAACAGGAAGGACGCCATGTGGGTGCCCTGTCTGGTGTCCATCCCCGG

CCTCAATGTCACGCTGCGCTCGCAAAGCTCGGTGCTGTGGCCAGACGGGC

AGGAGGTGGTGTGGGATGACCGGCGGGGCATGCTCGTGTCCACGCCACT

GCTGCACGATGCCCTGTACCTGCAGTGCGAGACCACCTGGGGAGACCAG

GACTTCCTTTCCAACCCCTTCCTGGTGCACATCACAGGCAACGAGCTCTAT

GACATCCAGCTGTTGCCCAGGAAGTCGCTGGAGCTGCTGGTAGGGGAGA

AGCTGGTCCTGAACTGCACCGTGTGGGCTGAGTTTAACTCAGGTGTCACC

TTTGACTGGGACTACCCAGGGAAGCAGGCAGAGCGGGGTAAGTGGGTGC

CCGAGCGACGCTCCCAGCAGACCCACACAGAACTCTCCAGCATCCTGACC

ATCCACAACGTCAGCCAGCACGACCTGGGCTCGTATGTGTGCAAGGCCAA

CAACGGCATCCAGCGATTTCGGGAGAGCACCGAGGTCATTGTGCATGAA

AATCCCTTCATCAGCGTCGAGTGGCTCAAAGGACCCATCCTGGAGGCCAC

GGCAGGAGACGAGCTGGTGAAGCTGCCCGTGAAGCTGGCAGCGTACCCC

CCGCCCGAGTTCCAGTGGTACAAGGATGGAAAGGCACTGTCCGGGCGCC

ACAGTCCACATGCCCTGGTGCTCAAGGAGGTGACAGAGGCCAGCACAGG

CACCTACACCCTCGCCCTGTGGAACTCCGCTGCTGGCCTGAGGCGCAACA

TCAGCCTGGAGCTGGTGGTGAATGTGCCCCCCCAGATACATGAGAAGGA

GGCCTCCTCCCCCAGCATCTACTCGCGTCACAGCCGCCAGGCCCTCACCT

GCACGGCCTACGGGGTGCCCCTGCCTCTCAGCATCCAGTGGCACTGGCGG

CCCTGGACACCCTGCAAGATGTTTGCCCAGCGTAGTCTCCGGCGGCGGCA

GCAGCAAGACCTCATGCCACAGTGCCGTGACTGGAGGGCGGTGACCACG

CAGGATGCCGTGAACCCCATCGAGAGCCTGGACACCTGGACCGAGTTTGT

GGAGGGAAAGAATAAGACTGTGAGCAAGCTGGTGATCCAGAATGCCAAC

GTGTCTGCCATGTACAAGTGTGTGGTCTCCAACAAGGTGGGCCAGGATGA

GCGGCTCATCTACTTCTATGTGACCACCATCCCCGACGGCTTCACCATCGA

ATCCAAGCCATCCGAGGAGCTACTAGAGGGCCAGCCGGTGCTCCTGAGCT

GCCAAGCCGACAGCTACAAGTACGAGCATCTGCGCTGGTACCGCCTCAAC

CTGTCCACGCTGCACGATGCGCACGGGAACCCGCTTCTGCTCGACTGCAA

GAACGTGCATCTGTTCGCCACCCCTCTGGCCGCCAGCCTGGAGGAGGTGG

CACCTGGGGCGCGCCACGCCACGCTCAGCCTGAGTATCCCCCGCGTCGCG

CCCGAGCACGAGGGCCACTATGTGTGCGAAGTGCAAGACCGGCGCAGCC

ATGACAAGCACTGCCACAAGAAGTACCTGTCGGTGCAGGCCCTGGAAGC

CCCTCGGCTCACGCAGAACTTGACCGACCTCCTGGTGAACGTGAGCGACT

CGCTGGAGATGCAGTGCTTGGTGGCCGGAGCGCACGCGCCCAGCATCGTG

TGGTACAAAGACGAGAGGCTGCTGGAGGAAAAGTCTGGAGTCGACTTGG

CGGACTCCAACCAGAAGCTGAGCATCCAGCGCGTGCGCGAGGAGGATGC

GGGACGCTATCTGTGCAGCGTGTGCAACGCCAAGGGCTGCGTCAACTCCT

CCGCCAGCGTGGCCGTGGAAGGCTCCGAGGATAAGGGCAGCATGGAGAT

CGTGATCCTTGTCGGTACCGGCGTCATCGCTGTCTTCTTCTGGGTCCTCCT

CCTCCTCATCTTCTGTAACATGAGGAGGCCGGCCCACGCAGACATCAAGA

CGGGCTACCTGTCCATCATCATGGACCCCGGGGAGGTGCCTCTGGAGGAG

CAATGCGAATACCTGTCCTACGATGCCAGCCAGTGGGAATTCCCCCGAGA

GCGGCTGCACCTGGGGAGAGTGCTCGGCTACGGCGCCTTCGGGAAGGTG

GTGGAAGCCTCCGCTTTCGGCATCCACAAGGGCAGCAGCTGTGACACCGT

GGCCGTGAAAATGCTGAAAGAGGGCGCCACGGCCAGCGAGCACCGCGCG

CTGATGTCGGAGCTCAAGATCCTCATTCACATCGGCAACCACCTCAACGT

GGTCAACCTCCTCGGGGCGTGCACCAAGCCGCAGGGCCCCCTCATGGTGA

TCGTGGAGTTCTGCAAGTACGGCAACCTCTCCAACTTCCTGCGCGCCAAG

CGGGACGCCTTCAGCCCCTGCGCGGAGAAGTCTCCCGAGCAGCGCGGAC

GCTTCCGCGCCATGGTGGAGCTCGCCAGGCTGGATCGGAGGCGGCCGGG

GAGCAGCGACAGGGTCCTCTTCGCGCGGTTCTCGAAGACCGAGGGCGGA

GCGAGGCGGGCTTCTCCAGACCAAGAAGCTGAGGACCTGTGGCTGAGCC

CGCTGACCATGGAAGATCTTGTCTGCTACAGCTTCCAGGTGGCCAGAGGG

ATGGAGTTCCTGGCTTCCCGAAAGTGCATCCACAGAGACCTGGCTGCTCG

GAACATTCTGCTGTCGGAAAGCGACGTGGTGAAGATCTGTGACTTTGGCC

TTGCCCGGGACATCTACAAAGACCCCGACTACGTCCGCAAGGGCAGTGCC

CGGCTGCCCCTGAAGTGGATGGCCCCTGAAAGCATCTTCGACAAGGTGTA

CACCACGCAGAGTGACGTGTGGTCCTTTGGGGTGCTTCTCTGGGAGATCT

TCTCTCTGGGGGCCTCCCCGTACCCTGGGGTGCAGATCAATGAGGAGTTC

TGCCAGCGGCTGAGAGACGGCACAAGGATGAGGGCCCCGGAGCTGGCCA

CTCCCGCCATACGCCGCATCATGCTGAACTGCTGGTCCGGAGACCCCAAG

GCGAGACCTGCATTCTCGGAGCTGGTGGAGATCCTGGGGGACCTGCTCCA

GGGCAGGGGCCTGCAAGAGGAAGAGGAGGTCTGCATGGCCCCGCGCAGC

TCTCAGAGCTCAGAAGAGGGCAGCTTCTCGCAGGTGTCCACCATGGCCCT

ACACATCGCCCAGGCTGACGCTGAGGACAGCCCGCCAAGCCTGCAGCGC

CACAGCCTGGCCGCCAGGTATTACAACTGGGTGTCCTTTCCCGGGTGCCT

GGCCAGAGGGGCTGAGACCCGTGGTTCCTCCAGGATGAAGACATTTGAG

GAATTCCCCATGACCCCAACGACCTACAAAGGCTCTGTGGACAACCAGAC

AGACAGTGGGATGGTGCTGGCCTCGGAGGAGTTTGAGCAGATAGAGAGC

AGGCATAGACAAGAAAGCGGCTTCAGAGGAACCAGGAGGACAAGAGGA

GCATGAAAGTGGACAAGGAGTGTGACCACTGAAGCACCACAGGGAGGGG

TTAGGCCTCCGGATGACTGCGGGCAGGCCTGGATAATATCCAGCCTCCCA

CAAGAAGCTGGTGGAGCAGAGTGTTCCCTGACTCCTCCAAGGAAAGGGA

GACGCCCTTTCATGGTCTGCTGAGTAACAGGTGCCTTCCCAGACACTGGC

GTTACTGCTTGACCAAAGAGCCCTCAAGCGGCCCTTATGCCAGCGTGACA

GAGGGCTCACCTCTTGCCTTCTAGGTCACTTCTCACAATGTCCCTTCAGCA

CCTGACCCTGTGCCCACCAGTTATTCCTTGGTAATATGAGTAATACATCAA

AGAGTAGTATTAAAAGCTAATTAATCATGTTTATACTAA

示範性人類VEGFR-3同功型1前驅物胺基酸序列(SEQ ID NO: 41)

MQRGAALCLRLWLCLGLLDGLVSGYSMTPPTLNITEESHVIDTGDSLSISCRG

QHPLEWAWPGAQEAPATGDKDSEDTGVVRDCEGTDARPYCKVLLLHEVHA

NDTGSYVCYYKYIKARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFINKPDTLLVNRKDAMW

VPCLVSIPGLNVTLRSQSSVLWPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLHDALYLQC

ETTWGDQDFLSNPFLVHITGNELYDIQLLPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEF

NSGVTFDWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELSSILTIHNVSQHDLGSYVC

KANNGIQRFRESTEVIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVKLPVKLAAYPP

PEFQWYKDGKALSGRHSPHALVLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRNISL

ELVVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQALTCTAYGVPLPLSIQWHWRPWTPCK
MFAQRSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAVNPIESLDTWTEFVEGKNKT
VSKLVIQNANVSAMYKCVVSNKVGQDERLIYFYVTTIPDGFTIESKPSEELLE
GQPVLLSCQADSYKYEHLRWYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPLA
ASLEEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHEGHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQ
ALEAPRLTQNLTDLLVNVSDSLEMQCLVAGAHAPSIVWYKDERLLEEKSGV
DLADSNQKLSIQRVREEDAGRYLCSVCNAKGCVNSSASVAVEGSEDKGSMEI
VILVGTGVIAVFFWVLLLLIFCNMRRPAHADIKTGYLSIIMDPGEVPLEEQCEY
LSYDASQWEFPRERLHLGRVLGYGAFGKVVEASAFGIHKGSSCDTVAVKML
KEGATASEHRALMSELKILIHIGNHLNVVNLLGACTKPQGPLMVIVEFCKYG
NLSNFLRAKRDAFSPCAEKSPEQRGRFRAMVELARLDRRRPGSSDRVLFARF
SKTEGGARRASPDQEAEDLWLSPLTMEDLVCYSFQVARGMEFLASRKCIHR
DLAARNILLSESDVVKICDFGLARDIYKDPDYVRKGSARLPLKWMAPESIFD
KVYTTQSDVWSFGVLLWEIFSLGASPYPGVQINEEFCQRLRDGTRMRAPELA
TPAIRRIMLNCWSGDPKARPAFSELVEILGDLLQGRGLQEEEEVCMAPRSSQS
SEEGSFSQVSTMALHIAQADAEDSPPSLQRHSLAARYYNWVSFPGCLARGAE
TRGSSRMKTFEEFPMTPTTYKGSVDNQTDSGMVLASEEFEQIESRHRQESGFR
GTRRTRGA

融合蛋白

【0258】融合蛋白或嵌合蛋白為透過連接兩個或更多個最初編碼不同蛋白質之基因而產生的蛋白質。融合基因之轉譯導致產生具有源自每個原始蛋白質之功能特性的單個或多個多肽。重組融合蛋白經人工產生，且所得蛋白可以具有帶有不同功能及/或物理化學模式之潛在多肽。在一些

實施例中，如本文所述之抗VEGF蛋白組合物包含如本文所述之一或多種VEGF-R蛋白或其特徵部分之融合物。

【0259】 例如，抗體融合蛋白可以將靶向特定抗原之抗體與能夠改變免疫反應或誘導對癌細胞之直接損害之蛋白質結合。例如，溶細胞融合蛋白藉由將抗體連接至毒素來增加抗體消除癌細胞之能力。此等所謂「免疫毒素」之效力來自毒素，而其特異性來自它們所連接之抗體或抗體片段。在某些實施例中，此類融合蛋白可包含與細胞介素融合之多肽(例如，抗體及/或其特徵部分)以產生「免疫細胞介素」。此融合蛋白可以將腫瘤靶向抗體(例如抗VEGF抗體)與細胞介素(先天免疫反應介質)組合。在一些此類實施例中，這增加了腫瘤微環境中免疫系統之局部活化，潛在地支持癌細胞及/或腫瘤(例如，VS)之消除。

【0260】 在一些實施例中，本文所述之任何抗VEGF蛋白(例如，抗體、可溶性VEGF受體及/或其特徵性VEGF結合部分)可以包括一或多個(例如，兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個)Fc區中之胺基酸取代，例如與不包括一或多個胺基酸取代中之至少一個的其他方面相同之抗體及/或可溶性VEGF受體之半衰期相比，該等胺基酸取代減少哺乳動物中抗體及/或可溶性VEGF受體之半衰期。確定哺乳動物中抗體及/或可溶性VEGF受體之半衰期之方法為此項技術中公知的。Leabman等人, MAbs 5(6):896-903, 2013中描述了Fc突變中可以減少抗體及/或可溶性VEGF受體之半衰期之點突變的非限制性實例；該文獻以引用方式整體併入本文。

阿柏西普

【0261】 在某些實施例中，如本文所述之抗VEGF蛋白為阿柏西

普。阿柏西普為一種重組融合蛋白，其由與人類IgG1之Fc部分融合之人類VEGF受體1及2胞外域的部分組成。阿柏西普為一種二聚物醣蛋白，其蛋白質分子量為大約97千道爾頓(kDa)，且可含有轉譯後醣基化，這可構成總分子量之另外15%，導致總分子量為115 kDa。阿柏西普已獲得FDA批准，並已經指定用於治療新生血管(濕性)年齡相關性黃斑變性、視網膜靜脈阻塞後之黃斑水腫、糖尿病性黃斑水腫、轉移性結腸直腸癌及糖尿病性視網膜病變。

【0262】 在某些實施例中，阿柏西普用作VEGF-TRAP。與本文所述之某些示範性基於抗體之VEGF結合策略(例如利用雷珠單抗及/或貝伐單抗)相比，在一些實施例中，VEGF-TRAP併入VEGFR-1受體之第二結合域及VEGFR-2受體受體之第三域。藉由將此等細胞外蛋白質序列與人類IgG骨架之Fc片段融合，產生了一種具有非常高VEGF結合親和力(Kd≈1 pM)之嵌合蛋白。與雷珠單抗及貝伐單抗一樣，VEGF-TRAP(諸如阿柏西普)結合VEGF-A家族之所有異構物，亦結合VEGF-B及胎盤生長因子。在某些實施例中，阿柏西普蛋白與合適分泌訊息序列例如IL2SS(如下所述)結合。在某些實施例中，VEGF-TRAP蛋白產物由SEQ ID NO:43或44表示。

示範性阿柏西普核苷酸編碼序列(SEQ ID NO:42)

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTC
ACCAATTCTAGCGATACCGGCAGACCCTTCGTGGAAATGTACAGCGAGAT
CCCCGAGATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTCATCCCCTGCA
GAGTGACAAGCCCCAACATCACCGTGACTCTGAAGAAGTTCCCTCTGGAC
ACACTGATCCCCGACGGCAAGAGAATCATCTGGGACAGCCGGAAGGGCT

TCATCATCAGCAACGCCACCTACAAAGAGATCGGCCTGCTGACCTGTGAA

GCCACCGTGAATGGCCACCTGTACAAGACCAACTACCTGACACACAGAC

AGACCAACACCATCATCGACGTGGTGCTGAGCCCTAGCCACGGCATTGAA

CTGTCTGTGGGCGAGAAGCTGGTGCTGAACTGTACCGCCAGAACCGAGCT

GAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCCAGCAGCAAGCACCAG

CACAAGAAACTGGTCAACCGGGACCTGAAAACCCAGAGCGGCAGCGAGA

TGAAGAAATTCCTGAGCACCCTGACCATCGACGGCGTGACCAGATCTGAC

CAGGGCCTGTACACATGTGCCGCCAGCTCTGGCCTGATGACCAAGAAAAA

CAGCACCTTCGTGCGGGTGCACGAGAAGGACAAGACCCACACCTGTCCTC

CATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTC

CAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTG

CGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGT

ACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGA

ACAGTACAATAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC

AGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGC

CCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTA

GGGAACCCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCAGGGACGAGCTGACAAA

GAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATA

TCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGAC

AACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGC

TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAG

CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCC

TGTCTCCTGGA

示範性阿柏西普胺基酸序列(**SEQ ID NO:43**)

MYRMQLLSCIALSLALVTNSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTS
PNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYK
TNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSS
KHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTK
KNSTFVRVHEKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

示範性阿柏西普胞外(**EC**)域胺基酸序列(**SEQ ID NO: 112**)

MYRMQLLSCIALSLALVTNSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTS
PNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYK
TNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSS
KHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTK
KNSTFVRVHEK

示範性阿柏西普胺基酸序列(**SEQ ID NO: 44**)

SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRI
IWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSH
GIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSE
MKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI

EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG

示範性可結晶片段(Fc)核苷酸序列(SEQ ID NO: 110)

GACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGG
ACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAG
CAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATC
CCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGC
CAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTG
TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAA
GTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCA
GCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACACTGCCTCC
AAGCCGGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTG
AAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCA
GCCAGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGC
TCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCA
GGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACT
ACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTGTCTCCTGGC

示範性可結晶片段(Fc)核苷酸序列(SEQ ID NO: 111)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV

MHEALHNHYTQKSLSLSPG

構築體

【0263】在其他情況下，本揭示案提供如本文所述之一些多核苷酸為多核苷酸構築體。根據本揭示案之多核苷酸構築體包括此項技術中已知之所有彼等者，包括黏接質體、質體(例如，裸露或包含在脂質體中)及病毒構築體(例如，慢病毒、反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒構築體)，該等構築體併入有包含抗VEGF蛋白(例如抗VEGF抗體)及/或可溶性VEGF受體(例如，抗VEGF-TRAP蛋白(例如，融合蛋白，例如阿柏西普))之多核苷酸。熟習此項技術者將能夠選擇合適構築體以及細胞來製備本文所述之任何多核苷酸。在一些實施例中，構築體為質體(亦即，可在細胞內自主複製之環狀DNA分子)。在一些實施例中，構築體可以為黏接質體(例如，pWE或sCos系列)。

【0264】在一些實施例中，構築體為病毒構築體。在一些實施例中，病毒構築體為慢病毒、反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒構築體。在一些實施例中，構築體為腺相關病毒(AAV)構築體(參見例如Asokan等人, Mol. Ther. 20: 699-7080, 2012，其以引用方式整體併入本文)。WT AAV基因組之經簡化實例在**圖5圖(A)**中表示，而重組AAV(rAAV)構築體之簡化實例在**圖5圖(B)**中表示。在一些實施例中，病毒構築體為腺病毒構築體。在一些實施例中，病毒構築體亦可基於或源自α病毒。α病毒包括辛得比(Sindbis)(及VEEV)病毒、奧拉病毒(Aura virus)、巴班基病毒(Babanki virus)、巴馬森林病毒(Barmah Forest virus)、比巴魯病毒(Bebaru virus)、卡巴斯歐病毒(Cabassou virus)、屈公病毒(Chikungunya virus)、東方馬腦炎病毒、埃沃格雷病毒(Everglades virus)、摩根堡病毒

(Fort Morgan virus)、給塔病毒(Getah virus)、高地J病毒(Highlands J virus)、孜拉加奇病毒(Kyzylagach virus)、馬亞羅病毒(Mayaro virus)、Me Tri病毒、馬爾堡病毒(Middelburg virus)、莫斯達斯佩德拉斯病毒(Mosso das Pedras virus)、穆坎博病毒(Mucambo virus)、恩杜穆病毒(Ndumu virus)、奧絨絨病毒(O'nyong-nyong virus)、Pixuna病毒、尼格羅河病毒(Rio Negro virus)、羅斯河病毒(Ross River virus)、鮭魚胰腺病病毒(Salmon pancreas disease virus)、Semliki森林病毒、南方象海豹病毒(Southern elephant seal virus)、圖那特病毒(Tonate virus)、特羅卡拉病毒(Trocara virus)、烏納病毒(Una virus)、委內瑞拉馬腦炎病毒(Venezuelan equine encephalitis virus)、西部馬腦炎病毒(Western equine encephalitis virus)及瓦塔羅阿病毒(Whataroa virus)。通常，此類病毒之基因組編碼可在宿主細胞之細胞質中轉譯之非結構蛋白(例如復製子)及結構蛋白(例如殼體及包膜)。羅斯河病毒、辛得比病毒、Semliki森林病毒(SFV)及委內瑞拉馬腦炎病毒(VEEV)均已用於開發用於編碼序列遞送之病毒構築體。假型病毒可以藉由將α病毒包膜醣蛋白及反轉錄病毒殼體組合來形成。α病毒構築體之實例可以在美國公開案第20150050243號、第20090305344號及第20060177819號中找到；構築體及其製造方法以引用方式整體併入本文。

【0265】本文提供之構築體可具有不同大小。在一些實施例中，構築體為質體，且可包括多達約1 kb、多達約2 kb、多達約3 kb、多達約4 kb、多達約5 kb、多達約6 kb、多達約7 kb、多達約8 kb、多達約9 kb、多達約10 kb、多達約11 kb、多達約12 kb、多達約13 kb、多達約14 kb或多達約15 kb之總長度。在一些實施例中，構築體為質體且可以具有約1

kb至約2 kb、約1 kb至約3 kb、約1 kb至約4 kb、約1 kb至約5 kb、約1 kb至約6 kb、約1 kb至約7 kb、約1 kb至約8 kb、約1 kb至約9 kb、約1 kb至約10 kb、約1 kb至約11 kb、約1 kb至約12 kb、約1 kb至約13 kb、約1 kb至約14 kb或約1 kb至約15 kb範圍內之總長度。

【0266】在一些實施例中，構築體為病毒構築體且核苷酸總數可多達10 kb。在一些實施例中，病毒構築體之核苷酸總數可在以下範圍內：約1 kb至約2 kb、1 kb至約3 kb、約1 kb至約4 kb、約1 kb至約5 kb、約1 kb至約6 kb、約1 kb至約7 kb、約1 kb至約8 kb、約1 kb至約9 kb、約1 kb至約10 kb、約2 kb至約3 kb、約2 kb至約4 kb、約2 kb至約5 kb、約2 kb至約6 kb、約2 kb至約7 kb、約2 kb至約8 kb、約2 kb至約9 kb、約2 kb至約10 kb、約3 kb至約4 kb、約3 kb至約5 kb、約3 kb至約6 kb、約3 kb至約7 kb、約3 kb至約8 kb、約3 kb至約9 kb、約3 kb至約10 kb、約4 kb至約5 kb、約4 kb至約6 kb、約4 kb至約7 kb、約4 kb至約8 kb、約4 kb至約9 kb、約4 kb至約10 kb、約5 kb至約6 kb、約5 kb至約7 kb、約5 kb至約8 kb、約5 kb至約9 kb、約5 kb至約10 kb、約6 kb至約7 kb、約6 kb至約8 kb、約6 kb至約9 kb、約6 kb至約10 kb、約7 kb至約8 kb、約7 kb至約9 kb、約7 kb至約10 kb、約8 kb至約9 kb、約8 kb至約10 kb或約9 kb至約10 kb。

【0267】在一些實施例中，構築體為慢病毒構築體且核苷酸總數可多達8 kb。在一些實例中，慢病毒構築體之核苷酸總數可為約1 kb至約2 kb、約1 kb至約3 kb、約1 kb至約4 kb、約1 kb至約5 kb、約1 kb至約6 kb、約1 kb至約7 kb、約1 kb至約8 kb、約2 kb至約3 kb、約2 kb至約4 kb、約2 kb至約5 kb、約2 kb至約6 kb、約2 kb至約7 kb、約2 kb至約8

kb、約3 kb至約4 kb、約3 kb至約5 kb、約3 kb至約6 kb、約3 kb至約7 kb、約3 kb至約8 kb、約4 kb至約5 kb、約4 kb至約6 kb、約4 kb至約7 kb、約4 kb至約8 kb、約5 kb至約6 kb、約5 kb至約7 kb、約5 kb至約8 kb、約6 kb至約8 kb、約6 kb至約7 kb或約7 kb至約8 kb。

【0268】 在一些實施例中，構築體為腺病毒構築體且核苷酸總數可多達8 kb。在一些實施例中，腺病毒構築體之核苷酸總數可在以下範圍內：約1 kb至約2 kb、約1 kb至約3 kb、約1 kb至約4 kb、約1 kb至約5 kb、約1 kb至約6 kb、約1 kb至約7 kb、約1 kb至約8 kb、約2 kb至約3 kb、約2 kb至約4 kb、約2 kb至約5 kb、約2 kb至約6 kb、約2 kb至約7 kb、約2 kb至約8 kb、約3 kb至約4 kb、約3 kb至約5 kb、約3 kb至約6 kb、約3 kb至約7 kb、約3 kb至約8 kb、約4 kb至約5 kb、約4 kb至約6 kb、約4 kb至約7 kb、約4 kb至約8 kb、約5 kb至約6 kb、約5 kb至約7 kb、約5 kb至約8 kb、約6 kb至約7 kb、約6 kb至約8 kb或約7 kb至約8 kb。

【0269】 本文所述構築體中之任一者可進一步包括控制序列，例如選自以下之群之控制序列：轉錄起始序列、轉錄終止序列、啟動子序列、增強子序列、RNA剪接序列、聚腺苷酸化(poly(A))序列、Kozak共有序列及/或可容納轉譯前或轉譯後調控及/或控制元件之額外非轉譯區。在一些實施例中，啟動子可為天然啟動子、組成型啟動子、誘導型啟動子及/或組織特異性啟動子。控制序列之非限制性實例描述於本文中。

AAV顆粒

【0270】 在其他情況下，本揭示案提供了包含本文所述之AAV殼體之AAV顆粒，該AAV殼體含有編碼抗VEGF蛋白(例如抗VEGF抗體及/或

抗VEGF-TRAP蛋白)之重組AAV(rAAV)構築體。在一些實施例中，AAV顆粒可經描述為具有血清型，其為構築體品系及殼體品系之描述。例如，在一些實施例中，AAV顆粒可經描述為AAV2，其中該顆粒具有AAV2殼體及包含特徵性AAV2反向末端重複(ITR)之構築體。在一些實施例中，AAV顆粒可經描述為假型，其中殼體及構築體源自不同AAV品系，例如，AAV2/9將係指包含利用AAV2 ITR之構築體及AAV9殼體的AAV顆粒。此相同命名法亦可用於rAAV殼體、構築體及/或顆粒。

【0271】 在某些實施例中，使用rAAV顆粒之基因療法出於如下原因為一種有前景的內耳疾病治療方式：(1)含有聽覺及前庭感覺上皮之內耳，具有經改良之免疫監視，類似於中樞神經系統中之免疫監視(Fujioka 2014，其以引用方式整體併入本文)；(2)耳蝸柯蒂氏器官之感覺及支持細胞為有絲分裂後的，允許在單次投與rAAV後長期表現之可能性；及(3)藉由多種投與途徑在成人及兒童中遞送rAAV之綜合臨床經驗表明，rAAV作為遞送媒劑具有很強安全性，特別為在局部遞送及/或低至中等劑量下時。

【0272】 利用rAAV顆粒之臨床試驗始於二十多年前，且在幾十項臨床試驗中，rAAV顆粒已以高達大約1E15 vg或更大之劑量向數百名參與者進行全身投與(Flotte 1996；Flotte 2013；Parente 2018；Wang 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。rAAV顆粒用於*活體內*基因轉移之試驗數量穩步增加。安全性連同廣泛靶組織轉導之高效率已將rAAV顆粒確立為*活體內*基因治療之首選平台(Wang 2019，其以引用方式整體併入本文)。rAAV技術已在臨床上成功應用於多種病症，包括凝血障礙、遺傳性失明及神經退行性疾病(Colella 2018；Wang 2019，其中各者以引

用方式整體併入本文)。

【0273】在某些實施例中，包含有包含編碼抗VEGF蛋白之構築體之rAAV顆粒的組合物稱為rAAV-抗VEGF。在其中使用Anc80殼體之某些組合物中，此種組合物可稱為rAAVAnc80-抗VEGF。在一些實施例中，此等組合物亦可稱為AK-抗VEGF。在一些實施例中，rAAVAnc80-抗VEGF顆粒包含特定rAAV構築體，例如其可包含如**圖6圖(A)**所示之構築體。此種構築體在本文中稱為V_H/V_L構築體，及/或rAAVAnc80-V_H/V_L；示範性rAAVAnc80-$V_H/_{VL}$構築體編碼雷珠單抗。在一些實施例中，rAAVAnc80-抗VEGF顆粒包含如**圖6圖(B)**所示之構築體，其中該構築體可稱為抗體GFP構築體(ABGFP)及/或rAAVAnc80-ABGFP；示範性rAAVAnc80-ABGFP構築體編碼與GFP轉錄連接之雷珠單抗或貝伐單抗。在一些實施例中，rAAVAnc80-抗VEGF構築體包含如**圖6圖(C)**表示之構築體，其中構築體可稱為抗體(AB)構築體，及/或rAAVAnc80-AB；示範性rAAVAnc80-AB構築體編碼貝伐單抗。在一些實施例中，rAAVAnc80-抗VEGF構築體包含如**圖6圖(D)**表示之構築體，其中構築體可稱為抗VEGF-TRAP(TRAP)及/或rAAVAnc80-TRAP；示範性rAAVAnc80-TRAP構築體編碼阿柏西普。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)為基因治療組合物且意欲用於治療患有VS之患者。在一些實施例中，本文揭示之組合物包含腺相關病毒(AAV)顆粒血清型1、2、8及9之推定共同祖先AAVAnc80 (Zinn 2015，其以引用方式整體併入本文)，作為編碼雷珠單抗序列之轉殖基因的遞送媒劑，該雷珠單抗為先前經最佳化以在眼內投與後進行VEGF抑制之抗體片段(Fab)(Genentech 2017，其以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，本文揭示之組合

物為直徑大約26奈米(nm)之無包膜二十面體病毒顆粒。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如合成AAVAnc80殼體序列)所基於之腺相關病毒為細小病毒科之非致病性、含單鏈DNA基因組、輔助病毒依賴性成員。

【0274】 重組AAV(rAAV)顆粒在保留與野生型腺相關病毒相同之整體殼體結構的同時，將不含任何病毒蛋白編碼序列並在其位置插入治療性基因表現盒的基因組包裹起來。病毒起源之唯一序列為反向末端重複(ITR)序列，此為在顆粒生產期間指導基因組複製及包裝所必需的。病毒編碼序列之移除使rAAV顆粒之包裝容量最大化，並造成它們*在活體內*遞送時之低免疫原性及細胞毒性(Wang 2019，其以引用方式整體併入本文)。

【0275】 AAVAnc80為一種經合理設計之AAV殼體，其序列為藉由祖先序列重構推斷出來的(Zinn 2015，其以引用方式整體併入本文)。首次報告之AAVAnc80在哺乳動物內耳中之應用揭示了耳蝸及前庭毛細胞之高轉導效率，及敲入小鼠模型中聽覺、耳蝸及前庭功能恢復之證據(Landegger 2017；Pan 2017，其中各者以引用方式整體併入本文)。隨後之研究證實，AAVAnc80之耳蝸及前庭細胞轉導效率顯著高於小鼠(Landegger 2017；Tao 2018；Yoshimura 2018；Omichi 2020，其中各者以引用方式整體併入本文)及非人類靈長類動物(Andres-Mateos 2019，其以引用方式整體併入本文)中之其他AAV血清型。

【0276】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)包含兩種組分：AAVAnc80(亦稱為Anc80L65；Zinn 2015，其以引用方式整體併入本文)殼體及編碼抗VEGF蛋白之單鏈rAAV DNA基因

組，該抗VEGF蛋白例如rAAV-V_H/V_L(例如，雷珠單抗)、rAAV-AB(例如，貝伐單抗)、rAAV-ABGFP(例如，用GFP標記之抗體，例如，用GFP標記之雷珠單抗或貝伐單抗)及/或經該AAVAnc80殼體包裹之rAAV-TRAP(例如，阿柏西普)。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)包含兩個組分：AAVAnc80(亦稱為Anc80L65；Zinn 2015，其以引用方式整體併入本文)殼體及經該AAVAnc80殼體包裹的3000-5000個核苷酸之單鏈DNA基因組，不包括ITR序列(例如，如**圖6圖(A)-(D)**所示)。

【0277】在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如重組構築體DNA基因組)側接AAV2 ITR序列且包含編碼以下啟動子及調控序列之真核表現盒：巨細胞病毒(CMV)早期增強子元件；位於第二個外顯子之5'側接區域及近端區域之間的雞β肌動蛋白($C\beta A$)基因序列；及源自兔β珠蛋白($R\beta G$)基因之3'剪接受體序列，共同稱為CAG啟動子(Miyazaki 1989；Niwa 1991；Orbán 2009，其中各者以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，在該雜合調控元件之後為編碼雷珠單抗重鏈及輕鏈之雙順反子盒，該重鏈及輕鏈由弗林蛋白酶及明脈扁刺蛾病毒衍生之蛋白酶2A(T2A)裂解位點分開。在一些實施例中，為了促進蛋白質分泌，20個胺基酸之人類介白素-2(IL-2)前導序列位於每條Fab鏈上游。在本文揭示之組合物之一些實施例中，抗VEGF蛋白編碼序列之下游為牛生長激素聚腺苷酸化位點。

【0278】隨著成像技術發展以及識別且跟蹤腫瘤生長之能力提高，當前VS標準護理在過去20到30年中發生了變化。存在趨向於保守性觀測性「等待及重新掃描」方法的漸進趨勢，人們越來越意識到許多腫瘤表現

出緩慢或低生長，且只要保持低生長率就可不會影響聽力(MacKeith 2013；Reznitsky 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)之關鍵潛在益處為例如藉由阻止腫瘤生長、穩定聽力及/或消除對諸如手術切除及/或放射治療之更具侵入性治療方法之需要來增強此保守治療方法的機會。不希望受理論束縛，咸信在一些實施例中，雖然停止VS生長可能提供實質性臨床益處，但是亦有可能本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF療法)可能超越腫瘤停滯並推動腫瘤縮小、言語理解恢復及/或感知到的言語理解困難減少，如在NF2患者中經貝伐單抗治療之VS腫瘤之研究中證明(Huang 2018；Plotkin 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。此外，全身投與VEGF抑制劑之研究表明，NF2相關性生活品質有所改善，包括NF2患者之與VS相關之症狀(Plotkin 2019，其以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，此等臨床資料表明，rAAV-抗VEGF投與以及與腫瘤擴散連續性之抗VEGF蛋白之持續及局部表現有可能為患有VS之患者提供此等額外益處。

【0279】 在一些實施例中，耳蝸內投與本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)具有消除對未來治療之需要並在患有VS之彼等中保留生理聽力之潛力，無論潛在病因為何。在一些實施例中，本文揭示之組合物可導致延遲侵入性治療方法，例如手術切除及/或放射治療，以及相關生理聽力損失。在本文揭示之任何方法之一些實施例中，該方法進一步包含投與標準護理治療。在一些實施例中，對隨後接受放射治療之個體亦可能有潛在益處，因為抗VEGF蛋白治療可以藉由使腫瘤敏感並允許較低放射劑量來改善個體對放射治療之反應(Koutsimpelas 2012；Gao 2015，其中

各者以引用方式整體併入本文)。

AAV構築體

【0280】 本揭示案提供包含抗VEGF抗體及/或可溶性VEGF受體(例如抗VEGFTRAP蛋白，例如融合蛋白阿柏西普)之多核苷酸構築體。在本文所述之一些實施例中，包含抗VEGF抗體及/或可溶性VEGF受體之多核苷酸稱為構築體，且可以包含在AAV殼體內以產生rAAV顆粒。在某些實施例中，rAAV構築體可稱為載體，並可經量化為載體基因組(vg)；例如，作為每毫升(mL)之vg。WT AAV基因組之經簡化示意圖描繪於**圖5圖(A)**中，而rAAV構築體之經簡化示意圖描繪於**圖5圖(B)**中。

【0281】 在一些實施例中，多核苷酸構築體包含一或多種源自天然存在之AAV基因組構築體或由其修飾之組分。在一些實施例中，源自AAV構築體之序列為AAV1構築體、AAV2構築體、AAV3構築體、AAV4構築體、AAV5構築體、AAV6構築體、AAV7構築體、AAV8構築體、AAV9構築體、AAV2.7m8構築體、AAV8BP2構築體、AAV293構築體或AAVAnc80構築體。可用於本文中之其他示範性AAV構築體為此項技術中已知的。參見例如Kanaan等人, Mol. Ther. Nucleic Acids 8:184-197, 2017；Li等人, Mol. Ther. 16(7): 1252-1260, 2008；Adachi等人, Nat. Commun. 5: 3075, 2014；Isgrig等人, Nat. Commun. 10(1): 427, 2019；及Gao等人, J. Virol. 78(12): 6381-6388, 2004；其中各者以引用方式整體併入本文。

【0282】 在一些實施例中，所提供之構築體包含編碼序列，例如抗VEGF基因或其特徵部分、一或多個調控及/或控制序列，以及視情況選擇之5'及3' AAV衍生之反向末端重複(ITR)。在其中利用5'及3' AAV衍生之

ITR之一些實施例中，多核苷酸構築體可稱為重組AAV(rAAV)構築體。在一些實施例中，所提供之rAAV構築體經包裝到AAV殼體中以形成rAAV顆粒。

【0283】 在一些實施例中，AAV衍生序列(其包含在多核苷酸構築體中)通常包括順式作用之5'及3' ITR序列(參見例如B. J. Carter, in「Handbook of Parvoviruses,」P. Tijsser編, CRC Press, 第155 168頁, 1990，其以引用方式整體併入本文)。典型AAV2衍生ITR序列長度為約145個核苷酸。在一些實施例中，典型ITR序列之至少80%(例如，至少85%、至少90%或至少95%)併入本文提供之構築體中。修飾此等ITR序列之能力係在此項技術之技能範圍內(參見例如，如下文章，諸如Sambrook等人,「Molecular Cloning. A Laboratory Manual」，第2版，Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989；及K. Fisher等人, J Virol. 70:520 532, 1996，其中各者以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，本文所述之任何編碼序列及/或構築體之側接5'及3' AAV ITR序列。AAV ITR序列可獲自任何已知AAV，包括目前鑑別之AAV類型。

【0284】 在一些實施例中，根據本揭示案並以此項技術已知之模式來描述之多核苷酸構築體(參見例如Asokan等人, *Mol. Ther.* 20: 699-7080, 2012，其以引用方式整體併入本文)通常包含編碼序列或其一部分、至少一個及/或控制序列及視情況選擇之5'及3' AAV反向末端重複(ITR)。在一些實施例中，所提供之構築體可包裝於殼體中以產生rAAV顆粒。可以將rAAV顆粒遞送到所選靶細胞。在一些實施例中，所提供之構築體包含作為與構築體序列異源之核酸序列的額外視情況選擇之編碼序列，其編碼感興趣多肽、蛋白、功能性RNA分子(例如，miRNA、miRNA

抑制子)或其他基因產物。在一些實施例中，核酸編碼序列以允許編碼序列在標靶組織之細胞中轉錄、轉譯及/或表現之方式與控制組分操作性連接。

【0285】 如**圖5圖(A)**中所示，未經修飾之AAV內源基因組包含兩個開放閱讀框「cap」及「rep」，其均側接ITR。如**圖5圖(B)**所示，示範性rAAV構築體類似地包括側接編碼區例如編碼序列(例如抗VEGF基因)之ITR。在一些實施例中，rAAV構築體亦包含習知控制元件，該等控制元件與編碼序列以允許該編碼序列在用質體構築體轉染或用本揭示案產生之病毒感染之細胞中轉錄、轉譯及/或表現之方式可操作地連接。在一些實施例中，rAAV構築體視情況地包含啟動子(如**圖5圖(B)**所示)、增強子、非轉譯區(例如，5'UTR、3'UTR)、Kozak序列、內部核醣體進入位點(IRES)、剪接位點(例如，受體位點、供體位點)、聚腺苷酸化位點(如**圖5圖(B)**所示)或其任何組合。此類附加元件在本文中進一步描述。

【0286】 在一些實施例中，構築體為rAAV構築體。在一些實施例中，rAAV構築體可以包括至少500 bp、至少1 kb、至少1.5 kb、至少2 kb、至少2.5 kb、至少3 kb、至少3.5 kb、至少4 kb或至少4.5 kb。在一些實施例中，rAAV構築體可包括至多7.5 kb、至多7 kb、至多6.5 kb、至多6 kb、至多5.5 kb、至多5 kb、至多4.5 kb、至多4 kb、至多3.5 kb、至多3 kb或至多2.5 kb。在一些實施例中，rAAV構築體可包括約1 kb至約2 kb、約1 kb至約3 kb、約1 kb至約4 kb、約1 kb至約5 kb、約2 kb至約3 kb、約2 kb至約4 kb、約2 kb至約5 kb、約3 kb至約4 kb、約3 kb至約5 kb或約4 kb至約5 kb。

【0287】 本文所述構築體中之任一者可進一步包括調控及/或控制序

列，例如選自以下之群之控制序列：轉錄起始序列、轉錄終止序列、啟動子序列、增強子序列、RNA剪接序列、聚腺苷酸化(poly(A))序列、Kozak共有序列及/或其任何組合。在一些實施例中，啟動子可為天然啟動子、組成型啟動子、誘導型啟動子及/或組織特異性啟動子。控制序列之非限制性實例描述於本文中。

示範性構築體組分

反向末端重複序列(ITR)

【0288】構築體之AAV衍生序列通常包含順式作用5'及3' ITR (參見例如B. J. Carter, in 「Handbook of Parvoviruses,」P. Tijsser編, CRC Press, 第155 168頁, 1990，其以引用方式整體併入本文)。通常，ITR能夠形成髮夾。形成髮夾之能力有助於ITR自引發之能力，允許第二條DNA鏈不依賴引子酶而合成。ITR亦可以有助於將rAAV構築體有效地包裹在rAAV顆粒中。

【0289】在一些實施例中，本揭示案之rAAV顆粒(例如，AAV2/Anc80顆粒)可以包含rAAV構築體，該構築體包含編碼序列(例如，抗VEGF基因)及側接5'及3' AAV ITR序列之相關元件。在一些實施例中，ITR為或包含145個核苷酸。在一些實施例中，使用全部或基本上全部編碼ITR之序列。AAV ITR序列可獲自任何已知AAV，包括本發明鑑別之哺乳動物AAV類型。在一些實施例中，ITR為AAV2 ITR。

【0290】本揭示案中採用之構築體分子之實例為包含轉殖基因之「順式作用」構築體，其中所選轉殖基因序列及相關調控元件側接5'或「左」及3'或「右」AAV ITR序列。5'及左側指示係指在有義方向上自左到右閱讀，ITR序列相對於整個構築體之位置。例如，在一些實施例中，

當以有義取向線性地描繪構築體時，5'或左ITR為最接近給定構築體之啟動子(與聚腺苷酸化序列相反)之ITR。同時，3'及右側指示係指在有義方向上自左到右閱讀，ITR序列相對於整個構築體之位置。例如，在一些實施例中，當以有義取向線性地描繪構築體時，3'或右ITR為最接近給定構築體之聚腺苷酸化序列(與啟動子相反)之ITR。根據有義鏈以5'到3'之順序描繪如本文所提供之ITR。因此，熟習此項技術者將理解，當自有義方向轉換為反義方向時，5'或「左」取向之ITR亦可以經描繪為3'或「右」ITR。此外，將給定有義ITR序列(例如，5'/左AAV ITR)轉化為反義序列(例如，3'/右ITR序列)完全在熟習此項技術者之能力範圍內。一般熟習此項技術者將理解如何修飾給定ITR序列以用作5'/左或3'/右ITR或其反義型式。

【0291】 例如，ITR(例如，5' ITR)可以具有根據SEQ ID NO:45之序列。在一些實施例中，ITR(例如，3' ITR)可以具有根據SEQ ID NO: 46之序列。在一些實施例中，ITR包含一或多種修飾，例如此項技術中已知之截短、缺失、取代或插入。在一些實施例中，ITR包含少於145個核苷酸，例如127、130、134或141個核苷酸。例如，在一些實施例中，ITR包含110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144或145個核苷酸。在一些實施例中，ITR(例如，5' ITR)可以具有根據SEQ ID NO: 47之序列。在一些實施例中，ITR(例如，3' ITR)可以具有根據SEQ ID NO: 48之序列。

【0292】 5' AAV ITR序列之非限制性實例為SEQ ID NO: 45。3'

AAV ITR序列之非限制性實例為SEQ ID NO: 46。5' AAV ITR序列之非限制性實例為SEQ ID NO: 47。3' AAV ITR序列之非限制性實例為SEQ ID NO: 48。在一些實施例中，本揭示案之rAAV構築體包含5' AAV ITR及/或3' AAV ITR。在一些實施例中，5' AAV ITR序列為SEQ ID NO: 45。在一些實施例中，3' AAV ITR序列為SEQ ID NO: 46。在一些實施例中，5'及3' AAV ITR(例如，SEQ ID NO:45及46或47及48)側接編碼序列之一部分，例如抗VEGF基因之全部或一部分(例如，SEQ ID NO:13、14、15、19、22、42及/或103)。修飾此等ITR序列之能力在此項技術之技能範圍內。(參見例如，如下文章，諸如Sambrook等人，「Molecular Cloning. A Laboratory Manual」，第2版，Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989)；及K. Fisher等人, J Virol., 70:520 532 (1996)，其中各者以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，5' ITR序列與由SEQ ID NO:45或47表示之5' ITR序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。在一些實施例中，3' ITR序列與由SEQ ID NO: 46或48表示之3' ITR序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。

示範性5' AAV ITR (SEQ ID NO:45)

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGC
AAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGC
GAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCT

示範性3' AAV ITR (SEQ ID NO: 46)

AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG
CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCG
GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

示範性5' AAV ITR (SEQ ID NO: 47)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTG
GTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA
CTCCATCACTAGGGGTTCCT

示範性3' AAV ITR (SEQ ID NO: 48)

AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG
CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCG
GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

啟動子

【0293】在一些實施例中，構築體(例如，rAAV構築體)包含啟動子。術語「啟動子」係指經酶/蛋白質識別之DNA序列，其可以促進及/或啟動可操作連接之基因(例如，抗VEGF基因)之轉錄。例如，啟動子通常係指例如RNA聚合酶及/或任何相關因子與之結合且可以自其啟動轉錄之核苷酸序列。因此，在一些實施例中，構築體(例如，rAAV構築體)包含與本文所述之非限制性示例啟動子之一可操作地連接之啟動子。

【0294】在一些實施例中，啟動子為誘導型啟動子、組成型啟動子、哺乳動物細胞啟動子、病毒啟動子、嵌合啟動子、經工程化啟動子、組織特異性啟動子或此項技術中已知之任何其他類型的啟動子。在一些實施例中，啟動子為RNA聚合酶II啟動子，諸如哺乳動物RNA聚合酶II啟動子。在一些實施例中，啟動子為RNA聚合酶III啟動子，包括但不限於H1啟動子、人類U6啟動子、小鼠U6啟動子或豬U6啟動子。啟動子通常為能夠在內耳細胞中促進轉錄之啟動子。在一些實例中，啟動子為耳蝸特異性啟動子或耳蝸定向啟動子。在一些實施例中，啟動子為毛細胞特異性啟動

子或支持細胞特異性啟動子。

【0295】 可在本文中使用此項技術中已知之多種啟動子。可在本文中使用之啟動子之非限制實例包括：人類EF1α、人類巨細胞病毒(CMV)(美國專利第5,168,062號，其以引用方式整體併入本文)、人類泛素C(UBC)、小鼠磷酸甘油酸激酶1、多瘤腺病毒、猿猴病毒40(SV40)、β-球蛋白、β-肌動蛋白、α-胎蛋白、γ-球蛋白、β-干擾素、γ-麩胺醯基轉移酶、小鼠乳房腫瘤病毒(MMTV)、勞斯肉瘤病毒、大鼠胰島素、甘油醛-3-磷酸脫氫酶、金屬硫蛋白II(MT II)、澱粉酶、組織蛋白酶、MI毒蕈鹼受體、反轉錄病毒LTR(例如，人類T細胞白血病病毒HTLV)、AAV ITR、介白素-2、膠原酶、血小板衍生性生長因子、腺病毒5 E2、基質溶素、鼠類MX基因、葡萄糖調控蛋白(GRP78及GRP94)、α-2-巨球蛋白、波形蛋白、MHC I類基因H-2_K b、HSP70、多育麴菌素、腫瘤壞死因子、甲狀腺刺激激素α基因、免疫球蛋白輕鏈、T細胞受體、HLA DQα及DQβ、介白素-2受體、MHC II類、MHC II類HLA-DRα、肌肉肌酸激酶、前白蛋白(轉甲狀腺素蛋白)、彈性蛋白酶I、白蛋白基因、c-fos、c-HA-ras、神經細胞黏著分子(NCAM)、H2B(TH2B)組蛋白、大鼠生長激素、人類血清澱粉樣蛋白(SAA)、肌鈣蛋白I(TN I)、杜氏肌營養不良症、人類免疫缺陷病毒、及長臂猿白血病病毒(GALV)啟動子。啟動子之其他實例為此項技術中所已知。參見例如Lodish, Molecular Cell Biology, Freeman and Company, New York 2007，其中各者以引用方式整體併入本文。在一些實施例中，啟動子為CMV立即早期啟動子。在一些實施例中，啟動子為CAG啟動子或CAG/CBA啟動子。在一些實施例中，啟動子包含SEQ ID NO:49或由其組成。在一些實施例中，啟動子包含SEQ ID

NO:50或由其組成。在某些實施例中，啟動子包含在SEQ ID NO: 51中例示之CMV/CBA增強子/啟動子構築體。在某些實施例中，啟動子包含在SEQ ID NO: 52中例示之CMV/CBA增強子/啟動子構築體。在某些實施例中，啟動子包含在SEQ ID NO: 53中例示之CAG啟動子或CMV/CBA/SV-40增強子/啟動子構築體。在某些實施例中，啟動子包含在SEQ ID NO: 54中例示之CAG啟動子或CMV/CBA/SV-40增強子/啟動子構築體。在一些實施例中，啟動子序列與由SEQ ID NO: 49或50表示之啟動子序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。在一些實施例中，增強子-啟動子序列與由SEQ ID NO: 51、52、53或54表示之增強子-啟動子序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。

【0296】 術語「組成型」啟動子係指如下核苷酸序列，其在與編碼蛋白(例如，抗VEGF蛋白)之核酸可操作地連接時，在細胞中在大多數或所有生理學條件下使得RNA自該核酸轉錄。

【0297】 組成型啟動子之實例包括但不限於反轉錄病毒勞斯肉瘤病毒(RSV)LTR啟動子、巨細胞病毒(CMV)啟動子(參見例如，Boshart等人, *Cell*41:521-530, 1985，其中各者以引用方式整體併入本文)、SV40啟動子、二氫葉酸還原酶啟動子、β-肌動蛋白啟動子、磷酸甘油激酶(PGK)啟動子及EF1-α啟動子(Invitrogen)。

【0298】 誘導型啟動子允許調控基因表現，且可藉由外源提供之化合物、環境因素諸如溫度、或存在特定生理學狀態例如急性期、細胞特定分化狀態或僅在復製細胞中來調控。誘導型啟動子及誘導型系統可獲自多種商業來源，包括但不限於Invitrogen、Clontech及Ariad。誘導型啟動子之其他實例為此項技術中所已知。

【0299】 由外源提供之化合物調控之誘導型啟動子的實例包括鋅誘導型綿羊金屬硫蛋白(MT)啟動子、地塞米松(dexamethasone；Dex)誘導型小鼠乳房腫瘤病毒(MMTV)啟動子、T7聚合酶啟動子系統(WO 98/10088，其以引用方式整體併入本文)；蛻皮激素昆蟲啟動子(No等人, Proc. Natl. Acad Sci. US.A. 93:3346-3351, 1996，其以引用方式整體併入本文)、四環素抑制型系統(Gossen等人Proc. Natl. Acad Sci. US.A. 89:5547-5551, 1992，其以引用方式整體併入本文)、四環素誘導型系統(Gossen等人Science 268:1766-1769, 1995，亦參見Harvey等人Curr.Opin. Chem. Biol. 2:512-518, 1998，其中各者以引用方式整體併入本文)、RU486-誘導型系統(Wang等人, Nat. Biotech. 15:239- 243, 1997，及Wang等人, Gene Ther. 4:432-441, 1997，其中各者以引用方式整體併入本文)、及雷帕黴素誘導型系統(Magari等人J Clin. Invest. 100:2865-2872, 1997，其以引用方式整體併入本文)。

【0300】 術語「組織特異性」啟動子係指僅在某些特定細胞類型及/或組織中具有活性之啟動子(例如，特定基因之轉錄僅在表現結合至組織特異性啟動子之轉錄調控及/或控制蛋白之細胞內發生)。在一些實施例中，調控及/或控制序列賦予組織特異性基因表現能力。在一些情況下，組織特異性調控及/或控制序列結合以組織特異性方式誘導轉錄之組織特異性轉錄因子。

【0301】 在一些實施例中，組織特異性啟動子為耳蝸特異性啟動子。在一些實施例中，組織特異性啟動子為耳蝸毛細胞特異性啟動子。耳蝸毛細胞特異性啟動子之非限制性實例包括但不限於：ATOH1啟動子、POU4F3啟動子、LHX3啟動子、MYO7A啟動子、MYO6啟動子、α9ACHR

啟動子及α10ACHR啟動子。在一些實施例中，啟動子為耳蝸毛細胞特異性啟動子，例如PRESTIN啟動子或ONCOMOD啟動子。參見例如Zheng等人, Nature 405:149-155, 2000；Tian等人 Dev. Dyn. 23 l: 199-203, 2004；及Ryan等人, Adv. Otorhinolaryngol. 66: 99-115, 2009，其中各者以引用方式整體併入本文。

【0302】 在一些實施例中，組織特異性啟動子為耳細胞特異性啟動子。在一些實施例中，組織特異性啟動子為內耳細胞特異性啟動子。內耳非感覺細胞特異性啟動子之非限制性實例包括但不限於：GJB2、GJB6、SLC26A4、TECTA、DFNA5、COCH、NDP、SYN1、GFAP、PLP、TAK1或SOX21。在一些實施例中，耳蝸非感覺細胞特異性啟動子可以為內耳支持細胞特異性啟動子。內耳支持細胞特異性啟動子之非限制性實例包括但不限於：SOX2、FGFR3、PROX1、GLAST1、LGR5、HES1、HES5、NOTCH1、JAG1、CDKN1A、CDKN1B、SOX10、P75、CD44、HEY2、LFNG或S100b。

【0303】 在一些實施例中，所提供之rAAV構築體包含選自CAG、CBA、CMV或CB7啟動子之啟動子序列。在本文所述治療組合物中任一者之一些實施例中，第一及/或單獨rAAV構築體進一步包含選自耳蝸及/或內耳特異性啟動子之至少一種啟動子序列。

示範性CBA啟動子(SEQ ID NO:49)

GTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCC
CCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGG
GGGCGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCG
AGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGA

GCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGG

CCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCG

示範性CBA啟動子(SEQ ID NO: 50)

GTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCC

CCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGG

GGGCGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAG

GGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGC

GGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCC

CTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCG

示範性CMV/CBA增強子/啟動子(SEQ ID NO: 51)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTA

GTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGG

CCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGA

CGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGG

GTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCA

TATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCT

GGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTAC

ATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGT

TCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTT

ATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGG

GGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGA

GGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTT

TCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGC

GCGCGGCGGGCG

示範性CMV/CBA增強子/啟動子(SEQ ID NO: 52)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTA

GTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGG

CCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGA

CGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGG

GTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCA

TATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCT

GGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTAC

ATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGT

TCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTT

ATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGG

CGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGG

CGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTC

CTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGC

GCGGCGGGCG

示範性CAG增強子/啟動子(SEQ ID NO: 53)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTA

GTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGG

CCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGA

CGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGG

GTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCA

TATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCT

GGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTAC

ATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGT

TCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTT

ATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGG

GGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGA

GGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTT

TCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGC

GCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCG

CGCCGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCAC

AGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTG

GTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGG

CTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGC

GTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGC

TGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGC

GAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGA

GGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGG

GGTGTGGGCGCGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCC

GAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGT

GGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGC

CGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGC

GCGGCGGCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAG

CCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTC

CCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTA

GCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCG

GGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGC

CTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAG

GGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTA

ACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAG

示範性CAG增強子/啟動子(SEQ ID NO: 54)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTA

GTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGG

CCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGA

CGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGG

GTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCA

TATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCT

GGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTAC

ATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGT

TCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTT

ATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGG

CGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGG

CGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTC

CTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGC

GCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCG

CCGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAG

GTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGT

TTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCT

CCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGT
GTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTG
TGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGA
GGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGG
GGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGG
TGTGGGCGCGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGA
GTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGG
CGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCG
GGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGC
GGCGGCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCC
ATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCC
AAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGC
GGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGG
GAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCT
CGGGGCTGTCCGCGGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGG
CGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAAC
CATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAG

【0304】在某些實施例中，啟動子為如SEQ ID NO:55所示之內源性人類ATOH1增強子-啟動子。在一些實施例中，增強子-啟動子序列與由SEQ ID NO: 55表示之增強子-啟動子序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。

示範性人類ATOH1增強子-啟動子(SEQ ID NO: 55)

CTATGGAGTTTGCATAACAAACGTTTGGCAGCTCGCTCTCTTACACTCCAT

TAACAAGCTGTAACATATAGCTGCAGGTTGCTATAATCTCATTAATATTTT

GGAAACTTGAATATTGAGTATTTCTGAGTGCTCATTCCCCATATGCCAGCC

ACTTCTGCCATGCTGACTGGTTCCTTTCTCTCCATTATTAGCAATTAGCTTC

TTACCTTCCAAAGTCAGATCCAAGGTATCCAAGATACTAGCAAAGGAATC

AACTATGTGTGCAAGTTAAGCATGCTTAATATCACCCAAACAAACAAAGA

GGCAGCATTTCTTAAAGTAATGAAGATAGATAAATCGGGTTAGTCCTTTG

CGACACTGCTGGTGCTTTCTAGAGTTTTATATATTTTAAGCAGCTTGCTTT

ATATTCTGTCTTTGCCTCCCACCCCACCAGCACTTTTATTTGTGGAGGGTT

TTGGCTCGCCACACTTTGGGAAACTTATTTGATTTCACGGAGAGCTGAAG

GAAGATCATTTTTGGCAACAGACAAGTTTAAACACGATTTCTATGGGACA

TTGCTAACTGGGGCCCCTAAGGAGAAAGGGGAAACTGAGCGGAGAATGG

GTTAAATCCTTGGAAGCAGGGGAGAGGCAGGGGAGGAGAGAAGTCGGA

GGAGTATAAAGAAAAGGACAGGAACCAAGAAGCGTGGGGGTGGTTTGCC

GTAATGTGAGTGTTTCTTAATTAGAGAACGGTTGACAATAGAGGGTCTGG

CAGAGGCTCCTGGCCGCGGTGCGGAGCGTCTGGAGCGGAGCACGCGCTG

TCAGCTGGTGAGCGCACTCTCCTTTCAGGCAGCTCCCCGGGGAGCTGTGC

GGCCACATTTAACACCATCATCACCCCTCCCCGGCCTCCTCAACCTCGGCC

TCCTCCTCGTCGACAGCCTTCCTTGGCCCCCACCAGCAGAGCTCACAGTA

GCGAGCGTCTCTCGCCGTCTCCCGCACTCGGCCGGGGCCTCTCTCCTCCCC

CAGCTGCGCAGCGGGAGCCGCCACTGCCCACTGCACCTCCCAGCAACCAG

CCCAGCACGCAAAGAAGCTGCGCAAAGTTAAAGCCAAGCAATGCCAAGG

GGAGGGGAAGCTGGAGGCGGGCTTTGAGTGGCTTCTGGGCGCCTGGCGG

GTCCAGAATCGCCCAGAGCCGCCCGCGGTCGTGCACATCTGACCCGAGTC

AGCTTGGGCACCAGCCGAGAGCCGGCTCCGCACCGCTCCCGCACCCCAGC
CGCCGGGGTGGTGACACACACCGGAGTCGAATTACAGCCCTGCAATTAAC
ATATGAATCTGACGAATTTAAAAGAAGGAAAAAAAAAAAAAAAACCTGAG
CAGGCTTGGGAGTCCTCTGCACACAAGAACTTTTCTCGGGGTGTAAAAAC
TCTTTGATTGGCTGCTCGCACGCGCCTGCCCGCGCCCTCCATTGGCTGAGA
AGACACGCGACCGGCGCGAGGAGGGGGTTGGGAGAGGAGCGGGGGGAG
ACTGAGTGGCGCGTGCCGCTTTTTAAAGGGGCGCAGCGCCTTCAGCAACC
GGAGAAGCATAGTTGCACGCGACCTGGTGTGTGATCTCCGAGTGGGTGGG
GGAGGGTCGAGGAGGGAAAAAAAAATAAGACGTTGCAGAAGAGACCCG
GAAAGGGCCTTTTTTTTGGTTGAGCTGGTGTCCCAGTGCTGCCTCCGATCC
TGAGCCTCCGAGCCTTTGCAGTGCAA

【0305】 在某些實施例中，啟動子係如SEQ ID NO: 56或57所示之內源性人類SLC26A4立即啟動子。在某些實施例中，啟動子係如SEQ ID NO: 58、59或60所示之內源性人類SLC26A4增強子-啟動子。在一些實施例中，增強子-啟動子序列與由SEQ ID NO: 56、57、58、59或60表示之增強子-啟動子序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。在某些實施例中，啟動子為包含在SEQ ID NO: 58、59或60內之人類SLC26A4內源性增強子-啟動子序列。

示範性人類SLC26A4立即啟動子(SEQ ID NO: 56)

CTGCCTTCTGAGAGCGCTATAAAGGCAGCGGAAGGGTAGTCCGCGGGGC
ATTCCGGGCGG

示範性人類SLC26A4立即啟動子(SEQ ID NO: 57)

CTCTAGGCGGGCTCTGCTCTTCTTTAAGGAGTCCCACAGGGCCTGGCCCG

CCCCTGACCT

示範性人類SLC26A4增強子-啟動子(SEQ ID NO: 58)

TAAAGAGTTGTGAGTTGTGTAGGTGAGTTGCCATGGAGCTACAAATATGA

GTTGATATTCTGAAATCCTAGACAGCCATCTCCAAGGTTAAGAAAAATCC

TTATGCACTCACTTGCAAAGATATCCACAGCATGCTCTTAATGGAGAAAA

ACAAAGCCTTAGATCAAATATGTAAAGTAATTTTTAGTTTTTTGAAAAGG

TATGTTTGGGCTATAGATAAATCTGTTCAAAAAACATGAGAGAAGATAAT

AATGGTTGAAAGGAGACACAGTGCTTGCCCTCAAGAAGTTTTTGTCTAGT

GAGGGAGAGAGAACTTGTATGTAAATAAAATTGTGTTACTAAGGTAGAT

AGTGAGAAGTAACTTAAGAGAGGATCAGATAAGGTATTAAGAGAATACA

GAAAAGGGTCTGGATTAATTCTGAACAGCATCAAAGAATGTTCTTGCAAG

AGATAGTGTTTTCACCAGATCTTGAAGGTATGGATGAGGGTATACAGAGT

GAGTATATTCAGATTCTACTTTAAAACAAATACTTTCCTCTGTTGTAGTGG

AGTTGAGCTATACATCCAACAATAATGAAAAAATACACGCATATATACAT

ATATGGAGAGAGATACATATTTTAGTACATGTAGCAATTGATTAATAAAT

GTACAGTTTAAGTCGCATGCAAAACCTTGGAGTGATAGCAAACTTCATTG

TAGGATGTTTAGCAGCATCTCTGGTCTCTACTCACTAGATCCCAATAGCAT

CTCCCTAGGTGTGACAACCAAAAATGTCTCCAGGCATTGACCTCTGGAGG

CAAAAAAAGCCCTTTATTAAGAACCAGTGGTATACATAAGTAAAACATAC

ACAAGAGATTCCTCCCCTCTTCTCTGTATGTGAATAAAAATTGCAAAGTTC

ATGACCTGGATTTTCCTTTTAGGTTTCTTCTTTAGTGGTTCTTAACTTCATT

GGGTGAAGTAAGCCTTTGAAGATCTGTTGAAAGCTGTTGACTCATTCACT

TCTCAGGAAAACGCACATGCTGACTACCATTTCAGAGAATTTGCATCAGG

GTTCTCTGGGGAGGAGTTCTGAGTTCTGTTTCCAGGAGCTCGTAGAATTGT

CATGGTCTGCATATGCAAGGCAGGTGGATTACGGAAGGTTGATGTACAGA

GGTCTGTATTTTGGAGCCTCTTCTGTATTTACTTCAGAACACTAACAATCA

GGCGAGAATGTTCTGGTTTATCAAACCCTTCCTTCTGCCTTTCATCTTAAC

CATGCATTAGTTTTAACAAAGTTCATCCCAACAGAAGACAAAACACTGAT

GAGGTAGGATAGCTCCAGCTCCTCCTCCCTCTCTTCTAGTCTTGATTTCCA

TGTAGTCCAGTTTATTCCTTCCCTGATTGTCCAGGAGAATGAGAAAAAGA

AAAAACAGAGTCTAGTGGGTAAGAAAGGGCCACCTGGACGGCTTGATTT

GGATTGTGAAATAAAACACACACACATGCACACGTAGAATAAGTGGCTA

AAATCTGAGTAAATCGTGAACTCTCTGTATCCTCCACCCATTGAATACTCC

TAAAAGACTTTCTAGAAATTCAAGGACTTATTAATATAGAAACCTGGCCA

TTGTTCCTCTTCTCCTCCCCATGTGGTATGAGAGCACCTGTGGCAGGCTCC

CAGAGACCACGGACCTCTTCCTCTAGGCGGGCTCTGCTCTTCTTTAAGGA

GTCCCACAGGGCCTGGCCCGCCCCTGACCTCGCAACCCTTGAGATTAGTA

ACGGGATGAGTGAGGATCCGGGTGGCCCCTGCGTGGCAGCCAGTAAGAG

TCTCAGCCTTCCCGGTTCGGGAAAGGGGAAGAATGCAGGAGGGGTAGGA

TTTCTTTCCTGATAGGATCGGTTGGGAAAGACCGCAGCCTGTGTGTGTCTT

TCCCTTCGACCAAGGTGTCTGTTGCTCCGTAAATAAAACGTCCCACTGCCT

TCTGAGAGCGCTATAAAGGCAGCGGAAGGGTAGTCCGCGGGGC

示範性人類SLC26A4增強子-啟動子(SEQ ID NO: 59)

GGCTGCTCGGAAAACAGGACGAGGGGAGAGACTTGCTCAATAAGCTGAA

AGTTCTGCCCCCGAGAGGGCTGCGACAGCTGCTGGAATGTGCCTGCAGCG

TCCGCCTCTTGGGGACCCGCGGAGCGCGCCCTGACGGTTCCACGCCTGGC

CCGGGGGTCTGCACCTCTCCTCCAGTGCGCACCTGGAGCTGCGTCCCGGG

TCAGGTGCGGGGAGGGAGGGAATCTCAGTGTCCCCTTCCAGCCTTGCAAG

CGCCTTTGGCCCCTGCCCCAGCCCCTCGGTTTGGGGGAGATTTCAGAACG

CGGACAGCGCCCTGGCTGCGGGCCATAGGGGACTGGGTGGAACTCGGGA

AGCCCCCAGAGCAGGGGCTTACTCGCTTCAAGTTTGGGGAACCCCGGGCA

GCGGGTGCAGGCCACGAGACCCGAAGGTTCTCAGGTGCCCCCCTGCAGG

CTGGCCGTGCGCGCCGTGGGGCGCTTGTCGCGAGCGCCGAGGGCTGCAG

GACGCGGACCAGACTCGCGGTGCAGGGGGGCCTGGCTGCAGCTAACAGG

TGATCCCGTTCTTTCTGTTCCTCGCTCTTCCCCTCCGATCGTCCTCGCTTAC

CGCGTGTCCTCCCTCCTCGCTGTCCTCTGGCTCGCAGGTCATGGCAGCGCC

AGGCGGCAGGTCGGAGCCGCCGCAGCTCCCCGAGTACAGCTGCAGCTAC

ATGGTGTCGCGGCCGGTCTACAGCGAGCTCGCTTTCCAGCAACAGCACGA

GCGGCGCCTGCAGGAGCGCAAGACGCTGCGGGAGAGCCTGGCCAAGTGC

TGCAGGTAGCGGCCGCGCGGGCCTGCGTAGAGAGAAGCGGAGCGGGGCG

TCCACGCCTTGGGGAGGGAAGGGCGTCCCCAGCGGGCGAGAGTGGGGTG

CGGGCGGCGGAGCCCCTGGGCGCCAGCTGCTTCTCCCAGAGGCCCGACTT

TCGGTCTCCGGTCCTCCACGCCGCCCTTCTGGTGGGAGGGTGGCTCCATC

AGTCTCGGGCCCGAAATGAACTTACCTGGGAAACTCGCCTTTGGGGAGAG

TGGGTTCTAGGAGCCCCGTCTCTCTTTTTCCTCTCTGAAGGAAACTTGGAG

TGCCTCTTGGGGTACAGTGGGTCCCTGTTGCCTTCTTGGGAGCTTGTTTAA

ATGAAATGAATAGGGAAACCCAGCTCTTGACCAGGAGGAGTCCTTGAAA

CACTCAAGCTAAGTAGGCGGGCTACCATTCAGTTAGAGACCAGGATGCA

AGCTAGAACCCAGGGGAGCGCGGGGTGTGCCAAGTACTTCATCAGCAGG

CTGTGGGACCCCTGGGGAAAGCCACCCTCAGTCTCTAAACCCAAACATGC
CGTAACTAGATGTCACAAACATAAAGAAATTAGAGTTTCTAAAACCTTTC
ATTATAG

示範性人類SLC26A4增強子-啟動子(SEQ ID NO: 60)

CGGAAGGTTGATGTACAGAGGTCTGTATTTTGGAGCCTCTTCTGTATTTAC
TTCAGAACACTAACAATCAGGCGAGAATGTTCTGGTTTATCAAACCCTTC
CTTCTGCCTTTCATCTTAACCATGCATTAGTTTTAACAAAGTTCATCCCAA
CAGAAGACAAAACACTGATGAGGTAGGATAGCTCCAGCTCCTCCTCCCTC
TCTTCTAGTCTTGATTTCCATGTAGTCCAGTTTATTCCTTCCCTGATTGTCC
AGGAGAATGAGAAAAAGAAAAAACAGAGTCTAGTGGGTAAGAAAGGGC
CACCTGGACGGCTTGATTTGGATTGTGAAATAAAACACACACACATGCAC
ACGTAGAATAAGTGGCTAAAATCTGAGTAAATCGTGAACTCTCTGTATCC
TCCACCCATTGAATACTCCTAAAAGACTTTCTAGAAATTCAAGGACTTATT
AATATAGAAACCTGGCCATTGTTCCTCTTCTCCTCCCCATGTGGTATGAGA
GCACCTGTGGCAGGCTCCCAGAGACCACGGACCTCTTCCTCTAGGCGGGC
TCTGCTCTTCTTTAAGGAGTCCCACAGGGCCTGGCCCGCCCCTGACCTCGC
AACCCTTGAGATTAGTAACGGGATGAGTGAGGATCCGGGTGGCCCCTGCG
TGGCAGCCAGTAAGAGTCTCAGCCTTCCCGGTTCGGGAAAGGGGAAGAA
TGCAGGAGGGGTAGGATTTCTTTCCTGATAGGATCGGTTGGGAAAGACCG
CAGCCTGTGTGTGTCTTTCCCTTCGACCAAGGTGTCTGTTGCTCCGTAAAT
AAAACGTCCCACTGCCTTCTGAGAGCGCTATAAAGGCAGCGGAAGGGTA
GTCCGCGGGGCATTCCGGGCGGGGCGCGAGCAGAGACAGGTGAGTT

【0306】 在某些實施例中，啟動子為如SEQ ID NO: 61所示之人類

LGR5增強子-啟動子。在一些實施例中，增強子-啟動子序列與由SEQ ID NO: 61表示之增強子-啟動子序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。在某些實施例中，啟動子為包含在SEQ ID NO: 61內之人類LGR5內源性增強子-啟動子序列。

示範性人類LGR5增強子-啟動子(SEQ ID NO: 61)

AGGGCTATTTGTACCTCAACGAGGGCTTCTCTCCAAGAAAGCCCTGAATC
CTTTTCCTCCTTTTTCCTGCAGATTCACTATAGGACACTTTTTGAAGCAAG
AGCATGCATTTTCCCCCTGGCGCTCTGCAGCGGTTCTCAGAGCCCAGTGTC
ACTCACATAGGTGGGACTGCTCTCAGTTCAGAGAGCGCTGGGACACTTAA
GATGAAAAGTCCCTGGAAGTTAGCAAACAGCCATCTGTCACTCTGGCATC
GATTTACTAAAAGTGACTTCTAGGGTATTCTAAACCACTTTTAAAAAACA
AATGAGTCACTTCGACTTCCTCACCCCGCAAGAGATAGGAAGGCAGCAGT
GGAGTGCTCGCTCAGGAGCTGTATTTGTTTAGCGATTAGCCTAGAGCTTT
GATTTTAGGGCAAAAGCGAGCCAGACAGTGCGGCAGACGTAAGGATCAA
AAAGGCCACCTATCATTCGCCGGGGACGCCTGCCTCCTTACCCTGATAAC
GTAACTATTTCTCTGCATAGGATTTTAGTTTTTGTGTTTTTGTTTTGTTTTA
TTCTGTTTAATCACTTCAAGTATCTCATCCATTATTTGAAGCGGGCTCGGA
GGAAACGTGCCGCATCCTCCAGTCCTTGTGCGTCTGTTTAGGTCTCTCCGA
AGCAGGTCCCTCTCGACTCTTAGATCTGGGTCTCCAGCACGCATGAAGGG
GTAAGGGTGGGGGGGTCCCCTATTCCGGCGCGCGGCGTTGAGCACTGAAT
CTTCCAGGCGGAGGCTCAGTGGGAGCGCCGAGAACTCGCCAGTACCGCG
CGCTGCCTGCTGCCTGCTGCCTCCCAGCCCAGGACTTGGGAAAGGAGGGA
GGGGACAAGTGGAGGGAAAGTGGGGCCGGGCGGGGGGTGCCTGGGAAG

CCAGGCTGCGCTGACGTCACTGGGCGCGCAATTCGGGCTGGAGCGCTTTA
AAAAACGAGCGTGCAAGCAGAGATGCTGCTCCACACCGCTCAGGCCGCG
AGCAGCAGCAAGGCGCACCGCCACTGTCGCCGCTGCAGCCAGGGCTGCT
CCGAAGGCCGGCGTGGCGGCAACCGGCACCTCTGTCCCCGCCGCGCTTCT
CCTCGCCGCCCACGCCGTGGGGTCAGGAACGCGGCGTCTGGCGCTGCAGA
CGCCCGCTGAGTTGCAGAAGCCCACGGAGCGGCGCCCGGCGCGCCACGG
CCCGTAGCAGTCCGGTGCTGCTCTCCGCCCGCGTCCGGCTCGTGGCCCCCT
ACTTCGGGCACCGACCGGT

【0307】 在某些實施例中，啟動子為如SEQ ID NO: 62所示之人類SYN1增強子-啟動子。在一些實施例中，增強子-啟動子序列與由SEQ ID NO: 62表示之增強子-啟動子序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。在某些實施例中，啟動子為包含在SEQ ID NO: 62內之人類SYN1內源性增強子-啟動子序列。

示範性人類SYN1增強子-啟動子(SEQ ID NO: 62)

TGCGTATGAGTGCAAGTGGGTTTTAGGACCAGGATGAGGCGGGGTGGGG
GTGCCTACCTGACGACCGACCCCGACCCACTGGACAAGCACCCAACCCCC
ATTCCCCAAATTGCGCATCCCCTATCAGAGAGGGGGAGGGGAAACAGGA
TGCGGCGAGGCGCGTGCGCACTGCCAGCTTCAGCACCGCGGACAGTGCCT
TCGCCCCCGCCTGGCGGCGCGCCACCGCCGCCTCAGCACTGAAGGCGC
GCTGACGTCACTCGCCGGTCCCCCGCAAACTCCCCTTCCCGGCCACCTTG
GTCGCGTCCGCGCCGCCGCCGGCCCAGCCGGACCGCACCACGCGAGGCG
CGAGATAGGGGGGCACGGGCGCGACCATCTGCGCTGCGGCGCCGGCGAC
TCAGCGCTGCCTCAGTCTGCGGTGGGCAGCGGAGGAGTCGTGTCGTGCCT

GAGAGCGCAGTCGAGAA

【0308】 在某些實施例中，啟動子為如SEQ ID NO: 63所示之人類GFAP增強子-啟動子。在一些實施例中，增強子-啟動子序列與由SEQ ID NO: 63表示之增強子-啟動子序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。在某些實施例中，啟動子為包含在SEQ ID NO: 63內之人類GFAP內源性增強子-啟動子序列。

示範性人類GFAP增強子-啟動子(SEQ ID NO: 63)

CCCACCTCCCTCTCTGTGCTGGGACTCACAGAGGGAGACCTCAGGAGGCA
GTCTGTCCATCACATGTCCAAATGCAGAGCATACCCTGGGCTGGGCGCAG
TGGCGCACAACTGTAATTCCAGCACTTTGGGAGGCTGATGTGGAAGGATC
ACTTGAGCCCAGAAGTTCTAGACCAGCCTGGGCAACATGGCAAGACCCTA
TCTCTACAAAAAAAGTTAAAAAATCAGCCACGTGTGGTGACACACACCTG
TAGTCCCAGCTATTCAGGAGGCTGAGGTGAGGGGATCACTTAAGGCTGGG
AGGTTGAGGCTGCAGTGAGTCGTGGTTGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGG
CAACAGTGAGACCCTGTCTCAAAAGACAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAGAACATATCCTGGTGTGGAGTAGGGGACGCTGCTCTGACAGAGGCTC
GGGGGCCTGAGCTGGCTCTGTGAGCTGGGGAGGAGGCAGACAGCCAGGC
CTTGTCTGCAAGCAGACCTGGCAGCATTGGGCTGGCCGCCCCCCAGGGCC
TCCTCTTCATGCCCAGTGAATGACTCACCTTGGCACAGACACAATGTTCG
GGGTGGGCACAGTGCCTGCTTCCCGCCGCACCCCAGCCCCCCTCAAATGC
CTTCCGAGAAGCCCATTGAGCAGGGGGCTTGCATTGCACCCCAGCCTGAC
AGCCTGGCATCTTGGGATAAAAGCAGCACAGCCCCCTAGGGGCTGCCCTT
GCTGTGTGGCGCCACCGGCGGTGGAGAACAAGGCTCTATTCAGCCTGTGC

CCAGGAAAGGGGATCAGGGGATGCCCAGGCATGGACAGTGGGTGGCAGG

GGGGGAGAGGAGGGCTGTCTGCTTCCCAGAAGTCCAAGGACACAAATGG

GTGAGGGGACTGGGCAGGGTTCTGACCCTGTGGGACCAGAGTGGAGGGC

GTAGATGGACCTGAAGTCTCCAGGGACAACAGGGCCCAGGTCTCAGGCT

CCTAGTTGGGCCCAGTGGCTCCAGCGTTTCCAAACCCATCCATCCCCAGA

GGTTCTTCCCATCTCTCCAGGCTGATGTGTGGGAACTCGAGGAAATAAAT

CTCCAGTGGGAGACGGAGGGGTGGCCAGGGAAACGGGGCGCTGCAGGAA

TAAAGACGAGCCAGCACAGCCAGCTCATGTGTAACGGCTTTGTGGAGCTG

TCAAGGCCTGGTCTCTGGGAGAGAGGCACAGGGAGGCCAGACAAGGAAG

GGGTGACCTGGAGGGACAGATCCAGGGGCTAAAGTCCTGATAAGGCAAG

AGAGTGCCGGCCCCCTCTTGCCCTATCAGGACCTCCACTGCCACATAGAG

GCCATGATTGACCCTTAGACAAAGGGCTGGTGTCCAATCCCAGCCCCCAG

CCCCAGAACTCCAGGGAATGAATGGGCAGAGAGCAGGAATGTGGGACAT

CTGTGTTCAAGGGAAGGACTCCAGGAGTCTGCTGGGAATGAGGCCTAGTA

GGAAATGAGGTGGCCCTTGAGGGTACAGAACAGGTTCATTCTTCGCCAAA

TTCCCAGCACCTTGCAGGCACTTACAGCTGAGTGAGATAATGCCTGGGTT

ATGAAATCAAAAAGTTGGAAAGCAGGTCAGAGGTCATCTGGTACAGCCC

TTCCTTCCCTTTTTTTTTTTTTTTTGTGAGACAAGGTCTCTCTCTGTTGCC

CAGGCTGGAGTGGCGCAAACACAGCTCACTGCAGCCTCAACCTACTGGGC

TCAAGCAATCCTCCAGCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAAGCAT

GAGCCACCCCACTCAGCCCTTTCCTTCCTTTTTAATTGATGCATAATAATT

GTAAGTATTCATCATGGTCCAACCAACCCTTTCTTGACCCACCTTCCTAGA

GAGAGGGTCCTCTTGCTTCAGCGGTCAGGGCCCCAGACCCATGGTCTGGC

TCCAGGTACCACCTGCCTCATGCAGGAGTTGGCGTGCCCAGGAAGCTCTG
CCTCTGGGCACAGTGACCTCAGTGGGGTGAGGGGAGCTCTCCCCATAGCT
GGGCTGCGGCCCAACCCCACCCCCTCAGGCTATGCCAGGGGGTGTTGCCA
GGGGCACCCGGGCATCGCCAGTCTAGCCCACTCCTTCATAAAGCCCTCGC
ATCCCAGGAGCGAGCAGAGCCAGAGCAGGTTGGAGAGGAGACGCATCAC
CTCCGCTGCTCGC

增強子

【0309】 在一些情況下，構築體可以包括增強子序列。術語「增強子」係指可增加編碼感興趣蛋白(例如，抗VEGF蛋白)之核酸之轉錄水準的核苷酸序列。增強子序列(長度通常為50-1500 bp)通常藉由為轉錄相關蛋白(例如，轉錄因子)提供額外結合位點來增加轉錄水準。在一些實施例中，在內含子序列內發現增強子序列。與啟動子序列不同，增強子序列可在距轉錄起始位點更大距離處起作用(例如，與啟動子相比)。增強子之非限制性實例包括RSV增強子、CMV增強子及/或SV40增強子。在一些實施例中，構築體包含由SEQ ID NO:64例示之CMV增強子。在一些實施例中，增強子序列與由SEQ ID NO: 64表示之增強子序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。在一些實施例中，SV-40衍生之增強子為由SEQ ID NO:65例示之SV-40 T內含子序列。在一些實施例中，增強子序列與由SEQ ID NO: 65表示之增強子序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。

示範性CMV增強子(SEQ ID NO: 64)

GACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTA
GTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGG

CCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGA

CGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGG

GTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCA

TATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCT

GGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTAC

ATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGG

示範性SV-40合成內含子(SEQ ID NO:65)

GGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCG

CCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGC

GGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGG

CTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGG

CCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGC

GTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTG

CGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCG

CGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAA

GGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCG

CGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGA

GCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGG

CTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGG

CGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCC

CCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTT

TATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGT

GCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCG

GGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCC
TTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCT
GTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTT
CGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTC
ATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAG

非轉譯區：5' UTR及3' UTR

【0310】 在一些實施例中，本文所述之任何構築體可包括非轉譯區(UTR)，例如5' UTR或3' UTR。基因之UTR經轉錄但不轉譯。5' UTR在轉錄起始位點處開始，且繼續至起始密碼子，但不包括起始密碼子。3' UTR緊跟在終止密碼子之後開始且持續到轉錄終止訊息。UTR之調控及/或控制特徵可併入本文所述之任何構築體、組合物、套組或方法中以增強或以其他方式調控抗VEGF蛋白之表現。

【0311】 天然5' UTR包括在轉譯起始中起作用之序列。在一些實施例中，5' UTR可包含通常已知在核醣體啟動許多基因轉譯之過程中所涉及之序列，如Kozak序列。Kozak序列具有共有序列CCR(A/G)CCAUGG，其中R為起始密碼子(AUG)上游三個鹼基之嘌呤(A或G)，且起始密碼子之後為另一「G」。亦已知5' UTR形成參與伸長因子結合之二級結構。

【0312】 例如，在一些實施例中，在本文所述之構築體中之任一者中包括5' UTR。可使用5' UTR之非限制性實例來增強核酸分子諸如mRNA之表現，該等實例包括來自以下基因之彼等者：白蛋白、血清澱粉樣蛋白A、載脂蛋白A/B/E、轉鐵蛋白、α-胎蛋白、促紅細胞生成素及因子VIII。

【0313】 在一些實施例中，經耳蝸中之細胞轉錄之mRNA的5' UTR可包括在本文所述之構築體、組合物、套組及方法中之任一者中。在一些實施例中，5' UTR源自內源基因座且可以包括全部或部分內源序列。

【0314】 3' UTR經發現緊鄰於感興趣基因之終止密碼子3'處。在一些實施例中，經耳蝸中之細胞轉錄之mRNA的3' UTR可包括在本文所述之構築體、組合物、套組及方法中之任一者中。在一些實施例中，3' UTR源自內源基因座且可以包括全部或部分內源序列。

【0315】 已知3' UTR中包埋數段腺苷及尿苷(呈RNA形式)或胸苷(呈DNA形式)。此等富含AU之特徵在具有高翻轉率之基因中尤其普遍。基於富含AU之元件(ARE)之序列特徵及功能特性，其可分為三類(Chen等人, Mol. Cell. Biol. 15:5777-5788, 1995；Chen等人, Mol. Cell Biol. 15:2010-2018, 1995，其中各者以引用方式整體併入本文)：I類ARE在富含U區域內含有AUUUA模體之數個分散複本。例如，c-Myc及MyoD mRNA含有I類ARE。II類ARE具有兩個或更多個重疊UUAUUUA(U/A)(U/A)九聚物。GM-CSF及TNF-α mRNA為含有II類ARE之實例。III類ARE之定義不太明確。此等富含U區域不含AUUUA模體，此類別之兩個經充分研究之實例為c-Jun及生肌蛋白mRNA。

【0316】 已知大多數與ARE結合之蛋白質會使信使不穩定，而ELAV家族之成員(最顯著HuR)已證明可增加mRNA之穩定性。HuR結合於所有三種類別之ARE。將HuR特異性結合位點工程化至核酸分子之3' UTR中將引起HuR結合，從而在活體內穩定訊息。

【0317】 在一些實施例中，3' UTR ARE之引入、移除或修飾可用於調節編碼抗VEGF蛋白之mRNA之穩定性。在其他實施例中，可移除或

突變ARE以增加細胞內穩定性，且因此增加抗VEGF蛋白之轉譯及產生。

【0318】 在其他實施例中，可將非UTR序列併入5'或3' UTR中。在一些實施例中，可將內含子或內含子序列之部分併入本文所提供之構築體、組合物、套組及方法中任一者中之多核苷酸的側接區域中。內含子序列之併入可增加蛋白質產量以及mRNA水準。

內部核糖體進入位點(IRES)

【0319】 在一些實施例中，編碼抗VEGF蛋白之構築體可包括內部核醣體進入位點(IRES)。IRES形成複雜二級結構，該二級結構允許自緊鄰IRES所處位置下游之任何位置發生mRNA之轉譯起始(參見例如，Pelletier及Sonenberg, Mol. Cell. Biol. 8(3):1103-1112, 1988，其以引用方式整體併入本文)。

【0320】 熟習此項技術者已知數種IRES序列，包括來自例如以下之彼等者：口蹄疫病毒(FMDV)、腦心肌炎病毒(EMCV)、人類鼻病毒(HRV)、蟋蟀麻痹病毒、人類免疫缺陷病毒(HIV)、A型肝炎病毒(HAV)、C型肝炎病毒(HCV)及脊髓灰質炎病毒(PV)。參見例如Alberts, Molecular Biology of the Cell, Garland Science, 2002；及Hellen等人, Genes Dev. 15(13):1593-612, 2001，其中各者以引用方式整體併入本文。

【0321】 在一些實施例中，併入編碼抗VEGF蛋白或抗VEGF蛋白之一部分的構築體中之IRES序列為口蹄疫病毒(FMDV)2A序列。口蹄疫病毒2A序列為已展示介導多聚蛋白之裂解的小肽(長度為大約18個胺基酸)(Ryan, MD等人, EMBO 4:928-933, 1994；Mattion等人, J Virology 70:8124-8127, 1996；Furler等人, Gene Therapy 8:864-873, 2001；及

Halpin等人, Plant Journal 4:453-459, 1999，其中各者以引用方式整體併入本文)。2A序列之裂解活性先前已在包括質體及基因療法構築體(AAV及反轉錄病毒)之人工系統中展現(Ryan等人EMBO 4:928-933, 1994；Mattion等人, J Virology 70:8124-8127, 1996；Furler等人, Gene Therapy 8:864-873, 2001；及Halpin等人, Plant Journal 4:453-459, 1999；de Felipe等人, Gene Therapy 6:198-208, 1999；de Felipe等人, Human Gene Therapy I I: 1921-1931, 2000；及Klump等人, Gene Therapy 8:811-817, 2001，其中各者以引用方式整體併入本文)。

【0322】IRES可用於rAAV構築體。在一些實施例中，編碼抗VEGF蛋白之蛋白C末端之構築體可包括多核苷酸內部核糖體進入位點(IRES)。在一些實施例中，IRES可以為包含多於一種構築體之組合物之一部分。在一些實施例中，IRES序列用於由單一基因轉錄物產生超過一種多肽。

分泌及裂解訊息

【0323】在一些實施例中，本文提供之任何構築體可包括分泌訊息、裂解位點及/或連接子序列。在一些實施例中，此等位點在經轉譯蛋白質中起作用，並導致轉譯後修飾及/或加工事件。在一些實施例中，如本文所述之構築體經轉譯成相對長的前驅物多肽，然後此前驅物多肽可以經歷轉譯後修飾及/或加工，這可能涉及內源細胞酶促。此類加工步驟可產生多種肽，此類肽之生物學功能可單獨藉由一種肽或藉由協同起作用之多種肽之功能來達成。

【0324】在一些實施例中，本文提供之構築體包括訊息肽。在一些實施例中，訊息肽可以為訊息序列、靶向訊息、定位訊息、定位序列、轉

運肽、前導序列或前導肽。在一些實施例中，此序列通常很短(例如，長度為大約16-30個胺基酸)。在一些實施例中，此訊息肽存在於感興趣肽之N端。在一些實施例中，轉譯產物中可存在超過一種訊息肽。在一些實施例中，示範性訊息肽包含來自介白素-2(IL2SS)之分泌訊息。在一些實施例中，示範性訊息肽由經SEQ ID NO:66或67表示之核苷酸序列編碼。在一些實施例中，此胺基酸序列由SEQ ID NO:68表示，且可以與此序列95%、90%、85%、80%或75%相同。熟習此項技術者將認識到存在替代性分泌訊息序列，且可以將其併入本文所述之構築體中。

【0325】 在一些實施例中，本文提供之構築體包括連接子肽。在一些實施例中，連接子肽用於連接轉譯產物中之兩個或更多個功能性肽。在一些實施例中，此連接子肽可包括額外功能序列，例如內源性肽酶之識別序列。在一些實施例中，此連接子序列包含弗林蛋白酶裂解訊息。在一些實施例中，包含弗林蛋白酶裂解訊息之示範性連接子序列由經SEQ ID NO:71表示之核苷酸序列編碼。在一些實施例中，此連接子序列包含弗林蛋白酶裂解訊息且可以由SEQ ID NO:72表示，或者可以與此序列大約90%、80%、70%或60%相似。在一些實施例中，連接子肽序列之長度可以係可以為一個胺基酸、長度為兩個胺基酸、長度為三個胺基酸、長度為四個胺基酸、長度為五個胺基酸、長度為六個胺基酸、長度為七個胺基酸、長度為八個胺基酸、長度為九個胺基酸、長度為十個胺基酸、長度為十一個胺基酸、長度為十二個胺基酸、長度為十三個胺基酸、長度為十四個胺基酸、長度為十五個胺基酸、長度為十六個胺基酸、十七個胺基酸、長度為十八個胺基酸、長度為十九個胺基酸長度或長度為二十個胺基酸。在一些實施例中，連接子肽序列之長度可以多至五十個胺基酸。熟習此項

技術者認識到存在替代性連接子序列(功能性或非功能性)，且可併入如本文描述之構築體中。

【0326】在一些實施例中，本文提供之構築體包括在轉譯過程中誘導多肽裂解及/或未能形成肽鍵之肽序列。在一些實施例中，如本文所述之構築體可包括自裂解肽，其在一些實施例中可為2A自裂解肽。在一些實施例中，此肽之長度為大約18至22個胺基酸，例如長度為18個胺基酸、長度為19個胺基酸、長度為20個胺基酸、長度為21個胺基酸或長度為22個胺基酸。在一些實施例中，此肽可在蛋白質轉譯期間誘導核醣體跳過。在一些實施例中，2A自裂解肽由核心序列模體DxExNPGP(SEQ ID NO:115)表示，且在一系列病毒家族中內源地發現。在一些實施例中，自裂解肽藉由使核醣體不能形成肽鍵而自單個轉錄物產生多聚蛋白。在一些實施例中，自裂解及/或裂解訊息由經SEQ ID NO:69表示之核苷酸序列編碼。在一些實施例中，自裂解及/或裂解訊息由SEQ ID NO:70或共享大約95%、90%、80%、75%、70%、65%、60%、55%或50%同一性之序列表示。熟習此項技術者認識到存在替代性肽裂解序列(自裂解或需要內源性細胞機制之輔助)，且可併入如本文描述之構築體中。

示範性訊息分泌核苷酸序列(SEQ ID NO: 66)

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCT

示範性訊息分泌核苷酸序列(SEQ ID NO: 67)

ATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGC

示範性訊息釋放胺基酸序列(SEQ ID NO: 68)

MYRMQLSCIALSLAVTNS

示範性裂解訊息核苷酸序列(SEQ ID NO: 69)

GGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAG

AGAACCCCGGACCT

示範性裂解訊息胺基酸序列(SEQ ID NO: 70)

GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP

示範性連接子/裂解訊息核苷酸序列(SEQ ID NO: 71)

