



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0161969
(43) 공개일자 2024년11월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 39/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01) C07K 14/82 (2006.01)
C12N 15/86 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 39/0011 (2023.05)
A61K 39/001164 (2023.05)

(21) 출원번호 10-2024-7034368

(22) 출원일자(국제) 2023년03월15일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년10월15일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/056591

(87) 국제공개번호 WO 2023/174998
국제공개일자 2023년09월21일

(30) 우선권주장

22162533.8 2022년03월16일
유럽특허청(EPO)(EP)
22204783.9 2022년10월31일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173

(72) 발명자

벨누 엘로디
스위스 1205 제네바 에비뉴 드 라 로제라이 64 아
말 테라퓨틱스

데루아지 마디하

스위스 1205 제네바 에비뉴 드 라 로제라이 64 아
말 테라퓨틱스

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

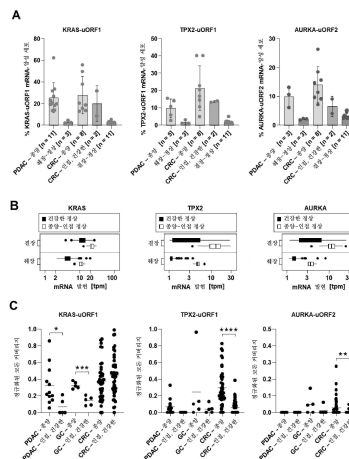
전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 종양 항원, 종양 항원 KRAS, TPX2 또는 AURKA를 포함하는 화합물 및 그 용도

(57) 요약

본 발명은 다양한 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)에 인코딩된 종양 항원에 관한 것이다. 이러한 종양 항원을 포함하는 조성물 및 펩타이드와 이러한 종양 항원을 인코딩하는 바이러스가 제공된다. 본 발명은 또한 암 치료에 있어서 이러한 조성물, 펩타이드 및 바이러스의 용도에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 39/4611 (2023.05)
A61K 39/4622 (2023.05)
A61K 39/4631 (2023.05)
A61K 39/4632 (2023.05)
A61K 39/4644 (2023.05)
A61K 39/464464 (2023.05)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/4748 (2013.01)
C07K 14/82 (2013.01)

(72) 발명자

아담 폴

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 글로벌 파텐츠

호프만 이름가르트 마리아 리타

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 글로벌 파텐츠

레온하르트 랄프

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 글로벌 파텐츠

루코우스키 사무엘

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 글로벌 파텐츠

놀덴 토비아스

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 글로벌 파텐츠

트라파니 프란체스카

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 글로벌 파텐츠

명세서

청구범위

청구항 1

조성물로서,

(i) 적어도 하나의 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체로서, 종양 항원은 KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1), TPX2 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(TPX2-uORF1) 또는 AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(AURKA-uORF2)에 인코딩되는, 적어도 하나의 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체;

(ii) 상기 종양 항원을 인코딩하는 핵산;

(iii) (i) 또는 (ii)를 포함하는 항원 제시 세포(APC); 또는

(iv) 상기 종양 항원을 표적으로 하는 CAR T 세포 수용체 또는 T 세포 수용체를 발현하는 T 세포를 포함하는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물은 CEACAM5, DUOX2 및 KRAS로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, KRAS 또는 그의 단편은 KRAS-G12D 또는 그의 단편, 또는 KRAS-G12V 또는 그의 단편인, 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2로부터 선택된 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체는 CD4+ 및/또는 CD8+ 에피토프를 포함하는, 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 항원은 적어도 하나의 아미노산을 포함하며, 여기서 아미노산 서열은

- 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 1 또는 2에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 3 또는 4에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 또는
- 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체인, 조성물.

청구항 6

펩타이드로서,

a) 세포 침투 펩타이드;

b) 적어도 하나의 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함하는 다중 항원 도메인으로서, 종양 항원은 KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1), TPX2 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(TPX2-uORF1) 또는 AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(AURKA-

uORF2)에 인코딩되는, 다중 항원 도메인; 및

c) TLR 펩타이드 작용제를 포함하는, 펩타이드.

청구항 7

제6항에 있어서, 다중 항원 도메인은 CEACAM5 또는 그의 단편, DUOX2 또는 그의 단편, 및 KRAS 또는 그의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 종양 항원을 추가로 포함하고, 각 단편은 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는, 펩타이드.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 다중 항원 도메인은 3개 이상의 서로 다른 항원 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편, 특히 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 서로 다른 항원 또는 그의 단편을 포함하는, 펩타이드.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 도메인은

- KRAS mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1)에 인코딩된 종양 항원.
- TPX2 mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1)에 인코딩된 종양 항원, 및
- AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩된 종양 항원을 포함하는, 펩타이드.

청구항 10

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 도메인은, 바람직하게는 N- 에서 C-말단 방향으로

- CEACAM5 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편,
- KRAS 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편,
- KRAS-uORF1 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편,
- TPX2-uORF1 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편,
- AURKA-uORF2 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편, 및
- DUOX2 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편을 포함하는, 펩타이드.

청구항 11

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS 또는 그의 단편은 KRAS-G12D 또는 그의 단편, 또는 KRAS-G12V 또는 그의 단편인, 펩타이드.

청구항 12

제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, CEACAM5의 단편은 서열 번호 6 내지 8 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하고, 바람직하게는 다중 항원 도메인은 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는, 펩타이드.

청구항 13

제6항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 도메인은

- 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;

- 서열 번호 1 또는 2에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 3 또는 4에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 또는
- 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 펩타이드.

청구항 14

제6항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 도메인은, 바람직하게는 N- 에서 C-말단 방향으로

- 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체, 및/또는 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 1 또는 2에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 3 또는 4에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 및
- 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는, 펩타이드.

청구항 15

제6항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 13 또는 14에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는, 펩타이드.

청구항 16

제6항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 침투 펩타이드는 서열 번호 15, 서열 번호 21, 서열 번호 22 또는 서열 번호 23에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖는, 펩타이드.

청구항 17

제6항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 침투 펩타이드는 서열 번호 15에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖는, 펩타이드.

청구항 18

제6항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, TLR 펩타이드 작용제는 TLR2 펩타이드 작용제 및/또는 TLR4 펩타이드 작용제인, 펩타이드.

청구항 19

제6항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, TLR 펩타이드 작용제는 서열 번호 16 또는 24에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어진, 펩타이드.

청구항 20

제6항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

- a) 세포 침투 펩타이드는 서열 번호 15, 서열 번호 21, 서열 번호 22 또는 서열 번호 23에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖고;
- b) 다중 항원 도메인은

- 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 CEACAM5 단편,
 - 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 DUOXA2 단편,
 - 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 KRAS 단편,
 - KRAS-uORF1, 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편,
 - TPX2-uORF1, 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편, 및/또는
 - AURKA-uORF2, 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편을 포함하고;
- c) TLR 펩타이드 작용제는 TLR2 펩타이드 작용제 및/또는 TLR4 펩타이드 작용제인, 펩타이드.

청구항 21

제6항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 펩타이드는, 바람직하게는 N-말단에서 C-말단 방향으로

- a) 서열 번호 15에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖는, 세포 침투 펩타이드;
- b) 하기를 포함하는, 다중 항원 도메인:
- 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
 - 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체, 및/또는 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
 - 서열 번호 1에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
 - 서열 번호 3에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
 - 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 및
 - 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 및
- c) 서열 번호 16에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖는, TLR 펩타이드 작용제를 포함하는, 펩타이드.

청구항 22

제6항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 펩타이드는 N-말단에서 C-말단 방향으로

- a) 서열 번호 15에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖는, 세포 침투 펩타이드;
- b) 하기를 포함하는, 다중 항원 도메인:
- 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
 - 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체, 및/또는 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
 - 서열 번호 1에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
 - 서열 번호 3에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
 - 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 및
 - 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 및
- c) 서열 번호 16에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖는, TLR 펩타이드 작용제를 포함하는, 펩타이드.

청구항 23

제6항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 펩타이드는 서열 번호 17, 서열 번호 18, 서열 번호 46 또는 서열

번호 47에 따른 아미노산 서열, 바람직하게는 서열 번호 17 또는 18에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어진, 펩타이드.

청구항 24

다중 항원 도메인을 인코딩하는 재조합 수포성 구내염 바이러스(VSV)로서, 적어도 하나의 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함하고, 여기서 종양 항원은 KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF), TPX2 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(TPX2-uORF) 또는 AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(AURKA-uORF)에 인코딩되는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 25

제24항에 있어서, 다중 항원 도메인은 CEACAM5 또는 그의 단편, DUOX2 또는 그의 단편, 및 KRAS 또는 그의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 종양 항원을 추가로 포함하고, 각 단편은 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 다중 항원 도메인은 3개 이상의 서로 다른 항원 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편, 특히 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 서로 다른 항원 또는 그의 단편을 포함하는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 도메인은

- KRAS mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1)에 인코딩된 종양 항원,
- TPX2 mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1)에 인코딩된 종양 항원, 및
- AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩된 종양 항원을 포함하는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 도메인은, 바람직하게는 N- 에서 C-말단 방향으로

- CEACAM5 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편,
- KRAS 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편,
- KRAS-uORF1 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편,
- TPX2-uORF1 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편,
- AURKA-uORF2 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편, 및
- DUOX2 또는 최소 8개의 아미노산 길이를 갖는 그의 단편을 포함하는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 29

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, KRAS 또는 그의 단편은 KRAS-G12D 또는 그의 단편, 또는 KRAS-G12V 또는 그의 단편인, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 30

제24항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, CEACAM5의 단편은 서열 번호 6 내지 8 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하고, 바람직하게는 다중 항원 도메인은 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 31

제24항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 도메인은

- 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 1 또는 2에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 3 또는 4에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 또는
- 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 중 적어도 하나를 포함하는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 32

제24항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 도메인은, 바람직하게는 N-에서 C-말단 방향으로

- 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체, 및/또는 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열 및/또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 1에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 3에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 및
- 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 33

제24항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 도메인은 N-에서 C-말단 방향으로

- 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체, 및/또는 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열 및/또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 1에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 3에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 및
- 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 34

제24항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 19 또는 서열 번호 48에 따른 아미노산 서열, 바람직하게는 서열 번호 19에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 35

제24항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 종양 용해성(oncolytic) 수포성 구내염 바이러스(VSV)인, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 36

제24항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 복제 능력이 있는(replication-competent), 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 37

제24항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 당단백질 G를 코딩하는 유전자는 림프구 맥락막염 바이러스(Lymphocyte choriomeningitis virus, LCMV)의 당단백질 GP를 코딩하는 유전자로 대체되고, 여기서 LCMV의 당단백질 GP는 바람직하게는 서열 번호 25에 따른 아미노산 서열, 또는 그에 대하여 적어도 80%, 85%, 90%, 95% 동일한 그의 기능적 서열 변이체를 포함하는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 38

제24항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

- 제25항 내지 제34항 중 어느 한 항에 정의된 다중 항원 도메인을 그의 게놈에 인코딩하고/거나,
- 수포성 구내염 바이러스 핵단백질(N), 대형 단백질(L), 인단백질(P) 및 기질 단백질(M)을 그의 게놈에 인코딩하고/거나,
- 수포성 구내염 바이러스의 당단백질 G를 코딩하는 유전자는 림프구 맥락막염 바이러스(LCMV)의 당단백질 GP를 코딩하는 유전자로 대체되고/거나,
- 수포성 구내염 바이러스의 당단백질 G가 LCMV의 당단백질 GP로 대체되는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 39

제24항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

- 서열 번호 26에 제시된 아미노산, 또는 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 94%, 96%, 98%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 수포성 구내염 바이러스 핵단백질(N)을 그의 게놈에 인코딩하고/거나;
- 서열 번호 27에 제시된 아미노산, 또는 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 94%, 96%, 98%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 수포성 구내염 바이러스 인단백질(P)을 그의 게놈에 인코딩하고/거나;
- 서열 번호 28에 제시된 아미노산, 또는 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 94%, 96%, 98%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 수포성 구내염 바이러스 대형 단백질(L)을 그의 게놈에 인코딩하고/거나;
- 서열 번호 29에 제시된 아미노산, 또는 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 94%, 96%, 98%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 수포성 구내염 바이러스 기질 단백질(M)을 그의 게놈에 인코딩하고/거나;
- 제25항 내지 제34항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 수포성 구내염 바이러스 다중 항원 도메인을 그의 게놈에 인코딩하고/거나,
- 수포성 구내염 바이러스의 당단백질 G를 코딩하는 유전자는 림프구 맥락막염 바이러스(LCMV)의 당단백질 GP를 코딩하는 유전자로 대체되고/거나,
- 당단백질 G는 LCMV의 당단백질 GP로 대체되는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 40

제24항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 그의 게놈에

- 서열 번호 27에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 인단백질(P),
- 서열 번호 26에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 핵단백질(N),
- 서열 번호 29에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 기질 단백질(M),
- 서열 번호 28에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 대형 단백질(L),

- 서열 번호 25에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 당단백질(GP), 및
- 서열 번호 19 또는 서열 번호 48에 따른 아미노산 서열, 또는 바람직하게는 서열 번호 19에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 다중 항원 도메인을 인코딩하는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 41

제24항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 그의 RNA 게놈은 서열 번호 30에 따른 RNA 서열, 또는 적어도 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어진, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 42

백신으로서,

- (i) 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 조성물;
- (ii) 제6항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드; 또는
- (iii) 제24항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV)를 포함하는, 백신.

청구항 43

제42항에 있어서, 백신은

- (i) 제6항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드; 및
- (ii) 제24항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV)를 포함하는, 백신.

청구항 44

키트로서,

- (i) 제6항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드; 및
- (ii) 제24항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV)를 포함하는, 키트.

청구항 45

병용물로서,

- (i) 제6항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드; 및
- (ii) 제24항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV)를 포함하는, 병용물.

청구항 46

제43항에 따른 백신, 제44항에 따른 키트, 또는 제45항에 따른 병용물에 있어서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인은 펩타이드의 다중 항원 도메인에 포함된 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함하는, 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 47

제46항에 있어서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인은 펩타이드의 다중 항원 도메인에 포함된 각 항원의 아미노산 서열, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함하는, 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 48

제43항에 따른 백신, 제44항에 따른 키트, 또는 제45항에 따른 병용물에 있어서, 펩타이드의 다중 항원 도메인

은 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인에 포함된 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함하는, 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 49

제48항에 있어서, 펩타이드의 다중 항원 도메인은 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인의 각 항원의 아미노산 서열, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함하는, 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 50

제43항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

- 펩타이드의 다중 항원 도메인은 서열 번호 13 또는 14에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하며,
- 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인은 서열 번호 19 또는 서열 번호 48에 따른 아미노산 서열, 바람직하게는 서열 번호 19에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는, 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 51

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

- 펩타이드는 서열 번호 17, 서열 번호 18, 서열 번호 46 또는 서열 번호 47에 따른 아미노산 서열, 바람직하게는 서열 번호 17 또는 18에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하며,
- 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 서열 번호 30에 따른 RNA 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 RNA 게놈을 포함하는, 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 52

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

- (iii) PD-1/PD-L1 경로 억제제를 추가로 포함하는, 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 53

제52항에 있어서, PD-1/PD-L1 경로 억제제는 펩트폴리주맙; 니블루맙; 피딜리주맙; 세미폴리맙; PDR-001; 아테졸리주맙; 아벨루맙; 두르발루맙, 에자벤리맙, 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체; 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체; 및 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 54

의약적 용도를 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 조성물, 제6항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드, 제24항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV), 제42항, 제43항 및 제46항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 백신, 제44항 및 제46항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 키트, 또는 제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 병용물.

청구항 55

암 치료 용도를 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 조성물, 제6항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드, 제24항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV), 제42항, 제43항 및 제46항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 백신, 제44항 및 제46항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 키트, 또는 제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 병용물.

청구항 56

제55항에 따른 용도를 위한 조성물, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물에 있어서, 암은 위장관(GI) 암인, 조성물, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 따른 용도를 위한 조성물, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물에 있어서, 암은 항문암; 충수암; 담관암/담관암(cholangiocarcinoma/bile duct cancer), 특히 간외 담관암; 위장관 카르시노이드 종양(gastrointestinal carcinoid tumor); 대장암, 특히 결장암, 직장암 및 전이성 대장암; 식도암; 담낭암; 위암; 위장관 스트로말 종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST), 및 췌장암, 예를 들어 췌장관 선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 58

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 조성물, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물에 있어서, 암은 결장암, 직장암, 대장암, 전이성 대장암, 췌장암 및 췌장관 선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 59

제54항 내지 제58항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 펩타이드에 있어서, 펩타이드는 제24항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV)와 병용하여 투여되는, 펩타이드.

청구항 60

제54항 내지 제58항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 수포성 구내염 바이러스(VSV)에 있어서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 제6항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드와 병용하여 투여되는, 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 61

제59항에 따른 용도를 위한 펩타이드 또는 제61항에 따른 용도를 위한 수포성 구내염 바이러스(VSV)에 있어서, 펩타이드와 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 제46항 내지 제51항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은, 펩타이드 또는 수포성 구내염 바이러스(VSV).

청구항 62

제54항 내지 제61항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물에 있어서, 펩타이드와 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 각각 적어도 한 번 투여되고, 바람직하게는 펩타이드는 수포성 구내염 바이러스(VSV)를 투여하기 전에 투여되는, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 63

제54항 내지 제62항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물에 있어서, 펩타이드는 적어도 2회, 바람직하게는 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 투여 전 및 후에 투여되는, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 64

제54항 내지 제63항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물에 있어서, 펩타이드와 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 K-V-K, K-V-K-K, K-V-K-K-K, 또는 K-V-K-K-K-K의 순서로 투여되는, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 65

제54항 내지 제64항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물에 있어서, 치료 일정은 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 단일 투여를 포함하는, 펩타이드, 수포성 구

내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 66

제54항 내지 제65항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물에 있어서, 펩타이드와 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 동일하거나 다른 경로를 통해, 바람직하게는 정맥 주사, 피하 주사 또는 근육 주사를 통해 투여되는, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 67

제54항 내지 제66항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물에 있어서, 펩타이드는 피하 주사로 투여되고, 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 정맥 주사 또는 종양 주사로, 바람직하게는 정맥 주사로 투여되는, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 68

제54항 내지 제67항 중 어느 한 항에 따른 용도를 위한 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물에 있어서, PD-1/PD-L1 경로 억제제, 바람직하게는 제53항에 정의된 바와 같은 것을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 69

제68항에 따른 용도를 위한 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물에 있어서, PD-1/PD-L1 경로 억제제는 펩타이드 또는 수포성 구내염 바이러스(VSV)와 동시에, 순차적으로 또는 교대로 투여되는, 펩타이드, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 백신, 키트 또는 병용물.

청구항 70

암 치료용 약물 제조를 위한 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 조성물, 제6항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드, 제24항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV), 제42항, 제43항 및 제46항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 백신, 제44항 및 제46항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 키트, 또는 제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 병용물의 용도.

청구항 71

암(발생 위험)을 개선, 치료 또는 감소시키거나, 항종양 반응을 유도 또는 강화하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 조성물, 제6항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드, 제25항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV), 제42항, 제43항 및 제46항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 백신, 제44항 및 제46항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 키트, 또는 제45항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 병용물(의 유효량)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 백신 접종 및 면역 요법 분야, 특히 암 면역 요법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 다양한 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)에 인코딩된 종양 항원에 관한 것이다. 이러한 종양 항원을 포함하는 조성물 및 펩타이드와 이러한 종양 항원을 인코딩하는 바이러스가 제공된다. 본 발명은 또한 암 치료에 있어서 이러한 조성물, 펩타이드 및 바이러스의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 면역 체계는 종양 세포를 인식하고 어느 정도 제거할 수 있지만, 이러한 항종양 반응은 종종 진폭이 낮고 비효율적이다. 치료적 백신 접종으로 이 약한 항종양 반응을 강화하는 것은 암 치료의 오랜 목표였다. 따라서 면역

체계를 조절하여 면역 반응을 향상시키는 것은 표준 치료와 결합할 수 있기 때문에 종양학에서 유망한 치료적 접근 방식이 되었다.

[0003] 종양 세포는 일반적으로 종양 관련 항원(TAA), 바이러스 항원(온코바이러스(oncovirus)) 또는 돌연변이 유래 항원(신생 항원(neoantigen))과 같은 여러 항원을 발현한다. 암 세포에서 발현되는 다양한 TAA, 바이러스 항원 또는 신생 항원이 확인되어 암 백신의 표적으로 활용되었다. 종양 특이적 면역 반응을 유발하는 한 가지 접근 방식은 종양의 특성에 따라 암을 치료하기 위해 TAA, 바이러스 항원 또는 신생 항원 유래 항원 투여를 포함하는 펩타이드 기반 암 백신 접종이다.

[0004] 종양 관련 항원은 일반적으로 정상 세포에도 존재하지만 종양 특이적 항원은 종양 세포에만 존재한다. 종양 특이적 항원에는 돌연변이 유래 항원과 암호화된(cryptic) 오픈 리딩 프레임 및/또는 프레임시프트 돌연변이에서 유래된 항원이 포함된다. 면역 체계에서 이물질 항원으로 인식될 수 있는 이러한 항원은 따라서 동물 종양 모델과 암 환자에서 항종양 면역 반응을 유발한다. 그러나 종양 특이 돌연변이가 있는 신생 항원은 종종 개별 환자에 맞게 조정된 백신이 필요하여 번거롭고 비용이 많이 든다. 최근 소위 "다크 항원"이 점점 더 관심을 받고 있는데, 이는 종양에서 특이적으로 발현되는 펩타이드로, 이전에는 mRNA의 5' UTR과 같이 "비코딩"으로 여겨졌던 서열 영역에 인코딩된다.

발명의 내용

[0005] 이를 고려하여, 본 발명의 목적은 많은 환자의 종양에서 특이적으로 발현되는 새로운 종양 항원을 제공하는 것이다. 이러한 종양 항원은 종양 특이성을 제공하지만 번거롭고 비용이 많이 드는 개인화된 접근 방식을 필요로 하지 않는다. 또한 본 발명의 목적은 이러한 종양 항원을 다중 항원 도메인과 같은 추가적인 유리한 특징과 결합하여, 특히 이중 프라임-부스트 요법(heterologous prime-boost regimen)에서 사용될 수 있는 백신을 제공하는 것이다. 이는 각 인간이 다른 MHC 분자 세트를 가지고 있고 여러 펩타이드를 제시하면 해당 HLA에서 최상의 (가장 높은 친화도) 펩타이드를 표현할 수 있기 때문에 특히 관련이 있다.

[0006] 이 목적은 아래 및 첨부된 청구항에 명시된 주제에 의해 달성된다.

도면의 간단한 설명

[0007] 이하에서 첨부된 도면에 대한 간략한 설명을 제공한다. 도면은 본 발명을 더 자세히 설명하기 위한 것이다. 그러나 이는 어떤 식으로든 본 발명의 주제를 제한하기 위한 것이 아니다.

도 1은 실시예 1에 대하여 나타낸다. 조직 어레이(HalioDX)와 종양 전체 섹션 상에서 BaseScope로 측정된 KRAS-uORF1-, TPX2-uORF1- 및 AURKA-uORF2-인코딩 전사체 발현 (A). KRAS-uORF1-, TPX2-uORF1- 및 AURKA-uORF2-항원 서열에 해당하는 프로브가 사용되었다. 막대 다이어그램은 자동화된 채점 알고리즘(HALO-Indica 랩)을 통한 실험의 정량화를 표시한다. CRC-인접 건강한 조직은 정상적인 건강한 결장 조직보다 관심 전사체의 발현이 실질적으로 높은 것이 특징이다. (B) 건강한 정상 결장/채장에서 KRAS, TPX2 및 AURKA 전사체의 RNA-Seq 기반 발현 대(versus) 종양-인접 결장/채장 조직(TCGA/GTEx). KRAS, TPX2 및 AURKA 데이터의 mRNA 발현은 하기 공개 데이터베이스에서 추출되었다: Cancer Genome Atlas(TCGA) 및 Genotype-Tissue Expression(GTEx). (C) 인간 채장(PDAC), 위(GC), 대장(CRC) 종양 또는 종양-인접 건강한 조직에서 KRAS-uORF1-, TPX2-uORF1- 및 AURKA-uORF2-종양 항원 ORF의 번역. 번역은 RiboSeq로 측정했다. 각 ORF에서 인-프레임 리드(read)의 수는 ORF 길이(번역이 가장 안쪽의 가능한 시작 코돈에 의해 구동된다고 가정) 및 샘플 라이브러리 크기(즉, rRNA- 및 tRNA-유래 리드를 제거한 후 인간 게놈에 매핑된 샘플에서 모든 트리밍된 리드의 합계)에 대해 정규화되었다. 통계적 유의성을 평가하기 위해 쌍을 이루지 않은 양측(two-tailed) t-검정을 수행했다(*p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001; ****p < 0.0001).

도 2는 실시예 2에 대하여 나타낸다. (도 2a) 다양한 GI 종양과 건강한 조직(TCGA/GTEx)에서 DUOXA2와 CEACAM5 전사체의 발현. (도 2b) 조직 어레이(HalioDX) 상에서 면역조직화학 염색으로 측정된 CEACAM5 단백질 발현. 막대 다이어그램(위쪽 패널)은 실험의 정량화를 표시한다. (도 2c) 조직 어레이(HalioDX) 상에서 RNAScope로 측정된 DUOXA2 전사체 발현. 막대 다이어그램(왼쪽 패널)은 실험의 정량화를 표시한다.

도 3은 실시예 3에 대하여 나타낸다. (A) (TCGA를 포함한 다양한 RNASeq 기반 데이터세트 기반) 채장암(PDAC) 및 대장암(CRC)에서 돌연변이 KRAS-G12D/V와 CEACAM5 및 DUOXA2의 mRNA 수준에서의 공동 발현. (B) KRAS-uORF1, TPX2-uORF1, AURKA-uORF2, KRAS-G12D/V 및 DUOXA2에서 유래된 에피토프의 면역원성. 건강한 공여자 PBMC 중에서 특정 T 세포 반응을 자극하기 위해 주어진 HLA 대립유전자(예: HLA-A*0201)의 맥락에서 표시된 펩

타이드(예: KLVVVGADGV)를 사용하여 시험관 내 프라이밍을 수행했다. 이에 따라 펩타이드 특이적 T 세포가 풍부한 배양물을 이후 해당 펩타이드로 펄스한 다양한 종양 세포주 표적에서 검정했다(특이적 반응). 동시에, 동일한 종양 세포주에 무관한 대조 펩타이드를 펄스하거나 전혀 펄스하지 않았다(비특이적 배경 반응). T 세포 활성화는 IFN γ ELISpot으로 측정했다. 패널에서 (B) 각 스팟은 다른 종양 세포주 또는 moDC 표적에 대응된다. 비특이적 배경 반응에 대한 특정 반응의 비율이 표시되었다. 1보다 큰 비율은 특정 T 세포 반응을 나타낸다. 음성 대조군(즉, 특정 T 세포 반응을 유발하지 않는 펩타이드 에피토프)이 패널에 포함된다.

도 4는 실시예 4의 인간 moDC에 의한 ATP150- 및 ATP152-유래 에피토프의 제시를 나타낸다. moDC는 내인성 항원 제시 장치에 의한 백신 처리를 허용하기 위해 ATP150 또는 ATP152와 함께 배양되었다. 교차 제시된 항원은 이후 질량 분석법으로 분석되었다. 패널에서, 검출된 펩타이드 에피토프는 ATP150/ATP152 백본 상에 매핑되어 그들이 유래된 영역을 시각화했다. 각 줄은 10개의 PBMC 공여자 중 하나에 해당한다. 10개의 공여자는 그들의 HLA 하플로타입에 의해 서로 구별되므로 서로 다른 펩타이드 에피토프를 제시할 것으로 예상된다.

도 5는 실시예 5에 대한 ATP150/VSV-GP154 이중 프라임-부스트 백신 접종 후 면역원성을 나타낸다. ELISpot에 의한 IFN γ 생성 CEACAM5- 및 DUOX2-특이적 T 세포 (A) 프라임-부스트 프로토콜 개요. 마우스[n=5]는 10 nmol ATP150(s.c.)로 프라임(d0) 및 부스트(d14) 둘 다 되었거나 또는 10 nmol ATP150(s.c.)로 프라임(d0) 및 10⁷ TCID₅₀ VSV-GP154(i.v.)로 부스트(d14)되었다. (B) 21일째에 비장세포를 수확하여 백신에 혼입된 CEACAM5 및 DUOX2 영역에 해당하는 중첩되는 11머 펩타이드로 펄스했다. ***p ≤ 0.001; ****p ≤ 0.0001.

도 6은 실시예 6의 1x10⁵ TC-1 세포 s.c.를 주사하고 7일 후 2 nmol 펩타이드 구성체(다중 항원 도메인 "Mad25") s.c.로 면역화되거나 또는 종양 이식 14일 후 1x10⁷ TCID₅₀ VSV-GP-HPV i.v.로 면역화된 마우스의 (A) 종양 성장(평균 ± SEM) 및 (B) 생존율을 나타낸다. 점선으로 표시된 대로 K와 V의 추가 용량을 투여하고 종양 성장을 모니터링했다(n=7).

도 7은 실시예 7의 TC-1 종양을 가진 마우스에서 이중 프라임-부스트 및 항-PD-1 이후 백신 접종 일정(A)과 HPV 특이적 CD8 T 세포의 검출(B)을 나타낸다. 마우스는 14, 21, 35, 42, 56일에 출혈되었고, HPV 특이적 CD8 T 세포를 검출하는 멀티머 염색이 수행되었고 유세포 분석으로 분석되었다.

도 8은 실시예 7의 TC-1 종양을 가진 마우스에서 이중 프라임-부스트 백신 접종과 항-PD-1의 효능을 나타낸다. TC-1 세포를 피하로 이식한 C57BL/6 마우스(n=7 마우스/그룹)의 평균 종양 부피와 생존 곡선. 마우스는 펩타이드 구성체(다중 항원 도메인 "Mad25") (K, 2 nmol/마우스; s.c.)와 VSV-GP-HPV(V; 10⁷ TCID₅₀ /마우스; i.v.)로 백신 접종을 받았다. 항-PD-1(200ug)을 i.v.로 투여했다. 종양이 없는 마우스의 수가 표시되어 있다.

도 9는 실시예 8의 종양을 가진 마우스에서 VSV-GP-HPV의 세 가지 다른 투여량을 비교하는 이중 프라임-부스트 백신 접종의 효능을 나타낸다. TC-1 세포를 피하로 이식한 C57BL/6 마우스(n=7 마우스/그룹)의 종양 부피(위/왼쪽 패널)와 생존율 곡선(아래/오른쪽 패널)을 나타내었다. 마우스는 7, 14 및 28일차(Vac)에 펩타이드 구성체(다중 항원 도메인 "Mad25") (K) 또는 VSV-GP-HPV(V)로, 세 가지 다른 투여량인 1x10⁷, 3x10⁷ 또는 5x10⁷ TCID₅₀으로 백신접종 했다. 종양 생존율은 그래프(ms)에 표시되어 있다. *, p<0.05; **, p<0.01; ***, p<0.001.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008]

본 발명은 아래에 자세히 기재되어 있지만, 본 발명은 본원에 기재된 특정 방법론, 프로토콜 및 시약에 한정되지 않는다는 것이 이해될 것이며 이러한 것들은 다양할 수 있다. 또한, 본원에 사용된 용어는 첨부된 청구항에 의해서만 제한되는 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니라는 것이 이해될 것이다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 해당 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0009]

이하에서 본 발명의 요소에 대해 기재한다. 이러한 요소는 구체적인 실시양태와 함께 나열되어 있지만, 추가 실시양태를 생성하기 위해 어떠한 방식으로든, 어떠한 개수로든 병용될 수 있음이 이해될 것이다. 다양하게 기재된 실시예와 바람직한 실시양태는 본 발명을 명시적으로 기재된 실시양태에만 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 이 기재는 명시적으로 기재된 실시양태를 개시되고/되거나 바람직한 요소의 임의의 수와 병용하는 실시양태를 지원하고 포괄하는 것으로 이해해야 할 것이다. 더욱이, 본 출원에 기재된 모든 요소의 어떠한 순열 및 조

합도 문맥상 달리 표시되지 않는 한 본 출원의 기재에 의해 개시된 것으로 간주해야 한다.

- [0010] 이하 본 명세서 및 청구항 전체에서 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 용어 "포함하다(comprise)", 및 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"과 같은 변형어는 명시된 구성원, 정수 또는 단계를 포함하는 것을 의미하지만 다른 명시되지 않은 구성원, 정수 또는 단계를 제외하는 것은 아니다. 용어 "~로 이루어지다(consist of)"는 용어 "포함하다"의 특정 실시양태이며, 여기서는 다른 명시되지 않은 구성원, 정수 또는 단계가 제외된다. 본 발명의 맥락에서, 용어 "포함하다"는 용어 "~로 이루어지다"를 포괄한다. 따라서 용어 "포함하는"은 "포함하는(including)"뿐만 아니라 "이루어지는(consisting)"도 포괄하며, 예를 들어, X를 "포함하는" 조성물은 X로만 이루어질 수도 있거나, 또는 예를 들어 X + Y와 같이 추가적인 것을 포함할 수도 있다.
- [0011] 발명을 설명하는 맥락에서 (특히 청구항의 맥락에서) 사용되는 관사 ("a" 및 "an" 및 "the") 및 유사한 레퍼런스는, 본원에 달리 명시되지 않거나 맥락상 명백히 모순되지 않는 한, 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석될 것이다. 본원에서 값의 범위를 나열하는 것은 단지 그 범위에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하기 위한 약식 방법일 뿐이다. 본원에 달리 명시되지 않는 한, 각각의 개별 값은 여기에서 개별적으로 나열된 것처럼 본 명세서에 통합된다. 본 명세서에 있는 어떠한 언어도 발명의 실시예에 필수적인, 청구되지 않은 임의의 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0012] "실질적으로"라는 용어는 "완전히"를 배제하지 않으며, 예를 들어, Y가 "실질적으로 없는(substantially free)" 조성물은 Y가 완전히 없을 수 있다. 필요한 경우, 발명의 정의에서 "실질적으로"라는 용어를 생략할 수 있다.
- [0013] 수치 값 x와 관련된 "약"이라는 용어는 $x \pm 10\%$ 를 의미한다.
- [0014] 본 명세서 전체에서 "**펩타이드**", "폴리펩타이드", "단백질" 및 이러한 용어의 변형은 상호 교환 가능하게 사용된다. 이러한 용어는 적어도 두 개의 아미노산이 서로 결합된, 바람직하게는 ("정상적인") 펩타이드 결합을 포함하는 융합 단백질을 포함하는 펩타이드, 올리고펩타이드 또는 단백질을 지칭한다. 대안적으로, 아미노산은 예를 들어 이소스테릭 펩타이드(isosteric peptide)의 경우와 같이 변형된 펩타이드 결합을 통해 서로 결합될 수 있다. 따라서 본원에 사용되는 용어 "펩타이드"는 길이에 관계없이 더 짧은 (올리고)펩타이드와 더 긴 (폴리펩타이드) 및 단백질을 지칭한다. 일반적으로 유전 코드에 의해 정의된 20개 아미노산에서 선택된 아미노산으로 구성되고 정상적인 펩타이드 결합으로 서로 결합된 "클래식(classical)" 펩타이드가 선호된다. 그러나 펩타이드는 이러한 아미노산 외에도 유전 코드에 의해 정의된 20개 아미노산 이외의 아미노산을 포함할 수도 있거나, 또는 유전 코드에 의해 정의된 20개 아미노산 이외의 아미노산으로 구성될 수도 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 번역 후 성숙 과정과 같은 자연적 과정 또는 당업자에게 잘 알려진 화학적 과정에 의해 변형된 아미노산으로 구성될 수 있다. 변형은 펩타이드의 어느 곳에도 나타날 수 있다: 펩타이드 골격, 아미노산 측 또는 심지어 펩타이드의 카르복시- 또는 아미노- 말단. 따라서 용어 "펩타이드", "폴리펩타이드", "단백질"은 또한 변형된 펩타이드, 폴리펩타이드 및 단백질을 포함한다. 예를 들어, 펩타이드 변형에는 아세틸화, 아실화, ADP-리보실화, 아미드화, 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유도체의 공유 결합 고정, 지질 또는 지질 유도체의 공유 결합 고정, 포스포티딜리노시톨의 공유 결합 고정, 공유 결합 또는 비공유 결합 가교, 고리화(cyclization), 이황화물 결합 형성, 탈메틸화, pegylation(pegylation)를 포함한 글리코실화, 수산화, 요오드화, 메틸화, 미리스토일화(myristoylation), 산화, 단백질 분해 과정, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 세넬로일화(seneloylation), 황산화, 아르기닐화 또는 유비퀴틴화와 같은 아미노산 첨가가 포함될 수 있다.
- [0015] 본원에(즉, 본 출원 전체에서) 사용되는 용어 "**서열 변이체(sequence variant)**"는 참조 서열(reference sequence)의 임의의 변경을 지칭한다. 용어 "서열 변이체"는 뉴클레오타이드 서열 변이체 및 아미노산 서열 변이체를 포함한다. 바람직하게는, 참조 서열은 "서열 및 서열 번호(SEQ ID NO) 표"(서열 목록)에 나열된 서열 중 임의의 것, 즉 서열번호 1 내지 서열번호 51이다. 특히, 서열 변이체는 (서열의 전체 길이에 걸쳐) 참조 서열과 적어도 70% 또는 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80% 또는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 90% 또는 적어도 95%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 97% 또는 적어도 98%, 특히 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 공유한다. 서열 동일성은 아래에 기재된 바와 같이 계산될 수 있다. 특히, 서열 변이체는 일반적으로 참조 서열의 특정 기능을 보존한다. 일부 실시양태에서, 아미노산 서열 변이체는 참조 서열의 아미노산 중 하나 이상(예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상)이 삭제되거나 치환되거나, 하나 이상(예: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상)의 아미노산이 참조 아미노산 서열의 서열에 삽입되거나 추가된 변경된 서열을 갖는다. 변경의 결과로, 아미노산 서열 변이체는 참조 서열과 적어도 70% 또는 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80% 또는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 90% 또는 적어도 95%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 97% 또는 적어도 98%, 특히 바람직하게는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 예를 들어, 적어도 90% 동일한 변이체 서열은 참조

서열의 100개 아미노산당 10개 이하의 변형, 즉 삭제, 삽입 또는 치환의 조합을 갖는다. 물론, 핵산 서열에도 유사하게 적용된다.

