



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0161976
(43) 공개일자 2024년11월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/005 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C12N 15/86 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/005 (2013.01)
A61K 48/005 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7026622
(22) 출원일자(국제) 2023년02월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/062101
(87) 국제공개번호 WO 2023/154693
국제공개일자 2023년08월17일
(30) 우선권주장
63/307,742 2022년02월08일 미국(US)
63/339,574 2022년05월09일 미국(US)

(71) 출원인
보이저 테라퓨틱스, 인크.
미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 헤이던 애비뉴 75
(72) 발명자
논넨마허 마티유 엠마누엘
미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 헤이던 애비뉴 75
렌 아미 젠
미국 매사추세츠주 02460 뉴턴 브룩데일 로드 53
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

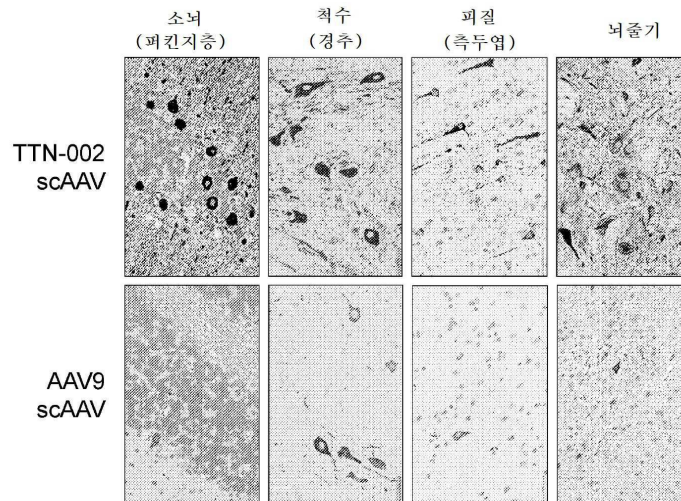
전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 AAV 캡시드 변이체 및 이의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 아데노 관련 바이러스 캡시드 단백질 변이체의 제조, 용도 및/또는 제형을 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

C12N 15/86 (2013.01)

C12N 2750/14122 (2013.01)

C12N 2750/14143 (2013.01)

C12N 2750/14145 (2013.01)

(72) 발명자

마우라 다미엔

미국 매사추세츠주 02421 렉싱턴 헤이던 애비뉴 75

왕 웨이

미국 매사추세츠주 02474 알링턴 비콘 스트리트 47

명세서

청구범위

청구항 1

AAV 캡시드 변이체로서,

식 [N2]-[N3]을 갖는 아미노산 서열을 포함하되,

상기 식에서,

(i) [N2]는 X1, X2, X3, X4 및 X5번 위치를 포함하고,

(a) X1번 위치는 Y, N 또는 C이고;

(b) X2번 위치는 P, K, T 또는 Q이며;

(c) X3번 위치는 A 또는 P이고;

(d) X4번 위치는 E, S, 또는 A이며;

(e) X5번 위치는 V, L 또는 E이고;

(ii) [N3]은 VQK, EQK, VKK, VHK, VQQ 또는 LQK의 아미노산 서열을 포함하고;

상기 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 739의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 2

제1항에 있어서,

(a) [N2]는 YP, NK, YT, YQ, NP, CP, TH, AE, PS, AA, AS, PA, PP, KA, TA, QA, TP, HA, EV, SL, EE, AV 또는 SH를 포함하고/하거나;

(b) [N2]는 YPA, YPP, NKA, YTA, YQA, YTP, NPA, CPA, THA, PAE, PPS, KAE, TAE, QAE, TPS, PAA, HAS, AEV, PSL, AEE 또는 AAV를 포함하고/하거나;

(c) [N2]는 YPAE(서열번호 21), YPPS(서열번호 22), NKAЕ(서열번호 23), YTAE(서열번호 24), YQAE(서열번호 25), YTPS(서열번호 26), YPAA(서열번호 27), NPAE(서열번호 28), CPAE(서열번호 29), THAS(서열번호 30), PAEV(서열번호 17), PPSL(서열번호 31), KAEV(서열번호 32), TAEV(서열번호 16), PAEE(서열번호 18), QAEV(서열번호 15), TPSL(서열번호 33), PAAV(서열번호 34) 또는 QAEE(서열번호 35)를 포함하고/하거나;

(d) [N2]는 YPAEV(서열번호 1), YPPSL(서열번호 2), NKAЕV(서열번호 3), YTAEV(서열번호 4), YPAEE(서열번호 5), YQAEV(서열번호 6), YTPSL(서열번호 7), YPAAV(서열번호 8), NPAEV(서열번호 9), CPAEV(서열번호 10) 또는 YQAEE(서열번호 11)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 3

제1항 및 제2항에 있어서, [N2]-[N3]은,

(i) AEVVQK(서열번호 36), PSLVQK(서열번호 37), AEVEQK(서열번호 38), AEEVQK(서열번호 39), PSLEQK(서열번호 40), PSLVKK(서열번호 41), AEVVKK(서열번호 42), AEVVHK(서열번호 43), AAVVQK(서열번호 44), AEVVQK(서열번호 45) 또는 AEVLQK(서열번호 46)의 아미노산 서열

(ii) PAЕVVQK(서열번호 20), PPSLVQK(서열번호 47), KAEVVQK(서열번호 48), TAEVVQK(서열번호 49), PAEEVQK(서열번호 50), PAEEVQK(서열번호 51), QAEVVQK(서열번호 52), TPSLVQK(서열번호 53), PPSLEQK(서열번호 54), PPSLVKK(서열번호 55), PAЕVVKK(서열번호 56), PAЕVVHK(서열번호 57), PAAVVQK(서열번호 58), PAЕVVQK(서열번호 59), TAEVVKK(서열번호 60), PAЕVLQK(서열번호 61) 또는 QAEEVQK(서열번호 62)의 아미노산 서열

을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, [N2]-[N3]은 YPAEVVQK(서열번호 943), YPPSLVQK(서열번호 946), NKAIEVVQK(서열번호 947), YTAIEVVQK(서열번호 948), YPAIEVEQK(서열번호 949), YPAIEEVQK(서열번호 950), YQAEVVQK(서열번호 951), YTPSLVQK(서열번호 952), YPPSLEQK(서열번호 953), YPPSLVKK(서열번호 954), YPAIEVVKK(서열번호 955), YPAIEVVHK(서열번호 956), YPAIEVVQK(서열번호 957), NPAIEVVQK(서열번호 958), YPAIEVVQK(서열번호 959), CPAIEVVQK(서열번호 960), YTAIEVVKK(서열번호 961), YPAIEVLQK(서열번호 962) 또는 YQAEIEVQK(서열번호 963)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, [N1]을 추가로 포함하고, [N1]은 X_b , X_e 및 X_f 번 위치를 포함하되,

- (a) X_b 번 위치는 Q, T, S, A, I, L 또는 H이고;
- (b) X_e 번 위치는 S, G, A 또는 R이며;
- (c) X_f 번 위치는 S, K, L, R, A 또는 T인, AAV 캡시드 변이체.

청구항 6

제5항에 있어서, [N1]은,

- (a) SK, SL, SS, SR, GA, GS, AS, ST, RS, QS, TS, AG, IG, QA, LG, HS, LS 또는 QR을 포함하고/하거나;
- (b) QSS, QSK, TSL, SSS, QSR, AGA, IGS, QAS, ASS, LGS, QST, HSS, LSS 또는 QRS를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, [N1]-[N2]는 QSSYPAEV(서열번호 96), QSKYPAEV(서열번호 97), TSLYPAEV(서열번호 98), SSSYPAEV(서열번호 99), QSRYPAEV(서열번호 100), QSSYPPSL(서열번호 101), AGAYPAEV(서열번호 102), IGSYPAEV(서열번호 103), QASYPAEV(서열번호 104), ASSYPAEV(서열번호 105), LGSYPAEV(서열번호 106), QSTNKAEV(서열번호 107), HSSYPAEV(서열번호 108), SSSYTAEV(서열번호 109), TSLYPAAE(서열번호 110), ASSYQAEV(서열번호 111), QSSYTSL(서열번호 112), QSRYPAAE(서열번호 113), LSSYQAEV(서열번호 114), HSSYPAAV(서열번호 115), QSSNPAAV(서열번호 116), QSSYTAEV(서열번호 117), TSLCPAEV(서열번호 118), QRSYTAEV(서열번호 119) 또는 QSSYQAAE(서열번호 120)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) [N1]-[N2]-[N3]은 SSYPAEVVQ(서열번호 121), SKYPAEVVQ(서열번호 122), SLYPAEVVQ(서열번호 123), SRYPAEVVQ(서열번호 124), SSYPPSLVQ(서열번호 125), GAYPAEVVQ(서열번호 126), GSYPAEVVQ(서열번호 127), ASYPAEVVQ(서열번호 128), STNKAEVVQ(서열번호 129), SSYTAEVVQ(서열번호 130), SKYPAEVEQ(서열번호 131), SLYPAAEVQ(서열번호 132), SSYQAEVVQ(서열번호 133), SSYTSLVQ(서열번호 134), SRYPAAEVQ(서열번호 135), SSYPPSLEQ(서열번호 136), SSYPPSLVK(서열번호 140), SSYPAEVVK(서열번호 141), SKYPAEVVH(서열번호 142), SSYPAAVVQ(서열번호 143), SSNPAEVVQ(서열번호 144), SLCPAEVVQ(서열번호 145), RSYTAEVVQ(서열번호 146), SSYTAEVVK(서열번호 147), SSYPAEVLQ(서열번호 148) 또는 SSYQAEVVQ(서열번호 149)를 포함하거나;
- (b) [N1]-[N2]-[N3]은 QSSYPAEVVQ(서열번호 150), QSKYPAEVVQ(서열번호 151), TSLYPAEVVQ(서열번호 152), SSSYPAEVVQ(서열번호 153), QSRYPAEVVQ(서열번호 154), QSSYPPSLVQ(서열번호 155), AGAYPAEVVQ(서열번호 156), IGSYPAEVVQ(서열번호 157), QASYPAEVVQ(서열번호 158), ASSYPAEVVQ(서열번호 159), LGSYPAEVVQ(서열번호 160), QSTNKAEVVQ(서열번호 161), HSSYPAEVVQ(서열번호 162), SSSYTAEVVQ(서열번호 163), QSKYPAEVEQ(서열번호 164), TSLYPAAEVQ(서열번호 165), ASSYQAEVVQ(서열번호 166), QSSYTSLVQ(서열번호 167), QSRYPAAEVQ(서열번호 168), QSSYPPSLEQ(서열번호 169), QSSYPPSLVKK(서열번호 170), LSSYQAEVVQ(서열번호 171), SSSYPAEVVKK(서열번호 172), QSKYPAEVVHK(서열번호 173), HSSYPAAVVQ(서열번호 174),

QSSNPAEVLQK(서열번호 175), SSSYPAEVVQK(서열번호 176), QSSYTAEEVQK(서열번호 177), TSLCPAEVVQK(서열번호 178), QRSYTAEEVQK(서열번호 179), QSSYTAEEVKK(서열번호 180), HSSYPAEVLQK(서열번호 181) 또는 QSSYQAEVQK(서열번호 182)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, [N0]을 추가로 포함하고, [N0]은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함하되,

- (a) X_A 번 위치는 T, I 또는 N이고;
- (b) X_B 번 위치는 N이며;
- (c) X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K인, AAV 캡시드 변이체.

청구항 10

제9항에 있어서, [N0]은,

- (a) TN, IN, NN, NT, NS 또는 NK를 포함하거나;
- (b) TNN, TNT, INN, TNS, NNN 또는 TNK를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, [N0]-[N1]은 TNNQSS(서열번호 183), TNNQSK(서열번호 184), TNNTSL(서열번호 185), TNNSSS(서열번호 186), TNNQSR(서열번호 187), TNNAGA(서열번호 188), TNNIGS(서열번호 189), TNNQAS(서열번호 190), TNTASS(서열번호 191), TNNLGS(서열번호 192), TNNQST(서열번호 193), TNNHSS(서열번호 194), TNNQSK(서열번호 184), TNNLSS(서열번호 195), INNQSS(서열번호 196), TNSQSS(서열번호 197), NNNQSR(서열번호 198), TNSTSL(서열번호 199), TNNQRS(서열번호 200) 또는 TNKQAS(서열번호 201)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500), TNNQSKYPAEVVQK(서열번호 503), TNNTSLYPAEVVQK(서열번호 506), TNNSSSYPAEVVQK(서열번호 508), TNNQSRYPAEVVQK(서열번호 510), TNNQSSYPPSLVQK(서열번호 512), TNNAGAYPAEVVQK(서열번호 513), TNNIGSYPAEVVQK(서열번호 514), TNNQASYPAEVVQK(서열번호 517), TNTASSYPAEVVQK(서열번호 520), TNNLGSYPAEVVQK(서열번호 523), TNNQSTNKAEVVQK(서열번호 524), TNNHSSYPAEVVQK(서열번호 525), TNNSSSYTAEEVQK(서열번호 526), TNNQSKYPAEEVQK(서열번호 529), TNNTSLYPAEVVQK(서열번호 530), TNTASSYQAEVVQK(서열번호 531), TNNQSSYTPSLVQK(서열번호 533), TNNQSRYPAEVVQK(서열번호 534), TNNQSSYPPSLEQK(서열번호 535), TNNQSSYPPSLVKK(서열번호 536), TNNLSSYQAEVVQK(서열번호 539), TNNSSSYPAEVKK(서열번호 540), TNNQSKYPAEVVHK(서열번호 542), INNQSSYPAEVVQK(서열번호 543), TNNHSSYPAAVVQK(서열번호 545), TNSQSSNPAEVVQK(서열번호 548), TNNSSSYPAEVVQK(서열번호 551), NNNQSRYPAEVVQK(서열번호 552), TNNQSSYTAEEVQK(서열번호 553), TNNTSLCPAEVVQK(서열번호 554), TNSTSLYPAEVVQK(서열번호 556), TNNQRSYTAEEVQK(서열번호 557), TNNQSSYTAEEVKK(서열번호 558), TNNHSSYPAEVLQK(서열번호 560), TNNQSSYQAEVVQK(서열번호 562) 또는 TNKQASYPAEVVQK(서열번호 563)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, [N4]를 추가로 포함하되, [N4]는 X_6 및 X_{16} 번 위치를 포함하되,

- (a) X_6 번 위치는 T, P 또는 N이고;
- (b) X_{16} 번 위치는 A인, AAV 캡시드 변이체.

청구항 14

제13항에 있어서, [N4]는 TA, PA 또는 NA를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, [N3]-[N4]는 VQKTA(서열번호 564), EQKTA(서열번호 565), VKKTA(서열번호 566), VQKPA(서열번호 567), VHKTA(서열번호 568), VQQTa(서열번호 569), VQKNA(서열번호 570) 또는 LQKTA(서열번호 571)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1232), TNNSSYPAEVVQKTA(서열번호 1539), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1327), TNNQSSYPPLVQKTA(서열번호 1300), TNNAGAYPAEVVQKTA(서열번호 1021), TNNIGSYPAEVVQKTA(서열번호 1112), TNNQASYPAEVVQKTA(서열번호 1194), TNTASSYPAEVVQKTA(서열번호 1575), TNNLGSYPAEVVQKTA(서열번호 1027), TNNQSTNKAEVVQKTA(서열번호 1578), TNNHSSYPAEVVQKTA(서열번호 1310), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNSSSYTAEEVVQKTA(서열번호 1214), TNNQSKYPAEVEQKTA(서열번호 1254), TNNTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1583), TNTASSYQAEVVQKTA(서열번호 1584), TNNQSSYTPSLVQKTA(서열번호 1585), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1342), TNNQSSYPPLVQKTA(서열번호 1590), TNNQSSYPPLVKKTA(서열번호 1591), TNNLSSYQAEVVQKTA(서열번호 1592), TNNQSSYPPLVQKPA(서열번호 1593), TNNSSYPAEVVKKTA(서열번호 1331), TNNQSKYPAEVVHKTA(서열번호 1453), TNNSSYPAEVVQKPA(서열번호 1142), INNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1024), TNNHSSYPAAVVQKTA(서열번호 1598), TNSQSSNPAAEVVQKTA(서열번호 1599), TNNSSYPAEVVQQTa(서열번호 1419), NNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1601), TNNQSSYTAEEVVQKNA(서열번호 1602), TNNTSLCPAEVVQKTA(서열번호 1603), TNNTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1605), TNNQRSYTAEEVVQKTA(서열번호 1604), TNNQSSYTAEEVVKKTA(서열번호 1606), TNNHSSYPAEVLQKTA(서열번호 1607), TNNQSSYQAEVVQKTA(서열번호 1608) 또는 TNKQASYPAEVVQKTA(서열번호 1587)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) [N2]-[N3]은 루프 VIII에 존재하고/하거나;
- (b) [N0], [N1] 및 [N4]는 루프 VIII에 존재하되;

상기 루프 VIII은 서열번호 982의 571 내지 599번 위치를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

- (i) [N0]의 X_A 는, 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 571번 위치에 존재하고, [N0]의 X_B 는 572번 위치에 존재하며, [N0]의 X_C 는 573번 위치에 존재하고/하거나;
- (ii) [N1]의 X_D 는, 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 574번 위치에 존재하고, [N1]의 X_E 는 575번 위치에 존재하고, [N1]의 X_F 는 576번 위치에 존재하고/하거나;
- (iii) [N2]의 X_1 은, 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 577번 위치에 존재하고, [N2]의 X_2 는 578번 위치에 존재하고, [N2]의 X_3 은 579번 위치에 존재하고, [N2]의 X_4 는 580번 위치에 존재하고, [N2]의 X_5 는 581번 위치에 존재하고/하거나;
- (iv) [N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 582 내지 584번 위치에 존재하고/하거나;
- (v) [N4]의 X_G 는, 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 585번 위치에 존재하고, [N4]의 X_H 는 586번 위치에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 19

AAV 캡시드 변이체로서,

- (a) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 임의의 것의 아미노산 서열;
 - (b) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
 - (c) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열
- 을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

- (a) 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 임의의 것의 아미노산 서열;
 - (b) 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
 - (c) 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열
- 을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서,

- (i) 3개의 연속적인 아미노산은 YPA를 포함하고/하거나;
- (ii) 4개의 연속적인 아미노산은 YPAE(서열번호 21)를 포함하고/하거나;
- (iii) 5개의 연속적인 아미노산은 YPAEV(서열번호 1)를 포함하고/하거나;
- (iv) 6개의 연속적인 아미노산은 YPAEVV(서열번호 725)를 포함하고/하거나;
- (v) 7개의 연속적인 아미노산은 YPAEVVQ(서열번호 726)를 포함하고/하거나;
- (vi) 아미노산 서열은 YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 아미노산 서열 YPAEVVQK(서열번호 943) 또는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

- (i) 상기 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열; 또는 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함하고/하거나
- (ii) 상기 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열; 또는 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노산 Y는 서열번호 982에 대해서 넘버링된, 577번 위치에 존재하고, 상기 PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열은 578 내지 584번 위치에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 739의 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 738의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하되, 선택적으로 상기 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 738의 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 상기 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하되, 선택적으로 상기 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하고/하거나;

(ii) 상기 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하되, 선택적으로 뉴클레오타이드 서열은 코돈 최적화된, AAV 캡시드 변이체.

청구항 28

서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 캡시드 변이체는,

(i) 서열번호 138, 139 또는 982의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성(tropism)에 비해서, CNS 세포 또는 조직, 예를 들어, 뇌 세포, 뇌 조직, 척수 세포 또는 척수 조직에 대한 증가된 향성을 갖고/하거나;

(ii) 뇌 영역, 예를 들어, 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 퍼킨지층, 소뇌 심부핵 및/또는 소뇌에 형질도입되고, 선택적으로 형질도입 수준은, 예를 들어, 검정, 예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같은, 예를 들어, 면역조직화학 검정 또는 qPCR 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 139의 참조 서열과 비교할 때 적어도 1.5, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 3.0, 3.2, 3.5, 3.7, 4.0, 4.2, 4.5, 4.7, 4.9, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35배 더 크고/크거나;

(iii) 예를 들어, 실시예 1에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 138의 참조 서열과 비교하여 상기 뇌에서 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 또는 65배 풍부하고/하거나;

(iv) 예를 들어, 실시예 1에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 138의 참조 서열과 비교하여 상기 뇌에서 적어도 약 10, 12, 15, 17, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 61, 62, 63, 64 또는 65배 풍부하고/하거나;

(v) 실시예 1, 2 및 4에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 138의 참조 서열과 비교하여 적어도 2 내지 3개의 중, 예를 들어, 비인간 영장류 및 설치류(예를 들어, 래트 또는 마우스)의 뇌에서 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 20, 25, 30, 35, 40, 45배 풍부하고/하거나;

(vi) 실시예 4에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 982의 참조 서열과 비교하여 뇌에서 적어도 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 100, 125, 150, 175, 200 또는 225배 풍부하고/하거나;

(vii) 뇌 영역에 증가된 페이로드 수준을 전달하되, 선택적으로 페이로드 수준은 검정, 예를 들어, qRT-PCR 또는 qPCR 검정(예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같은)에 의해서 측정되는 경우 서열번호 139의 참조 서열과

비교할 때 적어도 20, 25, 30, 35배 증가되고, 선택적으로 상기 뇌 영역은 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 퍼킨지층, 소뇌 심부핵 및/또는 소뇌이고/이거나;

(viii) 뇌 영역에 증가된 바이러스 게놈 수준을 전달하되, 선택적으로 바이러스 게놈 수준은 검정, 예를 들어, qRT-PCR 또는 qPCR 검정(예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같음)에 의해서 측정되는 경우 서열번호 139의 참조 서열과 비교할 때 적어도 1.5, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 3.0, 3.2, 3.5, 3.7, 4.0, 4.2, 4.5, 4.7, 4.9 또는 5배 증가되고, 선택적으로 상기 뇌 영역은 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 퍼킨지층, 소뇌 심부핵 및/또는 소뇌이고/이거나;

(ix) 실시예 2에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 139의 참조 서열과 비교하여 척수 영역에서 적어도 약 3, 3.5, 4.0, 4.5, 5, 5.0, 6.0 또는 6.5배 풍부하고, 선택적으로, 상기 척수 영역은 경추 영역, 요추 영역, 흉추 영역 또는 이들의 조합이고/이거나;

(x) 후근 신경절(dorsal root ganglia: DRG)에서의 형질도입에 비해서 뇌 영역에서 우선적인 형질도입을 나타내고/내거나;

(xi) 간에서의 형질도입에 비해서 뇌 영역에서 우선적인 형질도입을 나타내고/내거나;

(xii) 뉴런 세포 및 비-뉴런 세포, 예를 들어, 신경아교 세포(예를 들어, 희소돌기아교세포 또는 성상세포)에 형질도입될 수 있는, AAV 캡시드 변이체.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 31

제30항에 있어서,

(i) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열;

(iii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열; 및/또는

(iv) 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열

을 포함하되,

선택적으로 상기 폴리뉴클레오타이드는 코돈 최적화된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.

청구항 32

펩타이드로서,

(a) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 임의의 것의 아미노산 서열;

(b) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는

(c) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열

을 포함하는, 펩타이드.

청구항 33

펩타이드로서,

(i) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열;

(ii) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을

포함하는 아미노산 서열; 또는

(iii) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열로부터의 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7개의 연속적인 아미노산을 포함하는, 펩타이드.

청구항 34

AAV 입자로서, 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체, 제30항 또는 제31항의 폴리뉴클레오타이드에 의해서 암호화된 AAV 캡시드 변이체 또는 제32항 또는 제33항의 펩타이드를 포함하는 AAV 캡시드 변이체를 포함하는, AAV 입자.

청구항 35

제34항에 있어서, 페이로드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하되, 선택적으로 암호화된 페이로드는 치료용 단백질 또는 이의 기능적 변이체; 항체 또는 항체 단편; 효소; 유전자 편집 시스템의 성분; RNAi 작용제(예를 들어, dsRNA, siRNA, shRNA, pre-miRNA, pri-miRNA, miRNA, stRNA, lncRNA, piRNA 또는 snoRNA); 또는 이들의 조합을 포함하는, AAV 입자.

청구항 36

제35항에 있어서,

(i) 상기 치료용 단백질 또는 이의 기능적 변이체, 예를 들어, 재조합 단백질은 신경 또는 신경변성 장애, 근육 또는 신경근 장애 또는 신경 종양학적 장애와 연관(예를 들어, 이들 장애에서 비정상적으로 발현)되되, 선택적으로 상기 치료용 단백질 또는 이의 기능적 변이체는 아포지질단백질 E(APOE)(예를 들어, ApoE2, ApoE3 및/또는 ApoE4); 인간 생존 운동 뉴런(human survival of motor neuron: SMN) 1 또는 SMN2; 글루코세레브로시다제(GBA1); 방향족 L-아미노산 데카복실라제(AADC); 아스파토아실라제(ASPA); 트라이키프티달 펩티다제 I(CLN2); 베타-갈락토시다제(GLB1); N-설포글루코사민 설포하이드롤라제(SGSH); N-아세틸-알파-글루코사미니다제(NAGLU); 이두로네이트 2-설파타제(IDS); 세포내 콜레스테롤 수송인자(NPC1); 기각소닌(gigaxonin)(GAN); 또는 이들의 조합으로부터 선택되고/되거나;

(ii) 상기 항체 또는 항체 결합 단편은,

(a) CNS 관련 표적, 예를 들어, 신경 또는 신경변성 장애와 연관된 항원, 예를 들어, β -아밀로이드, APOE, 타우, SOD1, TDP-43, 헌팅틴(HTT), 및/또는 시누클레인;

(b) 근육 또는 신경근 관련 표적, 예를 들어, 근육 또는 신경근 장애와 연관된 항원; 또는

(c) 신경 종양학 관련 표적, 예를 들어, 신경 종양학적 장애와 연관된 항원, 예를 들어, HER2 또는 EGFR(예를 들어, EGFRvIII)에 결합하고/하거나;

(iii) 상기 효소는 메가뉴클레아제, 징크 핑거 뉴클레아제, TALEN, 재조합효소, 인테그라제, 염기 편집기, Cas9 또는 이들의 단편을 포함하고/하거나;

(iv) 유전자 편집 시스템의 성분은 CRISPR-Cas 시스템의 하나 이상의 성분을 포함하되, 선택적으로 상기 CRISPR-Cas 시스템의 하나 이상의 성분은 Cas9, 예를 들어, Cas9 오쏘로그 또는 Cpf1, 및 단일 가이드 RNA(sgRNA)를 포함하고,

(a) 상기 sgRNA는 cas9 효소의 상류(5')에 위치하고/하거나;

(b) 상기 sgRNA는 cas9 효소의 하류(3')에 위치하고/하거나;

(v) 상기 RNAi 작용제(예를 들어, dsRNA, siRNA, shRNA, pre-miRNA, pri-miRNA, miRNA, stRNA, lncRNA, piRNA 또는 snoRNA)는 CNS 관련 유전자, mRNA 및/또는 단백질의 발현을 조절, 예를 들어, 저해하되, 선택적으로 상기 CNS 관련 유전자는 SOD1, MAPT, APOE, HTT, C9ORF72, TDP-43, APP, BACE, SNCA, ATXN1, ATXN3, ATXN7, SCN1A-SCN5A, SCN8A-SCN11A 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, AAV 입자.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 페이로드를 암호화하는 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된

프로모터를 포함하는 바이러스 게놈을 포함하되, 선택적으로

(i) 상기 프로모터는 인간 신장 인자 1 α -소단위(human elongation factor 1 α -subunit)(EF1 α), 거대세포바이러스(CMV) 극초기 인핸서 및/또는 프로모터, 치킨 β -액틴(CBA) 및 이의 유도체 CAG, β -글루쿠로니다제(GUSB) 또는 유비퀴틴(UBC), 뉴런-특이적 엔올라제(NSE), 혈소판-유래 성장 인자(PDGF), 혈소판-유래 성장 인자 B-사슬(PDGF- β), 세포내 접착 분자 2(ICAM-2), 시냅신(Syn), 메틸-CpG 결합 단백질 2(MeCP2), Ca²⁺/칼모둘린-의존성 단백질 키나제 II(CaMKII), 대사자극성 글루타메이트 수용체 2(mGluR2), 신경필라멘트 경쇄(NFL) 또는 중쇄(NFH), β -글로빈 미니유전자 n β 2, 프리프로엔케팔린(PPE), 엔케팔린(Enk) 및 흥분성 아미노산 수송체 2(EAAT2), 신경아교 원섬유 산성 단백질(GFAP), 수초 염기성 단백질(MBP), 심혈관 프로모터(예를 들어, α MHC, cTnT 및 CMV-MLC2k), 간 프로모터(예를 들어, hAAT, TBG), 골격근 프로모터(예를 들어, 데스민, MCK, C512) 또는 이의 단편, 예를 들어, 절단 또는 기능적 변이체로부터 선택되거나;

(ii) 상기 프로모터는 EF-1 α 프로모터 변이체, 예를 들어, 절단된 EF-1 α 프로모터이거나;

(iii) 상기 프로모터는 서열번호 987 내지 1007 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열, 서열번호 987 내지 1007의 뉴클레오타이드 서열에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환을 포함하는 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 987 내지 1007 중 어느 하나와 적어도 80%(예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 입자.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 바이러스 게놈은,

(i) polyA 신호 서열;

(ii) 역위 말단 반복부(inverted terminal repeat: ITR) 서열로서, 선택적으로 ITR 서열은 상기 암호화된 페이로드에 대해서 5'에 위치하고/하거나 상기 ITR 서열은 상기 암호화된 페이로드에 대해서 3'에 위치하는, 상기 ITR;

(iii) 인핸서, 코작서열, 인트론 영역 및/또는 엑손 영역; 및/또는

(iv) miR 결합 부위, 예를 들어, 상응하는 miRNA가 발현되는 세포 또는 조직에서 상기 바이러스 게놈에 의해서 암호화된 항체 분자의 발현을 조절, 예를 들어, 감소시키는 miR 결합 부위를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열로서, 선택적으로 암호화된 miR 결합 부위는 DRG, 간, 심장, 조혈 계통 또는 이들의 조합의 세포 또는 조직에서 상기 암호화된 항체 분자의 발현을 조절, 예를 들어, 감소시키는, 상기 뉴클레오타이드 서열

을 추가로 포함하는, AAV 입자.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 바이러스 게놈은,

(i) 상기 암호화된 miR 결합 부위의 적어도 1 내지 5개의 카피, 예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 카피;

(ii) 암호화된 miR 결합 부위의 적어도 3개의 카피로서, 선택적으로

(a) 3개 모두의 카피는 동일한 miR 결합 부위를 포함하거나, 상기 카피 중 적어도 1개, 2개, 3개 또는 전부는 상이한 miR 결합 부위를 포함하고/하거나;

(b) 상기 암호화된 miR 결합 부위의 3개의 카피는 연속적이거나(예를 들어, 스페이스에 의해서 분리되지 않음), 스페이스에 의해서 분리되되, 선택적으로, 상기 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환) 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환)을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 상기 암호화된 miR 결합 부위의 적어도 3개의 카피; 또는

(iii) 암호화된 miR 결합 부위의 적어도 4개의 카피로서, 선택적으로

(a) 4개 모두의 카피는 동일한 miR 결합 부위를 포함하거나, 상기 카피 중 적어도 1개, 2개, 3개 또는 전부는 상이한 miR 결합 부위를 포함하고/하거나;

(b) 상기 암호화된 miR 결합 부위의 4개의 카피는 연속적이거나(예를 들어, 스페이서에 의해서 분리되지 않음), 스페이서에 의해서 분리되되, 선택적으로, 상기 스페이서는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환) 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환)을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 상기 암호화된 miR 결합 부위의 적어도 4개의 카피

를 포함하는, AAV 입자.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 상기 암호화된 miR 결합 부위는 miR122 결합 부위, miR183 결합 부위, miR-1 결합 부위, miR-142-3p 또는 이들의 조합을 포함하되, 선택적으로

(i) 상기 암호화된 miR122 결합 부위는 서열번호 4673의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4673에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고/하거나;

(ii) 상기 암호화된 miR183 결합 부위는 서열번호 4676의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4676에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고/하거나;

(iii) 상기 암호화된 miR-1 결합 부위는 서열번호 4679의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4679에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고/하거나;

(iv) 상기 암호화된 miR-142-3p 결합 부위는 서열번호 4675의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4675에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 입자.

청구항 41

제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 바이러스 게놈은,

(i) 단일 가닥이거나;

(ii) 자가 상보적인, AAV 입자.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항의, 단리된, 예를 들어, 재조합체인, AAV 캡시드 변이체, 폴리뉴클레오타이드, 펩타이드, 또는 AAV 입자.

청구항 43

제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 제30항, 제31항 및 제42항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오타이드 또는 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 벡터.

청구항 44

세포, 예를 들어, 숙주 세포로서, 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체, 제30항,

제31항 및 제42항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오타이드, 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 AAV 입자 또는 제43항의 벡터를 포함하되, 선택적으로

- (i) 상기 세포는 포유동물 세포 또는 곤충 세포이고/이거나;
- (ii) 상기 세포는 뇌 영역 또는 척수 영역의 세포, 선택적으로 뇌간, 해마 또는 시상의 세포이고/이거나;
- (iii) 상기 세포는 뉴런, 감각 뉴런, 운동 뉴런, 성상세포, 신경아교 세포, 희소돌기아교세포, 또는 근육 세포 (예를 들어, 심장, 횡경막, 또는 사두근의 세포)인, 세포, 예를 들어, 숙주 세포.

청구항 45

AAV 입자의 제조 방법으로서,

- (i) 바이러스 계놈을 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계; 및
 - (ii) 상기 숙주 세포를 상기 바이러스 계놈을 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체 또는 제30항, 제31항 및 제32항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오타이드에 의해서 암호화된 AAV 캡시드 변이체에 봉입시키기에 적합한 조건하에 인큐베이션시키는 단계를 포함함으로써,
- 상기 AAV 입자를 제조하는, 방법.

청구항 46

제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자, 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자 및 억제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 억제학적 조성물.

청구항 47

페이로드를 세포 또는 조직(예를 들어, CNS 세포 또는 CNS 조직)에 전달하는 방법으로서, 유효량의 제46항의 억제학적 조성물, 제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 세포는,

- (i) 뇌 영역 또는 척수 영역의 세포, 선택적으로 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 퍼킨지층, 소뇌 심부핵, 소뇌, 경추 척수 영역, 흉추 척수 영역, 요추 척수 영역 또는 이들의 조합의 세포이고;
- (ii) 심장, 예를 들어, 심방 또는 심실의 세포이고;
- (iii) 근육(예를 들어, 사두근의 세포) 또는 간의 세포이고;
- (iv) 뉴런, 감각 뉴런, 운동 뉴런, 성상세포, 신경아교 세포 또는 희소돌기아교세포이고;
- (v) 대상체 내에 존재하되, 선택적으로 상기 대상체는 유전 장애(예를 들어, 단일 유전자 질환 또는 다유전자 질환), 신경 장애(예를 들어, 신경변성 장애), 신경 중양학적 장애, 근육 장애 또는 신경근 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 진단되었거나, 이를 가질 위험이 있는, 상기 대상체 내에 존재하는, 방법.

청구항 49

유전 장애, 예를 들어, 단일유전인자 장애 또는 다중유전인자 장애를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 제46항의 억제학적 조성물, 제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 50

신경 장애, 예를 들어, 신경변성 장애, 신경 종양학적 장애, 근육 장애, 또는 신경근 장애를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 제46항의 약제학적 조성물, 제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 51

근육 장애, 또는 신경근 장애를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 제46항의 약제학적 조성물, 제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자, 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 52

신경 종양학적 장애를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 유효량의 제46항의 약제학적 조성물, 제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 53

제48항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유전 장애, 신경 장애, 신경변성 장애, 근육 장애, 신경근 장애, 또는 신경 종양학적 장애는 헌팅턴병, 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS), 고세병, 루이소체 치매, 파킨슨병, 척추 근육 위축증, 알츠하이머병, 백질이영양증(예를 들어, 알렉산더병, 자율 신경계 질환을 동반한 상염색체 우성 백질이영양증(autosomal dominant leukodystrophy with autonomic diseases: ADLD), 카나반병, 뇌하수체상핵색소증(cerebrotendinous xanthomatosis: CTX), 이염성 백질이영양증(metachromatic leukodystrophy: MLD), 펠리체우스-메르츠바허병(Pelizaeus-Merzbacher disease) 또는 레프숨병(Refsum disease)) 또는 암(예를 들어, HER2/neu 양성 암 또는 교모세포종)인, 방법.

청구항 54

제49항 내지 제53항 중 어느 하나에 있어서, 치료는 상기 대상체에서 질환 또는 장애의 진행의 예방을 포함하는, 방법.

청구항 55

제48항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 56

제48항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AAV 입자는, 상기 대상체에게,

(i) 정맥내로, 수조내 마그나 주사(intra-cisterna magna injection: ICM)를 통해, 뇌내로, 청수강내로, 뇌실내로, 뇌실질내 투여를 통해 또는 근육내로;

(ii) 예를 들어, 마이크로버블의 정맥내 투여와 커플링된 집속 초음파(focused ultrasound: FUS)(FUS-MB) 또는 정맥내 투여와 커플링된 MRI-가이드 FUS를 통해서; 또는

(iii) 정맥내로

투여되는, 방법.

청구항 57

페이로드를 세포 또는 조직에 전달하는 방법에 사용하기 위한, 제46항의 약제학적 조성물, 제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자.

청구항 58

유전 장애, 신경 장애, 신경변성 장애, 근육 장애, 신경근 장애, 또는 신경 중양학적 장애의 치료 방법에 사용하기 위한, 제46항의 약제학적 조성물, 제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자.

청구항 59

의약의 제조에 사용하기 위한, 제46항의 약제학적 조성물, 제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자.

청구항 60

의약의 제조에서의, 제46항의 약제학적 조성물, 제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자의 용도.

청구항 61

유전 장애, 신경 장애, 신경변성 장애, 근육 장애, 신경근 장애, 또는 신경 중양학적 장애의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 제46항의 약제학적 조성물, 제34항 내지 제42항 중 어느 한 항의 AAV 입자, 제1항 내지 제29항 및 제42항 중 어느 한 항의 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 제32항, 제33항 및 제42항 중 어느 한 항의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2022년 2월 8일자로 출원된 미국 가출원 제63/307,742호 및 2022년 5월 9일자로 출원된 미국 가출원 제63/339,574호에 대한 우선권을 주장하고 상기 기초 출원 각각의 전체 내용은 이들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원은 XML 형식의 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하고 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. 2023년 1월 24일자로 작성된 상기 XML 카피는 V2071-1111PCT_SL.xml이고 크기가 2,233,613바이트이다.

[0005]

기술분야

[0006]

본 개시내용은 아데노 관련 바이러스 캡시드 단백질 및 이의 변이체의 제조, 용도 및/또는 제형을 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007]

중추 신경계(CNS)로의 유전자 전달은 유전자 요법에서 여전히 중요한 과제이다. 개선된 뇌 향성(brain tropism)을 갖는 조작된 아데노 관련 바이러스(AAV) 캡시드는 CNS 전달의 한계에 대한 매력적인 해결책을 제공한다.

[0008]

AAV 유래 벡터는 이들의 비병원성 특성, 이들의 낮은 면역원성 프로파일, 숙주 게놈으로의 낮은 통합률 및 비분열 세포에서의 장기간 트랜스진 발현으로 인해서 임상 유전자 전달을 위한 유망한 도구이다. 그러나 특정 기관에서 AAV 자연 변이체의 형질도입 효율은 임상 적용에 대해서는 너무 낮고, 기존 중화 항체에 의한 캡시드 중화는 많은 비율의 환자의 치료를 방해할 수 있다. 이들 이유 때문에 증진된 성질을 가진 새로운 캡시드 변이체를 수득하기 위해 상당한 노력을 기울여 왔다. 지금까지 시험된 많은 접근법 중에서, 중요한 진보는 오류 유발 PCR, 다양한 모체 혈청형의 서플링 또는 한정된 위치에서 완전히 무작위 매핑된 짧은 펩타이드의 삽입을 사용한 캡시드 서열 무작위 매핑에 의해 생성된 캡시드 변이체의 시험관내 또는 생체내 선택을 사용한 AAV 캡시드의 유

도된 진전으로부터 초래하였다.

[0009] 개선된 특성, 예를 들어, 전신 투여 시 표적 세포 또는 조직에 대한 개선된 향성을 갖는 AAV 캡시드를 제공하려는 시도는 제한되게 성공적이었다. 이와 같이, 관심 페이로드를 표적 세포 또는 조직, 예를 들어, CNS 세포 또는 조직 또는 근육 세포 또는 조직으로 전달하기 위한 AAV 캡시드 및 생성된 AAV 캡시드를 생산하는 개선된 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0010] 본 개시내용은 적어도 부분적으로 AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 포함하는 AAV 입자의 제조 및 사용을 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 조직, 또는 세포, 예를 들어, CNS 조직, CNS 세포, 심장 세포, 심장 조직, 근육 세포, 근육 조직, 간 세포 또는 간 조직에 대한 향상된 향성을 갖는다. 상기 향상은 장애, 예를 들어, 신경 또는 신경변성 장애, 근육 또는 신경근 장애 또는 신경 중양학적 장애의 치료를 위해서 세포 또는 조직에 페이로드, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 페이로드를 전달하기에 유용할 수 있다.

[0011] 따라서, 일 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 T 이외의 아미노산(예를 들어, Y, N 또는 C)을 포함하는 AAV 캡시드 변이체, 예를 들어, AAV5 캡시드 변이체를 제공한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 Y를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 N을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 C를 포함한다.

[0012] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 트레오닌(T)을 대체하는 하나 초과 아미노산을 포함하는 AAV 캡시드 변이체, 예를 들어, 야생형 AAV5 캡시드의 변이체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 아미노산의 삽입은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 T를 대체한다. 일부 실시형태에서, 8개 아미노산의 삽입은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 T를 대체한다.

[0013] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 식 [N2]-[N3]을 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하고, (i) [N2]는 X1, X2, X3, X4 및 X5번 위치를 포함하고, (a) X1번 위치는 Y, N, 또는 C이고; (b) X2번 위치는 P, K, T 또는 Q이며; (c) X3번 위치는 A 또는 P이고; (d) X4번 위치는 E, S 또는 A이며; (e) X5번 위치는 V, L 또는 E이고; (ii) [N3]의 아미노산 서열은 VQK, EQK, VKK, VHK, VQQ 또는 LQK의 아미노산 서열을 포함하고; 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (ii)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하고; 선택적으로 [N2]-[N3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X1번 위치에 Y를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X2번 위치에 P를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X3번 위치에 A를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X4번 위치에 E를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X5번 위치에 V를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N3]의 아미노산 서열은 VQK이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X1은 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 577번 위치에 존재하고, [N2]의 X2는 578번 위치에 존재하고, [N2]의 X3은 579번 위치에 존재하고, [N2]의 X4는 580번 위치에 존재하고, [N2]의 X5는 581번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 581번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 582 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다.

[0014] 일부 실시형태에서, [N2]의 아미노산 서열은 YPAEV(서열번호 1)로 이루어진다. 일부 실시형태에서, [N3]의 아미노산 서열은 VQK로 이루어진다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 야생형 AAV5, 예를 들어, 서열번호 138의 577번 위치에 트레오닌(T)을 대체한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 야생형 AAV5, 예를 들어, 서열번호 138의 577번 위치에 트레오닌(T)을 대체하고, [N2]의 아미노산 서열은 YPAEV(서열번호 1)로 이루어지고, [N3]의 아미노산 서열은 VQK로 이루어진다. 일부 실시형태에서, [N2]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 581번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 582 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다.

[0015] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기 중 1개, 2개, 3개 또는 전부를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하고: (i) [N0]이되, [N0]의 아미노산 서열은 TNN, TNT, INN, TNS, NNN 또는 TNK를 포함하는, [N0]; (ii) [N1]이되, [N1]의 아미노산 서열은 QSS, QSK, TSL, SSS, QSR, AGA, IGS, QAS, ASS, LGS,

QST, HSS, LSS 또는 QRS를 포함하는, [N1]; (iii) [N2]이되, [N2]의 아미노산 서열은 YPAEV(서열번호 1), YPPSL(서열번호 2), NKAEV(서열번호 3), YTAEV(서열번호 4), YPAEE(서열번호 5), YQAEV(서열번호 6), YTPSL(서열번호 7), YPAAV(서열번호 8), NPAEV(서열번호 9), CPAEV(서열번호 10) 또는 YQAAE(서열번호 11)를 포함하는, [N2]; (iv) [N3]이되, [N3]의 아미노산 서열은 VQK, EQK, VKK, VHK, VQQ 또는 LQK를 포함하는, [N3]; 및/또는 (v) [N4]이되, [N4]의 아미노산 서열은 TA, PA 또는 NA를 포함하는, [N4]; 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (v)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하고; 선택적으로 [N0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N0]의 아미노산 서열은 TNN이다. 일부 실시형태에서, [N1]의 아미노산 서열은 QSS이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 아미노산 서열은 YPAEV(서열번호 1)이다. 일부 실시형태에서, [N3]의 아미노산 서열은 VQK이다. 일부 실시형태에서, [N4]의 아미노산 서열은 TA이다. 일부 실시형태에서, [N0]의 아미노산 서열은 TNN이고/이거나, [N1]의 아미노산 서열은 QSS이고/이거나, [N2]의 아미노산 서열은 YPAEV(서열번호 1)이고/이거나, [N3]의 아미노산 서열은 VQK이고/이거나, [N4]의 아미노산 서열은 TA이다. 일부 실시형태에서, [N0]의 아미노산 서열은 TNN이고, [N1]의 아미노산 서열은 QSS이고, [N2]의 아미노산 서열은 YPAEV(서열번호 1)이고, [N3]의 아미노산 서열은 VQK이고, [N4]의 아미노산 서열은 TA이다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [N0]은 571 내지 573(예를 들어, T571, N572 및 N573)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N1]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N1]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N1]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [N1]은 574 내지 576(예를 들어, Q574, S575 및 S576)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]는 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]-[N3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]-[N3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]-[N3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]-[N3]은 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]-[N3]-[N4]는 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이고, 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]-[N3](YPAEVVQK(서열번호 943))은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다). 일부 실시형태에서, [N0]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 573번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 581번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 582 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N4]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585 내지 586번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 586번 위치에 존재한다.

[0016] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 식 [B]-[C]를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하고, (i) [B]는 X1, X2 및 X3번 위치를 포함하고, (a) X1번 위치는 Q, T, S, A, I, L 또는 H이고; (b) X2번 위치는 S, G 또는 A이고; (c) X3번 위치는 S, K, L, R 또는 A이고; (ii) [C]는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하고; 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 및/또는 (ii)의 상기 아미노산 중

임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하고; 추가로 선택적으로 [B]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]는 X1번 위치에 Q를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 X2번 위치에 S를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 X3번 위치에 S를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]의 아미노산 서열은 QSS이다. 일부 실시형태에서, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]는 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [C]는 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 577번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]-[C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 577번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]의 X1은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574번 위치에 존재하고, [B]의 X2는 575번 위치에 존재하고, [B]의 X3은 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 584번 위치에 존재한다.

[0017]

또 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기 중 1개, 2개, 3개 또는 전부를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하고: (i) [A], [A]의 아미노산 서열은 TNN, TNT, INN, NNN, TNS 또는 TNK를 포함함; (ii) [B], [B]의 아미노산 서열은 QSS, TSL, SSS, QSR, QSK, AGA, IGS, QAS, ASS, LGS 또는 HSS를 포함함; (iii) [C], [C]는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함함; (iv) [D], [D]는 TA 또는 PA의 아미노산 서열을 포함함; 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (v)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하고; 선택적으로 [A]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [C]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [A]의 아미노산 서열은 TNN이다. 일부 실시형태에서, [B]의 아미노산 서열은 QSS이다. 일부 실시형태에서, [A]의 아미노산 서열은 TNN이고, [B]의 아미노산 서열은 QSS이다. 일부 실시형태에서, [A]의 아미노산 서열은 TNN이고, [B]의 아미노산 서열은 QSS이고, [C]의 아미노산 서열은 YPAEVVQK(서열번호 943)이다. 일부 실시형태에서, [A]의 아미노산 서열은 TNN이고, [B]의 아미노산 서열은 QSS이고, [C]의 아미노산 서열은 YPAEVVQK(서열번호 943)이고, [D]의 아미노산 서열은 TA이다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [A]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [A]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [A]는 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [A]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [B]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [B]는 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [C]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [C]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [C]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [C]는 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [B]-[C]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [B]-[C]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 574 내지 577번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [B]-[C]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]-[C]는 574 내지 577번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [C]-[D]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [C]-[D]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 138에 대해서

넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이고, 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [C](YPAEVVQK(서열번호 943))는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다). 일부 실시형태에서, [A]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 573번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [D]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585 내지 586번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 586번 위치에 존재한다.

[0018] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 식 [N2]-[N3]을 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하고, (i) [N2]는 X1, X2, X3, X4 및 X5번 위치를 포함하고, (a) X1번 위치는 Y 또는 T이고; (b) X2번 위치는 Q, T, P 또는 E이고; (c) X3번 위치는 A이고; (d) X4번 위치는 E 또는 D이고; (e) X5번 위치는 V 또는 E이고; (ii) [N3]은 VQK 또는 VQN의 아미노산 서열을 포함하고; 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (ii)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하고; 추가로 선택적으로 [N2]-[N3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N2]의 아미노산 서열은 YPAEV(서열번호 1)로 이루어진다. 일부 실시형태에서, [N3]의 아미노산 서열은 VQK로 이루어진다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 야생형 AAV5, 예를 들어, 서열번호 138의 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 야생형 AAV5, 예를 들어, 서열번호 138의 577번 위치에 트레오닌(T)을 대체하고, [N2]의 아미노산 서열은 YPAEV(서열번호 1)로 이루어지고, [N3]의 아미노산 서열은 VQK로 이루어진다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X1은 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 577번 위치에 존재하고, [N2]의 X2는 578번 위치에 존재하고, [N2]의 X3은 579번 위치에 존재하고, [N2]의 X4는 580번 위치에 존재하고, [N2]의 X5는 581번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 581번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 582 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다.

[0019] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하고, (i) [N0]이되, [N0]은 TNN, TNS, TNT 또는 TNK의 아미노산 서열을 포함하는, [N0]; (ii) [N1]이되, [N1]은 QSS, SLS, SLY, SAT 또는 QTS의 아미노산을 포함하는, [N1]; (iii) [N2]이되, [N2]는 YPAEV(서열번호 1), YQAEV(서열번호 6), YTAEV(서열번호 4), YPAEE(서열번호 5), TEAEV(서열번호 12) 또는 YPADV(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는, [N2]; (iv) [N3]이되, [N3]은 VQK 또는 VQN의 아미노산 서열을 포함하는, [N3]; 및/또는 (v) [N4]이되, [N4]는 TA, PA, TD, NA 또는 PA의 아미노산 서열을 포함하는, [N4]; 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (v)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하고; 추가로 선택적으로 [N0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]-[N3]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N0]은 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [N0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N1]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N1]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N1]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [N1]은 574 내지 576(예를 들어, Q574, S575 및 S576)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]는 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]-[N3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]-[N3]은 서열번호 138에 대해서 넘

버링된 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]-[N3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]-[N3]은 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]-[N3]-[N4]는 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N0]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 573번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 581번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 582 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N4]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585 내지 586번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 586번 위치에 존재한다.

[0020]

일부 실시형태에서, [N0]의 아미노산 서열은 TNN이고/이거나, [N1]의 아미노산 서열은 QSS이고/이거나, [N2]의 아미노산 서열은 YPAEV(서열번호 1)이고/이거나, [N3]의 아미노산 서열은 VQK이고/이거나, [N4]의 아미노산 서열은 TA이다. 일부 실시형태에서, [N0]의 아미노산 서열은 TNN이고, [N1]의 아미노산 서열은 QSS이고, [N2]의 아미노산 서열은 YPAEV(서열번호 1)이고, [N3]의 아미노산 서열은 VQK이고, [N4]의 아미노산 서열은 TA이다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [N2]-[N3]의 아미노산 서열은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이고, 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]-[N3](YPAEVVQK(서열번호 943))은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다). 일부 실시형태에서, [N0]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 573번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 581번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 582 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N4]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585 내지 586번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 586번 위치에 존재한다.

[0021]

또 다른 양상에서, 본 개시내용은 [B]-[C]를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하며, (i) [B]는 X1, X2 및 X3번 위치를 포함하고, (a) X1번 위치는 Q 또는 S이고; (b) X2번 위치는 S, L 또는 A이고; (c) X3번 위치는 S, Y, 또는 T이고; (ii) [C]는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하고; 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (ii)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하고; 추가로 선택적으로 [B]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [C]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]는 QSS이다. 일부 실시형태에서, [C]는 YPAEVVQK(서열번호 943)로 이루어지고, 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]는 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [C]는 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 서열번호

호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 577번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]-[C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 577번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]의 X1은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574번 위치에 존재하고, [B]의 X2는 575번 위치에 존재하고, [B]의 X3은 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 584번 위치에 존재한다.

[0022]

추가 또는 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하고, (i) [A]이되, [A]는 TNN, TNS, TNT 또는 TNK의 아미노산 서열을 포함하는, [A]; (ii) [B]이되, [B]는 QSS, SLY, SAT 또는 SLS의 아미노산 서열을 포함하는, [B]; (iii) [C]이되, [C]는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하는, [C]; 및 (iv) [D]이되, [D]는 TA, TD, NA 또는 PA의 아미노산 서열을 포함하는, [D]; 및 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (v)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하고; 추가로 선택적으로 [A]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [C]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [A]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [A]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [A]는 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [A]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [B]는 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [C]는 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [B]-[C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [B]-[C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 577번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [B]-[C]는 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]-[C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 577번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [C]-[D]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [C]-[D]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [C]-[D]는 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [C]-[D]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [A]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 573번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [D]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585 내지 586번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 586번 위치에 존재한다.

[0023]

추가 또는 다른 양상에서, 본 개시내용은 [K1]-[K2]를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하고, (i) [K1]은 LSY 또는 LYY를 포함하고, (ii) [K2]는 X1, X2, X3 및 X4번 위치를 포함하고, (a) X1번 위치는 Q, T 또는 P이고; (b) X2번 위치는 A이고; (c) X3번 위치는 E 또는 D이고; (d) X4번 위치는 V 또는 E이고; 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (ii)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서

서, [K1]-[K2]는 574번 위치 바로 다음에 존재하고, [K1]-[K2]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체한다.

[0024]

추가와 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하고: (i) TNNS(서열번호 14)를 포함하는 [K0]; (ii) LSY 또는 LYY를 포함하는 [K1]; (iii) QAEV(서열번호 15), TAEV(서열번호 16), PAEV(서열번호 17), PAEE(서열번호 18) 또는 PADV(서열번호 19)를 포함하는 [K2]; (iv) VQK 또는 VQN을 포함하는 [K3]; 및 (v) TA, TD, NA 또는 PA를 포함하는 [K4]; 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (v)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, [K0]은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K0]은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571 내지 574(예를 들어, T571, N572, N573 및 Q574)번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K0]은 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [K0]은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571 내지 574(예를 들어, T571, N572, N573 및 Q574)번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K1]은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K1]은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K1]은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치 바로 다음에 존재하고, [K1]은 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치 바로 다음에 존재하고, [K1]-[K2]-[K3]은 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 575 내지 579번 위치(예를 들어, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 574번 위치 바로 다음에 존재하고, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 575 내지 579번 위치(예를 들어, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다.

[0025]

추가와 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공한다: (a) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 임의의 것의 아미노산 서열; (b) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; (c) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는 (d) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열.

[0026]

추가와 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공한다: (a) 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 임의의 것의 아미노산 서열; (b) 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; (c) 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는

(d) 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열.

[0027] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공한다: (a) 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 임의의 것의 아미노산 서열; (b) 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는 (c) 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; (d) 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열.

[0028] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 943의 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 943의 아미노산 서열은 서열번호 138 또는 982에 따라서 넘버링된 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 943의 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다). 일부 실시형태에서, 서열번호 943의 아미노산 서열은 576번 위치 바로 다음에 존재하고, 서열번호 943의 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다).

[0029] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 138 또는 982에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하는 YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공한다. 일부 실시형태에서, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다).

[0030] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하고, YPAEVVQK(서열번호 943)는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다).

[0031] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하는 YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하며 YPAEVVQK(서열번호 943)는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다).

[0032] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 아미노산 Y를 포함하고 577번 위치 바로 다음에 존재하는 PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열을 추가로 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공한다.

[0033] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 982에 대해서 넘버링된 577번 위치에 아미노산 Y를 포함하고 577번 위치 바로 다음에 존재하는 PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 739의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%(예를 들어, 적어도 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 738의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%(예를 들어, 적어도 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%(예를 들어, 적어도 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[0034] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 982에 대해서 넘버링된 577번 위치에 아미노산 Y 및 578 내지 584번 위치에 PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 739의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%(예를 들어, 적어도 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 738의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%(예를 들어, 적어도 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%(예를 들어, 적어도 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

- [0035] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 138 또는 982에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공한다. 일부 실시형태에서, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다).
- [0036] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하고, YPAEVVQK(서열번호 943)는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다).
- [0037] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하며, YPAEVVQK(서열번호 943)는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다).
- [0038] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 586번 위치에 존재하는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)를 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공한다.
- [0039] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공한다. 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 982의 아미노산 서열로 이루어진 AAV 캡시드 변이체를 제공한다.
- [0040] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공한다. 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 984와 적어도 95%의 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체를 제공한다.
- [0041] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 982의 193 내지 731번 위치의 아미노산 서열과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하며, AAV 캡시드 변이체는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 193 내지 731번 위치의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0042] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 739의 아미노산 서열과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 제공하며, AAV 캡시드 변이체는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 739의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0043] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은, (a) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 임의의 것의 아미노산 서열; (b) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는 (c) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는 (d) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환)을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, 펩타이드를 제공한다.
- [0044] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드를 제공한다. 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 (i) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; (ii) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환) 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환)을 포함하는 아미노산 서열; 또는 (iii) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열로부터의 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7개의 연속적인 아미노산을 포함하는 펩타이드를 제공한다.
- [0045] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 펩타이드를 제공한다. 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 (i) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열; 또는 (ii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 1개, 2개, 3개, 4개,

5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드에 의해서 암호화된 펩타이드를 제공한다.

[0046] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 펩타이드를 제공하되, 펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 (i) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열; (ii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열; 또는 (iii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0047] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 제공하되, 암호화된 AAV 캡시드 변이체는, (a) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 임의의 것의 아미노산 서열; (b) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는 (c) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는 (d) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0048] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 제공하되, 암호화된 AAV 캡시드 변이체는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 제공하되, 암호화된 AAV 캡시드 변이체는, (i) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; (ii) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환) 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환)을 포함하는 아미노산 서열; 또는 (iii) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열로부터의 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7개의 연속적인 아미노산을 포함한다.

[0049] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 포함하는 AAV 입자를 제공한다. 일부 실시형태에서, AAV 입자는 페이로드를 암호화하는 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 입자는 페이로드를 암호화하는 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 프로모터를 포함하는 바이러스 계통을 추가로 포함한다.

[0050] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 포함하는 AAV 입자의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 바이러스 계통을 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계 및 숙주 세포를 바이러스 계통을 AAV 캡시드 변이체, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체에 봉입하기에 적합한 조건하에 인큐베이션시켜 AAV 입자를 제조하는 단계를 포함한다.

[0051] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 페이로드를 세포 또는 조직(예를 들어, CNS 세포, CNS 조직, 근육 세포 또는 근육 조직)에 전달하는 방법을 제공한다. 이 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함한다.

[0052] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 유전 장애, 예를 들어, 단일유전인자 장애 또는 다중유전인자 장애를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함한다.

[0053] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 신경, 예를 들어, 신경병성 장애를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함한다.

[0054] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 근육 장애 또는 신경근육 장애를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함한다.

[0055] 추가의 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 심장 장애, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 심장 장애(예를 들어, 심

근증(예를 들어, 부정맥성 우심실 심근병증, 확장성 심근병증 또는 비대성 심근병증), 울혈성 심부전, 빈맥(예를 들어, 카테콜아민성 다형성 심실성 빈맥), 허혈성 심장 질환 및/또는 심근경색)를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함한다.

[0056] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 신경 중앙학적 장애를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함한다.

[0057] 당업자는 단지 일장적인 실험을 사용하여 본 명세서에 기재된 본 발명의 특정 실시형태에 대한 많은 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 다음의 열거된 실시형태에 포함되도록 의도된다.

[0058] **열거된 실시형태**

[0059] 1. AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)로서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하되,

[0060] (i) [N2]는 X1, X2, X3, X4 및 X5번 위치를 포함하고,

[0061] (a) X1번 위치는 Y, N, C 또는 T이고;

[0062] (b) X2번 위치는 P, E, K, T 또는 Q이며;

[0063] (c) X3번 위치는 A 또는 P이고;

[0064] (d) X4번 위치는 E, S, D 또는 A이며;

[0065] (e) X5번 위치는 V, L 또는 E이고;

[0066] (ii) [N3]은 VQK, VQN, EQK, VKK, VHK, VQQ 또는 LQK의 아미노산 서열을 포함하거나;

[0067] AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (ii)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체).

[0068] 2. AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)로서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하되,

[0069] (i) [N2]는 X1, X2, X3, X4 및 X5번 위치를 포함하고,

[0070] (a) X1번 위치는 Y, N 또는 C이고;

[0071] (b) X2번 위치는 P, K, T 또는 Q이며;

[0072] (c) X3번 위치는 A 또는 P이고;

[0073] (d) X4번 위치는 E, S, 또는 A이며;

[0074] (e) X5번 위치는 V, L 또는 E이고;

[0075] (ii) [N3]은 VQK, EQK, VKK, VHK, VQQ 또는 LQK의 아미노산 서열을 포함하고;

[0076] AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (ii)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체).

[0077] 3. 하기 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)로서,

[0078] (i) TNN, TNT, INN, TNS, NNN 또는 TNK를 포함하는 [N0];

[0079] (ii) QSS, QSK, TSL, SSS, QSR, AGA, IGS, QAS, ASS, LGS, QST, HSS, LSS 또는 QRS를 포함하는 [N1];

[0080] (iii) YPAEV(서열번호 1), YPPSL(서열번호 2), NKAEV(서열번호 3), YTAEV(서열번호 4), YPAEE(서열번호 5), YQAEV(서열번호 6), YTPSL(서열번호 7), YPAAV(서열번호 8), NPAEV(서열번호 9), CPAEV(서열번호 10) 또는 YQAAE(서열번호 11)를 포함하는 [N2];

[0081] (iv) VQK, EQK, VKK, VHK, VQQ 또는 LQK를 포함하는 [N3]; 및

- [0082] (v) TA, PA 또는 NA를 포함하는 [N4];
- [0083] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (v)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0084] 4. 실시형태 1 또는 2에 있어서,
- [0085] (a) X1번 위치는 Y 또는 N이고/이거나;
- [0086] (b) X2번 위치는 P, T 또는 Q이고/이거나;
- [0087] (c) X3번 위치는 A이고/이거나;
- [0088] (d) X4번 위치는 E 또는 S이고/이거나;
- [0089] (e) X5번 위치는 V 또는 L인, AAV 캡시드 변이체.
- [0090] 5. 실시형태 1, 2 또는 4 중 어느 하나에 있어서, [N2]는 YP, NK, YT, YQ, NP, CP, TH, AE, PS, AA, AS, PA, PP, KA, TA, QA, TP, HA, EV, SL, EE, AV 또는 SH를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0091] 6. 실시형태 1, 2, 4 또는 5 중 어느 하나에 있어서, [N2]는 YPA, YPP, NKA, YTA, YQA, YTP, NPA, CPA, THA, PAE, PPS, KAE, TAE, QAE, TPS, PAA, HAS, AEV, PSL, AEE 또는 AAV를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0092] 7. 실시형태 1, 2 또는 4 내지 6 중 어느 하나에 있어서, [N2]는 YPAE(서열번호 21), YPPS(서열번호 22), NKAЕ(서열번호 23), YTAE(서열번호 24), YQAE(서열번호 25), YTPS(서열번호 26), YPAA(서열번호 27), NPAE(서열번호 28), CPAE(서열번호 29), THAS(서열번호 30), PAEV(서열번호 17), PPSL(서열번호 31), KAEV(서열번호 32), TAEV(서열번호 16), PAEE(서열번호 18), QAEV(서열번호 15), TPSL(서열번호 33), PAAV(서열번호 34) 또는 QAEE(서열번호 35)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0093] 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, [N2]는 YPAEV(서열번호 1), YPPSL(서열번호 2), NKAЕV(서열번호 3), YTAЕV(서열번호 4), YPAEE(서열번호 5), YQAEV(서열번호 6), YTPSL(서열번호 7), YPAAV(서열번호 8), NPAEV(서열번호 9), CPAEV(서열번호 10) 또는 YQAEE(서열번호 11)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0094] 9. 실시형태 1, 2 또는 4 내지 8 중 어느 하나에 있어서, [N3]은 VQK, EQK 또는 VKK의 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0095] 10. 실시형태 1, 2 또는 4 내지 9 중 어느 하나에 있어서, [N3]은 VQK를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0096] 11. 실시형태 1, 2 또는 4 내지 9 중 어느 하나에 있어서, [N3]은 EQK를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0097] 12. 실시형태 1, 2 또는 4 내지 9 중 어느 하나에 있어서, [N3]은 VKK를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0098] 13. 실시형태 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, [N2]는 YPAEV(서열번호 1)의 아미노산 서열이거나 이를 포함하고, [N3]은 VQK의 아미노산 서열이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0099] 14. 실시형태 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서,
- [0100] (i) [N2]는 YTPSL(서열번호 7)의 아미노산 서열이거나 포함하고, [N3]은 VQK의 아미노산 서열이거나 포함하거나;
- [0101] (ii) [N2]는 YPPSL(서열번호 2)의 아미노산 서열이거나 포함하고, [N3]은 VQK의 아미노산 서열이거나 포함하거나;
- [0102] (iii) [N2]는 YPPS(서열번호 2)L의 아미노산 서열이거나 포함하고, [N3]은 EQK의 아미노산 서열이거나 포함하거나;
- [0103] (iv) [N2]는 YPPSL(서열번호 2)의 아미노산 서열이거나 포함하고, [N3]은 VKK의 아미노산 서열이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0104] 15. 실시형태 1, 2 또는 4 내지 14 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은
- [0105] (i) AEVVQK(서열번호 36), PSLVQK(서열번호 37), AEVEQK(서열번호 38), AEEVQK(서열번호 39), PSLEQK(서열번호 40), PSLVKK(서열번호 41), AEVVKK(서열번호 42), AEVVHK(서열번호 43), AAVVQK(서열번호 44), AEVVQK(서열번호 45) 또는 AEVLQK(서열번호 46)를 포함하거나;

- [0106] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0107] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0108] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0109] 16. 실시형태 1, 2 또는 4 내지 15 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0110] (i) PAEVVQK(서열번호 20), PPSLVQK(서열번호 47), KAEVVQK(서열번호 48), TAEVVQK(서열번호 49), PAEEVQK(서열번호 50), PAEEVQK(서열번호 51), QAEVVQK(서열번호 52), TPSLVQK(서열번호 53), PPSLEQK(서열번호 54), PPSLVKK(서열번호 55), PAEVVKK(서열번호 56), PAEVVHK(서열번호 57), PAAVVQK(서열번호 58), PAEVVQK(서열번호 59), TAEVVKK(서열번호 60), PAEVLQK(서열번호 61) 또는 QAEEVQK(서열번호 62);
- [0111] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0112] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0113] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0114] 17. 실시형태 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0115] (i) YPAEVVQK(서열번호 943), YPPSLVQK(서열번호 946), NKAEVVQK(서열번호 947), YTAEVVQK(서열번호 948), YPAEEVQK(서열번호 949), YPAEEVQK(서열번호 950), YQAEVVQK(서열번호 951), YTPSLVQK(서열번호 952), YPPSLEQK(서열번호 953), YPPSLVKK(서열번호 954), YPAEVVKK(서열번호 955), YPAEVVHK(서열번호 956), YPAAVVQK(서열번호 957), NPAEVVQK(서열번호 958), YPAEVVQK(서열번호 959), CPAEVVQK(서열번호 960), YTAEVVKK(서열번호 961), YPAEVLQK(서열번호 962) 또는 YQAEEVQK(서열번호 963);
- [0116] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0117] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0118] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0119] 18. 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q 이외의 아미노산(예를 들어, T, S, A, I, L 또는 H), 575번 위치에 S 이외의 아미노산(예를 들어, G, A 또는 R), 및/또는 576번 위치에 S 이외의 아미노산(예를 들어, K, L, R, A 또는 T) 중 1개, 2개, 3개 또는 전부를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0120] 19. 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0121] (i) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q, 575번 위치에 S 및/또는 576번 위치에 S;
- [0122] (ii) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 T, 575번 위치에 S 및/또는 576번 위치에 L;
- [0123] (iii) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 S, 575번 위치에 S 및/또는 576번 위치에 S;
- [0124] (iv) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q, 575번 위치에 S 및/또는 576번 위치에 R;
- [0125] (v) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q, 575번 위

치에 S 및/또는 576번 위치에 K;

- [0126] (vi) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 A, 575번 위치에 G, 및/또는 576번 위치에 A;
- [0127] (vii) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 I, 575번 위치에 G, 및/또는 576번 위치에 S;
- [0128] (viii) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q, 575번 위치에 A, 및/또는 576번 위치에 S;
- [0129] (ix) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 A, 575번 위치에 S 및/또는 576번 위치에 S;
- [0130] (x) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 L, 575번 위치에 G, 및/또는 576번 위치에 S;
- [0131] (xi) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q, 575번 위치에 S, 및/또는 576번 위치에 T;
- [0132] (xii) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 H, 575번 위치에 S 및/또는 576번 위치에 S;
- [0133] (xiii) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 L, 575번 위치에 S 및/또는 576번 위치에 S; 또는
- [0134] (xiv) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q, 575번 위치에 R, 및/또는 576번 위치에 S.
- [0135] 20. 실시형태 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, [N1]을 추가로 포함하되, [N1]은 X_D , X_E 및 X_F 번 위치를 포함하되,
- [0136] (a) X_D 번 위치는 Q, T, S, A, I, L 또는 H이고;
- [0137] (b) X_E 번 위치는 S, G, A 또는 R이며;
- [0138] (c) X_F 번 위치는 S, K, L, R, A 또는 T이고;
- [0139] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (a) 내지 (c)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0140] 21. 실시형태 20에 있어서, [N1]은 SK, SL, SS, SR, GA, GS, AS, ST, RS, QS, TS, AG, IG, QA, LG, HS, LS 또는 QR을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0141] 22. 실시형태 3, 20 또는 21 중 어느 하나에 있어서, [N1]은 QSS, QSK, TSL, SSS, QSR, AGA, IGS, QAS, ASS, LGS, QST, HSS, LSS 또는 QRS이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0142] 23. 실시형태 20 내지 22 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]는 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0143] (i) SSYPA(서열번호 63), SKYPA(서열번호 64), SLYP A(서열번호 65), SRYPA(서열번호 66), SSYP P(서열번호 67), GAYPA(서열번호 68), GSYPA(서열번호 69), ASYPA(서열번호 70), STNKA(서열번호 71), SSYTA(서열번호 72), SSSYQA(서열번호 73), SSYTP(서열번호 74), SSNPA(서열번호 75), SLCPA(서열번호 76), RSYTA(서열번호 77) 또는 SSTHA(서열번호 78);
- [0144] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3 또는 4개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0145] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0146] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.

- [0147] 24. 실시형태 20 내지 23 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]는 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0148] (i) SSYPAE(서열번호 79), SKYPAE(서열번호 80), SLYPAE(서열번호 81), SRYPAE(서열번호 82), SSYPPS(서열번호 83), GAYPAE(서열번호 84), GSYPAE(서열번호 85), ASYPAE(서열번호 86), STNKAE(서열번호 87), SSYTAE(서열번호 88), SSYQAE(서열번호 89), SSYTPS(서열번호 90), SSYPAA(서열번호 91), SSNPAA(서열번호 92), SLCPAE(서열번호 93), RSYTAE(서열번호 94), SSTHAS(서열번호 95);
- [0149] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0150] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0151] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0152] 25. 실시형태 3 또는 내지 20 내지 24 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0153] (i) QSSYPAEV(서열번호 96), QSKYPAEV(서열번호 97), TSLYPAEV(서열번호 98), SSSYPAEV(서열번호 99), QSRYPAEV(서열번호 100), QSSYPPSL(서열번호 101), AGAYPAEV(서열번호 102), IGSYPAEV(서열번호 103), QASYPAEV(서열번호 104), ASSYPAEV(서열번호 105), LGSYPAEV(서열번호 106), QSTNKAEV(서열번호 107), HSSYPAEV(서열번호 108), SSSYTAEV(서열번호 109), TSLYPAAE(서열번호 110), ASSYQAEV(서열번호 111), QSSYTPSL(서열번호 112), QSRYPAAE(서열번호 113), LSSYQAEV(서열번호 114), HSSYPAAV(서열번호 115), QSSNPAAV(서열번호 116), QSSYTAEV(서열번호 117), TSLCPAEV(서열번호 118), QRSYTAEV(서열번호 119) 또는 QSSYQAAE(서열번호 120);
- [0154] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0155] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0156] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0157] 26. 실시형태 20 내지 25 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]-[N3]는 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0158] (i) SSYPAEVVQ(서열번호 121), SKYPAEVVQ(서열번호 122), SLYPAEVVQ(서열번호 123), SRYPAEVVQ(서열번호 124), SSYPPSLVQ(서열번호 125), GAYPAEVVQ(서열번호 126), GSYPAEVVQ(서열번호 127), ASYPAEVVQ(서열번호 128), STNKAEVVQ(서열번호 129), SSYTAEVVQ(서열번호 130), SKYPAEVEQ(서열번호 131), SLYPAEVEQ(서열번호 132), SSYQAEVVQ(서열번호 133), SSYTPSLVQ(서열번호 134), SRYPAEVEQ(서열번호 135), SSYPPSLEQ(서열번호 136), SSYPPSLVK(서열번호 140), SSYPAEVVK(서열번호 141), SKYPAEVVH(서열번호 142), SSYPAAVVQ(서열번호 143), SSNPAAVVQ(서열번호 144), SLCPAEVVQ(서열번호 145), RSYTAEVVQ(서열번호 146), SSYTAEVVK(서열번호 147), SSYPAEVLQ(서열번호 148) 또는 SSYQAEVEQ(서열번호 149);
- [0159] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0160] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0161] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0162] 27. 실시형태 3 또는 20 내지 26 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]-[N3]은 다음이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0163] (i) QSSYPAEVVQK(서열번호 150), QSKYPAEVVQK(서열번호 151), TSLYPAEVVQK(서열번호 152), SSSYPAEVVQK(서열번호 153), QSRYPAEVVQK(서열번호 154), QSSYPPSLVQK(서열번호 155), AGAYPAEVVQK(서열번호 156), IGSYPAEVVQK

(서열번호 157), QASYPAEVVQK(서열번호 158), ASSYPAEVVQK(서열번호 159), LGSYPAEVVQK(서열번호 160), QSTNKAEEVQK(서열번호 161), HSSYPAEVVQK(서열번호 162), SSSYTAEEVQK(서열번호 163), QSKYPAEEVQK(서열번호 164), TSLYPAEEVQK(서열번호 165), ASSYQAEVVQK(서열번호 166), QSSYTPSLVQK(서열번호 167), QSRYPAAEEVQK(서열번호 168), QSSYPPSLEQK(서열번호 169), QSSYPPSLVKK(서열번호 170), LSSYQAEVVQK(서열번호 171), SSSYPAEVVKK(서열번호 172), QSKYPAEVVHK(서열번호 173), HSSYPAAVVQK(서열번호 174), QSSNPAEVVQK(서열번호 175), SSSYPAEVVQQ(서열번호 176), QSSYTAEEVQK(서열번호 177), TSLCPAEVVQK(서열번호 178), QRSYTAEEVQK(서열번호 179), QSSYTAEEVKK(서열번호 180), HSSYPAEVLQK(서열번호 181) 또는 QSSYQAEVVQK(서열번호 182);

- [0164] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0165] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0166] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0167] 28. 실시형태 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, [N0]을 추가로 포함하되, [N0]은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함하되,
- [0168] (a) X_A 번 위치는 T, I 또는 N이고;
- [0169] (b) X_B 번 위치는 N이며;
- [0170] (c) X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K이고;
- [0171] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (a) 내지 (c)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0172] 29. 실시형태 28에 있어서, [N0]은 TN, IN, NN, NT, NS 또는 NK를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0173] 30. 실시형태 3, 28 또는 29에 있어서, [N0]은 TNN, TNT, INN, TNS, NNN 또는 TNK이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0174] 31. 실시형태 3 또는 28 내지 30 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]은 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0175] (i) TNNQSS(서열번호 183), TNNQSK(서열번호 184), TNNTSL(서열번호 185), TNNSSS(서열번호 186), TNNQSR(서열번호 187), TNNAGA(서열번호 188), TNNIGS(서열번호 189), TNNQAS(서열번호 190), TNTASS(서열번호 191), TNNLGS(서열번호 192), TNNQST(서열번호 193), TNNHSS(서열번호 194), TNNQSK(서열번호 184), TNNLSS(서열번호 195), INNQSS(서열번호 196), TNSQSS(서열번호 197), NNNQSR(서열번호 198), TNSTSL(서열번호 199), TNNQRS(서열번호 200) 또는 TNKQAS(서열번호 201);
- [0176] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0177] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0178] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0179] 32. 실시형태 3 또는 28 내지 31 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0180] (i) TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500), TNNQSKYPAEVVQK(서열번호 503), TNNTSLYPAEVVQK(서열번호 506), TNNSSSYPAEVVQK(서열번호 508), TNNQSRYPAEVVQK(서열번호 510), TNNQSSYPPSLVQK(서열번호 512), TNNAGAYPAEVVQK(서열번호 513), TNNIGSYPAEVVQK(서열번호 514), TNNQASYPAEVVQK(서열번호 517), TNTASSYPAEVVQK(서열번호 520), TNNLGSYPAEVVQK(서열번호 523), TNNQSTNKAEEVQK(서열번호 524), TNNHSSYPAEVVQK(서열번호 525), TNNSSSYTAEEVQK(서열번호 526), TNNQSKYPAEEVQK(서열번호 529),

TNNTSLYPAEVVQK(서열번호 530), TNTASSYQAEVVQK(서열번호 531), TNNQSSYTPSLVQK(서열번호 533), TNNQSRYPAEVVQK(서열번호 534), TNNQSSYPPSLEQK(서열번호 535), TNNQSSYPPSLVKK(서열번호 536), TNNLSSYQAEVVQK(서열번호 539), TNNSSYPAEVVKK(서열번호 540), TNNQSKYPAEVVHK(서열번호 542), INNQSSYPAEVVQK(서열번호 543), TNNHSSYPAAVVQK(서열번호 545), TNSQSSNPAEVVQK(서열번호 548), TNNSSYPAEVVQK(서열번호 551), NNNQSRYPAEVVQK(서열번호 552), TNNQSSYTAEEVVQK(서열번호 553), TNNTSLCPAEVVQK(서열번호 554), TNSTSLYPAEVVQK(서열번호 556), TNNQRSYTAEEVVQK(서열번호 557), TNNQSSYTAEEVKK(서열번호 558), TNNHSSYPAEVLQK(서열번호 560), TNNQSSYQAEVVQK(서열번호 562) 또는 TNKQASYPAEVVQK(서열번호 563);

- [0181] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0182] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0183] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0184] 33. 실시형태 3 또는 32에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0185] 34. 실시형태 3 또는 32에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 TNNAGAYPAEEVVQK(서열번호 513), TNNTSLYPAEVVQK(서열번호 506), TNNQSKYPAEVVQK(서열번호 503), TNNQSSYTPSLVQK(서열번호 533), TNNQSSYPPSLVQK(서열번호 512), TNNQSRYPAEVVQK(서열번호 510), TNNQSSYPPSLEQK(서열번호 535), TNNQSSYPPSLVKK(서열번호 536) 또는 INNQSSYPAEVVQK(서열번호 543)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0186] 35. 실시형태 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, [N4]를 추가로 포함하되, [N4]는 X_6 및 X_{14} 번 위치를 포함하되,
- [0187] (a) X_6 번 위치는 T, P 또는 N이고;
- [0188] (b) X_{14} 번 위치는 A이고;
- [0189] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (a) 또는 (b)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0190] 36. 실시형태 35에 있어서, [N4]는 TA, PA 또는 NA이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0191] 37. 실시형태 3, 35 또는 36 중 어느 하나에 있어서, [N3]-[N4]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0192] (i) VQKTA(서열번호 564), EQKTA(서열번호 565), VKKTA(서열번호 566), VQKPA(서열번호 567), VHKTA(서열번호 568), VQKTA(서열번호 569), VQKNA(서열번호 570) 또는 LQKTA(서열번호 571);
- [0193] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3 또는 4개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0194] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0195] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0196] 38. 실시형태 3 또는 35 내지 37 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0197] (i) TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1232), TNNSSYPAEVVQKTA(서열번호 1539), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1327), TNNQSSYPPSLVQKTA(서열번호 1300), TNNAGAYPAEEVVQKTA(서열번호 1021), TNNIGSYPAEVVQKTA(서열번호 1112), TNNQASYPAEVVQKTA(서열번호 1194), TNTASSYPAEVVQKTA(서열번호 1575), TNNLGSYPAEVVQKTA(서열번호 1027), TNNQSTNKAEVVQKTA(서열번호 1578), TNNHSSYPAEVVQKTA(서열번호 1310), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNSSSYTAEEVVQKTA(서열번호 1214),

TNNQSKYPAEVEQKTA(서열번호 1254), TNNTSLYPAEVEQKTA(서열번호 1583), TNTASSYQAEVVQKTA(서열번호 1584), TNNQSSYTPSLVQKTA(서열번호 1585), TNNQSRYPAEVEQKTA(서열번호 1342), TNNQSSYPPSLEQKTA(서열번호 1590), TNNQSSYPPSLVKKTA(서열번호 1591), TNNLSSYQAEVVQKTA(서열번호 1592), TNNQSSYPPSLVQKPA(서열번호 1593), TNNSSSYPAEVVKKTA(서열번호 1331), TNNQSKYPAEVVHKTA(서열번호 1453), TNNSSSYPAEVVQKPA(서열번호 1142), INNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1024), TNNHSSYPAAVVQKTA(서열번호 1598), TNSQSSNPAEVVQKTA(서열번호 1599), TNNSSSYPAEVVQKTA(서열번호 1419), NNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1601), TNNQSSYTAEVVQKNA(서열번호 1602), TNNTSLCPAEVVQKTA(서열번호 1603), TNNTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1605), TNNQRSYTAEVVQKTA(서열번호 1604), TNNQSSYTAEVVKKTA(서열번호 1606), TNNHSSYPAEVLQKTA(서열번호 1607), TNNQSSYQAEVEQKTA(서열번호 1608) 또는 TNKQASYPAEVVQKTA(서열번호 1587);

- [0198] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0199] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0200] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0201] 39. 실시형태 3 또는 35 내지 38에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0202] 40. 실시형태 3 또는 35 내지 38에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNAGYPAEVVQKTA(서열번호 1021), TNNTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1232), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNQSSYTPSLVQKTA(서열번호 1585), TNNQSSYPPSLVQKTA(서열번호 1300), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1327), TNNQSSYPPSLEQKTA(서열번호 1590), TNNQSSYPPSLVKKTA(서열번호 1591) 또는 INNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1024)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0203] 41. AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)로서, 식 [B]-[C]를 포함하는 아미노산 서열을 포함하되,
- [0204] (i) [B]는 X1, X2 및 X3번 위치를 포함하되,
- [0205] (a) X1번 위치는 Q, T, S, A, I, L 또는 H이고;
- [0206] (b) X2번 위치는 S, G 또는 A이며;
- [0207] (c) X3번 위치는 S, K, L, R 또는 A이고;
- [0208] (ii) [C]는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0209] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (ii)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체).
- [0210] 42. 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)로서, 하기 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하되,
- [0211] (i) [A]로서, TNN, TNT, INN, NNN, TNS 또는 TNK의 아미노산 서열을 포함하는, [A];
- [0212] (ii) [B]로서, QSS, TSL, SSS, QSR, QSK, AGA, IGS, QAS, ASS, LGS 또는 HSS의 아미노산 서열을 포함하는, [B];
- [0213] (iii) [C]로서, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하는, [C]; 및
- [0214] (iv) [D]로서, TA 또는 PA의 아미노산 서열을 포함하는, [D];
- [0215] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (v)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하고;
- [0216] 추가로 선택적으로 [C]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 577번 위치를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0217] 43. 실시형태 41에 있어서,

- [0218] (a) X1번 위치는 Q, T, S, A 또는 H이고;
- [0219] (b) X2번 위치는 S 또는 G이며;
- [0220] (c) X3번 위치는 S, K, L 또는 R인, AAV 캡시드 변이체.
- [0221] 44. 실시형태 41 또는 43에 있어서, [B]는 QS, TS, SS, AG, IG, QA, AS, LG, HS, SK, SL, SR, GA 또는 GS를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0222] 45. 실시형태 41 내지 44 중 어느 하나에 있어서, [B]는 QSS, TSL, SSS, QSR, QSK, AGA, IGS, QAS, ASS, LGS 또는 HSS이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0223] 46. 실시형태 41 또는 43 내지 45 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0224] (i) SSYPAEVVQK(서열번호 572), SKYPAEVVQK(서열번호 573), SLYPAEVVQK(서열번호 574), SRYPAEVVQK(서열번호 575), GAYPAEVVQK(서열번호 576), GSYPAEVVQK(서열번호 580) 또는 ASYPAEVVQK(서열번호 582);
- [0225] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0226] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0227] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0228] 47. 실시형태 41 내지 46 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0229] (i) QSSYPAEVVQK(서열번호 150), QSKYPAEVVQK(서열번호 151), TSLYPAEVVQK(서열번호 152), SSSYPAEVVQK(서열번호 153), QSRYPAEVVQK(서열번호 154), AGAYPAEVVQK(서열번호 156), IGSYPAEVVQK(서열번호 157), QASYPAEVVQK(서열번호 158), ASSYPAEVVQK(서열번호 159), LGSYPAEVVQK(서열번호 160) 또는 HSSYPAEVVQK(서열번호 162);
- [0230] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0231] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0232] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0233] 48. 실시형태 41 내지 47 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]는 QSSYPAEVVQK(서열번호 150)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0234] 49. 실시형태 41 내지 47 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]는 AGAYPAEVVQK(서열번호 156), TSLYPAEVVQK(서열번호 152), QSKYPAEVVQK(서열번호 151) 또는 QSRYPAEVVQK(서열번호 154)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0235] 50. 실시형태 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치에 T 이외의 아미노산(예를 들어, I 또는 N), 및/또는 573번 위치에 N 이외의 아미노산(예를 들어, T, S 또는 K) 중 하나 또는 둘 다를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0236] 51. 실시형태 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0237] (i) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치에 T, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 N;
- [0238] (ii) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치에 T, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 T;
- [0239] (iii) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치에 I, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 N;

- [0240] (iv) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치에 T, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 S;
- [0241] (v) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치에 N, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 N;
- [0242] (vi) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치에 T, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 K.
- [0243] 52. 실시형태 41 내지 51 중 어느 하나에 있어서, [A]를 추가로 포함하되, [A]는 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함하되,
- [0244] (a) X_A 번 위치는 T, I 또는 N이고;
- [0245] (b) X_B 번 위치는 N이며;
- [0246] (c) X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K이고;
- [0247] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (a) 내지 (c)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0248] 53. 실시형태 52에 있어서, [A]는 TN, IN, NN, NT, NS 또는 NK를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0249] 54. 실시형태 42, 52 또는 53 중 어느 하나에 있어서, [A]는 TNN, TNT, INN, NNN, TNS 또는 TNK이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0250] 55. 실시형태 42 또는 52 내지 54 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]는 다음이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0251] (i) TNNQSS(서열번호 183), TNNQSK(서열번호 184), TNNTSL(서열번호 185), TNNSSS(서열번호 186), TNNQSR(서열번호 187), TNNAGA(서열번호 188), TNNIGS(서열번호 189), TNNQAS(서열번호 190), TNTASS(서열번호 191), TNNLGS(서열번호 192), TNNHSS(서열번호 194), INNQSS(서열번호 196), NNNQSR(서열번호 198), TNSTSL(서열번호 199) 또는 TNKQAS(서열번호 201);
- [0252] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0253] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0254] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0255] 56. 실시형태 42 또는 52 내지 55 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]는 다음이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0256] (i) TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500), TNNQSKYPAEVVQK(서열번호 503), TNNTSLYPAEVVQK(서열번호 506), TNNSSSYPAEVVQK(서열번호 508), TNNQSRYPAEVVQK(서열번호 510), TNNAGAYPAEVVQK(서열번호 513), TNNIGSYPAEVVQK(서열번호 514), TNNQASYPAEVVQK(서열번호 517), TNTASSYPAEVVQK(서열번호 520), TNNLGSYPAEVVQK(서열번호 523), TNNHSSYPAEVVQK(서열번호 525), INNQSSYPAEVVQK(서열번호 543), NNNQSRYPAEVVQK(서열번호 552), TNSTSLYPAEVVQK(서열번호 556) 또는 TNKQASYPAEVVQK(서열번호 563);
- [0257] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0258] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0259] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.