GACAAGACCCACACCGGCAAGCGGAAGAGAAGA

示範性連接子/裂解訊息胺基酸序列(SEQ ID NO: 72)

DKTHTGKRKRR

剪接位點

【0327】在一些實施例中，本文提供之任何構築體可包括剪接供體及/或剪接受體序列，其在轉錄期間發生之RNA加工期間起作用。在一些實施例中，剪接位點參與反式剪接。

示範性剪接供體內含子(SEQ ID NO:73)

GTAAGTATCAAGGTTACAAGACAGGTTTAAGGAGACCAATAGAAACTGG

GCTTGTCGAGACAGAGAAGACTCTTGCGTTTCT

示範性剪接受體內含子(SEQ ID NO: 74)

GATAGGCACCTATTGGTCTTACTGACATCCACTTTGCCTTTCTCTCCACAG

聚腺苷酸化序列

【0328】在一些實施例中，本文提供之構築體可包括聚腺苷酸化(poly(A))訊息序列。大多數新生真核mRNA在其3'末端具有poly(A)尾，該尾在復雜過程期間添加，該過程包含初級轉錄物之裂解及經poly(A)訊

息序列所驅動之經偶合聚腺苷酸化反應(參見例如Proudfoot等人Cell 108:501-512, 2002，其中各者以引用方式整體併入本文)。poly(A)尾賦予mRNA穩定性及可轉移性(Molecular Biology of the Cell，第三版，B. Alberts等人, Garland Publishing, 1994，其中各者以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，poly(A)訊息序列位於編碼序列之3'。

【0329】 如本文所用，「聚腺苷酸化」係指聚腺苷醯基部分或其經修飾變異體與信使RNA分子之共價連接。在真核生物中，大多數信使RNA(mRNA)分子在3'末端經聚腺苷酸化。3' poly(A)尾為透過酶聚腺苷酸聚合酶之作用添加到前驅mRNA中之腺嘌呤核苷酸長序列(例如，50、60、70、100、200、500、1000、2000、3000、4000或5000)(SEQ ID NO:117)。在一些實施例中，將poly(A)尾添加至含有特定序列例如poly(A)訊息之轉錄物上。poly(A)尾及相關蛋白有助於保護mRNA以免經核酸外切酶降解。聚腺苷酸化對於轉錄終止、mRNA自細胞核輸出及轉譯亦很重要。聚腺苷酸化在DNA轉錄為RNA後立即在細胞核中發生，但亦可稍後在細胞質中發生。轉錄終止後，透過與RNA聚合酶締合之核酸內切酶複合物之作用來裂解mRNA鏈。裂解位點之特徵通常在於在裂解位點附近存在鹼基序列AAUAAA。mRNA裂解後，將腺苷殘基添加至裂解位點之自由3'末端。

【0330】 如本文所用，「poly(A)訊息序列」為觸發mRNA之核酸內切酶裂解及一系列腺苷向經裂解mRNA之3'末端之添加的序列。

【0331】 有幾種可以使用之poly(A)訊息序列，包括源自以下之彼等序列：牛生長激素(bGH)(Woychik等人, Proc. Natl. Acad Sci. US.A. 81(13):3944-3948, 1984；美國專利第5,122,458號，其中各者以引用方式

整體併入本文)、小鼠-β-珠蛋白、小鼠-α-珠蛋白(Orkin等人, EMBO J 4(2):453-456, 1985；Thein等人, Blood 71(2):313-319, 1988，其中各者以引用方式整體併入本文)、人類膠原蛋白、多瘤病毒(Batt等人, Mal. Cell Biol. 15(9):4783-4790, 1995，其以引用方式整體併入本文)、單純疱疹病毒胸苷激酶基因(HSV TK)、IgG重鏈基因多聚腺苷酸化訊息(US 2006/0040354，其以引用方式整體併入本文)、人類生長激素(hGH)(Szymanski等人, Mal. Therapy 15(7):1340-1347, 2007，其以引用方式整體併入本文)、由SV40 poly(A)位點諸如SV40遲及早poly(A)位點組成之群(Schek等人, Mal. Cell Biol. 12(12):5386-5393, 1992，其以引用方式整體併入本文)。

【0332】 poly(A)訊息序列可為AATAAA。AATAAA序列可經與AATAAA具有同源性且能夠對聚腺苷酸化進行傳訊之其他六核苷酸序列取代，該等其他六核苷酸序列包括ATTAAA、AGTAAA、CATAAA、TATAAA、GATAAA、ACTAAA、AATATA、AAGAAA、AATAAT、AAAAAA、AATGAA、AATCAA、AACAAA、AATCAA、AATAAC、AATAGA、AATTAA或AATAAG(參見例如WO 06/12414，其以引用方式整體併入本文)。

【0333】 在一些實施例中，poly(A)訊息序列可為合成聚腺苷酸化位點(參見例如Promega之pCl-neo表現構築體，其基於Levitt等人Genes Dev. 3(7):1019-1025, 1989，其以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，poly(A)訊息序列為可溶性神經纖維因數-1(sNRP)(AAATAAAATACGAAATG) (SEQ ID NO: 116)之聚腺苷酸化訊息(參見例如WO 05/073384，其以引用方式整體併入本文)。在一些實

施例中，poly(A)訊息序列包含SV40 poly(A)位點或由SV40 poly(A)位點組成。在一些實施例中，poly(A)訊息包含SEQ ID NO: 76或由SEQ ID NO: 76組成。在一些實施例中，poly(A)訊息序列包含bGHpA或由bGHpA組成。在一些實施例中，poly(A)訊息包含SEQ ID NO: 75或由SEQ ID NO: 75組成。poly(A)訊息序列之其他實例為此項技術已知的。在一些實施例中，poly(A)序列與由SEQ ID NO:75或76表示之poly(A)序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。

示範性bGH poly(A)訊息序列(SEQ ID NO:75)

CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTC
CTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGG
AAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGG
GTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCAT
GCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGG

示範性SV40 poly(A)訊息序列(SEQ ID NO: 76)

AACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCAC
AAATTTCACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTC
CAAACTCATCAATGTATCTTA

其他序列

【0334】在一些實施例中，本揭示案之構築體可包含一或多個選殖位點。在一些此類實施例中，在製造用於向個體投與之前可能未完全移除選殖位點。在一些實施例中，選殖位點可具有功能作用，包括作為連接子序列、作為核苷酸及/或肽裂解訊息、及/或作為Kozak位點之部分。正如熟習此項技術者所理解的，選殖位點之一級序列可顯著變化，同時保留其

所要功能。在一些實施例中，構築體可包含選殖位點之任何組合，示範性選殖位點由SEQ ID NO:77-82表示。

示範性選殖位點A (SEQ ID NO:77)

TTGTCGACGCGGCCGCACGCGT

示範性選殖位點B (SEQ ID NO: 78)

CTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACC

示範性選殖位點C (SEQ ID NO: 79)

TAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGA

示範性選殖位點D (SEQ ID NO: 80)

AAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCCTAGG

示範性選殖位點E (SEQ ID NO: 81)

GCGGCCGCACGCGT

示範性選殖位點F (SEQ ID NO: 82)

AAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCT

去穩定域

【0335】 在一些實施例中，本文提供之任何構築體可以視情況包括編碼用於暫時控制蛋白質表現之去穩定域之序列(「去穩定序列」)。去穩定序列之非限制性實例包括編碼FK506序列、二氫葉酸還原酶(DHFR)序列或其他示範性去穩定序列之序列。

【0336】 在不存在穩定配體之情況下，與去穩定序列可操作地連接之蛋白質序列經泛素化降解。相反，在穩定配體存在下，蛋白質降解得到抑制，從而使與去穩定序列可操作地連接之蛋白質序列經主動表現。作為使蛋白表現穩定之陽性對照，可以藉由習知方法偵測蛋白表現，包括酶

促、放射照相、比色、螢光或其他光譜檢定；螢光活化細胞分選(FACS)檢定；免疫學檢定(例如，酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、放射免疫檢定(RIA)及免疫組織化學)。

【0337】 去穩定序列之其他實例為此項技術已知的。在一些實施例中，去穩定序列為FK506-及雷帕黴素結合蛋白(FKBP12)序列，且穩定配體為Shield-1(Shld1)(Banaszynski等人(2012) Cell 126(5): 995-1004，其以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，去穩定序列為DHFR序列，且穩定配體為曲美普林(TMP)(Iwamoto等人(2010) Chem Biol 17:981-988，其以引用方式整體併入本文)。

【0338】 在一些實施例中，去穩定序列為FKBP12序列，且藉由西方墨點偵測個體細胞(例如支持耳蝸外毛細胞)中攜帶FKBP12基因之rAAV構築體之存在。在一些實施例中，可以使用去穩定序列來驗證本文所述之任何rAAV構築體之時間特異性活性。

示範性DHFR去穩定胺基酸序列(SEQ ID NO:83)

MISLIAALAVDYVIGMENAMPWNLPADLAWFKRNTLNKPVIMGRHTWESIG
RPLPGRKNIILSSQPSTDDRVTWVKSVDEAIAACGDVPEIMVIGGGRVIEQFLP
KAQKLYLTHIDAEVEGDTHFPDYEPDDWESVFSEFHDADAQNSHSYCFEILE
RR

示範性DHFR去穩定核苷酸序列(SEQ ID NO: 84)

GGTACCATCAGTCTGATTGCGGCGTTAGCGGTAGATTACGTTATCGGCAT
GGAAAACGCCATGCCGTGGAACCTGCCTGCCGATCTCGCCTGGTTTAAAC
GCAACACCTTAAATAAACCCGTGATTATGGGCCGCCATACCTGGGAATCA
ATCGGTCGTCCGTTGCCAGGACGCAAAAATATTATCCTCAGCAGTCAACC

GAGTACGGACGATCGCGTAACGTGGGTGAAGTCGGTGGATGAAGCCATC
GCGGCGTGTGGTGACGTACCAGAAATCATGGTGATTGGCGGCGGTCGCGT
TATTGAACAGTTCTTGCCAAAAGCGCAAAAACTGTATCTGACGCATATCG
ACGCAGAAGTGGAAGGCGACACCCATTTCCCGGATTACGAGCCGGATGA
CTGGGAATCGGTATTCAGCGAATTCCACGATGCTGATGCGCAGAACTCTC
ACAGCTATTGCTTTGAGATTCTGGAGCGGCGATAA

示範性去穩定域(SEQ ID NO:85)

ATCAGTCTGATTGCGGCGTTAGCGGTAGATTACGTTATCGGCATGGAAAA
CGCCATGCCGTGGAACCTGCCTGCCGATCTCGCCTGGTTTAAACGCAACA
CCTTAAATAAACCCGTGATTATGGGCCGCCATACCTGGGAATCAATCGGT
CGTCCGTTGCCAGGACGCAAAAATATTATCCTCAGCAGTCAACCGAGTAC
GGACGATCGCGTAACGTGGGTGAAGTCGGTGGATGAAGCCATCGCGGCG
TGTGGTGACGTACCAGAAATCATGGTGATTGGCGGCGGTCGCGTTATTGA
ACAGTTCTTGCCAAAAGCGCAAAAACTGTATCTGACGCATATCGACGCAG
AAGTGGAAGGCGACACCCATTTCCCGGATTACGAGCCGGATGACTGGGA
ATCGGTATTCAGCGAATTCCACGATGCTGATGCGCAGAACTCTCACAGCT
ATTGCTTTGAGATTCTGGAGCGGCGA

示範性FKBP12去穩定肽胺基酸序列(SEQ ID NO: 86)

MGVEKQVIRPGNGPKPAPGQTVTVHCTGFGKDGDLSQKFWSTKDEGQKPFS
FQIGKGAVIKGWDEGVIGMQIGEVARLRCSSDYAYGAGGFPAWGIQPNSVL
DFEIEVLSVQ

報告序列或元件

【0339】在一些實施例中，本文所提供之構築體可視情況包括編碼

報告多肽及/或蛋白之序列(「報告序列」)。報告序列之非限制性實例包括編碼以下之DNA序列：β-內醯胺酶、β-半乳糖苷酶(LacZ)、鹼性磷酸酶、胸苷激酶、綠色螢光蛋白(GFP)、紅色螢光蛋白、mCherry螢光蛋白、黃色螢光蛋白、氯黴素乙醯轉移酶(CAT)及螢光素酶。報告序列之額外實例為此項技術中已知的。當與驅動其表現之控制元件締合時，報告序列可提供可藉由習知手段來偵測之訊息，該等手段包括酶促、放射照相、比色、螢光或其他光譜檢定；螢光活化細胞分選(FACS)檢定；免疫學檢定(例如，酶聯免疫吸附檢定(ELISA)、放射免疫檢定(RIA)及免疫組織化學)。

【0340】 在一些實施例中，報告序列為LacZ基因，且哺乳動物細胞(例如耳蝸毛細胞)中攜帶LacZ基因之構築體之存在藉由β-半乳糖苷酶活性檢定來偵測。當報導分子為螢光蛋白(例如，綠色螢光蛋白)或螢光素酶時，哺乳動物細胞(例如，耳蝸毛細胞)中攜帶螢光蛋白或螢光素酶之構築體之存在可以藉由螢光技術(例如，螢光顯微鏡或FACS)或光度計中之光產生(例如分光光度計或IVIS成像儀器)來量測。在一些實施例中，報告序列可用於驗證本文所述之構築體中任一者之組織特異性靶向能力及組織特異性啟動子調控及/或控制活性。

【0341】 在一些實施例中，報告序列為FLAG標籤(例如，3xFLAG標籤)，且在哺乳動物細胞(例如，內耳細胞，例如耳蝸毛或支持細胞)中攜帶FLAG標籤之構築體之存在藉由蛋白質結合或偵測檢定(例如，西方墨點、免疫組織化學、放射免疫檢定(RIA)、質譜法)偵測。示範性3xFLAG標籤序列作為SEQ ID NO:87提供。

【0342】 在一些實施例中，報告序列為增強型綠色螢光蛋白(eGFP)

標籤(例如，eGFP標籤)，且在哺乳動物細胞(例如，內耳細胞，例如，耳蝸毛或支持細胞)中攜帶eGFP標籤之構築體之存在藉由螢光、蛋白質結合或偵測檢定(例如，西方墨點、免疫組織化學、放射免疫檢定(RIA)、質譜法)來偵測。示範性eGFP標籤序列作為SEQ ID NO:104及105提供。

示範性3xFLAG標籤序列(SEQ ID NO: 87)

GGATCCCGGGCTGACTACAAAGACCATGACGGTGATTATAAAGATCATG
ACATCGACTACAAGGATGACGATGACAAG

示範性增強型綠色螢光蛋白(eGFP)核苷酸序列(SEQ ID NO:104)

MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTG
KLPVPWPTLVTTLTYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKD
DGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMA
DKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSA
LSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITLGMDELYK

示範性增強型綠色螢光蛋白(eGFP)胺基酸序列(SEQ ID NO: 105)

ATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGT
CGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAG
GGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCAC
CACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCT
ACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGAC
TTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTT
CTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAG
GGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGG
AGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCA

CAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAAC
TTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACC
ACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGAC
AACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGA
AGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACT
CTCGGCATGGACGAGCTGTACAAG

AAV殼體

【0343】 本揭示案提供了一或多種多核苷酸構築體，其包裝在AAV殼體中。在一些實施例中，AAV殼體來自或衍生自AAV2、3、4、5、6、7、8、9、10、rh8、rh10、rh39、rh43或Anc80血清型之AAV殼體或其一或多種雜種。在一些實施例中，AAV殼體來自AAV祖先血清型。在一些實施例中，AAV殼體為祖先(Anc) AAV殼體。Anc殼體自使用進化概率及進化建模構築以確定可能祖先序列之構築體序列來創建。因此，已知自然界中不存在Anc殼體/構築體序列。例如，在一些實施例中，AAV殼體為Anc80殼體(例如，Anc80L65殼體)。在一些實施例中，使用包含SEQ ID NO:88之模板核苷酸編碼序列產生AAV殼體。在一些實施例中，殼體包含由SEQ ID NO:89表示之多肽。在一些實施例中，殼體包含與由SEQ ID NO:89表示之多肽具有至少85%、90%、95%、98%或99%序列同一性之多肽。在一些實施例中，殼體包含由SEQ ID NO:113表示之多肽。在一些實施例中，殼體包含與由SEQ ID NO:113表示之多肽具有至少85%、90%、95%、98%或99%序列同一性之多肽。在一些實施例中，殼體包含由SEQ ID NO:114表示之多肽。在一些實施例中，殼體包含與由SEQ ID NO:114表示之多肽具有至少85%、90%、95%、98%或99%序列同一性之

多肽。

【0344】如本文所提供，AAV殼體及rAAV構築體(例如，包含AAV ITR)之任何組合可用於本揭示案之重組AAV(rAAV)顆粒。例如，野生型或變異體AAV2 ITR及Anc80殼體、野生型或變異體AAV2 ITR及AAV6殼體等。在本揭示案之一些實施例中，AAV顆粒包含AAV2組分(例如，殼體及ITR為AAV2血清型)。在一些實施例中，AAV顆粒為AAV2/6、AAV2/8或AAV2/9顆粒(例如，具有帶有AAV2 ITR之AAV構築體之AAV6、AAV8或AAV9殼體)。在本揭示案之一些實施例中，AAV顆粒為包含Anc80殼體(例如，包含SEQ ID NO:89、SEQ ID NO:113或SEQ ID NO:114之多肽)之AAV2/Anc80顆粒，該殼體包裹具有AAV2 ITR(例如，SEQ ID NO:45及46，或47及48)的AAV構築體，所述AAV2 ITR側接編碼序列之一部分，例如編碼抗VEGF蛋白之序列(例如，SEQ ID NO:13、14、15、19、22、42及/或103)。其他AAV顆粒為此項技術已知的且在例如Sharma等人, Brain Res Bull. 2010年2月15日; 81(2-3): 273中描述，該文獻以引用方式整體併入本文。在一些實施例中，殼體序列與分別由SEQ ID NO: 88或89表示之殼體核苷酸或核苷酸序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。

【0345】在一些實施例中，本文揭示之平台遞送方法將稱為祖先AAV(AAVAnc)殼體之合成AAV殼體之文庫加以組合，該等殼體重建當前天然存在之病毒之進化譜系。在一些實施例中，此等AAV殼體與新穎、較小侵入性投與程序結合以將產品候選物直接遞送至耳蝸。在一些實施例中，遞送方法利用來自該文庫之AAVAnc80殼體變異體(亦稱為Anc80L65)。在一些實施例中，此殼體用於產生rAAV顆粒，其中此顆粒

透過添加如本文所述之構築體(例如包含如本文所述之抗VEGF蛋白之構築體)創建以產生rAAVAnc80-抗VEGF。在一些實施例中，此顆粒可以遞送VEGF抑制劑之cDNA，該VEGF為可以引起異常血管生長之蛋白質。在一些實施例中，此治療用於以血管新生為特徵之耳科疾病，例如用於治療VS，亦即前庭耳蝸神經(亦稱為顱神經VIII)之腫瘤。

【0346】 在一些實施例中，本文揭示之組合物包含AAVAnc80殼體，其為經合理設計之合成AAV殼體，其序列藉由祖先序列重構推斷。祖先序列重構使用來自天然存在之腺相關病毒之可用序列資訊，且作為系統發育及統計預測之結果，在各種中間進化節點處識別序列之祖先狀態(**圖9**)。在AAVAnc80之創建期間，重構九個節點，並*從頭*合成且表徵跨AAV譜系之*電腦模擬*衍生序列。此舉導致鑑定Anc80文庫節點(Anc80Lib)，該節點為經廣泛研究之AAV血清型1、2、8及9之推定祖先。Anc80Lib蛋白質序列隨後經反向轉譯並藉由基因合成來生成，且單個純系針對包裝、傳染性及生物特性來單獨評估。在一些實施例中，並基於此等結果，選擇第65個Anc80Lib純系(Anc80L65) AAVAnc80用於進一步表徵。AAVAnc80殼體變異體具有獨特組成；儘管AAV8及AAV2之序列與AAVAnc80分別僅相差大約9%及12%，但AAVAnc80之結構模型表明，其顆粒外表面之大約20%以在殼體表面上分佈之方式與已知循環AAV不同(**圖9**及**圖10**)(Zinn 2015，其以引用方式整體併入本文)。

【0347】 在一些實施例中，已表徵了AAVAnc80作為*活體內*基因治療顆粒之性能且包含AAVAnc80之rAAV顆粒已證明具有作為廣泛適用之基因治療顆粒的潛力。在一些實施例中，在小鼠及非人類靈長類動物(NHP)中進行之研究表明，當靜脈內注射後靶向肝臟時，AAVAnc80具有

與AAV8相似之轉導效率，而無明顯全身毒性跡象(Zinn 2015；Murillo 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。此外，在一些實施例中，AAVAnc80已顯示出對小鼠眼前節(Wang 2017，其以引用方式整體併入本文)、小鼠及NHP視網膜(Zinn 2015；Carvalho 2018，其中各者以引用方式整體併入本文)、小鼠骨骼肌(Zinn 2015，其以引用方式整體併入本文)、藉由全身及實質內遞送之小鼠中樞神經系統(CNS)(Hudry 2018，其以引用方式整體併入本文)及鼠腎(Ikeda 2018，其以引用方式整體併入本文)之趨向性及有效轉導。

【0348】 在一些實施例中，如本文所述之組合物(例如，包含rAAV-抗VEGF)包含AAVAnc80殼體。在一些實施例中，AAVAnc80殼體對耳蝸及前庭細胞表現出高轉導效率。AAVAnc80為一種經合理設計之AAV殼體，其序列為藉由祖先序列重構推斷出來的(Zinn 2015，其以引用方式整體併入本文)。祖先序列重構使用來自天然存在之AAV之可用序列資訊，且作為系統發育及統計預測之結果，在各種中間進化節點識別序列之祖先狀態。如文獻中所述，對誇AAV譜系之*電腦模擬*衍生序列進行*從頭*合成及表徵，鑑定了Anc80文庫(Anc80Lib)節點，此節點為經廣泛研究之AAV血清型1、2、8及9之推定祖先。隨後對Anc80Lib序列之評估導致第65個Anc80Lib純系AAVAnc80 (Anc80L65)得到進一步表徵。此等研究表明AAVAnc80殼體變異體具有獨特組成及不同外表面顆粒分佈，從而產生穩定性及功能性AAV變異體，其轉導效率與AAV8相似(Zinn 2015，其以引用方式整體併入本文)。首次報告之AAVAnc80於哺乳動物內耳中之使用揭示在耳蝸及前庭毛細胞中之較高轉導效率(Landegger 2017，其以引用方式整體併入本文)。多個後續、獨立調查已確認AAVAnc80之耳蝸及

前庭細胞轉導效率相對於其他AAV血清型增加；在不同年齡之小鼠中(Landegger 2017；Tao 2018；Yoshimura 2018；Omichi 2020，其中各者以引用方式整體併入本文)且在非人類靈長類動物中(Andres-Mateos 2019，其以引用方式整體併入本文)，與許多其他AAV殼體相比，AAVAnc80具有更高轉導效率及更廣泛趨向性。

【0349】 出於諸如以下之若干原因，使用AAV顆粒之基因療法為一種有前景之內耳病症治療方式：(1)含有聽覺及前庭感覺上皮之內耳，具有經改良之免疫監視，類似於中樞神經系統中之免疫監視(Fujioka 2014，其以引用方式整體併入本文)；(2)耳蝸柯蒂氏器官之感覺及支持細胞為有絲分裂後的，允許在單次投與AAV後長期表現；及(3)藉由多種投與途徑在成人及兒童中遞送rAAV之綜合臨床經驗表明，AAV作為遞送媒劑具有很強安全性，特別為在局部遞送及/或低至中等劑量下時。

【0350】 二十多年前自最初臨床試驗開始，在數十項臨床試驗中，rAAV顆粒已以高達大約1E15 vg或更大之劑量向數百名參與者進行全身投與(Flotte 1996；Flotte 2013；Parente 2018；Wang 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。已將AAV顆粒用於*活體內*基因轉移之試驗數量穩步增加。安全性連同廣泛靶組織轉導之高效率已將rAAV顆粒確立為*活體內*基因治療之首選平台(Wang 2019，其以引用方式整體併入本文)。rAAV技術已在臨床上成功應用於多種病症，包括凝血障礙、遺傳性失明及神經退行性疾病(Colella 2018；Wang 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。

【0351】 2012年，歐洲藥品管理局(EMA)首次批准一種rAAV顆粒產品(alipogene tiparvovec；Glybera®)用於治療脂蛋白脂肪酶缺乏症。隨

後，兩種rAAV產品，用於治療經確診之雙對偶基因*RPE65*突變相關性視網膜營養不良的voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna®)及用於治療脊髓性肌萎縮症(SMA)伴*SMN1*基因之雙對偶基因突變的onasemnogene abeparvovec-xioi(Zolgensma®)，分別於2017年及2019年獲得美國食品藥品監督管理局(FDA)批准；voretigene neparvovec-rzyl (Luxturna®)亦經EMA批准用於治療遺傳性視網膜營養不良導致之視力喪失，該疾病為由基因*RPE65*突變引起的。

【0352】 在一些實施例中，藥物及生物製劑(包括rAAV顆粒)可以藉由將它們遞送到外淋巴中而到達內耳中之許多靶細胞。外淋巴為一種在組成上與腦脊液(CSF)非常相似之流體(Lysaght 2011，其以引用方式整體併入本文)，且與腦脊液具有擴散連續性。外淋巴包裹著位於內耳之骨迷路中的耳蝸及前庭系統之大部分感覺、神經及支持細胞(**圖1**及**3**)。在一些實施例中，向其遞送本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)之耳蝸之外淋巴空間包含兩個階或通道：鼓階及前庭階，它們在耳蝸螺旋之頂點處經由蝸孔而彼此連續。內耳之許多細胞透過組織中之間隙空間與外淋巴保持流體連續性。

【0353】 在一些實施例中，本文亦揭示了一種用於耳蝸內投與之一次性使用之無菌遞送裝置，以透過具有位於鐙骨足板之排放口的圓窗膜將本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)遞送至內耳之外淋巴液。在一些實施例中，在此耳蝸內投與方法中，本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)將透過具有橢圓窗內之鐙骨足板中之排放口的圓窗膜來投與到鼓階中，使得組合物灌注穿過鼓階，然後經由蝸孔處之連接來穿過前庭階，並沿著流體路徑到達鐙骨足板上之排放口(**圖4**)。在一些實施例中，與注

射端口不同之排放口之存在允許藥物沿耳蝸之長度更均勻地分佈並防止在內耳中有害地累積額外流體壓力。在一些實施例中，如藉由使用此雙窗孔、注射加排放技術來轉導前庭細胞所證明的，此遞送方法亦允許本文揭示之組合物例如注射液擴散至前庭系統。在一些實施例中，整個過程可以相對非創傷性方法透過外耳道在個體中完成；參見**圖1**，及有關手術投與程序之附加資訊的實例。

【0354】 已公佈許多關於小鼠AAVAnc80轉導之研究。已考慮將不同類型之病毒載體(例如腺病毒載體、單純疱疹病毒載體)用於將基因遞送至動物模型中之內耳(Chen 2001；Wenzel 2007；Husseman 2009，其中各者以引用方式整體併入本文)；然而，鑒於可接受之安全性特性及持久轉殖基因表現，rAAV顆粒似乎為將基因直接傳遞到耳蝸之有前途工具，包括在敲除及敲入小鼠模型中聽覺、耳蝸及前庭功能之恢復(Akil 2012；Kim 2016；Pan 2017；Akil 2019；Al-Moyed 2019；György 2019，其中各者以引用方式整體併入本文)。已經使用不同手術方法及劑量將幾種AAV血清型遞送到新生小鼠及成年小鼠之內耳中(Akil 2012；Askew 2015；Chien 2016；Landegger 2017；Suzuki 2017；Tao 2018；Yoshimura 2018；Akil 2019-Moyed 2019；György 2019；Kim 2019；Omichi 2020，其中各者以引用方式整體併入本文)。藉由耳蝸及前庭器官之不同細胞類型中之GFP表現來評定之轉導效率因小鼠出生後年齡、用於遞送顆粒之方法及所評估之血清型或殼體變異體而不同。

【0355】 在一些實施例中，與其他AAV殼體相比，AAVAnc80變異體顯示出對新生小鼠及成年小鼠耳蝸及前庭器官之耳蝸及前庭感覺細胞(毛細胞)及輔佐細胞的高效靶向(Landegger 2017；Suzuki 2017；Omichi

2020，其中各者以引用方式整體併入本文)。Anc80新生趨向性及基因轉移效率在出生後第1天(P1)藉由圓窗投與注射之C57BL/6小鼠中*活體內*評估(Landegger 2017，其以引用方式整體併入本文)。與先前研究一致，AAV2、AAV6及AAV8靶向低百分比之IHC，且AAV1能夠以更高效率轉導IHC，但OHC轉導很小；相比之下，AAVAnc80 (1.7E9 vg/耳蝸)能夠轉導大約100%之IHC及約90%之OHC(**圖11**)，而對耳蝸或聽覺功能沒有任何有害影響(Landegger 2017，其以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，在前庭系統中，AAVAnc80轉導橢圓囊之I型及II型毛細胞以及半規管脊之細胞(**圖12**)，而不影響前庭功能(Landegger 2017，其以引用方式整體併入本文)。

【0356】 使用經由後半規管之不同投與途徑，在成年(7週)CBA/CaJ小鼠中評估AAVAnc80趨向性及基因轉移效率(Suzuki 2017，其以引用方式整體併入本文)。AAVAnc80 (9.6E8 vg/耳蝸)靶向耳蝸之感覺及輔佐細胞，包括整個耳蝸長度中大約100%之IHC以及很大一部分OHC、螺旋緣細胞及賴斯納膜，以及耳蝸軸細胞(例如，螺旋神經節神經元及衛星神經膠質細胞)(**圖13**)，同時保持正常耳蝸及聽覺功能(Suzuki 2017，其以引用方式整體併入本文)。前庭系統之多種細胞類型亦經轉導，包括橢圓囊及半規管脊以及球囊中之毛細胞子集及幾乎100%之支持細胞(**圖14**)，所有此等細胞均對前庭功能無有害影響(Suzuki 2017，其以引用方式整體併入本文)。

【0357】 最近，使用本文中使用之遞送途徑(經由帶有後半規管開窗之圓窗膜遞送)評估成年(4週)C3H/FeJ小鼠之AAVAnc80*活體內*轉導，並直接與天然血清型AAV1、AAV2、AAV8及AAV9之轉導進行比較

(Omichi 2020，其以引用方式整體併入本文)。如藉由對照樣(未經注射的)ABR閾值所證明，所有顆粒均產生某種程度之轉導，而不會對聽覺功能產生有害影響。AAVAnc80(5.5E9 vg/耳蝸)沿耳蝸長度轉導幾乎100%之IHC及大約27%至66%之OHC，這取決於耳蝸位置(**圖15**)。儘管與AAVAnc80相比，AAV2對OHC之轉導效率略高(3.68E9 vg/耳蝸)，但AAVAnc80比AAV2保持明顯更廣泛之趨向性，如藉由耳蝸中球囊及螺旋神經節神經元之eGFP陽性毛細胞所證明的；在此等相同細胞類型中，AAV2幾乎不產生轉導(**圖15**)(Omichi 2020，其以引用方式整體併入本文)。

【0358】在一些實施例中，AAVAnc80靶向新生小鼠到成年小鼠之多種內耳細胞類型(包括耳蝸IHC及OHC、支持細胞、耳蝸螺旋神經節細胞、橢圓囊、球囊及壺腹脊之前庭毛細胞、及耳蝸及前庭支持/輔佐細胞)之能力表明，例如AAVAnc80可以促進內耳病症基因治療方法之發展。

【0359】在某些實施例中，使用報告構築體在非人類靈長類動物(NHP)中進行平台及支持性研究，以評估內耳中之AAVAnc80轉導。在一些實施例中，在NHP中進行探索性平台及其他支持性研究，以評估AAVAnc80之趨向性及AAVAnc80顆粒遞送之劑量依賴性效應。在一些實施例中，使用包含編碼增強型GFP(eGFP)報告轉殖基因之構築體並經由耳蝸內注射透過圓窗膜遞送之rAAVAnc80顆粒促進AAVAnc80殼體對NHP內耳細胞類型之趨向性的評估。在一些實施例中，此類顆粒亦可用於開發如本文所述之用於直接有效遞送至耳蝸之新型裝置。

【0360】在一些實施例中，針對耳蝸毛細胞之轉導效率及毛細胞轉導之劑量依賴性對NHP耳朵進行組織學評估。在一些實施例中，亦分析了

此類耳朵之耳蝸及/或前庭器官中細胞類型轉導之廣度。在一些實施例中，增加用如本文所述之rAAV顆粒(例如，包含rAAVAnc80-抗VEGF)轉導之內耳細胞之群體可以支持以下可能性：在rAAVAnc80-抗VEGF之情況下，內耳可以維持分泌型抗VEGF蛋白之持續儲存庫；進而，此種蛋白質有可能藉由相鄰內耳道中腫瘤部位之鄰近性及擴散連續性來控制VS生長。在一些實施例中，亦在NHP中評估了某一程序對毛細胞存活之耐受性、在預先存在之中和抗體(NAb)存在下之轉導及對側(未經注射)耳朵之任何潛在轉導。結果匯總在實例中。

【0361】 在一些實施例中，經合理設計之合成AAVAnc80L65殼體變異體(AAVAnc80)高度有效於使用經設計用於圓窗膜投與之遞送裝置以劑量依賴性方式轉導靈長類IHC。在一些實施例中，使用包含編碼轉殖基因之構築體之AAVAnc80顆粒，以約6.0 x 10^{10} vg/耳蝸或更高之劑量，在經注射耳朵中達成大約75%至100%之IHC轉導。

【0362】 在一些實施例中，當藉由耳蝸內投與途徑遞送顆粒時，在血清中至少處於中等水準下的針對AAVAnc80之預先存在之中和抗體不抑制IHC或支持細胞轉導。

【0363】 在一些實施例中，經注射耳朵之定性評定證明了跨多種耳蝸及前庭細胞類型之轉導，所有此等細胞類型均經定位以在透過rAAVAnc80-抗VEGF轉導後將抗VEGF蛋白分泌到外淋巴或直接分泌到耳蝸神經之間質液中，從而透過在前庭耳蝸神經間質中之擴散而潛在地控制VS之生長。

示範性AAV Anc80殼體DNA序列(SEQ ID NO:88)

ATGGCTGCCGATGGTTATCTTCCAGATTGGCTCGAGGACAACCTCTCTGA

GGGCATTCGCGAGTGGTGGGACTTGAAACCTGGAGCCCCGAAACCCAAA

GCCAACCAGCAAAAGCAGGACGACGGCCGGGGTCTGGTGCTTCCTGGCT

ACAAGTACCTCGGACCCTTCAACGGACTCGACAAGGGGGAGCCCGTCAA

CGCGGCGGACGCAGCGGCCCTCGAGCACGACAAGGCCTACGACCAGCAG

CTCAAAGCGGGTGACAATCCGTACCTGCGGTATAACCACGCCGACGCCGA

GTTTCAGGAGCGTCTGCAAGAAGATACGTCTTTTGGGGGCAACCTCGGGC

GAGCAGTCTTCCAGGCCAAGAAGCGGGTTCTCGAACCTCTCGGTCTGGTT

GAGGAAGGCGCTAAGACGGCTCCTGGAAAGAAGAGACCGGTAGAGCAAT

CACCCCAGGAACCAGACTCCTCTTCGGGCATCGGCAAGAAAGGCCAGCA

GCCCGCGAAGAAGAGACTCAACTTTGGGCAGACAGGCGACTCAGAGTCA

GTGCCCGACCCTCAACCACTCGGAGAACCCCCCGCAGCCCCCTCTGGTGT

GGGATCTAATACAATGGCAGCAGGCGGTGGCGCTCCAATGGCAGACAAT

AACGAAGGCGCCGACGGAGTGGGTAACGCCTCAGGAAATTGGCATTGCG

ATTCCACATGGCTGGGCGACAGAGTCATCACCACCAGCACCCGAACCTGG

GCCCTCCCCACCTACAACAACCACCTCTACAAGCAAATCTCCAGCCAATC

GGGAGCAAGCACCAACGACAACACCTACTTCGGCTACAGCACCCCCTGG

GGGTATTTTGACTTTAACAGATTCCACTGCCACTTCTCACCACGTGACTGG

CAGCGACTCATCAACAACAACTGGGGATTCCGGCCCAAGAGACTCAACTT

CAAGCTCTTCAACATCCAGGTCAAGGAGGTCACGACGAATGATGGCACC

ACGACCATCGCCAATAACCTTACCAGCACGGTTCAGGTCTTTACGGACTC

GGAATACCAGCTCCCGTACGTCCTCGGCTCTGCGCACCAGGGCTGCCTGC

CTCCGTTCCCGGCGGACGTCTTCATGATTCCTCAGTACGGGTACCTGACTC

TGAACAATGGCAGTCAGGCCGTGGGCCGTTCCTCCTTCTACTGCCTGGAG

TACTTTCCTTCTCAAATGCTGAGAACGGGCAACAACTTTGAGTTCAGCTA
CACGTTTGAGGACGTGCCTTTTCACAGCAGCTACGCGCACAGCCAAAGCC
TGGACCGGCTGATGAACCCCCTCATCGACCAGTACCTGTACTACCTGTCT
CGGACTCAGACCACGAGTGGTACCGCAGGAAATCGGACGTTGCAATTTTC
TCAGGCCGGGCCTAGTAGCATGGCGAATCAGGCCAAAAACTGGCTACCC
GGGCCCTGCTACCGGCAGCAACGCGTCTCCAAGACAGCGAATCAAAATA
ACAACAGCAACTTTGCCTGGACCGGTGCCACCAAGTATCATCTGAATGGC
AGAGACTCTCTGGTAAATCCCGGTCCCGCTATGGCAACCCACAAGGACGA
CGAAGACAAATTTTTTCCGATGAGCGGAGTCTTAATATTTGGGAAACAGG
GAGCTGGAAATAGCAACGTGGACCTTGACAACGTTATGATAACCAGTGA
GGAAGAAATTAAAACCACCAACCCAGTGGCCACAGAACAGTACGGCACG
GTGGCCACTAACCTGCAATCGTCAAACACCGCTCCTGCTACAGGGACCGT
CAACAGTCAAGGAGCCTTACCTGGCATGGTCTGGCAGAACCGGGACGTGT
ACCTGCAGGGTCCTATCTGGGCCAAGATTCCTCACACGGACGGACACTTT
CATCCCTCGCCGCTGATGGGAGGCTTTGGACTGAAACACCCGCCTCCTCA
GATCCTGATTAAGAATACACCTGTTCCCGCGAATCCTCCAACTACCTTCA
GTCCAGCTAAGTTTGCGTCGTTCATCACGCAGTACAGCACCGGACAGGTC
AGCGTGGAAATTGAATGGGAGCTGCAGAAAGAAAACAGCAAACGCTGGA
ACCCAGAGATTCAATACACTTCCAACTACAACAAATCTACAAATGTGGAC
TTTGCTGTTGACACAAATGGCGTTTATTCTGAGCCTCGCCCCATCGGCACC
CGTTACCTCACCCGTAATCTG

示範性AAV Anc80殼體胺基酸序列(SEQ ID NO: 89)

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPG

YKYLGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA
EFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSP
QEPDSSSGIGKKGQQPAKKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPSGVGSNT
MAAGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWHCDSTWLGDRVITTSTRTWALPT
YNNHLYKQISSQSGASTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINN
NWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVL
GSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFEFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQTTSGTAGNRT
LQFSQAGPSSMANQAKNWLPGPCYRQQRVSKTANQNNNSNFAWTGATKYH
LNGRDSLVNPGPAMATHKDDEDKFFPMSGVLIFGKQGAGNSNVDLDNVMIT
SEEEIKTTNPVATEQYGTVATNLQSSNTAPATGTVNSQGALPGMVWQNRDV
YLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPPTTFSPAK
FASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSTNVDFAVDTN
GVYSEPRPIGTRYLTRNL

示範性AAV Anc80殼體胺基酸序列(SEQ ID NO: 113)

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPG
YKYLGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA
EFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSP
QEPDSSSGIGKKGQQPAX$_1$KRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPSGVGSNT
MX$_2$AGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWHCDSTWLGDRVITTSTRTWALPT
YNNHLYKQISSQSGX$_3$STNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLIN
NNWGFRPKX$_4$LNFKLFNIQVKEVTTNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYV
LGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRT

GNNFX$_5$FSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQTTSGTAGN

RX$_6$LQFSQAGPSSMANQAKNWLPGPCYRQQRVSKTX$_7$NQNNNSNFAWTGAT

KYHLNGRDSLVNPGPAMATHKDDEDKFFPMSGVLIFGKQGAGNSNVDLDN

VMITX$_8$EEEIKTTNPVATEX$_9$YGTVATNLQSX$_{10}$NTAPATGTVNSQGALPGMV

WQX$_{11}$RDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANP

PTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSTNV

DFAVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

SEQ ID NO:113中之符號	相應胺基酸
X$_1$	K或R
X$_2$	A或S
X$_3$	A或G
X$_4$	R或k
X$_5$	E或Q
X$_6$	T或E
X$_7$	A或T
X$_8$	S或N
X$_9$	Q或E
X$_{10}$	S或A
X$_{11}$	N或D

示範性AAV Anc80殼體胺基酸序列(SEQ ID NO: 114)

MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPG

YKYLGPFNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADA

EFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSP

QEPDSSSGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPSGVGSNT

MAAGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWHCDSTWLGDRVITTSTRTWALPT

YNNHLYKQISSQSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINN

NWGFRPKKLNFKLFNIQVKEVTTNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVL

GSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG

NNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQTTSGTAGNRT

LQFSQAGPSSMANQAKNWLPGPCYRQQRVSKTTNQNNNSNFAWTGATKYH
LNGRDSLVNPGPAMATHKDDEDKFFPMSGVLIFGKQGAGNSNVDLDNVMIT
NEEEIKTTNPVATEEYGTVATNLQSANTAPATGTVNSQGALPGMVWQDRDV
YLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPPTTFSPAK
FASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSTNVDFAVDTN
GVYSEPRPIGTRYLTRNL

示範性AAV顆粒

【0364】在某些實施例中，本揭示案係關於一種rAAV-抗VEGF組合物，其包含有包含rAAV2/Anc80L65-CAG.雷珠單抗.bGH之顆粒。在某些實施例中，rAAV-抗VEGF組合物包含：a)經合理設計之合成AAV殼體Anc80L65；b)源自AAV2之反向末端重複序列(上游及下游)；c)巨細胞病毒(CMV)早期增強子元件、位於第二個外顯子之5'側接區域及近端區域之間的雞β肌動蛋白(*C*β*A*)基因序列及源自兔β珠蛋白(*R*β*G*)基因之3'剪接序列(Miyazaki 1989；Niwa 1991；及Orbán 2009，其中各者以引用方式整體併入本文)，它們一起共同稱為CAG啟動子(上游)；d)雷珠單抗(抗體片段[Fab])編碼序列，該序列包含，i)編碼雷珠單抗重鏈及輕鏈可變區之雙順反子盒，該等可變區由弗林蛋白酶及明脈扁刺蛾病毒衍生之蛋白酶2A(T2A)裂解位點分隔，及ii)在每條Fab鏈上游選殖以促進蛋白質分泌之20個胺基酸人類介白素2(IL-2)前導序列；及e)牛生長激素(bGH)聚腺苷酸化(pA)訊息(下游)。

【0365】在某些實施例中，本揭示案係關於一種rAAVAnc80-抗VEGF組合物，其包含有包含rAAV2/Anc80L65-CAG.貝伐單抗.bGH之顆粒。在某些實施例中，rAAV-抗VEGF組合物包含：a)經合理設計之合成

AAV殼體Anc80L65；b)源自AAV2之反向末端重複序列(上游及下游)；c)巨細胞病毒(CMV)早期增強子元件、位於第二個外顯子之5'側接區域及近端區域之間的雞β肌動蛋白(CβA)基因序列及源自兔β珠蛋白(RβG)基因之3'剪接序列(Miyazaki 1989；Niwa 1991；及Orbán 2009，其中各者以引用方式整體併入本文)，它們一起共同稱為CAG啟動子(上游)；d)貝伐單抗編碼序列(包含Fab區及Fc區之抗體)，該序列包含，i)編碼重鏈及輕鏈可變區及恆定區之雙順反子盒，該等區域由弗林蛋白酶及明脈扁刺蛾病毒衍生之蛋白酶2A(T2A)裂解位點分隔，及ii)在每條Fab鏈上游選殖以促進蛋白質分泌之20個胺基酸人類介白素2(IL-2)前導序列；及e)牛生長激素(bGH)聚腺苷酸化(pA)訊息(下游)。

【0366】在某些實施例中，本揭示案係關於一種rAAVAnc80-抗VEGF組合物，其包含有包含rAAV2/Anc80L65-CAG.阿柏西普.bGH之顆粒。在某些實施例中，rAAV-抗VEGF組合物包含：a)經合理設計之合成AAV殼體Anc80L65；b)源自AAV2之反向末端重複序列(上游及下游)；c)巨細胞病毒(CMV)早期增強子元件、位於第二個外顯子之5'側接區域及近端區域之間的雞β肌動蛋白(CβA)基因序列及源自兔β珠蛋白(RβG)基因之3'剪接序列(Miyazaki 1989；Niwa 1991；及Orbán 2009，其中各者以引用方式整體併入本文)，它們一起共同稱為CAG啟動子(上游)；d)阿柏西普編碼序列，該序列包含，i)視情況選擇之20個胺基酸人類介白素2(IL-2)前導序列，及ii)由與人類IgG1之Fc部分融合之人類VEGF受體1及2胞外域之部分組成之重組融合蛋白；及e)牛生長激素(bGH)聚腺苷酸化(pA)訊息(下游)。

組合物

【0367】在其他情況下，本揭示案提供了組合物。在一些實施例中，組合物包含如本文所述之構築體。在一些實施例中，組合物包含一或多種如本文所述之構築體。在一些實施例中，組合物包含複數種如本文所述之構築體。在一些實施例中，當組合物中包括多於一種構築體時，構築體各自不同。

【0368】在一些實施例中，組合物包含如本文所述之rAAV顆粒。在一些實施例中，組合物包含一或多種如本文所述之rAAV顆粒。在一些實施例中，組合物包含複數種rAAV顆粒。在一些實施例中，當組合物中包括多於一種rAAV顆粒時，rAAV顆粒各自不同。

【0369】在一些實施例中，組合物包含抗VEGF蛋白。在一些實施例中，組合物包含細胞。在一些實施例中，組合物為或包含醫藥組合物。

【0370】在一些實施例中，rAAVAnc80-抗VEGF顆粒包含AAVAnc80殼體及編碼雷珠單抗之單鏈DNA基因組，該雷珠單抗為臨床上用於抑制VEGF之48千道爾頓(kDa)人源化單株抗體片段(Fab)。在某些實施例中，rAAVAnc80-抗VEGF將在CRO或在內部操作GMP設施中製造。

【0371】在一些實施例中，rAAVAnc80-抗VEGF透過人類胚胎腎(HEK)293上皮細胞之瞬時轉染產生。在一些實施例中，經澄清細胞收穫物藉由親和層析純化，然後藉由氯化銫等密度梯度分離來進一步純化及富集完整rAAVAnc80顆粒。在一些實施例中，調配物緩衝液包含含有0.1-5 mM範圍內之磷酸二氫鉀(例如，1.5 mM之磷酸二氫鉀)、1-20 mM範圍內之磷酸氫二鈉(例如，8.1 mM磷酸氫二鈉)、0.1-10 mM範圍內之氯化鉀(例如，2.7 mM氯化鉀)、100-1000 mM範圍內之氯化鈉(例如，172 mM

氯化鈉)及0.0001-0.001%範圍內之泊洛沙姆(例如，0.001%泊洛沙姆188)(vol/vol%))。在一些實施例中，一旦經純化及調配，包含構築體之rAAVAnc80顆粒稱為原料藥。在一些實施例中，原料藥隨後經無菌過濾(例如，使用0.2微米[μm]過濾器)且無菌地填充到無菌小瓶中以供一次性使用並加塞。在一些實施例中，此等裝入小瓶之等分試樣構成藥物產品且在合適溫度下儲存直至投與當天(例如，4℃到-100℃，例如，在≤-65℃)。

【0372】在一些實施例中，可以產生單獨稀釋劑藥物產品(例如，AAVAnc80稀釋劑)，且可以在組成上與調配物緩衝液相當或接近。在一些實施例中，此種稀釋劑可以經過無菌過濾(0.2 μm過濾器)，無菌填充到無菌小瓶中以供一次性使用，並在適當溫度下儲存直到投與當天(例如，4℃到-100℃，例如，在≤-65℃)。在一些實施例中，稀釋劑藥物產品用於製備對於本文所述原料藥之劑量所需之濃度。

投與劑量及體積

【0373】在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如本文揭示之一或多種AAV載體)作為單劑量或多個劑量投與。

【0374】在一些實施例中，本文揭示之組合物作為單劑量投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以複數個劑量，例如2、3、4、5、6、7、8、9或10個劑量投與。

【0375】在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以約0.01 mL、約0.02 mL、約0.03 mL、約0.04 mL、約0.05 mL、約0.06 mL、約0.07 mL、約0.08 mL、約0.09 mL、約1.00 mL、約1.10 mL、約1.20 mL、約1.30 mL、約1.40

mL、約1.50 mL、約1.60 mL、約1.70 mL、約1.80 mL、約1.90 mL或約2.00 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約0.01 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約0.02 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約0.03 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約0.04 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約0.05 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約0.06 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約0.07 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約0.08 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約0.09 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約1.00 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約1.10 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約1.20 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約1.30 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約1.40 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約1.50 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約1.60 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約1.70 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約1.80 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約1.90 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以約2.00 mL之體積投與。

【0376】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以約0.01至2.00 mL、約0.02至1.90 mL、約0.03至1.8 mL、約0.04至1.70 mL、約0.05至1.60 mL、約0.06至1.50 mL、約0.06至1.40 mL、約0.07至1.30 mL、約0.08至1.20 mL或約

0.09至1.10 mL之體積投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以約0.01至2.00 mL、約0.02至2.00 mL、約0.03至2.00 mL、約0.04至2.00 mL、約0.05至2.00 mL、約0.06至2.00 mL、約0.07至2.00 mL、約0.08至2.00 mL、約0.09至2.00 mL、約0.01至1.90 mL、約0.01至1.80 mL、約0.01至1.70 mL、約0.01至1.60 mL、約0.01至1.50 mL、約0.01至1.40 mL、約0.01至1.30 mL、約0.01至1.20 mL、約0.01至1.10 mL、約0.01至1.00 mL、約0.01至0.09 mL之體積投與。

【0377】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以約0.01 mL至約0.30 mL、約0.01 mL至約0.25 mL、約0.01 mL至約0.20 mL、約0.01 mL至約0.15 mL、約0.01 mL至約0.14 mL、約0.01 mL至約0.13 mL、約0.01 mL至約0.12 mL、約0.01 mL至約0.11 mL、約0.01 mL至約0.10 mL、約0.01 mL至約0.09 mL、約0.01 mL至約0.08 mL、約0.01 mL至約0.07 mL、約0.01 mL至約0.06 mL、約0.01 mL至約0.05 mL、約0.01 mL至約0.04 mL、約0.01 mL至約0.03 mL或約0.01 mL至約0.02 mL之體積投與。

【0378】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以約0.02 mL至約0.30 mL、0.03 mL至約0.30 mL、0.04 mL至約0.30 mL、0.05 mL至約0.30 mL、0.06 mL至約0.30 mL、0.07 mL至約0.30 mL、0.08 mL至約0.30 mL、0.09 mL至約0.30 mL、0.10 mL至約0.30 mL、0.11 mL至約0.30 mL、0.12 mL至約0.30 mL、0.13 mL至約0.30 mL、0.14 mL至約0.30 mL、0.15 mL至約0.30 mL、0.16 mL至約0.30 mL、0.17 mL至約0.30 mL、0.18 mL至約

0.30 mL、0.19 mL至約0.30 mL、0.20 mL至約0.30 mL或0.25 mL至約0.30 mL之體積投與。

【0379】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以約0.01 mL至約0.03 mL、約0.02 mL至約0.25 mL、約0.03 mL至約0.20 mL、約0.04 mL至約0.18 mL、約0.05 mL至約0.16 mL、約0.06 mL至約0.14 mL、約0.07 mL至約0.12 mL或約0.08 mL至約0.1 mL之體積投與。

【0380】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以以下量投與：約1 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約9 x 10^{14} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約8 x 10^{14} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約7 x 10^{14} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約6 x 10^{14} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約5 x 10^{14} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約4 x 10^{14} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約3 x 10^{14} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約2 x 10^{14} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{14} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約9 x 10^{13} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約8 x 10^{13} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約7 x 10^{13} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約6 x 10^{13} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約5 x 10^{13} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約4 x 10^{13} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約3 x 10^{13} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約2 x 10^{13} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{13} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約9 x 10^{12} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約8 x 10^{12} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約7 x 10^{12} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約6 x 10^{12} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約5 x 10^{12} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約4 x 10^{12} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約3 x 10^{12} vg/mL、約1 x 10^{11}

vg/mL至約2 x 10^{12} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{12} vg/mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約9.5 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約9 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約8.5 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約8 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約7.5 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約 7 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約6.5 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約6 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約5.5 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約5 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約4.5 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約4 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約3.5 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約3 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約2.5 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約2 x 10^{11} vg/ mL、約1 x 10^{11} vg/mL至約1.5 x 10^{11} vg/ mL。

【0381】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以以下量投與：約1 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約2 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約3 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約4 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約5 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約6 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約7 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約8 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約9 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約1 x 10^{12} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約2 x 10^{12} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約3 x 10^{12} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約4 x 10^{12} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約5 x 10^{12} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約6 x 10^{12} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約7 x 10^{12} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約8 x 10^{12} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約9 x 10^{12} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約1 x 10^{13} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、

約2 x 10^{13} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約3 x 10^{13} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約4 x 10^{13} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約5 x 10^{13} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約6 x 10^{13} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約7 x 10^{13} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約8 x 10^{13} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約9 x 10^{13} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約1 x 10^{14} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約2 x 10^{14} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約3 x 10^{14} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約4 x 10^{14} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約5 x 10^{14} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約6 x 10^{14} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約7 x 10^{14} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL、約8 x 10^{14} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL或約9 x 10^{14} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL。

【0382】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以以下量投與：至少1 x 10^{11}、至少5 x 10^{11}、至少1 x 10^{12}、至少1 x 10^{12}、至少2 x 10^{12}、至少3 x 10^{12}、至少4 x 10^{12}、至少5 x 10^{12}、至少6 x 10^{12}、至少7 x 10^{12}、至少8 x 10^{12}、至少9 x 10^{12}、至少1 x 10^{13}、至少2 x 10^{13}、至少3 x 10^{13}、至少4 x 10^{13}、至少5 x 10^{13}、至少6 x 10^{13}、至少7 x 10^{13}、至少8 x 10^{13}、至少9 x 10^{13}或至少1 x 10^{14}載體基因組(vg)/毫升(mL) (vg/mL)。

【0383】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以以下量投與：至多1 x 10^{15}、至多5 x 10^{14}、至多1 x 10^{14}、至多5 x 10^{13}、至多1 x 10^{13}、至多9 x 10^{12}、至多8 x 10^{12}、至多7 x 10^{12}、至多6 x 10^{12}、至多5 x 10^{12}、至多4 x 10^{12}、至多3 x 10^{12}、至多2 x 10^{12}或至多1 x 10^{12}載體基因組(vg)/毫升(mL)。

【0384】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種

本文揭示之rAAV構築體之組合物)以以下量投與：約1 x 10^{12} vg/mL、約1.1 x 10^{12} vg/mL、1.2 x 10^{12} vg/mL、約1.3 x 10^{12} vg/mL、約1.4 x 10^{12} vg/mL、約1.5 x 10^{12} vg/mL、約1.6 x 10^{12} vg/mL、約1.7 x 10^{12} vg/mL、約1.8 x 10^{12} vg/mL、約1.9 x 10^{12} vg/mL、約2.0 x 10^{12} vg/mL、約2.1 x 10^{12} vg/mL、約2.2 x 10^{12} vg/mL、約2.3 x 10^{12} vg/mL、約2.4 x 10^{12} vg/mL、約2.5 x 10^{12} vg/mL、約2.6 x 10^{12} vg/mL、約2.7 x 10^{12} vg/mL、約2.8 x 10^{12} vg/mL、約2.9 x 10^{12} vg/mL、約3.0 x 10^{12} vg/mL、約3.1 x 10^{12} vg/mL、約3.2 x 10^{12} vg/mL、約3.3 x 10^{12} vg/mL、約3.4 x 10^{12} vg/mL、約3.5 x 10^{12} vg/mL、約3.6 x 10^{12} vg/mL、約3.7 x 10^{12} vg/mL、約3.8 x 10^{12} vg/mL、約3.9 x 10^{12} vg/mL、約4.0 x 10^{12} vg/mL、約4.1 x 10^{12} vg/mL、約4.2 x 10^{12} vg/mL、約4.3 x 10^{12} vg/mL、約4.4 x 10^{12} vg/mL、約4.5 x 10^{12} vg/mL、約4.6 x 10^{12} vg/mL、約4.7 x 10^{12} vg/mL、約4.8 x 10^{12} vg/mL、約4.9 x 10^{12} vg/mL、約5.0 x 10^{12} vg/mL、約5.1 x 10^{12} vg/mL、約5.2 x 10^{12} vg/mL、約5.3 x 10^{12} vg/mL、約5.4 x 10^{12} vg/mL、約5.5 x 10^{12} vg/mL、約5.6 x 10^{12} vg/mL、約5.7 x 10^{12} vg/mL、約5.8 x 10^{12} vg/mL、約5.9 x 10^{12} vg/mL、約6.0 x 10^{12} vg/mL、約7.0 x 10^{12} vg/mL、約8.0 x 10^{12} vg/mL、約9.0 x 10^{12} vg/mL、約9.1 x 10^{12} vg/mL、約9.2 x 10^{12} vg/mL、約9.3 x 10^{12} vg/mL、約9.4 x 10^{12} vg/mL、約9.5 x 10^{12} vg/mL、約9.6 x 10^{12} vg/mL、約9.7 x 10^{12} vg/mL、約9.8 x 10^{12} vg/mL、約9.9 x 10^{12} vg/mL、約1 x 10^{13} vg/mL、1.1 x 10^{13} vg/mL、1.2 x 10^{13} vg/mL、1.3 x 10^{13} vg/mL、1.4 x 10^{13} vg/mL、1.5 x 10^{13} vg/mL、1.6 x 10^{13} vg/mL、1.7 x 10^{13} vg/mL、1.8 x 10^{13} vg/mL、1.9 x 10^{13} vg/mL、2 x 10^{13} vg/mL、5 x 10^{13} vg/mL或1 x 10^{14} vg/mL。

【0385】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以2.5 x 10^{12} vg/mL +/- 10%之量投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以2.5 x 10^{12} vg/mL之量投與。

【0386】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以5 x 10^{12} vg/mL +/- 10%之量投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以5 x 10^{12} vg/mL之量投與。

【0387】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以1 x 10^{13} vg/mL +/- 10%之量投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以1 x 10^{13} vg/mL之量投與。

【0388】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以以下量投與：約1 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約2 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約3 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約4 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約5 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約6 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約7 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約8 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約9 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約1 x 10^{11}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約2 x 10^{11}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約3 x 10^{11}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約4 x 10^{11}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約5 x 10^{11}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約6 x 10^{11}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約7 x 10^{11}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約8 x 10^{11}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約9 x 10^{11}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約1 x 10^{12}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約2 x 10^{12}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約3 x

10^{12}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約4 x 10^{12}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約5 x 10^{12}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約6 x 10^{12}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約7 x 10^{12}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約8 x 10^{12}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸或約9 x 10^{12}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸。

【0389】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以以下量投與：約1 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約9 x 10^{12} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約8 x 10^{12} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約7 x 10^{12} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約6 x 10^{12} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約5 x 10^{12} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約4 x 10^{12} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約3 x 10^{12} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約2 x 10^{12} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約1 x 10^{12} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約9 x 10^{11} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約 8 x 10^{11} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約7 x 10^{11} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約6 x 10^{11} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約5 x 10^{11} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約4 x 10^{11} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約3 x 10^{11} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約2 x 10^{11} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約1 x 10^{11} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約9 x 10^{10} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約8 x 10^{10} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約7 x 10^{10} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約6 x 10^{10} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約5 x 10^{10} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約4 x 10^{10} vg/耳蝸、約1 x 10^{10}至約3 x 10^{10} vg/耳蝸、至約1 x 10^{10}至約2 x 10^{10} vg/耳蝸。

【0390】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以以下量投與：約1 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸、約5 x 10^{10}至約5 x 10^{12} vg/耳蝸、約8 x 10^{10}至約1 x 10^{12} vg/耳蝸、約1 x 10^{11}至約9 x 10^{11} vg/耳蝸、約2 x 10^{11}至約8 x 10^{11} vg/耳蝸、

約2.5 x 10^{11}至約5 x 10^{11} vg/耳蝸、約3 x 10^{11}至約4.5 x 10^{11} vg耳蝸。

【0391】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以以下量投與：約1 x 10^{10} vg/耳蝸、約5 x 10^{10} vg/耳蝸、約1 x 10^{11} vg/耳蝸、約1.5 x 10^{11} vg/耳蝸、約2 x 10^{11} vg/耳蝸、約2.1 x 10^{11} vg/耳蝸、2.2 x 10^{11} vg/耳蝸、2.3 x 10^{11} vg/耳蝸、2.4 x 10^{11} vg/耳蝸、約2.5 x 10^{11} vg/耳蝸、2.6 x 10^{11} vg/耳蝸、2.7 x 10^{11} vg/耳蝸、2.8 x 10^{11} vg/耳蝸、2.9 x 10^{11} vg/耳蝸、約3 x 10^{11} vg/耳蝸、3.1 x 10^{11} vg/耳蝸、3.2 x 10^{11} vg/耳蝸、3.3 x 10^{11} vg/耳蝸、3.4 x 10^{11} vg/耳蝸、 約3.5 x 10^{11} vg/耳蝸、3.6 x 10^{11} vg/耳蝸、3.7 x 10^{11} vg/耳蝸、3.8 x 10^{11} vg/耳蝸、3.9 x 10^{11} vg/耳蝸、約4 x 10^{11} vg/耳蝸、4.1 x 10^{11} vg/耳蝸、4.2 x 10^{11} vg/耳蝸、4.3 x 10^{11} vg/耳蝸、4.4 x 10^{11} vg/耳蝸、約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸、4.6 x 10^{11} vg/耳蝸、4.7 x 10^{11} vg/耳蝸、4.8 x 10^{11} vg/耳蝸、4.9 x 10^{11} vg/耳蝸、約5 x 10^{11} vg/耳蝸、約5.5 x 10^{11} vg/耳蝸、約6 x 10^{11} vg/耳蝸、約6.5 x 10^{11} vg/耳蝸、約7 x 10^{11} vg/耳蝸、約7.5 x 10^{11} vg/耳蝸、約8 x 10^{11} vg/耳蝸、約8.5 x 10^{11} vg/耳蝸、約9 x 10^{11} vg/耳蝸、約9.5 x 10^{11} vg/耳蝸、約1 x 10^{12} vg/耳蝸。

【0392】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以2.3 x 10^{11} vg/耳蝸, +/- 10%之量投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以2.3 x 10^{11} vg/耳蝸之量投與。

【0393】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以4.5 x 10^{11} vg/耳蝸, +/- 10%之量投

與。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以4.5 x 10^{11} vg/耳蝸之量投與。

【0394】 在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以9 x 10^{11} vg/耳蝸, +/- 10%之量投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，包含一或多種本文揭示之rAAV構築體之組合物)以9 x 10^{11} vg/耳蝸之量投與。

【0395】 在一些實施例中，本文揭示之組合物作為單劑量投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以複數個劑量，例如2、3、4、5、6、7、8、9或10個劑量投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以複數個劑量投與，該複數個劑量包含至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9或至少10個劑量。

【0396】 在一些實施例中，本文揭示之組合物在給藥方案中投與。在一些實施例中，給藥方案包含一或多個劑量。在一些實施例中，給藥方案包含第一劑量及一或多個後續劑量(例如，第二劑量、第三劑量、第四劑量等)。在一些實施例中，本文揭示之給藥方案包含至少2、至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8、至少9或至少10個劑量。

【0397】 在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量在隨後劑量的投與之前投與。在一些實施例中，隨後劑量在第一劑量的投與之後至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少1週、至少2週、至少3週、至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月或至少12個月投與。

【0398】 在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以2.5 x

10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約2.5 x 10^{12} vg/mL)投與。在一些實施例中，給藥方案包含一或多個後續劑量。在一些實施例中，一或多個後續劑量以與第一劑量相似的量投與。在一些實施例中，一或多個後續劑量以與第一劑量相比不同的量投與。在一些實施例中，當後續劑量之劑量與第一劑量相比不同時，後續劑量可以5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約5 x 10^{12} vg/mL)或1 x 10^{13} vg/mL +/- 10% (例如，約1 x 10^{13} vg/mL)或所述劑量之間的劑量投與。

【0399】在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以2.5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約2.5 x 10^{12} vg/mL)投與，且第二劑量以小於第一劑量的量投與。在一些實施例中，第二劑量比第一劑量少約5%、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%或約90%。在一些實施例中，第二劑量係安全且可耐受之劑量，例如，如藉由本文揭示之安全性及/或功效參數量測的。在一些實施例中，第二劑量係預期在VS腫瘤部位處達到抗VEGF蛋白之生物活性濃度，例如，約1.2 x 10^{11} vg/耳蝸或約1.3 x 10^{12} vg/mL])之劑量。

【0400】在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以2.5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約2.5 x 10^{12} vg/mL)投與，且第二劑量以高於第一劑量的量投與。在一些實施例中，第二劑量比第一劑量高約5%、高約10%、高約20%、高約30%、高約40%、高約50%、高約60%、高約70%、高約80%或高約90%。在一些實施例中，第二劑量係安全且可耐受之劑量，如藉由本文揭示之安全性及/或功效參數量測的。在一些實施例中，第二劑量為約5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約5 x 10^{12} vg/mL)。在一些實施例中，第二劑量為約1 x 10^{13} vg/mL +/- 10% (例如，約1 x 10^{13}

vg/mL)。

【0401】在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約5 x 10^{12} vg/mL)投與。在一些實施例中，給藥方案包含一或多個後續劑量。在一些實施例中，一或多個後續劑量以與第一劑量相似的量投與。在一些實施例中，一或多個後續劑量以與第一劑量相比不同的量投與。在一些實施例中，當後續劑量之劑量與第一劑量相比不同時，後續劑量可以2.5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約2.5 x 10^{12} vg/mL)或1 x 10^{13} vg/mL +/- 10% (例如，約1 x 10^{13} vg/mL)或所述劑量之間的劑量投與。

【0402】在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約5 x 10^{12} vg/mL)投與，且第二劑量以小於第一劑量的量投與。在一些實施例中，第二劑量比第一劑量少約5%、少約10%、少約20%、少約30%、少約40%、少約50%、少約60%、少約70%、少約80%或少約90%。在一些實施例中，第二劑量係安全且可耐受之劑量，例如，如藉由本文揭示之安全性及/或功效參數量測的。在一些實施例中，第二劑量為約2.5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約2.5 x 10^{12} vg/mL)。

【0403】在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約5 x 10^{12} vg/mL)投與，且第二劑量以高於第一劑量的量投與。在一些實施例中，第二劑量比第一劑量高約5%、高約10%、高約20%、高約30%、高約40%、高約50%、高約60%、高約70%、高約80%或高約90%。在一些實施例中，第二劑量係安全且可耐受之劑量，例如，如藉由本文揭示之安全性及/或功效參數量測的。在一些

實施例中，第二劑量為約1 x 10^{13} vg/mL +/- 10% (例如，約1 x 10^{13} vg/mL)。

【0404】在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以1 x 10^{13} vg/mL +/- 10% (例如，約1 x 10^{13} vg/mL)投與。在一些實施例中，給藥方案包含一或多個後續劑量。在一些實施例中，一或多個後續劑量以與第一劑量相似的量投與。在一些實施例中，一或多個後續劑量以與第一劑量相比不同的量投與。在一些實施例中，當後續劑量之劑量與第一劑量相比不同時，後續劑量可以2.5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約2.5 x 10^{12} vg/mL)或5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約5 x 10^{12} vg/mL)或所述劑量之間的劑量投與。

【0405】在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以1 x 10^{13} vg/mL +/- 10% (例如，約1 x 10^{13} vg/mL)投與，且第二劑量以小於第一劑量的量投與。在一些實施例中，第二劑量比第一劑量少約5%、少約10%、少約20%、少約30%、少約40%、少約50%、少約60%、少約70%、少約80%或少約90%。在一些實施例中，第二劑量係安全且可耐受之劑量，例如，如藉由本文揭示之安全性及/或功效參數量測的。在一些實施例中，第二劑量為約5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約5 x 10^{12} vg/mL)。在一些實施例中，第二劑量為約2.5 x 10^{12} vg/mL +/- 10% (例如，約2.5 x 10^{12} vg/mL)。

【0406】在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以1 x 10^{13} vg/mL +/- 10% (例如，約1 x 10^{13} vg/mL)投與，且第二劑量以高於第一劑量的量投與。在一些實施例中，第二劑量比第一劑量高約5%、高約10%、高約20%、高約30%、高約40%、高約50%、高約60%、高約

70%、高約80%或高約90%。在一些實施例中，第二劑量係安全且可耐受之劑量，例如，如藉由本文揭示之安全性及/或功效參數量測的。

【0407】 在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以2.3 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約2.3 x 10^{11} vg/耳蝸)投與。在一些實施例中，給藥方案包含一或多個後續劑量。在一些實施例中，一或多個後續劑量以與第一劑量相似的量投與。在一些實施例中，一或多個後續劑量以與第一劑量相比不同的量投與。在一些實施例中，當後續劑量之劑量與第一劑量相比不同時，後續劑量可以約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸)或約9 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約9 x 10^{11} vg/耳蝸)或所述劑量之間的劑量投與。

【0408】 在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以2.3 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約2.3 x 10^{11} vg/耳蝸)投與，且第二劑量以小於第一劑量的量投與。在一些實施例中，第二劑量比第一劑量少約5%、少約10%、少約20%、少約30%、少約40%、少約50%、少約60%、少約70%、少約80%或少約90%。在一些實施例中，第二劑量係安全且可耐受之劑量，例如，如藉由本文揭示之安全性及/或功效參數量測的。在一些實施例中，第二劑量係預期在VS腫瘤部位處達到抗VEGF蛋白之生物活性濃度，例如，約1.2 x 10^{11} vg/耳蝸或約1.3 x 10^{12} vg/mL])之劑量。

【0409】 在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以2.3 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約2.3 x 10^{11} vg/耳蝸)投與，且第二劑量以高於第一劑量的量投與。在一些實施例中，第二劑量比第一劑量高約5%、高約10%、高約20%、高約30%、高約40%、高約50%、高約60%、高約70%、高約80%或高約90%。在一些實施例中，第二劑量係安全且可

耐受之劑量，例如，如藉由本文揭示之安全性及/或功效參數量測的。在一些實施例中，第二劑量為約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸)。在一些實施例中，第二劑量為約9 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約9 x 10^{11} vg/耳蝸)。

【0410】 在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以4.5 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸)投與。在一些實施例中，給藥方案包含一或多個後續劑量。在一些實施例中，一或多個後續劑量以與第一劑量相似的量投與。在一些實施例中，一或多個後續劑量以與第一劑量相比不同的量投與。在一些實施例中，當後續劑量之劑量與第一劑量相比不同時，後續劑量可以約2.3 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約2.3 x 10^{11} vg/耳蝸)或約9 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約9 x 10^{11} vg/耳蝸)或所述劑量之間的劑量投與。

【0411】 在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以4.5 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸)投與，且第二劑量以小於第一劑量的量投與。在一些實施例中，第二劑量比第一劑量少約5%、少約10%、少約20%、少約30%、少約40%、少約50%、少約60%、少約70%、少約80%或少約90%。在一些實施例中，第二劑量係安全且可耐受之劑量，例如，如藉由本文揭示之安全性及/或功效參數量測的。在一些實施例中，第二劑量為約2.3 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約2.3 x 10^{11} vg/耳蝸)。

【0412】 在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以4.5 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸)投與，且第二劑量以高於第一劑量的量投與。在一些實施例中，第二劑量比第一劑量高約

5%、高約10%、高約20%、高約30%、高約40%、高約50%、高約60%、高約70%、高約80%或高約90%。在一些實施例中，第二劑量係安全且可耐受之劑量，例如，如藉由本文揭示之安全性及/或功效參數量測的。在一些實施例中，第二劑量為約9 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約9 x 10^{11} vg/耳蝸)。

【0413】在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以9 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約9 x 10^{11} vg/耳蝸)投與。在一些實施例中，給藥方案包含一或多個後續劑量。在一些實施例中，一或多個後續劑量以與第一劑量相似的量投與。在一些實施例中，一或多個後續劑量以與第一劑量相比不同的量投與。在一些實施例中，當後續劑量之劑量與第一劑量相比不同時，後續劑量可以約2.3 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約2.3 x 10^{11} vg/耳蝸)或約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸)或所述劑量之間的劑量投與。

【0414】在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以9 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約9 x 10^{11} vg/耳蝸)投與，且第二劑量以小於第一劑量的量投與。在一些實施例中，第二劑量比第一劑量少約5%、少約10%、少約20%、少約30%、少約40%、少約50%、少約60%、少約70%、少約80%或少約90%。在一些實施例中，第二劑量係安全且可耐受之劑量，例如，如藉由本文揭示之安全性及/或功效參數量測的。在一些實施例中，第二劑量為約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約4.5 x 10^{11} vg/耳蝸)。在一些實施例中，第二劑量為約2.3 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約2.3 x 10^{11} vg/耳蝸)。在一些實施例中，第二劑量係預期在VS腫瘤部位處達到抗VEGF蛋白之生物活性濃度，例如，約1.2 x 10^{11} vg/耳蝸

或約1.3 x 10^{12} vg/mL])之劑量。

【0415】在本文所述給藥方案的一些實施例中，第一劑量以9 x 10^{11} vg/耳蝸 +/- 10% (例如，約9 x 10^{11} vg/耳蝸)投與，且第二劑量以高於第一劑量的量投與。在一些實施例中，第二劑量比第一劑量高約5%、高約10%、高約20%、高約30%、高約40%、高約50%、高約60%、高約70%、高約80%或高約90%。在一些實施例中，第二劑量係安全且可耐受之劑量，例如，如藉由本文揭示之安全性及/或功效參數量測的。

【0416】在一些實施例中，給藥方案可重複投與。在一些實施例中，給藥方案可至少每1週、至少每2週、至少每3週、至少每1個月、至少每2個月、至少每3個月、至少每4個月、至少每5個月、至少每6個月、至少每7個月、至少每8個月、至少每9個月、至少每10個月、至少每11個月或至少每12個月投與一次。

【0417】在一些實施例中，給藥方案可每1週、每2週、每3週、每1個月、每2個月、每3個月、每4個月、每5個月、每6個月、每7個月、每8個月、每9個月、每10個月、每11個月或每12個月投與一次。

單個AAV構築體組合物

【0418】在一些實施例中，本揭示案提供包含有包含單個構築體之rAAV顆粒之組合物或系統。在一些此類實施例中，單個構築體可以遞送編碼抗VEGF基因之功能性(例如，如前所述及/或其他功能性的，例如密碼子最佳化的)拷貝的多核苷酸。在一些實施例中，構築體為或包含rAAV構築體。在本文所述之一些實施例中，單個rAAV構築體能夠在靶細胞(例如，內耳細胞)中表現全長抗VEGF信使RNA(mRNA)或其特徵性蛋白質。在一些實施例中，單個構築體(例如，本文所述之任何構築體)可包括編碼

功能性抗VEGF蛋白之序列(例如，產生功能性抗VEGF蛋白之任何構築體)。在一些實施例中，單個構築體(例如，本文所述之任何構築體)可包括編碼功能性抗VEGF蛋白之序列(例如，產生功能性抗VEGF蛋白之任何構築體)及視情況額外多肽序列(例如，調控序列及/或報告序列)。

【0419】在一些實施例中，單個構築體組合物或系統可包含本文所述之任何或所有示範性構築體組分。在一些實施例中，示範性單個構築體由SEQ ID NO: 90表示。在一些實施例中，示範性單個構築體由SEQ ID NO: 91表示。在一些實施例中，示範性單個構築體由SEQ ID NO: 92表示。在一些實施例中，示範性單個構築體由SEQ ID NO: 93表示。在一些實施例中，示範性單個構築體由SEQ ID NO: 94表示。在一些實施例中，示範性單個構築體由SEQ ID NO: 95表示。在一些實施例中，示範性單個構築體由SEQ ID NO: 96表示。在一些實施例中，示範性單個構築體由SEQ ID NO: 106表示。在一些實施例中，示範性單個構築體由SEQ ID NO: 107表示。在一些實施例中，示範性單個構築體與由SEQ ID NO:90、91、92、93、94、95、96、106或107表示之序列至少85%、90%、95%、98%或99%相同。熟習此項技術者會認識到，構築體可以進行額外修飾，包括密碼子最佳化、新穎但功能等效(例如，沉默突變)之引入、報告序列之添加及/或其他常規修飾。

【0420】在一些實施例中，構築體具有根據SEQ ID NO:90之序列，該構築體可稱為rAAV-雷珠單抗-PC構築體，為**圖6圖(A)**所示之示意圖之示範性實施例，且編碼抗VEGF蛋白雷珠單抗。在一些實施例中，示範性構築體包含：由SEQ ID NO:47例示之5' ITR、視情況由SEQ ID NO:81例示之選殖位點、由SEQ ID NO:64例示之CMV增強子、由SEQ

ID NO:50例示之CBA啟動子、由SEQ ID NO:65例示之嵌合內含子、視情況由SEQ ID NO:78例示之選殖位點、由SEQ ID NO:103例示之抗VEGF編碼區、視情況由SEQ ID NO:79例示之選殖位點、由SEQ ID NO:75例示之poly(A)位點、視情況由SEQ ID NO:82例示之選殖位點及由SEQ ID NO:48例示之3' ITR。

【0421】在一些實施例中，構築體具有根據SEQ ID NO: 91之序列，該構築體可稱為rAAV-雷珠單抗構築體，為**圖6圖(A)**所示之示意圖之示範性實施例，且編碼抗VEGF蛋白雷珠單抗。在一些實施例中，示範性構築體包含：由SEQ ID NO:45例示之5' ITR、視情況由SEQ ID NO:77例示之選殖位點、由SEQ ID NO:64例示之CMV增強子、由SEQ ID NO:49例示之CBA啟動子、由SEQ ID NO:65例示之嵌合內含子、視情況由SEQ ID NO:78例示之選殖位點、由SEQ ID NO:103例示之抗VEGF編碼區、視情況由SEQ ID NO:79例示之選殖位點、由SEQ ID NO:75例示之poly(A)位點、視情況由SEQ ID NO:80例示之選殖位點及由SEQ ID NO:46例示之3' ITR。

【0422】在一些實施例中，構築體具有根據SEQ ID NO:92之序列，該構築體可稱為rAAV-雷珠單抗.2構築體，為**圖6圖(A)**所示之示意圖之示範性實施例，且編碼抗VEGF蛋白雷珠單抗。在一些實施例中，示範性構築體包含：由SEQ ID NO:45例示之5' ITR、視情況由SEQ ID NO:77例示之選殖位點、由SEQ ID NO:64例示之CMV增強子、由SEQ ID NO:50例示之CBA啟動子、由SEQ ID NO:65例示之嵌合內含子、視情況由SEQ ID NO:78例示之選殖位點、由SEQ ID NO:103例示之抗VEGF編碼區、視情況由SEQ ID NO:79例示之選殖位點、由SEQ ID NO:75例示之

poly(A)位點、視情況由SEQ ID NO:80例示之選殖位點及由SEQ ID NO:46例示之3' ITR。

【0423】在一些實施例中，構築體具有根據SEQ ID NO:106之序列，該構築體可稱為rAAV-雷珠單抗-GFP構築體，為**圖6圖(B)**所示之示意圖之示範性實施例，且編碼抗VEGF蛋白雷珠單抗。在一些實施例中，示範性構築體包含：由SEQ ID NO:47例示之5' ITR、視情況由SEQ ID NO:81例示之選殖位點、由SEQ ID NO:64例示之CMV增強子、由SEQ ID NO:50例示之CBA啟動子、由SEQ ID NO:65例示之嵌合內含子、視情況由SEQ ID NO:78例示之選殖位點、由SEQ ID NO:103例示之抗VEGF編碼區、視情況由SEQ ID NO:104例示之報告序列、視情況由SEQ ID NO:79例示之選殖位點、由SEQ ID NO:75例示之poly(A)位點、視情況由SEQ ID NO:82例示之選殖位點及由SEQ ID NO:48例示之3' ITR。

【0424】在一些實施例中，構築體具有根據SEQ ID NO:93之序列，該構築體可稱為rAAV-貝伐單抗-PC構築體，為**圖6圖(C)**所示之示意圖之示範性實施例，且編碼抗VEGF蛋白貝伐單抗。在一些實施例中，示範性構築體包含：由SEQ ID NO:47例示之5' ITR、視情況由SEQ ID NO:81例示之選殖位點、由SEQ ID NO:64例示之CMV增強子、由SEQ ID NO:50例示之CBA啟動子、由SEQ ID NO:65例示之嵌合內含子、視情況由SEQ ID NO:78例示之選殖位點、由SEQ ID NO:22例示之抗VEGF編碼區、視情況由SEQ ID NO:79例示之選殖位點、由SEQ ID NO:75例示之poly(A)位點、視情況由SEQ ID NO:82例示之選殖位點及由SEQ ID NO:48例示之3' ITR。

【0425】在一些實施例中，構築體具有根據SEQ ID NO:94之序

列，該構築體可稱為rAAV-貝伐單抗構築體，為**圖6圖(C)**所示之示意圖之示範性實施例，且編碼抗VEGF蛋白貝伐單抗。在一些實施例中，示範性構築體包含：由SEQ ID NO:45例示之5' ITR、視情況由SEQ ID NO:77例示之選殖位點、由SEQ ID NO:64例示之CMV增強子、由SEQ ID NO:49例示之CBA啟動子、由SEQ ID NO:65例示之嵌合內含子、視情況由SEQ ID NO:78例示之選殖位點、由SEQ ID NO:22例示之抗VEGF編碼區、視情況由SEQ ID NO:79例示之選殖位點、由SEQ ID NO:75例示之poly(A)位點、視情況由SEQ ID NO:80例示之選殖位點及由SEQ ID NO:46例示之3' ITR。

【0426】在一些實施例中，構築體具有根據SEQ ID NO:107之序列，該構築體可稱為rAAV-貝伐單抗-GFP構築體，為**圖6圖(B)**所示之示意圖之示範性實施例，且編碼抗VEGF蛋白貝伐單抗。在一些實施例中，示範性構築體包含：由SEQ ID NO:47例示之5' ITR、視情況由SEQ ID NO:81例示之選殖位點、由SEQ ID NO:64例示之CMV增強子、由SEQ ID NO:50例示之CBA啟動子、由SEQ ID NO:65例示之嵌合內含子、視情況由SEQ ID NO:78例示之選殖位點、由SEQ ID NO:22例示之抗VEGF編碼區、視情況由SEQ ID NO:104例示之報告序列、視情況由SEQ ID NO:79例示之選殖位點、由SEQ ID NO:75例示之poly(A)位點、視情況由SEQ ID NO:82例示之選殖位點及由SEQ ID NO:48例示之3' ITR。

【0427】在一些實施例中，構築體具有根據SEQ ID NO:95之序列，該構築體可稱為rAAV-阿柏西普-PC構築體，為**圖6圖(D)**所示之示意圖之示範性實施例，且編碼抗VEGF蛋白阿柏西普。在一些實施例中，示範性構築體包含：由SEQ ID NO:47例示之5' ITR、視情況由SEQ ID

NO:81例示之選殖位點、由SEQ ID NO:64例示之CMV增強子、由SEQ ID NO:50例示之CBA啟動子、由SEQ ID NO:65例示之嵌合內含子、視情況由SEQ ID NO:78例示之選殖位點、由SEQ ID NO:42例示之抗VEGF編碼區、視情況由SEQ ID NO:79例示之選殖位點、由SEQ ID NO:75例示之poly(A)位點、視情況由SEQ ID NO:82例示之選殖位點及由SEQ ID NO:48例示之3' ITR。

【0428】在一些實施例中，構築體具有根據SEQ ID NO:96之序列，該構築體可稱為rAAV-阿柏西普構築體，為**圖6圖(D)**所示之示意圖之示範性實施例，且編碼抗VEGF蛋白阿柏西普。在一些實施例中，示範性構築體包含：由SEQ ID NO:45例示之5' ITR、視情況由SEQ ID NO:77例示之選殖位點、由SEQ ID NO:64例示之CMV增強子、由SEQ ID NO:49例示之CBA啟動子、由SEQ ID NO:65例示之嵌合內含子、視情況由SEQ ID NO:78例示之選殖位點、由SEQ ID NO:42例示之抗VEGF編碼區、視情況由SEQ ID NO:79例示之選殖位點、由SEQ ID NO:75例示之poly(A)位點、視情況由SEQ ID NO:80例示之選殖位點及由SEQ ID NO:46例示之3' ITR。

【0429】在某些實施例中，產生包含編碼抗VEGF蛋白之構築體之rAAVAnc80顆粒並將其用於評估該構築體之生物活性及內耳耐受性，以便支持VS之局部抗VEGF療法之生物學似真性及合理安全性。在一些實施例中，透過使用以下方法/模型之一系列研究進行此類評估：細胞株之轉導及/或轉染、耳蝸外植體之轉導及/或轉染；野生型小鼠細胞之耳蝸內投與及轉導；及/或NHP細胞之耳蝸內投與及轉導。某些抗VEGF顆粒之匯總顯示在表1中。

表1-某些研究中使用或計劃使用之顆粒匯總

殼體	啟動子	VEGF抑制劑編碼序列	pA訊息
AAVAnc80	CAG	貝伐單抗	bGH
AAVAnc80	CAG	雷珠單抗	bGH
AAVAnc80	CAG	阿柏西普	bGH

縮寫：bGH=牛生長激素；CAG=巨細胞病毒(CMV)早期增強子元件、位於第二個外顯子之5'側接區域及近端區域之間的雞β肌動蛋白(*CβA*)基因序列及源自兔β珠蛋白(*RβG*)基因之3'剪接序列(Miyazaki 1989；Niwa 1991；Orbán 2009，其中各者以引用方式整體併入本文)，它們一起共同稱為CAG啟動子；GLP=良好實驗室規範；pA=聚腺苷酸化。

示範性rAAV-雷珠單抗-PC構築體序列(SEQ ID NO:90)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTG
GTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA
CTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGAC
TAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATAT
GGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGC
CCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTA
ACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTA
AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCC
CTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTAC
ATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATC
GCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCAT
CTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTT
TGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGC
GGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGC

AGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGC

GGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGC

TGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCC

CCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCC

CTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTT

TTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGC

GGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGC

GCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGG

CGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGG

GCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTG

CGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCG

GGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCC

GGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGC

CGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCC

TCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCC

GGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATC

GTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGA

AATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCG

GTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCG

CCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGG

GGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGG

CGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTC

TTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACC

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTC

ACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACC

TGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCC

ACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG

GGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGAC

TTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTA

CCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC

GCCAAGTATCCCTACTACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTG

GGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCC

AGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGC

CGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTC

CTGGAATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGC

TGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGC

AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAG

CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACC

CACACCGGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGC

CTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGACCTATGTATAGAAT

GCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGCG

ACATCCAGCTGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGAC

AGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAA

CTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCA

CAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGC

GGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGC

CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAGG
GCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATC
TTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGTG
CCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTG
GACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGG
ACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAA
GGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAG
GGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGTTAAGA
GCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTT
TGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTC
CTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCA
TTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGG
GAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTT
GAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTT
GGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAA
AGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCG
AGCGCGCAG

示範性rAAV-雷珠單抗構築體序列(SEQ ID NO: 91)

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGC
AAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGC
GAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTTGTC
GACGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAAT
CAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACA

TAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCC

ATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTT

TCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCA

GTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGA

CGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACT

TTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTC

GAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCA

CCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGG

CGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGG

GGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCG

GCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCC

TATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGC

CCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTG

ACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGG

CTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCG

TGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGG

CTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCC

CGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTG

CGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGG

TGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGT

GGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCC

CCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGG

GGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTG

GCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAG

GGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAG

GCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCG

CAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCG

CCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGC

AGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTC

CCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTC

GGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGG

CTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCTC

CTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCA

GCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTGAGGT

GCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGA

GACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCCACTACGGCATGAAC

TGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATGGATCA

ACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGGAGATTC

ACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCTGCAGATGAACA

GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTATCCCTAC

TACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGGGGACAGGGCACACT

GGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTCCCACTGG

CTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTG

GTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGC

TCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCC

TGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGGGCACC

CAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGG

ACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCGGCAAGCG

GAAGAGAAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGC

GACGTGGAAGAGAACCCCGGACCTATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTG

CATTGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGCGACATCCAGCTGACAC

AGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACC

TGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAAAA

GCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACT

CCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACC

CTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCA

GCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAA

ATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGA

CGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACT

TCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAATGCCCTGCA

GAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGC

ACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGA

AGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCT

GTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGTTAAGAGCTCGCTGATCAGCC

TCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTG

CCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAAT

GAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGG

TGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAG

GCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGT

GCCTCGGACCGCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCT
CTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGA
CGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAG
AGGGAGTGGCCAA

示範性rAAV-雷珠單抗.2構築體序列(SEQ ID NO: 92)

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGC
AAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGC
GAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTTGTC
GACGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAAT
CAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACA
TAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCC
ATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTT
TCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCA
GTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGA
CGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACT
TTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTC
GAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCA
CCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGG
CGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGG
CGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGC
GCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTA
TAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGCCC
CGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTGAC

CGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGGCT

GTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCGTG

AAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGGCT

CGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCCC

GCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTGC

GCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGGT

GCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTG

GGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCCC

CTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGGG

GCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTGG

CGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAGG

GCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAGG

CGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCGC

AGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCGC

CGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCA

GGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTCC

CCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTC

GGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGG

CTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCTC

CTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCA

GCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTGAGGT

GCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGA

GACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCCACTACGGCATGAAC

TGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATGGATCA

ACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGGAGATTC

ACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCTGCAGATGAACA

GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTATCCCTAC

TACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGGGGACAGGGCACACT

GGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTCCCACTGG

CTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTG

GTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGC

TCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCC

TGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGGGCACC

CAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGG

ACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCGGCAAGCG

GAAGAGAAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGC

GACGTGGAAGAGAACCCCGGACCTATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTG

CATTGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGCGACATCCAGCTGACAC

AGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACC

TGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAAAA

GCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACT

CCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACC

CTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCA

GCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAA

ATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGA

CGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACT

TCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGGACAATGCCCTGCA

GAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGC

ACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGA

AGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCT

GTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGTTAAGAGCTCGCTGATCAGCC

TCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTG

CCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAAT

GAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGG

TGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAG

GCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGT

GCCTCGGACCGCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCT

CTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGA

CGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAG

AGGGAGTGGCCAA

示範性rAAV-雷珠單抗-GFP構築體序列(SEQ ID NO: 106)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTG

GTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

CTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGAC

TAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATAT

GGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGC

CCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTA

ACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTA

AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCC

CTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTAC

ATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATC

GCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCAT

CTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTT

TGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGC

GGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGC

AGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGC

GGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGC

TGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCC

CCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCC

CTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTT

TTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGC

GGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGC

GCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGG

CGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGG

GCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTG

CGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCG

GGCTGTAACCCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCC

GGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGC

CGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCC

TCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCC

GGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATC

GTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGA

AATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCG

GTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCG

CCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGG

GGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGG

CGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTC

TTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACC

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTC

ACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACC

TGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACGACTTCACCC

ACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG

GGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGAC

TTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTA

CCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC

GCCAAGTATCCCTACTACTACGGCACCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTG

GGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCC

AGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGC

CGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTC

CTGGAATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGC

TGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGC

AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAG

CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACC

CACACCGGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGC

CTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGACCTATGTATAGAAT

GCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGCG

ACATCCAGCTGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGAC

AGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAA

CTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCA

CAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGC

GGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGC

CACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAGG

GCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATC

TTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGTG

CCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTG

GACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGG

ACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAA

GGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAG

GGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGTATGGT

GAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAG

CTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCG

AGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACC

GGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGG

CGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCT

TCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTC

AAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCG

ACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGA

CGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAAC

GTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCA

AGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTA

CCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACC

ACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCG

CGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCG

GCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGC

CTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGAC

CCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTG

CATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGG

CAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGG

GATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACC

GCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGC

TCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGC

CCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

示範性rAAV-貝伐單抗-PC構築體序列(SEQ ID NO: 93)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTG

GTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

CTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGAC

TAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATAT

GGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGC

CCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTA

ACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTA

AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCC

CTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTAC

ATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATC

GCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCAT

CTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTT

TGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGC

GGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGC

AGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGC

GGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGC

TGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCC

CCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCC

CTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTT

TTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGC

GGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGC

GCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGG

CGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGG

GCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTG

CGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCG

GGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCC

GGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGC

CGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCC

TCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCC

GGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATC

GTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGA

AATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCG

GTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCG

CCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGG

GGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGG

CGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTC

TTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACC

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTC

ACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACC

TGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACACCTTCACCA

ACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG

GGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGAC

TTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTA

CCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC

GCCAAGTATCCCCACTACTACGGCAGCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTG

GGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCC

AGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGC

CGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTC

CTGGAATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGC

TGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGC

AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAG

CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACC

CACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTG

TTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCC

TGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGA

AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAA

GCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTG

ACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGG

TGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCC

AAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGG

AAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTC

TACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGA

ACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTC

CTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACG

TGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG

AAGTCTCTGAGCCTGTCTCCTGGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGGCG

AAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGG

ACCTATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCT

CGTGACCAACAGCGACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCT

GCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACAT

CTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGG

TGCTGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTT

TCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCA

GCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTT

GGACATTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGC

TCCTAGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCA

CAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAG

GTGCAGTGGAAAGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGA

GCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCAC

CCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGC

GAAGTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCG

GGGCGAATGTTAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTG

CCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGG

TGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTG

TCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCA

AGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGG

CTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCC

CTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG

GCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTC

AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

示範性rAAV-貝伐單抗構築體序列(SEQ ID NO: 94)

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGC

AAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGC

GAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTTGTC

GACGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAAT

CAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACA

TAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCC

ATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTT

TCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCA

GTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGA

CGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACT

TTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTC

GAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCA

CCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGG

CGGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGG

GGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCG

GCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCC

TATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGC

CCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTG

ACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGG

CTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCG

TGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGG

CTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCC

CGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTG

CGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGG

TGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGT

GGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCC

CCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGG

GGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTG

GCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAG

GGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAG

GCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCG

CAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCG

CCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGC

AGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTC

CCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGGACGGCTGCCTTC

GGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGG

CTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCTC

CTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCA

GCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTGAGGT

GCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACCTGGCGGCTCTCTGA

GACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACACCTTCACCAACTACGGCATGAAC

TGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATGGGTCGGATGGATCA

ACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGACTTCAAGCGGAGATTC

ACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTACCTGCAGATGAACA

GCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGTATCCCCAC

TACTACGGCAGCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTGGGGACAGGGCACACT

GGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCCAGCGTTTTCCCACTGG

CTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGCCGCTCTGGGCTGTCTG

GTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTCCTGGAATTCTGGCGC

TCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGCTGCAAAGCAGCGGCC

TGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGCAGCTCTCTGGGCACC

CAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGG

ACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCC

ATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCC

AAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGC

GTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTA

CGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAA

CAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA

GGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCC

CTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAG

GGAACCCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGGAAGAGATGACCAAG

AACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATC

GCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGAACAACTACAAGACAA

CCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTG

ACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCG

TGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCTCTGAGCCTG

TCTCCTGGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGGCGAAGGCAGAGGCAGCC

TGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGGACCTATGTATAGAATG

CAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCTCGTGACCAACAGCGA

CATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACA

GAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACATCTCCAACTACCTGAAC

TGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGGTGCTGATCTACTTCAC

AAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTTTCTGGCTCTGGCAGCG

GCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCC

ACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTTGGACATTTGGCCAGGG

CACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGCTCCTAGCGTGTTCATCT

TTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCACAGCCTCTGTCGTGTGC

CTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAAGTGG

ACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGAGCGTGACAGAGCAGGA

CTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAG

GCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACCAGG

GCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAATGTTAAGAG

CTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTT

GCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCC

TTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCAT

TCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGG

AAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTG

AATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATGGA

GTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGAC

CAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGA

GCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

示範性rAAV-貝伐單抗-GFP構築體序列(SEQ ID NO: 107)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTG

GTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

CTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGAC

TAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATAT

GGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGC

CCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTA

ACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTA

AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCC

CTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTAC

ATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATC

GCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCAT

CTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTT

TGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGC

GGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGC

AGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGC

GGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGC

TGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCC

CCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCC

CTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTT

TTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGC

GGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGC

GCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGG

CGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGG

GCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTG

CGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCG

GGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCC

GGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGC

CGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCC

TCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCC

GGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATC

GTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGA

AATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCG

GTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCG

CCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGG

GGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGG

CGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTC

TTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACC

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTC

ACCAATTCTGAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTTGTTCAACC

TGGCGGCTCTCTGAGACTGAGCTGTGCCGCTTCTGGCTACACCTTCACCA

ACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAAGGCCTTGAATG

GGTCGGATGGATCAACACCTACACCGGCGAGCCAACATACGCCGCCGAC

TTCAAGCGGAGATTCACCTTCAGCCTGGACACCAGCAAGAGCACCGCCTA

CCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC

GCCAAGTATCCCCACTACTACGGCAGCAGCCACTGGTACTTTGACGTGTG

GGGACAGGGCACACTGGTCACAGTGTCTAGCGCCTCTACAAAGGGCCCC

AGCGTTTTCCCACTGGCTCCTAGCAGCAAGTCTACCAGCGGAGGAACAGC

CGCTCTGGGCTGTCTGGTCAAGGACTACTTTCCCGAGCCTGTGACCGTGTC

CTGGAATTCTGGCGCTCTGACAAGCGGCGTGCACACCTTTCCAGCTGTGC

TGCAAAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTCGTGACAGTGCCAAGC

AGCTCTCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAG

CAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGCGACAAGACC

CACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTG

TTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCC

TGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGA

AGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAA

GCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTG

ACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGG

TGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCC

AAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCCGGG

AAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTCGTGAAGGGCTTC

TACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCAGAGA

ACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTC

CTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCAGGGCAACG

TGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAG

AAGTCTCTGAGCCTGTCTCCTGGCAAGCGGAAGAGAAGAGGCTCTGGCG

AAGGCAGAGGCAGCCTGCTTACATGTGGCGACGTGGAAGAGAACCCCGG

ACCTATGTATAGAATGCAGCTCCTGTCCTGCATTGCCCTGAGCCTGGCTCT

CGTGACCAACAGCGACATCCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCT

GCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGACAT

CTCCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAAAAGCCCGGCAAGGCCCCTAAGG

TGCTGATCTACTTCACAAGCAGCCTGCACTCCGGCGTGCCCAGCAGATTT

TCTGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATATCTAGCCTGCA

GCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCACCGTGCCTT

GGACATTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGCGGACTGTGGCCGC

TCCTAGCGTGTTCATCTTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCTGGCA

CAGCCTCTGTCGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAG

GTGCAGTGGAAAGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAAGAGA

GCGTGACAGAGCAGGACTCCAAGGATAGCACCTATAGCCTGAGCAGCAC

CCTGACACTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCTGC

GAAGTGACCCACCAGGGCCTTTCTAGCCCTGTGACCAAGAGCTTCAACCG

GGGCGAATGTATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTG

CCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGT

GTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAG

TTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGAC

CACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGA

AGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAG

CGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGT

GAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATC

GACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACT

ACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCAT

CAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAG

CTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCT

GCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACC

CCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCC

GGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAGAGCTCGCTGATCA

GCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCC

GTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAA

AATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGG

GGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAG

CAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGA

CGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTC

TCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGAC

GCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

示範性rAAV-阿柏西普-PC構築體序列(SEQ ID NO: 95)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTG

GTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

CTCCATCACTAGGGGTTCCTGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGAC

TAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATAT

GGAGTTCCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGC

CCAACGACCCCCGCCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTA

ACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTA

AACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCC

CTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTAC

ATGACCTTATGGGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATC

GCTATTACCATGGGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCAT

CTCCCCCCCCTCCCCACCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTT

TGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGC

GGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGC

AGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGC

GGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGC

TGCGTTGCCTTCGCCCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCC

CCGGCTCTGACTGACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCC

CTTCTCCTCCGGGCTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTT

TTCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGC

GGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGC

GCCGCGTGCGGCCCGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGG

CGCGGGGCTTTGTGCGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGG

GCGGTGCCCCGCGGTGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTG

CGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCG

GGCTGTAACCCCCCCCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCC

GGCTTCGGGTGCGGGGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGC

CGGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCC

TCGGGCCGGGGAGGGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCC

GGCGGCTGTCGAGGCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATC

GTGCGAGAGGGCGCAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGA

AATCTGGGAGGCGCCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCG

GTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCG

CCGCGCCGCCGTCCCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGG

GGACGGCTGCCTTCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGG

CGTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTC

TTTTTCCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACC

ATGTACCGGATGCAGCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTC

ACCAATTCTAGCGATACCGGCAGACCCTTCGTGGAAATGTACAGCGAGAT

CCCCGAGATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTCATCCCCTGCA

GAGTGACAAGCCCCAACATCACCGTGACTCTGAAGAAGTTCCCTCTGGAC

ACACTGATCCCCGACGGCAAGAGAATCATCTGGGACAGCCGGAAGGGCT

TCATCATCAGCAACGCCACCTACAAAGAGATCGGCCTGCTGACCTGTGAA

GCCACCGTGAATGGCCACCTGTACAAGACCAACTACCTGACACACAGAC

AGACCAACACCATCATCGACGTGGTGCTGAGCCCTAGCCACGGCATTGAA

CTGTCTGTGGGCGAGAAGCTGGTGCTGAACTGTACCGCCAGAACCGAGCT

GAACGTGGGCATCGACTTCAACTGGGAGTACCCCAGCAGCAAGCACCAG

CACAAGAAACTGGTCAACCGGGACCTGAAAACCCAGAGCGGCAGCGAGA

TGAAGAAATTCCTGAGCACCCTGACCATCGACGGCGTGACCAGATCTGAC

CAGGGCCTGTACACATGTGCCGCCAGCTCTGGCCTGATGACCAAGAAAAA

CAGCACCTTCGTGCGGGTGCACGAGAAGGACAAGACCCACACCTGTCCTC

CATGTCCTGCTCCAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTC

CAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTG

CGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGT

ACGTGGACGGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGA

ACAGTACAATAGCACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC

AGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGC

CCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTA

GGGAACCCCAGGTTTACACACTGCCTCCAAGCAGGGACGAGCTGACAAA

GAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATA

TCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGAC

AACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGC

TGACAGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAG

CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCC

TGTCTCCTGGATAAGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTG

CCAGCCATCTGTTGTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGG

TGCCACTCCCACTGTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTG

TCTGAGTAGGTGTCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCA

AGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGG

CTCTATGGAAGCTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCTAGGAACCC

CTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG

GCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTC

AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAG

示範性rAAV-阿柏西普構築體序列(SEQ ID NO: 96)

TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGC

AAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGC

GAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTTGTC

GACGCGGCCGCACGCGTGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGTAAT

CAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTACA

TAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCCGCCC

ATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTT

TCCATTGACGTCAATGGGTGGACTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCA

GTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGA

CGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACT

TTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGGTC

GAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTCCCCCCCCTCCCCA

CCCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGG

CGGGGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGG

GGCGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCG

GCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCC

TATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGGGAGTCGCTGCGTTGCCTTCGC

CCCGTGCCCCGCTCCGCGCCGCCTCGCGCCGCCCGCCCCGGCTCTGACTG

ACCGCGTTACTCCCACAGGTGAGCGGGCGGGACGGCCCTTCTCCTCCGGG

CTGTAATTAGCGCTTGGTTTAATGACGGCTCGTTTCTTTTCTGTGGCTGCG

TGAAAGCCTTAAAGGGCTCCGGGAGGGCCCTTTGTGCGGGGGGGAGCGG

CTCGGGGGGTGCGTGCGTGTGTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCGTGCGGCC

CGCGCTGCCCGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGGCGCGGGGCTTTGTG

CGCTCCGCGTGTGCGCGAGGGGAGCGCGGCCGGGGGCGGTGCCCCGCGG

TGCGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAAGGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGT

GGGGGGGTGAGCAGGGGGTGTGGGCGCGGCGGTCGGGCTGTAACCCCCC

CCTGCACCCCCCTCCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGCGG

GGCTCCGTGCGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCCGGGCGGGGGGTG

GCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGGCGGGGCCGCCTCGGGCCGGGGAG

GGCTCGGGGGAGGGGCGCGGCGGCCCCCGGAGCGCCGGCGGCTGTCGAG

GCGCGGCGAGCCGCAGCCATTGCCTTTTATGGTAATCGTGCGAGAGGGCG

CAGGGACTTCCTTTGTCCCAAATCTGTGCGGAGCCGAAATCTGGGAGGCG

CCGCCGCACCCCCTCTAGCGGGCGCGGGGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGC

AGGAAGGAAATGGGCGGGGAGGGCCTTCGTGCGTCGCCGCGCCGCCGTC

CCCTTCTCCCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCCTTC

GGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCGGCTTCTGGCGTGTGACCGGCGG

CTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCATGCCTTCTTCTTTTTCCTACAGCTC

CTGGGCAACGTGCTGGTTATTGTGACCGGTGCCACCATGTACCGGATGCA

GCTGCTGAGCTGTATCGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTAGCGA

TACCGGCAGACCCTTCGTGGAAATGTACAGCGAGATCCCCGAGATCATCC

ACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTCATCCCCTGCAGAGTGACAAGCCC

CAACATCACCGTGACTCTGAAGAAGTTCCCTCTGGACACACTGATCCCCG

ACGGCAAGAGAATCATCTGGGACAGCCGGAAGGGCTTCATCATCAGCAA

CGCCACCTACAAAGAGATCGGCCTGCTGACCTGTGAAGCCACCGTGAATG

GCCACCTGTACAAGACCAACTACCTGACACACAGACAGACCAACACCAT

CATCGACGTGGTGCTGAGCCCTAGCCACGGCATTGAACTGTCTGTGGGCG

AGAAGCTGGTGCTGAACTGTACCGCCAGAACCGAGCTGAACGTGGGCAT

CGACTTCAACTGGGAGTACCCCAGCAGCAAGCACCAGCACAAGAAACTG

GTCAACCGGGACCTGAAAACCCAGAGCGGCAGCGAGATGAAGAAATTCC

TGAGCACCCTGACCATCGACGGCGTGACCAGATCTGACCAGGGCCTGTAC

ACATGTGCCGCCAGCTCTGGCCTGATGACCAAGAAAAACAGCACCTTCGT

GCGGGTGCACGAGAAGGACAAGACCCACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTC

CAGAACTGCTCGGCGGACCTTCCGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAG

GACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGA

TGTGTCCCACGAGGATCCCGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCG

TGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAATAG

CACCTACAGAGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGA

ACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCTCCT

ATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGG

TTTACACACTGCCTCCAAGCAGGGACGAGCTGACAAAGAACCAGGTGTCC

CTGACCTGCCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAATG
GGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTG
CTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACAGTGGACAA
GAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAG
GCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCTCCTGGATA
AGAGCTCGCTGATCAGCCTCGACTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTT
GTTTGCCCCTCCCCCGTGCCTTCCTTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCACT
GTCCTTTCCTAATAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTG
TCATTCTATTCTGGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAAGGGGGAGGAT
TGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGGAAG
CTTGAATTCAGCTGACGTGCCTCGGACCGCCTAGGAGGAACCCCTAGTGA
TGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGG
CGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAG
CGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA

多個AAV構築體組合物

【0430】本揭示案認識到，一些編碼蛋白質(例如，抗VEGF蛋白質)之編碼序列可以藉由將編碼序列分成多個部分來遞送，每個部分均包括在不同構築體中。在一些實施例中，本文提供包含至少兩種不同構築體(例如，兩種、三種、四種、五種或六種)之組合物或系統。在一些實施例中，至少兩種不同構築體中之每一種均包含編碼編碼區不同部分之編碼序列(例如，編碼靶蛋白，例如內耳靶蛋白，例如抗VEGF蛋白)，各編碼部分為至少10個胺基酸(例如，至少約10個胺基酸、至少約20個胺基酸、至少約30個胺基酸、至少約60個胺基酸、至少約70個胺基酸、至少約80個

胺基酸、至少約90個胺基酸、至少約100個胺基酸、至少約110個胺基酸、至少約120個胺基酸、至少約130個胺基酸、至少約140個胺基酸、至少約150個胺基酸、至少約160個胺基酸、至少約170個胺基酸、至少約180個胺基酸、至少約190個胺基酸、至少約200個胺基酸、至少約210個胺基酸、至少至少約220個胺基酸、至少約230個胺基酸、至少約240個胺基酸、至少約250個胺基酸、至少約260個胺基酸、至少約270個胺基酸、至少約280個胺基酸、至少約290個胺基酸、至少約300個胺基酸、至少約310個胺基酸、至少約320個胺基酸、至少約330個胺基酸、至少約340個胺基酸、至少約350個胺基酸、至少約360個胺基酸、至少約370個胺基酸、至少約380個胺基酸、至少約390個胺基酸、至少約400個胺基酸、至少約410個胺基酸、至少約420個胺基酸、至少約430個胺基酸、至少約440個胺基酸、至少約450個胺基酸、至少至少約460個胺基酸、至少約470個胺基酸、至少約480個胺基酸、至少約490個胺基酸、至少約500個胺基酸、至少約510個胺基酸、至少約520個胺基酸、至少約530個胺基酸、至少約540個胺基酸、至少約550個胺基酸、至少約560個胺基酸、至少約570個胺基酸、至少約580個胺基酸、至少約590個胺基酸、至少約600個胺基酸、至少約610個胺基酸、至少約620個胺基酸、至少約630個胺基酸、至少約640個胺基酸、至少約650個胺基酸、至少約660個胺基酸、至少約670個胺基酸、至少約680個胺基酸、至少約690個胺基酸、至少約700個胺基酸、至少約710個胺基酸、至少約720個胺基酸、至少約730個胺基酸、至少約740個胺基酸、至少約750個胺基酸、至少約760個胺基酸、至少約770個胺基酸、至少約780個胺基酸、至少約790個胺基酸、至少約800個胺基酸、至少約810個胺基酸或至少約820個胺基酸)，

其中各編碼部分之胺基酸序列可以視情況地與一個不同編碼部分之胺基酸序列部分地重疊；至少兩種不同構築體中並無單個構築體編碼活性靶蛋白；且當引入到個體細胞(例如動物細胞，例如靈長類動物細胞，例如人類細胞)時，至少兩種不同細胞可以彼此進行同源重組，其中重組核酸編碼活性靶蛋白(例如，抗VEGF蛋白)。在一些實施例中，核酸構築體中之一者可包括編碼靶蛋白(例如抗VEGF蛋白)之一部分的編碼序列，其中該編碼部分為至多約820個胺基酸(例如，至多約10個胺基酸、至多約20個胺基酸、至多約30個胺基酸、至多約60個胺基酸、至多約70個胺基酸、至多約80個胺基酸、至多約90個胺基酸、至多約100個胺基酸、至多約110個胺基酸、至多約120個胺基酸、至多約130個胺基酸、至多約140個胺基酸、至多約150個胺基酸、至多約160個胺基酸、至多約170個胺基酸、至多約180個胺基酸、至多約190個胺基酸、至多約200個胺基酸、至多約210個胺基酸、至多約220個胺基酸、至多約230個胺基酸、至多約240個胺基酸、至多約250個胺基酸、至多約260個胺基酸、至多約270個胺基酸、至多約280個胺基酸、至多約290個胺基酸、至多約300個胺基酸、至多約310個胺基酸、至多約320個胺基酸、至多約330個胺基酸、至多約340個胺基酸、至多約350個胺基酸、至多約360個胺基酸、至多約370個胺基酸、至多約380個胺基酸、至多約390個胺基酸、至多約400個胺基酸、至多約410個胺基酸、至多約420個胺基酸、至多約430個胺基酸、至多約440個胺基酸、至多約450個胺基酸、至多約460個胺基酸、至多約470個胺基酸、至多約480個胺基酸、至多約490個胺基酸、至多約500個胺基酸、至多約510個胺基酸、至多約520個胺基酸、至多約530個胺基酸、至多約540個胺基酸、至多約550個胺基酸、至多約560個胺基酸、至

多約570個胺基酸、至多約580個胺基酸、至多約590個胺基酸、至多約600個胺基酸、至多約610個胺基酸、至多約620個胺基酸、至多約630個胺基酸、至多約640個胺基酸、至多約650個胺基酸、至多約660個胺基酸、至多約670個胺基酸、至多約680個胺基酸、至多約690個胺基酸、至多約700個胺基酸、至多約710個胺基酸、至多約720個胺基酸、至多約730個胺基酸、至多約740個胺基酸、至多約750個胺基酸、至多約760個胺基酸、至多約770個胺基酸、至多約780個胺基酸、至多約790個胺基酸、至多約800個胺基酸、至多約810個胺基酸或至多約820個胺基酸)。

【0431】 在一些實施例中，各構築體之編碼部分之胺基酸序列與一個不同編碼部分之胺基酸序列不重疊，甚至不部分地重疊。在一些實施例中，構築體之編碼部分之胺基酸序列與不同構築體之編碼部分之胺基酸序列部分地重疊。在一些實施例中，各構築體之編碼部分之胺基酸序列與至少一種不同構築體之編碼部分之胺基酸序列部分地重疊。在一些實施例中，重疊胺基酸序列在約10個胺基酸至約820個胺基酸之間，或此範圍之任何子範圍(例如，長度為約10個胺基酸、約20個胺基酸、約30個胺基酸、約60個胺基酸、約70個胺基酸、約80個胺基酸、約90個胺基酸、約100個胺基酸、約110個胺基酸、約120個胺基酸、約130個胺基酸、約140個胺基酸、約150個胺基酸、約160個胺基酸、約170個胺基酸、約180個胺基酸、約190個胺基酸、約200個胺基酸、約210個胺基酸、約220個胺基酸、約230個胺基酸、約240個胺基酸、約250個胺基酸、約260個胺基酸、約270個胺基酸、約280個胺基酸、約290個胺基酸、約300個胺基酸、約310個胺基酸、約320個胺基酸、約330個胺基酸、約340個胺基酸、約350個胺基酸、約360個胺基酸、約370個胺基酸、約380個胺基

酸、約390個胺基酸、約400個胺基酸、約410個胺基酸、約420個胺基酸、約430個胺基酸、約440個胺基酸、約450個胺基酸、約460個胺基酸、約470個胺基酸、約480個胺基酸、約490個胺基酸、約500個胺基酸、約510個胺基酸、約520個胺基酸、約530個胺基酸、約540個胺基酸、約550個胺基酸、約560個胺基酸、約570個胺基酸、約580個胺基酸、約590個胺基酸、約600個胺基酸、約610個胺基酸、約620個胺基酸、約630個胺基酸、約640個胺基酸、約650個胺基酸、約660個胺基酸、約670個胺基酸、約680個胺基酸、約690個胺基酸、約700個胺基酸、約710個胺基酸、約720個胺基酸、約730個胺基酸、約740個胺基酸、約750個胺基酸、約760個胺基酸、約770個胺基酸、約780個胺基酸、約790個胺基酸、約800個胺基酸、約810個胺基酸或約820個胺基酸)。

【0432】 在一些實例中，所要基因產物(例如，治療性基因產物)由至少兩種不同構築體編碼。在一些實施例中，至少兩種不同構築體中之每一者均包含潛在編碼區之不同區段，其中編碼區可以包含或不包含非編碼序列，例如內含子及/或調控區。在一些實施例中，至少兩種不同構築體轉導相同細胞。在一些實施例中，經轉導細胞轉錄及轉譯兩種不同構築體。在一些實施例中，經轉譯多肽然後可以在三級及/或四級結構水準上組合以產生功能性抗VEGF蛋白。例如，在一些實施例中，雷珠單抗輕鏈及雷珠單抗重鏈在至少兩種不同構築體上編碼，且在轉譯之後以本文所述及此項技術已知之方式組合以形成雷珠單抗蛋白。

【0433】 在一些實施例中，本文所述之包含抗VEGF基因之組合物包括天然存在及/或合成之內含子序列。內含子可以包括存在於內源基因

組DNA序列(例如，內耳細胞靶基因組DNA(例如，VEGF及/或VEGF-R基因組DNA序列)中之內含子之核苷酸序列。在一些實施例中，不同內含子區段重疊。在一些實施例中，不同內含子區段序列重疊之長度至多約12,000個核苷酸(例如，至多約100個核苷酸、至多約200個核苷酸、至多約300個核苷酸、至多約600個核苷酸、至多約700個核苷酸、至多約800個核苷酸、至多約900個核苷酸、至多約1,000個核苷酸、至多約1,100個核苷酸、至多約1,200個核苷酸、至多約1,300個核苷酸、至多約1,400個核苷酸、至多約1,500個核苷酸、至多約1,600個核苷酸、至多約1,700個核苷酸、至多約1,800個核苷酸、至多約1,900個核苷酸、至多約2,000個核苷酸、至多約2,100個核苷酸、至多約2,200個核苷酸、至多約2,300個核苷酸、至多約2,400個核苷酸、至多約2,500個核苷酸、至多約2,600個核苷酸、至多約2,700個核苷酸、至多約2,800個核苷酸、至多約2,900個核苷酸、至多約3,000個核苷酸、至多約3,100個核苷酸、至多約3,200個核苷酸、至多約3,300個核苷酸、至多約3,400個核苷酸、至多約3,500個核苷酸、至多約3,600個核苷酸、至多約3,700個核苷酸、至多約3,800個核苷酸、至多約3,900個核苷酸、至多約4,000個核苷酸、至多約4,100個核苷酸、至多約4,200個核苷酸、至多約4,300個核苷酸、至多約4,400個核苷酸、至多約4,500個核苷酸、至多約4,600個核苷酸、至多約4,700個核苷酸、至多約4,800個核苷酸、至多約4,900個核苷酸、至多約5,000個核苷酸、至多約5,100個核苷酸、至多約5,200個核苷酸、至多約5,300個核苷酸、至多約5,400個核苷酸、至多約5,500個核苷酸、至多約5,600個核苷酸、至多約5,700個核苷酸、至多約5,800個核苷酸、至多約5,900個核苷酸、至多約6,000個核苷酸、至多約6,100個核苷酸、至多約6,200個

核苷酸、至多約6,300個核苷酸、至多約6,400個核苷酸、至多約6,500個核苷酸、至多約6,600個核苷酸、至多約6,700個核苷酸、至多約6,800個核苷酸、至多約6,900個核苷酸、至多約7,000個核苷酸、至多約7,100個核苷酸、至多約7,200個核苷酸、至多約7,300個核苷酸、至多約7,400個核苷酸、至多約7,500個核苷酸、至多約7,600個核苷酸、至多約7,700個核苷酸、至多約7,800個核苷酸、至多約7,900個核苷酸、至多約8,000個核苷酸、至多約8,100個核苷酸、至多約8,200個核苷酸、至多約8,300個核苷酸、至多約8,400個核苷酸、至多約8,500個核苷酸、至多約8,600個核苷酸、至多約8,700個核苷酸、至多約8,800個核苷酸、至多約8,900個核苷酸、至多約9,000個核苷酸、至多約9,100個核苷酸、至多約9,200個核苷酸、至多約9,300個核苷酸、至多約9,400個核苷酸、至多約9,500個核苷酸、至多約9,600個核苷酸、至多約9,700個核苷酸、至多約9,800個核苷酸、至多約9,900個核苷酸、至多約10,000個核苷酸、至多約10,100個核苷酸、至多約10,200個核苷酸、至多約10,300個核苷酸、至多約10,400個核苷酸、至多約10,500個核苷酸、至多約10,600個核苷酸、至多約10,700個核苷酸、至多約10,800個核苷酸、至多約10,900個核苷酸、至多約11,000個核苷酸、至多約11,100個核苷酸、至多約11,200個核苷酸、至多約11,300個核苷酸、至多約11,400個核苷酸、至多約11,500個核苷酸、至多約11,600個核苷酸、至多約11,700個核苷酸、至多約11,800個核苷酸、至多約11,900個核苷酸或至多約12,000個核苷酸)。在一些實施例中，任何兩種不同構築體中之重疊核苷酸序列可包括靶基因(例如抗VEGF基因)之一或多個外顯子之部分或全部。

【0434】 在一些實施例中，組合物或系統為或包含兩種、三種、四

種或五種不同構築體。在組合物中不同構築體之數目為兩種之組合物中，兩種不同構築體中之第一者可以包括編碼蛋白質(例如，抗VEGF蛋白質)之N末端部分之編碼序列，其可以稱為前導部分、第一構築體或5'部分(例如至少兩條抗體鏈之一，例如編碼重鏈可變區及/或輕鏈可變區之序列)。在一些實例中，靶基因之N末端部分之長度為至少約10個胺基酸(例如，至少約10個胺基酸、至少約20個胺基酸、至少約30個胺基酸、至少約60個胺基酸、至少約70個胺基酸、至少約80個胺基酸、至少約90個胺基酸、至少約100個胺基酸、至少約110個胺基酸、至少約120個胺基酸、至少約130個胺基酸、至少約140個胺基酸、至少約150個胺基酸、至少約160個胺基酸、至少約170個胺基酸、至少約180個胺基酸、至少約190個胺基酸、至少約200個胺基酸、至少約210個胺基酸、至少約220個胺基酸、至少約230個胺基酸、至少約240個胺基酸、至少約250個胺基酸、至少約260個胺基酸、至少約270個胺基酸、至少約280個胺基酸、至少約290個胺基酸、至少約300個胺基酸、至少約310個胺基酸、至少約320個胺基酸、至少約330個胺基酸、至少約340個胺基酸、至少約350個胺基酸、至少約360個胺基酸、至少約370個胺基酸、至少約380個胺基酸、至少約390個胺基酸、至少約400個胺基酸、至少約410個胺基酸、至少約420個胺基酸、至少約430個胺基酸、至少約440個胺基酸、至少約450個胺基酸、至少約460個胺基酸、至少約470個胺基酸、至少約480個胺基酸、至少約490個胺基酸、至少約500個胺基酸、至少約510個胺基酸、至少約520個胺基酸、至少約530個胺基酸、至少約540個胺基酸、至少約550個胺基酸、至少約560個胺基酸、至少約570個胺基酸、至少約580個胺基酸、至少約590個胺基酸、至少約600個胺基酸、至少約610個胺基

酸、至少約620個胺基酸、至少約630個胺基酸、至少約640個胺基酸、至少約650個胺基酸、至少約660個胺基酸、至少約670個胺基酸、至少約680個胺基酸、至少約690個胺基酸、至少約700個胺基酸、至少約710個胺基酸、至少約720個胺基酸、至少約730個胺基酸、至少約740個胺基酸、至少約750個胺基酸、至少約760個胺基酸、至少約770個胺基酸、至少約780個胺基酸、至少約790個胺基酸、至少約800個胺基酸、至少約810個胺基酸或至少約820個胺基酸)。在一些實例中，第一構築體包含啟動子(例如，本文所述或此項技術中已知啟動子中之任一者)及Kozak序列(例如，本文所述或此項技術中已知之示範性Kozak序列中之任一者)中之一者或兩者。在一些實例中，第一構築體包含作為誘導型啟動子、組成型啟動子或組織特異性啟動子之啟動子。在一些實例中，兩種不同構築體中之第二者包含編碼蛋白質之C末端部分之編碼序列，該C末端部分可以稱為末端部分、第二構築體或3'部分(例如，至少兩條抗體鏈之一，例如編碼重鏈可變區及/或輕鏈可變區之序列)。在一些實例中，靶基因之C末端部分之長度為至少約10個胺基酸(例如，至少約10個胺基酸、至少約20個胺基酸、至少約30個胺基酸、至少約60個胺基酸、至少約70個胺基酸、至少約80個胺基酸、至少約90個胺基酸、至少約100個胺基酸、至少約110個胺基酸、至少約120個胺基酸、至少約130個胺基酸、至少約140個胺基酸、至少約150個胺基酸、至少約160個胺基酸、至少約170個胺基酸、至少約180個胺基酸、至少約190個胺基酸、至少約200個胺基酸、至少約210個胺基酸、至少約220個胺基酸、至少約230個胺基酸、至少約240個胺基酸、至少約250個胺基酸、至少約260個胺基酸、至少約270個胺基酸、至少約280個胺基酸、至少約290個胺基酸、至少約300個胺基

酸、至少約310個胺基酸、至少約320個胺基酸、至少約330個胺基酸、至少約340個胺基酸、至少約350個胺基酸、至少約360個胺基酸、至少約370個胺基酸、至少約380個胺基酸、至少約390個胺基酸、至少約400個胺基酸、至少約410個胺基酸、至少約420個胺基酸、至少約430個胺基酸、至少約440個胺基酸、至少約450個胺基酸、至少約460個胺基酸、至少約470個胺基酸、至少約480個胺基酸、至少約490個胺基酸、至少約500個胺基酸、至少約510個胺基酸、至少約520個胺基酸、至少約530個胺基酸、至少約540個胺基酸、至少約550個胺基酸、至少約560個胺基酸、至少約570個胺基酸、至少約580個胺基酸、至少約590個胺基酸、至少約600個胺基酸、至少約610個胺基酸、至少約620個胺基酸、至少約630個胺基酸、至少約640個胺基酸、至少約650個胺基酸、至少約660個胺基酸、至少約670個胺基酸、至少約680個胺基酸、至少約690個胺基酸、至少約700個胺基酸、至少約710個胺基酸、至少約720個胺基酸、至少約730個胺基酸、至少約740個胺基酸、至少約750個胺基酸、至少約760個胺基酸、至少約770個胺基酸、至少約780個胺基酸、至少約790個胺基酸、至少約800個胺基酸、至少約810個胺基酸或至少約820個胺基酸)。在一些實例中，第二構築體進一步包含poly(A)序列。

【0435】 在組合物中不同構築體之數目為兩種之一些實例中，由兩個構築體之一編碼之N末端部分可包括一部分，該部分包括抗VEGF蛋白(例如，SEQ ID NO: 16、17、18、20、21、23、及/或43)之胺基酸位置1至約胺基酸位置820或該範圍之任何子範圍(例如，胺基酸1至約胺基酸10、胺基酸1至約胺基酸20、胺基酸1至約胺基酸30、胺基酸1至約胺基酸60、胺基酸1至約胺基酸70、胺基酸1至約胺基酸80、胺基酸1至約胺基酸

90、胺基酸1至約胺基酸100、胺基酸1至約胺基酸110、胺基酸1至約胺基酸120、胺基酸1至約胺基酸130、胺基酸1至約胺基酸140、胺基酸1至約胺基酸150、胺基酸1至約胺基酸160、胺基酸1至約胺基酸170、胺基酸1至約胺基酸180、胺基酸1至約胺基酸190、胺基酸1至約胺基酸200、胺基酸1至約胺基酸210、胺基酸1至約胺基酸220、胺基酸1至約胺基酸230、胺基酸1至約胺基酸240、胺基酸1至約胺基酸250、胺基酸1至約胺基酸260、胺基酸1至約胺基酸270、胺基酸1至約胺基酸280、胺基酸1至約胺基酸290、胺基酸1至約胺基酸300、胺基酸1至約胺基酸310、胺基酸1至約胺基酸320、胺基酸1至約胺基酸330、胺基酸1至約胺基酸340、胺基酸1至約胺基酸350、胺基酸1至約胺基酸360、胺基酸1至約胺基酸370、胺基酸1至約胺基酸380、胺基酸1至約胺基酸390、胺基酸1至約胺基酸400、胺基酸1至約胺基酸410、胺基酸1至約胺基酸420、胺基酸1至約胺基酸430、胺基酸1至約胺基酸440、胺基酸1至約胺基酸450、胺基酸1至約胺基酸460、胺基酸1至約胺基酸470、胺基酸1至約胺基酸480、胺基酸1至約胺基酸490、胺基酸1至約胺基酸500、胺基酸1至約胺基酸510、胺基酸1至約胺基酸520、胺基酸1至約胺基酸530、胺基酸1至約胺基酸540、胺基酸1至約胺基酸550、胺基酸1至約胺基酸560、胺基酸1至約胺基酸570、胺基酸1至約胺基酸580、胺基酸1至約胺基酸590、胺基酸1至約胺基酸600、胺基酸1至約胺基酸610、胺基酸1至約胺基酸620、胺基酸1至約胺基酸630、胺基酸1至約胺基酸640、胺基酸1至約胺基酸650、胺基酸1至約胺基酸660、胺基酸1至約胺基酸670、胺基酸1至約胺基酸680、胺基酸1至約胺基酸690、胺基酸1至約胺基酸700、胺基酸1至約胺基酸710、胺基酸1至約胺基酸720、胺基酸1至約胺基酸730、胺基酸1至

約胺基酸740、胺基酸1至約胺基酸750、胺基酸1至約胺基酸760、胺基酸1至約胺基酸770、胺基酸1至約胺基酸780、胺基酸1至約胺基酸790、胺基酸1至約胺基酸800、胺基酸1至約胺基酸810或胺基酸1至約胺基酸820)。在組合物中不同構築體之數目為兩種之一些實例中，前驅物抗VEGF蛋白之N末端部分可包括一部分，該部分包括抗VEGF蛋白(例如，SEQ ID NO: 16、17、18、20、21、23、及/或43)之至多胺基酸位置1至胺基酸位置820或該範圍之任何子範圍(例如，胺基酸1至至多約胺基酸10、胺基酸1至至多約胺基酸20、胺基酸1至至多約胺基酸30、胺基酸1至至多約胺基酸60、胺基酸1至至多約胺基酸70、胺基酸1至至多約胺基酸80、胺基酸1至至多約胺基酸90、胺基酸1至至多約胺基酸100、胺基酸1至至多約胺基酸110、胺基酸1至至多約胺基酸120、胺基酸1至至多約胺基酸130、胺基酸1至至多約胺基酸140、胺基酸1至至多約胺基酸150、胺基酸1至至多約胺基酸160、胺基酸1至至多約胺基酸170、胺基酸1至至多約胺基酸180、胺基酸1至至多約胺基酸190、胺基酸1至至多約胺基酸200、胺基酸1至至多約胺基酸210、胺基酸1至至多約胺基酸220、胺基酸1至至多約胺基酸230、胺基酸1至至多約胺基酸240、胺基酸1至至多約胺基酸250、胺基酸1至至多約胺基酸260、胺基酸1至至多約胺基酸270、胺基酸1至至多約胺基酸280、胺基酸1至至多約胺基酸290、胺基酸1至至多約胺基酸300、胺基酸1至至多約胺基酸310、胺基酸1至至多約胺基酸320、胺基酸1至至多約胺基酸330、胺基酸1至至多約胺基酸340、胺基酸1至至多約胺基酸350、胺基酸1至至多約胺基酸360、胺基酸1至至多約胺基酸370、胺基酸1至至多約胺基酸380、胺基酸1至至多約胺基酸390、胺基酸1至至多約胺基酸400、胺基酸1至至多約胺基酸410、胺基酸1至至多

約胺基酸420、胺基酸1至至多約胺基酸430、胺基酸1至至多約胺基酸440、胺基酸1至至多約胺基酸450、胺基酸1至至多約胺基酸460、胺基酸1至至多約胺基酸470、胺基酸1至至多約胺基酸480、胺基酸1至至多約胺基酸490、胺基酸1至至多約胺基酸500、胺基酸1至至多約胺基酸510、胺基酸1至至多約胺基酸520、胺基酸1至至多約胺基酸530、胺基酸1至至多約胺基酸540、胺基酸1至至多約胺基酸550、胺基酸1至至多約胺基酸560、胺基酸1至至多約胺基酸570、胺基酸1至至多約胺基酸580、胺基酸1至至多約胺基酸590、胺基酸1至至多約胺基酸600、胺基酸1至至多約胺基酸610、胺基酸1至至多約胺基酸620、胺基酸1至至多約胺基酸630、胺基酸1至至多約胺基酸640、胺基酸1至至多約胺基酸650、胺基酸1至至多約胺基酸660、胺基酸1至至多約胺基酸670、胺基酸1至至多約胺基酸680、胺基酸1至至多約胺基酸690、胺基酸1至至多約胺基酸700、胺基酸1至至多約胺基酸710、胺基酸1至至多約胺基酸720、胺基酸1至至多約胺基酸730、胺基酸1至至多約胺基酸740、胺基酸1至至多約胺基酸750、胺基酸1至至多約胺基酸760、胺基酸1至至多約胺基酸770、胺基酸1至至多約胺基酸780、胺基酸1至至多約胺基酸790、胺基酸1至至多約胺基酸800、胺基酸1至至多約胺基酸810或胺基酸1至至多約胺基酸820)。

【0436】 在組合物中不同構築體之數目為兩種之一些實例中，由兩種構築體中之一者編碼之C末端部分可包括一部分，該部分包括抗VEGF蛋白(例如，SEQ ID NO: 16、17、18、20、21、23、及/或43)之最終胺基酸(例如約胺基酸位置820)至約胺基酸位置1或該範圍之任何子範圍的部分(例如，胺基酸820至至少約胺基酸10、胺基酸820至至少約胺基酸20、胺基酸820至至少約胺基酸30、胺基酸820至至少約胺基酸60、胺基酸820

至至少約胺基酸70、胺基酸820至至少約胺基酸80、胺基酸820至至少約胺基酸90、胺基酸820至至少約胺基酸100、胺基酸820至至少約胺基酸110、胺基酸820至至少約胺基酸120、胺基酸820至至少約胺基酸130、胺基酸820至至少約胺基酸140、胺基酸820至至少約胺基酸150、胺基酸820至至少約胺基酸160、胺基酸820至至少約胺基酸170、胺基酸820至至少約胺基酸180、胺基酸820至至少約胺基酸190、胺基酸820至至少約胺基酸200、胺基酸820至至少約胺基酸210、胺基酸820至至少約胺基酸220、胺基酸820至至少約胺基酸230、胺基酸820至至少約胺基酸240、胺基酸820至至少約胺基酸250、胺基酸820至至少約胺基酸260、胺基酸820至至少約胺基酸270、胺基酸820至至少約胺基酸280、胺基酸820至至少約胺基酸290、胺基酸820至至少約胺基酸300、胺基酸820至至少約胺基酸310、胺基酸820至至少約胺基酸320、胺基酸820至至少約胺基酸330、胺基酸820至至少約胺基酸340、胺基酸820至至少約胺基酸350、胺基酸820至至少約胺基酸360、胺基酸820至至少約胺基酸370、胺基酸820至至少約胺基酸380、胺基酸820至至少約胺基酸390、胺基酸820至至少約胺基酸400、胺基酸820至至少約胺基酸410、胺基酸820至至少約胺基酸420、胺基酸820至至少約胺基酸430、胺基酸820至至少約胺基酸440、胺基酸820至至少約胺基酸450、胺基酸820至至少約胺基酸460、胺基酸820至至少約胺基酸470、胺基酸820至至少約胺基酸480、胺基酸820至至少約胺基酸490、胺基酸820至至少約胺基酸500、胺基酸820至至少約胺基酸510、胺基酸820至至少約胺基酸520、胺基酸820至至少約胺基酸530、胺基酸820至至少約胺基酸540、胺基酸820至至少約胺基酸550、胺基酸820至至少約胺基酸560、胺基酸820至至少約胺基酸570、胺基酸820至至少

約胺基酸580、胺基酸820至至少約胺基酸590、胺基酸820至至少約胺基酸600、胺基酸820至至少約胺基酸610、胺基酸820至至少約胺基酸620、胺基酸820至至少約胺基酸630、胺基酸820至至少約胺基酸640、胺基酸820至至少約胺基酸650、胺基酸820至至少約胺基酸660、胺基酸820至至少約胺基酸670、胺基酸820至至少約胺基酸680、胺基酸820至至少約胺基酸690、胺基酸820至至少約胺基酸700、胺基酸820至至少約胺基酸710、胺基酸820至至少約胺基酸720、胺基酸820至至少約胺基酸730、胺基酸820至至少約胺基酸740、胺基酸820至至少約胺基酸750、胺基酸820至至少約胺基酸760、胺基酸820至至少約胺基酸770、胺基酸820至至少約胺基酸780、胺基酸820至至少約胺基酸790、胺基酸820至至少約胺基酸800、胺基酸820至至少約胺基酸810或胺基酸820至至少約胺基酸820)。在組合物中不同構築體之數目為兩種之一些實例中，前驅物抗VEGF蛋白之C末端部分可包括一部分，該部分包括抗VEGF蛋白(例如，SEQ ID NO: 16、17、18、20、21、23及/或43)之最終胺基酸(例如約胺基酸位置820)至至多約胺基酸位置1或該範圍之任何子範圍(例如，胺基酸820至至多約胺基酸10、胺基酸820至至多約胺基酸20、胺基酸820至至多約胺基酸30、胺基酸820至至多約胺基酸60、胺基酸820至至多約胺基酸70、胺基酸820至至多約胺基酸80、胺基酸820至至多約胺基酸90、胺基酸820至至多約胺基酸100、胺基酸820至至多約胺基酸110、胺基酸820至至多約胺基酸120、胺基酸820至至多約胺基酸130、胺基酸820至至多約胺基酸140、胺基酸820至至多約胺基酸150、胺基酸820至至多約胺基酸160、胺基酸820至至多約胺基酸170、胺基酸820至至多約胺基酸180、胺基酸820至至多約胺基酸190、胺基酸820至至多約胺基酸200、胺基酸820

至至多約胺基酸210、胺基酸820至至多約胺基酸220、胺基酸820至至多約胺基酸230、胺基酸820至至多約胺基酸240、胺基酸820至至多約胺基酸250、胺基酸820至至多約胺基酸260、胺基酸820至至多約胺基酸270、胺基酸820至至多約胺基酸280、胺基酸820至至多約胺基酸290、胺基酸820至至多約胺基酸300、胺基酸820至至多約胺基酸310、胺基酸820至至多約胺基酸320、胺基酸820至至多約胺基酸330、胺基酸820至至多約胺基酸340、胺基酸820至至多約胺基酸350、胺基酸820至至多約胺基酸360、胺基酸820至至多約胺基酸370、胺基酸820至至多約胺基酸380、胺基酸820至至多約胺基酸390、胺基酸820至至多約胺基酸400、胺基酸820至至多約胺基酸410、胺基酸820至至多約胺基酸420、胺基酸820至至多約胺基酸430、胺基酸820至至多約胺基酸440、胺基酸820至至多約胺基酸450、胺基酸820至至多約胺基酸460、胺基酸820至至多約胺基酸470、胺基酸820至至多約胺基酸480、胺基酸820至至多約胺基酸490、胺基酸820至至多約胺基酸500、胺基酸820至至多約胺基酸510、胺基酸820至至多約胺基酸520、胺基酸820至至多約胺基酸530、胺基酸820至至多約胺基酸540、胺基酸820至至多約胺基酸550、胺基酸820至至多約胺基酸560、胺基酸820至至多約胺基酸570、胺基酸820至至多約胺基酸580、胺基酸820至至多約胺基酸590、胺基酸820至至多約胺基酸600、胺基酸820至至多約胺基酸610、胺基酸820至至多約胺基酸620、胺基酸820至至多約胺基酸630、胺基酸820至至多約胺基酸640、胺基酸820至至多約胺基酸650、胺基酸820至至多約胺基酸660、胺基酸820至至多約胺基酸670、胺基酸820至至多約胺基酸680、胺基酸820至至多約胺基酸690、胺基酸820至至多約胺基酸700、胺基酸820至至多約胺基酸710、胺基酸820至至

多約胺基酸720、胺基酸820至至多約胺基酸730、胺基酸820至至多約胺基酸740、胺基酸820至至多約胺基酸750、胺基酸820至至多約胺基酸760、胺基酸820至至多約胺基酸770、胺基酸820至至多約胺基酸780、胺基酸820至至多約胺基酸790、胺基酸820至至多約胺基酸800、胺基酸820至至多約胺基酸810或胺基酸820至至多約胺基酸820或在其之間的任何長度序列。

【0437】 在一些實施例中，剪接位點參與反式剪接。在一些實施例中，剪接供體位點(Trapani等人EMBO Mol .Med. 6(2):194-211，2014，其以引用方式整體併入本文)在N末端構築體中之編碼序列之後。在C末端構築體中，剪接受體位點可以恰好在抗VEGF基因之第二部分的編碼序列之前進行次選殖。在一些實施例中，在編碼序列內，引入沈默突變，產生用於限制性消化之另一位點。

【0438】 在一些實施例中，本文提供之任何構築體可包括在適用於向動物投與以改善與以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)相關之症狀的組合物中。

醫藥組合物

【0439】 在某些實施例中，本揭示案之組合物係關於一種單獨稀釋劑藥物產品(AAV稀釋劑藥物產品)，其在組成上與rAAV-抗VEGF調配物緩衝液相當或接近。在某些實施例中，稀釋劑藥物產品將經製造、經無菌過濾(0.2 μm過濾器)，且經無菌填充到一次性小瓶中。

【0440】 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含磷酸氫二鈉。 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至少1 mM、至少2 mM、至少3 mM、至少4 mM、至少5 mM、至少6 mM、至少7 mM或至

少8 mM磷酸氫二鈉。 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至多15 mM、至多14 mM、至多13 mM、至多12 mM、至多11 mM或至多10 mM磷酸氫二鈉。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含5-12 mM、6-10 mM或7-9 mM磷酸氫二鈉。

【0441】 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含磷酸二氫鉀。 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至少0.1 mM、至少0.2 mM、至少0.3 mM、至少0.4 mM、至少0.5 mM、至少0.6 mM、至少0.7 mM、至少0.8 mM、至少0.9 mM、至少1.0 mM、至少1.1 mM、至少1.2 mM、至少1.3 mM、至少1.4 mM或至少1.5 mM磷酸二氫鉀。 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至多2.0 mM、至多1.9 mM、至多1.8 mM、至多1.7 mM、至多1.6 mM或至多1.5 mM磷酸二氫鉀。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含0.5-2.0 mM或1.0-2.0 mM磷酸二氫鉀。

【0442】 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含氯化鉀。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至少1.5 mM、至少1.6 mM、至少1.7 mM、至少1.8 mM、至少1.9 mM、至少2.0 mM、至少2.1 mM、至少2.2 mM、至少2.3 mM、至少2.4 mM、至少2.5 mM、至少2.6 mM或至少2.7 mM氯化鉀。 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至多3.5 mM、至多3.4 mM、至多3.3 mM、至多3.2 mM、至多3.1 mM、至多3.0 mM、至多2.9 mM或至多2.8 mM氯化鉀。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含2.0-3.5 mM或2.5-3.0 mM氯化鉀。

【0443】 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含氯化鈉。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至少50 mM、至少75 mM、至

少100 mM、至少110 mM、至少120 mM、至少130 mM、至少140 mM、至少150 mM、至少160 mM或至少170 mM氯化鈉。 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至多250 mM、至多240 mM、至多230 mM、至多220 mM、至多210 mM、至多200 mM、至多190 mM或至多180 mM氯化鈉。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含150-250 mM或150-200 mM氯化鈉。

【0444】 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含泊洛沙姆188。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至少0.0005%、至少0.0006%、至少0.0007%、至少0.0008%、至少0.0009%或至少0.001%泊洛沙姆188 (vo/vol%)。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含至多0.002%、至多0.0019%、至多0.0018%、至多0.0017%、至多0.0016%、至多0.0015%、至多0.0014%、至多0.0013%、至多0.0012%、至多0.0011%或至多0.001%泊洛沙姆188 (vo/vol%)。 在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含0.0005-0.002%或0.0005-0.0015%泊洛沙姆188 (vo/vol%)。

【0445】 在某些實施例中，調配物緩衝液包含含有1.5 mM磷酸二氫鉀、8.1 mM磷酸氫二鈉、2.7 mM氯化鉀、172 mM氯化鈉及0.001%泊洛沙姆188 (vo/vol%)之無菌水。在某些實施例中，稀釋藥物產品將用於製備經描述用於感興趣哺乳動物(例如，有需要之人類)之劑量所需的濃度。

【0446】 在其他情況下，本揭示案提供醫藥組合物。在一些實施例中，本文提供之組合物適用於向動物投與以改善與以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)相關之症狀。

【0447】 在一些實施例中，本揭示案之醫藥組合物可包含例如多核

苷酸，例如如本文所述之一或多種構築體。在一些實施例中，醫藥組合物可包含如本文所述之一或多種AAV顆粒，例如經一或多種AAV血清型殼體包裹之一或多種rAAV構築體。

【0448】 在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多種醫藥學或生理學可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」包含與醫藥投與相容之溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑、抗真菌劑及其類似載劑。補充活性化合物亦可併入本文所述之任何組合物中。此類組合物可包含緩衝劑，諸如中性緩衝鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水及其類似物；一或多種碳水化合物，諸如葡萄糖、甘露糖、蔗糖及聚葡萄糖；甘露糖醇；一或多種蛋白質、多肽或胺基酸，諸如甘胺酸；一或多種抗氧化劑；一或多種螯合劑，諸如EDTA或麩胱甘肽；及/或一或多種防腐劑。在一些實施例中，調配物呈劑型，諸如可注射溶液、可注射凝膠、藥物釋放膠囊及其類似劑型。

【0449】 在一些實施例中，本揭示案之組合物經調配以用於靜脈內投與。在一些實施例中，本揭示案之組合物經調配以用於耳蝸內投與。在一些實施例中，治療組合物經調配以包含脂質奈米顆粒、聚合物奈米顆粒、小環DNA及/或CELiD DNA。

【0450】 在一些實施例中，治療組合物經調配以包含合成外淋巴溶液。例如，在一些實施例中，合成外淋巴溶液包含20-200 mM NaCl；1-5 mM KCl；0.1-10 mM CaCl2；1-10 mM葡萄糖；及2-50 mM HEPES，其中pH為約6與約9之間。在一些實施例中，將治療組合物以適當稀釋度在生理學可接受之溶液(*例如*，人工外淋巴包含NaCl，120 mM；KCl，3.5 mM；CaCl2，1.5 mM；葡萄糖，5.5 mM；HEPES，20 mM，用NaOH滴

定以將其pH值調節至7.5 (Na^+總濃度為130 mM)，如Chen等人，J Controlled Rel. 110:1-19, 2005所述，其以引用方式整體併入本文)中調配。在一些實施例中，治療組合物經調配以包含生理學合適之溶液。例如，在一些實施例中，生理學合適之溶液包含市售的具有泊洛沙姆188之1xPBS，其經製備成終濃度為：8.10 mM磷酸氫二鈉、1.5 mM磷酸二氫鉀、2.7 mM氯化鉀、172 mM氯化鈉及0.001%泊洛沙姆188 (vo/vol%)。如熟習此項技術者所瞭解，泊洛沙姆188亦稱為普朗尼克酸F68。在一些實施例中，使用替代性普朗尼克酸。在一些實施例中，利用替代性離子濃度。

【0451】在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含約5-15 mM磷酸氫二鈉、約20-200 mM氯化鈉；約1-5 mM氯化鉀；約1-5 mM磷酸二氫鉀；及約0.0005%至0.005%泊洛沙姆-188 (vo/vol%)。在一些實施例中，本文所述之醫藥組合物包含8.10 mM磷酸氫二鈉、1.5 mM磷酸二氫鉀、2.7 mM氯化鉀、172 mM氯化鈉及0.001%泊洛沙姆188 (vo/vol%)。

【0452】在一些實施例中，本文所述之任何組合物可進一步包含促進本文所述之核酸或任何構築體進入哺乳動物細胞中之一或多種劑(例如，脂質體或陽離子脂質)。在一些實施例中，可使用天然及/或合成聚合物調配本文所述之任何構築體。可包括在本文所述之任何組合物中之聚合物的非限制性實例可包括但不限於DYNAMIC POLYCONJUGATE® (Arrowhead Research Corp., Pasadena, Calif.)、來自Mirus Bio (Madison, Wis.)及Roche Madison (Madison, Wis.)之調配物、PhaseRX聚合物調配物諸如但不限於SMARTT POLYMER TECHNOLOGY® (PhaseRX, Seattle, Wash.)、DMRI/DOPE、泊洛沙姆、來自Vical (San

Diego, Calif.)之VAXFECTIN®佐劑、殼聚糖、來自Calando Pharmaceuticals (Pasadena, Calif.)之環糊精、樹狀聚合物及聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)聚合物、RONDEL™ (RNAi/寡核苷酸奈米顆粒遞送)聚合物(Arrowhead Research Corporation, Pasadena, Calif.)及pH反應性共嵌段聚合物諸如但不限於由PhaseRX (Seattle, Wash.)產生之聚合物。許多此等聚合物中已展現出將寡核苷酸*活體內*遞送至哺乳動物細胞中之功效(參見例如，deFougerolles, Human Gene Ther. 19:125-132, 2008；Rozema等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104:12982-12887, 2007；Rozema等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104:12982-12887, 2007；Hu-Lieskovan等人, Cancer Res. 65:8984-8982, 2005；Heidel等人, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 104:5715-5721, 2007，其中各者以引用方式整體併入本文)。

【0453】在一些實施例中，組合物包含醫藥學上可接受之載劑(例如，磷酸鹽緩衝鹽水、鹽水或抑菌水)。在調配後，在一些實施例中，以與劑量調配物相容之方式且以該治療有效之量來投與溶液。在一些實施例中，調配物以多種劑型投與，該等劑型諸如可注射溶液、可注射凝膠、藥物釋放膠囊及其類似劑型。

【0454】在一些實施例中，本文所提供之組合物可經調配以與其預期投與途徑相容。預期投與途徑之非限制性實例為局部投與(例如，耳蝸內投與)。

【0455】在一些實施例中，所提供之組合物包含一種核酸構築體。在一些實施例中，所提供之組合物包含兩種或更多種不同構築體。在一些實施例中，組合物包括單一核酸構築體，該單一核酸構築體包含編碼抗

VEGF蛋白及/或其功能特徵部分之編碼序列。在一些實施例中，組合物包含單一核酸構築體，該單一核酸構築體包含編碼抗VEGF蛋白及/或其功能特徵部分之編碼序列，在引入到哺乳動物細胞中時，該編碼序列整合至哺乳動物細胞之基因組中。在一些實施例中，組合物包含至少兩種不同構築體，例如構築體包含編碼抗VEGF蛋白之不同部分之編碼序列，構築體可經組合以在哺乳動物細胞中產生編碼活性抗VEGF蛋白(例如，全長雷珠單抗、貝伐單抗或阿柏西普蛋白)之序列，從而治療以血管新生為特徵且適合本文所述之抗VEGF蛋白治療的相關VS及/或其他耳科相關疾病。

【0456】 亦提供包括本文所述之任何組合物之套組。在一些實施例中，套組可包括固體組合物(例如，包括本文所述之至少兩種不同構築體之凍乾組合物)及用於溶解凍乾組合物之液體。在一些實施例中，套組可包括預裝載注射器，該預裝載注射器包括本文所述之任何組合物。

【0457】 在一些實施例中，套組包含小瓶，該小瓶包含本文所述之任何組合物(例如，經調配成水性組合物，例如水性醫藥組合物)。在一些實施例中，套組可包括用於進行本文所述之任何方法之說明書。

經基因改造細胞

【0458】 本揭示案亦提供了一種細胞(例如，動物細胞，例如哺乳動物細胞，例如靈長類細胞，例如人類細胞)，其包含本文所述之任何核酸、構築體或組合物。在一些實施例中，動物細胞為人類細胞(例如人類支持細胞或人類毛細胞)。在其他實施例中，動物細胞為非人類哺乳動物(例如猿猴細胞、貓科細胞、犬科細胞等)。熟習此項技術者將理解，可以將本文所述之核酸及構築體引入到任何動物細胞(例如，適用於獸醫介入之任何動物之支持細胞或毛細胞)中。本文描述了構築體及用於將構築體

引入到哺乳動物細胞中之方法之非限制性實。

【0459】 在一些實施例中，動物細胞可以為內耳之任何細胞，包括毛細胞及/或支持細胞。此類細胞之非限制性實例包括：漢森氏細胞、Deiters細胞、內淋巴囊及導管之細胞、球囊、橢圓囊及壺腹中之移行細胞、內毛細胞及外毛細胞、螺旋韌帶細胞、螺旋神經節細胞、螺旋突起細胞、外球囊細胞、邊緣細胞、中間細胞、基底細胞、內柱細胞、外柱細胞、克勞氏細胞、內緣細胞、內指狀細胞或血管紋細胞。

【0460】 在一些實施例中，動物細胞為耳蝸之特化細胞。在一些實施例中，動物細胞為毛細胞。在一些實施例中，動物細胞為耳蝸內毛細胞或耳蝸外毛細胞。在一些實施例中，動物細胞為耳蝸內毛細胞。在一些實施例中，動物細胞為耳蝸外毛細胞。在一些實施例中，動物細胞為耳蝸柱細胞。在一些實施例中，動物細胞為耳蝸漢森氏細胞。在一些實施例中，動物細胞為耳蝸克勞氏細胞。

【0461】 在一些實施例中，動物細胞為*活體外*細胞。在一些實施例中，動物細胞為內源性存在於動物(例如靈長類動物及/或人類)中之細胞類型。在一些實施例中，動物細胞為自動物獲得並*離體*培養之自體細胞。

方法

【0462】 在其他情況下，本揭示案提供了用於治療患有與血管形成相關之耳科疾病(例如VS)之個體的方法。在一些實施例中，方法包含將如本文所述之組合物引入到個體之內耳(例如耳蝸)中。例如，本文提供之方法在一些實施例中包括向個體(例如動物，例如哺乳動物，例如靈長類動物，例如人類)之內耳(例如耳蝸)投與有效量(例如治療有效量)之本文所述之任何組合物。在本文揭示之任何方法之一些實施例中，先前已將個體鑑

定為具有缺陷型內耳細胞靶基因(例如，支持及/或聽力細胞靶基因具有導致由該基因編碼之支持及/或聽力細胞靶蛋白之表現及/或活性降低的突變，例如NF2中之突變)。本文揭示之任何方法之一些實施例進一步包括在引入或投與步驟之前，確定個體具有缺陷型內耳細胞靶基因。本文揭示之任何方法之一些實施例可進一步包括偵測個體中內耳細胞靶基因中之突變。本文揭示之任何方法之一些實施例可進一步包括將個體鑑定或診斷為患有非綜合症性或綜合症性感覺神經性聽力損失。

【0463】 在一些實施例中，本文揭示之方法包含投與本文揭示之組合物，例如rAAV-抗VEGF，用於治療患有VS之個體，例如哺乳動物，例如人類，例如患者。在一些實施例中，本文揭示之組合物藉由手術遞送來遞送至例如耳蝸。

【0464】 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)的個體存在單側(例如，散發性)進行性VS(定義為單個腫瘤，在連續MRI掃描中記錄的體積增長≥ 20%，發生在彼此相隔二十四個月內，至少相隔6個月)。在一些實施例中，在投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF之前不超過6個月獲得最近的MRI。在一些實施例中，投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)的個體在初始MRI上存在最大尺寸大於2 mm的腫瘤，該腫瘤用於確定合格性且在單個序列中的至少三個切片上係可見的。在一些實施例中，投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)的個體具有重度聽力損失，例如，定義為受影響的耳朵中在最佳輔助條件下40%或更低的單詞識別分數(WRS)或純音測聽閾值> 90 dB HL (平均在250至8000 Hz範圍內)。在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體在投與rAAV-抗VEGF時至少18歲。在一些實施例

中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體若具有生育能力則同意在投與期間使用有效的避孕方法。在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體若參與其中投與rAAV-抗VEGF之臨床試驗，則願意遵守所有試驗要求，成功完成知情同意過程即為證明。在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體若參與其中投與rAAV-抗VEGF之臨床試驗，則願意在完成試驗後參與單獨的長期隨訪(LTFU)研究方案。

【0465】 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)的個體具有以下特徵中之一或多者或全部：(i)存在單側(例如散發性)進行性VS(定義為單個腫瘤，在連續MRI掃描中記錄的體積增長≥20%，發生在彼此相隔二十四個月內，至少相隔6個月)，其中在投與本文揭示之組合物之前不超過6個月獲得最近的MRI；(ii)在初始MRI上存在最大尺寸大於2 mm的腫瘤，該腫瘤用於確定合格性且在單個序列中的至少三個切片上係可見的；(iii)具有重度聽力損失，例如，定義為受影響的耳朵中在最佳輔助條件下40%或更低的單詞識別分數(WRS)或純音測聽閾值 > 90 dB HL (跨250至8000 Hz之範圍)；(iv)在投與rAAV-抗VEGF時至少18歲；(v)若具有生育能力則同意在投與期間使用有效的避孕方法；(vi)若參與其中投與rAAV-抗VEGF之臨床試驗，則願意遵守所有試驗要求，成功完成知情同意過程即為證明；及(vii)若參與其中投與rAAV-抗VEGF之臨床試驗，則願意在完成試驗後參與單獨的長期隨訪(LTFU)研究方案。

【0466】 在一些實施例中，個體患有進行性腫瘤，例如在連續掃描中具有至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%之生長率的腫瘤，例如有進展證據之腫瘤。在一些實施例中，個體患有進行

性腫瘤，例如在連續掃描中具有至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%之生長率的腫瘤，例如有進展證據之腫瘤。

【0467】 在一些實施例中，個體患有穩定腫瘤，例如在連續掃描中具有小於5%、小於10%、小於20%或小於30%之生長率的腫瘤，例如缺乏實質性進展之證據的腫瘤。在一些實施例中，個體患有穩定腫瘤，例如在連續掃描中具有小於5%、小於10%、小於20%或小於30%之生長率的腫瘤，例如缺乏實質性進展之證據的腫瘤。

【0468】 在一些實施例中，個體並無最大尺寸為約1.5 cm或更大之腫瘤(例如，可能侵入小腦橋腦角並潛在地壓迫腦幹之腫瘤)。在一些實施例中，個體未處於潛在威脅生命之腫瘤相關後遺症的高風險下，該等後遺症可藉由手術切除及放射治療之當前標準護理避免。在一些實施例中，本文揭示之方法進一步包含給予手術切除或放射。

【0469】 在一些實施例中，個體具有最大尺寸為約1.5 cm或更大之腫瘤(例如，可能侵入小腦橋腦角並潛在地壓迫腦幹之腫瘤)。在一些實施例中，個體處於潛在威脅生命之腫瘤相關後遺症之高風險下，該等後遺症可以透過投與如本文所述之方法及組合物來避免。在一些實施例中，如本文所述之方法及組合物用作與當前標準護理方法之組合療法，例如在一些實施例中，本文揭示之方法進一步包含給予手術切除或放射。

【0470】 在一些實施例中，個體之對側耳朵無重度耳聾。在一些實施例中，個體在對側耳朵中具有聽覺功能。在一些實施例中，個體可以保持對重要聽覺域之獲取，例如語言接收及環境意識。在一些實施例中，不向患有NF2之個體投與本文揭示之組合物。在一些實施例中，本文揭示之組合物之安全性及耐受性可以在單側(例如散發性)進行性VS中評定。在本

文揭示之任何方法之一些實施例中，個體具有小的(最大尺寸小於2 cm)及/或單側(例如散發性)腫瘤之進行性生長。在一些實施例中，可以在本文揭示之個體中評定本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)之安全性及耐受性。

【0471】 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體不具有小腦橋腦角(不包含IAC部分)中最大尺寸為1.5 cm或更大的腫瘤。在一些實施例中，在投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體中，一年的額外觀測期將使個體處於進一步腫瘤相關後遺症(除了聽力損失之外)的高風險中。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體不具有不與腦幹接觸且不延伸到小腦橋腦角1.5 cm或更多的腫瘤。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體沒有先前診斷為NF2或沒有雙側VS。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體沒有進行過VS之先前手術或放射治療。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體沒有青少年白內障、神經膠質瘤、室管膜瘤、神經纖維瘤或不止一個腦膜瘤之當前診斷或病史。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體在受影響的耳朵中沒有與內淋巴積水(記錄的波動性感覺神經性聽力損失及/或發作性眩暈)一致的臨床病史。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體在未受影響的耳朵中沒有前庭機能減退病史。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體不具有禁忌接受手術或全身麻醉或使用皮質類固醇之醫學或心理狀況。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體不具有妨礙手術方法的耳朵之解剖

學異常，例如耳道閉鎖。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)的個體沒有任何關於獲得使用造影劑之常規高分辨率MRI之禁忌(例如，患有腎衰竭、嚴重幽閉恐懼症或非MRI兼容植入物的參與者)。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體在受影響的耳朵中沒有中耳積液之證據。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體沒有活動性中耳炎(AOM)、外耳炎或暫時妨礙手術方法的其他類似感染，或在投與rAAV-抗VEGF (第0天)之前的六週內，在受影響的耳朵中沒有此類感染史。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體在投與rAAV-抗VEGF(第0天)之前的六個月內，在受影響的耳朵中沒有進行過先前中耳或內耳手術。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體沒有懷孕或哺乳，或沒有計劃在12個月內嘗試懷孕(男性或女性)。在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體在投與(第0天)之前的六個月內沒有慢性使用皮質類固醇(全身或口服)。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)的個體對VEGF抑制劑或計劃在圍手術期使用之其他藥物沒有已知的敏感性或過敏。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體沒有腦血管病之病史或當前診斷。 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)的個體在投與(第0天)之前的六個月內沒有先前參與使用研究藥物之臨床試驗，或沒有任何先前參與基因治療臨床試驗。在一些實施例中，投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)的個體沒有任何其他不允許個體在投與rAAV-抗VEGF之試驗過程中完成隨訪檢查及/或使研究者認為潛在參與者不適合該試驗的狀況。 在一些實施例中，

投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體若參與投與rAAV-抗VEGF之試驗，則不會不願意或不能遵守所有研究要求及隨訪。在一些實施例中，投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)的個體沒有重度聽力損失，例如，定義為不受影響的耳朵中在最佳輔助條件下40%或更低的單詞識別分數(WRS)或純音測聽閾值> 90 dB HL (跨250至8000 Hz之範圍)。

【0472】 在一些實施例中，投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)的個體不具有以下特徵中之一或多者或全部：(i)小腦橋腦角(不包含IAC部分)中最大尺寸為1.5 cm或更大的腫瘤；或一年的額外觀測期將使個體處於進一步腫瘤相關後遺症(除了聽力損失之外)的高風險中；或不與腦幹接觸且不延伸到小腦橋腦角1.5 cm或更多的腫瘤；(ii)先前診斷為NF2及/或具有雙側VS；(iii) VS之先前手術或放射治療；(iv)青少年白內障、神經膠質瘤、室管膜瘤、神經纖維瘤或不止一個腦膜瘤之當前診斷或病史；(v)受影響的耳朵中與內淋巴積水(記錄的波動性感覺神經性聽力損失及/或發作性眩暈)一致的臨床病史；(vi)未受影響的耳朵中前庭機能減退病史；(vii)禁忌接受手術或全身麻醉或使用皮質類固醇之醫學或心理狀況；(viii)妨礙手術方法的耳朵之解剖學異常，例如耳道閉鎖；(ix)任何關於獲得使用造影劑之常規高分辨率MRI之禁忌(例如，患有腎衰竭、嚴重幽閉恐懼症或非MRI兼容植入物的參與者)；(x)受影響的耳朵中中耳積液之證據；(xi)活動性中耳炎(AOM)、外耳炎或暫時妨礙手術方法的其他類似感染，或在投與rAAV-抗VEGF (第0天)之前的六週內，受影響的耳朵中此類感染史；(xii)在投與rAAV-抗VEGF(第0天)之前的六個月內，在受影響的耳朵中進行過先前中耳或內耳手術；(xiii)懷孕或哺乳，或計劃在

12個月內嘗試懷孕(男性或女性)；(xiv)在投與(第0天)之前的六個月內慢性使用皮質類固醇(全身或口服)；(xv)對VEGF抑制劑或計劃在圍手術期使用之其他藥物已知的敏感性或過敏；(xvi)腦血管病之病史或當前診斷；(xvii)在投與(第0天)之前的六個月內先前參與使用研究藥物之臨床試驗，或任何先前參與基因治療臨床試驗；(xviii)任何其他不允許個體在投與rAAV-抗VEGF之試驗過程中完成隨訪檢查及/或使研究者認為潛在參與者不適合該試驗的狀況；(xix)若參與投與rAAV-抗VEGF之試驗，不願意或不能遵守所有研究要求及隨訪，及(xx)重度聽力損失，例如，定義為不受影響的耳朵中在最佳輔助條件下40%或更低的單詞識別分數(WRS)或純音測聽閾值> 90 dB HL (跨250至8000 Hz之範圍)。

【0473】在一些實施例中，投與本文揭示之組合物例如rAAV-抗VEGF的個體可能經歷一或多種不需要的副作用(例如不良事件)。在一些實施例中，不需要的副作用包含：耳部感染、前庭症狀、耳鳴、其他耳科不良事件、手術併發症、投與rAAV-抗VEGF之耳內殘餘聽力持續喪失、與口服皮質類固醇方案相關之不良事件、對rAAV-抗VEGF之殼體及/或轉殖基因的免疫反應或其組合。

【0474】在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)經調配成用於耳蝸內投與之無菌懸浮液。在一些實施例中，組合物包含如下量之構築體：至少1 x 10^{11}、至少5 x 10^{11}、至少1 x 10^{12}、至少1 x 10^{12}、至少2 x 10^{12}、至少3 x 10^{12}、至少4 x 10^{12}、至少5 x 10^{12}、至少6 x 10^{12}、至少7 x 10^{12}、至少8 x 10^{12}、至少9 x 10^{12}、至少1 x 10^{13}、至少2 x 10^{13}、至少3 x 10^{13}、至少4 x 10^{13}、至少5 x 10^{13}、至少6 x 10^{13}、至少7 x 10^{13}、至少8 x 10^{13}、至少9 x 10^{13}或至少1 x 10^{14}載體基因組(vg)/毫升

(mL) (vg/mL)。在一些實施例中，組合物包含如下量之構築體：至多1 x 10^{15}、至多5 x 10^{14}、至多1 x 10^{14}、至多5 x 10^{13}、至多1 x 10(13)、至多9 x 10^{12}、至多8 x 10^{12}、至多7 x 10^{12}、至多6 x 10^{12}、至多5 x 10^{12}、至多4 x 10(12)、至多3 x 10^{12}、至多2 x 10^{12}或至多1 x 10^{12}載體基因組(vg)/毫升(mL)。在一些實施例中，組合物包含如下量之構築體：約1 x 10^{12} vg/mL至1 x 10^{13} vg/mL、約5 x 10(12) vg/mL至5 x 10^{13} vg/mL或約1 x 10^{13} vg/mL至2 x 10^{13} vg/mL。

【0475】在一些實施例中，組合物包含如下量之構築體：約1 x 10^{12} vg/mL、約1.1 x 10^{12} vg/mL、1.2 x 10^{12} vg/mL、約1.3 x 10^{12} vg/mL、約1.4 x 10^{12} vg/mL、約1.5 x 10^{12} vg/mL、約1.6 x 10^{12} vg/mL、約1.7 x 10^{12} vg/mL、約1.8 x 10^{12} vg/mL、約1.9 x 10^{12} vg/mL、約2.0 x 10^{12} vg/mL、約2.1 x 10^{12} vg/mL、約2.2 x 10^{12} vg/mL、約2.3 x 10^{12} vg/mL、約2.4 x 10^{12} vg/mL、約2.5 x 10^{12} vg/mL、約2.6 x 10^{12} vg/mL、約2.7 x 10^{12} vg/mL、約2.8 x 10^{12} vg/mL、約2.9 x 10^{12} vg/mL、約3.0 x 10^{12} vg/mL、約3.1 x 10^{12} vg/mL、約3.2 x 10^{12} vg/mL、約3.3 x 10^{12} vg/mL、約3.4 x 10^{12} vg/mL、約3.5 x 10^{12} vg/mL、約3.6 x 10^{12} vg/mL、約3.7 x 10^{12} vg/mL、約3.8 x 10^{12} vg/mL、約3.9 x 10^{12} vg/mL、約4.0 x 10^{12} vg/mL、約4.1 x 10^{12} vg/mL、約4.2 x 10^{12} vg/mL、約4.3 x 10^{12} vg/mL、約4.4 x 10^{12} vg/mL、約4.5 x 10^{12} vg/mL、約4.6 x 10^{12} vg/mL、約4.7 x 10^{12} vg/mL、約4.8 x 10^{12} vg/mL、約4.9 x 10^{12} vg/mL、約5.0 x 10^{12} vg/mL、約5.1 x 10^{12} vg/mL、約5.2 x 10^{12} vg/mL、約5.3 x 10^{12} vg/mL、約5.4 x 10^{12} vg/mL、約5.5 x 10^{12} vg/mL、約5.6 x 10^{12} vg/mL、約5.7 x 10^{12} vg/mL、約5.8 x 10^{12} vg/mL、約5.9 x 10^{12} vg/mL、約6.0 x

10^{12} vg/mL、約7.0 x 10^{12} vg/mL、約8.0 x 10^{12} vg/mL、約9.0 x 10^{12} vg/mL、約9.1 x 10^{12} vg/mL、約9.2 x 10^{12} vg/mL、約9.3 x 10^{12} vg/mL、約9.4 x 10^{12} vg/mL、約9.5 x 10^{12} vg/mL、約9.6 x 10^{12} vg/mL、約9.7 x 10^{12} vg/mL、約9.8 x 10^{12} vg/mL、約9.9 x 10^{12} vg/mL、約1 x 10^{13} vg/mL、1.1 x 10^{13} vg/mL、1.2 x 10^{13} vg/mL、1.3 x 10^{13} vg/mL、1.4 x 10^{13} vg/mL、1.5 x 10^{13} vg/mL、1.6 x 10^{13} vg/mL、1.7 x 10^{13} vg/mL、1.8 x 10^{13} vg/mL、1.9 x 10^{13} vg/mL、2 x 10^{13} vg/mL、5 x 10^{13} vg/mL或1 x 10^{14} vg/mL。

【0476】 在一些實施例中，組合物包含2.5 x 10^{12} vg/mL +/- 10%之量之構築體。

【0477】 在一些實施例中，組合物包含5 x 10^{12} vg/mL +/- 10%之量之構築體。

【0478】 在一些實施例中，組合物包含1 x 10^{13} vg/mL +/- 10%之量之構築體。

【0479】 在某些實施例中，本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)在手術室中由經過驗證的有執行耳科手術經驗之耳科醫生在受控的無菌條件下投與。在一些實施例中，投與程序為顯微鏡或內窺鏡輔助之經耳道探查鼓膜切開術及雷射輔助之顯微鐙骨切開術，然後為圓窗注射以遞送例如約0.09 mL之含有本文揭示之組合物，例如rAAV-抗VEGF顆粒之溶液。經耳道探查鼓膜切開術為用於暴露中耳結構之常見程序；經耳道探查鼓膜切開術通常伴隨著雷射輔助之鐙骨切除術(移除鐙骨足板)或鐙骨切開術(在鐙骨足板上開一個洞)，例如對於耳硬化症患者。在一些實施例中，鐙骨足板上大約0.25 mm之排放孔(使用耳科雷射形成)用於防止迷路

內壓力之潛在有害升高。

【0480】 在本文揭示之任何方法的一些實施例中，個體將接受免疫調節劑例如皮質類固醇之圍手術期療程。在一些實施例中，皮質類固醇係或包含普賴鬆。在一些實施例中，皮質類固醇係口服投與的。

【0481】 在一些實施例中，根據給藥方案投與免疫調節劑，例如皮質類固醇。在一些實施例中，免疫調節劑(例如，皮質類固醇)之給藥方案包含一或多個劑量。

【0482】 在一些實施例中，免疫調節劑(例如，皮質類固醇)之給藥方案投與約14天。在一些實施例中，免疫調節劑(例如，皮質類固醇)之給藥方案在投與本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)之前3天、在投與本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)的當天、及投與本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)後最多10天開始投與。

【0483】 在免疫調節劑(例如，皮質類固醇)之給藥方案的一些實施例中，免疫調節劑以約1 mg/kg/天之固定劑量投與(例如，自投與本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)之前三天(例如，第-3至第-1天)開始持續四天且包括投與本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)的當天(例如，第0天))。

【0484】 在一些實施例中，免疫調節劑(例如，皮質類固醇)以約60mg/天之最大劑量投與，而與體重無關。

【0485】 在免疫調節劑(例如，皮質類固醇)之給藥方案的一些實施例中，免疫調節劑之劑量在投與免疫調節劑四天後降低。在一些實施例中，在給藥方案之第5-14天投與更低劑量之免疫調節劑。

【0486】 在一些實施例中，在免疫調節劑(例如，皮質類固醇)之給

藥方案之第5天及第6天(例如，手術後第1天及第2天)，免疫調節劑以比前四天投與之劑量少約10 mg之劑量投與。在一些實施例中，免疫調節劑(例如皮質類固醇)在第5天及第6天以約50 mg/天之劑量投與。

【0487】 在一些實施例中，在免疫調節劑(例如，皮質類固醇)之給藥方案之第7天及第8天(例如，手術後第3天及第4天)，免疫調節劑以比第5天及第6天投與之劑量少約10 mg之劑量投與。在一些實施例中，免疫調節劑(例如皮質類固醇)在第7天及第8天以約40 mg/天之劑量投與。

【0488】 在一些實施例中，在免疫調節劑(例如，皮質類固醇)之給藥方案之第9天及第10天(例如，手術後第5天及第6天)，免疫調節劑以比第7天及第8天投與之劑量少約10 mg之劑量投與。 在一些實施例中，免疫調節劑(例如皮質類固醇)在第9天及第10天以約30 mg/天之劑量投與。

【0489】 在一些實施例中，在免疫調節劑(例如，皮質類固醇)之給藥方案之第11天及第12天(例如，手術後第7天及第8天)，免疫調節劑以比第9天及第10天投與之劑量少約10 mg之劑量投與。 在一些實施例中，免疫調節劑(例如皮質類固醇)在第11天及第12天以約20 mg/天之劑量投與。

【0490】 在一些實施例中，在免疫調節劑(例如，皮質類固醇)之給藥方案之第13天及第14天(例如，手術後第9天及第10天)，免疫調節劑以比第11天及第12天投與之劑量少約10 mg之劑量投與。 在一些實施例中，免疫調節劑(例如皮質類固醇)在第13天及第14天以約10 mg/天之劑量投與。

【0491】 在一些實施例中，免疫調節方案(例如，全身性口服皮質類固醇)減少與手術投與程序相關之炎症。在一些實施例中，免疫調節方案亦可進一步降低對殼體(例如，AAVAnc80)或基礎構築體(例如，轉殖基

因產物，例如，抗VEGF蛋白)之免疫反應之可能性。

【0492】 在一些實施例中，本文揭示了一種一次性使用的無菌遞送裝置，以透過具有位於鐙骨足板之排放口的圓窗膜將本文揭示之組合物遞送至內耳之外淋巴液。在一些實施例中，例如在治療劑之安全性及功效之潛力方面，該定製裝置提供優於可用材料之優勢，因為其經專門設計用於耳蝸內投與途徑。在一些實施例中，遞送裝置之設計要素包括：保持注射流體之無菌；使進入內耳之氣泡最小化；能夠以受控流速精確遞送小體積(結合使用標準泵)；允許外科醫生查看圓窗膜及透過外耳道遞送；使對圓窗膜或圓窗膜以外之耳蝸結構之損害最小化；及/或使透過圓窗膜之外流最小化。

【0493】 在一些實施例中，本文揭示之任何方法包含劑量遞增研究，以評定例如患有單側進行性(例如散發性)VS之個體(例如哺乳動物，例如人類，例如患者)中之安全性及耐受性。在一些實施例中，以本文揭示之給藥方案投與本文揭示之組合物，例如rAAV-抗VEGF。在一些實施例中，給藥方案包含單側或雙側耳蝸內投與例如如本文所述之劑量的本文揭示之組合物，例如rAAV-抗VEGF。在一些實施例中，給藥方案包含以如下體積遞送：每個耳蝸至少0.01 mL、至少0.02 mL、至少0.03 mL、至少0.04 mL、至少0.05 mL、至少0.06 mL、至少0.07 mL、至少0.08 mL、至少0.09 mL、至少0.10 mL、至少0.11 mL、至少0.12 mL、至少0.13 mL、至少0.14 mL、至少0.15 mL、至少0.16 mL、至少0.17 mL、至少0.18 mL、至少0.19 mL或至少0.20 mL。在一些實施例中，給藥方案包含以如下體積遞送：每個耳蝸至多0.30 mL、至多0.25 mL、至多0.20 mL、至多0.15 mL、至多0.14 mL、至多0.13 mL、至多0.12 mL、至多

0.11 mL、至多0.10 mL、至多0.09 mL、至多0.08 mL、至多0.07 mL、至多0.06 mL或至多0.05 mL。在一些實施例中，給藥方案包含例如根據群體，以如下體積遞送：每個耳蝸約0.05 mL、約0.06 mL、約0.07 mL、約0.08 mL、約0.09 mL、約0.10 mL、約0.11 mL、約0.12 mL、約0.13 mL、約0.14 mL或約0.15 mL。

【0494】在一些實施例中，給藥方案包含以如下體積遞送：約0.01 mL至約0.30 mL、約0.01 mL至約0.25 mL、約0.01 mL至約0.20 mL、約0.01 mL至約0.15 mL、約0.01 mL至約0.14 mL、約0.01 mL至約0.13 mL、約0.01 mL至約0.12 mL、約0.01 mL至約0.11 mL、約0.01 mL至約0.10 mL、約0.01 mL至約0.09 mL、約0.01 mL至約0.08 mL、約0.01 mL至約0.07 mL、約0.01 mL至約0.06 mL、約0.01 mL至約0.05 mL、約0.01 mL至約0.04 mL、約0.01 mL至約0.03 mL或約0.01 mL至約0.02 ML。

【0495】在一些實施例中，給藥方案包含以如下體積遞送：約0.02 mL至約0.30 mL、0.03 mL至約0.30 mL、0.04 mL至約0.30 mL、0.05 mL至約0.30 mL、0.06 mL至約0.30 mL、0.07 mL至約0.30 mL、0.08 mL至約0.30 mL、0.09 mL至約0.30 mL、0.10 mL至約0.30 mL、0.11 mL至約0.30 mL、0.12 mL至約0.30 mL、0.13 mL至約0.30 mL、0.14 mL至約0.30 mL、0.15 mL至約0.30 mL、0.16 mL至約0.30 mL、0.17 mL至約0.30 mL、0.18 mL至約0.30 mL、0.19 mL至約0.30 mL、0.20 mL至約0.30 mL或0.25 mL至約0.30 mL。

【0496】在一些實施例中，給藥方案包含以如下體積遞送：約0.01 mL至約0.03 mL、約0.02 mL至約0.25 mL、約0.03 mL至約0.20 mL、約0.04 mL至約0.18 mL、約0.05 mL至約0.16 mL、約0.06 mL至約0.14

mL、約0.07 mL至約0.12 mL或約0.08 mL至約0.1 mL。

【0497】 在一些實施例中，患有(例如散發性)進行性VS之個體通常單側呈現。在一些實施例中，向患有單側(例如散發性)進行性VS之個體投與本文揭示之組合物之單側投與。在一些實施例中，患有NF2之個體通常經歷雙側VS。在一些實施例中，向患有NF2之個體投與本文揭示之組合物之單側或雙側投與。

【0498】 在一些實施例中，本文揭示之方法評估藉由向例如18至80歲之患有單側(例如散發性)進行性VS之個體單側耳蝸內注射來投與遞增劑量之本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)之安全性及耐受性。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)抑制腫瘤之生長。

【0499】 在一些實施例中，本文揭示之任何方法包含評估本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)之安全性及耐受性。在一些實施例中，在隨機、受控設置(使用並行、非介入觀測組)中進行本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)治療散發性進行性VS之功效的評估。

【0500】 在一些實施例中，本文揭示之任何方法包含確定本文揭示之組合物(例如rAAV抗-VEGF)之最佳劑量。在一些實施例中，本文揭示之任何方法包含評估本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)在更廣泛VS群體中之功效。在一些實施例中，本文揭示之任何方法包含確定最佳給藥方案，例如包括用於雙側VS腫瘤(在NF2之情況下)。

【0501】 在本文揭示之任何方法之一些實施例中，該方法進一步包含投與當前標準護理，例如腫瘤手術切除及/或放射療法。

【0502】 在一些實施例中，在本文揭示之任何方法中，如在血清中偵測到之預先存在之中和抗體(NAb)基本上不影響藉由耳蝸內投與途徑遞

送之rAAV顆粒的轉導。在一些實施例中，投與本文揭示之組合物之個體具有預先存在之中和抗體(NAb)，例如，如本文所述。在一些實施例中，投與本文揭示之組合物之個體不具有預先存在之中和抗體(NAb)，例如，如本文所述。

【0503】 在一些實施例中，本文提供了改善及/或治療以血管新生為特徵之疾病(例如，VS)的方法，其藉由在個體(例如動物，例如哺乳動物，例如靈長類動物，例如人類)之內耳中表現抗VEGF蛋白(例如，雷珠單抗、貝伐單抗及/或阿柏西普蛋白)來進行。在一些實施例中，方法包括向個體之內耳投與有效量(例如治療有效量)之本文所述之任何組合物，其中該投與藉由表現抗VEGF蛋白來改善及/或治療以血管新生為特徵之疾病。在一些實施例中，產生抗VEGF蛋白之內耳靶細胞可以為感覺細胞，例如毛細胞，及/或非感覺細胞，例如支持細胞，及/或內耳細胞之全部或任何子集。

【0504】 本文亦提供了增加個體(例如動物，例如哺乳動物，例如靈長類動物，例如人類)之任何內耳細胞子集中抗VEGF蛋白之表現水準的方法，其包括 向個體之內耳投與有效量(例如治療有效量)之本文所述之任何組合物，其中該投與導致在個體內耳之任何細胞子集中抗VEGF蛋白(例如，雷珠單抗、貝伐單抗及/或阿柏西普)之表現水準增加。在一些實施例中，內耳靶細胞可以為感覺細胞，例如毛細胞，及/或非感覺細胞，例如支持細胞，及/或內耳細胞之全部或任何子集。

【0505】 本文亦提供了在經鑑定為患有以血管新生為特徵之耳科相關疾病之個體(例如動物，例如哺乳動物，例如靈長類動物，例如人類)中治療VS相關症狀(例如，聽力損失、耳鳴、眩暈、頭暈、耳脹感、面部麻

木、面部感覺異常、頭痛、步態笨拙及/或精神錯亂等)之方法，其包含：向個體之內耳投與有效量(例如治療有效量)之本文所述之任何組合物。本文亦提供如下方法，其包括向個體之內耳投與有效量(例如治療有效量)之本文所述之任何組合物。

【0506】 本文亦提供用於治療VS之手術方法。在一些實施例中，該等方法包括如下步驟：向個體之耳蝸中在第一切口點處引入切口(例如第一切口)；及耳蝸內投與有效量(例如治療有效量)之本文所提供之任何組合物。在一些實施例中，在切口點(例如第一切口點)處向個體投與組合物。在一些實施例中，在第一切口中或透過第一切口向個體投與組合物。

【0507】 在本文所述之任何方法之一些實施例中，在耳蝸橢圓窗膜中或透過耳蝸橢圓窗膜向個體投與本文所述之任何組合物。在本文所述之任何方法之一些實施例中，在耳蝸圓窗膜中或透過耳蝸圓窗膜向個體投與本文所述之任何組合物。在本文提供之任何方法之一些實施例中，使用能夠在圓窗膜中形成複數個切口之醫療裝置來投與組合物。在一些實施例中，醫療裝置包含複數個微針。在一些實施例中，醫療裝置包含複數個微針，該複數個微針包括基本上圓形之第一外觀，其中各微針之直徑為至少約10微米。在一些實施例中，醫療裝置包含基座及/或能夠容納組合物之儲器。在一些實施例中，醫療裝置包含複數個空心微針，該複數個空心微針分別包括能夠轉移組合物之內腔。在一些實施例中，醫療裝置包含用於產生至少部分真空之構件。

【0508】 在一些實施例中，本揭示案之技術用於治療患有聽力損失或處於聽力損失風險下之個體。在一些實施例中，本揭示案之技術用於治療患有耳鳴或處於耳鳴風險下之個體。在一些實施例中，本揭示案之技術

用於治療患有眩暈或處於眩暈風險下之個體。在一些實施例中，本揭示案之技術用於治療患有VS腫瘤生長或處於腫瘤生長風險下之個體。在一些實施例中，本揭示案之技術用於治療患有與VS及/或標準護理VS治療選項相關之各種症狀或處於該等症狀風險下之個體。例如，在一些實施例中，個體具有歸因於NF2之至少一種致病性變異之症狀。熟習此項技術者將理解，NF2中之許多不同突變可導致致病性變異。在一些此類實施例中，致病性變異藉由增加以血管新生為特徵之疾病之可能性而導致聽力損失、耳鳴、眩暈、腫瘤生長等或導致該等症狀之風險下。

【0509】 在一些實施例中，將對經歷VS相關症狀(例如，聽力損失、耳鳴、眩暈、頭暈、耳脹感、面部麻木、面部麻痺、頭痛、步態笨拙及/或精神錯亂等)之個體進行評估以確定是否可能存在可導致該等VS相關症狀之一或多個突變以及存在於何處。在一些此類實施例中，將評估某些基因產物或功能之狀態(例如，藉由蛋白質或測序分析)。在本文所述之任何方法之一些實施例中，個體或動物為哺乳動物，在一些實施例中，哺乳動物為馴養動物、農場動物、動物園動物、非人類靈長類動物或人類。在本文所述之任何方法之一些實施例中，動物、個體或哺乳動物為成年、青少年、少年、兒童、學步兒童、嬰兒或新生兒。在本文所述之任何方法之一些實施例中，動物、個體或哺乳動物為1-5、1-10、1-20、1-30、1-40、1-50、1-60、1-70、1-80、1-90、1-100、1-110、2-5、2-10、10-20、20-30、30-40、40-50、50-60、60-70、70-80、80-90、90-100、100-110、10-30、10-40、10-50、10-60、10-70、10-80、10-90、10-100、10-110、20-40、20-50、20-60、20-70、20-80、20-90、20-100、20-110、30-50、30-60、30-70、30-80、30-90、30-100、40-60、40-

70、40-80、40-90、40-100、50-70、50-80、50-90、50-100、60-80、60-90、60-100、70-90、70-100、70-110、80-100、80-110或90-110歲。在本文所述之任何方法之一些實施例中，個體或哺乳動物為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11個月齡。

【0510】在一些實施例中，本文所述之任何方法及/或組合物可導致VS相關症狀(例如聽力損失、耳鳴、眩暈、頭暈、耳脹感、面部麻木、面部感覺異常、頭痛、步態笨拙及/或精神錯亂等)得到改善。在一些實施例中，在有需要之個體中(例如，使用如本文所述或在此項技術中已知的用於確定該症狀改善之任何量度)來量測及確定該症狀，歷時至少10天、至少15天、至少20天、至少25天、至少30天、至少35天、至少40天、至少45天、至少50天、至少55天、至少60天、至少65天、至少70天、至少75天、至少80天、至少85天、至少100天、至少105天、至少110天、至少115天、至少120天、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月或至少12個月。

【0511】在一些實施例中，個體(例如動物，例如哺乳動物，例如人類)具有VS相關症狀(例如聽力損失、耳鳴、眩暈、頭暈、耳脹感、面部麻木、面部感覺異常、頭痛、步態笨拙及/或精神錯亂等)或處於發生該等症狀之風險下。在一些實施例中，個體(例如動物，例如哺乳動物，例如人類)先前已鑑別為在NF2基因中具有突變。在一些實施例中，個體(例如動物，例如哺乳動物，例如人類)具有此項技術已知之與以血管新生為特徵之疾病(例如VS)相關之任何NF2基因突變。在一些此類實施例中，個體(例如，動物，例如哺乳動物，例如人類)已經鑑定為與VS相關之基因中突變之攜帶者(例如，藉由基因測試)，該突變先前未經鑑定。在一些此類實

施例中，經鑑定之突變可為新穎的(例如，先前未在文獻中描述)，且對患有或易患VS之個體之治療方法將針對特定患者之突變進行個性化。

【0512】 在一些此等實施例中，個體(例如，動物，例如哺乳動物，例如人類)已經鑑定為NF2基因中之突變之攜帶者(例如，藉由基因測試)。在一些實施例中，個體(例如動物，例如哺乳動物，例如人類)先前已經鑑定為在NF2基因中具有突變且經診斷出患有VS相關症狀(例如聽力損失、耳鳴、眩暈、頭暈、耳脹感、面部麻木、面部感覺異常、頭痛、步態笨拙及/或精神錯亂等)。在一些實施例中，個體(例如動物，例如哺乳動物，例如人類)經診斷出患有與以血管新生為特徵之疾病相關之症狀。

【0513】 在一些實施例中，VS及VS相關症狀(例如聽力損失、耳鳴、眩暈、頭暈、耳脹感、面部麻木、面部感覺異常、頭痛、步態笨拙及/或精神錯亂等)之成功治療可以使用此項技術已知之任何習知方法在個體中確定，該等方法包括但不限於：聽力測試、耳鳴測試、步態測試、認知測試、成像技術及/或診斷生物標誌物採樣。例如，功能性聽力測試之非限制性實例為各種類型之聽力測試(例如，純音測試、語言測試、中耳測試、聽覺腦幹反應及耳聲發射)。