[0016] (아미노산 또는 핵산) 서열이 정확히 일치하지 않는 경우, 첫 번째 서열의 "% 동일성"은 두 번째 서열과 관련하여 결정될 수 있다. 일반적으로, 비교할 두 서열은 서열 간에 최대 상관 관계를 제공하도록 정렬될 수 있다. 여기에는 정렬 정도를 향상시키기 위해 하나 또는 두 서열에 "갭"을 삽입하는 것이 포함될 수 있다. 그런 다음, 동일하거나 유사한 길이의 서열에 특히 적합한, 비교되는 각 서열의 전체 길이(소위 글로벌 정렬)에 대해, 또는 길이가 다른 서열에 더 적합한, 더 짧고 규정된 길이 (소위 로컬 정렬)에 대해 % 동일성을 결정할 수 있다. 두 개 이상의 서열의 동일성과 상동성을 비교하는 방법은 해당 기술 분야에 잘 알려져 있다. 두 서열이 동일한 비율은 예를 들어 수학적 알고리즘을 사용하여 결정할 수 있다. 사용할 수 있는 수학적 알고리즘의 선호되지만 제한적이지 않은 예는 문헌[Karlin *et al.* (1993), PNAS USA, 90:5873-5877]의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 BLAST 계열의 프로그램, 예를 들어 BLAST 또는 NBLAST 프로그램에 통합되어 있으며(또한 문헌 [Altschul *et al.*, 1990, J. Mol. Biol. 215, 403-410 or Altschul *et al.* (1997), Nucleic Acids Res, 25:3389-3402] 참조), NCBI 홈페이지(ncbi.nlm.nih.gov) 및 FASTA(Pearson (1990), Methods Enzymol. 183, 63-98; Pearson and Lipman (1988), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 85, 2444-2448.)를 통해 접근할 수 있다.

[0017] 일반적으로, 참조된 아미노산 서열에 존재하는 하나 이상의 아미노산에 대한 치환은 바람직하게는 보존적으로 이루어진다. 보존적 치환의 예에는 하나의 지방족 잔기를 Ile, Val, Leu 또는 Ala와 같은 다른 지방족 잔기로 서로 치환하거나, 또는 하나의 극성 잔기를 Lys와 Arg 사이; Glu와 Asp 사이; 또는 Gln과 Asn 사이와 같이 다른 극성 잔기로 치환하는 것이 포함된다. 유사한 소수성 특성을 갖는 전체 영역의 치환과 같은 다른 그러한 보존적 치환은 잘 알려져 있다(Kyte and Doolittle, 1982, J. Mol. Biol. 157(1):105- 132). 하나 이상의 L-아미노산을 하나 이상의 D-아미노산으로 치환하는 것은 본 발명의 맥락에서 보존적 치환으로 간주되어야 한다. 예시적인 아미노산 치환은 아래 표 1에 제시되어 있다.

표 1

원래 잔기	치환체의 예
Ala (A)	Val, Leu, Ile, Gly
Arg (R)	His, Lys
Asn (N)	Gln
Asp (D)	Glu
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
Gly (G)	Pro, Ala
His (H)	Lys, Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe
Leu (L)	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys (K)	Arg, His
Met (M)	Leu, Ile, Phe
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Tyr, Trp, Met
Pro (P)	Ala, Gly
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr, Phe
Tyr (Y)	Trp, Phe
원래 잔기	치환체의 예
Val (V)	Ile, Met, Leu, Phe, Ala

(표 1)

[0018]

[0019]

본원에 사용되는 "**항원**"은 적응 면역 반응의 수용체에 대한 표적, 특히 항체, T 세포 수용체 및/또는 B 세포 수용체에 대한 표적 역할을 하는 임의의 구조적 물질이다. 바람직하게는, 항원은 펩타이드(폴리펩타이드 및 단백질 포함)이다. "**에피토프**"는 "항원 결정인자(antigenic determinant)"로도 알려져 있으며, 면역 체계, 특히 항체, T 세포 수용체 및/또는 B 세포 수용체에 의해 인식되는 항원의 일부(또는 단편)이다. 따라서 하나의 항원은 적어도 하나의 에피토프를 가지며, 즉, 단일 항원은 하나 이상의 에피토프를 갖는다. 본 발명의 맥락에서 "에피토프"라는 용어는 주로 항원 제시 세포의 표면에 제시되어 주요 조직적합성 복합체(Major Histocompatibility Complex, MHC)에 결합되는 T 세포 에피토프를 지정하는 데 사용된다. 펩타이드 항원의 경우, MHC 클래스 I 분자에 의해 제시되는 T 세포 에피토프는 일반적으로 길이가 8 내지 11개 아미노산인 펩타이드이지만 이에 제한되지는 않으며, 반면 MHC 클래스 II 분자는 일반적으로 길이가 12 내지 25개 아미노산이지만 이에 제한되지는 더 긴 펩타이드를 제시한다.

[0020]

본원에 사용되는 용어 "**CD4⁺ 에피토프**" 또는 "CD4⁺-제한 에피토프"는 CD4⁺ T 세포가 인식하는 에피토프를 지칭하며, 특히 상기 에피토프는 MHC 클래스 II 분자의 홈(groove)에 있는 항원 단편으로 이루어진다. 단일 CD4⁺ 에피토프는 바람직하게는 약 12 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 예를 들어, 약 8 내지 25개의 아미노산 또는 약 6 내지 100개의 아미노산으로 이루어질 수도 있다.

- [0021] 본원에 사용되는 용어 "**CD8⁺ 에피토프**" 또는 "CD8⁺-제한 에피토프"는 CD8⁺ T 세포가 인식하는 에피토프를 지칭하며, 특히 상기 에피토프는 MHC 클래스 I 분자의 홈에 있는 항원 단편으로 이루어진다. 단일 CD8⁺ 에피토프는 바람직하게는 약 8 내지 11개의 아미노산으로 이루어진다. 예를 들어, 약 8 내지 15개의 아미노산 또는 약 6 내지 100개의 아미노산으로 이루어질 수도 있다.
- [0022] 본원에서 사용된, 항원의 "**단편**"은 일반적으로 최소 8개 아미노산 길이를 갖는다. 즉, 단편은 항원의 적어도 8개의 연속 아미노산, 바람직하게는 항원의 적어도 10개의 연속 아미노산, 더 바람직하게는 항원의 적어도 15개의 연속 아미노산, 훨씬 더 바람직하게는 항원의 적어도 20개의 연속 아미노산, 훨씬 더 바람직하게는 항원의 적어도 25개의 연속 아미노산, 가장 바람직하게는 항원의 적어도 30개의 연속 아미노산을 포함한다. 항원 단편은 일반적으로 하나 이상의 에피토프를 포함한다. 따라서 항원의 단편은 일반적으로 면역원성을 갖는다. 항원(또는 그의 단편)의 "서열 변이체"는 일반적으로 참조 서열과 적어도 70% 또는 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80% 또는 적어도 85%, 더 바람직하게는 적어도 90% 또는 적어도 95%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 97% 또는 적어도 98%, 특히 바람직하게는 적어도 99% 동일한 (아미노산) 서열을 갖는다. "기능적" 서열 변이체는 항원/항원 단편의 맥락에서 예를 들어 항원(단편)에 포함된 에피토프의 기능이 손상되거나 폐지되지 않았다는 것을 의미한다. 다시 말해, 항원(단편)의 "기능적" 서열 변이체는 면역원성이 있으며, 바람직하게는 참조 항원(단편)과 실질적으로 동일한 면역원성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 예를 들어 종양 항원(단편)에 포함된 하나 이상의 에피토프의 아미노산 서열은 돌연변이되지 않으며, 따라서 (자연적으로 발생하는) 참조 에피토프 서열과 동일하다.
- [0023] 숙련된 기술자는 일반적으로 치료할 질병을 고려하여 항원 또는 그의 단편을 선택하는 것으로 이해된다. 따라서 항원 또는 항원 에피토프는 일반적으로 치료할 질병과 연관(또는 관련)된다. 특정 질병의 맥락에서 많은 수의 항원이 해당 기술 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 종양/암을 치료하기 위해 숙련된 기술자는 특정 유형의 종양/암에 유용한 종양 항원(또는 그의 단편)을 선택한다. 일부 실시양태에서, 환자는 특정 항원에 대해 테스트/스크리닝(예: 분리된 샘플을 사용)하여 암/종양이 특정 항원을 발현하는지 여부를 확인할 수 있다.
- [0024] 본원에 사용되는 "**종양 항원**"은 암/종양 세포에 의해 생성되는 항원이다. 종양 항원에는 종양 관련 항원과 종양 특이적 항원이 포함된다. 종양 연관(또한 종양 관련) 항원(TAA)은 암/종양 세포와 정상 세포 모두에서 발현되는 항원이다. 반면에 종양 특이적 항원(TSA)은 암/종양 세포에 의해 특이적으로 발현되지만 정상 세포에서는 발현되지 않는 항원이다. TSA의 예에는 신생 항원이 포함되는데, 이는 암/종양이 발생하기 전에는 신체에 존재하지 않았으며 따라서 신생 항원은 면역 체계에 "새로운" 것이다. 신생 항원은 종종 체세포 돌연변이로 인해 발생한다. 종양 항원의 적합한 에피토프는 예를 들어 암/종양 에피토프 데이터베이스(예: 문헌[Vigneron et al. 2013, Cancer Immun.13:15]; URL: <http://www.cancerimmunity.org/peptide/>에 기재됨) 또는 데이터베이스 "Tantigen" (TANTIGEN version 1.0, Dec 1, 2009; developed by Bioinformatics Core at Cancer Vaccine Center, Dana-Farber Cancer Institute; URL: <http://cvc.dfci.harvard.edu/tadb/>)로부터 검색할 수 있다.
- [0025] 본원에 사용된 용어 "**약제학적 조성물**"은 특히 활성 성분의 생물학적 활성이 명확하게 효과적일 수 있도록 하는 형태이고, 해당 제형이 투여되는 대상에게 독성일 수 있는 추가 성분은 포함하지 않는 제제를 말한다. 일부 실시양태에서, 상기 (약제학적) 조성물은 이하 본원에 기재된 활성 성분 외에 추가 활성 성분(예: 암 치료에 관한 "활성")을 포함하지 않는다.
- [0026] 본원에 사용되는 용어 "**백신**"은 일반적으로 특정 질병, 바람직하게는 암에 대한 선천적 및/또는 적응적 면역을 제공하는 생물학적 제제를 지칭한다. 따라서 백신은 특히 치료될 대상체의 면역 체계의 선천적 및/또는 적응적 면역 반응을 지원한다. 예를 들어, 본원에 기재된 항원 또는 다중 항원 도메인은 일반적으로 치료될 환자에서 적응적 면역 반응을 유도하거나 지원하고, 본원에 기재된 TLR 펩타이드 작용제는 선천적 면역 반응을 유도하거나 지원할 수 있다.
- [0027] 본원에 사용된 용어 "**질환**"은 일반적으로 "장애" 및 "병태"(의학적 상태에서처럼)라는 용어와 동의어로 사용되며 상호 교환 가능하다. 즉, 이 모든 용어는 정상적인 기능을 손상시키는 인간 또는 동물의 신체 또는 신체 일부의 비정상적인 상태를 반영하고, 일반적으로 뚜렷한 징후와 증상으로 나타나며, 인간 또는 동물의 수명이나 삶의 질을 감소하게 한다.
- [0028] 본원에 사용된, 대상체 또는 환자의 "**치료**"에 대한 언급은 예방, 예방, 완화, 개선 및 치료법을 포함하는 것으로 의도된다. 용어 "대상체" 또는 "환자"는 인간을 포함한 모든 포유류를 의미하도록 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 대상체의 예에는 인간, 소, 개, 고양이, 말, 염소, 양, 돼지 및 토끼가 포함된다. 바람직하게는 대상

체 또는 환자는 인간이다.

[0029] 조성물

[0030] 제1 측면에서 본 발명은 하기를 포함하는 조성물을 제공한다:

[0031] (i) 적어도 하나의 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체로서, 종양 항원은 KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1), TPX2 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1) 또는 AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩되는, 적어도 하나의 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체;

[0032] (ii) 상기 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 인코딩하는 핵산;

[0033] (iii) (i) 또는 (ii)를 포함하는 항원 제시 세포(APC); 또는

[0034] (iv) 해당 종양 항원을 표적으로 하는 CAR T 세포 수용체 또는 T 세포 수용체를 발현하는 T 세포.

[0035] 본 발명자들은, 예를 들어 RPFdb v.2.0 데이터베이스(Wang et al, 2019, Nucleic Acids Res. 47, D230-D234)에서 선택된 Ribo-seq 데이터셋을 분석하여 업스트림 오픈 리딩 프레임(ORF), 즉 종양 항원의 5'-UTR(5'-비번역 영역)에 인코딩된 ORF를 식별했다. 이에 따라, 발명자들은 놀랍게도 KRAS(키르스텐 래트 육종 바이러스 종양 유전자 동족체(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)) mRNA의 5'-UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)에 인코딩된 펩타이드, TPX2(Xklp2에 대한 표적 단백질) mRNA의 5'-UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)에 인코딩된 펩타이드, 및 AURKA(Aurora A 키나제) mRNA의 5'-UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)에 인코딩된 펩타이드를 종양 항원으로서 식별했다. 첨부된 실시예에서 입증된 바와 같이, 이러한 KRAS, TPX2 및 AURKA 전사체는 정상적이고 건강한 조직과 대조적으로 종양에서 강하게 발현되는 것으로 밝혀졌다. 본 발명자들은 또한 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2 펩타이드 내에서 면역원성 에피토프를 발견하였고, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2 펩타이드에서 유래된 그 에피토프가 MHC 클래스 I 및/또는 MHC 클래스 II의 맥락에서 인간 수지상 세포에 의해 제시되었음을 발견했다. 요약하면, 이러한 발견은 암 면역 요법에 유용한 새로운 종양 특이적 항원으로서 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2 펩타이드의 역할을 뒷받침한다.

[0036] 따라서, 본 발명은 적어도 하나의 종양 항원을 포함하는 조성물; 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 제공하고, 상기 종양 항원은 KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1)에서 인코딩되거나, TPX2 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1)에서 인코딩되거나, 또는 AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에서 인코딩된다. 이러한 종양 항원(즉, 펩타이드 수준에서)은 본원에서 각각 "KRAS-uORF1", "TPX2-uORF1" 및 "AURKA-uORF2"로도 지칭된다. 당업자는 각 문맥에서 이들이 뉴클레오타이드를 지칭하는지 펩타이드를 지칭하는지 즉시 알 수 있을 것이다.

[0037] 일부 실시양태에서, 조성물은 다음을 포함한다:

[0038] - KRAS mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1)에 인코딩된 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,

[0039] - TPX2 mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1)에 인코딩된 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체 및/또는

[0040] - AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩된 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체.

[0041] 일부 실시양태에서, 조성물은 서열 번호 1 또는 2에 따른 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 이루어진) KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1)에 인코딩된 종양 항원을 포함한다. 조성물은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉, 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 조성물은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉, 서열 번호 2의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또

는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우).

[0042] 일부 실시양태에서, 조성물은 서열 번호 3 또는 4에 따른 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 이루어진) TPX2 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1)에 인코딩된 종양 항원을 포함한다. 조성물은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉, 서열 번호 3의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 조성물은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉, 서열 번호 4의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우).

[0043] 일부 실시양태에서, 조성물은 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 이루어진) AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩된 종양 항원을 포함한다. 조성물은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉, 서열 번호 5의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우).

[0044] 상기 기재한 종양 항원(들)에 더하여, 조성물은 CEACAM5(또는 상기 정의된 바와 같은, 그의 단편 또는 서열 변이체), DUOXA2(또는 상기 정의된 바와 같은, 그의 단편 또는 서열 변이체), 및 KRAS(또는 상기 정의된 바와 같은, 그의 단편 또는 서열 변이체)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 종양 항원을 더 포함할 수 있다. 상기 기재한 바와 같이 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)에 인코딩된 종양 항원과 대조적으로, 본원에서 언급되는 추가 항원 CEACAM5, DUOXA2 및 KRAS는 mRNA의("클래식") 코딩 서열(CDS) (즉, "번역되지 않은" 영역/UTR이 아님)에 인코딩된 종양 항원이다 .

[0045] 일부 실시양태에서, 조성물은 서열 번호 6에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있는(또는 이로 이루어질 수 있는) CEACAM5(암배아 항원 관련 세포 접착 분자 5(Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5))의 단편을 포함한다. 조성물은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉, 서열 번호 6의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우).

[0046] 일부 실시양태에서, 조성물은 서열 번호 7에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있는(또는 이로 이루어질 수 있는) CEACAM5의 단편을 포함한다. 조성물은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉, 서열 번호 7의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우).

[0047] 일부 실시양태에서, 조성물은 서열 번호 8에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있는(또는 이로 이루어질 수 있는) CEACAM5의 단편을 포함한다. 조성물은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉, 서열 번호 8의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우).

[0048] 일부 실시양태에서, 상기 기재한 CEACAM5의 단편은 서로 결합될 수 있다(특히 융합 펩타이드/단백질로서). 따라서, 조성물은 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 이루어진) (융합) 펩타이드를 포함할 수 있다. 조성물은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉, 서열 번호 9의 아

미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우).

[0049] 일부 실시양태에서, 조성물은 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있는(또는 이로 이루어질 수 있는) DUOX2(듀얼 옥시다제 성숙 인자 2(Dual oxidase maturation factor 2))의 단편을 포함한다. 조성물은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉, 서열 번호 10의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우).

[0050] 일부 실시양태에서, 조성물은 KRAS의 단편을 포함한다. KRAS 돌연변이는 암에서 흔하기 때문에, KRAS의 단편은 바람직하게는 돌연변이를 포함한다. KRAS 돌연변이는 예를 들어 KRAS의 G12, G13 또는 Q61에서 발생할 수 있다. 따라서, KRAS의 단편은 KRAS의 위치 G12, G13 및/또는 Q61을 포함할 수 있으며, 바람직하게는 이러한 위치에서 아미노산 잔기 중 적어도 하나가 치환된다. 바람직하게는, KRAS 단편은 G12에서의 치환을 포함한다. 이러한 치환의 비제한적 예에는 G12D, G12V, G12C, G12A 및 G12R이 포함된다. 바람직하게는, KRAS 단편은 G12D 또는 G12V 치환과 함께 KRAS의 위치 G12를 포함한다. 따라서, KRAS 또는 그의 단편은 바람직하게는 KRAS-G12D 또는 그의 단편, 또는 KRAS-G12V 또는 그의 단편이다 (여기서 단편은 KRAS의 G12 위치 및 해당 치환을 포함한다).

[0051] 일부 실시양태에서, 조성물은 서열 번호 11 또는 12에 따른 아미노산 서열을 포함할 수(또는 이로 이루어질 수) 있는 KRAS의 단편을 포함한다. 조성물은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉, 서열 번호 11의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 조성물은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉, 서열 번호 12의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우).

[0052] 바람직하게는, 조성물은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 두 개의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 세 개의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 4개의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 5개의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 6개 모두의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 다중 항원 백신은 (i) 항원 손실 변이체의 증식을 방지하고, (ii) 이질성 종양 덩어리 내의 다른 종양 세포를 표적으로 삼고, (iii) 환자 간 종양 변동성을 회피한다.

[0053] 바람직하게는, 조성물은 CEACAM5, DUOX2, KRAS-G12D, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 CEACAM5, DUOX2, KRAS-G12V, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 CEACAM5, DUOX2, KRAS-G12D, KRAS-G12V, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다.

[0054] 바람직하게는, CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 종양 항원 또는 그의 단편 또는 서열 변이체는 CD4+ 및/또는 CD8+ 에피토프를 포함한다.

[0055] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 조성물은 동일하거나 서로 다른 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)에

포함될 수 있는 적어도 하나의 CD4⁺ 에피토프 및 적어도 하나의 CD8⁺ 에피토프를 포함한다. T_h 세포 (CD4⁺ T 세포)는 DC(수지상 세포) 라이센싱과 종양 부위의 CTL(CD8⁺ T 세포, 세포독성 T 림프구)의 동원 및 유지 모두에서 항종양 면역 반응의 중심적인 역할을 한다. 따라서, 적어도 하나의 CD4⁺ 에피토프 및 적어도 하나의 CD8⁺ 에피토프를 포함하는 본 발명에 따른 조성물은 CTL과 T_h 세포의 동시적인 프라이밍을 허용하는 통합된 면역 반응을 제공하고 따라서 CD8⁺ 또는 CD4⁺ 에피토프만에 대한 면역보다 바람직하다.

[0056] 바람직하게는, 조성물은 (i) CEACAM5, DUOXA2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체; 및 (ii) 다른 CD4⁺ 에피토프 및 다른 CD8⁺ 에피토프를 포함한다. 이러한 조성물은 다중 에피토프 CD8⁺ CTL 및 CD4⁺ T_h 세포가 종양 세포에 대항하고 효율적인 항종양 면역을 촉진하기 위해 상승적으로 기능하도록 유도한다. T_h 세포는 또한 장기 세포 면역의 유지에 관여하며 이는 백신 접종 후 모니터링된다. 이러한 조성물은 다클론성, 다중 에피토프 면역 반응 및 다기능성 CD8⁺ 및 CD4⁺ T 세포를 유도하고, 따라서 효과적인 항종양 활성을 유도한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 종양 항원을 포함하는 조성물은 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 아미노산 서열은

[0058] - 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 11의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;

[0059] - 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 12의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;

[0060] - 서열 번호 1에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체, 또는 서열 번호 2에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 2의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;

[0061] - 서열 번호 3에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 3의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체, 또는 서열 번호 4에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 4의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체

[0062] - 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 5의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;

[0063] - 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 9의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체; 및/또는

[0064] - 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다.

[0065] 일부 실시양태에서, 조성물은

[0066] - 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 11의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는(또는 이로 이루어진) 종양 항원;

- [0067] - 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 12의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는(또는 이로 이루어진) 종양 항원;
- [0068] - 서열 번호 1에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는(또는 이로 이루어진) 종양 항원, 또는 서열 번호 2에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 2의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는(또는 이로 이루어진) 종양 항원;
- [0069] - 서열 번호 3에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 3의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는(또는 이로 이루어진) 종양 항원, 또는 서열 번호 4에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 4의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는(또는 이로 이루어진) 종양 항원;
- [0070] - 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 5의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는(또는 이로 이루어진) 종양 항원;
- [0071] - 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 9의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는(또는 이로 이루어진) 종양 항원; 및/또는
- [0072] - 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는(또는 이로 이루어진) 종양 항원을 포함한다.
- [0073] 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)은 상기 기재한 바와 같이 펩타이드로서 조성물에 포함되는 것이 바람직하다는 것이 이해된다. 대안적으로(또는 추가적으로), 조성물은 상기 기재한 바와 같이 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)을 인코딩하는 핵산을 포함할 수 있다.
- [0074] 바람직하게는 핵산은 바람직하게는 게놈 DNA, cDNA, RNA, siRNA, 안티센스 DNA, 안티센스 RNA, 리보자임, 발현 요소가 있거나 없는 상보적 RNA/DNA 서열, 미니 유전자, 유전자 단편, 조절 요소, 프로모터 및 이들의 조합으로부터 선택되는, 단일 가닥, 이중 가닥 또는 부분적 이중 가닥 핵산을 포함한다. 핵산(분자) 및/또는 폴리뉴클레오타이드의 추가 바람직한 예에는, 예를 들어, 재조합 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 올리고뉴클레오타이드, rRNA, mRNA, miRNA, siRNA 또는 tRNA와 같은 RNA 분자, 또는 상기 기재된 DNA 분자가 포함된다. 따라서 핵산(분자)이 DNA 분자 또는 RNA 분자인 것이 바람직하며, 바람직하게는 게놈 DNA; cDNA; siRNA; rRNA; mRNA; 안티센스 DNA; 안티센스 RNA; 리보자임; 상보적 RNA 및/또는 DNA 서열; 발현 요소, 조절 요소 및/또는 프로모터가 있거나 없는 RNA 및/또는 DNA 서열; 벡터; 및 이들의 조합으로부터 선택된다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 조성물은
- [0076] - KRAS-uORF1을 인코딩하는 핵산으로서, 상기 핵산은 바람직하게는 서열 번호 37에 따른 폴리뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호 37의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는, 핵산;
- [0077] - TPX2-uORF1을 인코딩하는 핵산으로서, 상기 핵산은 바람직하게는 서열 번호 38에 따른 폴리뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호 38의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는, 핵산;
- [0078] - AURKA-uORF2을 인코딩하는 핵산으로서, 상기 핵산은 바람직하게는 서열 번호 39에 따른 폴리뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호 39의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%,

80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는, 핵산;

- [0079] - CEACAM5 단편을 인코딩하는 핵산으로서, 상기 핵산은 바람직하게는 서열 번호 40에 따른 폴리뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호 40의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는, 핵산;
- [0080] - CEACAM5 단편을 인코딩하는 핵산으로서, 상기 핵산은 바람직하게는 서열 번호 41에 따른 폴리뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호 41의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는, 핵산;
- [0081] - CEACAM5 단편을 인코딩하는 핵산으로서, 상기 핵산은 바람직하게는 서열 번호 42에 따른 폴리뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호 42의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는, 핵산;
- [0082] - DUOXA2의 단편을 인코딩하는 핵산으로서, 상기 핵산은 바람직하게는 서열 번호 43에 따른 폴리뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호 43의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는, 핵산;
- [0083] - KRAS-G12D 단편을 인코딩하는 핵산으로서, 상기 핵산은 바람직하게는 서열 번호 44에 따른 폴리뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호 44의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는, 핵산; 및/또는
- [0084] - KRAS-G12V의 단편을 인코딩하는 핵산으로서, 상기 핵산은 바람직하게는 서열 번호 45에 따른 폴리뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호 45의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는, 핵산을 포함한다.
- [0085] 조성물은 상기 기재한 바와 같이 서로 다른 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)을 인코딩하는 하나 이상의 핵산 분자를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 상기 기재한 바와 같이 2, 3, 4, 5개 또는 6개의 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체) 모두를 포함할 수 있다. 상기 기재한 바와 같이, 서로 다른 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)은 동일한 핵산 분자에 의해 인코딩되거나(예: 폴리시스트론 방식(polycistronic manner)) 또는 서로 다른 핵산 분자에 의해 인코딩될 수 있다.
- [0086] 대안적으로 (또는 추가적으로), 조성물은 (i) 상기 기재한 바와 같이, 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체) 또는 (ii) 상기 기재한 바와 같이, 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)을 인코딩하는 핵산을 함유하는 항원 제시 세포(APC)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항원 제시 세포(APC)는 수지상 세포(DC)일 수 있다.
- [0087] 일부 실시양태에서, APC에는 상기 기재한 바와 같이 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)이 적재될 수 있으며, 이때 APC는 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)의 하나 이상의 에피토프를 제시할 수 있다.
- [0088] 조성물은 (i) 다른 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체); 또는 (ii) 상기 기재한 바와 같은, 다른 핵산 분자를 함유하는 다른 항원 제시 세포를 포함할 수 있다. 그러나 단일 APC는 또한 (i) 다른 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체); 또는 (ii) 상기 기재한 바와 같은, 다른 핵산 분자를 포함할 수 있다.
- [0089] 대안적으로 (또는 추가적으로), 조성물은 상기 기재한 바와 같이 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)을 표적으로 하는 T 세포 수용체 또는 CAR T 세포 수용체를 발현하는 T 세포를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 상기 기재한 바와 같이 다른 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)을 표적으로 하는 다른 T 세포 수용체 또는 CAR T 세포 수용체를 각각 발현하는 다른 T 세포를 포함할 수 있다.
- [0090] 일반적으로, 조성물은 약제학적 조성물 및/또는 백신일 수 있다. 특히, 이러한 조성물은 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 운반체, 또는 당업자에게 잘 알려진 임의의 부형제, 완충액, 안정제 또는 기타 물

질을 선택적으로 포함하는 (약제학적) 조성물이다.

[0091] 추가 성분으로서, (약제학적) 조성물은 특히 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 운반체를 포함할 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 일반적으로 (약제학적) 조성물의 액체 또는 비액체 기반을 포함한다. (약제학적) 조성물이 액체 형태로 제공되는 경우, 담체는 일반적으로 발열원이 없는 물(pyrogen-free water); 등장성 식염수 또는 완충(수용성) 용액, 예를 들어 인산염, 구연산염 등의 완충 용액일 것이다. 특히 (약제학적) 조성물의 주사를 위해, 물 또는 바람직하게는 완충액, 더 바람직하게는 수성 완충액을 사용할 수 있으며, 여기에는 나트륨 염, 바람직하게는 적어도 30 mM의 나트륨 염, 칼슘 염, 바람직하게는 적어도 0.05 mM의 칼슘 염, 및 선택적으로 칼륨 염, 바람직하게는 적어도 1 mM의 칼륨 염이 포함된다. 바람직한 실시양태에 따르면, 나트륨, 칼슘 및 선택적으로 칼륨 염은 그들의 할로겐화물, 예를 들어 염화물, 요오드화물 또는 브롬화물의 형태, 수산화물, 탄산염, 탄산수소염 또는 황산염 등의 형태로 발생할 수 있다. 이에 제한되지 않고, 나트륨 염의 예에는 예를 들어 NaCl, NaI, NaBr, Na₂CO₃, NaHCO₃, Na₂SO₄가 포함되고, 선택적 칼륨 염의 예에는 예를 들어 KCl, KI, KBr, K₂CO₃, KHCO₃, K₂SO₄가 포함되고, 칼슘 염의 예에는 예를 들어 CaCl₂, CaI₂, CaBr₂, CaCO₃, CaSO₄, Ca(OH)₂가 포함된다. 더욱이, 상기 언급된 양이온의 유기 음이온이 완충액에 포함될 수 있다. 더욱 바람직한 실시양태에 따르면, 상기 정의된 바와 같이 주입 목적에 적합한 완충액은 염화나트륨(NaCl), 염화칼슘(CaCl₂) 및 선택적으로 염화칼륨(KCl)에서 선택된 염을 포함할 수 있으며, 여기서 염화물에 추가로 음이온이 존재할 수 있다. CaCl₂는 또한 KCl과 같은 다른 염으로 대체될 수 있다. 일반적으로, 주입 완충액의 염은 적어도 30 mM 염화나트륨(NaCl), 적어도 1 mM 염화칼륨(KCl) 및 적어도 0.05 mM 염화칼슘(CaCl₂)의 농도로 존재한다. 주입 완충액은 특정 기준 매질에 대해 고장성, 등장성 또는 저장성일 수 있는데, 즉, 완충액은 특정 기준 매질에 대해 더 높거나, 동일하거나, 더 낮은 염 함량을 가질 수 있으며, 여기서 바람직하게는 상기 언급된 염의 이러한 농도가 사용될 수 있으며, 이는 삼투 또는 기타 농도 효과로 인한 세포 손상으로 이어지지 않는다. 기준 매질은, 예를 들어, 혈액, 림프, 세포질 액체 또는 기타 체액과 같은 "생체 내" 방법에서 발생하는 액체, 또는 일반적인 완충액 또는 액체와 같이 "시험관 내" 방법에서 기준 매질로 사용될 수 있는 액체이다. 이러한 일반적인 완충액 또는 액체는 숙련된 기술자에게 알려져 있다. 식염수(0.9% NaCl) 및 링거-락테이트(Ringer-Lactate) 용액은 액체 기반으로 특히 선호된다. 일부 실시양태에서, (약제학적) 조성물은 L-아르기닌과 같은 아르기닌을 추가로 포함한다.

[0092] 이러한 맥락에서, 상기 (약제학적) 조성물을 사용할 때, 치료 처방, 예를 들어 복용량 결정 등은 일반적으로 일반의와 기타 의사의 책임 하에 있으며, 일반적으로 치료할 장애, 개별 환자의 상태, 투여 부위, 투여 방법 및 의사에게 알려진 다른 요인을 고려한다. 따라서 (약제학적) 조성물은 일반적으로 치료 유효량의 활성 성분(종양 항원)을 포함한다. (약제학적) 조성물은 인간 의학적 그리고 또한 수의학적으로 사용될 수 있으며, 바람직하게는 인간의 의학적 목적으로, 일반적인 (약제학적) 조성물 또는 백신으로서 사용될 수 있다.

[0093] 본 발명의 맥락에서 적합한 보조제 및/또는 면역 조절 물질의 예에는 MPL[®](Corixa), 알루미늄 화합물(일반적으로 알루미늄(Alum)이라고 함)을 포함한 알루미늄 기반 미네랄, AS01-4, MF59, 인산칼슘, 리포솜, Iscom, 폴리이노신:폴리시티딜산(polyIC)(안정화된 형태인 poly-ICLC(Hiltonol)을 포함), CpG 올리고데옥시뉴클레오타이드, 과립구-대식세포 집락 자극 인자(Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), 지질다당류(LPS), 몬타나이드, 폴리락티드 코글리콜라이드(PLG), 플라젤린(Flagellin), 비누껍질나무 사포닌(QS21), 아미노 알킬 글루코사마이드 화합물(예: RC529), 합성 올리고데옥시뉴클레오타이드를 함유한 2성분 항균 펩타이드(예: IC31), 이미퀴모드, 레시퀴모드, 면역 자극 시퀀스(ISS), 모노포스포릴 지질 A(MPLA) 및 섬유아세포 자극 리포펩타이드(FSL1)가 포함된다.

[0094] 특히 약제학적 조성물 및 백신과 같은 조성물이나, 이의 제조와 관련하여 유용한 추가 물질 및 제형 처리 기술 등은 숙련된 기술자에게 알려져 있다.

[0095] **펩타이드**

[0096] 또 다른 측면에서 본 발명은 하기를 포함하는 펩타이드를 제공한다:

[0097] a) 세포 침투 펩타이드;

[0098] b) 적어도 하나의 종양 항원 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함하는 다중 항원 도메인으로서, 여기서 종양 항원은 KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1), TPX2 mRNA의 5' UTR 내

의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1) 또는 AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩되는, 다중 항원 도메인; 및

c) TLR 펩타이드 작용제.

본 발명의 펩타이드에서, 성분 a) 내지 c)는 일반적으로 펩타이드 결합으로 공유 결합되어 있다. 따라서, 상기 펩타이드는 재조합 펩타이드(자연에서 발생하지 않음) 또는 "융합" 펩타이드이다 (여기서 성분 a) 내지 c)는 서로 "융합"된 것이다).

이러한 펩타이드는 (i) 다중 에피토프 세포독성 T 세포 매개 면역의 자극, (ii) T_h 세포의 유도 및 (iii) 면역 기억의 축진을 동시에 제공한다. 따라서 본 발명에 따른 펩타이드는 특히 항종양 활성이 향상된, 강력한 백신을 제공한다.