- [0260] 57. 실시형태 42 또는 52 내지 54 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]는 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체
- [0261] 58. 실시형태 42 또는 52 내지 54 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]는 TNNAGYPAEVVQK(서열번호 513), TNNTSLYPAEVVQK(서열번호 506), TNNQSKYPAEVVQK(서열번호 503), TNNQSRYPAEVVQK(서열번호 510) 또는 INNQSSYPAEVVQK(서열번호 543)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0262] 59. 실시형태 1 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0263] (i) 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 578번 위치에 T 이외의 아미노산(예를 들어, P 또는 N); 또는
- [0264] (ii) 서열번호 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 585번 위치에 T 이외의 아미노산(예를 들어, P 또는 N).
- [0265] 60. 실시형태 1 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0266] (i) 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 578번 위치에 T 및/또는 579번 위치에 A; 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 585번 위치에 T 및/또는 586번 위치에 A;
- [0267] (ii) 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 578번 위치에 P 및/또는 579번 위치에 A; 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 585번 위치에 P 및/또는 586번 위치에 A; 또는
- [0268] (i) 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 578번 위치에 N 및/또는 579번 위치에 A; 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 585번 위치에 N 및/또는 586번 위치에 A.
- [0269] 61. 실시형태 41 내지 60 중 어느 하나에 있어서, [D]를 추가로 포함하되, [D]는 X4 및 X5번 위치를 포함하고,
- [0270] (a) X4번 위치는 T 또는 N이고;
- [0271] (b) X5번 위치는 A이며;
- [0272] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (a) 또는 (b)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0273] 62. 실시형태 42 또는 61에 있어서, [D]는 TA 또는 PA이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0274] 63. 실시형태 42, 61 또는 62 중 어느 하나에 있어서, [C]-[D]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0275] (i) YPAEVVQKTA(서열번호 584) 또는 YPAEVVQKPA(서열번호 586);
- [0276] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0277] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0278] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0279] 64. 실시형태 42 또는 61 내지 63 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]-[D]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0280] (i) TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1232), TNNSSYPAEVVQKTA(서열번호 1539), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1327), TNNAGYPAEVVQKTA(서열번호 1021), TNNIGYPAEVVQKTA(서열번호 1112), TNNQASYPAEVVQKTA(서열번호 1194), TNTASSYPAEVVQKTA(서열번호 1575), TNNLGYPAEVVQKTA(서열번호 1027), TNNHSSYPAEVVQKTA(서열번호 1310), TNNSSYPAEVVQKPA(서열번호 1142), INNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1024), NNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1601), TNSTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1605) 또는 TNKQASYPAEVVQKTA(서열번호 1587);
- [0281] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,

14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;

- [0282] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0283] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0284] 65. 실시형태 42 또는 61 내지 64 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0285] 66. 실시형태 42 또는 61 내지 64 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNAGAYPAEVVQKTA(서열번호 1021), TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1232), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1327) 또는 INNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1024)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0286] 67. AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)로서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하되,
- [0287] (i) [N2]는 X1, X2, X3, X4 및 X5번 위치를 포함하고,
- [0288] (a) X1번 위치는 Y 또는 T이고;
- [0289] (b) X2번 위치는 Q, T, P 또는 E이며;
- [0290] (c) X3번 위치는 A이고;
- [0291] (d) X4번 위치는 E 또는 D이며;
- [0292] (e) X5번 위치는 V 또는 E이고;
- [0293] (ii) [N3]은 VQK 또는 VQN의 아미노산 서열을 포함하거나;
- [0294] AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (ii)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체).
- [0295] 68. 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)로서, 하기 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하되,
- [0296] (i) TNN, TNS, TNT 또는 TNK를 포함하는 [N0];
- [0297] (ii) QSS, SLS, SLV, SAT 또는 QTS를 포함하는 [N1];
- [0298] (iii) YPAEV(서열번호 1), YQAEV(서열번호 6), YTAEV(서열번호 4), YPAEE(서열번호 5), TEAEV(서열번호 12) 또는 YPADV(서열번호 13)를 포함하는 [N2];
- [0299] (iv) VQK 또는 VQN을 포함하는 [N3]; 및
- [0300] (v) TA, PA, TD, NA 또는 PA를 포함하는 [N4];
- [0301] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (v)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0302] 69. 실시형태 1 또는 67에 있어서, [N2]는 YP, YQ, YT, TE, QA, TA, PA, EA, EV, EE, DV, AE 또는 AD를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0303] 70. 실시형태 1, 67 또는 69 중 어느 하나에 있어서, [N2]는 YPA, YQA, YTA, TEA, QAE, TAE, PAE, EAE, PAD, AEV, AEE 또는 ADV를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0304] 71. 실시형태 1, 67, 69 또는 70 중 어느 하나에 있어서, [N2]는 YPAE(서열번호 21), YQAE(서열번호 25), YTAE(서열번호 24), TEAE(서열번호 587), YPAD(서열번호 588), QAEV(서열번호 15), TAEV(서열번호 16), PAEV(서열번호 17), PAEE(서열번호 18), EAEV(서열번호 590) 또는 PADV(서열번호 19)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0305] 72. 실시형태 1 또는 67 내지 71 중 어느 하나에 있어서, [N2]는 YPAEV(서열번호 1), YQAEV(서열번호 6), YTAEV(서열번호 4), YPAEE(서열번호 5), TEAEV(서열번호 12) 또는 YPADV(서열번호 13)이거나 이를 포함하는,

AAV 캡시드 변이체.

- [0306] 73. 실시형태 1 또는 67 내지 72 중 어느 하나에 있어서, [N3]은 VQK의 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0307] 74. 실시형태 1, 67 또는 69 내지 73 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0308] (i) AEVVQK(서열번호 36), AEEVQK(서열번호 39), AEVVQN(서열번호 591) 또는 ADVVQK(서열번호 593);
- [0309] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0310] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0311] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0312] 75. 실시형태 1, 67 또는 69 내지 74 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0313] (i) PAEEVQN(서열번호 594), QAEVVQK(서열번호 52), TAEVVQK(서열번호 49), PAEEVQK(서열번호 20), PAEEVQK(서열번호 51), EAEVVQK(서열번호 595) 또는 PADVVQK(서열번호 596);
- [0314] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0315] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0316] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0317] 76. 실시형태 1 또는 57 내지 75 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0318] (i) YPAEEVQK(서열번호 943), YQAEVVQK(서열번호 951), YTAEEVQK(서열번호 948), YPAEEVQK(서열번호 950), YPAEEVQN(서열번호 964), TEAEVVQK(서열번호 965) 또는 YPADVVQK(서열번호 966);
- [0319] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0320] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0321] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0322] 77. 실시형태 1 또는 67 내지 76 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은 하기이거나 YPAEEVQK(서열번호 943)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0323] 78. 실시형태 1 내지 77 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0324] 79. 실시형태 1 또는 67 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q 이외의 아미노산(예를 들어, S), 575번 위치에 S 이외의 아미노산(예를 들어, L, A 또는 T), 및/또는 576번 위치에 S 이외의 아미노산(예를 들어, Y 또는 T) 중 1개, 2개, 3개 또는 전부를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0325] 80. 실시형태 1 또는 67 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0326] (i) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q, 575번 위

치에 S 및/또는 576번 위치에 S;

- [0327] (ii) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 S, 575번 위치에 L 및/또는 576번 위치에 S;
- [0328] (iii) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 S, 575번 위치에 L 및/또는 576번 위치에 Y;
- [0329] (iv) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 S, 575번 위치에 A, 및/또는 576번 위치에 T; 또는
- [0330] (v) 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q, 575번 위치에 T, 및/또는 576번 위치에 S.
- [0331] 81. 실시형태 1 또는 67 내지 80 중 어느 하나에 있어서, [N1]을 추가로 포함하되, [N1]은 X_D , X_E 및 X_F 번 위치를 포함하되,
- [0332] (a) X_D 번 위치는 Q 또는 S이고;
- [0333] (b) X_E 번 위치는 S, L, A 또는 T이며;
- [0334] (c) X_F 번 위치는 S, Y 또는 T이고;
- [0335] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (a) 내지 (c)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0336] 82. 실시형태 81에 있어서, [N1]은 QS, SL, SA, QT, LS, LY, AT, TS 또는 SS를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0337] 83. 실시형태 68, 81 또는 82 중 어느 하나에 있어서, [N1]은 QSS, SLS, SLY, SAT 또는 QTS이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0338] 84. 실시형태 81 내지 83 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]는 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0339] (i) SSYPA(서열번호 63), LSYQA(서열번호 597), LSYTA(서열번호 598), LYYP A(서열번호 600), ATYPA(서열번호 601), LSYPA(서열번호 603) 또는 TSTE A(서열번호 605);
- [0340] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3 또는 4개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0341] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0342] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0343] 85. 실시형태 81 내지 84 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]는 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0344] (i) SSYPAE(서열번호 79), LSYQAE(서열번호 607), LSYTAE(서열번호 610), LYYP AE(서열번호 611), ATYP AE(서열번호 613), LSYPAE(서열번호 616), TSTEAE(서열번호 619) 또는 LSYPAD(서열번호 621);
- [0345] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0346] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0347] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0348] 86. 실시형태 68 또는 내지 81 내지 85 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0349] (i) QSSYPAEV(서열번호 96), SLSYQAEV(서열번호 622), SLSYTAEV(서열번호 623), SLYYP AEV(서열번호 624),

SATYPAEV(서열번호 625), SLSYPAEV(서열번호 629), SLSYPAE(서열번호 632), QTSTEAEV(서열번호 633) 또는 SLSYPADV(서열번호 634);

- [0350] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0351] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0352] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0353] 87. 실시형태 68 또는 81 내지 86 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]-[N3]은 다음이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0354] (i) QSSYPAEVVQK(서열번호 150), SLSYQAEVVQK(서열번호 635), SLSYTAEEVVQK(서열번호 637), SLYYPAEVVQK(서열번호 639), SATYPAEVVQK(서열번호 641), SLSYPAEVVQK(서열번호 642), SLSYPAEVVQK(서열번호 643), SLSYPAEVVQK(서열번호 644), QTSTEAEVVQK(서열번호 645) 또는 SLSYPADVQK(서열번호 646);
- [0355] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0356] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0357] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0358] 88. 실시형태 68 또는 81 내지 87 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]-[N3]은 QSSYPAEVVQK(서열번호 150)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0359] 89. 실시형태 1 또는 67 내지 88 중 어느 하나에 있어서, [N0]을 추가로 포함하되, [N0]은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함하되,
- [0360] (a) X_A 번 위치는 T이고;
- [0361] (b) X_B 번 위치는 N이며;
- [0362] (c) X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K이고;
- [0363] 선택적으로 AAV 캡시드는 (a) 내지 (c)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0364] 90. 실시형태 89에 있어서, [N0]은
- [0365] (i) TN, NS, NT, NN 또는 NK를 포함하고/하거나;
- [0366] (ii) TNS, TNT, TNN 또는 TNK이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0367] 91. 실시형태 68, 89 또는 90 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]은 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0368] (i) TNNQSS(서열번호 183), TNSSLS(서열번호 647), TNSSLY(서열번호 648), TNSAT(서열번호 649), TNNQTS(서열번호 650) 또는 TNKSAT(서열번호 651).
- [0369] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0370] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0371] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함

하는 아미노산 서열.

- [0372] 92. 실시형태 68 또는 89 내지 91 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0373] (i) TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500), TNSSL SYQAEVVQK(서열번호 652), TNSSL SYTAEEVVQK(서열번호 654), TNSSL YYPAEVVQK(서열번호 655), TINTSATYPAEVVQK(서열번호 656), TNSSL SYPAEEVVQK(서열번호 657), TNSSL SYPAEEVVQK(서열번호 658), TNSSL SYPAEEVVQN(서열번호 660), TNNQTSTAEVVQK(서열번호 662), TNKSATYPAEVVQK(서열번호 663) 또는 TNSSL SYPADVVQK(서열번호 665);
- [0374] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0375] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0376] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0377] 93. 실시형태 68 또는 89 내지 92 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0378] 94. 실시형태 1 또는 67 내지 93 중 어느 하나에 있어서, [N4]를 추가로 포함하되, [N4]는 X_G 및 X_H 번 위치를 포함하되,
- [0379] (a) X_G 번 위치는 T, P 또는 N이고;
- [0380] (b) X_H 번 위치는 A 또는 D이며;
- [0381] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (a) 또는 (b)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0382] 95. 실시형태 94에 있어서, [N4]는 TA, TD, PA 또는 NA이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0383] 96. 실시형태 68, 94 또는 95에 있어서, [N3]-[N4]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0384] (i) VQKTA(서열번호 564), EQKTA(서열번호 565), VKKTA(서열번호 566), VQKPA(서열번호 567), VHKTA(서열번호 568), VQQTa(서열번호 569), VQKNA(서열번호 570) 또는 LQKTA(서열번호 571);
- [0385] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3 또는 4개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0386] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0387] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0388] 97. 실시형태 68 또는 94 내지 96 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0389] (i) TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533), TNSSL SYQAEVVQKTA(서열번호 2064), TNSSL SYTAEEVVQKTA(서열번호 2065), TNSSL YYPAEVVQKTA(서열번호 2066), TINTSATYPAEVVQKTA(서열번호 2067), TNSSL SYPAEEVVQKTA(서열번호 2068), TNSSL SYPAEEVVQKTA(서열번호 2069), TNSSL SYPAEEVVQKTD(서열번호 2070), TNSSL SYPAEEVVQNTA(서열번호 2071), TNSSL SYPAEEVVQKNA(서열번호 2072), TNSSL SYPAEEVVQKPA(서열번호 2073), TNNQTSTAEVVQKTA(서열번호 2074), TNKSATYPAEVVQKTA(서열번호 2075) 또는 TNSSL SYPADVVQKTA(서열번호 2076);
- [0390] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0391] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환

(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는

- [0392] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0393] 98. 실시형태 68 또는 94 내지 97 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVQKTA(서열번호 1533)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0394] 99. AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)로서, 식 [K1]-[K2]를 포함하되,
- [0395] (i) [K1]은 LSY 또는 LYY를 포함하고;
- [0396] (ii) [K2]는 X1, X2, X3 및 X4번 위치를 포함하고,
- [0397] (a) X1번 위치는 Q, T 또는 P이고;
- [0398] (b) X2번 위치는 A이며;
- [0399] (c) X3번 위치는 E 또는 D이고;
- [0400] (d) X4번 위치는 V 또는 E이고;
- [0401] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (ii)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체).
- [0402] 100. 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)로서, 하기 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하되,
- [0403] (i) TNNS(서열번호 14)를 포함하는 [K0];
- [0404] (ii) LSY 또는 LYY를 포함하는 [K1];
- [0405] (iii) QAEV(서열번호 15), TAEV(서열번호 16), PAEV(서열번호 17), PAEE(서열번호 18) 또는 PADV(서열번호 19)를 포함하는 [K2];
- [0406] (iv) VQK 또는 VQN을 포함하는 [K3]; 및
- [0407] (v) TA, TD, NA 또는 PA를 포함하는 [K4];
- [0408] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (v)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0409] 101. 실시형태 99 또는 100에 있어서, [K1]은 LSY를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0410] 102. 실시형태 99 또는 101에 있어서, [K2]는 QA, TA, PA, EV, EE, DV, AE 또는 AD를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0411] 103. 실시형태 99, 101 또는 102 중 어느 하나에 있어서, [K2]는 QAE, TAE, PAE, PAD, AEV, AEE 또는 ADV를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0412] 104. 실시형태 99 내지 103 중 어느 하나에 있어서, [K2]는 QAEV(서열번호 15), TAEV(서열번호 16), PAEV(서열번호 17), PAEE(서열번호 18) 또는 PADV(서열번호 19)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0413] 105. 실시형태 99 또는 101 내지 104 중 어느 하나에 있어서, [K1]-[K2]는 LSYQA(서열번호 597), LSYTA(서열번호 598), LYYPA(서열번호 600) 또는 LSYPA(서열번호 603)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0414] 106. 실시형태 99 또는 101 내지 105 중 어느 하나에 있어서, [K1]-[K2]는 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0415] (i) LSYQAE(서열번호 607), LSYTAE(서열번호 610), LYYPAE(서열번호 611), LSYPAE(서열번호 616) 또는 LSYPAD(서열번호 621);
- [0416] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0417] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는

- [0418] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0419] 107. 실시형태 99 내지 106 중 어느 하나에 있어서, [K1]-[K2]는 다음이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0420] (i) LSYQAEV(서열번호 667), LSYTAEV(서열번호 668), LYYPAEV(서열번호 669), LSYPAEV(서열번호 671), LSYPAEE(서열번호 673) 또는 LSYPADV(서열번호 674);
- [0421] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0422] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0423] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0424] 108. 실시형태 99 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q 이외의 아미노산(예를 들어, S)을 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0425] 109. 실시형태 99 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 S를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0426] 110. 실시형태 99 내지 109 중 어느 하나에 있어서, [K0]을 추가로 포함하되, [K0]은 TNNS(서열번호 14); 이의 아미노산 서열 중 임의의 부분, 예를 들어, 임의의 2 또는 3개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; TNNS(서열번호 14)의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 TNNS(서열번호 14)의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0427] 111. 실시형태 110에 있어서, [K0]-[K1]은 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0428] (i) TNSSL S(서열번호 647) 또는 TNSSL Y(서열번호 648);
- [0429] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0430] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0431] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0432] 112. 실시형태 100, 110 또는 111 중 어느 하나에 있어서, [K0]-[K1]은 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0433] (i) TNSSL SY(서열번호 676) 또는 TNSSL Y Y(서열번호 678);
- [0434] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0435] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0436] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0437] 113. 실시형태 110 내지 112 중 어느 하나에 있어서, [K0]-[K1]-[K2]는 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0438] (i) TNSSL SYQA(서열번호 679), TNSSL SYTA(서열번호 681), TNSSL Y YPA(서열번호 682) 또는 TNSSL SYPA(서열번호 683);

- [0439] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0440] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0441] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0442] 114. 실시형태 110 내지 113 중 어느 하나에 있어서, [K0]-[K1]-[K2]는 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0443] (i) TNSLSYQAE(서열번호 684), TNSLSYTAE(서열번호 685), TNSSLYYPAE(서열번호 686), TNSLSYPAE(서열번호 687) 또는 TNSLSYPAD(서열번호 689);
- [0444] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0445] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0446] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0447] 115. 실시형태 100 또는 110 내지 114 중 어느 하나에 있어서, [K0]-[K1]-[K2]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0448] (i) TNSLSYQAEV(서열번호 692), TNSLSYTAEV(서열번호 693), TNSSLYYPAEV(서열번호 696), TNSLSYPAEV(서열번호 697), TNSLSYPAE(서열번호 698) 또는 TNSLSYPADV(서열번호 699);
- [0449] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0450] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0451] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0452] 116. 실시형태 99 내지 115 중 어느 하나에 있어서, [K3]을 추가로 포함하되, [K3]은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함하되,
- [0453] (a) X_A 번 위치는 V이고;
- [0454] (b) X_B 번 위치는 Q이며;
- [0455] (c) X_C 번 위치는 K 또는 N이고;
- [0456] 선택적으로 AAV 캡시드는 (a) 내지 (c)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0457] 117. 실시형태 116에 있어서, [K3]은
- [0458] (i) VQ, QK 또는 QN을 포함하거나;
- [0459] (ii) VQK 또는 VQN이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0460] 118. 실시형태 100, 116 또는 117에 있어서, [K2]-[K3]은 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0461] (i) QAEVVQK(서열번호 52), TAEVVQK(서열번호 49), PAEVVQK(서열번호 20), PAEEVQK(서열번호 51), PAEVVQN(서열번호 594) 또는 PADVVQK(서열번호 596);
- [0462] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;

- [0463] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0464] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0465] 119. 실시형태 100 또는 116 내지 118에 있어서, [K1]-[K2]-[K3]은 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0466] (i) LSYQAEVVQK(서열번호 700), LSYTAEVVQK(서열번호 701), LYYPAEVVQK(서열번호 702), LSYPAEVVQK(서열번호 703), LSYPAEEVQK(서열번호 704), LSYPAEVVQN(서열번호 706) 또는 LSYPADVVQK(서열번호 708);
- [0467] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0468] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0469] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0470] 120. 실시형태 100 또는 116 내지 119에 있어서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]은 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0471] (i) TNSSLSYQAEVVQK(서열번호 652), TNSSLSYTAEVVQK(서열번호 654), TNSSLYYPAEVVQK(서열번호 655), TNSSLSYPAEVVQK(서열번호 657), TNSSLSYPAEEVQK(서열번호 658), TNSSLSYPAEVVQN(서열번호 660) 또는 TNSSLSYPADVVQK(서열번호 665);
- [0472] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0473] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0474] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0475] 121. 실시형태 99 내지 120 중 어느 하나에 있어서, [K4]를 추가로 포함하되, [K4]는 X_D 및 X_E 번 위치를 포함하고,
- [0476] (a) X_D 번 위치는 T, P 또는 N이고;
- [0477] (b) X_E 번 위치는 A 또는 D이며;
- [0478] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (a) 또는 (b)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0479] 122. 실시형태 100 또는 121에 있어서, [K4]는 TA, TD, PA 또는 NA이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0480] 123. 실시형태 100, 121 또는 122 중 어느 하나에 있어서, [K3]-[K4]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0481] (i) VQKTA(서열번호 564), VQKTD(서열번호 714), VQNTA(서열번호 715), VQKNA(서열번호 570) 또는 VQKPA(서열번호 567);
- [0482] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3 또는 4개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0483] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0484] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함

하는 아미노산 서열.

- [0485] 124. 실시형태 100 또는 121 내지 123 중 어느 하나에 있어서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0486] (i) TNSSLSYQAEVVQKTA(서열번호 2064), TNSSLSYTAEEVVQKTA(서열번호 2065), TNSSLYPAEEVVQKTA(서열번호 2066), TNSSLSYPAEEVVQKTA(서열번호 2068), TNSSLSYPAEEVVQKTA(서열번호 2069), TNSSLSYPAEEVVQKTD(서열번호 2070), TNSSLSYPAEEVVQNTA(서열번호 2071), TNSSLSYPAEEVVQKNA(서열번호 2072), TNSSLSYPAEEVVQKPA(서열번호 2073) 또는 TNSSLSYPADVVQKTA(서열번호 2076);
- [0487] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0488] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0489] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0490] 125. AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)로서, [B]-[C]를 포함하되,
- [0491] (i) [B]는 X1, X2 및 X3번 위치를 포함하되,
- [0492] (a) X1번 위치는 Q 또는 S이고;
- [0493] (b) X2번 위치는 S, L 또는 A이며;
- [0494] (c) X3번 위치는 S, Y 또는 T이고;
- [0495] (ii) [C]는 YPAEEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하고;
- [0496] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (ii)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체).
- [0497] 126. 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)로서, 하기 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 전부를 포함하되,
- [0498] (i) TNN, TNS, TNT 또는 TNK를 포함하는 [A];
- [0499] (ii) QSS, SLY, SAT 또는 SLS를 포함하는 [B];
- [0500] (iii) YPAEEVVQK(서열번호 943)를 포함하는 [C]; 및
- [0501] (iv) TA, TD, NA 또는 PA를 포함하는 [D];
- [0502] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (i) 내지 (v)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하고;
- [0503] 추가로 선택적으로 [C]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 577번 위치를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0504] 127. 실시형태 125에 있어서, [B]는 QS, SL, SA, LY, AT, LS 또는 SS를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0505] 128. 실시형태 125 내지 127 중 어느 하나에 있어서, [B]는 QSS, SLY, SAT 또는 SLS이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0506] 129. 실시형태 125, 127 또는 128 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]는 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0507] (i) SSYPAEVVQK(서열번호 572), LYYPAEVVQK(서열번호 702), ATYPAEVVQK(서열번호 718) 또는 LSYPAEEVVQK(서열번호 703);
- [0508] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0509] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는

- [0510] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0511] 130. 실시형태 125 내지 129 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0512] (i) QSSYPAEVVQK(서열번호 150), SLYYPAEVVQK(서열번호 639), SATYPAEVVQK(서열번호 641) 또는 SLSYPAEVVQK(서열번호 642);
- [0513] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0514] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0515] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0516] 131. 실시형태 126 또는 130에 있어서, [B]-[C]는 QSSYPAEVVQK(서열번호 150)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0517] 132. 실시형태 67 내지 98 또는 125 내지 131 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치에 N 이외의 아미노산(예를 들어, T, S 또는 K)을 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0518] 133. 실시형태 67 내지 98 또는 125 내지 131 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0519] (i) 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치에 T, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 N;
- [0520] (ii) 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치에 T, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 T;
- [0521] (iii) 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치에 T, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 S; 또는
- [0522] (iv) 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치에 T, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 K.
- [0523] 134. 실시형태 125 내지 133 중 어느 하나에 있어서, [A]를 추가로 포함하되, [A]는 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함하되,
- [0524] (a) X_A 번 위치는 T이고;
- [0525] (b) X_B 번 위치는 N이며;
- [0526] (c) X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K이고;
- [0527] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (a) 내지 (c)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0528] 135. 실시형태 126 또는 134에 있어서, [A]는,
- [0529] (i) TN, NS, NT, NK 또는 NN을 포함하고;
- [0530] (ii) TNN, TNS, TNT 또는 TNK이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0531] 136. 실시형태 126, 134 또는 135 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0532] (i) TNNQSS(서열번호 183), TNSSLY(서열번호 648), TNTSAT(서열번호 649), TNSSLS(서열번호 647) 또는 TNKSAT

(서열번호 651);

- [0533] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0534] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0535] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0536] 137. 실시형태 126 또는 134 내지 136 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]는 다음이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0537] (i) TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500), TNSSLYYPAEVVQK(서열번호 655), TNSATYPAEVVQK(서열번호 656), TNSSLSYPAEVVQK(서열번호 657) 또는 TNKSATYPAEVVQK(서열번호 663);
- [0538] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0539] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0540] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0541] 138. 실시형태 126 또는 134 내지 137 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]는 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0542] 139. 실시형태 67 내지 98 또는 125 내지 138 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 578번 위치에 T 이외의 아미노산(예를 들어, P 또는 N), 및/또는 579번 위치에 A 이외의 아미노산(예를 들어, D) 중 하나 또는 둘 다를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0543] 140. 실시형태 67 내지 98 또는 125 내지 138 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0544] (i) 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 578번 위치에 T 및/또는 579번 위치에 A;
- [0545] (ii) 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 578번 위치에 T 및/또는 579번 위치에 D;
- [0546] (iii) 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 578번 위치에 P 및/또는 579번 위치에 A;
- [0547] (iv) 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 578번 위치에 N 및/또는 579번 위치에 A.
- [0548] 141. 실시형태 125 내지 140 중 어느 하나에 있어서, [D]를 추가로 포함하되, [D]는 X4 및 X5번 위치를 포함하고,
- [0549] (a) X4번 위치는 T, N 또는 P이고;
- [0550] (b) X5번 위치는 A 또는 D이며;
- [0551] 선택적으로 AAV 캡시드 변이체는 (a) 또는 (b)의 상기 아미노산 중 임의의 것의 아미노산 변형, 예를 들어, 보존적 치환을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0552] 142. 실시형태 141에 있어서, [D]는 TA, TD, NA 또는 PA이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0553] 143. 실시형태 126, 141 또는 142에 있어서, [C]-[D]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0554] (i) YPAEVVQKTA(서열번호 584), YPAEVVQKTD(서열번호 719), YPAEVVQKNA(서열번호 724) 또는 YPAEVVQKPA(서열번호

호 586);

- [0555] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0556] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0557] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0558] 144. 실시형태 126 또는 141 내지 143 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]-[D]는 하기이거나 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0559] (i) TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533), TNSSLYYPAEVVQKTA(서열번호 2066), TNTSATYPAEVVQKTA(서열번호 2067), TNSSLYYPAEVVQKTA(서열번호 2068), TNSSLYYPAEVVQKTD(서열번호 2070), TNSSLYYPAEVVQKNA(서열번호 2072), TNSSLYYPAEVVQKPA(서열번호 2073) 또는 TNKSATYPAEVVQKTA(서열번호 2075);
- [0560] (ii) (i)의 아미노산 서열의 임의의 부분, 예를 들어, 이의 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0561] (iii) (i)의 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0562] (iv) (i)의 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열.
- [0563] 145. 실시형태 126 또는 141 내지 144 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이거나 이를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0564] 146. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139 또는 140 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은 루프 VIII에 존재하고, 선택적으로 루프 VIII은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 571 내지 592번 위치(예를 들어, 아미노산 TNNQSSTTAPATGTYNLQEIVP(서열번호 736)) 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 599번 위치를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0565] 147. 실시형태 2, 15 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 137 또는 146 중 어느 하나에 있어서, [N0], [N1], 및/또는 [N4]는 루프 VIII에 존재하고, 선택적으로 루프 VIII은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 571 내지 592번 위치(예를 들어, 아미노산 TNNQSSTTAPATGTYNLQEIVP(서열번호 736)) 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 599번 위치를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0566] 148. 실시형태 2, 15 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140, 146 또는 147 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 루프 VIII에 존재하고, 선택적으로 루프 VIII은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 571 내지 592번 위치(예를 들어, 아미노산 TNNQSSTTAPATGTYNLQEIVP(서열번호 736)) 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 599번 위치를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0567] 149. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 148 중 어느 하나에 있어서, [N2]는 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0568] 150. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 149 중 어느 하나에 있어서, [N2]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577(예를 들어, T577)을 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0569] 151. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 150 중 어느 하나에 있어서, [N2]는 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577(예를 들어, T577)을 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0570] 152. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 151 중 어느 하나에 있어서, [N2]는 서열번호 982의 577 내지 581번 위치(예를 들어, Y577, P578, A579, E580, V581)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.

- [0571] 153. 실시형태 1 내지 152 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치에 T 이외의 아미노산을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0572] 154. 실시형태 1 내지 153 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치에 Y를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0573] 155. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 154 중 어느 하나에 있어서, [N2]의 X1은 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577(예를 들어, T577)번 위치에 존재하고, [N2]의 X2 내지 X5번 위치는 577번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0574] 156. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 155 중 어느 하나에 있어서, [N2]의 X1은 서열번호 982의 577번 위치(예를 들어, Y577)에 상응하고, [N2]의 X2는 578번 위치(예를 들어, P588)에 상응하며, [N2]의 X3은 579번 위치(예를 들어, A579)에 상응하고, [N2]의 X4는 580번 위치(예를 들어, E580)에 상응하며, [N2]의 X5는 581번 위치(예를 들어, V581)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0575] 157. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 156 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0576] 158. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 157 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0577] 159. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 158 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]-[N3]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577(예를 들어, T577)을 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0578] 160. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 159 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]은 서열번호 982의 577 내지 584번 위치(예를 들어, Y577, P578, A579, E580, V581, V582, Q583, K584)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0579] 161. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 160 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0580] 162. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 161 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 A579)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0581] 163. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 162 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]-[N4]는 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 A579)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0582] 164. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 163 중 어느 하나에 있어서, [N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 982의 577 내지 586번 위치(예를 들어, Y577, P578, A579, E580, V581, V582, Q583, K584, T585, A586)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0583] 165. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 164 중 어느 하나에 있어서, [N1]은 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0584] 166. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 165 중 어느 하나에 있어서, [N1]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0585] 167. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 166 중 어느 하나에 있어서, [N1]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 573번 위치 바로 다음에

존재하고, [N1]은 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.

- [0586] 168. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 167 중 어느 하나에 있어서, [N1]은 서열번호 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0587] 169. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 168 중 어느 하나에 있어서, [N1]은 서열번호 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [N1]은 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0588] 170. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 169 중 어느 하나에 있어서, [N1]은 서열번호 982의 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0589] 171. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 170 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0590] 172. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 171 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 579(예를 들어, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)번 위치를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0591] 173. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 171 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 579(예를 들어, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)번 위치를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0592] 174. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 173 중 어느 하나에 있어서, [N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 982의 574 내지 586번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576, Y577, P578, A579, E580, V581, V582, Q583, K584, T585, A586)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0593] 175. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 174 중 어느 하나에 있어서, [N0]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0594] 176. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 175 중 어느 하나에 있어서, [N0]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0595] 177. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 176 중 어느 하나에 있어서, [N0]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [N0]은 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0596] 178. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 177 중 어느 하나에 있어서, [N0]은 서열번호 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0597] 179. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 178 중 어느 하나에 있어서, [N0]은 서열번호 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0598] 180. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 179 중 어느 하나에 있어서, [N0]은 서열번호 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [N0]은 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0599] 181. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 181 중 어느 하나에 있어서, [N0]은 서열번호 982의 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0600] 182. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 181 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서,

570번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.

- [0601] 183. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 182 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571 내지 579(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)번 위치를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0602] 184. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 183 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571 내지 579(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)번 위치를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0603] 185. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 184 중 어느 하나에 있어서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 982의 571 내지 586번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, Y577, P578, A579, E580, V581, V582, Q583, K584, T585, A586)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0604] 186. 실시형태 3, 31 내지 40, 68, 94 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 185 중 어느 하나에 있어서, [N4]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 584번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0605] 187. 실시형태 3, 31 내지 40, 68, 94 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 186 중 어느 하나에 있어서, [N4]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 578 및 579번 위치; 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585 및 586번 위치를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0606] 188. 실시형태 3, 31 내지 40, 68, 94 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 187 중 어느 하나에 있어서, [N4]는 584번 위치 바로 다음에 존재하고, 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585 및 586번 위치를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0607] 189. 실시형태 3, 31 내지 40, 68, 94 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 188 중 어느 하나에 있어서,
- [0608] (i) [N0]의 X_A 는 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 571번 위치에 존재하고, [N0]의 X_B 는 572번 위치에 존재하며, [N0]의 X_C 는 573번 위치에 존재하고/하거나;
- [0609] (ii) [N1]의 X_D 는 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 574번 위치에 존재하고, [N1]의 X_E 는 575번 위치에 존재하고, [N1]의 X_F 는 576번 위치에 존재하고/하거나;
- [0610] (iii) [N2]의 X_1 은 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 577번 위치에 존재하고, [N2]의 X_2 는 578번 위치에 존재하고, [N2]의 X_3 은 579번 위치에 존재하고, [N2]의 X_4 는 580번 위치에 존재하고, [N2]의 X_5 는 581번 위치에 존재하고/하거나;
- [0611] (iv) [N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 582 내지 584번 위치에 존재하고/하거나;
- [0612] (v) [N4]의 X_G 는 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 585번 위치에 존재하고, [N4]의 X_H 는 586번 위치에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0613] 190. 실시형태 3, 31 내지 40, 68, 94 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 189 중 어느 하나에 있어서,
- [0614] (i) [N0]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 573번 위치에 존재하고/하거나;
- [0615] (ii) [N1]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 576번 위치에 존재하고/하거나;
- [0616] (iii) [N2]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 581번 위치에 존재하고/하거나
- [0617] (iv) [N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 582 내지 584번 위치에 존재하고/하거나;
- [0618] (iv) [N4]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585 내지 586번 위치에 존재하고/하거나;
- [0619] (vi) [N2]-[N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재하고/하거나;
- [0620] (vii) [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 586번 위치에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0621] 191. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 190 중 어느 하나에 있어서, [N3]은

[N2] 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.

- [0622] 192. 실시형태 3, 31 내지 40, 68, 94 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 191 중 어느 하나에 있어서, [N4]는 [N3] 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0623] 193. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 192 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로, [N2]-[N3]을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0624] 194. 실시형태 1 내지 40, 59, 60, 67 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 193 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로, [N1]-[N2]-[N3]을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0625] 195. 실시형태 3, 18, 19, 28 내지 40, 59, 60, 68, 89 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 194 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0626] 196. 실시형태 3, 18 내지 40, 59, 60, 68, 79 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 195 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로, [N1]-[N2]-[N3]-[N4]를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0627] 197. 실시형태 3, 18, 19, 28 내지 40, 59, 60, 68, 89 내지 98, 139, 140 또는 146 내지 196 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0628] 198. 실시형태 41 내지 66 또는 125 내지 145 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]는 루프 VIII에 존재하고, 선택적으로 루프 VIII은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 571 내지 592번 위치(예를 들어, 아미노산 TNNQSSTTAPATGTYNLQEIVP(서열번호 736)) 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 599번 위치를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0629] 199. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 중 어느 하나에 있어서, [A] 및/또는 [D]는 루프 VIII에 존재하고, 선택적으로 루프 VIII은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 571 내지 592번 위치(예를 들어, 아미노산 TNNQSSTTAPATGTYNLQEIVP(서열번호 736)) 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 599번 위치를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0630] 200. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145, 198 또는 199 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]-[D]는 루프 VIII에 존재하고, 선택적으로 루프 VIII은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 571 내지 592번 위치(예를 들어, 아미노산 TNNQSSTTAPATGTYNLQEIVP(서열번호 736)) 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 599번 위치를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0631] 201. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 200 중 어느 하나에 있어서, [B]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0632] 202. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 201 중 어느 하나에 있어서, [B]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0633] 203. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 202 중 어느 하나에 있어서, [B]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]는 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0634] 204. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 203 중 어느 하나에 있어서, [B]는 서열번호 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0635] 205. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 204 중 어느 하나에 있어서, [B]는 서열번호 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0636] 206. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 205 중 어느 하나에 있어서, [B]는 서열번호 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]는 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0637] 207. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 206 중 어느 하나에 있어서, [B]는 서열번호 982의 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0638] 208. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 207 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]는 서열번호 138

또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.

- [0639] 209. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 208 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574 내지 577번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576 및 T577)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0640] 210. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 209 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]-[C]는 574 내지 577번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576 및 T577)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0641] 211. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 210 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]는 서열번호 982의 574 내지 584번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576, Y577, P578, A579, E580, V581, V582, Q583, K584)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0642] 212. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 211 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]-[D]는 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0643] 213. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 212 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]-[D]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574 내지 579번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0644] 214. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 213 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]-[D]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]-[C]-[D]는 574 내지 579번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0645] 215. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 214 중 어느 하나에 있어서, [B]-[C]-[D]는 서열번호 982의 574 내지 586번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576, Y577, P578, A579, E580, V581, V582, Q583, K584, T585, A586)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0646] 216. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 215 중 어느 하나에 있어서, [C]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0647] 217. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 216 중 어느 하나에 있어서, [C]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0648] 218. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 217 중 어느 하나에 있어서, [C]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [C]는 577(예를 들어, T577)을 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0649] 219. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 218 중 어느 하나에 있어서, [C]는 서열번호 982의 577 내지 584번 위치(예를 들어, Y577, P578, A579, E580, V581, V582, Q583, K584)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0650] 220. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 219 중 어느 하나에 있어서, [A]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0651] 221. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 220 중 어느 하나에 있어서, [A]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0652] 222. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 221 중 어느 하나에 있어서, [A]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [A]는 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0653] 223. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 222 중 어느 하나에 있어서, [A]는 서열번호

982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.

- [0654] 224. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 223 중 어느 하나에 있어서, [A]는 서열번호 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0655] 225. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 224 중 어느 하나에 있어서, [A]는 서열번호 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [A]는 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0656] 226. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 225 중 어느 하나에 있어서, [A]는 서열번호 982의 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0657] 227. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 226 중 어느 하나에 있어서, [D]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 584번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0658] 228. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 227 중 어느 하나에 있어서, [D]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 578 및 579번 위치; 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585 및 586번 위치를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0659] 229. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 228 중 어느 하나에 있어서, [D]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 584번 위치 바로 다음에 존재하고, 585 및 586을 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0660] 230. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 229 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0661] 231. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 230 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0662] 232. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 231 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [A]-[B]-[C]-[D]는 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0663] 233. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 232 중 어느 하나에 있어서, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 982의 571 내지 586번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, Y577, P578, A579, E580, V581, V582, Q583, K584, T585, A586)에 상응하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0664] 234. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 233 중 어느 하나에 있어서,
- [0665] (i) [A]의 X_A 는 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 571번 위치에 존재하고, [A]의 X_B 는 572번 위치에 존재하며, [A]의 X_C 는 573번 위치에 존재하고/하거나;
- [0666] (ii) [B]의 서열번호 982에 따라서 넘버링된 X_1 은 574번 위치에 존재하고, [B]의 X_2 는 575번 위치에 존재하고, [B]의 X_3 은 576번 위치에 존재하고/하거나;
- [0667] (iii) [C]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재하고/하거나;
- [0668] (iv) [D]의 X_4 는 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 585번 위치에 존재하고, [D]의 X_5 번 위치는 586번 위치에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0669] 235. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 234 중 어느 하나에 있어서,
- [0670] (i) [A]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 573번 위치에 존재하고/하거나;
- [0671] (ii) [B]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 576번 위치에 존재하고/하거나;
- [0672] (iii) [C]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재하고/하거나;

- [0673] (iv) [D]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585 내지 586번 위치에 존재하고/하거나;
- [0674] (v) [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 586번 위치에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0675] 236. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 235 중 어느 하나에 있어서, [C]는 [B] 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0676] 237. 실시형태 42, 61 내지 66, 126, 141 내지 145 또는 198 내지 236 중 어느 하나에 있어서, [D]는 [C] 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0677] 238. 실시형태 41 내지 66, 125 내지 145 또는 198 내지 237 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로, [B]-[C]를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0678] 239. 실시형태 42, 52 내지 66, 126, 134 내지 145 또는 198 내지 238 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로, [A]-[B]-[C]를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0679] 240. 실시형태 42, 61 내지 66, 126, 141 내지 145 또는 198 내지 239 중 어느 하나에 있어서, which 포함 N-말단에서부터 C-말단으로 [B]-[C]-[D]를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0680] 241. 실시형태 42, 61 내지 66, 126, 141 내지 145 또는 198 내지 240 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로, [A]-[B]-[C]-[D]를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0681] 242. 실시형태 99 내지 124 중 어느 하나에 있어서, [K1]-[K2]는 루프 VIII에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0682] 243. 실시형태 100, 92 내지 124 또는 242 중 어느 하나에 있어서, [K0], [K3], 및/또는 [K4]는 루프 VIII에 존재하고, 선택적으로 루프 VIII은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 571 내지 592번 위치(예를 들어, 아미노산 TNNQSSTTAPATGTYNLQEIVP(서열번호 736)) 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 599번 위치를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0683] 244. 실시형태 100, 92 내지 124, 242 또는 243 중 어느 하나에 있어서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 루프 VIII에 존재하고, 선택적으로 루프 VIII은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 571 내지 592번 위치(예를 들어, 아미노산 TNNQSSTTAPATGTYNLQEIVP(서열번호 736)) 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 599번 위치를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0684] 245. 실시형태 99 내지 124 또는 242 내지 244 중 어느 하나에 있어서, [K1]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0685] 246. 실시형태 99 내지 124 또는 242 내지 245 중 어느 하나에 있어서, [K1]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0686] 247. 실시형태 99 내지 124 또는 242 내지 246 중 어느 하나에 있어서, [K1]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574번 위치 바로 다음에 존재하고, [K1]은 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0687] 248. 실시형태 100, 116 내지 124 또는 242 내지 247 중 어느 하나에 있어서, [K1]-[K2]-[K3]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0688] 249. 실시형태 100, 116 내지 124 또는 242 내지 248 중 어느 하나에 있어서, [K1]-[K2]-[K3]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0689] 250. 실시형태 100, 116 내지 124 또는 242 내지 249 중 어느 하나에 있어서, [K1]-[K2]-[K3]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574번 위치 바로 다음에 존재하고, [K1]-[K2]-[K3]은 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0690] 251. 실시형태 100, 121 내지 124 또는 242 내지 250 중 어느 하나에 있어서, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.

- [0691] 252. 실시형태 100, 121 내지 124 또는 242 내지 251 중 어느 하나에 있어서, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 575 내지 579번 위치(예를 들어, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0692] 253. 실시형태 100, 121 내지 124 또는 242 내지 252 중 어느 하나에 있어서, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574번 위치 바로 다음에 존재하고, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 575 내지 579번 위치(예를 들어, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0693] 254. 실시형태 100, 110 내지 124 또는 242 내지 253 중 어느 하나에 있어서, [K0]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0694] 255. 실시형태 100, 110 내지 124 또는 242 내지 254 중 어느 하나에 있어서, [K0]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571 내지 574번 위치(예를 들어, T571, N572, N573 및 Q574)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0695] 256. 실시형태 100, 110 내지 124 또는 242 내지 255 중 어느 하나에 있어서, [K0]은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [K0]은 571 내지 574번 위치(예를 들어, T571, N572, N573 및 Q574)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0696] 257. 실시형태 100, 121 내지 124 또는 242 내지 256 중 어느 하나에 있어서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0697] 258. 실시형태 100, 121 내지 124 또는 242 내지 257 중 어느 하나에 있어서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0698] 259. 실시형태 100, 121 내지 124 또는 242 내지 258 중 어느 하나에 있어서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0699] 260. 실시형태 100, 116 내지 124 또는 242 내지 259 중 어느 하나에 있어서, [K3]은 [K2] 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0700] 261. 실시형태 100, 121 내지 124 또는 242 내지 260 중 어느 하나에 있어서, [K4]는 [K3] 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0701] 262. 실시형태 100, 121 내지 124 또는 242 내지 261 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로, [K1]-[K2]를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0702] 263. 실시형태 100, 116 내지 124 또는 242 내지 262 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로 [K1]-[K2]-[K3]을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0703] 264. 실시형태 100, 116 내지 124 또는 242 내지 263 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로 [K0]-[K1]-[K2]-[K3]을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0704] 265. 실시형태 100, 121 내지 124 또는 242 내지 264 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로 [K1]-[K2]-[K3]-[K4]을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0705] 266. 실시형태 100, 121 내지 124 또는 242 내지 265 중 어느 하나에 있어서, N-말단에서부터 C-말단으로 [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0706] 267. 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체):
- [0707] (a) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 임의의 것의 아미노산 서열;
- [0708] (b) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;

- [0709] (c) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0710] (d) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열.
- [0711] 268. 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체):
- [0712] (a) 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608, 또는 1610 내지 1624 중 임의의 것의 아미노산 서열;
- [0713] (b) 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0714] (c) 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0715] (d) 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열.
- [0716] 269. 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체):
- [0717] (a) 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 임의의 것의 아미노산 서열;
- [0718] (b) 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0719] (c) 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0720] (d) 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열.
- [0721] 270. 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체):
- [0722] (a) 서열번호 1021, 1024, 1232, 1300, 1327, 1533, 1538, 1585, 1590 또는 1591 중 임의의 것의 아미노산 서열;
- [0723] (b) 서열번호 1021, 1024, 1232, 1300, 1327, 1533, 1538, 1585, 1590 또는 1591 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0724] (c) 서열번호 1021, 1024, 1232, 1300, 1327, 1533, 1538, 1585, 1590 또는 1591 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0725] (d) 서열번호 1021, 1024, 1232, 1300, 1327, 1533, 1538, 1585, 1590 또는 1591 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열.
- [0726] 271. 실시형태 267 내지 270 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 943 또는 946 내지 966 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7개의 연속적인 아미노산을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0727] 272. 실시형태 267 내지 271에 있어서, 3개의 연속적인 아미노산은 YPA를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0728] 273. 실시형태 267 내지 272에 있어서, 4개의 연속적인 아미노산은 YPAE(서열번호 21)를 포함하는, AAV 캡시드

변이체.

- [0729] 274. 실시형태 267 내지 273에 있어서, 5개의 연속적인 아미노산은 YPAEV(서열번호 1)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0730] 275. 실시형태 267 내지 274에 있어서, 6개의 연속적인 아미노산은 YPAEVV(서열번호 725)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0731] 276. 실시형태 267 내지 275에 있어서, 7개의 연속적인 아미노산은 YPAEVVQ(서열번호 726)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0732] 277. 실시형태 267 내지 276에 있어서, 아미노산 서열은 YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0733] 278. 실시형태 267, 268 또는 270 중 어느 하나에 있어서,
- [0734] (i) 3개의 연속적인 아미노산은 YTP를 포함하고/하거나;
- [0735] (ii) 4개의 연속적인 아미노산은 YTPS(서열번호 26)를 포함하고/하거나;
- [0736] (iii) 5개의 연속적인 아미노산은 YTPSL(서열번호 7)를 포함하고/하거나;
- [0737] (iv) 6개의 연속적인 아미노산은 YTPSLV(서열번호 727)를 포함하고/하거나;
- [0738] (v) 7개의 연속적인 아미노산은 YTPSLVQ(서열번호 728)포함하고/하거나;
- [0739] (vi) 아미노산 서열은 YTPSLVQK(서열번호 952)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0740] 279. 실시형태 267, 268 또는 270 중 어느 하나에 있어서,
- [0741] (i) 3개의 연속적인 아미노산은 YPP를 포함하고;
- [0742] (ii) 4개의 연속적인 아미노산은 YPPS(서열번호 22)를 포함하고/하거나;
- [0743] (iii) 5개의 연속적인 아미노산은 YPPSL(서열번호 2)를 포함하고/하거나;
- [0744] (iv) 6개의 연속적인 아미노산은 YPPSLV(서열번호 729)를 포함하고/하거나;
- [0745] (v) 7개의 연속적인 아미노산은 YPPSLVQ(서열번호 732)포함하고/하거나;
- [0746] (vi) 아미노산 서열은 YPPSLVQK(서열번호 946)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0747] 280. 실시형태 267, 268 또는 270 중 어느 하나에 있어서,
- [0748] (i) 3개의 연속적인 아미노산은 YPP를 포함하고;
- [0749] (ii) 4개의 연속적인 아미노산은 YPPS(서열번호 22)를 포함하고/하거나;
- [0750] (iii) 5개의 연속적인 아미노산은 YPPSL(서열번호 2)를 포함하고/하거나;
- [0751] (iv) 6개의 연속적인 아미노산은 YPPSLE(서열번호 733)를 포함하고/하거나;
- [0752] (v) 7개의 연속적인 아미노산은 YPPSLEQ(서열번호 734)포함하고/하거나;
- [0753] (vi) 아미노산 서열은 YPPSLEQK(서열번호 953)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0754] 281. 실시형태 267, 268 또는 270 중 어느 하나에 있어서,
- [0755] (i) 3개의 연속적인 아미노산은 YPP를 포함하고;
- [0756] (ii) 4개의 연속적인 아미노산은 YPPS(서열번호 22)를 포함하고/하거나;
- [0757] (iii) 5개의 연속적인 아미노산은 YPPSL(서열번호 2)를 포함하고/하거나;
- [0758] (iv) 6개의 연속적인 아미노산은 YPPSLV(서열번호 729)를 포함하고/하거나;
- [0759] (v) 7개의 연속적인 아미노산은 YPPSLVK(서열번호 735)포함하고/하거나;
- [0760] (vi) 아미노산 서열은 YPPSLVKK(서열번호 954)를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

- [0761] 282. 실시형태 267 내지 277 중 어느 하나에 있어서, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0762] 283. 실시형태 267, 268, 270 또는 278 내지 281 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1021, 1024, 1232, 1300, 1327, 1533, 1538, 1585, 1590 또는 1591 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0763] 284. 실시형태 267, 268, 270 또는 378 내지 281 중 어느 하나에 있어서 서열번호 946, 952, 953 또는 954 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0764] 285. 실시형태 267 내지 277 또는 282 중 어느 하나에 있어서, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0765] 286. 실시형태 267, 268, 270, 278 내지 281 또는 283 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 1021, 1024, 1232, 1300, 1327, 1533, 1538, 1585, 1590 또는 1591 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0766] 287. 실시형태 267, 268, 270, 278 내지 281 또는 284 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 946, 952, 953 또는 954 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0767] 288. 실시형태 267 내지 277, 282 또는 285에 있어서, 다음에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0768] (i) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환을 포함하는 뉴클레오타이드 서열; 또는
- [0769] (ii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열.
- [0770] 289. 실시형태 267 내지 277, 282, 285 또는 289 중 어느 하나에 있어서, 아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 다음을 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0771] (i) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환을 포함하는 뉴클레오타이드 서열; 또는
- [0772] (ii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열.
- [0773] 290. 실시형태 267에 있어서, 다음을 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0774] (a) 서열번호 2024 내지 2063 중 임의의 것의 아미노산 서열;
- [0775] (b) 서열번호 2024 내지 2063 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0776] (c) 서열번호 2024 내지 2063 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0777] (d) 서열번호 2024 내지 2063 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열.
- [0778] 291. 실시형태 267 또는 290에 있어서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열의 상이한 아미노산은 서열번호 2024 내지 2063 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 다음 위치 중 하나 이상에 존재하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0779] (i) 1번 위치로서, 상이한 아미노산은 T 또는 L인, 1번 위치;

- [0780] (ii) 2번 위치로서, 상이한 아미노산은 N, L, K, A, T 또는 P인, 2번 위치;
- [0781] (ii) 3번 위치로서, 상이한 아미노산은 N, K, L, A, Y 또는 S인, 3번 위치;
- [0782] (iv) 4번 위치로서, 상이한 아미노산은 Q, L, T, S, F, Y, K 또는 A인, 4번 위치;
- [0783] (v) 5번 위치로서, 상이한 아미노산은 S, H, A, M, Q, T, V 또는 F인, 5번 위치;
- [0784] (vi) 6번 위치로서, 상이한 아미노산은 S, P, V, A, Q, L, T, N 또는 M인, 6번 위치;
- [0785] (vii) 7번 위치로서, 상이한 아미노산은 Y, H, S, V, A, L 또는 T인, 7번 위치;
- [0786] (viii) 8번 위치로서, 상이한 아미노산은 D, P, A, Q, F, L, S, H 또는 M인, 8번 위치;
- [0787] (ix) 9번 위치로서, 상이한 아미노산은 F, A, L, D 또는 Q인, 9번 위치;
- [0788] (x) 10번 위치로서, 상이한 아미노산은 T, E, I 또는 S인, 10번 위치;
- [0789] (xi) 11번 위치로서, 상이한 아미노산은 V, A, N 또는 S인, 11번 위치;
- [0790] (xii) 12번 위치로서, 상이한 아미노산은 V, L 또는 P인, 12번 위치;
- [0791] (xiii) 13번 위치로서, 상이한 아미노산은 Q, E 또는 P인, 13번 위치;
- [0792] (xiv) 14번 위치로서, 상이한 아미노산은 K, N, S 또는 L인, 14번 위치;
- [0793] (xv) 15번 위치로서, 상이한 아미노산은 T, V, M 또는 L인, 15번 위치; 및/또는
- [0794] (xvi) 16번 위치로서, 상이한 아미노산은 A, G 또는 R인, 16번 위치.
- [0795] 292. 실시형태 267에 있어서, 다음을 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0796] (a) 서열번호 1632 내지 2023 중 어느 하나의 아미노산 서열;
- [0797] (b) 서열번호 1632 내지 2023 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0798] (c) 서열번호 1632 내지 2023 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0799] (d) 서열번호 1632 내지 2023 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열.
- [0800] 293. 실시형태 268 또는 292에 있어서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열의 상이한 아미노산은 서열번호 1632 내지 2023 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 다음 위치 중 하나 이상에 존재하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0801] (i) 1번 위치로서, 상이한 아미노산은 T, G, N, S, E, L, Y, V 또는 I인, 1번 위치;
- [0802] (ii) 2번 위치로서, 상이한 아미노산은 D, N, K, E, V, G, R, L, H, F, P, T, A, S, I 또는 Y인, 2번 위치;
- [0803] (iii) 3번 위치로서, 상이한 아미노산은 Y, N, K, T, W, Q, M, V, C, A, L, F, H, G, R, S 또는 P인, 3번 위치;
- [0804] (iv) 4번 위치로서, 상이한 아미노산은 H, Q, P, E, R, K, A, S, V, L, T, D, I, G, M 또는 N인, 4번 위치;
- [0805] (v) 5번 위치로서, 상이한 아미노산은 R, S, K, N, H, G, W, A, P, V, Q, Y, L 또는 F인, 5번 위치;
- [0806] (vi) 6번 위치로서, 상이한 아미노산은 G, S, F, R, W, H, I, C, M, A, Y, K, N, Q, V, P, E, D, T 또는 L인, 6번 위치;
- [0807] (vii) 7번 위치로서, 상이한 아미노산은 D, Y, S, I, H, F, P, K, R, G, L, Q, A, M, T, N, V, W, C 또는 E인, 7번 위치;
- [0808] (viii) 8번 위치로서, 상이한 아미노산은 P, L, Q, T, W, V, G, K, I, Y, N, H, R, D, S, M, A, F 또는 E인, 8번 위치;

- [0809] (ix) 9번 위치로서, 상이한 아미노산은 A, R, T, Q, S, M, L, E, K, V, G, D, N, H, F, P 또는 I인, 9번 위치;
- [0810] (x) 10번 위치로서, 상이한 아미노산은 K, E, Q, H, V, G, R, S, P, I, N, M, A, L, D 또는 T인, 10번 위치;
- [0811] (xi) 11번 위치로서, 상이한 아미노산은 V, A, E, N, R, L, M, T, Q, S, K, C, G, D, Y, P, H, F 또는 I인, 11번 위치;
- [0812] (xii) 12번 위치로서, 상이한 아미노산은 V, P, L, S, T, N, A, G, K, R, I, H, E, Q 또는 M인, 12번 위치;
- [0813] (xiii) 13번 위치로서, 상이한 아미노산은 Q, K, N, A, H, R, T, V, E, I, P, G, S 또는 L인, 13번 위치;
- [0814] (xiv) 14번 위치로서, 상이한 아미노산은 K, E, I, Y, Q, R, G, D, L, N 또는 S인, 14번 위치;
- [0815] (xv) 15번 위치로서, 상이한 아미노산은 S, T, N, Q, I, P, E, G, K, M 또는 H인, 15번 위치; 및/또는
- [0816] (xvi) 16번 위치로서, 상이한 아미노산은 A, D, L, Y, Q 또는 T인, 16번 위치.
- [0817] 294. 실시형태 267 내지 293 중 어느 하나에 있어서, 아미노산 서열은 루프 VIII에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0818] 295. 실시형태 267 내지 294 중 어느 하나에 있어서, 아미노산 서열은, 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570, 571, 572, 573, 574, 575 또는 576번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0819] 296. 실시형태 267 내지 295 중 어느 하나에 있어서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571, 572, 573, 574, 575, 및/또는 576번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578, 및/또는 A579번 위치) 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0820] 297. 실시형태 267 내지 296 중 어느 하나에 있어서, 아미노산 서열은, 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0821] 298. 실시형태 267 내지 297 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치에 T 이외의 아미노산 잔기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0822] 299. 실시형태 267 내지 298 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치에 아미노산 Y를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0823] 300. 실시형태 267 내지 299 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138에 따라서 넘버링된, 치환 T577Y를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0824] 301. 실시형태 298 또는 299에 있어서, 아미노산 서열은 YPAEVVQK(서열번호 943)이거나 이를 포함하고, 서열번호 138 또는 982의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치에서 시작하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0825] 302. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289 또는 294 내지 301 중 어느 하나에 있어서, 577번 위치에 T 이외의 아미노산을 포함하고, PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열을 추가로 포함하되, 이것은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치 바로 다음에 존재하고 AAV 캡시드 변이체.
- [0826] 303. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289 또는 294 내지 302 중 어느 하나에 있어서, 577번 위치에 아미노산 Y를 포함하고, PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열을 추가로 포함하되, 이것은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치 바로 다음에 존재하고 AAV 캡시드 변이체.
- [0827] 304. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289 또는 294 내지 303 중 어느 하나에 있어서, 577번 위치에 아미노산 Y를 포함하고, PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열을 추가로 포함하되, 이것은 서열번호 982에 대해서 넘버링된 577번 위치(예를 들어, 578 내지 584번 위치) 바로 다음에 존재하고 AAV 캡시드 변이체.
- [0828] 305. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289 또는 294 내지 304 중 어느 하나에 있어서, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하되, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0829] 306. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289 또는 294 내지 305 중 어느 하나에 있어서, YPAEVVQK(서열번호

호 943)의 아미노산 서열을 포함하되, 아미노산 서열은

- [0830] (i) 576번 위치 바로 다음에 존재하고;
- [0831] (ii) 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체하며,
- [0832] (i) 및 (ii)는 서열번호 138에 대해서 넘버링된, AAV 캡시드 변이체.
- [0833] 307. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289 또는 294 내지 306 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138 또는 서열번호 982에 대해서 넘버링된 571번 위치에 T 이외의 아미노산(예를 들어, I)을 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0834] 308. 실시형태 267 내지 277, 272, 275, 278, 289 또는 294 내지 307 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138 또는 서열번호 982에 대해서 넘버링된 571번 위치에 I를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0835] 309. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289 또는 294 내지 308 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138 또는 서열번호 982에 대해서 넘버링된 574번 위치에 Q 이외의 아미노산(예를 들어, A 또는 T), 575번 위치에 S 이외의 아미노산(예를 들어, G), 및/또는 576번 위치에 S 이외의 아미노산(예를 들어, A, L, K 또는 R) 중 1개, 2개 또는 전부를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0836] 310. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289 또는 294 내지 309 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
 - [0837] (i) 서열번호 138 또는 982에 대해서 넘버링된 574번 위치에, 575번 위치에 G 및 576번 위치에 A; 또는
 - [0838] (ii) 서열번호 138 또는 982에 대해서 넘버링된 574번 위치에 T 및 576번 위치에 L.
- [0839] 311. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289 또는 294 내지 309 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
 - [0840] (i) 서열번호 138 또는 982에 대해서 넘버링된 576번 위치에 K; 또는
 - [0841] (ii) 서열번호 138 또는 982에 대해서 넘버링된 576번 위치에 R.
- [0842] 312. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289 또는 294 내지 310 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
 - [0843] (i) 서열번호 138 또는 982에 대해서 넘버링된 574번 위치에 A, 575번 위치에 G, 576번 위치에 A 및 577번 위치에 Y; 및
 - [0844] (ii) 서열번호 138 또는 982에 따라서 넘버링된 577번 위치 바로 다음에 존재하는 PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열.
- [0845] 313. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289 또는 294 내지 310 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
 - [0846] (i) 서열번호 138 또는 982에 대해서 넘버링된 574번 위치에 T, 576번 위치에 L 및 577번 위치에 Y; 및
 - [0847] (ii) 서열번호 138 또는 982에 따라서 넘버링된 577번 위치 바로 다음에 존재하는 PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열.
- [0848] 314. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 309 또는 311 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
 - [0849] (i) 서열번호 138 또는 982에 대해서 넘버링된 576번 위치에 K 및 577번 위치에 Y; 및
 - [0850] (ii) 서열번호 138 또는 982에 따라서 넘버링된 577번 위치 바로 다음에 존재하는 PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열.
- [0851] 315. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 295 내지 309 또는 311 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
 - [0852] (i) 서열번호 138 또는 982에 대해서 넘버링된 576번 위치에 R 및 577번 위치에 Y; 및
 - [0853] (ii) 서열번호 138 또는 982에 따라서 넘버링된 577번 위치 바로 다음에 존재하는 PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열.

노산 서열.

- [0854] 316. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 308 중 어느 하나에 있어서, 하기를 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0855] (i) 서열번호 138 또는 982에 대해서 넘버링된 571번 위치에 I 및 577번 위치에 Y; 및
- [0856] (ii) 서열번호 138 또는 982에 따라서 넘버링된 577번 위치 바로 다음에 존재하는 PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열.
- [0857] 317. 실시형태 267, 268, 270, 278, 283, 284, 286 또는 287 중 어느 하나에 있어서, 577번 위치에 Y를 포함하고, 577번 위치 바로 다음에 존재하는 아미노산 서열 TPSLVQK(서열번호 53)을 포함하고, 모두는 서열번호 138 또는 982에 따라서 넘버링되는, AAV 캡시드 변이체.
- [0858] 318. 실시형태 267, 268, 270, 279, 283, 284, 286 또는 287 중 어느 하나에 있어서, 577번 위치에 Y를 포함하고, 577번 위치 바로 다음에 존재하는 아미노산 서열 PPSLVQK(서열번호 47)을 포함하고, 모두는 서열번호 138 또는 982에 따라서 넘버링되는, AAV 캡시드 변이체.
- [0859] 319. 실시형태 267, 268, 270, 280, 283, 284, 286 또는 287 중 어느 하나에 있어서, 577번 위치에 Y를 포함하고, 577번 위치 바로 다음에 존재하는 아미노산 서열 PPSLEQK(서열번호 54)을 포함하고, 모두는 서열번호 138 또는 982에 따라서 넘버링되는, AAV 캡시드 변이체.
- [0860] 320. 실시형태 267, 268, 270, 281, 283, 284, 286 또는 287 중 어느 하나에 있어서, 577번 위치에 Y를 포함하고, 577번 위치 바로 다음에 존재하는 아미노산 서열 PPSLVKK(서열번호 55)을 포함하고, 모두는 서열번호 138 또는 982에 따라서 넘버링되는, AAV 캡시드 변이체.
- [0861] 321. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 루프 I, II, IV 및/또는 VI 내에 변형, 예를 들어, 삽입, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 및/또는 결실을 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0862] 322. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 비해서 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0863] 323. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138의 아미노산 서열에 비해서 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0864] 324. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0865] 325. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0866] 326. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 137의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0867] 327. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 137의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0868] 328. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, VP1 단백질, VP2 단백질, VP3 단백질 또는 이들의 조합을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0869] 329. 실시형태 1 내지 98, 125 내지 242, 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306 또는 321 내지 328 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 982 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 서열의 137 내지 731번 위치에 상응하는 아미노산 서열, 예를 들어, VP2를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0870] 330. 실시형태 1 내지 98, 125 내지 242, 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306 또는 321 내지 329 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 982 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는

는 99%) 서열 동일성을 갖는 서열의 193 내지 731번 위치에 상응하는 아미노산 서열, 예를 들어, VP3을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

- [0871] 331. 실시형태 1 내지 321 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 서열의 137 내지 724번 위치에 상응하는 아미노산 서열, 예를 들어, VP2를 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0872] 332. 실시형태 1 내지 321 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 서열의 193 내지 724번 위치에 상응하는 아미노산 서열, 예를 들어, VP3을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0873] 333. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306 또는 321 내지 328 중 어느 하나에 있어서, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열로부터의 적어도 3, 4, 5 또는 6개의 연속적인 아미노산을 포함하되,
- [0874] (i) 3개의 연속적인 아미노산은 YPA를 포함하고;
- [0875] (ii) 4개의 연속적인 아미노산은 YPAE(서열번호 21)를 포함하고;
- [0876] (iii) 5개의 연속적인 아미노산은 YPAEV(서열번호 1)를 포함하고;
- [0877] (iv) 6개의 연속적인 아미노산은 YPAEVV(서열번호 725)를 포함하고;
- [0878] (v) 7개의 연속적인 아미노산은 YPAEVVQ(서열번호 726)를 포함하고;
- [0879] AAV 캡시드 변이체는 서열번호 739의 아미노산 서열 또는 서열번호 739와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0880] 334. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 328 또는 333 중 어느 하나에 있어서, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열로부터의 적어도 3, 4, 5 또는 6개의 연속적인 아미노산을 포함하되,
- [0881] (i) 3개의 연속적인 아미노산은 YPA를 포함하고;
- [0882] (ii) 4개의 연속적인 아미노산은 YPAE(서열번호 21)를 포함하고;
- [0883] (iii) 5개의 연속적인 아미노산은 YPAEV(서열번호 1)를 포함하고;
- [0884] (iv) 6개의 연속적인 아미노산은 YPAEVV(서열번호 725)를 포함하고;
- [0885] (v) 7개의 연속적인 아미노산은 YPAEVVQ(서열번호 726)를 포함하고;
- [0886] AAV 캡시드 변이체는 (a) 서열번호 138 또는 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 VP1 단백질; (b) 서열번호 138의 137 내지 724번 위치 또는 서열번호 982의 137 내지 731번 위치의 아미노산 서열을 포함하는 VP2 단백질; (c) 서열번호 138의 193 내지 724번 위치 또는 서열번호 982의 193 내지 731번 위치의 아미노산 서열을 포함하는 VP3 단백질; 또는 (d) (a) 내지 (c)의 아미노산 서열 중 임의의 것과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 약 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0887] 335. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 328 또는 334 중 어느 하나에 있어서, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하되, AAV 캡시드 변이체는 하기를 포함하는, AAV 캡시드 변이체:
- [0888] (a) 서열번호 138 또는 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 VP1 단백질;
- [0889] (b) 서열번호 138의 137 내지 724번 위치 또는 서열번호 982의 137 내지 731번 위치의 아미노산 서열 포함하는 VP2 단백질;
- [0890] (c) 서열번호 138의 193 내지 724번 위치 또는 서열번호 982의 193 내지 731번 위치의 아미노산 서열을 포함하는 VP3 단백질; 또는
- [0891] (d) (a) 내지 (c)의 아미노산 서열 중 임의의 것과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 약 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열.
- [0892] 336. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 328 또는 333 내지 335 중 어느 하나에 있어서, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아

미노산을 포함하되, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 739의 아미노산 서열; 또는 서열번호 739의 아미노산 서열과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.

- [0893] 337. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 328 또는 333 내지 336 중 어느 하나에 있어서, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서 1개 또는 2개 내지 3개 이하의 치환을 포함하되, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열과 적어도 90%(예를 들어, 적어도 약 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0894] 338. 실시형태 1 내지 98, 125 내지 241, 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 328 또는 333 내지 337 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0895] 339. 실시형태 1 내지 98, 125 내지 241, 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 328 또는 333 내지 338 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0896] 340. 실시형태 1 내지 98, 125 내지 241, 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 328 또는 333 내지 339 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 98% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0897] 341. 실시형태 1 내지 98, 125 내지 241, 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 328, 또는 333 내지 340 중 어느 하나에 있어서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0898] 342. 실시형태 1 내지 98, 125 내지 241, 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 328 또는 333 내지 341 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 982의 아미노산 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0899] 343. 실시형태 1 내지 98, 125 내지 241, 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 328 또는 333 내지 342 중 어느 하나에 있어서, 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0900] 344. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 코돈 최적화된, AAV 캡시드 변이체.
- [0901] 345. 실시형태 267 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 328 또는 333 내지 342 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고, 서열번호 982와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 추가로 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체).
- [0902] 346. 서열번호 739의 아미노산 서열과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하되, AAV 캡시드 변이체는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체).
- [0903] 347. 실시형태 346에 있어서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 739의 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체.
- [0904] 348. 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체).
- [0905] 349. 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 95% 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체).
- [0906] 350. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 349 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서, CNS 세포 또는 조직, 예를 들어, 뇌 세포, 뇌 조직, 척수 세포 또는 척수 조직에 대한 증가된 향성을 갖는, AAV 캡시드 변이체.
- [0907] 351. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 350 중 어느 하나

에 있어서, 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서, CNS 세포 또는 조직, 예를 들어, 뇌 세포, 뇌 조직, 척수 세포 또는 척수 조직에 대한 증가된 향성을 갖는, AAV 캡시드 변이체.

- [0908] 352. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 351 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서, CNS 세포 또는 조직, 예를 들어, 뇌 세포, 뇌 조직, 척수 세포 또는 척수 조직에 대한 증가된 향성을 갖는, AAV 캡시드 변이체.
- [0909] 353. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 352 중 어느 하나에 있어서, 뇌 영역, 예를 들어, 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 퍼킨지층, 소뇌 심부핵 및/또는 소뇌에 형질도입되고, 선택적으로 형질도입 수준은, 예를 들어, 검정, 예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같은, 예를 들어, 면역조직화학 검정 또는 qPCR 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 139의 참조 서열과 비교할 때 적어도 1.5, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 3.0, 3.2, 3.5, 3.7, 4.0, 4.2, 4.5, 4.7, 4.9, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35배 더 큰, AAV 캡시드 변이체.
- [0910] 354. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 353 중 어느 하나에 있어서, 예를 들어, 실시예 1에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 138의 참조 서열과 비교하여 뇌에서 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 또는 65배 소뇌 심부핵 및/또는 소뇌한, AAV 캡시드 변이체.
- [0911] 355. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 354 중 어느 하나에 있어서, 예를 들어, 실시예 1에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 138의 참조 서열과 비교하여 뇌에서 적어도 약 10, 12, 15, 17, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 61, 62, 63, 64 또는 65배 풍부한 또는 농축된(enriched), AAV 캡시드 변이체.
- [0912] 356. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 355 중 어느 하나에 있어서, 예를 들어, 서열번호 138의 참조 서열과 비교할 때, 적어도 2 내지 3개의 종, 예를 들어, 비인간 영장류 및 설치류(예를 들어, 래트 및/또는 마우스)의 뇌에서 풍부한, AAV 캡시드 변이체.
- [0913] 357. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 356 중 어느 하나에 있어서, 예를 들어, 실시예 1, 2, 4 및 5에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 138의 참조 서열과 비교하여 적어도 2 내지 3개의 종, 예를 들어, 비인간 영장류 및 설치류(예를 들어, 래트 및/또는 마우스)의 뇌에서 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 20, 25, 30, 35, 40, 45배 풍부한, AAV 캡시드 변이체.
- [0914] 358. 실시형태 356 또는 357에 있어서, 적어도 2 내지 3개의 종은 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*), 클로세부스 사바에우스(*Chlorocebus sabaeus*), 칼리트릭스 자추스(*Callithrix jacchus*), 래트 및/또는 마우스(예를 들어, BALB/c 마우스)인, AAV 캡시드 변이체.
- [0915] 359. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 358 중 어느 하나에 있어서, 예를 들어, 실시예 4에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 982의 참조 서열과 비교하여 뇌에서 적어도 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 100, 125, 150, 175, 200 또는 225배 풍부한, AAV 캡시드 변이체.
- [0916] 360. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 359 중 어느 하나에 있어서, 뇌 영역에 증가된 페이로드 수준을 전달하되, 선택적으로 페이로드 수준은 검정, 예를 들어, qRT-PCR 또는 qPCR 검정(예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같음)에 의해서 측정되는 경우 서열번호 139의 참조 서열과 비교할 때 적어도 20, 25, 30, 35배 증가되는, AAV 캡시드 변이체.
- [0917] 361. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 360 중 어느 하나에 있어서, 뇌 영역에 증가된 바이러스 게놈 수준을 전달하되, 선택적으로 바이러스 게놈 수준은 검정, 예를 들어, qRT-PCR 또는 qPCR 검정(예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같음)에 의해서 측정되는 경우 서열번호 139의 참조 서열과 비교할 때 적어도 1.5, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 3.0, 3.2, 3.5, 3.7, 4.0, 4.2, 4.5, 4.7, 4.9 또는 5배 증가되는, AAV 캡시드 변이체.
- [0918] 362. 실시형태 350 내지 361 중 어느 하나에 있어서, 뇌 영역은 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 퍼킨지층, 소뇌 심부핵, 소뇌 또는 이들의 조합인, AAV 캡시드 변이체.
- [0919] 363. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 362 중 어느 하나

에 있어서, 예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 139의 참조 서열과 비교하여 척수 영역에서 적어도 약 3, 3.5, 4.0, 4.5, 5, 5.0, 6.0 또는 6.5배 풍부한, AAV 캡시드 변이체.

- [0920] 364. 실시형태 363에 있어서, 척수 영역은 경추 영역, 요추 영역, 흉추 영역 또는 이들의 조합인, AAV 캡시드 변이체.
- [0921] 365. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 후근 신경절(DRG)에서의 형질도입에 비해서 뇌 영역에서 우선적인 형질도입을 나타내는, AAV 캡시드 변이체.
- [0922] 366. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 365 중 어느 하나에 있어서, 뉴런 세포에 형질도입할 수 있는, AAV 캡시드 변이체.
- [0923] 367. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 366 중 어느 하나에 있어서, 비-뉴런 세포, 예를 들어, 신경아교 세포(예를 들어, 희소돌기아교세포)에 형질도입될 수 있는, AAV 캡시드 변이체.
- [0924] 368. 실시형태 1 내지 66, 139, 140, 146 내지 241, 267, 268, 270 내지 289 또는 294 내지 367 중 어느 하나에 있어서, 간에서의 형질도입에 비해서 뇌 영역에서 우선적인 형질도입을 나타내는, AAV 캡시드 변이체.
- [0925] 369. 실시형태 67 내지 267, 269, 271 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306 또는 321 내지 349 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서 심장 세포 또는 심장 조직, 예를 들어, 심실 또는 심방에 대해서 증가된 향성을 갖는, AAV 캡시드 변이체.
- [0926] 370. 실시형태 67 내지 267, 269, 271 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 349 또는 369 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서 심장 세포 또는 조직, 예를 들어, 심실 또는 심방에 대해서 증가된 향성을 갖는, AAV 캡시드 변이체.
- [0927] 371. 실시형태 67 내지 267, 269, 271 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 349, 369 또는 370 중 어느 하나에 있어서, 심장 영역에 증가된 페이로드 수준을 전달하되, 선택적으로 페이로드 수준은 검정, 예를 들어, IHC 검정 또는 RT-ddPCR 검정(예를 들어, 실시예 2에 기재된 바와 같음)에 의해서 측정되는 경우 서열번호 139의 참조 서열과 비교할 때 적어도 1.5, 2 또는 2.5배 증가되는, AAV 캡시드 변이체.
- [0928] 372. 실시형태 67 내지 267, 269, 271 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 349 또는 369 내지 371 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서 심장 세포 또는 조직, 예를 들어, 심실 또는 심방에 대해서 증가된 향성을 갖는, AAV 캡시드 변이체.
- [0929] 373. 실시형태 67 내지 267, 269, 271 내지 277, 282, 285, 288, 289, 294 내지 306, 321 내지 349 또는 369 내지 372 중 어느 하나에 있어서, 예를 들어, 실시예 4에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 982의 참조 서열과 비교하여 심장에서 적어도 약 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50배 풍부한, AAV 캡시드 변이체.
- [0930] 374. 실시형태 267, 290, 291, 321 내지 328, 331, 332 또는 344 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 982을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서, 근육 세포 또는 조직에 대해서 증가된 향성을 갖는, AAV 캡시드 변이체.
- [0931] 375. 실시형태 267, 290, 291, 321 내지 328, 331, 332, 344 또는 374 중 어느 하나에 있어서, 예를 들어, 실시예 4에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 982의 참조 서열과 비교하여 근육에서 적어도 약 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30 또는 35배 풍부한, AAV 캡시드 변이체.
- [0932] 376. 실시형태 374 또는 375에 있어서, 근육 세포 또는 조직은 심장 근육(예를 들어, 심방 또는 심실 또는 둘 다), 사두근 근육 또는 둘 다인, AAV 캡시드 변이체.
- [0933] 377. 실시형태 267, 292, 293, 321 내지 328, 331, 332 또는 344 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 982을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서, 간 세포 또는 조직에 대해서 증가된 향성을 갖는, AAV 캡시드 변이체.
- [0934] 378. 실시형태 267, 292, 293, 321 내지 328, 331, 332, 344 또는 377 중 어느 하나에 있어서, 예를 들어, 실시예 4에 기재된 바와 같은 검정에 의해서 측정되는 경우 서열번호 982의 참조 서열과 비교하여 간에서 적어도 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 115, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 185 또는 190배 풍부한, AAV 캡시드 변이체.
- [0935] 379. 실시형태 1 내지 378 중 어느 하나의 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는, 폴리뉴클레오타이드.