【0514】 在本文提供之任何方法之一些實施例中，向個體之耳蝸中引入或投與兩次或更多次劑量之本文所述之任何組合物。此等方法中任一者之一些實施例可包括向個體之耳蝸中引入或投與第一劑量之組合物，在引入或投與第一劑量後評定個體之聽力功能，及向發現不具有在正常範圍內之聽力功能(例如，如使用此項技術中已知之任何聽力測試所確定)的個體之耳蝸中投與另一劑量之組合物。

【0515】 在本文提供之任何方法之一些實施例中，組合物可經調配

以用於耳蝸內投與。在本文所述之任何方法之一些實施例中，本文所述之組合物可經由耳蝸內投與或局部投與來投與。在本文所述之任何方法之一些實施例中，透過使用醫療裝置(例如，本文所述之示範性醫療裝置中之任一者)來投與組合物。

【0516】 在一些實施例中，可使用本文所述或此項技術中已知之方法中之任一者進行耳蝸內投與。例如，在一些實施例中，可使用以下手術技術向耳蝸中投與或引入組合物：首先使用0度2.5-mm剛性內窺鏡進行可視化，清理外耳道，且使用圓刀清晰地劃定大約5-mm鼓膜瓣。隨後抬高鼓膜瓣，且向後進入中耳。鑑別且分割鼓索神經，且使用刮匙移除小骨(scutal bone)，從而暴露圓窗膜。為增加所投與或引入組合物之頂端分佈，可使用手術雷射在橢圓窗中形成2-mm小窗，以允許在組合物之跨圓窗膜輸注期間進行外淋巴排出。隨後裝填微輸注裝置，且帶入手術區。將裝置操縱至圓窗，且將尖端安放在骨圓窗懸垂物內，以允許微針穿透膜。將踏板接合以允許進行組合物之經計量穩定輸注。隨後撤出裝置，且用明膠泡沫貼片密封圓窗及鐙骨底板。

【0517】 在本文提供之任何方法之一些實施例中，個體具有VS及/或VS相關症狀或處於發展該疾病及症狀之風險下。在本文提供之任何方法之一些實施例中，個體先前已經鑑定為在牽涉到VS發展之基因中具有突變，此類基因可在支持細胞及/或毛細胞中表現。

【0518】 在一些實施例中，個體細胞為*在活體外*的。在一些實施例中，個體細胞最初自個體獲得並*離體*培養。在一些實施例中，個體細胞被認為在其他方面為健康的，且經*離體*培養及擴增。在一些實施例中，個體細胞先前已經確定具有缺陷型內耳細胞靶基因。在一些實施例中，個體細

胞先前已j經確定具有缺陷型毛細胞靶基因。在一些實施例中，個體細胞先前已經確定具有缺陷型支持細胞靶基因。

裝置、投與及手術方法

【0519】 本文提供用於治療聽力損失(例如，非綜合症性感覺神經性聽力損失或綜合症性感覺神經性聽力損失)之治療遞送系統。在一些實施例中，治療遞送系統包括：i)能夠在有需要之個體之內耳的圓窗膜中形成一或多個切口之醫療裝置，及ii)有效量之組合物(例如，本文所述之任何組合物)。在一些實施例中，醫療裝置包括複數個微針。

【0520】 在本文揭示之任何方法之一些實施例中，個體將接受包含用本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)給藥之治療。在一些實施例中，個體可以接受至少一種額外治療，包含用本文揭示之組合物給藥。在一些實施例中，將在每次測試物品組合物(例如，包含rAAV顆粒之溶液)投與之間監測個體達至少30天。

【0521】 在某些實施例中，如本文所述之方法及組合物用作與某些當前治療選項之組合療法，該等治療選項例如藉由MRI連續觀測而無需額外主動介入、立體定向放射外科(SRS)、分次放射療法(FRT)及/或顯微外科(MS)。

【0522】 在一些實施例中，如本文所述之方法及組合物用作與使用MRI連續觀測之組合療法。在某些實施例中，MRI量測可以鑑定腫瘤生長、腫瘤停滯或腫瘤消退。在某些實施例中，與單獨使用基於連續MRI之觀測的方法相比，與並無額外介入之連續觀測相結合的如本文所述之方法提高了聽力保留率。

【0523】 在一些實施例中，如此項技術中已知的，如本文所述之方

法及組合物用作與放射手術(例如，伽馬刀手術)之組合療法。在一些實施例中，在用本文所述之組合物及方法治療之前或之後，向腫瘤遞送單一有效劑量之輻射(例如，5至10 gy之輻射、7至12 gy之輻射、9至14 gy之輻射、11至16 gy之輻射、13至18 gy之輻射或12至17 gy之輻射)。在一些實施例中，利用如本文所述之方法及組合物的組合療法降低必要輻射劑量分佈，從而減少輻射分佈可能與腫瘤相鄰之結構重疊之機會。在一些實施例中，此種組合治療方法降低了放射外科引起之顱神經或腦乾結構功能障礙之可能性。在一些實施例中，組合治療方法減少與耳蝸或相關腦幹核之輻射劑量增加相關之術後聽力損失。在一些實施例中，組合治療方法降低術後腦積水之可能性。在一些實施例中，組合治療方法降低術後繼發性惡性腫瘤之可能性。在一些實施例中，組合治療方法減緩腫瘤生長、阻止腫瘤生長及/或縮小腫瘤大小。在一些實施例中，組合治療方法提高放射外科之功效，例如增加腫瘤生長停滯之機會、減少對額外治療之要求、增加聽力保留之機率、減少永久性面部神經病變之機率、降低三叉神經病變之機率及/或降低腦積水之機率。

【0524】 在一些實施例中，如此項技術已知的，如本文所述之方法及組合物用作與分次放射治療之組合療法。在一些實施例中，在用如本文所述之組合物及方法來治療之前、期間或之後，有效劑量之輻射在數週時間(例如，1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週、10週、11週、12週或大於12週)內透過多個微劑量(例如約5微劑量、約10微劑量、約15微劑量、約20微劑量、約25微劑量或約30微劑量)遞送至腫瘤，最終對腫瘤進行一次大劑量輻射(例如，約30 gy、約40 gy、約50 gy、約60 gy或約70 gy之輻射)。在一些實施例中，本文所述之組合治療方法藉由抑制

血管新生來導致腫瘤之持續損害，同時允許周圍組織在劑量之間癒合。在一些實施例中，如本文所述之組合治療方法增加分次放射療法之功效，例如，增加平均腫瘤停滯率、增加5年精算率、減少需要額外治療之機會、增加聽力保留、降低發展面部神經病變之機率、降低發展三叉神經病變之機率、及/或降低腦積水之機率。

【0525】 在一些實施例中，如本文所述之方法及組合物用作與此項技術已知之外科手術的組合療法。在一些實施例中，此種組合治療方法提高了手術介入之功效，同時降低了額外手術併發症之機會，例如顱神經損害、腦脊液(CSF)滲漏及/或術後感染。在一些實施例中，此種組合方法降低了需要額外治療之機率，增加了聽力保留之機率，降低了永久性面部神經病之機率，降低了與CSF患者相關之急性發病率之機率，及/或降低了死亡之機率。

【0526】 本文亦提供用於治療聽力損失(例如，非綜合症性感覺神經性聽力損失或綜合症性感覺神經性聽力損失)之手術方法。在一些實施例中，方法包括如下步驟：向個體之耳蝸中在第一切口點處引入第一切口；及耳蝸內投與治療有效量之本文所提供之任何組合物。在一些實施例中，組合物在第一切口點處向個體投與。在一些實施例中，在第一切口中或透過第一切口向個體投與組合物。

【0527】 在一些實施例中，已經評估了VEGF抑制劑之全身投與以治療NF2患者中之VS，且此等研究之結果為使用VEGF抑制劑治療VS提供了初步臨床證據。在一些實施例中，NF2患者處於投與本文揭示之組合物之高風險中，因為他們通常患有導致雙耳聽力受損的雙側神經鞘瘤。在一些實施例中，不向患有NF2之個體投與本文揭示之組合物。在一些實施

例中，例如基於經由單側或雙側耳蝸內投與遞送之本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)之安全性及功效，向患有NF2之個體投與本文揭示之組合物。

【0528】 在一些實施例中，散發性VS腫瘤表現VEGF(Saito 2003；Cayé-Thomasen 2003，其中各者以引用方式整體併入本文)，且VEGF表現水準例如與腫瘤之生長率相關(Cayé-Thomasen 2003；Cayé-Thomasen 2005，其中各者以引用方式整體併入本文)。在本文揭示之任何方法之一些實施例中，個體具有進行性散發性VS(例如，經定義為在連續掃描中具有至少20%之生長率的單個腫瘤)，但其腫瘤仍然足夠小，其中額外一年觀測期不會使他們面臨其他腫瘤相關性後遺症(聽力損失除外)之高風險。在一些實施例中，個體為正在接受或將接受侵入性手術切除及/或放射療法之成年人。在本文揭示之任何方法之一些實施例中，該方法包含評估安全劑量，例如起始劑量(低於預期NOAEL之8倍)。在一些實施例中，起始劑量導致緊鄰腫瘤位置之組織及流體中的VEGF抑制劑暴露水準。

【0529】 在一些實施例中，如本文所述之組合物(例如，rAAV-抗VEGF)可以透過遞送到外淋巴中而到達內耳中之許多靶細胞。外淋巴為一種在組成上與腦脊液(CSF)非常相似且與其具有擴散連續性之流體(Lysaght 2011，其以引用方式整體併入本文)。外淋巴包裹著位於內耳之骨迷路中的耳蝸及前庭系統之大部分感覺、神經及支持細胞。在一些實施例中，將向其遞送本文描述之組合物(例如包含rAAV-抗VEGF)之耳蝸之外淋巴空間包含兩個階或通道：鼓階及前庭階，它們在耳蝸螺旋之頂點處經由蝸孔而彼此連續。內耳之許多細胞透過組織中之間隙空間與外淋巴保持流體連續性。

【0530】使用如本文所述之遞送裝置耳蝸內投與rAAV-抗VEGF組合物通常將透過圓窗膜進行(*參見***圖1**)。在一些實施例中，使用用於耳蝸內投與之無菌一次性使用遞送裝置將本文所述之組合物遞送至個體(例如哺乳動物，例如人類)。在某些實施例中，如本文所述之組合物透過具有位於鐙骨足板上之排放口之圓窗膜遞送至內耳之外淋巴液。在某些實施例中，耳蝸內投與方法包含透過在橢圓窗內之鐙骨足板中具有排放口的圓窗膜來將本文揭示之組合物投與到鼓階中，使得rAAV顆粒灌注穿過鼓階，然後經由蝸孔處之連接來穿過前庭階，並沿著流體路徑到達鐙骨足板上之排放口。在一些實施例中，與注射端口不同之排放口之存在允許藥物沿耳蝸之長度更均勻及/或受控分佈且/或防止在內耳中潛在有害地累積額外流體壓力。在一些實施例中，該遞送方法亦允許注射物擴散到前庭系統。在一些實施例中，可以透過外耳道以相對非創傷性方式在患者中完成諸如本文所述之過程。

【0531】在本文提供之任何方法之一些實施例中，在耳蝸橢圓窗膜中或透過耳蝸橢圓窗膜向個體投與本文所述之任何組合物。在本文提供之任何方法之一些實施例中，在耳蝸圓窗膜中或透過耳蝸圓窗膜向個體投與本文所述之任何組合物。在本文提供之任何方法之一些實施例中，使用能夠在圓窗膜中形成複數個切口之醫療裝置來投與組合物。在一些實施例中，醫療裝置包括複數個微針。在一些實施例中，醫療裝置包括複數個微針，該複數個微針包括基本上圓形之第一外觀，其中各微針之直徑為至少約10微米。在一些實施例中，醫療裝置包括基座及/或能夠容納組合物之儲器。在一些實施例中，醫療裝置包括複數個空心微針，該複數個空心微針單獨包括能夠轉移組合物之內腔。在一些實施例中，醫療裝置包括用於

產生至少部分真空之構件。

【0532】 在一些實施例中，本文揭示了一種一次性使用的無菌遞送裝置，以透過具有位於鐙骨足板之排放口的圓窗膜將本文揭示之組合物遞送至內耳之外淋巴液。在一些實施例中，在治療劑之安全性及功效之潛力方面，該定製裝置提供優於可用材料及通用手術器械之優勢，因為其經專門設計用於耳蝸內投與途徑。遞送裝置之設計要素包括：保持注射流體之無菌；使進入內耳之氣泡最小化；能夠以受控流速精確遞送小體積(結合使用標準泵)；允許外科醫生查看圓窗膜及透過外耳道遞送；使對圓窗膜或圓窗膜以外之耳蝸結構之損害最小化；及使透過圓窗膜之外流最小化。在一些實施例中，在將約0.09 mL之本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)遞送到耳蝸之外淋巴中之後，自耳朵移除定製專用裝置。

【0533】 由於感覺細胞及非感覺支持細胞/結構之脆弱性及不可接近性，限制了在無意外損害之情況下的手術方法之類型，因此向內耳遞送具有挑戰性。在一些實施例中，填充流體之耳蝸空間之適當排放防止內耳因流體體積增加而受損。

【0534】 哺乳動物內耳之結構及功能在哺乳動物中高度保守(Manley 2017，其以引用方式整體併入本文)，儘管在靈長類動物及其他哺乳動物之間，相對於妊娠及出生之耳蝸發育時間存在差異。小鼠之耳蝸發育在出生時仍在進行中，在出生後第12天左右開始有聽力(P12；Bulakina 2012，其以引用方式整體併入本文)。相比之下，人類在子宮內經歷了完全耳蝸發育，且在妊娠第25至28週開始出現聽力(Litovsky 2015，其以引用方式整體併入本文)。在開發潛在療法及其在耳朵中之遞送過程中必須考慮的成熟內耳之兩個重要結構態樣為：1)不同物種的內耳

之大小差異；及2)在耳蝸外淋巴及腦脊液(CSF)之間運行的耳蝸導水管是否通暢。在本文揭示之任何方法之一些實施例中，耳蝸體積用於劑量外推，例如自動物到人類。

【0535】 在一些實施例中，當個體為嚙齒動物，例如小鼠時，使用Yoshimura等人, 2018描述之手術方法，該方法包含透過具有後半規管開窗之圓窗膜來遞送，此方法已證明穩健且可靠之轉導，而與注射時動物年齡無關(Yoshimura 2018，其以引用方式整體併入本文)。形成耳後切口以進入顳骨。分開胸鎖乳突肌之一部分以暴露耳泡。使用直徑0.5至0.6 mm之耳科鑽在耳泡上鑽一個小孔；然後將孔擴大以觀測鐙骨動脈及圓窗膜。使用耳科鑽(直徑0.5至0.6 mm)對後半規管進行開窗，以在耳蝸投與期間充當內耳之排放口。用小鼠遞送裝置來穿透圓窗膜，該裝置由硼矽酸鹽毛細管移液器及10 uL Hamilton注射器組成，且透過圓窗膜將1 μL包含病毒顆粒之溶液(內耳總體積之大約40%至50%)以300 nL/min之速率遞送至鼓階中。

【0536】 在一些實施例中，當個體為NHP時，形成耳後切口且將軟組織解剖至骨膜水準。在一些實施例中，將骨膜切開並升高以暴露乳突骨。使用高速切割及金剛石鑽頭之組合來進行皮質乳突切除術。然後打開面神經隱窩，從而允許充分顯現圓窗及橢圓窗(OW)。使用Rosen針，對OW中之鐙骨足板開窗。與其他模型一樣，開窗允許注射更大體積而不會損害內耳；此外，排放允許包含rAAV顆粒之溶液流向耳蝸之頂點。透過圓窗膜將30 μL包含rAAV顆粒之溶液(內耳總體積之大約40%至50%)以30 μL/min之速率遞送。

【0537】 在一些實施例中，當個體為哺乳動物(例如人類)時，例如

使用透過外耳道之較小侵入性方法，因為相關結構相對較大，即使在出生時亦為如此。在一些實施例中，臨床投與程序為經耳道探查鼓膜切開術及雷射輔助顯微鐙骨切開術(使用磷酸氧鈦鉀[KTP]或CO2耳科雷射在鐙骨足板上設置一個小排放孔[大約0.25 mm])，然後進行圓窗注射，以便在三分鐘期間，透過圓窗膜遞送約0.09 mL(或90 μL，總內耳體積之大約40%至50%)之包含本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF顆粒)之溶液。在一些實施例中，排放用於防止迷宮內壓力之潛在有害升高。經耳道探查鼓膜切開術為用於暴露中耳結構之常見程序；經耳道探查鼓膜切開術通常伴隨著雷射輔助之鐙骨切除術(移除鐙骨足板)或鐙骨切開術(在鐙骨足板上開一個洞)，例如對於耳硬化症患者。

【0538】 在一些實施例中，本揭示案描述了一種遞送方法，其利用透過外耳道進入中耳及/或內耳的較小侵入性、廣為接受之手術技術。該程序包括在橢圓窗處打開中耳及內耳之間的物理障壁之一，且隨後使用例如如圖33-36所示的本文揭示之裝置(或微導管)以受控流速及固定體積經由圓窗膜遞送本文揭示之組合物。

【0539】 在一些實施例中，用於哺乳動物(例如，嚙齒動物(例如，小鼠、大鼠、倉鼠或兔)、靈長類動物(例如，NHP(例如，獼猴、黑猩猩、猴子或猿)或人類)之外科程序可以包括排放以增加AAV載體沿耳蝸長度之轉導率。在一些實施例中，與伴隨排放來進行手術後的AAV載體耳蝸細胞轉導率相比，在手術期間無排放可導致AAV載體耳蝸細胞轉導率更低。在一些實施例中，排放促進整個耳蝸中約75-100% IHC之轉導率。在一些實施例中，排放使得耳蝸底部之IHC轉導率為約50-70%、約60-80%、約70-90%或約80-100%(參見**圖28**)。在一些實施例中，排放使得耳

蝸頂部之IHC轉導率為約50-70%、約60-80%、約70-90%或約80-100%(參見**圖28**)。

【0540】可將本文所述之遞送裝置放置在手術室之無菌區中且可將管之末端自無菌區移出並連接至已裝載有本文揭示之組合物(例如，一或多種AAV載體)並安裝在泵中之注射器。在對系統進行適當灌注以移除任何空氣之後，然後可以在可視化(手術顯微鏡、內窺鏡及/或遠端攝影機)下將針頭穿過中耳。針(或微針)可用於刺穿RWM。可以插入針直到止動器接觸到RWM。然後可以將裝置保持在該位置，同時將本文揭示之組合物以受控流速遞送至內耳，持續所選持續時間。在一些實施例中，流速(或輸注速率)可包括約30 μL/min、或約25 μL/min至約35 μL/min、或約20 μL/min至約40 μL/min、或約20 μL/min至約70 μL/min、或約20 μL/min至約90 μL/min、或約20 μL/min至約100 μL/min之速率。在一些實施例中，流速為約20 μL/min、約30 μL/min、約40 μL/min、約50 μL/min、約60 μL/min、約70 μL/min、約80 μL/minmin，約90 μL/min或約100 μL/min。在一些實施例中，流速(或輸注速率)可包括約90 μL/min +/- 10%之速率。在一些實施例中，流速(或輸注速率)可包括約90 μL/min之速率。在一些實施例中，所選持續時間(亦即，本文揭示之組合物流動之時間)可為約3分鐘、或約2.5分鐘至約3.5分鐘、或約2分鐘至約4分鐘、或約1.5分鐘至約4.5分鐘、或約1分鐘至約5分鐘。在一些實施例中，本文揭示之組合物流向內耳之總體積可為約0.09 mL、或約0.08 mL至約0.10 mL、或約0.07 mL至約0.11 mL。在一些實施例中，本文揭示之組合物之總體積等於內耳體積之約40%至約50%。

【0541】一旦遞送完成，即可以移除裝置。在一些實施例中，本文

所述之裝置可經配置為一次性使用之產品。在其他實施例中，本文所述之裝置可經配置為多用途的可消毒產品，例如，具有可更換及/或可消毒針子組件。一次性使用裝置可在投與完成後適當丟棄(例如，在生物危害銳器容器中)。

【0542】 在一些實施例中，本文揭示之組合物包含一或多種rAAV構築體。在一些實施例中，當組合物中包括多於一種rAAV構築體時，rAAV構築體各自不同。在一些實施例中，rAAV構築體包含例如如本文所述之抗VEGF編碼區。在一些實施例中，組合物包含有包含本文所述之AAV構築體的rAAV顆粒。在一些實施例中，rAAV顆粒經Anc80殼體包裹。在一些實施例中，Anc80殼體包含SEQ ID NO:89之多肽。在一些實施例中，Anc80殼體包含SEQ ID NO:113之多肽。在一些實施例中，Anc80殼體包含SEQ ID NO:114之多肽。

【0543】 在一些實施例中，本文揭示之組合物可以藉由外科程序向個體投與。在一些實施例中，例如藉由外科程序投與包含藉由如本文所述之遞送裝置將本文揭示之組合物注射到內耳中。在一些實施例中，本文揭示之外科程序包含進行經耳道鼓膜切開術；進行雷射輔助顯微鐙骨切開術；及藉由本文所述之遞送裝置將本文揭示之組合物注射到內耳中。

【0544】 在一些實施例中，本文揭示之外科程序包含進行經耳道鼓膜切開術；進行雷射輔助顯微鐙骨切開術；及藉由本文所述之遞送裝置將本文揭示之組合物注射到內耳中；將密封劑塗覆於個體之圓窗及/或橢圓窗周圍；及將個體之鼓膜瓣降低至解剖位置。

【0545】 在一些實施例中，手術程序包含執行經耳道鼓膜切開術；準備個體之圓窗；執行雷射輔助顯微鐙骨切開術；製備如本文所述之遞送

裝置及本文揭示之組合物用於遞送至內耳；藉由遞送裝置將本文揭示之組合物注射到內耳中；將密封劑塗覆於個體之圓窗及/或橢圓窗周圍；及將個體之鼓膜瓣降低至解剖位置。

【0546】 在一些實施例中，執行雷射輔助之顯微鐙骨切開術包括使用KTP耳科雷射器及/或CO2耳科雷射器。

【0547】 作為另一個實例，本文揭示之組合物使用經專門設計用於耳蝸內投與途徑之裝置及/或系統投與。在一些實施例中，本文所述裝置之設計要素可包括：保持注射流體之無菌；盡量減少進入內耳之氣泡；能夠以受控流速精確遞送小體積；由外科醫生透過外耳道遞送；使對圓窗膜(RWM)或內耳例如RWM以外之耳蝸結構的損害最小化；及/或使注射流體透過RWM回滲最小化。

【0548】 本文提供之裝置、系統及方法亦描述了將組合物安全且有效地遞送到內耳中以治療將受益於本文揭示之組合物到內耳中之遞送的疾患及病症之潛力，該等疾患及病症包括但不限於例如如本文所述之聽力病症。作為另一個實例，藉由在鐙骨足板上設置排放口並透過RWM注射，本文揭示之組合物分散在整個耳蝸中，在作用部位具有最小稀釋度。所描述之裝置之開發允許透過人類之外耳道進行手術投與程序。在將一定量之流體輸注到耳蝸之外淋巴中之後，可以自耳朵移除所描述裝置。在個體中，該裝置可以在手術顯微鏡控制下或與內窺鏡一起透過外耳道推進。

【0549】 用於本文揭示之任何方法中之示範性裝置在**圖29-32**中描述。**圖29**圖解了用於將流體遞送到內耳之示範性裝置10。裝置10包括滾花手柄12及連接到伸縮式海波管針支撐件24之遠端手柄黏合劑14(例如，諸如Loctite 4014之環氧樹脂)。滾花手柄12(或手柄部分)可包括滾花特徵

及/或凹槽以增強抓握力。滾花手柄12(或手柄部分)可為約5 mm至約15 mm厚、或約5 mm至約12 mm厚、或約6 mm至約10 mm厚、或約6 mm至約9 mm厚、或約7 mm至約8 mm厚。滾花手柄12(或手柄部分)可以為中空的，使得在使用期間流體可以穿過裝置10。裝置10亦可包括在滾花手柄12之近端18處之近端手柄黏合劑16、在裝置10之遠端20處具有止動器28(如**圖30**所示)之針子組件26(如**圖30**所示)、及應變消除特徵22。應變消除特徵22可由Santoprene材料、Pebax材料、聚胺甲酸酯材料、矽樹脂材料、耐綸材料及/或熱塑性彈性體構成。伸縮式海波管針支撐件24圍繞設置在其中之彎針38(**圖30**中所示)並支撐該彎針。

【0550】 仍參考**圖29**，止動器28可以由熱塑性材料或塑膠聚合物(例如UV固化聚合物)以及其他合適材料組成，且可以用於防止彎針38插入耳道太遠(例如，防止彎針38插入側壁或其他內耳結構)。裝置10亦可包括設置在滾花手柄12及遠端手柄黏合劑14之間的錐形部分23，該遠端手柄黏合劑14耦合至伸縮式海波管針支撐件24。滾花手柄12(或手柄部分)可包括在手柄部分12之遠端處之錐形部分23。裝置10亦可以包括流體連接到裝置10之近端16之管36且用作將裝置連接到上游部件(例如，泵、注射器及/或在一些實施例中可以耦合到控制系統及/或電源(未圖解)之上游部件)的流體入口管線。在一些實施例中，彎針38(如**圖30**所示)自遠端20延伸，穿過伸縮式海波管針支撐件24，穿過錐形部分23，穿過滾花手柄12，並穿過應變消除特徵22且直接流體連接到管36。在其他實施例中，彎針38與滾花手柄之中空內部流體連接(例如，藉由伸縮式海波管針支撐件24)，其進而在近端16與管36流體連接。在彎針38並未一直延伸穿過裝置10之內部之實施例中，接觸面積(例如，在重疊經嵌套海波管42之間)、

公差及/或接口部件之間的密封劑必須足以防止治療流體自裝置10(其在相對低之壓力(例如，約1帕斯卡至約50 Pa、或約2 Pa至約20 Pa、或約3 Pa至約10 Pa)下操作)中洩漏出。

【0551】 **圖30**圖解根據本發明揭示實施例之態樣的彎針子組件26之側視圖。彎針子組件26包括具有彎曲部分32之針38。彎針子組件26亦可包括耦合至彎曲部分32之止動器28。彎曲部分32包括在裝置10之遠端20處之傾斜尖端34，用於刺穿耳膜(例如，RWM)。針38、彎曲部分32及傾斜頂部34為中空的，使得流體可以自中流過。彎曲部分32之角度46(如**圖33**所示)可以變化。止動器28之幾何形狀可以為圓柱形、圓盤形、環形、圓頂形及/或其他合適形狀。止動器28可以模製到彎曲部分32上之適當位置。例如，止動器28可以使用黏合劑或壓縮配合圍繞彎曲部分32同心地定位。黏合劑之實例包括UV固化黏合劑(例如Dymax 203A-CTH-FT)、彈性體黏合劑、熱固性黏合劑(例如環氧樹脂或聚胺甲酸酯)或乳液黏合劑(例如聚乙酸乙烯酯)。止動器28圍繞彎曲部分32同心地裝配，使得傾斜尖端34以所要插入深度插入耳朵中。彎針38可以使用增量成形以及其他合適技術由直針形成。

【0552】 **圖31**圖解用於將流體遞送至內耳的示範性裝置10之透視圖。管36之長度可以為約1300 mm(**圖31**中之尺寸11)至約1600 mm、或約1400 mm約1500 mm、或約1430 mm至約1450 mm。應變釋放特徵22之長度可為約25 mm至約30 mm(**圖31**中之尺寸15)，或長度為約20 mm至約35 mm。手柄12之長度可為約155.4 mm(**圖31**中之尺寸13)、或約150 mm至約160 mm、或約140 mm至約170 mm。伸縮式海波管針支撐件24可具有兩個或更多個經嵌套海波管，例如三個經嵌套海波管42A、42B及

42C，或四個經嵌套海波管42A、42B、42C及42D。海波管42A、42B、42C及尖端組件26之總長度(**圖31**中之尺寸17)可以為約25 mm至約45 mm、或約30 mm至約40 mm、或約35 mm。此外，伸縮式海波管針支撐件24之長度可為約36 mm、或約25 mm至約45 mm、或約30 mm至約40 mm。三個經嵌套海波管42A、42B及42C可分別具有3.5 mm、8.0 mm及19.8 mm加或減約20%之長度。伸縮式海波管針支撐件24之最內部嵌套海波管(或最窄部分)可以圍繞針38同心地設置。

【0553】 **圖32**圖解根據本發明揭示實施例之態樣的耦合至裝置10之遠端20之彎針子組件26之透視圖如**圖32**所示，彎針子組件26可包括耦合至彎曲部分32之針38。在其他實施例中，彎針38可以為單個針(例如，然後彎曲成使其包括所要角度46之直針)。針38可以為33號針，或可以包括約32號到約34號或約31號到35號。在更細規格下，必須注意確保管36不會扭結或損壞。針38可以連接到手柄12上，以便將針38安全且準確地放置到內耳中。如**圖32**所示，彎針子組件26亦可包括圍繞彎曲部分32安置之止動器28。**圖32**亦顯示彎曲部分32可包括傾斜尖端34，用於刺穿耳膜(例如，RWM)。止動器28之高度48可以為約0.5 mm、或約0.4 mm至約0.6 mm、或約0.3 mm至約0.7 mm。彎曲部分32之長度52可以為約1.45 mm、或約1.35 mm至約1.55 mm、或約1.2 mm至約1.7 mm。在其他實施例中，彎曲部分32之長度可以大於2.0 mm，使得止動器28之遠端及傾斜尖端34之遠端之間的距離為約0.5 mm至約1.7 mm、或約0.6 mm至約1.5 mm、或約0.7 mm至約1.3 mm、或約0.8 mm至約1.2 mm。**圖32**顯示出止動器28可以具有圓柱形、盤形及/或圓頂形之幾何形狀。一般熟習此項技術者將理解，可以使用其他幾何形狀。

治療個體之方法

【0554】 在其他情況下，本揭示案提供的是，本文描述之技術可用於治療患有以血管新生為特徵之耳科疾病(例如VS)或處於該疾病之風險下之個體的潛在疾病及/或症狀。

【0555】 在一些實施例中，方法包含向個體投與本文所述之構築體(例如，rAAV構築體)、顆粒(例如，rAAV顆粒)或本文所述之組合物。在一些實施例中，方法為治療方法。在一些實施例中，個體為患有以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)或處於該疾病之風險下之個體。

【0556】 在一些實施例中，向個體投與本文所述之構築體(例如，rAAV構築體)、顆粒(例如，rAAV顆粒)或本文所述之組合物可以減輕及/或改善與以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)相關之一或多種症狀。症狀可包括例如聽力損失、毛細胞退化、內耳液生化環境之改變、迷路內蛋白升高、內淋巴積水、耳蝸孔阻塞、迷路內出血、耳蝸血管供應中斷、耳鳴、頭暈、頑固性頭痛、面部神經病變、三叉神經病變、面癱、面部感覺異常、腦積水、小腦疝及/或死亡。

【0557】 在一些實施例中，以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)與基因突變(例如，缺失突變、框移突變、無義突變、亞形態突變、超形態突變、新形態突變、異常過度表現、異常低表現等)。在一些實施例中，患有以血管新生為特徵之耳科疾病(例如VS)或處於該疾病之風險下之個體可能在與耳科腫瘤進展相關之基因中具有突變，其特徵可如本文所述。

【0558】 在一些實施例中，在用本文描述之技術(例如即時PCR、定量即時PCR、西方墨點、免疫沉澱、免疫組織化學、質譜、或免疫螢光、

基因及/或蛋白質表現之間接表型測定(例如，透過功能性聽力測試、ABR、DPOAE等)等)治療之前、期間及/或之後，在基因上及/或在症狀上表徵個體。在一些實施例中，患有以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)或處於該疾病之風險下之個體可使其相關疾病狀態透過組織取樣(例如，包含一或多個內耳細胞，例如，包含一或多個毛細胞及/或一或多個支持細胞)來表徵。在一些實施例中，在投與如本文所述之任何技術(例如方法，例如組合物，例如包含構築體及/或顆粒之組合物等)之前、期間及/或之後，藉由形態學分析評估組織以確定毛細胞及/或支持細胞之形態。在一些此類實施例中，可以進行標準免疫組織化學或組織學分析。在一些實施例中，若細胞*在活體外*或*離體*使用，則可以進行額外免疫細胞化學或免疫組織化學分析。在一些實施例中，可以對來自個體或*活體外*細胞群之一或多種樣品進行一或多種蛋白質或轉錄物之一或多種檢定(例如，西方墨點、ELISA、聚合酶鏈反應)。

【0559】 在一些實施例中，當與用本文描述之技術治療之前進行的免疫組織化學測試比較時，或在與對照群體比較時，向個體投與本文描述之構築體(例如，rAAV構築體)、顆粒(例如，rAAV顆粒)或本文描述之組合物改善了個體之免疫組織化學評估(例如，如上所述之測試)。

治療個體以改善聽力損失、耳鳴、頭暈及/或言語之症狀

【0560】 在一些實施例中，患有以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)或處於該疾病之風險下之個體可接受以聽力功能表徵之治療方案。在一些實施例中，治療方案之功能性透過聽力功能表徵，其中在用本文所述之組合物及方法治療之前、之後及/或期間使用聽覺腦幹反應量測(ABR)在個體中確定此聽力功能。在一些實施例中，治療方案之功能性透

過聽力功能表徵，其中在用本文所述之組合物及方法治療之前、之後及/或期間透過量測畸變產物耳聲發射(DPOAE)在個體中確定此聽力功能。在一些此類實施例中，自個體之一隻耳朵或兩隻耳朵進行聽力量測。在一些此類實施例中，將記錄與同一個體之先前記錄及/或用於定義例如相對於經定義為正常聽力之可接受聽力範圍的聽力損失的此類響應量測之已知閾值進行比較。在一些實施例中，個體在接受任何治療之前記錄了ABR及/或DPOAE量測值。在一些實施例中，與治療前相比，用本文所述之一或多種技術治療之個體在治療後將在ABR及/或DPOAE量測方面有所改善。在一些實施例中，在投與治療後及治療後之定期隨訪間隔進行ABR及/或DPOAE量測。在一些實施例中，當與在用本文描述之技術治療之前進行之測試相比時或當與對照群體相比時，用本文描述之技術之治療改進個體之測試評估(例如，如上所述之測試)。

【0561】在一些實施例中，患有以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)或處於患有該疾病之風險下之個體可具有以聽力功能隨著語言、語言理解及/或音調識別而變化為特徵之治療方案。在一些實施例中，治療方案之功能性透過確定語言模式識別來表徵及/或由語言治療師確定。在一些實施例中，使用本文所述之技術之治療性治療方案的功能性藉由純音測試確定。在一些實施例中，使用本文所述之技術之治療性治療方案的功能性藉由骨傳導測試確定。在一些實施例中，使用本文所述之技術之治療性治療方案的功能性藉由聲反射測試確定。在一些實施例中，使用本文所述之技術之治療性治療方案的功能性藉由鼓室測壓法來確定。在一些實施例中，使用本文所述之技術之治療性治療方案的功能性由此項技術已知之聽力分析之任何組合確定。在一些實施例中，使用本文所述之技術之治

療性治療方案的功能性為整體量測的，且/或自個體之一隻耳朵或兩隻耳朵量測。在一些實施例中，使用本文所述之技術之治療性治療方案的功能性利用與同一個體之先前記錄及/或分析及/或用於定義例如相對於經定義為正常聽力之可接受聽力範圍的聽力損失的此類響應量測之已知閾值相比較，在方案後獲得之記錄及/或專業分析。在一些實施例中，治療個體在接受任何治療之前進行語言模式識別、純音測試、骨傳導測試、聲反射測試及/或鼓室壓量測及/或分析。在一些實施例中，與治療前相比，用本文所述之一或多種技術治療之個體在治療後將在語言模式識別、純音測試、骨傳導測試、聲反射測試及/或鼓室壓量測方面有所改善。在一些實施例中，在投與治療後及治療後之定期隨訪間隔進行語言模式識別、純音測試、骨傳導測試、聲反射測試及/或鼓室壓量測。在一些實施例中，當與在用本文描述之技術治療之前進行之測試相比時或當與對照群體相比時，用本文描述之技術之治療改進個體之測試評估(例如，如上所述之測試)。

【0562】在一些實施例中，患有以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)或處於該疾病之風險下之個體可透過包含行為測聽評估之方法來經歷治療功能評估。在一些實施例中，行為測聽評估包含具有適當掩蔽之空氣及骨骼曲線之純音測聽、言語測聽、安靜中之詞或噪聲中之詞分析。在一些實施例中，行為測聽評估包含藉由聽覺腦幹反應測試進行之電生理測聽。在一些實施例中，行為測聽評估包含標準化問卷：HHIA：成人聽力障礙量表，DHI：頭暈障礙量表，THI：耳鳴障礙量表，PANQOL：賓州聽神經瘤生活品質(QoL)。在一些實施例中，當與在用本文描述之技術治療之前進行之測試相比時或當與對照群體相比時，用本文描述之技術之治療改進個體之測試評估(例如，如上所述之測試)。

【0563】 在一些實施例中，可以藉由評估耳科、前庭及/或全身不良事件以及血液學、臨床化學及/或尿液分析參數來監測患有以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)或處於該疾病之風險下的個體。在一些實施例中，可以評定接受使用本文所述之技術之治療的個體之血液中之抗VEGF蛋白水準及耳拭子、鼻拭子、唾液及血液中之構築體DNA。在一些實施例中，接受使用本文所述之技術之治療的個體可收集血液用於評估對殼體及/或經分泌轉殖基因產物的潛在體液免疫反應。

【0564】 在一些實施例中，患有以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)或處於該疾病之風險下之個體可使其治療功能透過ABR測試來分析。在一些實施例中，ABR測試量測個體之耳蝸、耳蝸神經及腦幹是否對每個聲音刺激做出響應，此類測試通常用作耳朵健康之量度。在一些實施例中，除了量測個體腦幹可以可靠地處理之各個刺激頻率之最低強度(閾值)之外，亦可以量測響應於超臨界刺激之波I之幅度，以評定自耳蝸毛細胞到聽覺神經之傳入資訊流的完整性。在一些實施例中，ABR閾值可以提供關於個體耳朵傳遞到腦幹並由腦幹處理之最低聲音水準的重要資訊，ABR波I之幅度中之超臨界響應已越來越多地用作內毛細胞底部及聽神經樹突之間的帶狀突觸連接之完整性的代表。在一些實施例中，當與在用本文描述之技術治療之前進行之測試相比時或當與對照群體相比時，用本文描述之技術之治療改善個體之ABR評估。

【0565】 在一些實施例中，患有以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)或處於該疾病之風險下之個體可使其治療功能透過基於DPOAE之測試來分析。在一些實施例中，DPOAE為由耳蝸外毛細胞之運動產生之聲音，且在耳道中使用換能器及麥克風組合進行非侵入性量測。在一些

實施例中，經誘發DPOAE之大小為外毛細胞功能之有用量度。在一些實施例中，向耳朵呈現兩個主要音調(f1及f2)，產生機械振動，在刺激及畸變頻率下引起耳蝸流體之壓力變化。在一些實施例中，此等壓力變化反向驅動耳朵，激活中耳且然後激活鼓膜以在耳道中產生聲音。在一些實施例中，DPOAE以在ABR中使用之相同測試頻率(8、16、32 kHz)收集且可以在個體針對ABR處於麻醉狀態時進行。在一些實施例中，f2以8、16及32 kHz為中心，而f1=f2*0.8+10 dB。在一些實施例中，在各頻率下，以5-dB遞增之增量呈現10-80 dB SPL之音調。在一些實施例中，DPOAE評定外毛細胞功能，因此通常用作響應強度之超閾值評定，經量測為畸變產物發射響應之幅度。在一些實施例中，使用所有三個測試頻率。在一些實施例中，對於所測試之各個頻率可能無法獲得可靠畸變產物響應，在此等情況下，可以適當地進行分析。在一些實施例中，當與在用本文描述之技術治療之前進行之測試相比時或當與對照群體相比時，用本文描述之技術之治療改善個體之BPOAE評估。

治療個體以減小腫瘤大小及/或血管系統

【0566】 在一些實施例中，患有以血管新生為特徵之耳科疾病(例如，VS)或處於該疾病之風險下之個體可使其治療功能透過基於影像之測試來分析。在一些實施例中，可以使用放射照相方法量測用本文所述之組合物及方法治療個體之功效。在一些實施例中，此類放射照相方法可包含但不限於電腦斷層掃描(CT)(亦稱為電腦化軸向斷層掃描(CAT)掃描)、X射線、磁共振成像(MRI)、三維流體衰減反轉恢復(3D-FLAIR)MRI、正電子發射斷層掃描(PET)及/或PET-CT掃描。其他可能合適之放射照相技術及方法為此項技術已知的。在一些實施例中，當與在用本文描述之技術治

療之前進行之測試相比時或當與對照群體相比時，用本文描述之技術之治療改善個體之基於影像之評估。

【0567】在一些實施例中，用本文描述之技術治療個體與藉由放射照相技術量測之VS大小之減小相關。在一些實施例中，用本文描述之技術治療個體與藉由放射照相技術量測之VS大小之停滯相關。在一些實施例中，用本文描述之技術治療個體與藉由放射照相技術量測之VS大小生長之減緩相關。

【0568】在一些實施例中，用本文描述之技術治療個體與三維流體衰減反轉恢復(3D-FLAIR)MRI上流體之訊息強度降低相關。在某些實施例中，3D FLAIR影像上較高耳蝸訊息與VS患者之聽力損失之間存在相關性。在某些實施例中，用本文描述之技術治療個體降低了與VS個體之FLAIR影像上之耳蝸訊息增強相關的外淋巴空間中之蛋白質濃度。

治療個體以改善神經功能

【0569】在一些實施例中，用本文描述之技術治療個體與神經功能之改善相關。在一些實施例中，用本文描述之技術治療個體減輕腫瘤水腫。在一些實施例中，用本文描述之技術治療個體使個體之腫瘤血管系統暫時及/或穩定地正常化。

【0570】在一些實施例中，用本文描述之技術治療個體與語言理解改善及/或恢復相關。在一些實施例中，用本文描述之技術治療個體與患者感知的語言理解困難之減少相關。在一些實施例中，用本文描述之技術治療個體與個體報告之生活品質之改善及/或恢復相關。

表徵疾病狀態之方法

【0571】在其他情況下，本揭示案提供了表徵個體之疾病狀態的方

法，例如患有VS或處於VS之風險下之個體。在一些實施例中，疾病狀態可以藉由確定基因中突變之存在(或不存在)來表徵。術語「基因中之突變」係指已知共有功能基因中之修飾，該修飾產生與共有功能蛋白相比具有以下中之一或多者之蛋白：一或多個胺基酸缺失、一或多個胺基酸取代及一或多個胺基酸插入，且/或與無該突變之哺乳動物細胞中編碼蛋白之表現水準相比，使哺乳動物細胞中編碼蛋白之表現水準降低。在一些實施例中，突變可產生具有一或多個胺基酸(例如，2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多個胺基酸)缺失之蛋白。在一些實施例中，突變可使基因框移。術語「框移」在此項技術中已知涵蓋編碼序列中引起編碼序列之閱讀框中移位的任何突變。在一些實施例中，框移可產生無功能蛋白。在一些實施例中，點突變可為無義突變(亦即，在基因外顯子中產生提前終止密碼子)。無義突變可產生可有功能或可無功能之截短蛋白(與相應共有功能蛋白相比)。在一些實施例中，該突變可引起mRNA或蛋白或者mRNA與蛋白兩者之表現損失(或水準降低)。在一些實施例中，與共有功能蛋白相比，該突變可產生一或多種生物學活性(功能)損失或降低之改變蛋白。

【0572】 在一些實施例中，突變為將一或多個核苷酸插入到基因中。在一些實施例中，突變在基因之調控及/或控制序列中，亦即，該基因中不為編碼序列之一部分中。在一些實施例中，調控及/或控制序列中之突變可在啟動子或增強子區中，且阻止或減少基因之適當轉錄。在一些實施例中，突變發生在已知與蛋白質相互作用之已知異源基因中。

【0573】 基因分型及/或偵測基因mRNA及/或蛋白質之表現或活性之方法為此項技術已知的(參見例如Ito等人, World J Otorhinolaryngol.

2013年5月28日; 3(2): 26 - 34及Roesch等人, Int J Mol Sci. 2018年1月; 19(1): 209，其中各者以引用方式整體併入本文)。在一些實施例中，可以直接偵測mRNA或蛋白質之表現水準(例如，偵測蛋白質、偵測mRNA等)。可用於直接偵測基因之表現及/或活性之技術之非限制性實例包括：即時PCR、定量即時PCR、西方墨點、免疫沈澱、免疫組織化學、質譜或免疫螢光。在一些實施例中，可間接偵測基因及/或蛋白之表現(例如，透過功能聽力測試、ABR、DPOAE等)。

【0574】 在一些實施例中，在投與如本文所述之任何劑(例如組合物，例如包含構築體及/或顆粒之組合物等)之前及之後，組織樣品(例如，包含一或多個內耳細胞，例如，包含一或多個毛細胞及/或一或多個支持細胞)可藉由形態學分析來評估以確定毛細胞及/或支持細胞之形態。在一些此類實施例中，可以進行標準免疫組織化學或組織學分析。在一些實施例中，若細胞*在活體外*或*離體*使用，則可以進行額外免疫細胞化學或免疫組織化學分析。在一些實施例中，可以對來自個體或*活體外*細胞群之一或多種樣品進行一或多種蛋白質或轉錄物之一或多種檢定(例如，西方墨點、ELISA、聚合酶鏈反應)。

評估聽力損失、耳鳴、頭暈及症狀恢復

【0575】 在一些實施例中，在用本文所述之組合物及方法治療之前、之後及/或期間使用聽覺腦幹反應量測(ABR)在個體中確定聽力功能。在一些實施例中，在用本文所述之組合物及方法治療之前、之後及/或期間藉由量測畸變產物耳聲發射(DPOAE)在個體中確定聽力功能。在一些此類實施例中，自個體之一隻耳朵或兩隻耳朵進行量測。在一些此類實施例中，將記錄與同一個體之先前記錄及/或用於定義例如相對於經定

義為正常聽力之可接受聽力範圍的聽力損失的此類響應量測之已知閾值進行比較。在一些實施例中，個體在接受任何治療之前記錄了ABR及/或DPOAE量測值。在一些實施例中，與治療前相比，用本文所述之一或多種技術治療之個體在治療後將在ABR及/或DPOAE量測方面有所改善。在一些實施例中，在投與治療後及治療後之定期隨訪間隔進行ABR及/或DPOAE量測。

【0576】在一些實施例中，聽力功能使用語言模式識別來確定或由語言治療師確定。在一些實施例中，聽力功能藉由純音測試確定。在一些實施例中，聽力功能藉由骨傳導測試確定。在一些實施例中，聽力功能藉由聲反射測試確定。在一些實施例中，聽力功能藉由鼓室測壓法確定。在一些實施例中，聽力功能藉由此項技術已知之聽力分析之任何組合來確定。在一些此類實施例中，量測為整體進行的，且/或自個體之一隻耳朵或兩隻耳朵進行。將記錄及/或專業分析與同一個體之先前記錄及/或分析及/或用於定義例如相對於經定義為正常聽力之可接受聽力範圍的聽力損失的此類響應量測之已知閾值進行比較。在一些實施例中，個體在接受任何治療之前進行語言模式識別、純音測試、骨傳導測試、聲反射測試及/或鼓室壓量測及/或分析。在一些實施例中，與治療前相比，用本文所述之一或多種技術治療之個體在治療後將在語言模式識別、純音測試、骨傳導測試、聲反射測試及/或鼓室壓量測方面有所改善。在一些實施例中，在投與治療後及治療後之定期隨訪間隔進行語言模式識別、純音測試、骨傳導測試、聲反射測試及/或鼓室壓量測。

【0577】在一些實施例中，本文揭示之任何方法包含行為測聽評估。在一些實施例中，行為測聽評估包含具有適當掩蔽之空氣及骨骼曲線

之純音測聽、言語測聽、安靜中之詞或噪聲中之詞。在一些實施例中，行為測聽評估包含藉由聽覺腦幹反應測試進行之電生理測聽。在一些實施例中，行為測聽評估包含標準化問卷：HHIA：成人聽力障礙量表，DHI：頭暈障礙量表，THI：耳鳴障礙量表，PANQOL：賓州聽神經瘤生活品質(QoL)。

【0578】 在本文揭示之任何方法之一些實施例中，安全性及功效可以藉由耳科、前庭及全身不良事件以及血液學、臨床化學及/或尿液分析參數之評估來監測。在本文揭示之任何方法之一些實施例中，欲評定之額外參數將包括血液中之抗VEGF蛋白水準及耳拭子、鼻拭子、唾液及血液中之構築體DNA。在本文揭示之任何方法之一些實施例中，亦可以收集血液以評估對殼體及經分泌轉殖基因產物之潛在體液免疫反應。

【0579】 ABR測試量測動物之耳蝸、耳蝸神經及腦幹是否對每個聲音刺激做出響應，且通常用作耳朵健康之量度。此相同的基本測試通常用於在醫院測試新生兒之聽力，它為用於實驗室動物之標準聽力測試。在一些實施例中，ABR測試涉及向小鼠注射IP劑量之氯胺酮/甲苯噻嗪麻醉劑以使運動及肌肉偽差最小化並幫助放置量測電極。在一些實施例中，ABR測試(當同時使用DPOAE且在雙耳中進行時)需要大約45分鐘才能完成，因此有時需要加強劑量之麻醉劑。在一些實施例中，麻醉劑之初始劑量由氯胺酮(100 mg/kg)及甲苯噻嗪(10 mg/kg) IP組成，且若需要，則為由原始氯胺酮劑量之¼-½組成之僅氯胺酮加強劑。在一些實施例中，基於獸醫建議不進行甲苯噻嗪之重新給藥。在一些實施例中，將穿過皮膚表面之經皮記錄電極放置在三個標準位置(在耳朵之間等距之顱骨頂點處、在測試耳朵之耳廓後面之乳突上方及相反耳朵之耳廓後面之乳突上方用於接地電

極)。在一些實施例中，刺激由以遞增5-dB步進自10 dB SPL至80 dB SPL的低(8 kHz)、中(16 kHz)及高(32 kHz)頻率純音pip刺激(0.1 ms上升下降，1.5 ms持續時間)組成。在一些實施例中，刺激將以30/秒之速率呈現，且在每個刺激水準獲得512個無偽差之平均值。在一些實施例中，取決於組，在2-3個獨立之時間點收集ABR；基線及末期第4-6週，部分動物亦在手術後3週進行測試。在一些實施例中，除了量測動物腦幹可以可靠地處理之各個刺激頻率之最低強度(閾值)之外，亦可以量測響應於超臨界刺激之波I之幅度，以評定自耳蝸毛細胞到聽覺神經之傳入資訊流之完整性。在一些實施例中，ABR閾值可以提供關於動物耳朵傳遞到腦幹並由腦幹處理之最低聲音水準的重要資訊，ABR波I之幅度中之超臨界響應已越來越多地用作內毛細胞底部及聽神經樹突之間的帶狀突觸連接之完整性的代表。

【0580】 DPOAE為由耳蝸外毛細胞之運動產生之聲音，且在耳道中使用換能器及麥克風組合進行非侵入性量測。在一些實施例中，經誘發DPOAE之大小為外毛細胞功能之有用量度。此相同的基本測試通常亦用於在醫院測試新生兒之聽力，它為用於實驗室動物之標準聽力測試。在一些實施例中，向耳朵呈現兩個主要音調(f1及f2)，產生機械振動，在刺激及畸變頻率下引起耳蝸流體之壓力變化。在一些實施例中，此等壓力變化反向驅動耳朵，激活中耳且然後激活鼓膜以在耳道中產生聲音。在一些實施例中，DPOAE以在ABR中使用之相同測試頻率(8、16、32 kHz)收集且在針對ABR處於麻醉狀態時進行。在一些實施例中，f2以8、16及32 kHz為中心，而f1=f2*0.8+10 dB。在一些實施例中，在各頻率下，以5-dB遞增之增量呈現10-80 dB SPL之音調。在一些實施例中，DPOAE評定外毛

細胞功能，且因此通常用作響應強度之超閾值評定，經量測為畸變產物發射響應之幅度。在一些實施例中，使用所有三個測試頻率。在一些實施例中，對於所測試之各個頻率可能無法獲得可靠畸變產物響應，在此等情況下，可以適當地進行分析。

評估腫瘤大小及血管系統

【0581】 在一些實施例中，可以使用放射照相方法量測用本文所述之組合物及方法治療個體之功效。在一些實施例中，此類放射照相方法可包含電腦斷層掃描(CT)(亦稱為電腦化軸向斷層掃描(CAT)掃描)、X射線、磁共振成像(MRI)、三維流體衰減反轉恢復(3D-FLAIR)MRI、正電子發射斷層掃描(PET)及/或PET-CT掃描。其他可能合適之放射照相技術及方法為此項技術已知的。

【0582】 在一些實施例中，用本文描述之方法及/或組合物治療個體與藉由放射照相技術量測之VS大小之減小相關。在一些實施例中，用本文描述之方法及/或組合物治療個體與藉由放射照相技術量測之VS大小之停滯相關。在一些實施例中，用本文描述之方法及/或組合物治療個體與藉由放射照相技術量測之VS大小生長之減緩相關。

【0583】 在一些實施例中，用本文描述之方法及/或組合物治療個體與三維流體衰減反轉恢復(3D-FLAIR) MRI上流體之訊息強度降低相關聯。在某些實施例中，3D FLAIR影像上較高耳蝸訊息與VS患者之聽力損失之間存在相關性。在某些實施例中，本文描述之方法及/或組合物降低了與VS個體之FLAIR影像上之耳蝸訊息增強相關的外淋巴空間中之蛋白質濃度。

評估神經功能

【0584】 在一些實施例中，用本文描述之方法及/或組合物治療個體與神經功能之改善相關。在一些實施例中，用方法及/或組合物治療個體減輕腫瘤水腫。在一些實施例中，用方法及/或組合物治療個體暫時及/或穩定地使個體之腫瘤血管系統正常化。

【0585】 在一些實施例中，用本文描述之方法及/或組合物治療個體與語言理解改善及/或恢復相關。在一些實施例中，用本文描述之方法及/或組合物治療個體與患者感知的語言理解困難之減少相關。在一些實施例中，用本文描述之方法及/或組合物治療個體與個體報告之生活品質之改善及/或恢復相關。

評估生物樣品中之抗VEGF蛋白濃度

【0586】 在一些實施例中，本文所述之方法包括在用本文所述之組合物治療之前、期間及/或之後評估來自個體之一或多個生物樣品中之抗VEGF蛋白濃度。

【0587】 在此等方法之一些實施例中，在治療後，例如一次或兩次或更多次投與本文所述之組合物後，抗VEGF蛋白之表現增加。在一些實施例中，當相對於對照水準，例如與引入包含如本文所述之任何構築體的組合物之前抗VEGF蛋白之表現水準相比時，如本文所述之活性抗VEGF蛋白之表現增加。

【0588】 偵測靶RNA及/或蛋白之表現及/或活性之方法為此項技術中已知的。在一些實施例中，可直接偵測內耳細胞靶蛋白之表現水準(例如，偵測內耳細胞靶蛋白或靶mRNA)。可用於直接偵測靶RNA或蛋白之表現及/或活性之技術的非限制性實例包括：即時PCR、西方墨點、免疫沈澱、免疫組織化學、質譜或免疫螢光。在一些實施例中，可間接偵測內

耳細胞靶蛋白之表現(例如，透過功能聽力測試)。

【0589】 在一些實施例中，進行rAAV顆粒之生物分佈及/或流洩分析。在一些實施例中，本文揭示了一種組合物，其包含rAAV-抗VEGF複製缺陷型rAAV顆粒，用於遞送cDNA，例如，以表現抗VEGF蛋白。在一些實施例中，如本文所述之rAAV顆粒用於治療患有VS或處於發展VS之風險下之個體，例如人類，例如患者。在一些實施例中，本文揭示之組合物經由耳蝸內途徑來投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物以本文所述之rAAV顆粒之劑量投與(例如，如藉由載體基因組qPCR分析量測的)。在一些實施例中，本文揭示之組合物投與身體局部區域。在一些實施例中，本文揭示之組合物導致構築體序列在身體局部區域例如耳蝸及/或外淋巴處之可偵測表現。在一些實施例中，預期本文揭示之組合物導致有限血管擴散及全身暴露。在一些實施例中，本文揭示之組合物在耳蝸中產生更高水準之構築體序列，但在非耳蝸組織或流體隔室例如肝、脾、淋巴結、腦幹、聽覺皮層、血清及/或CSF中不產生。在一些實施例中，本文揭示之組合物在所收集之非耳蝸組織及流體中產生較低但可偵測水準之構築體序列。在一些實施例中，構築體序列在非耳蝸組織中之表現處於與治療無關之水準。在一些實施例中，構築體序列之水準通常到六個月總體上降低。在一些實施例中，構築體序列之水準在血液樣品中隨時間降低，例如在耳蝸內投與本文揭示之組合物後一個月。

【0590】 在本文揭示之任何方法或用途的一些實施例中，本文揭示之構築體或AAV顆粒的特徵在於，當(例如，藉由耳蝸內途徑)向個體投與時，抗VEGF蛋白在個體之局部區域，例如在個體之外淋巴中以可偵測水準表現。在一些實施例中，抗VEGF蛋白在個體之外淋巴中表現。在一些

實施例中，抗VEGF蛋白以約20 ng/mL至約1000 ng/mL、約40 ng/mL至約1000 ng/mL、60 ng/mL至約1000 ng/mL、80 ng/mL至約1000 ng/mL、100 ng/mL至約1000 ng/mL、200 ng/mL至約1000 ng/mL、300 ng/mL至約1000 ng/mL、400 ng/mL至約1000 ng/mL、500 ng/mL至約1000 ng/mL、600 ng/mL至約1000 ng/mL、700 ng/mL至約1000 ng/mL、800 ng/mL至約1000 ng/mL、900 ng /mL至約1000 ng/mL、約20 ng/mL至約900 ng/mL、ng/mL、約20 ng/mL至約800 ng/mL、約20 ng/mL至約700 ng/mL、約20 ng/mL至約600 ng/mL、約20 ng/mL至約500 ng/mL、約20 ng/mL至約400 ng/mL、約20 ng/mL至約300 ng/mL、約20 ng /mL至約200 ng/mL、約20 ng/mL至約100ng/mL、約20 ng/mL至約80 ng/mL、約20ng/mL至約60ng/mL、約20 ng/mL至約40 ng/mL之範圍表現。在一些實施例中，抗VEGF蛋白以約20 ng/mL、約30 ng/mL、約40 ng/mL、約50 ng/mL、約60 ng/mL、約70 ng/mL、約80 ng/mL表現/mL、約90 ng/mL、約100 ng/mL、約200 ng/mL、約300 ng/mL、約400 ng/mL、約500 ng/mL、約600 ng/mL、約700 ng/mL、約800 ng/mL、約900 ng/mL或約1000 ng/mL表現。

【0591】 在本文揭示之任何方法或用途的一些實施例中，構築體或AAV顆粒的特徵在於，當(例如，藉由耳蝸內途徑)向個體投與時，抗VEGF蛋白在血清、CSF或非耳蝸組織或其組合中不以可偵測水準存在。在一些實施例中，非耳蝸組織選自肝臟、顱神經、脾臟、下頜淋巴結、腋窩淋巴結及腹股溝淋巴結中之一或多者。

【0592】 在本文揭示之任何方法或用途的一些實施例中，構築體或AAV顆粒的特徵在於，當(例如，藉由耳蝸內途徑)向個體投與時，觀測到

抗VEGF蛋白之劑量依賴性表現。在一些實施例中，增加構築體或AAV顆粒之劑量導致更高水準之抗VEGF蛋白，例如在個體之局部區域，例如在個體之外淋巴中。

【0593】 在本文揭示之任何方法或用途的一些實施例中，構築體或AAV顆粒的特徵在於，當(例如，藉由耳蝸內途徑)向個體投與時，抗VEGF蛋白存在於耳朵中發現VS之一或多個位置處或附近。在一些實施例中，VS包含早期VS或晚期VS。在一些實施例中，VS包含I級、II級、III級或IV級VS。在一些實施例中，VS位置的特徵在於它與內耳道(IAC)底部之距離。在一些實施例中，該位置距IAC底部約1-5 mm。在一些實施例中，該位置距IAC底部約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5或5 mm。在一些實施例中，抗VEGF蛋白以等於或高於生物活性閾值存在，例如，如本文所述。

【0594】 在本文揭示之任何方法之一些實施例中，收集及/或評估用於生物分佈及流洩之相關流體(例如，血液、血清、尿液、唾液、鼻拭子及耳拭子以及CSF流體)。在本文揭示之任何方法之一些實施例中，收集及/或評估非目標組織。在一些實施例中，預期殼體變異體確定趨向性。在一些實施例中，本文揭示之組合物包含殼體變異體，例如AAVAnc80殼體變異體。在一些實施例中，例如藉由相同投與途徑、在相同顆粒調配物中及/或以等效或更低顆粒劑量遞送本文揭示之包含殼體變異體之組合物預期不會導致生物分佈及流洩模式之差異。

【0595】 在一些實施例中，本文揭示之組合物，例如rAAV-抗VEGF，以小於約5 x 10(12)總vg/耳蝸之水準給藥。在一些實施例中，本文揭示之組合物，例如rAAV-抗VEGF，以小於約5 x 10^{13} vg/耳蝸之水準

給藥。在一些實施例中，本文揭示之組合物之劑量隨著例如體積及rAAV顆粒濃度之限制而變化。

【0596】 相比之下，在某些情況下，使用rAAV顆粒之臨床試驗藉由全身投與途徑向6個月以下之參與者提供了超過1 x 10^{14} vg/kg之劑量(AveXis 2019，其以引用方式整體併入本文)。

【0597】 其他使用相對低劑量之rAAV顆粒之局部遞送尚未報告目標區域以外之廣泛生物分佈，例如，遍及全身，或廣泛rAAV顆粒流洩(排泄/分泌；通常透過諸如qPCR之方法量測潛在構築體DNA濃度)。例如，據報導，對於以7.5 x 10^{11}vg/眼之劑量來雙側遞送之Luxturna®，在眼部目標區域以外(特別為在注射顆粒之眼睛之視神經、視交叉、脾臟及肝臟中，以及偶爾在研究動物之淋巴結中)之分佈水準較低。類似地，在3期臨床試驗中，45%參與者之眼淚中rAAV顆粒短暫地以低水準流洩；在視網膜下投與以1.5x10^{11}vg/眼之劑量雙側遞送之Luxturna®之後的幾天內，在10%參與者之血清(但不是全血)樣品中偵測到該顆粒之水準亦很低(Russell 2017；Spark Therapeutics 2017，其中各者以引用方式整體併入本文)。

【0598】 在一些實施例中，本文揭示之任何方法包含使用例如經驗證之qPCR方法來評估在單側投與耳蝸後一段時間內之血液(例如血清及全血)中rAAV顆粒序列之分佈。在一些實施例中，將收集額外樣本(例如，外耳道拭子、鼻拭子、唾液及尿液)用於評估個體之流洩。在一些實施例中，自個體收集樣品直到獲得至少三個連續陰性樣品。

【0599】 在一些實施例中，在用本文所述之組合物及/或方法治療之前、期間及/或之後量測與VS相關聽力損失相關之蛋白質。在某些實施例

中，此類VS相關聽力損失相關蛋白包括：μ-晶體蛋白(CRYM)、低密度脂蛋白受體相關蛋白2(LRP2)、免疫球蛋白(Ig)γ-4鏈C區、Ig κ鏈C區、補體C3、免疫球蛋白重恆定γ 3及/或趨化介素受體4(CXCR4)。

【0600】在一些實施例中，量測對AAV殼體及/或顆粒之免疫原性。對遞送到局部區域且與全身應用相比劑量相對較低之AAV殼體及/或顆粒之免疫原性通常不會產生特定免疫反應模式；重要地是，透過體液及細胞介導之免疫監測(例如，分別透過酶聯免疫吸附檢定[ELISA]/中和抗體[NAb]及酶聯免疫吸附斑點[ELISPOT]檢定)觀測到之反應主要對於提供一些免疫保護之投與途徑(ROA)(例如，直接投與至大腦)無臨床相關性。

【0601】在本文揭示之任何方法之一些實施例中，預期耳蝸內ROA，例如在具有非開放耳蝸導水管之物種(例如，NHP及人類)中提供相似水準之保護。在本文揭示之任何方法之一些實施例中，個體將在投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)之前3天開始，接受短期圍手術期免疫調節方案，例如全身性口服皮質類固醇，歷時大約17天。在一些實施例中，免疫調節方案減少與手術投與程序相關之炎症。在一些實施例中，免疫調節方案亦可以進一步降低對殼體(例如，AAVAnc80)或基礎構築體(例如，轉殖基因產物，例如，抗VEGF蛋白)之免疫反應之可能性。

【0602】在一些實施例中，本文揭示之任何方法進一步包含評估響應於本文揭示之組合物之投與的體液免疫(例如，抗體反應)。在一些實施例中，評估例如藉由血清NAb水準量測的預先存在之免疫性對於藉由耳蝸內ROA遞送之本文揭示之組合物之轉導的影響。在一些實施例中，預先存在之NAb水準不抑制藉由耳蝸內投與途徑遞送之AAV顆粒之轉導。在一些實施例中，本文揭示之任何方法進一步包含評估血清的對AAV殼體

及/或轉殖基因產物(例如，分泌蛋白)之潛在全身體液反應。在一些實施例中，響應於全身體液反應之評估，可以開發用於雙側耳蝸內投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)之治療間隔。

【0603】 在一些實施例中，本文揭示之任何方法並不例如針對藉由局部投與途徑(ROA)例如耳蝸內投與來遞送之AAV顆粒、殼體及/或來自rAAV顆粒之構築體(例如潛在轉殖基因)產物細胞毒性T細胞反應。例如，Luxturna®之標記指出，並無個體具有臨床上顯著之細胞毒性T細胞反應(Spark Therapeutics 2017，其以引用方式整體併入本文)；在臨床開發計劃期間獲得了孤立陽性干擾素-γ (IFN-γ) ELISPOT檢定結果(Bennett 2012，其以引用方式整體併入本文)，但此等孤立結果之意義尚不清楚，因為未觀測到臨床炎症反應且在臨床計劃中未觀測到劑量限制性毒性。

【0604】 在某些實施例中，量測並收集本文所述之任何組合物或組合物之產物之藥代動力學。在某些實施例中，分泌抗VEGF蛋白；先前技術已經描述了當隨著時間之推移，以高劑量全身遞送時(每2至3週，5至15 mg/kg)，高劑量之全身性抗VEGF蛋白與高血壓、蛋白尿、肝酶升高、動脈血栓栓塞事件、靜脈血栓栓塞事件、出血以及手術及傷口癒合併發症相關。在本文揭示之任何方法之一些實施例中，本文揭示之組合物經局部投與。在一些實施例中，本文揭示之組合物之局部遞送導致任何一或多種有害脫靶效應之可能性降低。在一些實施例中，本文揭示之組合物之局部遞送不導致任何有害脫靶效應。在本文揭示之任何方法之一些實施例中，藉由監測血清中之抗VEGF蛋白(例如，使用電化學發光檢定)、生命體徵、尿液分析及/或臨床化學來跟蹤個體。在一些實施例中，對投與本文揭示之組合物之個體之監測允許早期介入及/或使任何脫靶效應最小化。

【0605】 在一些實施例中，在投與如本文所述之組合物後，可收集血清並分析抗VEGF蛋白量測。在一些實施例中，此類量測可在組合物投與之前(基線)、投與後第2週及每月進行，歷經適當持續時間(例如，3個月、6個月、1年、2年、3年、4年或超過5年)。在一些實施例中，在接受媒劑或一定劑量之本文描述之rAAV-抗VEGF顆粒之耳蝸內遞送之個體中，在基線時或在投與後的任何時間點，將不會在個體之血清中偵測到抗VEGF蛋白。

【0606】 在本文揭示之任何方法之一些實施例中，方法包含使用(例如，如本文所述之電化學發光檢定)收集及/或評估血清中抗VEGF蛋白之存在。

生產方法

【0607】 AAV系統通常為此項技術中眾所周知的(參見例如Kelleher及Vos, Biotechniques, 17(6):1110-17 (1994)；Cotten等人, P.N.A.S. U.S.A., 89(13):6094-98 (1992)；Curiel, Nat Immun, 13(2-3):141-64 (1994)；Muzyczka, Curr Top Microbiol Immunol, 158:97-129 (1992)；及Asokan A等人, Mol. Ther., 20(4):699-708 (2012)，其中各者以引用方式整體併入本文)。用於產生及使用AAV構築體之方法描述於例如美國專利第5,139,941號、第4,797,368號及PCT申請US2019/060328中，其中各者以引用方式整體併入本文。

【0608】 用於獲得病毒構築體之方法為此項技術已知的。例如，為了生產AAV構築體，該等方法通常涉及培養含有以下之宿主細胞，以允許將重組AAV構築體包裝到AAV殼體蛋白中：編碼AAV殼體蛋白或其片段之核酸序列；功能性rep基因；由AAV反向末端重複序列(ITR)及編碼序

列組成之重組AAV構築體；及/或足夠輔助功能。

【0609】 在一些實施例中，可以向宿主細胞反式提供欲在宿主細胞中培養以將AAV構築體包裝在AAV殼體中之組分。或者，任何一或多種組分(例如，重組AAV構築體、rep序列、帽序列及/或輔助功能)可以由穩定宿主細胞提供，該細胞已經使用熟習此項技術者已知之方法經工程化為含有一或多種此類組分。在一些實施例中，此種穩定宿主細胞含有在誘導型啟動子控制下之此類組分。在一些實施例中，此類組分可在組成型啟動子之控制下。在一些實施例中，所選穩定宿主細胞可包含在組成型啟動子控制下之所選組分及在一或多個誘導型啟動子控制下之其他所選組分。例如，可以產生源自HEK293細胞(其包含在組成型啟動子控制下之E1輔助功能)但含有在誘導型啟動子控制下之rep及/或帽蛋白的穩定宿主細胞。熟習此項技術者可以使用常規方法產生其他穩定宿主細胞。

【0610】 可以使用任何合適遺傳元件(例如，構築體)將產生本揭示案之AAV所需的重組AAV構築體、rep序列、帽序列及輔助功能遞送至包裝宿主細胞。所選遺傳元件可以藉由在此項技術中例如熟習核酸操作技術者已知之任何合適方法遞送且包括遺傳工程化、重組工程化及合成技術(參見例如Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y.，其以引用方式整體併入本文)。類似地，產生AAV顆粒之方法為眾所周知的，且任何合適方法都可以用於本揭示案(參見例如K.Fisher等人, J. Virol.，70:520-532(1993)及美國專利第5,478,745號，其以引用方式整體併入本文)。

【0611】 在一些實施例中，重組AAV可以使用三重轉染方法產生(例如，如美國專利第6,001,650號中所述，其以引用方式整體併入本文)。

在一些實施例中，藉由用欲包裝成AAV顆粒之重組AAV構築體(包含編碼序列)、AAV輔助功能構築體及輔佐功能構築體轉染宿主細胞來產生重組AAV。AAV輔助功能構築體編碼「AAV輔助功能」序列(例如，rep及cap)，其反式起作用以用於生產性AAV複製及包裹。在一些實施例中，AAV輔助功能構築體支持有效AAV構築體生產而不產生任何可偵測之野生型AAV顆粒(例如，包含功能性rep及cap基因之AAV顆粒)。適用於本揭示案之構築體之非限制性實例包括pHLP19(參見例如美國專利第6,001,650號，其以引用方式整體併入本文)及pRep6cap6構築體(參見例如美國專利第6,156,303號，其以引用方式整體併入本文)。輔佐功能構築體編碼非AAV衍生病毒及/或細胞功能之核苷酸序列，AAV複製依賴於此等功能(例如，「輔佐功能」)。輔佐功能可以包括AAV複製所需之彼等功能，包括但不限於參與活化AAV基因轉錄、階段特異性AAV mRNA剪接、AAV DNA複製、帽表現產物合成及AAV殼體組裝之彼等部分。基於病毒之輔佐功能可以源自任何已知輔助病毒，例如腺病毒、疱疹病毒(單純疱疹病毒1型除外)及痘苗病毒。

【0612】 用於產生及分離適用於向個體遞送之AAV病毒構築體之其他方法描述於例如美國專利第7,790,449號；美國專利第7,282,199號；WO 2003/042397；WO 2005/033321、WO 2006/110689；及美國專利第7,588,772號中，其中各者以引用方式整體併入本文。在一個系統中，生產細胞株用編碼側接ITR之編碼序列的構築體及編碼rep及cap之構築體來瞬時轉染。在另一個系統中，穩定供應rep及cap之包裝細胞株用編碼側接ITR之編碼序列的構築體來瞬時轉染。在此等系統中之每一個中，AAV顆粒為響應於輔助腺病毒或疱疹病毒之感染而產生，且AAV自污染病毒中

分離。其他系統不需要感染輔助病毒來回收AAV，輔助功能(例如，腺病毒E1、E2a、VA及E4或疱疹病毒UL5、UL8、UL52及UL29，以及疱疹病毒聚合酶)亦由系統反式提供。在此等系統中，輔助功能可以藉由用編碼輔助功能之構築體瞬時轉染細胞來提供，或者細胞可以經工程化成穩定地含有編碼輔助功能之基因，其表現可以在轉錄或轉錄後水準來控制。

【0613】 在一些實施例中，確定純化後之病毒構築體效價。在一些實施例中，效價使用定量PCR確定。在某些實施例中，利用對構築體具有特異性之TaqMan探針來確定構築體水準。在某些實施例中，TaqMan探針由SEQ ID NO:97表示，而正向及反向擴增引子分別由SEQ ID NO:98及99例示。

用於量化構築體之示範性TaqMan探針(SEQ ID NO:97)

/56-FAM/TAATTCCAA/ZEN/CCAGCAGAGTCAGGGC/3IABkFQ/

用於量化構築體之示範性正向qPCR引子(SEQ ID NO: 98)

GATACAGCTAGAGTCCTGATTGC

用於量化構築體之示範性反向qPCR引子(SEQ ID NO: 99)

GATCTGCCAAGTACCTCACTATG

【0614】 如本文所述，在一些實施例中，本揭示案之病毒構築體為腺相關病毒(AAV)構築體。已經表徵幾種AAV血清型，包括AAV1、AAV2、AAV3(例如AAV3B)、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11及AAV Anc80，以及其變異體。在一些實施例中，AAV顆粒為AAV2/6、AAV2/8、AAV2/9或AAV2/Anc80顆粒(例如，具有AAV6、AAV8、AAV9或Anc80殼體及具有AAV2 ITR之構築體)。其他AAV顆粒及構築體描述於例如Sharma等人, Brain Res

Bull. 2010年2月15日; 81(2-3): 273中，其以引用方式整體併入本文。通常，任何AAV顆粒均可用於遞送本文所述之編碼序列。然而，血清型具有不同趨向性，例如，它們優先感染不同組織。在一些實施例中，AAV構築體為自我互補AAV構築體。

【0615】 在其他情況下，本揭示案提供了製造基於AAV之構築體之方法。在一些實施例中，此類方法包括使用宿主細胞。在一些實施例中，宿主細胞為哺乳動物細胞。宿主細胞可用作AAV輔助構築體、AAV袖珍基因質體、輔佐功能構築體及/或與重組AAV生產相關之其他轉移DNA的受體。該術語包括已經轉染之原始細胞之後代。因此，如本文所用，「宿主細胞」可係指已用外源DNA序列轉染之細胞。應當理解，由於自然、偶然或故意突變，單個親代細胞之後代在形態學或基因組或總DNA補體方面不一定與原始親代完全相同。

【0616】 用於產生及分離適用於向個體遞送之AAV顆粒的額外方法描述於例如美國專利第7,790,449號；美國專利第7,282,199號；WO 2003/042397；WO 2005/033321、WO 2006/110689；及美國專利第7,588,772號，其中各者以引用方式整體併入本文。在一個系統中，生產細胞株用編碼側接ITR之編碼序列的構築體及編碼rep及cap之構築體來瞬時轉染。在另一個系統中，穩定供應rep及cap之包裝細胞株用編碼側接ITR之編碼序列的構築體來瞬時轉染。在此等系統中之每一個中，AAV顆粒為響應於輔助腺病毒或疱疹病毒之感染而產生，且AAV顆粒自污染病毒中分離。其他系統不需要感染輔助病毒來回收AAV顆粒，輔助功能(例如，腺病毒E1、E2a、VA及E4或疱疹病毒UL5、UL8、UL52及UL29，以及疱疹病毒聚合酶)亦由系統反式提供。在此等系統中，輔助功能可以

藉由用編碼輔助功能之構築體瞬時轉染細胞來提供，或者細胞可以經工程化成穩定地含有編碼輔助功能之基因，其表現可以在轉錄或轉錄後水準來控制。

【0617】 在另一個系統中，藉由用基於桿狀病毒之構築體感染將側接ITR及rep/cap基因之編碼序列引入到昆蟲宿主細胞中。此類生產系統為此項技術中已知的(一般參見例如Zhang等人，2009，Human Gene Therapy 20:922-929，其以引用方式整體併入本文)。製造及使用此等及其他AAV生產系統之方法亦在美國專利第5,139,941號；第5,741,683號；第6,057,152號；第6,204,059號；第6,268,213號；第6,491,907號；第6,660,514號；第6,951,753號；第7,094,604號；第7,172,893號；第7,201,898號；第7,229,823號；及第7,439,065號中描述，其中各者以引用方式整體併入本文。

【0618】 在本文揭示之任何方法之一些實施例中，針對本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF，例如，AAV-抗VEGF原料藥(DS))使用一組集中之分析測試及較短穩定性測試方案。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)之DS及藥物產品(DP)非常相似，例如僅附加過濾步驟及將由DS製造之DP裝入小瓶。在一些實施例中，DP經歷更全面分析測試及更長穩定性測試方案。在一些實施例中，DS並未長期存儲，例如，DS迅速地自DS轉移到DP製造。在一些實施例中，在填充/完成過程之前，DS經儲存，例如，保持在≤-65℃。

【0619】 在本文揭示之任何方法之一些實施例中，本文揭示之組合物(例如，rAAV-抗VEGF DS及DP)之穩定性使用例如指示產品穩定性之檢定來評估，包括外觀、載體基因組效價(ddPCR)、效力及/或生物負載

(DS)或無菌(DP)。在一些實施例中，一旦產生了足夠資料以支持規範之建立，效力檢定就包含規範。在一些實施例中，DS及DP將穩定地置於2-8℃下約6週。在一些實施例中，DS不會在2-8℃下長時間儲存。在一些實施例中，DP在目標儲存溫度(≤-65℃)下儲存60個月。在一些實施例中，將DS儲存，例如，置於穩定狀態，約12個月。

【0620】在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)之效力及強度使用檢定例如本文所述之檢定矩陣來評估。在一些實施例中，檢定包含評估多個產品特性，且將用於評定產品功能活性、一致性、穩定性，及/或在對製造過程引入任何變化之後提供可比性之證據。在一些實施例中，在向個體投與本文揭示之組合物之前，ddPCR效價檢定經證明適合性。在一些實施例中，*在活體外*哺乳動物細胞株中評定抗VEGF蛋白之表現。在一些實施例中，跨越多個感染複數(MOI)評定蛋白質表現並相對於參考標準進行比較。在一些實施例中，在本文揭示之方法中使用功能性生物測定，例如，包括用於確定抗VEGF活性之市售套組及公開方法。在一些實施例中，使用評定效力之功能性生物測定，例如所表現抗VEGF蛋白之生物活性的靈敏且定量之量測。

【0621】在一些實施例中，使用如本文揭示之製造方法。在一些實施例中，預期製造方法不會影響rAAV顆粒之品質屬性或影響相關研究之解釋。

【0622】在一些實施例中，本文揭示之組合物包含重組顆粒，例如rAAV-抗VEGF，其包含兩種組分，例如AAVAnc80殼體(Zinn 2015，其以引用方式整體併入本文)及經AAVAnc80殼體包裹的3555個核苷酸之單鏈DNA基因組，不包括反向末端重複(ITR)序列(**圖6圖(A)**及由SEQ ID

NO:92表示之構築體之實例)。在一些實施例中，本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF顆粒)表現雷珠單抗，其為一種用於例如臨床上抑制VEGF的48 kDa人源化單株Fab (源自全長鼠類抗人類VEGF單株抗體A.4.6.1)。

實例

【0623】 本揭示案藉由提及以下實驗實例進一步詳細描述。僅出於說明之目的而提供此等實例，且除非另有說明，否則該等實例不欲構成限制。因此，本揭示案絕不應視為限於以下實例，而應視為涵蓋由於本文提供之教導而變得顯而易見之任何及所有變型。

【0624】 據信一般熟習此項技術者可以利用前面描述及下面實例以及此項技術已知之技術來製造及利用本揭示案之技術。

實例1：病毒構築體之構築

【0625】 本實例提供了產生編碼如本文所述之抗VEGF蛋白之示範性病毒構築體的描述。一般熟習此項技術者將容易理解，可以根據該實例製造類似構築體。例如，可以生成在單一、雙重或多重構築體策略下表現哺乳動物、靈長類動物或人源性抗VEGF蛋白之rAAV構築體。可製備AAV血清型1、2、3、4、5、6、7、8、9、rh8、rh10、rh39、rh43及Anc80以包封抗VEGF蛋白構築體，並形成rAAV顆粒。在其他情況下，rAAV顆粒可用於測試(i)串聯-反式剪接策略，(ii)混合內含子-同源重組-反式剪接策略，(iii)外顯子同源重組策略，如藉由Pryadkina等人Meth. Clin. Devel. 2:15009, 2015總結的，該文獻以引用方式整體併入本文，及/或(iv)單一構築體策略。

實例1.1：rAAV-雷珠單抗、rAAV-雷珠單抗-PC及rAAV-貝伐單抗-PC構築體之構築

【0626】 本實例提供了生成如本文所述rAAV-雷珠單抗、rAAV-雷珠單抗-GFP及rAAV-貝伐單抗-PC構築體之描述。第一重組產生之構築體具有根據SEQ ID NO:90之序列。該構築體在整個實例中稱為「rAAV-雷珠單抗-PC構築體」。rAAV-雷珠單抗-PC構築體為由**圖6圖(A)**所示示意圖表示之rAAV-V_H/V_L構築體的示範性實施例，且包含編碼雷珠單抗之序列。第二重組產生之構築體具有根據SEQ ID NO:91之序列。該構築體在整個實例中稱為「rAAV-雷珠單抗構築體」。rAAV-雷珠單抗構築體為由**圖6圖(A)**所示示意圖表示之rAAV-V_H/V_L構築體的示範性實施例，且包含編碼雷珠單抗之序列。第三重組產生之構築體具有根據SEQ ID NO:106之序列。該構築體在整個實例中稱為「rAAV-雷珠單抗-GFP構築體」。rAAV-雷珠單抗-GFP構築體為由**圖6圖(B)**所示示意圖表示之rAAV-ABGFP構築體的示範性實施例，且包含編碼雷珠單抗之序列。第四個重組產生之構築體具有根據SEQ ID NO:93之序列。該構築體在整個實例中稱為「rAAV-貝伐單抗-PC構築體」。rAAV-貝伐單抗-PC構築體為由**圖6圖(C)**所示示意圖表示之rAAV-AB構築體的示範性實施例，且包含編碼抗VEGF蛋白貝伐單抗之序列。

【0627】 將上述某些構築體、具有AAV Rep及Cap基因之反式質體及具有來自腺病毒基因組之必需區域之輔助質體共轉染到HEK293細胞中。然後用上述rAAV構築體產生AAVAnc80殼體以形成rAAVAnc80-雷珠單抗、rAAVAnc80-雷珠單抗-PC及rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒。

實例1.2：rAAV-貝伐單抗、rAAV-貝伐單抗-GFP、rAAV-阿柏西普-PC及rAAV-阿柏西普構築體之構築

【0628】 本實例提供產生如本文所述之rAAV-貝伐單抗、rAAV-貝

伐單抗-GFP、rAAV-阿柏西普-PC、及rAAV-阿柏西普構築體的描述。一種構築體具有根據SEQ ID NO:94之序列。該構築體在整個實例中稱為「rAAV-貝伐單抗構築體」。rAAV-貝伐單抗構築體為由**圖6圖(C)**所示示意圖表示之rAAV-AB構築體的示範性實施例，且包含編碼抗VEGF蛋白貝伐單抗之序列。另一種構築體具有根據SEQ ID NO:107之序列。該構築體在整個實例中稱為「rAAV-貝伐單抗-GFP構築體」。rAAV-貝伐單抗-GFP構築體為由**圖6圖(B)**所示示意圖表示之rAAV-ABGFP構築體的示範性實施例，且包含編碼抗VEGF蛋白貝伐單抗之序列。另一種構築體具有根據SEQ ID NO:95之序列。該構築體在整個實例中稱為「rAAV-阿柏西普-PC構築體」。rAAV-阿柏西普-PC構築體為由**圖6圖(D)**所示示意圖表示之rAAV-TRAP構築體的示範性實施例，且包含編碼抗VEGF蛋白阿柏西普之序列。另一種構築體具有根據SEQ ID NO:96之序列。該構築體在整個實例中稱為「rAAV-阿柏西普構築體」。rAAV-阿柏西普構築體為由**圖6圖(D)**所示示意圖表示之rAAV-TRAP構築體的示範性實施例，且包含編碼抗VEGF蛋白阿柏西普之序列。rAAV顆粒為藉由使用無腺病毒之方法轉染而產生的，如藉由Xiao等人J Virol. 73(5):3994-4003, 1999所述，其以引用方式整體併入本文。將上述個別rAAV-貝伐單抗-PC、rAAV-貝伐單抗-GFP、rAAV-阿柏西普-PC或rAAV-阿柏西普構築體、具有AAV Rep及Cap基因之反式質體及具有來自腺病毒基因組之必需區域之輔助質體共轉染到HEK293細胞中。然後用上述rAAV構築體產生AAVAnc80殼體以形成rAAVAnc80-貝伐單抗、rAAVAnc80-貝伐單抗-PC、rAAV-Anc80-雷珠單抗-GFP、rAAVAnc80-阿柏西普-PC、及rAAVAnc80-阿柏西普顆粒。

實例2：純化病毒顆粒

【0629】 本實例描述了可用於純化如本文所述之編碼抗VEGF蛋白之rAAV顆粒的方法。

實例2.1：純化rAAVAnc80-雷珠單抗、rAAVAnc80-雷珠單抗-PC及rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒

【0630】 本實例描述了可用於純化編碼抗VEGF蛋白之rAAV顆粒之方法，例如實例1中形成之彼等顆粒。實例1.1中產生之rAAVAnc80-雷珠單抗、rAAVAnc80-雷珠單抗及rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒各自獨立地藉由兩個連續氯化銫(CsCl)密度梯度來純化，如藉由Pryadkina等人Mol. Ther. 2:15009, 2015所描述，其以引用方式整體併入本文。在第二次CsCl密度梯度離心步驟後，自CsCl密度梯度管回收11份500 μL級分，且透過在1xPBS中透析來純化。藉由點印跡分析級分，以確定含有rAAV基因組之彼等顆粒。使用對應於AAV構築體基因組之ITR區之引子及探針，藉由基於定量即時PCR之滴定法確定每種製劑之病毒基因組數(vg)(參見例如Bartoli等人, Gene Ther.13:20-28, 2006，其以引用方式整體併入本文)。

實例2.2：純化rAAVAnc80-雷珠單抗-GFP、rAAVAnc80-貝伐單抗、rAAVAnc80-貝伐單抗-GFP、rAAVAnc80-阿柏西普及rAAVAnc80-阿柏西普-PC顆粒

【0631】 本實例亦提供可用於純化編碼抗VEGF蛋白之rAAV顆粒(例如，實例1中形成之彼等顆粒)之方法的描述。實例1.1中產生之rAAVAnc80-雷珠單抗顆粒以及實例1.2中產生之rAAVAnc80-貝伐單抗、rAAVAnc80-貝伐單抗-GFP、rAAVAnc80-阿柏西普-PC及rAAVAnc80-

阿柏西普顆粒各自獨立地藉由兩個連續氯化銫(CsCl)密度梯度來純化，如藉由Pryadkina等人, Mol.Ther.2:15009, 2015所描述，其以引用方式整體併入本文。在第二次CsCl密度梯度離心步驟後，自CsCl密度梯度管回收11份500 μL級分，且透過在1xPBS中透析來純化。藉由點印跡分析級分，以確定含有rAAV基因組之級分。使用對應於AAV構築體基因組之ITR區之引子及探針，藉由基於定量即時PCR之滴定法確定每種製劑之病毒基因組數(vg)(參見例如Bartoli等人, Gene Ther.13:20-28, 2006，其以引用方式整體併入本文)。

實例2.3：純化rAAVAnc80顆粒

【0632】 本實例亦提供了可用於純化編碼抗VEGF蛋白之rAAV顆粒(例如實例1中形成之彼等顆粒)之其他方法的描述。在轉染後72小時以下列方式純化rAAV-抗VEGF顆粒。向溶液中加入10% Triton(終濃度為2%)，且將細胞培養物在37℃下在細胞振盪器上溫育1小時。隨後，加入100 U/mL benzonase及2 uM MgCl2，並將細胞在37℃下在細胞振盪器上溫育2小時。接下來，加入NaCl (150 uM)並將細胞在37℃下在細胞振盪器上溫育20分鐘。將樣品以2000xg離心10分鐘。將上清液轉移到乾淨容器中並儲存在-80℃，或立即進行切向流過濾(TFF)。然後將經過濾之上清液裝入到AVB柱中以便進行AVB柱層析及rAAV過濾。然後對經過濾之析出液進行CsCl密度梯度離心(RI=1.3905 – 1.3915，旋轉速度=65,000 RPM，在15℃下歷經≥16小時)。然後對經純化之全顆粒樣品進行最後一輪TFF，並將調配物裝入到小瓶中以備後用。

實例3：rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之調配

【0633】 本實例係關於包含病毒顆粒之組合物之製備，該等病毒顆

粒包括如本文所述之編碼抗VEGF蛋白之構築體。

實例3.1：rAAVAnc80-雷珠單抗、rAAVAnc80-雷珠單抗-PC、及rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒之調配

【0634】將包括本文所述之各自編碼抗VEGF蛋白之構築體rAAV-雷珠單抗、rAAV-雷珠單抗-PC或rAAV-貝伐單抗-PC的rAAVAnc80顆粒如以上實例中所述來產生並純化至如藉由定量數字液滴(dd)PCR測定之合適效價(*例如*，大約1.39^{13} vg/mL)。然後在生理可接受之溶液中以已知之稀釋度(*例如*，$6x10^4$、$1.3x10^5$、$1.8x10^5$、$4.5x10^9$及$1.3x10^{10}$ vg/mL)製備經純化之顆粒。所使用的生理學合適之溶液包含市售之具有泊洛沙姆188之1xPBS，製備成終濃度為：8.10 mM磷酸氫二鈉、1.5 mM磷酸二氫鉀、2.7 mM氯化鉀、172 mM氯化鈉及0.001%泊洛沙姆188 (vol/vol%)。使用正向引子序列CCGATTTCGGCCTATTGGTTA(SEQ ID NO:100)、反向引子序列CTGCGTAAAGTAG(SEQ ID NO:101)及具有適當螢光團(FAM)之探針序列GGCACCTATTGGTCTTACTGACATCC (SEQ ID NO:102)來執行rAAVAnc80-雷珠單抗顆粒、rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒或rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒之效價量化。

實例3.2：rAAVAnc80-雷珠單抗、rAAVAnc80-雷珠單抗-PC、及rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒之調配

【0635】將包括本文所述之各自編碼抗VEGF蛋白之構築體rAAV-雷珠單抗-GFP、rAAV-貝伐單抗、rAAV-貝伐單抗-GFP、rAAV-阿柏西普或rAAV-阿柏西普-PC的rAAVAnc80顆粒如以上實例中所述來產生並純化至如藉由定量數字液滴(dd)PCR測定之合適效價(*例如*，大約1.39^{13} vg/mL)。然後在生理可接受之溶液中以已知之稀釋度(*例如*$6x10^4$、

$1.3x10^5$、$1.8x10^5$、$4.5x10^9$、及$1.3x10^{10}$ vg/mL)製備經純化之顆粒。所使用的生理學合適之溶液可包括市售之具有泊洛沙姆188之1xPBS，且可製備成終濃度為：8.10 mM磷酸氫二鈉、1.5 mM磷酸二氫鉀、2.7 mM氯化鉀、172 mM氯化鈉及0.001%泊洛沙姆188 (vol/vol%))。使用正向引子序列CCGATTTCGGCCTATTGGTTA(SEQ ID NO:100)、反向引子序列CTGCGTAAAGTAG(SEQ ID NO:101)及具有適當螢光團(例如FAM)之探針序列GGCACCTATTGGTCTTACTGACATCC(SEQ ID NO:102)來執行rAAVAnc80-雷珠單抗-GFP顆粒、rAAVAnc80-貝伐單抗顆粒、rAAVAnc80-貝伐單抗-GFP顆粒、rAAVAnc80-阿柏西普顆粒或rAAVAnc80-阿柏西普-PC顆粒之效價量化。

實例4：裝置描述

【0636】本實例係關於適用於將rAAV顆粒遞送至內耳之裝置，該等rAAV顆粒包括包含編碼本文所述抗VEGF蛋白之構築體之rAAV顆粒。經設計用於一致且安全地穿透圓窗膜之專用微導管可用於將本文提供之組合物遞送至個體之耳蝸(例如，如**圖4**中所描繪)。微導管經成形以使得執行遞送程序之外科醫生可經由外耳道進入中耳腔且使微導管之末端與圓窗膜接觸。微導管之遠端可包括至少一根直徑為約10微米至約1,000微米之微針，其在圓窗膜中產生穿孔，該穿孔足以允許包含如本文所述之構築體(*例如*，包含抗VEGF蛋白之編碼序列)之rAAV顆粒以不損害內耳之速率(*例如*生理學可接受之速率，*例如大*約30 μL/min至大約90 μL/min之速率)進入鼓階之耳蝸外淋巴，但足夠小，以致於無需手術修復即可癒合。微導管中接近微針之其餘部分，裝載有限定效價之rAAV/人工外淋巴調配物(*例如大*約$1x10^{12}$至$5x10^{13}$ vg/mL)。微導管之近端與微操縱器連接，該