다중 항원 도메인

본 발명의 펩타이드는 다중 항원 도메인을 포함한다. 본원에 사용되는 용어 "다중 항원 도메인"은 적어도 두 개 (예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 그 이상)의 별개의 항원 또는 적어도 두 개(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 그 이상)의 별개의 항원의 단편을 포함하는 펩타이드와 같은 도메인을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 세 개 이상의 서로 다른 항원 또는 그의 단편, 특히 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 서로 다른 항원 또는 그의 단편을 포함한다. 바람직하게는, "다중 항원 도메인"은 적어도 두 개(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 그 이상)의 별개의 항원(의 단편)을 포함하며, 여기서 각 단편 또는 항원은 적어도 하나의 항원 에피토프를 포함한다. 더 바람직하게는, "다중 항원 도메인"은 적어도 2개 내지 8개의 별개의 항원(의 단편)을 포함하며, 여기서 각 단편/항원은 적어도 하나의 항원 에피토프를 포함한다. 훨씬 더 바람직하게는, "다중 항원 도메인"은 5개 또는 6개의 별개의 항원(의 단편)을 포함하며, 여기서 각 단편은 적어도 하나의 항원 에피토프를 포함한다.

특히, 서로 다른 항원(의 단편)은 다중 항원 도메인에 연속적으로 배치된다. 일부 실시양태에서, 서로 다른 항원(의 단편)은 예를 들어 펩타이드 스페이서 또는 링커(예: GS-링커)에 의해 서로 결합된다. 스페이서 또는 링커는 일반적으로 구성 요소 a), 즉 세포 침투 펩타이드도 아니고, 구성 요소 c), 즉 TLR 펩타이드 작용제도 아니다. 다른 실시양태에서, 서로 다른 항원(의 단편)은 서로 직접, 즉 스페이서 또는 링커 없이 결합된다.

일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인의 각 항원 또는 그의 단편은 동일하거나 다른 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)에 포함될 수 있는 적어도 하나의 $CD4^+$ 에피토프 및/또는 적어도 하나의 $CD8^+$ 에피토프를 포함한다. T_h 세포($CD4^+$ T 세포)는 DC(수지상 세포) 라이센싱과 종양 부위에서 CTL($CD8^+$ T 세포, 세포독성 T 림프구)의 동원 및 유지 둘 모두에서 항종양 면역 반응에서 중심적인 역할을 한다. 따라서 적어도 하나의 $CD4^+$ 에피토프와 적어도 하나의 $CD8^+$ 에피토프를 포함하는 다중 항원 도메인은 CTL과 T_h 세포의 동시 프라이밍을 허용하는 통합 면역 반응을 제공하고 따라서 $CD8^+$ 또는 $CD4^+$ 에피토프에 만에 대한 면역보다 바람직하다.

펩타이드의 다중 항원 도메인은 상기 정의된 바와 같이 적어도 하나의 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함하는데, 상기 종양 항원은 KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1), TPX2 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1) 또는 AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩되어 있다. 종양 항원은 일반적으로 펩타이드 종양 항원이다. 이러한 종양 항원(즉, 펩타이드 수준에서)은 또한 각각 "KRAS-uORF1", "TPX2-uORF1" 및 "AURKA-uORF2"라고도 한다. 당업자는 각 맥락에서 이들이 뉴클레오타이드로 지칭되는지 및/또는 펩타이드로 지칭되는지 즉시 알 수 있을 것이다.

일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은

- KRAS mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1)에 인코딩된 종양 항원 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,

- TPX2 mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1)에 인코딩된 종양 항원 또는 그의 단편 또는 서열 변이체 및/또는

- AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩된 종양 항원 또는 그

의 단편 또는 서열 변이체를 포함한다.

- [0111] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 1 또는 2에 따른 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 이루어진) KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1)에 인코딩된 종양 항원을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 서열 번호 2의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 1 또는 2에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 3 또는 4에 따른 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 이루어진) TPX2 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(uORF1-TPX2)에 인코딩된 종양 항원을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 서열 번호 3의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 서열 번호 4의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 3 또는 4에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 이루어진) AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩된 종양 항원을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 서열 번호 5의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.
- [0114] 상기 기재한 종양 항원(들)에 더하여, 다중 항원 도메인은 CEACAM5(또는 상기 정의된 바와 같은, 그의 단편 또는 서열 변이체), DUOX2(또는 상기 정의된 바와 같은, 그의 단편 또는 서열 변이체), 및 KRAS(또는 상기 정의된 바와 같은, 그의 단편 또는 서열 변이체)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 종양 항원을 더 포함할 수 있다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 6에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있는(또는 이로 이루어질 수 있는) CEACAM5(암배아 항원 관련 세포 접착 분자 5)(의 단편)을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 서열 번호 6의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 6에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.
- [0116] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 7에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있는(또는 이로 이루어질 수 있는) CEACAM5(의 단편)을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 서열 번호 7의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는

적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 7에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 8에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있는(또는 이로 이루어질 수 있는) CEACAM5(의 단편)을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 서열 번호 8의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 8에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.

[0118] 일부 실시양태에서, 상기 기재한 CEACAM5의 단편은 서로 결합될 수 있다(특히 융합 펩타이드/단백질로서). 따라서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 이루어진) (융합) 펩타이드를 포함할 수 있다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 서열 번호 9의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.

[0119] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있는(또는 이로 이루어질 수 있는) DUOX2(듀얼 옥시다제 성숙 인자 2)(의 단편)를 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 서열 번호 10의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.

[0120] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 KRAS(의 단편)를 포함한다. KRAS 돌연변이는 암에서 흔하기 때문에, KRAS(의 단편)는 바람직하게는 돌연변이를 포함한다. KRAS 돌연변이는 예를 들어 KRAS의 G12, G13 또는 Q61에서 발생할 수 있다. 따라서, KRAS의 단편은 KRAS의 위치 G12, G13 및/또는 Q61을 포함할 수 있으며, 바람직하게는 이러한 위치에서 아미노산 잔기 중 적어도 하나가 치환된다. 바람직하게는, KRAS 단편은 G12에서의 치환을 포함한다. 이러한 치환의 비제한적 예에는 G12D, G12V, G12C, G12A 및 G12R이 포함된다. 바람직하게는, KRAS 단편은 G12D 또는 G12V 치환과 함께 KRAS의 위치 G12를 포함한다. 따라서, KRAS 또는 그의 단편은 바람직하게는 KRAS-G12D 또는 그의 단편, 또는 KRAS-G12V 또는 그의 단편이다 (여기서 단편은 KRAS의 G12 위치 및 해당 치환을 포함한다).

[0121] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 11 또는 12에 따른 아미노산 서열을 포함할 수(또는 이로 이루어질 수) 있는 KRAS의 단편을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 서열 번호 11의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 서열 번호 12의 아미노산 서열에 대해, 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체이다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 11 또는 12에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.

- [0122] 따라서, 다중 항원 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다;
- [0123] - 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 9의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0124] - 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 12의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0125] - 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 11의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0126] - 서열 번호 1에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체, 또는 서열 번호 2에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 2의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0127] - 서열 번호 3에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 3의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체, 또는 서열 번호 4에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 4의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0128] - 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 5의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체; 및/또는
- [0129] - 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체.
- [0130] 바람직하게는, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 두 개의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 세 개의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 4개의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 5개의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 6개 모두의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 다중 항원 백신은 (i) 항원 손실 변이체의 증식을 방지하고, (ii) 이질성 종양 덩어리 내의 다른 종양 세포를 표적으로 삼고, (iii) 환자 간 종양 변동성을 회피한다.
- [0131] 바람직하게는, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS-G12D, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 CEACAM5, DUOX2, KRAS-G12V, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 CEACAM5, DUOX2, KRAS-G12D, KRAS-G12V, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다.
- [0132] 바람직하게는, CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 종양 항원 또는 그

의 단편 또는 서열 변이체는 CD4⁺ 및/또는 CD8⁺ 에피토프를 포함한다. 바람직하게는, 다중 항원 도메인은 (i) CEACAM5, DUOXA2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체; 및 (ii) 다른 CD4⁺ 에피토프 및 다른 CD8⁺ 에피토프를 포함한다. 이러한 다중 항원 도메인을 포함하는 펩타이드는 다중 에피토프 CD8⁺ CTL 및 CD4⁺ T_h 세포가 종양 세포에 대항하고 효율적인 항종양 면역을 촉진하기 위해 상승적으로 기능하도록 유도한다. T_h 세포는 또한 장기 세포 면역의 유지에 관여하며 이는 백신 접종 후 모니터링된다. 이러한 다중 항원 도메인을 포함하는 펩타이드는 다클론성, 다중 에피토프 면역 반응 및 다기능성 CD8⁺ 및 CD4⁺ T 세포를 유도하고, 따라서 효과적인 항종양 활성을 유도한다.

[0133] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은, 바람직하게는 N- 에서 C-말단 방향으로 하기를 포함한다:

[0134] - CEACAM5 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,

[0135] - KRAS 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,

[0136] - KRAS-uORF1 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,

[0137] - TPX2-uORF1 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,

[0138] - AURKA-uORF2 또는 그의 단편 또는 서열 변이체, 및

[0139] - DUOXA2 또는 그의 단편 또는 서열 변이체.

[0140] 바람직하게는, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 N-에서 C-말단 방향으로 하기를 포함한다:

[0141] - 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 9의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;

[0142] - 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 11의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체; 및/또는 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 12의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;

[0143] - 서열 번호 1에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체, 또는 서열 번호 2에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 2의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;

[0144] - 서열 번호 3에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 3의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체, 또는 서열 번호 4에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 4의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체

[0145] - 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 5의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체; 및

[0146] - 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체.

[0147] 더욱 바람직하게는, 다중 항원 도메인은 서열 번호 13에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 13의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함한다(또는 이로

이루어진다). 다중 항원 도메인은 서열 번호 14에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 14의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하는(또는 이로 이루어지는) 것이 더욱 바람직하다.

[0148] 세포 침투 펩타이드

[0149] 세포 침투 펩타이드(cell penetrating peptide, CPP)는 항원 제시 세포(APC), 특히 수지상 세포(DC)로 효율적인 전달, 즉, 특히 다중 항원 도메인의 수송 및 로딩을 가능하게 하고 이를 통해 수지상 세포의 항원 처리 장치에 전달된다.

[0150] 용어 "세포 침투 펩타이드"("CPP")는 일반적으로 세포막(plasma membrane)을 가로질러 다양한 유형의 화물(cargo) 분자를 운반할 수 있는 짧은 펩타이드를 지정하여 다양한 분자 화물(나노 크기 입자에서 작은 화학 분자 및 DNA의 큰 단편까지)의 세포 흡수를 용이하게 한다. 세포 침투 펩타이드에 결합된 화물 분자의 "세포 내재화"는 일반적으로 화물 분자가 세포막을 가로질러 운반되어 화물 분자가 세포로 유입되는 것을 의미한다. 특정 경우에 따라, 화물 분자는 세포질에서 방출되거나, 세포 내 소기관으로 이동하거나, 세포 표면에 추가로 제시될 수 있다. 본 발명에 따른 세포 침투 펩타이드 또는 펩타이드(상기 세포 침투 펩타이드를 포함함)의 세포 침투 능력 또는 내재화는 살아있는 세포와 고정된 세포의 유세포 분석 또는 형광 현미경, 해당 펩타이드로 형질 도입된 세포의 면역세포화학 및 웨스턴 블롯을 포함하여, 해당 분야의 숙련자에게 알려진 표준 방법을 통해 확인할 수 있다.

[0151] 일반적으로 세포 침투 펩타이드(CPP)는 8 내지 50개 길이의 잔기를 갖는다. 세포 침투 펩타이드는 일반적으로 리신이나 아르기닌과 같은 양전하 아미노산이 상대적으로 풍부하게 포함되어 있거나 또는 극성/전하 아미노산과 비극성 소수성 아미노산이 번갈아 나타나는 패턴을 포함하는 서열을 갖는 아미노산 조성물을 갖는다. 이 두 가지 유형의 구조를 각각 폴리양이온성 또는 양친매성이라고 한다. 세포 침투 펩타이드는 크기, 아미노산 서열 및 전하가 다르지만, 모든 CPP는 세포막을 전위시키고 다양한 분자화물을 세포질이나 세포 소기관으로의 전달을 용이하게 하는 능력인 공통적인 특성을 가지고 있다. 세포 침투 펩타이드는 암 및 바이러스 억제제를 포함한 다양한 질병을 치료하는 약물 전달제와, 세포 표지 및 영상화를 위한 조영제로서 의학에서 수많은 적용이 발견되었다. 세포 침투 펩타이드, 즉 본 발명에 따른 펩타이드에서 성분 a)로 사용될 수 있는 다양한 CPP도 문헌 [review: Milletti, F., Cell-penetrating peptides: classes, origin, and current landscape. Drug Discov Today 17 (15-16): 850-60, 2012]에 공개되어 있다.

[0152] 바람직하게는, 본 발명의 펩타이드에 포함된 세포 침투 펩타이드는 서열 번호 15, 서열 번호 21, 서열 번호 22, 또는 서열 번호 23에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖거나, 또는 상기 기재한 바와 같이, 그의 서열 변이체이다.

[0153] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 세포 침투 펩타이드는 서열 번호 15를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열, 또는 서열 번호 15의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 갖는다.

[0154] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 세포 침투 펩타이드는 서열 번호 21를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열, 또는 서열 번호 21의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 갖는다.

[0155] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 세포 침투 펩타이드는 서열 번호 22를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열, 또는 서열 번호 22의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 갖는다.

[0156] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 세포 침투 펩타이드는 서열 번호 23을 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열, 또는 서열 번호 23의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 갖는다.

[0157] 이러한 세포 침투 펩타이드는 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV)의 "ZEBRA" 단백질에서 유래된다.

"ZEBRA"(Zta, Z, EB1 또는 BZLF1이라고도 함)는 일반적으로 엡스타인-바 바이러스(EBV)의 염기성-류신 지퍼(bZIP) 전사 활성제를 말한다. 어떠한 이론에도 얽매이지 않고, 이러한 세포 침투 펩타이드는 각각 CD8⁺ 및 CD4⁺ T 세포에 대한 화학 항원의 MHC 클래스 I 및 II 제한적 제시를 모두 촉진하는 것으로 가정된다. 따라서 이러한 CPP는 수지상 세포(DC)에 다중 에피토프 펩타이드를 전달하고, 이어서 CTL 및 Th 세포 활성화 및 항종양 기능을 촉진할 수 있다. 따라서 이러한 CPP는 본 발명에 따른 펩타이드를 항원 제시 세포(APC)에 효율적으로 전달하고 다중 에피토프 MHC 클래스 I 및 II 제한적 제시로 이어질 수 있다.

[0158] 바람직하게는, 세포 침투 펩타이드는 서열 번호 15에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖거나, 또는 상기 기재한 바와 같이, 그의 서열 변이체이다.

[0159] 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자라면 세포 침투 펩타이드의 1차 아미노산 서열이 발명에서 벗어나지 않고도 글리코실화나 인산화와 같이 번역 후 변형될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0160] 특정 실시양태에서, 세포 침투 펩타이드는 선택적으로 상기 기재한 아미노산 서열 외에도, 다음 중 임의의 하나 또는 임의의 조합을 추가로 포함한다:

[0161] (i) 핵 국소화 신호(NLS). 이러한 신호는 숙련된 기술자에게 잘 알려져 있으며 문헌[Nair et al. (2003, Nucleic Acids Res. 31(1): 397-399)]에 기재되어 있음; 및/또는

[0162] (ii) 문헌[Kapoor et al. (2012, PLoS ONE 7(4): e35187)]에 기술된 것과 같은 종양 유도 펩타이드를 포함하는 표적 펩타이드.

[0163] 바람직하게는, 세포 침투 펩타이드는 다중 항원 도메인에 (직접) 결합되어 다중 항원 도메인의 세포 내재화를 촉진한다.

[0164] TLR 펩타이드 작용제

[0165] 본 발명에 따른 펩타이드에서, TLR 펩타이드 작용제는 자가-보조제와 함께 수지상 세포를 향한 백신의 표적화를 증가시킨다. TLR 펩타이드 작용제와 CPP 및 본 발명에 따른 펩타이드 내의 적어도 하나의 항원 또는 항원 에피토프의 물리적 결합은 항원 제시 세포, 특히 항원을 내재화, 대사 및 표현하는 수지상 세포를 동시에 자극하여 향상된 면역 반응을 제공한다.

[0166] 본원에 사용되는 "TLR 펩타이드 작용제"는 톨 유사 수용체(Toll-like receptor, TLR)의 작용제이며, 즉, 그것은 TLR에 결합하여 TLR을 활성화하여 특히 생물학적 반응을 생성한다. 더욱이, TLR 펩타이드 작용제는 상기 정의된 펩타이드이다. 바람직하게는, TLR 펩타이드 작용제는 10 내지 150개의 아미노산, 더 바람직하게는 15 내지 130개의 아미노산, 훨씬 더 바람직하게는 20 내지 120개의 아미노산, 특히 바람직하게는 25 내지 110개의 아미노산, 가장 바람직하게는 30 내지 100개의 아미노산을 포함한다.

[0167] 톨 유사 수용체(TLR)는 세포 외, 막 관통 및 세포질 도메인을 특징으로 하는 막 관통 단백질이다. 말굽 모양의 류신 풍부 반복구조(leucine-rich repeat LRR)를 포함하는 세포 외 도메인은 다양한 미생물에서 유래한 공통 분자 패턴을 인식하는 데 관여한다. 톨 유사 수용체에는 TLR1 내지 10이 포함된다. TLR 수용체를 활성화할 수 있는 화합물과 그 변형 및 유도체는 당해 기술 분야에서 잘 알려져 있다. TLR1은 박테리아 지질단백질 및 그 아세틸화 형태에 의해 활성화될 수 있으며, TLR2는 그람 양성 박테리아 당지질, LPS, LP A, LTA, 펴브리아(fimbriae), 외막 단백질, 박테리아 또는 숙주의 열충격 단백질 및 결핵균 리포아라비노만난(Mycobacterial lipoarabinomannan)에 의해 추가로 활성화될 수 있다. TLR3은 특히 바이러스 유래의 dsRNA 또는 화학 화합물 poly(LC)에 의해 활성화될 수 있다. TLR4는 그람 음성 LPS, LTA, 숙주 또는 박테리아 유래의 열 충격 단백질, 바이러스 코트 또는 외피 단백질, 탁솔 또는 그 유도체, 올리고당 및 피브로넥틴을 함유하는 히알루론산에 의해 활성화될 수 있다. TLR5는 박테리아 편모 또는 플라젤린에 의해 활성화될 수 있다. TLR6는 결핵균 지질단백질(mycobacterial lipoprotein) 및 B군 연쇄상구균(streptococcus) 열 불안정성 용해성 인자(GBS-F) 또는 황색포도상구균 모듈린(staphylococcus modulins)에 의해 활성화될 수 있다. TLR7은 이미다조퀴놀린에 의해 활성화될 수 있다. TLR9는 메틸화되지 않은 CpG DNA 또는 크로마틴-IgG 복합체에 의해 활성화될 수 있다.

[0168] 바람직하게는, 본 발명에 따른 펩타이드에 포함된 TLR 펩타이드 작용제는 TLR1, 2, 4, 5, 6 및/또는 10의 작용제이다. TLR은 세포 표면(TLR1, 2, 4, 5, 6 및 10) 또는 엔도솜(TLR3, 4, 7, 8 및 9)과 같은 세포 내 소기관의 막 상에 발현된다. 엔도솜 수용체의 천연 리간드는 핵산 기반 분자(TLR4 제외)인 것으로 밝혀졌다. 세포 표면에 발현된 TLR1, 2, 4, 5, 6 및 10은 세포 외 미생물의 분자 패턴을 인식한다 (Monie, T. P., Bryant, C. E., et al. 2009: Activating immunity: Lessons from the TLRs and NLRs. Trends Biochem. Sci. 34(11), 553-561).

TLR은 여러 세포 유형에서 발현되지만 사실상 모든 TLR은 DC에서 발현되어 이러한 특수 세포가 모든 가능한 병원체와 위험 신호를 감지하도록 한다.

- [0169] 그러나 TLR2, 4 및 5는 DC의 표면에서 구성적으로 발현된다. 따라서 본 발명에 따른 펩타이드에 포함된 TLR 펩타이드 작용제는 더욱 바람직하게는 TLR2, TLR4 및/또는 TLR5의 펩타이드 작용제이다. 더욱 더 바람직하게는, TLR 펩타이드 작용제는 TLR2 펩타이드 작용제 및/또는 TLR4 펩타이드 작용제이다.
- [0170] TLR2는 박테리아, 바이러스, 기생충 및 균류에서 유래된 광범위한 리간드를 감지할 수 있다. TLR2는 미생물 및 균류에서 발현되는 분자를 포함하여 광범위하고 구조적으로 다양한 리간드와 상호 작용한다.
- [0171] 바람직한 TLR2 펩타이드 작용제는 아넥신 II 또는 그 면역 조절 단편(TLR 작용제 기능성을 가짐)이며, 이는 WO 2012/048190 A1 및 미국 특허 출원 13/033154에 자세히 기술되어 있으며, 특히 WO 2012/048190 A1의 서열 번호 7에 따른 아미노산 서열을 포함하는 TLR2 펩타이드 작용제 또는 그의 단편 또는 변이체가 바람직하다.
- [0172] 서열 번호 16 또는 24에 따른 아미노산 서열, 또는 그의 서열 변이체(이는 서열 번호 16의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체, 또는 서열 번호 24의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체)를 포함하거나 또는 그로 이루어진 TLR2 펩타이드 작용제는 구성 요소 c), 즉 펩타이드에 의해 포함되는 TLR 펩타이드 작용제인 것이 바람직하다. 특히 바람직하게는, TLR 펩타이드 작용제는 서열 번호 16에 따른 아미노산 서열을 갖는다.
- [0173] TLR4와 상호작용하는 다양한 리간드에는 살모넬라 미네소타 R595(*Salmonella minnesota* R595)로부터의 모노포스포릴 지질 A(Monophosphoryl Lipid A)(MPLA), 리포폴리사카라이드(LPS), 만난(mannan)(칸디다 알비칸(*Candida albican*)), 글리코이노시톨인지질(트리파노소마)(glycoinositolphospholipids(*Trypanosoma*)), 바이러스 피막 단백질(viral envelop protein)(RSV 및 MMTV) 및 피브리노겐과 ht-충격 단백질(ht-shock protein)을 포함한 내인성 항원이 포함된다. 선호하는 TLR4 펩타이드 작용제는 TLR4에 결합하는 모티프, 특히 (i) 천연 LPS 리간드(RS01: Gln-Glu-Ile-Asn-Ser-Ser-Tyr 및 RS09: Ala-Pro-Pro-His-Ala-Leu-Ser)를 모방하는 펩타이드 및 (ii) 피브로넥틴 유래 펩타이드에 해당한다. 세포 당단백질 피브로넥틴(FN)은 세 개의 엑손의 대체 스플라이싱을 통해 단일 유전자에서 생성된 여러 동형체를 갖는다. 이러한 동형체 중 하나는 TLR4와 상호 작용하는 엑스트라 도메인 A(EDA)이다. 따라서 적합한 TLR 펩타이드 작용제는 피브로넥틴 EDA 도메인 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 이러한 적합한 피브로넥틴 EDA 도메인 또는 그의 단편 또는 변이체는 EP 1 913 954 B1, EP 2 476 440 A1, US 2009/0220532 A1 및 WO 2011/101332 A1에 개시되어 있다.
- [0174] 일부 실시양태에서, 본 발명에 따른 펩타이드는 하기를 포함한다:
- [0175] a) 서열 번호 15, 서열 번호 21, 서열 번호 22 또는 서열 번호 23에 따른 아미노산 서열; 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하거나 그로 이루어진 아미노산 서열을 갖는, 세포 침투 펩타이드;
- [0176] b) 다음을 포함하는, 다중 항원 도메인:
- [0177] - 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 CEACAM5 단편,
- [0178] - 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 DUOX2 단편,
- [0179] - 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 KRAS 단편,
- [0180] - KRAS-uORF1, 또는 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 그의 단편,
- [0181] - TPX2-uORF1, 또는 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 그의 단편 및/또는
- [0182] - AURKA-uORF2, 또는 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 그의 단편;
- [0183] 및
- [0184] c) TLR2 펩타이드 작용제 및/또는 TLR4 펩타이드 작용제인, TLR 펩타이드 작용제.
- [0185] 펩타이드의 다른 성분들 a), b) 및 c)는 직접 또는 간접적으로 결합될 수 있다(예: 펩타이드 결합에 의해). 즉, 두 성분은 직접 인접할 수도 있고 펩타이드의 추가 성분, 예를 들어 펩타이드 스페이스 또는 링커에 의해 결합될 수도 있다. 바람직하게는, 펩타이드 스페이스는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 더 바

람직하게는 약 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산으로 이루어진다. 펩타이드 스페이스의 아미노산 서열은 성분 a), b), 또는 c)의 N-말단 또는 C-말단 플랭킹 영역의 아미노산 서열과 동일할 수 있다. 또는 펩타이드 스페이스는 상기 자연 플랭킹 영역의 보존적 아미노산 치환으로 인한 아미노산 서열 또는 프로테아제에 대한 알려진 절단 부위의 서열과 같은 비자연적 아미노산 서열로 이루어질 수 있다. 일부 실시양태에서, 펩타이드 스페이스는 어떤 Cys(C) 잔기도 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 링커 서열은 적어도 20%, 더 바람직하게는 적어도 40%, 그리고 훨씬 더 바람직하게는 적어도 50%의 Gly 또는 β -알라닌 잔기를 포함한다. 적절한 링커 서열은 당업자에 의해 쉽게 선택되고 제조될 수 있다. 이들은 D 및/또는 L 아미노산으로 구성될 수 있다.

[0186] 바람직하게는, 세 가지 성분 a), b), 및 c)는 모두 주쇄/주쇄 결합을 통해 결합되어 펩타이드의 주쇄를 생성하고, 이는 세포 침투 펩타이드의 주쇄, 다중 항원 도메인의 주쇄 및 TLR 펩타이드 작용제의 주쇄를 포함한다. 다시 말해, 세포 침투 펩타이드의 주쇄, 다중 항원 도메인의 주쇄 및 TLR 펩타이드 작용제의 주쇄는 선택적으로 링커 또는 스페이스와 같은 추가 성분과 함께 펩타이드의 주쇄를 구성한다. 따라서, 성분 a), b), 및 c)의 다음 배열이 바람직하며, 바람직한 배열은 펩타이드 주쇄의 N-말단 $\rightarrow$ C-말단 방향으로 아래에 표시되어 있으며, 여기서 세 가지 성분 a), b), 및 c)는 모두 주쇄/주쇄 연결을 통해 결합되고 선택적으로 링커, 스페이스 또는 다른 추가 성분에 의해 결합될 수 있다:

[0187] (a) 성분 a) (세포 침투 펩타이드) - 성분 b) (다중 항원 도메인) - 성분 c) (TLR 펩타이드 작용제);

[0188] (β) 성분 c) (TLR 펩타이드 작용제) - 성분 a) (세포 침투 펩타이드) - 성분 b) (다중 항원 도메인);

[0189] (γ) 성분 a) (세포 침투 펩타이드) - 성분 c) (TLR 펩타이드 작용제) - 성분 b) (다중 항원 도메인);

[0190] (δ) 성분 c) (TLR 펩타이드 작용제) - 성분 b) (다중 항원 도메인) - 성분 a) (세포 침투 펩타이드);

[0191] (ϵ) 성분 b) (다중 항원 도메인) - 성분 a) (세포 침투 펩타이드) - 성분 c) (TLR 펩타이드 작용제); 또는

[0192] (ζ) 성분 b) (다중 항원 도메인) - 성분 c) (TLR 펩타이드 작용제) - 성분 a) (세포 침투 펩타이드).

[0193] 바람직하게는, 다중 항원 도메인은 세포 침투 펩타이드의 C-말단에 위치한다. 더 바람직하게는, 성분 a), b) 및 c)는 상기 펩타이드의 주쇄의 N-말단에서 C-말단 방향으로, 다음 순서로 위치한다:

[0194] (a) 성분 a) - 성분 b) - 성분 c); 또는

[0195] (β) 성분 c) - 성분 a) - 성분 b),

[0196] 여기서 상기 성분은 추가 구성요소, 특히 링커 또는 스페이스에 의해 결합될 수 있다.

[0197] 본 발명의 바람직한 예시 펩타이드는, 바람직하게는 N-말단에서 C-말단 방향으로, 다음을 포함한다:

[0198] a) 서열 번호 15에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 15의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖는, 세포 침투 펩타이드;

[0199] b) 하기를 포함하는, 다중 항원 도메인:

[0200] - 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 9의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;

[0201] - 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 11의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체, 및/또는 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 12의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;

[0202] - 서열 번호 1에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;

- [0203] - 서열 번호 3에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 3의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0204] - 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 5의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체; 및
- [0205] - 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체; 및
- [0206] c) 서열 번호 16에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 16의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하거나 또는 이로 이루어진 아미노산 서열을 갖는, TLR 펩타이드 작용제.
- [0207] 일부 실시양태에서, 본 발명의 펩타이드는 서열 번호 17, 서열 번호 18, 서열 번호 46, 또는 서열 번호 47에 따른 아미노산 서열; 또는 서열 번호 17, 서열 번호 18, 서열 번호 46 또는 서열 번호 47의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 펩타이드는 서열 번호 17, 서열 번호 18, 서열 번호 46 또는 서열 번호 47에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다.
- [0208] 바람직하게는, 본 발명의 펩타이드는 서열 번호 17 또는 서열 번호 18에 따른 아미노산 서열; 또는 서열 번호 17 또는 서열 번호 18의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함하거나 이로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 펩타이드는 서열 번호 17 또는 18에 따른 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어질 수 있다.
- [0209] 본 발명은 또한 상기 기재한 바와 같이 본 발명의 펩타이드를 포함하는 (약제학적) 조성물을 제공한다. (약제학적) 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 운반체, 또는 당업자에게 잘 알려진 임의의 부형제, 완충액, 안정제 또는 기타 물질을 포함 할 수 있다. 이러한 추가 성분, 즉 담체, 운반체, 부형제, 완충액, 안정제, 보조제 등에 관해서는, 본 발명에 따른 조성물의 상기 상세한 설명이 본 발명의 펩타이드를 포함하는 (약제학적) 조성물에 적절히 적용된다. (약제학적) 조성물은 전형적으로 치료 유효량의 활성 성분(펩타이드)을 포함한다. (약제학적) 조성물은 인간 의학적 목적 그리고 또한 수의학 목적으로 사용될 수 있으며, 바람직하게는 인간의 의학적 목적으로, 일반적인 (약제학적) 조성물 또는 백신으로서 사용될 수 있다.
- [0210] 본 발명은 또한 상기 기재한 바와 같이 본 발명의 펩타이드를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 핵산(분자)을 제공한다. 핵산은 바람직하게는 단일 가닥, 이중 가닥 또는 부분적으로 이중 가닥 핵산을 포함한다. 바람직하게는, 핵산(분자)은 게놈 DNA, cDNA, RNA, siRNA, mRNA, 안티센스 DNA, 안티센스 RNA, 리보자임, 상보적 RNA/DNA 서열로부터 선택된다. 그것은 발현 요소, 미니 유전자, 유전자 단편, 조절 요소, 프로모터 및 이들의 조합을 포함할 수 있다(또는 포함하지 않을 수 있다). 핵산(분자) 및/또는 폴리뉴클레오타이드의 추가적으로 바람직한 예에는, 예를 들어, 재조합 폴리뉴클레오타이드, 벡터, 올리고뉴클레오타이드, rRNA, mRNA, miRNA, siRNA 또는 tRNA와 같은 RNA 분자, 또는 DNA 분자가 포함된다. 따라서 핵산(분자)은 DNA 분자 또는 RNA 분자인 것이 바람직하고, 바람직하게는 게놈 DNA; cDNA; siRNA; rRNA; mRNA; 안티센스 DNA; 안티센스 RNA; 리보자임; 상보적 RNA 및/또는 DNA 서열; 발현 요소, 조절 요소 및/또는 프로모터가 있거나 없는 RNA 및/또는 DNA 서열; 벡터; 및 이들의 조합인 것이 바람직하다. 일부 실시양태에서, 핵산(분자)은 벡터, 예를 들어 발명의 펩타이드를 발현하기 위한 발현 벡터일 수 있다.
- [0211] **수포성 구내염 바이러스(Vesicular stomatitis virus, VSV)**
- [0212] 추가적인 측면에서 본 발명은 적어도 하나의 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함하는 다중 항원 도메인을 인코딩하는 재조합 수포성 구내염 바이러스(VSV)를 제공하며, 여기서 종양 항원은 KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1), TPX2 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1) 또는 AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-

uORF2)에서 인코딩된다.

- [0213] 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 람다바이러스(rhabdovirus)(람다바이러스과)에 속하며 음성 가닥 RNA 바이러스이다. VSV의 게놈은 다섯 가지 주요 단백질인 G 단백질(G), 대형 단백질(L), 인단백질(P), 기질 단백질(M) 및 핵단백질(N)을 인코딩하는 음성 센스 RNA 분자의 단일 분자에 있다. 일부 실시양태에서, 수포성 구내염 바이러스는 수포성 구내염 인디애나 바이러스(VSIV) 또는 수포성 구내염 뉴저지 바이러스(VSNJV)이다.
- [0214] 다중 항원 도메인
- [0215] 본 발명의 VSV는 제조함 VSV이며, 이는 펩타이드의 맥락에서 상기 정의된 바와 같이 다중 항원 도메인을 포함한다. 따라서, 이는 적어도 두 개(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 그 이상)의 별개 항원 또는 적어도 두 개(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 그 이상)의 별개 항원의 단편을 포함하는 펩타이드와 같은 도메인을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 세 개 이상의 서로 다른 항원 또는 그의 단편, 특히 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 서로 다른 항원 또는 그의 단편을 포함한다. 바람직하게는, "다중 항원 도메인"은 적어도 두 개(예: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9개 또는 그 이상)의 별개 항원(의 단편)을 포함하며, 여기서 각 단편 또는 항원은 적어도 하나의 항원 에피토프를 포함한다. 더 바람직하게는, "다중 항원 도메인"은 적어도 두 개에서 여덟 개까지의 별개 항원(의 단편)을 포함하며, 각 단편/항원은 적어도 하나의 항원 에피토프를 포함한다. 훨씬 더 바람직하게는, "다중 항원 도메인"은 다섯 개 또는 여섯 개의 별개 항원(의 단편)을 포함하며, 각 단편은 적어도 하나의 항원 에피토프를 포함한다.
- [0216] 특히, 다른 항원(의 단편)은 다중 항원 도메인에서 연속적으로 배치된다. 일부 실시양태에서, 서로 다른 항원(의 단편)은 예를 들어 펩타이드 스페이서 또는 링커(예: GS-링커)에 의해 서로 결합된다. 다른 실시양태에서, 서로 다른 항원(의 단편)은 스페이서 또는 링커 없이 서로 직접 결합된다.
- [0217] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인의 각 항원 또는 그의 단편은 동일하거나 서로 다른 종양 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)에 포함될 수 있는 적어도 하나의 CD4⁺ 에피토프 및/또는 적어도 하나의 CD8⁺ 에피토프를 포함한다. T_H 세포(CD4⁺ T 세포)는 DC(수지상 세포) 라이선싱 및 종양 부위에서의 CTL(CD8⁺ T 세포, 세포독성 T 림프구)의 동원과 유지 모두에서 항종양 면역 반응에서 중심적인 역할을 한다. 따라서 적어도 하나의 CD4⁺ 에피토프와 적어도 하나의 CD8⁺ 에피토프를 포함하는 다중 항원 도메인은 CTL과 T_H 세포의 동시 프라이밍을 허용하는 통합 면역 반응을 제공하므로 CD8⁺ 또는 CD4⁺ 에피토프에만 대한 면역에 바람직하다.
- [0218] VSV의 다중 항원 도메인은 상기 정의된 바와 같은 적어도 하나의 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함하는데, 상기 종양 항원은 KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1), TPX2 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1) 또는 AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩된다. 종양 항원은 일반적으로 펩타이드 종양 항원이다. 이러한 종양 항원(즉, 펩타이드 수준에서)은 또한 각각 "KRAS-uORF1", "TPX2-uORF1" 및 "AURKA-uORF2"라고도 한다. 당업자는 각 맥락에서 뉴클레오타이드 및/또는 펩타이드로 지칭되는지 즉시 알 수 있을 것이다.
- [0219] 일부 실시양태에서 다중 항원 도메인은 다음을 포함한다:
- [0220] - KRAS mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1)에 인코딩된 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,
- [0221] - TPX2 mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1)에 인코딩된 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체 및/또는
- [0222] - AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩된 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체.
- [0223] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 1 또는 2에 따른 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 이루어진) KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1)에 인코딩되는 종양 항원을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같이 그의 단편 또는 서열 변이체, 즉 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함할 수 있다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다(예를 들어, 단편 또는 서열 변이체는 적어도 하나의 에피토프를 포함하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 1 또는 2에 따른 아미노산

서열, 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.