- [0936] 380. 실시형태 379에 있어서, 하기를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드:
- [0937] (i) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환을 포함하는 뉴클레오타이드 서열.
- [0938] (ii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열; 또는
- [0939] (iii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열.
- [0940] 381. 실시형태 379 또는 380에 있어서, 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.
- [0941] 382. AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드로서, 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.
- [0942] 383. AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드로서, 암호화된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.
- [0943] 384. AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드로서, 암호화된 AAV 캡시드 변이체는 하기를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드:
- [0944] (a) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열;
- [0945] (b) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0946] (c) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0947] (d) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열.
- [0948] 385. AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드로서, 암호화된 AAV 캡시드 변이체는 하기를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드:
- [0949] (i) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열;
- [0950] (ii) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0951] (iii) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환) 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환)을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0952] (iv) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열로부터의 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7개의 연속적인 아미노산.
- [0953] 386. 실시형태 384 또는 385 중 어느 하나에 있어서, 하기를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드:
- [0954] (i) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열;
- [0955] (ii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열; 또는
- [0956] (iii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열.
- [0957] 387. 실시형태 384 내지 386 중 어느 하나에 있어서, AAV 캡시드 변이체는 하기를 포함하는, 폴리뉴클레오타이드

드:

- [0958] (i) 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열;
- [0959] (ii) 서열번호 982의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0960] (iii) 서열번호 982의 아미노산 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열.
- [0961] 388. 실시형태 384 내지 387 중 어느 하나에 있어서, 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 80%(예를 들어, 적어도 약 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 폴리펩타이드.
- [0962] 389. 실시형태 384 내지 388 중 어느 하나에 있어서, 코돈 최적화된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 폴리뉴클레오타이드.
- [0963] 390. 하기를 포함하는, 펩타이드:
- [0964] (a) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열;
- [0965] (b) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0966] (c) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0967] (d) 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열.
- [0968] 391. 하기를 포함하는, 펩타이드:
- [0969] (i) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열;
- [0970] (ii) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열;
- [0971] (iii) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환) 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환)을 포함하는 아미노산 서열; 또는
- [0972] (iv) YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열로부터의 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7개의 연속적인 아미노산.
- [0973] 392. YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드.
- [0974] 393. 다음에 의해서 암호화된 펩타이드:
- [0975] (i) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열; 또는
- [0976] (ii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열; 또는
- [0977] (iii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열.
- [0978] 394. 펩타이드로서, 펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 하기를 포함하는, 펩타이드:
- [0979] (i) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%,

90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열;

- [0980] (ii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열; 또는
- [0981] (iii) 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열.
- [0982] 395. 실시형태 390 내지 394 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체).
- [0983] 396. 실시형태 382 내지 389 중 어느 하나의 폴리뉴클레오타이드에 의해서 암호화된 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체).
- [0984] 397. 실시형태 1 내지 378, 395 또는 396 중 어느 하나의 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자.
- [0985] 398. 실시형태 399에 있어서, 페이로드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 입자.
- [0986] 399. 실시형태 398에 있어서, 암호화된 페이로드는 치료용 단백질 또는 이의 기능적 변이체; 항체 또는 항체 단편; 효소; 유전자 편집 시스템의 성분; RNAi 작용제(예를 들어, dsRNA, siRNA, shRNA, pre-miRNA, pri-miRNA, miRNA, stRNA, lncRNA, piRNA 또는 snoRNA); 또는 이들의 조합을 포함하는, AAV 입자.
- [0987] 400. 실시형태 399에 있어서, 치료용 단백질 또는 이의 기능적 변이체, 예를 들어, 재조합 단백질은 신경 또는 신경변성 장애, 근육 또는 신경근 장애, 또는 신경 종양학적 장애와 연관(예를 들어, 비정상적으로 발현)되는, AAV 입자.
- [0988] 401. 실시형태 399 또는 400에 있어서, 치료용 단백질 또는 이의 기능적 변이체는 아포지질단백질 E(APOE)(예를 들어, ApoE2, ApoE3 및/또는 ApoE4); 인간 생존 운동 뉴런(human survival of motor neuron: SMN) 1 또는 SMN2; 글루코세레브로시다제(glucocerebrosidase: GBA1); 방향족 L-아미노산 데카복실라제(AADC); 아스파토아실라제(ASPA); 트라이펩티딜 펩티다제 I(CLN2); 베타-갈락토시다제(GLB1); N-설포글루코사민 설포하이드롤라제(SGSH); N-아세틸-알파-글루코사미니다제(NAGLU); 이두로네이트 2-설파타제(IDS); 세포네 콜레스테롤 수송인자(NPC1); 기각소닌(gigaxonin)(GAN); 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, AAV 입자.
- [0989] 402. 실시형태 399에 있어서, 항체 또는 항체 결합 단편은 다음에 결합하는, AAV 입자:
- [0990] (i) CNS 관련 표적, 예를 들어, 신경 또는 신경변성 장애와 연관된 항원, 예를 들어, β -아밀로이드, APOE, 타우, SOD1, TDP-43, 헌팅틴(HTT), 및/또는 시누클레인;
- [0991] (ii) 근육 또는 신경근 관련 표적, 예를 들어, 근육 또는 신경근 장애와 연관된 항원; 또는
- [0992] (iii) 신경 종양학 관련 표적, 예를 들어, 신경 종양학적 장애와 연관된 항원, 예를 들어, HER2 또는 EGFR(예를 들어, EGFRvIII).
- [0993] 403. 실시형태 399에 있어서, 효소는 메가뉴클레아제, 징크 핑거 뉴클레아제, TALEN, 재조합효소, 인테그라제, 염기 편집기, Cas9 또는 이들의 단편을 포함하는, AAV 입자.
- [0994] 404. 실시형태 399에 있어서, 유전자 편집 시스템의 성분은 CRISPR-Cas 시스템의 하나 이상의 성분을 포함하는, AAV 입자.
- [0995] 405. 실시형태 404에 있어서, CRISPR-Cas 시스템의 하나 이상의 성분은 Cas9, 예를 들어, Cas9 오쏘로그 또는 Cpf1, 및 단일 가이드 RNA(sgRNA)를 포함하되, 선택적으로
- [0996] (i) sgRNA는 Cas9 효소의 상류(5')에 위치하거나;
- [0997] (ii) sgRNA는 Cas9 효소의 하류(3')에 위치하는, AAV 입자.
- [0998] 406. 실시형태 399에 있어서, RNAi 작용제(예를 들어, dsRNA, siRNA, shRNA, pre-miRNA, pri-miRNA, miRNA, stRNA, lncRNA, piRNA 또는 snoRNA)는, CNS 관련 유전자, mRNA 및/또는 단백질의 발현을 조절, 예를 들어, 저해하는, AAV 입자.
- [0999] 407. 실시형태 406에 있어서, CNS 관련 유전자는 SOD1, MAPT, APOE, HTT, C9ORF72, TDP-43, APP, BACE, SNCA,

ATXN1, ATXN3, ATXN7, SCN1A-SCN5A, SCN8A-SCN11A 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, AAV 입자.

- [1000] 408. 실시형태 397 내지 407 중 어느 하나에 있어서 페이로드를 암호화하는 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된 프로모터를 포함하는 바이러스 게놈을 포함하는, AAV 입자.
- [1001] 409. 실시형태 408에 있어서, 프로모터는 인간 신장 인자 1 α -소단위(EF1 α), 거대세포바이러스(CMV) 극초기 인핸서 및/또는 프로모터, 치킨 β -액틴(CBA) 및 이의 유도체 CAG, β -글루쿠로니다제(GUSB) 또는 유비퀴틴 C(UBC), 뉴런-특이적 엔올라제(NSE), 혈소판-유래 성장 인자(PDGF), 혈소판-유래 성장 인자 B-사슬 (PDGF- β), 세포내 접착 분자 2(ICAM-2), 시냅신(Syn), 메틸-CpG 결합 단백질 2(MeCP2), Ca²⁺/칼모둘린-의존성 단백질 키나제 II(CaMKII), 대사자극성 글루타메이트 수용체 2(mGluR2), 신경필라멘트 경쇄(NFL) 또는 신경필라멘트 중쇄(NFH), β -글로빈 미니유전자 n β 2, 프리프로엔케팔린(PPE), 엔케팔린(Enk) 및 흥분성 아미노산 수송체 2(EAAT2), 신경아교 원섬유 산성 단백질(GFAP), 수초 염기성 단백질(MBP), 심혈관 프로모터(예를 들어, α MHC, cTnT 및 CMV-MLC2k), 간 프로모터(예를 들어, hAAT, TBG), 골격근 프로모터(예를 들어, 데스민, MCK, C512) 또는 기능적 단편, 예를 들어, 이의 절단 또는 기능적 변이체인, AAV 입자.
- [1002] 410. 실시형태 408 또는 409에 있어서, 프로모터는 EF-1 α 프로모터 변이체, 예를 들어, 절단된 EF-1 α 프로모터 인, AAV 입자.
- [1003] 411. 실시형태 408 내지 410 중 어느 하나에 있어서, 프로모터는 서열번호 2100, 2101, 2103, 2104, 2108, 2109, 2111 내지 2120 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열 또는 표 8에 제공된 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나, 서열번호 2100, 2101, 2103, 2104, 2108, 2109, 2111 내지 2120의 뉴클레오타이드 서열 또는 표 8에 제공된 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나에 비해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 2100, 2101, 2103, 2104, 2108, 2109, 2111 내지 2120 중 어느 하나 또는 표 8에 제공된 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 80%(예를 들어, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 입자.
- [1004] 412. 실시형태 408 내지 411 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 polyA 신호 서열을 추가로 포함하는, AAV 입자.
- [1005] 413. 실시형태 408 내지 412 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 역위 말단 반복부(ITR) 서열을 추가로 포함하는, AAV 입자.
- [1006] 414. 실시형태 408 내지 413 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 페이로드를 암호화하는 핵산 서열에 대해 5'에 위치한 ITR 서열을 포함하는, AAV 입자.
- [1007] 415. 실시형태 408 내지 414 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 페이로드를 암호화하는 핵산 서열에 대해 3'에 위치한 ITR 서열을 포함하는, AAV 입자.
- [1008] 416. 실시형태 408 내지 415 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 페이로드에 대해 5'에 위치한 ITR 서열 및 페이로드를 암호화하는 핵산 서열에 대해 3'에 위치한 ITR 서열을 포함하는, AAV 입자.
- [1009] 417. 실시형태 408 내지 416 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 인핸서, 코작서열, 인트론 영역 및/또는 엑손 영역을 추가로 포함하는, AAV 입자.
- [1010] 418. 실시형태 중 408 내지 417 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 miR 결합 부위, 예를 들어, 상응하는 miRNA가 발현되는 세포 또는 조직에서 바이러스 게놈에 의해서 암호화된 페이로드의 발현을 조절, 예를 들어, 감소시키는 miR 결합 부위를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하는, AAV 입자.
- [1011] 419. 실시형태 418에 있어서, 암호화된 miRNA 결합 부위는 DRG, 간, 심장, 조혈 계통 또는 이들의 조합의 세포 또는 조직에서 발현되는 miRNA에 상보적, 예를 들어, 완전히 상보적 또는 부분적으로 상보적인, AAV 입자.
- [1012] 420. 실시형태 418 또는 419에 있어서, 암호화된 miR 결합 부위는 DRG, 간, 심장, 조혈 계통 또는 이들의 조합의 세포 또는 조직에서 암호화된 항체 분자의 발현을 조절, 예를 들어, 감소시키는, AAV 입자.
- [1013] 421. 실시형태 408 내지 420 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 암호화된 miR 결합 부위의 적어도 1 내지 5개의 카피, 예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 카피를 포함하는, AAV 입자.
- [1014] 422. 실시형태 408 내지 421 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 암호화된 miR 결합 부위의 적어도 3개의

카피를 포함하되, 선택적으로 3개 모두의 카피는 동일한 miR 결합 부위를 포함하거나, 카피 중 적어도 1개, 2개, 3개 또는 전부는 상이한 miR 결합 부위를 포함하는, AAV 입자.

- [1015] 423. 실시형태 422에 있어서, 암호화된 miR 결합 부위의 3개의 카피는 연속적인(예를 들어, 스페이스에 의해서 분리되지 않음), AAV 입자.
- [1016] 424. 실시형태 422에 있어서, 암호화된 miR 결합 부위의 3개의 카피는 스페이스에 의해서 분리되고, 선택적으로 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열, 또는 GATAGTTA에 비해서 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 입자.
- [1017] 425. 실시형태 408 내지 424 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 암호화된 miR 결합 부위의 적어도 4개의 카피를 포함하되, 선택적으로 4개 모두의 카피는 동일한 miR 결합 부위를 포함하거나, 카피 중 적어도 1개, 2개, 3개 또는 전부는 상이한 miR 결합 부위를 포함하는, AAV 입자.
- [1018] 426. 실시형태 425에 있어서, 암호화된 miR 결합 부위의 4개의 카피는 연속적인(예를 들어, 스페이스에 의해서 분리되지 않음), AAV 입자.
- [1019] 427. 실시형태 425에 있어서, 암호화된 miR 결합 부위의 4개의 카피는 스페이스에 의해서 분리되고, 선택적으로 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열, 또는 GATAGTTA에 비해서 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 입자.
- [1020] 428. 실시형태 408 내지 427 중 어느 하나에 있어서, 암호화된 miR 결합 부위는 miR122 결합 부위, miR183 결합 부위, miR-1 결합 부위, miR-142-3p 또는 이들의 조합을 포함하되, 선택적으로
- [1021] (i) 암호화된 miR122 결합 부위는 서열번호 4673의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4673에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고/하거나;
- [1022] (ii) 암호화된 miR183 결합 부위는 서열번호 4676의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4676에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고/하거나;
- [1023] (iii) 암호화된 miR-1 결합 부위는 서열번호 4679의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4679에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고/하거나;
- [1024] (iv) 암호화된 miR-142-3p 결합 부위는 서열번호 4675의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4675에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 입자.
- [1025] 429. 실시형태 408 내지 428 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 암호화된 miR122 결합 부위를 포함하는, AAV 입자.
- [1026] 430. 실시형태 408 내지 429 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 miR122 결합 부위의 적어도 1 내지 5개의 카피, 예를 들어, 1, 2 또는 3개의 카피를 포함하되, 선택적으로 각각의 카피는 연속적이거나(예를 들어, 스페이스에 의해서 분리되지 않음), 각각의 카피는 스페이스에 의해서 분리되고, 선택적으로 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열, 또는 GATAGTTA에 비해서 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내

지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 입자.

- [1027] 431. 실시형태 429 또는 430에 있어서, 암호화된 miR122 결합 부위는 서열번호 4673의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4673에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 입자.
- [1028] 432. 실시형태 408 내지 431 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 하기를 포함하는, AAV 입자:
- [1029] (A) (i) 서열번호 4673의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4673에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 암호화된 miR122 결합 부위;
- [1030] (ii) GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA에 대해서, 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환) 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환)을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 스페이서; 및
- [1031] (iii) 서열번호 4673의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4673에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 암호화된 miR122 결합 부위; 또는
- [1032] (B) (i) 서열번호 4673의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4673에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 암호화된 miR122 결합 부위;
- [1033] (ii) GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA에 대해서, 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환) 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환)을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 스페이서;
- [1034] (iii) 서열번호 4673의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4673에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 암호화된 miR122 결합 부위;
- [1035] (iv) GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA에 대해서, 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환) 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환)을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 스페이서; 및
- [1036] (v) 서열번호 4673의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4673에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제3 암호화된 miR122 결합 부위.
- [1037] 433. 실시형태 408 내지 432 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 암호화된 miR183 결합 부위를 포함하는, AAV 입자.
- [1038] 434. 실시형태 408 내지 433 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 miR183 결합 부위의 적어도 1 내지 5개의 카피, 예를 들어, 1, 2 또는 3개의 카피를 포함하되, 선택적으로 각각의 카피는 연속적이거나(예를 들어, 스페이서에 의해서 분리되지 않음), 각각의 카피는 스페이서에 의해서 분리되고, 선택적으로 스페이서는 GATAGTTA의

뉴클레오타이드 서열, 또는 GATAGTTA에 비해서 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 입자.

- [1039] 435. 실시형태 433 또는 434에 있어서, 암호화된 miR183 결합 부위는 서열번호 4673의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4673에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, AAV 입자.
- [1040] 436. 실시형태 408 내지 435 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 계놈은 하기를 포함하는, AAV 입자:
- [1041] (A) (i) 서열번호 4676의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4676에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 암호화된 miR183 결합 부위;
- [1042] (ii) GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 스페이서; 및
- [1043] (iii) 서열번호 4676의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4676에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 암호화된 miR183 결합 부위; 또는
- [1044] (B) (i) 서열번호 4676의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4676에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 암호화된 miR183 결합 부위;
- [1045] (ii) GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제1 스페이서;
- [1046] (iii) 서열번호 4676의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4676에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 암호화된 miR183 결합 부위;
- [1047] (iv) GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제2 스페이서; 및
- [1048] (v) 서열번호 4676의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4676에 대해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 제3 암호화된 miR183 결합 부위.
- [1049] 437. 실시형태 408 내지 436 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 계놈은 암호화된 miR122 결합 부위 및 miR-1 결합 부위를 포함하는, AAV 입자.
- [1050] 438. 실시형태 408 내지 437 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 계놈은 단일 가닥이거나 자가 상보적인, AAV 입

자.

- [1051] 439. 실시형태 408 내지 438 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 Rep 단백질, 예를 들어, 비-구조적 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하되, Rep 단백질은 Rep78 단백질, Rep68, Rep52 단백질, 및/또는 Rep40 단백질(예를 들어, Rep78 및 Rep52 단백질)을 포함하는, AAV 입자.
- [1052] 440. 실시형태 397 내지 439 중 어느 하나에 있어서, AAV 입자는 Rep 단백질을, 예를 들어, 비-구조적 단백질을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하되, Rep 단백질은 Rep78 단백질, Rep68, Rep52 단백질, 및/또는 Rep40 단백질(예를 들어, Rep78 및 Rep52 단백질)을 포함하는, AAV 입자.
- [1053] 441. 실시형태 439 또는 440에 있어서, Rep78 단백질, Rep68 단백질, Rep52 단백질, 및/또는 Rep40 단백질은 적어도 하나의 Rep 유전자에 의해서 암호화된, AAV 입자.
- [1054] 442. 실시형태 408 내지 441 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 게놈은 실시형태 1 내지 364, 381 또는 382 중 어느 하나의 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하는, AAV 입자.
- [1055] 443. 실시형태 397 내지 442 중 어느 하나에 있어서, AAV 입자는 실시형태 1 내지 364, 381 또는 382 중 어느 하나의 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하는, AAV 입자.
- [1056] 444. 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 단리된, 예를 들어, 재조합체인, AAV 캡시드 변이체, 폴리뉴클레오타이드, 펩타이드, 또는 AAV 입자.
- [1057] 445. 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 실시형태 379 내지 389 또는 444 중 어느 하나의 폴리뉴클레오타이드 또는 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는, 벡터.
- [1058] 446. 세포, 예를 들어, 숙주 세포로서, 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 AAV 캡시드 변이체, 실시형태 379 내지 389 또는 444 중 어느 하나의 폴리뉴클레오타이드, 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드, 실시형태 397 내지 444 중 어느 하나의 AAV 입자 또는 실시형태 445의 벡터를 포함하는, 세포, 예를 들어, 숙주 세포.
- [1059] 447. 실시형태 446에 있어서, 세포는 포유동물 세포 또는 곤충 세포인, 세포.
- [1060] 448. 실시형태 446 또는 447에 있어서, 세포는 뇌 영역 또는 척수 영역의 세포, 선택적으로 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 퍼킨지층, 소뇌 심부핵, 소뇌, 경추 척수, 흉추 척수, 요추 척수 또는 이들의 조합의 세포인, 세포.
- [1061] 449. 실시형태 446 내지 448 중 어느 하나에 있어서, 세포는 뉴런, 감각 뉴런, 운동 뉴런, 성상세포, 신경아교세포, 회소돌기아교세포, 또는 근육 세포(예를 들어, 심장, 횡경막, 또는 사두근의 세포)인, 세포.
- [1062] 450. AAV 입자의 제조 방법으로서,
- [1063] (i) 바이러스 게놈을 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계; 및
- [1064] (ii) 숙주 세포를 상기 바이러스 게놈을 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 AAV 캡시드 변이체 또는 실시형태 379 내지 389 또는 444 중 어느 하나의 폴리뉴클레오타이드에 의해서 암호화된 AAV 캡시드 변이체에 봉입시키기에 적합한 조건하에서 인큐베이션시키는 단계를 포함함으로써,
- [1065] 상기 AAV 입자를 제조하는, 방법.
- [1066] 451. 실시형태 450에 있어서, 단계 (i) 전에, 바이러스 게놈을 포함하는 제1 핵산 분자를 숙주 세포에 도입하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [1067] 452. 실시형태 450 또는 451에 있어서, 숙주 세포는 캡시드 변이체를 암호화하는 제2 핵산을 포함하는, 방법.
- [1068] 453. 실시형태 452에 있어서, 제2 핵산 분자는 제1 핵산 분자 이전에, 이와 동시에 또는 이후에 숙주 세포에 도입되는, 방법.
- [1069] 454. 실시형태 397 내지 444 중 어느 하나의 AAV 입자, 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자, 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

- [1070] 455. 페이로드를 세포 또는 조직(예를 들어, CNS 세포, CNS 조직, 심장 세포, 심장 조직, 근육 세포, 근육 조직, 간 세포 또는 간 조직)에 전달하는 방법으로서, 유효량의 실시형태 454의 약제학적 조성물, 실시형태 397 내지 444 중 어느 하나 AAV 입자, 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1071] 456. 실시형태 455에 있어서, 세포는 뇌 영역 또는 척수 영역의 세포, 선택적으로 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 피킨지충, 소뇌 심부핵, 소뇌, 경추 척수 영역, 흉추 척수 영역, 요추 척수 영역 또는 이들의 조합의 세포인, 방법.
- [1072] 457. 실시형태 455에 있어서, 세포는 심장, 예를 들어, 심방 또는 심실의 세포인, 방법.
- [1073] 458. 실시형태 455에 있어서, 세포는 근육(예를 들어, 사두근의 세포) 또는 간의 세포인, 방법.
- [1074] 459. 실시형태 455 또는 456에 있어서, 세포는 뉴런, 감각 뉴런, 운동 뉴런, 성상세포, 신경아교 세포 또는 희소돌기아교세포인, 방법.
- [1075] 460. 실시형태 455 내지 459 중 어느 하나에 있어서, 세포 또는 조직은 대상체 내에 존재하는, 방법.
- [1076] 461. 실시형태 460에 있어서, 대상체는 유전 장애, 예를 들어, 단일유전인자 장애 또는 다중유전인자 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 진단되었거나 이를 가질 위험이 있는, 방법.
- [1077] 462. 실시형태 460 또는 461에 있어서, 대상체는 신경, 예를 들어, 신경변성 장애를 갖거나, 이를 갖는 것으로 진단되었거나, 이를 가질 위험이 있는, 방법.
- [1078] 463. 실시형태 460 또는 461에 있어서, 대상체는 근육 장애 또는 신경근 장애를 갖거나, 갖는 것으로 진단되었거나, 이를 가질 위험이 있는, 방법.
- [1079] 464. 실시형태 460 또는 461에 있어서, 대상체는 신경 종양학적 장애를 갖거나, 갖는 것으로 진단되었거나, 이를 가질 위험이 있는, 방법.
- [1080] 465. 유전 장애, 예를 들어, 단일유전인자 장애 또는 다중유전인자 장애를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체의 치료 방법으로서, 대상체에게 유효량의 실시형태 454의 약제학적 조성물, 실시형태 397 내지 444 중 어느 하나 AAV 입자, 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1081] 466. 신경 장애, 예를 들어, 신경변성 장애를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체의 치료 방법으로서, 대상체에게 유효량의 실시형태 454의 약제학적 조성물, 실시형태 397 내지 444 중 어느 하나 AAV 입자, 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1082] 467. 근육 장애 또는 신경근 장애를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체의 치료 방법으로서, 대상체에게 유효량의 실시형태 454의 약제학적 조성물, 실시형태 397 내지 444 중 어느 하나 AAV 입자, 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1083] 468. 신경 종양학적 장애를 갖거나 이를 갖는 것으로 진단된 대상체의 치료 방법으로서, 대상체에게 유효량의 실시형태 454의 약제학적 조성물, 실시형태 397 내지 444 중 어느 하나 AAV 입자, 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [1084] 469. 실시형태 465 내지 468 중 어느 하나에 있어서, 유전 장애, 신경 장애, 신경변성 장애, 근육 장애, 신경근 장애, 또는 신경 종양학적 장애는 헌팅턴병, 근위축성 측삭경화증(ALS), 고세병, 루이소체 치매, 파킨슨병, 척추 근육 위축증, 알츠하이머병, 백질이영양증(예를 들어, 알렉산더병, 자율 신경계 질환을 동반한 상염색체 우성 백질이영양증(ADLD), 카나반병, 뇌하수체색소종증(cerebrotendinous xanthomatosis: CTX), 이염성 백질이영양증(MLD), 펠리체우스-메르츠바허병(Pelizaeus-Merzbacher disease) 또는 레프숨병(Refsum disease)) 또는 암(예를 들어, HER2/neu 양성 암 또는 교모세포종)인, 방법.

- [1085] 470. 실시형태 465 내지 469 중 어느 하나에 있어서, 치료는 대상체에서 질환 또는 장애의 진행의 예방을 포함하는, 방법.
- [1086] 471. 실시형태 460 내지 470 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.
- [1087] 472. 실시형태 465 내지 471 중 어느 하나에 있어서, AAV 입자는 대상체에게 정맥내로, 수조내 마그나 주사(intra-cisterna magna injection: ICM)를 통해, 뇌내로, 청수강내로, 뇌실내로, 뇌실질내 투여를 통해 또는 근육내로 투여되는, 방법.
- [1088] 473. 실시형태 465 내지 472 중 어느 하나에 있어서, AAV 입자는 미세기포의 정맥내 투여와 커플링된 집속 초음파(FUS)(FUS-MB) 또는 정맥내 투여와 커플링된 MRI-가이드 FUS를 통해 대상체에게 투여되는, 방법.
- [1089] 474. 실시형태 465 내지 472 중 어느 하나에 있어서, AAV 입자는 대상체에게 정맥내로 투여되는, 방법.
- [1090] 475. 실시형태 465 내지 475 중 어느 하나에 있어서, AAV 입자의 투여는 유전자, mRNA, 단백질 또는 이들의 조합의 존재, 수준 및/또는 활성 감소를 초래하는, 방법.
- [1091] 476. 실시형태 465 내지 475 중 어느 하나에 있어서, AAV 입자의 투여는 유전자, mRNA, 단백질 또는 이들의 조합의 존재, 수준 및/또는 활성 증가를 초래하는, 방법.
- [1092] 477. 세포 또는 조직에 페이로드를 전달하는 방법에 사용하기 위한, 실시형태 454의 약제학적 조성물, 실시형태 397 내지 444 중 어느 하나 AAV 입자, 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자.
- [1093] 478. 유전 장애, 신경 장애, 신경변성 장애, 근육 장애, 신경근 장애, 또는 신경 종양학적 장애의 치료 방법에 사용하기 위한, 실시형태 454의 약제학적 조성물, 실시형태 397 내지 444 중 어느 하나 AAV 입자, 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자.
- [1094] 479. 의약의 제조에 사용하기 위한, 실시형태 454의 약제학적 조성물, 실시형태 397 내지 444 중 어느 하나의 AAV 입자, 실시형태 1 내지 378, 395, 396, 또는 444 중 어느 하나의 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자 또는 실시형태 376 내지 380 또는 430 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자.
- [1095] 480. 의약의 제조에서의 실시형태 454의 약제학적 조성물, 실시형태 397 내지 444 중 어느 하나 AAV 입자, 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자의 용도.
- [1096] 481. 유전 장애, 신경 장애, 신경변성 장애, 근육 장애, 신경근 장애, 또는 신경 종양학적 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 실시형태 454의 약제학적 조성물, 실시형태 397 내지 444 중 어느 하나 AAV 입자, 실시형태 1 내지 378, 395, 396 또는 444 중 어느 하나의 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 또는 실시형태 390 내지 394 또는 444 중 어느 하나의 펩타이드를 포함하는 AAV 입자의 용도.
- [1097] 본 개시내용의 하나 이상의 실시형태의 세부사항은 아래의 첨부된 설명에 기재되어 있다. 본 개시내용의 다른 특징, 목적 및 이점은 이러한 설명으로부터 명백해질 것이다. 설명에서, 단수형은 문맥상 명백히 달리 명시하지 않는 한 복수형을 또한 포함한다. 특정 용어를 정의 섹션 및 전체에서 정의한다.

도면의 간단한 설명

- [1098] **도 1a** 내지 **도 1d**는 TTN-002 캡시드 변이체(상단 패널) 또는 AAV9 대조군 캡시드(하단 패널) 및 이중 구성적 프로모터에 의해서 유도된 HA 태그에 융합된 페이로드를 암호화하는 자가 상보적 게놈을 포함하는 AAV 입자의 정맥내 투여 후 제28일에 NHP(시노몰거스 마카크)로부터 단리된 다양한 CNS 및 말초 조직으로부터의 면역조직화학 영상을 도시한다. **도 1a**는 좌측에서 우측으로 소뇌(피킨지층), 척수(경추), 피질(측두엽) 및 뇌간을 도시한다. **도 1b**는 좌측에서 우측으로 담창구, 해마, 시상, 피각 및 치상(dentate)을 나타낸다. **도 1c**는 좌측에서 우측으로 전뇌(수준 H), 전뇌(수준 K) 및 소뇌를 도시한다. **도 1d**는 좌측에서 우측으로 척수(흉추), DRG(흉추), 간 및 심장을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [1099] 특히, AAV 캡시드 변이체, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 조성물, 및 이의 제조 방법 및 사용 방법이 본 명세서에 기재된다. 일반적으로, AAV 캡시드 변이체는 세포 또는 조직에 대해, 예를 들어, 상기 세포 또는 조직, 예를 들어, CNS 조직, CNS 세포, 심장 세포, 심장 조직, 근육 세포, 근육 조직, 간 세포 또는 간 조직으로의 페이로드의 전달을 위해 증진된 향성을 갖는다.
- [1100] 하기 본 명세서의 실시예에서 입증된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 특정 AAV 캡시드 변이체는 야생형 AAV5 및/또는 야생형 AAV9에 비해, (i) 정맥내 투여 후 혈액 뇌 장벽을 통한 증가된 침투성, (ii) 다수의 뇌 영역, 예를 들어, 전두 피질, 감각 피질, 운동 피질, 피각, 시상, 소뇌 피질, 치상핵, 미상 및/또는 해마에 걸친 보다 광범위한 분포, (iii) 다수의 뇌 영역에서 상승된 페이로드 발현, (iv) 말초 조직, 예를 들어, 심장, 근육, 및/또는 간에서의 더 넓은 분포 및/또는 (v) 하나 이상의 말초 조직에서의 증가된 페이로드 발현을 포함하는 다수의 이점을 나타낸다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이러한 이점은 부분적으로 뇌 맥관구조를 통한 AAV 캡시드 변이체의 보급에 기인할 수 있다고 여겨진다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드는 예를 들어, 전두 피질, 감각 피질, 운동 피질, 피각, 시상, 소뇌 피질, 치상핵, 미상 및/또는 해마를 포함하는 뇌의 다수의 영역으로의 페이로드의 전달을 증진시킨다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드는 페이로드의 심장, 근육, 및/또는 간으로의 전달을 증진시킨다.
- [1101] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 AAV 캡시드 변이체는 예를 들어, 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 579 사이의 위치, 예를 들어, 577번 위치에, AAV5의 루프 VIII에서 변형을 포함한다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 일부 실시형태에서 AAV5 캡시드의 상기 영역(예를 들어, 571 내지 579 사이의 위치, 예를 들어, 577번 위치)은 3중 대칭축 위로 돌출되어 있고, 예를 들어, 문헌[Govindasamy et al. "Structural Insights into Adeno-Associated Virus Serotype 5," *Journal of Virology*, 2013, 87(20):11187-11199](이의 내용은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)에 기재된 바와 같이 AAV5 캡시드 내의 표면 노출 위치라고 여겨진다. 일부 실시형태에서, 루프(예를 들어, 루프 VIII)는 본 명세서에서 가변 영역(예를 들어, 가변 영역 VIII) 또는 VR(예를 들어, VR-VIII)과 상호 교환적으로 사용된다. 일부 실시형태에서 루프 VIII(예를 들어, VR-VIII)은 서열번호 138에 따라서 넘버링된, 571 내지 592번 위치(예를 들어, 아미노산 TNNQSSTTAPATGTYNLQEIVP(서열번호 736))를 포함한다. 일부 실시형태에서, 루프 VIII(예를 들어, VR-VIII)은 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 571 내지 599번 위치(예를 들어, 아미노산 TNNQSSYPAEVVQKTAPATGTYNLQEIVP(서열번호 756))를 포함한다. 일부 실시형태에서, 루프 VIII 또는 가변 영역 VIII(VR-VIII)은 상기 Govindasamy 등의 문헌(이의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨)에 기재된 바와 같다.
- [1102] 세포 또는 조직, 예를 들어 CNS 세포 또는 조직에 대한 향성이 증진된 AAV 캡시드를 생성하기 위해 여러 접근법이 사용되었다. 하나의 접근법은 감염성 AAV DNA의 기하급수적 복제를 유발하기 위해서, 배양 세포(Grimm et al. In vitro and in vivo gene therapy vector evolution via multispecies interbreeding and retargeting of adeno-associated viruses. *J. Virol.* 2008 June 82(12):5887-5911) 또는 동소 동물 조직(Lisowski et al. Selection and evaluation of clinically relevant AAV variants in xenograft liver model. *Nature* 2014 506:382-386)을 아데노바이러스로 공동 감염시키는 것을 사용하였다. 또 다른 접근법은 성상세포에서 특이적인 바이러스 DNA 재조합에 이어서 CRE-재조합된 캡시드 변이체의 회수를 가능하게 하는 세포 특이적 CRE 트랜스제닉 마우스(Deverman et al. Cre-dependent selection yields AAV variants for widespread gene transfer to the adult brain. *Nat Biotechnol.* 2016 Feb. 34(2)204-209. 이의 내용은 본 명세서에 참조에 의해 포함됨)의 사용을 수반하였다. 다른 접근법은 고속대량 처리 DNA 합성, 다중화, 서열분석 기술 및 기계 학습을 적용하여 다양한 조직에서 바이러스 DNA의 서열분석 관독을 평가하여 변형 캡시드를 설계한다. 이들 접근법은 본 명세서에 개시된 접근법과 다르다. 이러한 접근법은 본 명세서에 개시된 접근과 상이하다.
- [1103] 당업계에 알려진 캡시드 생성 방법에는 몇 가지 제한이 있다. 예를 들어, Deverman 등 (2016)이 사용하는 트랜스제닉 CRE 시스템은 다른 동물 종에서 제한된 능력을 가지며, 마우스 조직에서 유도 진화에 의해 선택된 AAV 변이체는 큰 동물에서 유사한 특성을 나타내지 않는다. 이전에 기재된 형질도입-특이적 접근법은 하기의 이유 때문에 큰 동물 연구에 적용할 수 없다: 1) 많은 관심 조직(예를 들어, CNS)은 아데노바이러스 공동 감염에 쉽게 접근할 수 없음, 2) 특이적 아데노바이러스 향성 자체는 라이브러리 분포를 편향시킴, 및 3) 큰 동물은 전형적으로 한정된 세포 유형에서 CRE 재조합효소를 발현시키기 위한 유전자전이(transgenesis) 또는 유전자 가공에 적용될 수 없음.
- [1104] 이들 한계를 해결하기 위해, 비-트랜스제닉 동물에서 세포 유형 특이적 바이오패닝을 위한 광범위하게 적용 가능한 기능적 AAV 캡시드 라이브러리 스크리닝 플랫폼을 개발하였으며 첨부된 실시예에 기재한다. TRACER(Tropism Redirection of AAV by Cell type-specific Expression of RNA) 플랫폼 시스템에서, 캡시드 유

전자는 헬퍼 바이러스 공동 감염 없이 캡시드 mRNA 발현을 유도하기 위해 세포 유형 특이적 프로모터의 제어하에 배치된다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 이러한 RNA-유도 스크리닝은 특정 세포 유형을 형질도입하는 캡시드 변이체에 유리한 선택적 압력을 증가시키는 것으로 여겨진다. TRACER 플랫폼은 AAV 캡시드 라이브러리 생성을 허용하여 트랜스제닉 동물 또는 헬퍼 바이러스 공동 감염 필요 없이 형질도입된 세포에서 발현된 캡시드 mRNA의 특정 회수 및 서브클로닝이 달성된다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, mRNA 전사가 완전한 형질도입의 특징이기 때문에, 본 명세서에 개시된 방법은 완전히 감염성인 AAV 캡시드 돌연변이체의 확인을 가능하게 하고, 이의 보다 높은 엄격성에 더하여, 이 방법은 임의의 세포 특이적 프로모터, 예컨대, 비제한적으로 시냅신-1 프로모터(뉴런), GFAP 프로모터(성상세포), TBG 프로모터(간), CAMK 프로모터(골격근), MYH6 프로모터(심근세포)의 제어하에 CAP mRNA를 발현하도록 설계된 라이브러리를 사용하여 특정 세포 유형에 대해 높은 향성을 갖는 캡시드의 식별을 가능하게 한다. 예를 들어 CNS 세포, CNS 조직, 근육 세포 또는 근육 조직에서 증진된 향성을 입증하는 TRACER 방법을 사용하여 생성된 AAV 캡시드 변이체가 본 명세서에 기재되어 있다.

[1105] 본 개시내용의 AAV 입자 및 페이로드는 하나 이상의 표적 세포, 조직, 기관 또는 유기체에 전달될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 표적 세포 유형, 조직 또는 기관에 대해 증진된 향성을 나타낸다. 비제한적 예로서, AAV 입자는 중추 또는 말초 신경계(각각 CNS 및 PNS)의 세포 및 조직에 대해 증진된 향성을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 추가로 또는 대안적으로 표적 세포 유형, 조직 또는 기관에 대해 감소된 향성을 가질 수 있다.

[1106] 일부 실시형태에서, AAV 입자는 비교적 단순한 구조, 숙주 게놈으로의 통합 및 복제 없이 광범위한 세포(정지 및 분열 세포 포함)를 감염시키는 능력 및 비교적 양성 면역원성 프로파일로 인해 생물학적 도구로서 사용된다. 바이러스의 게놈은 특정 조직을 표적으로 하고 목적하는 페이로드를 발현하거나 전달하도록 가공되거나 이들이 로딩된 기능성 재조합 바이러스 또는 바이러스 입자의 조립을 위한 최소한의 성분을 함유하도록 조작될 수 있다.

[1107] 일부 실시형태에서, AAV 입자는 자연 발생(예를 들어, 야생형) AAV 또는 재조합 AAV이다. 일부 실시형태에서, 야생형 AAV 바이러스 게놈은 길이가 대략 5,000개 뉴클레오타이드(nt)인 선형의 단일 가닥 DNA(ssDNA) 분자이다. 일부 실시형태에서, 역위 말단 반복부(ITR)는 5' 및 3' 단부 둘 다에서 바이러스 게놈을 캡핑하여 바이러스 게놈에 대한 복제 원점을 제공한다. 일부 실시형태에서, AAV 바이러스 게놈은 전형적으로 2개의 ITR 서열을 포함한다. 이들 ITR은 에너지적으로 안정적인 이중 가닥 영역을 형성하는 ssDNA의 5' 및 3' 단부에서 자가 상보적 영역(야생형 AAV에서 145nt)에 의해 한정된 특징적인 T자형 헤어핀 구조를 갖고 있다. 이중 가닥 헤어핀 구조는 숙주 바이러스 복제 세포의 내인성 DNA 중합효소 복합체에 대한 프라이머로 기능함으로써 DNA 복제를 위한 원점으로서 작용하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다중 기능을 포함한다.

[1108] 일부 실시형태에서, 야생형 AAV 바이러스 게놈은 2개의 오픈 리딩 프레임에 대한 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하는데, 하나는 4개의 비-구조적 Rep 단백질(Rep 유전자에 의해 암호화되는 Rep78, Rep68, Rep52, Rep40)에 대한 것이고 하나는 3개의 캡시드 또는 구조적 단백질(캡시드 유전자 또는 Cap 유전자에 의해 암호화되는 VP1, VP2, VP3)에 대한 것이다. Rep 단백질은 복제 및 패키징에 사용되는 반면, 캡시드 단백질은 어셈블리되어 AAV 또는 AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어 AAV 캡시드 변이체의 단백질 셀을 생성한다. 대안적 스플라이싱 및 대안적 개시 코돈 및 프로모터는 단일 오픈 리딩 프레임으로부터 4개의 상이한 Rep 단백질을 생성하고 단일 오픈 리딩 프레임으로부터 3개의 캡시드 단백질을 생성한다. 이것은 AAV 혈청형에 따라 다양하지만, 비제한적 예로서 AAV5(서열번호 138 및 137)의 경우 VP1은 아미노산 1 내지 724를 지칭하고, VP2는 아미노산 137 내지 724를 지칭하고, VP3은 아미노산 193 내지 724를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 서열번호 982의 아미노산 서열의 경우, VP1은 아미노산 1 내지 731을 포함하고, VP2는 아미노산 137-731을 포함하며, VP3은 아미노산 193 내지 731을 포함한다. 즉, VP1은 전장 캡시드 서열이지만 VP2 및 VP3은 전체의 더 짧은 성분이다. 결과로서, VP3 영역에서 서열 변화는 또한 VP1 및 VP2의 변화이지만, 모체 서열과 비교하여 백분율 차이는 VP3이 3개 중 가장 짧은 서열이기 때문에 VP3에서 가장 클 것이다. 본 명세서에서 아미노산 서열과 관련하여 기재하였지만, 이들 단백질을 암호화하는 핵산 서열도 유사하게 기재될 수 있다. 종합하면, 3개의 캡시드 단백질이 함께 어셈블리되어 AAV 캡시드 단백질을 생성한다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, AAV 캡시드 단백질은 전형적으로 1:1:10의 VP1:VP2:VP3의 몰비를 포함한다.

[1109] 본 개시내용의 AAV 입자는 재조합적으로 생산될 수 있고 아데노 관련 바이러스(AAV) 참조 서열에 기초할 수 있다. 단일 가닥 AAV 바이러스 게놈(예를 들어, ssAAV)에 추가로, 본 개시내용은 또한 자가 상보적 AAV(scAAV) 바이러스 게놈을 제공한다. scAAV 바이러스 게놈은 함께 어닐링되어 이중 가닥 DNA를 형성하는 DNA 가닥을 포함한다. 제2 가닥 합성을 건너뛰으로써, scAAV는 형질도입된 세포에서 신속한 발현을 가능하게 한다. 일부 실시형태

에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 scAAV이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 ssAAV이다.

- [1110] AAV 입자를 생산하고/하거나 변형시키기 위한 방법은 슈도타이핑된 AAV 입자와 같이 당업계에 기재되어 있다(특허 공개 WO200028004; WO200123001; WO2004112727; WO2005005610; 및 WO2005072364 참조, 이들 각각의 내용은 이의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨).
- [1111] 본 명세서에 기재된 바와 같이, AAV 캡시드 변이체 및 바이러스 계놈을 포함하는 본 개시내용의 AAV 입자는 세포 유형 또는 조직, 예를 들어 CNS 세포-유형, 영역, 또는 조직에 대해 증진된 향성을 갖는다.
- [1112] **펩타이드**
- [1113] 본 명세서에는 표적 조직(예를 들어, CNS 또는 PNS의 세포)의 증진되거나 개선된 형질도입을 위한 AAV 캡시드 변이체 및 펩타이드를 포함하는 연관된 AAV 입자 및 펩타이드가 개시된다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 단리된, 예를 들어, 재조합 펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 펩타이드를 암호화하는 핵산은 단리된, 예를 들어, 재조합 핵산이다.
- [1114] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 AAV 입자의 CNS의 세포, 영역 또는 조직에 대한 분포를 증가시킬 수 있다. CNS의 세포는 뉴런(예를 들어, 흥분성, 저해성, 운동, 감각, 자율신경, 교감, 부교감, 푸르킨예(Purkinje), 베헤(Betz) 등), 신경아교 세포(예를 들어, 미세아교세포, 성상세포, 희소돌기아교세포) 및/또는 면역 세포(예를 들어, T 세포)와 같은 뇌의 지지 세포일 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. CNS의 조직은 피질(예를 들어, 전두엽, 두정엽, 후두엽, 측두엽), 시상, 시상하부, 선조체, 피각, 미상, 핵, 해마, 내후각 피질, 기저 신경질 또는 심부 소뇌 핵일 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, CNS의 조직은 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 편지지층, 소뇌 심부핵, 소뇌, 경추 척수, 흉추 척수 또는 요추 척수이다.
- [1115] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 AAV 입자의 PNS의 세포, 영역 또는 조직에 대한 분포를 증가시킬 수 있다. PNS의 세포 또는 조직은 후근 신경절(DRG)일 수 있지만 이에 제한되지 않는다.
- [1116] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 정맥내 투여 후 AAV 입자의 CNS(예를 들어, 피질)에 대한 분포를 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 예를 들어, 미세기포의 정맥내 투여와 커플링된 집속 초음파(FUS)(FUS-MB), 또는 정맥내 투여와 커플링된 MRI-가이드 FUS 후 AAV 입자의 CNS(예를 들어, 피질)에 대한 분포를 증가시킬 수 있다.
- [1117] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 정맥내 투여 후 AAV 입자의 PNS(예를 들어, DRG)에 대한 분포를 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 예를 들어, 미세기포의 정맥내 투여와 커플링된 집속 초음파(FUS)(FUS-MB), 또는 정맥내 투여와 커플링된 MRI-가이드 FUS 후 AAV 입자의 PNS(예를 들어, DRG)에 대한 분포를 증가시킬 수 있다.
- [1118] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 AAV 입자의 심장, 예를 들어, 심방 또는 심실의 세포, 영역 또는 조직에 대한 분포를 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 정맥내 투여 후 AAV 입자의 심장 세포, 영역 또는 조직에 대한 분포를 증가시킬 수 있다.
- [1119] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 AAV 입자의 근육의 세포, 영역 또는 조직에 대한 분포를 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 근육은 심장 근육(예를 들어, 심방 또는 심실) 또는 사두근이다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 정맥내 투여 후 AAV 입자의 근육 세포, 영역 또는 조직에 대한 분포를 증가시킬 수 있다.
- [1120] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 AAV 입자의 간의 세포, 영역 또는 조직에 대한 분포를 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 정맥내 투여 후 AAV 입자의 간 세포, 영역 또는 조직에 대한 분포를 증가시킬 수 있다.
- [1121] 펩타이드는 길이가 다양할 수 있다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 약 3 내지 약 20개 아미노산 길이이다. 비제한적인 예로서, 펩타이드는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 3 내지 5, 3 내지 8, 3 내지 10, 3 내지 12, 3 내지 15, 3 내지 18, 3 내지 20, 5 내지 10, 5 내지 15, 5-20, 10 내지 12, 10 내지 15, 10 내지 20, 12 내지 20, 또는 15 내지 20개 아미노산 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 약 6 내지 12개 아미노산 길이, 예를 들어, 약 9개 아미노산 길이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 약 7 내지 11개 아미노산 길이, 예를 들어, 약 8개 아미노산 길이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 약 5 내지 10개 아미노산 길이, 예를 들어, 약 7개 아미노산 길이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩

타이드는 약 4 내지 9개 아미노산 길이, 예를 들어, 약 6개 아미노산 길이를 포함한다.

[1122]

일부 실시형태에서 펩타이드는 표 1(예를 들어, 서열번호 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590 내지 1593, 1598 내지 1624 또는 2064 내지 2079 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함함)에 제시된 바와 같은 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서 펩타이드는 표 2A 또는 2B에 제시된 바와 같은 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서 펩타이드는 표 9 또는 15 내지 20에 제시된 바와 같은 서열을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 단리된, 예를 들어, 재조합체이다.

표 1

예시적인 펩타이드 서열

펩타이드 서열	서열 번호	펩타이드 서열	서열 번호	펩타이드 서열	서열 번호
TNNQSSYPAEVVQK TA	1533	TNNQSSYPSPLEQKT A	1590	TNNQSSYPAEVVQK NA	1619
TNNAGYPAEVVQ KTA	1021	TNNQSSYPSPLVKKT A	1591	TNNQRKYPAEVVQK TA	1620
INNQSSYPAEVVQK TA	1024	TNNLSSYPAEVVQKT A	1592	TNNQSSNPAAEVQK TA	1621
TNNLGSYPAEVVQK TA	1027	TNNQSSYPSPLVQKP A	1593	NNNQSSYPAEVVQK TA	1622
TNNIGSYPAEVVQK TA	1112	TNNHSSYPAAVVQKT A	1598	TNNQSSYPAAEVQK TA	1623
TNNSSSYPAEVVQK PA	1142	TNSQSSNPAAEVQKT A	1599	TKNHSSYPAEVVQK TA	1624
TNNSSSYTAEEVQK TA	1214	NNNQSRYPAEVVQK TA	1601	TNSSLSPAEVVQK TA	2064
TNNTSLYPAEVVQK TA	1232	TNNQSSYPAEVVQKN A	1602	TNSSLSPAEVVQK TA	2065
TNNQSKYPAEVEQK TA	1254	TNNTSLCPAEVVQKT A	1603	TNSSLSPAEVVQK TA	2066
TNNQSSYPSPLVQKT A	1300	TNNQSRYPAEVVQKT A	1604	TNTSATYPAEVVQK TA	2067
TNNHSSYPAEVVQK TA	1310	TNNTSLYPAEVVQKT A	1605	TNSSLSPAEVVQK TA	2068
TNNQSRYPAEVVQK TA	1327	TNNQSSYPAEVVKKT A	1606	TNSSLSPAEVVQKT A	2069
TNNSSSYPAEVVKK TA	1331	TNNHSSYPAEVLQKT A	1607	TNSSLSPAEVVQK TD	2070
TNNQSRYPAEVVQK TA	1342	TNNQSSYPAEVVQKT A	1608	TNSSLSPAEVVQN TA	2071
TNNSSSYPAEVVQQ TA	1419	TNNKSKYPAEVVQKT A	1610	TNSSLSPAEVVQK NA	2072
TNNQSKYPAEVVHK TA	1453	TNNQSRYPAEVMQK TA	1611	TNSSLSPAEVVQKP A	2073
TNNQSKYPAEVVQK TA	1538	TNNTSPYPAEVVQKT A	1612	TNNQTSPEAEVVQK TA	2074
TNNSSSYPAEVVQK TA	1539	TNNQSSYPAWLIQKT A	1613	TNKSATYPAEVVQK TA	2075
TNTASSYPAEVVQK TA	1575	TNNQSSYPAEATKKT A	1614	TNSSLSPADVVQK TA	2076
TNNQSTNKAEVVQK TA	1578	TNKQSSYPAEVVQKT A	1615	TNNQSSYPAEVVQK TA	2077
TNNTSLYPAEVVQK TA	1583	TNKIGSYPAEVVQKT A	1616	TNNQSSYPAEVVQK NA	2078
TNTASSYPAEVVQK TA	1584	TNNKSRYPAEVVQKT A	1617	TNNQSSYPSTDVQK TA	2079
TNNQSSYPSPLVQK TA	1585	TNNQSSYPAEVVQKT D	1618	TNNKGLYPAEVVQK TA	2080
TNNQASYPAEVVQK TA	1586	TNKQASYPAEVVQKT A	1587	TNSTHSPAEVVQK TA	751

[1123]

표 2

[표 2A]

예시적인 펩타이드 서열

펩타이드	서열번호	아미노산 서열	서열번호	뉴클레오타이드 서열
2	943	YPAEVVQK	944	TATCCGGCGGAGGTGGTGCAGAAG

[표 2B]

예시적인 펩타이드 서열

아미노산 서열	서열번호	아미노산 서열	서열번호	아미노산 서열	서열번호
YPAEVVQK	943	YPPSLEQK	953	CPAEVVQK	960
YPPSLVQK	946	YPPSLVKK	954	YTAEVVKK	961
NKAEVVQK	947	YPAEVVKK	955	YPAEVLQK	962
YTAEVVQK	948	YPAEVVHK	956	YQAEEVQK	963
YPAEVEQK	949	YPAAVVQK	957	YPAEVVQN	964
YPAEEVQK	950	NPAEVVQK	958	TEAEVVQK	965
YQAEEVQK	951	YPAEVVQQ	959	YPADVQK	966
YTPSLVQK	952				

[1124]

[1125]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 식 [N2]-[N3]을 갖는 아미노산 서열을 포함하되, [N2]는 X1, X2, X3, X4 및 X5번 위치를 포함하고, [N3]은 VQK, VQN, EQK, VKK, VHK, VQQ 또는 LQK의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X1번 위치는 Y, N, C 또는 T이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X2번 위치는 P, E, K, T 또는 Q이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X3번 위치는 A 또는 P이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X4번 위치는 E, S, D 또는 A이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X5번 위치는 V, L 또는 E이다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X1번 위치에 Y를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X2번 위치에 P를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X3번 위치에 A를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X4번 위치에 E를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X5번 위치에 V를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N3]의 아미노산 서열은 VQK를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N3]의 아미노산 서열은 VQK로 이루어진다.

[1126]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 식 [N2]-[N3]을 갖는 아미노산 서열을 포함하되, [N2]는 X1, X2, X3, X4 및 X5번 위치를 포함하고, [N3]은 VQK, EQK, VKK, VHK, VQQ 또는 LQK의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서 [N3]은 VQK, EQK 또는 VKK의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서 [N3]은 아미노산 서열 VQK를 포함한다. 일부 실시형태에서 [N3]은 아미노산 서열 VQK로 이루어진다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X1번 위치는 Y, N 또는 C이다. 일부 실시형태에서 [N2]의 X1번 위치는 Y 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X2번 위치는 P, K, T 또는 Q이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X2번 위치는 P, T 또는 Q이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X3번 위치는 A 또는 P이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X3번 위치는 A이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X4번 위치는 E, S 또는 A이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X5번 위치는 V, L 또는 E이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X5번 위치는 V 또는 L이다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X1번 위치에 Y를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X2번 위치에 P를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X3번 위치에 A를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X4번 위치에 E를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X5번 위치에 V를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPA, YPP, NKA, YTA, YQA, YTP, NPA, CPA, THA, PAE, PPS, KAE, TAE, QAE, TPS, PAA, HAS, AEV, PSL, AEE 또는 AAV를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPAE(서열번호 21), YPPS(서열번호 22), NKA(서열번호 23), YTA(서열번호 24), YQA(서열번호 25), YTPS(서열번호 26), YPAA(서열번호 27), NPAE(서열번호 28), CPAE(서열번호 29), THAS(서열번호 30), PAEV(서열번호 17), PPSL(서열번호 31), KAEV(서열번호 32), TAEV(서열번호 16), PAEE(서열번호 18), QAEV(서열번호 15), TPSL(서열번호 33), PAAV(서열번호 34) 또는 QAEE(서열번호 35)를 포함한다. 일부 실시형태에서 [N2]는 YPAEV(서열번호 1), YPPSL(서열번호 2), NKA(서열번호 3), YTA(서열번호 4), YPAE(서열번호 5), YQA(서열번호 6), YTPSL(서열번호 7), YPAAV(서열번호 8), NPAE(서열번호 9), CPAE(서열번호 10) 또는 YQAEE(서열번호 11)이거나 이를 포함한다.

일부 실시형태에서, [N2]는 YPAEV(서열번호 1)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]의 아미노산 서열은 YPAEV(서열번호 1)로 이루어진다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 AEVVQK(서열번호 36), PSLVQK(서열번호 37), AEVEQK(서열번호 38), AEEVQK(서열번호 39), PSLEQK(서열번호 40), PSLVKK(서열번호 41), AEVVKK(서열번호 42), AEVVHK(서열번호 43), AAVVQK(서열번호 44), AEVVQQ(서열번호 45) 또는 AEVLQK(서열번호 46)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서 [N2]-[N3]은 아미노산 서열PAEVVQK(서열번호 20), PPSLVQK(서열번호 47), KAEVVQK(서열번호 48), TAEVVQK(서열번호 49), PAEEVQK(서열번호 50), PAEEVQK(서열번호 51), QAEVVQK(서열번호 52), TPSLVQK(서열번호 53), PPSLEQK(서열번호 54), PPSLVKK(서열번호 55), PAEEVKK(서열번호 56), PAEEVHK(서열번호 57), PAAVVQK(서열번호 58), PAEEVQQ(서열번호 59), TAEVVKK(서열번호 60), PAEVLQK(서열번호 61) 또는 QAEEVQK(서열번호 62)를 포함한다. 일부 실시형태에서 [N2]-[N3]은 YPAEVVQK(서열번호 943), YPPSLVQK(서열번호 946), NKAEEVQK(서열번호 947), YTAEEVQK(서열번호 948), YPAEEVQK(서열번호 949), YPAEEVQK(서열번호 950), YQAEVVQK(서열번호 951), YTPSLVQK(서열번호 952), YPPSLEQK(서열번호 953), YPPSLVKK(서열번호 954), YPAEEVKK(서열번호 955), YPAEEVHK(서열번호 956), YPAVVQK(서열번호 957), NPAEEVQK(서열번호 958), YPAEEVQQ(서열번호 959), CPAEEVQK(서열번호 960), YTAEEVKK(서열번호 961), YPAEVLQK(서열번호 962) 또는 YQAEEVQK(서열번호 963); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 YPAEVVQK(서열번호 943)이다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 아미노산 서열 YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함한다.

[1127]

일부 실시형태에서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 [N1]을 추가로 포함하고, 이것은 X_0 , X_E 및 X_F 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_0 번 위치는 Q, T, S, A, I, L 또는 H이다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_E 번 위치는 S, G, A 또는 R이다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_F 번 위치는 S, K, L, R, A 또는 T이다. 일부 실시형태에서, [N1]은 SK, SL, SS, SR, GA, GS, AS, ST, RS, QS, TS, AG, IG, QA, LG, HS, LS 또는 QR를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 QSS, QSK, TSL, SSS, QSR, AGA, IGS, QAS, ASS, LGS, QST, HSS, LSS 또는 QRS이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]의 아미노산 서열은 QSS이다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 SSYPA(서열번호 63), SKYPA(서열번호 64), SLYPA(서열번호 65), SRYP A(서열번호 66), SSYPP(서열번호 67), GAYPA(서열번호 68), GSYPA(서열번호 69), ASYPA(서열번호 70), STNKA(서열번호 71), SSYTA(서열번호 72), SSYQA(서열번호 73), SSYTP(서열번호 74), SSNPA(서열번호 75), SLCPA(서열번호 76), RSYTA(서열번호 77) 또는 SSTHA(서열번호 78)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 SSYPAE(서열번호 79), SKYPAE(서열번호 80), SLYPAE(서열번호 81), SRYPAE(서열번호 82), SSYPPS(서열번호 83), GAYPAE(서열번호 84), GSYPAE(서열번호 85), ASYPAE(서열번호 86), STNKA E(서열번호 87), SSYTAE(서열번호 88), SSYQAE(서열번호 89), SSYTPS(서열번호 90), SSYPAA(서열번호 91), SSNPAE(서열번호 92), SLCPAE(서열번호 93), RSYTAE(서열번호 94), SSTHAS(서열번호 95)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 QSSYPAEV(서열번호 96), QSKYPAEV(서열번호 97), TSLYPAEV(서열번호 98), SSSYPAEV(서열번호 99), QSRYPAEV(서열번호 100), QSSYPPSL(서열번호 101), AGAYPAEV(서열번호 102), IGSYPAEV(서열번호 103), QASYPAEV(서열번호 104), ASSYPAEV(서열번호 105), LGSYPAEV(서열번호 106), QSTNKA EV(서열번호 107), HSSYPAEV(서열번호 108), SSSYTAEV(서열번호 109), TSLYPAE E(서열번호 110), ASSYQAEV(서열번호 111), QSSYTPSL(서열번호 112), QSRYPAE E(서열번호 113), LSSYQAEV(서열번호 114), HSSYPAAV(서열번호 115), QSSNPAEV(서열번호 116), QSSYTAEV(서열번호 117), TSLCPAEV(서열번호 118), QRSYTAEV(서열번호 119) 또는 QSSYQAE E(서열번호 120); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]의 아미노산 서열은 QSSYPAEV(서열번호 96)이다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]-[N3]은 SSYPAEVVQ(서열번호 121), SKYPAEVVQ(서열번호 122), SLYPAEVVQ(서열번호 123), SRYPAEVVQ(서열번호 124), SSYPPSLVQ(서열번호 125), GAYPAEVVQ(서열번호 126), GSYPAEVVQ(서열번호 127), ASYPAEVVQ(서열번호 128), STNKA EVVQ(서열번호 129), SSYTAEVVQ(서열번호 130), SKYPAEVEQ(서열번호 131), SLYPAEVEQ(서열번호 132), SSYQAEVVQ(서열번호 133), SSYTPSLVQ(서열번호 134), SRYPAEVEQ(서열번호 135), SSYPPSLEQ(서열번호 136), SSYPPSLVK(서열번호 140), SSYPAEVVK(서열번호 141), SKYPAEVVH(서열번호 142),

SSYPAAVVQ(서열번호 143), SSNPAEVVQ(서열번호 144), SLCPAEVVQ(서열번호 145), RSYTAEVVQ(서열번호 146), SSYTAEVVK(서열번호 147), SSYPAEVLQ(서열번호 148) 또는 SSYQAEVQ(서열번호 149)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]-[N3]은 QSSYPAEVVQ(서열번호 150), QSKYPAEVVQ(서열번호 151), TSLYPAEVVQ(서열번호 152), SSSYPAEVVQ(서열번호 153), QSRYPAEVVQ(서열번호 154), QSSYPPLVQ(서열번호 155), AGAYPAEVVQ(서열번호 156), IGSYPAEVVQ(서열번호 157), QASYPAEVVQ(서열번호 158), ASSYPAEVVQ(서열번호 159), LGSYPAEVVQ(서열번호 160), QSTNKAEEVQ(서열번호 161), HSSYPAEVVQ(서열번호 162), SSSYTAEVVQ(서열번호 163), QSKYPAEVEQ(서열번호 164), TSLYPAEVQ(서열번호 165), ASSYQAEVVQ(서열번호 166), QSSYTPLVQ(서열번호 167), QSRYPAEVQ(서열번호 168), QSSYPPSLEQ(서열번호 169), QSSYPPSLVKK(서열번호 170), LSSYQAEVVQ(서열번호 171), SSSYPAEVVK(서열번호 172), QSKYPAEVHK(서열번호 173), HSSYPAAVVQ(서열번호 174), QSSNPAEVVQ(서열번호 175), SSSYPAEVVQ(서열번호 176), QSSYTAEVVQ(서열번호 177), TSLCPAEVVQ(서열번호 178), QRSYTAEVVQ(서열번호 179), QSSYTAEVVK(서열번호 180), HSSYPAEVLQ(서열번호 181) 또는 QSSYQAEVQ(서열번호 182); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]의 아미노산 서열-[N2]-[N3]은 QSSYPAEVVQ(서열번호 150)이다.

[1128] 일부 실시형태에서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 [N0]을 추가로 포함하되, [N0]은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]의 X_A 번 위치는 T, I 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [N0]의 X_B 번 위치는 N이다. 일부 실시형태에서, [N0]의 X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K이다. 일부 실시형태에서, [N0]은 TN, IN, NN, NT, NS 또는 NK를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]은 TNN, TNT, INN, TNS, NNN 또는 TNK이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]의 아미노산 서열은 TNN이다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]은 TNNQSS(서열번호 183), TNNQSK(서열번호 184), TNNTSL(서열번호 185), TNNSSS(서열번호 186), TNNQSR(서열번호 187), TNNAGA(서열번호 188), TNNIGS(서열번호 189), TNNQAS(서열번호 190), TNTASS(서열번호 191), TNNLGS(서열번호 192), TNNQST(서열번호 193), TNNHSS(서열번호 194), TNNQSK(서열번호 184), TNNLSS(서열번호 195), INNQSS(서열번호 196), TNSQSS(서열번호 197), NNNQSR(서열번호 198), TNSTSL(서열번호 199), TNNQRS(서열번호 200) 또는 TNKQAS(서열번호 201); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]은 TNNQSS(서열번호 183)이다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 TNNQSSYPAEVVQ(서열번호 500), TNNQSKYPAEVVQ(서열번호 503), TNNTSLYPAEVVQ(서열번호 506), TNNSSSYPAEVVQ(서열번호 508), TNNQSRYPAEVVQ(서열번호 510), TNNQSSYPPSLVQ(서열번호 512), TNNAGAYPAEVVQ(서열번호 513), TNNIGSYPAEVVQ(서열번호 514), TNNQASYPAEVVQ(서열번호 517), TNTASSYPAEVVQ(서열번호 520), TNNLGSYPAEVVQ(서열번호 523), TNNQSTNKAEEVQ(서열번호 524), TNNHSSYPAEVVQ(서열번호 525), TNNSSSYTAEVVQ(서열번호 526), TNNQSKYPAEVEQ(서열번호 529), TNNTSLYPAEVVQ(서열번호 530), TNTASSYQAEVVQ(서열번호 531), TNNQSSYTPLVQ(서열번호 533), TNNQSRYPAEVVQ(서열번호 534), TNNQSSYPPSLEQ(서열번호 535), TNNQSSYPPSLVKK(서열번호 536), TNNLSSYQAEVVQ(서열번호 539), TNNSSSYPAEVVK(서열번호 540), TNNQSKYPAEVHK(서열번호 542), INNQSSYPAEVVQ(서열번호 543), TNNHSSYPAAVVQ(서열번호 545), TNSQSSNPAEVVQ(서열번호 548), TNNSSSYPAEVVQ(서열번호 551), NNNQSRYPAEVVQ(서열번호 552), TNNQSSYTAEVVQ(서열번호 553), TNNTSLCPAEVVQ(서열번호 554), TNNTSLYPAEVVQ(서열번호 556), TNNQRSYTAEVVQ(서열번호 557), TNNQSSYTAEVVK(서열번호 558), TNNHSSYPAEVLQ(서열번호 560), TNNQSSYQAEVQ(서열번호 562) 또는 TNKQASYPAEVVQ(서열번호 563); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 TNNQSSYPAEVVQ(서열번호 500)이다.

[1129] 일부 실시형태에서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 [N4]를 추가로 포함하고, 이것은 X_G 및 X_H 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N4]의 X_G 번 위치는 T, P 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [N4]의 X_G 번 위치는 T이다. 일부 실시형태에서, [N4]의 X_H 번 위치는 A이다. 일부 실시형태에서, [N4]는 TA, PA 또는 NA이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N4]는 TA이다. 일부 실시형태에서, [N3]-[N4]는 VQKTA(서열번호 564), EQKTA(서열번호 565), VKKTA(서열번호 566), VQKPA(서열번호 567), VHKTA(서열번호 568), VQQT(서열번호 569), VQKNA(서열번호 570) 또는 LQKTA(서열번호 571); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3 또는 4개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N3]-[N4]는 VQKTA(서열번호 564)이다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNQSLYPAEVVQKTA(서열번호 1232), TNNSSYPAEVVQKTA(서열번호 1539), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1327), TNNQSSYPPSLVQKTA(서열번호 1300), TNNAGAYPAEVVQKTA(서열번호 1021), TNNIGSYPAEVVQKTA(서열번호 1112), TNNQASYPAEVVQKTA(서열번호 1194), TNTASSYPAEVVQKTA(서열번호 1575), TNNLGSYPAEVVQKTA(서열번호 1027), TNNQSTNKAEVVQKTA(서열번호 1578), TNNHSSYPAEVVQKTA(서열번호 1310), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNSSSYTAIEVVQKTA(서열번호 1214), TNNQSKYPAEVEQKTA(서열번호 1254), TNNQSLYPAEVVQKTA(서열번호 1583), TNTASSYQAEVVQKTA(서열번호 1584), TNNQSSYTPSLVQKTA(서열번호 1585), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1342), TNNQSSYPPSLEQKTA(서열번호 1590), TNNQSSYPPSLVKKTA(서열번호 1591), TNNLSSYQAEVVQKTA(서열번호 1592), TNNQSSYPPSLVQKPA(서열번호 1593), TNNSSYPAEVVKKTA(서열번호 1331), TNNQSKYPAEVVHKTA(서열번호 1453), TNNSSYPAEVVQKPA(서열번호 1142), INNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1024), TNNHSSYPAAVVQKTA(서열번호 1598), TNSQSSNPAEVVQKTA(서열번호 1599), TNNSSYPAEVVQQT(서열번호 1419), NNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1601), TNNQSSYTAIEVVQKNA(서열번호 1602), TNNQSLCPAEVVQKTA(서열번호 1603), TNNQSLYPAEVVQKTA(서열번호 1605), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1604), TNNQSSYTAIEVVKKTA(서열번호 1606), TNNHSSYPAEVLQKTA(서열번호 1607), TNNQSSYQAEVVQKTA(서열번호 1608) 또는 TNKQASYPAEVVQKTA(서열번호 1587); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이다.

[1130] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 식 [N2]-[N3]을 포함하되, [N2]는 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 및 X_5 번 위치를 포함하고, [N3]은 VQK 또는 VQN의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서 [N3]은 아미노산 서열 VQK를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X_1 번 위치는 Y 또는 T이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X_2 번 위치는 Q, T, P 또는 E이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X_3 번 위치는 A이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X_4 번 위치는 E 또는 D이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X_4 번 위치는 E 또는 D이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X_5 번 위치는 V 또는 E이다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X_1 번 위치에 Y를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X_2 번 위치에 P를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X_3 번 위치에 A를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X_4 번 위치에 E를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X_5 번 위치에 V를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YP, YQ, YT, TE, QA, TA, PA, EA, EV, EE, DV, AE 또는 AD를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPA, YQA, YTA, TEA, QAE, TAE, PAE, EAE, PAD, AEV, AEE 또는 ADV를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPAE(서열번호 21), YQAE(서열번호 25), YTAE(서열번호 24), TEAE(서열번호 587), YPAD(서열번호 588), QAEV(서열번호 15), TAEV(서열번호 16), PAEV(서열번호 17), PAEE(서열번호 18), EAEV(서열번호 590) 또는 PADV(서열번호 19)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPAEV(서열번호 1), YQAEV(서열번호 6), YTAEV(서열번호 4), YPAEE(서열번호 5), TEAEV(서열번호 12) 또는 YPADV(서열번호 13)이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPAEV(서열번호 1)이다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 AEVVQK(서열번호 36), AEEVQK(서열번호 39), AEVVQN(서열번호 591) 또는 ADVVQK(서열번호 593)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 PAEVVQN(서열번호 594), QAEVVQK(서열번호 52), TAEVVQK(서열번호 49), PAEVVQK(서열번호 20), PAEEVQK(서열번호 51), EAEVVQK(서열번호 595) 또는 PADVVQK(서열번호 596)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 YPAEVVQK(서열번호 943), YQAEVVQK(서열번호 951), YTAEVVQK(서열번호 948), YPAEEVQK(서열번호 950), YPAEVVQN(서열번호 964),

TEAEVVQK(서열번호 965) 또는 YPADVVQK(서열번호 966); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 YPAEVVQK(서열번호 943)이다.

[1131] 일부 실시형태에서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 [N1]을 추가로 포함하고, 이것은 X_0 , X_E 및 X_F 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_0 번 위치는 Q 또는 S이다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_E 번 위치는 S, L, A 또는 T이다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_F 번 위치는 S, Y 또는 T이다. 일부 실시형태에서, [N1]은 QS, SL, SA, QT, LS, LY, AT, TS 또는 SS를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 QSS, SLS, SLY, SAT 또는 QTS이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 QSS이다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 SSYPA(서열번호 63), LSYQA(서열번호 597), LSYTA(서열번호 598), LYYP(서열번호 600), ATYPA(서열번호 601), LSYPA(서열번호 603) 또는 TSTE(서열번호 605)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 SSYPAE(서열번호 79), LSYQAE(서열번호 607), LSYTAE(서열번호 610), LYYPAE(서열번호 611), ATYPAE(서열번호 613), LSYPAE(서열번호 616), TSTEAE(서열번호 619) 또는 LSYPAD(서열번호 621)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 QSSYPAEV(서열번호 96), SLSYQAEV(서열번호 622), SLSYTAEV(서열번호 623), SLYYPAEV(서열번호 624), SATYPAEV(서열번호 625), SLSYPAEV(서열번호 629), SLSYPAE(서열번호 632), QTSTEAEV(서열번호 633) 또는 SLSYPADV(서열번호 634); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 QSSYPAEV(서열번호 96)이다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]-[N3]은 QSSYPAEVVQK(서열번호 150), SLSYQAEVVQK(서열번호 635), SLSYTAEVVQK(서열번호 637), SLYYPAEVVQK(서열번호 639), SATYPAEVVQK(서열번호 641), SLSYPAEVVQK(서열번호 642), SLSYPAEVQK(서열번호 643), SLSYPAEVVQN(서열번호 644), QTSTEAEVVQK(서열번호 645) 또는 SLSYPADVQK(서열번호 646); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]-[N3]은 QSSYPAEVVQK(서열번호 150)이다.

[1132] 일부 실시형태에서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 [N0]을 추가로 포함하되, [N0]은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]의 X_A 번 위치는 T이다. 일부 실시형태에서, [N0]의 X_B 번 위치는 N이다. 일부 실시형태에서, [N0]의 X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K이다. 일부 실시형태에서 [N0]은 TN, NS, NT, NN 또는 NK를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]은 TNS, TNT, TNN 또는 TNK이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]은 TNN이다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]은 TNNQSS(서열번호 183), TNSLS(서열번호 647), TNSLY(서열번호 648), TNSAT(서열번호 649), TNNQTS(서열번호 650) 또는 TNKSAT(서열번호 651); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]은 TNNQSS(서열번호 183)이다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500), TNSLSYQAEVVQK(서열번호 652), TNSLSYTAEVVQK(서열번호 654), TNSLYYPAEVVQK(서열번호 655), TNSATYPAEVVQK(서열번호 656), TNSLSYPAEVVQK(서열번호 657), TNSLSYPAEVQK(서열번호 658), TNSLSYPAEVVQN(서열번호 660), TNNQTSTEAEVVQK(서열번호 662), TNKSATYPAEVVQK(서열번호 663) 또는 TNSLSYPADVQK(서열번호 665); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을

포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500)이다.

[1133]

일부 실시형태에서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 [N4]를 추가로 포함하고, 이것은 X_G 및 X_H 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N4]의 X_G 번 위치는 T, P 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [N4]의 X_H 번 위치는 A 또는 D이다. 일부 실시형태에서, [N4]는 TA, TD, PA 또는 NA이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N4]는 TA이다. 일부 실시형태에서, [N3]-[N4]는 VQKTA(서열번호 564), EQKTA(서열번호 565), VKKTA(서열번호 566), VQKPA(서열번호 567), VHKTA(서열번호 568), VQQT(서열번호 569), VQKNA(서열번호 570) 또는 LQKTA(서열번호 571); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3 또는 4개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N3]-[N4]는 VQKTA(서열번호 564)이다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533), TNSLSYQAEVVQKTA(서열번호 2064), TNSLSYTAEEVVQKTA(서열번호 2065), TNSLSYPAEEVVQKTA(서열번호 2066), TNSATYPAEVVQKTA(서열번호 2067), TNSLSYPAEEVVQKTA(서열번호 2068), TNSLSYPAEEVVQKTA(서열번호 2069), TNSLSYPAEEVVQKTD(서열번호 2070), TNSLSYPAEEVVQNTA(서열번호 2071), TNSLSYPAEEVVQKNA(서열번호 2072), TNSLSYPAEEVVQKPA(서열번호 2073), TNNQTSTAEVVQKTA(서열번호 2074), TNKSATYPAEVVQKTA(서열번호 2075) 또는 TNSLSYPADVVQKTA(서열번호 2076); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이다.

[1134]

일부 실시형태에서, [N1]은 [N0] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 [N1] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N3]은 [N2] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N4]는 [N3] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [N2]-[N3]을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [N1]-[N2]-[N3]을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [N1]-[N2]-[N3]-[N4]를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]를 포함한다.

[1135]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 식 [B]-[C]를 갖는 아미노산 서열을 포함하되, [B]는 X_1 , X_2 및 X_3 번 위치를 포함하고, [C]는 아미노산 서열 YPAEEVVQK(서열번호 943)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B] X_1 의 X_1 번 위치는 Q, T, S, A, I, L 또는 H이다. 일부 실시형태에서, [B] X_1 의 X_1 번 위치는 Q, T, S, A 또는 H이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X_2 번 위치는 S, G 또는 A이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X_2 번 위치는 S 또는 G이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X_3 번 위치는 S, K, L, R 또는 A이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X_3 번 위치는 S, K, L 또는 R이다. 일부 실시형태에서, [B]는 X_1 번 위치에 Q를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 X_2 번 위치에 S를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 X_3 번 위치에 S를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 QS, TS, SS, AG, IG, QA, AS, LG, HS, SK, SL, SR, GA 또는 GS를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 QSS, TSL, SSS, QSR, QSK, AGA, IGS, QAS, ASS, LGS 또는 HSS이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]의 아미노산 서열은 QSS이다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 SSYPAEVVQK(서열번호 572), SKYPAEVVQK(서열번호 573), SLYPAEVVQK(서열번호 574), SRYPAEEVVQK(서열번호 575), GAYPAEEVVQK(서열번호 576), GSYPAEEVVQK(서열번호 580) 또는 ASYPAEVVQK(서열번호 582)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 QSSYPAEVVQK(서열번호 150), QSKYPAEVVQK(서열번호 151), TSLYPAEVVQK(서열번호 152), SSSYPAEVVQK(서열번호 153), QSRYPAEVVQK(서열번호 154), AGAYPAEEVVQK(서열번호 156), IGSYPAEVVQK(서열번호 157), QASYPAEVVQK(서열번호 158), ASSYPAEVVQK(서열번호 159), LGSYPAEVVQK(서열번호 160) 또는 HSSYPAEVVQK(서열번호 162); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아

미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 QSSYPAEVVQK(서열번호 150)이다.

[1136] 일부 실시형태에서, 식 [B]-[C]를 포함하는 펩타이드는 [A]를 추가로 포함하고, 이것은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]의 X_A 번 위치는 T, I 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [A]의 X_B 번 위치는 N이다. 일부 실시형태에서, [A]의 X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K이다. 일부 실시형태에서, [A]는 TN, IN, NN, NT, NS 또는 NK를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]는 TNN, TNT, INN, NNN, TNS 또는 TNK이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]는 TNN이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]는 TNNQSS(서열번호 183), TNNQSK(서열번호 184), TNNTSL(서열번호 185), TNNSSS(서열번호 186), TNNQSR(서열번호 187), TNNAGA(서열번호 188), TNNIGS(서열번호 189), TNNQAS(서열번호 190), TNTASS(서열번호 191), TNNLGS(서열번호 192), TNNHSS(서열번호 194), INNQSS(서열번호 196), NNNQSR(서열번호 198), TNSTSL(서열번호 199) 또는 TNKQAS(서열번호 201); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]의 아미노산 서열은 TNNQSS(서열번호 183)이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]는 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500), TNNQSKYPAEVVQK(서열번호 503), TNNTSLYPAEVVQK(서열번호 506), TNNSSSYPAEVVQK(서열번호 508), TNNQSRYPAEVVQK(서열번호 510), TNNAGAYPAEVVQK(서열번호 513), TNNIGSYPAEVVQK(서열번호 514), TNNQASYPAEVVQK(서열번호 517), TNTASSYPAEVVQK(서열번호 520), TNNLGSYPAEVVQK(서열번호 523), TNNHSSYPAEVVQK(서열번호 525), INNQSSYPAEVVQK(서열번호 543), NNNQSRYPAEVVQK(서열번호 552), TNSTSLYPAEVVQK(서열번호 556) 또는 TNKQASYPAEVVQK(서열번호 563); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]는 TNNQSS(서열번호 183)이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]는 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500)이다.

[1137] 일부 실시형태에서, 식 [B]-[C]를 포함하는 펩타이드는 [D]를 추가로 포함하되, [D]는 X_4 및 X_5 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [D]의 X_4 번 위치는 T 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [D]의 X_5 번 위치는 A이다. 일부 실시형태에서 [D]는 TA 또는 PA이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [D]의 아미노산 서열은 TA이다. 일부 실시형태에서, [C]-[D]는 YPAEVVQKTA(서열번호 584) 또는 YPAEVVQKPA(서열번호 586); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [C]-[D]의 아미노산 서열은 YPAEVVQKTA(서열번호 584)이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1232), TNNSSSYPAEVVQKTA(서열번호 1539), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1327), TNNAGAYPAEVVQKTA(서열번호 1021), TNNIGSYPAEVVQKTA(서열번호 1112), TNNQASYPAEVVQKTA(서열번호 1194), TNTASSYPAEVVQKTA(서열번호 1575), TNNLGSYPAEVVQKTA(서열번호 1027), TNNHSSYPAEVVQKTA(서열번호 1310), TNNSSSYPAEVVQKPA(서열번호 1142), INNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1024), NNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1601), TNSTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1605) 또는 TNKQASYPAEVVQKTA(서열번호 1587); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [C]-[D]는 YPAEVVQKTA(서열번호 584)이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이다.

[1138] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 식 [B]-[C]를 갖는 아미노산 서열을 포함하되, [B]는 X_1 , X_2 및 X_3 번 위치를 포함하고, [C]는 아미노산 서열 YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함한다. 일부 실시형태에서,

[B]의 X1번 위치는 Q 또는 S이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X2번 위치는 S, L 또는 A이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X3번 위치는 S, Y 또는 T이다. 일부 실시형태에서, [B]는 X1번 위치에 Q를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 X2번 위치에 S를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 X3번 위치에 S를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 QS, SL, SA, LY, AT, LS 또는 SS를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 QSS, SLY, SAT 또는 SLS이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 QSS이다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 SSYPAEVVQK(서열번호 572), LYYPAEVVQK(서열번호 702), ATYPAEVVQK(서열번호 718) 또는 LSYPAEVVQK(서열번호 703)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 QSSYPAEVVQK(서열번호 150), SLYYPAEVVQK(서열번호 639), SATYPAEVVQK(서열번호 641) 또는 SLSYPAEVVQK(서열번호 642); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 QSSYPAEVVQK(서열번호 150)이다.

[1139] 일부 실시형태에서, 식 [B]-[C]를 포함하는 펩타이드는 [A]를 추가로 포함하고, 이것은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]의 X_A 번 위치는 T이다. 일부 실시형태에서, [A]의 X_B 번 위치는 N이다. 일부 실시형태에서, [A]의 X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K이다. 일부 실시형태에서, [A]는 TN, NS, NT, NK 또는 NN을 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]는 TNN, TNS, TNT 또는 TNK이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]의 아미노산 서열은 TNN이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]는 TNNQSS(서열번호 183), TNSSLY(서열번호 648), TNTSAT(서열번호 649), TNSLS(서열번호 647) 또는 TNKSAT(서열번호 651); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]는 TNNQSS(서열번호 183)이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]는 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500), TNSSLYYPAEVVQK(서열번호 655), TNTSATYPAEVVQK(서열번호 656), TNSLSYPAEVVQK(서열번호 657) 또는 TNKSATYPAEVVQK(서열번호 663); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]는 TNNQSS(서열번호 183)이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]는 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500)이다.

[1140] 일부 실시형태에서, 식 [B]-[C]를 포함하는 펩타이드는 [D]를 추가로 포함하되, [D]는 X4 및 X5번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [D]의 X4번 위치는 T, N 또는 P이다. 일부 실시형태에서, [D]의 X5번 위치는 A 또는 D이다. 일부 실시형태에서 [D]는 TA, TD, NA 또는 PA이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [D]의 아미노산 서열은 TA이다. 일부 실시형태에서, [C]-[D]는 YPAEVVQKTA(서열번호 584), YPAEVVQKTD(서열번호 719), YPAEVVQKNA(서열번호 724) 또는 YPAEVVQKPA(서열번호 586); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [C]-[D]는 YPAEVVQKTA(서열번호 584)이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533), TNSSLYPAEVVQKTA(서열번호 2066), TNSATYPAEVVQKTA(서열번호 2067), TNSLSYPAEVVQKTA(서열번호 2068), TNSLSYPAEVVQKTD(서열번호 2070), TNSLSYPAEVVQKNA(서열번호 2072), TNSLSYPAEVVQKPA(서열번호 2073) 또는 TNKSATYPAEVVQKTA(서열번호 2075); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미

노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이다.

[1141] 일부 실시형태에서, [B]는 [A] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [C]는 [B] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [D]는 [C] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [B]-[C]를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [B]-[C]를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [A]-[B]-[C]를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [B]-[C]-[D]를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [A]-[B]-[C]-[D]를 포함한다.

[1142] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 식 [K1]-[K2]를 포함하되, [K1]은 LSY 또는 LYY를 포함하고, [K2]는 X1, X2, X3 및 X4번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K1]은 LSY를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K2]의 X1번 위치는 Q, T 또는 P이다. 일부 실시형태에서, [K2]의 X2번 위치는 A이고, 일부 실시형태에서, [K2]의 X3번 위치는 E 또는 D이다. 일부 실시형태에서, [K2]의 X4번 위치는 V 또는 E이다. 일부 실시형태에서, [K2]는 QA, TA, PA, EV, EE, DV, AE 또는 AD를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K2]는 QAE, TAE, PAE, PAD, AEV, AEE 또는 ADV를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K2]는 QAEV(서열번호 15), TAEV(서열번호 16), PAEV(서열번호 17), PAEE(서열번호 18) 또는 PADV(서열번호 19)이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]는 LSYQA(서열번호 597), LSYTA(서열번호 598), LYYP(서열번호 600) 또는 LSYPA(서열번호 603)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]는 LSYQAE(서열번호 607), LSYTAE(서열번호 610), LYYPAE(서열번호 611), LSYPAE(서열번호 616) 또는 LSYPAD(서열번호 621)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]는 LSYQAEV(서열번호 667), LSYTAEV(서열번호 668), LYYPAEV(서열번호 669), LSYPAEV(서열번호 671), LSYPAEE(서열번호 673) 또는 LSYPADV(서열번호 674); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다

[1143] 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]의 식을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 [K0]를 추가로 포함하고, 이것은 TNNS(서열번호 14)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]은 TNSSL(서열번호 647) 또는 TNSSLY(서열번호 648)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]은 TNSSLSY(서열번호 676) 또는 TNSSLYY(서열번호 678); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]는 TNSSLSYQA(서열번호 679), TNSSLSYTA(서열번호 681), TNSSLYYP(서열번호 682) 또는 TNSSLSYPA(서열번호 683)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]는 TNSSLSYQAE(서열번호 684), TNSSLSYTAE(서열번호 685), TNSSLYYPAE(서열번호 686), TNSSLSYPAE(서열번호 687) 또는 TNSSLSYPAD(서열번호 689)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]는 TNSSLSYQAEV(서열번호 692), TNSSLSYTAEV(서열번호 693), TNSSLYYPAEV(서열번호 696), TNSSLSYPAEV(서열번호 697), TNSSLSYPAEE(서열번호 698) 또는 TNSSLSYPADV(서열번호 699); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다

[1144] 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]의 식을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 [K3]을 추가로 포함하되, [K3]은 X_A, X_B 및 X_C번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K3]의 X_A번 위치는 V이다. 일부 실시형태에서, [K3]의 X_B번 위치는 Q이다. 일부 실시형태에서, [K3]의 X_C번 위치는 K 또는 N이다. 일부 실시형태에서 [K3]은 VQ, QK 또는 QN을 포함한다. 일부 실시형태에서, [K3]은 VQK 또는 VQN이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K2]-[K3]은 QAEVVQK(서열번호 52), TAEVVQK(서열번호 49), PAEVVQK(서열번호 20), PAEEVVQK(서열번호 51), PAEVVQN(서열번호 594) 또는 PADVVQK(서열번호 596); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아

미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]은 LSYQAEVVQK(서열번호 700), LSYTAEEVVQK(서열번호 701), LYYPAEEVVQK(서열번호 702), LSYPAEEVVQK(서열번호 703), LSYPAEEVVQK(서열번호 704), LSYPAEEVVQN(서열번호 706) 또는 LSYPADEVVQK(서열번호 708); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]은 TNSSL SYQAEVVQK(서열번호 652), TNSSL SYTAEEVVQK(서열번호 654), TNSSL YYP AEEVVQK(서열번호 655), TNSSL SYPAEEVVQK(서열번호 657), TNSSL SYPAEEVVQK(서열번호 658), TNSSL SYPAEEVVQN(서열번호 660) 또는 TNSSL SYPADEVVQK(서열번호 665); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다

[1145] 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]의 식을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드는 [K4]를 추가로 포함하되, [K4]는 X_0 및 X_E 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K4]의 X_0 번 위치는 T, P 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [K4]의 X_E 번 위치는 A 또는 D이다. 일부 실시형태에서, [K4]는 TA, TD, PA 또는 NA이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K3]-[K4]는 VQKTA(서열번호 564), VQKTD(서열번호 714), VQNTA(서열번호 715), VQKNA(서열번호 570) 또는 VQKPA(서열번호 567); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3 또는 4개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNSSL SYQAEVVQKTA(서열번호 2064), TNSSL SYTAEEVVQKTA(서열번호 2065), TNSSL YYP AEEVVQKTA(서열번호 2066), TNSSL SYPAEEVVQKTA(서열번호 2068), TNSSL SYPAEEVVQKTA(서열번호 2069), TNSSL SYPAEEVVQKTD(서열번호 2070), TNSSL SYPAEEVVQNTA(서열번호 2071), TNSSL SYPAEEVVQKNA(서열번호 2072), TNSSL SYPAEEVVQKPA(서열번호 2073) 또는 TNSSL SYPADEVVQKTA(서열번호 2076); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다.