微操縱器允許進行大約30 μL至大約100 μL之精確小體積輸注。

實例5：自細胞株產生之抗VEGF蛋白之表現及分泌

【0637】 本實例係關於示範性構築體之轉導及/或轉染，以及本文所述示範性蛋白質之表現及分泌。

實例5.1：來自rAAV-雷珠單抗-PC、rAAV-雷珠單抗-GFP、及rAAV-貝伐單抗-PC構築體之蛋白之表現及分泌

【0638】 如本文所述，將細胞株(*例如*，HEK239FT)用示範性rAAV-抗VEGF構築體轉染或用示範性rAAVAnc80-抗VEGF顆粒轉導。對於轉染事件，將HEK293FT細胞以7x10^4細胞/孔在24孔板格式中接種隔夜，培養體積為400 μL。使用jetprime轉染試劑(Polyplus-transfection® SA)將大約800 ng抗VEGF構築體rAAV-雷珠單抗-PC、rAAV-貝伐單抗-PC或rAAV-雷珠單抗-GFP(如實例1中所述)轉染到細胞中。對於轉導事件，在2 μM依託泊苷(Fisher Scientific 34120525MG)存在下，將HEK293FT細胞以4x10^4細胞/孔在96孔板格式中接種6小時，培養體積為50 μL，將示範性rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒(如實例1中所述)分別以7.5x10^4、2.2x10^5及5.5x10^5之MOI添加到培養基中。對於經轉染或經轉導之細胞，在處理後72小時收集每個樣品之上清液。對於蛋白質表現分析，將30 μL樣品裝載到各個孔中之4-12% Bis-Tris蛋白質凝膠中，並進行此項技術已知之標準西方墨點程序。條帶模式為使用螢光讀數器確定的，測試抗雷珠單抗抗體(靶向Fab表位；由Abcam提供，ab168684-25UG)作為主要偵測探針，且抗人類IgG作為輔助偵測探針(參見**圖7**)。

實例5.2：來自rAAV-雷珠單抗、及rAAV-貝伐單抗、rAAV-貝伐單抗-GFP、rAAV-阿柏西普、及rAAV-阿柏西普-PC構築體之蛋白之表現及分

泌

【0639】 如本文所述，將細胞株(*例如*，HEK239FT)用示範性抗VEGF構築體轉染或用示範性rAAVAnc80-抗VEGF顆粒轉導。對於轉染事件，將HEK293FT細胞以大約7x104細胞/孔在24孔板格式中接種隔夜，培養體積為400 µL。使用jetprime轉染試劑(Polyplus-transfection® SA)將大約800 ng之rAAV-雷珠單抗、rAAV-貝伐單抗、rAAV-貝伐單抗-GFP、rAAV-阿柏西普-PC或rAAV-阿柏西普構築體(*例如*實例1中所述)轉染到細胞中。對於轉導事件，在2 µM依託泊苷(Fisher Scientific 34120525MG)存在下，HEK293FT細胞以4x10^4細胞/孔在96孔板格式中接種6小時，培養體積為50 µL。rAAVAnc80-雷珠單抗、rAAVAnc80-雷珠單抗-PC、rAAVAnc80-雷珠單抗-GFP、rAAVAnc80-貝伐單抗、rAAVAnc80-貝伐單抗-GFP、rAAVAnc80-阿柏西普-PC或rAAVAnc80-阿柏西普(*例如*實例1中所述)以大約7.5x10^4、2.2x10^5及/或5.5x10^5之MOI添加到培養基中。對於經轉染或經轉導之細胞，在處理後大約72小時收集每個樣品之上清液。對於蛋白質表現分析，將30 µL樣品裝載到各個孔中之4-12% Bis-Tris蛋白質凝膠中，並進行此項技術已知之標準西方墨點程序。條帶模式為使用螢光讀數器確定的，測試抗雷珠單抗(靶向Fab表位；由Abcam提供，ab168684-25UG)及測試抗阿柏西普抗體作為主要偵測探針，且抗人類IgG作為輔助偵測探針。

實例6：自細胞株產生之抗VEGF蛋白之結合活性

【0640】 本實例描述如何確定如以上實例5中所述產生之示範性抗VEGF蛋白之結合活性。

實例6.1：抗VEGF蛋白雷珠單抗及貝伐單抗之結合活性

【0641】 使用Octet® HTX生物感測器儀器分析如以上實例5中所述透過轉染產生之示範性抗VEGF蛋白雷珠單抗或貝伐單抗之結合活性。進行第一組對照實驗以校準電漿表面共振儀器，*例如*使用添加到對照細胞條件培養基中之小鼠抗人類VEGF單株抗體(抗hVEGF MmAb；R&D Systems, MAB293-100)，使用重組人類VEGF作為結合劑(**圖8圖(A)**)。進行第二組實驗以確定來自轉染如實例1中所述之示範性構築體rAAV-雷珠單抗-PC或rAAV-貝伐單抗-PC之後的HEK293TF細胞之條件培養基或對照非轉染細胞條件培養基中所包含之顆粒的VEGF結合活性。測試材料之圖形結果顯示在**圖8圖(B)**或**圖(C)**，對照培養基在**圖8圖(D)**中表示。

【0642】 測試樣品包括自用如實例1所述之構築體rAAV-雷珠單抗-PC或rAAV-貝伐單抗-PC轉染之HEK293TF細胞分泌並存在於培養基中之可溶性雷珠單抗及貝伐單抗。藉由在1x動力學緩衝液(Fortebio, 18-1105)中1:10稀釋細胞條件培養基來製備樣品並等分到384孔樣品板中。將抗hVEGF MmAb(R&D Systems, MAB293-100)以10 μg/mL之濃度稀釋，作為陽性對照。將捕獲劑重組人類VEGF(R&D Systems, 293-VE-010)以一系列1:2之稀釋比自200 nM稀釋到3.125 nM。

【0643】 在Octet® HTX生物感測器儀器中在1x動力學緩衝液中量測條件培養基樣品及小鼠抗人類VEGF抗體(R&D Systems)樣品之結合親和力。藉由Octet®分析軟體Data Analysis HT10.0生成結合特徵及值。所收集之資料如表2所示，其中列出了相應K_D、平衡結合常數(k_a)及解離(k_{dis})。

【0644】 抗hVEGF小鼠抗體(R&D Systems)顯示出高結合親和力。類似地，經rAAV構築體編碼之雷珠單抗或貝伐單抗顯示出對人類VEGF

之高結合親和力。無法自對照條件培養基樣品之結合資料推斷出K_D值。總之，此等資料表明，如本文提供之構築體可導致抗VEGF蛋白雷珠單抗或貝伐單抗之表現及分泌，且本文提供之構築體可用於在哺乳動物之內耳中表現抗VEGF蛋白。

表2：重組抗VEGF蛋白之結合動力學

樣品編號	KD (M)*	ka (1/Ms)	kdis (1/s)	全R^2
貝伐單抗	3.30E-10	8.49E+04	2.80E-05	0.9998
雷珠單抗	1.68E-10	2.45E+05	4.11E-05	0.9991
MmAb-R&D	2.29E-10	3.40E+05	7.77E-05	0.9993

【0645】 分泌型雷珠單抗能夠以168 pM之KD結合生物素化重組人類VEGF (Acro Biosystems，VE5-H8210)，且分泌型貝伐單抗能夠以330 pM之KD結合(對於陽性對照小鼠抗人類VEGF重組抗體[R&D Systems, MAB293-100]，KD=229 pM)。與雷珠單抗及貝伐單抗對VEGF-A165之結合親和力(分別為20.6及35.1 pM)(Papadopoulos 2012，其以引用方式整體併入本文)相比，此等資料表明包含抗VEGF蛋白編碼序列之質體形式之rAAV構築體能夠*在活體外*產生具有可接受結合親和力之蛋白質。

實例6.2：抗VEGF蛋白雷珠單抗、貝伐單抗、及阿柏西普之結合活性

【0646】 使用Octet® HTX生物感測器儀器分析如本文所述之示範性抗VEGF結合劑之結合活性。在轉染如實例1中所述之示範性構築體rAAV-雷珠單抗、rAAV-貝伐單抗、rAAV-雷珠單抗-GFP、rAAV-貝伐單抗-GFP、rAAV-阿柏西普-PC或rAAV-阿柏西普，或用包含在AAV Anc80殼體內以形成rAAV顆粒(例如rAAVAnc80-雷珠單抗顆粒、rAAVAnc80-貝伐單抗顆粒、rAAVAnc80-雷珠單抗-GFP顆粒、rAAVAnc80-貝伐單抗-GFP顆粒、rAAVAnc80-阿柏西普-PC顆粒或rAAVAnc80-阿柏西普顆粒)之相同構築體轉導後，在細胞株(*例如*

HEK293FT細胞)中產生抗VEGF蛋白。進行第一組對照實驗以校準電漿表面共振儀器，*例如*使用對照條件培養基中之小鼠抗人類VEGF單株抗體(抗hVEGF MmAb；R&D Systems, MAB293-100)，使用重組人類VEGF作為結合劑。進行第二組實驗以確定在轉染或轉導如本文所述之示範性構築體或rAAV顆粒之後HEK293TF細胞之條件培養基或對照條件培養基的人類VEGF結合活性。圖形結果描繪了轉殖基因抗VEGF蛋白之示範性結合活性。

【0647】 測試樣品包括自用本文所述(*例如*，如實例1中所述)之構築體轉導或轉染之HEK293TF細胞分泌並存在於培養基中之可溶性雷珠單抗、貝伐單抗及/或阿柏西普。藉由在1x動力學緩衝液(Fortebio, 18-1105)中以1:10稀釋細胞條件培養基並等分到384孔樣品板中來製備樣品。將抗hVEGF MmAb(R&D Systems, MAB293-100)以10 μg/mL之濃度稀釋，作為陽性對照。將捕獲劑重組人類VEGF(R&D Systems, 293-VE-010)以一系列1:2之稀釋比自200 nM稀釋到3.125 nM。

【0648】 在Octet® HTX生物感測器儀器中在1x動力學緩衝液中量測條件培養基樣品及小鼠抗人類VEGF抗體(R&D Systems)樣品之結合親和力。藉由Octet®分析軟體Data Analysis HT10.0生成結合特徵及值。所收集之資料表示為K_D、平衡結合常數(k_a)、及解離率(k_{dis})。

實例7：抗VEGF蛋白生產之*離體*證明

【0649】 本實例係關於*在活體外*或*離體*生長之哺乳動物耳蝸外植體中表現抗VEGF蛋白之rAAV構築體的引入及表現分析。耳蝸外植體培養模型可以提供可靠實驗系統來模擬耳蝸之感覺毛細胞及非感覺支持細胞之形態及分子特徵，以研究*活體內*發現之內在細胞環境中rAAV顆粒之轉導

及表現。

實例7.1：抗VEGF蛋白雷珠單抗及貝伐單抗之離體生產

【0650】本文描述了來自經rAAV(*例如*，rAAVAnc80)顆粒轉導之新生(P2)野生型(WT)小鼠耳蝸外植體的抗VEGF蛋白表現及分泌之*離體*評估，該等顆粒包含構築體rAAV-V_H/V_L或rAAV-AB，由rAAV-雷珠單抗-PC或rAAV-貝伐單抗-PC(如實例1中所述)例示。在此等實驗中，將柯蒂氏器官切開並安裝在蓋玻片上，然後用媒劑或一系列劑量之rAAV顆粒-rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒或rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒溫育三到四天。將rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒以1.2E10、2.4E10及3.5E10 vg/外植體轉導，而將rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒以1.4E10、2.8E10及4.2E10 vg/外植體轉導。

【0651】收集外植體周圍之培養基並使用MSD免疫檢定進行分析，該平台採用電化學發光偵測技術來量化分析物，其靈敏度及動態範圍比傳統ELISA分析高。在與樣品一起溫育之前，將鏈黴親和素包被之MSD檢定板封閉並用經生物素化之VEGF配體包被。然後用經標記之山羊多株抗κ輕鏈(pAb)抗體偵測與檢定板結合之抗VEGF蛋白(**圖16圖(B)**)。將外植體裂解，以便使用定量即時聚合酶鏈反應(qRT-PCR)及用於GAPDH(管家對照)及抗VEGF蛋白編碼核苷酸(編碼貝伐單抗或雷珠單抗之mRNA產物)之Taqman引子探針，進行核糖核酸(RNA)表現分析(**圖16圖(A)**)。

【0652】在接受rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之外植體中偵測到抗VEGFRNA，但在接受媒劑之外植體中未偵測到(**圖16圖(A)**)，且在接受rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之外植體之培養基中偵測到經分泌之抗VEGF蛋白，但在接受媒劑之外植體中未偵測到(**圖16圖(B)**)。此等資料表明，

向WT小鼠耳蝸*離體投與*包含編碼抗VEGF蛋白之構築體之rAAVAnc80-抗VEGF顆粒，產生靶蛋白由轉導細胞之表現及分泌。耳蝸外植體結果支持用rAAVAnc80-抗VEGF顆粒對WT小鼠進行耳蝸內注射之*活體內*測試，以確定至少*活體內*耐受性，以及評定*活體內*經分泌之抗VEGF蛋白水準。

實例7.2：抗VEGF蛋白雷珠單抗、貝伐單抗、及阿柏西普之離體生產

【0653】 製備模擬rAAV顆粒或rAAV顆粒rAAVAnc80-雷珠單抗、rAAVAnc80-雷珠單抗-GFP、rAAVAnc80-貝伐單抗、rAAVAnc80-貝伐單抗-GFP、rAAVAnc80-阿柏西普-PC或rAAVAnc80-阿柏西普(*例如*如實例1中描述)且將其以合適MOI(例如，以1.2E10、1.4E10、2.4E10、2.8E10、3.5E10及/或4.2E10 vg/外植體等)轉導至新生(P2)野生型(WT)小鼠耳蝸外植體。在此等實驗中，將柯蒂氏器官切開並安裝在蓋玻片上，然後用媒劑或一系列劑量之如實例1中所述rAAVAnc80-雷珠單抗顆粒、rAAVAnc80-雷珠單抗-GFP顆粒、rAAVAnc80-貝伐單抗顆粒、rAAVAnc80-貝伐單抗-GFP顆粒、rAAVAnc80-阿柏西普-PC顆粒或rAAVAnc80-阿柏西普顆粒溫育三到四天。收集外植體周圍之培養基並使用MSD免疫檢定進行分析。在與樣品一起溫育之前，將鏈黴親和素包被之MSD檢定板封閉並用經生物素化之VEGF配體包被。然後用經標記之山羊多株抗κ輕鏈(pAb)抗體偵測與檢定板結合之抗VEGF蛋白(例如，雷珠單抗、貝伐單抗、及/或阿柏西普)。

【0654】 視情況地，進行實驗以確定轉導到野生型外植體(*離體*)中之rAAV-抗VEGF構築體之mRNA表現水準。製備模擬rAAV顆粒或包含由Anc80殼體包裹之rAAV構築體(*例如*，如實例1中所述)之rAAV顆粒並將其以合適MOI(*例如*，以上述MOI，及/或以大約$4.5x10^9$ vg/耳蝸或

1.5x10^{10} vg/耳蝸之MOI)轉導至外植體中。收集上清液，在轉導後72小時使用350 μL RLT Plus RNA裂解緩衝液(Qiagen)收集細胞，並使用RNeasy Micro Kit(Qiagen)製備RNA樣品。相對mRNA表現水準使用定量即時PCR，使用抗VEGF蛋白編碼核苷酸特異性擴增引子(*例如*，對貝伐單抗、雷珠單抗及/或阿柏西普編碼核苷酸具有特異性之引子)及TaqMan探針來確定且與適當對照(例如，作為對照之小鼠GAPDH探針(Life Technologies))進行比較。觀測到穩健且劑量依賴性之抗VEGF蛋白編碼mRNA之產生。如上所述測定可溶性及經分泌抗VEGF蛋白水準。

實例8：模型動物中之手術方法及rAAV顆粒分析

【0655】 當前實例係關於將本文所述之技術(例如，構築體、顆粒及/或組合物)引入到老年小鼠之內耳中。在調配物緩衝液(*例如*，人工外淋巴，或具有泊洛沙姆188之1xPBS)中製備包含編碼抗VEGF蛋白之構築體之rAAV顆粒，然後將其投與至小鼠之鼓階，如Shu等人(Human Gene Therapy, doi·10 1089/hum.2016 053, June 2016，其以引用方式整體併入本文)所述。使用甲苯噻嗪(大約5-10 mg/kg)及氯胺酮(大約90-120 mg/kg)之腹膜內注射來麻醉大於P15之雄性及雌性小鼠。使用電熱墊使體溫維持在37℃下。自右耳後區產生切口，且暴露鼓泡及後半規管。用手術針將鼓泡穿孔，且將小孔擴大以提供通向耳蝸之通道。用牙鑽使鼓階之耳蝸側壁之骨變薄，以使膜側壁保持完整。然後在後半規管中鑽一個小孔。藉由查看到外淋巴緩慢滲漏證實了耳道造口術之通暢性。奈升顯微注射系統與玻璃微量移液管用於將總共大約1 μL含有構築體之緩衝液(*例如*，在人工外淋巴或具有泊洛沙姆188 1xPBS中的大約4.5x10^{9}至5x10^{10} vg/每耳蝸之本文所述之rAAV構築體)以2 nL/s之速率遞送到鼓階。將玻璃微量移液器在

注射後保留在原位5分鐘。耳蝸造口術及注射後，用小塊脂肪來密封鼓泡及後半規管之開口，且縫合肌肉及皮膚。使小鼠自麻醉中蘇醒，且用0.15 mg/kg鹽酸丁丙諾啡(buprenorphine hydrochloride)控制其疼痛3天。

【0656】 本實例中描述之研究係為了準備在患有單側進行性散發性VS之成人參與者中進行首次人體安全性及劑量遞增試驗。rAAV(*例如*，AAVAnc80，*例如*，AAVAnc80-抗VEGF)之耳蝸內遞送可用於轉導內耳之耳蝸及前庭細胞，然後預期此等細胞將抗VEGF蛋白分泌到外淋巴中或直接分泌到耳蝸神經之間質液中。缺乏沿內耳道擴散之障壁導致耳蝸神經浸入連續流體中，外淋巴在其外側末端(最接近於耳蝸，大部分VS腫瘤起源於此處(**圖1及3**))且CSF在其內側末端；因此，自外淋巴擴散到神經間質中為在外淋巴中表現之治療性抗VEGF蛋白到達預期VS靶標提供了潛在途徑。

【0657】 在小鼠中，手術方法，例如，在Yoshimura等人2018中描述之方法可用於遞送如本文所述之rAAV顆粒(Yoshimura 2018，其以引用方式整體併入本文)。具體而言，透過具有後半規管開窗之圓窗膜來遞送，此方法已證明穩健可靠之轉導，而與注射時動物年齡無關(Yoshimura 2018，其以引用方式整體併入本文)。形成耳後切口以進入顳骨。分開胸鎖乳突肌之一部分以暴露耳泡。使用直徑0.5至0.6 mm之耳科鑽在耳泡上鑽一個小孔；然後將孔擴大以觀測鐙骨動脈及圓窗膜。使用耳科鑽(直徑0.5至0.6 mm)對後半規管進行開窗，以在耳蝸投與期間充當內耳之排放口。用小鼠遞送裝置來穿透圓窗膜，該裝置包含硼矽酸鹽毛細管移液器及10 uL Hamilton注射器，透過圓窗膜將1 μL包含病毒顆粒之溶液(內耳總體積之大約40%至50%)以300 nL/min之速率遞送至鼓階中。包含編碼抗

VEGF蛋白之構築體之AAVAnc80顆粒的研究在具有成熟耳蝸之小鼠中執行。

實例9：小鼠中抗VEGF蛋白之轉殖基因表現、分析及成像

【0658】 本實例係關於抗VEGF蛋白在小鼠中之轉殖基因表現，以及隨後對該等動物之成像及表型分析。

實例9.1：抗VEGF蛋白雷珠單抗及貝伐單抗在小鼠中之活體內表現及成像

【0659】 評估包含本文所述之抗VEGF蛋白之組合物之生物耐受性及/或暴露，包括在耳蝸內遞送本文所述之包含編碼抗VEGF之構築體之rAAV顆粒之後量測CSF及血清中之抗VEGF水準。將rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒或rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒(如實例1中所述)注射到P30 WT CBA/CaJ小鼠中。研究1組之概要可以在表3中找到。亦進行了本文描述之另外研究(在本文中稱為「研究2」)，其結果描述如下，研究組之概要可以在表4中找到。此等研究捕獲了與手術導入、rAAV顆粒轉導以及分泌抗VEGF蛋白之隨後表現及暴露相關之資料。此等結果總結如下且其細節可以在**圖17-26**中找到。在此等研究中，rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒或rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒(如實例1中所述)透過具有後半規管開窗(如本文所述)之圓窗膜、透過單側耳蝸內注射來投與。以調配物緩衝液注射媒劑對照動物。

【0660】 將CAB/CaJ野生型小鼠麻醉以準備引入本文所述之組合物。製備媒劑對照、rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒或rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒(如實例1中所述)並透過圓窗膜引入到小鼠內耳中。透過以下步驟引入rAAV顆粒：A)耳前切口暴露耳蝸耳泡，B)用微量移液器拉拔器

(目錄號P87-Sutter儀器)拉至約10 μm最終OD之玻璃微量移液器(目錄號4878-WPI)用於將含有rAAV顆粒之組合物手動遞送(由Nanoliter 2000顯微操作器保持之微量移液器-WPI)進入鼓階，從而允許進入內耳細胞，C)合適緩衝液中之合適濃度之1 μL本文所述之組合物(在實例1中描述，大約$1.4x10^{10}$ vg/每耳蝸之rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒或大約$1.2x10^{10}$ vg/每耳蝸之rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒；各自在具有泊洛沙姆188之1xPBS中稀釋)以0.3 μL/min之釋放速率(由MICRO4微注射控制器-WPI控制)注射到每個測試耳蝸中。在以媒劑作為陰性對照的情況下，如上進行假手術。允許小鼠自手術中恢復而無需額外介入。在注射後5週，對動物實施安樂死，收集腦脊液(CSF)樣品、血清樣品及內耳切片用於免疫螢光分析。

表3：研究1組指派

組	動物數量*	測試物品	濃度 (載體基因組[vg]/mL)	劑量 (vg/耳蝸)	生存期
1	10	rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒	1.4E13	1.4E10	4至5週
2	10	rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒	1.2E13	1.2E10	4至5週
3**	10	媒劑	n/a	n/a	4至5週

*雄性及雌性組合(每組4至6個雄性)。**來自媒劑對照組之未經注射對側耳朵用作組織學對照。縮寫詞：n/a=不適用。

【0661】為了評估由於本文所述之rAAV顆粒(rAAVAnc80-抗VEGF顆粒)之內耳轉導所導致的抗VEGF蛋白暴露，在耳蝸內遞送後4至5週終止時收集血液及CSF，並在使用MSD免疫檢定法(例如，如實例7中所述)量測CSF及血清中之抗VEGF蛋白水準。量測了CSF中可溶性抗VEGF蛋白(雷珠單抗或貝伐單抗)之水準，範圍為2.71-19.29 ng/mL。收集此等液體後，將小鼠經心臟灌注，收穫耳蝸並浸沒固定以進行組織學評定。將

耳蝸樣品脫鈣並顯微解剖。整體及切片之經解剖柯蒂氏器官用抗雷珠單抗(Abcam, ab168684-25UG, mAb)染色以便確定本文所述構築體之轉殖基因表現，並使用抗鬼筆環肽(Thermo Fisher A12381)染色來表徵不同內耳細胞類型(**圖17**)且抗肌球蛋白VIIa染色用於標記毛細胞(在**圖18**中描繪並在**圖20**中量化)。一半樣品亦用抗Sox2染色以標記支持細胞，另一半用抗神經絲200染色以標記神經元突起(**圖19**)。免疫染色組織之共聚焦分析用於鑑定轉導效率/抗VEGF表現及細胞存活(**圖20及21**)。

【0662】 基於訊息之出現而非強度來評估抗VEGF蛋白表現。不希望受任何特定理論之束縛，上述情況的一個原因可能為與單株抗雷珠單抗一抗偶聯之相應較小尺寸人源化小鼠抗體雷珠單抗相比，多株二抗可能潛在地結合與小鼠單株抗雷珠單抗一抗(上述MmAb)偶聯之人源化小鼠抗體貝伐單抗上的更大數量之表位。在接受rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒或rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒之大多數耳蝸中(19個耳蝸中之17個)，內毛細胞穩健地表現轉殖基因(如實例1中所述，結果如**圖17**所示並在**圖21**中量化)。在此等17個耳蝸中，有14個亦在一部分OHC及/或非毛細胞中表現。與接受rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒之耳朵相比，接受rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒之耳朵之間在細胞同一性及表現模式方面未偵測到顯著差異。

【0663】 確定了耳蝸組織中之此表現導致抗VEGF蛋白(雷珠單抗或貝伐單抗)之產生及分泌。自動物收集及分析CSF(自大池取樣)及血清樣品(**圖23及24**)。亦可以量測外淋巴中之抗VEGF蛋白濃度，以更好地瞭解外淋巴及CSF之間抗VEGF蛋白暴露之比率。小鼠外淋巴樣品收集在技術上具有挑戰性。在本實例中，收集了一個外淋巴樣品。與在注射媒劑之對照

中未偵測到相比，在注射了rAAV顆粒之動物之CSF中偵測到抗VEGF蛋白(雷珠單抗或貝伐單抗)(**圖24**)。藉由MSD檢定偵測分泌之抗VEGF蛋白僅限於雷珠單抗及貝伐單抗之間之定性比較，因為使用了與偵測耳蝸組織中之表現(如上所述)相似的多株次級，其中因為表位之可用性更高，所以對於來自接受rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒之耳朵之樣品，觀測到更強訊息。不希望受任何特定理論之束縛，在CSF中明確偵測到抗VEGF蛋白可能為由於該物種之外淋巴及CSF之間經由開放耳蝸導水管而得以連通。

【0664】 藉由使用偵測雷珠單抗之抗-κ輕鏈(pAb)抗體之MSD檢定(上文及實例7中所述)來評定小鼠血清之抗VEGF蛋白(雷珠單抗)。與注射媒劑之動物相比，接受rAAV-雷珠單抗-PC顆粒耳蝸內遞送之小鼠在遞送後4至5週表現出更高水準之血清中抗VEGF蛋白(雷珠單抗)(**圖23**)。

【0665】 來自接受耳蝸內遞送rAAV-雷珠單抗、rAAV-雷珠單抗-GFP、rAAV-貝伐單抗-PC、rAAV-貝伐單抗、rAAV-貝伐單抗-GFP、rAAV-阿柏西普-PC或rAAV-阿柏西普顆粒(例如，包含蘭比單抗、貝伐單抗或阿柏西普)之小鼠之血清可以進行評估。

【0666】 研究2亦使用相同參數進行：例如，小鼠品系、年齡、rAAV殼體、雷珠單抗編碼構築體及耳蝸內投與程序，以解決表明可能面臨手術挑戰之新資料。該研究使用了rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒(如實例1中所述)，因為在某些實例中，與貝伐單抗相比，雷珠單抗可能具有不同特徵，例如，更高結合能力及更高結合親和力、無Fc域及更小分子質量。rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒(如實例1中所述)透過具有後半規管開窗(如本文所述)之圓窗膜，經由單側耳蝸內注射以1.4E10 vg/耳蝸投與。注射媒劑小鼠之未經注射耳朵作為對照。研究結束後，對動物進行經心灌

注，將耳蝸收穫、脫鈣及顯微解剖，使用以下標籤進行共聚焦顯微鏡成像：抗雷珠單抗(mAb)用於偵測轉殖基因表現；抗肌球蛋白VIIa用於標記毛細胞；及抗Tuj1用於標記耳蝸神經纖維(*例如*，橈神經纖維)之突起。

表4：研究2組指派

組	動物數量*	測試物品	濃度 (載體基因組[vg]/mL)	劑量 (vg/耳蝸)	生存期
1	3	rAAV-雷珠單抗-PC顆粒	1.4E13	1.4E10	4週
2	2	未經注射	n/a	n/a	4週*

*基於小鼠年齡之佔位手術日期(無假手術)。縮寫詞：n/a=不適用。

【0667】 本研究中感覺上皮之耳蝸組織學描繪了在多種細胞類型(包括內毛細胞及外毛細胞、側支持細胞、及螺旋緣之齒間細胞)中，在耳蝸長度上(**圖22**)之抗VEGF蛋白(雷珠單抗)表現之廣泛分佈。一般而言，毛細胞存在於耳蝸之分析區域，除了在小鼠1之耳蝸之最頂端區域觀測到一些IHC損失。

實例9.2：小鼠活體內雷珠單抗及貝伐單抗遞送及生產之表型分析

【0668】 評估了本文所述之rAAV-抗VEGF顆粒在小鼠中之耳蝸耐受性。作為評估耳蝸內遞送示範性rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒或rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒(如實例1中所述)後之小鼠中轉導及隨後蛋白質分泌之研究的一部分，亦評定了總體耐受性、聽覺功能及耳蝸毛細胞存活率以評估手術投與及轉殖基因表現之耳蝸耐受性。在耳蝸內遞送後之整個4至5週內未偵測到體重或身體狀況評分之有害變化，除了一隻動物在遞送後1週因不明原因死亡(沒有手術併發症或注意到健康觀測之異常發現)。無偵測到如藉由轉圈或搖頭所證明的前庭系統受損之跡象。

【0669】 在手術前及手術後4至5週(即安樂死之前)藉由ABR評定聽覺功能。在接受rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒或rAAVAnc80-貝伐單抗-

PC顆粒之組以及接受媒劑之組中觀測到閾值偏移。閾值偏移在各組之間具有相似幅度，表明由於外科手術而非由於轉殖基因表現引起對耳蝸之潛在損害(圖**25**)。

【0670】 與功能評定(ABR；**圖25**)一致，在接受rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒或rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒之組以及接受媒劑之組中偵測到毛細胞損失，但在未經注射(對側)對照耳朵中未偵測到。在接受rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之19隻耳朵中之16隻中以及在接受媒劑之10隻耳朵中之9隻中偵測到耳蝸底部之基底膜受損，隨後此等受損區域之外毛細胞損失在16及32 kHz下為明顯的(**圖18**)。總體而言，IHC損失並不顯著；僅在接受rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之19隻耳朵中之2隻耳朵中之8 kHz頻率區域中偵測到散發性IHC損失(**圖18**)。雖然在該特定研究(本文稱為「研究1」)中投與途徑導致毛細胞損害，但無論接受rAAVAnc80-抗VEGF顆粒或媒劑，各耳朵之功能評定及細胞存活之間的一致性表明細胞損失可能是由於外科手術而非rAAV殼體毒性、轉殖基因表現或隨後蛋白質分泌。

【0671】 鑑於外科程序可能導致細胞損失之發現，進行了研究2。該研究表明，在耳蝸內遞送rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒(如實例1中所述)後4週，基底膜無系統性損害及後續OHC損失，僅有在頂點及基底部之零星損失(**圖22**)。與相應區域中總體毛細胞存活之定性評定一致，耳蝸功能(DPOAE)及聽覺功能(ABR)之評定顯示，與未經注射對照相比，投與後4週時閾值正常(**圖26圖(A)**及**(B)**)。

【0672】 組合資料揭示了rAAVAnc80-抗VEGF顆粒(例如rAAVAnc80-雷珠單抗-PC顆粒或rAAVAnc80-貝伐單抗-PC顆粒(如實例1

中所述)之遞送，當引入小鼠時，導致包括毛細胞及各種支持細胞之多種細胞類型中之轉殖基因表現，以及偵測到CSF中分泌之抗VEGF蛋白(雷珠單抗或貝伐單抗)。在小鼠中，抗VEGF蛋白存在於CSF中，不希望受任何特定理論之束縛，此可能由於外淋巴及CSF之主動流體交換經由該物種之開放耳蝸導水管而得以發生。此等結果描繪了1)在耳蝸細胞中之強大抗VEGF蛋白表現及2)偵測到CSF中分泌之抗VEGF蛋白，支持將程序推進到更解剖學相關及可轉化物種，例如非人類靈長類動物。

實例10：前庭神經鞘瘤(VS)鼠類模型中抗VEGF蛋白編碼mRNA之轉殖基因表現及蛋白表現之表型分析

【0673】本實例涉及在鼠類模型(*例如*，Chen等人，Nature Protocols 2019中描述之模型，其以引用方式整體併入本文)中與VS相關之表型分析。如Chen等人所述製備模型小鼠，允許小鼠自手術中恢復一段合適時間(*例如*，大約1週)，然後麻醉以準備引入本文所述之組合物。製備由Anc80殼體包裹之模擬rAAV顆粒或rAAV構築體(例如，如實例1中所述之彼等)並透過圓窗膜引入到小鼠內耳中。透過以下步驟引入rAAV-抗VEGF顆粒：A)耳前切口暴露耳蝸耳泡，B)用微量移液器拉拔器(例如目錄號P87-Sutter儀器)拉至約10 μm最終OD之玻璃微量移液器(例如目錄號4878-WPI)用於將含有rAAV顆粒之組合物手動遞送(例如由Nanoliter 2000顯微操作器保持之微量移液器-WPI)進入鼓階，從而允許進入內耳細胞，C)將1 μL本文所述之組合物(*例如*在具有泊洛沙姆188之1xPBS中的大約$4.5x10^9$至$5x10^{10}$ vg/每耳蝸之本文所述rAAV構築體)以0.3 μl/min之釋放速率(例如由MICRO4微注射控制器-WPI控制)注射到每個測試耳蝸中。在以媒劑作為陰性對照的情況下，如上進行假手術。允許小鼠自手術

中恢復而無需額外介入。

【0674】 在手術後之適當時間間隔(*例如*，2週、3週、4週、5週、6週、7週及8週)，用(例如，35 mg/kg)腹膜內遞送之戊巴比妥鈉麻醉已進行單側或雙側組合物或假注射之VS鼠類模型。然後將小鼠放置並保持在接地且聲學及電絕緣之測試室內之頭部支架中。誘發電位偵測系統(例如，Smart EP 3.90, Intelligent Hearing Systems, Miami, FL, USA)用於量測小鼠聽覺腦幹反應(ABR)之閾值。咔嗒聲以及不同強度(例如，自10到130 dB SPL)之8、16及32 kHz音調脈衝用於在測試小鼠中喚起ABR。用自腹外側插入小鼠耳朵之皮下針電極記錄響應訊息。本實例證實，引入如本文所述之示範性構築體(*例如*，如實例1中所述)可以減少及/或預防VS誘導之症狀，進一步之分析可以幫助確定準確投與時間窗口以及如何抗VEGF蛋白表現起到抑制VS誘導症狀之作用。結果以ABR跡線來描繪，並將測試動物及/或耳朵與對照進行比較，其中可能包括未注射動物或未注射耳朵。與對照耳朵相比，在試驗耳朵中或與對照動物相比，在試驗動物中觀測到ABR性能之改善。由於自注射耳朵到未注射耳朵之交叉，在未注射耳朵中亦可以觀測到對刺激之反應的改善。

【0675】 在手術後之適當時間間隔(*例如*，2週、3週、4週、5週、6週、7週及8週)，例如用(35 mg/kg)腹膜內遞送之戊巴比妥鈉麻醉已進行單側或雙側組合物或假注射之VS鼠類模型。隨後對小鼠實施安樂死，並收穫VS腫瘤。比較腫瘤體積、轉錄模式、蛋白質組成及/或組織學。與對照未注射VS模型小鼠相比，注射如本文所述之示範性組合物之測試小鼠顯示出減少之腫瘤體積、改變之轉錄模式、改變之蛋白質組成及/或改變之組織學。

【0676】為了評估內耳毒性之可能性，在大體檢查之後，可以對耳蝸進行處理、解剖及染色，且可以進行細胞耳蝸圖分析以評估IHC及/或OHC之損失。對側耳蝸/耳朵可以進行中耳及內耳組織病理學及顯微鏡評估(*例如*，由經過認證之病理學家)以評估任何大體及微觀病變。

實例11：非人靈長類動物模型中抗VEGF mRNA之轉殖基因表現及蛋白質表現之分析

【0677】本實例提供了非人靈長類動物(NHP)中rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之*活體內*研究。在其他情況下，此等研究可以確定在投與如本文所述之方法及/或組合物之後的耐受性、毒理學及表型反應。適當NHP模型(*例如*，長尾獼猴(Cynomolgus macque)又名食蟹猴(Macaca fascicularis))用於此目的，因為NHP及人類之間之內耳生理相似性比在鼠類模型中發現的更為明顯。NHP動物模型獼猴之內耳形態在很大程度上代表了靈長類動物之內耳形態，其中缺乏開放耳蝸導水管有助於對注入外淋巴之注射量進行可預測及定量評定。由於與人類相比，NHP之外耳道直徑相對較小，因此該動物模型所需之手術方法更具侵入性(透過乳突/面神經隱窩進入，而非透過外耳道進入)。不希望受任何特定理論之束縛，由於上述原因，此種方法可能導致對預期傳導損失、手術創傷或兩者之高估。儘管大約有人類總內耳體積之三分之一，但獼猴耳蝸在解剖學上相似，且建議之藥物遞送過程(例如，圓窗膜注射)本身以先前概述之方式進行。為了分析及研究本文所述之rAAV-抗VEGF顆粒之耳蝸內投與，獼猴代表了最實用之解剖學上正確動物模型，用於評估安全性及耐受性以及導致接近VS及/或相關腫瘤之有效抗VEGF蛋白暴露水準所需之rAAV顆粒劑量。

實例11.1：NHP中抗VEGF蛋白雷珠單抗之活體內表現及分析

【0678】 在NHP中，如下遞送如本文所述之rAAV-抗VEGF顆粒(例如，rAAVAnc80-抗VEGF)：形成耳後切口且將軟組織解剖至骨膜水準。將骨膜切開並升高以暴露乳突骨。使用高速切割及金剛石鑽頭之組合來進行皮質乳突切除術。然後打開面神經隱窩，從而允許充分顯現圓窗及橢圓窗(OW)。使用Rosen針，對OW中之鐙骨足板開窗。與其他模型一樣，開窗允許注射更大體積而不會損害內耳；此外，排放允許包含rAAV-抗VEGF顆粒之溶液流向耳蝸之頂點。透過圓窗膜將30 μL包含病毒顆粒之溶液(內耳總體積之大約40%至50%)以30 μL/min之速率遞送。

【0679】 使用在NHP(食蟹猴)中同時雙側耳蝸內投與rAAVAnc80-雷珠單抗顆粒(如實例1所述)，隨後進行2個月或6個月之恢復期，評估本文所述之組合物及方法之局部及全身耐受性。在其他情況下，該評估：1)證明了局部及全身耐受性及2)在耳蝸內投與rAAVAnc80-抗VEGF顆粒後，允許評估外淋巴、CSF、血清及其他組織中抗VEGF蛋白之表現水準。使用了低劑量組及高劑量組。低劑量組及高劑量組基於先前在NHP中進行之平台及支持性研究，其中劑量約為較高劑量之相應濃度(1.0E13 vg/mL對應於3.0E11 vg/耳蝸；人體等效值9.0E11 vg/耳蝸)與NHP毛細胞之病理學無關，而較高之濃度(3.7E13 vg/mL對應於1.1E12 vg/耳蝸；人類等效值3.3E12 vg/耳蝸)與某些動物之毛細胞中潛在殼體相關病理學相關。在此進行之研究包括額外高劑量組及媒劑組，其主要目的為收集外淋巴以確保量測抗VEGF蛋白水準(例如，藉由MSD)之樣品可用性；需要此等單獨組，因為外淋巴收集幾乎總是會損害周圍耳蝸。

【0680】 自此等實驗中獲得之結果表明，在NHP之外淋巴中偵測到了抗VEGF蛋白(雷珠單抗)。在注射媒劑之對照NHP之外淋巴中未偵測到

抗VEGF蛋白，在任何NHP之終末CSF中均未偵測到抗VEGF蛋白，無論投與後持續時間(2或6個月)如何。

【0681】 **圖27**展示了結合外淋巴暴露水準以估計自內耳到典型VS位點之擴散特性的計算模型。抗VEGF蛋白透過內耳道擴散之計算模型(**如圖27**所示)預測外淋巴中之抗VEGF水準在所報告之早期VS位置範圍內超過生物活性閾值濃度(雷珠單抗之IC 50)。在*活體外*細胞增殖檢定中將VEGF-A之生物活性抑制50%所需之濃度為11至27 ng/mL，如Genentech 2017中所述，其以引用方式整體併入本文。

【0682】 如實例12及14中進一步詳細描述的，在NHP中評估了血清抗VEGF蛋白水準，且在所有NHP中偵測到之血清中抗VEGF蛋白水準為最低至偵測不到。在任何NHP之任何非耳蝸組織裂解物中亦未偵測到抗VEGF蛋白，包括肝臟、脾臟、腦幹、左右聽覺皮層及左右下頜淋巴結。在給予包含抗VEGF之AAV 的NHP外淋巴中偵測抗VEGF蛋白(參見下文實例12及14)。

【0683】 結合證明全身性抗VEGF蛋白在控制VS腫瘤生長及緩解VS腫瘤症狀方面之功效的臨床資料，此等實驗突出了生產抗VEGF蛋白之內耳儲庫以透過局部暴露於抗VEGF蛋白，從而限制與重複全身性抗VEGF蛋白投與相關之不良反應來潛在縮小腫瘤大小，及/或控制腫瘤生長及其後遺症的可行性。

實例12：NHP中抗VEGF之耐受性及暴露之評估

【0684】 如上所述，使用rAAVAnc80-抗VEGF顆粒(如實例1中所述)在NHP(食蟹猴)中進行暴露及耐受性研究，其中顆粒經雙側遞送到耳蝸中，以評定在NHP中rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之局部及全身作用。在

其他情況下，該研究提供了用於告知耳蝸耐受性之資料(投與後長達6個月之連續ABR量測；投與後2個月及6個月之細胞耳蝸圖；以及投與後2個月及6個月之耳部組織病理學)，以及採用連續血液收集進行臨床病理學及抗VEGF蛋白評定所評估的總體全身耐受性。

【0685】 使用如上所述之進入圓形及橢圓形窗之經乳突/面神經隱窩手術方法來進行具有兩個示範性劑量(劑量1及劑量2)之rAAVAnc80-抗VEGF顆粒(如實例1中所述)或媒劑之雙側耳蝸內投與。劑量1低於劑量2。

【0686】 所使用的研究設計顯示在**圖33**中。在給藥前2週內及給藥後1、2、3及6個月(根據生命週期)對第1至5組之動物進行雙側聽覺腦幹反應(ABR)評估。在便攜式、降噪音、電屏蔽外殼中以4種不同頻率(1.1、2.8、8.0及22.6 kHz)量測ABR。準備耳蝸用於組織學分析，以評估手術方法及/或rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之耳蝸內投與之潛在耳毒性。亦收集了腦組織(重點放在聽覺區域)用於組織病理學評估。自所有動物收集血清，同時自第6組及第7組之動物收集外淋巴及CSF，用於抗VEGF蛋白水準之MSD檢定量測。

【0687】 在耳蝸內投與本文所述之rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之前，各劑量組(媒劑、劑量1之rAAVAnc80-雷珠單抗及劑量2之rAAVAnc80-雷珠單抗)的基線ABR閾值範圍為約30至50 dB聲壓級(SPL)，取決於測試頻率，與測試機構歷史對照資料一致。耳蝸內投與後，在各測試間隔計算各耳朵之ABR閾值相對於基線之偏移(**圖34A-34C**)。ABR閾值相對於基線之偏移在媒劑或兩種測試劑量之rAAVAnc80-雷珠單抗投與後1、2、3及6個月相似。觀測到的最小ABR閾值偏移可能歸因於所使用之手術方法。該資料顯示，在以高劑量及低劑量投與

rAAVAnc80-雷珠單抗後，所有頻率下平均ABR閾值與基線閾值相似。

【0688】 細胞耳蝸圖分析顯示沒有與rAAVAnc80-雷珠單抗相關之耳毒性跡象。亦沒有可歸因於rAAVAnc80-雷珠單抗之組織病理學發現。

【0689】 總之，投與後，沒有記錄到與耳蝸內投與及/或測試rAAVAnc80-抗VEGF顆粒相關之顯著臨床觀測結果。輕微之神經系統體徵被認為與可能影響前庭系統之手術操作有關，NHP無需醫療介入即可恢復。總體而言，2個月及6個月即恢復的所有NHP之臨床觀測主要為內耳手術後之預計臨時發現。

【0690】 亦在給予媒劑或rAAVAnc80-雷珠單抗之NHP中評估了抗VEGF蛋白表現。在外淋巴中，在投與高劑量rAAVAnc80-雷珠單抗後兩個月，偵測到抗VEGF水準在67.0至694.9 ng/mL之範圍內，平均水準為406.8 ng/mL。在注射媒劑之對照NHP的外淋巴中未偵測到抗VEGF蛋白。

【0691】 對於血清樣品，兩種劑量下82%之樣品的抗VEGF水準低於偵測限。投與後2個月或6個月，在投與任一劑量rAAVAnc80-雷珠單抗之NHP之CSF及非耳蝸組織中未偵測到抗VEGF蛋白。所評估之非耳蝸組織包括肝臟、脾臟、腦幹、聽覺皮層或下頜淋巴結。

【0692】 自此等實驗中獲得之結果表明，在NHP之外淋巴中輕易偵測到了抗VEGF蛋白(雷珠單抗)。無論投與後持續時間如何(2或6個月)，在任何NHP之終末CSF或非耳蝸組織中均未偵測到抗VEGF蛋白。該資料支持局部慢性抗VEGF蛋白表現之初步耐受性。

實例13：人類投與

【0693】 本實例揭示了對偶然或與症候群(*例如*，神經纖維瘤病-2)

相關而具有聽力損失及/或與VS相關之附加症狀之個體的治療。

【0694】 與在上述模型生物中使用之方法相比，在人類中，可以使用用於遞送本文所述之藥劑的較小侵入性之方法，*例如*，透過外耳道；在一些實施例中，它更實用，因為人類之相關結構相對較大，甚至在出生時亦為如此。簡言之，本文所述臨床投與方法可包含經耳道探查鼓膜切開術及雷射輔助顯微鐙骨切開術(使用磷酸氧鈦鉀[KTP]或CO2耳科雷射在鐙骨足板上設置一個小排放孔[大約0.25 mm])，然後進行圓窗注射，以便在三分鐘期間，透過圓窗膜遞送約0.09 mL(或約90 μL，總內耳體積之大約40%至50%)之包含本文揭示之rAAV-抗VEGF顆粒之溶液。與非臨床及屍體模型一樣，排放用於防止迷宮內壓力之潛在有害升高。可以在本揭示案全文中找到關於臨床投與程序及遞送裝置之附加資訊。

【0695】 患者可經診斷為患有單側或雙側VS(*例如*，由MRI確定)。臨床投與程序可以為經耳道探查鼓膜切開術及雷射輔助顯微鐙骨切開術，然後為圓窗注射，以在短時間內透過圓窗來遞送適當效價的適當體積的含有本文所述之rAAV-抗VEGF顆粒之溶液。在手術之前，可以鑑定欲進行手術之耳朵，並在耳朵上方以不可消除之標記物來設置標記，以確保符合機構要求。可以在投與麻醉之前確認本文所述之rAAV顆粒之可用性。全身麻醉誘導後，個體仰臥位，頭部轉向一側，手術耳朵朝上。耳朵可以用聚維酮碘準備並以通常方式覆蓋。使用手術顯微鏡或內窺鏡，在麻醉下(例如，1%利多卡因及腎上腺素)對外耳道進行四象限阻滯。形成後鼓膜瓣，進入中耳以暴露橢圓窗及圓窗。此舉可能需要使用微型刮匙或鑽頭移除骨管及鼓膜交界處之少量骨頭。使用合適雷射(例如，KTP或CO2耳科雷射)，在鐙骨足板上開一個小孔(例如，大約0.25 mm)。此孔可在注射期

間充當排放口，以防止迷宮內壓力之潛在有害升高。然後注射導管可以穿過圓窗膜到合適深度(例如，不超過1 mm)，此由注射裝置尖端附近之止動器確定。暴露圓窗可能需要移除假膜或懸垂骨之凸部。在滴入適當體積之溶液時，可將遞送裝置固定在適當位置。移除導管後，將血液/組織貼片及/或一滴密封劑(例如，透明質酸鈉，例如Healon®)放置在圓窗膜及鐙骨足板上，以在隨後24到48小時內發生生物癒合的同時，對兩個窗孔形成功能性密封。然後將鼓膜瓣放回其解剖位置並用浸有抗生素之可吸收明膠海綿固定。

【0696】 在適當時間間隔下，個體可以進行後續成像分析(例如，MRI分析)以量測腫瘤體積及/或腫瘤生長率。與未用本文所述之示範性方法及/或組合物治療之個體相比，用本文所述之示範性方法及/或組合物治療之個體可表現出減少之腫瘤體積及/或降低之腫瘤生長率。

【0697】 使用無菌、一次性使用之遞送裝置進行遞送。此裝置經設計成允許透過圓窗膜將本文所述之候選產品rAAV-抗VEGF顆粒安全有效地遞送到耳蝸中。遞送裝置意欲用於遞送本文所述之候選基因治療產品，通常與耳蝸內投與途徑相結合。可以開發一次性使用裝置，以便透過具有位於鐙骨足板上之排放口之圓窗膜將測試物品遞送到內耳之外淋巴液中；裝置之形狀因子最佳化了透過外耳道進入圓窗膜之方法。定製裝置在安全性及治療劑功效之潛力方面提供優於市售材料之優勢，因為此等裝置經專門設計用於此耳蝸內投與途徑(**圖4**)。裝置之設計要素包括但不限於：保持注射流體之無菌；使進入內耳之氣泡最小化；能夠以受控流速精確遞送小體積(結合使用標準泵)；允許外科醫生查看圓窗膜及透過外耳道遞送；使對圓窗膜或圓窗膜以外之耳蝸結構的損害最小化；及/或使透過圓窗膜

之外流最小化。

實例14：在非人類靈長類動物(NHP)中評估rAAVAnc80-雷珠單抗之劑量依賴性暴露

【0698】 該實例揭示了使用rAAVAnc80-抗VEGF顆粒(如實例1中所述)在NHP(獼猴)中進行的暴露研究，其中顆粒經雙側遞送到耳蝸中。本研究之目的係評估抗VEGF蛋白水準之劑量依賴性以用於臨床開發。

【0699】 本研究使用了五組動物，且測試了四種不同劑量。一組動物作為對照。在研究結束時，收穫終末流體及組織用於分析。收集血清、CSF及外淋巴用於評估抗VEGF蛋白水準。研究設計顯示在**圖35**中。

【0700】 自此項研究中獲得的資料表明，在投與後2個月觀測到外淋巴中抗VEGF水準之劑量反應(**如圖36**)。在媒劑對照中沒有觀測到抗VEGF蛋白。對於給予rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之NHP，在給予0.65x劑量之動物中偵測到平均4,170 ng/mL抗VEGF蛋白。給予1.25x劑量之動物顯示出平均4,490 ng/mL之抗VEGF蛋白。給予2.5x劑量之動物具有7,560 ng/mL之平均抗VEGF蛋白，而給予5x劑量之動物具有7,670 ng/mL之平均抗VEGF蛋白。

【0701】 與實例12中所述之研究一樣，在任何NHP (媒劑或rAAVAnc80-抗VEGF顆粒)之血清中均未偵測到抗VEGF蛋白之生物活性水準。此外，在任何NHP之CSF或非耳蝸組織中均未偵測到可量化的抗VEGF蛋白。所評估之非耳蝸組織包括肝臟、顱神經、脾臟、下頜淋巴結、腋窩淋巴結及腹股溝淋巴結。

【0702】 如實例11.1及**圖27**所述，基於NHP之外淋巴中抗VEGF蛋白偵測的計算建模，支持在通常發現前庭神經鞘瘤之部位存在生物活性水

準之抗VEGF蛋白。基於本實例中外淋巴中所量測到的抗VEGF蛋白水準，進一步使用計算建模來評估所報告之前庭神經鞘瘤位置的近似抗VEGF水準(Koen等人, (2020) *Otolaryngal Head Neck Surg.*162(2):211-214，其以引用之方式併入本文)。使用NHP之外淋巴中憑經驗確定之抗VEGF水準及保守建模假設，估計抗VEGF水準在通常發現前庭神經鞘瘤之位置處或附近超過生物活性閾值濃度(**圖37**)。

【0703】 總之，該資料證明了NHP外淋巴中抗VEGF水準之劑量依賴性關係。該資料進一步表明，包含抗VEGF之AAV顆粒之耳蝸內遞送預計會在通常發現前庭神經鞘瘤之位置處產生等於或高於生物活性閾值的抗VEGF蛋白水準。 該資訊可用於臨床開發包含抗VEGF之AAV顆粒，例如rAAVAnc80-抗VEGF，用於局部遞送。

實例15：評估在給予rAAVAnc80-雷珠單抗之非人類靈長類動物(NHP)中持久且可耐受的抗VEGF蛋白之潛力

【0704】 該實例揭示了使用rAAVAnc80-抗VEGF顆粒(如實例1中所述)在NHP(例如獼猴)中進行的研究，其中顆粒經雙側遞送到耳蝸中。本研究之目的係評估NHP內耳中抗VEGF蛋白水準之持久性及耐受性。

【0705】 本研究測試了三種不同劑量：1X劑量、2X劑量及4X劑量。用媒劑處理對照動物。在研究結束時，對左側耳蝸進行解剖及免疫染色以用於毛細胞存活及抗VEGF蛋白之偵測。研究設計顯示在**圖38**中。為了量化耳蝸顯微照片中之抗VEGF蛋白表現，在三個頻率位置評估耳蝸以用於毛細胞存活及抗VEGF蛋白之偵測。各體素中之螢光強度在三個頻率位置上求和，然後求和為單個代表值，如**圖39A-39C**所示。

【0706】 自此項研究中獲得的資料表明，在NHP內耳之多種細胞類

型中偵測到抗VEGF蛋白，該等細胞類型包括內毛細胞、柱細胞、外毛細胞、漢森氏細胞及克勞氏細胞(**圖40A-40D**)。此外，在所有測試劑量及所有存活持續時間內，在NHP之耳蝸中均觀測到高的相對抗VEGF蛋白表現水準(**圖41**)。與媒劑對照相比，給予本研究中測試的所有三種劑量之rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之NHP在以下所有時間點顯示了耳蝸中約100倍至10,000倍增加之抗VEGF蛋白水準：投與後1個月、3個月及6個月。此外，如圖**42A-42B**所示，在所有研究組之NHP耳蝸中，總體內毛細胞存活及外毛細胞存活都很穩健。

【0707】 總之，該資料證明了給予rAAVAnc80-抗VEGF顆粒之NHP耳蝸中抗VEGF蛋白水準之持久性及NHP耳蝸中抗VEGF蛋白水準之耐受性。該資料支持臨床開發包含抗VEGF之AAV顆粒，例如rAAVAnc80-抗VEGF，用於耳蝸內遞送。

示範性實施例

【0708】 實施例1. 一種構築體，其包含與啟動子可操作地連接之編碼序列，其中該編碼序列編碼血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分。

【0709】 實施例2. 如實施例1之構築體，其中該啟動子為誘導型啟動子、組成型啟動子或組織特異性啟動子。

【0710】 實施例3. 如實施例1或2之構築體，其中該啟動子為CAG啟動子、CBA啟動子、CMV啟動子或CB7啟動子。

【0711】 實施例4. 如實施例1-3中任一項之構築體，其中該啟動子包含根據SEQ ID NO: 64、SEQ ID NO: 49及/或SEQ ID NO: 65之核酸序列。

【0712】 實施例5. 如實施例1-4中任一項之構築體，其中該編碼序列為或包含靈長類動物編碼序列。

【0713】 實施例6. 如實施例1-5中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑或其部分為靈長類VEGF結合劑。

【0714】 實施例7. 如實施例1-4中任一項之構築體，其中該編碼序列為或包含人類編碼序列。

【0715】 實施例8. 如實施例1-4或6中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑為或包含人類VEGF結合劑。

【0716】 實施例9. 如實施例1-4中任一項之構築體，其中該編碼序列為或包含經工程化編碼序列。

【0717】 實施例10. 如實施例1-4或9中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑為或包含人源化VEGF結合劑。

【0718】 實施例11. 如實施例1-10中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑能夠結合至少一種VEGF蛋白或其片段。

【0719】 實施例12. 如實施例11之構築體，其中該至少一種VEGF蛋白為VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D或其組合。

【0720】 實施例13. 如實施例11之構築體，其中該至少一種VEGF蛋白為或包含VEGF-A。

【0721】 實施例14. 如實施例1-13中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑包含至少一種多肽。

【0722】 實施例15. 如實施例1-14中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑為或包含抗體或其片段。

【0723】 實施例16. 如實施例15之構築體，其中該抗體片段為Fab片

段、Fab'片段、F(ab')2片段、Fd片段、Fd'片段、互補決定區(CDR)、單鏈Fv或Fc域。

【0724】 實施例17. 如實施例1-15中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑為或包含免疫球蛋白重鏈、免疫球蛋白輕鏈或其組合。

【0725】 實施例18. 如實施例1-15或17中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑包含：

(i) 包含根據SEQ ID NO: 16之胺基序列之多肽，

(ii) 包含根據SEQ ID NO: 20之胺基序列之多肽，或

(iii) 其組合。

【0726】 實施例19. 如實施例18之構築體，其中該VEGF結合劑為或包含雷珠單抗。

【0727】 實施例20. 如實施例1-15或17-19中任一項之構築體，其中該編碼序列包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 13之核酸序列，

(ii) 包含SEQ ID NO: 19之核酸序列，或

(iii) 其組合。

【0728】 實施例21. 如實施例1-20中任一項之構築體，其中該編碼序列包含各自編碼訊息肽之一或多個核酸序列。

【0729】 實施例22. 如實施例21之構築體，其中該至少一種核酸序列編碼介白素2(IL2)訊息肽。

【0730】 實施例23. 如實施例1-22中任一項之構築體，其中該編碼序列包含編碼自裂解肽之一或多個序列。

【0731】 實施例24. 如實施例23之構築體，其中該自裂解肽為明脈

扁刺蛾病毒2A(T2A)肽。

【0732】 實施例25. 如實施例1-15或17-24中任一項之構築體，其中該編碼序列為或包含根據SEQ ID NO: 21之核酸序列。

【0733】 實施例26. 如實施例1-15或17中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑包含：

(i) 包含根據SEQ ID NO: 24之胺基序列之多肽，

(ii) 包含根據SEQ ID NO: 25之胺基序列之多肽，或

(iii) 其組合。

【0734】 實施例27. 如實施例26之構築體，其中該VEGF結合劑為或包含貝伐單抗。

【0735】 實施例28. 如實施例1-15、17、26或27中任一項之構築體，其中該編碼序列包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 108之核酸序列，

(ii) 包含SEQ ID NO: 109之核酸序列，或

(iii) 其組合。

【0736】 實施例29. 如實施例26-28中任一項之構築體，其中該編碼序列包含各自編碼訊息肽之一或多個序列。

【0737】 實施例30. 如實施例29之構築體，其中該至少一種核酸序列編碼IL2訊息肽。

【0738】 實施例31. 如實施例26-30中任一項之構築體，其中該編碼序列包含編碼自裂解肽之一或多個序列。

【0739】 實施例32. 如實施例31之構築體，其中該自裂解肽為T2A肽。

【0740】 實施例33. 如實施例1-15、17或26-32中任一項之構築體，其中該編碼序列為或包含根據SEQ ID NO:22之核酸序列。

【0741】 實施例34. 如實施例1-15中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑包含Fc域。

【0742】 實施例35. 如實施例1-15或34中任一項之構築體，其中該Fc域包含根據SEQ ID NO:111之胺基酸序列。

【0743】 實施例36. 如實施例1-15、34或35中任一項之構築體，其中該編碼序列包含根據SEQ ID NO:110之核酸序列。

【0744】 實施例37. 如實施例1-15或34-36中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑包含VEGF受體之一或多個胞外域。

【0745】 實施例38. 如實施例37之構築體，其中該VEGF受體之該一或多個胞外域包含根據SEQ ID NO:112之胺基序列。

【0746】 實施例39. 如實施例1-15或34-38中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑包含VEGF受體之兩個胞外域。

【0747】 實施例40. 如實施例34-39中任一項之構築體，其中該編碼序列包含各自編碼訊息肽之一或多個核酸序列。

【0748】 實施例41. 如實施例40之構築體，其中該至少一種核酸序列編碼IL2訊息肽。

【0749】 實施例42. 如實施例1-41中任一項之構築體，其進一步包含兩個AAV反向末端重複(ITR)，其中該兩個AAV ITR側接該編碼序列及該啟動子。

【0750】 實施例43. 如實施例42之構築體，其中該兩個AAV ITR為或源自AAV2 ITR。

【0751】 實施例44. 如實施例42或43之構築體，其中該兩個AAV ITR包含有包含根據SEQ ID NO:45或47之核酸序列的5' ITR及包含根據SEQ ID NO:46或48之核酸序列的3' ITR。

【0752】 實施例45. 如實施例1之構築體，其中該構築體包含根據SEQ ID NO: 90、91、92、93、94、106或107中任一者之核酸序列。

【0753】 實施例46. 如實施例1之構築體，其中該構築體包含根據SEQ ID NO: 95或96中任一者之核酸序列。

【0754】 實施例47. 一種AAV顆粒，其包含如實施例1-46中任一項之構築體。

【0755】 實施例48. 如實施例47之AAV顆粒，其進一步包含AAV殼體，其中該AAV殼體為或源自AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV-rh8、AAV-rh10、AAV-rh39、AAV-rh43或AAV Anc80殼體。

【0756】 實施例49. 如實施例48之AAV顆粒，其中該AAV殼體為AAV Anc80殼體。

【0757】 實施例50. 一種組合物，其包含如實施例1-46中任一項之構築體。

【0758】 實施例51. 一種組合物，其包含如實施例47-50中任一項之AAV顆粒。

【0759】 實施例52. 如實施例51之組合物，其中該AAV顆粒包含AAV殼體，其中該AAV殼體為或源自AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV-rh8、AAV-rh10、AAV-rh39、AAV-rh43或AAV Anc80殼體。

【0760】 實施例53. 如實施例52之組合物，其中該AAV顆粒之該AAV殼體為AAV Anc80殼體。

【0761】 實施例54. 如實施例53之組合物，其中該AAV Anc80殼體為AAV Anc80L65殼體。

【0762】 實施例55. 如實施例50-54中任一項之組合物，其中該組合物為醫藥組合物，視情況地其中該醫藥組合物包含8.10 mM磷酸氫二鈉、1.5 mM磷酸二氫鉀、2.7 mM氯化鉀、172 mM氯化鈉及0.001%泊洛沙姆188 (vol/vol%)。

【0763】 實施例56. 如實施例55之組合物，其進一步包含醫藥學上可接受之載劑。

【0764】 實施例57. 如實施例55或56之組合物，其以約1 x 10^{11} vg/mL至約1 x 10^{15} vg/mL之劑量調配。

【0765】 實施例58. 如實施例55-57中任一項之組合物，其以約1 x 10^{10}至約1 x 10^{13} vg/耳蝸之劑量調配。

【0766】 實施例59. 如實施例55-58中任一項之組合物，其以約0.01 mL至0.1 mL之體積投與。

【0767】 實施例60. 一種細胞，其包含如實施例50-59中任一項之組合物。

【0768】 實施例61. 如實施例60之細胞，其中該細胞為活體內的、離體的或活體外的。

【0769】 實施例62. 如實施例60或61之細胞，其中該細胞為哺乳動物細胞。

【0770】 實施例63. 如實施例62之細胞，其中該哺乳動物細胞為人

類細胞。

【0771】 實施例64. 如實施例60之細胞，其中細胞經永生化以產生穩定細胞株。

【0772】 實施例65. 如實施例63之細胞，其中該人類細胞係在個體之耳朵中。

【0773】 實施例66. 如實施例63之細胞，其中該人類細胞為內耳細胞。

【0774】 實施例67. 如實施例66之細胞，其中該內耳細胞為內毛細胞、外毛細胞或兩者。

【0775】 實施例68. 一種系統，其包含如實施例50-59中任一項之組合物。

【0776】 實施例69. 一種方法，其包含使內耳細胞與如實施例1-46中任一項之構築體接觸。

【0777】 實施例70. 一種方法，其包含使內耳細胞與如實施例47-49中任一項之AAV顆粒接觸。

【0778】 實施例71. 一種方法，其包含使內耳細胞與如實施例50-59中任一項之組合物接觸。

【0779】 實施例72. 如實施例69-71中任一項之方法，其中該內耳細胞為外毛細胞。

【0780】 實施例73. 如實施例69-71中任一項之方法，其中該內耳細胞為內毛細胞。

【0781】 實施例74. 如實施例69-73中任一項之方法，其中該內耳細胞在個體之耳朵中。

【0782】 實施例75. 如實施例69-73中任一項之方法，其中該內耳細胞在活體外或離體。

【0783】 實施例76. 一種方法，其包含使細胞與以下項接觸：

(i) 如實施例1-46中任一項之構築體；及

(ii) 一或多種構築體，其包含AAV Rep基因、AAV Cap基因、AAV VA基因、AAV E2a基因及AAV E4基因。

【0784】 實施例77. 如實施例76之方法，其中該細胞為內耳細胞。

【0785】 實施例78. 如實施例77之方法，其中該內耳細胞為外毛細胞。

【0786】 實施例79. 實施例77之方法，其中內耳細胞為內毛細胞。

【0787】 實施例80. 如實施例77-79中任一項之方法，其中該內耳細胞在活體外或離體。

【0788】 實施例81. 一種方法，其包含將如實施例1-46中任一項之構築體引入到個體之內耳中。

【0789】 實施例82. 一種方法，其包含將如實施例47-49中任一項之AAV顆粒引入到個體之內耳。

【0790】 實施例83. 一種方法，其包含將如實施例50-59中任一項之組合物引入到個體之內耳。

【0791】 實施例84. 如實施例81-83中任一項之方法，其中將該構築體、AAV顆粒或組合物引入到該個體之耳蝸中。

【0792】 實施例85. 如實施例81-84中任一項之方法，其中該構築體、AAV顆粒或組合物經由圓窗膜注射來引入。

【0793】 實施例86. 如實施例69-75及81-85中任一項之方法，其進

一步包含量測該個體之聽力水準。

【0794】 實施例87. 如實施例86之方法，聽力水準藉由執行聽覺腦幹反應(ABR)測試來量測。

【0795】 實施例88. 如實施例86或87之方法，其進一步包含將該個體之聽力水準與參考聽力水準進行比較。

【0796】 實施例89. 如實施例88之方法，其中該參考聽力水準為經公開或歷史參考聽力水準。

【0797】 實施例90. 如實施例89之方法，其中在引入如實施例1-46中任一項之構築體、如實施例47-49中任一項之AAV顆粒或如實施例50-59中任一項之組合物之後，量測該個體之聽力水準，且該參考聽力水準為該個體在引入如實施例1-46中任一項之構築體、如實施例47-49中任一項之AAV顆粒或如實施例50-59中任一項之組合物之前量測的聽力水準。

【0798】 實施例91. 如實施例69-75及81-90中任一項之方法，其進一步包含量測該個體之血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準。

【0799】 實施例92. 如實施例91之方法，其中量測該個體之內耳中該血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準。

【0800】 實施例93. 如實施例91或92之方法，其中量測該個體之耳蝸中該血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準。

【0801】 實施例94. 如實施例69-75及81-93中任一項之方法，其進一步包含將該個體之該血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準與血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之參考水準進行比較。

【0802】 實施例95. 如實施例94之方法，其中血管內皮生長因子

(VEGF)結合劑或其部分之參考水準為血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之經公開或歷史參考水準。

【0803】 實施例96. 如實施例91-95中任一項之方法，其中在引入如實施例1-46中任一項之構築體、如實施例47-49中任一項之AAV顆粒或如實施例50-59中任一項之組合物之後，量測該個體之該血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準，且血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之參考水準為在引入如實施例1-46中任一項之構築體、如實施例47-49中任一項之AAV顆粒或如實施例50-59中任一項之組合物之前量測的該個體之血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準。

【0804】 實施例97. 如實施例69-75及81-96中任一項之方法，其進一步包含量測該個體之腫瘤之體積。

【0805】 實施例98. 如實施例97之方法，其進一步包含將該個體之腫瘤體積與參考腫瘤體積進行比較。

【0806】 實施例99. 如實施例98之方法，其中該參考腫瘤體積為經公開或歷史參考腫瘤體積。

【0807】 實施例100. 如如實施例97-99中任一項之方法，其中在引入如實施例1-46中任一項之構築體、如實施例47-49中任一項之AAV顆粒或如實施例50-59中任一項之組合物之後，量測該個體之腫瘤體積，且該參考腫瘤體積為在引入如實施例1-46中任一項之構築體、如實施例47-49中任一項之AAV顆粒或如實施例50-59中任一項之組合物之前量測的該個體之腫瘤體積。

【0808】 實施例101. 一種治療聽力損失或治療內耳病症之方法，其包含向有需要之個體投與如實施例1-46中任一項之構築體、如實施例47-

49中任一項之AAV顆粒或如實施例50-59中任一項之組合物。

【0809】 實施例102. 如實施例74及81-101中任一項之方法，其中該個體患有以血管新生為特徵之耳科疾病或處於該疾病之風險下。

【0810】 實施例103. 如實施例102之方法，其中該耳科疾病為或包含前庭神經鞘瘤。

【0811】 實施例104. 如實施例103之方法，其中該前庭神經鞘瘤為單側進行性前庭神經鞘瘤。

【0812】 實施例105. 如實施例104之方法，其中患有前庭神經鞘瘤之該個體患有2型神經纖維瘤病(NF2)，

【0813】 實施例106. 如實施例102-105中任一項之方法，其中與該耳科疾病相關之一或多種症狀得到緩解或改善。

【0814】 實施例107. 如實施例106之方法，其中該一或多種症狀包含聽力損失、毛細胞退化、內耳液生化環境之改變、迷路內蛋白升高、內淋巴積水、耳蝸孔阻塞、迷路內出血、耳蝸血管供應中斷、耳鳴、頭暈、頑固性頭痛、面部神經病變、三叉神經病變、面癱、面部感覺異常、腦積水、小腦疝、死亡或其組合。

【0815】 實施例108. 如實施例69-75、81-102及104-107中任一項之方法，其中該方法為治療前庭神經鞘瘤之方法。

【0816】 實施例109. 如實施例69-75及81-107中任一項之方法，其中該方法為調節VEGF水準的方法。

【0817】 實施例110. 如實施例69-75及81-107中任一項之方法，其中該方法為調節活性VEGF之水準的方法。

【0818】 實施例111. 如實施例69-75及81-107中任一項之方法，其

中該方法為降低VEGF之活性的方法。

【0819】 實施例112. 如實施例1-46中任一項之構築體，其用於治療以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與該耳科疾病相關之一或多種症狀。

【0820】 實施例113. 如實施例47-49中任一項之AAV顆粒，其用於治療以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與該耳科疾病相關之一或多種症狀。

【0821】 實施例114. 如實施例50-59中任一項之組合物，其用於治療以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與該耳科疾病相關之一或多種症狀。

【0822】 實施例115. 如實施例112之構築體、如實施例113之AAV顆粒如實施例114之組合物，其中與該耳科疾病相關之該或一或多種症狀包含聽力損失、毛細胞退化、內耳液生化環境之改變、迷路內蛋白升高、內淋巴積水、耳蝸孔阻塞、迷路內出血、耳蝸血管供應中斷、耳鳴、頭暈、頑固性頭痛、面部神經病變、三叉神經病變、面癱、面部感覺異常、腦積水、小腦疝、死亡或其組合。

【0823】 實施例116. 如實施例1-46中任一項之構築體用於製造治療以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與該耳科疾病相關之一或多種症狀之藥物的用途。

【0824】 實施例117. 如實施例47-49中任一項之顆粒用於製造治療以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與該耳科疾病相關之一或多種症狀之藥物的用途。

【0825】 實施例118. 如實施例50-59中任一項之組合物用於製造治療以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與該耳科疾病相關之一或多種症狀

之藥物的用途。

【0826】 實施例119. 如實施例116-118中任一項之用途，其中與該耳科疾病相關之該一或多種症狀包含聽力損失、毛細胞退化、內耳液生化環境之改變、迷路內蛋白升高、內淋巴積水、耳蝸孔阻塞、迷路內出血、耳蝸血管供應中斷、耳鳴、頭暈、頑固性頭痛、面部神經病變、三叉神經病變、面癱、面部感覺異常、腦積水、小腦疝、死亡或其組合。

【0827】 實施例120. 一種細胞群，其包含如實施例60-67中任一項之一或多種細胞，其中該群為或包含穩定細胞株。

【0828】 實施例121. 一種套組，其包含如實施例50-59中任一項之組合物。

【0829】 實施例122. 如實施例121之套組，其中該組合物預裝載在裝置中。

【0830】 實施例123. 如實施例122之套組，其中該裝置為微導管。

【0831】 實施例124. 如實施例123之套組，其中該微導管經成形以使得其可經由外耳道進入中耳腔且使該微導管之末端與RWM接觸。

【0832】 實施例125. 如實施例123或124之套組，其中該微導管之遠端包含直徑為10微米至1,000微米之至少一個微針。

【0833】 實施例126. 如實施例121-125中任一項之套組，其進一步包含裝置。

【0834】 實施例127. 如實施例126之套組，其中該裝置為圖29-32中任一者所描述之裝置。

【0835】 實施例128. 如實施例122-127中任一項之套組，其中該裝置包含針，該針包含彎曲部分及傾斜尖端。

【0836】 實施例129：如實施例81-111中任一項之方法，其中構築體或AAV顆粒的特徵在於當向個體投與時，抗VEGF蛋白在個體之外淋巴中以可偵測水準表現。

【0837】 實施例130：如實施例129之方法，其中抗VEGF蛋白以約20 ng/mL至約1000 ng/mL之範圍表現。

【0838】 實施例131：如實施例81-111中任一項之方法，其中構築體或AAV顆粒的特徵在於當向個體投與時，抗VEGF蛋白在血清、CSF或非耳蝸組織或其組合中不以可偵測水準存在。

【0839】 實施例132：如實施例131之方法，其中非耳蝸組織選自肝臟、顱神經、脾臟、下頜淋巴結、腋窩淋巴結及腹股溝淋巴結中之一或多者。

【0840】 實施例133：如實施例81-111中任一項之方法，其中構築體或AAV顆粒的特徵在於當向個體投與時，觀測到抗VEGF蛋白之劑量依賴性表現。

【0841】 實施例134：如實施例81-111中任一項之方法，其中構築體或AAV顆粒的特徵在於當向個體投與時，抗VEGF蛋白存在於耳朵中發現VS之一或多個位置處或附近。

【0842】 實施例135：如實施例134之方法，其中VS包含早期VS或晚期VS。

【0843】 實施例136：如實施例134之方法，其中VS包含I級、II級、III級或IV級VS。

【0844】 實施例137：如實施例134之方法，其中VS位置的特徵在於它距內耳道(IAC)底部之距離。

【0845】 實施例138：如實施例137之方法，其中該位置距IAC底部約1-5 mm。

【0846】 實施例139：如實施例138之方法，其中該位置距IAC底部約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5或5 mm。

【0847】 實施例140：如實施例134-139中任一項之方法，其中抗VEGF蛋白以等於或高於生物活性閾值存在。

【0848】 實施例141：如實施例112-119中任一項之用途，其中AAV顆粒或構築體被投與個體。

【0849】 實施例142：如實施例141之用途，其中構築體或AAV顆粒的特徵在於當向個體投與時，抗VEGF蛋白在個體之外淋巴中以可偵測水準表現。

【0850】 實施例143：如實施例142之用途，其中抗VEGF蛋白以約20 ng/mL至約1000 ng/mL之範圍表現。

【0851】 實施例144：如實施例141之用途，其中構築體或AAV顆粒的特徵在於當向個體投與時，抗VEGF蛋白在血清、CSF或非耳蝸組織或其組合中不以可偵測水準存在。

【0852】 實施例145：如實施例144之用途，其中非耳蝸組織選自肝臟、顱神經、脾臟、下頜淋巴結、腋窩淋巴結及腹股溝淋巴結中之一或多者。

【0853】 實施例146：如實施例141之用途，其中構築體或AAV顆粒的特徵在於當向個體投與時，觀測到抗VEGF蛋白之劑量依賴性表現。

【0854】 實施例147：如實施例141之用途，其中構築體或AAV顆粒的特徵在於當向個體投與時，抗VEGF蛋白存在於耳朵中發現VS之一或

多個位置處或附近。

【0855】 實施例148：如實施例147之用途，其中VS包含早期VS或晚期VS。

【0856】 實施例149：如實施例148之用途，其中VS包含I級、II級、III級或IV級VS。

【0857】 實施例150：如實施例147之用途，其中VS位置的特徵在於它距內耳道(IAC)底部之距離。

【0858】 實施例151：如實施例147之用途，其中該位置距IAC底部約1-5 mm。

【0859】 實施例152：如實施例151之用途，其中該位置距IAC底部約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5或5 mm。

【0860】 實施例153：如實施例147-152中任一項之用途，其中抗VEGF蛋白以等於或高於生物活性閾值存在。

【0861】 實施例154：如請求項81-111或129-140中任一項之方法，其中個體具有以下特徵中之一或多者或全部或任何組合：(i)存在單側(例如散發性)進行性VS(定義為單個腫瘤，在連續MRI掃描中記錄的體積增長 ≥ 20%，發生在彼此相隔二十四個月內，至少相隔6個月)，其中在投與本文揭示之組合物之前不超過6個月獲得最近的MRI；(ii)在初始MRI上存在最大尺寸大於2 mm的腫瘤，該腫瘤用於確定合格性且在單個序列中的至少三個切片上係可見的；(iii)具有重度聽力損失，例如，定義為受影響的耳朵中在最佳輔助條件下40%或更低的單詞識別分數(WRS)或純音測聽閾值> 90 dB HL (跨250至8000 Hz之範圍)；(iv)在投與rAAV-抗VEGF時至少18歲；(v)若具有生育能力則同意在投與期間使用有效的避孕方法；(vi)

若參與其中投與rAAV-抗VEGF之臨床試驗，則願意遵守所有試驗要求，成功完成知情同意過程即為證明；及(vii)若參與其中投與rAAV-抗VEGF之臨床試驗，則願意在完成試驗後參與單獨的長期隨訪(LTFU)研究方案。

【0862】 實施例155：如請求項81-111或129-140中任一項之方法，其中投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)的個體不具有以下特徵中之一或多者或全部或任何組合：(i)小腦橋腦角(不包含IAC部分)中最大尺寸為1.5 cm或更大的腫瘤；或一年的額外觀測期將使個體處於進一步腫瘤相關後遺症(除了聽力損失之外)的高風險中；或不與腦幹接觸且不延伸到小腦橋腦角1.5 cm或更多的腫瘤；(ii)先前診斷為NF2及/或具有雙側VS；(iii) VS之先前手術或放射治療；(iv)青少年白內障、神經膠質瘤、室管膜瘤、神經纖維瘤或不止一個腦膜瘤之當前診斷或病史；(v)受影響的耳朵中與內淋巴積水(記錄的波動性感覺神經性聽力損失及/或發作性眩暈)一致的臨床病史；(vi)未受影響的耳朵中前庭機能減退病史；(vii)禁忌接受手術或全身麻醉或使用皮質類固醇之醫學或心理狀況；(viii)妨礙手術方法的耳朵之解剖學異常，例如耳道閉鎖；(ix)任何關於獲得使用造影劑之常規高分辨率MRI之禁忌(例如，患有腎衰竭、嚴重幽閉恐懼症或非MRI兼容植入物的參與者)；(x)受影響的耳朵中中耳積液之證據；(xi)活動性中耳炎(AOM)、外耳炎或暫時妨礙手術方法的其他類似感染，或在投與rAAV-抗VEGF (第0天)之前的六週內，受影響的耳朵中此類感染史；(xii)在投與rAAV-抗VEGF(第0天)之前的六個月內，在受影響的耳朵中進行過先前中耳或內耳手術；(xiii)懷孕或哺乳，或計劃在12個月內嘗試懷孕(男性或女性)；(xiv)在投與(第0天)之前的六個月內慢性使用皮質

類固醇(全身或口服)；(xv)對VEGF抑制劑或計劃在圍手術期使用之其他藥物已知的敏感性或過敏；(xvi)腦血管病之病史或當前診斷；(xvii)在投與(第0天)之前的六個月內先前參與使用研究藥物之臨床試驗，或任何先前參與基因治療臨床試驗；(xviii)任何其他不允許個體在投與rAAV-抗VEGF之試驗過程中完成後續檢查及/或使調查員認為潛在參與者不適合該試驗的狀況；(xix)若參與投與rAAV-抗VEGF之試驗，不願意或不能遵守所有研究要求及隨訪，及(xx)重度聽力損失，例如，定義為不受影響的耳朵中在最佳輔助條件下40%或更低的單詞識別分數(WRS)或純音測聽閾值 > 90 dB HL (跨250至8000 Hz之範圍)。

【0863】 實施例156：如請求項112-119或141-153中任一項之用途，其中個體具有以下特徵中之一或多者或全部或任何組合：(i)存在單側(例如散發性)進行性VS(定義為單個腫瘤，在連續MRI掃描中記錄的體積增長≥ 20%，發生在彼此相隔二十四個月內，至少相隔6個月)，其中在投與本文揭示之組合物之前不超過6個月獲得最近的MRI；(ii)在初始MRI上存在最大尺寸大於2 mm的腫瘤，該腫瘤用於確定合格性且在單個序列中的至少三個切片上係可見的；(iii)具有重度聽力損失，例如，定義為受影響的耳朵中在最佳輔助條件下40%或更低的單詞識別分數(WRS)或純音測聽閾值> 90 dB HL (跨250至8000 Hz之範圍)；(iv)在投與rAAV-抗VEGF時至少18歲；(v)若具有生育能力則同意在投與期間使用有效的避孕方法；(vi)若參與其中投與rAAV-抗VEGF之臨床試驗，則願意遵守所有試驗要求，成功完成知情同意過程即為證明；及(vii)若參與其中投與rAAV-抗VEGF之臨床試驗，則願意在完成試驗後參與單獨的長期隨訪(LTFU)研究方案。

【0864】實施例157：如請求項112-119或141-153中任一項之用途，其中投與本文揭示之組合物(例如rAAV-抗VEGF)的個體不具有以下特徵中之一或多者或全部或任何組合：(i)小腦橋腦角(不包含IAC部分)中最大尺寸為1.5 cm或更大的腫瘤；或一年的額外觀測期將使個體處於進一步腫瘤相關後遺症(除了聽力損失之外)的高風險中；或不與腦幹接觸且不延伸到小腦橋腦角1.5 cm或更多的腫瘤；(ii)先前診斷為NF2及/或具有雙側VS；(iii) VS之先前手術或放射治療；(iv)青少年白內障、神經膠質瘤、室管膜瘤、神經纖維瘤或不止一個腦膜瘤之當前診斷或病史；(v)受影響的耳朵中與內淋巴積水(記錄的波動性感覺神經性聽力損失及/或發作性眩暈)一致的臨床病史；(vi)未受影響的耳朵中前庭機能減退病史；(vii)禁忌接受手術或全身麻醉或使用皮質類固醇之醫學或心理狀況；(viii)妨礙手術方法的耳朵之解剖學異常，例如耳道閉鎖；(ix)任何關於獲得使用造影劑之常規高分辨率MRI之禁忌(例如，患有腎衰竭、嚴重幽閉恐懼症或非MRI兼容植入物的參與者)；(x)受影響的耳朵中中耳積液之證據；(xi)活動性中耳炎(AOM)、外耳炎或暫時妨礙手術方法的其他類似感染，或在投與rAAV-抗VEGF (第0天)之前的六週內，受影響的耳朵中此類感染史；(xii)在投與rAAV-抗VEGF(第0天)之前的六個月內，在受影響的耳朵中進行過先前中耳或內耳手術；(xiii)懷孕或哺乳，或計劃在12個月內嘗試懷孕(男性或女性)；(xiv)在投與(第0天)之前的六個月內慢性使用皮質類固醇(全身或口服)；(xv)對VEGF抑制劑或計劃在圍手術期使用之其他藥物已知的敏感性或過敏；(xvi)腦血管病之病史或當前診斷；(xvii)在投與(第0天)之前的六個月內先前參與使用研究藥物之臨床試驗，或任何先前參與基因治療臨床試驗；(xviii)任何其他不允許個體在投與rAAV-抗

VEGF之試驗過程中完成後續檢查及/或使調查員認為潛在參與者不適合該試驗的狀況；(xix)若參與投與rAAV-抗VEGF之試驗，不願意或不能遵守所有研究要求及隨訪，及(xx)重度聽力損失，例如，定義為不受影響的耳朵中在最佳輔助條件下40%或更低的單詞識別分數(WRS)或純音測聽閾值 > 90 dB HL (跨250至8000 Hz之範圍)。

【符號說明】

10:裝置

11:尺寸

12:滾花手柄

13:尺寸

14:遠端手柄黏合劑

15:尺寸

16:裝置10之近端

17:尺寸

18:滾花手柄12之近端

20:裝置10之遠端

22:應變消除特徵

23:錐形部分

24:伸縮式海波管針支撐件

26:針子組件/彎針子組件/尖端組件

28:止動器

32:彎曲部分

34:傾斜尖端/傾斜頂部

36:管

38:彎針/針

42A:海波管

42B:海波管

42C:海波管

46:角度

48:止動器28之高度

52:彎曲部分32之長度

```
<?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="C253636SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-03-
30">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>AR</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-02-01</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>2013615-0588</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/305,923</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-02-02</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商阿科奧斯公司(AKOUOS, INC.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>AKOUOS, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">伊曼紐爾　約翰　西蒙斯(SIMONS, EMMANUEL
JOHN)</InventorName>
 <InventorNameLatin>SIMONS, EMMANUEL JOHN</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">用於治療前庭神經鞘瘤相關症狀之抗VEGF抗體構築
體及相關方法</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>117</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>412</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..412</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTDRQTDTAPSPSYHLLPGRRRTVDAAASRGQGPEPAPGGGVEGVGARGVALKLFVQLLGCS
RFGGAVVRAGEAEPSGAARSASSGREEPQPEEGEEEEEKEEERGPQWRLGARKPGSWTGEAAVCADSAPAARAPQALARA
SGRGGRVARRGAEESGPPHSPSRRGSASRAGPGRASETMNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVK
FMDVYQRSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSF
LQHNKCECRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVYVGARCCLMPWSLPGPHPCGPCSERRKHLFVQDPQTC
KCSCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKPRR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>395</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..395</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>MTDRQTDTAPSPSYHLLPGRRRTVDAAASRGQGPEPAPGGGVEGVGARGVALKLFVQLLGCS
RFGGAVVRAGEAEPSGAARSASSGREEPQPEEGEEEEEKEEERGPQWRLGARKPGSWTGEAAVCADSAPAARAPQALARA
SGRGGRVARRGAEESGPPHSPSRRGSASRAGPGRASETMNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVK
FMDVYQRSYCHPIETLVDIFQEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSF
LQHNKCECRPKKDRARQEKKSVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLE
LNERTCRCDKPRR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>137</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..137</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDIF
QEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRCDKPRR</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>147</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..147</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q4">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDIF
QEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKC
DKPRR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="5">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>171</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..171</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q5">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDIF
QEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKK
SVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVCDKPRR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>191</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..191</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDIF
QEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQENP
CGPCSERRKHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKPRR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>215</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDIF
QEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKK
SVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLELNERTCRCDKPRR</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>232</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..232</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q8">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQAAPMAEGGGQNHHEVVKFMDVYQRSYCHPIETLVDIF
QEYPDEIEYIFKPSCVPLMRCGGCCNDEGLECVPTEESNITMQIMRIKPHQGQHIGEMSFLQHNKCECRPKKDRARQEKK
SVRGKGKGQKRKRKKSRYKSWSVYVGARCCLMPWSLPGPHPCGPCSERRKHLFVQDPQTCKCSCKNTDSRCKARQLELNE
RTCRCDKPRR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>188</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..188</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q9">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSPLLRRLLLAALLQLAPAQAPVSQPDAPGHQRKVVSWIDVYTRATCQPREVVVPLTVELMG
TVAKQLVPSCVTVQRCGGCCPDDGLECVPTGQHQVRMQILMIRYPSSQLGEMSLEEHSQCECRPKKKDSAVKPDSPRPLC

PRCTQHHQRPDPRTCRCRCRRRSFLRCQGRGLELNPDTCRCRKLRR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>207</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..207</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q10">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSPLLRRLLLAALLQLAPAQAPVSQPDAPGHQRKVVSWIDVYTRATCQPREVVVPLTVELMG
TVAKQLVPSCVTVQRCGGCCPDDGLECVPTGQHQVRMQILMIRYPSSQLGEMSLEEHSQCECRPKKKDSAVKPDRAATPH
HRPQPRSVPGWDSAPGAPSPADITHPTPAPGPSAHAAPSTTSALTPGPAAAAADAAASSVAKGGA</INSDSeq_seque
nce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>419</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```
      <INSDFeature_location>1..419</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MHLLGFFSVACSLLAAALLPGPREAPAAAAAFESGLDLSDAEPDAGEATAYASKDLEEQLRS
VSSVDELMTVLYPEYWKMYKCQLRKGGWQHNREQANLNSRTEETIKFAAAHYNTEILKSIDNEWRKTQCMPREVCIDVGK
EFGVATNTFFKPPCVSVYRCGGCCNSEGLQCMNTSTSYLSKTLFEITVPLSQGPKPVTISFANHTSCRCMSKLDVYRQVH
SIIRRSLPATLPQCQAANKTCPTNYMWNNHICRCLAQEDFMFSSDAGDDSTDGFHDICGPNKELDEETCQCVCRAGLRPA
SCGPHKELDRNSCQCVCKNKLFPSQCGANREFDENTCQCVCKRTCPRNQPLNPGKCACECTESPQKCLLKGKKFHHQTCS
CYRRPCTNRQKACEPGFSYSEEVCRCVPSYWKRPQMS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="12">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>354</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</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>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q12">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYREWVVVNVFMMLYVQLVQGSSNEHGPVKRSSQSTLERSEQQIRAASSLEELLRITHSEDW
KLWRCRLRLKSFTSMDSRSASHRSTRFAATFYDIETLKVIDEEWQRTQCSPRETCVEVASELGKSTNTFFKPPCVNVFRC
GGCCNEESLICMNTSTSYISKQLFEISVPLTSVPELVPVKVANHTGCKCLPTAPRHPYSIIRRSIQIPEEDRCSHSKKLC
PIDMLWDSNKCKCVLQEENPLAGTEDHSHLQEPALCGPHMMFDEDRCECVCKTPCPKDLIQHPKNCSCFECKESLETCCQ
KHKLFHPDTCSCEDRCPFHTRPCASGKTACAKHCRFPKEKRAAQGPHSRKNP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>699</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..699</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q14">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..699</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctggcggctctctgagactgag
ctgtgccgcttctggctacgacttcacccactacggcatgaactgggtccgacaggcccctggcaaaggccttgaatggg
tcggatggatcaacacctacaccggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagattcaccttcagcctggacacc
agcaagagcaccgcctacctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtactactgcgccaagtatcccta
ctactacggcaccagccactggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtgtctagcgcctctacaaagg
gccccagcgttttcccactggctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctctgggctgtctggtcaaggac
tactttcccgagcctgtgaccgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgca
aagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaatg
tgaaccacaagcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacaccggcaag</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>693</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..693</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..693</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctggcggctctctgagactgag
ctgtgccgcttctggctacgacttcacccactacggcatgaactgggtccgacaggcccctggcaaaggccttgaatggg
tcggatggatcaacacctacaccggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagattcaccttcagcctggacacc
agcaagagcaccgcctacctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtactactgcgccaagtatcccta
ctactacggcaccagccactggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtgtctagcgcctctacaaagg
gccccagcgttttcccactggctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctctgggctgtctggtcaaggac
tactttcccgagcctgtgaccgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgca
aagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaatg
tgaaccacaagcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacaag</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>675</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..675</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q18">
```

<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..675</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>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctggcggctctctgagactgag
ctgtgccgcttctggctacgacttcacccactacggcatgaactgggtccgacaggcccctggcaaaggccttgaatggg
tcggatggatcaacacctacaccggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagattcaccttcagcctggacacc
agcaagagcaccgcctacctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtactactgcgccaagtatcccta
ctactacggcaccagccactggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtgtctagcgcctctacaaagg
gccccagcgttttcccactggctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctctgggctgtctggtcaaggac
tactttcccgagcctgtgaccgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgca
aagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaatg
tgaaccacaagcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>233</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q20">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q21">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAA
DFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPYYYGTSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKTHTGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>231</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..231</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..231</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q23">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAA
DFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPYYYGTSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKTHL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="18">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>225</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..225</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q24">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..225</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q25">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPYYYGTSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>642</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..642</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q26">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..642</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagctgacacagagccccagcagcctgtctgcctctgtgggagacagagtgaccat
cacctgtagcgccagccaggacatctccaactacctgaactggtatcagcaaaagcccggcaaggcccctaaggtgctga
tctacttcacaagcagcctgcactccggcgtgcccagcagattttctggctctggcagcggcaccgacttcaccctgacc
```

atatctagcctgcagcctgaggacttcgccacctactactgccagcagtacagcaccgtgccttggacatttggccaggg
cacaaaggtggaaatcaagcggactgtggccgctcctagcgtgttcatctttccacctagcgacgagcagctgaagtctg
gcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccagagaagccaaggtgcagtggaaagtggacaatgccctg
cagagcggcaacagccaagagagcgtgacagagcaggactccaaggatagcacctatagcctgagcagcaccctgacact
gagcaaggccgactacgagaagcacaaagtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctttctagccctgtgaccaaga
gcttcaaccggggcgaatgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q28">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide"</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>512</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..512</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q30">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..512</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q31">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYDFTHYGMNWVRQAPG
KGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPYYYGTSHWYFDVWGQGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTGKRKRRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMYRMQLLSCIALSLALVTNSDIQL
TQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA
TYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>2196</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..2196</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q32">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide"</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..2196</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>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtaccggatgcagctgctgagctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattctga
ggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctggcggctctctgagactgagctgtgccgcttctggctaca
ccttcaccaactacggcatgaactgggtccgacaggcccctggcaaaggccttgaatgggtcggatggatcaacacctac
accggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagattcaccttcagcctggacaccagcaagagcaccgcctacct
gcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtactactgcgccaagtatccccactactacggcagcagccact
ggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtgtctagcgcctctacaaagggccccagcgttttcccactg
gctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctctgggctgtctggtcaaggactactttcccgagcctgtgac
cgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcaaagcagcggcctgtactctc
tgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaatgtgaaccacaagcctagcaac
accaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtcctccatgtcctgctccagaactgct
cggcggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcagaacccctgaagtgacctgcg
tggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaag
accaagcctagagaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaa
cggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggcc
agcctagggaaccccaggtttacacactgcctccaagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctc
gtgaagggcttctaccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagccagagaacaactacaagacaacccc
tcctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagtccagatggcagcagggcaacg
tgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgagcctgtctcctggcaagcgg
aagagaagaggctctggcgaaggcagaggcagcctgcttacatgtggcgacgtggaagagaaccccggacctatgtatag
aatgcagctcctgtcctgcattgccctgagcctggctctcgtgaccaacagcgacatccagatgacacagagccccagca
gcctgtctgcctctgtgggagacagagtgaccatcacctgtagcgccagccaggacatctccaactacctgaactggtat
cagcaaaagcccggcaaggcccctaaggtgctgatctacttcacaagcagcctgcactccggcgtgcccagcagattttc
tggctctggcagcggcaccgacttcaccctgaccatatctagcctgcagcctgaggacttcgccacctactactgccagc
agtacagcaccgtgccttggacatttggccagggcacaaaggtggaaatcaagcggactgtggccgctcctagcgtgttc
atctttccacctagcgacgagcagctgaagtctggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccagaga
agccaaggtgcagtggaaagtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaagagagcgtgacagagcaggactccaagg
atagcacctatagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaagtgtacgcctgcgaagtg
acccaccagggcctttctagccctgtgaccaagagcttcaaccggggcgaatgt</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>732</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..732</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q34">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..732</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q35">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPG
KGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
```

TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGKRKRRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGPMYRMQLLSCIALSLALVTNSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCS
ASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKV
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>453</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..453</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q36">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide"</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..453</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q37">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEPTYAA
DFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q38">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q39">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>7123</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7123</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atcgaggtccgcgggaggctcggagcgcgccaggcggacactcctctcggctcctccccggc
agcggcggcggctcggagcgggctccggggctcgggtgcagcggccagcgggcgcctggcggcgaggattacccggggaa

gtggttgtctcctggctggagccgcgagacgggcgctcagggcgcggggccggcggcggcgaacgagaggacggactctg
gcggccgggtcgttggccgcggggagcgcgggcaccgggcgagcaggccgcgtcgcgctcaccatggtcagctactggga
caccggggtcctgctgtgcgcgctgctcagctgtctgcttctcacaggatctagttcaggttcaaaattaaaagatcctg
aactgagtttaaaaggcacccagcacatcatgcaagcaggccagacactgcatctccaatgcaggggggaagcagcccat
aaatggtctttgcctgaaatggtgagtaaggaaagcgaaaggctgagcataactaaatctgcctgtggaagaaatggcaa
acaattctgcagtactttaaccttgaacacagctcaagcaaaccacactggcttctacagctgcaaatatctagctgtac
ctacttcaaagaagaaggaaacagaatctgcaatctatatatttattagtgatacaggtagacctttcgtagagatgtac
agtgaaatccccgaaattatacacatgactgaaggaagggagctcgtcattccctgccgggttacgtcacctaacatcac
tgttactttaaaaaagtttccacttgacactttgatccctgatggaaaacgcataatctgggacagtagaaagggcttca
tcatatcaaatgcaacgtacaaagaaatagggcttctgacctgtgaagcaacagtcaatgggcatttgtataagacaaac
tatctcacacatcgacaaaccaatacaatcatagatgtccaaataagcacaccacgcccagtcaaattacttagaggcca
tactcttgtcctcaattgtactgctaccactcccttgaacacgagagttcaaatgacctggagttaccctgatgaaaaaa
ataagagagcttccgtaaggcgacgaattgaccaaagcaattcccatgccaacatattctacagtgttcttactattgac
aaaatgcagaacaaagacaaaggactttatacttgtcgtgtaaggagtggaccatcattcaaatctgttaacacctcagt
gcatatatatgataaagcattcatcactgtgaaacatcgaaaacagcaggtgcttgaaaccgtagctggcaagcggtctt
accggctctctatgaaagtgaaggcatttccctcgccggaagttgtatggttaaaagatgggttacctgcgactgagaaa
tctgctcgctatttgactcgtggctactcgttaattatcaaggacgtaactgaagaggatgcagggaattatacaatctt
gctgagcataaaacagtcaaatgtgtttaaaaacctcactgccactctaattgtcaatgtgaaaccccagatttacgaaa
aggccgtgtcatcgtttccagacccggctctctacccactgggcagcagacaaatcctgacttgtaccgcatatggtatc
cctcaacctacaatcaagtggttctggcacccctgtaaccataatcattccgaagcaaggtgtgacttttgttccaataa
tgaagagtcctttatcctggatgctgacagcaacatgggaaacagaattgagagcatcactcagcgcatggcaataatag
aaggaaagaataagatggctagcaccttggttgtggctgactctagaatttctggaatctacatttgcatagcttccaat
aaagttgggactgtgggaagaaacataagcttttatatcacagatgtgccaaatgggtttcatgttaacttggaaaaaat
gccgacggaaggagaggacctgaaactgtcttgcacagttaacaagttcttatacagagacgttacttggattttactgc
ggacagttaataacagaacaatgcactacagtattagcaagcaaaaaatggccatcactaaggagcactccatcactctt
aatcttaccatcatgaatgtttccctgcaagattcaggcacctatgcctgcagagccaggaatgtatacacaggggaaga
aatcctccagaagaaagaaattacaatcagagatcaggaagcaccatacctcctgcgaaacctcagtgatcacacagtgg
ccatcagcagttccaccactttagactgtcatgctaatggtgtccccgagcctcagatcacttggtttaaaaacaaccac
aaaatacaacaagagcctggaattattttaggaccaggaagcagcacgctgtttattgaaagagtcacagaagaggatga
aggtgtctatcactgcaaagccaccaaccagaagggctctgtggaaagttcagcatacctcactgttcaaggaacctcgg
acaagtctaatctggagctgatcactctaacatgcacctgtgtggctgcgactctcttctggctcctattaaccctcttt
atccgaaaaatgaaaaggtcttcttctgaaataaagactgactacctatcaattataatggacccagatgaagttccttt
ggatgagcagtgtgagcggctcccttatgatgccagcaagtgggagtttgcccgggagagacttaaactgggcaaatcac
ttggaagaggggcttttggaaaagtggttcaagcatcagcatttggcattaagaaatcacctacgtgccggactgtggct
gtgaaaatgctgaaagaggggccacggccagcgagtacaaagctctgatgactgagctaaaaatcttgacccacattgg
ccaccatctgaacgtggttaacctgctgggagcctgcaccaagcaaggagggcctctgatggtgattgttgaatactgca
aatatggaaatctctccaactacctcaagagcaaacgtgacttatttttctcaacaaggatgcagcactacacatggag
cctaagaaagaaaaaatggagccaggcctggaacaaggcaagaaaccaagactagatagcgtcaccagcagcgaaagctt
tgcgagctccggctttcaggaagataaaagtctgagtgatgttgaggaagaggaggattctgacggtttctacaaggagc
ccatcactatggaagatctgatttcttacagttttcaagtggccagaggcatggagttcctgtcttccagaaagtgcatt

catcgggacctggcagcgagaaacattcttttatctgagaacaacgtggtgaagatttgtgattttggccttgcccggga
tatttataagaaccccgattatgtgagaaaaggagatactcgacttcctctgaaatggatggctcctgaatctatctttg
acaaaatctacagcaccaagagcgacgtgtggtcttacggagtattgctgtgggaaatcttctccttaggtgggtctcca
tacccaggagtacaaatggatgaggacttttgcagtcgcctgagggaaggcatgaggatgagagctcctgagtactctac
tcctgaaatctatcagatcatgctggactgctggcacagagacccaaaagaaaggccaagatttgcagaacttgtggaaa
aactaggtgatttgcttcaagcaaatgtacaacaggatggtaaagactacatcccaatcaatgccatactgacaggaaat
agtgggtttacatactcaactcctgccttctctgaggacttcttcaaggaaagtatttcagctccgaagtttaattcagg
aagctctgatgatgtcagatacgtaaatgctttcaagttcatgagcctggaaagaatcaaaaccttttgaagaacttttac
cgaatgccacctccatgtttgatgactaccagggcgacagcagcactctgttggcctctcccatgctgaagcgcttcacc
tggactgacagcaaacccaaggcctcgctcaagattgacttgagagtaaccagtaaaagtaaggagtcggggctgtctga
tgtcagcaggcccagtttctgccattccagctgtgggcacgtcagcgaaggcaagcgcaggttcacctacgaccacgctg
agctggaaaggaaaatcgcgtgctgctccccgcccccagactacaactcggtggtcctgtactccaccccacccatctag
agtttgacacgaagccttatttctagaagcacatgtgtatttatacccccaggaaactagcttttgccagtattatgcat
atataagtttacacctttatctttccatgggagccagctgctttttgtgatttttttaatagtgctttttttttttttgac
taacaagaatgtaactccagatagagaaatagtgacaagtgaagaacactactgctaaatcctcatgttactcagtgtta
gagaaatccttcctaaacccaatgacttccctgctccaacccccgccacctcagggcacgcaggaccagtttgattgagg
agctgcactgatcacccaatgcatcacgtaccccactgggccagccctgcagcccaaaacccagggcaacaagcccgtta
gccccagggatcactggctggcctgagcaacatctcgggagtcctctagcaggcctaagacatgtgaggaggaaaaggaa
aaaaagcaaaaagcaagggagaaaagagaaaccgggagaaggcatgagaaagaatttgagacgcaccatgtgggcacgga
gggggacggggctcagcaatgccatttcagtggcttcccagctctgacccttctacatttgagggcccagccaggagcag
atggacagcgatgaggggacattttctggattctgggaggcaagaaaaggacaaatatctttttggaactaaagcaaat
tttagaactttacctatggaagtggttctatgtccattctcattcgtggcatgttttgatttgtagcactgagggtggca
ctcaactctgagcccatacttttggctcctctagtaagatgcactgaaaacttagccagagttaggttgtctccaggcca
tgatggccttacactgaaaatgtcacattctattttgggtattaatatatagtccagacacttaactcaatttcttggta
ttattctgttttgcacagttagttgtgaaagaaagctgagaagaatgaaaatgcagtcctgaggagaggagttttctcca
tatcaaaacgagggctgatggaggaaaaaggtcaataaggtcaagggaaaaccccgtctctataccaaccaaaccaattc
accaacacagttgggacccaaaacacaggaagtcagtcacgtttccttttcatttaatggggattccactatctcacact
aatctgaaaggatgtggaagagcattagctggcgcatattaagcactttaagctccttgagtaaaaaggtggtatgtaat
ttatgcaaggtatttctccagttgggactcaggatattagttaatgagccatcactagaagaaaagcccatttcaactg
ctttgaaacttgcctggggtctgagcatgatgggaatagggagacagggtaggaaagggcgcctactcttcagggtctaa
agatcaagtgggccttggatcgctaagctggctctgtttgatgctatttatgcaagttagggtctatgtatttatgatgt
ctgcaccttctgcagccagtcagaagctggagaggcaacagtggattgctgcttcttggggagaagagtatgcttccttt
tatccatgtaatttaactgtagaacctgagctctaagtaaccgaagaatgtatgcctctgttcttatgtgccacatcctt
gtttaaaggctctctgtatgaagagatgggaccgtcatcagcacattccctagtgagcctactggctcctggcagcggct
tttgtggaagactcactagccagaagagaggagtgggacagtcctctccaccaagatctaaatccaaacaaaagcaggct
agagccagaagagaggacaaatctttgttcttcctcttctttacatacgcaaaccacctgtgacagctggcaattttata
aatcaggtaactggaaggaggttaaacacagaaaaaagaagacctcagtcaattctctacttttttttttttttccaaat
cagataatagcccagcaaatagtgataacaaataaaaccttagctattcatgtcttgatttcaataattaattcttaatc
attaagagaccataataaatactccttttcaagagaaaagcaaaaccattagaattgttactcagctccttcaaactcag
gtttgtagcatacatgagtccatccatcagtcaaagaatggttccatctggagtcttaatgtagaaagaaaaatggagac

ttgtaataatgagctagttacaaagtgcttgttcattaaaatagcactgaaaattgaaacatgaattaactgataatatt
ccaatcatttgccatttatgacaaaaatggttggcactaacaaagaacgagcacttcctttcagagtttctgagataatg
tacgtggaacagtctgggtggaatggggctgaaaccatgtgcaagtctgtgtcttgtcagtccaagaagtgacaccgaga
tgttaattttagggacccgtgccttgtttcctagcccacaagaatgcaaacatcaaacagatactcgctagcctcattta
aattgattaaaggaggagtgcatctttggccgacagtggtgtaactgtatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
gtgtgggtgtatgtgtgttttgtgcataactatttaaggaaactggaattttaaagttacttttatacaaaccaagaata
tatgctacagatataagacagacatggtttggtcctatatttctagtcatgatgaatgtattttgtataccatcttcata
taataaacttccaaaaacaca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1338</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1338</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q41">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAAHKWS
LPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSKKKETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEI
PEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLT
HRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQ
NKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSAR
YLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTATLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQP
TIKWFWHPCNHNHSEARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVG
TVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFLYRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLT

IMNVSLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLSDHTVAISSSTTLDCHANGVPEPQITWFKNNHKIQ
QEPGIILGPGSSTLFIERVTEEDEGVYHCKATNQKGSVESSAYLTVQGTSDKSNLELITLTCTCVAATLFWLLLTLFIRK
MKRSSSEIKTDYLSIIMDPDEVPLDEQCERLPYDASKWEFARERLKLGKSLGRGAFGKVVQASAFGIKKSPTCRTVAVKM
LKEGATASEYKALMTELKILTHIGHHLNVVNLLGACTKQGGPLMVIVEYCKYGNLSNYLKSKRDLFFLNKDAALHMEPKK
EKMEPGLEQGKKPRLDSVTSSESFASSGFQEDKSLSDVEEEEDSDGFYKEPITMEDLISYSFQVARGMEFLSSRKCIHRD
LAARNILLSENNVVKICDFGLARDIYKNPDYVRKGDTRLPLKWMAPESIFDKIYSTKSDVWSYGVLLWEIFSLGGSPYPG
VQMDEDFCSRLREGMRMRAPEYSTPEIYQIMLDCWHRDPKERPRFAELVEKLGDLLQANVQQDGKDYIPINAILTGNSGF
TYSTPAFSEDFFKESISAPKFNSGSSDDVRYVNAFKFMSLERIKTFEELLPNATSMFDDYQGDSSTLLASPMLKRFTWTD
SKPKASLKIDLRVTSKSKESGLSDVSRPSFCHSSCGHVSEGKRRFTYDHAELERKIACCSPPPDYNSVVLYSTPPI</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>6502</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6502</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atcgaggtccgcgggaggctcggagcgcgccaggcggacactcctctcggctcctccccggc
agcggcggcggctcggagcgggctccggggctcgggtgcagcggccagcgggcgcctggcggcgaggattacccggggaa
gtggttgtctcctggctggagccgcgagacgggcgctcagggcgcggggccggcggcggcgaacgagaggacggactctg
gcggccgggtcgttggccgcggggagcgcgggcaccgggcgagcaggccgcgtcgcgctcaccatggtcagctactggga
caccggggtcctgctgtgcgcgctgctcagctgtctgcttctcacaggatctagttcaggttcaaaattaaaagatcctg
aactgagtttaaaaggcacccagcacatcatgcaagcaggccagacactgcatctccaatgcaggggggaagcagcccat

aaatggtctttgcctgaaatggtgagtaaggaaagcgaaaggctgagcataactaaatctgcctgtggaagaaatggcaa
acaattctgcagtactttaaccttgaacacagctcaagcaaaccacactggcttctacagctgcaaatatctagctgtac
ctacttcaaagaagaaggaaacagaatctgcaatctatatatttattagtgatacaggtagacctttcgtagagatgtac
agtgaaatccccgaaattatacacatgactgaaggaagggagctcgtcattccctgccgggttacgtcacctaacatcac
tgttactttaaaaaagtttccacttgacactttgatccctgatggaaaacgcataatctgggacagtagaaagggcttca
tcatatcaaatgcaacgtacaaagaaatagggcttctgacctgtgaagcaacagtcaatgggcatttgtataagacaaac
tatctcacacatcgacaaaccaatacaatcatagatgtccaaataagcacaccacgcccagtcaaattacttagaggcca
tactcttgtcctcaattgtactgctaccactcccttgaacacgagagttcaaatgacctggagttaccctgatgaaaaaa
ataagagagcttccgtaaggcgacgaattgaccaaagcaattcccatgccaacatattctacagtgttcttactattgac
aaaatgcagaacaaagacaaaggactttatacttgtcgtgtaaggagtggaccatcattcaaatctgttaacacctcagt
gcatatatatgataaagcattcatcactgtgaaacatcgaaaacagcaggtgcttgaaaccgtagctggcaagcggtctt
accggctctctatgaaagtgaaggcatttccctcgccggaagttgtatggttaaaagatgggttacctgcgactgagaaa
tctgctcgctatttgactcgtggctactcgttaattatcaaggacgtaactgaagaggatgcagggaattatacaatctt
gctgagcataaaacagtcaaatgtgtttaaaaacctcactgccactctaattgtcaatgtgaaaccccagatttacgaaa
aggccgtgtcatcgtttccagacccggctctctacccactgggcagcagacaaatcctgacttgtaccgcatatggtatc
cctcaacctacaatcaagtggttctggcacccctgtaaccataatcattccgaagcaaggtgtgacttttgttccaataa
tgaagagtcctttatcctggatgctgacagcaacatgggaaacagaattgagagcatcactcagcgcatggcaataatag
aaggaaagaataagatggctagcaccttggttgtggctgactctagaatttctggaatctacatttgcatagcttccaat
aaagttgggactgtgggaagaaacataagcttttatatcacagatgtgccaaatgggtttcatgttaacttggaaaaaat
gccgacggaaggagaggacctgaaactgtcttgcacagttaacaagttcttatacagagacgttacttggattttactgc
ggacagttaataacagaacaatgcactacagtattagcaagcaaaaaatggccatcactaaggagcactccatcactctt
aatcttaccatcatgaatgtttccctgcaagattcaggcacctatgcctgcagagccaggaatgtatacacaggggaaga
aatcctccagaagaaagaaattacaatcagaggtgagcactgcaacaaaaaggctgttttctctcggatctccaaattta
aaagcacaaggaatgattgtaccacacaaagtaatgtaaaacattaaaggactcattaaaaagtaacagttgtctcatat
catcttgatttattgtcactgttgctaactttcaggctcggaggagatgctcctcccaaaatgagttcggagatgatagc
agtaataatgagacccccgggccccagctctgggcccccccattcaggccgagggggctgctccgggggggccgacttggtg
cacgtttggatttggaggatccctgcactgccttctctgtgtttgttgctcttgctgttttctcctgcctgataaacaac
aacttgggatgatcctttccttccattttgatgccaacctctttttatttttaagtgttgaagctgcacaaactgaataa
tttaaacaaatgctggtttctgccaaagatggacacgaataagttaattttccagctcagaatgagtacagttgaatttg
agactctgtcggacttctgcctggttttatttgggactatttcatctgctcttgatttgtaaatagcacctggatagcaa
gttataatgcttatttatttgaaaatgctttttttttttttacgttaagcacatttatcttgaactggagcttctaaaat
gggccccaggggtgcaagatgttggtgtaattcagagatagtaaaggtttatcgcagtgtgaattataagagtccatcca
aatcaacgtcccctccctcctctcatgcgatccaggtaattatgcagttagtgccacagtagactagcctagcaaagggt
ttgctccttgctgtctctgactgcaccacacagctattgatggcagctgaaagaaagtggatcatgccttaattttaaat
attcctgtcctctggttattattttaaggaacttcatcatgttaaaatgacagcattcaaaggtgtaccacaatcaattt
atcaaggaaataaaggctattgtaaccagagatttaatgcattcttctaaatgtaaatttaaaatttgccctttaaaaaa
gtccactttccccatatgcaaatgttaataggatttttatggggattaagaagcggcaaaactacagaagcagaattcaa
agtaatttaaaaaatacacaccagttttaaatcaagagaagttgtaatctcttgttttaagcttgcgtttgagggaaaat
gacttttcaccaatttaatatgcattgttctgttgtttttatttatgattgatcattatatgtgacttgcataaactat
ttaaaaaaaaaaactataatgaccaaaatagccatggctgagaaacacagtggctgggcagttcaataggaggtgacaat

atgacaacttctcaagcttgggaactcaccagactgtttcctcctttaggtaacagattctgtcccacggctaaacttgt
ctttcacgtgggaattgcttttgtcaaacgtgaaagagtaaacaatagcatttccccagaatgccagttttatggagccc
caaatgctctgaaaacaattagtaacctggaagttgtcagcccaaaggaaagaaaaatcaattgtatcttgaaattttac
ctatggctctttggcctggcttctttgttcattataagttagtgtgttccttcaggaaacaatgccttaataccatagaa
catgggggccttaatagttgctaacattaaaaaagcaaacagaatgattgagggatccttatgaaaacaaaatggtgaat
tggacatgcagaacctaccatttccttcccctgtttgcaatttttgtggggaggggaggatgttagtatttacaaaagat
gattttaagaacttccaagagatgagtttaagaattccatagagtattagttgttcactgtgtaattaatccttccggag
agtctttttttttttttttaaagaaacttttgggtgggttttgttttttattagttaccctaggggtatgttaccctggg
gtatgaagggaggtgaagataacggaggggggagaaaaaaaaaaggagaaaaaaggagcctaaaatggggaataattgaa
atggaacagggggtgtgaggctggttcctcagtccccattccaaacggaggatagaagctgtgtatttatgtgacctggc
agatctctggggccataacactgaaaagtgaaagaacctggtgggcagctatctttggctactgataaccagcagaaatg
tctgttaattctgattttctcaatttgaagggatcagctacactgttaaattttggaaagccactacctacttccatcaa
gtaacttaggtttcgaaatatgggttcaacgcacctcccttattcaaaatgtcaaaatagattattataatgtataaagt
aagaattgacaaaatatgattcttgggttgattggtcatttagaaactagccaaaagtgagacttttaatgtagaacatt
tttcagaaatgggtacaaagaaaaatgcatattactgtatatttcagagtgtttatgtgaaccttgtatttaattgagag
tcccatgtacgttctgcagccttttgctgcttctatcatctgaagtttgtgtagtacaaataaggcctttgggattctt
aatgacatttatgttaaaatgttctcttctctttaaacaccgttttccaatccacctgtcagggagtccaaatcgtgtct
gtgttgatgatgctatactttgtagctagaaaaacaattttagtgttgtgggctctgtattcagacttccttttacaag
accgatgggcagtgatagattattttatcatatttaatgcatgggaaatagtgtgctgaggaagctattaaaagtataac
tcagtgaattgggtctgagttttaaatgagatatttcaaaattggcttgccactgtaaaagcgactaaataataatatga
tactgttctttatgatcttgtcatgtttcactgatatgtttggggtcttcactatgtaaaaaatgtcaaaattgtaatga
gcaagcatgtacaagtagtcgtaaatcaaaggttttaaacaggactgcattttcaattaggaaaagctgtttggcagata
gcatccaatgcaaaaacagaaatatcgtaacgttctgcttagtgggcaagataagataggaaagacatgctcaaagaggc
aaaagaatcattgctatcattcattctacactagtttgaagaagtttttgtacatcagagcacttccttcagcacacttt
tttgccttcagatttcatttttataaaatgagaagactaatgataaactgtagaaatcaaaatttattgagaaatctgt
ttctcctaacagatagtaaccctgccatgatatactacttcaacaatgttataaaatttatgtgataatatacattttaa
cctgggatttctaaattgctttaacaaatgctaatcctgagagttgccctgcaggactcaaaagggaaaggttttgggac
gtggcagaaccctgcagggacatggaattaaggccattgcaatgtatcatctttgtagcattgtcatcactcctaagctg
ccttcacagttttagtacactaagatgaggaaatcgaaaatgggcagagaaagctcatactgtataattgaagacagtga
cagagaacgtgtcagttatgccaaaactcttttgatttctgttccaggatttccaacaagaggggaaaggaatgacttgg
gagggtgggaaagacattaggagttgtttttatttttaccttggaagctttagctaccaatccagtaccctcctaacta
gaatgtatacacatcagcaggactgactgactacttcattagagatatactgtactcattgggggccttgggggtactgc
tgttcttatgtgggattttaatgttgtaatgtattgcatcttaatgtattgaattcattttgttgtactatattggttgg
cattttattaaaataaattgtattgtatcatatttgtatgttttaagagaaaataatataaaatacaatatttgtactat
tatatagtgcaaaaactacaaatctgtgcctctgcctcttgaattaattctttggttgcttgcatttgggaagggaatgg
agaaaggaaagaaccaataaagctttcaaagttcaagaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>687</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..687</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q43">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAAHKWS
LPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSKKKETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEI
PEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLT
HRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQ
NKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSAR
YLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTATLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQP
TIKWFWHPCNHNHSEARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVG
TVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFLYRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLT
IMNVSLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRGEHCNKKAVFSRISKFKSTRNDCTTQSNVKH</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2973</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2973</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atcgaggtccgcgggaggctcggagcgcgccaggcggacactcctctcggctcctccccggc
agcggcggcggctcggagcgggctccggggctcgggtgcagcggccagcgggcgcctggcggcgaggattacccggggaa
gtggttgtctcctggctggagccgcgagacgggcgctcagggcgcggggccggcggcggcgaacgagaggacggactctg
gcggccgggtcgttggccgcggggagcgcgggcaccgggcgagcaggccgcgtcgcgctcaccatggtcagctactggga
caccggggtcctgctgtgcgcgctgctcagctgtctgcttctcacaggatctagttcaggttcaaaattaaaagatcctg
aactgagtttaaaaggcacccagcacatcatgcaagcaggccagacactgcatctccaatgcaggggggaagcagcccat
aaatggtctttgcctgaaatggtgagtaaggaaagcgaaaggctgagcataactaaatctgcctgtggaagaaatggcaa
acaattctgcagtactttaaccttgaacacagctcaagcaaaccacactggcttctacagctgcaaatatctagctgtac
ctacttcaaagaagaaggaaacagaatctgcaatctatatatttattagtgatacaggtagacctttcgtagagatgtac
agtgaaatccccgaaattatacacatgactgaaggaagggagctcgtcattccctgccgggttacgtcacctaacatcac
tgttactttaaaaaagtttccacttgacactttgatccctgatggaaaacgcataatctgggacagtagaaagggcttca
tcatatcaaatgcaacgtacaaagaaatagggcttctgacctgtgaagcaacagtcaatgggcatttgtataagacaaac
tatctcacacatcgacaaaccaatacaatcatagatgtccaaataagcacaccacgcccagtcaaattacttagaggcca
tactcttgtcctcaattgtactgctaccactcccttgaacacgagagttcaaatgacctggagttaccctgatgaaaaaa
ataagagagcttccgtaaggcgacgaattgaccaaagcaattcccatgccaacatattctacagtgttcttactattgac
aaaatgcagaacaaagacaaaggactttatacttgtcgtgtaaggagtggaccatcattcaaatctgttaacacctcagt
gcatatatatgataaagcattcatcactgtgaaacatcgaaaacagcaggtgcttgaaaccgtagctggcaagcggtctt
accggctctctatgaaagtgaaggcatttccctcgccggaagttgtatggttaaaagatgggttacctgcgactgagaaa
tctgctcgctatttgactcgtggctactcgttaattatcaaggacgtaactgaagaggatgcagggaattatacaatctt
gctgagcataaaacagtcaaatgtgtttaaaaacctcactgccactctaattgtcaatgtgaaaccccagatttacgaaa
aggccgtgtcatcgtttccagacccggctctctacccactgggcagcagacaaatcctgacttgtaccgcatatggtatc
cctcaacctacaatcaagtggttctggcacccctgtaaccataatcattccgaagcaaggtgtgacttttgttccaataa
tgaagagtcctttatcctggatgctgacagcaacatgggaaacagaattgagagcatcactcagcgcatggcaataatag
aaggaaagaataagatggctagcaccttggttgtggctgactctagaatttctggaatctacatttgcatagcttccaat
```

aaagttgggactgtgggaagaaacataagctttatatcacagatgtgccaaatgggtttcatgttaacttggaaaaaat
gccgacggaaggagaggacctgaaactgtcttgcacagttaacaagttcttatacagagacgttacttggattttactgc
ggacagttaataacagaacaatgcactacagtattagcaagcaaaaaatggccatcactaaggagcactccatcactctt
aatcttaccatcatgaatgtttccctgcaagattcaggcacctatgcctgcagagccaggaatgtatacacaggggaaga
aatcctccagaagaaagaaattacaatcagagatcaggaagcaccatacctcctgcgaaacctcagtgatcacacagtgg
ccatcagcagttccaccactttagactgtcatgctaatggtgtccccgagcctcagatcacttggtttaaaaacaaccac
aaaatacaacaagagcctgaactgtatacatcaacgtcaccatcgtcatcgtcatcatcaccattgtcatcatcatcatc
atcgtcatcatcatcatcatcatagctatcatcattatcatcatcatcatcatcatcatcatagctaccatttattgaaa
actattatgtgtcaacttcaaagaacttatcctttagttggagagccaagacaatcataacaataacaaatggccgggca
tggtggctcacgcctgtaatcccagcactttgggaggccaaggcaggtggatcatttgaggtcaggagttcaagaccagc
ctgaccaagatggtgaaatgctgtctctattaaaaatacaaaattagccaggcatggtggctcatgcctgtaatgccagc
tactcgggaggctgagacaggagaatcacttgaacccaggaggcagaggttgcagggagccgagatcgtgtactgcactc
cagcctgggcaacaagagcgaaactccgtctcaaaaaacaaataaataaataaataaataaacagacaaaattcactttt
tattctattaaacttaacatacatgcattaa</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>733</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..733</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q45">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAAHKWS
LPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSKKKETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEI
```

PEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLT
HRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQ
NKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSAR
YLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTATLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQP
TIKWFWHPCNHNHSEARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVG
TVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKLSCTVNKFLYRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLT
IMNVSLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLSDHTVAISSSTTLDCHANGVPEPQITWFKNNHKIQ
QEPELYTSTSPSSSSSSPLSSSSSSSSSSSS
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1911</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1911</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atcgaggtccgcgggaggctcggagcgcgccaggcggacactcctctcggctcctccccggc
agcggcggcggctcggagcgggctccggggctcgggtgcagcggccagcgggcgcctggcggcgaggattacccggggaa
gtggttgtctcctggctggagccgcgagacgggcgctcagggcgcggggccggcggcggcgaacgagaggacggactctg
gcggccgggtcgttggccgcggggagcgcgggcaccgggcgagcaggccgcgtcgcgctcaccatggtcagctactggga
caccggggtcctgctgtgcgcgctgctcagctgtctgcttctcacaggatctagttcaggttcaaaattaaaagatcctg
aactgagtttaaaaggcacccagcacatcatgcaagcaggccagacactgcatctccaatgcaggggggaagcagcccat
aaatggtctttgcctgaaatggtgagtaaggaaagcgaaaggctgagcataactaaatctgcctgtggaagaaatggcaa
acaattctgcagtactttaaccttgaacacagctcaagcaaaccacactggcttctacagctgcaaatatctagctgtac

ctacttcaaagaagaaggaaacagaatctgcaatctatatatttattagtgatacaggtagacctttcgtagagatgtac
agtgaaatccccgaaattatacacatgactgaaggaagggagctcgtcattccctgccgggttacgtcacctaacatcac
tgttactttaaaaaagtttccacttgacactttgatccctgatggaaaacgcataatctgggacagtagaaagggcttca
tcatatcaaatgcaacgtacaaagaaatagggcttctgacctgtgaagcaacagtcaatgggcatttgtataagacaaac
tatctcacacatcgacaaaccaatacaatcatagatgtccaaataagcacaccacgcccagtcaaattacttagaggcca
tactcttgtcctcaattgtactgctaccactcccttgaacacgagagttcaaatgacctggagttaccctgatgaaaaaa
ataagagagcttccgtaaggcgacgaattgaccaaagcaattcccatgccaacatattctacagtgttcttactattgac
aaaatgcagaacaaagacaaaggactttatacttgtcgtgtaaggagtggaccatcattcaaatctgttaacacctcagt
gcatatatatgataaagcattcatcactgtgaaacatcgaaaacagcaggtgcttgaaaccgtagctggcaagcggtctt
accggctctctatgaaagtgaaggcatttccctcgccggaagttgtatggttaaaagatgggttacctgcgactgagaaa
tctgctcgctatttgactcgtggctactcgttaattatcaaggacgtaactgaagaggatgcagggaattatacaatctt
gctgagcataaaacagtcaaatgtgtttaaaaacctcactgccactctaattgtcaatgtgaaaccccagatttacgaaa
aggccgtgtcatcgtttccagacccggctctctacccactgggcagcagacaaatcctgacttgtaccgcatatggtatc
cctcaacctacaatcaagtggttctggcacccctgtaaccataatcattccgaagcaaggtgtgacttttgttccaataa
tgaagagtcctttatcctggatgctgacagcaacatgggaaacagaattgagagcatcactcagcgcatggcaataatag
aaggaaagaataagcttccaccagctaacagttctttcatgttgccacctacaagcttctcttccaactacttccatttc
cttccgtga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>541</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..541</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q47">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGTQHIMQAGQTLHLQCRGEAAHKWS
LPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSKKKETESAIYIFISDTGRPFVEMYSEI
PEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLT
HRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQ
NKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSAR
YLTRGYSLIIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTATLIVNVKPQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQP
TIKWFWHPCNHNHSEARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIIEGKNKLPPANSSFMLPPTSFSSNYFHFLP<
/INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5849</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5849</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>actgagtcccgggaccccgggagagcggtcaatgtgtggtcgctgcgtttcctctgcctgcg
ccgggcatcacttgcgcgccgcagaaagtccgtctggcagcctggatatcctctcctaccggcacccgcagacgcccctg
cagccgcggtcggcgcccgggctccctagccctgtgcgctcaactgtcctgcgctgcggggtgccgcgagttccacctcc
gcgcctccttctctagacaggcgctgggagaaagaaccggctcccgagttctgggcatttcgcccggctcgaggtgcagg
atgcagagcaaggtgctgctggccgtcgccctgtggctctgcgtggagacccgggccgcctctgtgggtttgcctagtgt
ttctcttgatctgcccaggctcagcatacaaaaagacatacttacaattaaggctaatacaactcttcaaattacttgca
```

ggggacagagggacttggactggctttggcccaataatcagagtggcagtgagcaaagggtggaggtgactgagtgcagc
gatggcctcttctgtaagacactcacaattccaaaagtgatcggaaatgacactggagcctacaagtgcttctaccggga
aactgacttggcctcggtcatttatgtctatgttcaagattacagatctccatttattgcttctgttagtgaccaacatg
gagtcgtgtacattactgagaacaaaaacaaaactgtggtgattccatgtctcgggtccatttcaaatctcaacgtgtca
ctttgtgcaagatacccagaaaagagatttgttcctgatggtaacagaatttcctgggacagcaagaagggctttactat
tcccagctacatgatcagctatgctggcatggtcttctgtgaagcaaaaattaatgatgaaagttaccagtctattatgt
acatagttgtcgttgtagggtataggatttatgatgtggttctgagtccgtctcatggaattgaactatctgttggagaa
aagcttgtcttaaattgtacagcaagaactgaactaaatgtggggattgacttcaactgggaataccccttcttcgaagca
tcagcataagaaacttgtaaaccgagacctaaaaacccagtctgggagtgagatgaagaaatttttgagcaccttaacta
tagatggtgtaacccggagtgaccaaggattgtacacctgtgcagcatccagtgggctgatgaccaagaagaacagcaca
tttgtcagggtccatgaaaaacctttgttgcttttggaagtggcatggaatctctggtggaagccacggtgggggagcg
tgtcagaatccctgcgaagtaccttggttacccacccccagaaataaaatggtataaaaatggaataccccttgagtcca
atcacacaattaaagcggggcatgtactgacgattatggaagtgagtgaaagagacacaggaaattacactgtcatcctt
accaatcccatttcaaaggagaagcagagccatgtggtctctctggttgtgtatgtcccaccccagattggtgagaaatc
tctaatctctcctgtggattcctaccagtacggcaccactcaaacgctgacatgtacggtctatgccattcctcccccgc
atcacatccactggtattggcagttggaggaagagtgcgccaacgagcccagccaagctgtctcagtgacaaacccatac
ccttgtgaagaatggagaagtgtggaggacttccagggaggaaataaaattgaagttaataaaaatcaatttgctctaat
tgaaggaaaaaacaaaactgtaagtacccttgttatccaagcggcaaatgtgtcagctttgtacaaatgtgaagcggtca
acaaagtcgggagaggagagagggtgatctccttccacgtgaccaggggtcctgaaattactttgcaacctgacatgcag
cccactgagcaggagagcgtgtctttgtggtgcactgcagacagatctacgtttgagaacctcacatggtacaagcttgg
cccacagcctctgccaatccatgtgggagagttgcccacacctgtttgcaagaacttggatactctttggaaattgaatg
ccaccatgttctctaatagcacaaatgacattttgatcatggagcttaagaatgcatccttgcaggaccaaggagactat
gtctgccttgctcaagacaggaagaccaagaaaagacattgcgtggtcaggcagctcacagtcctagagcgtgtggcacc
cacgatcacaggaaacctggagaatcagacgacaagtattggggaaagcatcgaagtctcatgcacggcatctgggaatc
cccctccacagatcatgtggtttaaagataatgagacccttgtagaagactcaggcattgtattgaaggatgggaaccgg
aacctcactatccgcagagtgaggaaggaggacgaaggcctctacacctgccaggcatgcagtgttcttggctgtgcaaa
agtggaggcatttttcataatagaaggtgcccaggaaaagacgaacttggaaatcattattctagtaggcacggcggtga
ttgccatgttcttctggctacttcttgtcatcatcctacggaccgttaagcgggccaatggaggggaactgaagacaggc
tacttgtccatcgtcatggatccagatgaactcccattggatgaacattgtgaacgactgccttatgatgccagcaaatg
ggaattccccagagaccggctgaagctaggtaagcctcttggccgtggtgcctttggccaagtgattgaagcagatgcct
ttggaattgacaagacagcaacttgcaggacagtagcagtcaaaatgttgaaagaaggagcaacacacagtgagcatcga
gctctcatgtctgaactcaagatcctcattcatattggtcaccatctcaatgtggtcaaccttctaggtgcctgtaccaa
gccaggagggccactcatggtgattgtggaattctgcaaatttggaaacctgtccacttacctgaggagcaagagaaatg
aatttgtcccctacaagaccaaaggggcacgattccgtcaagggaaagactacgttggagcaatccctgtggatctgaaa
cggcgcttggacagcatcaccagtagccagagctcagccagctctggatttgtggaggagaagtccctcagtgatgtaga
agaagaggaagctcctgaagatctgtataaggacttcctgaccttggagcatctcatctgttacagcttccaagtggcta
agggcatggagttcttggcatcgcgaaagtgtatccacagggacctggcggcacgaaatatcctcttatcggagaagaac
gtggttaaaatctgtgactttggcttggcccgggatatttataaagatccagattatgtcagaaaaggagatgctcgcct
ccctttgaaatggatggccccagaaacaatttttgacagagtgtacacaatccagagtgacgtctggtcttttggtgttt
tgctgtgggaaatatttccttaggtgcttctccatatcctggggtaaagattgatgaagaattttgtaggcgattgaaa

gaaggaactagaatgagggcccctgattatactacaccagaaatgtaccagaccatgctggactgctggcacggggagcc
cagtcagagacccacgttttcagagttggtggaacatttgggaaatctcttgcaagctaatgctcagcaggatggcaaag
actacattgttcttccgatatcagagactttgagcatggaagaggattctggactctctctgcctacctcacctgtttcc
tgtatggaggaggaggaagtatgtgaccccaaattccattatgacaacacagcaggaatcagtcagtatctgcagaacag
taagcgaaagagccggcctgtgagtgtaaaaacatttgaagatatcccgttagaagaaccagaagtaaaagtaatcccag
atgacaaccagacggacagtggtatggttcttgcctcagaagagctgaaaactttggaagacagaaccaaattatctcca
tcttttggtggaatggtgcccagcaaaagcagggagtctgtggcatctgaaggctcaaaccagacaagcggctaccagtc
cggatatcactccgatgacacagacaccaccgtgtactccagtgaggaagcagaacttttaaagctgatagagattggag
tgcaaaccggtagcacagcccagattctccagcctgactcggggaccacactgagctctcctcctgtttaaaaggaagca
tccacacccccaactcctggacatcacatgagaggtgctgctcagattttcaagtgttgttctttccaccagcaggaagt
agccgcatttgattttcatttcgacaacagaaaaaggacctcggactgcagggagccagtcttctaggcatatcctggaa
gaggcttgtgacccaagaatgtgtctgtgtcttctcccagtgttgacctgatcctcttttcattcatttaaaaagcatt
tatcatgccccctgctgcgggtctcaccatgggtttagaacaaagacgttcaagaaatggccccatcctcaaagaagtag
cagtacctggggagctgacacttctgtaaaactagaagataaaccaggcaatgtaagtgttcgaggtgttgaagatggga
aggatttgcagggctgagtctatccaagaggctttgtttaggacgtgggtcccaagccaagccttaagtgtggaattcgg
attgatagaaaggaagactaacgttaccttgctttggagagtactggagcctgcaaatgcattgtgtttgctctggtgga
ggtgggcatggggtctgttctgaaatgtaaagggttcagacggggtttctggttttagaaggttgcgtgttcttcgagtt
gggctaaagtagagttcgttgtgctgtttctgactcctaatgagagttccttccagaccgttacgtgtctcctggccaag
ccccaggaaggaaatgatgcagctctggctccttgtctcccaggctgatcctttattcagaataccacaaagaaaggaca
ttcagctcaaggctccctgccgtgttgaagagttctgactgcacaaaccagcttctggtttcttctggaatgaataccct
catatctgtcctgatgtgatatgtctgagactgaatgcgggaggttcaatgtgaagctgtgtgtggtgtcaaagtttcag
gaaggattttaccctttgttcttcccccctgtccccaacccactctcaccccgcaacccatcagtattttagttatttgg
cctctactccagtaaacctgattgggtttgttcactctctgaatgattattagccagacttcaaaattattttatagccc
aaattataacatctattgtattatttagacttttaacatatagagctatttctactgatttttgcccttgttctgtcctt
ttttcaaaaaagaaaatgtgtttttttgtttggtaccatagtgtgaaatgctgggaacaatgactataagacatgctatg
gcacatatatttatagtctgtttatgtagaaacaaatgtaatatattaaagccttatatataatgaactttgtactattc
acattttgtatcagtattatgtagcataacaaaggtcataatgctttcagcaattgatgtcatttattaaagaacattg
aaaaacttgaaaaaaaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1356</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1356</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q49">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQSKVLLAVALWLCVETRAASVGLPSVSLDLPRLSIQKDILTIKANTTLQITCRGQRDLDWL
WPNNQSGSEQRVEVTECSDGLFCKTLTIPKVIGNDTGAYKCFYRETDLASVIYVYVQDYRSPFIASVSDQHGVVYITENK
NKTVVIPCLGSISNLNVSLCARYPEKRFVPDGNRISWDSKKGFTIPSYMISYAGMVFCEAKINDESYQSIMYIVVVVGYR
IYDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQ
GLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVRIPAKYLGYPPPEIKWYKNGIPLESNHTIKAGHV
LTIMEVSERDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVYVPPQIGEKSLISPVDSYQYGTTQTLTCTVYAIPPPHHIHWYWQL
EEECANEPSQAVSVTNPYPCEEWRSVEDFQGGNKIEVNKNQFALIEGKNKTVSTLVIQAANVSALYKCEAVNKVGRGERV
ISFHVTRGPEITLQPDMQPTEQESVSLWCTADRSTFENLTWYKLGPQPLPIHVGELPTPVCKNLDTLWKLNATMFSNSTN
DILIMELKNASLQDQGDYVCLAQDRKTKKRHCVVRQLTVLERVAPTITGNLENQTTSIGESIEVSCTASGNPPPQIMWFK
DNETLVEDSGIVLKDGNRNLTIRRVRKEDEGLYTCQACSVLGCAKVEAFFIIEGAQEKTNLEIIILVGTAVIAMFFWLLL
VIILRTVKRANGGELKTGYLSIVMDPDELPLDEHCERLPYDASKWEFPRDRLKLGKPLGRGAFGQVIEADAFGIDKTATC
RTVAVKMLKEGATHSEHRALMSELKILIHIGHHLNVVNLLGACTKPGGPLMVIVEFCKFGNLSTYLRSKRNEFVPYKTKG
ARFRQGKDYVGAIPVDLKRRLDSITSSQSSASSGFVEEKSLSDVEEEEAPEDLYKDFLTLEHLICYSFQVAKGMEFLASR
KCIHRDLAARNILLSEKNVVKICDFGLARDIYKDPDYVRKGDARLPLKWMAPETIFDRVYTIQSDVWSFGVLLWEIFSLG
ASPYPGVKIDEEFCRRLKEGTRMRAPDYTTPEMYQTMLDCWHGEPSQRPTFSELVEHLGNLLQANAQQDGKDYIVLPISE
TLSMEEDSGLSLPTSPVSCMEEEEVCDPKFHYDNTAGISQYLQNSKRKSRPVSVKTFEDIPLEEPEVKVIPDDNQTDSGM
VLASEELKTLEDRTKLSPSFGGMVPSKSRESVASEGSNQTSGYQSGYHSDDTDTTVYSSEEAELLKLIEIGVQTGSTAQI
LQPDSGTTLSSPPV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5833</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5833</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>actttcagccccgagccgcggccgctcgggtcggacccacgcgcagcggccggagatgcagc
ggggcgccgcgctgtgcctgcgactgtggctctgcctgggactcctggacggcctggtgagtggctactccatgaccccc
ccgaccttgaacatcacggaggagtcacacgtcatcgacaccggtgacagcctgtccatctcctgcaggggacagcaccc
cctcgagtgggcttggccaggagctcaggaggcgccagccaccggagacaaggacagcgaggacacgggggtggtgcgag
actgcgagggcacagacgccaggccctactgcaaggtgttgctgctgcacgaggtacatgccaacgacacaggcagctac
gtctgctactacaagtacatcaaggcacgcatcgagggcaccacggccgccagctcctacgtgttcgtgagagactttga
gcagccattcatcaacaagcctgacacgctcttggtcaacaggaaggacgccatgtgggtgccctgtctggtgtccatcc
ccggcctcaatgtcacgctgcgctcgcaaagctcggtgctgtggccagacgggcaggaggtggtgtgggatgaccggcgg
ggcatgctcgtgtccacgccactgctgcacgatgccctgtacctgcagtgcgagaccacctggggagaccaggacttcct
ttccaacccctcctggtgcacatcacaggcaacgagctctatgacatccagctgttgcccaggaagtcgctggagctgc
tggtaggggagaagctggtcctgaactgcaccgtgtgggctgagtttaactcaggtgtcacctttgactgggactaccca
gggaagcaggcagagcggggtaagtgggtgcccgagcgacgctcccagcagacccacacagaactctccagcatcctgac
catccacaacgtcagccagcacgacctgggctcgtatgtgtgcaaggccaacaacggcatccagcgatttcgggagagca
ccgaggtcattgtgcatgaaaatcccttcatcagcgtcgagtggctcaaaggacccatcctggaggccacggcaggagac
gagctggtgaagctgcccgtgaagctggcagcgtaccccccgcccgagttccagtggtacaaggatggaaaggcactgtc
cgggcgccacagtccacatgccctggtgctcaaggaggtgacagaggccagcacaggcacctacaccctcgccctgtgga
actccgctgctggcctgaggcgcaacatcagcctggagctggtggtgaatgtgccccccccagatacatgagaaggaggcc
tcctcccccagcatctactcgcgtcacagccgccaggccctcacctgcacggcctacggggtgcccctgcctctcagcat
ccagtggcactggcggccctggacaccctgcaagatgtttgcccagcgtagtctccggcggcggcagcagcaagacctca
tgccacagtgccgtgactggagggcggtgaccacgcaggatgccgtgaaccccatcgagagcctggacacctggaccgag
tttgtggagggaaagaataagactgtgagcaagctggtgatccagaatgccaacgtgtctgccatgtacaagtgtgtggt
ctccaacaaggtgggccaggatgagcggctcatctacttctatgtgaccaccatccccgacggcttcaccatcgaatcca
agccatccgaggagctactagagggccagccggtgctcctgagctgccaagccgacagctacaagtacgagcatctgcgc
tggtaccgcctcaacctgtccacgctgcacgatgcgcacgggaacccgcttctgctcgactgcaagaacgtgcatctgtt
```

cgccacccctctggccgccagcctggaggaggtggcacctggggcgcgccacgccacgctcagcctgagtatcccccgcg
tcgcgcccgagcacgagggccactatgtgtgcgaagtgcaagaccggcgcagccatgacaagcactgccacaagaagtac
ctgtcggtgcaggccctggaagcccctcggctcacgcagaacttgaccgacctcctggtgaacgtgagcgactcgctgga
gatgcagtgcttggtggccggagcgcacgcgcccagcatcgtgtggtacaaagacgagaggctgctggaggaaaagtctg
gagtcgacttggcggactccaaccagaagctgagcatccagcgcgtgcgcgaggaggatgcgggacgctatctgtgcagc
gtgtgcaacgccaagggctgcgtcaactcctccgccagcgtggccgtggaaggctccgaggataagggcagcatggagat
cgtgatccttgtcggtaccggcgtcatcgctgtcttcttctgggtcctcctcctcctcatcttctgtaacatgaggaggc
cggcccacgcagacatcaagacgggctacctgtccatcatcatggaccccggggaggtgcctctggaggagcaatgcgaa
tacctgtcctacgatgccagccagtgggaattcccccgagagcggctgcacctggggagagtgctcggctacggcgcctt
cgggaaggtggtggaagcctccgctttcggcatccacaagggcagcagctgtgacaccgtggccgtgaaaatgctgaaag
agggcgccacggccagcgagcaccgcgcgctgatgtcggagctcaagatcctcattcacatcggcaaccacctcaacgtg
gtcaacctcctcggggcgtgcaccaagccgcagggcccccctcatggtgatcgtggagttctgcaagtacggcaacctctc
caacttcctgcgcgccaagcgggacgccttcagcccctgcgcggagaagtctcccgagcagcgcggacgcttccgcgcca
tggtggagctcgccaggctggatcggaggcggccggggagcagcgacagggtcctcttcgcgcggttctcgaagaccgag
ggcggagcgaggcgggcttctccagaccaagaagctgaggacctgtggctgagcccgctgaccatggaagatcttgtctg
ctacagcttccaggtggccagagggatggagttcctggcttcccgaaagtgcatccacagagacctggctgctcggaaca
ttctgctgtcggaaagcgacgtggtgaagatctgtgactttggccttgcccgggacatctacaaagaccccgactacgtc
cgcaagggcagtgcccggctgcccctgaagtggatggcccctgaaagcatcttcgacaaggtgtacaccacgcagagtga
cgtgtggtcctttggggtgcttctctgggagatcttctctctgggggcctccccgtaccctggggtgcagatcaatgagg
agttctgccagcggctgagagacggcacaaggatgagggccccggagctggccactcccgccatacgccgcatcatgctg
aactgctggtccggagaccccaaggcgagacctgcattctcggagctggtggagatcctgggggacctgctccagggcag
gggcctgcaagaggaagaggaggtctgcatggccccgcgcagctctcagagctcagaagagggcagcttctcgcaggtgt
ccaccatggccctacacatcgcccaggctgacgctgaggacagcccgccaagcctgcagcgccacagcctggccgccagg
tattacaactgggtgtcctttcccgggtgcctggccagaggggctgagacccgtggttcctccaggatgaagacatttga
ggaattccccatgaccccaacgacctacaaaggctctgtggacaaccagacagacagtgggatggtgctggcctcggagg
agtttgagcagatagagagcaggcatagacaagaaagcggcttcagctgtaaaggacctggccagaatgtggctgtgacc
agggcacaccctgactcccaagggaggcggcggcggcctgagcgggggggcccgaggaggccaggtgttttacaacagcga
gtatggggagctgtcggagccaagcgaggaggaccactgctccccgtctgcccgcgtgactttcttcacagacaacagct
actaagcagcatcggacaagaccccccagcacttgggggttcaggcccggcagggcgggcagagggctggaggcccaggct
gggaactcatctggttgaactctggtggcacaggagtgtcctcttccctctctgcagacttcccagctaggaagagcagg
actccaggcccaaggctcccggaattccgtcaccacgactggccagggccacgctccagctgccccggcccctccccctg
agattcagatgtcatttagttcagcatccgcaggtgctggtcccggggccagcacttccatgggaatgtctctttggcga
cctcctttcatcacactgggtggtggcctggtccctgttttcccacgaggaatctgtgggtctgggagtcacacagtgtt
ggaggttaaggcatacgagagcagaggtctcccaaacgccctttcctcctcaggcacacagctactctccccacgagggc
tggctggcctcacccacccctgcacagttgaagggaggggctgtgtttccatctcaaagaaggcatttgcagggtcctct
tctgggcctgaccaaacagccaactagcccctggggtggccaccagtatgacagtattatacgctggcaacacagaggca
gcccgcacacctgcgcctgggtgttgagagccatcctgcaagtctttttcaacagaacttcacagactgttagagctgct
gagaagaatttgctttccgaattcagcctggaaggcgcccagggacagctgtactgagtctagatgactctgacccccgc
cccaggtcaaggccagcagagcagtcagtgcctctggagaaggcccttgctctcccacctggcccagactccgaggagcc
tgggtctggagctgccggtctggttcttccctttagagcccggatctgccacctgcggcccctcccaagccgtgaaccag

ctcatgagagatgaacactgtgggatccactcaggaaggctcggggctggcacaaaggaccacccagcattgccctgtgc
cacccagcactcagtggacattctggggacctgccttcagccttttcctgccctgtgcctgacatcagcaccctggctgg
tcagaatgccgccctcccagaggagcagccgagagatcccctgaaggctggaggcattctgctcaggacccctatcccag
ctcacagtgcccaaccatctcaccaggagaaagagccacatccccacgttaggaccacggagactgaccaccaccctgac
ccccaaacccacgcaccagacgcttgcaggacaggcgccgcgcagcgggcaggggcttgcccggccgaccctcccctcc
ccacctcccccactgcgcgttactccaggatatgccgagtgcacgtataaggtcatcttcgtcgtccccgtggacctccc
ccttcctctgcacgtcgtccaacgtgggactggcgtgtcaggcttccctgggaggatctggaggttgttctctgcagaga
accagcctggctcctggcgcgcacctctgctcccttctcctcactacccacccacgcatgtaccgggaaaaaaactacta
tgcccttctagaccatgttctgagaaaagatcgaaaatatttaacaagagataataataaatctgatgccggtctttgtg
tgtgttgcgga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1363</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1363</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q51">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQRGAALCLRLWLCLGLLDGLVSGYSMTPPTLNITEESHVIDTGDSLSISCRGQHPLEWAWP
GAQEAPATGDKDSEDTGVVRDCEGTDARPYCKVLLLHEVHANDTGSYVCYYKYIKARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFINK
PDTLLVNRKDAMWVPCLVSIPGLNVTLRSQSSVLWPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLHDALYLQCETTWGDQDFLSNPFLV
HITGNELYDIQLLPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEFNSGVTFDWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELSSILTIHNVSQ
HDLGSYVCKANNGIQRFRESTEVIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVKLPVKLAAYPPPEFQWYKDGKALSGRHSPH
ALVLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRNISLELVVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQALTCTAYGVPLPLSIQWHWRP

WTPCKMFAQRSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAVNPIESLDTWTEFVEGKNKTVSKLVIQNANVSAMYKCVVSNKVGQ
DERLIYFYVTTIPDGFTIESKPSEELLEGQPVLLSCQADSYKYEHLRWYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPLAA
SLEEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHEGHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQALEAPRLTQNLTDLLVNVSDSLEMQCLVA
GAHAPSIVWYKDERLLEEKSGVDLADSNQKLSIQRVREEDAGRYLCSVCNAKGCVNSSASVAVEGSEDKGSMEIVILVGT
GVIAVFFWVLLLLIFCNMRRPAHADIKTGYLSIIMDPGEVPLEEQCEYLSYDASQWEFPRERLHLGRVLGYGAFGKVVEA
SAFGIHKGSSCDTVAVKMLKEGATASEHRALMSELKILIHIGNHLNVVNLLGACTKPQGPLMVIVEFCKYGNLSNFLRAK
RDAFSPCAEKSPEQRGRFRAMVELARLDRRRPGSSDRVLFARFSKTEGGARRASPDQEAEDLWLSPLTMEDLVCYSFQVA
RGMEFLASRKCIHRDLAARNILLSESDVVKICDFGLARDIYKDPDYVRKGSARLPLKWMAPESIFDKVYTTQSDVWSFGV
LLWEIFSLGASPYPGVQINEEFCQRLRDGTRMRAPELATPAIRRIMLNCWSGDPKARPAFSELVEILGDLLQGRGLQEEE
EVCMAPRSSQSSEEGSFSQVSTMALHIAQADAEDSPPSLQRHSLAARYYNWVSFPGCLARGAETRGSSRMKTFEEFPMTP
TTYKGSVDNQTDSGMVLASEEFEQIESRHRQESGFSCKGPGQNVAVTRAHPDSQGRRRRPERGARGGQVFYNSEYGELSE
PSEEDHCSPSARVTFFTDNSY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4484</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4484</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>actttcagccccgagccgcggccgctcgggtcggacccacgcgcagcggccggagatgcagc
ggggcgccgcgctgtgcctgcgactgtggctctgcctgggactcctggacggcctggtgagtggctactccatgaccccc
ccgaccttgaacatcacggaggagtcacacgtcatcgacaccggtgacagcctgtccatctcctgcaggggacagcaccc
cctcgagtgggcttggccaggagctcaggaggcgccagccaccggagacaaggacagcgaggacacgggggtggtgcgag

actgcgagggcacagacgccaggccctactgcaaggtgttgctgctgcacgaggtacatgccaacgacacaggcagctac
gtctgctactacaagtacatcaaggcacgcatcgagggcaccacggccgccagctcctacgtgttcgtgagagactttga
gcagccattcatcaacaagcctgacacgctcttggtcaacaggaaggacgccatgtgggtgccctgtctggtgtccatcc
ccggcctcaatgtcacgctgcgctcgcaaagctcggtgctgtggccagacgggcaggaggtggtgtgggatgaccggcgg
ggcatgctcgtgtccacgccactgctgcacgatgccctgtacctgcagtgcgagaccacctggggagaccaggacttcct
ttccaacccttcctggtgcacatcacaggcaacgagctctatgacatccagctgttgcccaggaagtcgctggagctgc
tggtaggggagaagctggtcctgaactgcaccgtgtgggctgagtttaactcaggtgtcacctttgactgggactaccca
gggaagcaggcagagcggggtaagtgggtgcccgagcgacgctcccagcagacccacacagaactctccagcatcctgac
catccacaacgtcagccagcacgacctgggctcgtatgtgtgcaaggccaacaacggcatccagcgatttcgggagagca
ccgaggtcattgtgcatgaaaatcccttcatcagcgtcgagtggctcaaaggacccatcctggaggccacggcaggagac
gagctggtgaagctgcccgtgaagctggcagcgtacccccccgcccgagttccagtggtacaaggatggaaaggcactgtc
cgggcgccacagtccacatgccctggtgctcaaggaggtgacagaggccagcacaggcacctacaccctcgccctgtgga
actccgctgctggcctgaggcgcaacatcagcctggagctggtggtgaatgtgcccccccagatacatgagaaggaggcc
tcctcccccagcatctactcgcgtcacagccgccaggccctcacctgcacggcctacggggtgcccctgcctctcagcat
ccagtggcactggcggccctggacaccctgcaagatgtttgcccagcgtagtctccggcggcggcagcagcaagacctca
tgccacagtgccgtgactggagggcggtgaccacgcaggatgccgtgaaccccatcgagagcctggacacctggaccgag
tttgtggagggaaagaataagactgtgagcaagctggtgatccagaatgccaacgtgtctgccatgtacaagtgtgtggt
ctccaacaaggtgggccaggatgagcggctcatctacttctatgtgaccaccatccccgacggcttcaccatcgaatcca
agccatccgaggagctactagagggccagccggtgctcctgagctgccaagccgacagctacaagtacgagcatctgcgc
tggtaccgcctcaacctgtccacgctgcacgatgcgcacgggaacccgcttctgctcgactgcaagaacgtgcatctgtt
cgccacccctctggccgccagcctggaggaggtggcacctggggcgcgccacgccacgctcagcctgagtatcccccgcg
tcgcgcccgagcacgagggccactatgtgtgcgaagtgcaagaccggcgcagccatgacaagcactgccacaagaagtac
ctgtcggtgcaggccctggaagcccctcggctcacgcagaacttgaccgacctcctggtgaacgtgagcgactcgctgga
gatgcagtgcttggtggccggagcgcacgcgcccagcatcgtgtggtacaaagacgagaggctgctggaggaaaagtctg
gagtcgacttggcggactccaaccagaagctgagcatccagcgcgtgcgcgaggaggatgcgggacgctatctgtgcagc
gtgtgcaacgccaagggctgcgtcaactcctccgccagcgtggccgtggaaggctccgaggataagggcagcatggagat
cgtgatccttgtcggtaccggcgtcatcgctgtcttcttctgggtcctcctcctcctcatcttctgtaacatgaggaggc
cggcccacgcagacatcaagacgggctacctgtccatcatcatggaccccggggaggtgcctctggaggagcaatgcgaa
tacctgtcctacgatgccagccagtgggaattcccccgagagcggctgcacctggggagagtgctcggctacggcgcctt
cgggaaggtggtggaagcctccgctttcggcatccacaagggcagcagctgtgacaccgtggccgtgaaaatgctgaaag
agggcgccacggccagcgagcaccgcgcgctgatgtcggagctcaagatcctcattcacatcggcaaccacctcaacgtg
gtcaacctcctcggggcgtgcaccaagccgcagggcccccctcatggtgatcgtggagttctgcaagtacggcaacctctc
caacttcctgcgcgccaagcgggacgccttcagcccctgcgcggagaagtctcccgagcagcgcggacgcttccgcgcca
tggtggagctcgccaggctggatcggaggcggccggggagcagcgacagggtcctcttcgcgcggttctcgaagaccgag
ggcggagcgaggcgggcttctccagaccaagaagctgaggacctgtggctgagcccgctgaccatggaagatcttgtctg
ctacagcttccaggtggccagagggatggagttcctggcttcccgaaagtgcatccacagagacctggctgctcggaaca
ttctgctgtcggaaagcgacgtggtgaagatctgtgactttggccttgcccgggacatctacaaagaccccgactacgtc
cgcaagggcagtgcccggctgcccctgaagtggatggcccctgaaagcatcttcgacaaggtgtacaccacgcagagtga
cgtgtggtcctttggggtgcttctctgggagatcttctctcgggggcctccccgtaccctggggtgcagatcaatgagg
agttctgccagcggctgagagacggcacaaggatgagggccccggagctggccactcccgccatacgccgcatcatgctg

aactgctggtccggagaccccaaggcgagacctgcattctcggagctggtggagatcctgggggacctgctccagggcag
gggcctgcaagaggaagaggaggtctgcatggccccgcgcagctctcagagctcagaagagggcagcttctcgcaggtgt
ccaccatggccctacacatcgcccaggctgacgctgaggacagcccgccaagcctgcagcgccacagcctggccgccagg
tattacaactgggtgtcctttcccgggtgcctggccagaggggctgagacccgtggttcctccaggatgaagacatttga
ggaattccccatgaccccaacgacctacaaaggctctgtggacaaccagacagacagtgggatggtgctggcctcggagg
agtttgagcagatagagagcaggcatagacaagaaagcggcttcaggtagctgaagcagagagagagaaggcagcatacg
tcagcattttcttctctgcacttataagaaagatcaaagactttaagactttcgctatttcttctactgctatctactac
aaacttcaaagaggaaccaggaggacaagaggagcatgaaagtggacaaggagtgtgaccactgaagcaccacagggagg
ggttaggcctccggatgactgcgggcaggcctggataatatccagcctcccacaagaagctggtggagcagagtgttccc
tgactcctccaaggaaagggagacgcccttcatggtctgctgagtaacaggtgccttcccagacactggcgttactgct
tgaccaaagagccctcaagcggcccttatgccagcgtgacagagggctcacctcttgccttctaggtcacttctcacaat
gtcccttcagcacctgaccctgtgcccaccagttattccttggtaatatgagtaatacatcaaagagtagtattaaaagc
taattaatcatgtttatactaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1298</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1298</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q53">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQRGAALCLRLWLCLGLLDGLVSGYSMTPPTLNITEESHVIDTGDSLSISCRGQHPLEWAWP
GAQEAPATGDKDSEDTGVVRDCEGTDARPYCKVLLLHEVHANDTGSYVCYYKYIKARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFINK
PDTLLVNRKDAMWVPCLVSIPGLNVTLRSQSSVLWPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLHDALYLQCETTWGDQDFLSNPFLV

HITGNELYDIQLLPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEFNSGVTFDWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELSSILTIHNVSQ
HDLGSYVCKANNGIQRFRESTEVIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVKLPVKLAAYPPPEFQWYKDGKALSGRHSPH
ALVLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRNISLELVVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQALTCTAYGVPLPLSIQWHWRP
WTPCKMFAQRSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAVNPIESLDTWTEFVEGKNKTVSKLVIQNANVSAMYKCVVSNKVGQ
DERLIYFYVTTIPDGFTIESKPSEELLEGQPVLLSCQADSYKYEHLRWYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPLAA
SLEEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHEGHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQALEAPRLTQNLTDLLVNVSDSLEMQCLVA
GAHAPSIVWYKDERLLEEKSGVDLADSNQKLSIQRVREEDAGRYLCSVCNAKGCVNSSASVAVEGSEDKGSMEIVILVGT
GVIAVFFWVLLLLIFCNMRRPAHADIKTGYLSIIMDPGEVPLEEQCEYLSYDASQWEFPRERLHLGRVLGYGAFGKVVEA
SAFGIHKGSSCDTVAVKMLKEGATASEHRALMSELKILIHIGNHLNVVNLLGACTKPQGPLMVIVEFCKYGNLSNFLRAK
RDAFSPCAEKSPEQRGRFRAMVELARLDRRRPGSSDRVLFARFSKTEGGARRASPDQEAEDLWLSPLTMEDLVCYSFQVA
RGMEFLASRKCIHRDLAARNILLSESDVVKICDFGLARDIYKDPDYVRKGSARLPLKWMAPESIFDKVYTTQSDVWSFGV
LLWEIFSLGASPYPGVQINEEFCQRLRDGTRMRAPELATPAIRRIMLNCWSGDPKARPAFSELVEILGDLLQGRGLQEEE
EVCMAPRSSQSSEEGSFSQVSTMALHIAQADAEDSPPSLQRHSLAARYYNWVSFPGCLARGAETRGSSRMKTFEEFPMTP
TTYKGSVDNQTDSGMVLASEEFEQIESRHRQESGFR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4359</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4359</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>actttcagccccgagccgcggccgctcgggtcggacccacgcgcagcggccggagatgcagc
ggggcgccgcgctgtgcctgcgactgtggctctgcctgggactcctggacggcctggtgagtggctactccatgaccccc

ccgaccttgaacatcacggaggagtcacacgtcatcgacaccggtgacagcctgtccatctcctgcaggggacagcaccc
cctcgagtgggcttggccaggagctcaggaggcgccagccaccggagacaaggacagcgaggacacgggggtggtgcgag
actgcgagggcacagacgccaggccctactgcaaggtgttgctgctgcacgaggtacatgccaacgacacaggcagctac
gtctgctactacaagtacatcaaggcacgcatcgagggcaccacggccgccagctcctacgtgttcgtgagagactttga
gcagccattcatcaacaagcctgacacgctcttggtcaacaggaaggacgccatgtgggtgccctgtctggtgtccatcc
ccggcctcaatgtcacgctgcgctcgcaaagctcggtgctgtggccagacgggcaggaggtggtgtgggatgaccggcgg
ggcatgctcgtgtccacgccactgctgcacgatgccctgtacctgcagtgcgagaccacctggggagaccaggacttcct
ttccaacccctcctggtgcacatcacaggcaacgagctctatgacatccagctgttgcccaggaagtcgctggagctgc
tggtaggggagaagctggtcctgaactgcaccgtgtgggctgagtttaactcaggtgtcacctttgactgggactaccca
gggaagcaggcagagcggggtaagtgggtgcccgagcgacgctcccagcagacccacacagaactctccagcatcctgac
catccacaacgtcagccagcacgacctgggctcgtatgtgtgcaaggccaacaacggcatccagcgatttcgggagagca
ccgaggtcattgtgcatgaaaatcccttcatcagcgtcgagtggctcaaaggacccatcctggaggccacggcaggagac
gagctggtgaagctgcccgtgaagctggcagcgtacccccccgcccgagttccagtggtacaaggatggaaaggcactgtc
cgggcgccacagtccacatgccctggtgctcaaggaggtgacagaggccagcacaggcacctacaccctcgccctgtgga
actccgctgctggcctgaggcgcaacatcagcctggagctggtggtgaatgtgcccccccagatacatgagaaggaggcc
tcctcccccagcatctactcgcgtcacagccgccaggccctcacctgcacggcctacggggtgcccctgcctctcagcat
ccagtggcactggcggccctggacaccctgcaagatgtttgcccagcgtagtctccggcggcggcagcagcaagacctca
tgccacagtgccgtgactggagggcggtgaccacgcaggatgccgtgaaccccatcgagagcctggacacctggaccgag
tttgtggagggaaagaataagactgtgagcaagctggtgatccagaatgccaacgtgtctgccatgtacaagtgtgtggt
ctccaacaaggtgggccaggatgagcggctcatctacttctatgtgaccaccatccccgacggcttcaccatcgaatcca
agccatccgaggagctactagagggccagccggtgctcctgagctgccaagccgacagctacaagtacgagcatctgcgc
tggtaccgcctcaacctgtccacgctgcacgatgcgcacgggaacccgcttctgctcgactgcaagaacgtgcatctgtt
cgccacccctctggccgccagcctggaggaggtggcacctggggcgcgccacgccacgctcagcctgagtatcccccgcg
tcgcgcccgagcacgagggccactatgtgtgcgaagtgcaagaccggcgcagccatgacaagcactgccacaagaagtac
ctgtcggtgcaggccctggaagcccctcggctcacgcagaacttgaccgacctcctggtgaacgtgagcgactcgctgga
gatgcagtgcttggtggccggagcgcacgcgcccagcatcgtgtggtacaaagacgagaggctgctggaggaaaagtctg
gagtcgacttggcggactccaaccagaagctgagcatccagcgcgtgcgcgaggaggatgcgggacgctatctgtgcagc
gtgtgcaacgccaagggctgcgtcaactcctccgccagcgtggccgtggaaggctccgaggataagggcagcatggagat
cgtgatccttgtcggtaccggcgtcatcgctgtcttcttctgggtcctcctcctcctcatcttctgtaacatgaggaggc
cggcccacgcagacatcaagacgggctacctgtccatcatcatggaccccggggaggtgcctctggaggagcaatgcgaa
tacctgtcctacgatgccagccagtgggaattcccccgagagcggctgcacctggggagagtgctcggctacggcgcctt
cgggaaggtggtggaagcctccgctttcggcatccacaagggcagcagctgtgacaccgtggccgtgaaaatgctgaaag
agggcgccacggccagcgagcaccgcgcgctgatgtcggagctcaagatcctcattcacatcggcaaccacctcaacgtg
gtcaacctcctcggggcgtgcaccaagccgcagggcccccctcatggtgatcgtggagttctgcaagtacggcaacctctc
caacttcctgcgcgccaagcgggacgccttcagcccctgcgcggagaagtctcccgagcagcgcggacgcttccgcgcca
tggtggagctcgccaggctggatcggaggcggccggggagcagcgacagggtcctcttcgcgcggttctcgaagaccgag
ggcggagcgaggcgggcttctccagaccaagaagctgaggacctgtggctgagcccgctgaccatggaagatcttgtctg
ctacagcttccaggtggccagagggatggagttcctggcttcccgaaagtgcatccacagagacctggctgctcggaaca
ttctgctgtcggaaagcgacgtggtgaagatctgtgactttggccttgcccgggacatctacaaagaccccgactacgtc
cgcaagggcagtgcccggctgcccctgaagtggatggcccctgaaagcatcttcgacaaggtgtacaccacgcagagtga

cgtgtggtcctttggggtgcttctctgggagatcttctctctgggggcctccccgtaccctggggtgcagatcaatgagg
agttctgccagcggctgagagacggcacaaggatgagggccccggagctggccactcccgccatacgccgcatcatgctg
aactgctggtccggagaccccaaggcgagacctgcattctcggagctggtggagatcctgggggacctgctccagggcag
gggcctgcaagaggaagaggaggtctgcatggccccgcgcagctctcagagctcagaagagggcagcttctcgcaggtgt
ccaccatggccctacacatcgcccaggctgacgctgaggacagcccgccaagcctgcagcgccacagcctggccgccagg
tattacaactgggtgtcctttcccgggtgcctggccagaggggctgagacccgtggttcctccaggatgaagacatttga
ggaattccccatgaccccaacgacctacaaaggctctgtggacaaccagacagacagtgggatggtgctggcctcggagg
agtttgagcagatagagagcaggcatagacaagaaagcggcttcagaggaaccaggaggacaagaggagcatgaaagtgg
acaaggagtgtgaccactgaagcaccacagggaggggttaggcctccggatgactgcgggcaggcctggataatatccag
cctcccacaagaagctggtggagcagagtgttccctgactcctccaaggaaagggagacgccctttcatggtctgctgag
taacaggtgccttcccagacactggcgttactgcttgaccaaagagccctcaagcggcccttatgccagcgtgacagagg
gctcacctcttgccttctaggtcacttctcacaatgtcccttcagcacctgaccctgtgcccaccagttattccttggta
atatgagtaatacatcaaagagtagtattaaaagctaattaatcatgtttatactaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1306</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1306</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q55">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQRGAALCLRLWLCLGLLDGLVSGYSMTPPTLNITEESHVIDTGDSLSISCRGQHPLEWAWP
GAQEAPATGDKDSEDTGVVRDCEGTDARPYCKVLLLHEVHANDTGSYVCYYKYIKARIEGTTAASSYVFVRDFEQPFINK
PDTLLVNRKDAMWVPCLVSIPGLNVTLRSQSSVLWPDGQEVVWDDRRGMLVSTPLLHDALYLQCETTWGDQDFLSNPFLV

HITGNELYDIQLLPRKSLELLVGEKLVLNCTVWAEFNSGVTFDWDYPGKQAERGKWVPERRSQQTHTELSSILTIHNVSQ
HDLGSYVCKANNGIQRFRESTEVIVHENPFISVEWLKGPILEATAGDELVKLPVKLAAYPPPEFQWYKDGKALSGRHSPH
ALVLKEVTEASTGTYTLALWNSAAGLRRNISLELVVNVPPQIHEKEASSPSIYSRHSRQALTCTAYGVPLPLSIQWHWRP
WTPCKMFAQRSLRRRQQQDLMPQCRDWRAVTTQDAVNPIESLDTWTEFVEGKNKTVSKLVIQNANVSAMYKCVVSNKVGQ
DERLIYFYVTTIPDGFTIESKPSEELLEGQPVLLSCQADSYKYEHLRWYRLNLSTLHDAHGNPLLLDCKNVHLFATPLAA
SLEEVAPGARHATLSLSIPRVAPEHEGHYVCEVQDRRSHDKHCHKKYLSVQALEAPRLTQNLTDLLVNVSDSLEMQCLVA
GAHAPSIVWYKDERLLEEKSGVDLADSNQKLSIQRVREEDAGRYLCSVCNAKGCVNSSASVAVEGSEDKGSMEIVILVGT
GVIAVFFWVLLLLIFCNMRRPAHADIKTGYLSIIMDPGEVPLEEQCEYLSYDASQWEFPRERLHLGRVLGYGAFGKVVEA
SAFGIHKGSSCDTVAVKMLKEGATASEHRALMSELKILIHIGNHLNVVNLLGACTKPQGPLMVIVEFCKYGNLSNFLRAK
RDAFSPCAEKSPEQRGRFRAMVELARLDRRRPGSSDRVLFARFSKTEGGARRASPDQEAEDLWLSPLTMEDLVCYSFQVA
RGMEFLASRKCIHRDLAARNILLSESDVVKICDFGLARDIYKDPDYVRKGSARLPLKWMAPESIFDKVYTTQSDVWSFGV
LLWEIFSLGASPYPGVQINEEFCQRLRDGTRMRAPELATPAIRRIMLNCWSGDPKARPAFSELVEILGDLLQGRGLQEEE
EVCMAPRSSQSSEEGSFSQVSTMALHIAQADAEDSPPSLQRHSLAARYYNWVSFPGCLARGAETRGSSRMKTFEEFPMTP
TTYKGSVDNQTDSGMVLASEEFEQIESRHRQESGFRGTRRTRGA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1353</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1353</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q56">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide"</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1353</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtaccggatgcagctgctgagctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattctag
cgataccggcagacccttcgtggaaatgtacagcgagatccccgagatcatccacatgaccgagggcagagagctggtca
tcccctgcagagtgacaagccccaacatcaccgtgactctgaagaagttccctctggacacactgatccccgacggcaag
agaatcatctgggacagccggaagggcttcatcatcagcaacgccacctacaaagagatcggcctgctgacctgtgaagc
caccgtgaatggccacctgtacaagaccaactacctgacacacagacagaccaacaccatcatcgacgtggtgctgagcc
ctagccacggcattgaactgtctgtgggcgagaagctggtgctgaactgtaccgccagaaccgagctgaacgtgggcatc
gacttcaactgggagtaccccagcagcaagcaccagcacaagaaactggtcaaccgggacctgaaaacccagagcggcag
cgagatgaagaaattcctgagcaccctgaccatcgacggcgtgaccagatctgaccagggcctgtacacatgtgccgcca
gctctggcctgatgaccaagaaaaacagcaccttcgtgcgggtgcacgagaaggacaagacccacacctgtcctccatgt
cctgctccagaactgctcggcggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcagaac
ccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgg
aagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaatagcacctacagagtggtgtccgtgctgaccgtgctg
caccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccat
ctccaaggccaagggccagcctagggaaccccaggtttacacactgcctccaagcagggacgagctgacaaagaaccagg
tgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaac
aactacaagacaacccctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagagcag
atggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcc
tgtctcctgga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q58">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q59">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLK
KFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVL
NCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRV
HEKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
```

```
   <INSDSeq_length>431</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..431</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q60">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..431</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q61">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRK
GFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVLNCTARTELNVGIDFNWEYPS
SKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRVHEKDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>145</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..145</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q62">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..145</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcg
tcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cct</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>145</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..145</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q64">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..145</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggcc
gggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggc
caa</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q66">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcct
cagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggttcct</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>130</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..130</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q68">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..130</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggcc
gggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag</INSDSeq_se
quence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>279</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..279</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q70">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..279</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctccccccccctccccacccccaat
tttgtatttatttatttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcgg
ggcggggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttcct
```

tttatggcgaggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>277</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..277</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q72">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..277</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>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctccccccccctccccacccccaat
tttgtatttatttatttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggcgcgcgccaggcggggcgggg

cggggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttt
tatggcgaggcggcggcggcggcccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>660</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..660</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q74">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide"</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..660</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagccca
tatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtc
aataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacggtaaactg
cccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctgg
cattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggg
tcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatttatttt
taattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcgggg
cggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggc
ggcggcggccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>658</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..658</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q76">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide"</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..658</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>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagccca
tatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtc
aataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacggtaaactg
cccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctgg
cattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggg
tcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatttatttt
taattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggcg
gggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcgg
cggcggccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1673</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1673</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q78">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..1673</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>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagccca
tatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtc
aataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacggtaaactg
cccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctgg
cattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggg
tcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatttatttt
taattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcgggg
cggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggc
ggcggcggccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgttgccttcgccccgtgccccgctccgcgcc
gcctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctccggg
ctgtaattagcgcttggtttaatgacggctcgtttcttttctgtggctgcgtgaaagccttaaagggctccgggagggcc
ctttgtgcgggggggagcggctcgggggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggcccgcgctgccc
ggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcgtgtgcgcgaggggagcgcggccgggggcggt
gccccgcggtgcgggggggctgcgaggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcaggggtgtg
ggcgcggcggtcgggctgtaacccccccctgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgcggggc
tccgtgcggggcgtggcgcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcgggggcgggccg
cctcgggccggggagggctcgggggaggggcgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagccgcag
ccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctggga
ggcgccgccgcacccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagggcctt
cgtgcgtcgccgcgccgccgtcccctctccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggg
acggggcagggcggggttcggcttctggcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttct
ttttcctacag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="54">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1671</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1671</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q80">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1671</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagccca
tatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtc
aataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacggtaaactg
cccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctgg
cattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggg
tcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctcccccccctccccacccccaattttgtatttatttatttt
```

taattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggcg
gggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcgg
cggcggccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgttgccttcgccccgtgccccgctccgcgccgc
ctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctccgggct
gtaattagcgcttggtttaatgacggctcgtttcttttctgtggctgcgtgaaagccttaaagggctccgggagggccct
ttgtgcgggggggagcggctcgggggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggcccgcgctgcccgg
cggctgtgagcgctgcgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcgtgtgcgcgaggggagcgcggccgggggcggtgc
cccgcggtgcgggggggctgcgaggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcaggggtgtggg
cgcggcggtcgggctgtaacccccccctgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctc
cgtgcggggcgtggcgcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggcggggccgcc
tcgggccggggagggctcgggggaggggcgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagccgcagcc
attgccttttatggtaatcgtgcgagagggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggagg
cgccgccgcacccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagggccttcg
tgcgtcgccgcgccgccgtcccccttctccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggac
ggggcagggcggggttcggcttctggcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttcttt
ttcctacag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1725</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1725</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctatggagtttgcataacaaacgtttggcagctcgctctcttacactccattaacaagctgt
aacatatagctgcaggttgctataatctcattaatattttggaaacttgaatattgagtatttctgagtgctcattcccc
atatgccagccacttctgccatgctgactggttcctttctctccattattagcaattagcttcttaccttccaaagtcag
atccaaggtatccaagatactagcaaaggaatcaactatgtgtgcaagttaagcatgcttaatatcacccaaacaaacaa
agaggcagcatttcttaaagtaatgaagatagataaatcgggttagtcctttgcgacactgctggtgctttctagagttt
tatatattttaagcagcttgctttatattctgtctttgcctcccaccccaccagcacttttatttgtggagggttttggc
tcgccacactttgggaaacttatttgatttcacggagagctgaaggaagatcatttttggcaacagacaagtttaaacac
gatttctatgggacattgctaactggggcccctaaggagaaaggggaaactgagcggagaatgggttaaatccttggaag
caggggagaggcaggggaggagagaagtcggaggagtataaagaaaaggacaggaaccaagaagcgtgggggtggtttgc
cgtaatgtgagtgtttcttaattagagaacggttgacaatagagggtctggcagaggctcctggccgcggtgcggagcgt
ctggagcggagcacgcgctgtcagctggtgagcgcactctcctttcaggcagctccccggggagctgtgcggccacattt
aacaccatcatcacccctccccggcctcctcaacctcggcctcctcctcgtcgacagccttccttggcccccaccagcag
agctcacagtagcgagcgtctctcgccgtctcccgcactcggccggggcctctctcctcccccagctgcgcagcgggagc
cgccactgcccactgcacctcccagcaaccagcccagcacgcaaagaagctgcgcaaagttaaagccaagcaatgccaag
gggaggggaagctggaggcgggctttgagtggcttctgggcgcctggcgggtccagaatcgcccagagccgcccgcggtc
gtgcacatctgacccgagtcagcttgggcaccagccgagagccggctccgcaccgctcccgcaccccagccgccggggtg
gtgacacacaccggagtcgaattacagccctgcaattaacatatgaatctgacgaatttaaaagaaggaaaaaaaaaaaa
aaacctgagcaggcttgggagtcctctgcacacaagaacttttctcggggtgtaaaaactctttgattggctgctcgcac
gcgcctgcccgcgccctccattggctgagaagacacgcgaccggcgcgaggaggggttgggagaggagcgggggggagac
tgagtggcgcgtgccgctttttaaaggggcgcagcgccttcagcaaccggagaagcatagttgcacgcgacctggtgtgt
gatctccgagtgggtgggggagggtcgaggagggaaaaaaaaataagacgttgcagaagagacccggaaagggccttttt
tttggttgagctggtgtcccagtgctgcctccgatcctgagcctccgagcctttgcagtgcaa</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>60</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..60</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctgccttctgagagcgctataaaggcagcggaagggtagtccgcggggcattccgggcgg</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>60</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..60</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctctaggcgggctctgctcttctttaaggagtcccacagggcctggcccgcccctgacct</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="58">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>2000</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..2000</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q85">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>taaagagttgtgagttgtgtaggtgagttgccatggagctacaaatatgagttgatattctg
aaatcctagacagccatctccaaggttaagaaaaatccttatgcactcacttgcaaagatatccacagcatgctcttaat
ggagaaaaacaaagccttagatcaaatatgtaaagtaatttttagttttttgaaaaggtatgtttgggctatagataaat
ctgttcaaaaaacatgagagaagataataatggttgaaaggagacacagtgcttgccctcaagaagtttttgtctagtga
gggagagagaacttgtatgtaaataaaattgtgttactaaggtagatagtgagaagtaacttaagagaggatcagataag
gtattaagagaatacagaaaagggtctggattaattctgaacagcatcaaagaatgttcttgcaagagatagtgttttca
ccagatcttgaaggtatggatgagggtatacagagtgagtatattcagattctactttaaaacaaatactttcctctgtt
gtagtggagttgagctatacatccaacaataatgaaaaaatacacgcatatatacatatatggagagagatacatatttt
agtacatgtagcaattgattaataaatgtacagtttaagtcgcatgcaaaaccttggagtgatagcaaacttcattgtag
gatgtttagcagcatctctggtctctactcactagatcccaatagcatctccctaggtgtgacaaccaaaaatgtctcca
ggcattgacctctggaggcaaaaaaagccctttattaagaaccagtggtatacataagtaaaacatacacaagagattcc
tcccctcttctctgtatgtgaataaaaattgcaaagttcatgacctggattttccttttaggtttcttctttagtggttc
ttaacttcattgggtgaagtaagcctttgaagatctgttgaaagctgttgactcattcacttctcaggaaaacgcacatg
ctgactaccatttcagagaatttgcatcagggttctctggggaggagttctgagttctgtttccaggagctcgtagaatt
gtcatggtctgcatatgcaaggcaggtggattacggaaggttgatgtacagaggtctgtattttggagcctcttctgtat
ttacttcagaacactaacaatcaggcgagaatgttctggtttatcaaacccttccttctgcctttcatcttaaccatgca
ttagttttaacaaagttcatcccaacagaagacaaaacactgatgaggtaggatagctccagctcctcctccctctcttc
tagtcttgatttccatgtagtccagtttattccttccctgattgtccaggagaatgagaaaaagaaaaaacagagtctag

tgggtaagaaagggccacctggacggcttgatttggattgtgaaataaaacacacacacatgcacacgtagaataagtgg
ctaaaatctgagtaaatcgtgaactctctgtatcctccacccattgaatactcctaaaagactttctagaaattcaagga
cttattaatatagaaacctggccattgttcctcttctcctccccatgtggtatgagagcacctgtggcaggctcccagag
accacggacctcttcctctaggcgggctctgctcttctttaaggagtcccacagggcctggcccgcccctgacctcgcaa
cccttgagattagtaacgggatgagtgaggatccgggtggcccctgcgtggcagccagtaagagtctcagccttcccggt
tcgggaaaggggaagaatgcaggaggggtaggatttctttcctgataggatcggttgggaaagaccgcagcctgtgtgtg
tctttcccttcgaccaaggtgtctgttgctccgtaaataaaacgtcccactgccttctgagagcgctataaaggcagcgg
aagggtagtccgcggggc
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1400</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1400</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q86">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
INSDSeq_sequence>ggctgctcggaaaacaggacgaggggagagacttgctcaataagctgaaagttctgcccccg
agagggctgcgacagctgctggaatgtgcctgcagcgtccgcctcttggggacccgcggagcgcgccctgacggttccac
gcctggcccgggggtctgcacctctcctccagtgcgcacctggagctgcgtcccgggtcaggtgcggggagggagggaat
ctcagtgtccccttccagccttgcaagcgcctttggcccctgccccagcccctcggtttgggggagatttcagaacgcgg
acagcgccctggctgcgggccataggggactgggtggaactcgggaagcccccagagcaggggcttactcgcttcaagtt
tggggaaccccgggcagcgggtgcaggccacgagacccgaaggttctcaggtgcccccctgcaggctggccgtgcgcgcc
gtggggcgcttgtcgcgagcgccgagggctgcaggacgcggaccagactcgcggtgcaggggggcctggctgcagctaac
aggtgatcccgttctttctgttcctcgctcttcccctccgatcgtcctcgcttaccgcgtgtcctccctcctcgctgtcc

tctggctcgcaggtcatggcagcgccaggcggcaggtcggagccgccgcagctccccgagtacagctgcagctacatggt
gtcgcggccggtctacagcgagctcgctttccagcaacagcacgagcggcgcctgcaggagcgcaagacgctgcgggaga
gcctggccaagtgctgcaggtagcggccgcgcgggcctgcgtagagagaagcggagcggggcgtccacgccttggggagg
gaagggcgtccccagcgggcgagagtggggtgcgggcggcggagcccctgggcgccagctgcttctcccagaggcccgac
tttcggtctccggtcctccacgccgcccttctggtgggagggtggctccatcagtctcgggcccgaaatgaacttacctg
ggaaactcgcctttggggagagtgggttctaggagccccgtctctcttttcctctctgaaggaaacttggagtgcctct
tggggtacagtgggtccctgttgccttcttgggagcttgtttaaatgaaatgaatagggaaacccagctcttgaccagga
ggagtccttgaaacactcaagctaagtaggcgggctaccattcagttagagaccaggatgcaagctagaacccaggggag
cgcggggtgtgccaagtacttcatcagcaggctgtgggacccctggggaaagccaccctcagtctctaaacccaaacatg
ccgtaactagatgtcacaaacataaagaaattagagtttctaaaacctttcattatag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>900</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..900</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q87">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cggaaggttgatgtacagaggtctgtattttggagcctcttctgtatttacttcagaacact
aacaatcaggcgagaatgttctggtttatcaaacccttccttctgcctttcatcttaaccatgcattagttttaacaaag
ttcatcccaacagaagacaaaacactgatgaggtaggatagctccagctcctcctccctctcttctagtcttgatttcca
tgtagtccagtttattccttccctgattgtccaggagaatgagaaaaagaaaaaacagagtctagtgggtaagaaagggc
cacctggacggcttgatttggattgtgaaataaaacacacacacatgcacacgtagaataagtggctaaaatctgagtaa
atcgtgaactctctgtatcctccacccattgaatactcctaaaagactttctagaaattcaaggacttattaatatagaa

acctggccattgttcctcttctcctccccatgtggtatgagagcacctgtggcaggctcccagagaccacggacctcttc
ctctaggcgggctctgctcttctttaaggagtcccacagggcctggcccgcccctgacctcgcaacccttgagattagta
acgggatgagtgaggatccgggtggcccctgcgtggcagccagtaagagtctcagccttcccggttcgggaaaggggaag
aatgcaggaggggtaggatttctttcctgataggatcggttgggaaagaccgcagcctgtgtgtgtctttcccttcgacc
aaggtgtctgttgctccgtaaataaaacgtcccactgccttctgagagcgctataaaggcagcggaagggtagtccgcgg
ggcattccgggcggggcgcgagcagagacaggtgagtt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1269</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1269</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q88">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agggctatttgtacctcaacgagggcttctctccaagaaagccctgaatccttttcctcctt
tttcctgcagattcactataggacacttttgaagcaagagcatgcattttccccctggcgctctgcagcggttctcaga
gcccagtgtcactcacataggtgggactgctctcagttcagagagcgctgggacacttaagatgaaaagtccctggaagt
tagcaaacagccatctgtcactctggcatcgatttactaaaagtgacttctagggtattctaaaccacttttaaaaaaca
aatgagtcacttcgacttcctcaccccgcaagagataggaaggcagcagtggagtgctcgctcaggagctgtatttgttt
agcgattagcctagagctttgattttagggcaaaagcgagccagacagtgcggcagacgtaaggatcaaaaaggccacct
atcattcgccggggacgcctgcctccttaccctgataacgtaactatttctctgcataggattttagtttttgtgttttt
gttttgttttattctgtttaatcacttcaagtatctcatccattatttgaagcgggctcggaggaaacgtgccgcatcct
ccagtccttgtgcgtctgtttaggtctctccgaagcaggtccctctcgactcttagatctgggtctccagcacgcatgaa
ggggtaagggtgggggggtcccctattccggcgcgcggcgttgagcactgaatcttccaggcggaggctcagtgggagcg

ccgagaactcgccagtaccgcgcgctgcctgctgcctgctgcctcccagcccaggacttgggaaaggagggaggggacaa
gtggagggaaagtggggccgggcgggggtgcctgggaagccaggctgcgctgacgtcactgggcgcgcaattcgggctg
gagcgctttaaaaaacgagcgtgcaagcagagatgctgctccacaccgctcaggccgcgagcagcagcaaggcgcaccgc
cactgtcgccgctgcagccagggctgctccgaaggccggcgtggcggcaaccggcacctctgtccccgccgcgcttctcc
tcgccgcccacgccgtggggtcaggaacgcggcgtctggcgctgcagacgcccgctgagttgcagaagcccacggagcgg
cgcccggcgcgccacggcccgtagcagtccggtgctgctctccgcccgcgtccggctcgtggcccccctacttcgggcacc
gaccggt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>463</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..463</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q89">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tgcgtatgagtgcaagtgggttttaggaccaggatgaggcggggtgggggtgcctacctgac
gaccgaccccgacccactggacaagcacccaaccccccattccccaaattgcgcatcccctatcagagaggggggaggggaa
acaggatgcggcgaggcgcgtgcgcactgccagcttcagcaccgcggacagtgccttcgccccgcctggcggcgcgcgc
caccgccgcctcagcactgaaggcgcgctgacgtcactcgccggtcccccgcaaactcccccttcccggccaccttggtcg
cgtccgcgccgccgccggcccagccggaccgcaccacgcgaggcgcgagatagggggcacgggcgcgaccatctgcgct
gcggcgccggcgactcagcgctgcctcagtctgcggtgggcagcggaggagtcgtgtcgtgcctgagagcgcagtcgaga
a</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="63">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>2204</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..2204</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q90">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cccacctccctctctgtgctgggactcacagagggagacctcaggaggcagtctgtccatca
catgtccaaatgcagagcataccctgggctgggcgcagtggcgcacaactgtaattccagcactttgggaggctgatgtg
gaaggatcacttgagcccagaagttctagaccagcctgggcaacatggcaagaccctatctctacaaaaaaagttaaaaa
atcagccacgtgtggtgacacacacctgtagtcccagctattcaggaggctgaggtgaggggatcacttaaggctgggag
gttgaggctgcagtgagtcgtggttgcgccactgcactccagcctgggcaacagtgagaccctgtctcaaaagacaaaaa
aaaaaaaaaaaaaaaaaaagaacatatcctggtgtggagtaggggacgctgctctgacagaggctcgggggcctgagctgg
ctctgtgagctggggaggaggcagacagccaggccttgtctgcaagcagacctggcagcattgggctggccgccccccag
ggcctcctcttcatgcccagtgaatgactcaccttggcacagacacaatgttcggggtgggcacagtgcctgcttcccgc
cgcaccccagccccccctcaaatgccttccgagaagcccattgagcaggggcttgcattgcaccccagcctgacagcctg
gcatcttgggataaaagcagcacagccccctaggggctgcccttgctgtgtggcgccaccggcggtggagaacaaggctc
tattcagcctgtgcccaggaaaggggatcaggggatgcccaggcatggacagtgggtggcaggggggggagaggagggctg
tctgcttcccagaagtccaaggacacaaatgggtgaggggactgggcagggttctgaccctgtgggaccagagtggaggg
cgtagatggacctgaagtctccagggacaacagggcccaggtctcaggctcctagttgggcccagtggctccagcgtttc
caaacccatccatccccagaggttcttcccatctctccaggctgatgtgtgggaactcgaggaaataaatctccagtggg
agacggaggggtggccagggaaacggggcgctgcaggaataaagacgagccagcacagccagctcatgtgtaacggcttt
gtggagctgtcaaggcctggtctctgggagagaggcacagggaggccagacaaggaaggggtgacctggagggacagatc
caggggctaaagtcctgataaggcaagagagtgccggccccctcttgccctatcaggacctccactgccacatagaggcc
```

atgattgacccttagacaaagggctggtgtccaatcccagcccccagccccagaactccagggaatgaatgggcagagag
caggaatgtgggacatctgtgttcaagggaaggactccaggagtctgctgggaatgaggcctagtaggaaatgaggtggc
ccttgagggtacagaacaggttcattcttcgccaaattcccagcaccttgcaggcacttacagctgagtgagataatgcc
tgggttatgaaatcaaaaagttggaaagcaggtcagaggtcatctggtacagcccttccttccctttttttttttttttt
ttgtgagacaaggtctctctctgttgcccaggctggagtggcgcaaacacagctcactgcagcctcaacctactgggctc
aagcaatcctccagcctcagcctcccaaagtgctgggattacaagcatgagccaccccactcagccctttccttccttt
taattgatgcataataattgtaagtattcatcatggtccaaccaacccttttcttgacccaccttcctagagagagggtcc
tcttgcttcagcggtcagggccccagacccatggtctggctccaggtaccacctgcctcatgcaggagttggcgtgccca
ggaagctctgcctctgggcacagtgacctcagtggggtgaggggagctctccccatagctgggctgcggcccaaccccac
cccctcaggctatgccaggggggtgttgccaggggcacccgggcatcgccagtctagcccactccttcataaagccctcgc
atcccaggagcgagcagagccagagcaggttggagaggagacgcatcacctccgctgctcgc</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>381</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..381</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q91">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide"</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..381</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q92">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagccca
tatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtc
aataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacggtaaactg
cccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctgg
cattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatgg<
/INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="65">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1013</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1013</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q93">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

<INSDFeature_location>1..1013</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q94">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggagtcgctgcgttgccttcgccccgtgccccgctccgcgccgcctcgcgccgcccgccccg
gctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggttt
aatgacggctcgtttcttttctgtggctgcgtgaaagccttaaagggctccgggagggccctttgtgcgggggggagcgg
ctcgggggggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggcccgcgctgcccggcggctgtgagcgctgcgg
gcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcgtgtgcgcgaggggagcgcggccgggggcggtgccccgcggtgcgggggggc
tgcgaggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcaggggggtgtgggcgcggcggtcgggctgta
accccccccctgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctccgtgcggggcgtggcgcg
gggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggcggggccgcctcgggccggggagggctc
ggggggaggggcgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaat
cgtgcgagagggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgcacccccctct
agcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgccgccg
tcccccttctcccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggacggggcagggcggggttcg
gcttctggcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttcttttttcctacag</INSDSeq
_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>60</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..60</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q95">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..60</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q96">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtaccggatgcagctgctgagctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattct</
INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="67">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>60</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..60</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q97">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..60</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q98">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtatagaatgcagctcctgtcctgcattgccctgagcctggctctcgtgaccaacagc</
INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="68">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q99">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic peptide&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成肽」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q100">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="69">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>63</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..63</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q101">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..63</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q102">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggctctggcgaaggcagaggcagcctgcttacatgtggcgacgtggaagagaaccccggacc
t</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q103">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic peptide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成肽」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q104">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q105">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q106">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gacaagacccacaccggcaagcggaagagaaga</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="72">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q107">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic peptide&quot;</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成肽」
</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q108">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTGKRKRR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>82</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..82</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q109">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..82</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q110">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtaagtatcaaggttacaagacaggtttaaggagaccaatagaaactgggcttgtcgagaca
gagaagactcttgcgtttct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>51</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..51</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q111">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..51</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q112">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gataggcacctattggtcttactgacatccactttgcctttctctccacag</INSDSeq_s
equence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>225</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..225</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q113">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..225</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q114">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctg
gaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattct
ggggggtggggtggggcaggacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctcta
tgg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q115">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```
      <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q116">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aacttgtttattgcagcttataatggttacaaataaagcaatagcatcacaaatttcacaaa
taaagcatttttttcactgcattctagttgtggtttgtccaaactcatcaatgtatctta</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>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q117">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q118">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttgtcgacgcggccgcacgcgt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q119">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q120">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ctcctgggcaacgtgctggttattgtgaccggtgccacc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q121">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q122">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>taagagctcgctgatcagcctcga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>38</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..38</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q123">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..38</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q124">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>aagcttgaattcagctgacgtgcctcggaccgcctagg</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="81">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q125">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q126">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>gcggccgcacgcgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q127">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..34</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>aagcttgaattcagctgacgtgcctcggaccgct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>159</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..159</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q129">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..159</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q130">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MISLIAALAVDYVIGMENAMPWNLPADLAWFKRNTLNKPVIMGRHTWESIGRPLPGRKNIIL
SSQPSTDDRVTWVKSVDEAIAACGDVPEIMVIGGGRVIEQFLPKAQKLYLTHIDAEVEGDTHFPDYEPDDWESVFSEFHD
ADAQNSHSYCFEILERR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="84">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>483</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..483</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q131">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..483</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q132">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggtaccatcagtctgattgcggcgttagcggtagattacgttatcggcatggaaaacgccat
gccgtggaacctgcctgccgatctcgcctggtttaaacgcaacaccttaaataaacccgtgattatgggccgccatacct
gggaatcaatcggtcgtccgttgccaggacgcaaaaatattatcctcagcagtcaaccgagtacggacgatcgcgtaacg
tgggtgaagtcggtggatgaagccatcgcggcgtgtggtgacgtaccagaaatcatggtgattggcggcggtcgcgttat
tgaacagttcttgccaaaagcgcaaaaactgtatctgacgcatatcgacgcagaagtggaaggcgacacccatttcccgg
attacgagccggatgactgggaatcggtattcagcgaattccacgatgctgatgcgcagaactctcacagctattgcttt
gagattctggagcggcgataa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>474</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..474</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q133">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..474</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q134">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atcagtctgattgcggcgttagcggtagattacgttatcggcatggaaaacgccatgccgtg
gaacctgcctgccgatctcgcctggtttaaacgcaacaccttaaataaacccgtgattatgggccgccatacctgggaat
caatcggtcgtccgttgccaggacgcaaaaatattatcctcagcagtcaaccgagtacggacgatcgcgtaacgtgggtg
aagtcggtggatgaagccatcgcggcgtgtggtgacgtaccagaaatcatggtgattggcggcggtcgcgttattgaaca
gttcttgccaaaagcgcaaaaactgtatctgacgcatatcgacgcagaagtggaaggcgacacccatttcccggattacg
agccggatgactgggaatcggtattcagcgaattccacgatgctgatgcgcagaactctcacagctattgctttgagatt
ctggagcggcga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q135">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q136">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGVEKQVIRPGNGPKPAPGQTVTVHCTGFGKDGDLSQKFWSTKDEGQKPFSFQIGKGAVIKG
WDEGVIGMQIGEVARLRCSSDYAYGAGGFPAWGIQPNSVLDFEIEVLSVQ</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="87">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>78</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..78</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q137">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..78</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>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggatcccgggctgactacaaagaccatgacggtgattataaagatcatgacatcgactacaa
ggatgacgatgacaag</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="88">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>2208</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..2208</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q139">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..2208</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>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggctgccgatggttatcttccagattggctcgaggacaacctctctgagggcattcgcga
gtggtgggacttgaaacctggagccccgaaacccaaagccaaccagcaaaagcaggacgacggccggggtctggtgcttc
ctggctacaagtacctcggacccttcaacggactcgacaaggggagcccgtcaacgcggcggacgcagcggccctcgag
cacgacaaggcctacgaccagcagctcaaagcgggtgacaatccgtacctgcggtataaccacgccgacgccgagtttca
ggagcgtctgcaagaagatacgtcttttgggggcaacctcgggcgagcagtcttccaggccaagaagcgggttctcgaac
ctctcggtctggttgaggaaggcgctaagacggctcctggaaagaagagaccggtagagcaatcaccccaggaaccagac
tcctcttcgggcatcggcaagaaaggccagcagcccgcgaagaagagactcaactttgggcagacaggcgactcagagtc
agtgcccgaccctcaaccactcggagaaccccccgcagcccctctggtgtgggatctaatacaatggcagcaggcggtg
gcgctccaatggcagacaataacgaaggcgccgacggagtgggtaacgcctcaggaaattggcattgcgattccacatgg
ctgggcgacagagtcatcaccaccagcacccgaacctgggccctccccacctacaacaaccacctctacaagcaaatctc
cagccaatcgggagcaagcaccaacgacaacacctacttcggctacagcacccccctgggggtattttgactttaacagat
tccactgccacttctcaccacgtgactggcagcgactcatcaacaacaactggggattccggcccaagagactcaacttc
aagctcttcaacatccaggtcaaggaggtcacgacgaatgatggcaccacgaccatcgccaataaccttaccagcacggt
tcaggtctttacggactcggaataccagctcccgtacgtcctcggctctgcgcaccagggctgcctgcctccgttcccgg
```

cggacgtcttcatgattcctcagtacgggtacctgactctgaacaatggcagtcaggccgtgggccgttcctccttctac
tgcctggagtactttccttctcaaatgctgagaacgggcaacaactttgagttcagctacacgtttgaggacgtgccttt
tcacagcagctacgcgcacagccaaagcctggaccggctgatgaacccccctcatcgaccagtacctgtactacctgtctc
ggactcagaccacgagtggtaccgcaggaaatcggacgttgcaattttctcaggccgggcctagtagcatggcgaatcag
gccaaaaactggctacccgggccctgctaccggcagcaacgcgtctccaagacagcgaatcaaaataacaacagcaactt
tgcctggaccggtgccaccaagtatcatctgaatggcagagactctctggtaaatcccggtcccgctatggcaacccaca
aggacgacgaagacaaatttttccgatgagcggagtcttaatatttgggaaacagggagctggaaatagcaacgtggac
cttgacaacgttatgataaccagtgaggaagaaattaaaaccaccaacccagtggccacagaacagtacggcacggtggc
cactaacctgcaatcgtcaaacaccgctcctgctacagggaccgtcaacagtcaaggagccttacctggcatggtctggc
agaaccgggacgtgtacctgcagggtcctatctgggccaagattcctcacacggacggacactttcatccctcgccgctg
atgggaggctttggactgaaacacccgcctcctcagatcctgattaagaatacacctgttcccgcgaatcctccaactac
cttcagtccagctaagtttgcgtcgttcatcacgcagtacagcaccggacaggtcagcgtggaaattgaatgggagctgc
agaaagaaaacagcaaacgctggaacccagagattcaatacacttccaactacaacaaatctacaaatgtggactttgct
gttgacacaaatggcgtttattctgagcctcgccccatcggcacccgttacctcacccgtaatctg</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>736</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..736</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q141">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide"</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..736</INSDFeature_location>