- [0224] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 3 또는 4에 따른 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 이루어진) TPX2 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(uORF-TPX2)에 인코딩된 종양 항원을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같이 그의 단편 또는 서열 변이체, 즉 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함할 수 있다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다(예를 들어, 단편 또는 서열 변이체는 적어도 하나의 에피토프를 포함하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 3 또는 4에 따른 아미노산 서열, 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 이루어진) AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩된 종양 항원을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같이 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함할 수 있다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다(예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 포함하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.
- [0226] 상기 기재한 종양 항원(들)에 더하여, 다중 항원 도메인은 CEACAM5(또는 상기 정의된 바와 같은, 그의 단편 또는 서열 변이체), DUOXA2(또는 상기 정의된 바와 같은, 그의 단편 또는 서열 변이체), 및 KRAS(또는 상기 정의된 바와 같은, 그의 단편 또는 서열 변이체)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 종양 항원을 더 포함할 수 있다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 6에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있는(또는 이로 이루어질 수 있는) CEACAM5(암배아 항원 관련 세포 접착 분자 5)(의 단편)을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함할 수 있다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다(예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 6에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.
- [0228] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 7에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있는(또는 이로 이루어질 수 있는) CEACAM5(의 단편)을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함할 수 있다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다(예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 7에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.
- [0229] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 8에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있는(또는 이로 이루어질 수 있는) CEACAM5(의 단편)을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함할 수 있다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다(예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 8에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.
- [0230] 일부 실시양태에서, 상기 기재한 CEACAM5의 단편은 서로 결합될 수 있다(특히 융합 펩타이드/단백질로서). 따라서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열을 포함하는(또는 이로 이루어진)(융합) 펩타이드를 포함할 수 있다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함할 수 있다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다(예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.
- [0231] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 있는(또는 이로 이루어질 수 있는) DUOXA2(듀얼 옥시다제 성숙 인자 2)(의 단편)를 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된

바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함할 수 있다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.

- [0232] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 KRAS(의 단편)를 포함한다. KRAS 돌연변이는 암에서 흔하기 때문에, KRAS(의 단편)는 바람직하게는 돌연변이를 포함한다. KRAS 돌연변이는 예를 들어 KRAS의 G12, G13 또는 Q61에서 발생할 수 있다. 따라서, KRAS의 단편은 KRAS의 위치 G12, G13 및/또는 Q61을 포함할 수 있으며, 바람직하게는 이러한 위치에서 아미노산 잔기 중 적어도 하나가 치환된다. 바람직하게는, KRAS 단편은 G12에서의 치환을 포함한다. 이러한 치환의 비제한적 예에는 G12D, G12V, G12C, G12A 및 G12R이 포함된다. 바람직하게는, KRAS 단편은 G12D 또는 G12V 치환과 함께 KRAS의 위치 G12를 포함한다. 따라서, KRAS 또는 그의 단편은 바람직하게는 KRAS-G12D 또는 그의 단편, 또는 KRAS-G12V 또는 그의 단편 (여기서 단편은 KRAS의 G12 위치 및 해당 치환을 포함함)이다.
- [0233] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 서열 번호 11 또는 12에 따른 아미노산 서열을 포함할 수 (또는 이로 이루어질 수) 있는 KRAS의 단편을 포함한다. 다중 항원 도메인은 또한 상기 정의된 바와 같은 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있는데, 즉 최소 8개 아미노산 길이를 갖는 단편 또는 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함할 수 있다. 종양 항원으로서의 기능성은 바람직하게는 단편 또는 서열 변이체에서 유지된다 (예를 들어, 단편 또는 서열 변이체가 적어도 하나의 에피토프를 함유하는 경우). 따라서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 서열 번호 11 또는 12에 따른 아미노산 서열 또는 그의 서열 변이체를 포함한다.
- [0234] 따라서, 다중 항원 도메인은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:
- [0235] - 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 9의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0236] - 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 12의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0237] - 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 11의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0238] - 서열 번호 1에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체, 또는 서열 번호 2에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 2의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0239] - 서열 번호 3에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 3의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체, 또는 서열 번호 4에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 4의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체
- [0240] - 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 5의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체; 및/또는
- [0241] - 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체.

- [0242] 바람직하게는, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 두 개의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 세 개의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 4개의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 5개의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 6개 모두의 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 다중 항원 백신은 (i) 항원 손실 변이체의 증식을 방지하고, (ii) 이질성 종양 덩어리 내의 다른 종양 세포를 표적으로 삼고, (iii) 환자 간 종양 변동성을 회피한다.
- [0243] 바람직하게는, CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체는 CD4⁺ 및/또는 CD8⁺ 에피토프를 포함한다. 바람직하게는, 다중 항원 도메인은 (i) CEACAM5, DUOX2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체; 및 (ii) 다른 CD4⁺ 에피토프 및 다른 CD8⁺ 에피토프를 포함한다.
- [0244] 일부 실시양태에서, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 N-에서 C-말단 방향으로 하기를 포함한다.
- [0245] - CEACAM5 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,
- [0246] - KRAS 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,
- [0247] - KRAS-uORF1 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,
- [0248] - TPX2-uORF1 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,
- [0249] - AURKA-uORF2 또는 그의 단편 또는 서열 변이체, 및
- [0250] - DUOX2 또는 그의 단편 또는 서열 변이체.
- [0251] 바람직하게는, 다중 항원 도메인은 바람직하게는 N-에서 C-말단 방향으로 하기를 포함한다.
- [0252] - 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 9의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0253] - 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 11의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체; 및/또는 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 12의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0254] - 서열 번호 1에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 1의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체, 또는 서열 번호 2에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 2의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체;
- [0255] - 서열 번호 3에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 3의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체, 또는 서열 번호 4에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 4의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체

- [0256] - 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 5의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체; 및
- [0257] - 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체.
- [0258] 더욱 바람직하게는, 다중 항원 도메인은 서열 번호 19 또는 48에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 19 또는 48의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체를 포함한다(또는 이로 이루어진다). 예를 들어, 다중 항원 도메인은 서열 번호 19 또는 48, 바람직하게는 서열 번호 19에 따른 아미노산 서열을 포함한다(또는 이로 이루어진다).
- [0259] VSV: 추가 특징
- [0260] 일부 실시양태에서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 종양 용해성(oncolytic) 수포성 구내염 바이러스(VSV)이다. 본원에서 사용되는 "종양 용해성" 바이러스는 암 세포를 우선적으로 감염시키고 죽이는 바이러스를 말한다. 종양 용해에 의해 파괴된 감염된 암 세포는 "나머지" 암/종양을 표적으로 삼기 위해 새로운 감염성 바이러스 입자 또는 비리온을 방출한다고 가정된다. 본 발명의 재조합 람다바이러스의 종양 용해 활성은 숙련된 기술자에게 알려진 다양한 분석 시스템에서 테스트될 수 있다 (대표적인 시험관 내 분석은 문헌[Muik et al., Cancer Res., 74(13), 3567-78, 2014]에 기재되어 있다). 종양 용해성 VSV는 특정 유형의 암 세포만 감염시키고 용해시킬 수 있다는 것이 이해될 것이다. 또한, 종양 용해 효과는 암 세포의 유형에 따라 달라질 수 있다.
- [0261] 일부 실시양태에서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 복제 능력이 있다. 본원에서 사용되는 용어 "복제 능력이 있는(replication-competent)" 또는 "복제 능력 바이러스"는 세포 내에서 복제할 수 있도록 게놈 내에 모든 정보를 포함하는 바이러스를 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 재조합 수포성 구내염 바이러스의 복제 능력은 문헌[Tani et al. JOURNAL OF VIROLOGY, Aug. 2007, p. 8601-8612; or Garbutt et al. JOURNAL OF VIROLOGY, May 2004, p. 5458-5465]에 공개된 방법에 따라 평가될 수 있다. 바람직하게는, VSV는 암 세포 내에서 특이적으로 복제할 수 있다. 바람직하게는, VSV는 항바이러스 선천 면역 반응(예: I형 IFN 신호 전달)을 일으키고 이에 반응하는 능력을 상실한 종양 세포에서 특이적으로 복제된다. 종양 세포에서의 바이러스 복제는 세포 사망으로 이어지고 종양 관련 항원의 방출, 국소 염증 및 항종양 면역의 유도로 이어지는 것으로 추정된다. 반면, "건강한 세포"에서는 중단 복제(abortive replication)가 선호되므로 VSV가 정상 조직으로부터 빠르게 배제될 수 있다.
- [0262] 바람직하게는, VSV의 게놈에서 당단백질 G를 코딩하는 유전자는 림프구 맥락막염 바이러스(Lymphocyte choriomeningitis virus, LCMV)의 당단백질 GP를 코딩하는 유전자로 대체되고, 여기서 LCMV의 당단백질 GP는 바람직하게는 서열 번호 25에 따른 아미노산 서열, 또는 그에 대하여 적어도 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 동일한 그의 기능적 서열 변이체를 포함한다. 따라서, 수포성 구내염 바이러스(VSV), 및 특히 VSV-GP(LCMV의 GP를 갖는 재조합 VSV, 예를 들어 W02010/040526에 공개된 바와 같음)가 바람직하다. VSV-GP의 유리한 특성은 다음 중 하나 이상을 포함한다: 매우 강력하고 빠른 킬러(<8h); 종양 용해성 바이러스; 전신 적용 가능; 신경 독성이 없고 신경 항성성이 크게 감소; 용해적으로(lytically) 번식; 선천 면역의 강력한 활성화; 면역 조절 화물과 항원을 위한 약 3kb 공간; 림프구성 맥락막염 바이러스(LCMV)의 아레나바이러스 당단백질과 재조합됨; 야생형 VSV(VSV-G)에 비해 감소된 신경 독성 및 중화 항체 반응과 보체 파괴에 덜 민감한 측면에서 유리한 안전성 특성; 특히 항바이러스 선천 면역 반응(예: I형 IFN 신호 전달)을 일으키고 이에 반응하는 능력을 상실한 종양 세포에서 복제됨; "건강한 세포"에서 복제가 중단되므로 정상 조직으로부터 빠르게 배제됨; 종양 세포에서 바이러스 복제는 세포 사망으로 이어지고, 종양 관련 항원이 방출, 국소 염증 및 항종양 면역의 유도로 이어지는 것으로 추정됨.
- [0263] 일부 실시양태에서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 다음과 같은 특징을 보인다:
- [0264] - 상기 정의한 바와 같이 다중 항원 도메인을 게놈에 인코딩함,
- [0265] - 수포성 구내염 바이러스 핵단백질(N), 대형 단백질(L), 인단백질(P) 및 기질 단백질(M)을 게놈에 인코딩함,
- [0266] - 수포성 구내염 바이러스의 당단백질 G를 코딩하는 유전자는 림프구 맥락막염 바이러스(LCMV)의 당단백질 GP를

코딩하는 유전자로 대체됨, 및/또는

- [0267] - 수포성 구내염 바이러스의 당단백질 G가 LCMV의 당단백질 GP로 대체됨.
- [0268] 바람직하게는, 수포 구내염 바이러스(VSV)는 다음과 같은 특징을 보인다:
- [0269] - 서열 번호 26에 제시된 아미노산, 또는 적어도 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 수포성 구내염 바이러스 핵단백질(N)를 게놈에 인코딩함;
- [0270] - 서열 번호 27에 제시된 아미노산, 또는 적어도 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 수포성 구내염 바이러스 인단백질(P)을 게놈에 인코딩함;
- [0271] - 서열 번호 28에 제시된 아미노산, 또는 적어도 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 수포성 구내염 바이러스 대형 단백질(L)을 게놈에 인코딩함;
- [0272] - 서열 번호 29에 제시된 아미노산, 또는 적어도 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 수포성 구내염 바이러스 기질 단백질(M)을 게놈에 인코딩함;
- [0273] - 상기 정의한 바와 같이 수포성 구내염 바이러스 다중 항원 도메인을 게놈에 인코딩함;
- [0274] - 수포성 구내염 바이러스의 당단백질 G를 코딩하는 유전자는 림프구 맥락막염 바이러스(LCMV)의 당단백질 GP를 코딩하는 유전자로 대체됨; 및/또는
- [0275] - 당단백질 G는 LCMV의 당단백질 GP로 대체됨.
- [0276] 더욱 바람직하게는, 청구항 43 내지 85 중 어느 한 항에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV)로서, 여기서 그것은 하기를 게놈에 인코딩한다:
- [0277] - 서열 번호 27에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 인단백질(P),
- [0278] - 서열 번호 26에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 핵단백질(N),
- [0279] - 서열 번호 29에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 기질 단백질(M),
- [0280] - 서열 번호 28에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 대형 단백질(L),
- [0281] - 서열 번호 25에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 25의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 당단백질(GP), 및
- [0282] - 서열 번호 19에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 19의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체, 또는 서열 번호 48에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 48의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 다중 항원 도메인.
- [0283] 따라서, 서열 번호 30에 따른 RNA 서열, 또는 상기 정의된 바와 같은 그의 서열 변이체(예: 적어도 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체)를 포함하는 (또는 이로 이루어지는) RNA 게놈을 포함하는 수포성 구내염 바이러스(VSV)가 특히 바람직하다. 일부 실시양태에서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)는, 서열 번호 49에 따른 cDNA 서열, 또는 상기 정의된 바와 같은 그의 서열 변이체(예: 적어도 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또

는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체)에 대응하는 RNA 서열을 포함하는 (또는 이로 이루어지는) RNA 게놈을 포함한다.

[0284] 본 발명은 또한 상기 기재한 바와 같은 본 발명의 VSV를 포함하는 (약제학적) 조성물을 제공한다. (약제학적) 조성물은 또한 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 운반체, 또는 당업자에게 잘 알려진 임의의 부형제, 완충액, 안정제 또는 기타 물질을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 추가 성분, 즉 담체, 운반체, 부형제, 완충액, 안정제, 보조제 등에 관해서는, 상기 본 발명에 따른 조성물의 상세한 설명이 본 발명의 VSV를 포함하는 (약제학적) 조성물에 적절히 적용된다. (약제학적) 조성물은 전형적으로 치료 유효량의 활성 성분(VSV)을 포함한다. (약제학적) 조성물은 인간 의학 및 수의학 목적, 바람직하게는 인간 의학 목적을 위해, 일반적인 (약제학적) 조성물 또는 백신으로서 사용될 수 있다.

[0285] 백신, 키트 및 병용물

[0286] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 다음을 포함하는 백신을 제공한다:

[0287] (i) 상기 기재한 본 발명에 따른 조성물;

[0288] (ii) 상기 기재한 본 발명에 따른 펩타이드; 또는

[0289] (iii) 상기 기재한 본 발명에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV).

[0290] 일반적으로, 백신은 치료할 대상체 또는 환자의 면역 체계의 (선천적 및/또는 적응적) 면역 반응을 유도, 지원 또는 향상시킨다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은, 항원, 특히 다중 항원 도메인은, 일반적으로 치료할 환자에서 적응적 면역 반응을 유도하거나 지원한다. 본원에 기재된 바와 같은 펩타이드의 TLR 펩타이드 작용제는 선천적 면역 반응을 유도하거나 지원할 수 있다.

[0291] 백신은 또한 (약제학적) 조성물에 대해 상기 정의된 바와 같이 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 및/또는 운반체를 포함할 수 있다. 백신의 구체적인 맥락에서, 약제학적으로 허용되는 담체의 선택은 원칙적으로 백신이 투여되는 방식에 의해 결정된다. 백신은, 예를 들어, 상기 기재된 바와 같이 전신적으로 또는 국소적으로 투여될 수 있다. 보다 바람직하게는, 백신은 정맥 내, 종양 내, 피내, 피하 또는 근육 내 경로로 투여될 수 있다. 따라서 백신은 바람직하게는 액체(또는 때로는 고체) 형태로 제형화된다. 투여될 백신의 적절한 양은 동물 모델을 사용한 일상적인 실험을 통해 결정할 수 있다. 이러한 모델에는 토끼, 양, 마우스, 래트, 개 및 비인간 영장류 모델이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 주사용으로 바람직한 단위 투여 형태에는 물, 생리식염수 또는 이들의 혼합물의 멸균 용액이 포함된다. 이러한 용액의 pH는 약 7.4로 조정해야 한다. 주입에 적합한 담체에는 하이드로겔, 지속 방출 또는 지연 방출 디바이스, 폴리락트산 및 콜라겐 기질이 포함된다.

[0292] 백신은 면역원성을 더욱 증가시키기 위해 하나 이상의 보조 물질을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 기재한 항원(들), 펩타이드 및/또는 VSV를 함유하는 조성물과 백신에 선택적으로 함유될 수 있는 보조 물질의 상승작용이 달성될 수 있다. 다양한 유형의 보조 물질에 따라, 이와 관련하여 다양한 메커니즘이 고려될 수 있다. 예를 들어, 수지상 세포(DC)의 성숙을 허용하는 화합물, 예를 들어 리포폴리사카라이드 또는 TNF-알파는 적합한 보조 물질의 제1 분류를 형성한다. 일반적으로, "위험 신호"(LPS, GP96 등) 또는 GM-CSF와 같은 사이토카인과 같은 방식으로 면역 체계에 영향을 미치는 임의의 제제를 보조 물질로 사용할 수 있으며, 이는 상기 기재한 항원(들), 펩타이드 및/또는 VSV를 함유하는 조성물에 의해 생성된 면역 반응이 표적 방식으로 향상되고/되거나 영향을 받도록 한다. 특히 바람직한 보조 물질은 IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-30, IL-31, IL-32, IL-33, IFN-알파, IFN-베타, IFN-감마, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, LT-베타 또는 TNF-알파, hGH와 같은 성장 인자와 같은 선천적 면역 반응을 더욱 촉진하는, 모노카인, 림포카인, 인터루킨 또는 케모카인과 같은 사이토카인이다.

[0293] 바람직하게는, 백신은 다음을 포함한다:

[0294] (i) 상기 기재한 본 발명에 따른 펩타이드; 및

[0295] (ii) 상기 기재한 본 발명에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV).

[0296] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 다음을 포함하는 키트를 제공한다:

[0297] (i) 상기 기재한 본 발명에 따른 펩타이드; 및

- [0298] (ii) 상기 기재한 본 발명에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV).
- [0299] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 다음을 포함하는 병용물을 제공한다:
- [0300] (i) 상기 기재한 본 발명에 따른 펩타이드; 및
- [0301] (ii) 상기 기재한 본 발명에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV).
- [0302] 일반적으로, 본 발명의 백신, 키트 및 병용물에서, 서로 다른 성분 (i) 및 (ii)는 (a) 동일한 조성물로 또는 동일한 용기에 제공될 수 있거나; 또는 (b) (공간적으로) 별도의 방식(예: 서로 다른 조성물로 또는 서로 다른 용기에)으로 제공될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 백신, 키트 및 병용물에서, (i) 펩타이드 및 (ii) VSV는 별도의 방식, 예를 들어, 상기 기재한 바와 같은 별도의 용기 또는 별도의 조성물로 제공된다. 서로 다른 성분 (i) 및 (ii)를, 예를 들어, 서로 다른 경로를 통해, 서로 다른 조성물로 및/또는 서로 다른 시간/서로 다른 일정에 별도로 제공하면 (i) 펩타이드 및 (ii) VSV를 별도로 투여할 수 있다. 특히, 서로 다른 성분 (i) 및 (ii)를 별도로 제공하면, (i) 펩타이드 및 (ii) VSV를 이중 프라임-부스트 요법으로 사용할 수 있다.
- [0303] 백신, 키트 또는 병용물에서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)(의 게놈)에 인코딩된 다중 항원 도메인은 (종양) 항원 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함하는 것이 바람직하며, 이는 또한 펩타이드의 다중 항원 도메인에 포함된다. 수포성 구내염 바이러스(VSV)(의 게놈)에 인코딩된 다중 항원 도메인은 (종양) 항원, 그의 단편 또는 서열 변이체의 각각의 아미노산 서열을 포함하는 것이 바람직하며, 이는 또한 펩타이드의 다중 항원 도메인에 포함된다. 펩타이드의 다중 항원 도메인은 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인에 포함된 항원 또는 그의 단편을 포함하는 것이 바람직하다. 또한, 펩타이드의 다중 항원 도메인은 수포성 구내염 바이러스(VSV) 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인에 포함된 (종양) 항원, 그의 단편 또는 서열 변이체의 각각의 아미노산 서열을 포함하는 것이 바람직하다.
- [0304] 이는 유리한 이중 프라임-부스트 요법을 가능하게 한다. 이중 프라임-부스트 기술의 원리는 동종 프라임-부스트 요법에서 사용시 동일한 항원 운반체 또는 전달 시스템을 연속적으로 투여한 후 항원 운반체 또는 전달 시스템에 대한 면역 반응을 피함으로써 면역 체계가 특정 표적 항원에 대한 반응에 집중하도록 하는 것이다. 이중 프라임 부스트 요법에서 제1 면역원을 투여하면 표적 항원에 특정한 세포독성 T 림프구(CTL)가 프라임되지만, 항원 운반체 또는 전달 시스템에 대한 프라임도 발생한다. "부스트" 단계 동안 예컨대 바이러스 벡터와 같은 관련 없는 제2 항원 운반체 또는 전달 시스템을 투여하면, 면역 체계는 많은 수의 새로운 항원에 직면하게 된다. 제2 항원 운반체 또는 전달 시스템은 프라임된 세포가 이미 존재하는 표적 항원을 인코딩/전달하기 때문에, 면역 체계가 강력한 기억 반응을 일으켜 표적 항원에 특정한 이전에 프라임된 CTL을 확장시킨다.
- [0305] 따라서, 본 발명의 백신, 키트 또는 병용물은 유리하게도 서로 다른 맥락에서 표적 항원, 즉, (i) 본 발명의 펩타이드에 포함되어 있고; (ii) 본 발명의 VSV에 인코딩되어 이중 프라임-부스트 요법에서의 사용을 가능하게 하는 표적 항원을 제공한다.
- [0306] 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인에 포함된 해당 항원(종양) 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체는 본원에 기재된 대로 임의의 항원(또는 그의 단편 또는 변이체)일 수 있다. 바람직하게는, 해당 항원(종양) 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0307] - KRAS mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1)에 인코딩된 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,
- [0308] - TPX2 mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1)에 인코딩된 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,
- [0309] - AURKA mRNA의 5' UTR 내 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩된 종양 항원, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체,
- [0310] - CEACAM5 또는 상기 정의된 바와 같은 그의 단편 또는 서열 변이체,
- [0311] - DUOX2 또는 상기 정의된 바와 같은 그의 단편 또는 서열 변이체, 및
- [0312] - KRAS 또는 상기 정의된 바와 같은 그의 단편 또는 서열 변이체.
- [0313] 바람직하게는, KRAS(또는 그의 단편 또는 서열 변이체)는 상기 기재한 바와 같은 돌연변이 KRAS이다. 더욱 바람직하게는, KRAS(또는 그의 단편 또는 서열 변이체)는 KRAS-G12D (또는 그의 단편 또는 서열 변이체) 또는 KRAS-

G12V (또는 그의 단편 또는 서열 변이체)이다.

- [0314] 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 각각 KRAS mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(KRAS-uORF1)에 인코딩되는 종양 항원 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함한다.
- [0315] 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 각각 TPX2 mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(TPX2-uORF1)에 인코딩되는 종양 항원 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함한다.
- [0316] 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 각각 AURKA mRNA의 5' UTR 내의 5'-업스트림 오픈 리딩 프레임(uORF)(AURKA-uORF2)에 인코딩되는 종양 항원 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함한다.
- [0317] 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 각각 CEACAM5, 또는 상기 정의된 바와 같은 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함한다.
- [0318] 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 각각 DUOXA2, 또는 상기 정의된 바와 같은 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함한다.
- [0319] 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 각각 KRAS, 또는 상기 정의된 바와 같은 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함한다. 바람직하게는, KRAS(또는 그의 단편 또는 서열 변이체)는 상기 기재된 바와 같은 돌연변이 KRAS이다. 더욱 바람직하게는, KRAS(또는 그의 단편 또는 서열 변이체)는 KRAS-G12D (또는 그의 단편 또는 서열 변이체) 또는 KRAS-G12V (또는 그의 단편 또는 서열 변이체)이다.
- [0320] 바람직하게는, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩되는 다중 항원 도메인은 각각 하기로 이루어진 군 으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 서열을 포함한다:
- [0321] - 서열 번호 9에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- [0322] - 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체.
- [0323] - 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- [0324] - 서열 번호 1 또는 2에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- [0325] - 서열 번호 3 또는 4에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체;
- [0326] - 서열 번호 5에 따른 아미노산 서열 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 또는
- [0327] - 서열 번호 10에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체.
- [0328] 더 바람직하게는, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 각각 CEACAM5, DUOXA2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 서로 다른(즉, 둘 이상의) 해당 종양 항원 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 각각 CEACAM5, DUOXA2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 두 개의 해당 종양 항원 또는 그의 해당 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 각각 CEACAM5, DUOXA2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 3개의 해당 종양 항원 또는 그의 해당 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 각각 CEACAM5, DUOXA2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 4개의 해당 종양 항원 또는 그의 해당 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 각각 CEACAM5, DUOXA2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 (정확히 또는 적어도) 5개의 해당 종양 항원 또는 그의 해당 단편 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 각각 CEACAM5, DUOXA2, KRAS, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2에서 선택된 6개의 서로 다른 해당 종양 항원 또는 그의 해당 단편 또는 변이체를 모두 포함한다.
- [0329] 바람직하게는, 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인은 펩타이드의 다중 항원 도메인에 포함된 각 항원의 아미노산 서열, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 수포

성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인은 펩타이드의 다중 항원 도메인에 포함되지 않은 하나 이상의 추가 아미노산 서열, 바람직하게는 항원(들), 또는 그의 단편(들) 또는 서열 변이체를 포함한다. 다른 실시양태에서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인은 펩타이드의 다중 항원 도메인에 포함된 각 항원의 아미노산 서열, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체로 이루어진다.

[0330] 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인은 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인의 각 항원의 아미노산 서열, 또는 그의 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인은 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인에 포함되지 않은 하나 이상의 추가 아미노산 서열, 바람직하게는 항원(들) 또는 그의 단편(들) 또는 서열 변이체(들)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인은 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인에 포함된 각 항원의 아미노산 서열, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체로 이루어진다.

[0331] 바람직하게는, 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인은 (i) KRAS-G12D 또는 그의 단편 또는 서열 변이체; 및 (ii) KRAS-G12V 또는 그의 단편 또는 서열 변이체 둘 모두 포함할 수 있는 반면, 펩타이드의 다중 항원 도메인은 (i) KRAS-G12D 또는 그의 단편 또는 서열 변이체; 또는 (ii) KRAS-G12V 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있다. 따라서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인은 (i) 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 및 (ii) 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체 둘 모두를 포함할 수 있는 반면, 펩타이드의 다중 항원 도메인은 (i) 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 또는 (ii) 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함할 수 있다.

[0332] 일부 실시양태에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인은 (i) KRAS-G12D 또는 그의 단편 또는 서열 변이체; 및 (ii) KRAS-G12V 또는 그의 단편 또는 서열 변이체 둘 모두 포함할 수 있는 반면, 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인은 (i) KRAS-G12D, 또는 그의 단편 또는 서열 변이체; 또는 (ii) KRAS-G12V 또는 그의 단편 또는 서열 변이체를 포함할 수 있다. 따라서, 펩타이드의 다중 항원 도메인은 (i) 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 및 (ii) 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체 둘 모두 포함할 수 있는 반면, 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인은 (i) 서열 번호 11에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체; 또는 (ii) 서열 번호 12에 따른 아미노산 서열, 또는 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함할 수 있다.

[0333] 더욱 바람직하게는, 본 발명의 백신, 키트 또는 병용물에서,

[0334] - 펩타이드의 다중 항원 도메인은 서열 번호 13에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 13의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체, 또는 서열 번호 14에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 14의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하고;

[0335] - 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 게놈에 인코딩된 다중 항원 도메인은 서열 번호 19에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 19의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체, 또는 서열 번호 48에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 48의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함한다.

[0336] 더욱 바람직하게는, 본 발명의 백신, 키트 또는 병용물에서,

[0337] - 펩타이드는 서열 번호 17에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 17의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체, 서열 번호 18에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 18의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서

열 변이체; 서열 번호 46에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 46의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체, 또는 서열 번호 47에 따른 아미노산 서열, 또는 서열 번호 47의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하고;

[0338] - 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 서열 번호 30에 따른 RNA 서열, 또는 서열 번호 30의 아미노산 서열에 대하여 적어도 70%의 서열 동일성, 더욱 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 그의 서열 변이체를 포함하는 RNA 계층을 포함한다.

[0339] 본 발명의 백신, 키트 또는 병용물의 일부 실시양태에서, 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 RNA 계층을 포함하고, 상기 RNA 계층은 서열 번호 49에 따른 cDNA 서열, 또는 상기 정의된 바와 같은 그의 서열 변이체(예: 적어도 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 서열 변이체)에 상응하는 RNA 서열을 포함한다 (또는 이로 이루어진다).

[0340] 또한, 본 발명의 백신, 키트 또는 병용물은 추가로 하기를 포함하는 것이 바람직하다:

[0341] (iii) PD-1/PD-L1 경로 억제제.

[0342] 일반적으로 PD-1/PD-L1 경로 억제제는 (a) 성분 (i) 및 (ii)(펩타이드 및 VSV) 중 하나와 동일한 조성물로 또는 동일한 용기에 제공될 수 있거나; (b) (공간적으로) 분리된 방식(예: 다른 조성물로 또는 다른 용기에 제공됨)으로 제공될 수 있지만, 본 발명의 백신, 키트 및 병용물에서 PD-1/PD-L1 경로 억제제는 분리된 방식((i) 펩타이드와 (ii) VSV를 별도로), 예를 들어 별도의 용기 또는 별도의 조성물로 제공되는 것이 바람직하다. 본원에서 사용되는 용어 "억제제"에는 PD-1/PD-L1 경로의 감소(reduction), 감소(decrease), 차단 및 억제를 포함하며, 여기에는 PD-1/PD-L1 경로의 길항제(및 역작용제)가 포함된다.

[0343] 일반적으로, PD-1/PD-L1 경로는 해당 기술분야에서 잘 알려져 있으며, 예를 들어 문헌[Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. Am J Cancer Res. 2020 Mar 1;10(3):727-742]에 기재되어 있다. PD-1(프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1(Programmed Cell Death Protein 1))과 그 리간드 PD-L1(프로그래밍된 세포 사멸 리간드 1(Programmed Cell Death Ligand 1))은 암 면역 회피에서의 그의 역할로 잘 알려져 있다.

[0344] PD-1/PD-L1 경로 억제제의 비제한적 예에는 펌브롤리주맵(pembrolizumab)(항-PD-1 항체); 니볼루맵(nivolumab)(항-PD-1 항체); 피딜리주맵(pidilizumab)(항-PD-1 항체); 세미플리맵(cemiplimab)(항-PD-1 항체); PDR-001(항-PD-1 항체); 아테졸리주맵(atezolizumab)(항-PD-L1 항체); 아벨루맵(avelumab)(항-PD-L1 항체); 두르발루맵(durvalumab)(항-PD-L1 항체); 및 본원에 기재된 바와 같은 PD1-1, PD1-2 및 PD1-3(항-PD-1 항체)가 포함된다. 따라서 PD-1/PD-L1 경로 억제제는 펌브롤리주맵; 니볼루맵; 피딜리주맵; 세미플리맵; PDR-001; 아테졸리주맵; 아벨루맵; 두르발루맵, 에자벤리맵(ezabenlimab), 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (PD1-1); 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (PD1-2); 및 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (PD1-3)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0345] 문헌[Li et al. (supra)]에서 개시되었거나 임상 시험 중인 것으로 알려진 추가 PD-1 길항제, 예를 들어 AMP-224, MEDI0680(AMP-514), BMS-936559, JS001-PD-1, SHR-1210, BMS-936559, TSR-042, JNJ-63723283, MEDI4736, MPDL3280A는 대안으로 또는 위에 언급된 길항제에 추가로 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 INN은 또한 미국에서 42 USC § 262 하위 섹션(k) 및 다른 관할권의 동등한 규정 하에 허가된 바이오시밀러 항체를 포함하되 이에 제한되지 않는, 원항체(originator antibody)와 동일하거나 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 모든 바이오시밀러 항체를 포함하는 것을 의미한다.

[0346] 항체 PD1-1, PD1-2 및 PD1-3은 다음의 (전장) 중쇄 및 (전장) 경쇄 서열을 포함하는 항체이다:

[0347] - PD1-1: 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;

- [0348] - PD1-2: 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄;
- [0349] - PD1-3: 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄.
- [0350] 바람직하게는, PD-1/PD-L1 경로 억제제는 예자벤리맙; 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (PD1-1); 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (PD1-2); 및 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체 (PD1-3)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0351] **의료적 치료 및 용도**
- [0352] 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 조성물, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 펩타이드, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV), 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 키트, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 백신, 또는 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 병용물은 의약에 사용하기 위한 것일 수 있다. 바람직하게는, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 조성물, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 펩타이드, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV), 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 키트, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 백신, 또는 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 병용물은 암 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0353] 따라서, 본 발명은 또한 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 조성물, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 펩타이드, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 수포성 구내염 바이러스(VSV), 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 키트, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 백신, 또는 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 병용물의 암 치료용 약물 제조를 위한 용도를 제공한다.
- [0354] 추가적인 측면에서, 본 발명은 암(의 발병 위험을)을 개선, 치료 또는 감소시키거나, 항종양 반응을 유도 또는 향상시키는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 조성물, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 펩타이드, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 수포성구내염 바이러스(VSV), 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 키트, 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 백신, 또는 상기 기재한 바와 같은 본 발명에 따른 병용물(의 유효량)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0355] 바람직하게는, 암(상기 방법 및 용도에서 언급된 바와 같음)은 위장관(gastrointestinal tract, GI) 암이다. 위장관 암의 비제한적 예에는 항문암, 충수암, 담관암/담관암(cholangiocarcinoma/bile duct cancer), 특히 간외 담관암, 위장관 카르시노이드 종양(gastrointestinal carcinoid tumor), 대장암, 특히 결장암, 직장암 및 전이성 대장암; 식도암; 담낭암; 위암; 위장관 스트로말 종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST), 및 췌장암, 예를 들어 췌장관 선암이 포함된다. 따라서, 암은 바람직하게는 항문암; 충수암; 담관암/담관암, 특히 간외 담관암; 위장관 카르시노이드 종양; 대장암, 특히 대장암, 직장암 및 전이성 대장암; 식도암; 담낭암; 위암; 위장관 기질 종양(GIST) 및 췌장암, 예를 들어 췌장관 선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더 바람직하게는, 암은 결장암, 직장암, 대장암, 전이성 대장암, 췌장암 및 췌장관 선암으로 선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0356] 예상되는 의료적 치료, 특히 암 치료(예: 상기 기재한 바와 같음)의 경우, 상기 기재한 바와 같은 본 발명의 펩타이드는 바람직하게는 상기 기재한 바와 같은 본 발명의 수포성 구내염 바이러스(VSV)와 병용된다. 따라서, 상기 기재한 바와 같은 사용을 위한 펩타이드는 상기 기재한 바와 같은 본 발명의 수포성 구내염 바이러스(VSV)와 병용하여 투여될 수 있다. 더욱이, 상기 기재한 바와 같은 사용을 위한 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 상기 기재한 바와 같은 본 발명의 펩타이드와 병용하여 투여될 수 있다. 이러한 병용 사용에서, 펩타이드의 다중 항원 도메인과 VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은, 백신, 키트 및 펩타이드와 VSV를 포함하는 본 발명의 병용물의 맥락에서, 상기에서 자세히 기술된 바와 같이 서로에 맞게 조정되는 것이 바람직하다.
- [0357] 특히, 본원에서 기술된 바와 같이 펩타이드와 VSV의 "병용물" 또는 "병용된" 사용은 일반적으로 본원에 기재된 바와 같은 펩타이드를 사용한 치료가 본원에서 기술된 바와 같은 VSV를 사용한 치료와 병용된다는 것을 의미한다. 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 펩타이드와 VSV의 이러한 병용된 사용의 경우(즉, 상기 기술된 바와 같이 본 발명의 각각의 백신, 키트 및 병용물의 경우에도 마찬가지), 각각의 펩타이드와 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 일반적으로 적어도 한 번 투여된다. 바람직하게는, 펩타이드와 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 (동시에 가 아닌) 연속적으로 투여된다. 그러나 한 성분(펩타이드 또는 VSV)이 투여되지 않더라도, 예를 들어 다른 성분과 같은 날에 투여되지 않더라도, 이들의 치료 일정은 일반적으로 서로 겹쳐 있다. 따라서, 상기 기재한 바와

같이 유리한 이중 프라임-부스트 요법을 달성할 수 있다. 특히, 한 성분, 예를 들어 펩타이드는 먼저 투여될 수 있고("프라임"), 다른 성분, 예를 들어 VSV는 나중에 투여될 수 있다("부스트"); 예를 들어, "프라임" 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20일 또는 주 또는 그 이상의 일 또는 주 후에 투여될 수 있다. 따라서, 프라임과 부스트 사이의 간격은 일반적으로 강력한 면역 반응을 찾을 수 있도록 선택된다. 바람직하게는 펩타이드는 수포성 구내염 바이러스(VSV) 투여 전에 투여된다. 따라서, 펩타이드는 이중 프라임-부스트 요법에서 "프라임"으로 기능하고 VSV는 "부스트"로 기능할 수 있다.