[1146] 일부 실시형태에서, [K2]는 [K1] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K1]은 [K0] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K3]은 [K2] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K4]는 [K3] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [K1]-[K2]를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [K0]-[K1]-[K2]를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [K1]-[K2]-[K3]를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는, N-말단에서부터 C-말단으로, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]를 포함한다.

[1147] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 표 1, 2A, 2B, 9 및 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 943 또는 946 내지 966 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7개의 연속적인 아미노산을 포함한다.

[1148] 일부 실시형태에서, 3개의 연속적인 아미노산은 YPA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 4개의 연속적인 아미노산은 YPAE(서열번호 21)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 5개의 연속적인 아미노산은 YPAEV(서열번호 1)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 6개의 연속적인 아미노산은 YPAEVV(서열번호 725)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 7개의 연속적인 아미노산은 YPAEVVQ(서열번호 726)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 YPAEVVQK(서열번호 943)로 이루어진다.

[1149] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 표 1, 2A, 2B, 9 및 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 표 1, 2A, 2B, 9 및 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[1150] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[1151] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 2024 내지 2063 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 2024 내지 2063 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열의 상이한 아미노산은 서열번호 2024 내지 2063 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 하기 위치 중 하나 이상에 존재한다: (i) 1번 위치로서, 상이한 아미노산은 T 또는 L임; (ii) 2번 위치로서, 상이한 아미노산은 N, L, K, A, T 또는 P임; (iii) 3번 위치로서, 상이한 아미노산은 N, K, L, A, Y 또는 S임; (iv) 4번 위치로서, 상이한 아미노산은 Q, L, T, S, F, Y, K 또는 A임; (v) 5번 위치로서, 상이한 아미노산은 S, H, A, M, Q, T, V 또는 F임; (vi) 6번 위치로서, 상이한 아미노산은 S, P, V, A, Q, L, T, N 또는 M임; (vii) 7번 위치로서, 상이한 아미노산은 Y, H, S, V, A, L 또는 T임; (viii) 8번 위치로서, 상이한 아미노산은 D, P, A, Q, F, L, S, H 또는 M임; (ix) 9번 위치로서, 상이한 아미노산은 F, A, L, D 또는 Q임; (x) 10번 위치로서, 상이한 아미노산은 T, E, I 또는 S임; (xi) 11번 위치로서, 상이한 아미노산은 V, A, N 또는 S임; (xii) 12번 위치로서, 상이한 아미노산은 V, L 또는 P임; (xiii) 13번 위치로서, 상이한 아미노산은 Q, E 또는 P임; (xiv) 14번 위치로서, 상이한 아미노산은 K, N, S 또는 L임; (xv) 15번 위치로서, 상이한 아미노산은 T, V, M 또는 L임; 및/또는 (xvi) 16번 위치로서, 상이한 아미노산은 A, G 또는 R임.

[1152] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 1632 내지 2023 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 1632 내지 2023 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비

해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열의 상이한 아미노산은 서열번호 1623 내지 2023 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 하기 위치 중 하나 이상에 존재한다: (i) 1번 위치로서, 상이한 아미노산은 T, G, N, S, E, L, Y, V 또는 I임; (ii) 2번 위치로서, 상이한 아미노산은 D, N, K, E, V, G, R, L, H, F, P, T, A, S, I 또는 Y임; (iii) 3번 위치로서, 상이한 아미노산은 Y, N, K, T, W, Q, M, V, C, A, L, F, H, G, R, S 또는 P임; (iv) 4번 위치로서, 상이한 아미노산은 H, Q, P, E, R, K, A, S, V, L, T, D, I, G, M 또는 N임; (v) 5번 위치로서, 상이한 아미노산은 R, S, K, N, H, G, W, A, P, V, Q, Y, L 또는 F임; (vi) 6번 위치로서, 상이한 아미노산은 G, S, F, R, W, H, I, C, M, A, Y, K, N, Q, V, P, E, D, T 또는 L임; (vii) 7번 위치로서, 상이한 아미노산은 D, Y, S, I, H, F, P, K, R, G, L, Q, A, M, T, N, V, W, C 또는 E임; (viii) 8번 위치로서, 상이한 아미노산은 P, L, Q, T, W, V, G, K, I, Y, N, H, R, D, S, M, A, F 또는 E임; (ix) 9번 위치로서, 상이한 아미노산은 A, R, T, Q, S, M, L, E, K, V, G, D, N, H, F, P 또는 I임; (x) 10번 위치로서, 상이한 아미노산은 K, E, Q, H, V, G, R, S, P, I, N, M, A, L, D 또는 T임; (xi) 11번 위치로서, 상이한 아미노산은 V, A, E, N, R, L, M, T, Q, S, K, C, G, D, Y, P, H, F 또는 I임; (xii) 12번 위치로서, 상이한 아미노산은 V, P, L, S, T, N, A, G, K, R, I, H, E, Q 또는 M임; (xiii) 13번 위치로서, 상이한 아미노산은 Q, K, N, A, H, R, T, V, E, I, P, G, S 또는 L임; (xiv) 14번 위치로서, 상이한 아미노산은 K, E, I, Y, Q, R, G, D, L, N 또는 S임; (xv) 15번 위치로서, 상이한 아미노산은 S, T, N, Q, I, P, E, G, K, M 또는 H임; 및/또는 (xvi) 16번 위치로서, 상이한 아미노산은 A, D, L, Y, Q 또는 T임.

[1153] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 표 1, 2A, 2B, 9 및 15 내지 20에 제공된 서열 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 2024 내지 2063 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 1632 내지 2023 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 943의 아미노산 서열을 포함한다.

[1154] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 본 명세서에 기재된 뉴클레오타이드 서열예를 들어, 표 2A의 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다.

[1155] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은, 예를 들어, 표 2A에 기재된 바와 같은, 본 명세서에 기재된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 코돈 최적화된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 단리된, 예를 들어, 제조합체이다.

[1156] 일부 실시형태에서 본 명세서에 기재된 펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서 본 명세서에 기재된 펩타이드를 암호화하는 핵산은 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[1157] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 활성제에 융합 또는 커플링, 예를 들어, 접합된다. 일부 실시형태에서, 활성제는 치료제이다. 일부 실시형태에서, 활성제는 치료용 단백질, 항체 분자, 효소, 게놈 편집

시스템의 하나 이상의 성분, 치료제에 (예를 들어, 공유적으로 또는 비공유적으로) 융합 또는 커플링된 Fc 폴리펩타이드 및/또는 RNAi 작용제(예를 들어, dsRNA, 안티센스 올리고뉴클레오타이드(ASO), siRNA, shRNA, pre-miRNA, pri-miRNA, miRNA, stRNA, lncRNA, piRNA 또는 snoRNA)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 치료제는 항체이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 예를 들어, Fc 영역의 C-말단 또는 Fc 영역의 N-말단에서 항체의 Fc 영역에 (예를 들어, 직접적으로 또는 간접적으로) 융합 또는 커플링, 예를 들어, 접합된다. 일부 실시형태에서, 치료제는 RNAi 작용제이다. 일부 실시형태에서, RNAi 작용제는 siRNA 또는 ASO이다. 일부 실시형태에서, ASO 또는 siRNA는 적어도 하나(예를 들어, 하나 이상 또는 전부)의 변형된 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 RNAi 작용제의 적어도 하나의 가닥에 (예를 들어, 직접적으로 또는 링커를 통해서 간접적으로) 융합 또는 커플링, 예를 들어, 접합된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 예를 들어, 직접적으로 또는 링커를 통해서 간접적으로 RNAi 작용제의 적어도 하나의 가닥의 C-말단에 접합된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 예를 들어, 직접적으로 또는 링커를 통해서 간접적으로, RNAi 작용제의 적어도 하나의 가닥의 내부 뉴클레오타이드에 접합된다. 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 가닥은 센스 가닥이다. 일부 실시형태에서, 치료제는 CNS 관련 유전자, mRNA 및/또는 단백질의 발현을 조절, 예를 들어, 저해, 감소 또는 증가시킨다.

[1158] 일부 실시형태에서, 활성제는 진단제이다. 일부 실시형태에서, 진단제는 조영제(예를 들어, 검출 가능한 모이어티에 커플링된 단백질 또는 소분자 화합물)이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조영제는 검출 가능한 모이어티에 커플링된 PET 또는 MRI 리간드 또는 항체 분자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 검출 가능한 모이어티는 방사성표지, 형광단, 발색단 또는 친화성 태그이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 방사성표지는 tc99m, 아이오딘-123, 스핀 표지, 아이오딘-131, 인듐-111, 플루오린-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망간 또는 철이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 활성제는 소분자이다. 일부 실시형태에서, 활성제는 리보핵산 복합체(예를 들어, Cas9/gRNA 복합체), 플라스미드, 폐쇄 단부 DNA, circ-RNA 또는 mRNA이다.

[1159] 일부 실시형태에서, 적어도 1 내지 5개, 예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 펩타이드가 활성제, 예를 들어, 치료제 또는 진단제에 융합되거나 커플링된다. 일부 실시형태에서, 적어도 1 내지 5개, 예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 펩타이드는 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1 내지 5개, 예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4 또는 5개의 펩타이드는 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 적어도 1 내지 5개, 예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 펩타이드는 탠덤으로 존재하거나(예를 들어, 직접적으로 또는 링커를 통해서 간접적으로 연결되거나) 다량체 구성으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 20, 25, 30, 또는 35개 아미노산 길이를 포함한다.

[1160] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 예를 들어, 직접적으로 또는 링커를 통해서 간접적으로 활성제 펩타이드에 공유 연결된다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 링커를 통해서 활성제에 접합된다. 일부 실시형태에서, 링커는 절단성 링커 또는 비-절단성 링커이다. 일부 실시형태에서, 절단성 링커는 pH 감응성 링커 또는 효소 감응성 링커이다. 일부 실시형태에서, pH 감응성 링커는 하이드라진/하이드라존 링커 또는 다이설파이드 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 효소 감응성 링커는 펩타이드 기반 링커, 예를 들어, 프로테아제(예를 들어, 리소좀 프로테아제)에 감응성인 펩타이드 링커; 또는 베타-글루쿠로니다 링커를 포함한다. 일부 실시형태에서, 비-절단성 링커는 티오에터기 또는 말레이미도카프로일기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드 및 활성제는 예를 들어, 클릭 화학을 사용하여 번역 후 융합 또는 커플링된다. 일부 실시형태에서, 펩타이드 및 활성제는 화학적으로 유도된 이량체화를 통해서 융합 또는 커플링된다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 활성제에 대해서 N-말단에 존재한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 활성제에 대해서 C-말단에 존재한다.

[1161] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 담체에 존재하거나 담체에 커플링된다. 일부 실시형태에서, 담체는 엑소솜, 미세소포 또는 지질 나노입자(LNP)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 담체는 치료제(예를 들어, RNAi 작용제(예를 들어, dsRNA, siRNA, shRNA, pre-miRNA, pri-miRNA, miRNA, stRNA, lncRNA, piRNA, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 작용제(ASO) 또는 snoRNA), mRNA, 리보뉴클레오타이드 단백질 복합체(예를 들어, Cas9/gRNA 복합체) 또는 circRNA)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 담체의 표면 상에 존재한다. 일부 실시형태에서, 담체의 표면 중 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80%는 본 명세서에 기재된 적어도 1 내지 5, 예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 펩타이드를 포함한다.

[1162] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 펩타이드 중 임의의 것을 암호화하는 핵산 또는 폴리뉴클레오타이드 및 이를 포함하는 AAV 캡시드 변이체, AAV 입자, 벡터 및 세포를 제공한다.

[1163] **AAV 캡시드 변이체**

- [1164] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 T 이외의 아미노산(예를 들어, Y, N 또는 C)을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 Y를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 N을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 C를 포함한다.
- [1165] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, AAV5 캡시드 변이체)는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 트레오닌(T)을 대체한 하나 초과 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 아미노산의 삽입은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 T를 대체한다. 일부 실시형태에서, 8개 아미노산의 삽입은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 T를 대체한다.
- [1166] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 AAV 캡시드 변이체, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 펩타이드 또는 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체)를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20 중 임의의 것에 제시된 바와 같은 펩타이드를 포함한다.
- [1167] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 식 [N2]-[N3]을 갖는 아미노산 서열을 포함하되, [N2]는 X1, X2, X3, X4 및 X5번 위치를 포함하고, [N3]은 VQK, VQN, EQK, VKK, VHK, VQQ 또는 LQK의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X1번 위치는 Y, N, C 또는 T이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X2번 위치는 P, E, K, T 또는 Q이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X3번 위치는 A 또는 P이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X4번 위치는 E, S, D 또는 A이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X5번 위치는 V, L 또는 E이다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X1번 위치에 Y를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X2번 위치에 P를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X3번 위치에 A를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X4번 위치에 E를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X5번 위치에 V를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N3]의 아미노산 서열은 VQK를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N3]의 아미노산 서열은 VQK이다.
- [1168] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 식 [N2]-[N3]을 갖는 아미노산 서열을 포함하되, [N2]는 X1, X2, X3, X4 및 X5번 위치를 포함하고, [N3]은 VQK, EQK, VKK, VHK, VQQ 또는 LQK의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서 [N3]은 VQK, EQK 또는 VKK의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서 [N3]은 아미노산 서열 VQK를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X1번 위치는 Y, N 또는 C이다. 일부 실시형태에서 [N2]의 X1번 위치는 Y 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X2번 위치는 P, K, T 또는 Q이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X2번 위치는 P, T 또는 Q이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X3번 위치는 A 또는 P이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X3번 위치는 A이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X4번 위치는 E, S 또는 A이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X5번 위치는 V, L 또는 E이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X5번 위치는 V 또는 L이다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X1번 위치에 Y를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X2번 위치에 P를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X3번 위치에 A를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X4번 위치에 E를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X5번 위치에 V를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPA, YPP, NKA, YTA, YQA, YTP, NPA, CPA, THA, PAE, PPS, KAE, TAE, QAE, TPS, PAA, HAS, AEV, PSL, AEE 또는 AAV를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPAE(서열번호 21), YPPS(서열번호 22), NKA(서열번호 23), YTA(서열번호 24), YQA(서열번호 25), YTPS(서열번호 26), YPAA(서열번호 27), NPA(서열번호 28), CPA(서열번호 29), THAS(서열번호 30), PAEV(서열번호 17), PPSL(서열번호 31), KAEV(서열번호 32), TAEV(서열번호 16), PAEE(서열번호 18), QAEV(서열번호 15), TPLS(서열번호 33), PAAV(서열번호 34) 또는 QAE(서열번호 35)를 포함한다. 일부 실시형태에서 [N2]는 YPAEV(서열번호 1), YPPSL(서열번호 2), NKA(서열번호 3), YTA(서열번호 4), YPAEE(서열번호 5), YQA(서열번호 6), YTPSL(서열번호 7), YPAAV(서열번호 8), NPA(서열번호 9), CPA(서열번호 10) 또는 YQAEE(서열번호 11)이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPAEV(서열번호 1)이다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 AEVQK(서열번호 36), PSLVQK(서열번호 37), AEVEQK(서열번호 38), AEEVQK(서열번호 39), PSLEQK(서열번호 40), PSLVKK(서열번호 41), AEVVKK(서열번호 42), AEVVHK(서열번호 43), AAVVQK(서열번호 44), AEVVQK(서열번호 45) 또는 AEVLQK(서열번호 46)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서 [N2]-[N3]은 아미노산 서열AEVQK(서열번호 20), PPSLVQK(서열번호 47), KAEVQK(서열번호 48), TAEVQK(서열번호 49), PAEEVQK(서열번호 50), PAEEVQK(서열번호 51), QAEVQK(서열번호 52), TPLSVQK(서열번호 53), PPSLEQK(서열번호 54), PPSLVKK(서열번호 55), PAEVVKK(서열번호 56), PAEVVHK(서열번호 57), PAAVQK(서열번호 58), PAEVVQK(서열번호 59), TAEVVKK(서열번호 60), PAEVLQK(서열번호 61) 또는 QAEVQK(서열번호 62)를 포함한다.

일부 실시형태에서 [N2]-[N3]은 YPAEVVQK(서열번호 943), YPPSLVQK(서열번호 946), NKAEEVQK(서열번호 947), YTAEEVQK(서열번호 948), YPAEEVQK(서열번호 949), YPAEEVQK(서열번호 950), YQAEVVQK(서열번호 951), YTPSLVQK(서열번호 952), YPPSLEQK(서열번호 953), YPPSLVKK(서열번호 954), YPAEEVKK(서열번호 955), YPAEEVHK(서열번호 956), YPAEEVQK(서열번호 957), NPAEEVQK(서열번호 958), YPAEEVQK(서열번호 959), CPAEEVQK(서열번호 960), YTAEEVKK(서열번호 961), YPAEEVQK(서열번호 962) 또는 YQAEVVQK(서열번호 963); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 YPAEEVQK(서열번호 943)이다.

[1169]

일부 실시형태에서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [N1]을 추가로 포함하고, 이것은 X_0 , X_E 및 X_F 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_0 번 위치는 Q, T, S, A, I, L 또는 H이다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_E 번 위치는 S, G, A 또는 R이다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_F 번 위치는 S, K, L, R, A 또는 T이다. 일부 실시형태에서, [N1]은 SK, SL, SS, SR, GA, GS, AS, ST, RS, QS, TS, AG, IG, QA, LG, HS, LS 또는 QR를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 QSS, QSK, TSL, SSS, QSR, AGA, IGS, QAS, ASS, LGS, QST, HSS, LSS 또는 QRS이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]의 아미노산 서열은 QSS이다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 SSYPA(서열번호 63), SKYPA(서열번호 64), SLYPA(서열번호 65), SRYP(서열번호 66), SSYP(서열번호 67), GAYPA(서열번호 68), GSYPA(서열번호 69), ASYP(서열번호 70), STNKA(서열번호 71), SSYTA(서열번호 72), SSYQA(서열번호 73), SSYTP(서열번호 74), SSNPA(서열번호 75), SLCPA(서열번호 76), RSYTA(서열번호 77) 또는 SSTHA(서열번호 78)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 SSYPAE(서열번호 79), SKYPAE(서열번호 80), SLYPAE(서열번호 81), SRYPAE(서열번호 82), SSYPPS(서열번호 83), GAYPAE(서열번호 84), GSYPAE(서열번호 85), ASYPAE(서열번호 86), STNKA(서열번호 87), SSYTAE(서열번호 88), SSYQAE(서열번호 89), SSYTPS(서열번호 90), SSYPAA(서열번호 91), SSNPAE(서열번호 92), SLCPAE(서열번호 93), RSYTAE(서열번호 94), SSTHAS(서열번호 95)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 QSSYPAEV(서열번호 96), QSKYPAEV(서열번호 97), TSLYPAEV(서열번호 98), SSSYPAEV(서열번호 99), QSRYPAEV(서열번호 100), QSSYPPSL(서열번호 101), AGAYPAEV(서열번호 102), IGSYPAEV(서열번호 103), QASYPAEV(서열번호 104), ASSYPAEV(서열번호 105), LGSYPAEV(서열번호 106), QSTNKA(서열번호 107), HSSYPAEV(서열번호 108), SSSYTAEV(서열번호 109), TSLYPAE(서열번호 110), ASSYQAEV(서열번호 111), QSSYTPSL(서열번호 112), QSRYPAE(서열번호 113), LSSYQAEV(서열번호 114), HSSYPAAV(서열번호 115), QSSNPAEV(서열번호 116), QSSYTAEV(서열번호 117), TSLCPAEV(서열번호 118), QRSYTAEV(서열번호 119) 또는 QSSYQAE(서열번호 120); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 QSSYPAEV(서열번호 96)이다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]-[N3]은 SSYPAEVVQ(서열번호 121), SKYPAEVVQ(서열번호 122), SLYPAEVVQ(서열번호 123), SRYPAEVVQ(서열번호 124), SSYPPSLVQ(서열번호 125), GAYPAEVVQ(서열번호 126), GSYPAEVVQ(서열번호 127), ASYPAEVVQ(서열번호 128), STNKA(서열번호 129), SSYTAEVVQ(서열번호 130), SKYPAEVEQ(서열번호 131), SLYPAEVVQ(서열번호 132), SSYQAEVVQ(서열번호 133), SSYTPSLVQ(서열번호 134), SRYPAEVVQ(서열번호 135), SSYPPSLEQ(서열번호 136), SSYPPSLVK(서열번호 140), SSYPAEVVK(서열번호 141), SKYPAEVVK(서열번호 142), SSYPAAVVQ(서열번호 143), SSNPAEVVQ(서열번호 144), SLCPAEVVQ(서열번호 145), RSYTAEVVQ(서열번호 146), SSYTAEVVK(서열번호 147), SSYPAEVLQ(서열번호 148) 또는 SSYQAEVVQ(서열번호 149)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]-[N3]은 QSSYPAEVVQK(서열번호 150), QSKYPAEVVQK(서열번호 151), TSLYPAEVVQK(서열번호 152), SSSYPAEVVQK(서열번호 153), QSRYPAEVVQK(서열번호 154), QSSYPPSLVQK(서열번호 155), AGAYPAEVVQK(서열번호 156), IGSYPAEVVQK(서열번호 157), QASYPAEVVQK(서열번호 158), ASSYPAEVVQK(서열번호 159), LGSYPAEVVQK(서열번호 160), QSTNKA(서열번호 161), HSSYPAEVVQK(서열번호 162), SSSYTAEVVQK(서열번호 163), QSKYPAEVEQK(서열번호 164), TSLYPAEVVQK(서열번호 165), ASSYQAEVVQK(서열번호 166), QSSYTPSLVQK(서열번호 167), QSRYPAEVVQK(서열번호 168), QSSYPPSLEQK(서열번호 169), QSSYPPSLVKK(서열번호 170), LSSYQAEVVQK(서열번호 171), SSSYPAEVVKK(서열번호 172), QSKYPAEVVK(서열번호 173), HSSYPAAVVQK(서열번호 174), QSSNPAEVVQK(서열번호 175), SSSYPAEVVQK(서열번호 176), QSSYTAEVVQK(서열번호 177), TSLCPAEVVQK(서열

번호 178), QRSYTAEEVQK(서열번호 179), QSSYTAEEVKK(서열번호 180), HSSYPAEVLQK(서열번호 181) 또는 QSSYQAEEVQK(서열번호 182); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]-[N3]은 QSSYPAEVVQK(서열번호 150)이다.

[1170] 일부 실시형태에서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [N0]을 추가로 포함하되, [N0]은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]의 X_A 번 위치는 T, I 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [N0]의 X_B 번 위치는 N이다. 일부 실시형태에서, [N0]의 X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K이다. 일부 실시형태에서, [N0]은 TN, IN, NN, NT, NS 또는 NK를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]은 TNN, TNT, INN, TNS, NNN 또는 TNK이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]은 TNN이다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]은 TNNQSS(서열번호 183), TNNQSK(서열번호 184), TNNTSL(서열번호 185), TNNSSS(서열번호 186), TNNQSR(서열번호 187), TNNAGA(서열번호 188), TNNIGS(서열번호 189), TNNQAS(서열번호 190), TNTASS(서열번호 191), TNNLGS(서열번호 192), TNNQST(서열번호 193), TNNHSS(서열번호 194), TNNQSK(서열번호 184), TNNLSS(서열번호 195), INNQSS(서열번호 196), TNSQSS(서열번호 197), NNNQSR(서열번호 198), TNSTSL(서열번호 199), TNNQRS(서열번호 200) 또는 TNKQAS(서열번호 201); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]은 TNNQSS(서열번호 183)이다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500), TNNQSKYPAEVVQK(서열번호 503), TNNTSLYPAEVVQK(서열번호 506), TNNSSSYPAEVVQK(서열번호 508), TNNQSRYPAEVVQK(서열번호 510), TNNQSSYPPSLVQK(서열번호 512), TNNAGAYPAEVVQK(서열번호 513), TNNIGSYPAEVVQK(서열번호 514), TNNQASYPAEVVQK(서열번호 517), TNTASSYPAEVVQK(서열번호 520), TNNLGSYPAEVVQK(서열번호 523), TNNQSTNKAEEVQK(서열번호 524), TNNHSSYPAEVVQK(서열번호 525), TNNSSSYTAEEVQK(서열번호 526), TNNQSKYPAEEVQK(서열번호 529), TNNTSLYPAEEVQK(서열번호 530), TNTASSYQAEEVQK(서열번호 531), TNNQSSYTPSLVQK(서열번호 533), TNNQSRYPAEVQK(서열번호 534), TNNQSSYPPSLEQK(서열번호 535), TNNQSSYPPSLVKK(서열번호 536), TNNLSSYQAEEVQK(서열번호 539), TNNSSSYPAEVKK(서열번호 540), TNNQSKYPAEVVHK(서열번호 542), INNQSSYPAEVVQK(서열번호 543), TNNHSSYPAAVVQK(서열번호 545), TNSQSSNPAEVVQK(서열번호 548), TNNSSSYPAEVVQK(서열번호 551), NNNQSRYPAEVVQK(서열번호 552), TNNQSSYTAEEVQK(서열번호 553), TNNTSLCPAEVVQK(서열번호 554), TNSTSLYPAEVVQK(서열번호 556), TNNQRSYTAEEVQK(서열번호 557), TNNQSSYTAEEVKK(서열번호 558), TNNHSSYPAEVLQK(서열번호 560), TNNQSSYQAEEVQK(서열번호 562) 또는 TNKQASYPAEVVQK(서열번호 563); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500)이다.

[1171] 일부 실시형태에서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [N4]를 추가로 포함하고, 이것은 X_G 및 X_H 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N4]의 X_G 번 위치는 T, P 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [N4]의 X_H 번 위치는 A이다. 일부 실시형태에서, [N4]는 TA, PA 또는 NA이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N4]는 TA이다. 일부 실시형태에서, [N3]-[N4]는 VQKTA(서열번호 564), EQKTA(서열번호 565), VKKTA(서열번호 566), VQKPA(서열번호 567), VHKTA(서열번호 568), VQKTA(서열번호 569), VQKNA(서열번호 570) 또는 LQKTA(서열번호 571); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3 또는 4개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이

하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N3]-[N4]는 VQKTA(서열번호 564)이다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNLSLYPAEVVQKTA(서열번호 1232), TNNSSSYPAEVVQKTA(서열번호 1539), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1327), TNNQSSYPPLVQKTA(서열번호 1300), TNNAGAYPAEVVQKTA(서열번호 1021), TNNIGSYPAEVVQKTA(서열번호 1112), TNNQASYPAEVVQKTA(서열번호 1194), TNTASSYPAEVVQKTA(서열번호 1575), TNNLGSYPAEVVQKTA(서열번호 1027), TNNQSTNKAEVVQKTA(서열번호 1578), TNNHSSYPAEVVQKTA(서열번호 1310), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNSSSYPAEVVQKTA(서열번호 1214), TNNQSKYPAEVQKTA(서열번호 1254), TNNLSLYPAEVVQKTA(서열번호 1583), TNTASSYQAEVVQKTA(서열번호 1584), TNNQSSYTPSLVQKTA(서열번호 1585), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1342), TNNQSSYPPLVQKTA(서열번호 1590), TNNQSSYPPLVQKTA(서열번호 1591), TNNLSSYPAEVVQKTA(서열번호 1592), TNNQSSYPPLVQKPA(서열번호 1593), TNNSSSYPAEVVQKTA(서열번호 1331), TNNQSKYPAEVVHKT(서열번호 1453), TNNSSSYPAEVVQKPA(서열번호 1142), INNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1024), TNNHSSYPAAVVQKTA(서열번호 1598), TNSQSSNPAEVVQKTA(서열번호 1599), TNNSSSYPAEVVQKTA(서열번호 1419), NNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1601), TNNQSSYPAEVVQKNA(서열번호 1602), TNNLSLCPAEVVQKTA(서열번호 1603), TNSTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1605), TNNQRSYPAEVVQKTA(서열번호 1604), TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1606), TNNHSSYPAEVLQKTA(서열번호 1607), TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1608) 또는 TNNQASYPAEVVQKTA(서열번호 1587); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이다.

[1172] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 식 [N2]-[N3]을 포함하되, [N2]는 X1, X2, X3, X4 및 X5번 위치를 포함하고, [N3]은 VQK 또는 VQN의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서 [N3]은 아미노산 서열 VQK를 포함한다. 일부 실시형태에서 [N3]은 아미노산 서열 VQK이다. 일부 실시형태에서 [N2]의 X1번 위치는 Y 또는 T이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X2번 위치는 Q, T, P 또는 E이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X3번 위치는 A이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X4번 위치는 E 또는 D이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X4번 위치는 E 또는 D이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X5번 위치는 V 또는 E이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X2번 위치는 P, E, K, T 또는 Q이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X3번 위치는 A 또는 P이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X4번 위치는 E, S, D 또는 A이다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X5번 위치는 V, L 또는 E이다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X1번 위치에 Y를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X2번 위치에 P를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X3번 위치에 A를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X4번 위치에 E를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 X5번 위치에 V를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YP, YQ, YT, TE, QA, TA, PA, EA, EV, EE, DV, AE 또는 AD를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPA, YQA, YTA, TEA, QAE, TAE, PAE, EAE, PAD, AEV, AEE 또는 ADV를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPAE(서열번호 21), YQAE(서열번호 25), YTAE(서열번호 24), TEAE(서열번호 587), YPAD(서열번호 588), QAEV(서열번호 15), TAEV(서열번호 16), PAEV(서열번호 17), PAEE(서열번호 18), EAEV(서열번호 590) 또는 PADV(서열번호 19)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPAEV(서열번호 1), YQAEV(서열번호 6), YTAEV(서열번호 4), YPAEE(서열번호 5), TEAEV(서열번호 12) 또는 YPADV(서열번호 13)이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 YPAEV(서열번호 1)이다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 AEVVQK(서열번호 36), AEEVQK(서열번호 39), AEVVQN(서열번호 591) 또는 ADVVQK(서열번호 593)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 PAEVVQN(서열번호 594), QAEVVQK(서열번호 52), TAEVVQK(서열번호 49), PAEVVQK(서열번호 20), PAEEVQK(서열번호 51), EAEVVQK(서열번호 595) 또는 PADVVQK(서열번호 596)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 YPAEVVQK(서열번호 943), YQAEVVQK(서열번호 951), YTAEVVQK(서열번호 948), YPAEEVQK(서열번호 950), YPAEVVQN(서열번호 964), TEAEVVQK(서열번호 965) 또는 YPADVVQK(서열번호 966); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 YPAEVVQK(서열번호 943)이다.

[1173] 일부 실시형태에서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [N1]을 추가로 포

함하고, 이것은 X_D , X_E 및 X_F 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_D 번 위치는 Q 또는 S이다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_E 번 위치는 S, L, A 또는 T이다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_F 번 위치는 S, Y 또는 T이다. 일부 실시형태에서, [N1]은 QS, SL, SA, QT, LS, LY, AT, TS 또는 SS를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 QSS, SLS, SLY, SAT 또는 QTS이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 QSS이다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 SSYP(A)(서열번호 63), LSYQA(서열번호 597), LSYTA(서열번호 598), LYYP(A)(서열번호 600), ATYP(A)(서열번호 601), LSYPA(서열번호 603) 또는 TSTE(A)(서열번호 605)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 SSYP(AE)(서열번호 79), LSYQ(AE)(서열번호 607), LSYT(AE)(서열번호 610), LYYP(AE)(서열번호 611), ATYP(AE)(서열번호 613), LSYPAE(서열번호 616), TSTE(AE)(서열번호 619) 또는 LSYPAD(서열번호 621)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 QSSYP(AE)V(서열번호 96), SLSYQ(AE)V(서열번호 622), SLSYT(AE)V(서열번호 623), SLYP(AE)V(서열번호 624), SATYP(AE)V(서열번호 625), SLSYP(AE)V(서열번호 629), SLSYP(AE)E(서열번호 632), QTSTE(AE)V(서열번호 633) 또는 SLSYPADV(서열번호 634); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]는 QSSYP(AE)V(서열번호 96)이다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]-[N3]은 QSSYP(AE)VVQ(서열번호 150), SLSYQ(AE)VVQ(서열번호 635), SLSYT(AE)VVQ(서열번호 637), SLYP(AE)VVQ(서열번호 639), SATYP(AE)VVQ(서열번호 641), SLSYP(AE)VVQ(서열번호 642), SLSYP(AE)EVQ(서열번호 643), SLSYP(AE)VVQ(N)(서열번호 644), QTSTE(AE)VVQ(서열번호 645) 또는 SLSYPADVQ(서열번호 646); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]-[N3]은 QSSYP(AE)VVQ(서열번호 150)이다.

[1174] 일부 실시형태에서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [N0]을 추가로 포함하되, [N0]은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]의 X_A 번 위치는 T이다. 일부 실시형태에서, [N0]의 X_B 번 위치는 N이다. 일부 실시형태에서, [N0]의 X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K이다. 일부 실시형태에서 [N0]은 TN, NS, NT, NN 또는 NK를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]은 TNS, TNT, TNN 또는 TNK이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]은 TNN이다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]은 TNNQSS(서열번호 183), TNSSLS(서열번호 647), TNSSLY(서열번호 648), TNSAT(서열번호 649), TNNQTS(서열번호 650) 또는 TNKSAT(서열번호 651); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]은 TNNQSS(서열번호 183)이다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 TNNQSSYP(AE)VVQ(서열번호 500), TNSSLSYQ(AE)VVQ(서열번호 652), TNSSLSYT(AE)VVQ(서열번호 654), TNSSLYYP(AE)VVQ(서열번호 655), TNSATYP(AE)VVQ(서열번호 656), TNSSLSYP(AE)VVQ(서열번호 657), TNSSLSYP(AE)EVQ(서열번호 658), TNSSLSYP(AE)VVQ(N)(서열번호 660), TNNQTSTE(AE)VVQ(서열번호 662), TNKSATYP(AE)VVQ(서열번호 663) 또는 TNSSLSYPADVQ(서열번호 665); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]은 TNNQSSYP(AE)VVQ(서열번호 500)이다.

[1175] 일부 실시형태에서, 식 [N2]-[N3]을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [N4]를 추가로 포함하고, 이것은 X_G 및 X_H 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N4]의 X_G 번 위치는 T, P 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [N4]의 X_H 번 위치는 A 또는 D이다. 일부 실시형태에서, [N4]는 TA, TD, PA 또는 NA이거나 이를 포

함한다. 일부 실시형태에서, [N4]는 TA이다. 일부 실시형태에서, [N3]-[N4]는 VQKA(서열번호 564), EQKA(서열번호 565), VKKA(서열번호 566), VQKA(서열번호 567), VHKKA(서열번호 568), VQKA(서열번호 569), VQKNA(서열번호 570) 또는 LQKA(서열번호 571); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3 또는 4개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N3]-[N4]는 VQKA(서열번호 564)이다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKA(서열번호 1533), TNNSSLYQAEVVQKA(서열번호 2064), TNNSSLYTAQAEVVQKA(서열번호 2065), TNNSSLYPAQAEVVQKA(서열번호 2066), TNNSSLYPAQAEVVQKA(서열번호 2067), TNNSSLYPAQAEVVQKA(서열번호 2068), TNNSSLYPAQAEVVQKA(서열번호 2069), TNNSSLYPAQAEVVQKTD(서열번호 2070), TNNSSLYPAQAEVVQNTA(서열번호 2071), TNNSSLYPAQAEVVQKNA(서열번호 2072), TNNSSLYPAQAEVVQKPA(서열번호 2073), TNNQSTEAQAEVVQKA(서열번호 2074), TNNQSTEAQAEVVQKA(서열번호 2075) 또는 TNNSSLYPADVVQKA(서열번호 2076); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKT(서열번호 737)이다.

[1176] 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 AAV 캡시드 변이체의 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서 [N0], [N1], 및/또는 [N4]는 AAV 캡시드 변이체의 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 AAV 캡시드 변이체의 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, 루프 VIII는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 571 내지 592번 위치 또는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 599번 위치를 포함한다.

[1177] 일부 실시형태에서, [N0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 573(예를 들어, T571, N572 및 N573)번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [N0]은 571 내지 573(예를 들어, 아미노산 T571, N572 및 N573)번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [N1]은 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]는 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]-[N3]은 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577 내지 579(예를 들어, T577, T578 및 A579)번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]-[N3]-[N4]는 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 574 내지 579번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 574 내지 579번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)

대체한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하되, [N2]-[N3]은 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다.

[1178] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치에 T 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치에 Y를 포함한다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X1은 577번 위치(예를 들어, T577)에 존재하고, [N2]의 X2 및 X3번 위치는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N3]은 [N2] 바로 다음에 존재한다.

[1179] 일부 실시형태에서, [N0]의 X_a는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571번 위치에 존재하고, [N0]의 X_b는 572번 위치에 존재하고, [N0]의 X_c는 573번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N1]의 X_b는 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 574번 위치에 존재하고, [N1]의 X_e는 575번 위치에 존재하고, [N1]의 X_f는 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]의 X1은 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 577번 위치에 존재하고, [N2]의 X2는 578번 위치에 존재하고, [N2]의 X3은 579번 위치에 존재하고, [N2]의 X4는 580번 위치에 존재하고, [N2]의 X5는 581번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 582 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N4]의 X_g는 서열번호 982에 따라서 넘버링된, 585번 위치에 존재하고, [N4]의 X_h는 586번 위치에 존재한다.

[1180] 일부 실시형태에서, [N0]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 573번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N1]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 581번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 582 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N4]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585 내지 586번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 586번 위치에 존재한다.

[1181] 일부 실시형태에서, [N1]은 [N0] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N2]는 [N1] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N3]은 [N2] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [N4]는 [N3] 바로 다음에 존재한다.

[1182] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [N2]-[N3]을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [N1]-[N2]-[N3]을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [N1]-[N2]-[N3]-[N4]를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]를 포함한다.

[1183] 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 YPAEVVQK(서열번호 943)이되, YPAEVVQK(서열번호 943)는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, [N0]-[N1]-[N2]-[N3]-[N4]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이고, 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [N2]-[N3](YPAEVVQK(서열번호 943))은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다). 일부 실시형태에서, [N2]-[N3]은 YPAEVVQK이되, [N2]-[N3]은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다.

[1184] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 식 [B]-[C]를 갖는 아미노산 서열을 포함하되, [B]는 X1, X2 및 X3번 위치를 포함하고, [C]는 아미노산 서열 YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]의 X1번 위치는 Q, T, S, A, I, L 또는 H이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X1번 위치는 Q, T, S, A 또는 H이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X2번 위치는 S, G 또는 A이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X2번 위치는 S 또는 G이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X3번 위치는 S, K, L, R 또는 A이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X3번 위치는 S, K, L 또는 R이다. 일부 실시형태에서, [B]는 X1번 위치에 Q를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 X2번 위치에 S를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 X3번 위치에 S를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 QS, TS, SS, AG, IG, QA, AS, LG, HS, SK, SL, SR, GA 또는 GS를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 QSS, TSL, SSS, QSR, QSK, AGA, IGS, QAS, ASS, LGS 또는 HSS이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 QSS이다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 SSYPAEVVQK(서열번호 572), SKYPAEVVQK(서열번호 573), SLYPAEVVQK(서열번호 574), SRYPAEVVQK(서열번호 575), GAYPAEVVQK(서열번호 576), GSYPAEVVQK(서열번호 580) 또는 ASYPAEVVQK(서열

번호 582)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 QSSYPAEVVQK(서열번호 150), QSKYPAEVVQK(서열번호 151), TSLYPAEVVQK(서열번호 152), SSSYPAEVVQK(서열번호 153), QSRYPAEVVQK(서열번호 154), AGAYPAEVVQK(서열번호 156), IGSYPAEVVQK(서열번호 157), QASYPAEVVQK(서열번호 158), ASSYPAEVVQK(서열번호 159), LGSYPAEVVQK(서열번호 160) 또는 HSSYPAEVVQK(서열번호 162); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 QSSYPAEVVQK(서열번호 150)이다.

[1185] 일부 실시형태에서, 식 [B]-[C]를 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [A]를 추가로 포함하고, 이것은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]의 X_A 번 위치는 T, I 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [A]의 X_B 번 위치는 N이다. 일부 실시형태에서, [A]의 X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K이다. 일부 실시형태에서, [A]는 TN, IN, NN, NT, NS 또는 NK를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]는 TNN, TNT, INN, NNN, TNS 또는 TNK이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]는 TNN이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]는 TNNQSS(서열번호 183), TNNQSK(서열번호 184), TNNTSL(서열번호 185), TNNSSS(서열번호 186), TNNQSR(서열번호 187), TNNAGA(서열번호 188), TNNIGS(서열번호 189), TNNQAS(서열번호 190), TNTASS(서열번호 191), TNNLGS(서열번호 192), TNNHSS(서열번호 194), INNQSS(서열번호 196), NNNQSR(서열번호 198), TNNTSL(서열번호 199) 또는 TNKQAS(서열번호 201); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]는 TNNQSS(서열번호 183)이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]는 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500), TNNQSKYPAEVVQK(서열번호 503), TNNTSLYPAEVVQK(서열번호 506), TNNSSSYPAEVVQK(서열번호 508), TNNQSRYPAEVVQK(서열번호 510), TNNAGAYPAEVVQK(서열번호 513), TNNIGSYPAEVVQK(서열번호 514), TNNQASYPAEVVQK(서열번호 517), TNTASSYPAEVVQK(서열번호 520), TNNLGSYPAEVVQK(서열번호 523), TNNHSSYPAEVVQK(서열번호 525), INNQSSYPAEVVQK(서열번호 543), NNNQSRYPAEVVQK(서열번호 552), TNNTSLYPAEVVQK(서열번호 556) 또는 TNKQASYPAEVVQK(서열번호 563); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]는 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500)이다.

[1186] 일부 실시형태에서, 식 [B]-[C]를 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [D]를 추가로 포함하되, [D]는 X_4 및 X_5 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [D]의 X_4 번 위치는 T 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [D]의 X_5 번 위치는 A이다. 일부 실시형태에서 [D]는 TA 또는 PA이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [D]는 TA이다. 일부 실시형태에서, [C]-[D]는 YPAEVVQKTA(서열번호 584) 또는 YPAEVVQKPA(서열번호 586); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [C]-[D]는 YPAEVVQKTA(서열번호 584)이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533), TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538), TNNTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1232), TNNSSSYPAEVVQKTA(서열번호 1539), TNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1327), TNNAGAYPAEVVQKTA(서열번호 1021), TNNIGSYPAEVVQKTA(서열번호 1112), TNNQASYPAEVVQKTA(서열번호 1194), TNTASSYPAEVVQKTA(서열번호 1575), TNNLGSYPAEVVQKTA(서열번호 1027), TNNHSSYPAEVVQKTA(서열번호 1310), TNNSSSYPAEVVQKPA(서열번호 1142), INNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1024), NNNQSRYPAEVVQKTA(서열번호 1601), TNNTSLYPAEVVQKTA(서열번호 1605) 또는 TNKQASYPAEVVQKTA(서열번호 1587); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어,

어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이다.

[1187] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 식 [B]-[C]를 갖는 아미노산 서열을 포함하되, [B]는 X1, X2 및 X3번 위치를 포함하고, [C]는 아미노산 서열 YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]의 X1번 위치는 Q 또는 S이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X2번 위치는 S, L 또는 A이다. 일부 실시형태에서, [B]의 X3번 위치는 S, Y 또는 T이다. 일부 실시형태에서, [B]는 X1번 위치에 Q를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 X2번 위치에 S를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 X3번 위치에 S를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 QS, SL, SA, LY, AT, LS 또는 SS를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 QSS, SLY, SAT 또는 SLS이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]는 QSS이다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 SSYPAEVVQK(서열번호 572), LYPAEVVQK(서열번호 702), ATYPAEVVQK(서열번호 718) 또는 LSYPAEVVQK(서열번호 703)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 QSSYPAEVVQK(서열번호 150), SLYPAEVVQK(서열번호 639), SATYPAEVVQK(서열번호 641) 또는 SLSYPAEVVQK(서열번호 642); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 QSSYPAEVVQK(서열번호 150)이다.

[1188] 일부 실시형태에서, 식 [B]-[C]를 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [A]를 추가로 포함하고, 이것은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]의 X_A 번 위치는 T이다. 일부 실시형태에서, [A]의 X_B 번 위치는 N이다. 일부 실시형태에서, [A]의 X_C 번 위치는 N, T, S 또는 K이다. 일부 실시형태에서, [A]는 TN, NS, NT, NK 또는 NN을 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]는 TNN, TNS, TNT 또는 TNK이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]는 TNN이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]는 TNNQSS(서열번호 183), TNSSLY(서열번호 648), TINTSAT(서열번호 649), TNSSLS(서열번호 647) 또는 TNKSAT(서열번호 651); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]는 TNNQSS(서열번호 183)이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]는 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500), TNSSLYPAEVVQK(서열번호 655), TINTSATYPAEVVQK(서열번호 656), TNSSLSYPAEVVQK(서열번호 657) 또는 TNKSATYPAEVVQK(서열번호 663); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]는 TNNQSSYPAEVVQK(서열번호 500)이다.

[1189] 일부 실시형태에서, 식 [B]-[C]를 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [D]를 추가로 포함하되, [D]는 X4 및 X5번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [D]의 X4번 위치는 T, N 또는 P이다. 일부 실시형태에서, [D]의 X5번 위치는 A 또는 D이다. 일부 실시형태에서 [D]는 TA, TD, NA 또는 PA이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [D]는 TA이다. 일부 실시형태에서, [C]-[D]는 YPAEVVQKTA(서열번호 584), YPAEVVQKTD(서열번호 719), YPAEVVQKNA(서열번호 724) 또는 YPAEVVQKPA(서열번호 586); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [C]-[D]는 YPAEVVQKTA(서열번호 584)이다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533), TNSSLYPAEVVQKTA(서열번호 2066), TINTSATYPAEVVQKTA(서열번호 2067),

TNSSLSPAEVVQKTA(서열번호 2068), TNSSLSPAEVVQKTD(서열번호 2070), TNSSLSPAEVVQKNA(서열번호 2072), TNSSLSPAEVVQKPA(서열번호 2073) 또는 TNKSATYPAEVVQKTA(서열번호 2075); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이다.

[1190] 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 AAV 캡시드 변이체의 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, [A] 및/또는 [D]는 AAV 캡시드 변이체의 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 AAV 캡시드 변이체의 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, 루프 VIII은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 571 내지 592번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, 루프 VIII은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 599번 위치를 포함한다.

[1191] 일부 실시형태에서, [A]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 이들 실시형태 중 임의의 것에서, [A]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체한다. 이들 실시형태에서, [A]는 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [A]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 573번 위치(예를 들어, T571, N572 및 N573)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]는 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 576번 위치(예를 들어, Q574, S575 및 S576)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [C]는 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 577번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]는 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]-[C]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 577번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [C]-[D]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [C]-[D]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 서열에 대해서 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [C]-[D]는 576번 위치 바로 다음에 존재하고, [C]-[D]는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]-[D]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]-[D]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 574 내지 579번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [B]-[C]-[D]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 573번 위치 바로 다음에 존재하고, [B]-[C]-[D]는 574 내지 579번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다.

[1192] 일부 실시형태에서, [A]의 X_A 는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571번 위치에 존재하고, [A]의 X_B 는 572번 위치에 존재하고, [A]의 X_C 는 573번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [B]의 서열번호 982에 따라서 넘버링된 X_1 은 574번 위치에 존재하고, [B]의 X_2 는 575번 위치에 존재하고, [B]의 X_3 은 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [D]의 X_4 는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585번 위치에 존재하고, [D]의 X_5 번 위치는 586번 위치에 존재한다.

[1193] 일부 실시형태에서, [A]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 573번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서

서, [B]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 574 내지 576번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [C]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [D]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 585 내지 586번 위치에 존재한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 586번 위치에 존재한다.

[1194] 일부 실시형태에서, [B]는 [A] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [C]는 [B] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [D]는 [C] 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [B]-[C]를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [B]-[C]를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [A]-[B]-[C]를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [B]-[C]-[D]를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [A]-[B]-[C]-[D]를 포함한다.

[1195] 일부 실시형태에서, [C]는 YPAEVVQK(서열번호 943)이되, YPAEVVQK(서열번호 943)는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [A]-[B]-[C]-[D]는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)이고, 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [C](YPAEVVQK(서열번호 943))는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다). 일부 실시형태에서, [C]는 YPAEVVQK이되, [C]는 서열번호 982에 따라서 넘버링된 577 내지 584번 위치에 존재한다.

[1196] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 식 [K1]-[K2]를 포함하되, [K1]은 LSY 또는 LYY를 포함하고, [K2]는 X1, X2, X3 및 X4번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K1]은 LSY를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K2]의 X1번 위치는 Q, T 또는 P이다. 일부 실시형태에서, [K2]의 X2번 위치는 A이고, 일부 실시형태에서, [K2]의 X3번 위치는 E 또는 D이다. 일부 실시형태에서, [K2]의 X4번 위치는 V 또는 E이다. 일부 실시형태에서, [K2]는 QA, TA, PA, EV, EE, DV, AE 또는 AD를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K2]는 QAE, TAE, PAE, PAD, AEV, AEE 또는 ADV를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K2]는 QAEV(서열번호 15), TAEV(서열번호 16), PAEV(서열번호 17), PAEE(서열번호 18) 또는 PADV(서열번호 19)이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]는 LSYQA(서열번호 597), LSYTA(서열번호 598), LYPA(서열번호 600) 또는 LSYPA(서열번호 603)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]는 LSYQAE(서열번호 607), LSYTAE(서열번호 610), LYPAE(서열번호 611), LSYPAE(서열번호 616) 또는 LSYPAD(서열번호 621)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]는 LSYQAEV(서열번호 667), LSYTAEV(서열번호 668), LYPAEV(서열번호 669), LSYPAEV(서열번호 671), LSYPAEE(서열번호 673) 또는 LSYPADV(서열번호 674); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다

[1197] 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]의 식을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [K0]를 추가로 포함하고, 이것은 TNS(서열번호 14)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]은 TNSLS(서열번호 647) 또는 TNSLSY(서열번호 648)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]은 TNSLSY(서열번호 676) 또는 TNSLSYY(서열번호 678); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]는 TNSLSYQA(서열번호 679), TNSLSYTA(서열번호 681), TNSLSYPA(서열번호 682) 또는 TNSLSYPA(서열번호 683)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]는 TNSLSYQAE(서열번호 684), TNSLSYTAE(서열번호 685), TNSLSYPAE(서열번호 686), TNSLSYPAE(서열번호 687) 또는 TNSLSYPAD(서열번호 689)를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]는 TNSLSYQAEV(서열번호 692), TNSLSYTAEV(서열번호 693), TNSLSYPAEV(서열번호 696), TNSLSYPAEV(서열번호 697), TNSLSYPAEE(서열번호 698) 또는 TNSLSYPADV(서열번호 699); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다

- [1198] 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]의 식을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [K3]을 추가로 포함하되, [K3]은 X_A , X_B 및 X_C 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K3]의 X_A 번 위치는 V이다. 일부 실시형태에서, [K3]의 X_B 번 위치는 Q이다. 일부 실시형태에서, [K3]의 X_C 번 위치는 K 또는 N이다. 일부 실시형태에서 [K3]은 VQ, QK 또는 QN을 포함한다. 일부 실시형태에서, [K3]은 VQK 또는 VQN이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K2]-[K3]은 QAEVVQK(서열번호 52), TAEVVQK(서열번호 49), PAEVVQK(서열번호 20), PAEEVQK(서열번호 51), PAEVVQN(서열번호 594) 또는 PADVVQK(서열번호 596); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5 또는 6개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]은 LSYQAEVVQK(서열번호 700), LSYTAEVVQK(서열번호 701), LYPAEVVQK(서열번호 702), LSYPAEVVQK(서열번호 703), LSYPAEEVQK(서열번호 704), LSYPAEVVQN(서열번호 706) 또는 LSYPADVVQK(서열번호 708); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]은 TNSSL SYQAEVVQK(서열번호 652), TNSSL SYTAEVVQK(서열번호 654), TNSSL YYPAEVVQK(서열번호 655), TNSSL SYPAEVVQK(서열번호 657), TNSSL SYPAEEVQK(서열번호 658), TNSSL SYPAEVVQN(서열번호 660) 또는 TNSSL SYPADVVQK(서열번호 665); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다
- [1199] 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]의 식을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 변이체는 [K4]를 추가로 포함하되, [K4]는 X_D 및 X_E 번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K4]의 X_D 번 위치는 T, P 또는 N이다. 일부 실시형태에서, [K4]의 X_E 번 위치는 A 또는 D이다. 일부 실시형태에서, [K4]는 TA, TD, PA 또는 NA이거나 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, [K3]-[K4]는 VQKTA(서열번호 564), VQKTD(서열번호 714), VQNTA(서열번호 715), VQKNA(서열번호 570) 또는 VQKPA(서열번호 567); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3 또는 4개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 TNSSL SYQAEVVQKTA(서열번호 2064), TNSSL SYTAEVVQKTA(서열번호 2065), TNSSL YYPAEVVQKTA(서열번호 2066), TNSSL SYPAEVVQKTA(서열번호 2068), TNSSL SYPAEEVQKTA(서열번호 2069), TNSSL SYPAEVVQKTD(서열번호 2070), TNSSL SYPAEVVQNTA(서열번호 2071), TNSSL SYPAEVVQKNA(서열번호 2072), TNSSL SYPAEVVQKPA(서열번호 2073) 또는 TNSSL SYPADVVQKTA(서열번호 2076); 이의 상기 아미노산 서열 중 임의의 것의 임의의 부분(예를 들어, 임의의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 아미노산, 예를 들어, 연속적인 아미노산)을 포함하는 아미노산 서열; 상기 아미노산 서열 중 임의의 것에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열; 또는 상기 아미노산 서열 중 어느 하나에 비해서 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열이거나 이를 포함한다.
- [1200] 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]는 AAV 캡시드 변이체의 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K0], [K3], 및/또는 [K4]는 AAV 캡시드 변이체의 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 AAV 캡시드 변이체의 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, 루프 VIII은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 571 내지 592번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, 루프 VIII은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 599번 위치를 포함한다.
- [1201] 일부 실시형태에서, [K0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태

에서, [K0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 574번 위치(예를 들어, T571, N572, N573 및 Q574)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K0]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [K0]은 571 내지 574번 위치(예를 들어, T571, N572, N573 및 Q574)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K1]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 574번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K1]은 서열번호 138에 대해서 서열에 대해서 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K1]은 574번 위치 바로 다음에 존재하되, [K1]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 574번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]은 574번 위치 바로 다음에 존재하되, [K1]-[K2]-[K3]은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 575 내지 577번 위치(예를 들어, S575, S576 및 T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 574번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 575 내지 579번 위치(예를 들어, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 574번 위치 바로 다음에 존재하되, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 575 내지 579번 위치(예를 들어, S575, S576, T577, T578 및 A579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]는 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다.

[1202] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [K1]-[K2]를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [K0]-[K1]-[K2]를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [K1]-[K2]-[K3]를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [K1]-[K2]-[K3]-[K4]를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 N-말단에서부터 C-말단으로, [K0]-[K1]-[K2]-[K3]-[K4]를 포함한다.

[1203] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 표 1, 2A, 2B, 9 및 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 연속적인 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 943 또는 946 내지 966 중 어느 하나로부터의 적어도 3, 4, 5, 6 또는 7개의 연속적인 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570, 571, 572, 573, 574, 575 또는 576번 위치 바로 다음에 존재한다.

[1204] 일부 실시형태에서, 3개의 연속적인 아미노산은 YPA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 4개의 연속적인 아미노산은 YPAE(서열번호 21)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 5개의 연속적인 아미노산은 YPAEV(서열번호 1)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 6개의 연속적인 아미노산은 YPAEVV(서열번호 725)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 7개의 연속적인 아미노산은 YPAEVVQ(서열번호 726)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 YPAEVVQK(서열번호 943)로 이루어진다.

[1205] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 표 1, 2A, 2B, 9 및 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 표 1, 2A, 2B, 9 및 15 내지 20에 제공된 서열 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419,

1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, 루프 VIII은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 571 내지 592번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, 루프 VIII은 서열번호 982에 따라서 넘버링된 571 내지 599번 위치를 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 570, 571, 572, 573, 574, 575 또는 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다.

[1206] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[1207] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 2024 내지 2063 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 2024 내지 2063 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열의 상이한 아미노산은 서열번호 2024 내지 2063 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 하기 위치 중 하나 이상에 존재한다: (i) 1번 위치로서, 상이한 아미노산은 T 또는 L임; (ii) 2번 위치로서, 상이한 아미노산은 N, L, K, A, T 또는 P임; (iii) 3번 위치로서, 상이한 아미노산은 N, K, L, A, Y 또는 S임; (iv) 4번 위치로서, 상이한 아미노산은 Q, L, T, S, F, Y, K 또는 A임; (v) 5번 위치로서, 상이한 아미노산은 S, H, A, M, Q, T, V 또는 F임; (vi) 6번 위치로서, 상이한 아미노산은 S, P, V, A, Q, L, T, N 또는 M임; (vii) 7번 위치로서, 상이한 아미노산은 Y, H, S, V, A, L 또는 T임; (viii) 8번 위치로서, 상이한 아미노산은 D, P, A, Q, F, L, S, H 또는 M임; (ix) 9번 위치로서, 상이한 아미노산은 F, A, L, D 또는 Q임; (x) 10번 위치로서, 상이한 아미노산은 T, E, I 또는 S임; (xi) 11번 위치로서, 상이한 아미노산은 V, A, N 또는 S임; (xii) 12번 위치로서, 상이한 아미노산은 V, L 또는 P임; (xiii) 13번 위치로서, 상이한 아미노산은 Q, E 또는 P임; (xiv) 14번 위치로서, 상이한 아미노산은 K, N, S 또는 L임; (xv) 15번 위치로서, 상이한 아미노산은 T, V, M 또는 L임; 및/또는 (xvi) 16번 위치로서, 상이한 아미노산은 A, G 또는 R임. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 570, 571, 572, 573, 574, 575 또는 576번 위치 바로 다음에 존재한다.

[1208] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 1632 내지 2023 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 1632 내지 2023 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 1개, 2개 또는 3개 내지 4개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열의 상이한 아미노산은 서열번호 1623 내지 2023 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 하기 위치 중 하나 이상에 존재한다: (i) 1번 위치로서, 상이한 아미노산은 T, G, N, S, E, L, Y, V 또는 I임; (ii) 2번 위치로서, 상이한 아미노산은 D, N, K, E, V, G, R, L, H, F, P, T, A, S, I 또는 Y임; (iii) 3번 위치로서, 상이한 아미노산은 Y, N, K, T, W, Q, M, V, C, A, L, F, H, G, R, S 또는 P임; (iv) 4번 위치로서, 상이한 아미노산은 H, Q, P, E, R, K, A, S, V, L, T, D, I, G, M 또는 N임; (v) 5번 위치로서, 상이한 아미노산은 R, S, K, N, H, G, W, A, P, V, Q, Y, L 또는 F임; (vi) 6번 위치로서, 상이한 아미노산은 G, S, F, R, W, H, I, C, M, A, Y, K, N, Q, V, P, E, D, T 또는 L임; (vii) 7번 위치로서, 상이한 아미노산은 D, Y, S, I, H, F, P, K, R, G, L,

Q, A, M, T, N, V, W, C 또는 E임; (viii) 8번 위치로서, 상이한 아미노산은 P, L, Q, T, W, V, G, K, I, Y, N, H, R, D, S, M, A, F 또는 E임; (ix) 9번 위치로서, 상이한 아미노산은 A, R, T, Q, S, M, L, E, K, V, G, D, N, H, F, P 또는 I임; (x) 10번 위치로서, 상이한 아미노산은 K, E, Q, H, V, G, R, S, P, I, N, M, A, L, D 또는 T임; (xi) 11번 위치로서, 상이한 아미노산은 V, A, E, N, R, L, M, T, Q, S, K, C, G, D, Y, P, H, F 또는 I임; (xii) 12번 위치로서, 상이한 아미노산은 V, P, L, S, T, N, A, G, K, R, I, H, E, Q 또는 M임; (xiii) 13번 위치로서, 상이한 아미노산은 Q, K, N, A, H, R, T, V, E, I, P, G, S 또는 L임; (xiv) 14번 위치로서, 상이한 아미노산은 K, E, I, Y, Q, R, G, D, L, N 또는 S임; (xv) 15번 위치로서, 상이한 아미노산은 S, T, N, Q, I, P, E, G, K, M 또는 H임; 및/또는 (xvi) 16번 위치로서, 상이한 아미노산은 A, D, L, Y, Q 또는 T임. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570, 571, 572, 573, 574, 575 또는 576번 위치 바로 다음에 존재한다.

[1209] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 표 1, 2A, 2B, 9 및 15 내지 20에 제공된 서열 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 943, 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342, 1419, 1453, 1533, 1538, 1539, 1575, 1578, 1583 내지 1587, 1590, 1591 내지 1593, 1598 내지 1608 또는 1610 내지 1624 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 943 또는 2064 내지 2080 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 2024 내지 2063 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 1632 내지 2023 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 943의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 570번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 570번 위치 바로 다음에 존재하고, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571 내지 579번 위치(예를 들어, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 572 내지 579번 위치(예를 들어, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 571번 위치 바로 다음에 존재하고, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 572 내지 579번 위치(예를 들어, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 572번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573 내지 579번 위치(예를 들어, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 572번 위치 바로 다음에 존재하고, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573 내지 579번 위치(예를 들어, N573, Q574, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 573번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 579번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 573번 위치 바로 다음에 존재하고, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574 내지 579번 위치(예를 들어, Q574, S575, S576, T577, T578, 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 575 내지 579번 위치(예를 들어, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 574번 위치 바로 다음에 존재하고, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 575 내지 579번 위치(예를 들어, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 575번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576 내지 579번 위치(예를 들어, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 575번 위치 바로 다음에 존재하고, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576 내지 579번 위치(예를 들어, S575, S576, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실

시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 T579)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 아미노산 서열은 576번 위치 바로 다음에 존재하고, 아미노산 서열은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577 내지 579번 위치(예를 들어, T577, T578 및 T579)를 대체한다.

[1210] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 943 또는 946 내지 966 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함하되, 아미노산 서열은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 943 또는 946 내지 966 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함하되, 아미노산 서열은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 943 또는 946 내지 966 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함하되, 아미노산 서열은 576번 위치 바로 다음에 존재하고, 아미노산 서열은 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다.

[1211] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체)는 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다.

[1212] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체)를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 핵산 서열은 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 944의 뉴클레오타이드 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[1213] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하고, 아미노산 서열은 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하고, 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 576번 위치 바로 다음에 존재한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하고, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치(예를 들어, T577)를 대체한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열을 포함하되, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열은 576번 위치 바로 다음에 존재하고, YPAEVVQK(서열번호 943)의 아미노산 서열은 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577(예를 들어, T577)번 위치를 대체한다.

[1214] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치에 아미노산 Y를 포함하고 577번 위치 바로 다음에 존재하는 PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[1215] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982에 대해서 넘버링된 577번 위치에 아미노산 Y 및 578 내지 584번 위치에 PAEVVQK(서열번호 20)의 아미노산 서열을 포함한다.

- [1216] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)의 아미노산 서열을 포함하고, 아미노산 서열은 루프 VIII에 존재한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 TNNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1533)를 포함하고, 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570번 위치 바로 다음에 존재하고, YPAEVVQK(서열번호 943)는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 577번 위치를 대체한다(예를 들어, T577을 대체한다).
- [1217] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q 이외의 아미노산(예를 들어, T, S, A, I, L 또는 H), 575번 위치에 S 이외의 아미노산(예를 들어, G, A, L, T 또는 R), 및/또는 576번 위치에 S 이외의 아미노산(예를 들어, K, L, R, A, Y 또는 T) 중 1개, 2개, 3개 또는 전부를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q, 575번 위치에 S, 및/또는 576번 위치에 S를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574번 위치에 T, 575번 위치에 S 및/또는 576번 위치에 L을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 S, 575번 위치에 S, 및/또는 576번 위치에 S를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q, 575번 위치에 S, 및/또는 576번 위치에 R을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q, 575번 위치에 S, 및/또는 576번 위치에 K를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 A, 575번 위치에 G 및/또는 576번 위치에 A를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 I, 575번 위치에 G 및/또는 576번 위치에 S를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q, 575번 위치에 A 및/또는 576번 위치에 S를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 A, 575번 위치에 S, 및/또는 576번 위치에 S를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574번 위치에 Q, 575번 위치에 S 및/또는 576번 위치에 T를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 H, 575번 위치에 S, 및/또는 576번 위치에 S를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 L, 575번 위치에 S, 및/또는 576번 위치에 S를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574번 위치에 Q, 575번 위치에 R, 및/또는 576번 위치에 S를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 S, 575번 위치에 L 및/또는 576번 위치에 Y를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574번 위치에 S, 575번 위치에 A 및/또는 576번 위치에 T를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 574번 위치에 Q, 575번 위치에 T 및/또는 576번 위치에 S를 추가로 포함한다.
- [1218] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 Q 이외의 아미노산(예를 들어, S)을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 574번 위치에 S를 포함한다.
- [1219] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 571번 위치에 T 이외의 아미노산(예를 들어, I 또는 N), 및/또는 573번 위치에 N 이외의 아미노산(예를 들어, T, S 또는 K) 중 하나 또는 둘 다를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 456번 위치에 R을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571번 위치에 T, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 N을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는

서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571번 위치에 T, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 T를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571번 위치에 I, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 N을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571번 위치에 T, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 S를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571번 위치에 N, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 N을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 571번 위치에 T, 572번 위치에 N, 및/또는 573번 위치에 K를 추가로 포함한다.

[1220] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 578번 위치에 T 이외의 아미노산(예를 들어, P 또는 N)을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 578번 위치에 T 이외의 아미노산(예를 들어, P 또는 N), 및/또는 589번 위치에 A 이외의 아미노산(예를 들어, D) 중 하나 또는 둘 다를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 578번 위치에 T 및/또는 588번 위치에 A를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 578번 위치에 P 및/또는 588번 위치에 A를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 578번 위치에 N 및/또는 588번 위치에 A를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 578번 위치에 T 및/또는 579번 위치에 D를 추가로 포함한다.

[1221] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서 577번 위치에 T 이외의 아미노산(예를 들어, Y)을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 따라서 넘버링된 참조 서열에 대해서, 577번 위치에 Y를 포함한다.

[1222] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 루프 I, II, IV 및/또는 VI에 변형, 예를 들어, 삽입, 치환, 및/또는 결실을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 루프 I, II, IV, VI 및 VIII은 각각의 내용의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된 문헌[Govindasamy et al. Structurally Mapping the Diverse Phenotype of Adeno-Associated Virus Serotype 4. *Journal of Virology*. 2006 Dec. 80(23):11556-11570; 및 Govindasamy et al. Structural Insights into Adeno-Associated Virus Serotype 5. *Journal of Virology*. 2013 Oct. 87(20):11187-11199]에 기재된 바와 같이 식별될 수 있다.

[1223] 일부 실시형태에서, 추가 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입, 및/또는 결실은 야생형 AAV5의 구조 맵, 예를 들어, 문헌[Govindasamy et al. et al. Structural Insights into Adeno-Associated Virus Serotype 5. *Journal of Virology*. 2013 Oct. 87(20):11187-11199](내용의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨) 또는 문헌[Walters et al. "Structure of Adeno-Associated Virus Serotype 5," *Journal of Virology*, 2004, 78(7):3361-3371](내용의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)에 기재되고 생성된 구조 맵을 사용하여 결정된 위치에서 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체에 도입될 수 있다.

[1224] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 문헌[Jose et al. "High-Resolution Structural Characterization of a New Adenoassociated Virus Serotype 5 Antibody Epitope toward Engineering Antibody-Resistant Recombinant Gene Delivery Vectors," *Journal of Virology*, 2020, 93(1): e01394-18; Qian et al. "Directed Evolution of AAV Serotype 5 for Increased Hepatocyte Transduction and Retained Low Humoral Seroreactivity," *Molecular Therapy: Methods and Clinical Development*, 2021, 20:122-132; Afione et al. "Identification and Mutagenesis of the Adeno-Associated Virus 5 Sialic Acid Binding Region," *Journal of Virology*, 2015, 89(3):1660-1672; 및/또는 Wang et al. "Directed evolution of adeno-associated virus 5 capsid enables specific liver tropism," *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28:293-306]에 기재된 바와 같은 변형을 포함하며, 이들 각각의 내용은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[1225] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열의, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 30개,

20개 또는 10개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열, 이와 적어도 70%(예를 들어, 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 추가로 포함한다.

[1226] 일부 실시형태에서, 상기 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 137의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 70%(예를 들어, 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 137의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 137의 아미노산 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산을 추가로 포함한다.

[1227] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 137의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 70%(예를 들어, 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 137의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 137의 아미노산 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함한다.

[1228] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 캡시드 변이체는 예를 들어, 표 3 및 4에 기재된 바와 같은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 아미노산 서열, 예를 들어, TTN-002, TTN-003, TTN-004, TTN-005 또는 TTN-006의 AAV 캡시드 변이체의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 캡시드 변이체는 예를 들어, 표 3 및 4에 기재된 바와 같은, 본 명세서에 기재된 바와 같은 아미노산 서열, 예를 들어, TTN-002의 AAV 캡시드 변이체의 아미노산 서열을 포함한다.

[1229] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 본 명세서에 기재된 아미노산 서열, 예를 들어, 표 3 및 4에 기재된 바와 같은, 예를 들어, TTN-002, TTN-003, TTN-004, TTN-005 또는 TTN-006의 AAV 캡시드 변이체의 아미노산 서열을 포함하는 VP1, VP2, 및/또는 VP3 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 본 명세서에 기재된 아미노산 서열, 예를 들어, 표 3 및 4에 기재된 바와 같은, 예를 들어, TTN-002의 AAV 캡시드 변이체의 아미노산 서열을 포함하는 VP1, VP2, 및/또는 VP3 단백질을 포함한다.

[1230] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 뉴클레오타이드 서열, 예를 들어, 표 3 및 5에 기재된 바와 같은, 예를 들어, TTN-002의 AAV 캡시드 변이체의 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다.

[1231] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 또는 핵산은 본 명세서에 기재된 뉴클레오타이드 서열, 예를 들어, 표 3 및 5에 기재된 바와 같은, 예를 들어, TTN-002의 AAV 캡시드 변이체의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

표 3

예시적인 전장 캡시드 서열

명칭	VP1 DNA 서열번호	VP1 아미노산 서열번호	펩타이드 서열번호	다음 펩타이드 서열번호를 암호화하는 DNA
TTN-002	984	982	943	944

[1232]

표 4

예시적인 전장 캡시드 아미노산 서열

명칭 및 주석	서열 번호	아미노산 서열
TTN-002 밀줄 친 8 량체 펩타이드는 577 번 위치 (576 번 위치 바로 다음)에서 시작함	982	MSFVDHPPDWLEEVGEGLEFLGLEAGPPKPKPNQQHQDQARGLVLPGYN YLGPGNGLDRGEPVNRADDEVAREHDSYNEQLEAGDNPYLKYNHADA EFQ EKLADDTSGGNGLGKAVFQAKKRVLEPFGLVEEGA KTA PTGKRIDDHFPK RKKARTEEDSKPSTSSDAEAGPSGSQQLQIPAPASSLGADTMSAGGGGPL GDNNQGADGVGNASGDWHCDSTWMGDRVVTKSTRTWVLP SYNNHQYR EIKSGSVDGSNANAYFGYSTPWGYFDNRFHSHWSPRDWQRLINNYWGFR PRSLRVKIFNIQVKEVTVDSTTTIANNLSTVQVFTDDDYQLPYVVGNGT EGCLPAFPQVFTLPQYGYATLNRDN10 개 PTERSSFFCLEYFSPKMLRTGN NFEFTYNFEEVPFHSSFAPSQNLFLKANPLVDQYL YRFVSTNNTGGVQFNK NLAGRYANTYKNWFP GPMGR TQGWNL GSGVNRASVSAFATTNRMELEG ASYQVPPQPNGMTNNLQGSNTYALENTMIFNSQPANPGTTATYLEGNMLIT SESETQPVNRVAYNVGGQMATNNQSS YPAEVVQK TAPATGTYNLQEI VPG SVWMERDVYLQGP I WAKIPETGAHFHPSAMGGFGLKHPPPMMLIKNTPV PGNITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKENSKRWNP EIQYTNNYN DPQFVDFAPDSTGEYRTTRPIGTRYLTRPL
TTN-002VP2 (서열번호 982 의 137- 731 번 위치; 밀줄 친 8 량체 펩타이드)	738	TAPTGKRIDDHFPK RKKARTEEDSKPSTSSDAEAGPSGSQQLQIPAPASSL GADTMSAGGGGPLGDNNQGADGVGNASGDWHCDSTWMGDRVVTKSTR TWVLP SYNNHQYREIKSGSVDGSNANAYFGYSTPWGYFDNRFHSHWSPR DWQRLINNYWGFRPRSLRVKIFNIQVKEVTVDSTTTIANNLSTVQVFTD DDYQLPYVVGNGTEGCLPAFPQVFTLPQYGYATLNRDN10 개 PTERSSFF CLEYFSPKMLRTGN NFEFTYNFEEVPFHSSFAPSQNLFLKANPLVDQYL YRF VSTNNTGGVQFNKNLAGRYANTYKNWFP GPMGR TQGWNL GSGVNRASV SAFATTNRMELEGASYQVPPQPNGMTNNLQGSNTYALENTMIFNSQPANP GTTATYLEGNMLITSESETQPVNRVAYNVGGQMATNNQSS YPAEVVQK TAPATG TYNLQEI VPGSVWMERDVYLQGP I WAKIPETGAHFHPSAMGGFGLKHPP PMMLIKNTPVPGNITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKENS KRWNP EIQYTNNYNDPQFVDFAPDSTGEYRTTRPIGTRYLTRPL
TTN-002VP3 (서열번호 982 의 193- 731 번 위치; 밀줄 친 8 량체 펩타이드)	739	MSAGGGGPLGDNNQGADGVGNASGDWHCDSTWMGDRVVTKSTRTWVLP SYNNHQYREIKSGSVDGSNANAYFGYSTPWGYFDNRFHSHWSPRDWQR LINNYWGFRPRSLRVKIFNIQVKEVTVDSTTTIANNLSTVQVFTDDDYQL PYVVGNGTEGCLPAFPQVFTLPQYGYATLNRDN10 개 PTERSSFFCLEYFP SKMLRTGN NFEFTYNFEEVPFHSSFAPSQNLFLKANPLVDQYL YRFVSTNN TGGVQFNKNLAGRYANTYKNWFP GPMGR TQGWNL GSGVNRASVSAFAT TNRMELEGASYQVPPQPNGMTNNLQGSNTYALENTMIFNSQPANPGTTAT YLEGNMLITSESETQPVNRVAYNVGGQMATNNQSS YPAEVVQK TAPATG TYNLQEI VPGSVWMERDVYLQGP I WAKIPETGAHFHPSAMGGFGLKHPP PMMLIKNTPVPGNITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKENSKRWNP EIQYTNNYNDPQFVDFAPDSTGEYRTTRPIGTRYLTRPL
TTN-003 574 내지 577 번 위치의 변형, 및 밀줄 친 577 번 위치 바로 다음에 존재하는 7 량체 삽입	740	MSFVDHPPDWLEEVGEGLEFLGLEAGPPKPKPNQQHQDQARGLVLPGYN YLGPGNGLDRGEPVNRADDEVAREHDSYNEQLEAGDNPYLKYNHADA EFQ EKLADDTSGGNGLGKAVFQAKKRVLEPFGLVEEGA KTA PTGKRIDDHFPK RKKARTEEDSKPSTSSDAEAGPSGSQQLQIPAPASSLGADTMSAGGGGPL GDNNQGADGVGNASGDWHCDSTWMGDRVVTKSTRTWVLP SYNNHQYR EIKSGSVDGSNANAYFGYSTPWGYFDNRFHSHWSPRDWQRLINNYWGFR PRSLRVKIFNIQVKEVTVDSTTTIANNLSTVQVFTDDDYQLPYVVGNGT EGCLPAFPQVFTLPQYGYATLNRDN10 개 PTERSSFFCLEYFSPKMLRTGN NFEFTYNFEEVPFHSSFAPSQNLFLKANPLVDQYL YRFVSTNNTGGVQFNK NLAGRYANTYKNWFP GPMGR TQGWNL GSGVNRASVSAFATTNRMELEG ASYQVPPQPNGMTNNLQGSNTYALENTMIFNSQPANPGTTATYLEGNMLIT SESETQPVNRVAYNVGGQMATNN AGAYPAEVVQK TAPATGTYNLQEI VPG SVWMERDVYLQGP I WAKIPETGAHFHPSAMGGFGLKHPPPMMLIKNTP

[1233]

		VPGNITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKENSKRWNPEIQYTNNYNDPQFVDFAPDSTGEYRTRTRPIGTRYLTRPL
TTN-004 573 내지 575, 577 번 위치의 변형, 및 밑줄 친 577 번 위치 바로 다음에 존재하는 7 랑체 삽입	741	MSFVDHPPDWLEEVGEGLREFLGLEAGPPKPKPNQQHQDQARGLVLPGYNYLGPNGNGLDRGEPVNRADDEVAREHDISYNEQLEAGDNPYLKYNHADADEFQEKLADDTSFGGNLGKAVFQAKKRVLEPFGLVEEGAKTAPTGRIDDHFPKRKKARTEEDSKPSTSSDAEAGPSGSQQLQIPAQPASSLGADTMSAGGGGPLGDNNGGADGVGNASGDWHCDSTWMGDRVVTKSTRTWVLPSPYNNHQYREIKSGSVDGSNANAYFGYSTPWGYDFNRFHSHWSPRDWQRLINNYWGFRPRSLRVKIFNIQVKEVTVQDSTTTIANNLSTVQVFTDDDDYQLPYVVGNGTEGCLPAFPQPQVFTLPQYGYATLNRDN10 개 PTERSSFFCLEYFSPKMLRTGN NFEFTYNFEEVPPHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYLYRFVSTNNTGGVQFNK NLAGRYANTYKNWFPMPGMRGTQGWNLGSGVNRASVSFAFATTNRMELEG ASYQVPPQPNMGMTNNLQGSNTYALEMENTMIFNSQANPGTTATYLEGNMLIT SESETQPVNRVAYNVGGQMATN STHSYPAEVVQKT APATGTYNLQEIVPG SVWMERDVYLLQGPIWAKIPETGAHFHPSAMGGFGLKHPPPMMLIKNTPV PGNITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKENSKRWNPEIQYTNNYN DPQFVDFAPDSTGEYRTRTRPIGTRYLTRPL
TTN-005 574, 575, 577 번 위치의 변형, 및 밑줄 친 577 번 위치 바로 다음에 존재하는 7 랑체 삽입	742	MSFVDHPPDWLEEVGEGLREFLGLEAGPPKPKPNQQHQDQARGLVLPGYNYLGPNGNGLDRGEPVNRADDEVAREHDISYNEQLEAGDNPYLKYNHADADEFQEKLADDTSFGGNLGKAVFQAKKRVLEPFGLVEEGAKTAPTGRIDDHFPKRKKARTEEDSKPSTSSDAEAGPSGSQQLQIPAQPASSLGADTMSAGGGGPLGDNNGGADGVGNASGDWHCDSTWMGDRVVTKSTRTWVLPSPYNNHQYREIKSGSVDGSNANAYFGYSTPWGYDFNRFHSHWSPRDWQRLINNYWGFRPRSLRVKIFNIQVKEVTVQDSTTTIANNLSTVQVFTDDDDYQLPYVVGNGTEGCLPAFPQPQVFTLPQYGYATLNRDN10 개 PTERSSFFCLEYFSPKMLRTGN NFEFTYNFEEVPPHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYLYRFVSTNNTGGVQFNK NLAGRYANTYKNWFPMPGMRGTQGWNLGSGVNRASVSFAFATTNRMELEG ASYQVPPQPNMGMTNNLQGSNTYALEMENTMIFNSQANPGTTATYLEGNMLIT SESETQPVNRVAYNVGGQMATN IGSYPAEVVQKT APATGTYNLQEIVPG SVWMERDVYLLQGPIWAKIPETGAHFHPSAMGGFGLKHPPPMMLIKNTPV PGNITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKENSKRWNPEIQYTNNYN DPQFVDFAPDSTGEYRTRTRPIGTRYLTRPL
TTN-006 577 번 위치의 변형 및 밑줄 친 577 번 위치 바로 다음에 존재하는 7 랑체 삽입	743	MSFVDHPPDWLEEVGEGLREFLGLEAGPPKPKPNQQHQDQARGLVLPGYNYLGPNGNGLDRGEPVNRADDEVAREHDISYNEQLEAGDNPYLKYNHADADEFQEKLADDTSFGGNLGKAVFQAKKRVLEPFGLVEEGAKTAPTGRIDDHFPKRKKARTEEDSKPSTSSDAEAGPSGSQQLQIPAQPASSLGADTMSAGGGGPLGDNNGGADGVGNASGDWHCDSTWMGDRVVTKSTRTWVLPSPYNNHQYREIKSGSVDGSNANAYFGYSTPWGYDFNRFHSHWSPRDWQRLINNYWGFRPRSLRVKIFNIQVKEVTVQDSTTTIANNLSTVQVFTDDDDYQLPYVVGNGTEGCLPAFPQPQVFTLPQYGYATLNRDN10 개 PTERSSFFCLEYFSPKMLRTGN NFEFTYNFEEVPPHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYLYRFVSTNNTGGVQFNK NLAGRYANTYKNWFPMPGMRGTQGWNLGSGVNRASVSFAFATTNRMELEG ASYQVPPQPNMGMTNNLQGSNTYALEMENTMIFNSQANPGTTATYLEGNMLIT SESETQPVNRVAYNVGGQMATN QSSYPAERSHK TAPATGTYNLQEIVPG SVWMERDVYLLQGPIWAKIPETGAHFHPSAMGGFGLKHPPPMMLIKNTPV PGNITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKENSKRWNPEIQYTNNYN DPQFVDFAPDSTGEYRTRTRPIGTRYLTRPL

[1234]

표 5

예시적인 전장 캡시드 핵산 서열

명칭 및 주석	서열 번호	NT 서열
TTN-002 밀출된 8량체 펩타이드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열	984	ATGTCCTTTTGTGATCACCTCCAGATTGGTTGGAAGAAGTTGGTGAAGG TCTTCGCGAGTTTGGGGCCTGAAGCGGGCCACCGAAACCAAAACCCA ATCAGCAGCATCAAGATCAAGCCCGTGGTCTGTGCTGCCTGGTTATAAC TATCTCGGACCCGAAACGGTCTCGATCGAGGAGAGCCTGTCAACAGGG CAGACGAGGTCGCGGAGAGCAGACATCTCGTACAACGAGCAGCTTGA GGCGGGAGACAACCCCTACCTCAAGTACAACACGCGGACGCCGAGTTT CAGGAGAAGCTCGCCGACGACATCCTTCGGGGGAAACCTCGGAAAGG CAGTCTTTAGGCCAAGAAAAGGGTTCTCGAACCTTTTGGCCTGGTTGAA GAGGGTGCTAAGACGGCCCTACCGAAAGCGGATAGACGACCACTTTC CAAAAAGAAAGAAGGCCCGACCGAAGAGGACTCCAAGCCTTCCACCTC GTCAGACGCCGAAGCTGGACCCAGCGGATCCCAGCAGTGCACAAATCCCA GCCCAACCAGCCTCAAGTTGGGAGCTGATACAATGTCTGCGGGAGGTG GCGGCCCATTTGGGCGACAATAACCAAGGTGCCGATGGAGTGGGCAATGC CTCGGGAGATTGGCATTGCCATTCCACGTGGATGGGGGACAGATCGTGC ACCAAGTCCACCCGAACCTGGGTGCTGCCAGCTACAACAACCAACAGT ACCGAGAGATCAAAAGCGGCTCCGTCGACGGAAGCAACGCCAACGCCTA CTTTGATACAGCACCCCTGGGGGTACTTTGACTTTAACCGCTTCCACA GCCACTGGAGCCCCGAGACTGGCAAGAGACTCATCAACAACACTACGGGG CTTAGACCCCGGTCCCTCAGAGTCAAAATCTTCAACATTCAAGTCAAAG AGGTACGGTGACGAGTCCACCACCACCATCGCCAACAACCTCACCTC CACCGTCCAAGTGTTCGACGACGAGTACCAGCTGCCCTACGTCGTG GCAACGGGACCGAGGGATGCCGCGGCCCTTCCCTCCGAGGTCTTTACG CTGCCGAGTACGGTTACGCGACGCTGAACCGCGACAACACAGAAAATC CCACCGAGAGGAGCAGCTTCTTCTGCCTAGAGTACTTCCAGCAAGATG CTGAGAACGGGCAACAACCTTTGAGTTTACCTACAACCTTTGAGGAGGTGC CCTTCCACTCCAGCTTCGCTCCAGTCAAGACCTCTTCAAGCTGGCCAAC CCGCTGGTGGACCACTTGTACCGCTTCGTGAGCACAATAAACAACCTGG CGGAGTCCAGTTCAACAAGAACCTGCGCGGGAGATACGCCAACACCTAC AAAAAGTGGTTCCCGGGGCCATGGGCCGAACCCAGGGGTGGAACCTGG GCTCCGGGTCAACCGCGCAGTGTGACGCGCTTCGCCACGACCAATAG GATGGAGCTCGAGGGCGGAGTTACAGGTGCCCCCGCAGCCGAACGGC ATGACCAACAACCTCCAGGGCAGCAACACCTATGCCCTGGAGAACAATA TGATCTTCAACAGCCAGCCGGCGAACCCGGGACCAACCGCCACGTACCT CGAGGGCAACATGCTCATCACCAGCGAGAGCGAGACGACCGGTGAAC CGCGTGGCGTACAACGTGCGCGGGCAGATGGCCACCAACAACACAGAGCT CTTATCCGGCGGAGGTGGTGCAGAAGactgccccgagaccggaCGTACACC TCCAGGAAATCGTGCCCGGCGAGCTGTGGATGGAGAGGGACGTGTACCT CCAAGGACCATCTGGGCCAAGATCCCAGAGACGGGGGGCGCACTTTCAC CCCTCTCCGGCTATGGGCGGATTTCGACTCAAACACCCACCGCCCATGAT GCTCATCAAGAACACGCTGTGCCCGGAAATATCACCAGCTTCTCGGAC GTGCCGCTCAGCAGCTTATCACCAGTACAGCACCGGGCAGGTACCG TGGAGATGGAGTGGGAGCTCAAGAAGGAAAACTCCAAGAGGTGGAACC CAGAGATCCAGTACACAAACAATAACACGACCCCAAGTTGTGGACTT TGCCCCGACAGCACCGGGGAATACAGAACCACAGACCTATCGGAACC CGATACCTTACCCGACCCCTTTAA

[1235]

[1236]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열, 이와 적어도 70% (예를 들어, 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 96% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 97% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 98% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

- [1237] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 740 내지 743 중 어느 하나의 아미노산 서열, 이와 적어도 70%(예를 들어, 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 740 내지 743 중 어느 하나의 아미노산 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 740 내지 743 중 어느 하나의 아미노산 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.
- [1238] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 70%(예를 들어, 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 984의 아미노산 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다.
- [1239] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 70%(예를 들어, 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 적어도 70%(예를 들어, 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 984의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 984의 아미노산 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 상이한 뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 핵산 서열은 코돈 최적화된다.
- [1240] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 VP1, VP2, VP3 단백질 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982 또는 이와 적어도 70%(예를 들어, 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 서열의 137 내지 731번 위치에 상응하는 아미노산 서열, 예를 들어, VP2를 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 단백질은 서열번호 982 또는 이와 적어도 70%(예를 들어, 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 서열의 193 내지 731번 위치에 상응하는 아미노산 서열, 예를 들어, VP3을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982 또는 이와 적어도 70%(예를 들어, 적어도 약 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열의 1 내지 731번 위치에 상응하는 아미노산 서열, 예를 들어, VP1을 포함한다.
- [1241] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 739, 또는 이와 적어도 95%(예를 들어, 적어도 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 738의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%(예를 들어, 적어도 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95%(예를 들어, 적어도 96, 97, 98 또는 99%) 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [1242] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 739의 아미노산 서열(예를 들어, VP3)을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 738의 아미노산 서열(예를 들어, VP2)을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열(예를 들어, VP1)을 포함한다.
- [1243] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서, CNS 세포 또는 조직, 예를 들어, 뇌 세포, 뇌 조직, 척수 세포 또는 척수 조직에 대한 증가된 향성을 갖는다.