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q142">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLDKG
EPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGK
KRPVEQSPQEPDSSSGIGKKGQQPAKKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPSGVGSNTMAAGGGAPMADNNEGADGVG
NASGNWHCDSTWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLIN
NNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLN
NGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQTTSGTAGNRTLQ
FSQAGPSSMANQAKNWLPGPCYRQQRVSKTANQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMATHKDDEDKFFPMSGVLI
FGKQGAGNSNVDLDNVMITSEEEIKTTNPVATEQYGTVATNLQSSNTAPATGTVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKI
PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYT
SNYNKSTNVDFAVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3792</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3792</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q143">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3792</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q144">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcct
cagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggttcctgcggccgcacgcgtgacattgat
tattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacataactt
acggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaac
gccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatc
atatgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgg
gactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatgggtcgaggtgagccccacgttctgcttca
ctctccccatctcccccccctccccacccccaattttgtatttatttatttttaattattttgtgcagcgatgggggcg
gggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcag
ccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcccctataaaaagcgaagcgcg
cggcgggcgggagtcgctgcgttgccttcgccccgtgccccgctccgcgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgact
gaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggc
tcgtttcttttctgtggctgcgtgaaagccttaaagggctccgggagggccctttgtgcgggggggagcggctcgggggg
tgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggcccgcgctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgc
ggggctttgtgcgctccgcgtgtgcgcgaggggagcgcggccgggggcggtgccccgcggtgcgggggggctgcgagggg
aacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcagggggtgtgggcgcggcggtcgggctgtaacccccccc
tgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctccgtgcggggcgtggcgcggggctcgcc
gtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggg
gcgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgaga

gggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgcacccccctctagcgggcgc
ggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccccttct
ccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggacggggcagggcggggttcggcttctggc
gtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttcttttcctacagctcctgggcaacgtgctg
gttattgtgaccggtgccaccatgtaccggatgcagctgctgagctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattc
tgaggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctggcggctctctgagactgagctgtgccgcttctggct
acgacttcacccactacggcatgaactgggtccgacaggcccctggcaaaggccttgaatgggtcggatggatcaacacc
tacaccggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagattcaccttcagcctggacaccagcaagagcaccgccta
cctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtactactgcgccaagtatccctactactacggcaccagcc
actggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtgtctagcgcctctacaaagggccccagcgttttccca
ctggctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctctgggctgtctggtcaaggactactttccgagcctgt
gaccgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcaaagcagcggcctgtact
ctctgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaatgtgaaccacaagcctagc
aacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacaccggcaagcggaagagaagaggctctgg
cgaaggcagaggcagcctgcttacatgtggcgacgtggaagagaaccccggacctatgtatagaatgcagctcctgtcct
gcattgccctgagcctggctctcgtgaccaacagcgacatccagctgacacagagccccagcagcctgtctgcctctgtg
ggagacagagtgaccatcacctgtagcgccagccaggacatctccaactacctgaactggtatcagcaaaagcccggcaa
ggcccctaaggtgctgatctacttcacaagcagcctgcactccggcgtgcccagcagattttctggctctggcagcggca
ccgacttcaccctgaccatatctagcctgcagcctgaggacttcgccacctactactgccagcagtacagcaccgtgcct
tggacatttggccagggcacaaaggtggaaatcaagcggactgtggccgctcctagcgtgttcatctttccacctagcga
cgagcagctgaagtctggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccagagaagccaaggtgcagtgga
aagtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaagagagcgtgacagagcaggactccaaggatagcacctatagcctg
agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaagtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctttc
tagccctgtgaccaagagcttcaaccggggcgaatgttaagagctcgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgcca
gccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatg
aggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaagggggaggat
tgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggaagcttgaattcagctgacgtgcctcggaccgct
aggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcc
cgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3847</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..3847</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q145">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3847</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q146">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcg
tcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctttgtcgacgcggccgcacgcgtgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttca
tagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccat
tgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacgg
taaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcc
cgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctatta
ccatgggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatt
tatttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgagg
ggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgagg
cggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgttgccttcgccccgtgccccgct
ccgcgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctc
ctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggctcgtttcttttctgtggctgcgtgaaagccttaaagggctccgg

gagggccctttgtgcgggggggagcggctcgggggtgcgtgcgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggcccgc
gctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcgtgtgcgcgaggggagcgcggccgg
gggcggtgccccgcggtgcgggggggctgcgaggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcagg
gggtgtgggcgcggcggtcgggctgtaacccccccctgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggt
gcggggctccgtgcggggcgtggcgcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggc
ggggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggggcgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcga
gccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaa
tctgggaggcgccgccgcaccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcgggga
gggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccctctccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttc
gggggggacggggcagggcggggttcggcttctggcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgcc
ttcttctttttcctacagctcctgggcaacgtgctggttattgtgaccggtgccaccatgtaccggatgcagctgctgag
ctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattctgaggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctg
gcggctctctgagactgagctgtgccgcttctggctacgacttcacccactacggcatgaactgggtccgacaggcccct
ggcaaaggccttgaatgggtcggatggatcaacacctacaccggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagatt
caccttcagcctggacaccagcaagagcaccgcctacctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtact
actgcgccaagtatccctactactacggcaccagccactggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtg
tctagcgcctctacaaagggccccagcgttttcccactggctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctct
gggctgtctggtcaaggactactttcccgagcctgtgaccgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcaca
cctttccagctgtgctgcaaagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcacc
cagacctacatctgcaatgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaa
gacccacaccggcaagcggaagagaagaggctctggcgaaggcagaggcagcctgcttacatgtggcgacgtggaagaga
accccggacctatgtatagaatgcagctcctgtcctgcattgccctgagcctggctctcgtgaccaacagcgacatccag
ctgacacagagccccagcagcctgtctgcctctgtgggagacagagtgaccatcacctgtagcgccagccaggacatctc
caactacctgaactggtatcagcaaaagcccggcaaggcccctaaggtgctgatctacttcacaagcagcctgcactccg
gcgtgcccagcagattttctggctctggcagcggcaccgacttcaccctgaccatatctagcctgcagcctgaggacttc
gccacctactactgccagcagtacagcaccgtgccttggacatttggccagggcacaaaggtggaaatcaagcggactgt
ggccgctcctagcgtgttcatctttccacctagcgacgagcagctgaagtctggcacagcctctgtcgtgtgcctgctga
acaacttctaccccagagaagccaaggtgcagtggaaagtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaagagagcgtg
acagagcaggactccaaggatagcacctatagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaa
agtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctttctagccctgtgaccaagagcttcaaccggggcgaatgttaagagc
tcgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctgg
aaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctg
gggggtggggtggggcaggacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctat
ggaagcttgaattcagctgacgtgcctcggaccgcctaggaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcg
cgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagc
gagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3845</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3845</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q147">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3845</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q148">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcg
tcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctttgtcgacgcggccgcacgcgtgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttca
tagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccat
tgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacgg
taaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcc
```

cgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctatta
ccatgggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatt
tatttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgagggg
cggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcg
gcggcggcggcggcccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgttgccttcgccccgtgccccgctcc
gcgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcct
ccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggctcgtttcttttctgtggctgcgtgaaagccttaaagggctccggga
gggcccttgtgcgggggggagcggctcgggggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggcccgcgc
tgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcgtgtgcgcgaggggagcgcggccgggg
gcggtgccccgcggtgcgggggggctgcgaggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcagggg
gtgtgggcgcggcggtcgggctgtaacccccccctgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgc
ggggctccgtgcggggcgtggcgcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggcgg
ggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggggcgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagc
cgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatc
tgggaggcgccgccgcacccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagg
gccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccccttctcccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttcgg
gggggacggggcagggcggggttcggcttctggcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgcctt
cttctttttcctacagctcctgggcaacgtgctggttattgtgaccggtgccaccatgtaccggatgcagctgctgagct
gtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattctgaggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctggc
ggctctctgagactgagctgtgccgcttctggctacgacttcacccactacggcatgaactgggtccgacaggcccctgg
caaaggccttgaatgggtcggatggatcaacacctacaccggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagattca
ccttcagcctggacaccagcaagagcaccgcctacctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtactac
tgcgccaagtatccctactactacggcaccagccactggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtgtc
tagcgcctctacaaagggccccagcgttttcccactggctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctctgg
gctgtctggtcaaggactactttcccgagcctgtgaccgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcacacc
tttccagctgtgctgcaaagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcaccca
gacctacatctgcaatgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaaga
cccacaccggcaagcggaagagaagaggctctggcgaaggcagaggcagcctgcttacatgtggcgacgtggaagagaac
cccggacctatgtatagaatgcagctcctgtcctgcattgccctgagcctggctctcgtgaccaacagcgacatccagct
gacacagagccccagcagcctgtctgcctctgtgggagacagagtgaccatcacctgtagcgccagccaggacatctcca
actacctgaactggtatcagcaaaagcccggcaaggcccctaaggtgctgatctacttcacaagcagcctgcactccggc
gtgcccagcagattttctggctctggcagcggcaccgacttcaccctgaccatatctagcctgcagcctgaggacttcgc
cacctactactgccagcagtacagcaccgtgccttggacatttggccagggcacaaaggtggaaatcaagcggactgtgg
ccgctcctagcgtgttcatctttccacctagcgacgagcagctgaagtctggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaac
aacttctaccccagagaagccaaggtgcagtggaaagtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaagagagcgtgac
agagcaggactccaaggatagcacctatagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaag
tgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctttctagccctgtgaccaagagcttcaaccggggcgaatgttaagagctc
gctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaa
ggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctggg
gggtggggtggggcaggacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatgg

aagcttgaattcagctgacgtgcctcggaccgcctaggaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcg
ctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcga
gcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4452</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4452</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q149">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide"</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4452</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q150">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcct
cagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggttcctgcggccgcacgcgtgacattgat
tattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacataactt
acggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaac
gccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatc
atatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgg
gactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatgggtcgaggtgagccccacgttctgcttca
ctctccccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatttatttttttaattattttgtgcagcgatgggggcg
gggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcag
ccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcg
cggcgggcgggagtcgctgcgttgccttcgccccgtgccccgctccgcgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgact
gaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggc
tcgtttcttttctgtggctgcgtgaaagccttaaagggctccgggagggccctttgtgcgggggggagcggctcgggggg
tgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggcccgcgctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgc
ggggctttgtgcgctccgcgtgtgcgcgaggggagcgcggccgggggcggtgccccgcggtgcgggggggctgcgaggggg
aacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcaggggggtgtgggcgcggcggtcgggctgtaacccccccc
tgcaccccctcccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctccgtgcggggcgtggcgcggggctcgcc
gtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggg
gcgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgaga
gggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgcacccccctctagcgggcgc
ggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccccttct
ccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggacggggcagggcggggttcggcttctggc
gtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttcttttcctacagctcctgggcaacgtgctg
gttattgtgaccggtgccaccatgtaccggatgcagctgctgagctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattc
tgaggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctggcggctctctgagactgagctgtgccgcttctggct
acaccttcaccaactacggcatgaactgggtccgacaggcccctggcaaaggccttgaatgggtcggatggatcaacacc
tacaccggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagattcaccttcagcctggacaccagcaagagcaccgccta
cctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtactactgcgccaagtatccccactactacggcagcagcc
actggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtgtctagcgcctctacaaagggccccagcgttttccca
ctggctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctctgggctgtctggtcaaggactactttcccgagcctgt
gaccgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcaaagcagcggcctgtact
ctctgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaatgtgaaccacaagcctagc
aacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtcctccatgtcctgctccagaact
gctcggcggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcagaacccctgaagtgacct
gcgtggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcc
aagaccaagcctagagaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggct
gaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagg
gccagcctagggaaccccaggtttacacactgcctccaagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgc
ctcgtgaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagccagagaacaactacaagacaac

ccctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagtccagatggcagcagggca
acgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgagcctgtctcctggcaag
cggaagagaagaggctctggcgaaggcagaggcagcctgcttacatgtggcgacgtggaagagaaccccggacctatgta
tagaatgcagctcctgtcctgcattgccctgagcctggctctcgtgaccaacagcgacatccagatgacacagagcccca
gcagcctgtctgcctctgtgggagacagagtgaccatcacctgtagcgccagccaggacatctccaactacctgaactgg
tatcagcaaaagcccggcaaggcccctaaggtgctgatctacttcacaagcagcctgcactccggcgtgcccagcagatt
ttctggctctggcagcggcaccgacttcaccctgaccatatctagcctgcagcctgaggacttcgccacctactactgcc
agcagtacagcaccgtgccttggacatttggccagggcacaaaggtggaaatcaagcggactgtggccgctcctagcgtg
ttcatctttccacctagcgacgagcagctgaagtctggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccag
agaagccaaggtgcagtggaaagtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaagagagcgtgacagagcaggactcca
aggatagcacctatagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaagtgtacgcctgcgaa
gtgacccaccagggcctttctagccctgtgaccaagagcttcaaccggggcgaatgttaagagctcgctgatcagcctcg
actgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccac
tgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggc
aggacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggaagcttgaattcag
ctgacgtgcctcggaccgctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgagg
ccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4507</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4507</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q151">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide"</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4507</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q152">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcg
tcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctttgtcgacgcggccgcacgcgtgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttca
tagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccat
tgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacgg
taaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcc
cgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctatta
ccatgggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatt
tatttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggg
ggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgagg
cggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgttgccttcgccccgtgccccgct
ccgcgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctc
ctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggctcgtttcttttctgtggctgcgtgaaagccttaaagggctccgg
gagggccctttgtgcgggggggagcggctcgggggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggcccgc
gctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcgtgtgcgcgaggggagcgcggccgg
gggcggtgccccgcggtgcgggggggctgcgaggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcagg
gggtgtgggcgcggcggtcgggctgtaacccccccctgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggt
gcggggctccgtgcggggcgtggcgcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggc
ggggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggggcgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcga
gccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaa
tctgggaggcgccgccgcacccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcgggga
gggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccccttctccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttc
gggggggacggggcagggcggggttcggcttctggcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgcc
ttcttcttttttcctacagctcctgggcaacgtgctggttattgtgaccggtgccaccatgtaccggatgcagctgctgag
```

ctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattctgaggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctg
gcggctctctgagactgagctgtgccgcttctggctacaccttcaccaactacggcatgaactgggtccgacaggcccct
ggcaaaggccttgaatgggtcggatggatcaacacctacaccggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagatt
caccttcagcctggacaccagcaagagcaccgcctacctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtact
actgcgccaagtatccccactactacggcagcagccactggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtg
tctagcgcctctacaaagggccccagcgttttcccactggctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctct
gggctgtctggtcaaggactactttcccgagcctgtgaccgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcaca
cctttccagctgtgctgcaaagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcacc
cagacctacatctgcaatgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaa
gacccacacctgtcctccatgtcctgctccagaactgctcggcggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaagg
acaccctgatgatcagcagaacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttc
aattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaacagcacctacagagt
ggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgc
ctgctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagcctagggaaccccaggtttacacactgcctccaagccgg
gaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatggga
gagcaatggccagccagagaacaactacaagacaaccccctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacagca
agctgacagtggacaagtccagatggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccac
tacacccagaagtctctgagcctgtctcctggcaagcggaagagaagaggctctggcgaaggcagaggcagcctgcttac
atgtggcgacgtggaagagaaccccggacctatgtatagaatgcagctcctgtcctgcattgccctgagcctggctctcg
tgaccaacagcgacatccagatgacacagagccccagcagcctgtctgcctctgtgggagacagagtgaccatcacctgt
agcgccagccaggacatctccaactacctgaactggtatcagcaaaagcccggcaaggcccctaaggtgctgatctactt
cacaagcagcctgcactccggcgtgcccagcagattttctggctctggcagcggcaccgacttcaccctgaccatatcta
gcctgcagcctgaggacttcgccacctactactgccagcagtacagcaccgtgccttggacatttggccagggcacaaag
gtggaaatcaagcggactgtggccgctcctagcgtgttcatctttccacctagcgacgagcagctgaagtctggcacagc
ctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccagagaagccaaggtgcagtggaaagtggacaatgccctgcagagcg
gcaacagccaagagagcgtgacagagcaggactccaaggatagcacctatagcctgagcagcaccctgacactgagcaag
gccgactacgagaagcacaaagtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctttctagccctgtgaccaagagcttcaa
ccggggcgaatgttaagagctcgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccc
cgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctga
gtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgct
ggggatgcggtgggctctatggaagcttgaattcagctgacgtgcctcggaccgcctaggaggaacccctagtgatggag
ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccg
ggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3609</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>

```
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3609</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q153">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3609</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q154">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcct
cagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggttcctgcggccgcacgcgtgacattgat
tattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacataactt
acggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaac
gccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatc
atatgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgg
gactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatgggtcgaggtgagccccacgttctgcttca
ctctccccatctcccccccctccccacccccaattttgtatttatttatttttaattattttgtgcagcgatgggggcg
gggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcag
```

ccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcg
cggcgggcgggagtcgctgcgttgccttcgccccgtgccccgctccgcgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgact
gaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggc
tcgtttcttttctgtggctgcgtgaaagccttaaagggctccgggagggcccttttgtgcgggggggagcggctcgggggg
tgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggcccgcgctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgc
ggggctttgtgcgctccgcgtgtgcgcgaggggagcgcggccgggggcggtgccccgcggtgcgggggggctgcgagggg
aacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcaggggggtgtgggcgcggcggtcgggctgtaacccccccc
tgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctccgtgcggggcgtggcgcggggctcgcc
gtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggg
gcgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgaga
gggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgcacccccctctagcgggcgc
ggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccccttct
ccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggacggggcagggcggggttcggcttctggc
gtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttcttttcctacagctcctgggcaacgtgctg
gttattgtgaccggtgccaccatgtaccggatgcagctgctgagctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattc
tagcgataccggcagacccttcgtggaaatgtacagcgagatccccgagatcatccacatgaccgagggcagagagctgg
tcatcccctgcagagtgacaagccccaacatcaccgtgactctgaagaagttccctctggacacactgatccccgacggc
aagagaatcatctgggacagccggaagggcttcatcatcagcaacgccacctacaaagagatcggcctgctgacctgtga
agccaccgtgaatggccacctgtacaagaccaactacctgacacacagacagaccaacaccatcatcgacgtggtgctga
gccctagccacggcattgaactgtctgtgggcgagaagctggtgctgaactgtaccgccagaaccgagctgaacgtgggc
atcgacttcaactgggagtaccccagcagcaagcaccagcacaagaaactggtcaaccgggacctgaaaacccagagcgg
cagcgagatgaagaaattcctgagcaccctgaccatcgacggcgtgaccagatctgaccagggcctgtacacatgtgccg
ccagctctggcctgatgaccaagaaaaacagcaccttcgtgcgggtgcacgagaaggacaagacccacacctgtcctcca
tgtcctgctccagaactgctcggcggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcag
aacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcg
tggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtacaatagcacctacagagtggtgtccgtgctgaccgtg
ctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaaac
catctccaaggccaagggccagcctagggaaccccaggtttacacactgcctccaagcagggacgagctgacaaagaacc
aggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgag
aacaactacaagacaacccctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagag
cagatggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctga
gcctgtctcctggataagagctcgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctccc
ccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctg
agtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgc
tggggatgcggtgggctctatggaagcttgaattcagctgacgtgcctcggaccgctaggaacccctagtgatggagttg
gccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggc
ggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3664</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3664</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q155">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3664</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q156">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcg
tcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggtt
cctttgtcgacgcggccgcacgcgtgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttca
tagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccat
tgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacgg
```

taaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcc
cgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctatta
ccatgggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatt
tatttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcgcgccaggcggggcggggcggggcgagg
ggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgagg
cggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgttgccttcgccccgtgccccgct
ccgcgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctc
ctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggctcgtttcttttctgtggctgcgtgaaagccttaaagggctccgg
gagggccctttgtgcgggggggagcggctcgggggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggcccgc
gctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcgtgtgcgcgaggggagcgcggccgg
gggcggtgccccgcggtgcgggggggctgcgaggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcagg
gggtgtgggcgcggcggtcgggctgtaacccccccctgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggt
gcggggctccgtgcggggcgtggcgcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggc
ggggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggggcgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcga
gccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaa
tctgggaggcgccgccgcaccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcgggga
gggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccccttctccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttc
gggggggacggggcagggcggggttcggcttctggcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgcc
ttcttcttttcctacagctcctgggcaacgtgctggttattgtgaccggtgccaccatgtaccggatgcagctgctgag
ctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattctagcgataccggcagacccttcgtggaaatgtacagcgagatcc
ccgagatcatccacatgaccgagggcagagagctggtcatcccctgcagagtgacaagccccaacatcaccgtgactctg
aagaagttccctctggacacactgatccccgacggcaagagaatcatctgggacagccggaagggcttcatcatcagcaa
cgccacctacaaagagatcggcctgctgacctgtgaagccaccgtgaatggccacctgtacaagaccaactacctgacac
acagacagaccaacaccatcatcgacgtggtgctgagccctagccacggcattgaactgtctgtgggcgagaagctggtg
ctgaactgtaccgccagaaccgagctgaacgtgggcatcgacttcaactgggagtaccccagcagcaagcaccagcacaa
gaaactggtcaaccgggacctgaaaacccagagcggcagcgagatgaagaaattcctgagcaccctgaccatcgacggcg
tgaccagatctgaccagggcctgtacacatgtgccgccagctctggcctgatgaccaagaaaaacagcaccttcgtgcgg
gtgcacgagaaggacaagacccacacctgtcctccatgtcctgctccagaactgctcggcggaccttccgtgttcctgtt
tcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcagaacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgagg
atcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaacagtac
aatagcacctacagagtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggt
gtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatctccaaggccaagggccagcctagggaaccccaggtttaca
cactgcctccaagcagggacgagctgacaaagaaccaggtgtccctgacctgcctggtcaagggcttctacccttccgat
atcgccgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagacaacccctcctgtgctggacagcgacggctc
attcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacg
aggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgagcctgtctcctggataagagctcgctgatcagcctcgactgtgc
cttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctt
tcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacag
caaggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggaagcttgaattcagctgacgt
gcctcggaccgcctaggaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg

ggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggcc
aa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q157">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic probe"</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成探針」
</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q158">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDSeq_sequence>ccagcagagtcagggc</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="98">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q159">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic primer&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成引子」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q160">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gatacagctagagtcctgattgc</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="99">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q161">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic primer&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成引子」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q162">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>gatctgccaagtacctcactatg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q163">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic primer&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成引子」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q164">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ccgatttcggcctattggtta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q165">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic primer&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成引子」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q166">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ctgtggagagaaaggcaaagt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="102">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>26</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q167">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic probe&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成探針」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q168">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ggcacctattggtcttactgacatcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>1536</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1536</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q169">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1536</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q170">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtaccggatgcagctgctgagctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattctga
ggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctggcggctctctgagactgagctgtgccgcttctggctacg
acttcacccactacggcatgaactgggtccgacaggcccctggcaaaggccttgaatgggtcggatggatcaacacctac
accggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagattcaccttcagcctggacaccagcaagagcaccgcctacct
gcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtactactgcgccaagtatccctactactacggcaccagccact
ggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtgtctagcgcctctacaaagggccccagcgttttcccactg
gctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctctgggctgtctggtcaaggactactttcccgagcctgtgac
```

cgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcaaagcagcggcctgtactctc
tgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaatgtgaaccacaagcctagcaac
accaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacaccggcaagcggaagagaagaggctctggcga
aggcagaggcagcctgcttacatgtggcgacgtggaagagaaccccggacctatgtatagaatgcagctcctgtcctgca
ttgccctgagcctggctctcgtgaccaacagcgacatccagctgacacagagccccagcagcctgtctgcctctgtggga
gacagagtgaccatcacctgtagcgccagccaggacatctccaactacctgaactggtatcagcaaaagcccggcaaggc
ccctaaggtgctgatctacttcacaagcagcctgcactccggcgtgcccagcagattttctggctctggcagcggcaccg
acttcaccctgaccatatctagcctgcagcctgaggacttcgccacctactactgccagcagtacagcaccgtgccttgg
acatttggccagggcacaaaggtggaaatcaagcggactgtggccgctcctagcgtgttcatctttccacctagcgacga
gcagctgaagtctggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccagagaagccaaggtgcagtggaaag
tggacaatgccctgcagagcggcaacagccaagagagcgtgacagagcaggactccaaggatagcacctatagcctgagc
agcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaagtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctttctag
ccctgtgaccaagagcttcaaccggggcgaatgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>239</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..239</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q171">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide"</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..239</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q172">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLV
TTLTYGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKL
EYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLL
EFVTAAGITLGMDELYK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="105">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>717</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..717</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q173">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..717</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q174">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggtgagcaagggcgaggagctgttcaccggggtggtgcccatcctggtcgagctggacgg
cgacgtaaacggccacaagttcagcgtgtccggcgagggcgagggcgatgccacctacggcaagctgaccctgaagttca
tctgcaccaccggcaagctgcccgtgccctggcccaccctcgtgaccaccctgacctacggcgtgcagtgcttcagccgc
taccccgaccacatgaagcagcacgacttcttcaagtccgccatgcccgaaggctacgtccaggagcgcaccatcttctt
caaggacgacggcaactacaagacccgcgccgaggtgaagttcgagggcgacaccctggtgaaccgcatcgagctgaagg
gcatcgacttcaaggaggacggcaacatcctggggcacaagctggagtacaactacaacagccacaacgtctatatcatg
gccgacaagcagaagaacggcatcaaggtgaacttcaagatccgccacaacatcgaggacggcagcgtgcagctcgccga
ccactaccagcagaacaccccccatcggcgacggccccgtgctgctgcccgacaaccactacctgagcacccagtccgccc
tgagcaaagaccccaacgagaagcgcgatcacatggtcctgctggagttcgtgaccgccgccgggatcactctcggcatg
gacgagctgtacaag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="106">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>4509</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..4509</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q175">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..4509</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q176">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcct
cagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggttcctgcggccgcacgcgtgacattgat
tattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacataactt
acggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaac
gccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatc
atatgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgg
gactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatgggtcgaggtgagccccacgttctgcttca
ctctccccatctcccccccctccccacccccaattttgtatttatttatttttaattattttgtgcagcgatgggggcg
gggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcag
ccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcg
cggcgggcgggagtcgctgcgttgccttcgccccgtgccccgctccgcgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgact
gaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggc
tcgtttcttttctgtggctgcgtgaaagccttaaagggctccgggagggccctttgtgcgggggggagcggctcgggggg
tgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggcccgcgctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgc
ggggctttgtgcgctccgcgtgtgcgcgaggggagcgcggccgggggcggtgccccgcggtgcgggggggctgcgaggggg
aacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcagggggtgtgggcgcggcggtcgggctgtaacccccccc
tgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctccgtgcggggcgtggcgcggggctcgcc
gtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggg
gcgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgaga

gggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgcacccccctctagcgggcgc
ggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccccttct
ccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggacggggcagggcggggttcggcttctggc
gtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttcttttttcctacagctcctgggcaacgtgctg
gttattgtgaccggtgccaccatgtaccggatgcagctgctgagctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattc
tgaggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctggcggctctctgagactgagctgtgccgcttctggct
acgacttcacccactacggcatgaactgggtccgacaggcccctggcaaaggccttgaatgggtcggatggatcaacacc
tacaccggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagattcaccttcagcctggacaccagcaagagcaccgccta
cctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtactactgcgccaagtatccctactactacggcaccagcc
actggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtgtctagcgcctctacaaagggccccagcgttttccca
ctggctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctctgggctgtctggtcaaggactactttcccgagcctgt
gaccgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcaaagcagcggcctgtact
ctctgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaatgtgaaccacaagcctagc
aacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacaccggcaagcggaagagaagaggctctgg
cgaaggcagaggcagcctgcttacatgtggcgacgtggaagagaaccccggacctatgtatagaatgcagctcctgtcct
gcattgccctgagcctggctctcgtgaccaacagcgacatccagctgacacagagccccagcagcctgtctgcctctgtg
ggagacagagtgaccatcacctgtagcgccagccaggacatctccaactacctgaactggtatcagcaaaagcccggcaa
ggcccctaaggtgctgatctacttcacaagcagcctgcactccggcgtgcccagcagattttctggctctggcagcggca
ccgacttcaccctgaccatatctagcctgcagcctgaggacttcgccacctactactgccagcagtacagcaccgtgcct
tggacatttggccagggcacaaaggtggaaatcaagcggactgtggccgctcctagcgtgttcatctttccacctagcga
cgagcagctgaagtctggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccagagaagccaaggtgcagtgga
aagtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaagagagcgtgacagagcaggactccaaggatagcacctatagcctg
agcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaagtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctttc
tagccctgtgaccaagagcttcaaccggggcgaatgtatggtgagcaagggcgaggagctgttcaccggggtggtgccca
tcctggtcgagctggacggcgacgtaaacggccacaagttcagcgtgtccggcgagggcgagggcgatgccacctacggc
aagctgaccctgaagttcatctgcaccaccggcaagctgcccgtgccctggcccaccctcgtgaccaccctgacctacgg
cgtgcagtgcttcagccgctaccccgaccacatgaagcagcacgacttcttcaagtccgccatgcccgaaggctacgtcc
aggagcgcaccatcttcttcaaggacgacggcaactacaagacccgcgccgaggtgaagttcgagggcgacaccctggtg
aaccgcatcgagctgaagggcatcgacttcaaggaggacggcaacatcctggggcacaagctggagtacaactacaacag
ccacaacgtctatatcatggccgacaagcagaagaacggcatcaaggtgaacttcaagatccgccacaacatcgaggacg
gcagcgtgcagctcgccgaccactaccagcagaacaccccccatcggcgacggccccgtgctgctgcccgacaaccactac
ctgagcacccagtccgccctgagcaaagaccccaacgagaagcgcgatcacatggtcctgctggagttcgtgaccgccgc
cgggatcactctcggcatggacgagctgtacaagtaagagctcgctgatcagcctcgactgtgccttctagttgccagcc
atctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgtcctttcctaataaaatgagg
aaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcaggacagcaaggggaggattgg
gaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggaagcttgaattcagctgacgtgcctcggaccgctagg
aacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccga
cgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5169</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5169</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q177">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5169</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q178">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcct
cagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaactccatcactaggggttcctgcggccgcacgcgtgacattgat
tattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacataactt
acggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaac
```

gccaatagggactttccattgacgtcaatgggtggactatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatc
atatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgg
gactttcctacttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatgggtcgaggtgagccccacgttctgcttca
ctctccccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatttatttttttaattattttgtgcagcgatgggggcg
gggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcag
ccaatcagagcggcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcg
cggcgggcgggagtcgctgcgttgccttcgccccgtgccccgctccgcgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgact
gaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggc
tcgtttcttttctgtggctgcgtgaaagccttaaagggctccgggagggccctttgtgcgggggggagcggctcgggggg
tgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggcccgcgctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgc
ggggctttgtgcgctccgcgtgtgcgcgaggggagcgcggccgggggcggtgccccgcggtgcgggggggctgcgagggg
aacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcaggggggtgtgggcgcggcggtcgggctgtaacccccccc
tgcacccccctccccgagttgctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctccgtgcggggcgtggcgcggggctcgcc
gtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggggaggg
gcgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgaga
gggcgcagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgcaccccctctagcgggcgc
ggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtccccttct
ccctctccagcctcggggctgtccgcgggggacggctgccttcgggggggacggggcagggcggggttcggcttctggc
gtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttcttttcctacagctcctgggcaacgtgctg
gttattgtgaccggtgccaccatgtaccggatgcagctgctgagctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattc
tgaggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctggcggctctctgagactgagctgtgccgcttctggct
acaccttcaccaactacggcatgaactgggtccgacaggcccctggcaaaggccttgaatgggtcggatggatcaacacc
tacaccggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagattcaccttcagcctggacaccagcaagagcaccgccta
cctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtactactgcgccaagtatccccactactacggcagcagcc
actggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtgtctagcgcctctacaaagggccccagcgttttccca
ctggctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctctgggctgtctggtcaaggactactttcccgagcctgt
gaccgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagctgtgctgcaaagcagcggcctgtact
ctctgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaatgtgaaccacaagcctagc
aacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtcctccatgtcctgctccagaact
gctcggcggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcagaacccctgaagtgacct
gcgtggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgcc
aagaccaagcctagagaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggct
gaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagg
gccagcctagggaaccccaggtttacacactgcctccaagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgc
ctcgtgaagggcttctaccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagccagagaacaactacaagacaac
ccctcctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagtccagatggcagcagggca
acgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgagcctgtctcctggcaag
cggaagagaagaggctctggcgaaggcagaggcagcctgcttacatgtggcgacgtggaagagaaccccggacctatgta
tagaatgcagctcctgtcctgcattgccctgagcctggctctcgtgaccaacagcgacatccagatgacacagagcccca
gcagcctgtctgcctctgtgggagacagagtgaccatcacctgtagcgccagccaggacatctccaactacctgaactgg

tatcagcaaaagcccggcaaggcccctaaggtgctgatctacttcacaagcagcctgcactccggcgtgcccagcagatt
ttctggctctggcagcggcaccgacttcaccctgaccatatctagcctgcagcctgaggacttcgccacctactactgcc
agcagtacagcaccgtgccttggacatttggccagggcacaaaggtggaaatcaagcggactgtggccgctcctagcgtg
ttcatctttccacctagcgacgagcagctgaagtctggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccag
agaagccaaggtgcagtggaaagtggacaatgccctgcagagcggcaacagccaagagagcgtgacagagcaggactcca
aggatagcacctatagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaagtgtacgcctgcgaa
gtgacccaccagggcctttctagccctgtgaccaagagcttcaaccggggcgaatgtatggtgagcaagggcgaggagct
gttcaccggggtggtgcccatcctggtcgagctggacggcgacgtaaacggccacaagttcagcgtgtccggcgagggcg
agggcgatgccacctacggcaagctgaccctgaagttcatctgcaccaccggcaagctgcccgtgccctggcccaccctc
gtgaccaccctgacctacggcgtgcagtgcttcagccgctaccccgaccacatgaagcagcacgacttcttcaagtccgc
catgcccgaaggctacgtccaggagcgcaccatcttcttcaaggacgacggcaactacaagacccgcgccgaggtgaagt
tcgagggcgacaccctggtgaaccgcatcgagctgaagggcatcgacttcaaggaggacggcaacatcctggggcacaag
ctggagtacaactacaacagccacaacgtctatatcatggccgacaagcagaagaacggcatcaaggtgaacttcaagat
ccgccacaacatcgaggacggcagcgtgcagctcgccgaccactaccagcagaacaccccccatcggcgacggccccgtgc
tgctgcccgacaaccactacctgagcacccagtccgccctgagcaaagaccccaacgagaagcgcgatcacatggtcctg
ctggagttcgtgaccgccgccgggatcactctcggcatggacgagctgtacaagtaagagctcgctgatcagcctcgact
gtgccttctagttgccagccatctgttgtttgcccctcccccgtgccttccttgaccctggaaggtgccactcccactgt
cctttcctaataaaatgaggaaattgcatcgcattgtctgagtaggtgtcattctattctgggggggtggggtggggcagg
acagcaagggggaggattgggaagacaatagcaggcatgctggggatgcggtgggctctatggaagcttgaattcagctg
acgtgcctcggaccgctaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccg
ggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1419</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1419</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q179">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide"</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1419</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q180">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtaccggatgcagctgctgagctgtatcgccctgtctctggccctggtcaccaattctga
ggtgcagctggtggaatctggcggcggacttgttcaacctggcggctctctgagactgagctgtgccgcttctggctaca
ccttcaccaactacggcatgaactgggtccgacaggcccctggcaaaggccttgaatgggtcggatggatcaacacctac
accggcgagccaacatacgccgccgacttcaagcggagattcaccttcagcctggacaccagcaagagcaccgcctacct
gcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccgtgtactactgcgccaagtatccccactactacggcagcagccact
ggtactttgacgtgtggggacagggcacactggtcacagtgtctagcgcctctacaaagggccccagcgttttcccactg
gctcctagcagcaagtctaccagcggaggaacagccgctctgggctgtctggtcaaggactactttcccgagcctgtgac
cgtgtcctggaattctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagctgtgctgcaaagcagcggcctgtactctc
tgagcagcgtcgtgacagtgccaagcagctctctgggcacccagacctacatctgcaatgtgaaccacaagcctagcaac
accaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacccacacctgtcctccatgtcctgctccagaactgct
cggcggaccttccgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcagaaccccctgaagtgacctgcg
tggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaag
accaagcctagagaggaacagtacaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaa
cggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggcc
agcctagggaaccccaggtttacacactgcctccaagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctc
gtgaagggcttctaccttccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagccagagaacaactacaagacaacccc
tcctgtgctggacagcgacggctcattcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagtccagatggcagcagggcaacg
tgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgagcctgtctcctggcaag</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>642</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..642</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q181">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..642</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q182">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagatgacacagagccccagcagcctgtctgcctctgtgggagacagagtgaccat
cacctgtagcgccagccaggacatctccaactacctgaactggtatcagcaaaagcccggcaaggcccctaaggtgctga
tctacttcacaagcagcctgcactccggcgtgcccagcagattttctggctctggcagcggcaccgacttcaccctgacc
atatctagcctgcagcctgaggacttcgccacctactactgccagcagtacagcaccgtgccttggacatttggccaggg
```

cacaaaggtggaaatcaagcggactgtggccgctcctagcgtgttcatctttccacctagcgacgagcagctgaagtctg
gcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctaccccagagaagccaaggtgcagtggaaagtggacaatgccctg
cagagcggcaacagccaagagagcgtgacagagcaggactccaaggatagcacctatagcctgagcagcaccctgacact
gagcaaggccgactacgagaagcacaaagtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctttctagccctgtgaccaaga
gcttcaaccggggcgaatgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>678</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..678</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q183">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide"</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..678</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q184">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacaagacccacacctgtcctccatgtcctgctccagaactgctcggcggaccttccgtgtt
cctgtttcctccaaagcctaaggacaccctgatgatcagcagaacccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtccc
acgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcctagagaggaa
cagtacaacagcacctacagagtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtg
caaggtgtccaacaaggccctgcctgctcctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagcctagggaaccccagg
tttacacactgcctccaagccgggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctcgtgaagggcttctaccct
tccgatatcgccgtggaatgggagagcaatggccagccagagaacaactacaagacaacccctcctgtgctggacagcga
cggctcattcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagtccagatggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtga
tgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtctctgagcctgtctcctggc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q185">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q186">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="112">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>225</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..225</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q187">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&amp;quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide&amp;quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..225</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q188">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MYRMQLLSCIALSLALVTNSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLK
KFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVVLSPSHGIELSVGEKLVL
NCTARTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKKLVNRDLKTQSGSEMKKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAASSGLMTKKNSTFVRV
HEK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>736</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>168</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q189">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>/replace=&amp;quot;R&amp;quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>/替換=「R」</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>204</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
  <INSDQualifier id="q190">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>/replace=&amp;quot;S&amp;quot;</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>/替換=「S」</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>266</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q191">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>/replace=&amp;quot;G&amp;quot;</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>/替換=「G」</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>311</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q192">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>/replace=&amp;quot;K&amp;quot;</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>/替換=「K」</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>411</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q193">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>/replace=&amp;quot;Q&amp;quot;</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>/替換=「Q」</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>460</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q194">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>/replace=&quot;E&quot;</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>/替換=「E」</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>493</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q195">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>/replace=&quot;T&quot;</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>/替換=「T」</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>562</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q196">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>/replace=&quot;N&quot;</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>/替換=「N」</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>576</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q197">
```

<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>/replace="E"</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>/替換=「E」</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>587</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q198">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>/replace="A"</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>/替換=「A」</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>609</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q199">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>/replace="D"</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>/替換=「D」</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..736</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q200">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>/note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>/註釋=「序列中給出之變異殘基相對於變異位置註釋中之變異殘基沒有偏好」</NonEnglishQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..736</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q201">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..736</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q202">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLDKG
EPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGK
KRPVEQSPQEPDSSSGIGKKGQQPAKKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPSGVGSNTMAAGGGAPMADNNEGADGVG
NASGNWHCDSTWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLIN
NNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLN
NGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQTTSGTAGNRTLQ
FSQAGPSSMANQAKNWLPGPCYRQQRVSKTANQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMATHKDDEDKFFPMSGVLI
FGKQGAGNSNVDLDNVMITSEEEIKTTNPVATEQYGTVATNLQSSNTAPATGTVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKI
```

PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYT
SNYNKSTNVDFAVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>736</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..736</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q203">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>source = /note="Description of Artificial
Sequence: Synthetic polypeptide"</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多肽」
</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..736</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q204">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLDKG
EPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGK
KRPVEQSPQEPDSSSGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDSESVPDPQPLGEPPAAPSGVGSNTMAAGGGAPMADNNEGADGVG
NASGNWHCDSTWLGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLIN
NNWGFRPKKLNFKLFNIQVKEVTTNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLN
NGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQTTSGTAGNRTLQ
FSQAGPSSMANQAKNWLPGPCYRQQRVSKTTNQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMATHKDDEDKFFPMSGVLI
FGKQGAGNSNVDLDNVMITNEEEIKTTNPVATEEYGTVATNLQSANTAPATGTVNSQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKI
PHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYT
SNYNKSTNVDFAVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q214">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q215">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Any amino acid</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>任何胺基酸</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q216">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Unknown: 2A
peptide motif sequence&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「未知之描述：2A肽模體序列」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q217">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unidentified</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>未鑑別</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DXEXNPGP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q218">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic oligonucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成寡核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q219">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>aaataaaatacgaaatg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5000</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>RNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5000</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q220">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>/note=&quot;This sequence may encompass 50-5000
nucleotides&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>/註釋=「該序列可包含50-5000個核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5000</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q221">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;Description of Artificial
Sequence: Synthetic polynucleotide&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「人工序列之描述：合成多核苷酸」
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>misc_feature</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5000</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q222">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>source = /note=&quot;See specification as filed for
detailed description of substitutions and preferred
embodiments&quot;</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>來源 = /註釋=「關於替代及較佳實施例之詳述請參
見提交時之說明書」</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5000</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>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aaaa
```

aaaa

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種構築體，其包含與啟動子可操作地連接之編碼序列，其中該編碼序列編碼血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分。

【請求項2】

如請求項1之構築體，其中該啟動子為CAG啟動子、CBA啟動子、CMV啟動子或CB7啟動子。

【請求項3】

如請求項1或2之構築體，其中該VEGF結合劑為或包含抗體或其片段。

【請求項4】

如請求項3之構築體，其中該抗體片段為Fab片段、Fab'片段、F(ab')2片段、Fd片段、Fd'片段、互補決定區(CDR)、單鏈Fv或Fc域。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑為或包含免疫球蛋白重鏈、免疫球蛋白輕鏈或其組合。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之構築體，其中該VEGF結合劑包含：

(i) 包含根據SEQ ID NO: 16之胺基序列之多肽，

(ii) 包含根據SEQ ID NO: 20之胺基序列之多肽，或

(iii) 其組合。

【請求項7】

如請求項6之構築體，其中該VEGF結合劑為或包含雷珠單抗

(ranibizumab)。

【請求項8】

如請求項1至3或5至6中任一項之構築體，其中該編碼序列包含：

(i) 包含SEQ ID NO: 13之核酸序列，

(ii) 包含SEQ ID NO: 19之核酸序列，或

(iii) 其組合。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之構築體，其中該編碼序列包含各自編碼訊息肽之一或多個核酸序列。

【請求項10】

如請求項9之構築體，其中至少一個核酸序列編碼介白素2(IL2)訊息肽。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之構築體，其中該編碼序列包含編碼自裂解肽之一或多個序列。

【請求項12】

如請求項11之構築體，其中該自裂解肽為明脈扁刺蛾病毒(thosea asigna virus)2A(T2A)肽。

【請求項13】

如請求項1至3或5至12中任一項之構築體，其中該編碼序列為或包含根據SEQ ID NO: 21之核酸序列。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之構築體，其進一步包含兩個AAV反向末端

重複(ITR)，其中該兩個AAV ITR側接該編碼序列及啟動子。

【請求項15】

如請求項14之構築體，其中該兩個AAV ITR為或源自AAV2 ITR。

【請求項16】

如請求項14或15之構築體，其中該兩個AAV ITR包含有包含根據SEQ ID NO:45或47之核酸序列的5' ITR及包含根據SEQ ID NO:46或48之核酸序列的3' ITR。

【請求項17】

如請求項1之構築體，其中該構築體包含根據SEQ ID NO: 90、91、92或106中任一者之核酸序列。

【請求項18】

一種AAV顆粒，其包含如請求項1至17中任一項之構築體。

【請求項19】

如請求項18之AAV顆粒，其進一步包含AAV殼體，其中該AAV殼體為或源自AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV-rh8、AAV-rh10、AAV-rh39、AAV-rh43或AAV Anc80殼體。

【請求項20】

如請求項19之AAV顆粒，其中該AAV殼體為AAV Anc80殼體，視情況地為AAV Anc80L65殼體。

【請求項21】

如請求項19或20之AAV顆粒，其中該AAV殼體包含根據SEQ ID NO:113或SEQ ID NO:114之多肽。

【請求項22】

一種組合物，其包含如請求項1至17中任一項之構築體或如請求項18至21中任一項之AAV顆粒。

【請求項23】

如請求項22之組合物，其中該組合物為進一步包含醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。

【請求項24】

如請求項22或23之組合物，其以約1×10^{11} vg/mL至約1×10^{15} vg/mL之劑量調配。

【請求項25】

如請求項22至24中任一項之組合物，其以約1×10^{10}至約1×10^{13} vg/耳蝸之劑量調配。

【請求項26】

如請求項22至25中任一項之組合物，其以約0.01 mL至0.1 mL之體積投與。

【請求項27】

一種方法，其包含使內耳細胞與如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之AAV顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物接觸。

【請求項28】

一種方法，其包含使細胞與以下項接觸：

(i) 如請求項1至17中任一項之構築體；及

(ii) 一或多種構築體，其包含AAV Rep基因、AAV Cap基因、

AAV VA基因、AAV E2a基因及AAV E4基因。

【請求項29】

一種方法，其包含將如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之AAV顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物引入到個體之內耳中。

【請求項30】

如請求項29之方法，其進一步包含量測該個體之聽力水準。

【請求項31】

如請求項30之方法，其進一步包含將該個體之該聽力水準與參考聽力水準進行比較。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中在引入如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之AAV顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物之後，量測該個體之該聽力水準，且該參考聽力水準為該個體在引入如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之AAV顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物之前量測的聽力水準。

【請求項33】

如請求項29至32中任一項之方法，其進一步包含量測個體之血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準。

【請求項34】

如請求項33之方法，其進一步包含將該個體之該血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之水準與血管內皮生長因子(VEGF)結合劑或其部分之參考水準進行比較。

【請求項35】

如請求項29至34中任一項之方法，其進一步包含量測個體之腫瘤之體積。

【請求項36】

如請求項35之方法，其進一步包含將該個體之腫瘤體積與參考腫瘤體積進行比較。

【請求項37】

一種治療聽力損失之方法，其包含向有需要之個體投與如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之AAV顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物。

【請求項38】

一種治療哺乳動物之內耳病症之方法，其包含向有需要之個體投與如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之AAV顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物。

【請求項39】

如請求項38之方法，其中該內耳病症為前庭神經鞘瘤或II型神經纖維瘤病。

【請求項40】

一種治療哺乳動物之前庭神經鞘瘤之方法，其包含向有需要之個體投與如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之AAV顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物。

【請求項41】

如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之

AAV顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物，其用於治療以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與該耳科疾病相關之一或多種症狀。

【請求項42】

如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之AAV顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物，其用於治療內耳病症。

【請求項43】

如請求項42之所使用之構築體，其中該內耳病症為前庭神經鞘瘤或II型神經纖維瘤病。

【請求項44】

如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之AAV顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物，其用於治療前庭神經鞘瘤。

【請求項45】

一種如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物用於製造治療以血管新生為特徵之耳科疾病及/或與該耳科疾病相關之一或多種症狀之藥物的用途。

【請求項46】

一種如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物用於製造治療內耳病症之藥物的用途。

【請求項47】

如請求項46之用途，其中該內耳病症為前庭神經鞘瘤或II型神經纖維瘤病。

【請求項48】

一種如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物用於製造治療前庭神經鞘瘤之藥物的用途。

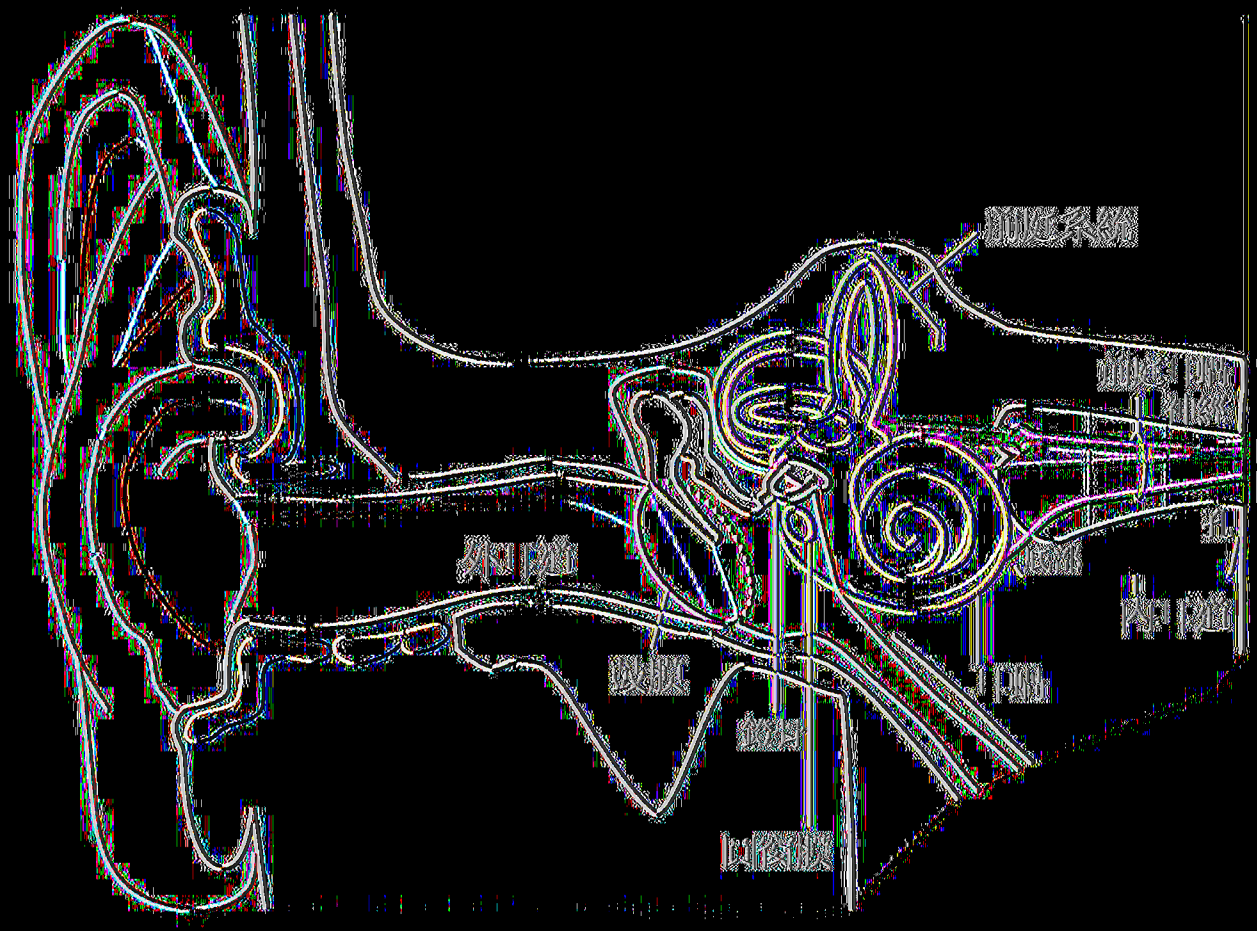
【請求項49】

如請求項37至40中任一項之方法、如請求項41至44中任一項之所使用之AAV構築體或如請求項45至48中任一項之用途，其中該哺乳動物為人類。

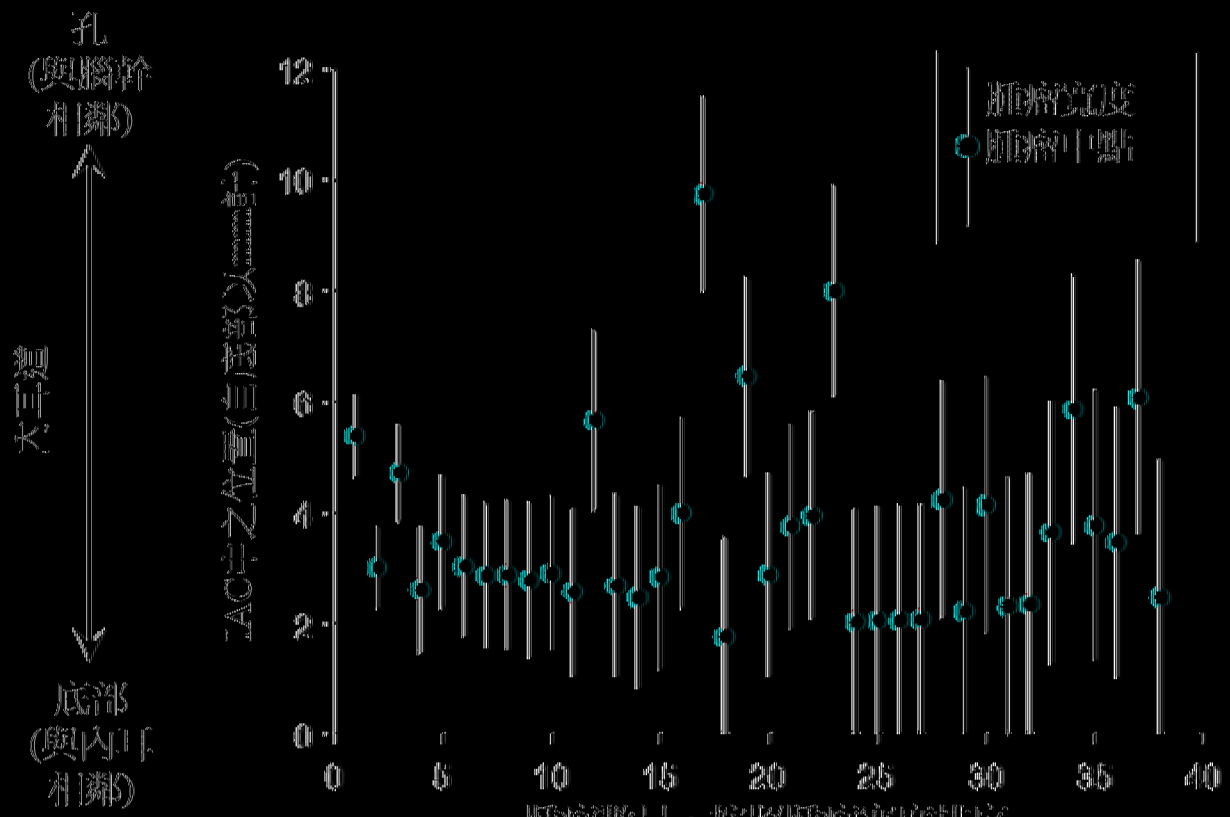
【請求項50】

一種套組，其包含如請求項1至17中任一項之構築體、如請求項18至21中任一項之顆粒或如請求項22至26中任一項之組合物。

[(發明)]



[(圖 1)]


孔
(與腦幹相鄰)
纖毛長度
底部
(與內耳相鄰)
12
10
8
6
4
2
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
纖毛長度(以μm為單位)
纖毛中心點
纖毛數目，按照纖毛長度排序

[圖 2]

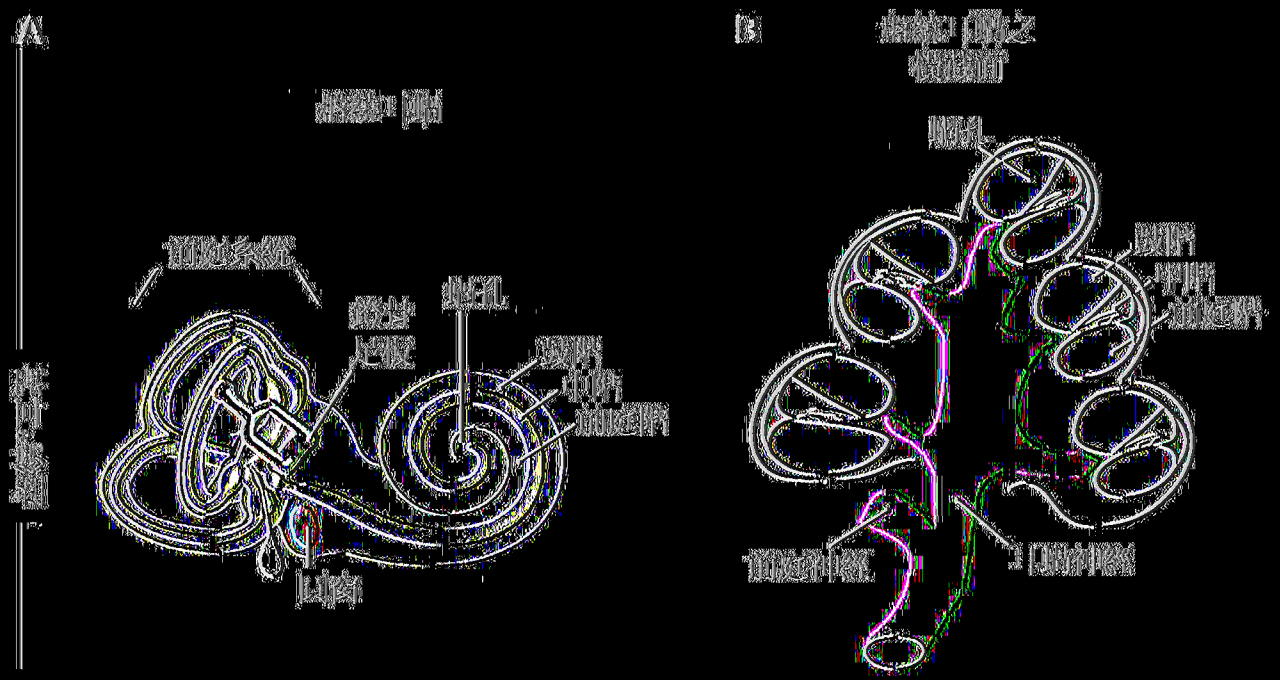
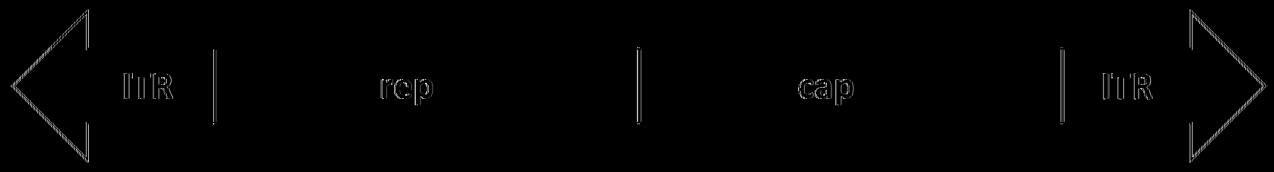


圖 3



圖(圖 4)

A

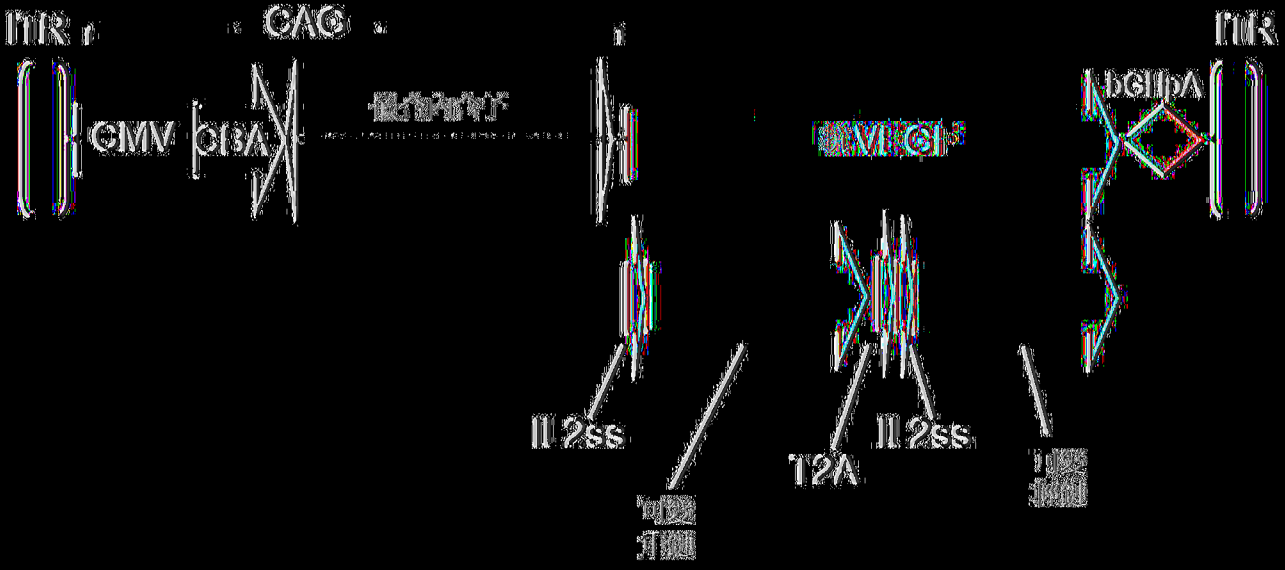


B



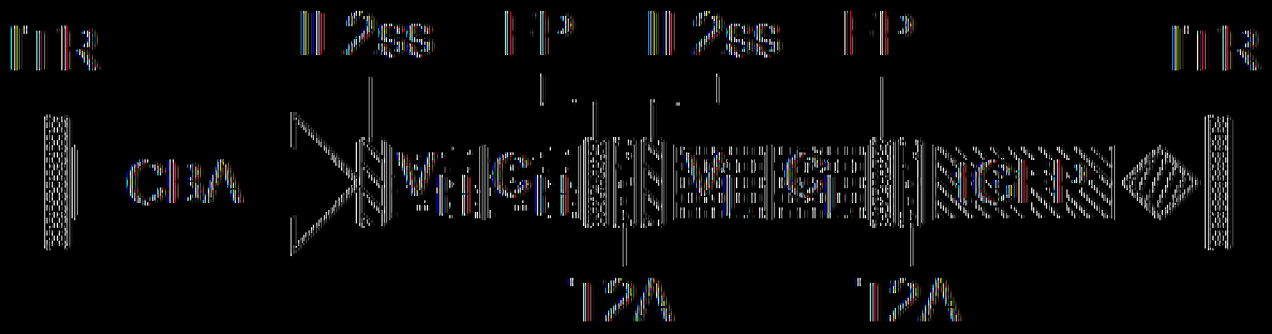
[圖 5]

A



(圖 6)

B



圖(圖 6)

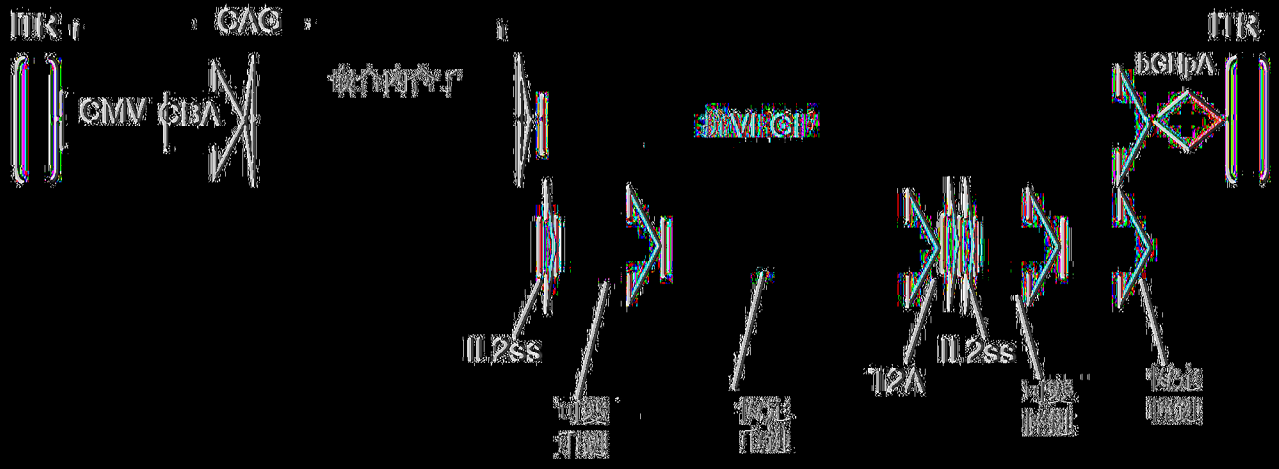


圖 6 (續)

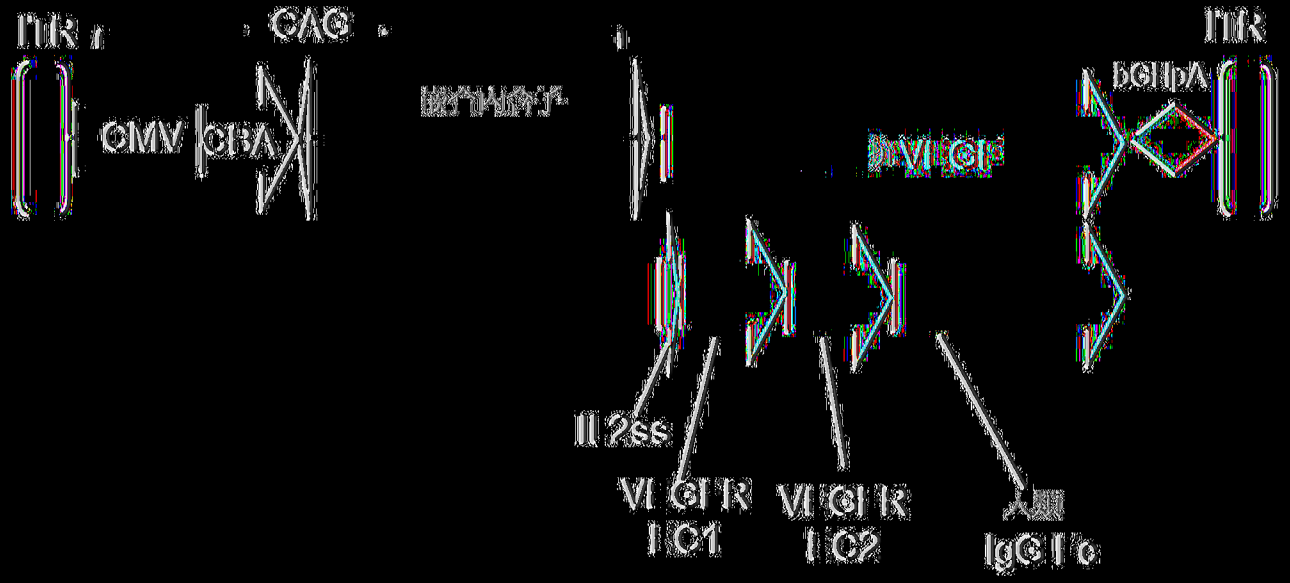
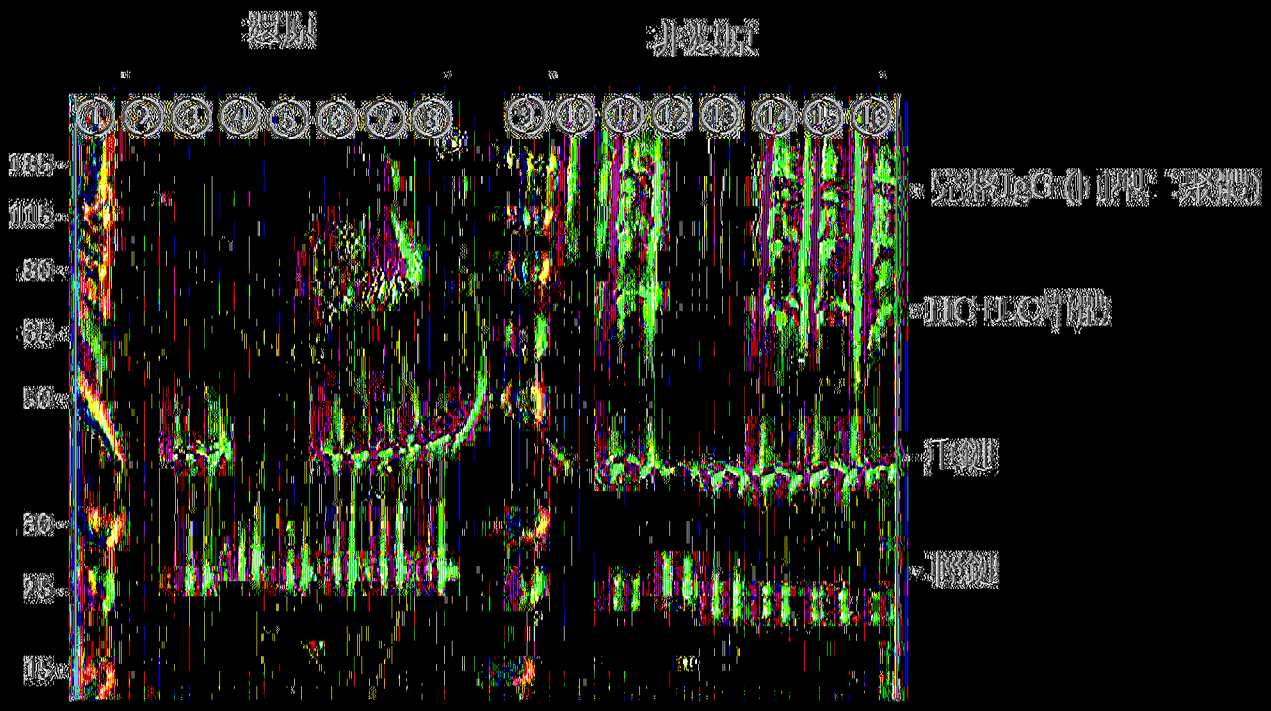

ITR
CAG
CMV
CBA
bGHpA
ITR
IL2ss
VHH
CDR
1C1
VHH
CDR
1C2
人源
IgG1Fc

圖 6 (續)



[圖 7]

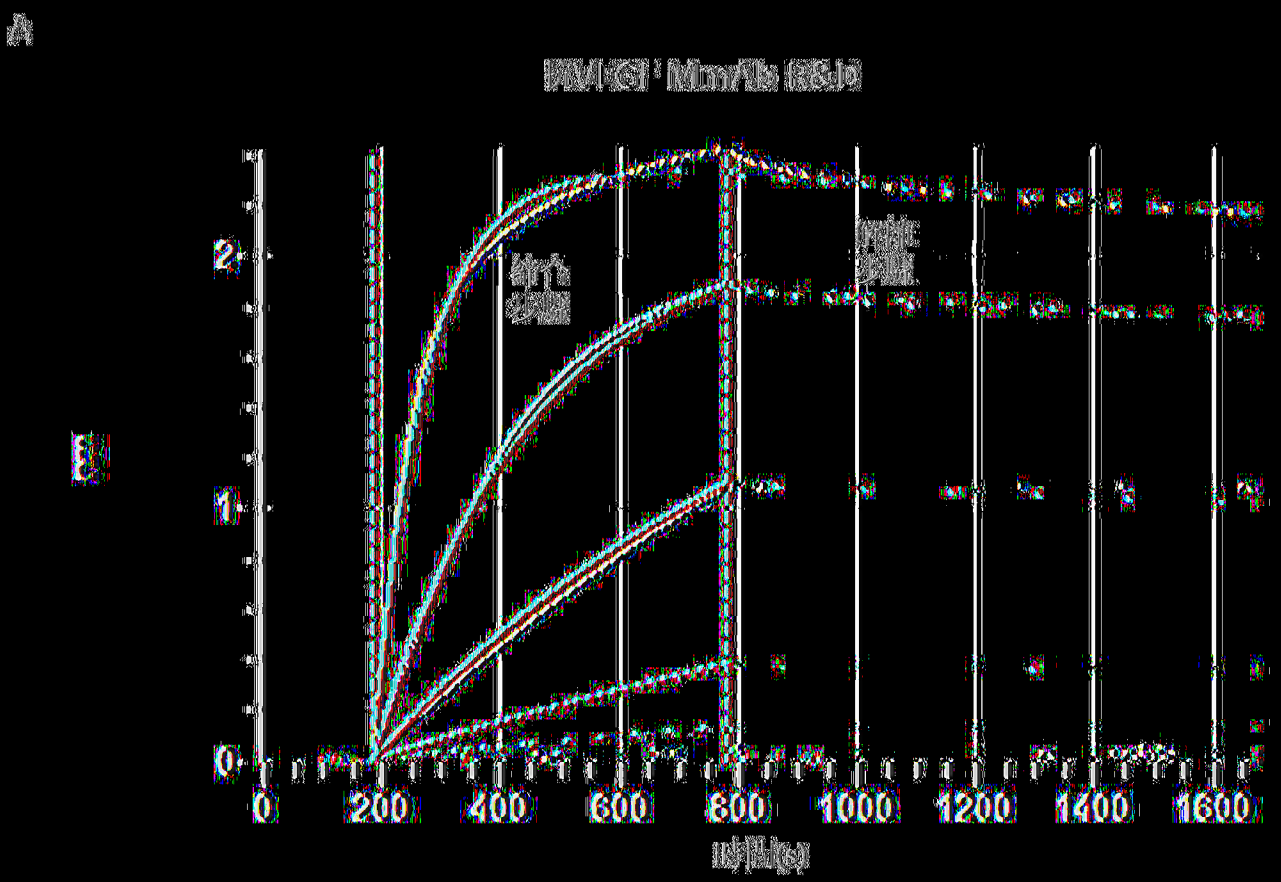


圖 8

圖

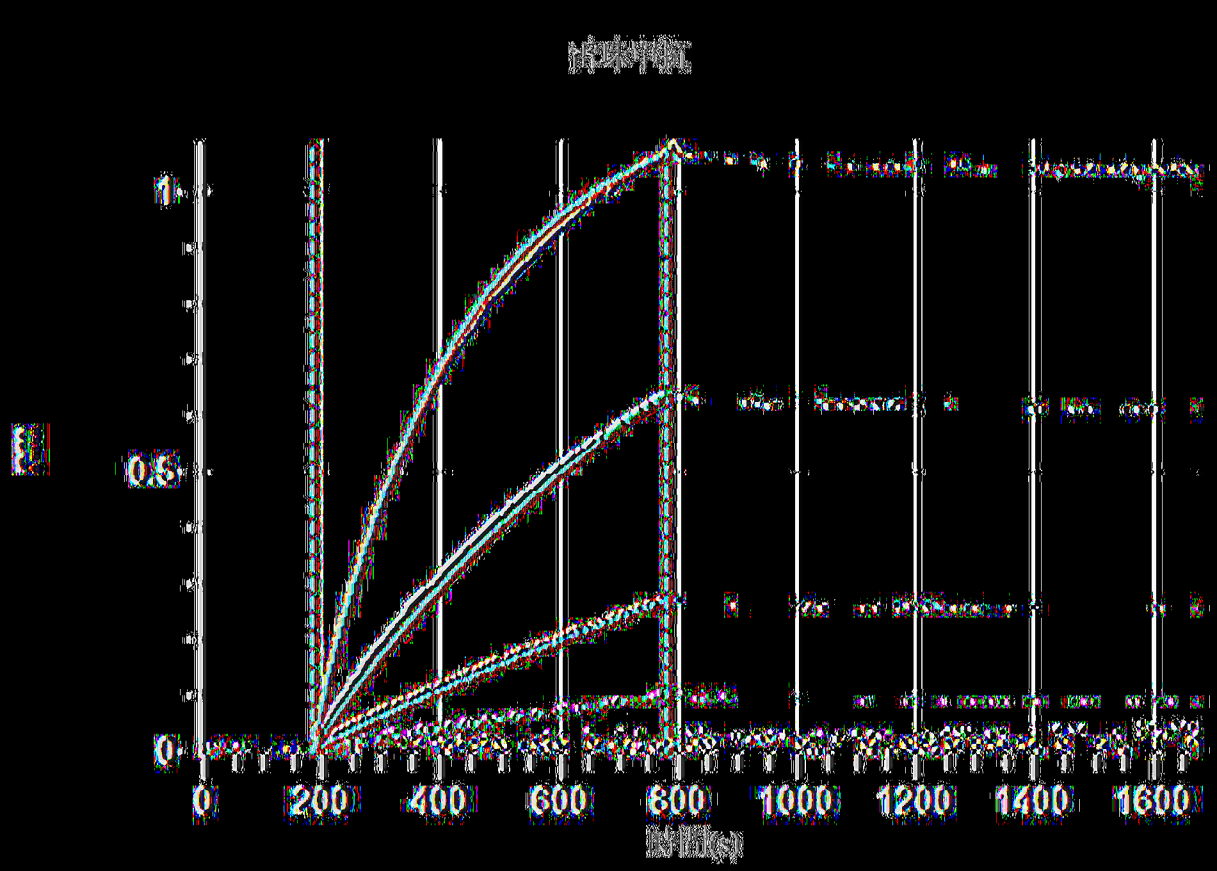


圖 8 (續)

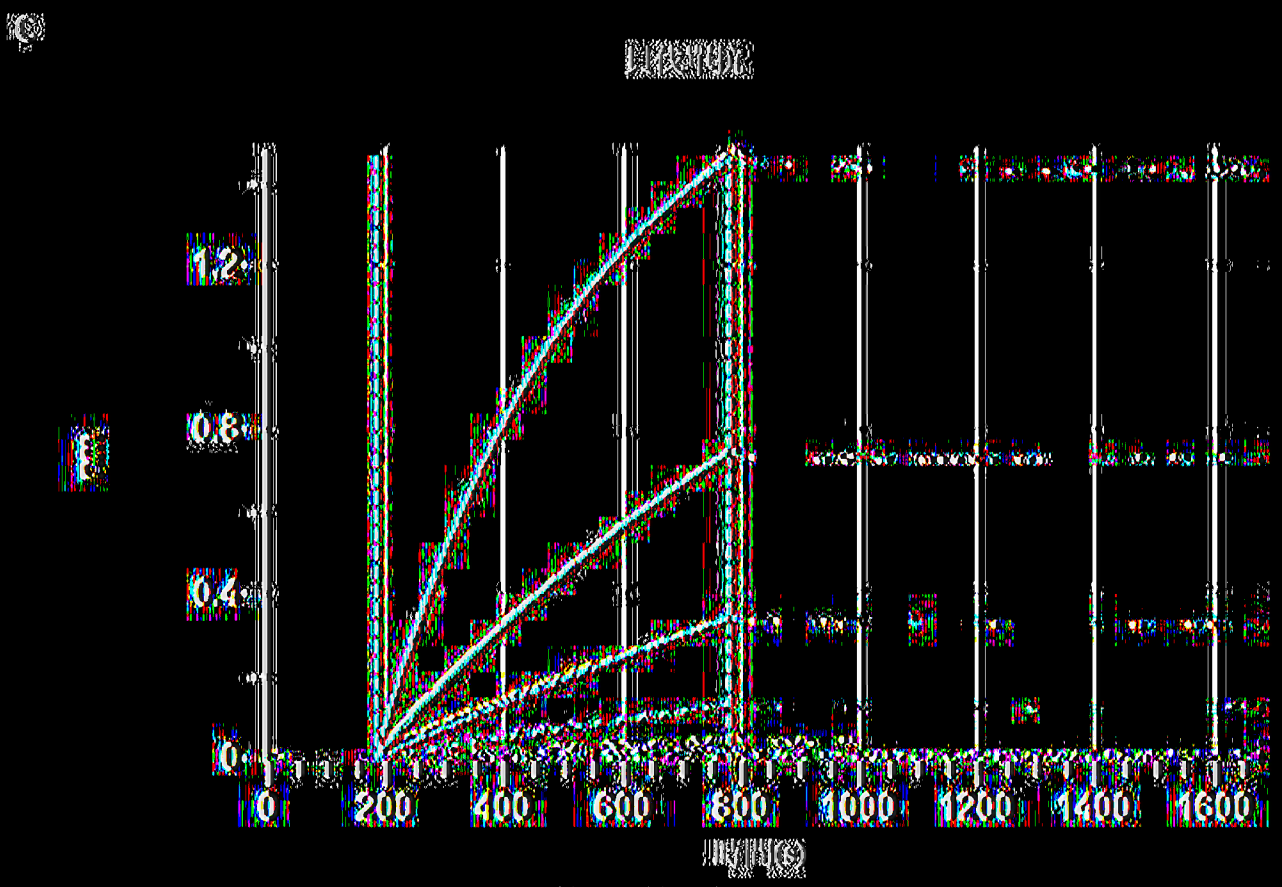


圖 8 (續)

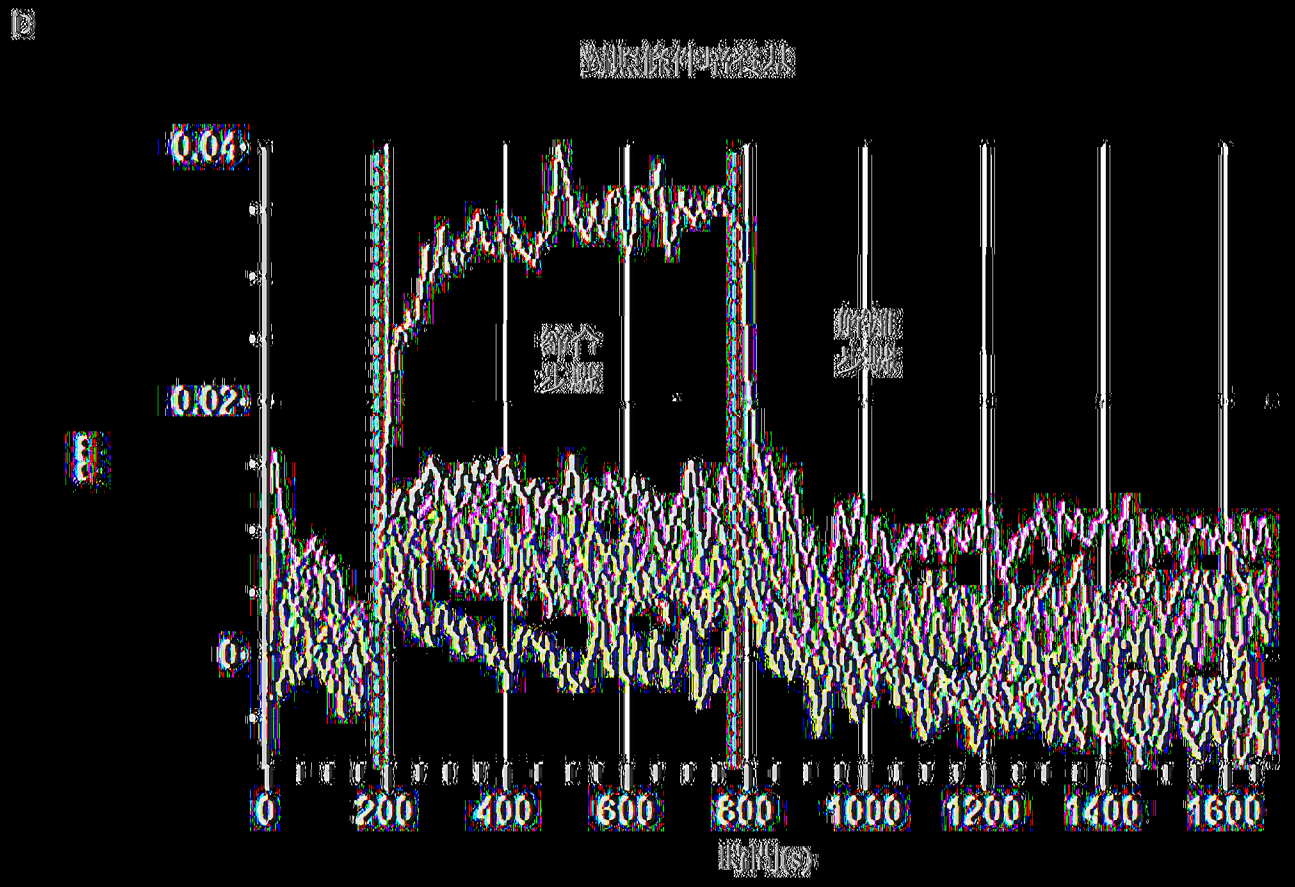


圖 8

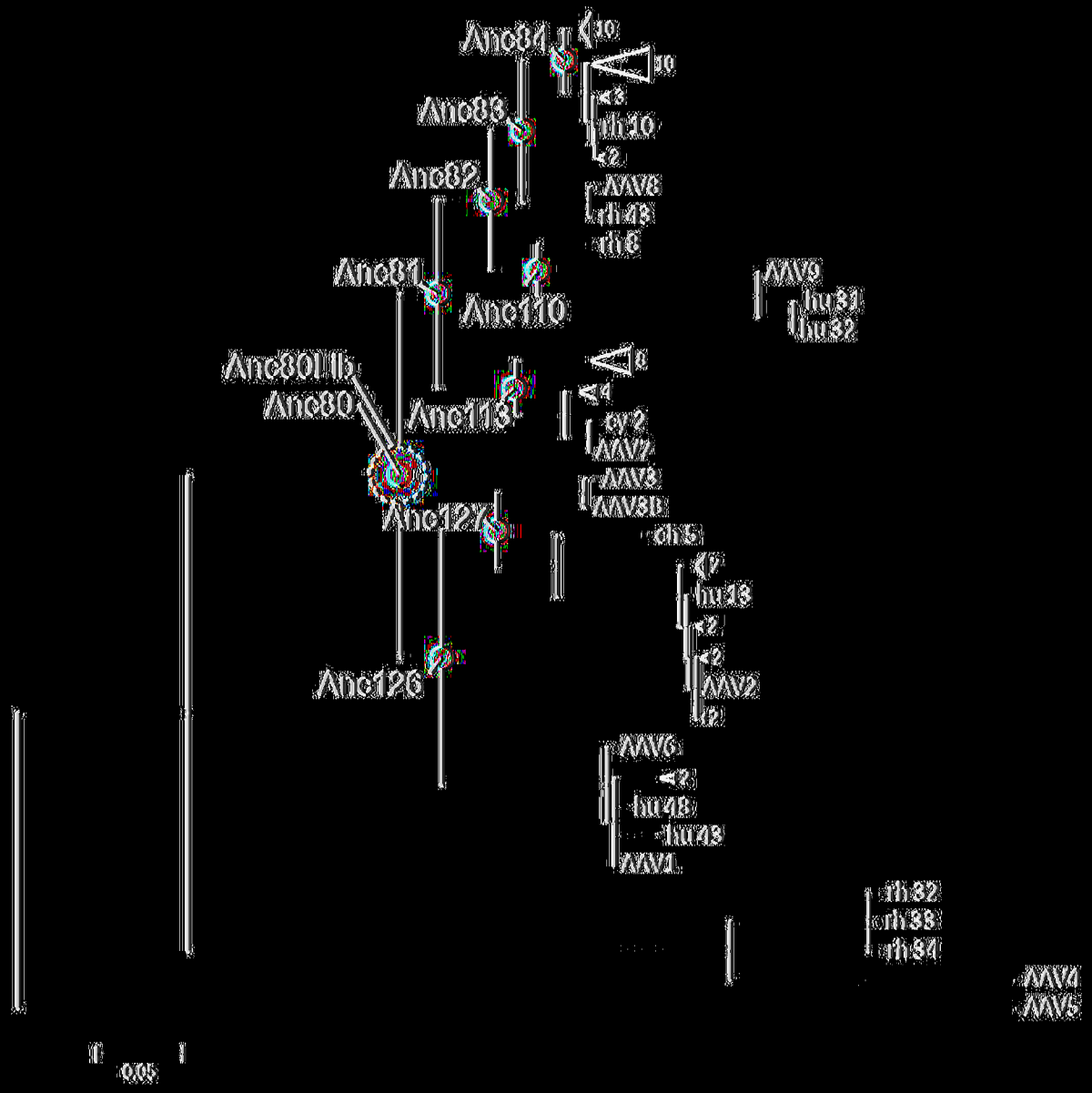
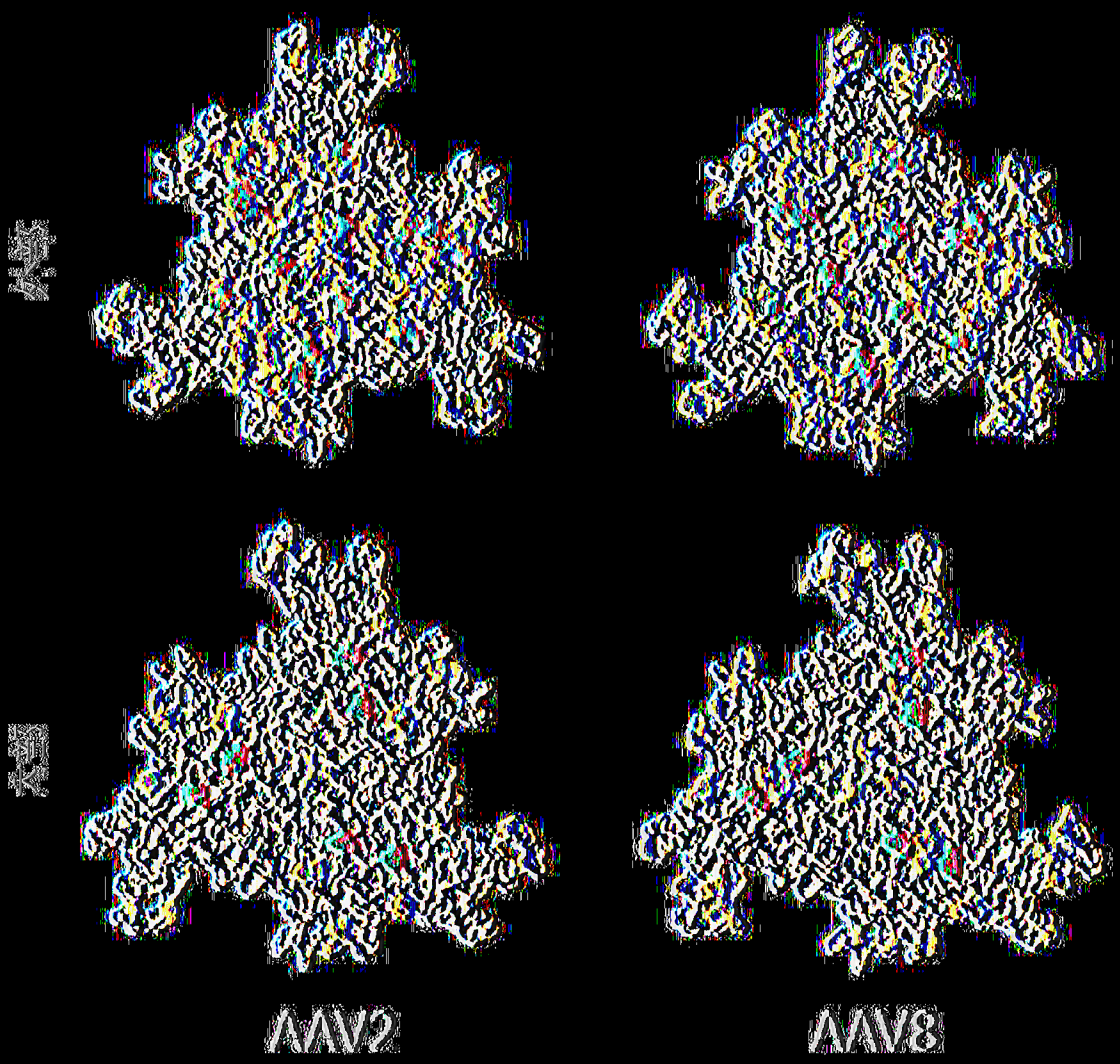

Anc84
Anc83
Anc82
Anc81
Anc110
Anc80
Anc113
Anc127
Anc126
AAV9
hu.31
hu.32
AAV2
AAV8
AAV8B
ch.5
hu.13
AAV6
hu.48
hu.43
AAV1
rh.32
rh.38
rh.34
AAV4
AAV5
0.05

圖 9



[圖 10]

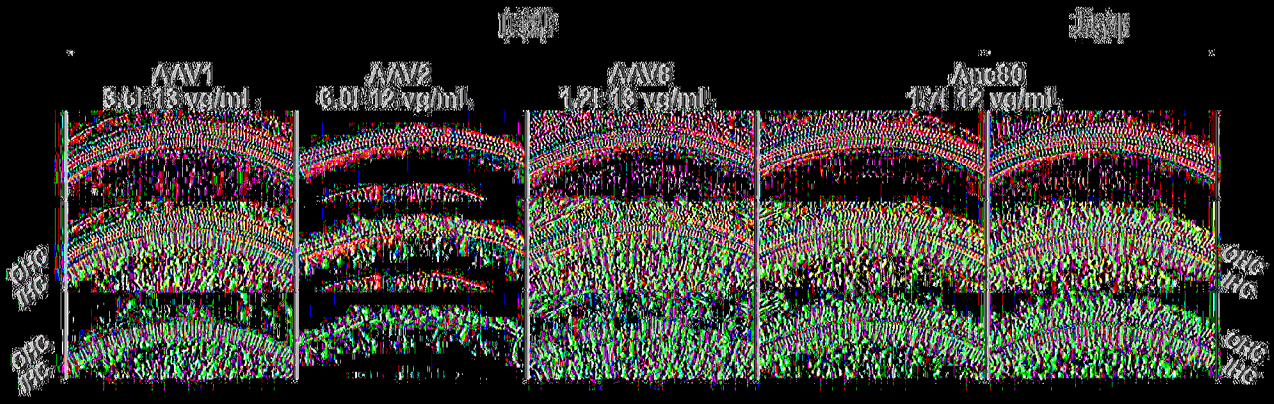
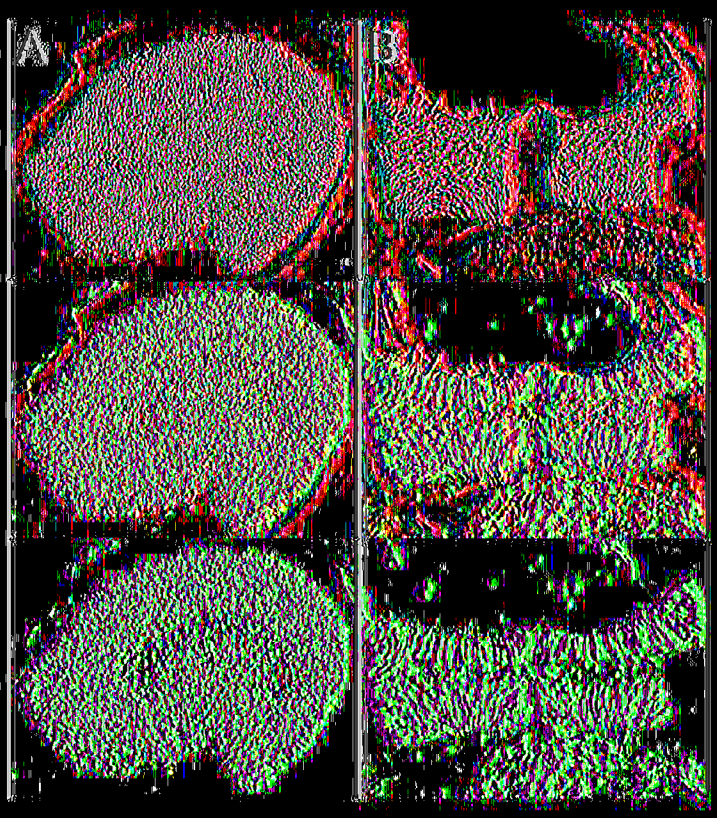
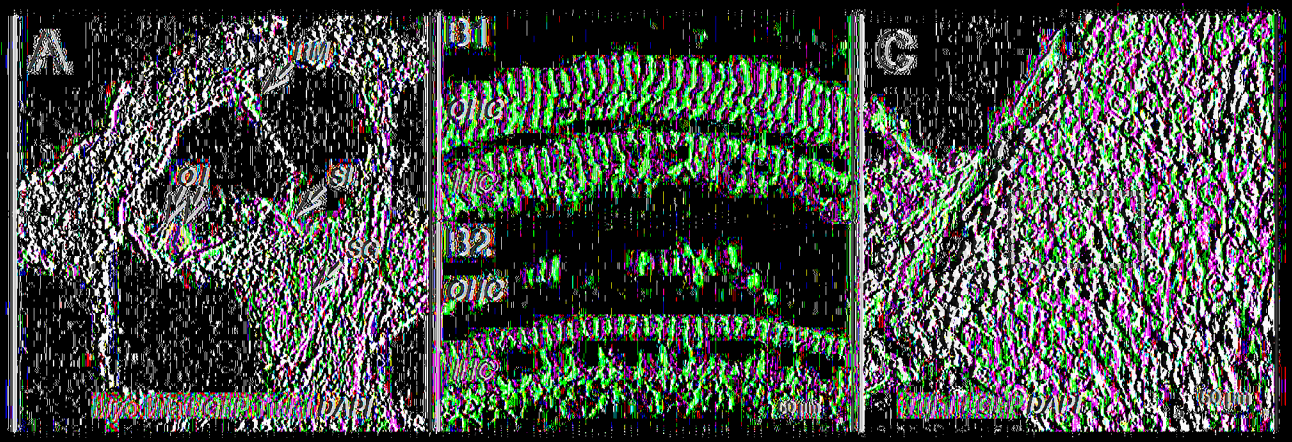

AAV1
5.61*13 vg/ml
AAV2
6.01*12 vg/ml
AAV6
1.21*13 vg/ml
Anc80
1.71*12 vg/ml

圖 11



[(圖 12)]



[圖 13]

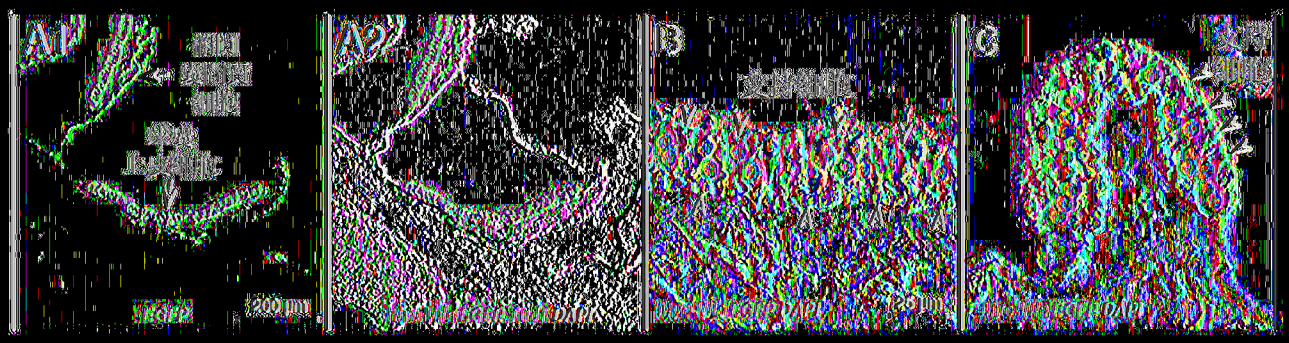
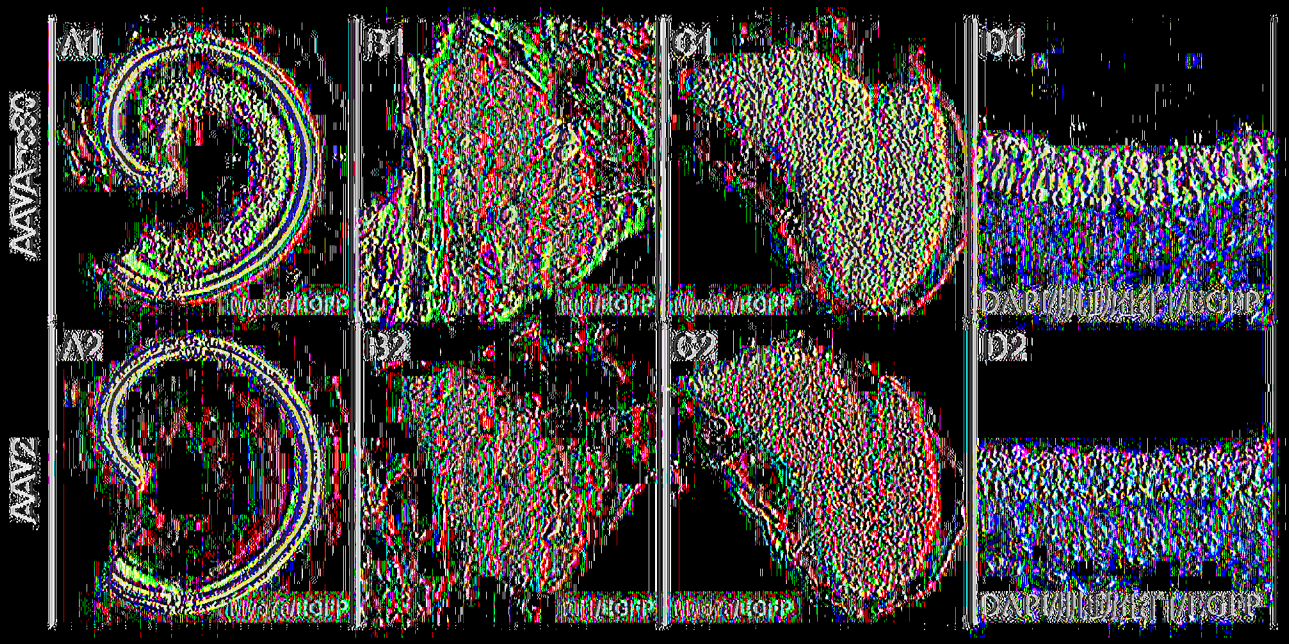
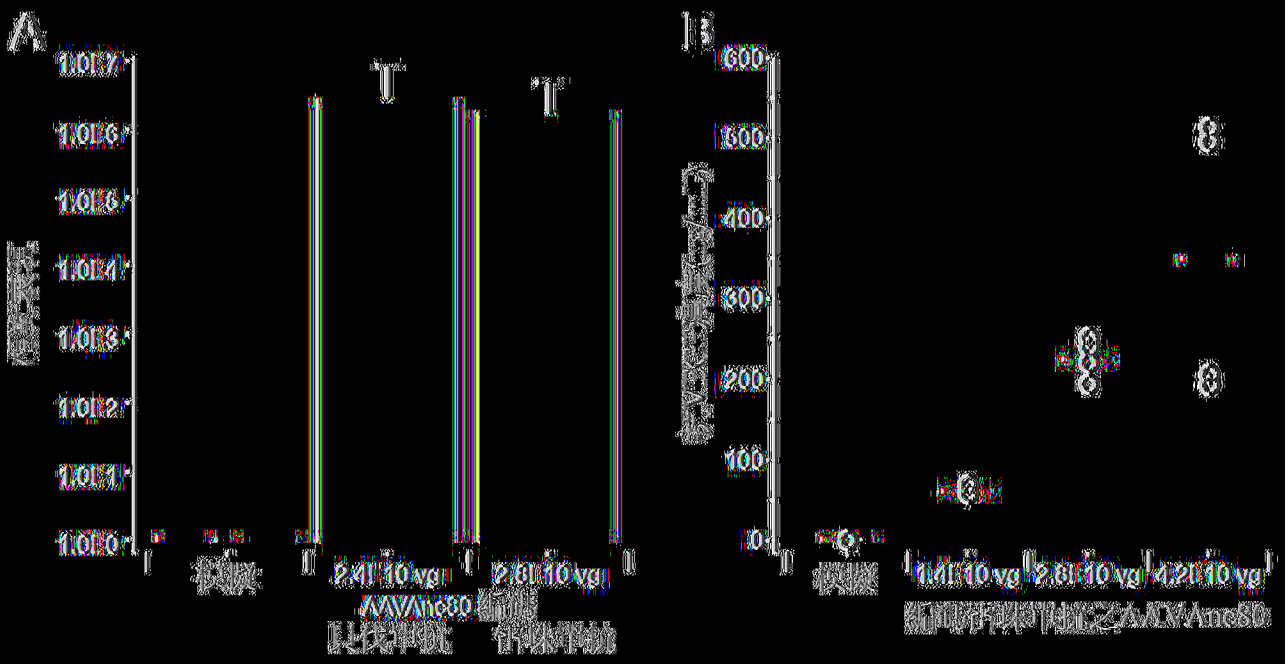


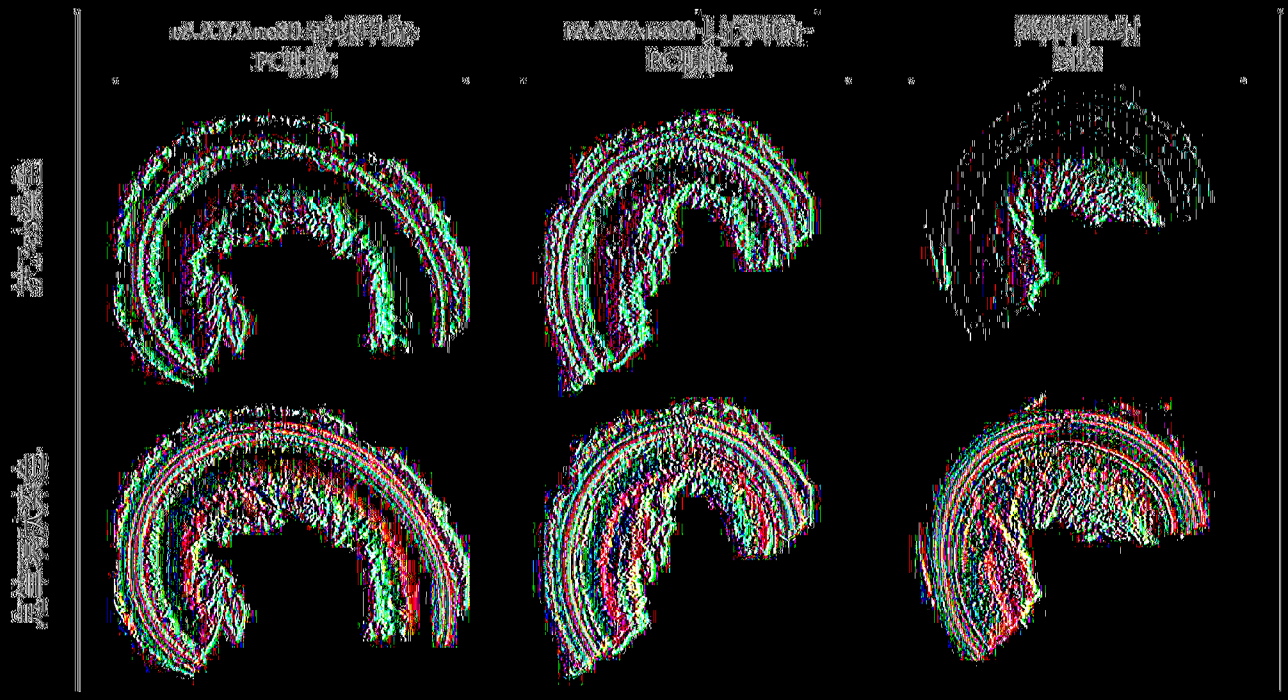
圖 14



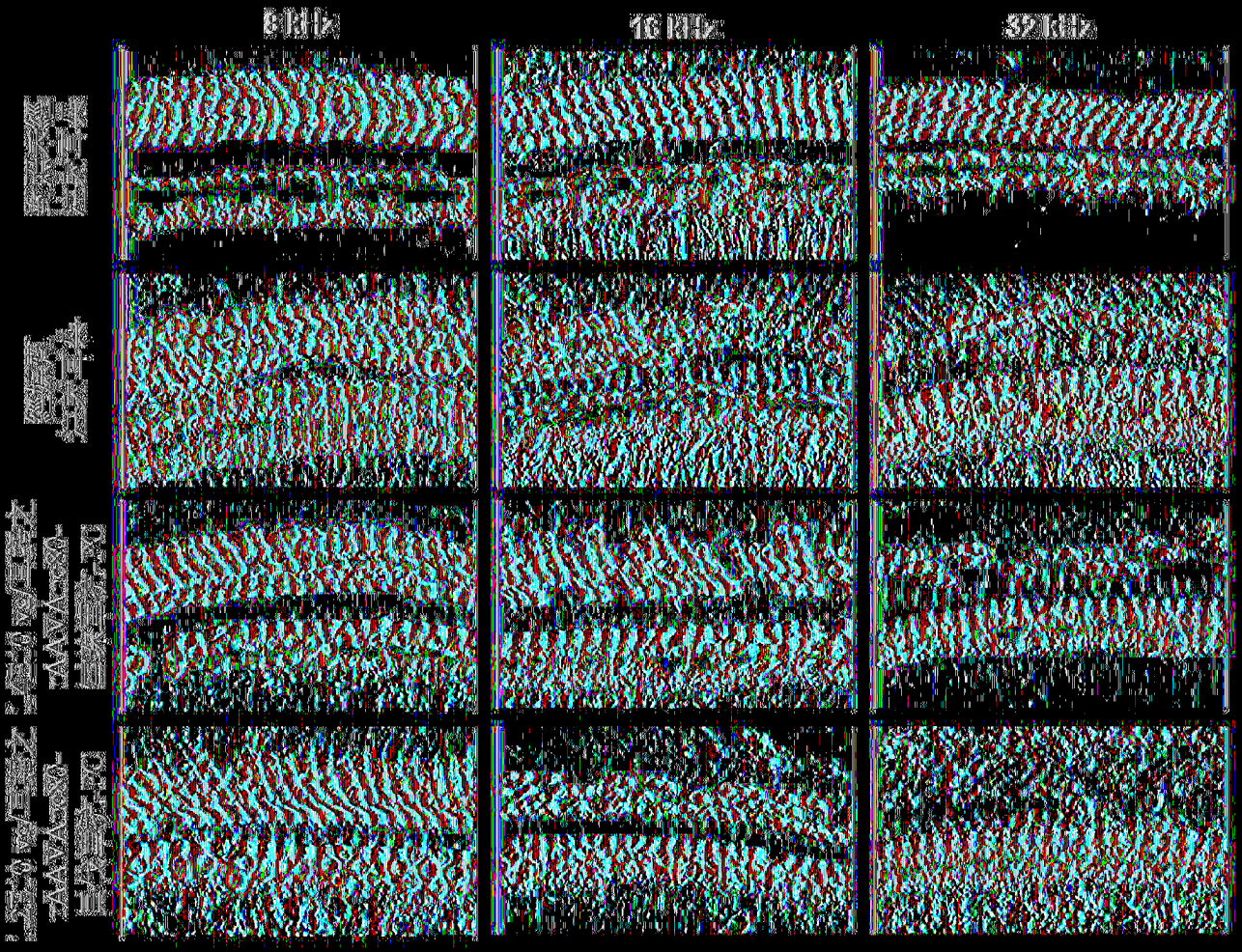
[圖 15]


A
1.0E7
1.0E6
1.0E5
1.0E4
1.0E3
1.0E2
1.0E1
1.0E0
2.4E10 vg
2.8E10 vg
AAV-hnc80
B
600
500
400
300
200
100
0
1.4E10 vg
2.8E10 vg
4.2E10 vg

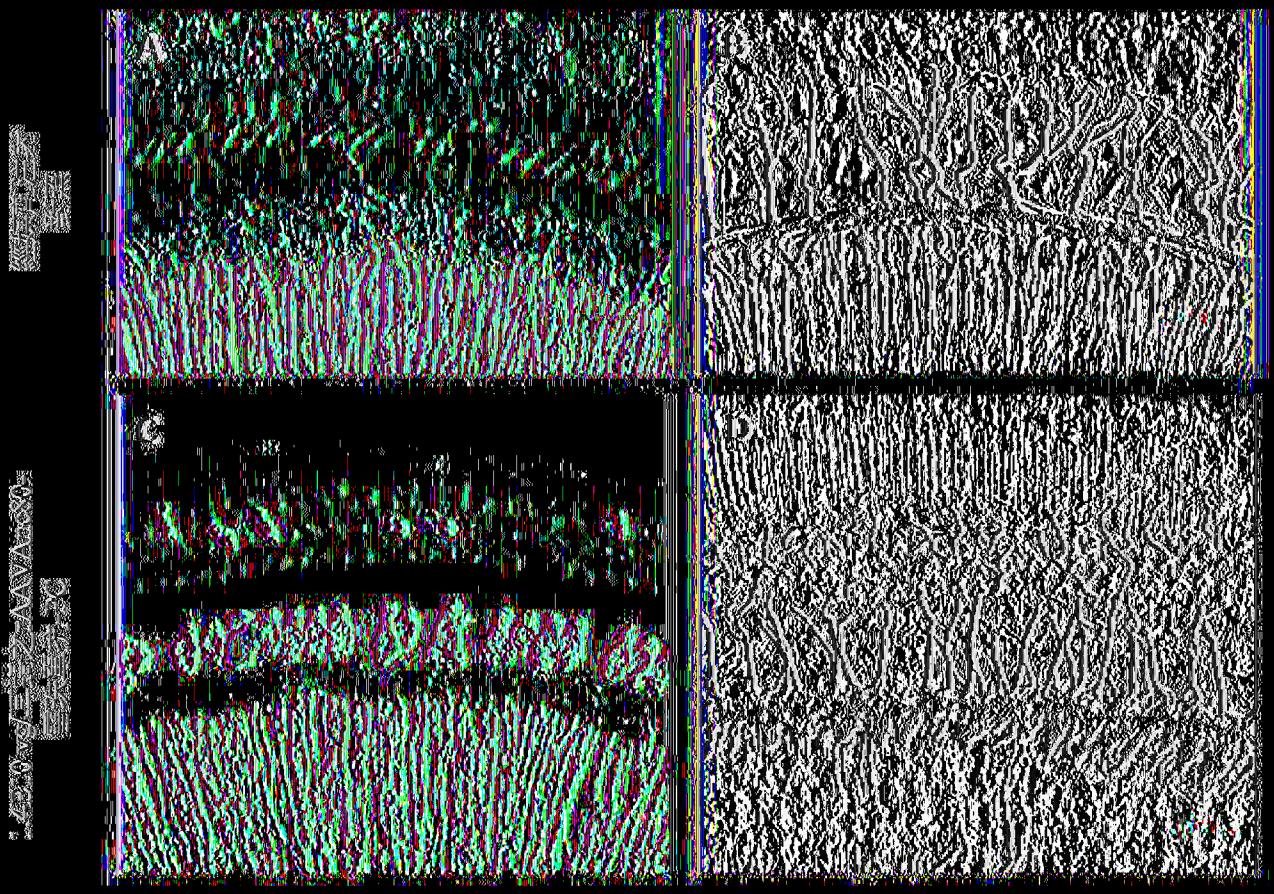
|(圖 16)|



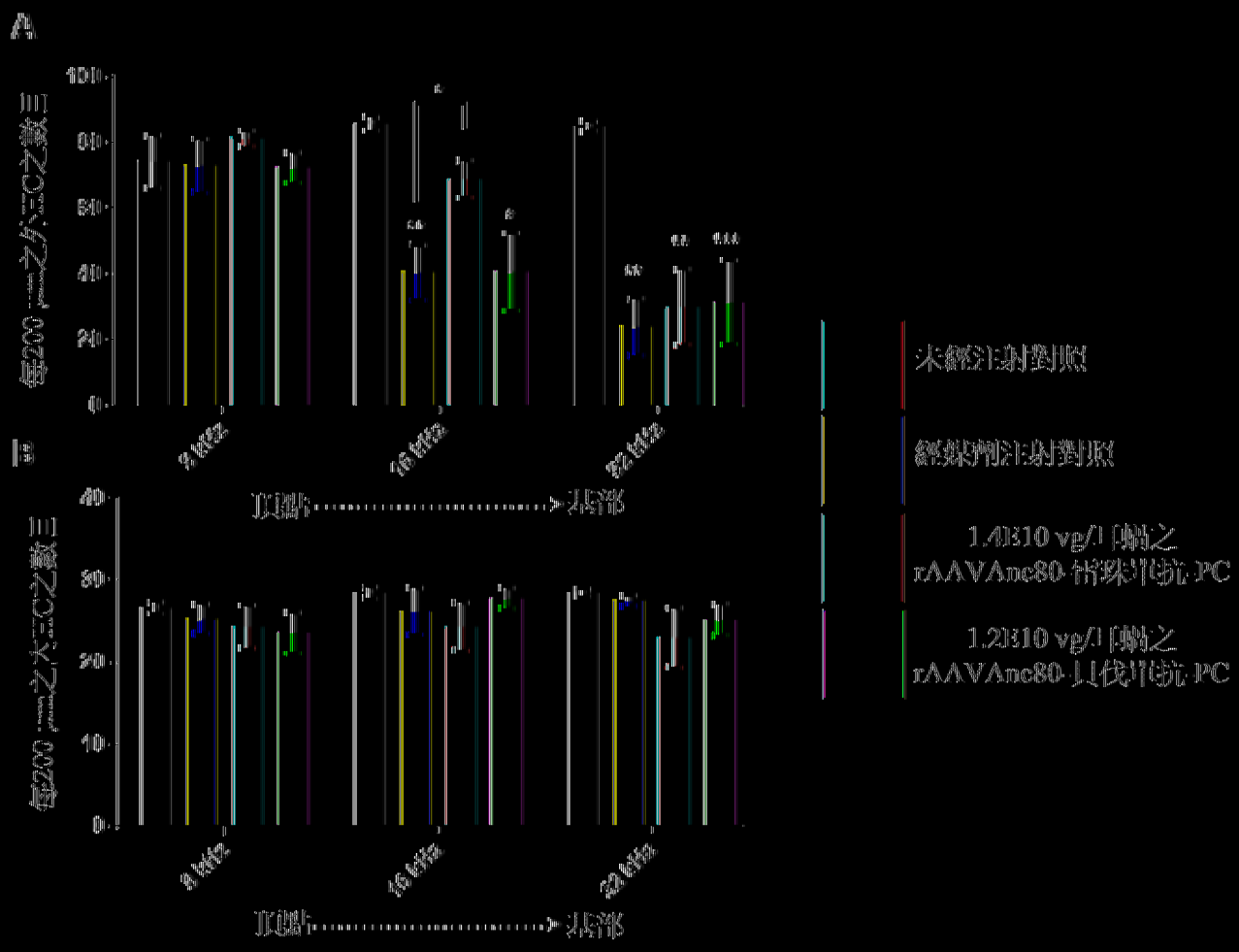
[圖 17]



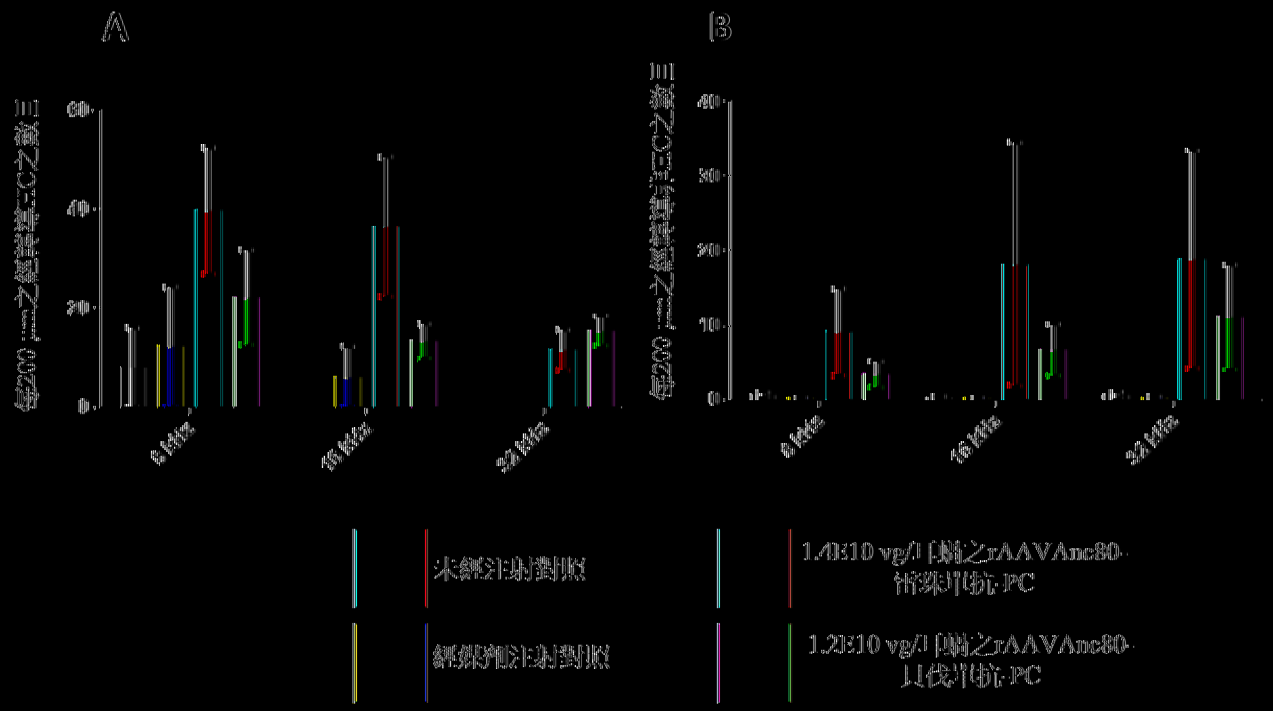
[圖 18]



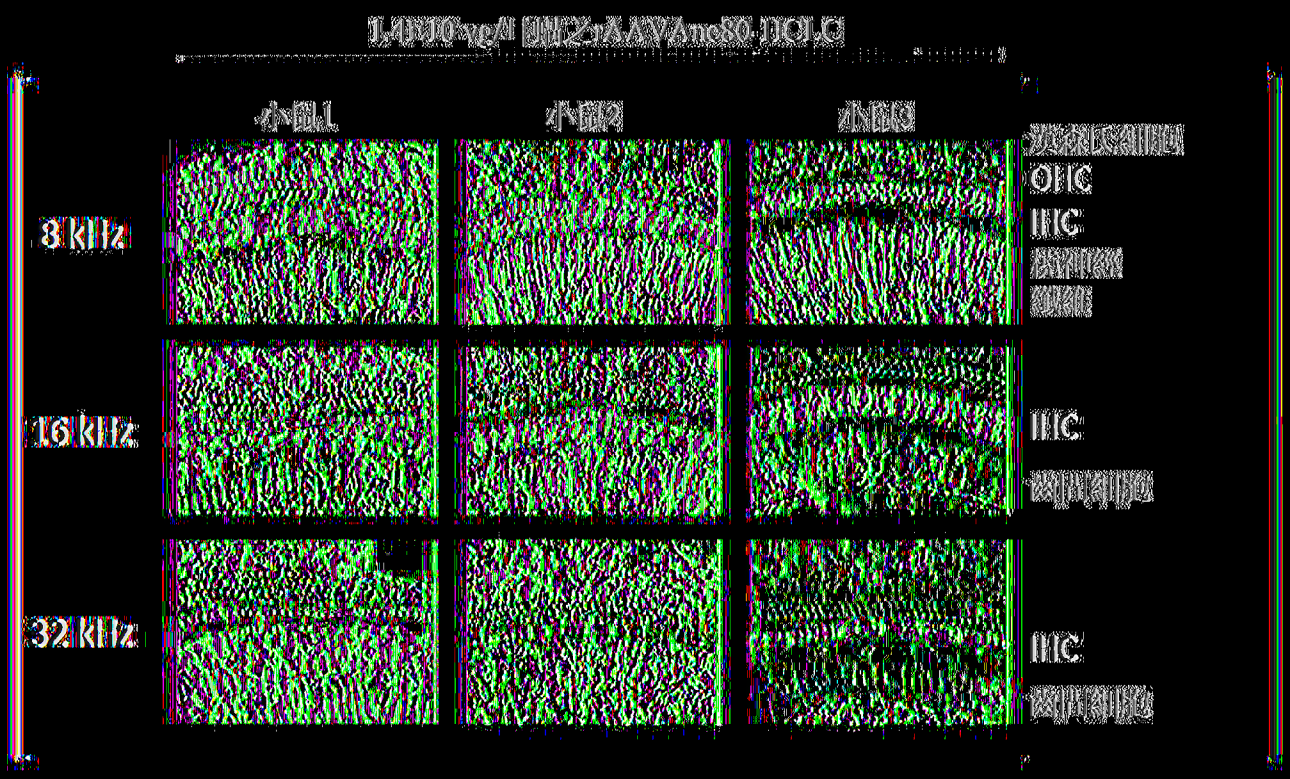
[圖 19]


A
B
每200 μm之大三C之數目
每200 μm之大三C之數目
3 wks
16 wks
52 wks
頂點
末端
未經注射對照
經緩衝注射對照
1.4E10 vg/口鼻之 rAAVAnc80 帶狀肝抗 PC
1.2E10 vg/口鼻之 rAAVAnc80 上皮肝抗 PC

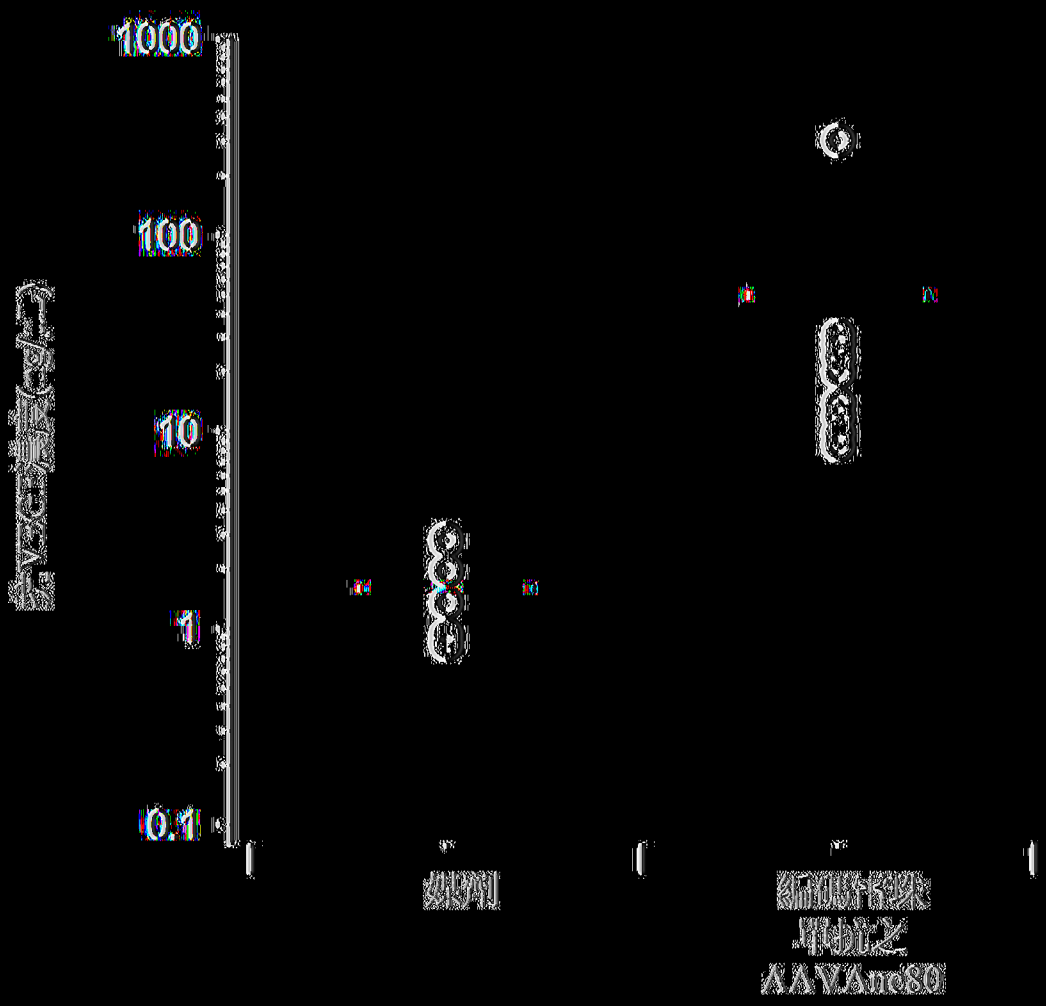
[(圖 20)]


A
B
0 Hz
16 Hz
24 Hz
未經注射對照
經鄰甲注射對照
1.4E10 vg/只 劑量之rAAVAnc80 情緒耳蝸 PC
1.2E10 vg/只 劑量之rAAVAnc80 耳蝸耳蝸 PC

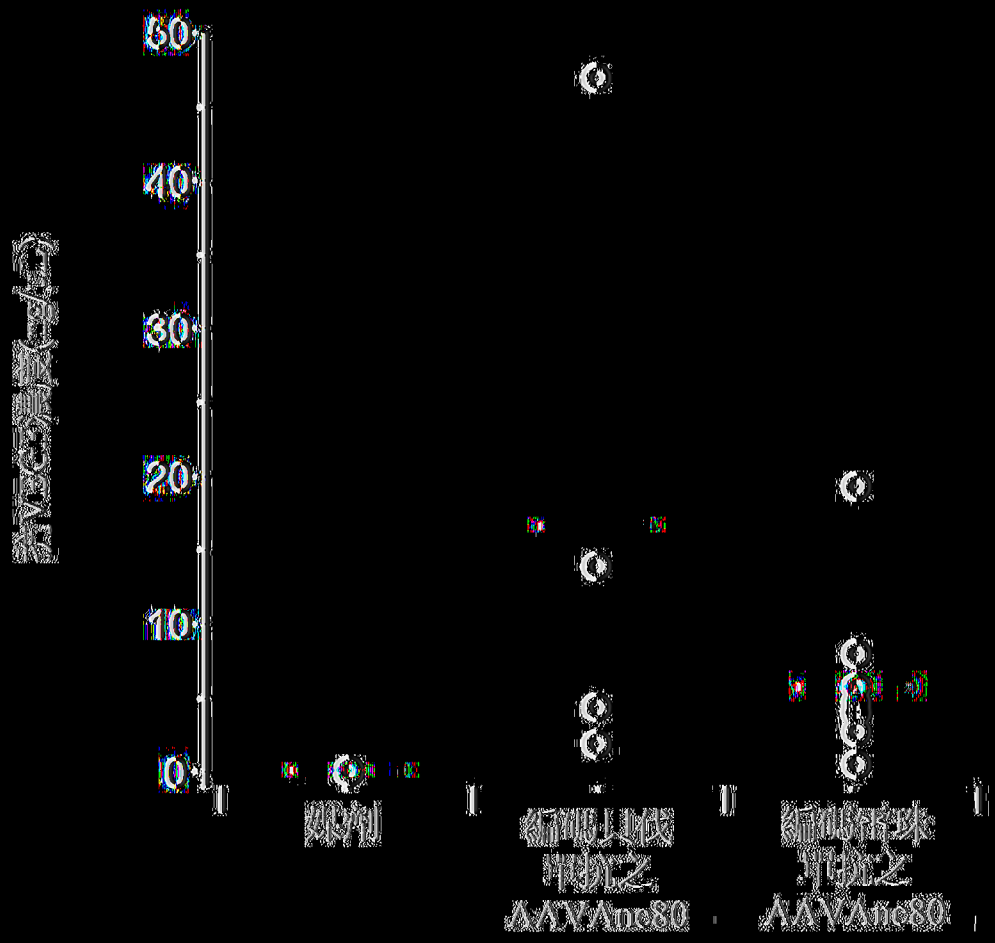
[圖 21]



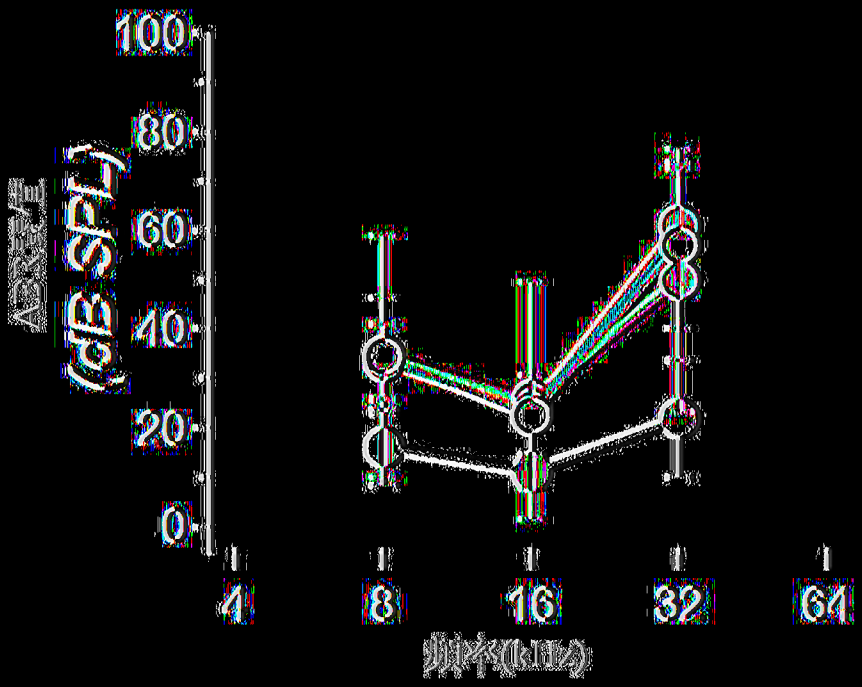
[圖 22]



[圖 23]

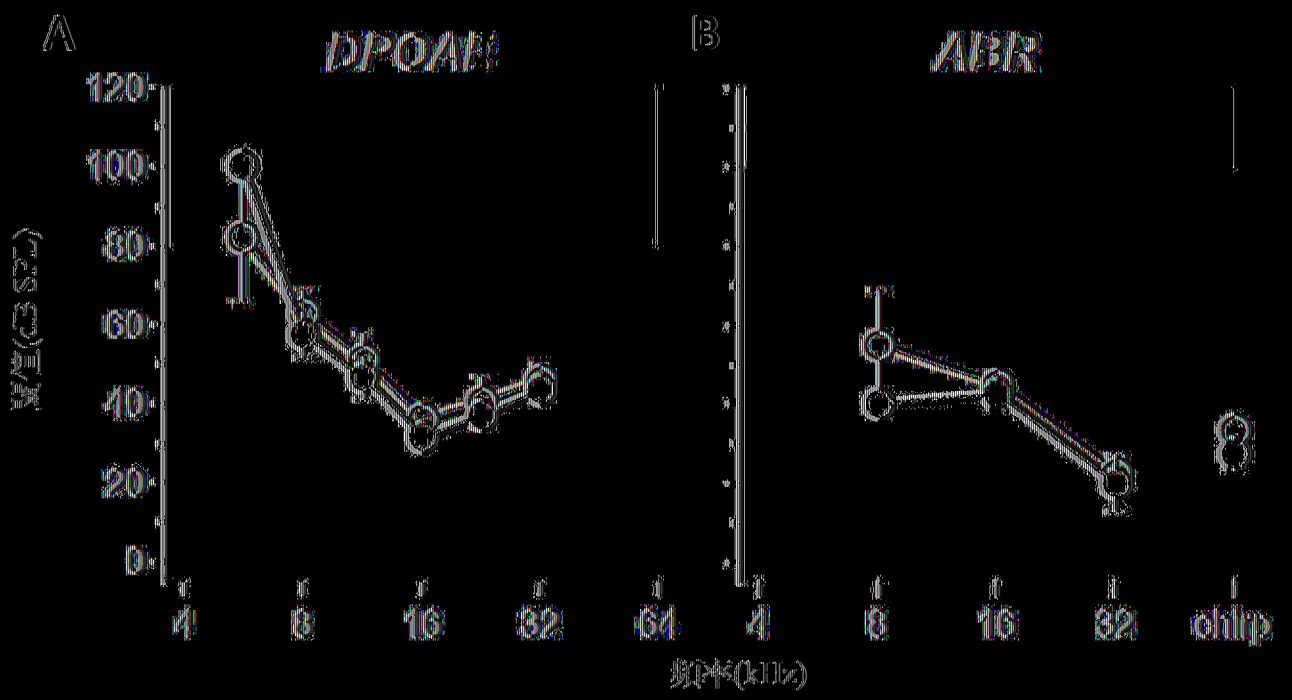


[圖 24]



◎ 聽損者經評估之AAV-Anc80 (N= 10)
◎ 聽損者經評估之AAV-Anc80 (N= 10)
◎ 被動對照(N= 10)
○ 基線(N= 30)

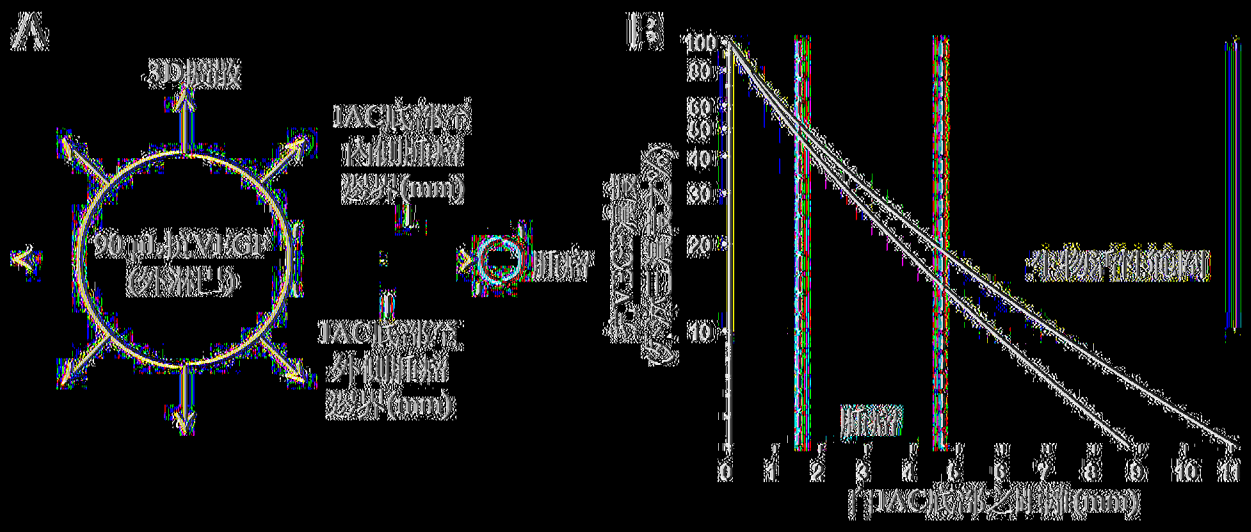
[圖 25]



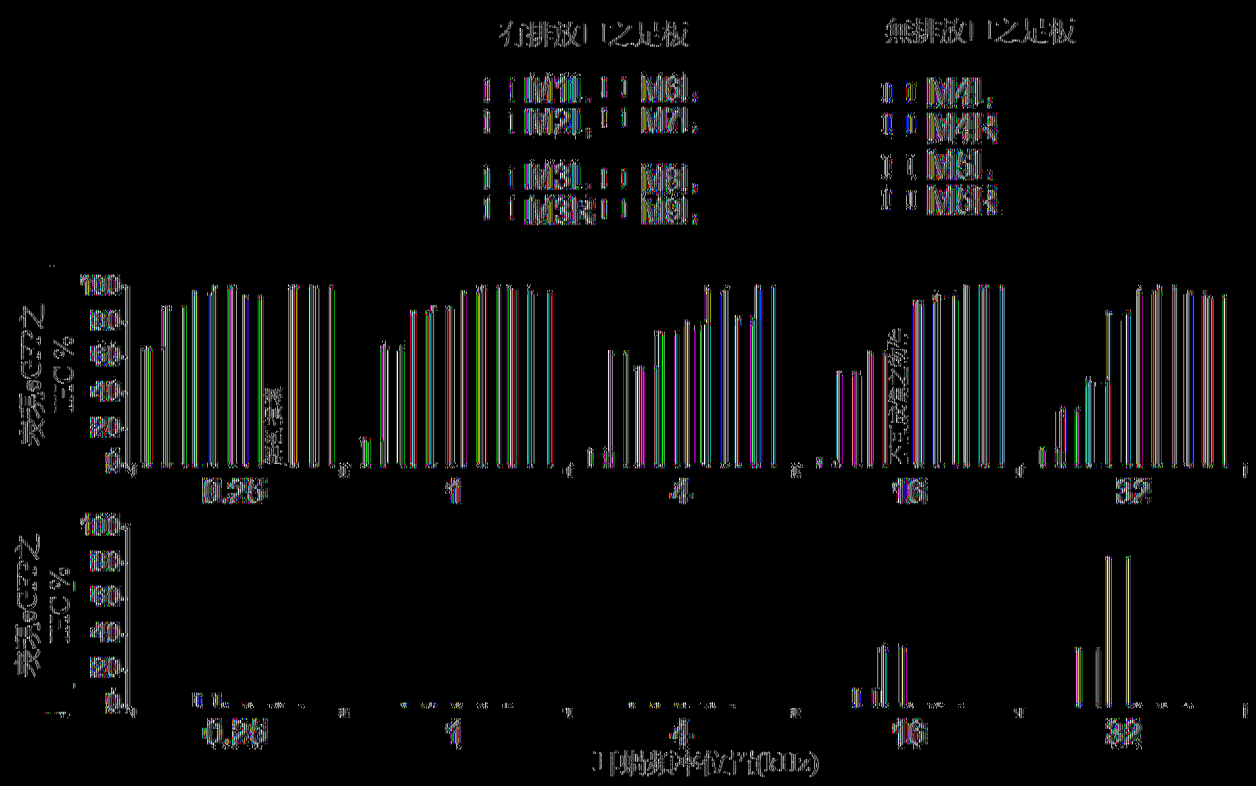
○：編碼常規可拮抗之AAVAnc80 (N= 3*)

○：未注射之對照(N= 2)

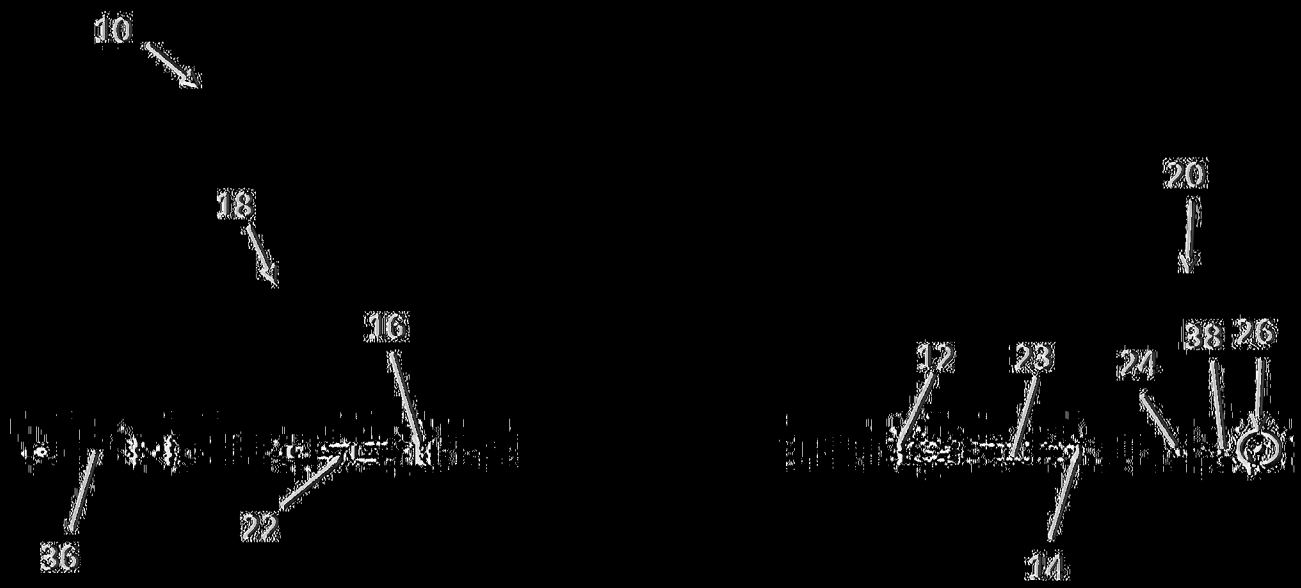
|(圖 26)|


A
3D掃描儀
TAC底部內側
距離測量點
選擇(mm)
90°調整架(VMG)
(含試樣)
TAC底部外
側距離
選擇(mm)
距離
B
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
TAC底部之距離(mm)

[圖 27]


有排放口之足板
無排放口之足板
0.25
1
4
16
32
100
80
60
40
20
0
次頻CPK
%
工頻頻率設定值(GHz)

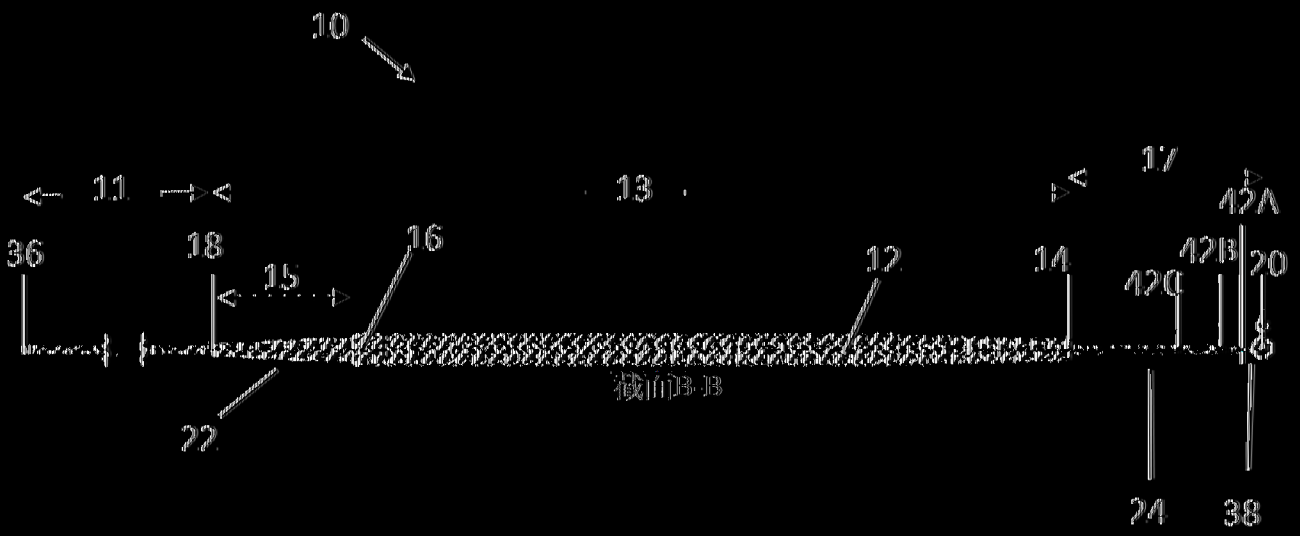
[(圖 28)]



[圖 29]



圖 30



[圖 31]

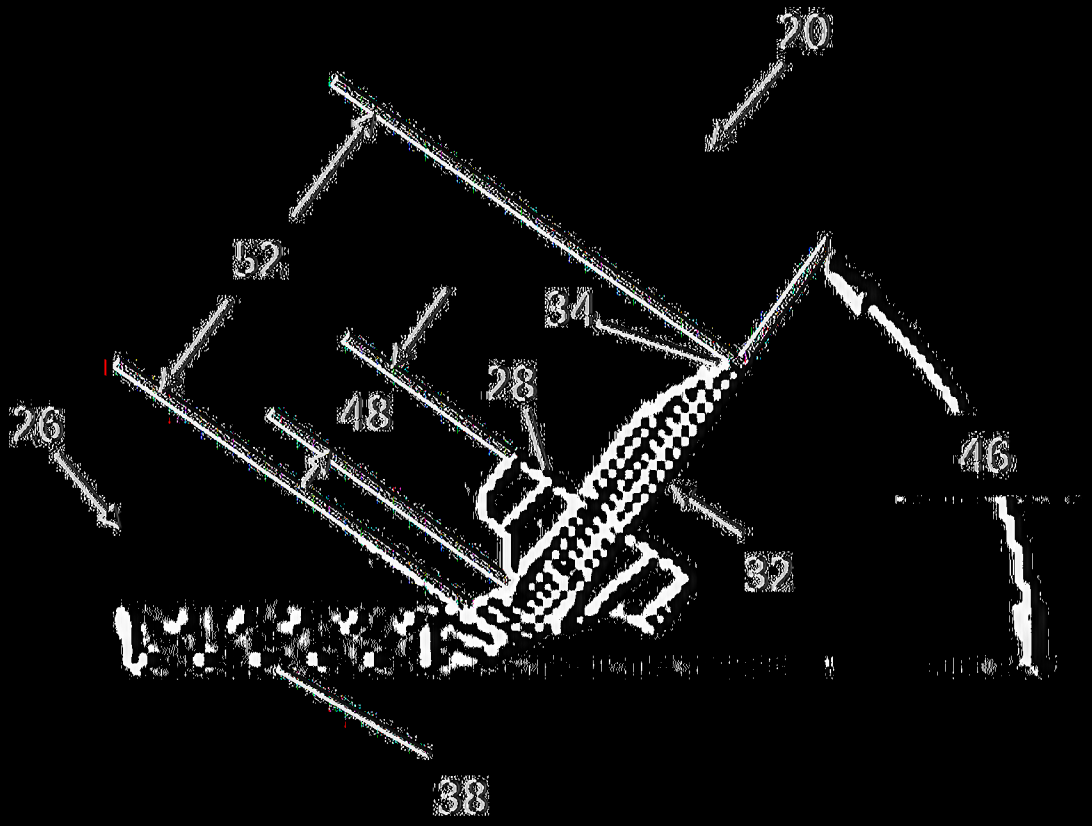
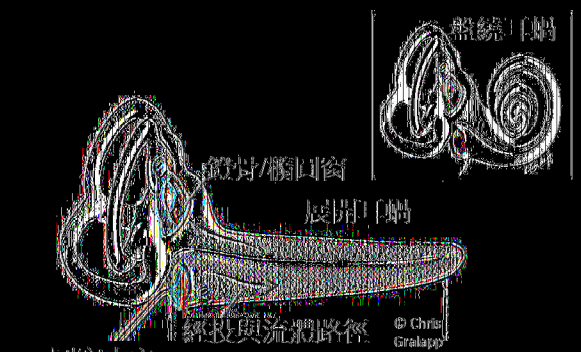
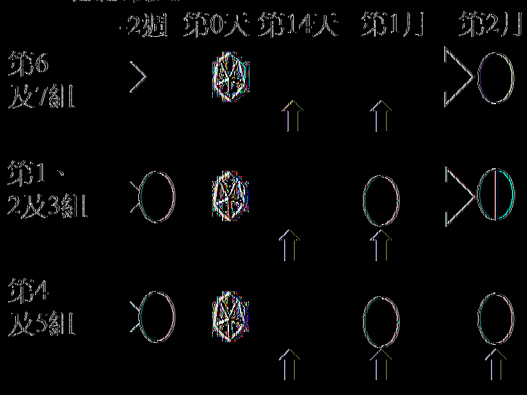


圖 32



圓窗中之
Akouos遞送裝置



雙側聽力功能測試(ABR)：1.1、2.8、8.0及22.6 kHz

雙側耳蝸內投與AAV-抗VEGF (1X劑量或5X劑量)或媒劑對照

活體內血清收集以用於抗VEGF水準之MSD檢定法測

末端流體及未固定(速凍)組織收集以用於抗VEGF水準之MSD檢定法測

雙側聽力功能測試(ABR)；及

末端流體及固定組織分析：

- 內耳：耳部組織病理學(H&E)或細胞耳蝸圖分析(對側耳)
- 大腦：組織病理學，集中於聽力區域
- CSF/血清：抗VEGF水準之法測

縮寫：ABR：聽覺腦幹反應；CSF：腦脊液；kHz：赫茲；MSD：中大度發現；VEGF：血管內皮生長因子。

|(圖 33)|

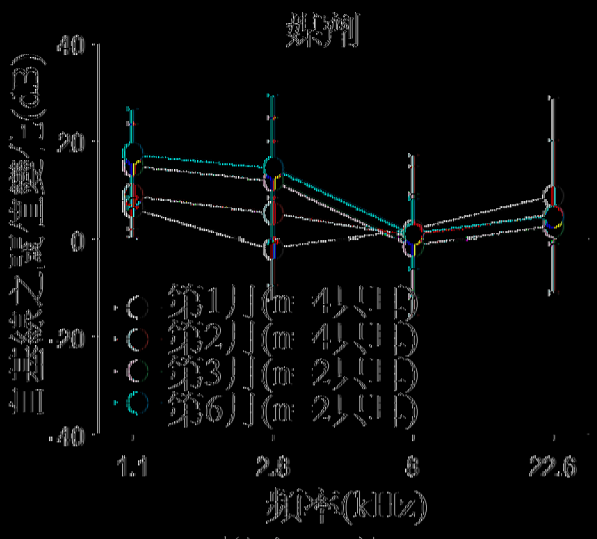


圖 34A

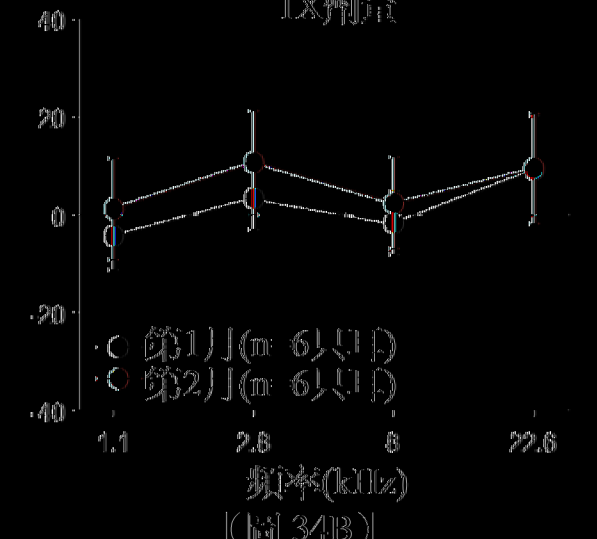


圖 34B

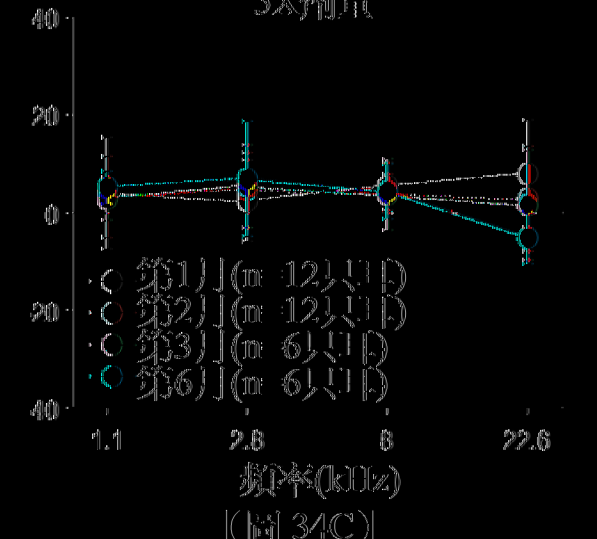
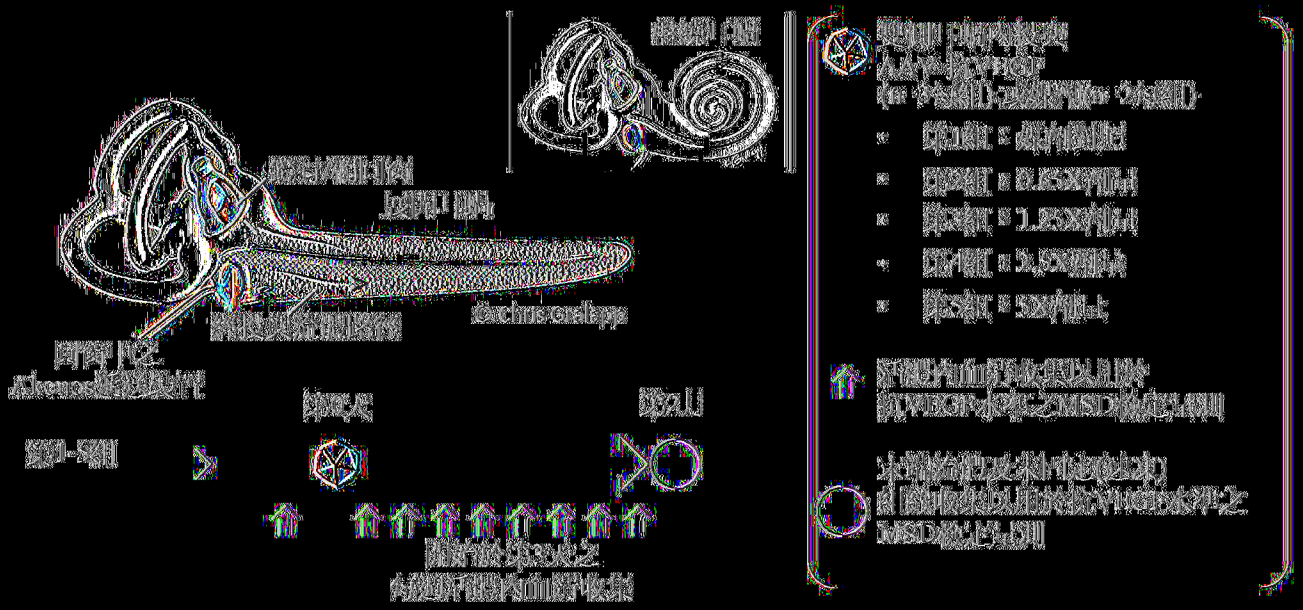
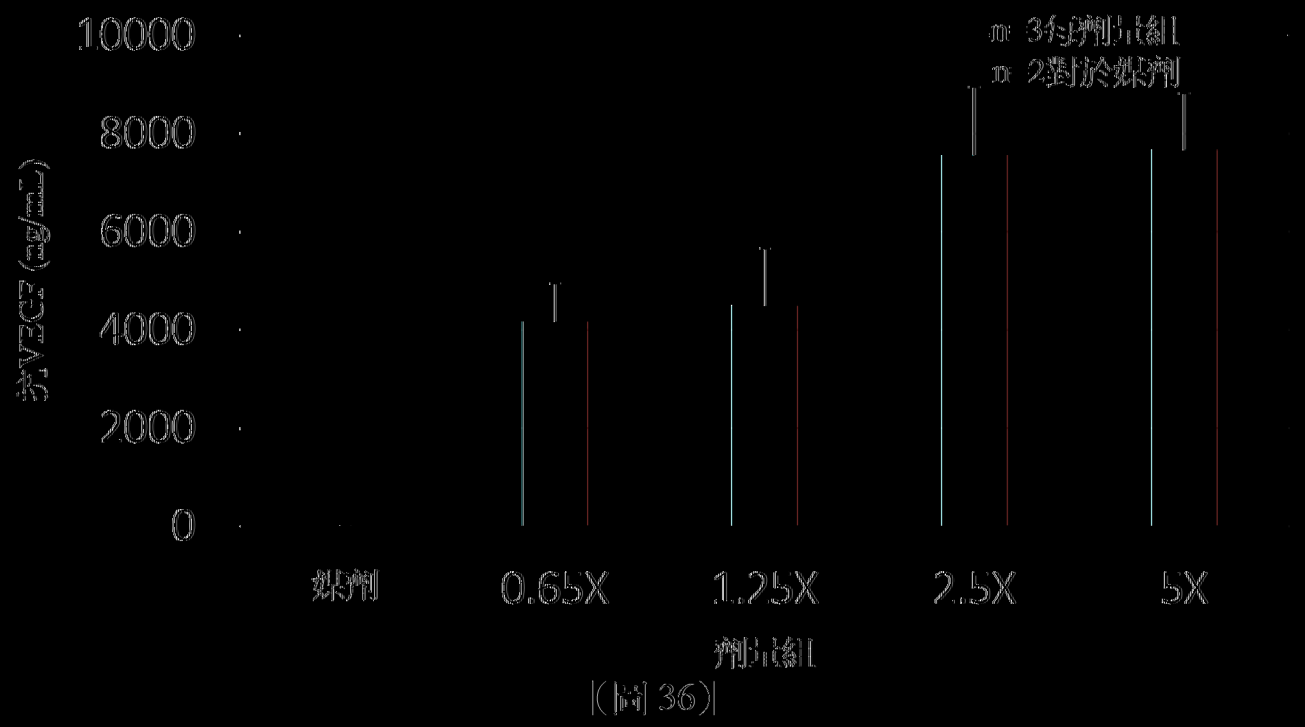


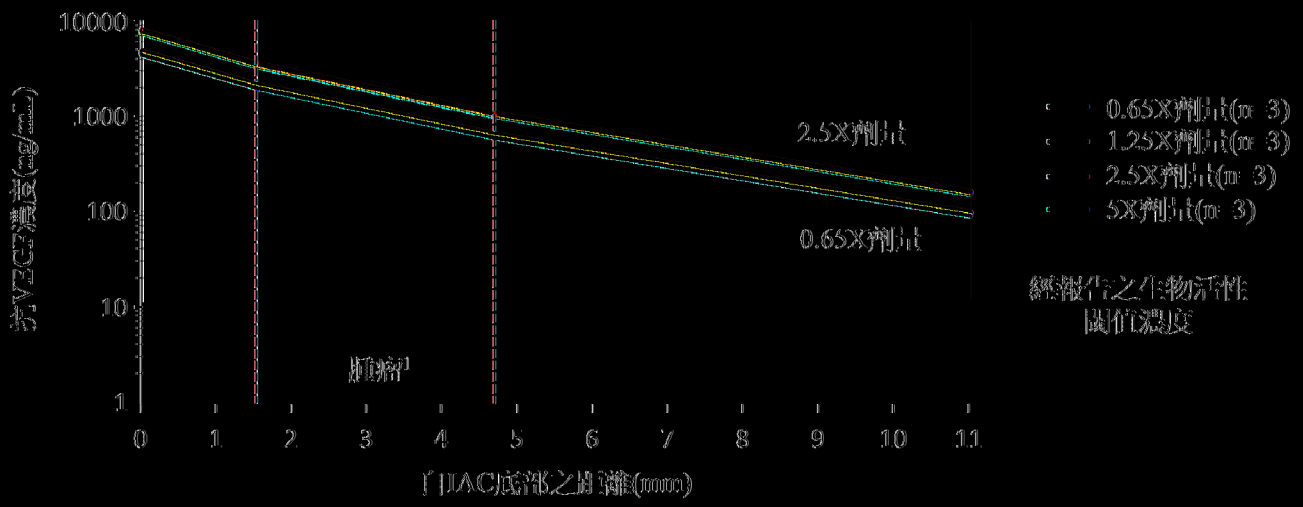
圖 34C


機械臂 (40)
基座 (41)
第一連桿 (42)
第二連桿 (43)
第三連桿 (44)
第四連桿 (45)
第五連桿 (46)
第六連桿 (47)
第一關節 (51)
第二關節 (52)
第三關節 (53)
第四關節 (54)
第五關節 (55)
第六關節 (56)
第一關節馬達 (61)
第二關節馬達 (62)
第三關節馬達 (63)
第四關節馬達 (64)
第五關節馬達 (65)
第六關節馬達 (66)
第一關節減速機 (71)
第二關節減速機 (72)
第三關節減速機 (73)
第四關節減速機 (74)
第五關節減速機 (75)
第六關節減速機 (76)
第一關節編碼器 (81)
第二關節編碼器 (82)
第三關節編碼器 (83)
第四關節編碼器 (84)
第五關節編碼器 (85)
第六關節編碼器 (86)
第一關節煞車 (91)
第二關節煞車 (92)
第三關節煞車 (93)
第四關節煞車 (94)
第五關節煞車 (95)
第六關節煞車 (96)
第一關節減速機之輸出端
第二關節減速機之輸出端
第三關節減速機之輸出端
第四關節減速機之輸出端
第五關節減速機之輸出端
第六關節減速機之輸出端

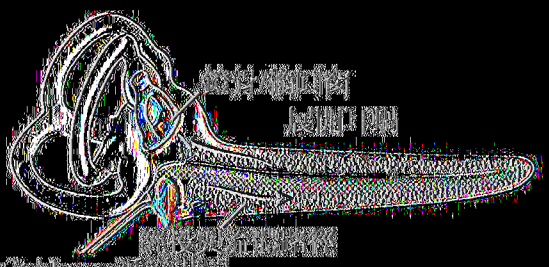
[圖 35]

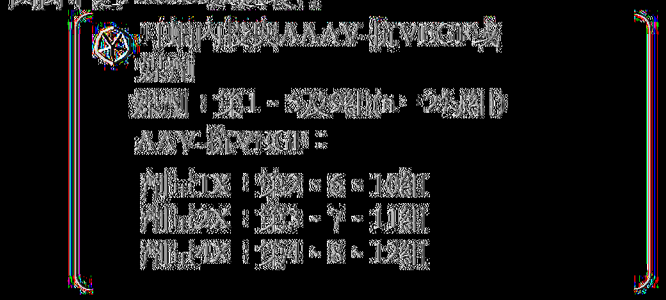

10000
8000
6000
4000
2000
0
AUC(ng/mL)
36劑品組I
2對於效劑
效劑
0.65X
1.25X
2.5X
5X
劑品組I

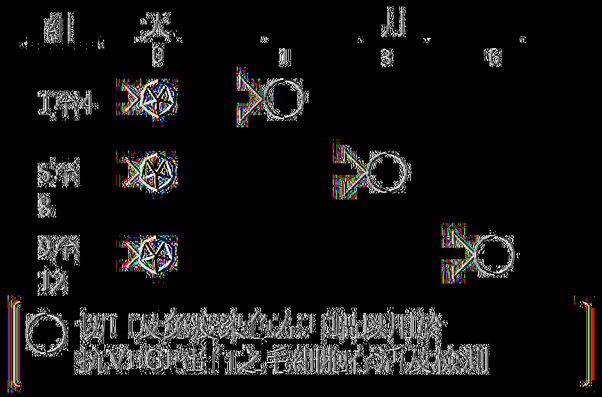
[(圖 36)]

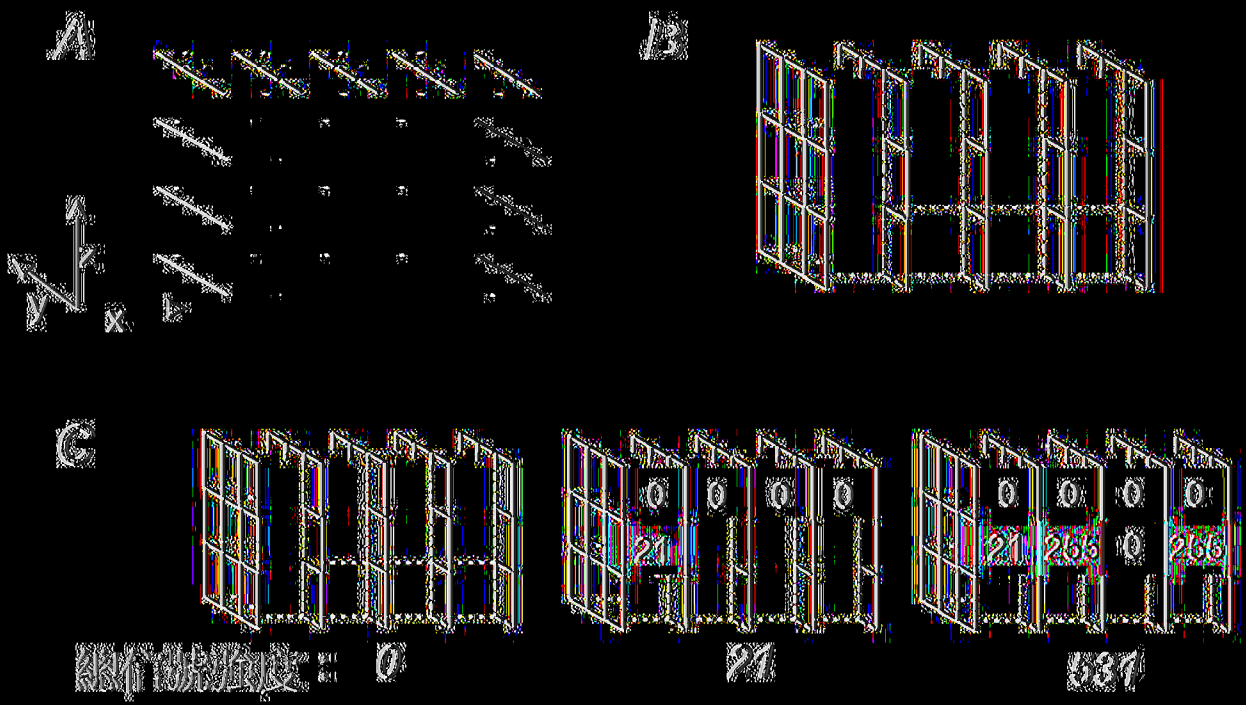

10000
1000
100
10
1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
2.5X劑量
0.65X劑量
距離
0.65X劑量(n= 3)
1.25X劑量(n= 3)
2.5X劑量(n= 3)
5X劑量(n= 3)
經報告之生物活性
開始濃度
「DAC底部之距離(mm)

[圖 37]









[圖 39A-39C]

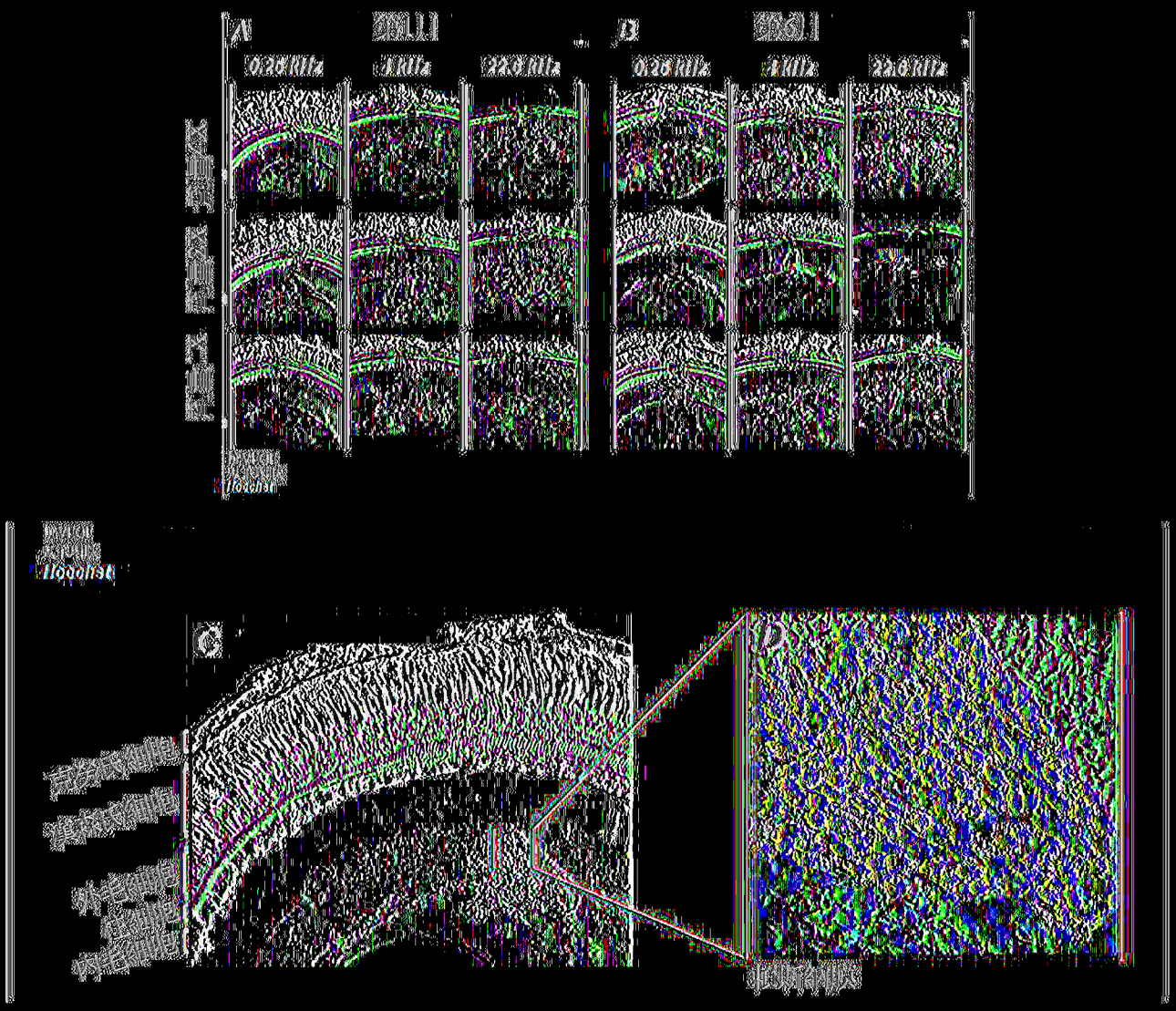
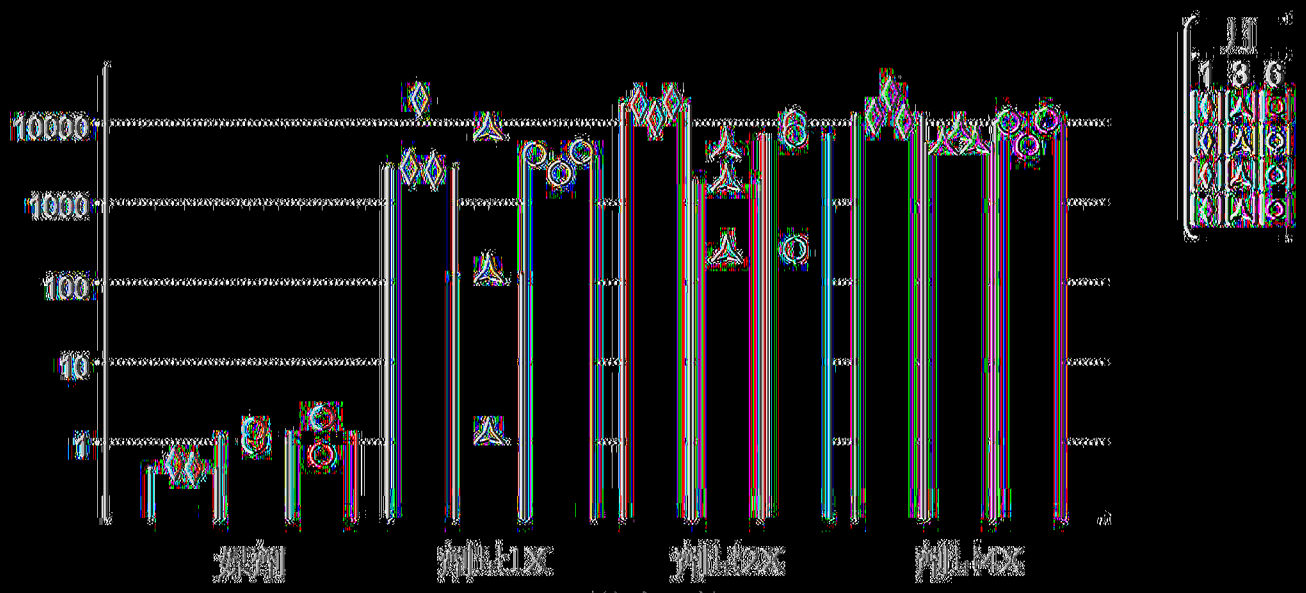
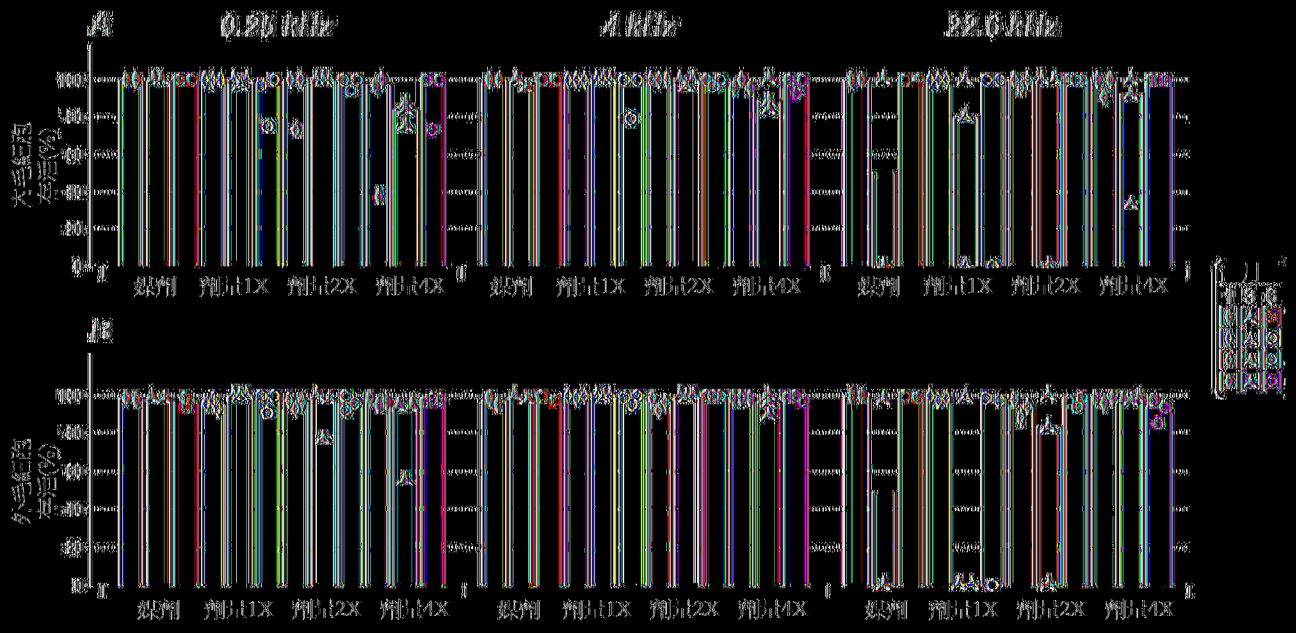


圖 40A~40D



[圖 41]


A
0.25 kHz
1 kHz
2.5 kHz
大豆蛋白質濃度(%)
0
5
10
20
40
媒劑
劑量1X
劑量2X
劑量4X
B
大豆蛋白質濃度(%)
0
5
10
20
40
媒劑
劑量1X
劑量2X
劑量4X
C
C57BL/6
DBA/2J
B6D2F1
CBA/J
C3H/HeJ
D
日變化點

[圖 42A-42B]