[0358] 일부 실시양태에서, 펩타이드는 적어도 2회, 바람직하게는 VSV 투여 전과 후에 투여된다. 따라서, 펩타이드와 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 K-V-K 순서로 투여되며, 여기서 "K"는 펩타이드의 (단일) 투여를 나타내고 "V"는 VSV의 (단일) 투여를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 반복적으로 투여된다. 예를 들어, 펩타이드와 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 K-V-K, K-V-K-K, K-V-K-K-K, 또는 K-V-K-K-K-K 순서로 투여될 수 있다 (여기서 "K"는 펩타이드를 나타내고 "V"는 VSV를 나타냄). 일부 실시양태에서, 치료 일정은 수포성 구내염 바이러스(VSV)의 단일 투여를 포함하며, 즉, VSV는 단 한 번만 투여된다.

[0359] 일부 실시양태에서, 펩타이드와 VSV는 서로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21일의 간격을 두고 투여되고, 바람직하게는 서로 약 4일 내지 약 24일 간격으로 투여되고, 더 바람직하게는 서로 약 10일 내지 약 18일 간격으로 투여되고, 훨씬 더 바람직하게는 서로 약 12일 내지 약 16일 간격으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 펩타이드는 반복적으로 투여되고, 바람직하게는 2 내지 6주마다 한 번, 더 바람직하게는 3 내지 5주마다 한 번, 훨씬 더 바람직하게는 4주마다 한 번 투여된다.

[0360] 일부 실시양태에서, 펩타이드의 투여량은 약 0.5 nmol 내지 약 10 nmol일 수 있다. 일부 실시양태에서, VSV의 투여량은 약 10^6 TCID₅₀ 내지 약 10^{11} TCID₅₀ 일 수 있다. 바람직하게는, VSV의 투여량은 약 10^7 TCID₅₀ 내지 약 10^9 TCID₅₀, 더 바람직하게는 약 10^8 TCID₅₀ 내지 약 10^9 TCID₅₀, 또는 약 10^7 TCID₅₀ 내지 약 10^8 TCID₅₀, 더 바람직하게는 약 1×10^7 TCID₅₀ 내지 약 1×10^8 TCID₅₀ 일 수 있다.

[0361] 일반적으로, 펩타이드와 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 동일한 경로 또는 다른 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 바람직하게는, 투여 경로는 정맥 내, 피하 및 근육 내 투여로부터 선택된다. 바람직하게는, 펩타이드와 VSV는 별개의 투여 경로를 통해 투여된다. 더 바람직하게는, 펩타이드는 피하로 투여되고, 수포성 구내염 바이러스(VSV)는 정맥 내 또는 중앙 내, 바람직하게는 정맥 내로 투여된다.

[0362] 펩타이드와 VSV의 (병용된) 사용(본원에 기재된 백신, 키트 및 병용물에서도 마찬가지)은 추가로 PD-1/PD-L1 경로 억제제, 예를 들어 상기 기재된 PD-1/PD-L1 경로 억제제의 투여를 포함할 수 있다. 따라서, PD-1/PD-L1 경로 억제제는 펌프롤리주맙; 니볼루맙; 피딜리주맙; 세미플리맙; PDR-001; 아테졸리주맙; 아벨루맙; 두르발루맙, 에자벤리맙, 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체(PD1-1); 서열 번호 33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체(PD1-2); 및 서열 번호 35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄와 서열 번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체(PD1-3)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0363] PD-1/PD-L1 경로 억제제는 펩타이드 또는 수포성 구내염 바이러스(VSV)와 동시에, 순차적으로 또는 교대로 투여된다. 일부 실시양태에서, PD-1/PD-L1 경로 억제제는 펩타이드와 같은 날 및/또는 교대로 투여된다.

[0364] **실시예**

[0365] **실시예 1: KRAS mRNA(KRAS-uORF1), TPX2 mRNA(TPX2-uORF1) 및 AURKA mRNA(AURKA-uORF2)의 5' UTR 내에 인코딩된 중앙 항원**

[0366] KRAS mRNA(KRAS-uORF1), TPX2 mRNA(TPX2-uORF1) 및 AURKA mRNA(AURKA-uORF2)의 5' UTR의 오픈 리딩 프레임(ORF)에 인코딩된 새로운 중앙 항원이 확인되었다. 중앙 항원(펩타이드)은 또한 본원에서 각각 "KRAS-uORF1 펩타이드" 또는 "KRAS-uORF1", "TPX2-uORF1 펩타이드" 또는 "TPX2-uORF1", 및 "AURKA-uORF2 펩타이드" 또는 "AURKA-uORF2"로도 지칭된다. 각각의 중앙 항원은 서열 번호 1(KRAS-uORF1 펩타이드), 서열 번호 3(TPX2-uORF1 펩타이드) 및 서열 번호 5(AURKA-uORF2 펩타이드)에 따른 아미노산 서열을 갖는다.

[0367] uORF는 종종 특이하고 비정식적인 번역 시작 부위에 의해 특징지어지며, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1, 및 AURKA-uORF2는 통상적인 시작 코돈을 포함하지 않기 때문에, 이들이 인간 암 세포주에서 번역될 수 있다는 것이 처음으로 검증되었다. 이를 위해 항원을 N-말단에서 dTomato에 융합시키고, 생성된 형광 융합 단백질의 발현을 유세

포 분석으로 확인했다.

- [0368] RNA 수준에서 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2의 종양 발현을 조사하기 위해 관련 전사체의 BaseScope 검출이 사용되었다. 이를 위해 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2 코딩 시퀀스 자체에만 해당하는 프로브가 사용되었다. 이를 통해 관심 종양 항원을 인코딩하는 유전자 자리의 mRNA 전사체와 인코딩 하지 않는 유전자 자리의 mRNA 전사체를 구별할 수 있다 (예: Ensembl에 따르면, AURKA 유전자 자리는 13개의 선택적 스플라이스 전사체를 포함하며 이 13개 전사체 중 7개는 전장의 AURKA 키나제를 인코딩하지만 3개만이 AURKA-uORF2를 인코딩한다).
- [0369] 첫 번째 실험에서 전사, 즉 관련 KRAS, TPX2 및 AURKA mRNA 전사체의 생성은 (i) 췌장 및 대장 종양, (ii) 종양에 인접한 '건강한' 조직, 및 (iii) 질환이 없는 장기의 건강한 조직에서 평가되었다. 이를 위해 LEICA Bond Max®에서 염색을 수행했다. 양성 대조군 프로브 (하우스키핑 유전자 PP1B)를 사용하여 슬라이드의 RNA 품질을 평가했다. QC 테스트 후 슬라이드는 BaseScope 프로브를 사용하여 제조업체의 지침에 따라 테스트되었다: Basescope® 2.5 LS 프로브 BA-Hs-Aurka-Tu-1-lzz-stC1 Lot: 21175A (ACD#1084338-C1), Basescope® LS 프로브 BA-Hs-KRAS-lzz-stC1 Lot: 21175A (ACD#1084358). 슬라이드를 헤마톡실린으로 대조 염색하고 VectaMount 마운팅 매질을 사용하여 마운팅했다. 전체 슬라이드 이미지를 Nanozoomer S360® Digital Pathology Scanning System(Hamamatsu)을 사용하여 40배 대물렌즈 배율로 스캔했다. ≥ 1개의 빨간색 신호(양성 암세포)가 있는 암 세포의 수는 양성으로 평가되었다. 양성 암세포의 백분율은 인증된 병리학자가 HALO 소프트웨어(Indica Lab)를 사용하여 계산했다.
- [0370] KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2 펩타이드 종양 항원은 임의의 알려진 도메인이 없기 때문에, 세포에서 안정적으로 접히고 축적될 가능성은 낮아 보인다. 어떤 이론에도 얽매이지 않고, 이들이 빠른 프로테아좀 분해를 겪는다고 가정하는데, 이는 항원성 에피토프의 생성으로 이어질 수 있으므로 유리할 수 있다. 그러나 이러한 개체의 예상되는 초저 정상 상태 단백질 수준은 항체로는 본질적으로 감지할 수 없게 만든다. 그럼에도 불구하고 인간 췌장(PDAC), 위(GC), 대장(CRC) 종양(또는 종양 인접 건강한 조직)에서의 번역(즉, 단백질 합성)을 평가하기 위해, 본 발명자는 RiboSeq 기술(Ingolia, N.T., Ghaemmaghami, S., Newman, J.R.S., and Weissman, J.S. (2009). Genome-Wide Analysis in Vivo of Translation with Nucleotide Resolution Using Ribosome Profiling. *Science* 324, 218-223)을 사용했다. 간단히 말해서, 최소 200mg의 신선 냉동 종양 조직과, PDAC[n = 12; 종양 인접 물질이 있는 것은 5개에 불과함], GC [n = 5], 및 CRC [n = 44]에서 유래한 해당 종양 인접 조직을 상업적 공급업체(Indivumed GmbH, Hamburg)에서 RiboSeq 라이브러리 준비, 시퀀싱(NovaSeq6000; ≥ 200M 리드/라이브러리) 및 파트너 CRO(TB-Seq Inc, South San Francisco)에서의 생물정보학적 분석을 위해 구입했다. 어댑터는 STAR를 사용하여 인간 게놈 어셈블리 GRCh38.p13에 정렬하기 전에 Cutadapt를 사용하여 트리밍되었다. 리보솜 자국이 예상 길이 스펙트럼과 일치하는 것이 확인되었다. 28 내지 36머(28-36mer)는 추가 분석을 위해 고려되었다. 데이터세트 품질과 적절한 3-nt 주기는 시작/종료 코돈 주변의 메타유전자 리드 분포를 평가하여 검증되었다. AURKA-uORF2, TPX2-uORF1 및 KRAS-uORF1 번역을 정량화하기 위해, 관련 인프레임 리드 수(10^7 로 곱함)를 ORF 길이(번역이 가장 안쪽의 RiboSeq 지원 시작 코돈에 의해 유동된다는 가정 하에)와 샘플 라이브러리 크기(즉, rRNA- 및 tRNA-유래 시퀀스를 제거한 후 모든 트리밍된, 매핑 가능 리드의 합계)에 대해 정규화하여 샘플 간 비교를 허용했다.
- [0371] 도 1은 KRAS-uORF1-, TPX2-uORF1- 및 AURKA-uORF2-인코딩 전사체 발현(A), 건강한 정상 결장/췌장 대 종양에 인접한 결장/췌장 조직에서의 KRAS, TPX2 및 AURKA 전사체의 RNA-Seq 기반 발현(B) 및 인간 췌장(PDAC), 위(GC), 대장(CRC) 종양 또는 종양에 인접한 건강한 조직에서의 관심 uORF의 번역(C)에 대한 결과를 나타낸다.
- [0372] 이 데이터는 췌장 및 대장 종양에서 관련 KRAS, TPX2 및 AURKA 전사체의 강력한 발현을 입증했지만(도 1의 A), 대장, 췌장 및 기타 장기로부터의 정상적인 건강한 조직은 배경보다 낮은 신호만 보였다(도 1의 A). 이는 인코딩된 종양 항원이 이러한 암에서 표적화될 가능성이 있음을 강조한다. 종양에 인접한 '건강한' 조직은 - 질환이 없는 장기의 진정으로 건강한 조직과 달리 - 중간 전사체 신호를 나타냈다. 이러한 추세는 RNASeq 기반 TCGA/GTEX 데이터세트(도 1의 B)에서도 볼 수 있으며, 종양 부위에서 바로 인접한 영역으로 확산되는 전사 조절 이상을 나타낸다. 어떠한 이론에도 얽매이지 않고, 종양에 인접한 건강한 조직은 항상 진정으로 건강한 조직을 완전히 대표하지는 않을 수 있음이 가정된다.
- [0373] 도 1의 C는 췌장암, 위암, 및 대장암을 포함하는 다양한 적응증에서 정도의 차이는 있지만 종양에서 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1, AURKA-uORF2 펩타이드 종양 항원이 발현됨을 나타낸다. 일반적으로, 종양 바로 옆에 있는 건강한 조직에서는 합성이 낮거나 전혀 관찰되지 않았다(도 1의 C). 어떤 이론에도 얽매이지 않고, BaseScope

(도 1의 A) 및 RNASeq(도 1의 B)가 종양 형성 과정 자체와 관련이 있을 수 있는 업스트림 ORF 번역의 종양 선택적 상향 조절로 인한 해당 mRNA 전사체의 발현을 시사하더라도, 대부분의 종양 인접 건강한 조직에서는 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2 번역이 감지되지 않는다고 가정된다. 따라서 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2의 경우, 암 특이적 번역은 대체로 암 특이적 전사 위에 종양 특이성의 추가 층을 추가할 수 있다.

[0374] 실시예 2: 추가 종양 항원 CEACAM5 및 DUOXA2의 발현 프로파일

[0375] 관심 있는 추가 종양 항원을 선별하기 위해, CEACAM5 및 DUOXA2 데이터의 mRNA 발현이 이하 공개 데이터베이스에서 추출되었다: Cancer Genome Atlas(TCGA) 및 Genotype-Tissue Expression(GTEx). 공개 RNASeq(도 2a)에 따른 종양 선별 발현을 기반으로 CEACAM5 및 DUOXA2가 선별되었다.

[0376] 그 후, CEACAM5와 DUOXA2의 발현 프로파일은 인간 종양과 비종양 위장관 조직에서 실험적으로 검증되었다. CEACAM5 발현을 측정하기 위해 포르말린 고정 파라핀 임베딩된(Formalin-Fixed and Paraffin Embedded, FFPE) 조직 어레이를 상업적 공급업체(Indivumed GmbH, Hamburg)에서 구입했다. QC 테스트 후, CEACAM5 염색은 CEACAM5-특이 항체(Dako M707229-2)를 사용하여 ImmunoHistoChemistry로 수행했다. 슬라이드는 헤마톡실린으로 대조 염색하고 VectaMount 마운팅 매질을 사용하여 마운팅했다. 전체 슬라이드 이미지는 Nanozoomer S360© Digital Pathology Scanning System(Hamamatsu)을 사용하여 40배 대물렌즈 배율로 스캔했다. 빨간색 신호가 ≥ 1 인 암세포(양성 암세포)의 수는 양성으로 평가했다. 양성 암세포의 백분율은 인증된 병리학자가 HALO 소프트웨어(Indica Lab)를 사용하여 계산했다.

[0377] 또한, DUOXA2 발현은 위장관 조직에서 검사되었다. 이를 위해 포르말린 고정 파라핀 임베딩된(FFPE) 조직 어레이를 상업적 공급업체(Indivumed GmbH, Hamburg)에서 구입했다. 슬라이드는 양성 대조 프로브(housekeeping gene PPIB)를 사용하여 RNA 품질을 평가했다. QC 테스트 후, DUOXA2 전사체 발현은 제조업체의 지시에 따라 DUOXA2용 RNAscope 프로브(Bio-Techne HD-RM-000619)를 사용하여 수행했다. 슬라이드는 헤마톡실린으로 대조 염색하고 VectaMount 마운팅 매질을 사용하여 마운팅했다. 전체 슬라이드 이미지는 Nanozoomer S360© Digital Pathology Scanning System(Hamamatsu)을 사용하여 40배 대물렌즈 배율로 스캔했다. 빨간색 신호가 ≥ 1 인 암세포(양성 암세포)의 수는 양성으로 평가했다. 양성 암세포의 백분율은 인증된 병리학자가 HALO 소프트웨어(Indica Lab)를 사용하여 계산했다.

[0378] 결과는 도 2에 나와 있다. 구체적으로, CEACAM5는 면역조직화학염색을 통해 췌장암과 대장암의 80 내지 100%에서 검출되었지만, 완전히 건강한 조직이나 종양에 인접한 건강한 조직에서는 검출되지 않았다(도 2b). DUOXA2 발현은 췌장암과 대장암의 37 내지 74%에서 확실히 검출되었지만, 상응하는 건강한 조직에서의 발현은 드물었다(예: 췌장암 16건 중 1건만)(도 2c).

[0379] 실시예 3: KRAS-uORF1, TPX2-uORF1, AURKA-uORF2, CEACAM5, DUOXA2 및 KRAS-G12D/V 항원의 면역원성

[0380] 위의 실시예 1 및 2의 종양 항원 외에도, 관심 있는 추가 종양 항원인 KRAS, 특히 KRAS-G12D/V가 추가 분석에 포함되었다. 종양 유발 유전자 돌연변이 KRAS-G12D/V는 일반적으로 종양 외부에서는 발견되지 않는다.

[0381] 첫 번째 단계에서, (TCGA를 포함한 다양한 RNASeq 기반 데이터세트를 기반으로) 췌장암(PDAC)과 대장암(CRC)에서 CEACAM5 및 DUOXA2를 갖는 돌연변이 KRAS-G12D/V의 mRNA 수준에서의 공동 발현.

[0382] 또한 NetMHCpan 4.1 예측 알고리즘을 사용하여 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1, AURKA-uORF2, 및 DUOXA2에 대한 MHC 클래스 I 에피토프를 예측하여 특정 HLA 클래스 I 대립유전자에 결합하는 펩타이드를 식별했다. 이후 이러한 펩타이드의 하위 집합과 해당 HLA 대립유전자-발현 공여자 PBMC는 면역원성을 확인하기 위한 시험관 내 프라이밍 실험에 사용되었다. 이를 위해 이러한 PBMC에서 수지상 세포를 분리하여 선별된 펩타이드로 펄스한 다음, 자가 CD8 T 세포(autologous CD8 T cell)를 자극하는 데 사용했으며, IFN γ ELISpot 분석을 통해 그 반응을 측정했다.

[0383] 다음으로, KRAS-G12D/V의 면역원성은 두 개의 독립적인 건강한 말초혈 단핵세포(PBMC) 공여자를 사용하여 분석되었다. 이를 위해, CD8+ T 세포는 CD8 MicroBeads와 컬럼(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)을 사용하여 자기 세포 분류를 통해 건강한 공여자 말초혈 단핵세포(PBMC)에서 분리되었다. 단핵구는 플라스틱 접착을 통해 CD8+ 고갈된 PBMC에서 분리된 다음, 수지상 세포(DC, 항원 제시 세포)의 생성 및 성숙을 위해 사이토카인으로 처리했다. 공여자의 선별은 DC에 의한 해당 펩타이드의 제시를 위해 예측되는 특정 HLA 대립유전자의 발현으로 인해 발생했다. CD8+ T 세포는 펩타이드에 대한 특정 면역 반응을 테스트하기 전에 펩타이드가 로딩된 DC에 의해 적어도 3회 프라이밍되었다. 프라이밍 사이클에는 7 내지 10일 동안 CD8+ T 세포와 펩타이드가 로딩된 DC의 공동 배양이 포함되었다. 3회의 프라이밍 사이클 후, CD8 T 세포를 ELISpot 분석(Immunospot, Shaker

Heights, OH 44122)에 플레이팅하여 종양 세포주 또는 펩타이드가 로딩된 DC로 밤새 자극한 후 IFN- γ 을 분비하는 능력을 평가했다. ELISPOT 리더기를 사용하여 스팟을 카운팅했다.

[0384] 결과는 도 3에 나와 있다. 도 3의 A에서와 같이, 췌장암(PDAC)과 대장암(CRC)에서 CEACAM5 및 DUOX2를 갖는 돌연변이 KRAS-G12D/V의 mRNA 수준에 대한 공발현 분석 결과, KRAS-G12D/V 돌연변이 PDAC/CRC 종양의 59%가 > 5 TPM에서 CEACAM5와 DUOX2 전사체를 둘 모두 발현하는 것으로 나타났다. 도 3의 B는 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1, AURKA-uORF2, KRAS-G12D/V와 DUOX2에서 유래한 에피토프의 면역원성을 나타낸다. 테스트된 모든 펩타이드는 면역원성이 있는 것으로 나타났다(도 3의 B). 이는 동종 T 세포(cognate T cell)가 암 환자에서 활성화될 가능성이 있음을 시사한다.

[0385] **실시예 4: 세포 침투 펩타이드, 다중 항원 도메인 및 TLR 작용제를 포함하는 펩타이드의 설계 및 평가**

[0386] 다음으로, (i) 세포 침투 펩타이드, (ii) 다중 항원 도메인 및 (iii) TLR 작용제를 포함하는 펩타이드가 본질적으로 WO2016/146260에 기재된 바와 같이 설계되었다. 이를 위해 두 개의 다른 다중 항원 도메인이 설계되었으며, 이는 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1, AURKA-uORF2, KRAS-G12D, CEACAM5 및 DUOX2의 (면역원성) 단편; 또는 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1, AURKA-uORF2, KRAS-G12V, CEACAM5 및 DUOX2의 (면역원성) 단편을 포함한다.

[0387] 두 구성체의 다중 항원 도메인은 하기 CEACAM5의 항원 단편을 포함한다:

[0388] CEACAM5-1

[0389] NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLDVL

[0390] [서열 번호 6]

[0391] CEACAM5-2

[0392] PDSSYLSGANLNLCHSAS

[0393] [서열 번호 7]

[0394] CEACAM5-3

[0395] PQYSWRINGIPQQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGLSA

[0396] [서열 번호 8]

[0397] 세 가지 다른 단편을 기반으로, 하기 서열의 CEACAM5 융합 구성체가 두 구성체 모두의 다중 항원 도메인에 대해 설계되었다:

[0398] NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGLSA

[0399] [서열 번호 9]

[0400] 또한, 하기 항원 또는 항원 단편이 두 구성체 모두의 다중 항원 도메인에 포함되었다:

[0401] DUOX2:

[0402] TGVLSLFLGGAVVSLQYVRPSALRTLLDQSAKD

[0403] [서열 번호 10]

[0404] KRAS-uORF1:

[0405] VAAARPVLPAPAI SDWERARRRH

[0406] [서열 번호 1]

[0407] TPX2-uORF1:

[0408] VGRKEGAARARVSLPEFGTAEVHLPAPSAVRAARPGF

[0409] [서열 번호 3]

[0410] AURKA-uORF2:

- [0411] GGDKGRLVGVAERQVPCRFLRP
- [0412] [서열 번호 5]
- [0413] 두 구성체의 다중 항원 도메인은, 하나는 KRAS-G12D(서열 번호 11)의 단편을 포함하고 다른 하나는 KRAS-G12V(서열 번호 12)의 단편을 포함한다는 점에서 다르다.
- [0414] KRAS-G12D:
- [0415] TEYKLVVVGADGVGKSALTIQLIQ
- [0416] (서열 번호 11)
- [0417] KRAS-G12V:
- [0418] TEYKLVVVGAVGVGKSALTIQLIQ
- [0419] (서열 번호 12)
- [0420] 두개의 서로 다른 펩타이드 구성체는 "ATP150"(KRAS-G12D 포함) 및 "ATP152"(KRAS-G12V 포함)로 지칭된다. 이들은 하기 다중 항원 도메인을 포함한다:
- [0421] 다중 항원 도메인 ATP150:
- [0422] NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNS
IVKSITVSASGTSPGLSATEYKLVVVGADGVGKSALTIQLIQVAAARPVLPAPAI SDWERARRRHVGRKEGAARARVSLPEFGTAEVHLPAPSAVRAARPG
FGGDKGRLVGVAERQVPCRFLRPTGVL SLFLGGAVVSLQYVRPSALRTLDDQSAKD
- [0423] [서열 번호 13]
- [0424] 다중 항원 도메인 ATP152:
- [0425] NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNS
IVKSITVSASGTSPGLSATEYKLVVVGAVGVGKSALTIQLIQVAAARPVLPAPAI SDWERARRRHVGRKEGAARARVSLPEFGTAEVHLPAPSAVRAARPG
FGGDKGRLVGVAERQVPCRFLRPTGVL SLFLGGAVVSLQYVRPSALRTLDDQSAKD
- [0426] [서열 번호 14]
- [0427] 전술한 바와 같이, 펩타이드 구성체 ATP150 및 ATP152는 다중 항원 도메인 외에도 세포 침투 펩타이드를 포함한다. ATP150 및 ATP152에 포함된 세포 침투 펩타이드는 다음 서열을 갖는다:
- [0428] KRYKNRVASRKSRKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLK
- [0429] [서열 번호 15]
- [0430] 또한, 펩타이드 구성체 ATP150 및 ATP152는 TLR 작용제를 추가로 포함한다:
- [0431] STVHEILSKLSLEGDHSTPPSAYGSVKPYTNFDAE
- [0432] [서열 번호 16]
- [0433] 요약하면, 펩타이드 구성체 ATP150 및 ATP152는 하기 서열을 나타낸다:
- [0434] ATP150
- [0435] MKRYKNRVASRKSRKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKNRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLCHSASPQ
YSWRINGIPQQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGLSATEYKLVVVGADGVGKSALTIQLIQVAAARPVLPAPAI SDWE
RARRRHVGRKEGAARARVSLPEFGTAEVHLPAPSAVRAARPGFGGDKGRLVGVAERQVPCRFLRPTGVL SLFLGGAVVSLQYVRPSALRTLDDQSAKDSTV
HEILSKLSLEGDHSTPPSAYGSVKPYTNFDAE
- [0436] [서열 번호 17]
- [0437] ATP152
- [0438] MKRYKNRVASRKSRKFKQLLQHYREVAAAKSSENDRLRLLLKNRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLCHSASPQ
YSWRINGIPQQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGLSATEYKLVVVGAVGVGKSALTIQLIQVAAARPVLPAPAI SDWE

RARRRHVGRKEGAARARVSLPEFGTAEVHLPAPSAVRAARPGFGDGRLVGVAERQVPCRFLRPTGVLFLGGAVVSLQYVRPSALRTLDDQSAKDSTV
HEILSKLSLEGDHSTPPSAYGSVKPYTNFDAE

[0439] [서열 번호 18]

[0440] 다음으로, ATP150 및 ATP152의 다중 항원 도메인에 포함된 항원/항원성 단편의 면역원성을 단핵구 유래 인간 수지상 세포(moDC)에서 테스트했다. 이를 위해 Tissue Solution(스코틀랜드)에서 공급되는 Leukopaks라는 신선한 인간 백혈구채취(Leukapheresis) 제품에서 세포를 추출했다. 15명의 공여자의 HLA 타이핑은 제네바 대학 병원의 면역 및 이식 부서와 조직 적합성을 위한 국립 표준 연구소(LNRH)에서 수행했다. Leukopaks 샘플의 말초 혈액 단핵세포(PBMC)는 Ficoll-Paque에서 밀도 구배 원심분리 후 준비되었고 단핵구는 냉 응집으로 농축되었다. 남은 T 림프구를 양 적혈구 세포를 갖는 로제트(rosette) 형성 및 Ficoll-Paque 상의 밀도 구배 원심분리를 사용하여 제거했다. 그런 다음 단핵구를 GM-CSF와 IL-4가 보충된 완전한 RPMI 배지에 7일 동안 플레이팅했다(plated). 그런 다음 세포를 농축하고 인터페론 알파 2a를 600nM의 ATP150 또는 ATP152와 함께 첨가했다. 세포를 37℃ 및 5% CO₂에서 밤새 배양했다. 그런 다음 세포를 스크랩하고 번호를 매기고 원심 분리했다. 상층액을 흡인하고 세포 펠릿을 리간돔(ligandome) 분석 전에 -20℃에서 동결시켰다.

[0441] 세포 펠릿은 가용화 완충액으로 용해시키고 펄스 초음파 처리로 균질화했다. 파편 제거 및 멸균 여과 후, HLA 클래스 I 및 클래스 II 분자를 표준 면역친화 정제를 사용하여 가용 분획에서 분리했다. 그런 다음 HLA 리간드를 산 용출로 용출하고 초원심분리로 분리하고, 염을 제거하고 LC-MS/MS 분석 전에 미리 농축했다.

[0442] 펩타이드 샘플을 90분 코스에 걸쳐 50 μm x 25 cm PepMap 신속 분리 액체 크로마토그래피 컬럼(Thermo Fisher Scientific)과 2.4% 내지 32.0% 범위의 아세토니트릴의 구배를 사용하여 나노플로우 고성능 액체 크로마토그래피(RSLCnano, Thermo Fisher Scientific)로 분리시켰다. 용출된 펩타이드는 HLA 클래스 I의 경우 최고 속도 충돌 유도 해리(CID) 단편화 방법 또는 HLA 클래스 II의 경우 고에너지 충돌 유도 해리(HCD) 단편화 방법을 사용하여 온라인 커플링된 LTQ Orbitrap Fusion Lumos 질량 분석기(Thermo Fisher Scientific)에서 분석되었다. ATP150 (또는 ATP152)이 적재된 활성화 샘플과 적재되지 않은 활성화 샘플 간의 상대적 HLA 리간드 풍부도에 대한 라벨 없는 정량화(LFQ)의 경우, 용량 측정 실행(dose-finding run)에서 결정된 평균 전구체 이온 강도로부터 계산된 쌍을 이룬 샘플의 주입된 펩타이드 양을 정규화하고 각 샘플에 대한 5번의 기술 복제본에서 LC-MS/MS 분석을 수행했다.

[0443] 원시 파일은 Proteome Discoverer 1.4(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 처리했다. SEQUEST HT 검색 엔진(University of Washington)을 사용하여 구성체 ATP150(또는 ATP152)과 조합된 Swiss-Prot 데이터베이스에 포함된 인간 프로테오믹스를 검색했다. 데이터 처리 후 특정 필터를 적용했다. 클래스 I의 경우, 데이터는 FDR 5%, 펩타이드 길이가 8 내지 12개인 아미노산 및 검색 엔진 순위 1로 필터링되었다. 클래스 II의 경우, 데이터는 FDR 1%, 펩타이드 길이가 8 내지 25개인 아미노산 및 검색 엔진 순위 1로 필터링되었다. 단백질 인퍼런스가 비활성화되어 펩타이드의 여러 단백질 주석이 허용되었다. HLA 클래스 I 결합 펩타이드를 결정하기 위해, 백분위수 결합 순위가 2% 미만인 NetMHCpan-3.0 알고리즘과 최대 점수의 50% 임계값을 갖는 SYFPEITHI 알고리즘을 사용했다.

[0444] 결과는 도 4에 나와 있다. 이 데이터는 ATP150 또는 ATP152와 함께 배양된 단핵구 유래 인간 수지상 세포(moDC)가 모든 혼입 항원에서 유래된 MHC 클래스 I 및/또는 MHC 클래스 II 에피토프를 제시했음을 보여주며, 전문 항원 제시 세포에서의 내인성 처리가 환자의 CD8 및 CD4 T 세포에 의미 있는 항원의 표시를 구동할 수 있음을 더욱 입증한다. CEACAM5 및 DUOX2 에피토프는 생체 내 인간 GI 관 종양에서 MHC 클래스 I에 의해 제시된다.

[0445] 리간도 분석 연구는 ATP150과 ATP152의 인간 moDC 세포로의 바른 전달, ATP150과 ATP152의 다중 항원 도메인의 번역, ATP150과 ATP152의 다중 항원 도메인 의 모든 항원이 다중 에피토프와 다중 대립유전자 처리 및 제시를 확인한다.

[0446] **실시예 5: ATP150/VSV-GP154 이중 프라임-부스트의 CEACAM5- 및 DUOX2-특이적 T 세포 반응**

[0447] 다음으로, 항원 특이적 T 세포 반응은 이중 프라임-부스트 백신 접종 계획에서 평가되었고, 여기서 ATP150(위의 실시예 4에 기재된 대로)은 아래에 기재된 대로 해당 항원/항원성 단편(이하 "VSV-GP154"라고 함)을 인코딩하는 재조합 수포성 구내염 바이러스(VSV)와 조합되었다.

[0448] VSV에 인코딩된 다중 항원 도메인은 서열 번호 1, 3 및 5 내지 12에 따른 항원/항원성 단편을 포함한다. VSV-GP154의 다중 항원 도메인은 하기 아미노산 서열을 갖는다:

- [0449] MNRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNN
SIVKSITVSASGTSPLSATEYKLVVVGADGVGKSALTIQLIQTEYKLVVVGAVGVGKSALTIQLIQVAAARPVLPAPAI SDWERARRRHVGRKEGAARARV
SLLPEFGTAEVHLPAPSAVRAARPGFGGDKGRLVGVAERQVPCRFLRPTGVLSLFLGGAVVSLQYVRPSALRTLDDQSAKD
- [0450] [서열 번호 19]
- [0451] 구체적으로, VSV-GP154는 서열 번호 30(VSV-GP154의 RNA 서열, 역방향이 없는 상보체)에 따른 서열을 갖는다. 상응하는 cDNA 서열은 서열 번호 49에 제공된다.
- [0452] 테스트를 위해 이중 프라임-부스트 백신 접종 계획에서 항원 특이적 T세포 반응을 평가했고, 21일차(VSV-GP154 부스트 1주일 후)의 말초 면역 반응을 조사하여 마우스에서 효소 결합 면역점(ELISpot)을 통해 CEACAM5 및 DUOX2 특이적 T 세포를 확인했다. 이를 위해 C57BL/6 마우스(6주 및 10주령)에 2 사이클의 백신을 주사했다: 1차는 10 nmole의 ATP150 s.c., 14일차에는 10 nmole의 ATP150 s.c. 또는 VSV-GP154 10^7 TCID₅₀ i.v.로 부스트. 21일차에 비장을 채취했다. 비장 세포를 분리하여 ELISpot 분석으로 평가했다. ELISpot 분석은 제조업체의 지침에 따라 Murine IFN γ ELISpot Diacclone 키트(Ref 862.031.015S)를 사용하여 수행했다. 비장세포는 Ficoll Paque Plus (GE Healthcare, ref 171440.02)로 분리하여 2×10^5 개 내지 1.0×10^6 개 세포의 농도 구배로 플레이팅했다. 세포를 ATP150 및 VSV-GP154에 혼입된 CEACAM5 및 DUOX2 영역에 해당하는 중첩되는 11머 펩타이드로 펄스했다. ELISPOT 리더기를 사용하여 스팟을 계산했다.
- [0453] 도 5는 프라임-부스트 프로토콜(A)과 결과(B)를 보여준다. VSV-GP154를 갖는 부스트는 동종 프라임-부스트에 비해 CEACAM5 및 DUOX2 특이적 IFN γ 생성 T 세포의 강력한 증가를 촉진한다.
- [0454] **실시예 6: 마우스 종양 모델에서의 이중 프라임-부스트 백신 접종**
- [0455] 펩타이드 구성체와 재조합 VSV를 사용한 이중 프라임-부스트 백신 접종 요법에서 종양 부피와 생존율과 같은 치료 효과를 평가하기 위해, 마우스 종양 모델(TC-1 종양 모델)을 사용했다. 이를 위해 펩타이드 구성체의 다중 항원 도메인과 VSV의 다중 항원 도메인을 모델 종양에 맞게 조정해야 했다. 위의 실시예 4와 5에서 기재한 다중 항원 도메인은 인간에서 사용하도록 설계되었지만, 동물 종양 모델은 모델 종양에 해당하는 항원/항원성 단편으로 백신 접종이 필요하다.
- [0456] 이를 위해, 상기 실시예 4 및 5에서 기재한 다중 항원 도메인은 E7 HPV의 CD8 및 CD4 H-2b 에피토프를 모두 포함하는 "다중 항원 도메인 25"(Mad-25; 서열 번호 20)로 대체되었다. 따라서, 본 실시예의 펩타이드 구성체는 다중 항원 도메인 Mad25를 포함한다. VSV-GP-HPV는 야생형 E2 외에도 약독화된 E6/E7 융합 구성체(Cassetti et al., 2004, Vaccine 22(3-4): 520-527)를 인코딩한다.
- [0457] 간략하게, TC-1 세포는 TC Wu (Johns Hopkins University, Maryland, US)에서 제공하였고, 0.4 mg/ml 제네티신이 포함된 완전한 RPMI 1640에서 배양되었다. 종양 이식을 위해, 마우스의 등(back)에 1×10^5 TC-1 세포를 피하 주사하였다. 7일 후, 마우스를 2 nmol의 펩타이드 구성체(다중 항원 도메인 "Mad25"; 도 6의 "K") 프라임 s.c.로, 또는 1×10^7 TCID₅₀ VSV-GP-HPV i.v.(도 6의 "V")로 면역화하였다. 종양 이식 14일 후, 마우스는 1×10^7 TCID₅₀ VSV-GP-HPV i.v.를 투여받았다. 펩타이드 구성체 "K"와 바이러스 "V"의 추가 용량은 도 6의 A에서 점선으로 표시된 대로 투여되었다. 종양 성장을 모니터링하기 위해, 캘리퍼를 사용하여 주당 2~3회 종양 직경을 측정하고 하기 공식을 사용하여 부피를 계산했다: $0.4 \times \text{길이} \times \text{너비}^2$. 종양 크기가 해당 기관의 수의학 당국에서 지정한 크기에 도달하거나 종양에 궤양 징후가 보이면 마우스를 희생시켰다.
- [0458] 결과는 도 6에 나와 있다. 바이러스 치료("V")만 한 경우 종양 성장이 지연되었다 (A). 그러나 펩타이드 구성체로 "프라이밍"한 후 바이러스 치료("부스트")를 한 경우 모든 종양에서 완전한 완화(remission)가 추가로 나타났다. 큰 종양에서도 마찬가지였다 (B). 이는 펩타이드(K)로 프라이밍하는 것은, 그래프팅 후 2주가 지나 바이러스로 치료한 상당한 크기의 종양에서 종양 퇴행을 유도할 수 있음을 강력히 시사한다. 이 데이터는 펩타이드(K) 프라이밍이 TC-1 종양 모델에서 바이러스(V) 부스트에 따른 강력한 종양 완화의 면역학적 기반을 마련한다는 것을 시사한다.
- [0459] **실시예 7: 종양을 가진 마우스에서 항-PD-1과 병용되는 이중 프라임-부스트의 면역원성 및 효능**
- [0460] 이중 프라임-부스트 백신 접종과 체크포인트 억제제(항-PD-1)를 이용한 병용 치료의 면역원성 및 효능을 평가하

기 위해, 필수적으로 위의 실시예 6에 기재된 TC-1 마우스 종양 모델을 사용했다. 실시예 6에 기재된 대로, TC-1 세포를 이식하고 마우스에게 펩타이드 구성체 "K"(다중 항원 도메인 Mad25 포함)와 VSV-GP-HPV "V"를 투여했다(실시예 6 참조). 또한 마우스에게 도 7의 A에 표시된 일정에 따라 7일, 15일, 28일 및 49일차에 αPD-1 항체(클론 RMP1-14, BioXcell, Lebanon, New Hampshire, US) 200 μg을 정맥 투여했다. 순환하는 항-HPV CD8 T 세포를 평가하기 위해, 14일, 21일, 35일, 42일, 56일차에 마우스의 혈액을 채취하고, 마우스에게 HPV 특이적 CD8 T 세포를 검출하는 멀티머 염색을 실시하여 유세포분석기로 분석했다.