- [1244] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서, CNS 세포 또는 조직, 예를 들어, 뇌 세포, 뇌 조직, 척수 세포 또는 척수 조직에 대한 증가된 향성을 갖는다.
- [1245] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 139의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서, CNS 세포 또는 조직, 예를 들어, 뇌 세포, 뇌 조직, 척수 세포 또는 척수 조직에 대한 증가된 향성을 갖는다.
- [1246] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 뇌 영역, 예를 들어, 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 퍼킨지층, 소뇌 심부핵 및/또는 소뇌에 형질도입된다. 일부 실시형태에서, 형질도입 수준은 서열번호 139의 참조 서열과 비교할 때 적어도 .5, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 3.0, 3.2, 3.5, 3.7, 4.0, 4.2, 4.5, 4.7, 4.9, 5, 10, 15, 20, 25, 30 또는 35배 더 크다.
- [1247] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 참조 서열에 비해서 뇌에서 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 또는 65배 풍부하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 참조 서열과 비교하여 뇌에서 적어도 약 10, 12, 15, 17, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 61, 62, 63, 64 또는 65배 풍부하다.
- [1248] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 참조 서열과 비교할 때, 적어도 2 내지 3개의 종, 예를 들어, 비인간 영장류 및 설치류(예를 들어, 마우스 및/또는 래트) 종의 뇌에서 풍부하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138 또는 982의 참조 서열과 비교할 때, 적어도 2 내지 3개의 종, 예를 들어, 비인간 영장류 및 설치류(예를 들어, 마우스 및/또는 래트) 종의 뇌에서 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 17, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 배 풍부하다. 일부 실시형태에서, 적어도 2개 내지 3개의 종은 마카카 파시쿨라리스, 클로세부스 사바에우스, 칼리트릭스 자추스, 래트 및/또는 마우스(예를 들어, BALB/c 마우스)이다.
- [1249] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 참조 서열과 비교하여 뇌에서 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 100, 125, 150, 175, 200 또는 225배 풍부하다.
- [1250] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 뇌 영역에 증가된 바이러스 게놈 수준을 전달한다. 일부 실시형태에서, 바이러스 게놈의 수준은 서열번호 139의 참조 서열과 비교할 때 적어도 1.5, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 3.0, 3.2, 3.5, 3.7, 4.0, 4.2, 4.5, 4.7, 4.9 또는 5배만큼 증가된다. 일부 실시형태에서, 뇌 영역은 중뇌 영역(예를 들어, 해마 또는 시상) 및/또는 뇌간을 포함한다.
- [1251] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 뇌 영역에 증가된 페이로드 수준을 전달한다. 일부 실시형태에서, 페이로드 수준은 서열번호 139의 참조 서열과 비교할 때 적어도 20, 25, 30, 35배 증가된다. 일부 실시형태에서, 뇌 영역은 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 퍼킨지층, 소뇌 심부핵, 소뇌 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [1252] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 139의 참조 서열에 대해서 적어도 약 3, 3.5, 4.0, 4.5, 5, 5.0, 6.0 또는 6.5배 풍부하다. 일부 실시형태에서, 척수 영역은 경추 척수 영역, 요추 척수 영역, 흉추 척수 영역 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [1253] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 후근 신경절(DRG)에서의 형질도입에 비해서 뇌영역에서 우선적인 형질도입을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 간에서의 형질도입에 비해서 뇌영역에서 우선적인 형질도입을 나타낸다.
- [1254] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 뉴런 세포에 형질도입될 수 있다.
- [1255] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 비-뉴런 세포, 예를 들어, 신경아교 세포(예를 들어, 희소돌기아교세포 또는 성상세포)에 형질도입될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 뉴런 세포 및 비-뉴런 세포, 예를 들어, 신경아교 세포(예를 들어, 희소돌기아교세포 또는 성상세포)에 형질도입될 수 있다. 일부 실시형태에서, 비뉴런 세포는 성상아교 세포(예를 들어, 희소돌기아교세포 또는 성상세포)이다.
- [1256] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서 심장 세포 또는 심장 조직, 예를 들어, 심방 또는 심실의 심장 세포 또는 심장 조직에 대해서 증가된 향성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 139의 아미

노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서 심장 세포 또는 심장 조직, 예를 들어, 심방 또는 심실의 심장 세포 또는 심장 조직에 대해서 증가된 향성을 갖는다.

[1257] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 심장 영역에 증가된 페이로드 수준을 전달한다. 일부 실시형태에서, 페이로드 수준은 서열번호 139의 참조 서열과 비교할 때 적어도 1.5, 2 또는 2.5배 증가된다.

[1258] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향성에 비해서 심장 세포 또는 심장 조직, 예를 들어, 심방 또는 심실의 심장 세포 또는 심장 조직에 대해서 증가된 향성을 갖는다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 참조 서열과 비교하여 근육에서 적어도 약 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50배 풍부하다.

[1259] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향상에 비해서, 근육 세포 또는 조직에 대한 증가된 향성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 근육 영역은 사두근 및/또는 횡경막 근육 영역을 포함. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 참조 서열과 비교하여 근육에서 적어도 약 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30 또는 35배 풍부하다.

[1260] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 아미노산 서열을 포함하는 참조 서열의 향상에 비해서, 간 세포 또는 간 조직에 대한 증가된 향성을 갖는다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 982의 참조 서열과 비교하여 간에서 적어도 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 115, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 185 또는 190배 풍부하다.

[1261] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 간에 대해서 감소된 향성을 갖는다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 간에서 감소된 향성(예를 들어, 탈표적화(de-targeting)) 및/또는 활성을 초래하는 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함한다. 일부 실시형태에서, 간에서 감소된 향성은 변형을 포함하지 않고 다른 것은 유사한 캡시드, 예를 들어, 야생형 캡시드 폴리펩타이드와 비교된다. 일부 실시형태에서, 기재된 AAV 캡시드 변이체는 다음 특성 중 하나 이상을 초래하는 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함한다: (1) 간에서의 감소된 향성; (2) 간에서의 탈표적화된 발현; (3) 간에서의 감소된 활성 및/또는 (4) 갈락토스에 대한 감소된 결합. 일부 실시형태에서, 특성 (1) 내지 (3) 중 어느 하나 또는 전부의 감소는 변형을 포함하지 않고 다른 것은 유사한 AAV 캡시드 변이체와 비교된다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체, 예를 들어, 간에서 감소된 향성을 갖는 AAV 캡시드 변이체는 하기 중 하나를 포함하며: 581번 위치에 A, G, K, M, N, Q, R, S, 및/또는 T 이외의 아미노산; 582번 위치에 A, C, H, I, K, S, T, 및/또는 V 이외의 아미노산; 583번 위치에 A, G, H, K, M, N, Q, R, S, T, 및/또는 V 이외의 아미노산; 584번 위치에 L, M, P, Q, R, T 및/또는 W 이외의 아미노산; 585번 위치에 F, H, I, K, M, T 및/또는 Y 이외의 아미노산; 586번 위치에 E, G, H, L, M, N, Q, T, 및/또는 W 이외의 아미노산; 587번 위치에 A, C, G, H, L, M, R, 및/또는 S 이외의 아미노산; 588번 위치에 A, C, D, F, G, H, M, Q, S, V, W, 및/또는 Y 이외의 아미노산; 및/또는 589번 위치에 A, C, E, G, H, M, N, P, Q, S, V, 및/또는 W 이외의 아미노산, 이들 모두는 서열번호 138에 대해서 넘버링된다.

[1262] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 캡시드 변이체는 단리된, 예를 들어, 재조합체이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 단리된, 예를 들어, 재조합체이다.

[1263] 또한 본 명세서에는 상기에 기재된 AAV 캡시드 변이체 중 임의의 것을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열 및 이를 포함하는 AAV 입자, 벡터 및 세포가 제공된다.

[1264] AAV 혈청형 및 캡시드

[1265] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 캡시드 단백질 또는 이의 변이체, 임의의 자연 또는 재조합 AAV 혈청형을 포함할 수 있다. AAV 혈청형은 비제한적으로 패키징, 향성, 형질도입 및 면역원성 프로파일과 같은 특징이 상이할 수 있다. 이론에 얽매이지 않음은 아니지만, 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 단백질, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체는 특정 조직에서 AAV 입자 향성을 조절할 수 있다.

[1266] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 정맥내 투여 후에 혈액 뇌 장벽 투과를 허용한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 정맥내 투여, 예를 들어, 마이크로버블의 정맥내 투여와 커플링된 집속 초음파(FUS)(FUS-MB) 또는 정맥내 투여와 커플링된 MRI-가이드 FUS 후 혈액 뇌 장벽 투과를 허용한다. 일부 실시형태에서 AAV 캡시드 변이체는 뇌 영역에 대한 증가된 분포를 허용한다. 일부 실시형태에서, 뇌 영역은 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 피킨지층, 소뇌 심부핵, 소뇌, 전두엽 피

질, 감각 피질, 운동 피질, 치아상핵, 소뇌 피질, 대뇌 피질, 뇌간 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 후근 신경절(DRG)에서의 형질도입에 비해서 뇌 영역에서 우선적인 형질도입을 허용한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 간에서의 형질도입에 비해서 뇌 영역에서 우선적인 형질도입을 허용한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 뉴런 세포에서 형질도입이 가능하다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 비-뉴런 세포, 예를 들어, 신경아교 세포(예를 들어, 성상세포, 희소돌기아교세포 또는 이들의 조합)에서의 형질도입을 허용한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 뉴런 세포 및 비-뉴런 세포 둘 다, 예를 들어, 신경아교 세포(예를 들어, 성상세포, 희소돌기아교세포 또는 이들의 조합)에서의 형질도입을 허용한다.

[1267] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 척수 영역에 대한 증가된 분포를 허용한다. 일부 실시형태에서, 척수 영역은 경추 척수 영역, 흉추 척수 영역, 및/또는 요추 척수 영역을 포함한다.

[1268] 일부 실시형태에서 AAV 캡시드 변이체는 심장 영역에 대한 증가된 분포를 허용한다.

[1269] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 근육내 투여 및/또는 근섬유의 형질도입에 적합하다. 일부 실시형태에서 AAV 캡시드 변이체는 근육 영역에 대한 증가된 분포를 허용한다. 일부 실시형태에서, 근육 영역은 심장 근육, 사두근 근육, 횡경막 근육 영역 또는 이들의 조합을 포함한다.

[1270] 일부 실시형태에서 AAV 캡시드 변이체는 간 영역에 대한 증가된 분포를 허용한다.

[1271] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드는 문헌[Jose et al. High-Resolution Structural Characterization of a New Adenoassociated Virus Serotype 5 Antibody Epitope toward Engineering Antibody-Resistant Recombinant Gene Delivery Vectors. *Journal of Virology*. 2019 Jan. 93(1):e01394 -18; Qian et al. Directed Evolution of AAV Serotype 5 for Increased Hepatocyte Transduction and Retained Low Humoral Seroreactivity. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*. 2020 Oct. 20:122-132; Afione et al. Identification and Mutagenesis of the Adeno-Associated Virus 5 Sialic Binding Region. *Journal of Virology*. 2015 Feb. 89(3):1660-1672]에 기재된 바와 같은 변형을 포함하고; 이들의 내용은 각각 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[1272] 일부 실시형태에서, AAV VP1 캡시드 단백질, 예를 들어, 캡시드 변이체의 q번역을 위한 개시 코돈은 CTG, TTG, 또는 GTG일 수 있고 이는 미국 특허 US8163543에 기재된 바와 같고, 이의 내용은 본 명세서에서 전문이 참조에 의해 포함된다.

[1273] 본 개시내용은 캡시드(Cap) 유전자에 의해 암호화된 구조적 캡시드 단백질(VP1, VP2 및 VP3 포함)을 지칭한다. 이들 캡시드 단백질은 AAV와 같은 바이러스 벡터의 외부 단백질 구조 쉘(예를 들어, 캡시드)을 형성한다. Cap 폴리뉴클레오타이드로부터 합성된 VP 캡시드 단백질은 일반적으로 상응하는 Cap 뉴클레오타이드 서열에서 개시 코돈(AUG 또는 ATG)과 관련된 펩타이드 서열에서의 첫번째 아미노산(Met1)으로서 메티오닌을 포함한다. 그러나 첫 번째 메티오닌(Met1) 잔기 또는 일반적으로 첫 번째 아미노산(AA1)이 Met-아미노펩티다제와 같은 단백질 처리 효소에 의해 폴리펩타이드 합성 후 또는 합성 동안 절단되는 것이 일반적이다. 이러한 "Met/AA-클리핑" 과정은 종종 폴리펩타이드 서열에서 두 번째 아미노산(예를 들어, 알라닌, 발린, 세린, 트레오닌 등)의 해당 아세틸화와 상호관련이 있다. Met-클리핑은 일반적으로 VP1 및 VP3 캡시드 단백질에서 발생하지만 VP2 캡시드 단백질에서도 발생할 수 있다.

[1274] Met/AA-클리핑이 불완전한 경우, 바이러스 캡시드를 포함하는 하나 이상(1개, 2개 또는 3개)의 VP 캡시드 단백질의 혼합물이 생성될 수 있고, 이의 일부는 Met1/AA1 아미노산(Met+/AA+)을 포함할 수 있고, 이의 일부는 Met/AA-클리핑의 결과로서 Met1/AA1 아미노산이 결여될 수 있다(Met-/AA-). 캡시드 단백질에서 Met/AA-클리핑에 관한 추가의 검토를 위해, 문헌[Jin, et al. Direct Liquid Chromatography/Mass Spectrometry Analysis for Complete Characterization of Recombinant Adeno-Associated Virus Capsid Proteins. *Hum Gene Ther Methods*. 2017 Oct. 28(5):255-267; Hwang, et al. N-Terminal Acetylation of Cellular Proteins Creates Specific Degradation Signals. *Science*. 2010 February 19. 327(5968): 973-977]을 참조하고; 이의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.

[1275] 본 개시내용에 따르면, 캡시드 단백질, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체에 대한 언급은 클리핑된(Met-/AA-) 또는 클리핑되지 않은(Met+/AA+) 중 하나로 제한되지 않고, 맥락상 독립적인 캡시드 단백질, 캡시드 단백질의 혼합물로 구성된 바이러스 캡시드 및/또는 본 개시내용의 캡시드 단백질을 암호화하거나, 기재하거나 생성하거나 초래하는 폴리뉴클레오타이드 서열(또는 이의 단편)을 지칭할 수 있다. 캡시드 단백질 또는 캡시드 폴리펩타이드(예

를 들어, VP1, VP2 또는 VP2)에 대한 직접적인 언급은 또한 Met1/AA1 아미노산을 포함하는(Met+/AA+) VP 캡시드 단백질뿐만 아니라 Met/AA-클리핑의 결과로서 Met1/AA1 아미노산이 결여된(Met-/AA-) 상응하는 VP 캡시드 단백질을 포함할 수 있다.

[1276] 추가로 본 개시내용에 따르면, Met1/AA1 아미노산을 포함하는(Met+/AA+) 하나 이상의 캡시드 단백질을 각각 포함하거나 암호화하는 특정 서열번호(단백질이든 핵산이든)에 대한 언급은 Met1/AA1 아미노산이 결여된 VP 캡시드 단백질을 교시하는 것으로 이해되어야 하는데, 그 이유는 서열 검토 시 단지 첫 번째 목록의 아미노산(Met1/AA1 여부에 관계없이)이 단순히 결여된 임의의 서열을 쉽게 알 수 있기 때문이다.

[1277] 비제한적 예로서, 736개 아미노산 길이이고 AUG/ATG 개시 코돈에 의해 암호화된 "Met1" 아미노산을 포함하는(Met+) VP1 폴리펩타이드 서열에 대한 언급은 또한 735개 아미노산 길이이고 736개 아미노산 Met+ 서열의 "Met1" 아미노산을 포함하지 않는(Met-) VP1 폴리펩타이드 서열을 교시하는 것으로 이해되어야 한다. 두 번째 비제한적 예로서, 736개 아미노산 길이이고 임의의 NNN 개시제 코돈에 의해 암호화된 "AA1" 아미노산을 포함하는(AA1+) VP1 폴리펩타이드 서열에 대한 언급은 또한 735개 아미노산 길이이고 736개 아미노산 AA1+ 서열의 "AA1" 아미노산을 포함하지 않는(AA1-) VP1 폴리펩타이드 서열을 교시하는 것으로 이해되어야 한다.

[1278] VP 캡시드 단백질로부터 형성된 바이러스 캡시드에 대한 언급(예를 들어, 특정 AAV 캡시드 혈청형에 대한 언급)은 Met1/AA1 아미노산을 포함하는(Met+/AA1+) VP 캡시드 단백질, Met/AA1-클리핑의 결과로서 Met1/AA1 아미노산이 결여된(Met-/AA1-) 상응하는 VP 캡시드 단백질 및 이들의 조합(Met+/AA1+ 및 Met-/AA1-)을 포함할 수 있다.

[1279] 비제한적인 예로서, AAV 캡시드 혈청형은 VP1(Met+/AA1+), VP1(Met-/AA1-), 또는 VP1(Met+/AA1+) 및 VP1 (Met-/AA1-)의 조합을 포함할 수 있다. AAV 캡시드 혈청형은 또한 VP3(Met+/AA1+), VP3(Met-/AA1-) 또는 VP3(Met+/AA1+)과 VP3(Met-/AA1-)의 조합을 포함할 수 있고, VP2(Met+/AA1)와 VP2(Met-/AA1-)의 유사한 선택적인 조합을 포함할 수 있다.

[1280] 추가적인 AAV 서열

[1281] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 570, 571, 572, 573, 574, 575 또는 576번 위치 바로 다음에 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 20에 제공된 아미노산 서열 중 임의의 것의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 연속적인 아미노산을 포함한다.

[1282] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 또는 임의의 다른 AAV 혈청형(예를 들어, AAV1, AAV2, AAV3, AAV3b, AAV4, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAVrh74, 서열번호 139, PHP.N, PHP.B 또는 WO 2021/230987(이의 내용은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)의 표 6에 제공된 바와 같은 AAV 혈청형)에서 동일한 위치에 상응하는, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576 또는 577번 위치 바로 다음에 표 1, 2A, 2B, 9, 또는 15 내지 22에 제공된 아미노산 서열 중 임의의 것의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 연속적인 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 22에 제공된 아미노산 서열 중 임의의 것의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 연속적인 아미노산은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 또는 임의의 다른 AAV 혈청형(예를 들어, AAV1, AAV2, AAV3, AAV3b, AAV4, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAVrh74, 서열번호 139, PHP.N, PHP.B, 또는 WO 2021/230987(이의 내용은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)의 표 6에 제공된 바와 같은 AAV 혈청형)에서 동일한 위치에 상응하는, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578, 및/또는 A579번 위치 중 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 전부를 대체한다. 일부 실시형태에서, 표 1, 2A, 2B, 9 또는 15 내지 22에 제공된 아미노산 서열 중 임의의 것의 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16개의 연속적인 아미노산은 서열번호 138에 따라서 넘버링된 또는 임의의 다른 AAV 혈청형(예를 들어, AAV1, AAV2, AAV3, AAV3b, AAV4, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAVrh74, 서열번호 139, PHP.N, PHP.B, 또는 WO 2021/230987(이의 내용은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)의 표 6에 제공된 바와 같은 AAV 혈청형)에서 동일한 위치에 상응하는, T577번 위치를 대체한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 또는 임의의 다른 AAV 혈청형(예를 들어, AAV1, AAV2, AAV3, AAV3b, AAV4, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAVrh74, 서열번호 139, PHP.N, PHP.B, 또는 WO 2021/230987(이의 내용은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)의 표 6에 제공된 바와 같은 AAV 혈청형)에서 동일한 위치에 상응하는, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578, 및/또는 A579번 위치 중 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 5개, 6개, 7개, 8개 또는 전부에서 야생형, 예를 들어, 천연 아미노산 이외의 아미노산을 포함한다 일부

실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 또는 임의의 다른 AAV 혈청형(예를 들어, AAV1, AAV2, AAV3, AAV3b, AAV4, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAVrh74, 서열번호 139, PHP.N, PHP.B, 또는 WO 2021/230987(이의 내용은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)의 표 6에 제공된 바와 같은 AAV 혈청형)에서 동일한 위치에 상응하는, T577번 위치에서 야생형, 예를 들어, 천연 아미노산 이외의 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 또는 임의의 다른 AAV 혈청형(예를 들어, AAV1, AAV2, AAV3, AAV3b, AAV4, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAVrh74, 서열번호 139, PHP.N, PHP.B, 또는 WO 2021/230987(이의 내용은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)의 표 6에 제공된 바와 같은 AAV 혈청형)에서 동일한 위치에 상응하는, T571, N572, N573, Q574, S575, S576, T577, T578, 및/또는 A579번 위치 중 적어도 1개, 2개, 3개, 4개 5개, 6개, 7개, 8개 또는 전부에서 변형, 예를 들어, 치환을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 따라서 넘버링된 또는 임의의 다른 AAV 혈청형(예를 들어, AAV1, AAV2, AAV3, AAV3b, AAV4, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAVrh74, 서열번호 139, PHP.N, PHP.B, 또는 WO 2021/230987(이의 내용은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨)의 표 6에 제공된 바와 같은 AAV 혈청형)에서 동일한 위치에 상응하는, T577 위치에서 변형, 예를 들어, 치환을 포함한다.

[1283] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열 또는 이와 실질적으로 동일한 아미노산 서열(예를 들어, having 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 가짐)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 96% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 97% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 98% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열 또는 이와 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서 AAV 캡시드 폴리펩타이드 또는 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환)이지만 30개, 20개 또는 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환)을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서 AAV 캡시드 폴리펩타이드 또는 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138의 아미노산 서열에 비해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개 내지 30개, 20개 또는 10개 이하의 상이한 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 폴리펩타이드 또는 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 137의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 폴리펩타이드 또는 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 137의 뉴클레오타이드 서열 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는) 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[1284] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 아미노산 서열을 포함하거나 US7427396의 서열번호 1 또는 2; US20030138772의 서열번호 114; US20150315612의 서열번호 199; 또는 US20160289275A1의 서열번호 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40, 41, 43 또는 44(이들 각각의 내용은 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨), 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 갖는) 서열 중 임의의 것의 뉴클레오타이드 서열에 의해서 암호화된다.

[1285] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 569(예를 들어, M569V), 652(예를 들어, D652A), 362(예를 들어, T362M), 359(예를 들어, Q359D), 350(예를 들어, E350Q), 533(예를 들어, P533S), 585(예를 들어, Y585V), 587(예를 들어, L587T), 581(예를 들어, A581T), 582(예를 들어, T582A), 584(예를 들어, T584A)번 위치 또는 이들의 조합에 변형, 예를 들어, 치환을 포함하고, 이들 모두는 서열번호 138에 대해서 넘버링된다.

[1286] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 서열번호 138에 대해서 넘버링된 581 내지 589번 위치 중 하나 이상에서 야생형 AAV5 서열, 예를 들어, 서열번호 138의 아미노산 서열로부터의 아미노산을 포함

한다. 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 변이체는 하기 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 전부를 포함한다: 581번 위치에 야생형 AAV5 서열(예를 들어, 서열번호 138)로부터의 아미노산(예를 들어, 581번 위치에 아미노산 A를 포함함); 582번 위치에 야생형 AAV5 서열(예를 들어, 서열번호 138)로부터의 아미노산(예를 들어, 582번 위치에 아미노산 T를 포함함); 583번 위치에 야생형 AAV5 서열(예를 들어, 서열번호 138)로부터의 아미노산(예를 들어, 583번 위치에 아미노산 G를 포함함); 584번 위치에 야생형 AAV5 서열(예를 들어, 서열번호 138)로부터의 아미노산(예를 들어, 584번 위치에 아미노산 T를 포함함); 585번 위치에 야생형 AAV5 서열(예를 들어, 서열번호 138)로부터의 아미노산(예를 들어, 585번 위치에 아미노산 Y를 포함함); 586번 위치에 야생형 AAV5 서열(예를 들어, 서열번호 138)로부터의 아미노산(예를 들어, 586번 위치에 아미노산 N을 포함함); 587번 위치에 야생형 AAV5 서열(예를 들어, 서열번호 138)로부터의 아미노산(예를 들어, 587번 위치에 아미노산 L을 포함함); 588번 위치에 야생형 AAV5 서열(예를 들어, 서열번호 138)로부터의 아미노산(예를 들어, 588번 위치에 아미노산 Q를 포함함); 589번 위치에 야생형 AAV5 서열(예를 들어, 서열번호 138)로부터의 아미노산(예를 들어, 589번 위치에 아미노산 E를 포함함).

[1287] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드는 581번 위치에 T, 582번 위치에 A, 584번 위치에 A, 585번 위치에 V, 585번 위치에 T, 569번 위치에 V, 652번 위치에 A, 362번 위치에 M, 359번 위치에 Q, 350번 위치에 Q, 533번 위치에 S 또는 이들의 조합을 포함하지 않으며, 이들 모두는 서열번호 138에 대해서 넘버링된다.

[1288] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드는 581 내지 589번 위치(서열번호 138에 따라서 넘버링됨)에 변형, 예를 들어, 치환을 포함하지 않고, 변형은 WO 2021/242909의 표 2, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69 또는 71-86에 제공된 서열 중 임의의 것의 아미노산 서열을 갖는다.

[1289] 본 명세서에 기재된 실시형태 중 임의의 것에서, 서열번호 138에 대해서 넘버링된 위치는 참조 서열 및 쿼리 서열의 정렬을 제공하고, 참조 서열에서의 위치에 상응하는 쿼리 서열에서의 위치에 상응하는 잔기를 식별함으로써 식별될 수 있고, 참조 서열은 서열번호 138이다.

표 6

AAV 서열

형질형	서열 번호	서열
AAV5 WT (아미노 산)	138	MSFVDHPPDWLEEVGEGLEFLGLEAGPPKPKPNQQHQDQARGLVLPGYNYLGP GNGLDRGEPVNRADDEVAREHDISYNEQLEAGDNPYLKYNHADADEFQEKLAADDTS FGGNLKGAVFQAKKRVLEPFGLVEEGAKTAPTGKRIDHDFPKRKKARTEEDSKPS TSSDAEAGPSGSQQLQIPAQPASSLGADTMSAGGGGGLGDNNGADGVGNASGD WHCDSTWMGDRVVTKSTRTWVLPSSYNNHQYREIKSGSVGDSNANAYFGYSTPW GYFDFNRFHSHWSPRDWQRLINNYWGFRPRSLRVKIFNIQVKEVTVQDSTTTIAN NLSTVQVFTDDDYQLPYVVGNGTEGCLPAFPQVFTLPQYGYATLNRDN10 개 P TERSSFFCLEYFPSKMLRTGNNFEFTYNFEEVPFHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYL YRFVSTNNTGGVQFNKNLAGRYANTYKNWFGPMGRTQGWNLGSVGNRASVS AFATTNRMELEGASYQVPPQPNGMTNNLQGSNTYALENTMIFNSQPANPGTTAT YLEGNMLITSESETQPVNRVAYNVGGQMATNNQSSTTAPATGTYNLQEIIVPGSV WMERDVYLQGPWIAKIPETGAHFHPSPAMGGFGLKHPPPMMLIKNTPVPGNITSF SDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKENSKRWNPFIQYTNNDPQFVDFAPDS TGEYRTTRPIGTRYLTRPL
AAV5 WT VP2 (아미노 산, 서열번호 138 의 137- 724 번 위치)	744	TAPTGKRIDHDFPKRKKARTEEDSKPSTSSDAEAGPSGSQQLQIPAQPASSLGADT MSAGGGGGLGDNNGADGVGNASGDWHCDSTWMGDRVVTKSTRTWVLPSSYN NHQYREIKSGSVGDSNANAYFGYSTPWGYFDFNRFHSHWSPRDWQRLINNYWG FRPRSLRVKIFNIQVKEVTVQDSTTTIANNLSTVQVFTDDDYQLPYVVGNGTEGC LPAFPQVFTLPQYGYATLNRDN10 개 PTERSSFFCLEYFPSKMLRTGNNFEFTYN FEEVPFHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYLRFVSTNNTGGVQFNKNLAGRYANTY KNWFGPMGRTQGWNLGSVGNRASVSFAATTNRMELEGASYQVPPQPNGMTN NLQGSNTYALENTMIFNSQPANPGTTATYLEGNMLITSESETQPVNRVAYNVGGQ MATNNQSSTTAPATGTYNLQEIIVPGSVWMERDVYLQGPWIAKIPETGAHFHPSPA MGGFGLKHPPPMMLIKNTPVPGNITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKE NSKRWNPFIQYTNNDPQFVDFAPDSTGEYRTTRPIGTRYLTRPL
AAV5 WT VP3 (아미노 산, 서열번호 138 의 193- 724 번 위치)	750	MSAGGGGGLGDNNGADGVGNASGDWHCDSTWMGDRVVTKSTRTWVLPSSYN NHQYREIKSGSVGDSNANAYFGYSTPWGYFDFNRFHSHWSPRDWQRLINNYWG FRPRSLRVKIFNIQVKEVTVQDSTTTIANNLSTVQVFTDDDYQLPYVVGNGTEGC LPAFPQVFTLPQYGYATLNRDN10 개 PTERSSFFCLEYFPSKMLRTGNNFEFTYN FEEVPFHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYLRFVSTNNTGGVQFNKNLAGRYANTY KNWFGPMGRTQGWNLGSVGNRASVSFAATTNRMELEGASYQVPPQPNGMTN NLQGSNTYALENTMIFNSQPANPGTTATYLEGNMLITSESETQPVNRVAYNVGGQ MATNNQSSTTAPATGTYNLQEIIVPGSVWMERDVYLQGPWIAKIPETGAHFHPSPA MGGFGLKHPPPMMLIKNTPVPGNITSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKE NSKRWNPFIQYTNNDPQFVDFAPDSTGEYRTTRPIGTRYLTRPL
AAV5 WT (DNA)	137	atgtctttttgatcacctccagatttggtgaagaagttggtgaagctcttcgcgagtttttggccttgaagcgggccaccga aaccaaaacccaatcagcagcatcaagatcaagccgtgtctgtgtgctcctgttataactatctcggaccggaaacggtctc gatcgaggagagcctgtcaacagggcagacgaggtgcgcgcgagagcacgacatctctgtacaacgagcagcttgaggcgga gacaacccctacctcaagtacaacacgcggacgcccagtttcaggagaagctcgcgacgacacatcttcgggggaaacct cggaaaggcagctcttcaggccaagaaagggttctcgaaccttttgctgttggaagagggtgctaagacggccctaccgg aaagcggatagacgaccactttccaaaaaagaagaagctcggaccgaagaggactccaagccttcacctcgtcagacgcc gaagctggaccagcggatcccagcagctgcaaatcccagccaaccagcctcaagtttgggagctgatacaatgtctcgggg aggtgctggccattggcgacaataaccaaggtccgagtgaggatggcaatgcctcgggagattgcatggcattccacgt ggatggggacagagctgtcaccagtcacccgaacgtgggtgctgccagctacaacaaccaccagctaccgagagatcaa aagcggctccgtcgacggaagcaacccaacgctactttgatacagaccccctgggggtaactttgactttaaccgtccac agccactggagcccccagactgcaaaagactcatcaactactgggcttcagaccccgtccctcagagtgcaaatcttc aacattcaagtcaagaggtcacggtgcaggactccaccaccatcgccaacaacctcactccaccgtccaagtgtttacgg acgacgactaccagctccctacgtcgtcgcaacgggaccgaggatgctcggccttcctccctccgaggtctttacgtcgc cgagctacggttacgagcgtgaaccgcgacaacacagaaatcccaccgagaggagcagcttctctgctagagctac ccagcaagatgctgagacgggcaacaacttgagtttactacaactttgaggaggtgcccctccactccagcttcgctccag cagaacctgttcaagctggccaaccgctgtggaccagtactgtaccgcttcgtgagcacaaataacactggcgagctccagt tcaacaagaacctggccggagatagccaacactcaaaaactgttccggggccatggggcgaaccagggtcgaa

[1290]

		cctgggctccggggtcaaccgcgccagtgctcagcgccttcgccacgaccaataggatggagctcaggggcgaggtaccag gtgcccccgagccgaacggcatgaccaaacctccagggcagcaacacatgacccctggagaacactatgatctcaacag ccagccggcgcaaccggggcaccaccgccagctacctcagggcaacatgctcatcaccagcgagagcgagacgcagccgg tgaaccgcgtggcgtaacgtcgggcgagatggccaccaaacacagagctcTACTACTGCCCGCGGA CCGGCACGTACAACCTCCAGGAAATCGTGCCCGGCAGCGTGTGGATGGAGAG GGACGTGTACCTCCAAGGACCCATCTGGGCCAAGATCCCAGAGACGGGGGCG CACTTTCACCCCTCTCCGGCCATGGGCGGATTGCGACTCAAACACCCACCGCC CATGATGCTCATCAAGAACACGCTGTGCCCGGAAATATCACCAGCTTCTCGG ACGTGCCCGTCAGCAGCTTCATCACCAGTACAGCACCGGGCAGGTACCGGTG GAGATGGAGTGGGAGCTCAAGAAGGAAACTCCAAGAGGTGGAACCCAGAG ATCCAGTACACAAACAATAACGACCCCAAGTTGTGGACTTTGCCCGGGA CAGCACCGGGAATACAGAACCACAGACCTATCGGAACCCGATACCTTACC CGACCCCTTTAA
AAV9/hu. 14 WT (아미노산)	139	MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPYKY LPGPNGLDKGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADADEFQERL KEDTSFGGNLGRAVFQAKKRLLEPLGLVEEAATAAPGKKRPVEQSPQEPDSSAGI GKSGAQPAKKRLNFGQGTGDTESVDPQPIGEPAPAPSGVSLTMASGGGAPVAD NNEGADGVGSSSNWHDQSQWLGDRTVTTSTRTWALPTYNNHLYKQISNSTSGG SSNDNAYFGYSTPWGYDFNRFHCHFSRDPWQRLINNNWGFPRKRLNFKLFNIQ VKEVTDNNGVKTIANNLTSTVQVFTDSYQLPYVLGSAHEGCLPPFPADVFMIPQ YGYLTLNDGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSYEFENVPFHSSYAHQS LDRLMNPILIDQYLYLSKTINGSGQNQQLKFSVAGPSNMAVQGRNYTPGPSYRQ QRVSTTVTQNNNSEFAWPAGSSWALNGRNSLMNPGPAMASHKEGEDRFFPLSGS LIFGKQGTGRDNDVADKVMITNEEEIKTTNPVATESYGVQVATNHQSAQAQAQTG WVQNQGLPGMVWQDRDVYLQGPWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGMKHPPPPQIL IKNTPVPADPPTAFNKDKLNSFITQYSTGVSVSEIEWELQKENSQRWNPEIQYTSN YYKSNNVEFAVNTGEGVYSEPRPIGTRYLTRNL

AAV 입자의 바이러스 계능

일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 조직(예를 들어, CNS, 심장, 간, 및/또는 근육)에 대한 바이러스 계능의 전달을 위해서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자는 조직 또는 세포, 예를 들어, CNS, DRG, 심장, 간 또는 근육 세포 또는 조직에 대한 바이러스 계능의 전달을 위해서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 재조합 AAV 입자이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 단리된 AAV 입자이다.

바이러스 계능은 임의의 페이로드, 예컨대, 비제한적으로 폴리펩타이드(예를 들어, 치료용 폴리펩타이드), 항체, 효소, RNAi 작용제 및/또는 유전자 편집 시스템의 성분을 암호화할 수 있다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 정맥내 전달 이후에 CNS의 세포에 페이로드를 전달하는 데 사용된다. 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 정맥내 전달 이후에 DRG의 세포에 페이로드를 전달하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 정맥내 전달 이후에 심장의 세포에 페이로드를 전달하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 정맥내 전달 이후에 근육, 예를 들어, 심장 근육의 세포에 페이로드를 전달하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 정맥내 전달 이후에 간의 세포에 페이로드를 전달하는 데 사용된다.

일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자의 바이러스 계능은 페이로드를 암호화하는 트랜스진을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 바이러스 계능은 역위 말단 반복부 서열(ITR)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 바이러스 계능은 2개의 ITR 서열을 포함하는 데, 하나는 바이러스 계능의 5' 단부(예를 들어, 암호화된 페이로드에 대해서 5')에 존재하고, 하나는 바이러스 계능의 3' 단부(예를 들어, 암호화된 페이로드에 대해서 3')에 존재한다. 일부 실시형태에서, AAV 입자, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자의 바이러스 계능은 조절 요소(예를 들어, 프로모터), 미번역 영역(UTR), miR 결합 부위, 폴리아데닐화 서열(polyA), 필러 또는 스택퍼(stuffer) 서열, 인트론, 및/또는 링커 서열(예를 들어, 트랜스진 발현을 향상시키기 위해서)을 포함할 수 있다.

일부 실시형태에서, 바이러스 계능 성분은 표적 조직(예를 들어, CNS(예를 들어, 뇌, 척수 또는 둘 다), 심장, 간, 및/또는 근육 조직)에서 페이로드의 발현을 위해서 선택 및/또는 조작된다.

바이러스 계능 성분: 역위 말단 반복부(ITR)

일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자는 ITR 및 페이로드를 암호화하는 트랜스진을 포함하는 바이러스 계능을 포함한다. 일 실시형태에서, 바이러스 계능은 2개의 ITR을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이들 2개의 ITR은 5' 및 3' 단부에서 페이로드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에

측정한다. 일부 실시형태에서, ITR은 복제를 위한 인식 부위를 포함하는 복제 원점으로서 기능한다. 일부 실시형태에서, ITR은 상보성일 수 있고 대칭으로 정렬될 수 있는 서열 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이 바이러스 게놈에 혼입된 ITR은 자연 발생 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 재조합적으로 유도된 폴리뉴클레오타이드 서열로 구성될 수 있다.

[1299] 일부 실시형태에서, ITR은 캡시드 폴리펩타이드와 동일한 혈청형, 예를 들어 임의의 공지된 혈청형 또는 이의 변이체로부터 선택된 캡시드 변이체로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, ITR은 캡시드와 다른 혈청형일 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이러스 게놈은 2개의 ITR 서열 영역을 포함하고, ITR은 서로 동일한 혈청형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 바이러스 게놈은 2개의 ITR 서열 영역을 포함하고, ITR은 상이한 혈청형을 갖는다. 비제한적인 예는 캡시드와 동일한 혈청형을 갖는 ITR 중 0개, 1개 또는 둘 다를 포함한다. 일부 실시형태에서 AAV 입자의 바이러스 게놈의 두 ITR은 AAV2 ITR이다.

[1300] 독립적으로, 각각의 ITR은 약 100 내지 약 150개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. ITR은 약 100 내지 105개의 뉴클레오타이드 길이, 106 내지 110개의 뉴클레오타이드 길이, 111 내지 115개의 뉴클레오타이드 길이, 116 내지 120개의 뉴클레오타이드 길이, 121 내지 125개의 뉴클레오타이드 길이, 126 내지 130개의 뉴클레오타이드 길이, 131 내지 135개의 뉴클레오타이드 길이, 136 내지 140개의 뉴클레오타이드 길이, 141 내지 145개의 뉴클레오타이드 길이 또는 146 내지 150개의 뉴클레오타이드 길이일 수 있다. 일부 실시형태에서, ITR은 140 내지 142개의 뉴클레오타이드 길이이다. ITR 길이의 비제한적인 예는 102, 105, 130, 140, 141, 142, 145개의 뉴클레오타이드 길이이다.

[1301] *바이러스 게놈 성분: 프로모터*

[1302] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자의 바이러스 게놈은 표적 특이성 및 발현을 향상시키기 위한 적어도 하나의 요소를 포함한다(예를 들어, 문헌[Powell et al. Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity 및 Expression in Gene Therapy, 2015] 참조, 이의 내용 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨). 페이로드 표적 특이성 및 발현을 향상시키기 위한 요소의 비제한적인 예는, 프로모터, 내인성 miRNA, 전사 후 조절성 요소(PRE), 폴리아데닐화(PolyA) 신호 서열 및 상류 인핸서(USE), CMV 인핸서 및 인트론을 포함한다.

[1303] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자는 페이로드를 암호화하는 트랜스진을 포함하는 핵산을 포함하는 바이러스 게놈을 포함하고, 트랜스진은 프로모터에 작동 가능하게 연결된다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 중 특이적 프로모터, 유도성 프로모터, 조직 특이적 프로모터 또는 세포 주기 특이적 프로모터이다(예를 들어, 문헌[Parr et al., Nat. Med.3:1145-9 (1997)]에 기재된 바와 같은 프로모터; 상기 문헌의 내용은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨).

[1304] 일부 실시형태에서, 프로모터는 자연 발생 또는 비-자연 발생 프로모터일 수 있다. 프로모터의 비제한적인 예는 바이러스, 식물 및 포유동물 또는 인간으로부터 유래된 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 인간 세포 또는 시스템으로부터 유래된 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 절단되거나 돌연변이될 수 있고, 예를 들어, 프로모터 변이체일 수 있다.

[1305] 일부 실시형태에서, 프로모터는 예를 들어, 다수의 조직에서 발현될 수 있는 유비쿼터스 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 인간 신장 인자 1 α -소단위(EF1 α) 프로모터, 거대세포바이러스(CMV) 극초기 인핸서 및/또는 프로모터, 치킨 β -액틴(CBA) 및 이의 유도체 CAG, β 글루쿠코니다제(GUSB) 프로모터 또는 유비쿼틴 C(UBC) 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 예를 들어, 중추 또는 말초 신경계의 조직 또는 세포, (예를 들어, 전두 피질) 내부의 표적 영역, 및/또는 내부 세포의 서브세트(예를 들어, 흥분성 뉴런)에서 발현할 수 있는, 세포 또는 조직 특이적 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 흥분성 뉴런(예를 들어, 글루타메이트성), 저해성 뉴런(예를 들어, GABA-활성성), 교감 또는 부교감 신경계의 뉴런, 감각 뉴런, 후근 신경절의 뉴런, 운동 뉴런, 또는 미세아교세포, 성상아교 세포, 성상세포, 희소돌기아교세포 및/또는 슈만 세포와 같은 신경계의 지지 세포에서 페이로드의 발현이 가능한 세포 유형 특이적 프로모터이다.

[1306] 일부 실시형태에서, 프로모터는 간 특이적 프로모터(예를 들어, hAAT, TBG), 골격근 특이적 프로모터(예를 들어, 테스민, MCK, C512), B 세포 프로모터, 단핵구 프로모터, 백혈구 프로모터, 대식세포 프로모터, 체장 세포 세포 프로모터, 내피 세포 프로모터, 폐 조직 프로모터 및/또는 심장 또는 심혈관 프로모터(예를 들어 α MHC, cTnT 및 CMV-MLC2k)를 포함한다.

[1307] 일부 실시형태에서, 프로모터는 중추 신경 시스템의 조직 또는 세포에서 페이로드 발현을 위한 조직-특이적 프

로모터이다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 시냅신(Syn) 프로모터, 글루타메이트 소포 수송체(VGLUT) 프로모터, 소포 GABA 수송체(VGAT) 프로모터, 파르발부민(PV) 프로모터, 나트륨 채널 Na_v 1.8 프로모터, 타이로신 하이드록실라제(TH) 프로모터, 콜린 아세틸트랜스퍼라제(ChAT) 프로모터, 메틸-CpG 결합 단백질 2(MeCP2) 프로모터, Ca^{2+} /칼모둘린-의존성 단백질 키나제 II(CaMKII) 프로모터, 대사자극성 글루타메이트 수용체 2(mGluR2) 프로모터, 신경필라멘트 경쇄(NFL) 또는 중쇄(NFH) 프로모터, 뉴런 특이적 엔올라제(NSE), β -글로빈 미니유전자 $n\beta 2$ 프로모터, 프리프로엔케팔린(PPE) 프로모터, 엔케팔린(Enk) 프로모터 및 흥분성 아미노산 수송체 2(EAAT2) 프로모터 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 정상세포, 예를 들어, 신경아교원섬유 산성 단백질(GFAP) 프로모터 및 EAAT2 프로모터 또는 이의 단편에서 발현이 가능한 세포 유형 특이적 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 희소돌기아교세포, 예를 들어, 수초 염기성 단백질(MBP) 프로모터 또는 이의 단편에서 발현이 가능한 세포 유형 특이적 프로모터이다.

[1308] 일부 실시형태에서, 프로모터는 GFAP 프로모터이다. 일부 실시형태에서, 프로모터는 시냅신(syn 또는 syn1) 프로모터 또는 이의 단편이다.

[1309] 일부 실시형태에서, 프로모터는 인슐린 프로모터 또는 이의 단편을 포함한다.

[1310] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자 내에 포함된) 바이러스 게놈의 프로모터는 예를 들어, 표 40에 제공된 바와 같은 EF-1 α 프로모터 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, EF-1 α 프로모터는 서열번호 2100, 2101, 2103, 2104, 2108, 2109, 2111 내지 2120 중 어느 하나의 뉴클레오타이드 서열 또는 표 8에 제공된 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나, 서열번호 2100, 2101, 2103, 2104, 2108, 2109, 2111 내지 2120의 뉴클레오타이드 서열 또는 표 8에 제공된 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나에 비해서 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 2100, 2101, 2103, 2104, 2108, 2109, 2111 내지 2120 중 어느 하나 또는 표 8에 제공된 뉴클레오타이드 서열 중 어느 하나와 적어도 70%(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%) 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

표 8

예시적인 프로모터 변이체

설명	서열	서열번호
EF1a 프로모터 (인트론 밑줄)	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCGGAGAAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAAGTGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTAAGTGCAGTAGTCCGCGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCCTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTTCGAGGCCTTGGCTTAAGGAGCCCCCTTCGCTCGTCTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGCGCTGGGGCCGCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTCGATAAAGTCTCTAGCCATTTAAAAATTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTTCGGTCTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTTCGGCGAGGCGGGGCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTTCGGCACCAAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCCTAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGAATTGCCCTTTTGAAGTTTGGATCTTGTTTCAATCTCAAGCCTCAGACAGTGTTCAAAGTTTTTCTCCATTTCAGGTGTCGTGA	2100
miniEF1a	GCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCGGAGAAAGTTGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACGCGTAAG	2101
프로모터 변이체 1	GCATG	
프로모터 변이체 2	GGTGGAGAAGAGCATG	2103
프로모터 변이체 3	GTCATCACTGAGGTGGAGAAGAGCATG	2104
프로모터 변이체 4	CGTGAG	
프로모터 변이체 5	GT	
프로모터 변이체 6	GCTCCGGT	
프로모터 변이체 19	GCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCGGAGAAAGTTGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAG	2108
프로모터 변이체 20	GCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCGGAGAAAGTTGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACGC	2109

[1311]

프로모터 변이체 7	GTAAG	
프로모터 변이체 8	GTGCCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCCGAGAAG TTGGGGGAGGGGTGCGCAATTGAACCGGTGCTAGAGAAGGTGGCG CGGGGTAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTAAGTGCAGTAGTCGCGGTGAACG TTCTTTTCGCAACGGGTTTGGCCGAGAACACGCGTAAG	2111
프로모터 변이체 9	GCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCCG AGAAGTTGGGGGAGGGGTGCGCAATTGAACCGGTGCTAGAGAAGG TGGCGCGGGTAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTAAGTGCAGTAGTCGCGGT TTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCGGT GAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTGGCCGAGAACACGCGTAAG	2112
프로모터 변이체 10	CGTGAGGCTCCCGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACA GTCCCCGAGAAGTTGGGGGAGGGGTGCGCAATTGAACCGGTGCTA GAGAAGGTGGCGGGGTAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTAAGTGCAGTAG TCCGCGCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAG TCGCGGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTGGCCGAGAACACGCG TAAG	2113
프로모터 변이체 11	CGTGAGGCTCCCGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACA GTCCCCGAGAAGTTGGGGGAGGGGTGCGCAATTGAACCGGTGCTA GAGAAGGTGGCGGGGTAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTAAGTGCAGTAG TCCGCGCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAG TCGCGGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTGGCCGAGAACACAG	2114
프로모터 변이체 12	GCATGCGTGAGGCTCCCGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGC CCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGAGGGGTGCGCAATTGAACCGGT GCTAGAGAAGGTGGCGGGGTAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTA CTGGCTCCGCGCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGC AGTAGTCGCGGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTGGCCGAGAAC ACGCGTAAG	2115
프로모터 변이체 13	GCATGCGTGAGGCTCCCGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGC CCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGAGGGGTGCGCAATTGAACCGGT GCTAGAGAAGGTGGCGGGGTAACTGGGAAAGTGATGTCGTGTA CTGGCTCCGCGCTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGC AGTAGTCGCGGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTTGGCCGAGAAC ACAG	2116
프로모터 변이체 14	GGTGAGAGAAGAGCATGCGTGAGGCTCCCGTGCCCGTCAGTGGGCAGA GCGCACATCGCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGAGGGGTGCGCA ATTGAACCGGTGCTAGAGAAGGTGGCGGGGTAACTGGGAAAGT GATGTCGTGTAAGTGCAGTAGTCGCGGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTT GCCGCCAGAACACGCGTAAG	2117
프로모터 변이체 15	GGTGAGAGAAGAGCATGCGTGAGGCTCCCGTGCCCGTCAGTGGGCAGA GCGCACATCGCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGAGGGGTGCGCA ATTGAACCGGTGCTAGAGAAGGTGGCGGGGTAACTGGGAAAGT GATGTCGTGTAAGTGCAGTAGTCGCGGTGAACGTTCTTTTCGCAACGGGTTT GCCGCCAGAACACAG	2118
프로모터 변이체 16	GTCATCACTGAGGTGGAGAAGAGCATGCGTGAGGCTCCCGTGCCCGT CAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGG AGGGGTGCGCAATTGAACCGGTGCTAGAGAAGGTGGCGGGGTAA ACTGGGAAAGTGATGTCGTGTAAGTGCAGTAGTCGCGGTGAACGTTCTTTTC GCAACGGGTTTGGCCGAGAACACGCGTAAG	2119
프로모터 변이체 18	GTCATCACTGAGGTGGAGAAGAGCATGCGTGAGGCTCCCGTGCCCGT CAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGG AGGGGTGCGCAATTGAACCGGTGCTAGAGAAGGTGGCGGGGTAA ACTGGGAAAGTGATGTCGTGTAAGTGCAGTAGTCGCGGTGAACGTTCTTTTC GCAACGGGTTTGGCCGAGAACACAG	2120

[1312]

[1313] 바이러스 게놈 성분: 미번역 영역(UTR)

[1314] 일부 실시형태에서, 유전자의 야생형 미번역 영역(UTR)은 전사되지만 번역되지 않는다. 일반적으로, 5' UTR은 전사 개시 부위에서 시작하여 개시 코돈에서 끝나고, 3' UTR은 종결 코돈 바로 다음에 개시하여 전사에 대한 종료 신호까지 지속된다.

[1315] 특정 표적 기관(예를 들어, CNS 조직, 근육 또는 DRG)의 풍부하게 발현되는 유전자에서 일반적으로 발견되는 특성은 UTR 내에서 조작되어 안정성 및 단백질 생산을 증진시킬 수 있다. 비제한적 예로서, 뇌에서 정상적으로 발현되는 mRNA로부터의 5' UTR(예를 들어, 헌팅틴)은 뉴런 세포 또는 중추 신경계의 다른 세포에서의 발현을 증진시키기 위해 본 명세서에 기재된 AAV 입자의 바이러스 게놈에서 사용될 수 있다.

[1316] 이론에 얽매이지 않음은 아니지만, 야생형 5' 미번역 영역(UTR)은 번역 개시에서 역할을 하는 특성을 포함한다. 리보솜이 많은 유전자의 번역을 개시하는 과정에 관여하는 것으로 일반적으로 알려진 Kozak 서열은 일반적으로 5' UTR에 포함된다. Kozak 서열은 공통(consensus) CCR(A/G)CCAUGG를 갖고, 여기서 R은 개시 코돈(ATG)의 3개

염기 상류에 있는 퓨린(아데닌 또는 구아닌)이고, 그 다음에 또 다른 'G'가 따른다.

- [1317] 일 실시형태에서, 바이러스 게놈 내의 5'UTR은 Kozak 서열을 포함한다.
- [1318] 일 실시형태에서, 바이러스 게놈 내의 5'UTR은 Kozak 서열을 포함하지 않는다.
- [1319] 이론에 얽매이지 않음은 아니지만, 야생형 3' UTR은 그 안에 내장된 아데노신 및 우리딘의 스트레치를 갖는다고 알려져 있다. 이러한 AU 풍부 시그니처는 전환율이 높은 유전자에서 특히 일반적이다. 이의 서열 특성 및 기능적 성질을 기반으로 AU 풍부 요소(ARE)는 3개의 부류로 분리될 수 있다(Chen et al., 1995, 이의 내용은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨): Class I ARE, 예컨대, 비제한적으로 c-Myc 및 MyoD는 U-풍부 영역 내에 AUUUA 모티프의 여러 분산 카피를 함유한다. Class II ARE, 예컨대, 비제한적으로 GM-CSF 및 TNFα는 2개 이상의 중첩 UUAUUUA(U/A)(U/A) 노나머를 갖는다. Class III ARE, 예컨대, 비제한적으로 c-Jun 및 미오제닌은 매우 덜 한정되어 있다. 이들 U 풍부 영역은 AUUUA 모티프를 함유하지 않는다. ARE에 결합하는 대부분의 단백질은 메신저를 불안정화시키는 것으로 공지되어 있는 반면 ELAV 계열의 구성원, 특히 HuR은 mRNA의 안정성을 증가시키는 것으로 보고되었다. HuR은 모든 3개의 부류의 ARE에 결합한다. HuR 특이적 결합 부위의 핵산 분자의 3' UTR 내에서의 조작은 HuR 결합을 유도하고 따라서 생체내에서 메시지를 안정화시킨다.
- [1320] 3' UTR AU 풍부 요소(ARE)의 도입, 제거 또는 변형은 폴리뉴클레오타이드의 안정성을 조절하는 데 사용될 수 있다. 특정 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, 바이러스 게놈의 페이로드 영역을 조작할 때, 하나 이상의 ARE 카피를 도입하여 폴리뉴클레오타이드를 덜 안정하게 만들고 이에 따라 번역을 줄이고 생성된 단백질의 생산을 감소시킬 수 있다. 마찬가지로, ARE를 동정하고 제거하거나 돌연변이시켜 세포내 안정성을 증가시켜 생성된 단백질의 번역 및 생산을 증가시킬 수 있다.
- [1321] 일 실시형태에서, 바이러스 게놈의 3' UTR은 poly-A 꼬리의 주형 추가를 위한 올리고(dT) 서열을 포함할 수 있다.
- [1322] 일 실시형태에서, 바이러스 게놈은 적어도 하나의 miRNA 씨드, 결합 부위 또는 전체 서열을 포함할 수 있다. 마이크로RNA(또는 miRNA 또는 miR)는 핵산 표적 부위에 결합하고 핵산 분자 안정성을 감소시키거나 번역을 저해함으로써 유전자 발현을 하향 조절하는 19 내지 25개 뉴클레오타이드 비암호 RNA이다. 일부 실시형태에서, 마이크로RNA 서열은 씨드 영역, 예를 들어, 핵산의 miRNA 표적 서열에 완전하게 또는 부분적으로 상보적인 왓슨-크릭 서열을 갖는, 성숙한 마이크로RNA의 2 내지 8번 위치의 영역 내의 서열을 포함한다.
- [1323] 일 실시형태에서, 바이러스 게놈은 적어도 하나의 miRNA 결합 부위, 전체 서열 또는 씨드 영역을 포함, 변경 또는 제거하도록 조작될 수 있다.
- [1324] 당업계에 공지된 임의의 유전자로부터의 임의의 UTR은 AAV 입자의 바이러스 게놈에 혼입될 수 있다. 이러한 UTR 또는 이의 일부는 이들이 선택된 유전자에서와 동일한 배향으로 배치되거나 이들은 배향 또는 위치가 변경될 수 있다. 일 실시형태에서, AAV 입자의 바이러스 게놈에 사용되는 UTR은 역위, 단축, 연장될 수 있는데, 이는 당업계에 공지된 하나 이상의 다른 5' UTR 또는 3' UTR로 만들어진다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, UTR과 관련하여 "변경된"이라는 용어는 UTR이 참조 서열과 관련하여 일부 방식으로 변화되었음을 의미한다. 예를 들어, 3' 또는 5' UTR은 상기에서 교시된 배향 또는 위치에서의 변화에 의해 야생형 또는 네이티브 UTR에 비해 변경될 수 있거나 추가 뉴클레오타이드의 포함, 뉴클레오타이드의 결실, 뉴클레오타이드의 스와핑 또는 전위에 의해 변경될 수 있다.
- [1325] 일 실시형태에서, AAV 입자의 바이러스 게놈은 야생형 UTR의 변이체가 아닌 적어도 하나의 인공 UTR을 포함한다.
- [1326] 일 실시형태에서, AAV 입자의 바이러스 게놈은 단백질이 공통 기능, 구조, 특성 또는 성질을 공유하는 전사체 패밀리로부터 선택된 UTR을 포함한다.
- [1327] *바이러스 게놈 성분: 폴리아데닐화 서열*
- [1328] 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)의 바이러스 게놈은 적어도 하나의 폴리아데닐화 서열을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)의 바이러스 게놈은 페이로드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 3' 단부와 3' ITR의 5' 단부 사이에 폴리아데닐화 서열을 포함한다.
- [1329] *바이러스 게놈 성분: 인트론*

- [1330] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)의 바이러스 게놈은 표적 특이성 및 발현을 향상시키기 위한 요소, 예컨대, 인트론을 포함한다(예를 들어, 문헌[Powell et al. *Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy*, Discov. Med, 2015, 19(102): 49-57] 참조, 이의 내용 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함됨). 인트론의 비제한적 예는 MVM(67 내지 97bps), F.IX 절단된 인트론 1(300bps), β -글로빈 SD/면역글로불린 중쇄 스플라이스 수용자(250bps), 아데노바이러스 스플라이스 공여자/면역글로빈 스플라이스 수용자(500bps), SV40 후기 스플라이스 공여자/스플라이스 수용자(19S/16S)(180bps) 및 하이브리드 아데노바이러스 스플라이스 공여자/IgG 스플라이스 수용자(230bps)를 포함한다.
- [1331] *바이러스 게놈 성분: 스테퍼 서열*
- [1332] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자의 바이러스 게놈은 패키징 효율 및 발현을 개선하기 위해 적어도 하나의 요소, 예를 들어, 스테퍼 또는 필터 서열을 포함한다. 스테퍼 서열의 비제한적인 예는 알부민 및/또는 알파-1 안티트립신을 포함한다. 임의의 공지된 바이러스, 포유동물, 또는 식물 서열은 스테퍼 서열로서 사용하기 위해 조작될 수 있다.
- [1333] 일부 실시형태에서, 스테퍼 또는 필터 서열은 길이가 100 내지 3500개 뉴클레오타이드일 수 있다. 스테퍼 서열은 약 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 또는 3000개 뉴클레오타이드의 길이를 가질 수 있다.
- [1334] *바이러스 게놈 성분: miRNA*
- [1335] 일부 실시형태에서, 바이러스 게놈은 조직 또는 세포, 예를 들어, DRG(후근 신경절) 또는 다른 신경절의 뉴런, 예컨대, 교감 신경계 또는 부교감 신경계의 뉴런에서 페이로드의 발현을 감소시키기 위해서 miRNA를 암호화하는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, miRNA, 예를 들어, miR183, miR182 및/또는 miR96은 DRG 뉴런에서 바이러스 게놈의 발현을 조절, 예를 들어 감소시키기 위해 바이러스 게놈에 암호화될 수 있다. 또 다른 비제한적 예로서, miR-122 miRNA는 간에서 바이러스 게놈의 발현을 조절, 예를 들어 감소시키기 위해 바이러스 게놈에 암호화될 수 있다. 일부 실시형태에서, miRNA, 예를 들어, miR-142-3p는 예를 들어, 면역 세포(예를 들어, 수지상 세포(DC), 대식세포 및 B-림프구를 포함하는 항원 제시 세포 또는 APC)를 포함하는 조혈 계통의 세포 또는 조직에서 바이러스 게놈의 발현을 조절, 예를 들어 감소시키기 위해 바이러스 게놈에 암호화될 수 있다. 일부 실시형태에서, miRNA, 예를 들어, miR-1은 심장의 세포 또는 조직에서 바이러스 게놈의 발현을 조절, 예를 들어 감소시키기 위해 바이러스 게놈에 암호화될 수 있다.
- [1336] *바이러스 게놈 성분: miR 결합 부위*
- [1337] 본명세서에 개시된 AAV 바이러스 입자의 조직- 또는 세포-특이적 발현은 조직- 또는 세포-특이적 조절 서열, 예를 들어, 프로모터, 인핸서, 마이크로RNA 결합 부위, 예를 들어, 탈표적화 부위를 도입함으로써 향상될 수 있다. 이론에 얽매이지 않음은 아니지만, 암호화된 miR 결합 부위는 상응하는 내인성 마이크로RNA(miRNA) 또는 조직 또는 세포, 예를 들어 비표적화 세포 또는 조직에서 상응하는 제어된 외인성 miRNA의 발현을 기준으로 본 명세서에 개시된 바이러스 게놈 상의 관심 유전자의 발현을 조절, 예를 들어, 방해, 억제 또는 달리 저해할 수 있는 것으로 여겨진다. 일부 실시형태에서, miR 결합 부위는 상응하는 mRNA가 발현되는 세포 또는 조직에서 본 명세서에 기재된 AAV 입자의 바이러스 게놈에 의해 암호화된 페이로드의 발현을 조절, 예를 들어 감소시킨다.
- [1338] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자의 바이러스 게놈은 마이크로RNA 결합 부위, 예를 들어 탈표적화 부위를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자의 바이러스 게놈은 miR 결합 부위, 마이크로RNA 결합 부위 시리즈(miR BS) 또는 이의 역 상보체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [1339] 일부 실시형태에서, miR 결합 부위 시리즈 또는 miR 결합 부위를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 바이러스 게놈의 3'-UTR 영역(예를 들어, 페이로드를 암호화하는 핵산 서열에 대해 3')에 위치하고, 예를 들어, polyA 서열 전에, 바이러스 게놈의 5'-UTR 영역(예를 들어, 페이로드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에 대해 5'), 또는 둘 다에 위치한다.
- [1340] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 miR 결합 부위(miR BS)의 적어도 1 내지 5개 카피, 예를 들어 적어도 1 내지 3개, 2 내지 4개, 3 내지 5개, 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 카피를 포함한다. 일부 실시형태에서, 모든 카피는 동일하고, 예를 들어 동일한 miR 결합 부위를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된

miR 결합 부위 시리즈 내의 miR 결합 부위는 연속적이고 스페이서에 의해 분리되지 않는다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 시리즈 내의 miR 결합 부위는 스페이서, 예를 들어 비암호 서열에 의해 분리된다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 약 1 내지 6개 뉴클레오타이드 또는 약 5 내지 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 약 7 내지 8개 뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스페이서 암호 서열 또는 이의 역상보체는 (i) GGAT; (ii) CACGTG; (iii) GCATGC 또는 (i)-(iii) 중 하나 이상의 반복부를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[1341] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 miR 결합 부위(miR BS)의 적어도 1 내지 5개 카피, 예를 들어 적어도 1 내지 3개, 2 내지 4개, 3 내지 5개, 1, 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과 카피를 포함한다. 일부 실시형태에서, 카피 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5개 또는 전부는 상이하고, 예를 들어, 상이한 miR 결합 부위를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 시리즈 내의 miR 결합 부위는 연속적이고 스페이서에 의해 분리되지 않는다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 시리즈 내의 miR 결합 부위는 스페이서, 예를 들어 비암호 서열에 의해 분리된다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 약 1 내지 6개 뉴클레오타이드 또는 약 5 내지 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 약 7 내지 8개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 (i) GGAT; (ii) CACGTG; (iii) GCATGC 또는 (i) 내지 (iii) 중 하나 이상의 반복부를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[1342] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위는 숙주 세포 내의 miR과 실질적으로 동일(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일)하다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위는 숙주 세포에서의 miR에 대해서 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 미스매치 또는 6, 7, 8, 9 또는 10개 이하의 미스매치를 포함한다. 일부 실시형태에서, 미스매치된 뉴클레오타이드는 연속적이다. 일부 실시형태에서, 미스매치된 뉴클레오타이드는 비연속적이다. 일부 실시형태에서, 미스매치된 뉴클레오타이드는 miR 결합 부위의 한쪽 또는 양쪽 단부에서와 같이 miR 결합 부위의 씨드 영역-결합 서열 외부에 존재한다. 일부 실시형태에서, miR 결합 부위는 숙주 세포에서의 miR과 100% 동일하다.

[1343] 일부 실시형태에서, miR 결합 부위를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 숙주 세포에서의 miR과 실질적으로 상보적(예를 들어, 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 상보적)이다. 일부 실시형태에서, miR 결합 부위를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열의 상보적 서열은 숙주 세포에서의 miR에 대해서 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 미스매치 또는 6, 7, 8, 9 또는 10개 이하의 미스매치를 포함한다. 일부 실시형태에서, 미스매치된 뉴클레오타이드는 연속적이다. 일부 실시형태에서, 미스매치된 뉴클레오타이드는 비연속적이다. 일부 실시형태에서, 미스매치된 뉴클레오타이드는 miR 결합 부위의 한쪽 또는 양쪽 단부에서와 같이 miR 결합 부위의 씨드 영역-결합 서열 외부에 존재한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위는 숙주 세포에서의 miR과 100% 상보적이다.

[1344] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 또는 서열 영역은 적어도 약 10 내지 약 125개 뉴클레오타이드 길이, 예를 들어, 적어도 약 10 내지 50개 뉴클레오타이드, 10 내지 100개 뉴클레오타이드, 50 내지 100개 뉴클레오타이드, 50 내지 125개 뉴클레오타이드, 또는 100 내지 125개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 또는 서열 영역은 적어도 약 7 내지 약 28개 뉴클레오타이드 길이, 예를 들어, 적어도 약 8 내지 28개 뉴클레오타이드, 7 내지 28개 뉴클레오타이드, 8 내지 18개 뉴클레오타이드, 12 내지 28개 뉴클레오타이드, 20 내지 26개 뉴클레오타이드, 22개 뉴클레오타이드, 24개 뉴클레오타이드, 또는 26개 뉴클레오타이드 길이이고 선택적으로 miRNA(예를 들어, miR122, miR142, miR183, 또는 miR1)의 씨드 서열과 상보적(예를 들어, 완전히 또는 부분적으로 상보적)인 적어도 1개의 보존적 영역(예를 들어, 7 또는 8개의 뉴클레오타이드)을 포함한다.

[1345] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위는 간 또는 간세포에서 발현되는 miR, 예컨대, miR122와 상보적(예를 들어, 완전히 또는 부분적으로 상보적)이다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 또는 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 miR122 결합 부위 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR122 결합 부위는 ACAAAACCACTTGTGCACACTCCA(서열번호 4673)의 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4673의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 또는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지

10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 예를 들어, 변형은 암호화된 miR 결합 부위와 상응하는 miRNA 사이에서 미스매치를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이러스 게놈은 암호화된 miR122 결합 부위, 예를 들어, 암호화된 miR122 결합 부위 시리즈의 적어도 2, 3, 4, 또는 5개 카피를 포함하고, 선택적으로 암호화된 miR122 결합 부위 시리즈는 ACAAACACCATTTGTCACACTCCACACAAACACCATTTGTCACACTCCACACAAACACCATTTGTCACACTCCA(서열번호 4674)의 뉴클레오타이드 서열 또는 서열번호 4674의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 또는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 예를 들어, 변형은 암호화된 miR 결합 부위와 상응하는 miRNA 사이에서 미스매치를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR122 결합 부위 중 적어도 2개는 직접적으로, 예를 들어, 스페이스 없이 연결된다. 다른 실시형태에서, 암호화된 miR122 결합 부위 중 적어도 2개는 스페이스, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 뉴클레오타이드 길이에 의해서 분리되고, 이것은 2개 이상의 보존적 암호화된 miR122 결합 부위 서열 사이에 위치한다. 실시형태에서, 스페이스는 약 1 내지 6개 뉴클레오타이드 또는 약 5 내지 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 약 7 내지 8개 길이이다. 일부 실시형태에서, 스페이스 암호 서열 또는 이의 역 상보체는 (i) GGAT; (ii) CACGTG; (iii) GCATGC 또는 (i) 내지 (iii) 중 하나 이상의 반복부를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 스페이스의 존재 또는 부재하에 miR122 결합 부위의 적어도 3 내지 5개 카피(예를 들어, 4개 카피)를 포함하며, 스페이스는 약 1 내지 6개 뉴클레오타이드 또는 약 5 내지 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 약 7 내지 8개 뉴클레오타이드 또는 약 8개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[1346] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위는 심장에서 발견되는 miR와 상보적(예를 들어, 완전히 또는 부분적으로 상보적)이다. 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 또는 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 miR-1 결합 부위를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR-1 결합 부위는 ATACATACTTCTTTACATTCCA(서열번호 4679)의 뉴클레오타이드 서열, 서열번호 4679의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 또는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 예를 들어, 변형은 암호화된 miR 결합 부위와 상응하는 miRNA 사이에서 미스매치를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이러스 게놈은 암호화된 miR-1 결합 부위, 예를 들어, 암호화된 miR-1 결합 부위 시리즈의 적어도 2, 3, 4, 또는 5개의 카피를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR-1 결합 부위의 적어도 2, 3, 4, 또는 5개 카피(예를 들어, 2 또는 3개 카피)는 연속적이거나(예를 들어, 스페이스에 의해서 분리되지 않음) 스페이스에 의해서 분리된다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 약 1 내지 6개 뉴클레오타이드 또는 약 5 내지 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 약 7 내지 8개 뉴클레오타이드 또는 약 8 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스페이스 서열은 (i) GGAT; (ii) CACGTG; (iii) GCATGC 또는 (i) 내지 (iii) 중 하나 이상의 반복부를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[1347] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위는 면역 세포(예를 들어, 항원 제시 세포 또는 APC, 예컨대, 수지상 세포(DC), 대식세포 및 B-림프구)를 비롯한 조절 계통에서 발견되는 miR와 상보적(예를 들어, 완전히 또는 부분적으로 상보적)이다. 일부 실시형태에서, 조절 계통에서 발견되는 miR와 상보적인 암호화된 miR 결합 부위는 예를 들어, US 2018/0066279에 개시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 이의 내용은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[1348] 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 또는 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 miR-142-3p 결합 부위 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR-142-3p 결합 부위는 TCCATAAAGTAGGAAACACTACA(서열번호 4675)의 뉴클레오타이드 서열, 서열번호 4675의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 또는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 예를 들어, 변형은 암호화된 miR 결합 부위와 상응하는 miRNA 사이에서 미스매치를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이러스 게놈은 암호화된 miR-142-3p 결합 부

위, 예를 들어, 암호화된 miR-142-3p 결합 부위 시리즈의 적어도 2, 3, 4, 또는 5개의 카피를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR-142-3p 결합 부위의 적어도 2, 3, 4, 또는 5개 카피(예를 들어, 2 또는 3개 카피)는 연속적이거나(예를 들어, 스페이스에 의해서 분리되지 않음) 스페이스에 의해서 분리된다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 약 1 내지 6개 뉴클레오타이드 또는 약 5 내지 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 약 7 내지 8개 뉴클레오타이드 또는 약 8 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스페이스 서열은 (i) GGAT; (ii) CACGTG; (iii) GCATGC 또는 (i) 내지 (iii) 중 하나 이상의 반복부를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[1349] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위는 DRG(후근 신경절) 뉴런, 예를 들어, miR183, miR182, 및/또는 miR96 결합 부위에서 발현되는 miR와 상보적(예를 들어, 완전히 상보적 또는 부분적으로 상보적)이다. 일부 실시형태에서, DRG 뉴런에서 발현되는 miR와 상보적인 암호화된 miR 결합 부위는 예를 들어, WO2020/132455에 개시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 이의 내용은 이의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[1350] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 또는 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 miR183 결합 부위 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR183 결합 부위는 AGTGAATTCTACCAGTGCCATA(서열번호 4676)의 뉴클레오타이드 서열, 서열번호 4676의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 또는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실, 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환(예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 예를 들어, 변형은 암호화된 miR 결합 부위와 상응하는 miRNA 사이에서 미스매치를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 씨드 서열과 상보적인 서열은 암호화된 miR-183 결합 부위 서열의 이중 밀줄에 상응한다. 일부 실시형태에서, 바이러스 게놈은 암호화된 miR183 결합 부위, 예를 들어, 암호화된 miR183 결합 부위의 적어도 2, 3, 4, 또는 5개 카피(예를 들어, 적어도 2 또는 3개 카피)를 적어도 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR183 결합 부위의 적어도 2, 3, 4, 또는 5개 카피(예를 들어, 2 또는 3개 카피)는 연속적이거나(예를 들어, 스페이스에 의해서 분리되지 않음) 스페이스에 의해서 분리된다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 약 1 내지 6개 뉴클레오타이드 또는 약 5 내지 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 약 7 내지 8개 뉴클레오타이드 또는 약 8 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이스 서열은 (i) GGAT; (ii) CACGTG; (iii) GCATGC 또는 (i) 내지 (iii) 중 하나 이상의 반복부를 포함한다.

[1351] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 또는 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 miR182 결합 부위 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR182 결합 부위는 AGTGTGAGTTCTACCATTGCCAAA(서열번호 4677)의 뉴클레오타이드 서열, 서열번호 4677의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 또는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 예를 들어, 변형은 암호화된 miR 결합 부위와 상응하는 miRNA 사이에서 미스매치를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이러스 게놈은 암호화된 miR182 결합 부위, 예를 들어, 암호화된 miR182 결합 부위 시리즈의 적어도 2, 3, 4, 또는 5개의 카피를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR182 결합 부위의 적어도 2, 3, 4, 또는 5개 카피(예를 들어, 2 또는 3개 카피)는 연속적이거나(예를 들어, 스페이스에 의해서 분리되지 않음) 스페이스에 의해서 분리된다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 약 1 내지 6개 뉴클레오타이드 또는 약 5 내지 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 약 7 내지 8개 뉴클레오타이드 또는 약 8 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이스 서열은 (i) GGAT; (ii) CACGTG; (iii) GCATGC 또는 (i) 내지 (iii) 중 하나 이상의 반복부를 포함한다.

[1352] 특정 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 또는 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 miR96 결합 부위 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR96 결합 부위는 AGCAAAAATGTGCTAGTGCCAAA(서열번호 4678)의 뉴클레오타이드 서열, 서열번호 4678의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%,

85%, 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 또는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 10개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 예를 들어, 변형은 암호화된 miR 결합 부위와 상응하는 miRNA 사이에서 미스매치를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이러스 게놈은 암호화된 miR96 결합 부위, 예를 들어, 암호화된 miR96 결합 부위 시리즈의 적어도 2, 3, 4, 또는 5개의 카피를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR96 결합 부위의 적어도 2, 3, 4, 또는 5개 카피(예를 들어, 2 또는 3개 카피)는 연속적이거나(예를 들어, 스페이스에 의해서 분리되지 않음) 스페이스에 의해서 분리된다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 약 1 내지 6개 뉴클레오타이드 또는 약 5 내지 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 약 7 내지 8개 뉴클레오타이드 또는 약 8 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이스 서열은 (i) GGAT; (ii) CACGTG; (iii) GCATGC 또는 (i) 내지 (iii) 중 하나 이상의 반복부를 포함한다.

[1353] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 miR122 결합 부위, miR-1, miR142 결합 부위, miR183 결합 부위, miR182 결합 부위, miR 96 결합 부위 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 miR122 결합 부위, miR142 결합 부위, miR183 결합 부위, miR182 결합 부위, miR 96 결합 부위 또는 이들의 조합의 적어도 2, 3, 4 또는 5개 카피를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 중 적어도 2개는 직접적으로, 예를 들어, 스페이스 없이 연결된다. 다른 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 중 적어도 2개는 스페이스, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 뉴클레오타이드 길이에 의해서 분리되고, 이것은 2개 이상의 보존적 암호화된 miR 결합 부위 서열 사이에 위치한다. 실시형태에서, 스페이스는 적어도 약 5 내지 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 약 7 내지 8개 뉴클레오타이드 또는 약 8개 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스페이스 암호 서열 또는 이의 역 상보체는 (i) GGAT; (ii) CACGTG; (iii) GCATGC 또는 (i)-(iii) 중 하나 이상의 반복부를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[1354] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 miR-1, miR122 결합 부위, miR142 결합 부위, miR183 결합 부위, miR182 결합 부위, miR96 결합 부위 중 적어도 2개, 3개, 4개, 5개 또는 전부의 조합의 적어도 2 내지 5개 카피(예를 들어, 2 또는 3개 카피)를 포함하고, 시리즈 내의 miR 결합 부위 각각은 연속적이거나(예를 들어, 스페이스에 의해서 분리되지 않음) 스페이스에 의해서 분리된다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 약 1 내지 6개 뉴클레오타이드 또는 약 5 내지 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 약 7 내지 8개 뉴클레오타이드 또는 약 8 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스페이스 서열은 (i) GGAT; (ii) CACGTG; (iii) GCATGC 또는 (i) 내지 (iii) 중 하나 이상의 반복부를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[1355] 일부 실시형태에서, 암호화된 miR 결합 부위 시리즈는 miR-122 결합 부위 및 miR-1 결합 부위의 조합의 적어도 2 내지 5개 카피(예를 들어, 2 또는 3개의 카피)를 포함하고, 시리즈 내의 miR 결합 부위 각각은 연속적이거나(예를 들어, 스페이스에 의해서 분리되지 않음) 스페이스에 의해서 분리된다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 약 1 내지 6개 뉴클레오타이드 또는 약 5 내지 10개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 약 7 내지 8개 뉴클레오타이드 또는 약 8 뉴클레오타이드 길이이다. 일부 실시형태에서, 스페이스 서열은 (i) GGAT; (ii) CACGTG; (iii) GCATGC 또는 (i) 내지 (iii) 중 하나 이상의 반복부를 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이스는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열 또는 GATAGTTA의 뉴클레오타이드 서열에 대해서, 적어도 1개, 2개 또는 3개의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실 내지 4개 이하의 변형, 예를 들어, 치환, 삽입 또는 결실을 갖는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[1356] 게놈 크기

[1357] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 단일 가닥 또는 이중 가닥의 바이러스 게놈을 포함한다. 바이러스 게놈의 크기는 소형, 중형, 대형 또는 최대 크기일

수 있다. 상기에 기재 바와 같이, 바이러스 게놈은 프로모터 및 polyA 꼬리를 포함할 수 있다.

[1358] 일 실시형태에서, 바이러스 게놈은 소형 단일 가닥의 바이러스 게놈일 수 있다. 소형 단일 가닥의 바이러스 게놈은 크기가 2.1 내지 3.5kb, 예를 들어, 비제한적으로 약 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 및 3.5kb일 수 있다.

[1359] 일 실시형태에서, 바이러스 게놈은 소형 이중 가닥의 바이러스 게놈일 수 있다. 소형 이중 가닥의 바이러스 게놈은 크기가 1.3 내지 1.7kb, 예를 들어, 비제한적으로 크기가 약 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 및 1.7kb 일 수 있다.

[1360] 일 실시형태에서, 바이러스 게놈은 중형 단일 가닥의 바이러스 게놈일 수 있다. 중형 단일 가닥의 바이러스 게놈은 크기가 3.6 내지 4.3kb, 예를 들어, 비제한적으로 크기가 약 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 및 4.3kb일 수 있다.

[1361] 일 실시형태에서, 바이러스 게놈은 중형 이중 가닥의 바이러스 게놈일 수 있다. 중형 이중 가닥의 바이러스 게놈은 크기가 1.8 내지 2.1kb, 예를 들어, 비제한적으로 크기가 약 1.8, 1.9, 2.0, 및 2.1kb일 수 있다.

[1362] 일 실시형태에서, 바이러스 게놈은 대형 단일 가닥의 바이러스 게놈일 수 있다. 대형 단일 가닥의 바이러스 게놈은 크기가 4.4 내지 6.0kb, 예를 들어, 이에 제한되지 않지만 크기가 약 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9 및 6.0kb일 수 있다.

[1363] 일 실시형태에서, 바이러스 게놈은 대형 이중 가닥의 바이러스 게놈일 수 있다. 대형 이중 가닥의 바이러스 게놈은 크기가 2.2 내지 3.0kb, 예를 들어, 비제한적으로 크기가 약 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 및 3.0kb일 수 있다.

[1364] 페이로드

[1365] 일 실시형태에서, AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 페이로드를 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 게놈을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 페이로드는 RNAi 작용제 또는 폴리펩타이드이다. 본 개시내용의 페이로드는 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 항체, RNAi 작용제 등일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[1366] 일부 실시형태에서, 페이로드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 암호 핵산 서열과 비암호 핵산 서열의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 페이로드를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은 암호 또는 비암호 RNA를 암호화할 수 있다.