[0461] 결과는 도 7 및 8에 나와 있다. 도 7의 B에 나타난 바와 같이, HPV 특이적 CD8 T 세포의 순환 수준은 마우스가 항-PD-1 치료를 받았는지 여부와 관계없이 KVKK 요법에서 유사하게 증가했다. 도 8에서 볼 수 있듯이, 종양 세포 이식 후 7일째에 시작하는 치료적 백신 접종은 KVKK로 치료한 두 그룹 모두의 TC-1 종양 모델에서 강력한 항종양 효과를 매개했다. 마우스가 각 백신 접종 시 추가로 항-PD-1 주사를 맞았을 때 생존율의 증가가 관찰되었고, 삼중 병용 그룹에서 7마리 중 4마리는 종양이 없는 상태로 남았다(도 8의 B).

[0462] 실시예 8: 이중 프라임-부스트 백신 접종에서 다양한 VSV 용량의 효과

[0463] 이중 프라임-부스트 백신 접종에서 VSV-GP-HPV "V"의 다양한 용량의 효능을 평가하기 위해 상기 실시예 6 및 7에 기재된 대로 TC-1 종양 모델이 사용되었다. 종양 이식을 위해, 마우스의 등에 1×10^5 TC-1 세포를 피하 주사했다. 7일 후, 마우스는 2 nmol의 펩타이드 구성체("K") 프라임 s.c.로 면역화되었다. VSV-GP-HPV 부스트는 종양 세포 이식 후 14일째에 3가지 다른 용량으로 투여되었다: 1×10^7 , 3×10^7 또는 5×10^7 TCID₅₀. 14일 후, 마우스는 2 nmol의 펩타이드 구성체("K")를 투여받았다.

[0464] 결과는 도 9에 나와 있다. 이전에 관찰된 항종양 효과는 첫 번째 부스트(VSV-GP-HPV 주사) 후 종양 부피가 크게 감소한 것과 같이 세 가지 K/V/K 그룹에서의 유사한 일시적 완화를 통해 강조된다. VSV-GP-HPV 5×10^7 TCID₅₀에서 그룹은 생존율이 약간 향상되었지만, VSV-GP-HPV의 다른 용량을 표시한 세 가지 치료 그룹에서는 큰 차이가 관찰되지 않았다.

[0465] 실시예 9: KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2의 단편을 포함하는 다수의 면역원성 에피토프의 효과

[0466] 본 발명에 따른 펩타이드(ATP150) 내의 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2의 단편을 포함하는 다수의 면역원성 에피토프의 효과를 조사하기 위해, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2의 단편이 없는 비교 구성체("ATP132")를 제조하였다.

[0467] ATP132의 다중 항원 도메인은 하기 서열을 갖는다:

[0468] NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGLSATEYKLVVVGADGVGKSALTIQLIQ

[0469] [서열 번호 50]

[0470] 상기 다중 항원 도메인 이외에, ATP132는 서열 번호 15에 따른 세포 침투 펩타이드와 서열 번호 16에 따른 TLR 작용제를 포함한다.

[0471] 요약하면, 펩타이드 구성체 ATP132는 하기 서열을 나타낸다:

[0472] MKRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREVAACKSENDRLRLLLKNRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGLSATEYKLVVVGADGVGKSALTIQLIQSTVHEILSKLSLEGDHS TPPSAYGSKPYTNFDAE

[0473] [서열 번호 51]

[0474] ATP150 및 ATP132의 다중 항원 도메인에 포함된 항원/항원성 단편의 면역원성은 단핵구 유래 인간 수지상 세포(moDC)에서 비교되었다. 이를 위해 Tissue Solution(스코틀랜드)에서 공급되는 Leukopaks라는 신선한 인간 백혈구 채취(Leukapheresis) 생성물에서 세포를 추출했다. 공여자의 HLA 타이핑은 제네바 대학 병원의 면역 및 이식 부서와 조직 적합성을 위한 국립 표준 연구소(LNRH)에서 수행했다. Leukopaks 샘플의 말초 혈액 단핵세포(PBMC)는 Ficoll-Paque에서 밀도 구배 원심분리 후 준비되었고 단핵구는 냉 응집으로 농축되었다. 남은 T 림프구를 양 적혈구 세포를 갖는 로제트(rosette) 형성 및 Ficoll-Paque 상의 밀도 구배 원심분리를 사용하여 제거했다. 그런 다음 단핵구를 GM-CSF와 IL-4가 보충된 완전한 RPMI 배지에 7일 동안 플레이팅했다. 그런 다음 세포를 농

축하고 인터페론 알파 2a를 600nM의 ATP150 또는 600nM의 ATP132와 함께 첨가했다. 세포를 37℃ 및 5% CO₂에서 밤새 배양했다. 그런 다음 세포를 스크랩하고 번호를 매기고 원심 분리했다. 상층액을 흡인하고 세포 펠릿을 리간덤 분석 전에 -20℃에서 동결시켰다.

[0475] 세포 펠릿은 가용화 완충액으로 용해시키고 펄스 초음파 처리로 균질화했다. 파편 제거 및 멸균 여과 후, HLA 클래스 I 및 클래스 II 분자를 표준 면역친화 정제를 사용하여 가용 분획에서 분리했다. 그런 다음 HLA 리간드를 산 용출로 용출하고 초원심분리(ultracentrifugation)로 분리하고, 염을 제거하고 LC-MS/MS 분석 전에 미리 농축했다.

[0476] 펩타이드 샘플을 90분 코스에 걸쳐 50 μm x 25 cm PepMap 신속 분리 액체 크로마토그래피 컬럼(Thermo Fisher Scientific)과 2.4% 내지 32.0% 범위의 아세토니트릴의 구배를 사용하여 나노플로우 고성능 액체 크로마토그래피(RSLCnano, Thermo Fisher Scientific)로 분리시켰다. 용출된 펩타이드는 HLA 클래스 I의 경우 최고 속도 충돌 유도 해리(CID) 단편화 방법 또는 HLA 클래스 II의 경우 고에너지 충돌 해리(HCD) 단편화 방법을 사용하여 온라인 커플링된 LTQ 오르비트랩 융합 루모스(LTQ Orbitrap Fusion Lumos) 질량 분석기(Thermo Fisher Scientific)에서 분석되었다. ATP150- 또는 ATP132-적재된 활성화 샘플과 적재되지 않은 활성화 샘플 간의 상대적 HLA 리간드 풍부도에 대한 라벨 없는 정량화(LFQ)의 경우, 용량 측정 실행(dose-finding run)에서 결정된 평균 전구체 이온 강도로부터 계산된 쌍을 이룬 샘플의 주입된 펩타이드 양을 정규화하고 각 샘플에 대한 5번의 기술 복제본에서 LC-MS/MS 분석을 수행했다.

[0477] 원시 파일은 Proteome Discoverer 1.4(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 처리했다. SEQUEST HT 검색 엔진(University of Washington)을 사용하여 구성체 ATP150 또는 ATP132와 조합된 Swiss-Prot 데이터베이스에 포함된 인간 프로테오믹을 검색했다. 데이터 처리 후 특정 필터를 적용했다. 클래스 I의 경우, 데이터는 FDR 5%, 펩타이드 길이가 8 내지 12개인 아미노산 및 검색 엔진 순위 1로 필터링되었다. 클래스 II의 경우, 데이터는 FDR 1%, 펩타이드 길이가 8 내지 25개인 아미노산 및 검색 엔진 순위 1로 필터링되었다. 단백질 인퍼런스가 비활성화되어 펩타이드의 여러 단백질 주석(annotation)이 허용되었다. HLA 클래스 I 결합 펩타이드를 결정하기 위해, 백분위수 결합 순위가 2% 미만인 NetMHCpan-3.0 알고리즘과 최대 점수의 50% 임계값을 갖는 SYFPEITHI 알고리즘을 사용했다.

[0478] 결과는 아래 표 2에 나와 있다.

표 2

펩타이드/공여자	ATP132	ATP150
MHC I	1.2	2.0
MHC II	22.8	79.3

(표 2)

[0479]

[0480] 표 2에는 공여자 당 MHC 클래스 I 및 MHC 클래스 II에 대해 검출된 펩타이드 에피토프의 평균 수가 나와 있다.

[0481] 이러한 데이터는 본 발명에 따른 KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2 (ATP150)의 단편을 포함하는 펩타이드로 배양된 단핵구 유래 인간 수지상 세포(moDC)가, KRAS-uORF1, TPX2-uORF1 및 AURKA-uORF2(ATP132)의 단편이 없는 비교 펩타이드로 배양된 moDC보다 모든 혼입 항원에서 유래된 MHC 클래스 I 및/또는 MHC 클래스 II 에피토프를 더 많이 제시했다는 것을 보여준다. 이러한 데이터는 더 많은 수의 면역원성 단편이 전문 항원 제시 세포에서 우수한 내인성 처리를 초래하여 환자의 CD8 및 CD4 T 세포에 의미 있는 항원을 표시하도록 할 수 있음을 더욱 입증한다.

[0482] 서열 및 서열번호(SEQ ID NO) 표 (서열목록):

SEQ ID NO	서열	비고
SEQ ID NO: 1	VAAARPVLPAPAI SDWERARRRH	KRAS-uORF1 (짧은)
SEQ ID NO: 2	VAAAKVAAARPVLPAPAI SDWERARRRH	KRAS-uORF1 (긴)
SEQ ID NO: 3	VGRKEGAARARVSLLPEFGTAEVHLPAPSAVRAARPGF	TPX2-uORF1 (긴)
SEQ ID NO: 4	TAEVHLPAPSAVRAARPGF	TPX2-uORF1 (짧은)
SEQ ID NO: 5	GGDKGRLVGVAERQVPCRFLRP	AURKA-uORF2
SEQ ID NO: 6	NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSV SANRSDPVTLDVL	CEACAM5 단편
SEQ ID NO: 7	PDSSYLSGANLNLSCHSAS	CEACAM5 단편
SEQ ID NO: 8	PQYSWRINGIPQQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGLSA	CEACAM5 단편
SEQ ID NO: 9	NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSV SANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGLSA	CEACAM5 단편 융합 구성체
SEQ ID NO: 10	TGVL SLFLGGAVVSLQYVRPSALRTL LDQSAKD	DUOXA2 단편
SEQ ID NO: 11	TEYKL VVVGADGVGKSALTIQLIQ	KRAS-G12D 단편
SEQ ID NO: 12	TEYKL VVVGAVGVGKSALTIQLIQ	KRAS-G12V 단편
SEQ ID NO: 13	NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSV SANRSDPVTLDVLPDSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGLSATEYKL VVVGADGVGKSALTIQLIQVAAARPVLPAPAI SDWERARRRHVGRKEGAARARVSLLPEFGTAEVHLPAPSAVRAARPGFGGDKGRLVGVAERQVPCRFLRPTGVLSLFLGGAVVSLQYVRPSALRTL LDQSAKD	다중 항원 도메인 ATP150

[0483]

SEQ ID NO: 14	NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSVSANRSDPVTLDVLP DSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIA KITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGL SATEYKLVVVGAVGVGKSALTILQIQVAAARPVLPAPAPIS DWERARRRHVGRKEGAARARVSLPEFGTAEVHLPAPS AVRAARPGFGGDKGRLVGVAERQVPCRFLRPTGVLSLFL GGAVVSLQYVRPSALRTLDDQSAKD	다중 항원 도메인 ATP152
SEQ ID NO: 15	KRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREVAAAKSENDRLRL LLK	세포 침투 펩타이드 (Z13)
SEQ ID NO: 16	STVHEILSKLSLEGDHSTPPSAYGSVKPYTNFDAE	TLR 작용제 (Anaxa)
SEQ ID NO: 17	MKRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREVAAAKSENDRL RLLKNRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSVSANRSDPVTL DVLPDSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQ VLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGT SPGLSATEYKLVVVGADGVGKSALTILQIQVAAARPVLP PAISDWERARRRHVGRKEGAARARVSLPEFGTAEVHLP APSAVRAARPGFGGDKGRLVGVAERQVPCRFLRPTGV SLFLGGAVVSLQYVRPSALRTLDDQSAKDSTVHEILSKLSL EGDHSTPPSAYGSVKPYTNFDAE	ATP150
SEQ ID NO: 18	MKRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREVAAAKSENDRL RLLKNRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSVSANRSDPVTL DVLPDSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQ VLFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGT SPGLSATEYKLVVVGAVGVGKSALTILQIQVAAARPVLP PAISDWERARRRHVGRKEGAARARVSLPEFGTAEVHLP APSAVRAARPGFGGDKGRLVGVAERQVPCRFLRPTGV SLFLGGAVVSLQYVRPSALRTLDDQSAKDSTVHEILSKLSL EGDHSTPPSAYGSVKPYTNFDAE	ATP152
SEQ ID NO: 19	MNRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSVSANRSDPVTLDV LPDSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIA KITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPG LSATEYKLVVVGADGVGKSALTILQIQTEYKLVVVGAVG VGKSALTILQIQVAAARPVLPAPAPISDWERARRRHVGRK EGAARARVSLPEFGTAEVHLPAPSAVRAARPGFGGDK GRLVGVAERQVPCRFLRPTGVLSLFLGGAVVSLQYVRPS ALRTLDDQSAKD	다중 항원 도메인 VSV- GP154
SEQ ID NO: 20	QAEPDRAHYNIVTFSSKS	다중 항원 도메인 Mad25

[0484]

SEQ ID NO: 21	KRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREVAAAK	세포 침투 펩타이드 (Z14)
SEQ ID NO: 22	KRYKNRVASRKSRAKFK	세포 침투 펩타이드 (Z15)
SEQ ID NO: 23	REVAAAKSENDRLRLLLK	세포 침투 펩타이드 (Z18)
SEQ ID NO: 24	STVHEILCKLSLEGDHSTPPSAYGSVKPYTNFDAE	TLR 작용제 (Anaxa 변이)
SEQ ID NO: 25	MGQIVTMFEALPHIIDEVINIVIIITSIKAVYNFATCGIL ALVSFLFLAGRSCGMYGNGPDIYKGVYQFKSVEFDMS HLNLTMPNACSAANSHHYISMGSSGLELFTNDSILNH NFCNLTSAFNKKTFDHTLMSIVSSLHLSIRGNSNHKAVSC DFNNGITIQYNLSFSDPQSAISQCRTFRGRVLDMFRTAF GGKYMRSWGWAGSDGKTTWCSQTSYQYLIIQNRTW ENHCRYAGPFGMSRILFAQEKTFLTRRLAGTFTWTLSD SSGVENPGGYCLTKWMILAAELKCFGNTAVAKCNVNH DEEFCMDLRLLIDYNKAALSFKQDVESALHVFKTTVNSLI SDQLLMRNHLRDLMGVPYCNYSKFWYLEHAKTGETSV PKCWLVNNGSYLNETHFSDQIEQADNMITEMLRKDYI KRQGSTPLALMDLLMFSTAYLISIFLHLVKIPTHRIKGG SCPKPHRLTNKGICSCGAFKVPGVKTIWKRR	LCMV의 GP
SEQ ID NO: 26	MSVTVKRIIDNTVVVVKLPANEDPVEYPADYFRKSKEIPL YINTTKSLSDLRGYVYQGLKSGNVSIHVNSYLYGALKDIR GKLDKDWSFGINIGKAGDTIGFIDLVSALKALDGVLPDGV SDASRTSADDKWLPLYLLGLYRVGRTQMPEYRKKLMDG LTNQCKMINEQFEPLVPEGRDIFDVWGNDSNYTKIVAA VDMFFHMFKKHECASFRYGTIVSRFKDCAALATFGHLCK ITGMSTEDVTTWILNREVADEMVMMLPGQEIDKADS YMPYLIDFGLSSKSPYSSVKNPAFHFVGQLTALLRSTRA RNARQPDDIEYTSLTAGLLYAYAVGSSADLAQQFCVGD NKYTPDDSTGGLTTNAPPQGRDVVEWLGWFEDQNRK PTPDMMQYAKRAVMSLQGLREKTIGKYAKSEFDK	수포성 구내염 바이러스 핵단백질(N)
SEQ ID NO: 27	MDNLTKVREYLKSYSRLDQAVGEIDEIEAQRAEKSNYELF QEDGVEEHTKPSYFQAADDSDTESEPEIEDNQGLYAPDP EAEQVEGFIQGPLDDYADEEVDVFTSDWKQPELESDE HGKTLRLTSPEGLSGEQSQWLSTIKAVVQSAKYWNLAIE CTFEASGEGVIMKERQITPDVYKVPVMNTHPSQSEAVS DVWLSKTSMTFQPKKASLQPLTISLDELFSRGEFISVGG DGRMSHKEAILLGLRYKKLYNQARVKYSL	수포성 구내염 바이러스 인단백질(P)

[0485]

SEQ ID NO: 28	MEVHDFETDEFNDFNEDDYATREFLNPDERMTYLNHA DYNLNSPLISDDIDNLIRKFNSLPIPSMWDSKNWDGVLE MLTSCQANPIPTSQMHKWMGSWLMSDNHDASQGYS FLHEVDKEAEITFDVVETFIRGWSGNKPIEYIKKERWTDSE KILAYLCQKFLDLHKLTLILNAVSEVELLNARTFKGKVRSS SHGTNICRIRVPSLGPFTFISEGWAYFKKLDILMDRNFLLM VKDVIIGRMQTVLSMVCRIDNLFSEQDIFSLNIYRIGDKI VERQGNFSYDLIKMVEPICNLKLMKLARESRPLVPQFPHF ENHIKTSVDEGAKIDRGIRFLHDQIMSVKTVDLTLVIYGSF RHWGHPFIDYYTGLEKLHSQVTMCKDIDVSYAKALASDL ARIVLFQQFNDHKKWFVNGDLLPHDHPFKSHVKENTW PTAAQVQDFGDKWHELPLIKCFEIPDLLDPSIISDKSHS MNRSEVLKHVRMNPNTPIPSKKVLQTMLDTKATNWKE FLKEIDEKGLDDDLIIGLKGKERELKLAGRFFSLMSWKLR EYFVITEYLIKTHFVPMFKGLTMADDLTAVIKMLDSSSG QGLKSYEAICIANHIDYEKWNNHQRKLSNGPVFRVMGQ FLGYPSLIERTHEFFEKSLIYYNGRPDLMRVHNNTLINSTS QRVCWQGGEGGLEGRQKGWSILNLLVIQREAKIRNTA VKVLAQGDNQVICTQYKTKSRNVVELQGALNQMVSN NEKIMTAIKIGTGKGLLINDDETMSADYLNYGKIPFRG VIRGLETKRWSRVTCVTNDQIPTCANIMSSVSTNALTVA HFAENPINAMIQYNYFGTFARLLMMHDPALRQSLYEV QDKIPGLHSSTFKYAMLYLDPSIGGVSGMSLSRFLIRAFP DPVTESLSFWRFIVHARSEHLKEMSAVFGNPEIAKFRIT HIDKLVEDPTSLNIAMGMSPANLLKTEVKKCLIESRQTIR NQVIKDATIYLYHEEDRLRSFLWSINPLFPRFLSEFKSGTFL GVADGLISLFQNSRTIRNSFKKKYHREDDLIVRSEVSSLT HLGKHLRRGSCKMWTCATHADTLRYKSWGRTVIGTT VPHPLEMLGPQHRKETPCAPCNTSGFNYVSVHCPDGIH DVFSSRGPLPAYLGSKTSESTISLQPWERESKVPLIKRATR LRDAISWFVEPD SKLAMTILSNIHSLTGEEWTKRQHGFK RTGSALHRFSTSRMSHGGFASQSTAALRLMATTD TMR DLGDQNFDFLFQATLLYAQITTTVARDGWITSCTDHYHI ACKSCLRPIEEITLDSSMDYTPPDVSHVLKTRWNGEGSW GQEIQKIYPLEGNWKNLAPAEQSYQVGRGIGFLYGDLAY RKSTHAEDSSLFPLSIQGRIRGRGFLKGLLDGLMRASCCQ VIHRRSLAHLKR PANAVYGGLIYLIDKLSVPPFLSLTRSGP IRDELETIPHKIPTSYPSTNRDMGVIVRNYFKYQCRLEKG KYRSHYSQLWLFSDVLSIDFIGPFSISTLLQILYKPFSGKD KNELRELANLSSLLRSGEGWEDIHVKFFTKDILLCPPEIRH	수포성 구내염 바이러스 대형 단백질(L)
---------------	--	---------------------------

[0486]

	ACKFGIAKDNNKDMSYPPWGRESRGTTTIPVYYTTTPYP KMLEMPPRIQNPLSGIRLGQLPTGAHYKIRSILHGMGIH YRDFLSCGDGSGGMTAALLRENVHSRGIFNSLLELSGSV MRGASPEPPSAETLGGDKSRCVNGETCWEYPSDLCDP RTWDYFLRLKAGLGLQIDLIVMDMEVRDSSTSLKIETNV RNYVHRILDEQGVLIYKTYGTyceSEKNAVITLGPmfKTV DLVQTEFSSQTSEVYMVCKGLKKLIDEPNPDWSSINES WKNLYAFQSSEQEFARAKKVSTYFTLTGIPSQFIPDPFVNI ETMLQIFGVPTGVSHAAALKSSDRPADLLTISLFYMAIISY YNINHVRVGPIPPNPPSDGIAQNVGIAITGISFWLSLMEK DIPLYQQCLAVIQQSFPiRWEAVSVKGGYKQKWSTRGD GLPKDTRISDSLAPIGNWIRSLELVRNQVRLNPFNEILFN QLCRTVDNHLKWSNLRRNTGMIEWINRRISKEDRSILML KSDLHEENSWRD	
SEQ ID NO: 29	MSSLKKILGLKGKGKSKKLGIAPPPYEEDTSMEYAPSAPI DKSYFGVDEMDTYDPNQLRYEKFFFTVKMTVRSNRPF TYSDVAAAVSHWDHMYIGMAGKRPFYKILAFLGSSNLK ATPAVLADQGQPEYHAHCEGRAYLPHRMGKTPPMLNV PEHFRPFNIGLYKGtiELMTIYDDesLEAPMIWDHFN SSKFSDFREKALMFGLIVEKKASGAWVLDSIGHFK	수포성 구내염 바이러스 기질 단백질(M)

[0487]

SEQ ID NO: 30	UGCUUCUGUUUGUUUGGUAUAAUAGUAAUUUUC CGAGUCCUCUUUGAAAUUGUCAUUAGUUUUACAG ACA AUGUCAGUUCUCUUAGUAACUGUUGUGUCAG CAUCAAGGUUUUGAAGGACGUUUACUCCUAGGUC ACCUUAUGGGCCGUCUAAUGAAGUCUUUUAGUUU CCUCUAAGGAGAAUGUAGUUUAGUUGUUUUUCA AACAGUCUAGAUUCUCCUUAACAGAUUGGUUCCGGA GUUUAGGCCUUUACAUAGUUAGUAGUACAGUUG UCGAUGAACAUACCUCGUAAUUUCCUGUAGGCCCC AUUCAACCUAUUUUCUAAACAGUUCAAAGCCUUAUU UGUAGCCCUUUCGUCCCCUAGUUAGCCUUAUAAA UGGAACAUAGGAACUUUCGGGACCUGCCGCAUGA AGGUCUACCUCAUAGCCUACGAAGGUCUUGGUCGC GUCUACUGUUUACCAACGGAACAUAGAUGAACCG AAUAGUCUCACCCGUCUUGUGUUUACGGACUUA UGUCUUUUUUCGAGUACCUACCCGACUGUUUAGU UACGUUUUACUAGUUACUUGUCAACUUGGAGAA CACGGUCUUCAGCACUGUAAAAACUACACACCCCU UUACUGUCAUUAAUGUGUUUUUAAACAGCGACGUC ACCUGUACAAGAAGGUGUACAAGUUUUUUGUACU UACACGGAGCAAGUCUAGCCUUGAUAAACAAAGGU CUAAGUUUCUAAACACGACGUAAACCGUUGUAAACCU GUGGAGACGUUUUAUUGGCCUACAGAUUGUCUUC UACAUUGCUGGACCUAGAACUUGGCUCUUAACCGU CUACUUUACCAGGUUUACUACGAAGGUCCGGUUCU UUAACUGUUCGGCUAAGUAGUACGGAUUAAC UAGCUGAAACCUAACAGAAGAUUCAGAGGUUAAG AAGGCAGUUUUUGGGACGGAAGGUGAAGACCCCCG UUAACUGUCGAGAAGACGAGUCUAGGUGGUCUCG UUCUUACGGGCGUGCGGACUACUGUAAUCUUAU GUAGAGAAUGAUGUCGUCAAACAACUAGCGAAUA CGUCAUCCUAGGAGACGGCUGAACCGUGUUGUCAA AACACAACCUCUUAUUGUUUAGUGAGGUCUACUUA CAUGGCCUCCUAAACUGCUGAUUACGUGGCGGUGU UCCGUCUCUACACCAGCUUACCGAGCCUACCAACU UCUAGUUUUUGUCUUUUGGCUGAGGACUUAACUAC GUCAUACGCUUUUCUGUCAGUACAGUGACGUUCC GGAUUCUCUCUUCUGUUAACCGUUCUACGAUUCA GUCUUAACUGUUUACUGGGAUUAUAAAGAGUCUA GUGGAUAAUUAUAAUACGAUGUUAUUUUUUU GAUUGUCUUAAGUACCUAUUAGAGUGUUUUCAAG CACUCAUAGAGUUCAGGAUAAAGAGCAGACCUAGUC CGCCAUCCUCUCUACUACUACUAGCUUCGUGUUGC UCGACUUUUCAGGUUAUACUCAACAAGGUUCUCC UACCUACCUUCUCGUUAUGAUUCGGGAGAAUAAA GUCCGUCGUCUACUAAGACUGUGUCUAGACUUG	RNA 서열 VSV-GP154 (역방향이 없는 상보체)
---------------	--	--

[0488]

GUCUUUAACUUCUGUUAGUUCGAAACAUACGUGG UCUAGGUCUUCGACUCGUUCAACUUCGAAUAUG UCCCCGAAAUACUGAUACGUCUACUCCUUCACC UACAACAUAAAUAGAAGCCUGACCUUUGUCGGACUC GAACUUAGACUGCUCGUACCUUUCUGGAAUGCCAA CUGUAGCGGUCUCCAAAUUACCCUCUCGUCUUUA GGGUCACCGAAAGCUGCUAAUUCGUCAGCACGUU UCACGGUUUAUGACCUUAGACCGUCUCACGUGUAA ACUUCGUAGCCUCUUCGCCAGUAAUACUUCUCG CGGUCUAUUGAGGCCUACAUAUUAUCCAGUGAGG UCACUACUUGUGUGUAGGCAGGGUAGUCUUCGU CAUAGUCUACAAACCAGAGAGAGUUUCUGUAGGUA CUGAAAGGUUGGGUUCUUCGUUCAGAAGUCGGA GAGUGGUUAUAGGAACCUACUUAACAAGAGUAGAUC UCCUCUCAAGUAGAGACAGCCUCCACUGCCUGCUU ACAGAGUAUUUCUCCGGUAGGACGAGCCGGACUCU AUGUUUUUACAACUGUUAGUCCGCUCUCAGUUUA UAAGAGACAUCUGAUACUUUUUUUCAUUGUCUAU AGUGCUAGAUUCACAAUAGGGUAGGUAAGUAGU ACUCAAGGAUUUCUUCUUAAGAGCCAGACUCCCC UUUCCAUCUUCUAGAUUCUUAUCCCUAGCGUG GUGGGGGAUACUUCUCCUGGAUCGUACCUCAU ACGAGGCUCGCGAGGUUAACUGUUUAGGAUAAAAC CUCAACUGCUCUACCUGUGGAUACUAGGCUUAGUU AAUUCUAUACUCUUUAAGAAGAAUUGUCACUUUU ACUGCCAAUCUAGAUUAGCAGGCAAGUCUUGUAUG AGUCUACACCGUCGCGACAUAGGGUAACCCUAGU GUACAUGUAGCCUUAACGUCCCUUUGCAGGGAAGA UGUUUUUAGAACCAGAAAAACCAAGAAGAUAGAU UUCGGUGAGGUCGCCAUAAACGUCUAGUCCAGU UGGUCUCAUAGUGCGAGUGACGCUUCCGUCCCGAA UAAACGGUGUAUCCUACCCUUCUGGGGAGGGUAC GAGUUACAUGGUCUCGUGAAGUCUUCUGGUAAGU UAUAUCCAGAAUUGUCCCUUGCUAACUCGAGUGU UACUGGUAGAUAGCUACUACUAGUGACCUUCGUCG AGGAUACUAGACCUAGUAAAGUUAAGAAGGUUU AAAAGACUAAAGUCUCUCUUCCGAAUUAACAAACC GGACUAAACAGCUCUUUUUCCGUAGACCUCGACCC AGGACCUGAGAUAGCCGGUGAAGUUUACUCGAUCA GAUUGAAGAUCAAGACUUGUUAAGGGGCCAAUG AGUCAGAGGGGAUUAAGGUCGAGAGCUUGUUGA UUAUAGGACAGAAAAGAUAGGGAUACUUUUUUUG AUUGUCUCUAGCUAGACAAAUGCGCAGUGCCUAGG GGGCCCAGCGUCCUUAAGCGGUGGUACCCGUCUA GCACUGGUACAAGCUCCGGGACGGGGUGUAGUAGC UGCUCACUAGUUGUAGCACUAGUAGCACGAGUAG	
---	--

[0489]

UAGUAGUGGUCGUAGUUCGGGCACAUGUUGAAGC GGUGGACGCCGUAGGACCGGGACCACUCGAAGGAC AAGGACCGGCCGUCUUCGACGCCGUACAUGCCGGA CUUACCGGGGCUAUAGAUUUCCCGCACAUGGUCA AGUUCUCGCACCUCAAGCUGUACUCGGUGGACUUG GAGUGGUACGGGUUGCGGACGUCGCGGUUGUUAU CGGUGGUGAUGUAGUCGUACCCGUCGUCGCCGGAC CUCAACUGGAAGUGGUUGCUGUCGUAGGACUUGG UGUUGAAGACGUUGGAGUGGUCGCGGAAGUUGUU CUUUUGGAAGCUGGUGUGGGAGUACUCGUAGCAC UCGUCGGACGUGGACUCGUAGUCUCCGUUGUCGU UGGUGUUCCGGCACUCGACGCUAAGUUGUUGCC GUAGUGGUAGGUCAUGUUGGACUCGAAGUCGCUA GGAGUCUCGCGGUAGUCGGUCACGUCUUGGAAGU CUCCGUCUCACGACCUGUACAAGUCUUGGCGGAAG CCGCCGUUCAUGUACUCUUCGCCGACCCGACCCGG CCGUCGUCGCCGUUCUGGUGGACCACGUCGGUCUG GUCGAUGGUCAUGGAGUAGUAGGUCUUGUCUUGG ACCCUCUUGGUGACGUCUAGCGGCCUGGAAAGCC GUACUCGUCUAGGACAAGCGGGUCCUCUUUUGG UUCAAGGAGUGGUCCUCUGACCGGCCGUGGAAGU GGACCUGGGACUCGCUUGUCGUCGCCGCACCUUUG GGACCGCCGAUGACGGAGUGGUUACCUACUAGGA CCGGCGGCUCGACUUCACGAAGCCGUUGUGGCGGC ACCGGUUCACGUUGCACUUGGUGCUGCUCCUCAAG ACGUCUACGACUCUGAGUAGCUGAUGUUGUUC GGCGGGACUCGUUCAAGUUCGUCCUGCACCUCUCG CGGACGUGCACAAGUUCUGGUGGCACUUGUCGG AGUAGUCGCUUGGUCGACGAGUACUCUUGGUGGA CUCUCUGGAGUACCCGCACGGGAUGACGUUGAUGU CGUUCAAGACCAUAGACCUCGUGCGGUUCUGGCCG CUCUGGUCGCACGGGUUCACGACCGACCACUGGUU ACCGUCGAUGGACUUGCUCUGGGUGAAGUCGCUG GUCUAGCUCGUCCUUCGGCUGUUGUACUAGUGGC UCUACGACUCCUUCUGAUGUAGUUCUCUGUCCG UCGUGGGGGGACCGGGAGUACCUAGACGAGUACAA GUCGUGGUCGCGGAUGGAGUAGUCGUAGAAGGAC GUGGACCACUUCUAGGGGUGGGUGUCUGUGUAGU UCCCGCCGUCGACGGGGUUCGGGGUGUCUGAGUG GUUGUUCGGUAGACGUCGACGCCGCGGAAGUUC ACGGGCCGCACUUUUGGUAGACCUUCUCCUCUAAU CGCCGGCGAUGCUGGAGCUGAUACUUUUUUUGAU UGUCUAAUAGGAGCUGCGGUGGUACUUGGCCUGUG ACUGGGACAAGUUGCACUGGGCCUACUGCGGUCU CGGAUGCACAGGCCGUAGGUCUUAUCGCACAGGCG GUUAUCUUCGCUUGGGGCACUGUGACCUGCACGACG	
--	--

[0490]

	GACUAUCGUCGAUAGACUCGCCGCGGUUGGACUUG GACUCGACGGUAAGACGGAGAGGUUGUCAUGUCGAC CGCCUAGUUGCCUAGGGAGUCGUCGUGUGGGUUC CACGACAAAUAGCGGUUCUAGUGGGGAUUGUUGU UGCCGUGGAUGCGGACGAAGCACAGGUUAGACCGG UGGCCGUCUUUGUUGUCGUAGCACUUCAGGUAGU GGCACAGACGGUCGCCGUGUAGAGGACCUGACUCG CGGUGUCUCAUGUUCGACCACCAACCCUCGACU GCCGCACCCUUUUUCGCGGGACUGUAGGUUCGACU AGGUCUGGCUCAUUAUUAGACACCAGCAGCCGCGA CAACCGCAACCGUUUAGACGAGACUGGUAAGUCGA GUAAGUCCACCGGCGACGGUCUGGACAAGAAGGAC GAGGACGGUAGUCGUGACCCUUUCUGAUCUUCU UCCGUGCAGCCGGCCUUUCUCCGCGGCGAUCUCG AUCUCAAUUCGACGACGGUCUAAACCGUGGCGGC UUCAAGUAGACGGACGAGGAUCGCGACAGUCUCGG CGGUCUGGUCCUAAACCGCCUCUUAUCCCGUCUGA GCACCCGCAACGUCUUUCUGUCCACGGGACGUCUA AGGACUCCGGUUGUCCGCACGACUCGGACAAAGAA CCGCCUCGACACCACAGGGACGUAUGCAGUCUGG AUCGCGAGACUCUUGGGACGACCUAGUCUCGCGGU UCCUAACUAGUUGAUCGGUCUAAGAAGUACAAACC UGGUUUAGUUGAACACUAUGGUACGAGUUUCUCC GGAGUUAUUAUAAACUAAAAAUAAAAUACUUU UUUUGAUUGUCGUUAGUACCUUCAGGUGCUAAAA CUCUGGCUGCUAAGUUAUAAAGUUAUUCUACU GAUACGGUGUUCUCUUAAGGACUUAAGGGCUACUC GCGUACUGCAUGAACUUAAGUACGACUAAUGUUGG ACUUAAGAGGAGAUUAAUCACUACUUAACUGUUA AAUUAAGUCCUUUAAGUUAAGAGAAGGUUAAGGGA GCUACACCCUAUCAUUCUUGACCCUACCUCAAGAAC UCUACAAUUGCAGUACAGUUCGGUUAAGGUAGGG UUGUAGAGUCUACGUUUUACCUACCCUUAACCA AUUACAGACUUAUAGUACUACGGUCAGUUCCCAUA UCAAAAAUAGUACUUCACCUUUUCUCCGUCUUUA UUGUAAACUGCACCAACCUUGGAAGUAGGCGCCGA CCCCGUUGUUUGGUUAACUUAUGUAGUUUUUCCU UUCUACCUGACUGAGUAAGUUUAAGAGCGAAUA AACACAGUUUUCAAAAACCUGAAUGUGUUAACUG UAAUUAGAAUUUACGACAGAGACUCCACCUUAACG AGUUGAACCGCUCCUGAAAGUUUCCGUUUCAGUCU UCUUCAAGAGUACCUUGCUUGUAACGUCCUAAUC CCAAGGGUCGAACCCAGGAUGAAAAUAAAGUCUUC CUACCCGAAUGAAGUUCUUUGAACUUAAGAUUAC CUGGCUUUGAAAGACAAUUAACAGUUUCUACACUA AUAUCCCUCCUACGUUUGCCACGAUAGGUACCAUA	
--	--	--

[0491]

CAUCUUAUCUGUUGGACAAGAGUCUCGUUCUGUA GAAGAGGGAAGAUUUUAUAGAUGUCUUAACCUCUA UUUUAAACACCUCUCCGUCCUUUAAAAAGAAUACU GAACUAAUUUUUACCACCUUGGCUAUACGUUGAACU UCGACUACUUUAAUCGUUCUCUUAAGUUCGGAUU CAGGGUGUUAAGGGAGUAAAAUUUUAGUAUAGU UCUGAAGACAACUACUUCGCCUUUUUAAACUGGCU CCAUAUUCUAAGGAGGUACUAGUCUAAUACUCACA CUUUUGUCACCUAGAGUGUGACCACUAAAUACCUA GCAAGUCUGUAACCCAGUAGGAAAAUUCUAAUA AUGUGACCUGAUCUUUUUAAUGUAAGGGUUCUU GGUACUUCUUUCUAAACUACACAGUAUACGUUU UCGUGAACGUUCACUAAAUCGAGCCUAAACAAGUA AAGUUGUCAAGUUACUAGUAUUUUUACCAAGCAC UUACCUCUGAACGAGGGAGUACUAGUAGGGAAU UUUCAGUACAAUUUCUUUUUAUGUACCGGGUGUCG ACGAGUUAAGUUCUAAAACCUUAAUUACCGUAC UUGAAGGCGACUAAUUUACAAAACUUUAUGGGCU GAAUGAUCUGGGUAGCUAAUUAUGAGACUGUUU UCAGUAAGUUACUUAUCCAGUCUCCACAACUUUGU ACAGGCUUACUUAAGGCUUGUGAGGAUAGGGAUCA UUUUUCCACAACGUCUGAUACAACCUUGUUUCCG AUGGUUAACCUUUUCUAAAGAAUUUCUCUAAACUAC UCUUCGCCGAUCUACUACUAGAUUAUAACCA GAAUUUCCUUUCCUCUCCCUUGACUUAACCGUCC AUCUAAAAAGAGGGAUUACAGAACCUUUAACGCUC UUAUGAAACAUUAUAGGCUUAAUAAACUAAUUCUG AGUAAAGCAGGGAUACAAAUUCCGGACUGUUACC GCCUGCUAGAUUGACGUCAGUAUUUUUUCUACAA UCUAAGGAGUAGGCCGGUUCUAAACUUCAGUAUAC UCCGUUAAACGUUACGGUUAGUGUAACUAAUGCU UUUUUACCUUAUUGGUGGUUUCCUUAUAGUUUG CCGGGUCACAAGGCUCAAUACCCGGUCAAGAAUCCA AUAGGUAGGAUUAGCUCUCUUGAGUACUAAAA AACUCUUUUUCAGAAUAUAGAUUGUUAACCUUCUGG UCUGAACUACGCACAAGUGUUGUUGUGUGACUAG UUAAGUUGGAGGGUUGCUAAACAACCGUUCUG UUCUCCACCUGACCUUCCAGAUGCCGUUUUCCU ACCUCAUAGGAGUUAGAUAGACCAUAAGUUUCUCU CCGAUUUUAGUCUUUGUGACGACAGUUUCAGAACC GUGUCCACUAAUAGUUAUAAACGUGUGUCAU AUUUUGCUUCUUUAGCUCUUUGCAACUUCUAAU GUCCCACGAGAGUUAGUUUACCAAGAUUAUACU CUUUUAAUACUGACGUUAGUUUUAUCCUGUCCC UUCAAUCCUGAAAACUAAUUACUGCUACUCUGAUA CGUUAGACGUCUAAUGAACUAAUACCUUUUUU	
---	--

[0492]

GGCUAAAAGGCACCUCACUAAUCUCCCAUCUCUG GUUCUCUACCAGUGCUCACUGAACACAGUGGUUAC UGGUUUU AUGGGUGAACACGAUUUAUUACUCGAG UCAAGGUGUUUACGAGAGUGGCAUCGAGUAAAA CGACUCUUGGGUUAGUUACGGUACU AUGUCAUGU UAAUAAAACCCUGUAAACGAUCUGAGAACAACUAC UACGUACUAGGACGAGAAGCAGUUAGUAACAUACU UCAAGUUCU AUUCUAUGGCCCCGAACGUGUCAAGAU GAAAGUUUAUGCGGUACAACAUA AACCUGGGAAGG UAACCUCCUCACAGCCCCGUACAGAAACAGGUCCAAA AACUAAUCUCGGAAGGGUCUAGGGCAUUGUCUUU CAGAGAGUAAGACCUCUAAGUAGGUACAUGUACGA GCUUCACUCGUAGACU UCCUCUACUCACGUCAUAA ACCUUUGGGGCUCUAUCGGUUAAGCUUAUUGA GUGUAUCUGUUCGAUCAUCUUCUAGGUUGGAGAG ACUUGUAGCGAUACCCUACUCAGGUCGCUUGAAC AAUUCUGACUCCAAUUUUUACGAAUAGCUUA GUUCUGUUUGGUAGUCCUUGGUCCACUAAUCCU ACGUUGGUAUAUAAACAUAGUACUUCUCCUAGCCG AGUCUCAAAGAAUACCAUUAUUUAGGAGACAAG GGAUCUAAAAAUACUUAAGUUUAGUCCGUGAAA AAACCCUCAGCGUCUGCCCCGAGUAGUCAGAUAAAG UUUUAAAGAGCAUGAU AAGCCUUGAGGAAAUUCU UUUCAUAGUAUCCCUUAACCUACUAAACUAAACU CCUCACUCCA UAGGAGAAACUGUGUAAA UCCCUU GAAGUAAACUCU UCCCCUAGUACAUUUUACACCUG UACAAGUCG AUGAGUACGACUGUGUA AUUCUAUG UUUAGGACCCCGCAUGUCAUAACCCUGUUGACA UGGGGUAGGUAAUCUUUACAACCCAGGUGUUGUA GCUUUUCUCUGAGGAACACGUGGUACA UUGUGUA GUCCCAAGUUA AUACAAAGACACGUAACAGGUCUG CCCUAGGUACUGCAGAAUCAAGUGCCCCUGGUAA CGGACGAAUAGA UCCAGAUUUUGUAGACU UAGAU GUAGAUAAAACGUCGGAACCCU UCCCUUUCGUUU CAGGGUGACUAAUUUUCUGAUGUGCAGAAUCUC UACGAUAGAGAACCAAACAACUUGGGCUGAGAUUU GAUCGUUACUGAU AUGAAAGAUUGUAGGUGAGAA AUUGUCCGCUUCUUAACCUUGGUUUUCCGUCGUACCC AAGUUUUCUUGUCCAGACGGGAAGUAUCCAAAAG CUGUAGAGCCUACUCGGUACCAACCAAGCGUAGAG UCUCGUGACGUCGUAACUGGUCCAACUACCGUUGA UGUCUGUGGUACUCCUAGACCCUCUAGUCUAAA GCUGAAAAUAAGGUUCGUUGCAACGAGAUACGAG UUUAAUGGUGGUGACAACGUUCUCUGCCUACCUA GUGGUCAACAUGUCUAGUA AUAGUAUAACGGACA UUCAGGACAAACUCUGGGUAUCUUCUCUAGUGGG	
--	--

[0493]

ACCUGAGUUCAUACCUGAUGUGCGGGGGUCUACA UAGGGUACACGACUUCUGUACCUCCUUAACCCUUC CAAGCACCCUGUUCUCUAUUUUUGUCUAGAUAGGA AAUCUUCCCUUAACCUUCUUAUAUUCGUGGACGACU CGUUAGGAUAGUUCAGCCGUCUACAUAUCCAAAAG AUUAUACCUCUGAACCUGCAUAUCUUUUAGAUAGUA CGGCUCCUGUCAAGAGAUAAAGGAGAUAGAUUUG UUCCAGCAUAAUCCAGCUCCAAAGAAUUUUCCC AACGAUCUGCCUAAUUAUCUCUCGUUCAACGACGGU UCAUUUUGUGGCCUCUUCAGACCGAGUAAACUUCU CCGGCCGGUUGCGUCACAUGCCUCAAACUAAUUG AACUAACUAAUUUAACUCACAUAGUGGAGGUAAAGGA AAGAGAAUGAUCUAGUCCUGGAUAAUCUCUGCUU AAUCUUUGCUAAGGGGUGUUCUAGGGUUGGAGGA UAGGCUGUUCGUUGGCACUAUACCCCCACUAACAG UCUUUAAUGAAGUUUAUGGUUACGGCAGAUUAAC UUUUCCCUUUUAUGUCUAGUGUAAUAGUGUUAA UACCAUAAGAGUCUACAGAAUAGGUUUCUGAAGU AACCUGGUAAGAGAUAAAGGUGGUGGGAGAACGU UUAGGAUUAUGUUCGGUAAAAUAGACCCUUCUA UUCUUAUCUACUCUCUCGACCGUUUAGAAAGAAG UAACGAUUCUAGUCCUCUCCCCACCCUUCUGUAUG UACACUUUAAGAAGUGGUUCCUGUAUAAUAAACA GGUCUCCUUUAGUCUGUACGAACGUUCAAGCCCUA ACGAUUCCUAAUUAUUUUUCUGUACUCGAUAGGG GGAACCCCUUCCCUUAGGUCUCCUGUAAUUGUUG UUAGGGACAAUAAUUAUGCUGGUGGGGAAUGGGU UUCUACGAUCUCUACGGAGGUUCUAGGUUUUAG GGGACGACAGGCCUUAUGUCCAACCCGGUUAUUGGU UGACCGCGAGUAAUAAUUUAAGCCUCAUAAUUG UACCUUACCCUUAAGGUAAUGUCCUGAAGAACUCA ACACCUCUGCCGAGGCCUCCUACUGACGACGUAAU GAUGCUCUUUACACGAUUCGUCUCCUUAUAAGU UAUCAGACAAUCUUAUAGUCCCAGUCAGUACGCU CCGCGGAGAGGACUCGGGGGGUCACGGGAUCUUU GAAAUCCUCCUUAUUUAGCUCUACACAUUUACCA CUUUUGUACAACCCUUAUAGGUAGACUGAAUACACU GGGUCCUGAACCCUGAUAAAGGAGGCUGAGUUU CGUCCGAACCCGAAGUUUAACUAAAUUAACAUUA CCUAUACCUUCAAGCCCUAAGAAGAUGAUCGGACU UUUAAUCUCUCUUAACAUUUUAUACACGUGGCC UAAAACCUACUCGUUCCUCAAUUAAGAUUUCUG AAUACCUUGUAUUAACACUCUCGCUUUUCUUAAC GUCAUUGUUAAGGAACAGGGUACAAGUUCUGCCAG CUGAAUCAAGUUUGUCUUAUUAUCAAGAGUUU GCAGACUUCAUUAUACCAUACAUUUCCAACUUC	
---	--

[0494]

	UUUAAUUAGCUACUUGGGUUAGGGCUAACCAGAA GGUAGUUACUUAGGACCUUUUUGGACAUGCUGAA GGUCAGUAGUCUUGUCCUAAAACGGUCUCGUUUC UUCCAAUCAUGUAUGAAAUGGAACUGUCCAUAAGG GAGGGUUAAGUAAGGACUAGGAAAACAUUUGUAA CUCUGAUACGAUGUUUUAUAGCCUCAUGGGUGCCC ACACAGAGUACGCCGACGGAUUUUAGUAGACUUA CUGGACGUCUAAAUAACUGGUAUUCGGAUUUUUA UACCGCUAAUAUAGCAUAAUUAUUGUAGUUAGUAU AGUCUCAUCCUGGCUAUGGAGGCUUGGGGGGUAG UCUACCUUAACGUGUUUUACACCCUAGCGAUUU GACCAUAUUCGAAAACCGACUAAACUACCUCUUUC UGUAAGGUGAUUAAGUUUGUCACAAAUCGUCAAUA GGUCGUUAGUAAGGGCUAAUCCACCCUCCGACAAA GUCAUUUUCCUCCUAUGUUCGUCUUCACCUCAUGA UCUCCACUACCCGAGGGUUUUCUUGGGCUUAAAG UCUGAGGAACCGGGGUUAGCCCUUGACCUAGUCUA GAGACCUUAACCAGGCUUUGGUUCAAGCAGAUUUA GGUAAGUUAACUCUAGAACAAGUAGUCGAUACAGC AUGUCACCUAAUAGUAAACUUUACCAGUUUAAACG CUUCUUUGUGUCCUUACUACUUACCAGUUUAUC UGC UAAAGUUUUUCUUCUGGCCAGAUUAGACUAC AACUUCUCACUGGAUGUGCUCCUUUUGAGAACCUC UCUAAUUUUUUAGUACUCCUCUGAGGUUUGAAAU UCAUACUUUUUUUGAAACUAGGAAUUCUGGGAGA ACACCAAAAAUAAAAAUAGACCAAAACACCAGAAG CA	
SEQ ID NO: 31	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASMSWVR QAPGKGLEWVAYISGGGGDTYYSSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSFGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG	항 PD1 항체 PD1-1의 중쇄

[0495]

SEQ ID NO: 32	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWY QQKPGQAPKLLIYVASNQSGSIPARFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	항 PD1 항체 PD1-1의 경쇄
SEQ ID NO: 33	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVR QAPGKGLEWVAYISGGGGDTYSSSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNPYYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG	항 PD1 항체 PD1-2의 중쇄
SEQ ID NO: 34	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWY QQKPGQAPKLLIYVASNQSGSIPARFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	항 PD1 항체 PD1-2의 경쇄
SEQ ID NO: 35	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKAMSWVR QAPGKGLEWVAYISGGGGDTYSSSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG	항 PD1 항체 PD1-3의 중쇄

[0496]

SEQ ID NO: 36	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNW YQQKPGQAPKLLIYVASNQSGIPARFSGSGSGTDFTLT SRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	항 PD1 항체 PD1-3의 경쇄
SEQ ID NO: 37	GTGGCCGCTGCCAGACCTGTTCTTCCTGCTCCTGCCAT CAGCGACTGGGAAAGAGCTAGAAGAAGGCAC	KRAS-uORF1
SEQ ID NO: 38	GTCGGCCGGAAAGAAGGCGCCGCTAGAGCTAGAGTT AGCCTGCTGCCAGAGTTTGGCACCGCCGAAGTTCATC TGCCTGCTCCTAGCGCTGTCAGAGCCGCCAGACCAGG ATTT	TPX2-uORF1
SEQ ID NO: 39	GGCGGAGATAAGGGCAGACTCGTGGGCGTTGCAGAA AGACAGGTGCCCTGCAGATTCCTGAGGCCA	AURKA-uORF2
SEQ ID NO: 40	AACCGGACACTGACCTGTTCAACGTGACCCGGAATG ACGCCAGAGCCTACGTGTCCGGCATCCAGAATAGCGT GTCCGCCAATAGAAGCGACCCCGTGACACTGGACGTG CTG	CEACAM5 단편
SEQ ID NO: 41	CCTGATAGCAGCTATCTGAGCGGCGCCAACCTGAACC TGAGCTGCCATTCTGCCTCT	CEACAM5 단편
SEQ ID NO: 42	CCACAGTACAGCTGGCGGATCAACGGAATCCCTCAGC AGCACACCCAGGTGCTGTTTATCGCCAAGATCACCCCT AACAACAACGGCACCTACGCCTGCTTCGTGTCCAATCT GGCCACCGGCAGAAACAACAGCATCGTGAAGTCCATC ACCGTGTCTGCCAGCGGCACATCTCCTGGACTGAGCG CC	CEACAM5 단편
SEQ ID NO: 43	GGCGGAGATAAGGGCAGACTCGTGGGCGTTGCAGAA AGACAGGTGCCCTGCAGATTCCTGAGGCCA	DUOXA2 단편
SEQ ID NO: 44	ACAGAGTACAAGCTGGTGGTTGTGGGAGCTGACGGC GTGGGAAAAAGCGCCCTGACAATCCAGCTGATCCAG	KRAS-G12D 단편
SEQ ID NO: 45	ACCGAGTATAAACTCGTGGTCGTGCGCGCTGTTGGCG TTGGCAAATCTGCTCTGACCATTGAGCTCATTGAG	KRAS-G12V 단편

[0497]

SEQ ID NO: 46	KRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREVAAAKSENDRLRL LLKNRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLD VLPDSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVL FIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSP GLSATEYKLVVVGADGVGKSALTIQLIQVAAARPVLPAPA ISDWERARRRHVGRKEGAARARVSLLPEFGTAEVHLPAP SAVRAARPGFGGDKGRLVGVAERQVPCRFLRPTGVLSLF LGGAVVSLQYVRPSALRTLDDQSAKDSTVHEILSKLSLEG DHSTPPSAYGSVKPYTNFDAE	ATP150 (v2)
SEQ ID NO: 47	KRYKNRVASRKSRAKFKQLLQHYREVAAAKSENDRLRL LLKNRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLD VLPDSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVL FIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSP GLSATEYKLVVVGAVGVGKSALTIQLIQVAAARPVLPAPA ISDWERARRRHVGRKEGAARARVSLLPEFGTAEVHLPAP SAVRAARPGFGGDKGRLVGVAERQVPCRFLRPTGVLSLF LGGAVVSLQYVRPSALRTLDDQSAKDSTVHEILSKLSLEG DHSTPPSAYGSVKPYTNFDAE	ATP152 (v2)
SEQ ID NO: 48	NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSANRSDPVTLDVLP DSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIAK ITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGLS ATEYKLVVVGADGVGKSALTIQLIQUYKLVVVGAVGVG KSALTIQLIQVAAARPVLPAPASDWERARRRHVGRKEG AARARVSLLPEFGTAEVHLPAPSAVRAARPGFGGDKGRL VGVAERQVPCRFLRPTGVLSLFLGGAVVSLQYVRPSALRT LLDQSAKD	다중 항원 도메인 VSV- GP154 (v2)
SEQ ID NO: 49	ACGAAGACAAACAAACCATTATTATCATTAAGGCT CAGGAGAACTTTAACAGTAATCAAAATGTCTGTAC AGTCAAGAGAATCATTGACAACACAGTCGTAGTTCCA AACTTCCTGCAAATGAGGATCCAGTGGAATACCCGG CAGATTACTTCAGAAAATCAAAGGAGATTCCTCTTTAC ATCAATACTACAAAAAGTTTGTGAGATCTAAGAGGAT ATGTCTACCAAGGCCTCAAATCCGGAATGTATCAATC ATACATGTCAACAGCTACTTGATGGAGCATTAAAGG ACATCCGGGGTAAGTTGGATAAAGATTGGTCAAGTTT CGGAATAAACATCGGGAAAGCAGGGGATACAATCGG AATATTTGACCTTGATCCTTGAAAGCCCTGGACGGC GTACTTCAGATGGAGTATCGGATGCTTCCAGAACCA GCGCAGATGACAAATGGTTGCCCTTTGTATCTACTTGG CTTATACAGAGTGGGCAGAACACAAATGCCTGAATAC AGAAAAAAGCTCATGGATGGGCTGACAAATCAATGC AAAATGATCAATGAACAGTTTGAACCTCTTGTGCCAG AAGGTCGTGACATTTTGTATGTGTGGGGAATGACAG	VSV-GP154의 cDNA 서열

[0498]

TAATTACACAAAAATTGTCGCTGCAGTGGACATGTTCT TCCACATGTTCAAAAAACATGAATGTGCCTCGTTCAGA TACGGAACATTGTTTCCAGATTCAAAGATTGTGCTGC ATTGGCAACATTTGGACACCTCTGCAAAATAACCGGA ATGTCTACAGAAGATGTAACGACCTGGATCTTGAACC GAGAAGTTGCAGATGAAATGGTCCAAATGATGCTTCC AGGCCAAGAAATTGACAAGGCCGATTACATACATGCCT TATTTGATCGACTTTGGATTGTCTTCTAAGTCTCCATAT TCTTCCGTCAAAAACCTGCCTTCCACTTCTGGGGGCA ATTGACAGCTCTTCTGCTCAGATCCACCAGAGCAAGG AATGCCCCGACAGCCTGATGACATTGAGTATACATCTCT TACTACAGCAGGTTTGTGTACGCTTATGCAGTAGGA TCCTCTGCCGACTTGGCACAACAGTTTTGTGTTGGAGA TAACAAATACACTCCAGATGATAGTACCGGAGGATTG ACGACTAATGCACCGCCACAAGGCAGAGATGTGGTC GAATGGCTCGGATGGTTTGAAGATCAAAACAGAAAA CCGACTCCTGATATGATGCAGTATGCGAAAAGAGCAG TCATGTCACTGCAAGGCCTAAGAGAGAAGACAATTGG CAAGTATGCTAAGTCAGAAATTTGACAAATGACCCTAT AATTCTCAGATCACCTATTATATATTATGCTACATATG AAAAAACTAACAGATATCATGGATAATCTCACAAAA GTTCTGTAGTATCTCAAGTCCTATTCTCGTCTGGATCA GGCGGTAGGAGAGATAGATGAGATCGAAGCACAAACG AGCTGAAAAGTCCAATTATGAGTTGTTCCAAGAGGAT GGAGTGGAAGAGCATACTAAGCCCTCTATTTTCAGG CAGCAGATGATTCTGACACAGAATCTGAACCAGAAAT TGAAGACAATCAAGGCTTGATGCACCAGATCCAGAA GCTGAGCAAGTTGAAGGCTTTATACAGGGGCCTTTAG ATGACTATGCAGATGAGGAAGTGGATGTTGTATTAC TTCGGACTGGAAACAGCCTGAGCTTGAATCTGACGAG CATGGAAAGACCTTACGTTGACATCGCCAGAGGGTT TAAGTGGAGAGCAGAAATCCCAGTGGCTTTCGACGAT TAAAGCAGTCGTGCAAAGTGCCAAATACTGGAATCTG GCAGAGTGCACATTTGAAGCATCGGGAGAAGGGGTC ATTATGAAGGAGCGCCAGATAACTCCGGATGTATATA AGGTCACTCCAGTGATGAACACACATCCGTCCCAATC AGAAGCAGTATCAGATGTTTGGTCTCTCTCAAAGACA TCCATGACTTTCCAACCAAGAAAGCAAGTCTTCAGCC TCTACCATATCCTTGGATGAATTGTTCTCATCTAGAG GAGAGTTCATCTCTGTCTGGAGGTGACGGACGAATGTC TCATAAAGAGGCCATCCTGCTCGGCCTGAGATACAAA AAGTTGTACAATCAGGCGAGAGTCAAATATTCTCTGT AGACTATGAAAAAAGTAACAGATATCACGATCTAAG TGTTATCCCAATCCATTATCATGAGTTCCTTAAAGAA GATTCTCGGTCTGAAGGGGAAAGGTAAGAAATCTAA GAAATTAGGGATCGCACCACCCCTTATGAAGAGGAC	
--	--

[0499]

ACTAGCATGGAGTATGCTCCGAGCGCTCCAATTGACA AATCCTATTTTGGAGTTGACGAGATGGACACCTATGA TCCGAATCAATTAAGATATGAGAAATCTCTTTACAG TGAAAATGACGGTTAGATCTAATCGTCCGTTCAGAAC ATACTCAGATGTGGCAGCCGCTGTATCCATTGGGAT CACATGTACATCGGAATGGCAGGGAAACGTCCCTTCT ACAAATCTTGGCTTTTTTGGGTTCTTCTAATCTAAAG GCCACTCCAGCGGTATTGGCAGATCAAGGTCAACCAG AGTATCACGCTCACTGCGAAGGCAGGGCTTATTGCC ACATAGGATGGGGAAGACCCCTCCCATGCTCAATGTA CCAGAGCACTTCAGAAGACCATTCATATAGGTCTTTA CAAGGGAACGATTGAGCTCACAATGACCATCTACGAT GATGAGTCACTGGAAGCAGCTCCTATGATCTGGGATC ATTTCAATTCTTCAAATTTTCTGATTTCAAGAGAGAAG GCCTTAATGTTTGGCCTGATTGTCGAGAAAAAGGCAT CTGGAGCGTGGGTCTGGACTCTATCGGCCACTTCAA ATGAGCTAGTCTAACTTCTAGCTTCTGAACAATCCCG GTTTACTCAGTCTCCCTAATTCCAGCCTCTCGAACAA CTAATATCCTGTCTTTTCTATCCCTATGAAAAAACTAA CAGAGATCGATCTGTTTACGCGTCACGGATCCCCGG GCTGCAGGAATTGCCACCATGGGCCAGATCGTGACC ATGTTTCGAGGCCCTGCCCCACATCATCGACGAGGTGA TCAACATCGTGATCATCGTGCTCATCATCACCAGC ATCAAGGCCGTGTACAACCTGCCACCTGCGGCATCC TGGCCCTGGTGAGCTTCTGTTCTGGCCGGCAGAAG CTGCGCATGTACGGCCTGAATGGCCCCGATATCTAC AAGGGCGTGTACCAGTTCAAGAGCGTGAGTTTCGAC ATGAGCCACCTGAACCTACCATGCCAACGCCTGCA GCGCCAACAATAGCCACCACTACATCAGCATGGGCAG CAGCGGCCTGGAGTTGACCTTACCAACGACAGCATC CTGAACCACAACCTCTGCAACCTACCAGCGCCTTCAA CAAGAAAACCTTCGACCACACCTCATGAGCATCGTG AGCAGCCTGCACCTGAGCATCAGAGGCAACAGCAACC ACAAGGCCGTGAGCTGCGACTTCAACAACGGCATCAC CATCCAGTACAACCTGAGCTTCAGCGATCCTCAGAGC GCCATCAGCCAGTGCAGAACCTTCAGAGGCAGAGTG CTGGACATGTTCAGAACCGCCTTCGGCGGCAAGTACA TGAGAAGCGGCTGGGGCTGGGCCGGCAGCGACGGC AAGACCACCTGGTGAGCCAGACCAGCTACCAGTACC TCATCATCCAGAACAGAACCTGGGAGAACCACTGCAG ATACGCCGGACCTTTCGGCATGAGCAGAATCCTGTTT GCCCAGGAGAAAAACCAAGTTCCTCACCAGGAGACTG GCCGGCACCTTACCTGGACCCTGAGCGACAGCAGCG GCGTGGAGAACCTGGCGGCTACTGCCTCACCAAGTG GATGATCCTGGCCGCCGAGCTGAAGTGCTTCGGCAAC ACCGCCGTGGCCAAGTGCAACGTGAACCACGACGAG	
--	--

[0500]

GAGTTCTGCGACATGCTGAGACTCATCGACTACAACA AGGCCGCCCTGAGCAAGTTCAAGCAGGACGTGGAGA GCGCCCTGCACGTGTTCAAGACCACCGTGAACAGCCT CATCAGCGACCAGCTGCTCATGAGAAACACCTGAGA GACCTCATGGGCGTGCCCTACTGCAACTACAGCAAGT TCTGGTATCTGGAGCACGCCAAGACCGGCGAGACCA GCGTGCCCAAGTGCTGGCTGGTGACCAATGGCAGCTA CCTGAACGAGACCCACTTCAGCGACCAGATCGAGCAG GAAGCCGACAACATGATCACCGAGATGCTGAGGAAG GACTACATCAAGAGACAGGGCAGCACCCCTGGCCC TCATGGATCTGCTCATGTTGAGCACCAGCGCCTACCTC ATCAGCATCTTCTGCACCTGGTGAAGATCCCCACCCA CAGACACATCAAGGGCGGCAGCTGCCCAAGCCCCAC AGACTACCAACAAGGGCATCTGCAGCTGCGGCGCCT TCAAGGTGCCCGCGTGAAAACCATCTGGAAGAGGA GATAAGCGGCCGTACGACCTCGACTATGAAAAAAC TAACAGATATCCTCGACGCCACCATGAACCGGACACT GACCCTGTTCAACGTGACCCGGAATGACGCCAGAGCC TACGTGTCCGGCATCCAGAATAGCGTGTCGCCAATA GAAGCGACCCCGTGACACTGGACGTGCTGCCTGATAG CAGCTATCTGAGCGGCGCCAACCTGAACCTGAGCTGC CATTCTGCCTCTCCACAGTACAGCTGGCGGATCAACG GAATCCCTCAGCAGCACCCAGGTGCTGTTTATCGC CAAGATCACCCCTAACAAACACGGCACCTACGCCTGC TTCGTGTCCAATCTGGCCACCGGCAGAAACAACAGCA TCGTGAAGTCCATCACCGTGTCTGCCAGCGGCACATC TCCTGGACTGAGCGCCACAGAGTACAAGCTGGTGGTT GTGGGAGCTGACGGCGTGGGAAAAAGCGCCTGACA ATCCAGCTGATCCAGACCGAGTATAAACTCGTGGTCG TCGGCGCTGTTGGCGTTGGCAAATCTGCTCTGACCATT CAGCTCATTCAGGTGGCCGCTGCCAGACCTGTTCTTCC TGCTCCTGCCATCAGCGACTGGGAAAGAGCTAGAAGA AGGCACGTGGCCGGAAAGAAGGCGCCGCTAGAGCT AGAGTTAGCCTGCTGCCAGAGTTTGGCACCGCCGAAG TTCATCTGCCTGCTCCTAGCGCTGTGAGAGCCGCCAGA CCAGGATTTGGCGGAGATAAGGGCAGACTCGTGGGC GTTGCAGAAAGACAGGTGCCCTGCAGATTCTGAGGC CAACAGGCGTGCTGAGCCTGTTTCTTGGCGGAGCTGT GGTGTCCCTGCAGTACGTACAGACCTAGCGCTCTGAGA ACCCTGCTGGATCAGAGCGCCAAGGATTGATCAACTA GCCAGATTCTCATGTTTGGACCAATCAACTGTGAT ACCATGCTCAAAGAGGCCTCAATTATTTGAGTTTTT AATTTTTATGAAAAAACTAACAGCAATCATGGAAGT CCACGATTTTGAACCGACGAGTTCAATGATTCAAT GAAGATGACTATGCCACAAGAGAATTCCTGAATCCCG ATGAGCGCATGACGTACTTGAATCATGCTGATTACAA	
---	--

[0501]

CCTGAATTCTCCTCTAATTAGTGATGATATTGACAATT TAATCAGGAAATTCAATTCTCTTCCAATCCCTCGATG TGGGATAGTAAGAACTGGGATGGAGTTCTTGAGATG TTAACGTCATGTCAAGCCAATCCCATCCCAACATCTCA GATGCATAAATGGATGGGAAGTTGGTTAATGTCTGAT AATCATGATGCCAGTCAAGGGTATAGTTTTTACATGA AGTGGACAAAGAGGCAGAAATAACATTTGACGTGGT GGAGACCTTCATCCGCGGCTGGGGCAACAAACCAATT GAATACATCAAAAAGGAAAGATGGACTGACTCATTCA AAATTCTCGCTTATTTGTGTCAAAAGTTTTGGACTTA CACAAGTTGACATTAATCTTAAATGCTGTCTCTGAGGT GGAATTGCTCAACTTGGCGAGGACTTTCAAAGGCAAA GTCAGAAGAAGTTCTCATGGAACGAACATATGCAGGA TTAGGGTTCCAGCTTGGGTCTACTTTTATTTAGAA GGATGGGCTTACTTCAAGAACTTGATATTCTAATGG ACCGAAACTTTCTGTTAATGGTCAAAGATGTGATTATA GGGAGGATGCAAACGGTGCTATCCATGGTATGTAGA ATAGACAACCTGTTCTCAGAGCAAGACATCTTCTCCCT TCTAAATATCTACAGAATTGGAGATAAAATTGTGGAG AGGCAGGGAAATTTTTCTTATGACTTGATTAAATGG TGGAACCGATATGCAACTGAAGCTGATGAAATTAGC AAGAGAATCAAGGCCTTTAGTCCCAATCCCTCATT TTGAAAATCATATCAAGACTTCTGTTGATGAAGGGGC AAAAATTGACCGAGGTATAAGATTCTCCATGATCAG ATAATGAGTGTGAAAACAGTGGATCTCACACTGGTGA TTTATGGATCGTTCAGACATTGGGGTCATCCTTTTATA GATTATTACACTGGACTAGAAAAATTACATTCCTCAAGT AACCATGAAGAAAGATATTGATGTGCATATGCAAAA GCACTTGCAAGTGATTTAGCTCGGATTGTTCTATTTCA ACAGTTCAATGATCATAAAAAGTGGTTCGTGAATGGA GACTTGCTCCCTCATGATCATCCCTTTAAAAGTCATGT TAAAGAAAATACATGGCCACAGCTGCTCAAGTTCAA GATTTTGGAGATAAATGGCATGAACTCCGCTGATTA AATGTTTGAATACCCGACTTACTAGACCCATCGATA ATATACTCTGACAAAAGTCATTCAATGAATAGGTCAG AGGTGTTGAAACATGTCCGAATGAATCCGAACACTCC TATCCCTAGTAAAAAGGTGTTGCAGACTATGTTGGAC ACAAAGGCTACCAATTGGAAAGAATTTCTTAAAGAGA TTGATGAGAAGGGCTTAGATGATGATGATCTAATTAT TGGTCTTAAAGGAAAGGAGAGGGAACTGAAGTTGGC AGGTAGATTTTTCTCCCTAATGTCTTGAAATTGCGAG AATACTTTGTAATTACCGAATATTTGATAAAGACTCAT TTCGTCCCTATGTTTAAAGGCCTGACAATGGCGGACG ATCTAACTGCAGTCATTAATAAAGATGTTAGATTCTCA TCCGGCCAAGGATTGAAGTCATATGAGGCAATTTGCA TAGCCAATCACATTGATTACGAAAAATGGAATAACCA	
---	--

[0502]