[1367] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자는 페이로드를 암호화하는 핵산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 페이로드는 치료용 단백질, 항체, 효소; 유전자 편집 시스템의 하나 이상의 성분 및/또는 RNAi 작용제(예를 들어, dsRNA, siRNA, shRNA, pre-miRNA, pri-miRNA, miRNA, stRNA, lncRNA, piRNA 또는 snoRNA)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 페이로드는 예를 들어, 세포 또는 조직에서 유전자, mRNA, 단백질 또는 이들의 조합의 존재, 수준 및/또는 활성을 조절, 예를 들어, 증가 또는 감소시킨다.

[1368] 폴리펩타이드

[1369] 일부 실시형태에서, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자의 암호화된 페이로드는 폴리펩타이드, 단백질 또는 펩타이드, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드, 단백질 또는 펩타이드를 포함한다. 페이로드를 암호화하는 핵산은 임의의 공지된 유전자의 생성물 및/또는 이의 재조합 버전을 암호화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 페이로드를 암호화하는 핵산은 아포지질단백질 E(APOE), 예를 들어, 비제한적으로 ApoE2, ApoE3 및/또는 ApoE4의 적어도 하나의 대립유전자를 암호화할 수 있다. 일 실시형태에서, 페이로드를 암호화하는 핵산은 ApoE2(cys112, cys158) 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 암호화한다. 일 실시형태에서, 페이로드를 암호화하는 핵산은 ApoE3(cys112, arg158) 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 암호화한다. 일 실시형태에서, 페이로드를 암호화하는 핵산은 ApoE4 (arg112, arg158)를 암호화한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 암호화된 페이로드는 방향족 L-아민산 데카복실라제(AADC) 단백질을 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 암호화된 페이로드는 항체 또는 이의 단편을 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 암호화된 페이로드는 운동 뉴런(SMN) 1 또는 SMN2 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체의 인간 생존을 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 암호화된 페이로드 영역은 글루코세레브로시다제(GBA1) 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 암호화된 페이로드는 그라눌린 전구체 또는 프로 그라눌린(GRN) 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 암호화된 페이로드

영역은 아스파르트아실라제(ASPA) 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 암호화된 페이로드는 트라이펩티딜 펩티다제 I(CLN2) 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 암호화된 페이로드는 베타-갈락토시다제 (GLB1) 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 페이로드 영역은 N-설포글루코사민 설포하이드롤라제(SGSH) 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 암호화된 페이로드 영역은 N-아세틸-알파-글루코사미니다제(NAGLU) 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 암호화된 페이로드 영역은 이두로네이트 2-설파타제(IDS) 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 암호화된 페이로드 영역은 세포내 콜레스테롤 수송체(NPC1) 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 또 다른 비제한적인 예로서, 페이로드 영역은 기각소닌 (GAN) 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드를 암호화하는 AAV 바이러스 계통은 인간 질환, 바이러스, 감염 수의학 응용 분야 및 다양한 생체내 및 시험관내 환경에서 유용할 수 있다.

[1370] 본 명세서에 기재된 바이러스 계통에 의해서 암호화된 페이로드 폴리펩타이드의 아미노산 서열은 상기에 언급된 것 중 임의의 것의 하나 이상의 핵산, 핵산의 단편 또는 변이체에 의해 독립적으로 암호화될 수 있는 전체 폴리펩타이드, 복수의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드의 단편으로서 번역될 수 있다.

[1371] 항체 및 항체 결합 단편

[1372] 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자의 암호화된 페이로드는 항체 또는 항체 결합 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 전체 항체, 단편, 또는 이의 임의의 기능적 변이체일 수 있다. 비제한적 예로서, 항체는 천연 항체(예를 들어, 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 가짐), 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 중쇄 불변 영역, 경쇄 불변 영역, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 또는 scFv 단편, 다이아바디, 선형 항체, 단일 쇠 항체, 다중 특이적 항체, 인트라바디, 하나 이상의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR), 하나 이상의 경쇄 CDR, 이중특이적 항체, 단클론성 항체, 다클론성 항체, 인간화 항체, 항체 모방체, 항체 변이체, 소형화 항체, 유니바디, 맥시바디 및/또는 키메라 항원 수용체일 수 있다. 암호화된 항체 또는 항체 결합 단편은 신경 질환, 신경변성 장애, 근육 질환, 신경근 장애, 신경 종양학적 장애, 또는 중추 및/또는 말초 신경계와 관련된 임의의 장애의 치료에 유용할 수 있다.

[1373] 일부 실시형태에서, AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)의 바이러스 계통은 항체, 또는 이의 항체 결합 단편의 발현을 가능하게 하거나 증진시키도록 조작된 핵산을 포함할 수 있다.

[1374] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자의 페이로드의 암호화된 항체는 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함한다. 항체는 예를 들어, 전장, 성숙한 항체 및 항체의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체는 중쇄(H) 가변 도메인 서열(VH) 및 경쇄(L) 가변 도메인 서열(VL)을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 항체는 2개의 중쇄(H) 가변 도메인 서열 및 2개의 경쇄(L) 가변 도메인 서열을 포함함으로써 Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, Fd, Fd', Fv, 단일 쇠 항체(예를 들어, scFv), 단일 가변 도메인 항체, 다이아바디(Dab)(2가 및 이중특이적) 및 키메라(예를 들어, 인간화된)와 같은 2개의 항원 결합 부위를 형성하고 이는 전체 항체 또는 재조합 DNA 기술을 사용하여 새로(de novo) 합성된 것의 변형에 의해 제조될 수 있다. 이들 기능성 항체 단편, 예를 들어 항체 결합 단편은 각각의 항원 또는 수용체와 선택적으로 결합하는 능력을 보유한다.

[1375] 일부 실시형태에서, 항체 결합 단편은 온전한 항체 또는 이의 재조합 변이체의 적어도 하나의 부분을 포함하고, 항원과 같은 표적에 대한 항체 단편의 인식 및 표적으로의 항체 단편의 특이적 결합을 부여하기에 충분한 온전한 항체의 항원 결합 도메인, 예를 들어, 항원 결정 가변 영역을 지칭한다. 항원 결합 단편의 예는 다음을 포함한다: (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 이황화 다리에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편, (v) VH 도메인으로 이루어진 다이아바디(dAb) 단편; (vi) 낙타 또는 낙타화 가변 도메인; (vii) 단일 쇠 Fv(scFv)(예를 들어, 문헌Bird et al. (1988) Science 242:423-426; 및 Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조); 및 (viii) 단일 도메인 항체. 이들 항체 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 수득되고, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다. 항체 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디, 미니바디, 나노바디, 인트라바디, 다이아바디, 트라이아바디, 테트라바디, v-NAR 및 bis-scFv에 혼입될 수 있다

(예를 들어, 문헌[Hollinger and Hudson, Nature Biotechnology 23:1126-1136, 2005] 참조).

- [1376] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자의 페이로드의 암호화된 항체는 다중특이적 항체를 포함하고, 예를 들어 이것은 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하고, 여기서 복수의 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖고, 복수의 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 단백질(또는 다량체 단백질의 소 단위) 상에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩된다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩되지 않는다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어, 상이한 단백질(또는 다량체 단백질의 상이한 소단위) 상에 존재한다. 일부 실시형태에서, 다중특이적 항체는 제3, 제4 또는 제5 면역글로불린 가변 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 다중특이적 항체는 이중특이적 항체, 삼중특이적 항체 또는 사중특이적 항체이다.
- [1377] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자의 페이로드의 암호화된 다중특이적 항체는 암호화된 이중특이적 항체이다. 이중특이적 항체는 2개 이하의 항원에 대해 특이성을 갖는다. 이중특이적 항체는 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열 및 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 동일한 항원, 예를 들어 동일한 단백질(또는 다량체 단백질의 소 단위) 상에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩된다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 중첩되지 않는다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 에피토프는 상이한 항원, 예를 들어, 상이한 단백질(또는 다량체 단백질의 상이한 소단위) 상에 존재한다.
- [1378] 본 명세서에 기재된 AAV 입자의 바이러스 게놈에 의해서 암호화된 항체 또는 항체 결합 단편은 β -아밀로이드, APOE, 타우, SOD1, TDP-43, 헌팅틴 및/또는 시누클레인에 결합하는 항체 또는 항체 단편일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 암호화된 페이로드는 신경 종양학 관련 표적, 예를 들어, HER2, EGFR(예를 들어, EGFRvIII)에 결합하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 페이로드는 HER2/neu에 결합하는 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 페이로드는 β -아밀로이드에 결합하는 항체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 페이로드는 타우에 결합하는 항체를 포함한다.
- [1379] 유전자 편집 시스템
- [1380] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자의 암호화된 페이로드는 유전자 편집 시스템 또는 이의 하나 이상의 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 유전자 편집 시스템은 (i) DNA 또는 RNA 서열에서 이중 또는 단일 가닥 절단을 선택적으로 유도하거나, (ii) DNA 또는 RNA에서 이중 또는 단일 가닥 절단이 없는 DNA 또는 RNA 서열의 특정 염기 또는 염기 세트를 치환, 삽입 또는 결실시키는 효소 활성을 갖는 단백질을 암호화하는 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 유전자 편집 시스템은 CRISPR-Cas 시스템(상이한 Cas 또는 Cas 관련 뉴클레아제 포함), 아연 핑거 뉴클레아제, 메가뉴클레아제, TALEN 또는 염기 편집기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 유전자 편집 시스템은, 예를 들어, 외인성 뉴클레아제 또는 효소 엔티티의 부재하에서 파코바이러스 벡터에 의해 도입된 트랜스진의 염색체 통합을 포함한다.
- [1381] RNAi 작용제
- [1382] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자의 암호화된 페이로드는 RNAi 작용제, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 RNAi 작용제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자의 바이러스 게놈의 암호화된 페이로드는 RNAi 작용제, RNAi, 예컨대, 비제한적으로 dsRNA, siRNA, shRNA, pre-miRNA, pri-miRNA, miRNA, stRNA, lncRNA, piRNA 또는 snoRNA를 포함한다. 일부 실시형태에서, 암호화된 페이로드는 SOD1, MAPT, APOE, HTT, C9ORF72, TDP-43, APP, BACE, SNCA, ATXN1, ATXN3, ATXN7, SCN1A-SCN5A 또는 SCN8A-SCN11A 유전자, 단백질, 및/또는 mRNA의 발현을 저해하기 위한 RNAi 작용제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바이러스 게놈에 의해서 암호화된 RNAi 작용제는 SOD1, MAPT, APOE, HTT, C9ORF72, TDP-43, APP, BACE, SNCA, ATXN1, ATXN3, ATXN7, SCN1A-SCN5A 또는 SCN8A-SCN11A를 저해한다.
- [1383] 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자는 유전자 발현 및/또는 단백질 생산을 조절, 예를 들어, 방해하기 위해서 유전자의 mRNA를 표적으로 하는 RNAi 작용제를 암호화하는 바이러스 게놈을 포함할 수 있다.
- [1384] 일부 실시형태에서, RNAi 작용제는 유전자의 뉴클레오타이드 서열 내의 단일 뉴클레오타이드 다형성(SNP) 또는 변이체의 위치에서 유전자를 표적화할 수 있다.

- [1385] RNAi 작용제는 siRNA 듀플렉스일 수 있고, 여기서, siRNA 듀플렉스는 함께 혼성화되어 듀플렉스 구조를 형성하는 안티센스 가닥(가이드 가닥) 및 센스 가닥(패신저 가닥)을 함유하고, 안티센스 가닥은 표적화된 유전자의 핵산 서열에 상보적이고, 센스 가닥은 표적화된 유전자의 핵산 서열과 상동성이다. 일부 양상에서, 안티센스 가닥의 5' 단부는 5' 포스페이트 기를 갖고 센스 가닥의 3' 단부는 3' 하이드록실기를 함유한다. 다른 양상에서, 각각의 가닥의 3' 단부에는 뉴클레오타이드 오버행이 없거나 1개 또는 2개의 뉴클레오타이드 오버행이 있다.
- [1386] 관심 유전자를 표적화하는 siRNA 듀플렉스의 각각의 가닥은 길이는 약 19 내지 25개, 19 내지 24개 또는 19 내지 21개 뉴클레오타이드, 바람직하게는 길이가 약 19개 뉴클레오타이드, 20개 뉴클레오타이드, 21개 뉴클레오타이드, 22개 뉴클레오타이드, 23개 뉴클레오타이드, 24개 뉴클레오타이드, 또는 25개 뉴클레오타이드일 수 있다.
- [1387] 일 실시형태에서, siRNA 또는 dsRNA는 서로 상보적인 적어도 2개의 서열을 포함한다. dsRNA는 제1 서열을 갖는 센스 가닥 및 제2 서열을 갖는 안티센스 가닥을 포함한다. 안티센스 가닥은 표적 유전자를 암호화하는 mRNA의 적어도 일부에 실질적으로 상보적인 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상보성 영역은 길이가 30개 이하의 뉴클레오타이드 및 적어도 15개의 뉴클레오타이드이다. 일반적으로, dsRNA는 길이가 19 내지 25개, 19 내지 24개 또는 19 내지 21개 뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, dsRNA는 길이가 약 15 내지 약 25개 뉴클레오타이드이고, 다른 실시형태에서 dsRNA는 길이가 약 25 내지 약 30개 뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, dsRNA는 약 15개 뉴클레오타이드 길이, 16개 뉴클레오타이드 길이, 17개 뉴클레오타이드 길이, 18개 뉴클레오타이드 길이, 19개 뉴클레오타이드, 20개 뉴클레오타이드, 21개 뉴클레오타이드, 22개 뉴클레오타이드, 23개 뉴클레오타이드, 24개 뉴클레오타이드, 25개 뉴클레오타이드 길이, 26개 뉴클레오타이드 길이, 27개 뉴클레오타이드 길이, 28개 뉴클레오타이드 길이, 29개 뉴클레오타이드 길이 또는 30개 뉴클레오타이드 길이이다.
- [1388] 일부 실시형태에서, 암호화된 RNAi 작용제는 siRNA이다.
- [1389] 일부 실시형태에서, RNAi 작용제, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 RNAi 작용제는 예를 들어, 당업계에 공지된 방법에 의해 검정되는 경우 유전자, mRNA 및/또는 단백질의 발현을 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35% 또는 적어도 40% 또는 그 초과까지 저해한다. 일부 실시형태에서, RNAi 작용제는 유전자, mRNA, 및 단백질의 발현을 50 내지 100%, 예를 들어, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% 및 100% 저해한다.
- [1390] 일부 실시형태에서, 관심 유전자를 표적화하는 RNAi 작용제를 암호화하는 바이러스 게놈을 포함하는 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 질환, 예를 들어, 중추 또는 말초 신경계와 관련된 임의의 질환의 신경 장애를 치료 및/또는 개선할 필요가 있는 대상체에게 투여된다.
- [1391] siRNA의 설계
- [1392] 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 관심 유전자를 표적화하고 표적 유전자 발현, mRNA 발현 및 단백질 생산을 억제하는 siRNA 분자(예를 들어, siRNA 듀플렉스 또는 암호화된 dsRNA)를 암호화하는 바이러스 게놈을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, siRNA 분자는 세포에서 표적 유전자 변이체, 예를 들어 신경 질환에서 확인되는 전사체를 선택적으로 "넉아웃"하기 위해 설계되고 사용된다. 일부 양상에서, siRNA 분자는 세포에서 표적 유전자 변이체를 선택적으로 "넉다운"하기 위해 설계되고 사용된다.
- [1393] siRNA를 설계하기 위한 (본 명세서에 기재된 AAV 입자의 바이러스 게놈에 삽입하기 위한) 일부 가이드라인은 당업계에서 제안되어 있다. 이러한 가이드라인은 일반적으로 19-뉴클레오타이드 듀플렉스 영역, 대칭 2 내지 3개의 뉴클레오타이드 3' 오버행, 5-포스페이트 및 3-하이드록실기를 생성하여 침묵될 유전자 내 영역을 표적화할 것을 권장한다. siRNA 서열 선호도를 지배할 수 있는 다른 규칙은 (i) 안티센스 가닥의 5' 단부에 있는 A/U; (ii) 센스 가닥의 5' 단부에 있는 G/C; (iii) 안티센스 가닥의 5' 단부 1/3에 있는 적어도 5개의 A/U 잔기; 및 (iv) 9개 초과 뉴클레오타이드 길이의 임의의 GC 스트레치 부재를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 고려 사항에 따르면, 표적 유전자의 특정 서열과 함께 포유동물 표적 유전자 발현을 억제하기 위해 필수적인 고도로 효과적인 siRNA 분자를 용이하게 설계할 수 있다.
- [1394] 일 실시형태에서, 센스 및/또는 안티센스 가닥은 유럽 특허 공개 공보 EP1752536에 명시된 방법 및 규칙에 기초하여 설계되고, 이의 내용은 이의 전문가 본 명세서에 참조에 의해 인용된다. 비제한적 예로서, 서열의 3'-단부 염기는 아데닌, 티민 또는 우라실이다. 비제한적 예로서, 서열의 5'-단부 염기는 구아닌 또는 사이토신이다. 비제한적 예로서, 3'-단부 서열은 아데닌, 티민 및 우라실의 하나 이상의 염기가 풍부한 7개의 염기를 포함한다.

- [1395] 일 실시형태에서, siRNA 분자는 센스 가닥 및 상보적 안티센스 가닥을 포함하고, 가닥 둘 다가 함께 혼성화하여 듀플렉스 구조를 형성한다. 안티센스 가닥은 표적 특이적 RNAi를 지시하기 위해 표적 mRNA 서열에 대해 충분한 상보성을 갖고, 예를 들어, siRNA 분자는 RNAi 기구 또는 과정에 의해 표적 mRNA의 파괴를 촉발하기에 충분한 서열을 갖는다.
- [1396] 일부 실시형태에서, 안티센스 가닥 및 표적 mRNA 서열은 100% 상보성을 갖는다. 안티센스 가닥은 표적 mRNA 서열의 임의의 부분에 대해 상보적일 수 있다. 센스 서열의 동일성이나 안티센스 서열의 상동성은 표적에 100% 상보적일 필요는 없다.
- [1397] 다른 실시형태에서, 안티센스 가닥 및 표적 mRNA 서열은 적어도 하나의 미스매치를 포함한다. 비제한적 예로서, 안티센스 가닥과 표적 mRNA 서열은 적어도 50 내지 90%, 50 내지 95%, 50 내지 99%, 60 내지 70%, 60 내지 80%, 60 내지 90%, 60 내지 95%, 60 내지 99%, 70 내지 80%, 70 내지 90%, 70 내지 95%, 70 내지 99%, 80 내지 90%, 80 내지 95%, 80 내지 99%, 90 내지 95%, 90 내지 99% 또는 95 내지 99% 상보적이다.
- [1398] siRNA 분자는 약 10 내지 50개 또는 그 초과 뉴클레오타이드 길이를 가질 수 있고, 예를 들어, 각각의 가닥은 10 내지 50개의 뉴클레오타이드(또는 뉴클레오타이드 유사체)를 포함한다. 바람직하게, siRNA 분자는 약 15 내지 30개, 예를 들어, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30개의 뉴클레오타이드 길이를 갖고, 여기서 가닥 중 하나는 표적 영역에 대해 충분히 상보적이다. 일 실시형태에서, siRNA 분자는 약 19 내지 25개, 19 내지 24개 또는 19 내지 21개 뉴클레오타이드의 길이를 갖는다.
- [1399] 일부 실시형태에서, siRNA 분자는 약 19개 뉴클레오타이드 내지 약 25개 뉴클레오타이드, 및 3'-말단에 2개의 오버행 뉴클레오타이드를 포함하는 합성 RNA 듀플렉스일 수 있다.
- [1400] siRNA 분자는 안티센스 서열 및 센스 서열, 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함할 수 있다. 비제한적 예로서, 안티센스 서열 및 센스 서열은 적어도 50 내지 90%, 50 내지 95%, 50 내지 99%, 60 내지 70%, 60 내지 80%, 60 내지 90%, 60 내지 95%, 60 내지 99%, 70 내지 80%, 70 내지 90%, 70 내지 95%, 70 내지 99%, 80 내지 90%, 80 내지 95%, 80 내지 99%, 90 내지 95%, 90 내지 99% 또는 95-99% 상보적이다.
- [1401] 센스 및 안티센스 서열은 길이의 상당 부분에서 완전히 상보적일 수 있다. 다른 실시형태에서, 센스 서열 및 안티센스 서열은 독립적으로 가닥 길이의 적어도 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95 또는 99%에 걸쳐 적어도 70, 80, 90, 95 또는 99% 상보적일 수 있다.
- [1402] 일부 실시형태에서, siRNA 듀플렉스의 센스 및 안티센스 가닥은 짧은 헤어핀 RNA(shRNA)로 불리는 스템-루프 구조의 발현을 유도하는 짧은 스페이서 서열에 의해 연결된다. 헤어핀은 Dicer에 의해 인식되고 절단되어 성숙한 siRNA 분자를 생성한다.
- [1403] 일부 실시형태에서, 일단 설계되면 siRNA 분자 및 관련 스페이서 및/또는 측접 영역은 세포로의 전달을 위해 본 명세서에 기재된 AAV 입자의 바이러스 게놈에 의해 암호화될 수 있다.
- [1404] 분자 스캐폴드
- [1405] 일부 실시형태에서, siRNA 분자는 분자 스캐폴드를 또한 포함하는 조절 폴리뉴클레오타이드에서 암호화될 수 있다.
- [1406] 일부 실시형태에서, 페이로드(예를 들어, 본 명세서에 기재된 siRNA, miRNA 또는 다른 RNAi 작용제)를 포함하는 조절 폴리뉴클레오타이드는 5' 측접 서열, 루프 영역, 및/또는 3' 측접 영역을 포함하는 분자 스캐폴드를 포함한다. 일부 실시형태에서 5' 또는 3' 측접 영역은 임의의 길이일 수 있고, 야생형 마이크로RNA 서열 또는 이의 일부일 수 있거나 완전히 인공적일 수 있다. 3' 측접 서열은 크기 및 기원에서 5' 측접 서열을 반영할 수 있다. 측접 서열 중 어느 하나는 존재하지 않을 수 있다. 일 실시형태에서, 5' 및 3' 측접 서열 둘 다 존재하지 않는다. 3' 측접 서열은 선택적으로 하나 이상의 CNNC 모티프를 함유할 수 있고, 여기서 "N"은 임의의 뉴클레오타이드를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 루프는 적어도 하나의 UGUG 모티프를 포함한다. 일부 실시형태에서, UGUG 모티프는 루프의 5' 말단에 위치한다. 일부 실시형태에서, 5' 및 3' 측접 서열은 동일한 서열이다. 일부 실시형태에서, 이들은 서로 정렬되는 경우 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20% 또는 30% 초과로 상이하다.
- [1407] 일부 실시형태에서, 조절 폴리뉴클레오타이드는 스템 루프 구조를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조절 폴리뉴클레오타이드는 5'에서 3' 순서로, 5' 측접 서열, 가이드 가닥 서열, 루프 영역, 패신저 가닥 서열 및 3' 측접 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조절 폴리뉴클레오타이드는 5'에서 3' 순서로, 5' 측접 서열, 패신저 가닥

서열, 루프 영역, 가이드 가닥 서열 및 3' 측접 서열을 포함한다.

- [1408] 일 실시형태에서, 분자 스캐폴드는 이중 기능 표적화 조절 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일 실시형태에서, 분자 스캐폴드는 당업계에 공지된 하나 이상의 링커를 포함할 수 있다. 링커는 또 다른 하나로부터 영역 또는 하나의 분자 스캐폴드를 분리할 수 있다. 비제한적 예로서, 분자 스캐폴드는 다시스트론성일 수 있다.
- [1409] 일 실시형태에서, 조절 폴리뉴클레오타이드는 다음 특성 중 적어도 하나를 사용하여 설계된다: 루프 변이체, 씨드 미스매치/벌지/위블 변이체, 줄기 미스매치, 루프 변이체 및 기저 줄기 미스매치 변이체, 씨드 미스매치 및 기저 줄기 미스매치 변이체, 줄기 미스매치 및 기저 줄기 미스매치 변이체, 씨드 위블 및 기저 줄기 위블 변이체, 또는 줄기 서열 변이체.
- [1410] **AAV 생산**
- [1411] 본 명세서에 기재된 바이러스 생산은 페이로드를 전달하기 위해 표적 세포와 접촉시키는 데 사용될 수 있는 AAV 입자(표적 조직에 대해 증진된, 개선된 및/또는 증가된 향성을 가짐), 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자를 생산하기 위한 공정 및 방법을 기재한다.
- [1412] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서는 본 개시내용의 AAV 입자, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자를 제조하는 공정 및 방법이 기재되고, 이 방법은 다음 단계를 포함한다: (i) 본 명세서에 기재된 바이러스 게놈을 포함하는 숙주 세포를 제공하는 단계 및 (ii) 바이러스 게놈을 AAV 캡시드 변이체, 예를 들어 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체(예를 들어, 표 3, 4 또는 5에 열거된 AAV 캡시드 변이체)에 봉입하기에 적합한 조건하에 숙주 세포를 인큐베이션시켜 AAV 입자를 제조하는 단계. 일부 실시형태에서, 방법은 단계 (i) 전에, 바이러스 게놈을 포함하는 제1 핵산을 세포에 도입하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 AAV 캡시드 변이체를 암호화하는 제2 핵산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제2 핵산은 제1 핵산 분자 이전에, 이와 동시에 또는 이후에 숙주 세포에 도입된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 단리된 AAV 입자이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 재조합 AAV 입자이다.
- [1413] 당업계에 공지된 임의의 방법은 AAV 입자의 제조를 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 입자는 포유 동물 세포(예를 들어, HEK293)에서 생산된다. 또 다른 실시형태에서, AAV 입자는 곤충 세포(예를 들어, Sf9)에서 생산된다.
- [1414] AAV 입자를 제조하는 방법은 당업계에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 US6204059, US5756283, US6258595, US6261551, US6270996, US6281010, US6365394, US6475769, US6482634, US6485966, US6943019, US6953690, US7022519, US7238526, US7291498 및 US7491508, US5064764, US6194191, US6566118, US8137948; 또는 국제 공개 WO1996039530, WO1998010088, WO1999014354, WO1999015685, WO1999047691, WO2000055342, WO2000075353 및 WO2001023597; 문헌[Methods In Molecular Biology, ed. Richard, Humana Press, NJ (1995); O'Reilly et al., Baculovirus Expression Vectors, Laboratory Manual, Oxford Univ. Press (1994); Samulski et al., *J. Vir.*63:3822-8 (1989); Kajigaya et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 88: 4646-50 (1991); Ruffing et al., *J. Vir.* 66:6922-30 (1992); Kimbauer et al., *Vir.*, 219:37-44 (1996); Zhao et al., *Vir.*272:382-93 (2000)]에 기재되어 있고, 이들 각각의 내용은 이들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. 일부 실시형태에서, AAV 입자는 국제 특허 공개 WO2015191508에 기재된 방법을 사용하여 제조되고, 이의 내용은 이의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.
- [1415] **치료 응용 분야**
- [1416] 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 AAV 입자, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체)를 포함하는 AAV 입자를 대상체에게 투여하거나, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 포함하는, 임의의 기재된 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체를 포함하는 대상체에서 질환, 장애 및/또는 병태를 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [1417] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체, 예를 들어, AAV5 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 질환의 발병을 예방하기 위해 예방학적으로 대상체에게 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 질환 또는 이의 증상을 치료하기 위해(예를 들어, 이의 영향을 줄이기) 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 질환을 치유하기 위해(예를 들어, 제거하기 위해) 투여된다. 또 다른 실시형태에서, AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 질환의 진행을 방지하거나 둔화시키기 위해 투여된다. 또 다른 실시형태에서, AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이

체를 포함하는 AAV 입자)는 질환의 유해한 효과를 역전시키기 위해 사용된다. 질환 상태 및/또는 진행은 당업계에 공지된 표준 방법에 의해 결정되거나 모니터링될 수 있다.

[1418] 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 유전 장애, 예를 들어, 상염색체 우성 유전 장애, 상염색체 열성 장애, X-연관 우성 유전 장애, X-연관 열성 유전 장애, 또는 Y-연관 유전 장애의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 유전 장애는 단일유전인자 장애 또는 다중유전인자 장애이다. 일부 실시형태에서, 유전 장애, 예를 들어, 단일유전인자 장애의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다.

[1419] 일부 실시형태에서, 본 명세서에는 대상체에서 신경 장애 및/또는 신경변성 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 또는 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자, 예를 들어, 복수의 입자를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 신경 장애 및/또는 신경변성 장애의 치료는 상기 신경 장애 및/또는 신경 장애의 예방을 포함한다.

[1420] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 신경 질환 및/또는 장애의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 타우병증의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다.

[1421] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 알츠하이머병의 치료, 예방, 완화 또는 향상을 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 알츠하이머병의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 ApoE2 단백질, ApoE4 단백질, ApoE3 단백질, BDNF 단백질, CYP46A1 단백질, 클로토(Klotho) 단백질, 프랙탈린(FKN) 단백질, 네프릴리신 단백질(NEP), CD74 단백질, 카베올린-1, 또는 이들의 조합 또는 변이체를 포함. 일부 실시형태에서, 알츠하이머병의 치료는 타우 유전자 및/또는 단백질, 시누클레인 유전자 및/또는 단백질, 또는 이들의 조합 또는 변이체의 발현의 감소를 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 타우 또는 시누클레인에 결합하는 항체, 타우 또는 시누클레인을 저해하기 위한 RNAi 작용제, 타우 또는 시누클레인 발현을 변경하기 위한 유전자 편집 시스템(예를 들어, CRISPR-Cas 시스템) 또는 이들의 조합을 포함한다.

[1422] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 전두 측두 치매의 치료, 예방, 완화 또는 향상을 위한 것이다. 일부 실시형태에서, 전두 측두 치매의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 프로그래놀린 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1423] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 파킨슨병의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 파킨슨병의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 AADC 단백질, GAD 단백질, GDNF 단백질, TH-GCH1 단백질, GBA 단백질, AIMP2-DX2 단백질, 또는 이들의 조합 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 파킨슨병의 치료는 유전자 녹다운 요법 또는 유전자 편집 요법(예를 들어, 녹아웃, 억제 또는 수정)을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 알파-시누클레인 유전자, mRNA 및/또는 단백질 또는 이들의 변이체의 발현을 변경하기 위한 조절인자, 예를 들어, RNAi 작용제 또는 CRISPR-Cas 시스템을 포함한다.

[1424] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 AADC 결핍의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, AADC 결핍의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 AADC 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.

- [1425] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 근위축성 측삭경화증(ALS)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, ALS의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 TDP-43 단백질, UPF1 단백질, C9orf72 단백질, CCNF 단백질, HSF1 단백질, 인자 H 단백질, NGF 단백질, ADAR2 단백질, GDNF 단백질, VEGF 단백질, HGF 단백질, NRTN 단백질, AIMP2-DX2 단백질, 또는 이들의 조합 또는 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, ALS의 치료는 유전자 녹다운 요법 또는 유전자 편집 요법(예를 들어, 녹아웃, 억제 또는 수정)을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 SOD1 또는 C9ORF72 유전자, mRNA 및/또는 단백질, 또는 이들의 조합 또는 변이체의 발현을 변경하기 위한 조절인자, 예를 들어, RNAi 작용제 또는 CRISPR-Cas 시스템을 포함한다.
- [1426] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 헌팅턴병의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, ALS의 치료는 유전자 녹다운(예를 들어, 녹아웃) 요법 또는 유전자 편집 요법(예를 들어, 녹아웃, 억제 또는 수정)을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 HTT 유전자, mRNA 및/또는 단백질 또는 이들의 변이체의 발현을 변경하기 위한 조절인자, 예를 들어, RNAi 작용제 또는 CRISPR-Cas 시스템을 포함한다.
- [1427] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 척추 근육 위축증의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 척추 근육 위축증의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 SMN1 단백질, SMN2 단백질, 또는 이들의 조합 또는 변이체를 포함한다.
- [1428] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 다계통 위축의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 다계통 위축의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다.
- [1429] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 고세병(GD)(예를 들어, 타입 1 GD, 타입 2 GD 또는 타입 3 GD)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 GBA 돌연변이와 연관된 파킨슨병의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 루이소체 치매(dementia with Lewy Bodies: DLB)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다.
- [1430] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 백질이영양증(leukodystrophy), 예를 들어, 알렉산더병, 자율신경계 질환을 동반한 상염색체 우성 백질이영양증(ADLD), 부신백질이영양증(ALD), 카나반병, 뇌진성 황색종증(CTX), 이염색성 백질이영양증(MLD), 펠리체우스-메르츠바허병 또는 레프슈병의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, MLD의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 ARSA 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 실시형태에서, ALD의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 ABCD-1 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.
- [1431] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 거대뇌성 백질뇌병증(megalencephalic leukoencephalopathy: MLC)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, MLC의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재

된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 MLC1 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.

- [1432] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 크라베병의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 크라베병의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 GALC 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.
- [1433] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 점액다당류증, 예를 들어, 타입 I(MPS I), 타입 II(MPS II), 타입 IIIA(MPS IIIA), 타입 IIIB(MPS IIIB) 또는 타입 IIIC(MPS IIIC)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 점액다당류증의 치료는 유전자 대체 요법 또는 유전자 편집 요법(예를 들어, 향상 또는 수정)을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화되거나 수정된 페이로드는 IDUA 단백질, IDS 단백질, SGSH 단백질, NAGLU 단백질, HGSNAT 단백질, 또는 이들의 조합 또는 변이체를 포함한다.
- [1434] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 Batten/NCL의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, Batten/NCL의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 CLN1 단백질, CLN2 단백질, CLN3 단백질, CLN5 단백질, CLN6 단백질, CLN7 단백질, CLN8 단백질, 또는 이들의 조합 또는 변이체를 포함한다.
- [1435] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 레트 증후군의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 레트 증후군의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 MeCP2 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.
- [1436] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 엔젤만 증후군(Angelman Syndrome)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 엔젤만 증후군의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 UBE3A 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.
- [1437] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 취약 X 증후군(Fragile X Syndrome)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 취약 X 증후군의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 릴린 단백질, DgkK 단백질, FMR1 단백질, 또는 이들의 조합 또는 변이체를 포함한다.
- [1438] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 카나반병(Canavan Disease)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 카나반병의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 ASPA 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.
- [1439] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 강글리오시드증(Gangliosidosis), 예를 들어, GM1 강글리오시드증 또는 GM2 강글리오시드증(예를 들어, 테이 삭스 샌드호프병(Tay Sachs Sandhoff))의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 강글리오시드증, 예를 들어, GM1 강글리오시드증 또는 GM2 강글리오시드증(예를 들어, 테이 삭스 샌드호프병)의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV

입자에 의해서 암호화된 페이로드는 GLB1 단백질, HEXA 단백질, HEXB 단백질, GM2A 단백질, 또는 이들의 조합 또는 변이체를 포함한다.

[1440] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 GM3 합성효소 결핍의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, GM3 합성효소 결핍의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 ST3GAL5 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1441] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 니만 픽 장애, 예를 들어, 니만 픽 또는 니만 픽 C1(NPC-1)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 니만 픽 장애, 예를 들어, 니만 픽 또는 니만 픽 C1(NPC-1)의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 ASM 단백질, NPC1 단백질 또는 이들의 변이체를 포함한다.

[1442] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 신경초종(Schwannoma)(예를 들어, 신경종)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 신경초종(예를 들어, 신경종)의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 카스파제-1 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1443] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 결절성 경화증, 예를 들어, 결절성 경화증 타입 1 또는 결절성 경화증 타입 2의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 결절성 경화증, 예를 들어, 결절성 경화증 타입 1 또는 결절성 경화증 타입 2의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 TSC1 단백질, TSC2 단백질 또는 이들의 변이체를 포함한다.

[1444] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 CDKL5 결핍의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, CDKL5 결핍의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 CDKL5 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1445] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 샤르코-마리-투스(Charcot-Marie-Tooth) 장애, 예를 들어, 샤르코-마리-투스 타입 1X(CMT1X) 장애, 샤르코-마리-투스 타입 2A(CMT2A) 장애, 또는 샤르코-마리-투스 타입 4J(CMT4J) 장애의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 샤르코-마리-투스 장애, 예를 들어, 샤르코-마리-투스 타입 1X(CMT1X) 장애, 샤르코-마리-투스 타입 2A(CMT2A) 장애, 또는 샤르코-마리-투스 타입 4J(CMT4J) 장애의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 GJB1 단백질, MFN2 단백질, FIG4 단백질 또는 이들의 변이체를 포함한다.

[1446] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 아스파르틸글루코사민뇨(Aspartylglucosaminuria: AGU)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, AGU의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 AGA 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1447] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 리 증후군(Leigh Syndrome)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 리 증후군의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는

AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 SURF1 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.

- [1448] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 뇌전증의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 뇌전증의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 NPY/Y2 단백질, 갈라닌(Galanin) 단백질, 다이놀핀(Dynorphin) 단백질, AIMP2-DX2 단백질, SLC6A1 단백질, SLC13A5 단백질, KCNQ2 단백질 또는 이들의 변이체를 포함한다.
- [1449] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 드라베 증후군(Dravet Syndrome)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 드라베 증후군의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 SCN1a 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.
- [1450] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 뒤시엔느 근위축증(Duchenne muscular dystrophy: DMD)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, DMD의 치료는 유전자 대체 요법 또는 증진(예를 들어, 엑손-스킵핑의 수정) 또는 유전자 편집 요법(예를 들어, 향상 또는 수정)을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 또는 수정된 페이로드는 디스트로핀 유전자 및/또는 단백질, 우트로핀 유전자 및/또는 단백질, 또는 GALGT2 유전자 및/또는 단백질, 또는 폴리스타틴 유전자 및/또는 단백질, 또는 이들의 조합 또는 변이체를 포함한다.
- [1451] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 폼페병의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 폼페병의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 GAA 단백질 또는 이의 변이체를 포함한다.
- [1452] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 지대근 디스트로피(Limb-Girdle Muscular Dystrophy: LGMD2A)의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, LGMD2A의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자에 의해서 암호화된 페이로드는 CAPN-3 단백질, DYSF 단백질, SGCG 단백질, SGCA 단백질, SGCB 단백질, FKRП 단백질, ANO5 단백질, 또는 이들의 조합 또는 변이체를 포함한다.
- [1453] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 만성 또는 신경병증성 통증의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다.
- [1454] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 중추 신경계와 연관된 질환의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다.
- [1455] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 말초 신경계와 연관된 질환의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다.
- [1456] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 대상체에서 신경 종양학적 장애의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 신경 종양학적 장애의 치료는 상기 신경 종양학적 장애의 예방을 포함한다. 일부 실시형태에서, 신경 종양학적 장애는 원발성 CNS 기원(예를 들어, CNS 세포, 조직 또는 영역)의 암 또는 CNS 세포, 조직 또는 영역 내의 전이성 암을 포함한다. 원발성 CNS 암의 예는 신경교종(교모세포종(다형성 교모세포종으로도 알려짐), 성상세포종, 희돌기교종, 상의세포종, 혼합 신경교종을 포함할 수 있음), 수막종, 수모세포종, 신경종, 원발성 CNS 림프종(뇌, 척수 또는 수막 내) 등일 수 있다. 전이성 암의 예는 다른 조직이나 기관에서 발생하는 암, 예를 들어 유방암, 폐암, 림프종, 백혈병, 흑색종(피부암), 결장암, 신장암, 전립선암 또는 뇌로 전이되는 기타 유형을 포함한다.
- [1457] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 HER2의 발현과 연관된 질환, 예를 들어, HER2의 과발현과 연관된 질환의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부

실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 HER2-양성 암의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, HER2-양성 암은 HER2-양성 고형 종양이다. 추가로 대안적으로, HER2-양성 암은 국소 진행성 또는 전이성 HER2-양성 암일 수 있다. 일부 예에서, HER2-양성 암은 HER2-양성 유방암 또는 HER2-양성 위암이다. 일부 실시형태에서, HER2-양성 암은 HER2-양성 위식도접합부암, HER2-양성 결장직장암, HER2-양성 폐암(예를 들어, HER2-양성 비소세포 폐 암종), HER2-양성 췌장암, HER2-양성 결장직장 암, HER2-양성 방광암, HER2-양성 타액관암, HER2-양성 난소암(예를 들어, HER2-양성 상피 난소암) 또는 HER2-양성 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 예에서, HER2-양성 암은 전립선암이다. 일부 실시형태에서, HER2-양성 암은 중추 신경계(CNS)로 전이되었다. 일부 예에서, 전이된 HER2-암이 CNS 신생물을 형성하였다.

[1458] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 대상체에서 근육 장애 및/또는 신경근육 장애의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, 근육 장애 및/또는 신경근 장애의 치료는 상기 근육 장애 및/또는 신경근 장애의 예방을 포함한다.

[1459] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 심장병 또는 심장 질환의 치료, 예방, 완화 또는 향상 및/또는 대상체에서 심장 기능을 개선(예를 들어, 증진)시키는 방법에 유용하다. 일부 실시형태에서, 심장병은 심근증(예를 들어, 부정맥성 우심실 심근병증, 확장성 심근병증 또는 비대성 심근병증), 울혈성 심부전, 빈맥(예를 들어, 카테콜아민성 다형성 심실성 빈맥), 허혈성 심장 질환 및/또는 심근경색이다. 일부 실시형태에서, 심장병은 LAMP2B, MYBPC3, TNNT3, LMNA, BAG3, DWORF, PKP2, Cx43, TAZ, CASQ2, SERCA2a, I-1c, S100A1 및/또는 ARC, S100A1, ASCL1, miR133, Mydelta3, Sav 또는 이들의 조합 또는 변이체의 발현, 예를 들어, 비정상적 발현과 연관된 질환이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 심장 장애의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다.

[1460] 일부 실시형태에서, 심장병은 유전 장애, 예를 들어, 상염색체 우성 유전 장애, 상염색체 열성 장애 또는 X-연관 열성 유전 장애이다. 일부 실시형태에서, 심근병증은 유전 장애, 예를 들어, TTN, LMNA, MYH7, MYH6, SCN5A, TNNT2, RBM20, TNNT3, MYL2, MYL3, PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에서의 이상성(예를 들어, 돌연변이, 삽입, 재배열 및/또는 결실)과 연관된 유전 장애이다. 일부 실시형태에서, 심장 장애는 확장성 심근병증, 예를 들어, TTN, LMNA, MYH7, BAG3, MIPN, TNNT2, SCN5A, RBN20, TNPO, LAMA4, VCL, LDB3, TCAP, PSEN1/2, ACTN2, CRYAB, TPM1, ABCC9, ACTC1, PDLIM3, ILK, TNNT1, TNNT3, PLN, DES, SGCD, CSRP3, MYH6, EYA4, ANKRD1, DMD, GATAD1, TAZ/G4.5, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에서의 이상성(예를 들어, 돌연변이, 삽입, 재배열 및/또는 결실)과 연관된 확장성 심근병증이다. 일부 실시형태에서, 심장 장애는 비대성 심근병증, 예를 들어, MYH7, TNNT2, TNNT3, TPM1, MYL2, MYL3, ACTC1, CSRP3, TTN, ACTN2, MYH6, TCAP, TNNT1 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에서의 이상성(예를 들어, 돌연변이, 삽입, 재배열 및/또는 결실)과 연관된 비대성 심근병증이다. 일부 실시형태에서, 심장 장애는 부정맥유발 심실 심근병증, 예를 들어, PKP2, DSG2, DSP, RYR2, DSC2, TGFB3, TMEM43, DES, TTN, LMNA 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에서의 이상성(예를 들어, 돌연변이, 삽입, 재배열 및/또는 결실)과 연관된 부정맥유발 심실 심근병증이다.

[1461] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 본 명세서에 기재된 질환 또는 증상 중 적어도 하나를 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애를 갖거나 갖는 것으로 진단된 대상체에게 투여된다.

[1462] 임의의 신경 질환 또는 장애, 신경변성 장애, 근육 장애, 신경근 장애, 및/또는 신경 종양학적 장애는 본 개시내용의 AAV 입자 또는 이의 약제학적 조성물로 치료될 수 있다.

[1463] *약제학적 조성물 및 제형*

[1464] 본 개시내용에 따르면, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자는 약제학적 조성물로서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 적어도 하나의 활성 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[1465] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 다음을 위해 부형제를 사용하여 제형화될 수 있다: (1) 안정성을 증가시키기 위해; (2) 세포 형질감염 또는 형질도입을 증가시키기 위해; (3) 페이로드의 지속적이거나 지연된 발현을 가능하게 하

기 위해; (4) 생체분포를 변경하기 위해(예를 들어, 특정 조직 또는 세포 유형에 바이러스 입자를 표적화하기 위해); (5) 암호화된 단백질의 번역을 증가시키기 위해; (6) 암호화된 단백질의 방출 프로필을 변경하기 위해 그리고/또는 (7) 페이로드의 조절 가능한 발현을 가능하게 하기 위해. 본 개시내용의 제형은 식염수, 리포솜, 지질 나노입자, 중합체, 펩타이드, 단백질, 바이러스 벡터로 형질감염된 세포(예를 들어, 대상체로의 전이 또는 이식용) 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[1466] 일부 실시형태에서, 활성 성분(예를 들어 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 및/또는 본 명세서의 개시내용에 따른 약제학적 조성물 내의 임의의 추가 성분의 상대적인 양은 치료될 대상체의 정제, 크기 및/또는 조건에 따라 그리고 추가로 조성물이 투여되어야 할 경로에 의존하여 다양할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 0.1% 내지 99%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 0.1% 내지 100%, 예를 들어, .5 내지 50%, 1 내지 30%, 5 내지 80%, 적어도 80%(w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[1467] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자를 포함하는 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 존재 또는 부재하에 AAV 캡시드 변이체 및 페이로드, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 페이로드를 암호화하는 바이러스 계통을 포함할 수 있다.

[1468] 본 명세서의 개시내용은 또한 일부 실시형태에서, 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여하기 위해 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 대상체, 예를 들어, 인간에게 투여된다.

[1469] 투여

[1470] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 전달 경로, 예를 들어, 국소 전달 경로 또는 전신 전달 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[1471] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 혈관 뇌 장벽, 혈관 장벽, 또는 다른 상피 장벽을 통과시킬 수 있는 그러한 경로를 통해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 액체 용액 또는 현탁액으로서, 액체 용액 또는 액체 용액 내 현탁액에 적합한 고체 형태로서 임의의 적합한 형태로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 임의의 적절한 약제학적으로 허용 가능한 부형제로 제형화될 수 있다.

[1472] 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 근육내, 정맥내, 뇌내, 척추강내, 뇌실내, 실질내 투여를 통해, 또는 수조내 마그나 주사(ICM)를 통해 투여된다.

[1473] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 단일 투여 경로를 통해 대상체에게 전달될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 다중 부위 투여 경로를 통해 대상체에게 전달될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과 부위에 투여될 수 있다.

[1474] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 볼러스 주입을 통해 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 수분, 수시간 또는 수일에 걸친 지속 전달을 통해 투여된다. 일부 실시형태에서, 주입 속도는 대상체, 분포, 제형 및/또는 또 다른 전달 파라미터에 따라 변화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 제어 방출을 사용하여 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 지속 방출, 예를 들어, 특정 기간 동안 방출 속도에 부합하는 방출 프로파일을 사용하여 투여된다.

[1475] 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, an AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 하나 초과 투여 경로에 의해 전달될 수 있다. 조합 투여의 비제한적 예로서, AAV 입자는 척추강내 및 뇌실내, 또는 정맥내 및 실질내 투여에 의해 전달될 수 있다.

[1476] 정맥내 투여

[1477] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 전신 투여에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 전신 투여는 정맥내 투여이다. 또 다른 실시형태에서, 전신 투여는 동맥내 투여이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 정맥내 투여에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 정맥내 투여는 피하 전달에 의해

성취될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 입자는 예를 들어, 문헌[Terstappen et al. (Nat Rev Drug Discovery, doi.org/10.1038/s41573-021-00139-y (2021))(이의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨)]에 기재된 바와 같이, 미세기포의 정맥내 투여와 커플링된 집속 초음파(FUS)(FUS-MB) 또는 정맥내 투여와 커플링된 MRI-가이드 FUS를 통해 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, AAV 입자, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 대상체에게 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[1478] *CNS로의 투여*

[1479] 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 뇌로의 직접 주사에 의해 전달될 수 있다. 비제한적 예로서, 뇌 전달은 해마내 투여에 의한 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 뇌실질내 투여에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 뇌실질내 투여는 중추신경계의 조직에 대한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 두개내 전달에 의해 대상체에게 투여될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제8119611호(이의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨) 참조). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 CSF 경로로의 주사에 의해 전달될 수 있다. CSF 경로로의 전달의 비제한적 예는 척추강내 및 뇌실내 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자는 수조내 마그나(intracisternal magna: ICM) 주사를 통해 투여될 수 있다.

[1480] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 전신 전달에 의해 뇌로 전달될 수 있다. 비제한적 예로서, 전신 전달은 정맥내 투여에 의한 것일 수 있다. 비제한적 예로서, 전신 또는 정맥내 투여는 정맥내일 수 있다.

[1481] 일부 실시형태에서, AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 안내 전달 경로에 의해 전달될 수 있다. 안내 투여의 비제한적인 예는 유리체내 주사를 포함한다.

[1482] *근육내 투여*

[1483] 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 근육내 투여에 의해 전달될 수 있다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 일부 실시형태에서 근육 세포의 다핵 특성이 AAV 전달에 후속하는 유전자 형질도입에 이점을 제공하는 것으로 여겨진다. 일부 실시형태에서, 근육의 세포는 적절한 번역 후 변형으로 재조합 단백질을 발현할 수 있다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 일부 실시형태에서, 혈관 구조를 갖는 근육 조직의 농축은 혈류로의 전달 및 전신 전달을 가능하게 하는 것으로 여겨진다. 근육내 투여의 예는 전신(예를 들어, 정맥내), 피하 또는 근육 내로의 직접 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 1회 초과 주사가 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 근육내 전달 경로에 의해 전달될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제6506379호(이의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨) 참조). 근육내 투여의 비제한적인 예는 정맥내 주사 또는 피하 주사를 포함한다.

[1484] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 대상체에게 투여되고 대상체의 근육에 형질도입된다. 비제한적 예로서, AAV 입자는 근육내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 피하 투여에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 근육내 투여는 전신 전달을 통한 투여이다. 일부 실시형태에서, 근육내 투여는 정맥내 전달을 통한 투여이다. 일부 실시형태에서, 근육내 투여는 근육으로의 직접 주사를 통한 투여이다.

[1485] 일부 실시형태에서, 근육에는 투여, 예를 들어, 근육내 투여에 의해 형질도입된다. 일부 실시형태에서, 근육내 전달은 하나의 부위에서의 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 근육내 전달은 하나 초과 부위에서의 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 근육내 전달은 2, 3, 4개 또는 그 초과 부위에서의 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 근육내 전달은 적어도 하나의 다른 투여 방법과 조합된다.

[1486] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 말초 주사에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 말초 주사의 비제한적인 예는 복막내, 근육내, 정맥내, 결막 또는 관절 주사를 포함한다. 당업계에서는 AAV 입자의 말초 투여가 중추신경계로, 예를 들어, 운동 뉴런으로 수송될 수 있는 것으로 개시되어 있다(예를 들어, 미국 특허 공개 20100240739 및 20100130594; 이의 각각의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨).

[1487] 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 뇌실질내 투여에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 뇌실질내 투여는 근육 조직에 대한 투여이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 문헌[Bright et al 2015 (Neurobiol Aging,

36(2):693-709)](이의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨)에 기재된 바와 같이 전달된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 대상체의 비복근에 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 대상체의 대퇴이두근에 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 전경골근에 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 가자미근에 투여된다.

[1488] **데포 투여**

[1489] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물 및/또는 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 연장된 방출을 위해 데포로 제형화된다. 일반적으로, 특정 기관 또는 조직은 투여를 위해 표적화된다.

[1490] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물 및/또는 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 표적 조직 내 또는 이에 인접하게 공간적으로 보유된다. 표적 조직(하나 이상의 표적 세포를 포함함)을, 표적 조직에 실질적으로 보유되도록, 예를 들어, 조성물의 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.9, 99.99 또는 99.99% 초과가 표적 조직에 보유되도록 하는 조건하에서, 약제학적 조성물 및/또는 AAV 입자와 접촉시킴으로써 포유동물 대상체의 표적 조직에 약제학적 조성물, AAV 입자를 제공하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 보유는 표적 세포 또는 복수의 표적 세포에 진입하는 약제학적 조성물 및/또는 AAV 입자의 양을 측정함으로써 결정된다. 예를 들어, 대상체에게 투여된 약제학적 조성물 및/또는 AAV 입자의 적어도 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9%, 99.99% 또는 99.99% 초과는 투여 후 일정 기간 동안 세포 내에 존재한다. 예를 들어, 대상체에 대한 근육내 주사는 본 개시내용의 약제학적 조성물 및/또는 AAV 입자를 포함하는 수성 조성물 및 형질감염 시약을 사용하여 수행될 수 있고, 보유는 근육 세포 또는 복수의 근육 세포에 존재하는 약제학적 조성물 및/또는 AAV 입자의 양을 측정함으로써 결정된다.

[1491] 일부 실시형태에서, 본 명세서에는 조직(세포, 예를 들어, 복수의 세포를 포함함)을, 약제학적 조성물 및/또는 AAV 입자가 조직에서 실질적으로 보유되는 조건하에 약제학적 조성물 및/또는 AAV 입자와 접촉시킴으로써, 본 개시내용의 약제학적 조성물 및/또는 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 대상체의 조직에 제공하는 방법이 개시된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물 및/또는 AAV 입자는 관심 대상의 효과가 적어도 하나의 세포에서 생성되도록 충분한 양의 활성 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물 및/또는 AAV 입자는 일반적으로 하나 이상의 세포 투과제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 약제학적으로 허용 가능한 담체의 존재 또는 부재하에 네이키드(naked) 제형(예를 들어, 세포 투과제 또는 기타 작용제 존재하지 않음)을 제공한다.

[1492] **치료 방법**

[1493] 본 개시내용에는 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 세포에 도입(예를 들어, 전달)하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 표적 유전자, mRNA 및/또는 단백질의 생산을 조절, 예를 들어 증가시키기에 충분한 양의 본 명세서에 기재된 AAV 입자 또는 벡터를 상기 세포 내로 도입하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이 방법은 표적 유전자, mRNA 및/또는 단백질의 발현을 조절, 예를 들어 감소시키기에 충분한 양의 본 명세서에 기재된 AAV 입자 또는 벡터를 상기 세포 내로 도입하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 세포는 뉴런, 예컨대, 비제한적으로, 운동, 해마, 내후각, 시상, 피질, 감각, 교감 또는 부교감 뉴런 및 신경아교 세포, 예컨대, 성상세포, 미세아교세포 및/또는 희소돌기아교세포일 수 있다. 다른 실시형태에서, 세포는 근육 세포(예를 들어, 횡경막, 사두근 또는 심장(예를 들어, 심방 또는 심실)의 세포) 또는 간 세포일 수 있다. 일부 실시형태에서, 세포는 심장 세포(예를 들어, 심방 세포 또는 심실 세포)일 수 있다.

[1494] 본 개시내용에는 치료가 필요한 대상체에서 단백질, 예를 들어, 표적 단백질의 기능/존재 이상, 예를 들어 불충분하거나 증가된 기능/존재와 관련된 신경 질환/장애 또는 신경변성 장애, 근육 또는 신경근 장애, 또는 신경중양학적 장애를 치료하는 방법이 개시된다.

[1495] 일부 실시형태에서, 이 방법은 대상체에게 본 개시내용의 AAV 입자를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 비제한적 예로서, AAV 입자는 표적 유전자 발현을 증가시키고, 표적 단백질 생산을 증가시켜 대상체가 치료적으로 치료되도록 대상체에서 신경 질환의 하나 이상의 증상을 감소시킬 수 있다.

[1496] 다른 실시형태에서, 이 방법은 대상체에게 하나 이상의 siRNA 분자를 암호화하는 핵산 서열을 갖는 바이러스 게

놈을 포함하는 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 비제한적 예로서, siRNA 분자는 표적 유전자 발현을 침묵시키고, 표적 단백질 생산을 저해하여 대상체가 치료적으로 치료되도록 대상체에서 신경 질환의 하나 이상의 증상을 감소시킬 수 있다.

- [1497] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 포함하는 조성물은 전신 투여를 통해 대상체의 중추신경계에 투여된다. 일부 실시형태에서, 전신 투여는 정맥내(IV) 투여이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자, 또는 본 명세서에 기재된 AAV 입자를 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들어, 미세기포의 정맥내 투여와 커플링된 집속 초음파 (FUS)(FUS-MB), 또는 정맥내 투여와 커플링된 MRI-가이드 FUS에 의해 투여된다.
- [1498] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 포함하는 조성물은 뇌실내 투여를 통해 대상체의 중추신경계에 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 포함하는 조성물은 수조내 마그나 주사(ICM)를 통해서 투여된다.
- [1499] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 포함하는 조성물은 뇌실내 주사 및 정맥내 주사를 통해 대상체의 중추신경계에 투여된다.
- [1500] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 포함하는 조성물은 대상체당 특정 용량으로 ICM 주사 및 정맥내 주사를 통해 대상체의 중추신경계에 투여된다. 비제한적 예로서, AAV 입자는 대상체당 1×10^4 VG의 용량으로 ICM 주사를 통해 투여된다. 비제한적 예로서, AAV 입자는 대상체당 2×10^{13} VG의 용량으로 IV 주사를 통해 투여된다.
- [1501] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 포함하는 조성물은 대상체의 중추신경계에 투여된다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자를 포함하는 조성물은 대상체의 CNS 조직(예를 들어, 대상체의 피각, 해마, 시상 또는 피질)에 투여된다.
- [1502] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 포함하는 조성물은 뇌실질내 주사를 통해서 대상체의 중추신경계에 투여된다. 뇌실질내 주사의 비제한적인 예는 피각내, 피질내, 시상내(intrathalamic), 선조체내, 해마내 또는 내후각 피질내를 포함한다.
- [1503] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 포함하는 조성물은 뇌실질내 주사 및 정맥내 주사를 통해서 대상체의 중추신경계에 투여된다.
- [1504] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 포함하는 조성물은 뇌실내 주사, 뇌실질내 주사 및 정맥내 주사를 통해서 대상체의 중추신경계에 투여된다.
- [1505] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 복수의 입자의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 포함하는 조성물은 정맥내 주사를 통해 대상체의 근육에 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 복수의 입자의 AAV 입자를 포함하는 조성물은 근육내 주사를 통해 대상체의 근육에 투여된다.
- [1506] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 시상, 해마, 내후각, 피질, 운동, 감각, 흥분, 저해, 교감 또는 부교감 뉴런; 희소돌기아교세포, 성상세포 및 미세아교세포를 포함하는 신경아교 세포 및/또는 T 세포와 같은 뉴런을 둘러싼 다른 세포를 포함하지만 이에 제한되지 않는 특정 유형의 세포로 전달될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 근육 세포, 예를 들어 사두근, 횡격막, 간 및/또는 심장(예를 들어, 심방 또는 심실)의 세포로 전달될 수 있다.
- [1507] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 중뇌의 세포 또는 영역에 전달될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 뇌간의 세포 또는 영역에 전달될 수 있다.
- [1508] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 피각, 해마, 시상 및/또는 피질 내의 뉴런에 전달될 수 있다.
- [1509] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어,

복수의 입자는 유전 장애, 예를 들어, 상염색체 우성 유전 장애, 상염색체 열성 장애, X-연관 우성 유전 장애, X-연관 열성 유전 장애, 또는 Y-연관 유전 장애를 위한 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 유전 장애는 단일유전인자 장애 또는 다중유전인자 장애이다. 일부 실시형태에서, 유전 장애, 예를 들어, 단일유전인자 장애의 치료는 유전자 대체 요법을 위해서 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 사용하는 것을 포함한다.

- [1510] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 신경 질환을 위한 요법으로서 사용될 수 있다.
- [1511] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 타우병증을 위한 요법으로서 사용될 수 있다.
- [1512] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 알츠하이머병을 위한 요법으로서 사용될 수 있다.
- [1513] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 근위축성 측삭경화증을 위한 요법으로서 사용될 수 있다.
- [1514] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 헌팅턴병을 위한 요법으로서 사용될 수 있다.
- [1515] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 파킨슨병을 위한 요법으로서 사용될 수 있다.
- [1516] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 고세병(GD)(예를 들어, 타입 1 GD, 타입 2 GD 또는 타입 3 GD)을 위한 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 GBA 돌연변이와 연관된 파킨슨병을 위한 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 루이소체 치매(DLB)를 위한 요법으로서 사용될 수 있다.
- [1517] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 척추 근육 위축증을 위한 요법으로서 사용될 수 있다.
- [1518] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 백질이영양증, 예를 들어, 알렉산더병, 자율신경계 질환을 동반한 상염색체 우성 백질이영양증(ADLD), 카나반병, 뇌건성 황색종증(CTX), 이염색성 백질이영양증(MLD), 펠리체우스-메르츠바허병 또는 레프슈병을 위한 요법으로서 사용될 수 있다.
- [1519] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 만성 또는 신경병증성 통증을 위한 요법으로서 사용될 수 있다.
- [1520] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 HER2의 발현과 연관된 질환, 예를 들어, HER2의 과발현과 연관된 질환을 위한 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 HER2-양성 암의 치료, 예방, 완화 또는 향상에 유용하다. 일부 실시형태에서, HER2-양성 암은 HER2-양성 고형 종양이다. 추가로 대안적으로, HER2-양성 암은 국소 진행성 또는 전이성 HER2-양성 암일 수 있다. 일부 예에서, HER2-양성 암은 HER2-양성 유방암 또는 HER2-양성 위암이다. 일부 실시형태에서, HER2-양성 암은 HER2-양성 위식도접합부암, HER2-양성 결장직장암, HER2-양성 폐암(예를 들어, HER2-양성 비소세포 폐암종), HER2-양성 췌장암, HER2-양성 결장직장암, HER2-양성 방광암, HER2-양성 타액관암, HER2-양성 난소암(예를 들어, HER2-양성 상피 난소암) 또는 HER2-양성 자궁내막암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 예에서, HER2-양성 암은 전립선암이다. 일부 실시형태에서, HER2-양성 암은 중추 신경계(CNS)로 전이되었다. 일부 예에서, 전이된 HER2-암이 CNS 신생물을 형성하였다.
- [1521] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 신경 중앙학적 장애를 위한 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 신경 중앙학적 장애는 원발성 CNS 기원의 암(예를 들어, CNS 세포 및/또는 CNS 조직의 암)이다. 일부 실시형태에서, 신경 중앙학적 장애는 CNS 세포, CNS 영역, 및/또는 CNS 조직에서의 전이성 암이다. 원발성 CNS 암의 예는 신경교종(교모세포

종(다형성 교모세포종으로도 알려짐), 성상세포종, 희돌기교종, 상의세포종, 혼합 신경교종을 포함할 수 있음), 수막종, 수모세포종, 신경종, 원발성 CNS 림프종(뇌, 척수 또는 수막 내) 등일 수 있다. 전이성 암의 예는 다른 조직이나 기관에서 발생하는 암, 예를 들어 유방암, 폐암, 림프종, 백혈병, 흑색종(피부암), 결장암, 신장암, 전립선암 또는 뇌로 전이되는 기타 유형을 포함한다.

[1522] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 근육 장애 또는 신경근 장애를 위한 요법으로서 사용될 수 있다.

[1523] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, 복수의 입자는 심장병 또는 심장 질환을 위한 요법으로서 그리고/또는 대상체에서 심장 기능을 개선(예를 들어, 증진)시키는 방법으로서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 심장병은 심근증(예를 들어, 부정맥성 우심실 심근병증, 확장성 심근병증 또는 비대성 심근병증), 울혈성 심부전, 빈맥(예를 들어, 카테콜아민성 다형성 심실성 빈맥), 허혈성 심장 질환 및/또는 심근경색이다.

[1524] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)를 대상체에게 투여하면 대조군, 예를 들어, AAV 입자를 제공받기 전의 대상체에서의 유전자, mRNA, 및/또는 mRNA 수준에 비해서, 대상체에서 표적 유전자, mRNA 및/또는 단백질 수준을 증가시킬 수 있다. 표적 유전자, mRNA 및/또는 단백질 수준은 대상체, 예컨대, 비제한적으로 대상체의 CNS, CNS의 영역 또는 CNS의 특정 세포, 근육, 근육의 영역 또는 근육의 세포에서 약 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% 및 100% 또는 적어도 20 내지 30%, 20 내지 40%, 20 내지 50%, 20 내지 60%, 20 내지 70%, 20 내지 80%, 20 내지 90%, 20 내지 95%, 20 내지 100%, 30 내지 40%, 30 내지 50%, 30 내지 60%, 30 내지 70%, 30 내지 80%, 30 내지 90%, 30 내지 95%, 30 내지 100%, 40 내지 50%, 40 내지 60%, 40 내지 70%, 40 내지 80%, 40 내지 90%, 40 내지 95%, 40 내지 100%, 50 내지 60%, 50 내지 70%, 50 내지 80%, 50 내지 90%, 50 내지 95%, 50 내지 100%, 60 내지 70%, 60 내지 80%, 60 내지 90%, 60 내지 95%, 60 내지 100%, 70 내지 80%, 70 내지 90%, 70 내지 95%, 70 내지 100%, 80 내지 90%, 80 내지 95%, 80 내지 100%, 90 내지 95%, 90 내지 100% 또는 95 내지 100%만큼 증가될 수 있다. 일부 실시형태에서, CNS의 세포는 성상세포, 미세아교세포, 피질 뉴런, 해마 뉴런, DRG 및/또는 교감 뉴런, 감각 뉴런, 희소돌기아교세포, 운동 뉴런, 또는 이들의 조합을 포함한다. 비제한적 예로서, AAV 입자는 표적 단백질의 유전자, mRNA 및/또는 단백질 수준을 기준선 대비 배수 증가로 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 입자는 5 내지 6배 높은 수준의 표적 유전자, mRNA 또는 단백질을 유도한다.

[1525] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자), 예를 들어, siRNA 분자 또는 항체 또는 항체 단편을 암호화하는 핵산을 포함하는 AAV 입자를 대상체에게 투여하면 대조군, 예를 들어, AAV 입자를 제공받기 전의 대상체에서의 유전자, mRNA, 및/또는 mRNA 수준에 비해서, 대상체에서 표적 유전자, mRNA 및/또는 단백질 수준을 감소시킬 수 있다. 표적 유전자, mRNA 및/또는 단백질 수준은 대상체, 예컨대, 비제한적으로 대상체의 CNS, CNS의 영역 또는 CNS의 특정 세포, 근육, 근육의 영역 또는 근육의 세포에서 약 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% 및 100% 또는 적어도 20 내지 30%, 20 내지 40%, 20 내지 50%, 20 내지 60%, 20 내지 70%, 20 내지 80%, 20 내지 90%, 20 내지 95%, 20 내지 100%, 30 내지 40%, 30 내지 50%, 30 내지 60%, 30 내지 70%, 30 내지 80%, 30 내지 90%, 30 내지 95%, 30 내지 100%, 40 내지 50%, 40 내지 60%, 40 내지 70%, 40 내지 80%, 40 내지 90%, 40 내지 95%, 40 내지 100%, 50 내지 60%, 50 내지 70%, 50 내지 80%, 50 내지 90%, 50 내지 95%, 50 내지 100%, 60 내지 70%, 60 내지 80%, 60 내지 90%, 60 내지 95%, 60 내지 100%, 70 내지 80%, 70 내지 90%, 70 내지 95%, 70 내지 100%, 80 내지 90%, 80 내지 95%, 80 내지 100%, 90 내지 95%, 90 내지 100% 또는 95 내지 100%만큼 감소될 수 있다. 일부 실시형태에서, CNS의 세포는 성상세포, 미세아교세포, 피질 뉴런, 해마 뉴런, DRG 및/또는 교감 뉴런, 감각 뉴런, 희소돌기아교세포, 운동 뉴런, 또는 이들의 조합을 포함한다. 비제한적 예로서, AAV 입자는 표적 단백질의 유전자, mRNA 및/또는 단백질 수준을 기준선 대비 배수 감소로 감소시킬 수 있다.

[1526] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 표적 단백질을 증가시키고 대상체에서 신경 질환의 증상을 감소시키기 위해서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 표적 단백질을 감소시키고 대상체에서 신경 질환의 증상을 감소시키기 위해서 사용될 수 있다.

[1527] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 표준 평가 시스템, 예를 들어, 비제한적으로 총 기능성 능력(total functional

capacity: TFC) 척도에 의해서 측정되는 기능적 능력 및 일상 생활 수행능력의 저하를 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

- [1528] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩타이드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 신경 질환의 증상을 측정하기 위해 사용되는 임의의 평가에 대한 수행능을 개선시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 평가는 ADAS-cog(알츠하이머병 평가 척도 - 인지), MMSE(간이-정신 상태 검사), GDS(노인 우울 척도), FAQ(기능적 활동 설문지), ADL(일상생활 수행능력), GPCOG(인지의 일반의 평가), Mini-Cog, AMTS(지능 검사 스코어로 약칭됨), 시계그리기 검사(Clock-drawing test), 6-CIT(6-항목 인지 손상 검사), TYM(기억력 검사(Test Your Memory)), MoCa(몬트리올 인지 평가), ACE-R(아텐브룩스 인지 평가(Addenbrookes Cognitive Assessment)), MIS(기억장애 선별검사), BADLS(브리스톨 일상생활 수행능력 척도), 바텔 지수(Barthel Index), 기능적 독립 측정, 도구적 일상생활 수행능력, IQCODE(노인의 인지 감소에 대한 피험자 설문지(Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly)), 신경정신과 검사(Neuropsychiatric Inventory), 코헨-맨스필드 불안 검사(The Cohen-Mansfield Agitation Inventory), BEHAVE-AD, EuroQol, 약식(Short Form)-36 및/또는 MBR 간병인 중압 도구(Caregiver Strain Instrument), 또는 문헌[Sheehan B(Ther Adv Neurol Disord. 5(6):349-358 (2012))](이의 내용은 이의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨)에 기재된 임의의 다른 검사를 포함하지만 이에 제한되지 않는다..
- [1529] 일부 실시형태에서, 본 조성물은 신경 질환/장애 또는 신경변성 장애, 근육 장애 또는 신경근 장애 및/또는 신경 종양학적 장애의 치료를 위한 단독 치료제로서 또는 병용 치료제로서 투여된다.
- [1530] 표적 단백질을 암호화하는 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 하나 이상의 다른 치료제와 함께 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 추가적인 치료 또는 의학적 절차와 동시에, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있다. 일반적으로 각각의 작용제는 해당 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 일정으로 투여된다.
- [1531] 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)와 조합하여 사용될 수 있는 치료제는 항산화제, 항염증제, 항-아포토시스제, 칼슘 조절제, 항-글루탐산제, 구조적 단백질 저해제, 근육 기능에 관여하는 화합물 및 금속 이온 조절에 관여하는 화합물인 소분자 화합물일 수 있다. 비제한적 예로서, 병용 요법은 운동 뉴런 변성에 대한 신경 보호 효과에 대해 시험된 소분자 화합물, 성장 인자 및 호르몬과 같은 하나 이상의 신경 보호제와 조합될 수 있다.
- [1532] 본 명세서에 기재된 AAV 입자와 조합하여 사용될 수 있는 신경 질환을 치료하기 위해 시험된 화합물은 콜린에스테라제 저해제(도네페질, 리바스티그민, 갈란타민), NMDA 수용체 길항제, 예컨대, 메만틴, 항정신병제, 항우울제, 항경련제(예를 들어, 나트륨 발프로에이트 및 간대성 근경련용 레베티라세탐), 세크레타제 저해제, 아밀로이드 응집 저해제, 구리 또는 아연 조절제, BACE 저해제, 타우 응집 저해제, 예를 들어, 메틸렌 블루, 페노티아진, 안트라퀴논, n-페닐아민 또는 로다민, 미세소관 안정화제, 예컨대, NAP, 탁솔 또는 파클리탁셀, 키나제 또는 포스포타제 저해제, 예컨대, GSK3 β (리튬) 또는 PP2A를 표적화하는 것, A β 펩타이드 또는 타우 포스포-에피토프를 사용한 면역화, 항-타우 또는 항-아밀로이드 항체, 도파민 고갈제(예를 들어, 무도증에 대한 테트라베나진), 벤조다이아제핀(예를 들어, 근간대성 근경련, 무도병, 근긴장이상, 강직증 및/또는 경직에 대한 클로나제팜), 도파민의 아미노산 전구체(예를 들어, 경직에 대한 레보도파), 골격근 이완제(예를 들어, 강직 및/또는 경직에 대한 바클로펜, 티자니딘), 근육 마비를 유발하는 신경근 접합부에서 아세틸콜린 방출에 대한 저해제(예를 들어, 이갈이 및/ 또는 근육긴장이상용 보툴리눔 독소), 비정형 신경이완제(예를 들어, 정신병 및/또는 과민성에 대한 올란자핀 및 퀘티아핀, 정신병, 무도병 및/또는 과민성에 대한 리스페리돈, 설피라이드 및 할로페리돌, 치료 저항성 정신병에 대한 클로자핀, 두드러진 음성 증상이 있는 정신병에 대한 아리피프라졸), 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI)(예를 들어, 우울증, 불안, 강박 행동 및/또는 과민성에 대한 시탈로프람, 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄린, 미르타자핀, 벤라팍신), 수면제(예를 들어, 변경된 수면-각성 주기에 대한 소피클론(xopiclone) 및/또는 졸피뎀), 항경련제(예를 들어, 조증 또는 경조증에 대한 나트륨 발프로에이트 및 카바마제핀) 및 기분 안정화제(예를 들어, 조증 또는 경조증에 대한 리튬)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [1533] 신경 영양 인자는 신경 질환을 치료하기 위해 본 개시내용의 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)와의 병용 요법에서 사용될 수 있다. 일반적으로 신경영양인자는 뉴런의 생존, 성장, 분화, 증식 및/또는 성숙을 촉진하거나 뉴런의 증가된 활성을 자극하는 물질로 정의된다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 치료를 필요로 하는 대상체에 하나 이상의 영양 인자를 전달하는 것을 추가로 포함한다. 영양 인자는 IGF-I, GDNF, BDNF, CTNF, VEGF, 콜리벨린, 살리프로텐, 티로트로핀-방출 호르몬 및 ADNF, 및 이들의 변이체를 포함할

수 있지만 이에 제한되지 않는다.

- [1534] 일 양상에서, 본 명세서에 기재된 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)는 AAV-IGF-1과 같은 신경영양 인자를 발현하는 AAV 입자(예를 들어, 문헌[Vincent et al., *Neuromolecular medicine*, 2004, 6, 79-85]의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨) 참조 및 AAV-GDNF(예를 들어, 문헌[Wang et al., *J Neurosci.*, 2002, 22, 6920 내지 6928](이의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨) 참조)과 동시 투여될 수 있다.
- [1535] 일부 실시형태에서, 대상체에 대한 AAV 입자(예를 들어, AAV 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자)의 투여는 대상체에서 표적 단백질의 발현을 조절, 예를 들어, 증가 또는 감소시킬 것이고, 예를 들어, 표적 단백질의 존재, 수준, 활성 및/또는 발현의 증가 또는 감소는 대상체에서 신경 질환/장애 또는 신경변성 장애, 근육 장애 또는 신경근 장애 및/또는 신경 종양학적 장애의 효과 및/또는 증상을 감소시킬 것이다.
- [1536] 정의
- [1537] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.
- [1538] 단수 표현은 반대로 언급되지 않거나 달리 문맥에서 분명하지 않은 경우 하나 초과를 의미할 수 있다. 하나 이상의 그룹 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은 달리 지시되거나 달리 문맥상 명백하지 않는 한 그룹 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 전부가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 또는 이와 관련이 있는 경우 충족되는 것으로 간주된다. 본 개시내용은 그룹의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 또는 이와 관련이 있는 실시형태를 포함한다. 본 개시내용은 하나 초과 또는 전체 그룹 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 사용되거나, 그렇지 않으면 이와 관련되는 실시형태를 포함한다.
- [1539] 용어 "포함하는"은 개방적인 것으로 의도되고 추가 요소 또는 단계의 포함을 허용하지만 요구하지는 않는다는 것이 또한 주목된다. "포함하는"이라는 용어가 본 명세서에 사용될 때, "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진"이라는 용어도 포함되고 개시된다.
- [1540] 범위가 주어지는 경우, 종점이 포함된다. 또한, 달리 지시되거나 달리 문맥상 및 당업자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로 표현된 값은 본 개시내용의 다른 실시형태에서 언급된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위범위를, 문맥상 달리 명백하게 지시되지 않는 한, 범위의 하한 단위의 10분의 1까지 추정할 수 있음을 이해해야 한다.
- [1541] 아테노-관련 바이러스: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아테노 관련 바이러스" 또는 "AAV"는 테렌도 바이러스 속의 구성원 또는 이의 변이체, 예를 들어 기능적 변이체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, AAV는 야생형 또는 자연 발생이다. 일부 실시형태에서, AAV는 재조합체이다.
- [1542] AAV 입자: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "AAV 입자"는 AAV 캡시드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체 및 폴리뉴클레오타이드, 예를 들어, 바이러스 게놈을 지칭한다. 일부 실시형태에서, AAV 입자의 바이러스 게놈은 적어도 하나의 페이로드 영역 및 적어도 하나의 ITR을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 AAV 변이체를 포함하는 AAV 입자이다. 일부 실시형태에서, AAV 입자는 핵산, 예를 들어, 페이로드를 암호화하는 페이로드 영역을 세포, 전형적으로 포유동물, 예를 들어 인간 세포에 전달할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자는 재조합적으로 생산될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 입자는 혈청형의 조합(예를 들어, "슈도타이핑된" AAV)을 포함하는, 본 명세서에 기재되거나 당업계에 공지된 임의의 혈청형 또는 다양한 게놈(예를 들어, 단일 가닥 또는 자가-상보적)으로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, AAV 입자는 복제 결함일 수 있고/있거나 표적화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 AAV 입자에 대한 언급은 명시적으로 언급되지 않더라도 또한 이의 억제학적 조성물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [1543] 향상시키는: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "향상" 또는 "향상시키는"은 병태 또는 질환의 적어도 하나의 지표의 중증도 감소를 지칭한다. 예를 들어, 신경변성 장애의 맥락에서 개선은 뉴런 손실의 감소를 포함한다.
- [1544] 안티센스 가닥: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, siRNA 분자의 "안티센스 가닥" 또는 "제1 가닥" 또는 "가이드 가닥"이라는 용어는 침묵을 위해 표적화된 유전자의 mRNA의 약 10 내지 50개의 뉴클레오타이드, 예를 들어 약 15-30개, 16-25개, 18 내지 23개 또는 19-22개 뉴클레오타이드 섹션에 실질적으로 상보적인 가닥을

지칭한다. 안티센스 가닥 또는 제1 가닥은 표적-특이적 침묵을 지시하기 위해 목적하는 표적 mRNA 서열에 충분히 상보적인 서열, 예를 들어, RNAi 기구 또는 과정에 의해 목적하는 표적 mRNA의 파괴를 촉발하기에 충분한 상보성을 갖는다.

[1545] **대략**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대략" 또는 "약"은 하나 이상의 관심 대상의 값에 적용될 때, 표시된 기준 값과 유사한 값을 지칭한다. 양, 시간적 지속 기간 등과 같은 측정 가능한 값을 언급하는 경우, 이 용어는 명시된 값에서 $\pm 20\%$ 또는 어떤 경우에는 $\pm 10\%$, 어떤 경우에는 $\pm 5\%$, 어떤 경우에는 $\pm 1\%$, 어떤 경우에는 $\pm 0.1\%$ 의 변동을 포함하는 것을 의미하며, 이러한 변동은 개시된 방법을 수행하는 데 적절하다.

[1546] **캡시드**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "캡시드"는 실질적으로 (예를 들어, $>50\%$, $>90\%$ 또는 100%) 단백질인 바이러스 입자, 예를 들어, AAV 입자의 외부, 예를 들어, 단백질 쉘을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 캡시드는 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 단백질, 예를 들어 VP1, VP2 및/또는 VP3 폴리펩타이드를 포함하는 AAV 캡시드이다. AAV 캡시드 단백질은 야생형 AAV 캡시드 단백질 또는 변이체, 예를 들어, 본 명세서에서 "AAV 캡시드 변이체"로 지칭되는 야생형 또는 참조 캡시드 단백질로부터의 구조적 및/또는 기능적 변이체 일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 바이러스 게놈을 봉입하는, 예를 들어 캡슐화하는 능력을 갖고/갖거나 세포, 예를 들어 포유동물 세포로 진입할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체는 야생형 AAV 캡시드, 예를 들어 상응하는 야생형 캡시드와 비교하여 변형된 항성을 가질 수 있다.

[1547] **상보적 및 실질적으로 상보적**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "상보적"은 서로 염기쌍을 형성하는 폴리뉴클레오타이드의 능력을 지칭한다. 염기쌍은 전형적으로 역평행 폴리뉴클레오타이드 가닥에서 뉴클레오타이드 단위들 사이의 수소 결합에 의해 형성된다. 상보적 폴리뉴클레오타이드 가닥은 왓슨-크릭 방식(예를 들어, A 대 T, A 대 U, C 대 G) 또는 듀플렉스의 형성을 허용하는 임의의 다른 방식으로 염기쌍을 형성할 수 있다. 당업자가 알고 있는 바와 같이, DNA와 반대로 RNA를 사용할 때, 티민보다는 우라실이 아데닌에 상보적인 것으로 간주되는 염기이다. 그러나 본 개시내용의 맥락에서 U가 표시되는 경우, 달리 명시되지 않는 한 T를 대체하는 능력을 내포한다. 완벽한 상보성 또는 100% 상보성은 하나의 폴리뉴클레오타이드 가닥의 각 뉴클레오타이드 단위가 두 번째 폴리뉴클레오타이드 가닥의 뉴클레오타이드 단위와 수소 결합을 형성할 수 있는 상황을 지칭한다. 완벽하지 않은 상보성은 두 가닥의 뉴클레오타이드 단위가 전부는 아니지만 일부가 서로 수소 결합을 형성할 수 있는 상황을 지칭한다. 예를 들어, 2개의 20량체에 경우, 각각의 가닥 상의 2개의 염기쌍만 서로 수소 결합을 형성할 수 있다면 폴리뉴클레오타이드 가닥은 10% 상보성을 나타낸다. 동일한 예에서, 각각의 가닥 상의 18개 염기쌍이 서로 수소 결합을 형성할 수 있다면 폴리뉴클레오타이드 가닥은 90% 의 상보성을 나타낸다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "상보적"이라는 용어는 완전히 상보적인, 부분적으로 상보적인, 또는 실질적으로 상보적인 것을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "실질적으로 상보적인"이라는 용어는 siRNA가 목적하는 표적 mRNA에 결합하고 표적 mRNA의 RNA 침묵을 촉발하기에 충분한 서열(예를 들어, 안티센스 가닥에서)을 갖는다는 것을 의미한다. "완전히 상보적인", "완벽한 상보성" 또는 " 100% 상보성"은 하나의 폴리뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 가닥의 각각의 뉴클레오타이드 단위가 두 번째 폴리뉴클레오타이드 또는 올리고뉴클레오타이드 가닥의 뉴클레오타이드 단위와 염기쌍을 형성할 수 있는 상황을 지칭한다.

[1548] **캡슐화하다**: 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "캡슐화하다"는 봉입하거나 둘러싸거나 감싸는 것을 의미한다. 일례로서, 캡시드 단백질, 예를 들어 AAV 캡시드 변이체는 흔히 바이러스 게놈을 캡슐화한다. 일부 실시형태에서, 캡시드, 예를 들어, AAV 캡시드 변이체 내의 캡슐화는 캡시드에 의한 100% 커버리지뿐만 아니라 100% 미만의 커버리지, 예를 들어, 95% 또는 그 미만을 포함한다. 예를 들어, 바이러스 게놈이 예를 들어 세포에 진입하기 전에 캡시드에 유지되는 한, 캡 및 불연속 부분이 캡시드에 존재할 수 있다.

[1549] **유효량**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 작용제의 "유효량"이라는 용어는 유익하거나 목적하는 결과, 예를 들어 임상 결과를 달성하기에 충분한 양이고, 이와 같이 "유효량"은 적용되는 상황에 의존한다. 예를 들어, 암을 치료하는 작용제를 투여하는 맥락에서, 작용제의 유효량은 예를 들어 작용제의 투여없이 얻어진 반응과 비교하여 본 명세서에 정의된 암 치료를 달성하기에 충분한 양이다.

[1550] **발현**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 핵산 서열의 "발현"은 (예를 들어, 전사에 의해서) DNA 서열로부터 RNA 주형을 생산하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 발현은 하기 중 하나 이상을 추가로 포함한다: (1) RNA 전사체의 가공(예를 들어, 스플라이싱, 편집, 5' 캡 형성 및/또는 3' 단부 가공에 의해); (2) RNA의 폴리펩타이드 또는 단백질로의 번역; 및 (3) 폴리펩타이드 또는 단백질의 번역 후 변형.

[1551] **단편**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "단편"은 일부를 지칭한다. 예를 들어, 항체 단편은 CDR, 중쇄 가변

영역 또는 scFv 등을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 단편은 핵산 단편이다.

[1552] **동일성:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "동일성"은 두 중합체 분자 간, 예를 들어, 두 핵산 분자, 예컨대, 두 DNA 분자 또는 두 RNA 분자 간 또는 두 폴리펩티드 분자 간의 소단위 서열 동일성을 지칭한다. 두 분자 모두의 소단위 위치가 동일한 단량체 소단위에 의해 점유될 되는 경우, 예를 들어, 두 DNA 분자 각각의 위치가 아데닌에 의해 점유될 때, 이들은 그 위치에서 동일하다. 두 서열 간의 동일성은 일치하는 위치의 수의 직접적인 합수이고, 예를 들어, 두 서열의 위치의 절반(예를 들어, 길이가 10개의 소단위인 중합체의 5개 위치)이 동일한 경우, 두 서열은 50% 동일하고; 위치의 90%(예를 들어, 10개 중 9개)가 일치하는 경우, 두 서열은 90% 동일하다. 예를 들어, 2개의 폴리뉴클레오타이드 서열의 퍼센트 동일성의 계산은 최적 비교 목적을 위해 2개의 서열을 정렬함으로써 수행될 수 있다 (예를 들어, 갭이 최적 정렬을 위해 제1 및 제2 핵산 서열 중 하나 또는 둘 다에 도입될 수 있으며, 동일하지 않은 서열은 비교 목적을 위해 무시될 수 있다). 특정 실시형태에서, 비교 목적을 위해 정렬되는 서열의 길이는 기준 서열의 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100%이다. 이어서, 상응하는 뉴클레오타이드 위치에서의 뉴클레오타이드가 비교된다. 제1 서열의 위치가 제2 서열의 상응하는 위치와 동일한 뉴클레오타이드에 의해 점유될 때, 그 분자들은 그 위치에서 동일하다. 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성은 갭의 수를 고려하여 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수, 및 2개의 서열의 최적 정렬을 도입하기 위해 필요한 각각의 갭의 길이의 합수이다. 2개의 서열 사이의 서열의 비교와 퍼센트 동일성의 측정은 수학적 알고리즘을 사용하여 수행할 수 있다. 예를 들어, 2개의 뉴클레오타이드 서열 간의 퍼센트 동일성은 문헌[Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; 및 Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991](이들의 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨)에 기재된 것들과 같은 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 2개의 뉴클레오타이드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 Meyers 및 Miller의 알고리즘(CABIOS, 1989, 4:11 내지 17)을 사용하여 결정할 수 있으며, 이것은 PAM120 가중치 표, 12의 갭 길이 페널티 및 4의 갭 페널티를 사용하여 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 도입되었다. 대안적으로, 2개의 뉴클레오타이드 서열 사이의 퍼센트 동일성은 NWSgapdna.CMP 매트릭스를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램을 사용하여 결정하였다. 서열들 사이에 퍼센트 동일성을 측정하는 데 흔히 사용되는 방법은 문헌[Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J Applied Math., 48:1073 (1988)](이의 전문은 본 명세서에 참조에 의해 포함됨)에 개시된 것들을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 동일성의 결정 기술은 대중이 이용 가능한 컴퓨터 프로그램으로 성분화되어 있다. 2개의 서열 간의 상동성을 결정하기 위한 예시적 컴퓨터 소프트웨어는 GCG 프로그램 패키지(Devereux, J., *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 12(1), 387 (1984)), BLASTP, BLASTN, and FASTA Altschul, S. F. *et al.*, *J. Molec. Biol.*, 215, 403 (1990))를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[1553] **유전자의 발현을 저해한다:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 어구 "유전자의 발현을 저해한다"는 유전자의 발현 산물의 양의 감소를 초래하는 것을 의미한다. 발현 산물은 유전자(예를 들어, mRNA)로부터 전사된 RNA 또는 유전자로부터 전사된 mRNA로부터 번역된 폴리펩타이드일 수 있다. 전형적으로, mRNA 수준의 감소는 이로부터 번역된 폴리펩타이드 수준의 감소를 초래한다. 발현 수준은 mRNA 또는 단백질을 측정하기 위한 표준 기술을 사용하여 측정할 수 있다.

[1554] **단리된:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단리된"은 자연 상태에서부터 변경되거나 제거된, 예를 들어 자연 상태에서 관련된 성분의 적어도 일부로부터 변경되거나 제거된 물질 또는 실체를 지칭한다. 예를 들어, 살아있는 동물에 자연적으로 존재하는 핵산 또는 펩타이드는 "단리된" 것이 아니며, 자연 상태의 공존 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 분리된 동일한 핵산 또는 펩타이드는 "단리된" 것이다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 예를 들어 숙주 세포와 같은 비-천연 환경에 존재할 수 있다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 벡터의 일부일 수 있고/있거나 이러한 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드는 조성물의 일부일 수 있고, 여전히 이러한 벡터 또는 조성물이 자연에서 발견되는 환경의 일부가 아니라는 점에서 여전히 단리된 것이다. 일부 실시형태에서, 단리된 핵산은 재조합체이거나 예를 들어 벡터에 혼입될 수 있다.

[1555] **신경 질환:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "신경 질환"은 중추 또는 말초 신경계 및 이의 성분(예를 들어, 뉴런)과 관련된 임의의 질환이다.

[1556] **직교 진화(Orthogonal evolution):** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "직교 진화"는 AAV 입자가 상이한

중 및/또는 변종으로부터일 수 있는 임의의 수의 세포 및/또는 대상체 유형의 세트에 걸쳐 본 명세서에 기재된 바와 같은 AAV 선택의 제1 라운드를 위해 투여되고, 임의의 수의 추가, 예를 들어 후속 AAV 선택 라운드는 상이한 중 및/또는 변종에서 유래할 수 있는 임의의 수의 세포 및/또는 대상체 유형의 세트에 걸쳐 또는 동일한 중 및/또는 변종으로부터 유래할 수 있는 임의의 수의 세포 및/또는 대상체 유형의 세트에 걸쳐 수행된다.

[1557] **페이로드 영역:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "페이로드 영역"은 본 개시내용의 하나 이상의 "페이로드"를 암호화하는 (예를 들어, 바이러스 게놈 내의) 임의의 핵산 서열이다. 비제한적인 예로서, 페이로드 영역은 페이로드를 암호화하는 AAV 입자의 바이러스 게놈 내의 핵산 서열일 수 있고, 여기서 상기 페이로드는 RNAi 작용제 또는 폴리펩타이드이다. 본 개시내용의 페이로드는 펩타이드, 폴리펩타이드, 단백질, 항체, RNAi 작용제 등일 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[1558] **폴리펩타이드:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "폴리펩타이드"는 펩타이드 결합에 의해 가장 자주 함께 연결된 아미노산 잔기(자연 또는 비자연)의 중합체를 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 상기 용어는 임의의 크기, 구조 또는 기능의 단백질, 폴리펩타이드 및 펩타이드를 지칭한다. 폴리펩타이드가 펩타이드인 경우, 길이는 적어도 약 2, 3, 4 또는 적어도 5개의 아미노산 잔기 길이일 것이다. 따라서, 폴리펩타이드는 유전자 생성물, 자연 발생 폴리펩타이드, 합성 폴리펩타이드, 동족체, 오쏘로그, 파라로그, 단편 및 기타 등가물, 변이체 및 유사체를 포함한다. 폴리펩타이드는 단일 분자이거나 이량체, 삼량체 또는 사량체와 같은 다분자 복합체일 수 있다. 이들은 또한 단일쇄 또는 다중쇄 폴리펩타이드를 포함할 수 있고 회합되거나 연결될 수 있다. 용어 폴리펩타이드는 또한 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연적으로 존재하는 아미노산의 인공적인 화학적 유사체인 아미노산 중합체에 적용될 수 있다.

[1559] **폴리펩타이드 변이체:** 용어 "폴리펩타이드 변이체"는 자연 또는 참조 서열과 아미노산 서열이 상이한 분자를 지칭한다. 아미노산 서열 변이체는 천연 또는 참조 서열과 비교하여 아미노산 서열 내의 특정 위치에서 치환, 결실 및/또는 삽입을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 변이체는 고유 또는 참조 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90% 동일성(상동성)을 갖는 서열을 포함한다.

[1560] **펩타이드:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "펩타이드"는 50개 이하의 길이의 아미노산, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50개의 길이의 아미노산이다.

[1561] **약제학적으로 허용 가능한:** 본 명세서에서 사용되는 어구 "약제학적으로 허용 가능한" 이란, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 유익/유해 비율에 적합한, 사람 및 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형을 의미한다.

[1562] **예방하는:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "예방하는" 또는 "예방"은 감염, 질환, 장애 및/또는 병태의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키는 것; 특정 감염, 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상, 특성 또는 임상 징후의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시키는 것; 특정 감염, 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상, 특징 또는 징후의 개시를 부분적으로 또는 완전히 지연시키는 것; 감염, 특정 질환, 장애 및/또는 병태로부터의 진행을 부분적으로 또는 완전히 지연시키는 것; 및/또는 감염, 질환, 장애, 및/또는 병태와 관련된 병리 발생 위험을 감소시키는 것을 지칭한다.

[1563] **영역:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "영역"은 구역 또는 일반적인 영역을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 단백질 또는 단백질 모듈을 언급할 때, 영역은 단백질 또는 단백질 모듈을 따라 아미노산의 선형 서열을 포함할 수 있거나 3차원 영역, 에피토프 및/또는 에피토프 클러스터를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 영역은 말단 영역을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "말단 영역"은 주어진 작용제의 단부 또는 말단에 위치한 영역을 지칭한다. 단백질을 언급할 때, 말단 영역은 N- 및/또는 C-말단을 포함할 수 있다.

[1564] 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드를 언급할 때, 영역은 폴리뉴클레오타이드를 따라 핵산의 선형 서열을 포함할 수 있거나 3차원 영역, 2차 구조 또는 3차 구조를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 영역은 말단 영역을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "말단 영역"은 주어진 작용제의 단부 또는 말단에 위치한 영역을 지칭한다. 폴리뉴클레오타이드를 언급할 때, 말단 영역은 5' 및/또는 3' 말단을 포함할 수 있다.

[1565] **RNA 또는 RNA 분자:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "RNA" 또는 "RNA 분자" 또는 "리보핵산 분자"는 리보뉴클레오타이드의 중합체를 지칭하고; 용어 "DNA" 또는 "DNA 분자" 또는 "데옥시리보핵산 분자"는 데옥시리보뉴클레오타이드의 중합체를 지칭한다. DNA와 RNA는 예를 들어 각각 DNA 복제와 DNA의 전사에 의해 자연적으로 합성될 수 있거나 화학적으로 합성될 수 있다. DNA 및 RNA는 단일 가닥(즉, 각각 ssRNA 또는 ssDNA) 또는 이중

가닥(예를 들어, 이중 가닥, 즉, 각각 dsRNA 및 dsDNA)일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "mRNA" 또는 "메신저 RNA"는 하나 이상의 폴리펩타이드 쇄의 아미노산 서열을 암호화하는 단일 가닥 RNA를 지칭한다.

- [1566] *RNA 간섭 또는 RNAi*: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "RNA 간섭" 또는 "RNAi"는 상응하는 단백질 암호화 유전자의 발현을 저해 또는 간섭 또는 "침묵"시키는 RNA 분자에 의해 매개되는 서열 특이적 조절 기전을 지칭한다. RNAi는 식물, 동물 및 진균류를 포함한 많은 유형의 유기체에서 관찰되었다. RNAi는 외부 RNA(예를 들어, 바이러스 RNA)를 제거하기 위해 자연적으로 세포에 존재한다. 자연 RNAi는 분해 기전을 다른 유사한 RNA 서열로 지시하는 유리된 dsRNA로부터 절단된 단편을 통해 진행된다. RNAi는 RNA-유도된 침묵 복합체(RISC)에 의해 제어되고, 촉매 RISC 성분인 아르고노트(argonaute)와 상호 작용하는 세포질의 짧은/작은 dsRNA 분자에 의해 개시된다. dsRNA 분자는 외인성으로 세포에 도입될 수 있다. 외인성 dsRNA는 리보뉴클레아제 단백질 Dicer를 활성화하여 RNAi를 개시하고, Dicer는 dsRNA에 결합하고 절단하여 각 단부에 몇 개의 쌍을 이루지 않은 오버행 염기가 있는 21 내지 25 염기쌍의 이중 가닥 단편을 생성한다. 이들 짧은 이중 가닥 단편을 작은 간섭 RNA(siRNA)라고 지칭한다.
- [1567] *RNAi 작용제*: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "RNAi 작용제"는 표적 유전자 및/또는 이의 단백질 생성물의 발현의 저해, 간섭 또는 "침묵"을 유도할 수 있는 RNA 분자 또는 이의 유도체를 지칭한다. RNAi 작용제는 발현을 낮추어(사실상 제거 또는 제거)하거나 발현을 낮다운(줄이거나 감소)시킬 수 있다. RNAi 작용제는 비제한적으로 dsRNA, siRNA, shRNA, pre-miRNA, pri-miRNA, miRNA, stRNA, lncRNA, piRNA 또는 snoRNA일 수 있다.
- [1568] *miR 결합 부위*: 본 명세서에 사용된 바와 같이, "miR 결합 부위"는 전체적으로 또는 부분적으로 예를 들어, 완전한 또는 부분적인 혼성화를 통해 마이크로RNA(miR)에 결합할 수 있거나 결합하는 핵산 서열(RNA 또는 DNA, 예를 들어, RNA의 "U" 또는 DNA의 "T"가 상이함)을 포함한다. 전형적으로 이러한 결합은 miR과 miR 결합 부위 사이에서 역상보체 배향으로 존재한다. 일부 실시형태에서, miR 결합 부위는 miR 결합 부위를 암호화하는 AAV 바이러스 게놈으로부터 전사된다.
- [1569] 일부 실시형태에서, miR 결합 부위는 연속적으로 암호화되거나 전사될 수 있다. 이러한 "miR 결합 부위 시리즈" 또는 "miR BS"는 동일하거나 상이한 핵산 서열을 갖는 2개 이상의 miR 결합 부위를 포함할 수 있다.
- [1570] *스페이서*: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "스페이서"는 일반적으로 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 뉴클레오타이드 길이의 임의의 선택된 핵산 서열이고, 이는 2개 이상의 연속 miR 결합 부위 서열 사이에 위치한다. 스페이서는 또한 길이가 10개 초과 뉴클레오타이드, 예를 들어 20, 30, 40 또는 50개 또는 50개 초과 뉴클레오타이드일 수 있다.
- [1571] *샘플*: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "샘플" 또는 "생물학적 샘플"은 이의 조직, 세포, 핵산 또는 구성 부분(예를 들어, 혈액, 혈청, 점액, 림프액, 윤활액, 뇌척수액, 타액, 양수, 양막 체대혈, 소변, 질액 및 정액을 포함하지만 이에 제한되지 않는 체액)의 서브세트를 지칭한다.
- [1572] *자가-상보적 바이러스 입자*: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "자가-상보적 바이러스 입자"는 적어도 2개의 성분, 단백질 캡시드 및 캡시드 내에 봉입된 자가-상보적 바이러스 게놈으로 구성된 입자이다.
- [1573] *센스 가닥*: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, siRNA 분자의 "센스 가닥" 또는 "제2 가닥" 또는 "패신저 가닥"이라는 용어는 안티센스 가닥 또는 제1 가닥에 상보적인 가닥을 지칭한다. siRNA 분자의 안티센스 및 센스 가닥이 혼성화하여 듀플렉스 구조를 형성한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "siRNA 듀플렉스"는 침묵을 위해 표적화된 유전자의 mRNA의 약 10 내지 50개 뉴클레오타이드 섹션에 대해 충분한 상보성을 갖는 siRNA 가닥 및 다른 siRNA 가닥과 듀플렉스를 형성하기에 충분한 상보성을 갖는 siRNA 가닥을 포함한다.
- [1574] *짧은 간섭 RNA 또는 siRNA*: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "짧은 간섭 RNA", "작은 간섭 RNA" 또는 "siRNA"는 약 5 내지 60개의 뉴클레오타이드(또는 뉴클레오타이드 유사체)를 포함하는 RNA 분자(또는 RNA 유사체)를 의미하며, 이는 RNAi를 지시하거나 매개할 수 있다. 바람직하게는, siRNA 분자는 약 15 내지 30개 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체, 예를 들어, 약 16 내지 25개 뉴클레오타이드(또는 뉴클레오타이드 유사체), 약 18 내지 23개 뉴클레오타이드(또는 뉴클레오타이드 유사체), 약 19 내지 22개 뉴클레오타이드(또는 뉴클레오타이드 유사체)(예를 들어, 19, 20, 21 또는 22개의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체), 약 19 내지 25개의 뉴클레오타이드(또는 뉴클레오타이드 유사체), 및 약 19 내지 24개의 뉴클레오타이드(또는 뉴클레오타이드 유사체)를 포함한다. 용어 "짧은" siRNA는 5 내지 23개의 뉴클레오타이드, 바람직하게는 21개의 뉴클레오타이드(또는 뉴클레오타이드 유사체), 예를 들어 19, 20, 21 또는 22개의 뉴클레오타이드를 포함하는

siRNA를 지칭한다. 용어 "긴" siRNA는 24 내지 60개의 뉴클레오타이드, 바람직하게는 약 24 내지 25개 뉴클레오타이드, 예를 들어 23, 24, 25 또는 26개의 뉴클레오타이드를 포함하는 siRNA를 지칭한다. 짧은 siRNA는 일부 경우에 19개 미만의 뉴클레오타이드, 예를 들어 16, 17 또는 18개 뉴클레오타이드, 또는 5개 미만의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있되, 단 더 짧은 siRNA는 RNAi를 매개하는 능력을 보유한다. 마찬가지로, 긴 siRNA는 일부 경우에는 26개 초과 뉴클레오타이드, 예를 들어, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55 또는 심지어 60개의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있되, 단, 더 긴 siRNA는 추가 가공, 예를 들어 효소 처리 부재하에 RNAi 또는 번역 억제를 중재하는 능력을 보유한다. siRNA는 단일 가닥 RNA 분자(ss-siRNA) 또는 혼성화하여 siRNA 듀플렉스라고 불리는 듀플렉스 구조를 형성하는, 센스 가닥 및 안티센스 가닥을 포함하는 이중 가닥 RNA 분자(ds-siRNA)일 수 있다.

[1575] **대상체**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "환자"는 예를 들어 실험, 진단, 예방 및/또는 치료 목적을 위해 개시내용에 따른 조성물이 투여될 수 있는 임의의 유기체를 지칭한다. 전형적인 대상체는 동물 (예를 들어, 포유동물, 예컨대, 마우스, 래트, 토끼, 비-인간 영장류 및 인간) 및/또는 식물을 포함한다.

[1576] **표적 세포**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "표적 세포" 또는 "표적 조직"은 관심 대상의 어느 하나 이상의 세포를 지칭한다. 세포는 시험관내, 생체내, 동일계내 또는 유기체의 조직 또는 기관에서 발견될 수 있다. 유기체는 동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간, 가장 바람직하게는 환자일 수 있다.

[1577] **치료제**: 용어 "치료제"는 대상체에게 투여될 때, 치료적, 진단적 및/또는 예방적 효과를 갖고/갖거나 목적하는 생물학적 및/또는 약리학적 효과를 유도하는 임의의 작용제를 지칭한다.

[1578] **치료적 유효량**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 감염, 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있거나 이들에 걸리기 쉬운 대상체에게 투여될 때, 감염, 질환, 장애 및/또는 병태의 증상을 치료 또는 개선시키거나 이들의 발생을 진단, 예방 및/또는 지연시키기에 충분한 전달될 작용제(예를 들어, 핵산, 약물, 치료제, 진단제, 예방제 등)의 양을 의미한다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량은 단일 용량으로 제공된다.

[1579] **치료하는**: 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료"는 특정 감염, 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특징의 개시를 부분적으로 또는 완전히 완화, 향상, 개선, 경감 또는 지연시키거나 이들의 진행을 저해하거나, 이들의 중증도를 감소시키고/시키거나 이들의 발생을 감소시키는 것을 의미한다. 예를 들어, 암을 "치료하는"이란, 종양의 생존, 성장 및/또는 확산을 저해하는 것을 지칭한다. 치료제는 질환, 장애 및/또는 병태의 징후를 나타내지 않는 대상체에게 및/또는 질환, 장애 및/또는 병태와 관련된 병변을 발생시킬 위험을 감소시킬 목적으로 질환, 장애 및/또는 병태의 조기 징후만을 나타내는 대상체에게 투여될 수 있다.

[1580] **보존적 아미노산 치환**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 계열이 당업계에 정의되어 있다. 이러한 계열은 염기성 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 타이로신, 시스테인), 비극성 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타 분지 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어, 트레오닌, 발린, 아이소류신) 및 방향족 측쇄를 갖는 아미노산(예를 들어, 타이로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 포함한다.

[1581] **변이체**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "변이체"는 실질적으로 동일한 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열을 갖는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 지칭하고, 예를 들어, 이것은 참조 서열에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변이체는 기능적 변이체이다.

[1582] **기능적 변이체**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "기능적 변이체"는 참조 서열의 적어도 하나의 활성을 갖는 폴리펩타이드 변이체 또는 폴리뉴클레오타이드 변이체를 지칭한다.

[1583] **백터**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "백터"는 이중성 분자의 담체로서 수송, 형질도입 또는 달리 작용하는 임의의 분자 또는 모이어티를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 백터는 플라스미드일 수 있다. 본 개시내용의 백터는 재조합적으로 생산될 수 있다. 이중성 분자는 폴리뉴클레오타이드 및/또는 폴리펩타이드일 수 있다.

[1584] **바이러스 게놈**: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "바이러스 게놈"은 AAV 입자에 캡슐화된 핵산 서열(들)을 지칭한다. 바이러스 게놈은 페이로드를 암호화하는 적어도 하나의 페이로드 및 적어도 하나의 ITR을

갖는 핵산 서열을 포함한다.

[1585] 등가물 및 범주

[1586] 본 명세서에 인용된 각각의 및 모든 특허, 특허 출원 및 간행물의 개시 내용은 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함된다. 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 본 명세서에 기재된 본 개시내용에 따른 특정 실시형태에 대한 많은 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 본 개시내용의 범주는 상기 설명에 제한되는 것이 아니라 첨부된 청구범위에 명시된 바와 같다.

[1587] 또한, 선행 기술에 속하는 본 개시내용개의 특정 실시형태는 하나 이상의 청구범위에서 명시적으로 제외될 수 있음을 이해해야 한다. 이러한 실시형태는 당업자에게 알려진 것으로 간주되므로, 제외가 본 명세서에 명시적으로 명시되지 않았더라도 제외될 수 있다. 본 개시내용의 조성물의 특정 실시형태(예를 들어, 임의의 항생제, 치료제 또는 활성 성분; 생산 방법; 임의의 사용 방법 등)는 선행 기술의 존재와 관련이 있든 없든 어떤 이유로든 하나 이상의 청구범위에서 제외될 수 있다.

[1588] 사용된 단어는 제한이 아닌 설명의 단어이며, 첨부된 청구범위의 범주 내에서 변경이 본 발명의 더 광범위한 양상에서의 진정한 범주 및 정신에서 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 이해해야 한다.

[1589] 본 개시내용은 여러 설명된 실시형태와 관련하여 다소 길고 구체적으로 설명되었지만, 그러한 세부 사항 또는 실시형태 또는 특정 실시형태에 제한되어야 한다는 의도는 아니며, 선행 기술을 고려하여 그러한 청구범위에 대한 가능한 가장 광범위한 해석을 제공하고, 따라서 본 발명의 의도된 범주를 효과적으로 포괄하도록 첨부된 청구범위를 참조하여 해석되어야 한다.

[1590] 본 개시내용은 하기 비제한적 실시예에 의해 추가로 설명된다.

[1591] 실시예

[1592] 실시예 1. NHP 및 래트에서의 TRACER AAV 라이브러리의 고속대량처리 스크리닝

[1593] WO 2020/072683, WO 2021/202651 및 WO 2021/230987(이들의 내용은 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨)에 기재된 바와 같은 TRACER 기반 방법을 사용하여 본 명세서에 기재된 AAV 캡시드 변이체를 생성시켰다. 직교 진화 접근법을 NGS에 의한 고속대량처리 스크리닝과 조합하였다. 간략하면, AAV 캡시드 변이체 라이브러리를 돌연변이유발 접근법을 사용하여 생성시켰는데, 여기서 길이가 7 내지 8개 아미노산인 서열을 서열번호 138에 따라 넘버링된 참조 서열에 비해 잔기 570 내지 584 사이를 포함하는 AAV5의 루프 VIII에 걸쳐 다른 위치에 삽입하였다. 초기 라이브러리를 비인간 영장류(NHP), 특히 시노물거스 마카크(마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)), 래트 또는 인간 뇌 미세혈관 내피 세포(hBMVEC)를 통해 3회 계대시켰다. 각각의 시스템에서 제 3 계대 후, NHP로부터의 572개의 변이체, 래트로부터의 80개 변이체, hBMVEC로부터의 99개 변이체를 풀링시키고, 총 747개 변이체의 계대 3 합성 라이브러리로 풀링시켰다. 그 다음 이 라이브러리를 NHP 및 래트에서 계대시켰다. 이 계대 후(예를 들어, 두 NHP 및 래트에 주입한 지 한 달 후), 3개의 뇌 영역에서 RNA를 추출시켰다. RNA 회수 및 RT-PCR 증폭 후, 체계적인 NGS 농축 분석을 수행하여 NHP(표 9, 왼쪽 열) 및 쥐(표 9, 오른쪽 열)에서 AAV5 야생형 대조군에 대한 배수 농축을 계산하고 두 동물 모두에서 변이체에 포함된 펩타이드를 식별하였다. 배수 농축 값이 1을 초과하면 AAV5에 비해 발현이 증가했음을 나타낸다. 상이한 숙주에서 생성되고 계대된 모든 AAV5 변이체 라이브러리는 시냅신 프로모터의 제어하에 있었다.

[1594] 표 9에 나타난 바와 같이, 대략 288개의 변이체가 NHP의 뇌에서 야생형 AAV5보다 더 큰 평균 배수 변화를 갖는 것으로 식별되었다. 288개의 NHP 변이체 중 27개는 야생형과 비교하여 5초과의 큰 배수 변화를 나타내었고, 1개의 변이체는 60보다 더 큰 배수 변화를 나타내었다. 예를 들어, YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함하는 변이체는 NHP의 뇌에서 64.9배 농축을 나타내었다.

[1595] 표 9에 나타난 바와 같이, 대략 98개의 변이체가 래트의 뇌에서 야생형 AAV5보다 더 큰 평균 배수 변화를 갖는 것으로 식별되었다. 98개의 변이체 중 33개는 야생형과 비교하여 2배 초과 배수 변화를 나타내었고, 하나의 변이체는 40 초과 배수 변화를 나타내었다. 예를 들어, YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함하는 변이체는 래트의 뇌에서 41.1배 농축을 나타내었다.

[1596] 야생형 AAV5(64.9배 농축)에 비해서 NHP의 뇌에서 높은 배수 농축을 나타낸 YPAEVVQK(서열번호 943)를 포함하는 변이체는 래트의 뇌에서도 높은 배수 변화(41.1배 농축)를 나타내었다. 이는 서열번호 943을 포함하는 이러한 AAV 캡시드 변이체가 NHP 및 래트 뇌 둘 다에서 증가된 발현 및 항성으로 입증된 바와 같이 종을 교차할 수 있

음을 나타낸다.

표 9

NHP 및 래트에서 AAV 캡시드 변이체의 NGS 배수 농축

펩타이드 서열	서열 번호	NHP의 뇌에서 AAV5에 대한 배수 농축	펩타이드 서열	서열 번호	래트의 뇌에서 AAV5에 대한 배수 농축
YPAEVVQK	943	64.910	YPAEVVQK	943	41.054
RNQKVQGG	202	23.240	NHVVVISG	432	25.930
PDNRVKPV	203	17.843	TYAKDTSM	659	16.868
ARVEVSAG	204	12.970	TVLAQSTP	547	7.098
MLKRVITI	205	10.323	TFQTANKV	235	6.518
ESTHVELI	206	10.126	RAQTVSVK	638	5.209
GRVHVNMA	207	9.652	TMLNSAQQ	666	4.636
TSQSSTKS	208	9.586	RLAKVTQP	223	4.558
AKQVVKPP	209	8.506	TIPNKVTA	779	3.480
STMDVNKR	210	8.284	TPEATNHK	271	3.471
KKSQVANA	211	8.264	TTLSAKDR	383	3.334
TNAVSTKQ	212	8.071	PSPNVTKN	295	3.285
TLATHENM	213	7.093	TRPNPSPK	850	3.255
VKGKVSAG	214	6.637	TANSVKSQ	319	3.003
IRQKVPAS	215	6.467	SDNLVKHD	664	2.973
GRSEVLKG	216	6.139	LRGQVKSN	248	2.932
TPIKTAVR	217	6.088	TLKHSCLS	264	2.904
CKLQVDCQ	218	5.842	EVKMVSNN	380	2.787
TKLKPAGP	219	5.830	RNQKVQGG	202	2.769
NTMHVELR	220	5.721	RLVTVKSP	332	2.690
TKTKLSSP	221	5.686	IIAEVKGQ	528	2.519
DNMKVLGG	222	5.585	TKQMSDHG	336	2.455
RLAKVTQP	223	5.454	TIGGMKGK	390	2.435
GSNMVASK	224	5.325	SHSDVSVR	776	2.383
TMAPTKNP	225	5.241	TKTLQTSP	631	2.364
TAQHHTLS	226	5.040	VMSNVTQR	483	2.216
TQPSGKTQ	227	5.024	TKLSAVTK	755	2.213
MNSKVSSV	228	4.985	TLASHENI	329	2.198
TEATVKSN	229	4.971	TKLKPAGP	219	2.161
TSEIQGAK	230	4.969	TTAKPTVE	516	2.133
LSSNVTKA	231	4.952	TSEPPSTE	930	2.078
TPLCGMAL	232	4.830	ALNSVRRE	781	2.053
NNTAVSNK	233	4.789	LHNKVNDV	680	2.014
NKNRVRDL	234	4.770	LSSNVTKA	231	1.953
TFQTANKV	235	4.669	TSNAVRQQ	765	1.948
TTKQPKAL	236	4.662	QGANNVVKQ	320	1.901
GSAEVKMR	237	4.650	KKPTVATI	300	1.892
SLLQVKLE	238	4.515	KMAGVARE	615	1.872
THAVSTKP	239	4.431	TMASQEHM	661	1.857
DINSVRRG	240	4.425	GGQGVNQS	821	1.812
QSKTVPAK	241	4.181	RPQKVSSA	386	1.741

[1597]

TGKPKDSY	242	4.163	NLNIVRAP	869	1.728
TKIPSTSR	243	4.055	GMNSVRNA	854	1.726
TPAATNPK	244	4.036	LSSKVTDS	1596	1.622
TITKPPAP	245	4.007	NPTVVKSP	303	1.576
GRLIVTDG	246	4.003	NSPNVSRQ	589	1.563
TPKKSTSV	247	3.994	MLNEVSRR	872	1.562
LRGQVKS	248	3.979	ITSSVARS	891	1.561
GLPDVIKQ	249	3.920	TKIPSTSR	243	1.533
TREQTSTA	250	3.892	TKVSGTPD	267	1.516
TRNGQPVN	251	3.847	ALDAVSNK	283	1.514
TRASLSIK	252	3.807	SRENVSRQ	478	1.464
SFSEVKNM	253	3.748	EAMMVDRK	608	1.401
TQSRSGGP	254	3.666	THTRIIAT	784	1.397
TSTPAVSQ	255	3.650	LSTKVSDQ	721	1.396
TASVPATS	256	3.626	TSSITPNP	268	1.387
TLASHENK	257	3.600	TATPSQSK	335	1.373
TQSSDHKV	258	3.590	RSKSVNPM	327	1.367
TLASQEHM	259	3.590	RYMTVKTQ	2083	1.363
TKGLPTQM	260	3.581	TTMSATSP	324	1.354
SSVVVDKM	261	3.542	TSTPAVSQ	255	1.348
TLDSEHEK	262	3.516	PLKNVPPG	577	1.329
TNQKVTGS	263	3.511	TPIKTAVR	217	1.318
TLKHSDLS	264	3.463	TNANQVTR	691	1.296
TTSTVSSP	265	3.431	TSSSPSNP	354	1.280
TKASHEHM	266	3.359	TNGATLGS	705	1.261
TKVSGTPD	267	3.330	KLLKVGSS	316	1.249
TSSITPNP	268	3.328	PSNNVKAL	469	1.222
AAETVKPN	269	3.279	TPLCGMAL	232	1.213
TNTQSKLS	270	3.271	YANSVKAM	477	1.207
TPEATNHK	271	3.229	KRLNVESR	448	1.195
TGGRNPGG	272	3.227	IKSGVQQK	348	1.193
TGGRVQGP	273	3.224	TTDLTTVE	431	1.173
KMSGVVGK	274	3.194	KPSKVGGV	423	1.170
KGGVVKTV	275	3.190	IKPPVPKA	883	1.161
TNGASSKL	276	3.143	PFQAVLGS	604	1.160
SSGDVKLW	277	3.108	SSPNVSRN	284	1.135
TSGTPNNE	278	3.012	NKLGVVTK	439	1.130
KRTTVSSP	279	3.010	KKSQVANA	211	1.116
TLASNENM	280	2.997	KEESVDTS	886	1.110
TKQKDLPR	281	2.987	TPVSVNTH	967	1.098
ATNVVSSK	282	2.984	TRETPSTE	507	1.095
ALDAVSNK	283	2.971	LGSNV SAR	414	1.093
SSPNVSRN	284	2.955	KAVSVDTS	579	1.088
THAASNKS	285	2.933	TPMSTSDL	688	1.069
TSSSTKSI	286	2.925	PVNVVRAS	797	1.059
EGKLVGTQ	287	2.923	VSGNVSR	677	1.047
PNKLVGSV	288	2.903	AIEKVSVN	498	1.046
THASLPKP	289	2.868	TLGHS AKQ	511	1.046
TPGNSARS	290	2.856	QQDSVPGQ	515	1.033

[1598]

TAPKVGNM	291	2.846	DNMKVLGG	222	1.030
TRALVKPP	292	2.846	TPGNSARS	290	1.030
GLEDEVKGR	293	2.823	THAVTTKQ	406	1.030
QSEKVHMG	294	2.812	NCTVVQCR	326	1.024
PSPNVTKN	295	2.783	TSNRTTLQ	561	1.013
THAQSTKP	296	2.736	TITKPPAP	245	1.010
RPKTVSTF	297	2.722	TPTPPSAQ	436	1.007
EPSEVHKM	298	2.720	TLRTNESV	801	1.000
TNQKPTLQ	299	2.665	TTAPATGT	489	1.000
KKPTVATI	300	2.661	TTRAQTTK	858	0.991
TATVQSNP	301	2.652	KSRSVSGV	896	0.977
YQSDVPNR	302	2.646	TAGTTVTP	463	0.976
NPTVVKSP	303	2.624	WSNSVSTR	546	0.961
TVGSESRP	304	2.595	TGKLPSGQ	391	0.960
TSKSAAVR	305	2.591	NSNRVGGN	313	0.957
TLANHEHM	306	2.582	TVSSPSGQ	709	0.955
TLASHENM	307	2.582	DVASVSSK	602	0.955
RKPSVQTV	308	2.574	TQPSGKTQ	227	0.944
TGRDVPKL	309	2.507	IRQKVPAS	215	0.939
SQSSVKTP	310	2.492	DANSVKVV	522	0.938
ATSVVSQA	311	2.477	QAHVPVE	2082	0.932
TGTVKVESY	312	2.474	KRTTVSSP	279	0.922
NSNRVGGN	313	2.470	TSLQVSKI	559	0.921
TMTRVGDG	314	2.455	AGNSVRVS	537	0.920
NNGNVSAK	315	2.413	AKQVVKPP	209	0.919
KLLKVGSS	316	2.402	LAKTVNQT	442	0.912
SQPKVSTA	317	2.402	TPLDKRIR	895	0.912
MNDKVLTN	318	2.395	RQNKVTSG	863	0.897
TANSVKSQ	319	2.373	ARVEVSAG	204	0.894
QGANVVKQ	320	2.367	THAASNKS	285	0.888
TSSSVSKQP	321	2.363	KMSGVVVK	274	0.873
SQGNVAKA	322	2.354	ISNMVRSS	848	0.872
IYVAVPAA	323	2.324	TTSTVSSP	265	0.863
TTMSATSP	324	2.321	TAVKSQMP	339	0.844
TFTATSNP	325	2.315	MNSKVSSV	228	0.841
NCTVVQCR	326	2.289	TSSSTKSI	286	0.840
RSKSVNPM	327	2.267	TAKILSTE	2084	0.836
GQVDVPKL	328	2.266	TDRNTPKL	351	0.834
TLASHENI	329	2.266	MVNVVHQS	813	0.829
THNSVRDR	330	2.233	TEATVKSN	229	0.825
GQSTVGQM	331	2.231	TSQSSTKS	208	0.822
RLVTVKSP	332	2.229	LVNAVKSF	811	0.821
THEVSTKQ	333	2.218	KIKVVNTP	342	0.817
TDKKQTTS	334	2.208	VLSEVKLQ	640	0.810
TATPSQSK	335	2.206	VKGKVSAG	214	0.809
TKQMSDHG	336	2.109	ATLSVSTN	618	0.806
TLASNEHK	337	2.108	VNSKVISD	549	0.793
NMSPVPKL	338	2.106	NAVGVAGH	754	0.791
TAVKSQMP	339	2.100	TSASKVSH	357	0.788

[1599]

SNGAVGKH	340	2.092	AKDAVSGL	617	0.788
SNSKVNTG	341	2.081	TSGTVGTK	447	0.787
KIKVVNTP	342	2.068	TGLSVSTN	636	0.777
LLETVATK	343	2.060	MSNKVLRD	532	0.777
DSAKVMPQ	344	2.045	YMNSVKSF	876	0.777
TTKEVLSG	345	2.042	TLASNENM	280	0.776
ISSNVARG	346	2.037	ATNVVSSK	282	0.769
TGSTQSDL	347	2.027	TNQSGPGS	922	0.766
IKSGVQQK	348	2.023	QLNKVVIR	479	0.758
TATATQSK	349	2.017	LSNSVTPR	509	0.754
DGSQVHNR	350	1.996	TTKEVLSG	345	0.748
TDRNTPKL	351	1.984	TQSSDHKV	258	0.741
TTSGSPQP	352	1.966	YSNNVVKs	672	0.740
THEVSTKP	353	1.958	EGLKVLVG	497	0.739
TSSSPSNP	354	1.933	TTTSVNRP	746	0.739
LVAPVKQV	355	1.924	TDNRVRSY	880	0.732
LELLVPKL	356	1.922	TSSPGMKL	753	0.731
TSASKVSH	357	1.903	TTKQPKAL	236	0.726
LNAGVSSP	358	1.901	LGNRVSAL	722	0.722
TVTNGGKG	359	1.886	KLRQVNAI	481	0.715
TLGKVSLE	360	1.879	TMLSSAEV	793	0.713
NQEAVVKP	361	1.874	AVVGVGQA	936	0.711
AAMTVQKV	362	1.851	TTSKNRPD	900	0.709
KPQDVSSR	363	1.843	TKLNVTAS	502	0.705
YESKVQHT	364	1.837	TATSSHQQ	627	0.703
NMRGVEVK	365	1.835	TNMASSGK	373	0.699
TREKPSTA	366	1.816	PSSDVVSQ	374	0.696
VERSVTSN	367	1.805	IGPSVGTD	606	0.693
VGDLVHTG	368	1.803	TLPTPRQH	620	0.692
KNDHVSLS	369	1.796	STNTVRVN	487	0.688
SNEKVSMS	370	1.793	VGNRVGTN	758	0.688
TRRAQESP	371	1.782	NKNRVRDL	234	0.687
TTVKSDQS	372	1.773	TPEETNPK	711	0.686
TNMASSGK	373	1.759	YVSNVAKA	499	0.680
PSSDVVSQ	374	1.757	RSNKVRET	467	0.668
TLSSHENM	375	1.755	KSLDVSIS	518	0.666
TNPSMQSP	376	1.741	TPTPKNSH	614	0.660
GVSLVKTG	377	1.703	TSETPSTA	486	0.648
TPRNGAQP	378	1.701	TRALVKPP	292	0.647
TVSDKSMS	379	1.689	SNSKVNTG	341	0.643
EVKMVSNN	380	1.678	TLTQTVRD	918	0.641
VSAGVSKN	381	1.676	NNGNVSAK	315	0.637
LSKGVGHE	382	1.673	SRENVSRs	445	0.636
TTLsAKDR	383	1.668	ISNSVRQS	745	0.630
TMASHEHK	384	1.639	TLATQEHM	433	0.629
TKALTSGP	385	1.638	TDKQASGN	495	0.629
RPQKVSSA	386	1.636	THNSVRDR	330	0.628
TPQGVSSP	387	1.601	RSTGVHSD	550	0.625
TKGTTSSH	388	1.590	TTALHTEE	849	0.624

[1600]

TMTSVVSP	389	1.576	TMASHEHK	384	0.622
TIGGMKGK	390	1.564	QRNLVKSA	609	0.622
TGKLPSGQ	391	1.555	QDSTVSKQ	519	0.618
AQDAVSAR	392	1.551	TSPNRNQS	830	0.617
TKVPSVSP	393	1.551	TGGRNPGG	272	0.616
DKGTVERR	394	1.538	KAATVQEP	527	0.612
SKLDVNQR	395	1.538	TKALTS GP	385	0.611
VSGKV VHQ	396	1.528	TSPLANKS	496	0.609
ASNKVGTL	397	1.525	SANKVKPD	541	0.608
TKPPGQQL	398	1.523	NNTAVSNK	233	0.607
TLASQEHK	399	1.516	HTNSVRTP	599	0.599
SIGKVGVG	400	1.511	GSNDVRNT	628	0.598
TRGASNSP	401	1.510	PSTGVVNP	822	0.596
TNAVSTKP	402	1.492	RKPSVQTV	308	0.594
TVSSSPGT	403	1.481	SQRGVSNP	690	0.591
KAETVDTS	404	1.461	YFTGVKSE	979	0.581
TLAYHEHK	405	1.459	PLVGVGSP	716	0.581
THAVTTKQ	406	1.456	TMRTAQSK	2086	0.580
TLATHEHK	407	1.455	HSNMVRNA	844	0.578
TSLNDARR	408	1.445	LNAGVSSP	358	0.577
TNVQSSGK	409	1.433	KPQDVSSR	363	0.575
APKPVMSG	410	1.423	SGNMVRAA	795	0.573
TSVSNPSK	411	1.408	TVQNSAST	592	0.572
TTSQTSAP	412	1.390	VLGSVSSN	416	0.569
TRQPSVTR	413	1.388	TPKKSTSV	247	0.568
LGSNV SAR	414	1.379	TGSTQSDL	347	0.567
TNPGVSNS	415	1.378	SANMVKHD	675	0.566
VLGSVSSN	416	1.378	GHRVVNNE	712	0.566
TLTSTGGN	417	1.366	SSSYVTVD	491	0.565
MIAKVRTE	418	1.359	GVSLVKTG	377	0.564
NGKQSVH	419	1.349	GLPDVIKQ	249	0.564
TLLKSDRS	420	1.348	TTETASRG	975	0.563
TAGQVSSS	421	1.343	SQVVVSEK	452	0.561
TTMLAGGP	422	1.320	LRANVSSS	626	0.560
KPSKVGGV	423	1.313	LSSNVSRA	462	0.559
LSNNVRIK	424	1.309	GRLIVTDG	246	0.558
THAHVKLE	425	1.308	TTL SVSTP	905	0.551
VTKHVDLL	426	1.306	THSGVVIR	2085	0.547
SRAEVAQR	427	1.301	SITGVAKM	752	0.547
SCTNVASC	428	1.292	GGNLVRSV	730	0.546
TNSRKENI	429	1.288	SQGNVAKA	322	0.542
QQVSVPGP	430	1.278	NTDAVNQA	2081	0.541
TTDLTTVE	431	1.271	SKLDVNQR	395	0.536
NHVVVISG	432	1.254	THTTIKSP	446	0.536
TLATQEHM	433	1.246	GGGKVTD T	583	0.535
TPRSKPSP	434	1.238	TVNTTRMA	867	0.534
TTRKPQTT	435	1.229	TTSGSPQP	352	0.534
TPTPPSAQ	436	1.225	HLSNVSKV	504	0.529
TQKPHPQG	437	1.213	TTPANSRV	538	0.526

[1601]

TQLSMKAN	438	1.203	TLATHEHK	407	0.522
NKLGVVTK	439	1.202	SSKEVSRV	749	0.517
NQTDVPPR	440	1.200	HYSKVADP	695	0.515
THAETTKP	441	1.186	TFTATSNP	325	0.515
LAKTVNQ	442	1.185	TSVDKARV	492	0.514
TRPGVSDR	443	1.182	STNAVRSS	842	0.512
LMNRVTQY	444	1.181	KQRQVSVQ	747	0.511
SRENVSR	445	1.177	RKTGVMSS	748	0.504
THTTIKSP	446	1.171	NHTTVGER	521	0.501
TSGTVGKT	447	1.165	LPSQVVKT	720	0.499
KRLNVESR	448	1.164	SGTTVDSDM	454	0.499
TMAPPGKI	449	1.162	TRQPSVTR	413	0.497
TVHKASMQ	450	1.153	ANLKVIVK	723	0.492
TATASQTK	451	1.153	SGTEVASL	799	0.491
SQVVVSEK	452	1.149	TNGASSKL	276	0.490
GTATVTTR	453	1.147	DINSVRRG	240	0.487
SGTTVDSDM	454	1.144	TKGTTSSH	388	0.481
ASTVVLEK	455	1.143	TERASSSL	694	0.481
TASATQTK	456	1.141	ADTRVSNP	544	0.480
SVLAVNKS	457	1.138	EPSEVHKM	298	0.477
SANLVKND	458	1.134	PDNRVKPV	203	0.477
RDAQVPKL	459	1.129	RGKAVANN	501	0.477
PQRAVQEV	460	1.124	TRGASNPS	401	0.476
TGKSPDQ	461	1.123	TAVVVNSV	578	0.475
LSSNVSR	462	1.122	SLKSVSLD	630	0.474
TAGTTVTP	463	1.117	TMNPSRNP	707	0.471
TGSSPTGS	464	1.115	KSRNVPTL	653	0.467
KRNEVISK	465	1.112	TRASLSIK	252	0.467
TLASHEHK	466	1.105	SGSKVPTL	505	0.464
RSNKVRET	467	1.101	STLDVARR	710	0.462
TSEKIQVM	468	1.100	THAESTKQ	762	0.462
PSNNVKAL	469	1.098	VERSVTSN	367	0.457
TLATLSTV	470	1.098	KFAAVPGI	1595	0.453
THLTPKGN	471	1.097	TLATHENM	213	0.450
TPASVKGT	472	1.091	TSTRSSGN	731	0.449
TPGTPSAG	473	1.091	TREKPSTA	366	0.447
RKNTVVNS	474	1.090	ILSNVSSR	670	0.447
PQKSVSNL	475	1.088	TLTKTTMG	555	0.447
TRLSSSGS	476	1.083	TRKPKQTT	435	0.446
YANSVKAM	477	1.074	FLNAVRGN	717	0.443
SRENVSRQ	478	1.067	SVLAVNKS	457	0.442
QLNKVVIR	479	1.046	AAMTVQKV	362	0.440
TVKEKGMQ	480	1.043	TSNSVRLG	612	0.440
KLRQVNAI	481	1.039	TVSSSPGT	403	0.434
NASMVANK	482	1.038	ANTNVTRP	847	0.428
VMSNVTQR	483	1.026	TPEPPTTA	929	0.426
GSGSVSKA	484	1.025	LSNNVRIK	424	0.426
TAVKVDHS	485	1.025	TTAMHTVE	713	0.424
TSETPSTA	486	1.015	SKLVVSDR	585	0.423

[1602]

STNTVRVN	487	1.009	LLNKVPLN	928	0.422
LSNQVSAR	488	1.005	SQPKVSTA	317	0.419
TTAPATGT	489	1.000	RKQAVSVA	887	0.419
TVLQKSTG	490	0.993	TVSDKSMS	379	0.415
SSSYVTVD	491	0.982	SGLNVTTT	798	0.415
TSVDKARV	492	0.978	TGSSPTGS	464	0.409
RRATVTTP	493	0.978	TREQTSTA	250	0.408
TGGRTPGG	494	0.971	MPNTVRAH	852	0.408
TDKQASGN	495	0.969	SSGDVKLW	277	0.406
TSPLANKS	496	0.963	VNNRVHQS	581	0.404
EGLKVLVG	497	0.949	SDNLVKTD	774	0.403
AIEKVSVN	498	0.943	TSPNRVSY	864	0.401
YVSNVAKA	499	0.942	LGNRVSST	807	0.399

[1603]

[1604]

이러한 결과를 종합하면, NHP 및 래트에서 루프 VIII 변형을 포함하는 이 AAV5 변이체 라이브러리를 3회 스크리닝한 후, 많은 AAV 캡시드 변이체가 예를 들어 혈액 뇌 장벽(BBB) 침투 및 뇌에서의 발현 측면에서 야생형 AAV5

보다 성능이 뛰어났음을 나타낸다. 또한, 래트 및 NHP 모두를 감염시킬 수 있는 캡시드 변이체가 식별되는데 이는 중간 항성 및 상용성을 나타낸다.

[1605] **실시예 2. NHP, 래트 및 마우스에서 개체 캡시드**

[1606] 본 실시예는 실시예 1에 기재된 연구에서 선택된 AAV 캡시드 변이체의 중추 신경계(CNS)에서의 형질도입 수준, 항성, 혈액 뇌 장벽을 통과하는 능력 및 전반적인 공간 분포를 시노물거스 마카크(마카카 파시쿨라리스), 노르웨이 래트 및 BALB/c 마우스에 정맥 주사한 후 야생형 AAV5와 비교하여 설명한다. 캡시드 변이체는 상기 표 3에 요약된 TTN-002(서열번호 982(아미노산) 및 984(DNA), 서열번호 943(서열번호 944에 의해 암호화됨) 포함)이다. TTN-002의 DNA 서열의 아미노산은, 예를 들어, 각각 표 4 및 표 5에 제공되어 있다.

[1607] AAV 입자는 이러한 캡시드 변이체가 루시페라제-EGFP 트랜스진 또는 이중 구성적 프로모터에 의해 안내되는 페이로드-HA 태그를 캡슐화하여 생성되었다. 각각의 캡시드 변이체와 대조군 AAV5 및/또는 AAV9 캡시드는 AAV 입자 제형을 NHP(n=2)에게 5e13 VG/kg, 래트당 1e13 VG(n=3; 3e13 VG/kg) 및/또는 마우스당 5e11 VG(n=3; 2e13 VG/kg)로 정맥 투여하여 시험하였다. NHP 및 마우스의 생후 기간은 28일이었고 래트의 경우에는 25일이었다. 그런 다음 트랜스진 mRNA, 트랜스진 단백질 및/또는 바이러스 DNA(생체 분포)를 측정하기 위해서 다양한 CNS 및 말초 조직을 수집하였다. NHP 및 래트에 투여된 AAV 입자는 자가 상보적 바이러스 게놈으로 구성되었고, 마우스에 투여된 AAV 입자는 단일 가닥 바이러스 게놈으로 구성되었다.

[1608] **A. NHP에서 개별 캡시드 특징규명**

[1609] 뇌, 척수 및 심장, 간 및 사두근을 포함한 말초 조직을 TTN-002 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자의 정맥 투여 후 제28일에 NHP(시노물거스 마카크(마카카 파시쿨라리스))로부터 분리시켰고, qPCR에 의해 트랜스진 RNA의 존재를 검정하여 트랜스진 발현의 척도로 사용하였고 AAV9 대조군과 비교하였다. 데이터는 하우스키팅 유전자에 대한 트랜스진의 평균 mRNA 배수 변화 및 AAV9 대조군에 대한 배수 변화로 제공되었다(표 10). 표 10에 나타난 바와 같이, AAV5 캡시드 변이체인 TTN-002 캡시드 변이체로부터의 mRNA 트랜스진 발현은 야생형 AAV9 대조군에 비해서 NHP의 뇌에서 상당히 더 높았다. 더 구체적으로, mRNA 발현은 NHP의 뇌에서 야생형 AAV9에 비해 TTN-002 캡시드 변이체에서 대략 20 내지 25배 더 높았다. 또한, mRNA 발현은 NHP의 척수에서 야생형 AAV9에 비해 TTN-002 캡시드 변이체에서 대략 4 내지 5배 더 높았다. TTN-002는 또한 AAV9 대조군에 비해 간 및 DRG에서 더 낮은 mRNA 발현을 나타내었다(표 10).

[1610] NHP에서 분리된 뇌, 척수 및 말초 조직도 바이러스 게놈 수준의 척도로서 바이러스 DNA의 존재에 대해서 검정하였다. 데이터는 표 11에 이배체 게놈당 평균 DNA(바이러스 게놈(VG)) 카피 및 AAV9 대조군에 대한 배수 변화로 제공된다. 표 11에 나타난 바와 같이, AAV5 캡시드 변이체인 TTN-002의 생물분포는 야생형 AAV9 대조군에 비해서 NHP 뇌에서 상당히 높았다. TTN-002의 생물분포는 야생형 AAV9 대조군에 비해서 NHP 간에서 낮았다.

[1611] NHP의 뇌 조직과 척수에도 면역조직화학 염색을 실시하여 다양한 영역에서 전반적인 CNS 항성 및 생물 분포를 평가하였다(도 1a 내지 도 1d). 면역조직화학 염색은 qPCR 분석과 상관관계가 있었는데, TTN-002는 AAV9 대조군에 비해 뇌(예를 들어, 전체 대뇌 및 소뇌, 도 1a 내지 도 1c) 및 척수(도 1a 내지 도 1d)에서 유의하게 더 강한 염색 및 페이로드 발현을 나타내었다. 보다 구체적으로, TTN-002는 측두엽 피질, 비주위 피질, 담창구, 피각, 꼬리핵, 시상, 해마, 슬상핵, 퍼킨지층, 소뇌 심부핵 치상핵, 뇌줄기 및 소뇌의 신경 세포와 신경교 세포 모두에서 국재화, 강력한 페이로드 발현 및 형질도입을 나타내었다(도 1a 내지 도 1c). 치상핵의 정상세포에서도 페이로드 발현이 관찰되었다. 또한, 페이로드와 범신경 마커 SMI-311의 공발현을 정량화한 결과, TTN-002 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자를 정맥 투여한 후 제28일에 소뇌의 깊은 대뇌핵의 치상핵에서 큰 뉴런의 대략 73.4%에서 페이로드 발현을 나타내었다. 척수에서 TTN-002는 경추 영역(예를 들어, C2), 흉추 영역(예를 들어, T10) 및 요추 영역(예를 들어, L2)에서 국재화, 강력한 페이로드 발현 및 형질도입을 나타내었다(도 1a 및 도 1d). 또한, TTN-002는 야생형 AAV9 대조군에 비해 DRG에서 염색이 더 약했다(대략 2배 낮음)(도 1d). TTN-002 및 AAV9 둘 다는 IHC 분석에 따르면 간 및 심장에 유사하게 높은 효율로 형질도입되는 것으로 나타났다(도 1d). 또한, NHP에서 분리된 이러한 샘플의 조직병리학은 자가 상보적 바이러스 게놈과 함께 5e13 VG/kg의 용량으로 TTN-002 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자를 정맥 투여한 후 NHP에서 독성 징후를 나타내지 않았다.

표 10

NHP 에서 TTN-002 캡시드 변이체를 사용한 트랜스진 mRNA 발현

캡시드 변이체	조직	하우스키핑 유전자에 대한 AVG 트랜스진 mRNA 배수 변화			AAV9 에 대한 배수 변화
		NHP1	NHP2	평균	
AAV9	피질	0.219	0.018	0.118	1.0
	시상	0.141	0.090	0.116	1.0
	소뇌	0.677	0.098	0.388	1.0
	SC 경추	0.610	2.040	1.325	1.0
	SC 흉추	0.796	1.238	1.017	1.0
	SC 요추	4.950	0.890	2.920	1.0
	DRG 경추	32.413	63.331	47.872	1.0
	DRG 흉추	27.509	57.666	42.588	1.0
	DRG 요추	115.851	69.920	92.885	1.0
	간	21.591	9.198	15.394	1.0
	심장	231.804	20.067	125.936	1.0
	사두근	37.732	3.686	20.709	1.0
TTN-002	피질	1.277	4.632	2.954	24.932
	시상	3.618	1.194	2.406	20.818
	소뇌	3.839	14.762	9.301	23.998
	SC 경추	3.683	9.095	6.389	4.822
	SC 흉추	5.759	6.639	6.199	6.096
	SC 요추	7.544	16.550	12.047	4.126
	DRG 경추	31.162	22.002	26.582	0.555
	DRG 흉추	25.228	14.915	20.071	0.471
	DRG 요추	39.386	16.611	27.998	0.301
	간	13.599	16.140	14.869	0.966
	심장	380.487	143.202	261.844	2.079
	사두근	45.659	4.207	24.933	1.204

[1612]

표 11

NHP에서 TTN-002 캡시드 변이체를 사용한 바이러스 DNA 생체분포

캡시드 변이체	조직	이때체 계층당 AVG DNA 카피			AAV9에 대한 배수 변화
		NHP1	NHP2	평균	
AAV9	피질	0.213	0.074	0.1435	1.0
	시상	0.225	0.107	0.166	1.0
	소뇌	0.199	0.079	0.139	1.0
	SC 경추	0.688	0.103	0.396	1.0
	SC 흉추	0.385	0.192	0.288	1.0
	SC 요추	0.214	0.21	0.212	1.0
	DRG 경추	0.320	0.32	0.320	1.0
	DRG 흉추	0.303	0.733	0.518	1.0
	DRG 요추	0.240	0.246	0.243	1.0
	간	274.545	268.553	271.549	1.0
	심장	2.367	2.833	2.600	1.0
	사두근	1.380	0.768	1.074	1.0
TTN-002	피질	0.600	0.031	0.3155	2.203734
	시상	0.388	0.417	0.402	2.425078
	소뇌	0.492	0.886	0.689	4.95212
	SC 경추	0.008	0.298	0.153	0.386545
	SC 흉추	0.679	0.481	0.580	2.010803
	SC 요추	0.801	0.194	0.497	2.347401
	DRG 경추	0.711	0.636	0.674	2.106828
	DRG 흉추	0.000	0.305	0.153	0.294746
	DRG 요추	0.356	0.517	0.437	1.795147
	간	21.177	156.337	88.757	0.326855
	심장	2.078	2.380	2.229	0.857412
	사두근	0.641	0.486	0.564	0.524939

[1613]

[1614] B. 래트에서 개별 캡시드 특징규명

[1615] 뇌 및 척수를 TTN-002 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자(AAV5 변이체)를 정맥내 투여한 후 제25일에 래트로부터 단리시켰고, 야생형 AAV5 대조군 캡시드 또는 야생형 AAV9 대조군 캡시드에 대해서, 트랜스진 발현의 척도로서 트랜스진 RNA의 존재를 검정하였다(표 12). 데이터는 하우스키핑 유전자에 대한 트랜스진의 평균 mRNA 배수 변화 및 AAV5 및 AAV9 대조군에 대한 배수 변화로 제공되었다(표 12). 표 12에 나타난 바와 같이, TTN-002 캡시드 변이체로부터의 mRNA 트랜스진 발현은 AAV5 및 AAV9 대조군에 비해서 뇌와 척수 둘 다에서 더 높았다. 보다 구체적으로, 트랜스진 mRNA 발현은 야생형 AAV5에 비해서 래트 뇌 및 척수 영역(경추, 흉부 및 요추)에서 TTN-002 변이체로부터 약 40 내지 67배 더 높았고, 트랜스진 mRNA 발현은 야생형 AAV9에 비해서 래트 뇌와 척수 영역(경추, 흉부 및 요추)에서 대략 5 내지 7배 더 높았다.

[1616] 뇌 및 척수 조직뿐만 아니라 심장 말초 조직을 면역조직화학 염색하여 전반적인 양성 및 생물분포를 평가하였다. 면역조직화학 염색은 qPCR 분석과 상관관계가 있었는데, TTN-002는 래트의 피질, 해마, 소뇌 및 척수에서 AAV9와 AAV5에 비해 염색이 증가하였다. TTN-002는 래트의 심장에서 AAV5에 비해서 염색이 증가하였지만 AAV9에 비해서는 염색이 감소하였다.

표 12

래트에서 TTN-002 캡시드 변이체를 사용한 트랜스진 mRNA 발현

조직	하우스키핑 유전자에 대한 AVG(n=3 래트) 트랜스진 mRNA 배수 변화			AAV5에 대한 mRNA 발현에서의 배수 변화		AAV9에 대한 mRNA 발현에서의 배수 변화	
	AAV5	AAV9	TTN-002	AAV9	TTN-002	AAV5	TTN-002
뇌	0.051	0.381	2.051	7.533	40.510	0.133	5.378
척수 C1	0.121	1.045	8.209	8.629	67.796	0.116	7.856
척수 L1	0.118	1.647	4.901	13.947	41.499	0.072	2.975
척수 T1	0.133	1.066	6.952	8.015	52.291	0.125	6.524

[1617]

[1618] C. 마우스에서 개별 캡시드 특징규명

[1619] TTN-002 캡시드 변이체를 포함하는 AAV 입자를 정맥내 투여한 후 정맥내 주사 후 제28일에 BALB/c 마우스에서 뇌 및 간을 분리시키고, qPCR에 의해 트랜스진 RNA의 존재를 검정하여 트랜스진 발현을 측정하고 AAV9 및 AAV5 대조군과 비교하였다. 데이터는 하우스키핑 유전자에 대한 트랜스진의 평균 mRNA 배수 변화(표 13) 및 AAV9 및 AAV5 대조군에 대한 트랜스진 mRNA 발현의 배수 변화(표 14)로 제공하였다. 표 13 및 표 14에 제시된 바와 같이, AAV5 캡시드 변이체 TTN-002는 뇌에서 AAV9에 비해 유사한 수준의 트랜스진 발현을 나타내었고 야생형 AAV5보다 더 높은 발현을 나타내었다. 마우스 뇌에서 트랜스진 mRNA 발현은 야생형 AAV5에 비해 TTN-002 캡시드 변이체에서 265.9배 더 높았다(표 14). 또한, 야생형 AAV5 및 AAV5 캡시드 변이체인 TTN-002는 모두 야생형 AAV9에 비해 간에서 트랜스진 발현이 낮았다.

[1620] 마우스로부터 분리된 뇌 및 간을 또한 바이러스 게놈 수준의 척도로서 바이러스 DNA의 존재 여부에 대해서 검정하였다. 데이터는 AAV9 및 AAV5 대조군 대비와 비교하여 표 13에 이배체 게놈당 평균 DNA(바이러스 게놈(VG)) 카피로, 표 14에 이배체 게놈당 DNA 카피의 배수 변화로 제공하였다. AAV5 캡시드 변이체 TTN-002는 마우스 뇌에서 AAV9에 비해 대등한 생물분포를 나타내었고, 야생형 AAV5보다 생물 분포와 바이러스 게놈 수치가 증가하였다. 보다 구체적으로, 뇌에서 TTN-002 캡시드 변이체는 AAV5 대조군에 비해 이배체 게놈당 9배 더 높은 DNA(바이러스 게놈(VG)) 카피를 만들어 내었다(표 14). 또한 야생형 AAV5와 AAV5 캡시드 변이체인 TTN-002는 AAV9에 비해 간에서 생물학적 분포와 이배체 게놈당 DNA(바이러스 게놈(VG)) 카피 수가 감소하였다(표 14).

표 13

마우스에서 TTN-002 캡시드 변이체를 사용한 트랜스진 mRNA 발현

조직	캡시드 변이체	마우스	하우스키핑 유전자에 대한 AVG 트랜스진 mRNA 배수 변화	이배체 게놈당 AVG 트랜스진 DNA
뇌	AAV5	마우스 1	0.002	0.0152
		마우스 2	0.004	0.0000
		마우스 3	0.004	0.0114
		평균	0.003	0.0089
	AAV9	마우스 1	0.553	0.2000
		마우스 2	0.235	0.1027
		마우스 3	0.844	0.1213
		평균	0.544	0.1414
	TTN-002	마우스 1	0.179	0.1334
		마우스 2	0.462	0.0555
		마우스 3	1.828	0.0608
		평균	0.823	0.0832
간	AAV5	마우스 1	0.395	0.9669
		마우스 2	0.566	1.4158
		마우스 3	0.882	1.4627
		평균	0.614	1.2818
	AAV9	마우스 1	9.164	34.1673
		마우스 2	12.460	38.4415
		마우스 3	5.190	24.0644
		평균	8.938	32.2244
	TTN-002	마우스 1	1.106	1.8292
		마우스 2	1.305	1.6726
		마우스 3	2.292	2.8985
		평균	1.568	2.1334

[1621]

표 14

마우스의 뇌 및 간에서 AAV9 및 AAV5에 대한 트랜스진 mRNA 발현
및 이배체 게놈당 DNA 카피의 배수 변화

조직	AAV5에 대한 mRNA 발현의 배수 변화		AAV9에 대한 mRNA 발현의 배수 변화	
	AAV9	TTN-002	AAV5	TTN-002
뇌	175.796	265.874	0.006	1.512
간	14.549	2.552	0.069	0.175
조직	AAV5에 대한 이배체 게놈당 DNA 카피의 배수 변화		AAV9에 대한 이배체 게놈당 DNA 카피의 배수 변화	
	AAV9	TTN-002	AAV5	TTN-002
뇌	15.910	9.367	0.063	0.589
간	25.140	1.664	0.040	0.066

[1622]

[1623] 결론

[1624] 이들 데이터를 종합하면, AAV5 캡시드 변이체인 TTN-002가 NHP 및 설치류(예를 들어, 래트 및 마우스) 둘 다에서 향상된 CNS 향성 캡시드이며 혈액 뇌 장벽을 성공적으로 관통할 수 있음을 나타낸다. 보다 구체적으로, TTN-002는 종을 교차할 수 있는 능력을 나타내었고, NHP 및 래트 둘 다에서 향상된 CNS 향성 및 생물분포를 나타내었으며 마우스에서 AAV5에 비해 개선되었다. 또한, TTN-002 캡시드 변이체는 혈액 뇌 장벽을 성공적으로 관통할 수 있었다.

[1625] 실시예 3. 마우스에서 TTN-002 캡시드의 성숙

[1626] 본 실시예는 중추 신경계에서의 형질도입 및 생물분포를 더 향상시키고, AAV 캡시드 변이체를 더 진화시키고, 중간 상용성을 제공하기 위해 마우스에서 TTN-002(서열번호 982(아미노산) 및 984(DNA), 서열번호 943 포함) 캡시드 변이체의 성숙을 설명한다. 캡시드 변이체의 루프 VIII 내에 포함된 펩타이드 삽입물 내부 및 주변에서 무작위화 및 돌연변이를 일으키기 위해 두 가지 접근법을 사용하여 TTN-002 캡시드 서열을 성숙시켰다. 제1 성숙 접근법에서는 돌연변이유발 프라이머를 사용하여 서열번호 982에 따라 넘버링된 대략 571번 위치에서부터 586번 위치까지의 범위인 TTN-002 서열의 돌연변이유발 영역 전체에 분산된 낮은 빈도의 점 돌연변이를 도입하였다. 제2 성숙 접근법에서는 3개의 인접한 아미노산 세트를 TTN-002 서열의 돌연변이유발 영역 전체에 무작위화하였는데, 이는 서열번호 982에 따라 넘버링된 대략 571번 위치에서부터 586번 위치까지였다. TTN-002에 대한 각각의 성숙 접근법에서 발생한 AAV 캡시드 변이체를 풀링시켜 마우스에서의 후속 시험 및 특징규명에 사용하였다.

[1627] 제1 성숙 접근법을 사용하여 TTN-002로부터 생성된 풀링된 성숙 AAV 캡시드 변이체의 라이브러리 및 제2 성숙 접근법을 사용하여 TTN-002로부터 생성된 풀링된 성숙 AAV 캡시드 변이체의 라이브러리를 각각 3마리의 CD-1 이종교배 마우스에 주입하였다. 생후 기간 후, 마우스의 뇌를 단리시키고 RNA를 추출하였다. RNA 회수 및 RT-PCR 증폭 후, 체계적인 NGS 농축 분석을 수행하여 TTN-002 대조군에 대한 배수 농축 비율을 계산하고, 성숙 변이체 내에 포함된 펩타이드를 식별하였다. 제1 성숙 접근법으로부터의 데이터는 표 15에 제공되고 제2 성숙 접근법의 으로부터의 데이터는 표 16에 제공된다.

[1628] 제1 성숙 접근법으로부터의 RNA 회수 및 NGS 분석에 따라, 성숙된 캡시드 변이체를 6개의 뇌 샘플(마우스당 2개)에서 각각의 펩타이드에 대해 계산된 분산 계수(CV)를 기준으로 필터링하였다. CV 값이 1 미만인 변이체가 식별되었는데, 그 이유는 이들이 3마리의 마우스에서 단리된 5/6 또는 6/6 뇌 샘플에서 안정적으로 검출된 펩타이드였기 때문이었다. 표 15는 이러한 성숙된 캡시드 변이체의 펩타이드 서열 및 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 대한 성숙된 캡시드 변이체의 배수 농축을 제공한다. 표 15에 제시된 바와 같이, 대략 28개의 TTN-002 성숙된 캡시드 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해 발현이 증가하였으며, 약 16개의 변이체는 발현이 적어도 2배 증가하였다. 몇몇 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해 발현이 적어도 8배에서 15배 증가하는 것으로 나타났다.

표 15

제 1 돌연변이유발 접근법 후 이종교배 마우스의 뇌에서 TTN-002 성숙 AAV 캡시드 변이체의 NGS 배수 농축

서열	서열번호	TTN-002 에 대한 배수 농축
TNSVSSYPAEVVQKTA	1537	15.404
TNNQSKYPAEVVQKTA	1538	10.261
TNNSSSYPAEVVQKTA	1539	8.539
TNNQSSYPATVVQKTA	1540	4.641
TNNSGSYPAEVVQKTA	1541	4.553
TNNLSKYPAEVVQKTA	1542	4.329
TNNQSSYPASVVQKTA	1543	3.849
TNNMSRYPAEVVQKTA	1544	3.586
TNNLSRYPAEVVQKTA	1545	3.580
TNNQSSYPFIVQKTA	1546	3.529
TNNASKYPAEVVQKTA	1547	3.008
TNNQSSYPFVVQKTA	1548	2.927
TNNLSSYPAEVVQKTA	1549	2.912
TNNQSSYPATLVQKTA	1550	2.688
TNSLSSYPAEVVQKTA	1551	2.243
TNQVSSYPAEVVQKTA	1552	2.157
TNNVSLYPAEVVQKTA	1553	2.075
TNNQSSYPFVVQKTA	1554	1.857
TNNTSTYPAEVVQKTA	1555	1.753
TNNQSSLTAEEVVQKTA	1556	1.612
TNNTSLYPAEVVQKTA	1232	1.484
TNNQSSYPAPVVQKTA	1558	1.478
TNNQSSYPASLIQKTA	1559	1.365
TNTISSYPAEVVQKTA	1560	1.263
TNNQSSYPAPLVQKTA	1561	1.261
TNNQSSYPAPLVQKTA	1562	1.149
TNNQSSYPFSLVQKTA	1300	1.141
TNNPSRYPAEVVQKTA	1564	1.106
TNNQSSYPAEVVQKTA	1533	1.000
TNNSARYPAEEVVQKTA	1566	0.980

[1629]

[1630]

제2 성숙 접근법으로부터의 RNA 회수 및 NGS 분석 후, 성숙된 캡시드 변이체를 성숙된 캡시드 변이체를 주입한 모든 마우스의 모든 샘플에서 검출 가능한 것에 대해서 필터링하였다. 표 16은 이러한 성숙된 캡시드 변이체의 펩타이드 서열, 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 대한 성숙된 캡시드 변이체의 배수 농축, 그리고 변이체가 성숙된 예측된 기원 캡시드를 제공한다. 표 16에 제시된 바와 같이, 대략 526개의 TTN-002 성숙된 캡시드 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해 발현이 증가하였으며, 대략 358개의 변이체는 발현이 적어도 2배 증가하였다. 여러 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해 발현이 20 내지 711배 또는 그 초과만큼 증가하였다.

표 16

제2 돌연변이유발 접근법 후 이종교배 마우스의 뇌에서 TTN-002 성숙 AAV 캡시드 변이체의 NGS 배수 농축

서열	서열 번호	TTN-002 에 대한 배수 농축	서열	서열번 호	TTN-002 에 대한 배수 농축
TNNFMYPAEVVQKTA	1000	711.864	TNNQSSYPAEVLVQKTA	1269	3.158
TNNQSSYPAEALLKTA	1001	107.670	TNSLWSYPAEVVQKTA	1270	3.150
TNNQGTYPAEVVQKTA	1002	87.226	TNNQSSYPAEVTSKTA	1271	3.149
TISASSYPAEVVQKTA	1003	79.340	TNNISLYPAEVVQKTA	1272	3.114
TNGVHSYPAEVVQKTA	1004	37.131	TNNQSSYPAEVVQKST	1273	3.103
TNNHSAYPAEVVQKTA	1005	35.420	TNNQSSYPAEVLVQKTA	1274	3.082
TNNMAPYPAEVVQKTA	1006	34.417	TNNTGRYPAEVVQKTA	1275	3.067
TNNIATYPAEVVQKTA	1007	32.786	TYSTSSYPAEVVQKTA	1276	3.065
TNQISSYPAEVVQKTA	1008	30.799	TNTLSSYTAEVVQKTA	1277	3.040
TNNQSSYPAEVVQKLS	1009	30.539	TNSTSSYPAEVVQKTA	1278	3.033
TNNLGQYPAEVVQKTA	1010	28.520	TNAVFSYPAEVVQKTA	1279	3.025
TNNPGAYPAEVVQKTA	1011	27.637	TNSTYSYPAEVVQKTA	1280	3.025
TNNQSSYPAEVVQKLK	1012	27.076	TNNLSMYPAEVVQKTA	1281	2.997
TNNQSSYPAAIIQKTA	1013	26.618	TNNQSSYPATLVQKPA	1282	2.973
TNNQSSYNTKVVQKTA	1014	22.549	TNNISVYPAEVVQKTA	1283	2.969
TNKITSYPAEVVQKTA	1015	22.308	TNNQSSYPAPVVQKTA	1284	2.937
TNNIGRYPAEVVQKTA	1016	22.159	TNTQSSYPAEVVQKTA	1285	2.929
TNLIASYPAEVVQKTA	1017	22.050	TNNQSSYPQSVVQKTA	1286	2.922
TNNTAGYPAEVVQKTA	1018	21.846	TNNSSVYPAEVVQKPA	1287	2.920
TNNMAKYPAEVVQKTA	1019	21.371	TNNQSSYPANQSQKTA	1288	2.889
TNNMAQYPAEVVQKTA	1020	20.203	TNNLAVYPAEVVQKTA	1289	2.888
TNNAGAYPAEVVQKTA	1021	19.342	TNNPSRYPAEVVQKTA	1290	2.877
TMSASSYPAEVVQKTA	1022	19.003	TNNTSSYPAEVVQKPA	1291	2.873
TNNAAVYPAEVVQKTA	1023	18.655	TNNQSSYPTNTVQKTA	1292	2.866
INNQSSYPAEVVQKTA	1024	18.426	TNNTGLYPAEVVQKTA	1293	2.862
TNNNSKYPAEVVQKTA	1025	18.030	TLLNSSYPAEVVQKTA	1294	2.847
TNNTSHYPAEVVQKTA	1026	17.574	TNNSALYPAEVVQKTA	1295	2.797
TNNLGSYPAEVVQKTA	1027	17.430	TNNLSLYPAEVVQKTA	1296	2.777
TNNQSSYPAEVISKTA	1028	17.172	TNNQSSYPAEVKSRTA	1297	2.760
TNLIIDYPAEVVQKTA	1029	16.804	TNNQSTATAEVVQKTA	1298	2.745
TNNTSGYPAEVVQKTA	1030	16.556	TNNQSSYPRLVQKTA	1299	2.726
TNNQSSYPANDTQKTA	1031	15.769	TNNQSSYPPSLVQKTA	1300	2.719
TNNTAQYPAEVVQKTA	1032	15.607	TNSVSSYPAEVVQNTA	1301	2.703
TNLVSSYPAEVVQKTA	1033	15.329	TNNTAMYPAEVVQKTA	1302	2.700
TNNVSQYPAEVVQKTA	1034	15.269	TNNQGAYPAEVVQKTA	1303	2.678
TNNMSMYPAEVVQKTA	1035	15.241	TNNQSSYPPTVVQKTA	1304	2.665
TNSVSSYPAEVVQKTA	1036	14.066	TNNSAKYPAEVVQKTA	1305	2.645
TNSIGSYPAEVVQKTA	1037	13.549	TNNQSLYPAEVVQKTA	1306	2.630
TNNVSYPAEVVQKTA	1038	13.380	TNNVSSYPAEVVQKPA	1307	2.622
TNNAASYPAEVVQKTA	1039	13.290	TNNLAPYPAEVVQKTA	1308	2.619
TNNMSIYPAEVVQKTA	1040	13.095	TNSPSSYPAEVVQKTA	1309	2.608
TNNVSGYPAEVVQKTA	1041	12.734	TNNHSSYPAEVVQKTA	1310	2.600
TNNMASYPAEVVQKTA	1042	12.673	TNNQSSYPAPVIQKTA	1311	2.599
TNNQSSYPAQIVQKTA	1043	12.669	TNNLSLYPAEVVQKPA	1312	2.598
TNKISSYPAEVVQKTA	1044	12.551	TNNVSKYPAEVVQKTA	1313	2.593
TNRVSSYPAEVVQKTA	1045	12.551	TNNQSYNPAEVVQKTA	1314	2.582
TNNVGYYPAEVVQKTA	1046	12.544	TNNPSVYPAEVVQKTA	1315	2.559

[1631]

TNNLGAYPAEVVQKTA	1047	12.445	TNNIAPYPAEVVQKTA	1316	2.552
TNNTSQYPAEVVQKTA	1048	12.264	TNNQLTPAEVVQKTA	1317	2.486
TNNQSSYPKVVQKTA	1049	12.245	TNNLGKYPAEVVQKTA	1318	2.484
TNNVTMYPAEVVQKTA	1050	12.226	TNNQSSYPAHLIQKTA	1319	2.480
TNNQSSNPTEVVQKTA	1051	12.190	TNNMSTYPAEVVQKTA	1320	2.467
TNNIAWYPAEVVQKTA	1052	12.018	TNNQSSYPASVIQKTA	1321	2.457
TNNAAAYPAEVVQKTA	1053	11.885	TNNQSSYPAEVESKLA	1322	2.455
TNNTASYPAEVVQKTA	1054	11.862	TNSVSSYPAEVVKTA	1323	2.451
TNKVASYPAEVVQKTA	1055	11.641	TNNVSPYPAEVVQKTA	1324	2.437
TNNIGTYPAEVVQKTA	1056	11.597	TNNQSSYPPNMVQKTA	1325	2.413
TNNLSKYPAEVVQKTA	1057	11.521	TNNQSSYPANQTQKTA	1326	2.412
TNNLAKYPAEVVQKTA	1058	11.498	TNNQSRYPAEVVQKTA	1327	2.409
TNNQARYPAEVVQKTA	1059	11.473	TNTQASYPAEVVQKTA	1328	2.390
TNNQSSYPATIIQKTA	1060	11.443	TNNQSSYPMPLVQKTA	1329	2.388
TNNISHYPAEVVQKTA	1061	11.290	TNNQSSYPREVVQKTA	1330	2.364
TKTSSYPAEVVQKTA	1062	11.194	TNNSSSYPAEVVKTA	1331	2.340
TNNQSSYPAEVVSKLA	1063	11.081	TNNQSSYPAPLQKTA	1332	2.339
TNFVASYPAEVVQKTA	1064	11.061	TNLGSSYPAEVVQKTA	1333	2.326
TNNTSDYPAEVVQKTA	1065	11.043	TNNKSMYPAEVVQKTA	1334	2.319
TNNQSSYPPELVQKTA	1066	11.019	TNNQSSYPTVVQKTA	1335	2.315
TNNMSLYPAEVVQKTA	1067	10.882	TNKQSSYPAEVVQKTA	1336	2.312
TNNQEKYPAEVVQKTA	1068	10.869	TNNLSYPAEVVQKTA	1337	2.311
TNNQSSYPADIVQKTA	1069	10.822	TNNSSLYPAEVVQKTA	1338	2.307
TNNMAMYPAEVVQKTA	1070	10.807	TNNQSSYPPNTVQKTA	1339	2.307
TNNQSSYPAELIEKTA	1071	10.660	TNNQSSYPALVIQKTA	1340	2.289
TNNQSSYPPDVVQKTA	1072	10.538	TNNQGVYPAEVVQKTA	1341	2.275
TNNLSAYPAEVVQKTA	1073	10.500	TNNQSRYPAEVVQKTA	1342	2.233
TNNIAHYPAEVVQKTA	1074	10.408	TNNQSSYPPHVQKTA	1343	2.231
TNNHAKYPAEVVQKTA	1075	10.319	TNNVSSYPAEVVQKTA	1344	2.225
TNNMSRYPAEVVQKTA	1076	10.233	TNNQGTIPAEVVQKTA	1345	2.218
TNNTSSYPAEVVQKTA	1077	10.000	TNNQSSYPATLVQKTA	1346	2.200
TNNPAAYPAEVVQKTA	1078	9.842	TNNLSSYPAEVVQKTA	1347	2.190
TNSTFSYPAEVVQKTA	1079	9.812	TTLTSSYPAEVVQKTA	1348	2.129
TNNQSSYPAEVVKTS	1080	9.758	TNLGSSYPAEVVQKTA	1349	2.125
TNNQSSYPAEVVKSS	1081	9.758	TNNQSSYPAEVVNKLA	1350	2.107
TNNTSIYPAEVVQKTA	1082	9.739	TNNVGLYPAEVVQKTA	1351	2.106
TNNLAYYPAEVVQKTA	1083	9.674	TNNQSTFPAEVVQKTA	1352	2.094
TNNMGYYPAEVVQKTA	1085	9.584	TNNSTIYPAEVVQKTA	1353	2.089
TNLVSSYPAEVVQKPA	1086	9.577	TNNSAMYPAEVVQKTA	1354	2.073
TNNQAIYPAEVVQKTA	1087	9.556	TNTISSYPAEVVQKTA	1355	2.069
TNNPNSYPAEVVQKTA	1088	9.484	TNNQSSYPAALIQKTA	1356	2.069
TKTISSYPAEVVQKTA	1089	9.438	TNLGSSYPAEVVQKTA	1357	2.061
TNNIASYPAEVVQKTA	1090	9.423	TNKMSSYPAEVVQKTA	1358	2.056
TNNIASYPAEVVQKTA	1091	9.410	TNNQSSYPAEEVQKTK	1359	2.032
TNNMGAYPAEVVQKTA	1092	9.403	NNNQSSYPAEVVQKTA	1360	2.032
TNAVHSYPAEVVQKTA	1093	9.332	TNNISPYPAEVVQKTA	1361	2.008
TNNISNYPAEVVQKTA	1094	9.304	TNNQSSYPPPVVQKTA	1362	2.000
TKSASSYPAEVVQKTA	1095	9.240	TNSVASYPAEVVQKTA	1363	1.983
TNNVGRYPAEVVQKTA	1096	9.183	TNNQSSYPAEVIRKTA	1364	1.974
TNNMSVYPAEVVQKTA	1097	9.158	TNNSSKYPAEVVQKTA	1365	1.972
TNNVSTYPAEVVQKTA	1098	9.126	TNNMALYPAEVVQKTA	1366	1.970
TNNTSAYPAEVVQKTA	1099	9.074	TNKLSSYPAEVVQKTA	1367	1.960
TNNQSSYPAEVVNKTA	1100	8.893	TNNQSSYPAVPVQKPA	1368	1.959
TNNQAMYPAEVVQKTA	1101	8.788	TNNQSSSVAEVVQKTA	1369	1.945
TNNQSSYPAEVIQKTA	1102	8.727	TNSIWSYPAEVVQKTA	1370	1.937
TNNASAYPAEVVQKTA	1103	8.711	TNNQRSYPATLVQKTA	1371	1.936
TNNLAAYPAEVVQKTA	1104	8.670	TNNQSSRDAEVVQKTA	1372	1.933
TNKVSSYPAEVVQKTA	1105	8.280	TNKVTSYPAEVVQKTA	1373	1.932

[1632]