CCAAAGGAAGTTATCAAACGGCCCAGTGTTCCGAGTT ATGGGCCAGTTCCTTAGGTTATCCATCCTTAATCGAGAG AACTCATGAATTTTTGAGAAAAGTCTTATATACTACA ATGGAAGACCAGACTTGATGCGTGTCACAACAACAC ACTGATCAATTCAACCTCCCAACGAGTTTGTGGCAAG GACAAGAGGGTGGACTGGAAGGTCTACGGCAAAAAG GATGGAGTATCCTCAATCTACTGTTATTCAAAGAGA GGCTAAAATCAGAAACACTGCTGTCAAAGTCTTGGA CAAGGTGATAATCAAGTTATTTGCACACAGTATAAAA CGAAGAAATCGAGAAACGTTGTAGAATTACAGGGTG CTCTCAATCAAATGGTTTCTAATAATGAGAAAATTATG ACTGCAATCAAAATAGGGACAGGGAAGTTAGGACTTT TGATAAATGACGATGAGACTATGCAATCTGCAGATTA CTTGAATTATGGAAAAATACCGATTTTCCGTGGAGTG ATTAGAGGGTTAGAGACCAAGAGATGGTCACGAGTG ACTTGTGTACCAATGACCAAAATACCCACTTGTGCTAA TATAATGAGCTCAGTTTCACAAATGCTCTCACCGTAG CTCATTTTGCTGAGAACCCAATCAATGCCATGATACAG TACAATTATTTGGGACATTTGCTAGACTCTTGTTGAT GATGCATGATCCTGCTCTTCGTCATCATTGTATGAAG TTCAAGATAAGATACCGGGCTTGACAGTTCTACTTTC AAATACGCCATGTTGTATTTGGACCTTCCATTGGAGG AGTGTGCGGCATGTCTTGTCCAGGTTTTTGATTAGAG CCTTCCAGATCCCGTAACAGAAAGTCTCTCATTCTGG AGATTCATCCATGTACATGCTCGAAGTGAGCATCTGA AGGAGATGAGTGCAGTATTTGAAAACCCGAGATAG CCAAGTTTCGAATAACTCACATAGACAAGCTAGTAGA AGATCCAACCTCTCTGAACATCGCTATGGGAATGAGT CCAGCGAACTTGTTAAAGACTGAGGTTAAAAATGCT TAATCGAATCAAGACAAACCATCAGGAACCAGGTGAT TAAGGATGCAACCATATATTTGTATCATGAAGAGGAT CGGCTCAGAAGTTTCTTATGGTCAATAAATCCTCTGTT CCTAGATTTTTAAGTGAATTCAAATCAGGCACTTTTT TGGGAGTCGCAGACGGGCTCATCAGTCTATTTCAAAA TTCTCGTACTATTCGGAACCTTTAAGAAAAAGTATC ATAGGGAATTGGATGATTTGATTGTGAGGAGTGAGG TATCCTCTTTGACACATTTAGGGAACTTCATTTGAGA AGGGGATCATGTAAAATGTGGACATGTTCAAGTACTC ATGCTGACACATTAAGATACAAATCCTGGGGCCGTAC AGTTATTGGGACAACTGTACCCCATCCATTAGAAATGT TGGGTCCACAACATCGAAAAGAGACTCCTTGTGCACC ATGTAACACATCAGGGTTCAATTATGTTTCTGTGCATT GTCCAGACGGGATCCATGACGTCTTTAGTTCACGGGG ACCATTGCCTGCTTATCTAGGGTCTAAAACATCTGAAT CTACATCTATTTGCAGCCTTGGGAAAGGGAAAGCAA AGTCCCACTGATTAAGAGGCTACACGTCTTAGAGAT	
---	--

[0503]

GCTATCTCTGGTTTGTTGAACCCGACTCTAACTAGC AATGACTATACTTTCTAACATCCACTCTTTAACAGGCG AAGAATGGACCAAAAGGCAGCATGGGTTCAAAGAA CAGGGTCTGCCCTTCATAGGTTTTGACATCTCGGATG AGCCATGGTGGGTTGCGATCTCAGAGCACTGCAGCAT TGACCAGGTTGATGGCAACTACAGACACCATGAGGG ATCTGGGAGATCAGAATTCGACTTTTTATTCCAAGCA ACGTTGCTCTATGCTCAAATTACCACCACTGTTGCAAG AGACGGATGGATCACCAGTTGTACAGATCATTATCAT ATTGCCTGTAAGTCCTGTTTGAGACCCATAGAAGAGA TCACCCTGGACTCAAGTATGGACTACACGCCCCAGAG TGTATCCCATGTGCTGAAGACATGGAGGAATGGGGA AGGTTGTTGGGGACAAGAGATAAAACAGATCTATCCT TTAGAAGGGAATTGGAAGAATTTAGCACCTGCTGAGC AATCCTATCAAGTCGGCAGATGTATAGGTTTTCTATAT GGAGACTTGGCGTATAGAAAATCTACTCATGCCGAGG ACAGTTCTCTATTTCTCTATCTATAAAGGTCGTATTA GAGGTCGAGGTTTCTTAAAGGGTTGCTAGACGGATT AATGAGAGCAAGTTGCTGCCAAGTAATACACCGGAG AAGTCTGGCTCATTTGAAGAGGCCGGCCAACGCAGTG TACGGAGGTTTGATTTACTTGATTGATAAATTGAGTGT ATCACCTCCATTCTTTCTTACTAGATCAGGACCTAT TAGAGACGAATTAGAAACGATTCCCCACAAGATCCCA ACCTCCTATCCGACAAGCAACCGTGATATGGGGGTGA TTGTCAGAAAATTACTTCAAATACCAATGCCGTCTAATT GAAAAGGGAAAATACAGATCACATTATTCACAATTAT GGTTATTCTCAGATGTCTTATCCATAGACTTCATTGGA CCATTCTCTATTTCCACCACCCTTTGCAAATCCTATAC AAGCCATTTTTATCTGGGAAAGATAAGAATGAGTTGA GAGAGCTGGCAAATCTTTCTTATTGCTAAGATCAGG AGAGGGGTGGGAAGACATACATGTGAAATTCTTCACC AAGGACATATTATTGTGTCCAGAGGAAATCAGACATG CTTGCAAGTTCGGGATTGCTAAGGATAATAATAAAGA CATGAGCTATCCCCCTGGGGAAGGGAATCCAGAGG GACAATTACAACAATCCCTGTTTATTATACGACCACCC CTTACCCAAAGATGCTAGAGATGCCTCCAAGAATCCA AAATCCCCTGCTGTCCGGAATCAGGTTGGGCCAATTA CCAAGTGGCGCTCATTATAAAATTGGGAGTATATTACA TGGAATGGGAATCCATTACAGGGACTTCTTGAGTTGT GGAGACGGCTCCGGAGGGATGACTGCTGCATTACTA CGAGAAAATGTGCATAGCAGAGGAATATTCAATAGTC TGTTAGAATTATCAGGGTCAGTCATGCGAGGCGCCTC TCCTGAGCCCCCAGTGCCCTAGAACTTTAGGAGGA GATAAATCGAGATGTGTAATGGTGAAACATGTTGG GAATATCCATCTGACTTATGTGACCCAAGGACTTGGG ACTATTTCTCCGACTCAAAGCAGGCTTGGGGCTTCAA	
---	--

[0504]

	ATTGATTTAATTGTAATGGATATGGAAGTTCGGGATT CTTCTACTAGCCTGAAAATTGAGACGAATGTTAGAAA TTATGTGCACCGGATTTTGGATGAGCAAGGAGTTTTA ATCTACAAGACTTATGGAACATATATTTGTGAGAGCG AAAAGAATGCAGTAACAATCCTTGGTCCCATTGTTCAA GACGGTCGACTTAGTTCAAACAGAATTTAGTAGTTCTC AAACGTCTGAAGTATATATGGTATGTAAAGGTTTGAA GAAATTAATCGATGAACCCAATCCCGATTGGTCTTCCA TCAATGAATCCTGGAAAAACCTGTACGCATTCCAGTCA TCAGAACAGGAATTTGCCAGAGCAAAGAAGGTTAGT ACATACTTTACCTTGACAGGTATTCCTCCCAATTCATT CCTGATCCTTTTGTAAACATTGAGACTATGCTACAAAT ATTCGGAGTACCCACGGGTGTGTCTCATGCGGCTGCC TAAAATCATCTGATAGACCTGCAGATTTATTGACCAT TAGCCTTTTTTATATGGCGATTATATCGTATTATAACAT CAATCATATCAGAGTAGGACCGATACTCCGAACCCC CCATCAGATGGAATTGCACAAAATGTGGGGATCGCTA TAACTGGTATAAGCTTTTGGCTGAGTTTGATGGAGAA AGACATTCCACTATATCAACAGTGTTTAGCAGTTATCC AGCAATCATTCCCGATTAGGTGGGAGGCTGTTTCAGT AAAAGGAGGATACAAGCAGAAGTGGAGTACTAGAGG TGATGGGCTCCAAAAGATACCCGAATTTCAGACTCC TTGGCCCCAATCGGGAAGTGGATCAGATCTCTGGAAT TGGTCCGAAACCAAGTTCGTCTAAATCCATTCAATGA GATCTTGTTCAATCAGCTATGTCGTACAGTGGATAATC ATTTGAAATGGTCAAATTTGCGAAGAAACACAGGAAT GATTGAATGGATCAATAGACGAATTTCAAAGAAGAC CGGTCTATACTGATGTTGAAGAGTGACCTACACGAGG AAAACCTTTGGAGAGATTAAAAAATCATGAGGAGACT CCAAACTTTAAGTATGAAAAAACTTTGATCCTTAAGA CCCTCTGTGGTTTTTATTTTTATCTGGTTTTGTGGTC TTCGT	
--	--	--

SEQ ID NO: 50	NRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSNRSDPVTLDVLP DSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQVLFIAK ITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTSPGLS ATEYKLVVVGADGVGKSALTIQLIQ	다중 항원 도메인 ATP132
---------------	--	---------------------

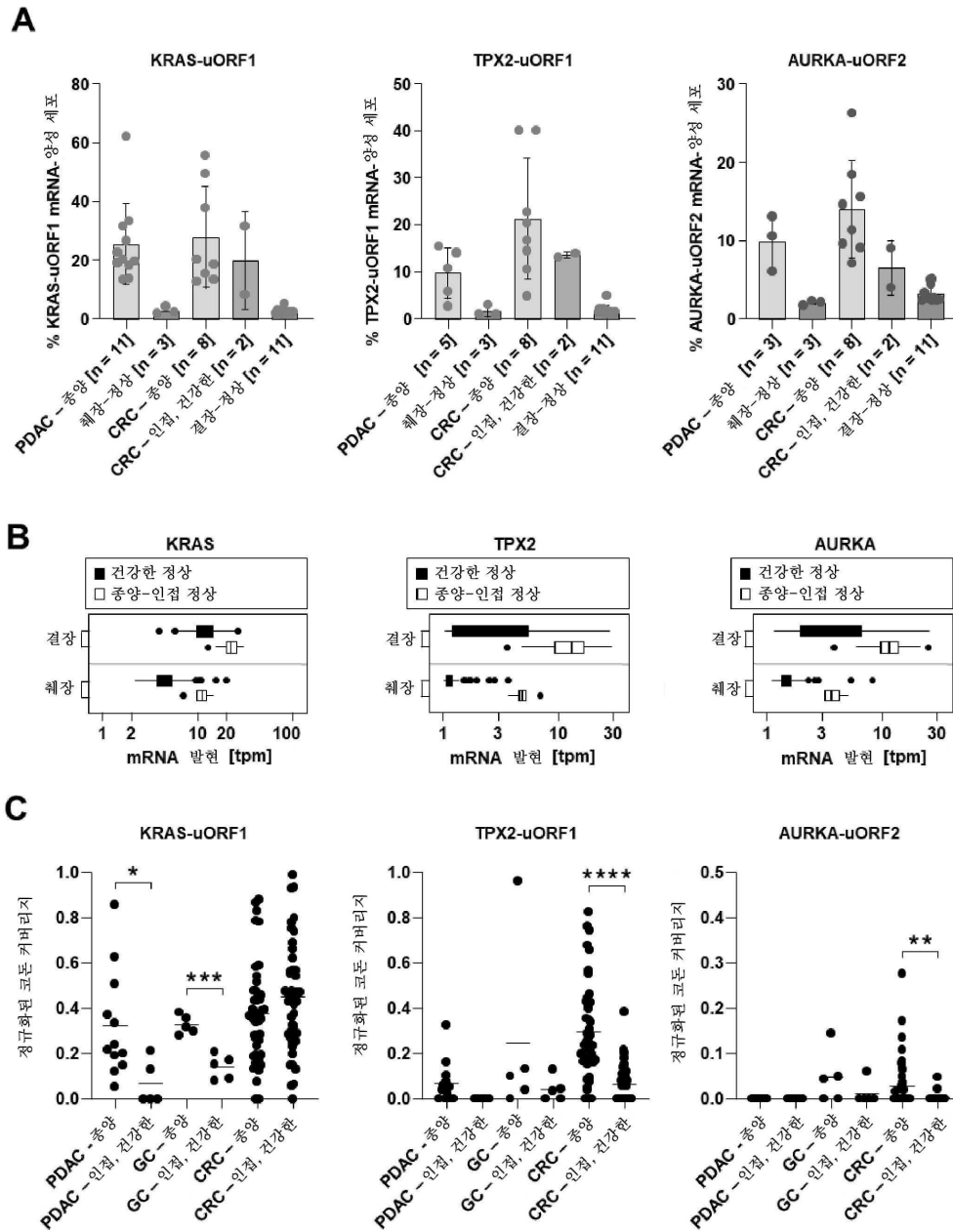
[0505]

SEQ ID NO:51	MKRYKNRVASRSRAKFKQLLQHYREVAANKSENDRL RLLKNRTLTLFNVTRNDARAYVSGIQNSVSNRSDPVTL DVLDPDSSYLSGANLNLSCHSASPQYSWRINGIPQQHTQV LFIAKITPNNNGTYACFVSNLATGRNNSIVKSITVSASGTS PGLSATEYKLVVVGADGVGKSALTIQLIQSTVHEILSKLSL EGDHSTPPSAYGSVKPYTNFDAE	ATP132
--------------	--	--------

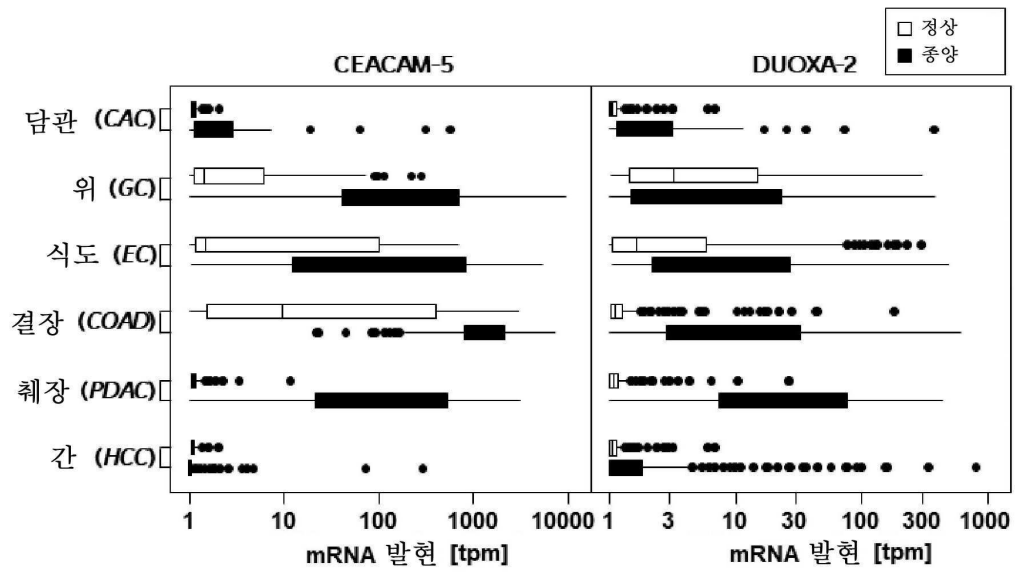
[0506]

도면

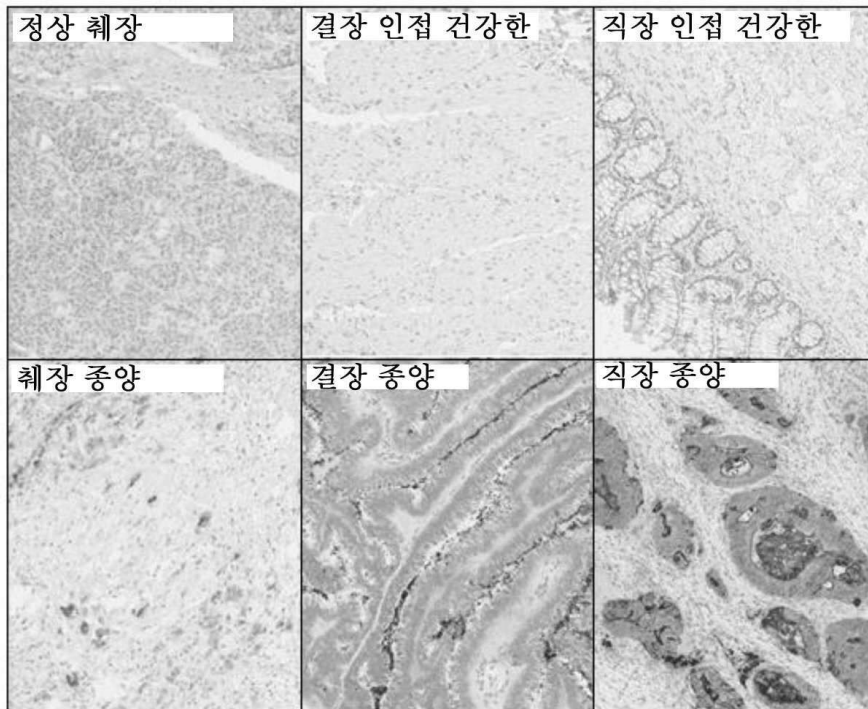
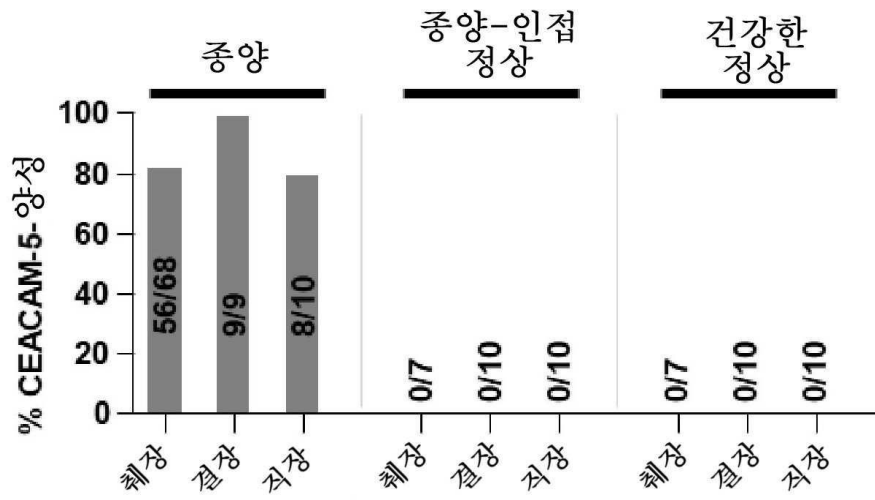
도면1



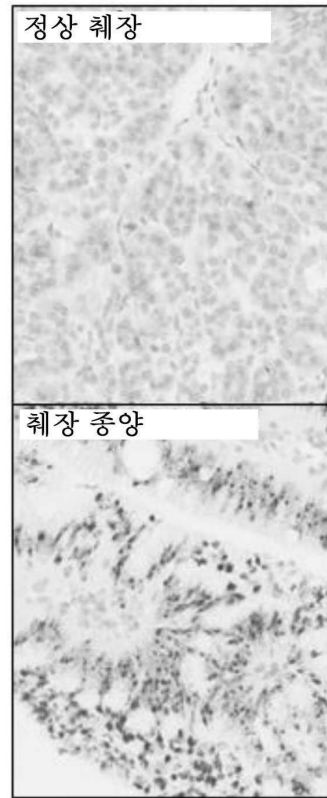
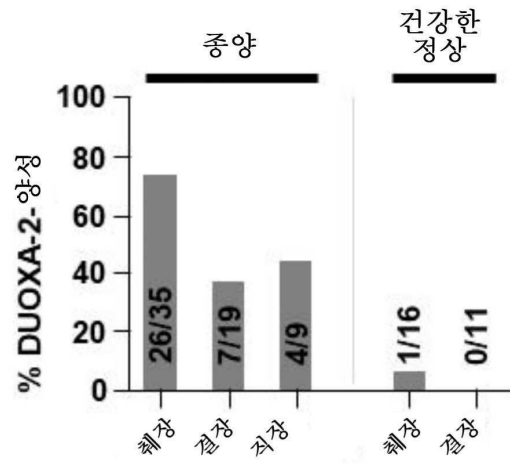
도면2a



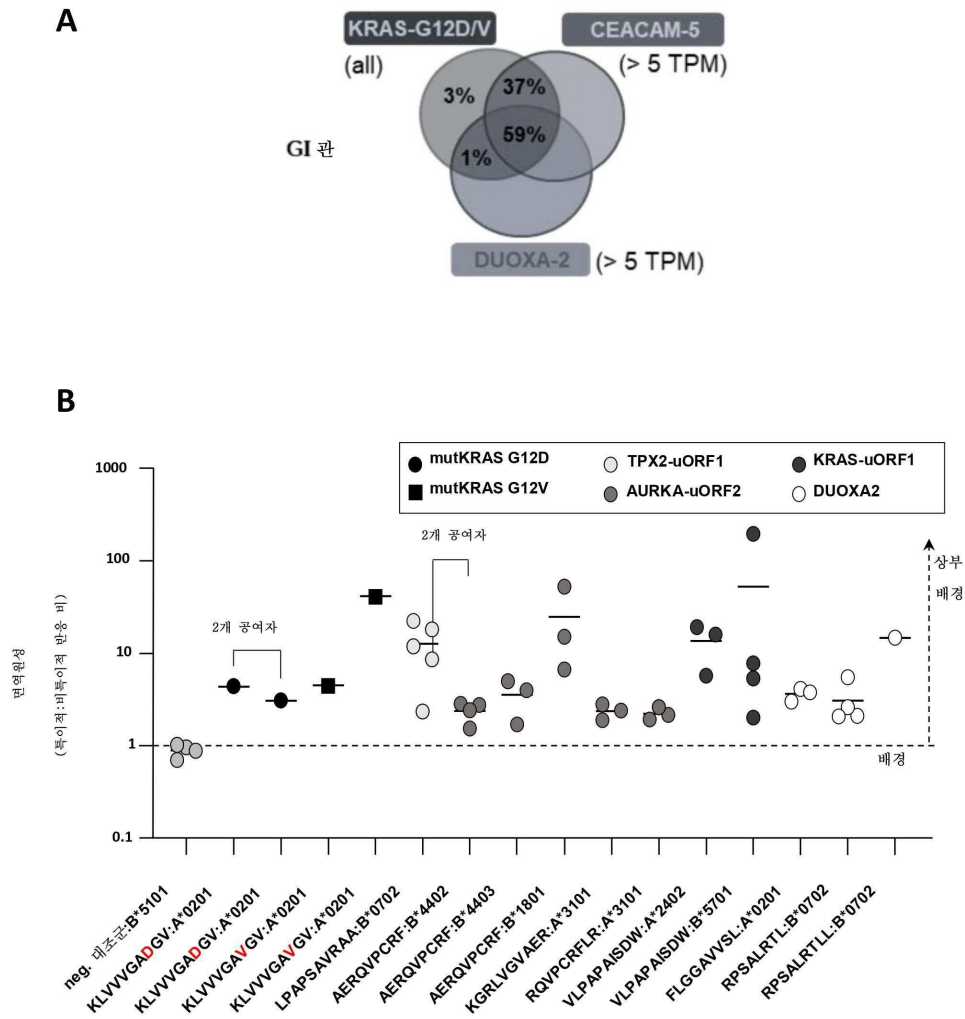
도면2b



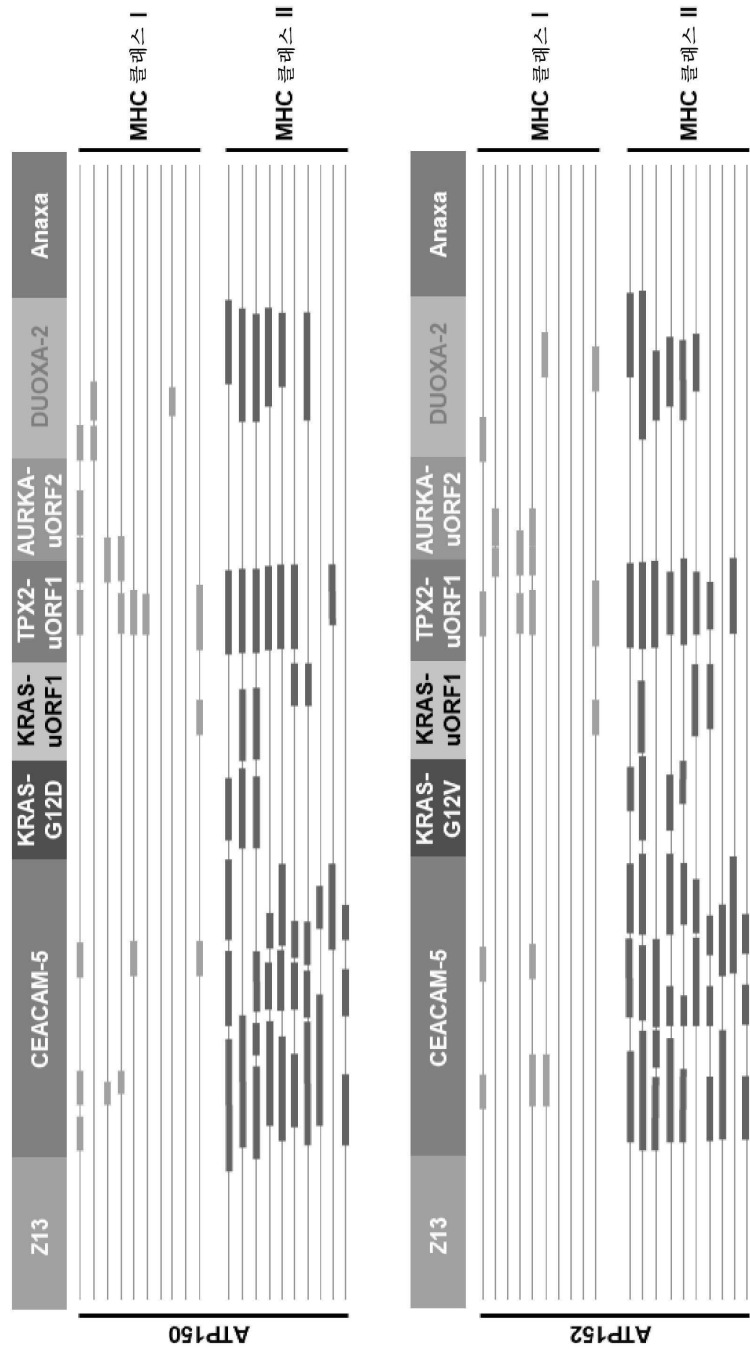
도면2c



도면3

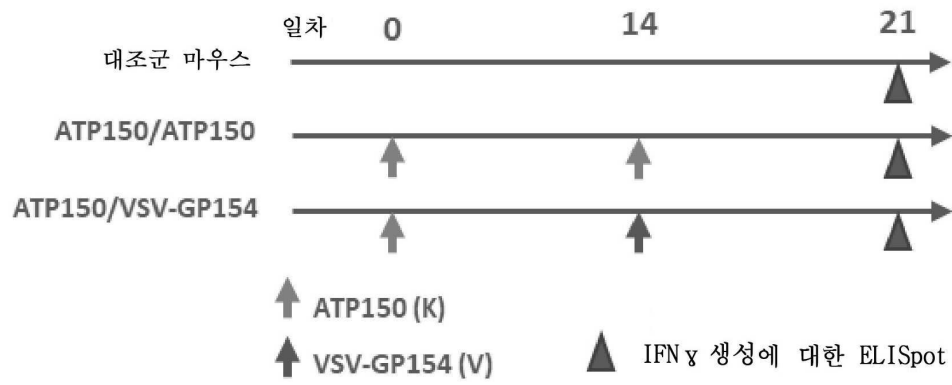


도면4

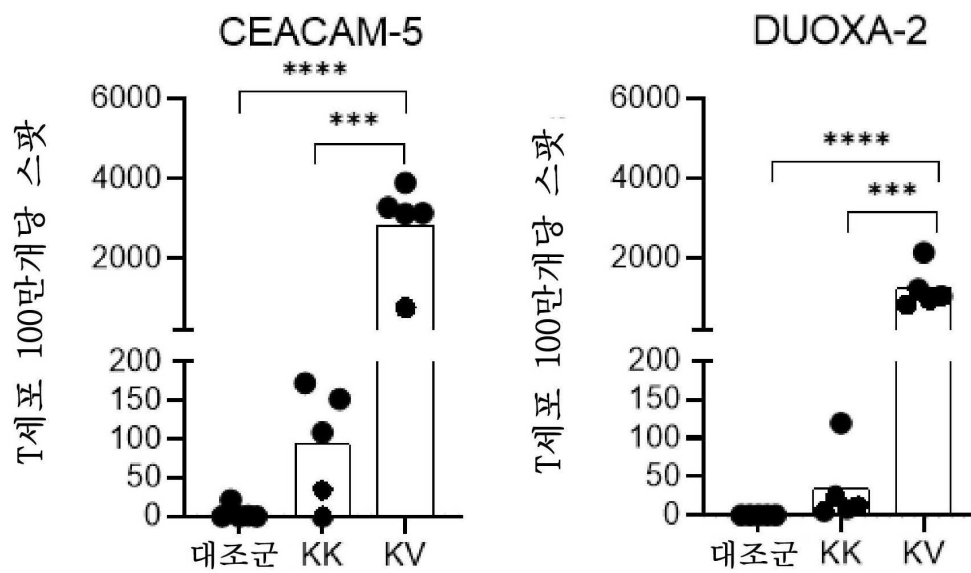


도면5

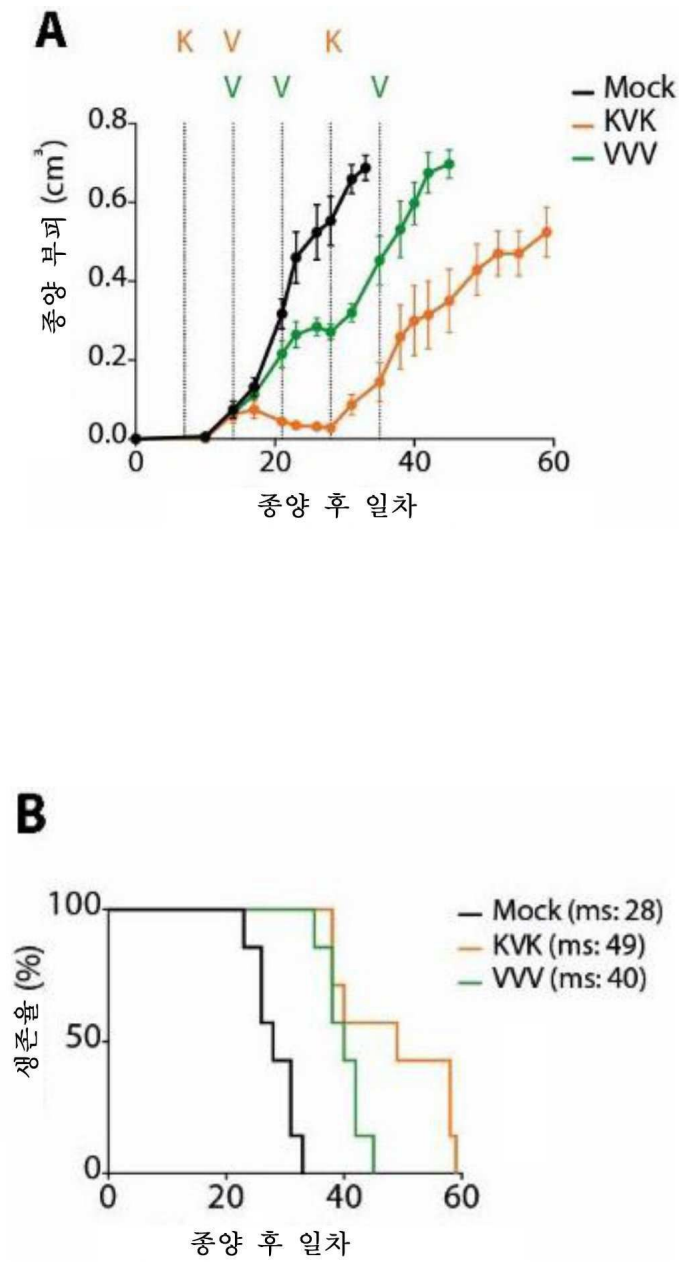
A



B

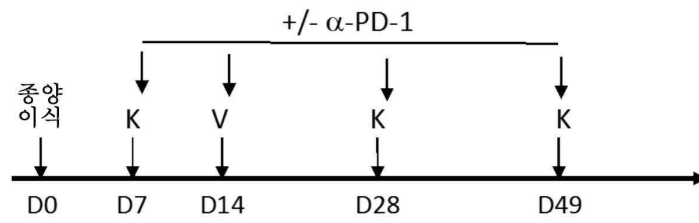


도면6

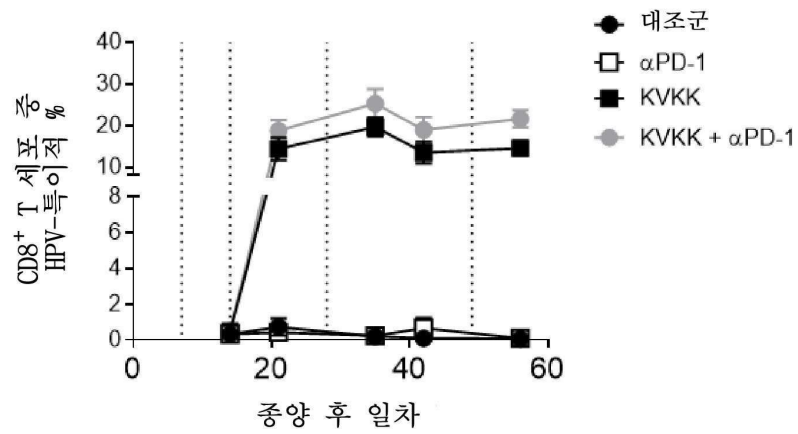


도면7

A

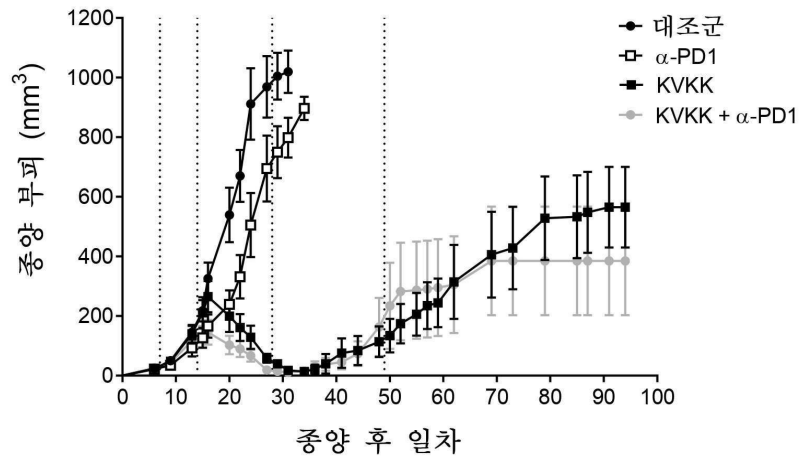


B

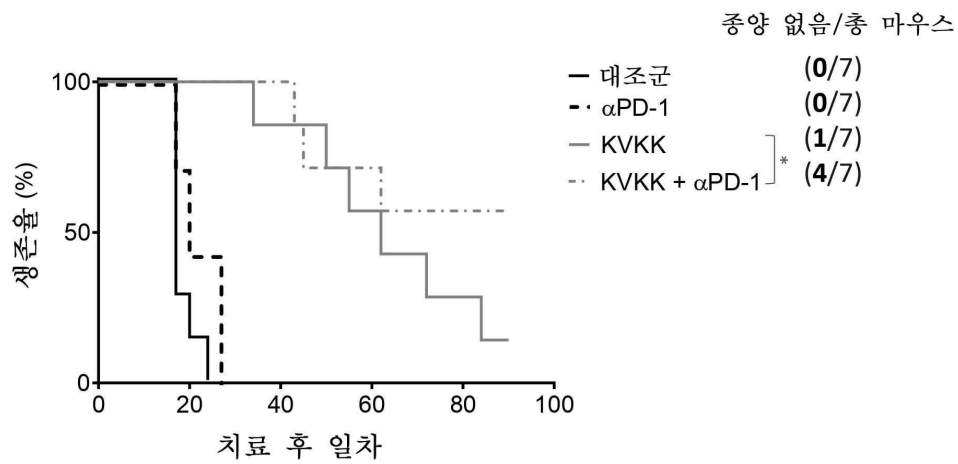


도면8

A



B



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.