TNNQSSYPANLIQKTA	1106	8.247	TNNQAYYPAEVVQKTA	1374	1.928
TNNQSSYPSDIVQKTA	1107	8.206	TNNQSSYPATVVQKTA	1375	1.916
TNNQSSRESEVVQKTA	1108	8.198	TNNQSGISAEVVQKTA	1376	1.915
TNNISRYPAEVVQKTA	1109	8.130	TNNLALYPAEVVQKTA	1377	1.904
TNNTAPYPAEVVQKTA	1110	8.050	TNNQAVYPAEVVQKTA	1378	1.889
TNNQSQYPAEVVQKTA	1111	7.947	TNNQSSNQAEVVQKTA	1379	1.864
TNNIGSYPAEVVQKTA	1112	7.845	TNNMSRYPAEVEQKTA	1380	1.857
TNNIGVYPAEVVQKTA	1113	7.821	TRTLSSYPAEVVQKTA	1381	1.855
TNNTNSYPAEVVQKTA	1114	7.794	TNNAWSYPAEVVQKTA	1382	1.848
TNNIARYPAEVVQKTA	1115	7.751	TNNQSSYPASMSQKTA	1384	1.832
TNNLSRYPAEVVQKTA	1116	7.723	TNLTPSYPAEVVQKTA	1385	1.828
TNNQSSYPEQVVQKTA	1117	7.705	TNLTSSYPAEVVQKTA	1386	1.818
TNKNASYPAEVVQKTA	1118	7.686	TNNLSSYPAEVEQKTA	1387	1.793
TNNTSTYPAEVVQKTA	1119	7.650	TNNQSNVTAEVVQKTA	1388	1.792
TNNSSIYPAEVVQKTA	1120	7.645	TNNQSSYPPQVVQKTA	1389	1.779
TNNQSSYPAEVVQKTT	1121	7.641	TNNQSSVSAEVVQKTA	1390	1.762
TNSGWSYPAEVVQKTA	1122	7.631	TNNQSSYPPNTVQKPA	1391	1.730
TNFIASYPAEVVQKTA	1123	7.624	TNLESSYPAEVVQKTA	1392	1.728
TNSTWSYPAEVVQKTA	1124	7.604	TNMVASYPAEVVQKTA	1394	1.715
TNNLGNYPAEVVQKTA	1125	7.585	TNNQSSTPSEVVQKTA	1395	1.709
TNNQSSYPPSIVQKTA	1126	7.576	TNNLSSYPAEVVQKPA	1396	1.698
TVASSSYPAEVVQKTA	1127	7.500	TNNQSPPRAEVVQKTA	1397	1.692
TNNQSSYPAELIAKTA	1128	7.498	TNSLGSYPAEVVQKTA	1398	1.680
TNNLARYPAEVVQKTA	1129	7.477	TNSTWSYPAEVVQKPA	1399	1.674
TNNQSSYPAEVVQKLN	1130	7.430	TNNQSSYPAEVVQKPA	1400	1.672
TNNLSQYPAEVVQKTA	1131	7.420	TNNQSSYPAEVASKTA	1401	1.669
TNNISYYPAEVVQKTA	1132	7.337	TNNQSSYPAEVLHKTA	1402	1.664
TNNSSVYPAEVVQKTA	1133	7.278	TNTQSSYPAEVVQKTA	1403	1.636
TNNQSSYPAEIVHKTA	1134	7.273	TNNQSSYPPSVEQKTA	1404	1.635
TNNLSVYPAEVVQKTA	1135	7.251	TNNQSSYPPSVVQKTA	1405	1.632
TNITGSYPAEVVQKTA	1136	7.246	TNNQSSYPAELVNKTA	1407	1.624
TNNMSKYPAEVVQKTA	1137	7.233	TNNLSGYPAEVVQKTA	1408	1.618
TNNCGSYPAEVVQKTA	1138	7.143	TNNQSSYPAEVVSKTA	1409	1.617
TNNVSSYPAEVVQKTA	1139	7.074	TNTVSSYTAEVVQKTA	1410	1.614
TNNIALYPAEVVQKTA	1140	7.043	TNSTSSYPAEVVQKPA	1411	1.614
TNNQLSIPAEVVQKTA	1141	7.017	TNNTSHYPAEEVQKTA	1412	1.608
TNNSSSYPAEVVQKPA	1142	6.889	TNNPSIYPAEVVQKTA	1413	1.605
TNNQSSYPAAVIQKTA	1143	6.870	TNTMSSYPAEVVQKTA	1414	1.602
TNNQSSYPAEIIISKTA	1144	6.669	TNNQSHNPAEVVQKTA	1415	1.597
TNCVSSYPAEVVQKTA	1145	6.662	TNNQSSYPAELIHKTA	1416	1.592
TNNTARYPAEVVQKTA	1146	6.649	TNNQSSYPPSVVQKTA	1417	1.587
TNNQSSYPAEVINKTA	1147	6.627	TNNQSFYPAEVVQKTA	1418	1.574
TNSIASYPAEVVQKTA	1148	6.607	TNNSSSYPAEVVQKTA	1419	1.571
TNNQSSREAEVVQKTA	1149	6.499	TNTVSSYPAEVVQKTA	1420	1.570
TNNITRYPAEVVQKTA	1150	6.373	TNNQSPPSAEVVQKTA	1421	1.563
TNNTSVYPAEVVQKTA	1151	6.372	TNNQSTAPAEVVQKTA	1422	1.552
TNNTGSYPAEVVQKTA	1152	6.357	TNNQSSYPAEVVHKTA	1423	1.534
TNNMSQYPAEVVQKTA	1153	6.346	TNNQSSYPAMVVQKTA	1424	1.532
TNNISSYPAEVVQKTA	1154	6.335	TNNQATNPAEVVQKTA	1425	1.530
TNNSASYPAEVVQKTA	1155	6.319	TNNVSSYQAEVVQKTA	1426	1.530
TNSISSYPAEVVQKTA	1156	6.294	TNHVSSYPAEVVQKTA	1427	1.523
TNNISMPAEVVQKTA	1157	6.235	TNNVSWYPAEVVQKTA	1428	1.520
TNNTATYPAEVVQKTA	1158	6.215	TNSLSSYPAEVVQKTA	1429	1.504
TNNISTYPAEVVQKTA	1159	6.201	TNSVYSYPAEVVQKTA	1430	1.498
TNNVSHYPAEVVQKTA	1160	6.141	TNHTSSYPAEVVQKTA	1431	1.493
TNNSGSYPAEVVQKTA	1161	6.123	TNNQSSYPAELVQKPA	1432	1.490
TNNLASYPAEVVQKTA	1162	6.091	TNSTTSYPAEVVQKTA	1433	1.483
TNNVSFYPAEVVQKTA	1163	6.088	TNNQSSYPAEVGSKLA	1434	1.482

[1633]

TNNQSSYPVQVVQKTA	1164	6.075	TNNQSSYPVNTVQKTA	1435	1.477
TNNQAAYPAEVVQKTA	1165	6.059	TNNQSQSPAEEVVQKTA	1436	1.471
TNQVSSYPAEVVQKTA	1166	6.058	TNNQSSYPPLVQKTA	1437	1.468
TNSVGSYPAEVVQKTA	1167	6.020	TNNTSGYPAEVVQKPA	1438	1.463
TNTPASYPAEVVQKTA	1168	5.992	TNFSSYPAEVVQKTA	1439	1.460
TNNLAMYPAEEVVQKTA	1169	5.970	TNGVYSYPAEVVQKTA	1440	1.457
TNNTSSYPAEVVQKTA	1170	5.964	TNNQSSYPAEVVQKTA	1441	1.455
TNNSSYPAEVVQKTA	1539	5.903	TNSLFSYPAEVVQKTA	1442	1.450
TNNQSSYPAEVVQNLK	1172	5.868	TNNQSSYPAEVVIKTA	1443	1.449
TNNLSIYPAEVVQKTA	1173	5.815	TNNQSSYPASMIQKTA	1444	1.446
TNNQSSYPAEVVQKTA	1174	5.773	TNNSVSYPAEEVVQKTA	1445	1.445
TNNTSASYPAEVVQKTA	1175	5.741	TNFBVSSYPAEVVQKTA	1446	1.444
TNNTSKYPAEVVQKTA	1176	5.652	TNLISSYPAEVVQKTA	1447	1.427
TNNTTVYPAEVVQKTA	1177	5.625	TNNSAVYPAEVVQKTA	1448	1.418
TNNQSSYPPEVVQKTA	1178	5.541	TLASSSYPAEVVQKTA	1449	1.417
TNNQSSYPAEVMSRTA	1179	5.539	TNAVSSYPAEVVQKTA	1450	1.417
TNNASQYPAEVVQKTA	1180	5.532	TNNQSSTLIEVVQKTA	1451	1.411
TNNTSYYPAEVVQKTA	1181	5.525	TNNQSAYPAEVVQKTA	1452	1.404
TNNVSMYPAEVVQKTA	1182	5.522	TNNQSKYPAEVVHRTA	1453	1.402
TNNLGRYPAEVVQKTA	1183	5.509	TNNLSIYPAEVVQKPA	1454	1.402
TNNVAPYPAEVVQKTA	1184	5.492	TNPISSYPAEVVQKTA	1455	1.396
TNNQSIYPAEVVQKTA	1185	5.491	TNNQSSYPVAEVVQKTA	1456	1.394
TNNQSKYPAEVVQKTA	1538	5.468	TNNSNMYPAEVVQKTA	1457	1.383
TNKLASYPAEEVVQKTA	1187	5.445	TNNSNSYPAEVVQKTA	1458	1.379
TNNSSRYPAEEVVQKTA	1188	5.231	TNNSSPYPAEEVVQKTA	1459	1.362
TNNQSSYPAEVVQKTA	1189	5.228	SLVQSSYPAEVVQKTA	1460	1.358
TNNQSSYPAEVVQKLT	1190	5.112	TNNQSSYPAEVLSKTA	1461	1.357
TNNTIASYPAEVVQKTA	1191	5.112	TNSISSYTAEEVVQKTA	1462	1.357
TNNTLSSYPAEVVQKTA	1192	5.055	TNNQSSYPTNSVQKTA	1463	1.344
TNNQSSYPAKLIQKTA	1193	5.051	TNNSSQYPAEVVQKTA	1464	1.340
TNNQASYPAEVVQKTA	1194	5.004	TSLQSSYPAEVVQKTA	1465	1.339
TNNVGSYPAEVVQKTA	1195	4.953	TNNQSPYPAEVVQKTA	1466	1.325
HTRQSSYPAEVVQKTA	1196	4.804	TNNQSYYPASVVQKTA	1467	1.318
TNNMGSYPAEVVQKTA	1197	4.785	TNNLSAYTAEEVVQKTA	1468	1.313
TNNVASYPAEVVQKTA	1198	4.765	TNNVSAYPAEEVVQKTA	1469	1.307
TNNASGYPAEVVQKTA	1199	4.760	TNTVSSYPAEVVQKPA	1470	1.299
TNSPWSYPAEVVQKTA	1200	4.674	TNNNSVYPAEVVQKTA	1471	1.289
TNNVSNYPAEVVQKTA	1201	4.611	TNNQSSYPAPLVQKTA	1472	1.284
TNNQAKYPAEVVQKTA	1202	4.606	TNNQNSPPAEVVQKTA	1473	1.263
TNNQTTTPAEVVQKTA	1204	4.480	TNSVVSYPAEVVQKTA	1474	1.261
TSSASSYPAEVVQKTA	1205	4.465	TNNISKYPAEVVQKTA	1475	1.258
TNNTSFYPAEVVQKTA	1206	4.427	TNSPFSYPAEVVQKTA	1476	1.252
TNNLANYPAEVVQKTA	1207	4.415	TNNQSSYPAEVLSKTA	1477	1.252
TNNTSRYPAEVVQKTA	1208	4.396	TNNQSSTRSEVVQKTA	1478	1.250
TNNQSSYPASVVKTA	1209	4.347	TNMVSSYPAEVVQKTA	1479	1.249
TLQSSYPAEVVQKTA	1210	4.309	TNNQLFIPAEVVQKTA	1480	1.244
TNNQSSYPAGVIQKTA	1211	4.272	TNNTSMYPAEVVQKTA	1481	1.241
TNNQSSYPAEVMSKTA	1212	4.266	TNNQSSYPSTVVQKTA	1482	1.240
TYTLSSYPAEVVQKTA	1213	4.256	TNNQSSYPATVVKTA	1483	1.238
TNNSSSYTAEEVVQKTA	1214	4.204	TNNQSSLTAEVVQKTA	1484	1.237
TNNATALYPAEVVQKTA	1215	4.200	TNNQSSYPSPVVQKPA	1485	1.224
TNNLTYYPAEEVVQKTA	1216	4.198	TNNVTKYPAEEVVQKTA	1486	1.210
TNNQSSYPAMVIQKTA	1217	4.192	TNNQSSYPPNVVQKTA	1487	1.210
TNNVTRYPAEEVVQKTA	1218	4.189	TNNQSSYPAEVLSKTA	1488	1.205
TNNMSAYPAEEVVQKTA	1219	4.186	TNALSSYPAEVVQKTA	1489	1.202
TNNQSSYPAEVIAKTA	1220	4.186	TNNQSSYPANVVQKTA	1490	1.201
TNNLAQYPAEVVQKTA	1221	4.176	TNNSALYPAEVVQKPA	1491	1.201
TNNTGGYPAEVVQKTA	1222	4.111	TVTQSSYPAEVVQKTA	1492	1.197

[1634]

TNNQSSYPAEIVQKTA	1223	4.093	TNNQSSVTLEVQKTA	1493	1.191
TNNISAYPAEVVQKTA	1224	4.078	TNNVSVYPAEVVQKTA	1494	1.190
TNNQSMYPAEVVQKTA	1225	4.058	TNNQSSYPQELVQKTA	1495	1.188
TNTLGSSYPAEVVQKTA	1226	4.043	TNNQSSYPASVQKTA	1496	1.180
TNNQSSYPAESVQKTA	1227	4.042	TNNQSSYPASIIQKTA	1497	1.171
TNNPSGYPAEVVQKTA	1228	3.980	TNNQSSYPAPVVQKTA	1498	1.163
TNNQDNMPAEVVQKTA	1229	3.917	TNNLAFYPAEVVQKTA	1499	1.158
TNNVSLYPAEVVQKTA	1230	3.868	TNNQSSYPAEVSKTA	1500	1.157
TNNASSYPAEVVQKTA	1231	3.832	TNNQSSYPAPLEQKTA	1501	1.156
TNNISLYPAEVVQKTA	1232	3.828	TNNLSKYPAEVVQKTD	1502	1.154
TNNQSSYPASVVQKTA	1233	3.809	TNNQSSYPAPLIQKTA	1503	1.143
TNNQSSYPAELISKTA	1234	3.772	TNTLASYPAEVVQKTA	1504	1.140
TNSVHSYPAEVVQKTA	1235	3.770	TNNQSSYPGPGVVQKTA	1505	1.139
TNSVWSYPAEVVQKTA	1236	3.762	TNNQSTQRAEVVQKTA	1506	1.125
TTTPSSYPAEVVQKTA	1237	3.732	TNNLSRYTAEVVQKTA	1507	1.122
TTTTSYPAEVVQKTA	1238	3.728	TNTVSSYPAEVVQKTA	1508	1.122
TNNQSSYPESNVQKTA	1240	3.683	TNNQSSVAAEVVQKTA	1509	1.106
TNNQSSYPDDLQKTA	1241	3.672	TNNHSRYPAEVVQKTA	1510	1.101
TNLVASYPAEVVQKTA	1242	3.621	TNNQSSYPAPVVQKTA	1511	1.088
TNLVSSYQAEVVQKTA	1243	3.575	TNNVSRYPAEVVQKTA	1512	1.078
TNNQSVYPAEVVQKTA	1244	3.568	TNKQSSYPAPVVQKTA	1513	1.074
TNNQGYYPAEVVQKTA	1245	3.550	TNNQSSYPAEVSSKTA	1514	1.072
TNSPRSYPAEVVQKTA	1248	3.508	TNNSSHYPAEVVQKTA	1515	1.072
TNNQSSYPASLIQKTA	1249	3.504	TNNSPSYPAEVVQKTA	1516	1.070
TNNSTRYPAEVVQKTA	1250	3.500	TNNQSSYPSTIVQKTA	1517	1.070
TNNSGAYPAEVVQKTA	1251	3.497	TNATSSYPAEVVQKTA	1518	1.069
TNNLAIYPAEVVQKTA	1252	3.450	TNVSLSYPAEVVQKTA	1519	1.068
TNHVASYPAEVVQKTA	1253	3.436	TNNQSSYPASMVQKTA	1520	1.067
TNNQSKYPAEVQKTA	1254	3.434	TNLVSSYPAEVLQKTA	1521	1.058
TNNHASYPAEVVQKTA	1255	3.413	TNNQSSLNAEVVQKTA	1522	1.057
TNCESSYPAEVVQKTA	1256	3.392	TNNPSKYPAEVVQKTA	1523	1.050
TNNQSSYPANSVQKTA	1257	3.344	TNNQSSYPASIVQKTA	1524	1.046
TNNQSSYPAEVLHKT	1258	3.344	TNNTVSYPAEVVQKTA	1525	1.045
TNNQSSYPNVSQKTA	1259	3.313	TNNVALYPAEVVQKTA	1526	1.045
TNN TAKYPAEVVQKTA	1260	3.304	TNNQSSYPFVVVQKTA	1527	1.014
TNNKTSYPAEVVQKTA	1261	3.271	TNNQSSYPSSVVQKTA	1528	1.014
TNNNSNYPAEVVQKTA	1262	3.220	TNNQSSYPAEVLKTA	1529	1.011
TNTLSSYQAEVVQKTA	1263	3.212	TNNQSTLTAEVVQKTA	1530	1.011
TNRISSYPAEVVQKTA	1264	3.210	TNNQSSYPAPLVQKTA	1531	1.005
TNNQSSYPATLIQKTA	1265	3.200	TNNLSYPAEVVQKTA	1532	1.001
TNNGVSYPAEVVQKTA	1266	3.191	TNNQSSYPAEVVQKTA	1533	1.000
TNNTSSYPAEVVQKTA	1267	3.173	TNNQLTSPAEVVQKTA	1534	0.995
TNNQSSYPAEVVQKTP	1268	3.165	TNNLSHYPAEVVQKTA	1535	0.991

[1635]

[1636]

이 데이터는 2개의 성숙 접근법을 거친 후, 루프 VIII 변형이 있는 성숙된 TTN-002 캡시드 변이체가 생성되었으며, 이는 이미 마우스, 래트 및/또는 NHP의 뇌에서 AAV5 및/또는 AAV9에 비해 상당한 배수적 농축을 보였던 성숙되지 않은 캡시드 변이체에 비해 마우스에서 CNS 향성이 상당히 향상되었음을 나타낸다.

[1637]

실시예 4. NHP에서 TTN-002 캡시드의 성숙

[1638]

본 실시예는 중추 신경계에서의 형질도입 및 생물분포를 더 향상시키고, AAV 캡시드 변이체를 더 친화시키기 위해서 NHP, 특히 시노물거스 마카크(마카카 파시쿨라리스)에서 TTN-002(서열번호 982(아미노산) 및 984(DNA), 서열번호 943(서열번호 944에 의해 암호화됨) 포함) 캡시드 변이체의 성숙을 설명한다. 캡시드 변이체의 루프 VIII 내에 포함된 펩타이드 삽입물 내부 및 주변에서 무작위화 및 돌연변이를 일으키기 위해 두 가지 접근법을 사용하여 TTN-002 캡시드 서열을 성숙시켰다. 제1 성숙 접근법에서는 돌연변이유발 프라이머를 사용하여 서열번호 982에 따라 넘버링된 대략 571번 위치에서부터 586번 위치까지의 범위인 TTN-002 서열의 돌연변이유발 영역 전체에 분산된 낮은 빈도의 점 돌연변이를 도입하였다. 제2 성숙 접근법에서는 3개의 인접한 아미노산 세트를 TTN-002 서열의 돌연변이유발 영역 전체에 무작위화하였는데, 이는 서열번호 982에 따라 넘버링된 대략 571번 위치에서부터 586번 위치까지였다. TTN-002에 대한 각각의 성숙 접근법에서 발생한 AAV 캡시드 변이체를 풀링시켜 NHP에서의 후속 시험 및 특징규명에 사용하였다.

[1639]

제1 성숙 접근법을 사용하여 TTN-002로부터 생성된 풀링된 성숙 AAV 캡시드 변이체의 라이브러리 및 제2 성숙 접근법을 사용하여 TTN-002로부터 생성된 풀링된 성숙 AAV 캡시드 변이체의 라이브러리를 각 2마리의 NHP에 주입하였다. 생후 기간 후, NHP의 뇌, 심장, 간, 근육 및 DRG를 분리시키고, RNA를 추출하였다. RNA 회수 및 RT-PCR 증폭 후, 체계적인 NGS 농축 분석을 수행하여 TTN-002 대조군에 대한 배수 농축 비율을 계산하고, 변이체 내에 포함된 펩타이드를 식별하였다.

[1640]

제2 성숙 접근법에서 RNA 회수 및 NGS 분석 후, 성숙된 캡시드 변이체를 두 NHP에서 채취한 뇌, 심장, 간, 근육 및 DRG 샘플에서 각각의 펩타이드에 대해 계산된 분산 계수(CV)를 기준으로 필터링하였다. CV 값이 2 미만인 변

이체가 식별되었는데, 그 이유는 이들이 2마리의 NHP로부터 단리된 대부분의 샘플에서 안정적으로 검출된 펩타이드였기 때문이었다.

[1641] 표 17은 이러한 성숙된 캡시드 변이체의 펩타이드 서열 및 성숙된 캡시드 변이체의 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 대한 배수 농축을 제공하는데, 이는 제1 성숙 접근법과 제2 성숙 접근법 후 NHP의 뇌에서 성숙되지 않은 TTN-002 캡시드 변이체에 비해 가장 큰 발현 배수 변화를 나타내었다. 표 17에 제시된 바와 같이, 제1 성숙 접근법 후 대략 5개의 TTN-002 성숙된 캡시드 변이체가 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해 발현이 증가하였음을 나타내었는데, 이는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해서 NHP 뇌에서 발현이 적어도 5배 내지 53배 증가했음을 나타내었다. 제2 성숙 접근법 후 대략 38개의 TTN-002 성숙된 캡시드 변이체가 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해서 NHP 뇌에서 발현이 증가했음을 나타내었고, 적어도 27개는 발현이 적어도 2배 증가했음을 나타내었다(표 17). 몇몇 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해서 NHP 뇌에서 발현이 적어도 12배 내지 222배 증가했음을 나타내었다(표 17).

[1642] 표 17의 TTN-002 성숙된 변이체에 대한 발현의 배수 변화를 각각의 성숙 접근법 후 NHP의 DRG, 근육, 간(RNA 및 DNA), 심장에 대해서도 계산하였다. NHP의 뇌에서 성숙되지 않은 TTN-002 변이체에 비해서 발현이 증가한 몇몇 변이체는 다른 조직에서도 발현이 증가하였다. 예를 들어, 아미노산 서열 TNNQSSYTPSLVQKTA(서열번호 1585)를 포함하는 성숙된 TTN-002 캡시드 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해 뇌, 심장, 간에서 발현이 증가하였다. 마찬가지로, 아미노산 서열 TNNQSSYPPLVKKTA(서열번호 1591) 및 TNNQSSYPPLVQKPA(서열번호 1593)를 포함하는 성숙한 TTN-002 캡시드 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해 뇌와 심장에서 발현이 증가한 것으로 나타났다. 또한, 아미노산 서열 INNQSSYPAEVVQKTA(서열번호 1024)를 포함하는 성숙한 TTN-002 캡시드 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해 뇌와 근육에서 발현이 증가한 것으로 나타났다. 또한, 표 17에 나타난 바와 같이, 뇌에서 발현이 증가한 TTN-002 캡시드 변이체 중 다수가 DRG에서 표적이 제거되었다. 따라서, 몇몇 성숙된 변이체는 NHP에서 하나 초과 조직 유형에서 증가된 향성을 나타내었고, 많은 변이체가 DRG에서 발현이 감소한 것으로 나타났다.

표 17

다른 NHP 및 마우스 조직과 비교하여 제 1 및 제 2 돌연변이유발 접근법 후 NHP 의 뇌에서 TTN-002 성숙 AAV 캡시드 변이체의 NGS 배수 농축

서열	서열 번호	TTN-002 에 대한 배수 농축						
		뇌 (NHP)	DRG (NHP)	간 RNA (NHP)	간 DNA (NHP)	심장 (NHP)	근육 (NHP)	뇌 (마우스)
제 1 성숙 접근법								
TNNQSKYPAEVVQKTA	1538	53.751	0.000	2.270	0.518	0.000	0.000	10.261
TNNTSLYPAEVVQKTA	1232	22.903	0.000	2.824	0.000	0.000	0.000	1.484
TNNSSSYPAEVVQKTA	1539	19.002	0.000	1.240	0.000	0.000	0.000	8.539
TNNQSRYPAEVVQKTA	1327	8.499	0.000	0.846	0.516	0.000	0.000	1.704
TNNQSSYPFSLVQKTA	1300	5.458	0.000	0.966	0.000	5.100	0.000	1.141
TNNQSSYPAEVVQKTA	1533	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
제 2 성숙 접근법								
TNNAGAYPAEVVQKTA	1021	222.785	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	19.342
TNNIGSYPAEVVQKTA	1112	93.586	0.000	0.000	0.142	0.000	0.000	7.845
TNTASSYPAEVVQKTA	1575	46.343	0.000	0.019	2.353	0.234	0.000	0.012
TNNTSLYPAEVVQKTA	1232	45.861	0.000	5.118	0.432	0.059	0.087	3.828
TNNLGSYPAEVVQKTA	1027	44.023	0.000	0.000	0.156	0.000	0.000	17.430
TNNQSTNKAEVVQKTA	1578	42.633	0.000	0.268	4.032	0.000	0.000	0.000
TNNHSSYPAEVVQKTA	1310	38.584	0.000	0.275	0.430	0.076	0.000	2.600
TNNQSKYPAEVVQKTA	1538	20.857	0.000	2.180	1.568	0.001	0.000	5.468
TNNSSSYTAEVVQKTA	1214	19.625	0.000	0.000	2.152	0.000	0.000	4.204
TNNQSKYPAEVEQKTA	1254	15.501	0.000	3.630	0.000	0.000	0.000	3.434
TNNTSLYPAEEVQKTA	1583	14.603	0.000	1.276	0.000	0.000	0.000	1.249
TNTASSYQAEVVQKTA	1584	13.180	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYTPSLVQKTA	1585	12.552	0.000	5.700	2.591	24.396	0.000	1.831
TNNQSSYPFSLVQKTA	1300	9.123	0.000	2.178	1.093	20.059	0.052	2.719
TNNQSRYPAEVVQKTA	1327	8.503	0.000	1.887	1.125	0.002	0.000	2.409
TNNSSSYPAEVVQKTA	1539	8.092	0.267	0.854	0.904	0.003	0.000	5.903
TNNQSRYPAEEVQKTA	1342	7.267	0.000	0.879	0.783	0.000	0.000	2.233
TNNQSSYPFSLQKTA	1590	6.924	0.000	1.616	0.000	8.962	0.000	1.550
TNNQSSYPFSLVKKTA	1591	6.625	0.000	0.000	0.891	10.953	0.000	1.783
TNNLSSYQAEVVQKTA	1592	5.913	276.643	0.000	0.000	0.000	0.000	1.280
TNNQSSYPFSLVKKPA	1593	5.789	0.000	2.977	1.161	25.392	0.000	3.704
TNNSSSYPAEVVKKTA	1331	4.191	0.000	0.766	0.521	0.000	0.000	2.340
TNNQSKYPAEVVHKTA	1453	3.201	0.000	0.766	0.000	0.000	0.000	1.402
TNNSSSYPAEVVQKPA	1142	2.748	0.000	0.794	0.000	0.000	0.000	6.889
TNNQSSYPAEVVQKTA	1024	2.472	0.000	0.992	0.695	0.275	75.541	18.426
TNNHSSYPAAVVQKTA	1598	2.007	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.587
TNSQSSNPAAEVVQKTA	1599	1.829	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.116
TNNSSSYPAEVVQQTa	1419	1.645	0.000	0.510	0.000	0.000	0.000	1.571
NNNQSRYPAEVVQKTA	1601	1.513	0.000	0.565	0.000	0.000	0.000	0.480
TNNQSSYTAEVVQKNA	1602	1.350	0.000	0.000	0.891	0.000	0.000	0.159
TNNTSLCPAEVVQKTA	1603	1.307	0.000	0.851	0.000	0.000	0.000	0.132
TNNQRSYTAEEVVQKTA	1604	1.186	0.000	2.836	2.348	0.000	0.000	0.407
TN3TSLYPAEVVQKTA	1605	1.186	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.196
TNNQSSYTAEVVKKTA	1606	1.143	0.000	0.839	2.325	0.000	0.000	0.697
TNNHSSYPAEVLQKTA	1607	1.136	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.163
TNNQSSYQAEVQKTA	1608	1.113	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.561
TNNQSSYPAEVVQKTA	1533	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
TNNKSKYPAEVVQKTA	1610	0.980	0.000	0.000	2.953	0.000	0.000	0.600
TNNQSRYPAEVMQKTA	1611	0.967	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.085
TN3TSPYPAEVVQKTA	1612	0.880	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.211

[1643]

TNNQSSYPFAVLIQKTA	1613	0.713	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.091
TNNQSSYPFAEATKTA	1614	0.693	0.000	0.408	6.529	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPFAEVQKTA	1615	0.678	0.000	0.000	1.151	0.000	0.000	0.240
TNNQSSYPFAEVVQKTA	1616	0.660	0.000	0.000	0.812	0.000	0.000	0.046
TNNQSSYPFAEVVQKTA	1617	0.648	0.000	5.889	2.080	3.490	0.000	0.467
TNNQSSYPFAEVVQKTD	1618	0.646	0.000	0.756	1.247	0.945	3.270	0.530
TNNQSSYPFAEVVQKNA	1619	0.640	4.200	3.327	3.647	0.622	3.655	0.505
TNNQSRYPFAEVVQKTA	1620	0.629	0.000	6.158	2.709	0.000	0.000	0.171
TNNQSSNPFAEVVQKTA	1621	0.617	0.000	0.000	0.989	0.000	0.000	0.449
TNNQSSYPFAEVVQKTA	1622	0.546	0.000	1.197	1.528	1.025	58.686	0.750
TNNQSSYPFAEVVQKTA	1623	0.537	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.365
TNNHSSYPFAEVVQKTA	1624	0.522	0.000	0.000	0.845	0.000	0.000	0.062
TNNQASYPFAEVVQKTA	1586	88.651						
TNNQASYPFAEVVQKTA	1587	1.100						

[1644]

[1645] 또한, 표 17에 나타난 바와 같이 NHP의 뇌에서 제1 및 제2 성숙 접근법 후 미성숙 TTN-002 대조군에 비해 발현이 증가한 몇몇 TTN-002 성숙 캡시드 변이체는 마우스에서 제1 및 제2 성숙 접근법 후 마우스 뇌에서도 발현이 증가한 것으로 나타났다. 예를 들어, 아미노산 서열 TNNQSKYPAEVVQKTA(서열번호 1538)를 포함하는 성숙한 TTN-002 캡시드 변이체는 NHP의 뇌에서 제1 성숙 접근법 후 성숙되지 않은 TTN-002에 비해 발현이 53.7배 증가하였고, NHP의 뇌에서 제2 성숙 접근법 후 성숙되지 않은 TTN-002에 비해 발현이 20.86배 증가하였고, 생쥐의 뇌에서 제1 성숙 접근법 후 성숙되지 않은 TTN-002에 비해 발현이 10.26배 증가하였고, 마우스의 뇌에서 제2 성숙 접근법 후 성숙되지 않은 TTN-002에 비해 발현이 5.47배 증가하였다. 마찬가지로, 아미노산 서열 TNNSSYPAEVVQKTA(서열번호 1539)를 포함하는 성숙한 TTN-002 캡시드 변이체는 NHP의 뇌에서 제1 성숙 접근 후 성숙되지 않은 TTN-002에 비해 발현이 18.997배 증가하고, NHP의 뇌에서 제2 성숙 접근법 후 성숙되지 않은 TTN-002에 비해 발현이 8.093배 증가하고, 마우스의 뇌에서 제1 성숙 접근법 후 성숙되지 않은 TTN-002에 비해 발현이 8.539배 증가하고, 마우스의 뇌에서 제2 성숙 접근법 후 성숙되지 않은 TTN-002에 비해 발현이 5.903배 증가하였다. 서열번호 1021, 1024, 1027, 1112, 1142, 1214, 1232, 1254, 1300, 1310, 1327, 1331, 1342 및 1593의 아미노산 서열을 포함하는 성숙된 TTN-002 캡시드 변이체도 비성숙된 TTN-002 대조군에 비해서 NHP와 마우스 모두의 뇌에서 발현이 증가한 것으로 나타났다. 따라서 여러 성숙된 변이체는 적어도 두 가지 다른 종에서 비성숙된 대조군에 비해 발현이 증가한 것으로 나타났으며, 이는 종간 적응성을 나타낸다.

[1646] 표 18은 이러한 성숙 캡시드 변이체의 펩타이드 서열과 성숙 캡시드 변이체의 비성숙 TTN-002 대조군에 대한 배수 농축을 제공하며, 이는 제2 성숙 접근법 이후 NHP의 심장에서 증가된 발현을 나타내었다. 표 18에 제시된 바와 같이, 약 17개의 TTN-002 성숙 캡시드 변이체는 비성숙 TTN-002 대조군에 비해 심장에서 발현이 증가하였으며, 적어도 13개는 발현이 최소 2배 증가하였다. 여러 변이체는 비성숙 TTN-002 대조군에 비해 심장에서 발현이 최소 10배에서 47배 증가하였다. 표 18의 TTN-002 성숙 변이체에 대한 발현의 배수 변화를 NHP의 뇌, DRG, 근육 및 간(RNA 및 DNA)과 마우스의 뇌에서도 계산하였다.

표 18

다른 NHP 및 마우스 조직과 비교하여 제2 돌연변이유발 접근법 후 NHP의 심장에서 TTN-002 성숙 AAV 캡시드 변이체의 NGS 배수 농축

서열	서열 번호	TTN-002에 대한 배수 농축						
		심장 (NHP)	뇌 (NHP)	DRG (NHP)	간 RNA (NHP)	간 DNA (NHP)	근육 (NHP)	뇌 (마우스)
TNSSLSYQAEVVQKTA	2064	47.380	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNSSLSYTAEEVVQKTA	2065	45.827	0.066	0.000	4.885	8.710	0.000	0.000
TNSSLYYPAEEVVQKTA	2066	41.710	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNLSATYPAEEVVQKTA	2067	35.136	0.000	0.000	0.000	0.756	0.000	0.476
TNSSLSYPAEEVVQKTA	2068	32.805	0.015	0.000	0.744	2.122	0.000	0.002
TNSSLSYPAEEVVQKTA	2069	23.357	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNSSLSYPAEEVVQKTD	2070	18.293	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNSSLSYPAEEVVQNTA	2071	17.081	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNSSLSYPAEEVVQKNA	2072	13.129	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNSSLSYPAEEVVQKPA	2073	13.115	0.000	0.000	0.000	0.521	0.000	0.000
TNNQTSTEEVVQKTA	2074	10.056	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNKSATYPAEEVVQKTA	2075	9.090	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNSSLSYPADVVQKTA	2076	4.692	0.000	0.000	0.000	0.384	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVVQKTA	1533	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
TNNQSSYPAEVVQKNA	2078	0.622	0.640	4.200	3.327	3.647	3.655	0.505
TNNQSSYPSTDVQKTA	2079	0.572	0.020	0.000	0.000	3.216	0.000	0.000
TNNKGLYPAEVVQKTA	2080	0.506	0.000	0.000	0.000	5.411	0.000	0.002

[1647]

[1648] 표 19는 이러한 성숙된 캡시드 변이체의 펩타이드 서열 및 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 대한 성숙된 캡시드 변이체의 배수 농축을 제공하는데, 이는 제2 성숙 접근법 후 NHP의 근육에서 발현 증가를 나타내었다. 표 19에 제시된 바와 같이, 대략 33개의 TTN-002 성숙된 캡시드 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해 근육에서 발현이 증가하였으며, 적어도 19개의 변이체는 발현이 적어도 2배 증가하였다. 몇몇 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해 근육에서 발현이 적어도 7배 내지 38배 증가하는 것으로 나타났다. 표 19의 TTN-002 성숙된 변이체에 대한 발현의 배수 변화를 NHP의 뇌, DRG, 심장 및 간(RNA 및 DNA)과 마우스의 뇌에서도 계산하였다.

표 19

제2 돌연변이유발 접근법 후 NHP의 근육에서 TTN-002 성숙된 AAV 캡시드 변이체의 NGS 배수 농축

서열	서열 번호	TTN-002에 대한 배수 농축						
		근육 (NHP)	뇌 (NHP)	DRG (NHP)	간 RNA (NHP)	간 DNA (NHP)	심장 (NHP)	뇌 (마우스)
TNNQSSYDFTVVQKTA	2024	38.128	0.000	267911.1	0.000	4.209	0.032	0.000
TNNQSSYPAEVVQNVG	2025	20.373	0.000	82501.777	7.770	0.000	0.015	0.000
TNNQSPHAAEVVQKTA	2026	9.977	0.000	85036.503	2.478	0.841	0.009	0.003
TNNLHVYPAEVVQKTA	2027	9.969	0.000	59488.293	0.000	0.934	0.006	0.000
TLKTSSYPAEVVQKTA	2028	9.646	0.000	69692.245	0.032	1.906	0.155	0.000
TNNQAASPAEVVQKTA	2029	7.483	0.000	147630.5	0.000	1.848	0.023	0.000
TNLSMSYPAEVVQKTA	2030	5.960	0.000	67462.229	0.220	1.697	0.014	0.005
TKAFSSYPAEVVQKTA	2031	5.743	0.000	42730.728	0.000	0.919	0.000	0.000
TAYQSSYPAEVVQKTA	2032	4.703	0.000	61779.917	0.022	1.908	0.000	0.000
TNNQSQHQAEVVQKTA	2033	4.510	127.1	107992.3	3.186	4.569	0.015	0.000
TNNQSSVQLEVVQKTA	2034	3.846	0.000	54250.016	7.862	4.173	0.013	0.000
TNNQSSAFAEVVQKTA	2035	3.503	32.731	67253.425	3.207	5.348	0.004	0.000
TNNQSAVLAEVVQKTA	2036	3.351	0.000	28296.228	2.069	3.784	0.007	0.000
LNAQSSYPAEVVQKTA	2037	3.311	0.000	76314.798	0.000	0.476	0.000	0.000
TNNQSQSSAEVVQKTA	2038	3.310	0.000	198372.9	2.579	0.766	0.007	0.003
TNNQSSLHAEVVQKTA	2039	2.685	0.013	23403.089	4.165	4.578	0.005	0.001
TNNFQLYPAEVVQKTA	2040	2.460	0.000	28791.699	0.000	0.053	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVVQSMR	2041	2.099	0.000	176004.5	0.000	0.000	0.000	0.000
TLLYSSYPAEVVQKTA	2042	2.044	0.000	8688.765	0.000	2.362	0.006	0.000
TNNQSSTLDEVVQKTA	2043	1.947	0.000	0.000	0.000	0.043	397.2	0.001
TNNQTTTPAEVVQKTA	2044	1.839	0.000	59308.623	1.658	2.863	0.003	0.004
TNNQSSYPAEVVVELLA	2045	1.800	0.000	12934.481	0.000	0.175	0.004	0.000
TNNQVNYPAEVVQKTA	2046	1.694	0.000	0.000	12.363	2.400	0.000	0.000
TTSTSSYPAEVVQKTA	2047	1.576	0.002	42212.609	8.264	2.618	0.000	0.003
TNNQSSYPQIAVQKTA	2048	1.506	0.000	0.000	28.933	3.364	0.000	0.000
TNNQSSYPANLPKTA	2049	1.327	0.000	56068.064	0.000	2.002	0.000	0.008
TNNQSSYPASSPQKTA	2050	1.304	0.000	0.000	1.637	1.814	466.4	0.000
TNNQFMVPAEVVQKTA	2051	1.151	0.000	63928.318	0.000	2.409	0.000	0.000
TNNTTTYPAEVVQKTA	2052	1.121	0.073	12941.562	0.719	0.808	0.065	0.008
TPSKSSYPAEVVQKTA	2053	1.083	0.000	1.366	7.344	1.632	0.000	0.000
TNYLMSYPAEVVQKTA	2054	1.078	0.000	24113.689	0.000	1.271	0.382	0.000
TNLMSYPAEVVQKTA	2055	1.074	0.000	77469.008	0.701	1.184	0.000	0.006
TNNQSSLMQEVVQKTA	2056	1.057	0.000	0.000	21.968	3.563	0.000	0.000
TNNQSSYPNAIVQKTA	2057	0.960	0.000	0.000	0.077	0.929	0.019	0.000
TNNQSSYPAEVRTATA	2058	0.915	0.000	0.000	30.158	1.431	0.000	0.000
TNNQSSSMTEVVQKTA	2059	0.788	66.451	33379.460	1.383	3.930	0.000	0.000
TNLSPSYPAEVVQKTA	2060	0.778	0.008	11925.049	2.716	1.300	0.000	0.000
TNNQSSYPAESSRKTA	2061	0.657	0.000	0.000	7.755	3.289	377.3	0.000
TNNPLTYPAEVVQKTA	2062	0.641	0.000	18890.829	0.000	1.060	0.000	0.000
TNNLSTYPAEVVQKTA	2063	0.595	0.029	32495.446	0.000	1.113	0.065	0.013

[1649]

[1650]

표 20은 이러한 성숙된 캡시드 변이체의 펩타이드 서열 및 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 대한 성숙된 캡시드 변이체의 배수 농축을 제공하는데, 이는 제1 및 제2 성숙 접근법 후 NHP의 간에서 발현 증가를 나타내었다. 표 20에 나타난 바와 같이, 제1 성숙 접근법 후 대략 7개의 TTN-002 성숙된 캡시드 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해 간에서 발현이 11배 내지 189배 증가하였다. 제2 성숙 접근법 후 대략 395개의 TTN-002 성숙된 캡시드 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해 간에서 발현이 적어도 9배 증가하였다(표 20). 몇몇 변이체는 성숙되지 않은 TTN-002 대조군에 비해서 간에서 발현이 적어도 50배 내지 114배 증가했음을 나타내었다(표 20). 표 20의 TTN-002 성숙된 변이체에 대한 발현의 배수 변화를 NHP의 뇌, DRG, 근육 및 마우스의 뇌에서도 계산하였다.

표 20

두 돌연변이유발 접근법 후 NHP 의 간에서 TTN-002 성숙 AAV 캡시드 변이체의 NGS 패수 농축

서열	서열 번호	TTN-002 에 대한 패수 농축						
		간 RNA (NHP)	간 DNA (NHP)	뇌 (NHP)	DRG (NHP)	심장 (NHP)	근육 (NHP)	뇌 (마우스)
제 1 성숙 접근법								
TDYHRGDPAKVVQKSA	1625	189.324	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNKQKFSLTEELQKNA	1626	101.263	5.032	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
GKTRPHFTQQVVQENA	1627	84.647	1.661	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
SENERSDTSVVVAQIL	1628	56.534	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSIRLEVVQKTA	1629	13.829	2.357	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSSLAEVVQKTA	1630	11.832	4.625	29.220	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSGPTAEVVQKTA	1631	11.391	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.678
제 2 성숙 접근법								
TNNQSSYPAEAPKKA	1632	114.219	5.207	419.144	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPKVVQKTA	1633	104.291	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.045
TNNQSRIOAEVVQKTA	1634	94.646	4.673	0.000	0.000	0.000	0.182	0.001
TNNQSWHQAEEVVQKTA	1635	90.698	8.068	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSGPTAEVVQKTA	1631	78.597	5.825	0.000	0.000	0.005	0.000	5.645
NEWQSSYPAEVVQKTA	1636	73.960	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSIKWAEEVVQKTA	1637	73.487	1.668	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVVNIQA	1638	71.285	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAHNSQKTA	1639	71.153	1.854	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVVQYQD	1640	67.017	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSRQEEVVQKTA	1641	63.063	7.092	0.002	0.000	0.000	0.660	0.000
TNNQNCSPAEEVVQKTA	1642	59.544	0.951	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAERSHKTA	1643	53.889	4.190	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004
TVNRSSYPAEVVQKTA	1644	53.711	6.381	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQHGGPAEEVVQKTA	1645	53.380	0.565	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSMIWAEEVVQKTA	1646	52.362	1.443	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEASRKTA	1647	49.543	3.268	0.000	0.000	0.040	0.000	0.000
TNNQSSYPAHLTKTA	1648	49.237	4.942	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNRRGYPAEVVQKTA	1649	48.153	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNKRIYPAEVVQKTA	1650	48.033	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQGALEAEVVQKTA	1651	47.761	1.178	0.000	0.000	0.000	0.000	0.036
TNNQSSYPAEASKKTA	1652	44.984	6.761	0.010	0.000	0.000	0.000	0.000
TGQHSSYPAEVVQKTA	1653	43.610	2.355	0.000	0.000	0.000	0.000	35.110
TNNQSSIVQEEVVQKTA	1654	43.603	5.228	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAERNKTA	1655	43.470	5.264	0.000	0.000	0.007	0.000	0.000
TNNQSSYPAQALQKTA	1656	43.207	2.932	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSRGAEEVVQKTA	1657	42.384	2.205	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPQVMVQKTA	1658	42.160	0.019	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSQKREVVQKTA	1659	42.065	5.253	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAENARKTA	1660	42.025	4.024	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAGTGQKTA	1661	41.566	3.734	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TRMPSSYPAEVVQKTA	1662	40.545	2.585	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002
TNNQSSPISEVVQKTA	1663	39.647	1.460	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYGAVVVQKTA	1664	39.126	1.251	0.000	0.000	0.000	0.385	0.000
TNNQSSYPAEQPVKTA	1665	38.694	1.536	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSGYREVVQKTA	1666	37.888	3.088	0.000	0.000	0.003	0.000	0.000
TNNQSGAQAEVVQKTA	1667	37.624	5.498	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSKGREVVQKTA	1668	37.172	2.348	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[1651]

TNNQSSYPAESKHKTA	1669	36.198	1.594	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYNMRVVQKTA	1670	35.863	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEKNTKTA	1671	34.039	2.322	0.000	0.000	0.000	0.000	0.083
TNNQSSYPAEERREKTA	1672	33.598	12.673	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQWWMPAEVVQKTA	1673	33.472	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSYTHAEVVQKTA	1674	33.128	4.433	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004
TNNAAKYPAEVVQKTA	1675	32.786	3.029	0.009	0.000	0.000	0.330	0.007
TNNQSSYPLVCVQKTA	1676	32.659	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSNAYAEVVQKTA	1677	32.331	0.978	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TGVKSSYPAEVVQKTA	1678	32.102	0.884	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSKKTEVVQKTA	1679	31.801	10.223	0.000	0.000	0.012	0.000	0.000
TNNQSSYPAEEMANKTA	1680	31.613	3.467	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPASMGQKTA	1681	30.875	3.131	0.002	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAPGIQKTA	1682	30.648	1.520	0.000	0.000	0.000	0.000	0.015
TNNQSSYPAQDKQKTA	1683	30.569	0.444	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPERQVQKTA	1684	30.436	6.881	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPASQSQKPA	1685	30.284	0.810	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSQGTAEVVQKTA	1686	30.072	2.154	0.002	0.000	0.000	0.000	0.014
TNNQPRLPAEVVQKTA	1687	29.628	2.410	0.000	0.000	0.014	0.000	0.003
TNNQSSYPALGKKTA	1688	29.441	5.305	0.000	0.000	0.000	0.000	0.009
TNNQSSLTKEVVQKTA	1689	29.297	2.313	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
ELCQSSYPAEVVQKTA	1690	29.051	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPVSRVQKTA	1691	28.960	1.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSHHQEVVQKTA	1692	28.825	3.732	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQWCSPAEVVQKTA	1693	28.739	0.354	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVVQREY	1694	28.521	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
THKSSYPAEVVQKTA	1695	28.280	1.162	0.000	0.000	0.000	0.000	0.010
TGNVSSYPAEVVQKTA	1696	28.028	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPTSDVQKTA	1697	27.923	3.549	0.000	0.000	0.130	0.479	0.009
TNNQSSYPAINTQKTA	1698	27.590	5.013	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNAPRSYPAEVVQKTA	1699	27.525	2.321	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002
TNNQAHNPAPAEVVQKTA	1700	27.459	2.355	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSARIAEVVQKTA	1701	27.305	5.056	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSIHQEVVQKTA	1702	27.261	3.709	0.000	0.000	0.000	0.000	0.011
TNNQSSYPGPKVQKTA	1703	26.890	4.998	0.000	0.000	0.000	0.000	12.243
TNNQSSYPASQSQKTA	1704	26.085	3.225	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000
TNNQSVAKAEVVQKTA	1705	25.379	2.456	0.004	0.000	0.000	0.000	0.000
TGLLSSYPAEVVQKTA	1706	25.248	1.073	0.000	17.422	0.000	0.000	0.866
TNNQSSYPAE MNKTA	1707	25.179	11.154	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVVIRGA	1708	24.885	0.454	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYVLEVVQKTA	1709	24.760	3.119	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEERSAKTA	1710	24.694	4.869	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYRTNVVQKTA	1711	24.382	0.619	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNFTPSYPAEVVQKTA	1712	24.209	0.528	0.000	1.558	0.000	0.000	0.005
TNNQSSTTTEVVQKTA	1713	24.072	0.872	0.005	0.000	0.058	0.000	0.001
TNNQSF LDAEVVQKTA	1714	24.054	0.885	0.008	0.000	0.000	0.000	0.006
TNNQSSYPTSNVQKTA	1715	23.530	3.586	0.000	0.000	0.000	0.622	0.000
TNNQSSRHDEVVQKTA	1716	23.512	1.200	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPQKSVQKTA	1717	23.414	2.234	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAE RH PKTA	1718	23.276	4.332	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSKVQEVVQKTA	1719	23.231	2.813	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
LGVQSSYPAEVVQKTA	1720	23.175	2.605	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEARQKTA	1721	22.889	4.006	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPDSRVQKTA	1722	22.614	4.720	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPQMDVQKTA	1723	22.445	2.469	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSVQGAEVVQKTA	1724	22.409	0.161	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYSEAVVQKTA	1725	22.354	0.911	0.000	0.000	0.000	1.593	0.000
TNNQSSYTALVSQKTA	1726	22.345	8.610	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[1652]

TNNQSSYPAEVRAKTA	1727	22.283	5.669	0.013	0.000	0.000	0.000	0.002
TNNQSSPGTEVVQKTA	1728	22.240	5.707	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSMMKAEVVQKTA	1729	22.043	2.468	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPADNNQKTA	1730	21.899	0.254	0.000	0.000	0.000	0.000	0.074
TNNQSSQNLEVVQKTA	1731	21.884	4.064	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNKPPYPAEVVQKTA	1732	21.774	1.524	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002
TNNQSNYYAEVVQKTA	1733	21.680	4.281	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVPGKTA	1734	21.642	4.857	0.000	0.000	0.015	0.000	0.002
TNNQSSYPAESVRKTA	1735	21.641	5.644	0.000	0.000	0.000	0.784	0.002
TNNQSSYVGVVQKTA	1736	21.595	2.004	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPLDRVQKTA	1737	21.582	4.140	0.000	0.000	0.005	0.000	0.000
TNNQSQKAEVVQKTA	1738	21.553	5.308	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSNMVEVVQKTA	1739	21.435	2.898	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYSSHVVQKTA	1740	21.301	2.342	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSKYSEVVQKTA	1742	21.233	2.717	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEARAKTA	1743	21.084	3.135	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYTASLTQKTA	1744	21.040	14.386	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVPGKTA	1745	21.024	1.251	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSQPKAEVVQKTA	1746	20.892	1.972	0.000	1.841	0.000	0.000	0.000
TNNQSSVIAEVVQKTA	1747	20.571	0.344	0.000	0.000	0.000	0.000	0.007
TNNQSSYPAEVFNKTA	1748	20.524	5.620	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSWTVAEVVQKTA	1749	20.134	3.768	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSRVIAEVVQKTA	1750	20.128	2.855	0.000	0.000	0.000	0.506	0.000
TNNQSSYPAEYERKTA	1751	19.648	1.217	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TFHKSSYPAEVVQKTA	1752	19.633	8.119	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQRERPAEVVQKTA	1753	19.581	2.717	0.000	0.000	0.000	0.000	0.022
TNNQSSYPAEVQKTA	1754	19.516	6.304	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVTKKTA	1755	19.434	2.047	0.000	0.000	0.000	0.000	0.016
TNNQSSWNMAEVVQKTA	1756	19.403	5.718	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSLKDEVVQKTA	1757	19.297	1.734	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAGVSKTA	1758	18.941	3.244	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSKVNEVVQKTA	1759	18.822	1.309	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPMRDVQKTA	1760	18.821	3.804	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPALTNQKTA	1761	18.740	2.259	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQSSNALEVQKTA	1762	18.623	3.784	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVVQKSQ	1763	18.240	2.245	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TPYKSSYPAEVVQKTA	1764	18.238	0.798	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TTTFSSYPAEVVQKTA	1765	18.196	2.669	0.007	1.392	0.000	0.000	3.732
TNNQSSYKDAVVQKTA	1766	18.131	6.014	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVTRKTA	1767	17.933	5.009	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVTRKTA	1768	17.912	4.907	0.000	0.000	0.003	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVHAQKTA	1769	17.800	0.929	0.000	0.000	0.000	0.000	0.011
TNNQSSYPAAVSKTA	1770	17.783	2.261	0.000	0.000	0.083	0.000	0.000
TNNQSSKNREVVQKTA	1771	17.772	7.501	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVTTKTA	1772	17.474	2.148	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004
TNNQSSYPAEVVSQA	1773	17.439	2.945	0.000	0.000	0.000	0.000	0.041
TNNQRNQADEVVQKTA	1774	17.352	5.416	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005
TNNQSSYPAEVSKTA	1775	17.300	3.161	0.000	0.000	0.000	0.000	0.008
TNNQSSYPAEVTKKTA	1776	17.287	4.123	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TAMDSSYPAEVVQKTA	1777	17.278	6.714	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
YLRQSSYPAEVVQKTA	1778	17.185	2.032	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVLTKTA	1779	17.174	4.714	0.005	5.527	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVVNGKA	1780	17.143	1.029	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVGSKA	1781	17.038	5.983	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAHVQKTA	1782	16.961	7.399	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPVQNVQKTA	1783	16.911	3.355	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPKDTVQKTA	1784	16.890	1.297	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[1653]

TNNQVIWPAEUVQKTA	1785	16.816	2.555	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSWVAAEUVQKTA	1786	16.775	0.627	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TDGISSYPAEUVQKTA	1787	16.708	0.150	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSRNGEUVQKTA	1788	16.667	0.367	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSHPAEUVQKTA	1789	16.653	3.700	6.125	0.000	0.006	0.000	0.897
TNNQSSMQMEUVQKTA	1790	16.616	6.837	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSVSHEUVQKTA	1791	16.522	4.597	0.000	0.000	0.000	12.027	0.004
TNNQSSFTFEUVQKTA	1792	16.482	2.661	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYTATASQKTA	1793	16.475	5.560	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAESPKKTA	1794	16.426	3.157	0.023	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEFRGKTA	1795	16.249	6.345	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSIRLEUVQKTA	1796	16.197	3.887	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAKDLQKTA	1797	16.197	0.255	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEHVSQKTA	1798	16.196	5.228	0.000	0.000	0.000	0.000	0.032
TNNQSSYPAEKGAKTA	1799	16.075	3.013	0.000	0.000	0.000	0.000	0.026
TNNQSRMKAUEUVQKTA	1800	15.914	1.084	0.000	0.000	1.069	0.000	0.000
TNNQSWLQAEUVQKTA	1801	15.911	3.287	0.000	0.000	0.009	0.000	0.000
TNNQSHDRAEUVQKTA	1802	15.847	3.669	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSGSTEVVQKTA	1803	15.778	5.237	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEPAKTA	1804	15.763	3.448	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005
TNNQSSYPASRSNKA	1805	15.735	3.609	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEUVQKTA	1806	15.700	0.476	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSCLYAEUVQKTA	1807	15.679	2.156	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVRLKTA	1808	15.674	3.436	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TFRSSYPAEUVQKTA	1809	15.621	10.989	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNRHNYPAEUVQKTA	1810	15.620	1.758	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEATEGKTA	1811	15.607	1.076	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNHSSYPAEUVQKTA	1812	15.593	1.681	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002
TTGISSYPAEUVQKTA	1813	15.532	1.301	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNAAQSYPAEUVQKTA	1814	15.531	1.512	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSGSMUEUVQKTA	1815	15.459	5.283	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNARGYPAEUVQKTA	1816	15.450	4.233	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPFRSVQKTA	1817	15.429	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNLTGSYPAEUVQKTA	1818	15.427	1.420	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQSSSTYLEUVQKTA	1819	15.377	2.983	0.004	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAPQVQKTA	1820	15.332	3.214	0.000	0.000	0.005	0.000	0.000
THYGSSYPAEUVQKTA	1821	15.294	0.251	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSRFGAEUVQKTA	1822	15.279	2.490	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNVKHYPAEUVQKTA	1823	15.239	0.208	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPTKSVQKTA	1824	15.221	3.402	0.010	0.000	0.000	0.000	0.047
TNNQSSYSQHVQKTA	1825	15.207	2.302	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003
TNNQSSGHTEVVQKTA	1826	15.202	7.933	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005
TNNQSSYPAQTVQKTA	1827	15.159	3.586	0.000	0.000	0.077	0.000	0.002
TNNQSSYPAHFPQKTA	1828	15.145	1.610	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPLAKVQKTA	1829	15.138	3.309	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYTALTVQKTA	1830	15.057	10.012	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNQRSSYPAEUVQKTA	1831	15.029	3.694	0.000	0.000	0.000	0.000	1.493
TNNQSSYPAEVVSQKA	1832	14.986	1.378	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003
TNNQSSYPASRSQKTA	1833	14.966	1.741	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005
TNNQSDIRAEUVQKTA	1834	14.861	9.186	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005
TNNQYSRPAEUVQKTA	1835	14.818	6.222	0.000	0.000	0.000	0.000	0.672
TNNQSGLNAEUVQKTA	1836	14.713	4.785	0.005	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSRMMAEUVQKTA	1837	14.700	4.917	0.000	0.000	113.3	0.387	0.000
TSAKSSYPAEUVQKTA	1838	14.673	1.418	0.000	0.000	0.000	0.000	0.009
TNNQSSYPANGFPQKTA	1839	14.649	2.642	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
VFYQSSYPAEUVQKTA	1840	14.578	0.183	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAERTSKTA	1841	14.574	3.973	0.000	0.000	0.002	0.000	0.000
TNSTPSYPAEUVQKTA	1842	14.527	2.179	0.072	0.000	0.000	0.000	1.229

[1654]

TNNQSSYPAEHAVKTA	1843	14.486	2.272	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSRGHAEEVVKTA	1844	14.451	3.993	0.000	0.000	0.000	0.185	0.000
TNNRAGYPAEVVQKTA	1845	14.424	4.286	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEQRLKTA	1846	14.420	6.535	0.000	0.000	0.002	0.000	0.000
TNNQSRIMAEVVQKTA	1847	14.362	4.485	0.000	0.000	0.086	0.000	0.000
TNNQSTTLAEVVQKTA	1848	14.334	4.654	0.000	0.000	0.004	0.109	0.004
TNNQSSYPAEVANKTA	1849	14.333	5.878	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004
TNNQSSSVKEVVQKTA	1850	14.316	3.803	0.019	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYTTSLVQKTA	1851	14.263	9.339	0.000	0.000	0.000	0.000	0.053
TNNQSSYPAHNMQKTA	1852	14.168	2.792	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAQTTQKTA	1853	14.112	3.444	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003
TNNQSSYPFNSVQKTA	1854	14.027	1.747	0.001	0.000	0.000	0.000	0.002
TNNQSIIRAEVVQKTA	1855	13.962	3.872	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSLRIAEVVQKTA	1856	13.958	2.105	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSCCLAEVVQKTA	1857	13.938	3.967	0.000	0.000	0.000	1.090	0.000
TNNQSSALLEVVQKTA	1858	13.926	4.607	0.017	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQSSYPAEVVQRNT	1859	13.901	0.859	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQLNLPAEEVVQKTA	1860	13.886	1.557	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003
TNNQSRMYAEVVQKTA	1861	13.872	4.626	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVVDMA	1862	13.847	0.023	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSKVMAEEVVQKTA	1863	13.836	4.270	0.000	0.000	0.006	0.000	0.000
TNNQSSVRQEEVVQKTA	1864	13.782	5.311	0.032	0.000	0.005	224130.7	0.001
TNNQSSVSVKVVQKTA	1865	13.778	5.007	0.000	0.000	0.000	1.049	0.000
TNNQSSYPAEETHVKTA	1866	13.750	4.737	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSHGIEVVQKTA	1867	13.712	4.717	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
THSQSSYPAEVVQKTA	1868	13.670	1.734	0.001	0.000	0.000	0.000	2.202
TNNQSSYPGNAVQKTA	1869	13.658	3.408	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQSSMNLAEVVQKTA	1870	13.627	3.094	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQSSYTARVVQKTA	1871	13.624	1.418	0.039	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSQGAAEEVVQKTA	1872	13.582	4.669	0.000	0.000	0.000	0.000	0.009
TNNQSSYPAEARGAKTA	1873	13.571	4.712	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSPILEVVQKTA	1874	13.557	6.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005
TNNQSSYPAEHRSKTA	1875	13.530	6.586	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TAFRSSYPAEVVQKTA	1876	13.525	2.361	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNVRSYPAEVVQKTA	1877	13.465	3.993	0.000	0.000	0.003	0.000	0.010
TNNQSATPAEEVVQKTA	1878	13.413	2.222	0.000	0.270	0.000	0.000	0.003
TNNQSLTYAEVVQKTA	1879	13.296	1.688	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQKRGPAEEVVQKTA	1880	13.274	5.012	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPMPAVQKTA	1881	13.125	3.693	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQSRNPAEEVVQKTA	1882	13.084	2.666	0.019	0.000	0.000	0.222	0.004
TNNQSNVRAEEVVQKTA	1883	13.033	4.034	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005
TNNQSKLLAEVVQKTA	1884	13.004	3.829	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSYMIAEEVVQKTA	1885	12.960	2.494	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPEPKVKTA	1886	12.959	5.548	0.000	0.000	0.000	0.646	0.000
TNNQSSYPAESMLKTA	1887	12.928	2.621	0.000	0.000	0.002	0.144	0.001
TNNQSSYPAEILRKTA	1888	12.921	5.048	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQSFVMAEEVVQKTA	1889	12.921	1.794	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEKLVKTA	1890	12.911	4.402	0.005	0.000	0.000	0.168	0.004
TNNQSSYPAHSGQKTA	1891	12.828	3.582	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEENRGKTA	1892	12.790	4.245	0.000	0.000	0.023	0.000	0.003
TNNQSHLFAEEVVQKTA	1893	12.741	2.798	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSMTYAEVVQKTA	1894	12.738	0.925	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSGRQAEVVQKTA	1895	12.598	2.184	0.000	0.000	0.000	0.000	2.796
IAPQSSYPAEVVQKTA	1896	12.595	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEKTGKTA	1897	12.539	4.257	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSWALAEVVQKTA	1898	12.529	1.420	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSAPLEVVQKTA	1899	12.517	3.246	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSFVKAEEVVQKTA	1900	12.515	5.062	0.078	0.000	0.005	0.000	0.000

[1655]

TNNQSSYPAEVGKTA	1901	12.494	2.992	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVRKTA	1902	12.486	3.952	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQYQSPAEVVQTA	1903	12.288	2.134	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVRQNTA	1904	12.283	7.027	0.008	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYTAESMLKTA	1905	12.250	0.891	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNLTSSYPAEVVQTA	1906	12.093	3.006	0.000	0.000	0.000	0.000	1.818
TNNQSTVKAEEVVQTA	1907	12.085	3.357	0.009	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSPHTEVVQTA	1908	11.974	1.811	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVVQTA	1909	11.964	1.683	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSPGREVVQTA	1910	11.961	1.945	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TIQTSSYPAEVVQTA	1911	11.943	1.273	0.055	0.000	0.033	0.000	0.000
TNNQSSYPASHDVQTA	1912	11.932	2.338	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYTFEVVQTA	1913	11.924	0.277	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSGKRAEEVVQTA	1914	11.869	1.710	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVSAKTA	1915	11.755	2.942	3.684	0.000	0.000	0.000	0.549
TNNQSTAPAEVVQTA	1916	11.701	2.848	0.020	0.000	0.000	0.000	1.552
TNNQSVRNAEEVVQTA	1917	11.700	5.299	0.004	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVVQTA	1918	11.683	2.855	0.000	0.000	0.003	0.624	0.000
TNNQSVFRAEEVVQTA	1919	11.636	3.423	0.000	0.000	0.010	0.000	0.000
TNNQSSYPARDLQKTA	1920	11.635	2.649	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNRVTYPAEEVVQTA	1921	11.604	4.162	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAGASQKTA	1922	11.587	2.692	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQRLTPAEVVQTA	1923	11.563	0.939	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSKMFAEEVVQTA	1924	11.548	5.878	0.004	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYTTMNVQTA	1925	11.545	2.022	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQHSPFAEEVVQTA	1926	11.524	1.602	0.090	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQSSYPADHQQKTA	1927	11.518	2.922	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVVKNHA	1928	11.518	2.302	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSKGIAEEVVQTA	1929	11.494	2.897	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNPFVYPAEEVVQTA	1930	11.477	0.766	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVNRQTA	1931	11.467	5.421	0.000	0.000	0.000	0.000	0.017
TNNQSQARAEEVVQTA	1932	11.462	3.052	0.000	1.765	0.000	0.000	0.000
TNAMRSYPAEVVQTA	1933	11.435	0.717	0.297	0.000	0.000	0.000	0.008
TNNQSSYPAEVMTKTA	1934	11.414	6.798	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPMTGVQTA	1935	11.385	1.645	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSKLLAEVVQKPA	1936	11.342	2.915	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNGHSYPAEEVVQTA	1937	11.323	1.066	0.000	0.000	0.123	0.000	0.006
TNNQSSYPAEKASKTA	1938	11.283	3.164	0.000	0.000	0.005	0.000	0.000
TNNQSYLPAEEVVQTA	1939	11.281	3.598	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPATASQKTA	1940	11.239	4.205	0.000	0.000	0.006	0.104	0.000
TNNQSSYPAEVGKSTA	1941	11.236	5.856	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSFNVEVVQTA	1942	11.231	1.252	0.000	0.000	0.000	0.000	0.008
TNNQSSRYQEEVVQTA	1943	11.191	2.650	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQDDLPAEEVVQTA	1944	11.184	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TTSQSSYPAEVVQTA	1945	11.183	1.308	0.000	2.070	0.000	0.000	0.000
TNNQSMGLAEVVQTA	1946	11.182	3.666	0.000	0.000	0.000	0.000	1.522
TNNQSSILAEVVQTA	1947	11.168	4.373	0.011	0.000	0.000	0.000	0.003
TNNQSSYPARESQTAKTA	1948	11.167	5.693	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002
TFFKSSYPAEVVQTA	1949	11.161	6.543	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSYLQAEVVQTA	1950	11.149	5.709	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPLKSVQKTA	1951	11.144	2.721	0.000	3.887	1.099	0.000	0.000
TNNQVSNPAEEVVQKPA	1952	11.144	0.756	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPASSVKKTA	1953	11.121	2.694	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
SRSQSSYPAEVVQKTA	1954	11.116	3.092	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPATANQKTA	1955	11.110	1.662	0.006	0.000	0.000	0.000	0.008
TNNQRVSPAEVVQKTA	1956	11.107	2.954	0.000	0.491	0.000	0.000	0.006
TNNQSWTLAEVVQKTA	1957	11.074	5.721	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSTSQEEVVQKTA	1958	11.070	5.925	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004

[1656]

TNNQSSWSEVVQKTA	1959	11.024	4.711	0.104	0.000	0.000	0.000	1.778
TNNQSFRLAEVVQKTA	1960	11.023	3.075	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYQREVVQKTA	1961	11.009	1.955	0.000	0.000	0.000	0.000	0.006
TNNQSSYPAMTRKTA	1962	11.004	2.855	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPVHNVQKTA	1963	10.987	2.473	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSLHREVVQKTA	1964	10.972	2.605	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSFTREVVQKTA	1965	10.958	2.447	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSRVNEVVQKTA	1966	10.934	2.861	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPRGTVQKTA	1967	10.909	2.381	0.000	0.000	0.499	1.353	0.021
TPRPSSYPAEVVQKTA	1968	10.907	2.676	0.000	14.902	0.000	0.000	0.011
TNNQSRTYAEVVQKTA	1969	10.896	3.655	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYTALVTQKTA	1970	10.889	7.450	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSFNLAEVVQKTA	1971	10.863	5.748	0.036	0.000	0.000	0.000	0.002
TNNQSSYPAEVVQKTA	1972	10.804	3.863	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TLQTSSYPAEVVQKTA	1973	10.800	3.298	0.012	77.694	374.6	0.000	0.000
TNNQSSYPAEVLQKTA	1974	10.798	4.850	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSMLPEVVQKTA	1975	10.792	3.735	0.001	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQSSYPESGVQKTA	1976	10.772	2.301	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPSTNVQKTA	1977	10.723	3.581	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005
TNNQSSYPFSQVQKTA	1978	10.655	4.068	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSQLAEVVQKTA	1979	10.620	2.718	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003
TNNQSSRWQEVVQKTA	1980	10.619	0.039	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSSPAEEVVQKTA	1981	10.609	4.216	0.000	0.000	0.000	0.000	0.299
TNNQSSIALEVVQKTA	1982	10.601	4.298	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSARSEVVQKTA	1983	10.585	4.080	0.009	0.000	0.000	0.000	0.003
TNNQSSSVREVVQKTA	1984	10.563	2.732	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSMSHAEVVQKTA	1985	10.559	2.887	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSKQEVVQKTA	1986	10.559	1.692	0.000	1.914	0.000	0.000	0.002
TNNQSSIGTEVVQKTA	1987	10.505	2.615	0.000	0.000	0.000	0.000	0.009
TNNQSSYPASAMQKTA	1988	10.505	3.785	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPAQHTQKTA	1989	10.502	3.440	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPKQVQKTA	1990	10.501	1.690	0.000	0.000	0.000	0.000	0.006
TNSKNSYPAEVVQKTA	1991	10.499	2.291	0.033	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSRMPAEVVQKTA	1992	10.485	3.812	0.050	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSSNLEVVQKTA	1993	10.475	3.045	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQVLYPAEEVVQKTA	1994	10.467	2.334	0.005	0.000	0.016	0.000	0.001
TNNQSIHPAEVVQKTA	1995	10.463	2.236	0.000	0.000	0.000	0.248	0.003
TNNQSYNMAEEVVQKTA	1996	10.429	5.146	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYTASSAQKTA	1997	10.427	3.158	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSNGVEVVQKTA	1998	10.415	2.651	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPDLVQKTA	1999	10.409	2.906	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSLLAEVVQKTA	2000	10.367	3.838	0.000	23.928	0.011	2.016	0.090
TNNQSPATAEEVVQKTA	2001	10.307	1.949	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQSSQLAEVVQKTA	2002	10.294	3.792	0.008	0.000	0.005	0.000	0.000
TNNQSSYPTTEVVQKTA	2003	10.277	5.539	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004
TNNQSSYPAEASQKTA	2004	10.233	3.979	0.007	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSWVLAEEVVQKTA	2005	10.223	2.827	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSIVREVVQKTA	2006	10.214	4.402	0.000	0.000	0.000	0.178	0.002
TNNQWTRPAEEVVQKTA	2007	10.195	1.655	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYERVVQKTA	2008	10.189	0.652	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYRSEVVQKTA	2009	10.180	3.489	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSSELREVVQKTA	2010	10.174	2.995	0.000	0.000	0.015	0.000	0.000
TNNQSSYVKSVVQKTA	2011	10.171	2.873	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPKLQVQKTA	2012	10.161	3.023	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYDVMVVQKTA	2013	10.132	6.923	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNSNVSYPAEEVVQKTA	2014	10.114	2.151	0.000	0.000	0.008	0.000	0.000
TNNQWSMPAEVVQKTA	2015	10.109	2.452	0.026	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSSQLEVVQKTA	2016	10.102	3.295	0.000	0.000	0.000	0.309	1.567

TNNQSTANAEEVVQKTA	2017	10.084	5.631	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPATGSQKTA	2018	10.069	5.184	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001
TNNQSSPSLEVVQKTA	2019	10.046	7.144	0.000	0.000	0.000	0.000	0.002
TNNAYTYPAEVVQKTA	2020	10.027	0.424	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPASVVQKTA	2021	10.026	0.746	7.839	0.000	0.000	0.000	4.347
TYAKSSYPAEVVQKTA	2022	10.011	1.568	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
TNNQSSYPVGGQKTA	2023	9.968	2.899	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

이 데이터는 2개의 성숙 접근법 후, 루프 VIII 변형이 있는 성숙된 TTN-002 캡시드 변이체(AAV5 캡시드 변이체)가 생성되었으며, 이는 이미 마우스, 래트 및/또는 NHP의 뇌에서 AAV5 및/또는 AAV9에 비해 상당한 배수 농축을 나타내었던 상응하는 성숙되지 않은 캡시드 변이체에 비해 NHP에서 CNS, 심장, 근육 및 간 향성이 상당히 향상되었음을 나타낸다. 또한, 생성된 성숙된 변이체 중 몇몇은 NHP 및 마우스 둘 다에서 중간 CNS 향성을 나타내었다.

실시예 5. 다양한 영장류 중에서 TTN-002 AAV 캡시드 변이체의 평가

[1661] 본 실시예는 TTN-002(서열번호 982(아미노산) 및 984 (DNA), 서열번호 943 포함) 캡시드 변이체의 향성 및 중간 상용성을 실시예 1 및 실시예 2에 제공된 시노물거스 마카크(마카카 파시쿨라리스)에서의 향성과 비교하여, 2개의 상이한 영장류 종인 마모셋(칼리트릭스 자추스) 및 아프리카 녹색 원숭이(클로세부스 사바에우스)에서 평가하였다. TTN-002 캡시드 변이체의 아미노산 및 DNA 서열을 각각 표 4 및 표 5에 제공한다.

[1662] 아프리카 녹색 원숭이의 향성을 조사하기 위해, 시냅신 프로모터의 제어하에 TTN-002 캡시드 변이체 또는 AAV5 대조군을 포함하는 AAV 입자를 아프리카 녹색 원숭이(n=2, 3 내지 12세령)에 2E13 vg/kg의 용량으로 정맥 주사하였다. 생후 14일 후에 NHP의 뇌 및 조직(간, DRG, 사두근 및 심장)을 수집하고 RNA를 추출하였다. RNA 회수 및 RT-PCR 증폭 후, 체계적인 NGS 농축 분석을 수행하여 AAV5 야생형 대조군과 비교하여 배수 농축 비율을 계산하였다.

[1663] 마모셋 원숭이의 향성을 조사하기 위해 TTN-002 캡시드 변이체 또는 AAV5 대조군을 포함하는 AAV 입자를 마모셋(n=2, 10개월령 초과)에 2E13 vg/kg의 용량으로 정맥 주사하였다. 생후 28일 후, NHP의 뇌와 조직(간, 사두근, 심장)을 수집하여 RNA를 추출하였다. RNA 회수 및 RT-PCR 증폭 후, 체계적인 NGS 농축 분석을 수행하여 AAV5 야생형 대조군과 비교하여 배수 농축 비율을 계산하였다.

[1664] 표 21(아프리카 녹색 원숭이) 및 표 22(마모셋)에 제공된 바와 같이, TTN-002 캡시드 변이체는 다양한 영장류 종에서 증가된 CNS 향성을 나타내었다. TTN-002 캡시드 변이체는 시노물거스 마카크의 뇌에서 AAV5에 비해 64.9배의 발현 증가를 나타내었고(표 9, 실시예 1), 아프리카 녹색 원숭이 뇌에서 AAV5에 비해 7.5배의 발현 증가를 나타내었고, 마모셋 뇌에서 AAV5에 비해 40.4배의 발현 증가를 나타내었다. 또한, TTN-002는 래트 뇌에서도 발현 증가를 나타내었으며(표 9, 실시예 1), AAV5에 비해 평균 41.1배의 발현 변화를 나타내었다.

표 21

아프리카 녹색 원숭이에서 TTN-002의 NGS 배수 농축

서열	서열번호	AAV9에 대한 배수 농축					
		뇌	DRG	심장	간 DNA	간 RNA	근육
YPAEVVQK	943	7.462	3.9674	0.3592	0.0543	0.0227	0.6982

[1665]

표 22

마모셋에서 TTN-002의 NGS 배수 농축

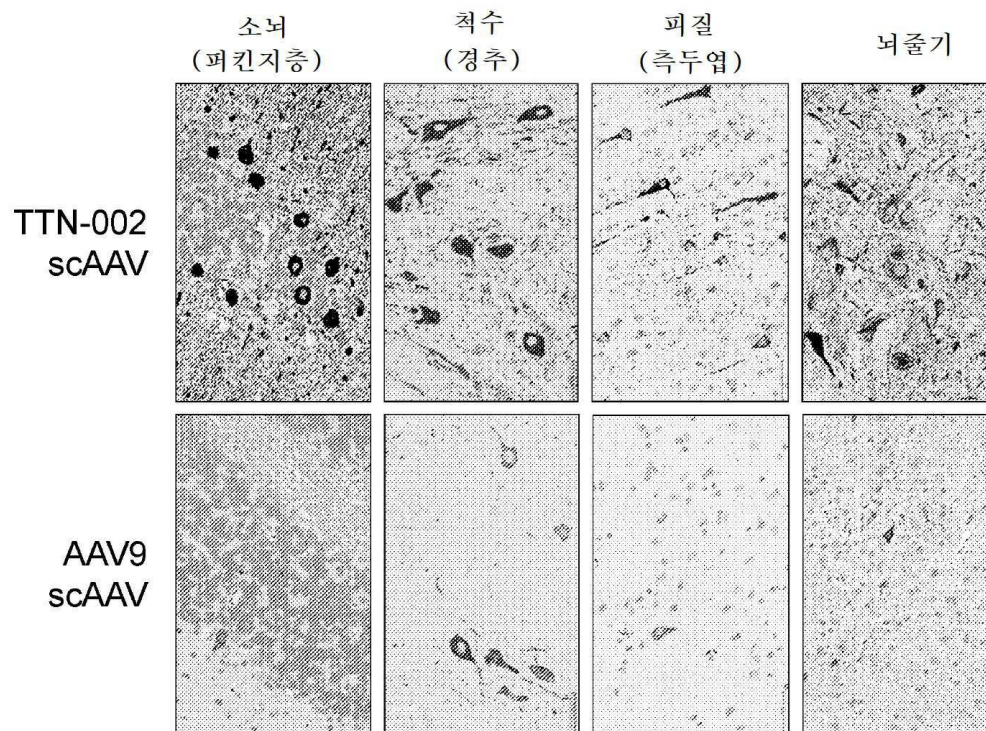
서열	서열번호	AAV9에 대한 배수 농축				
		뇌	심장	간 DNA	간 RNA	근육
YPAEVVQK	943	40.381	3.1981	0.0321	0.0328	2.0631

[1666]

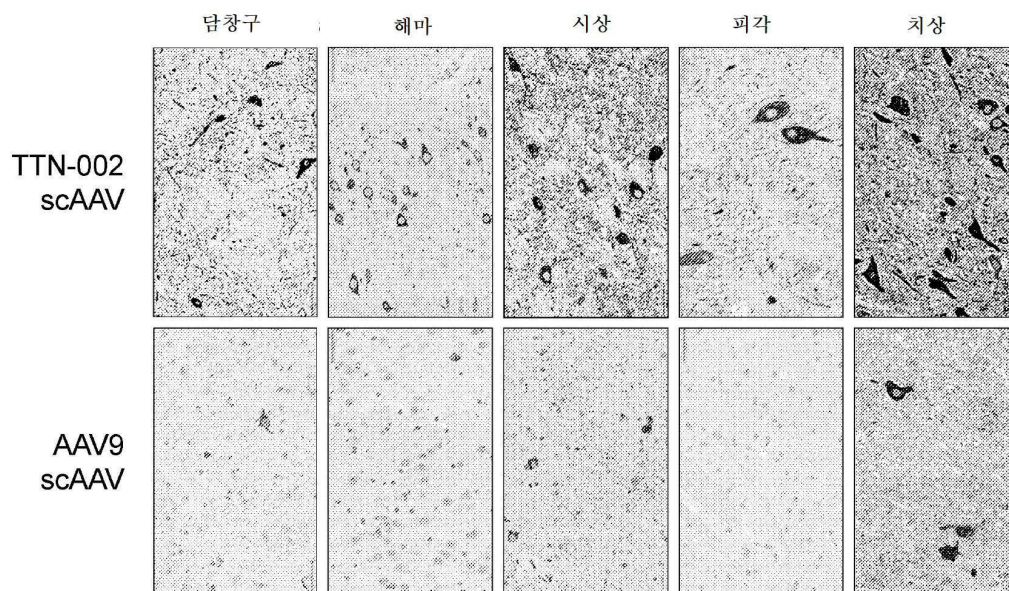
[1667] 종합하면, 이들 데이터는 AAV5 캡시드 변이체 TTN-002가 3개의 다양한 영장류 종 및 래트에 걸쳐 CNS에서 AAV5 대조군에 비해 증가된 CNS 향성을 나타내었으며 강한 중간 능력의 증거를 제공한다는 것을 입증한다.

도면

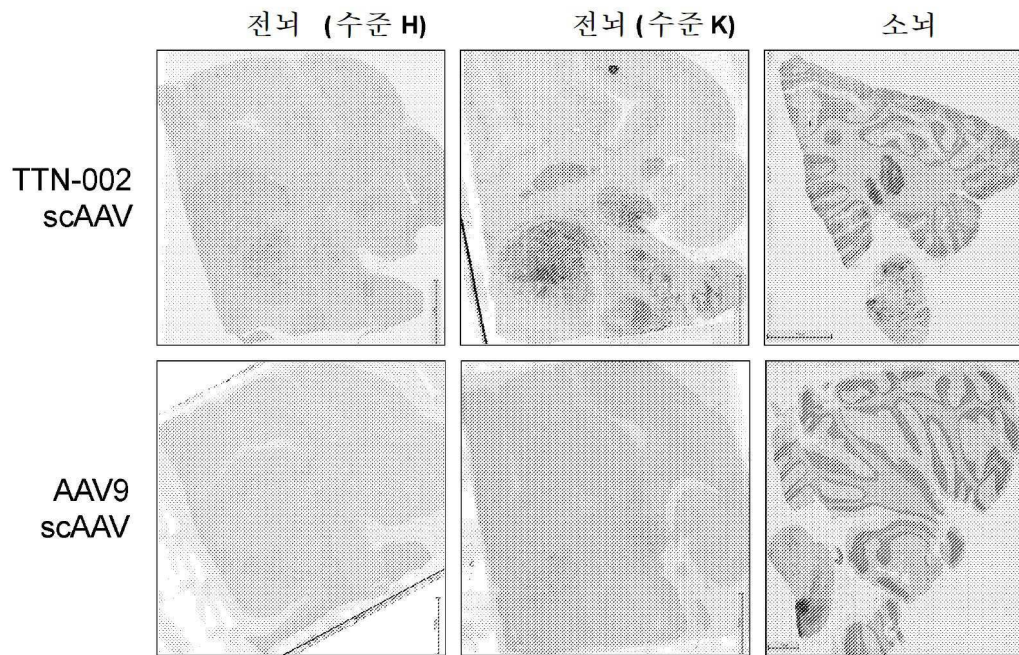
도면1a



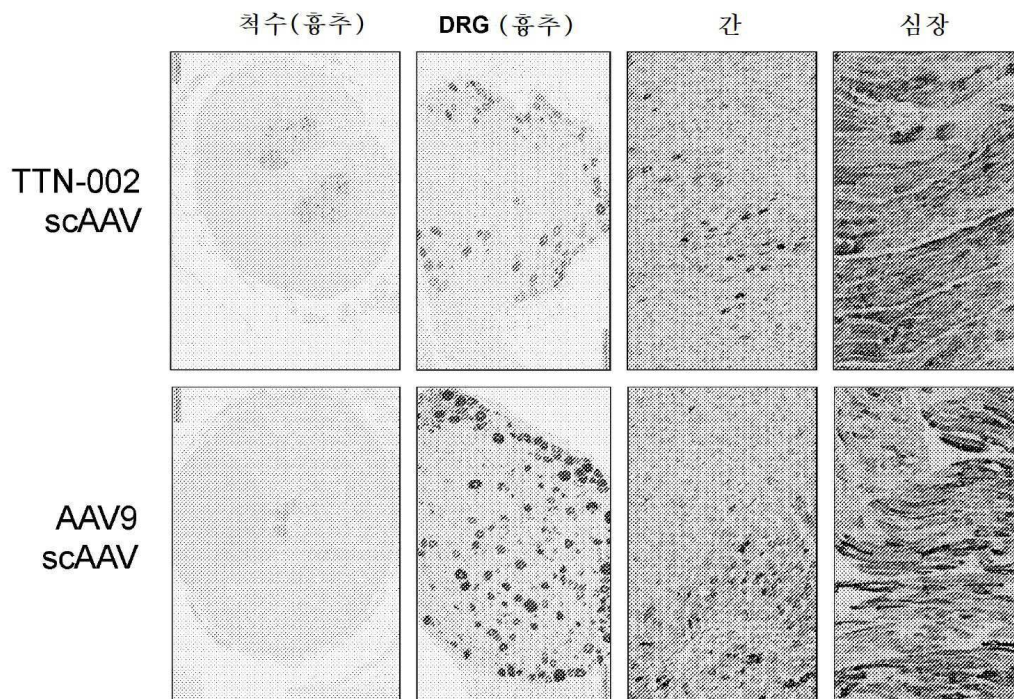
도면1b



도면1c



도면1d



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.