



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0004408  
(43) 공개일자 2020년01월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 35/768 (2014.01) A61K 38/20 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/54 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01) C12N 15/86 (2006.01)  
C12N 7/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 35/768 (2013.01)  
A61K 38/208 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7036644

(22) 출원일자(국제) 2018년05월11일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년12월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/032255

(87) 국제공개번호 WO 2018/209194

국제공개일자 2018년11월15일

(30) 우선권주장

62/505,759 2017년05월12일 미국(US)

62/507,690 2017년05월17일 미국(US)

(71) 출원인

이칸 스쿨 오브 메디슨 옛 마운트 시나이

미국 뉴욕주 10029 뉴욕 원 구스타브 엘 레비 플  
레이스

머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션

미국 뉴저지 07065, 라호웨이, 이스트 링컨 애비  
뉴 126

메모리얼 슬로안 케터링 캔서 센터

미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275

(72) 발명자

팔레스 피터

미국 뉴욕주 10128 뉴욕 이스트 94번 스트리트 40  
아파트먼트 16씨

가르시아-사스트레 아돌포

미국 뉴욕주 10128 뉴욕 이스트 96번 스트리트 16  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인(유)

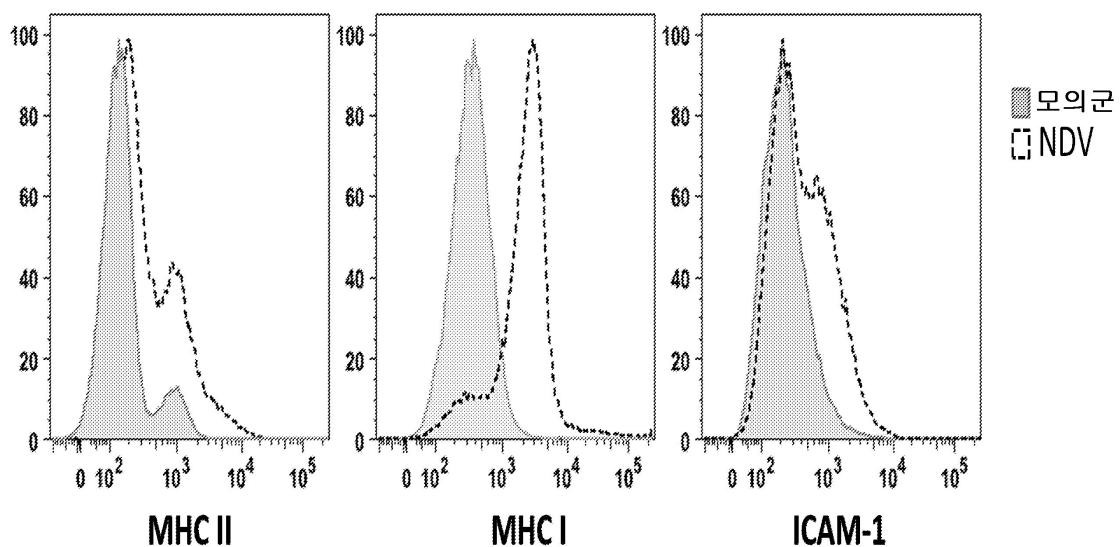
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 뉴캐슬병 바이러스 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 인터류킨-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 계놈을 포함하는 키메라 뉴캐슬병 바이러스에 관한 것이다. 상기 키메라 뉴캐슬병 바이러스 및 그의 조성물은 암의 치료에서 프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1("PD-1") 또는 그의 리간드의 길항제와 함께 유용하다. 특히, 본 발명은 키메라 뉴캐슬병 바이러스를 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제와 함께 투여함을 포함하는 암 치료 방법에 관한 것으로서, 여기에서 상기 키메라 뉴캐슬병 바이러스는 인터류킨-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 계놈을 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 39/3955* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07K 14/5434* (2013.01)  
*C07K 16/28* (2013.01)  
*C12N 15/86* (2013.01)  
*C12N 7/00* (2013.01)  
*A61K 2039/505* (2013.01)  
*A61K 2039/54* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**자마린 드미트리**

미국 뉴욕주 10021 뉴욕 이스트 76번 스트리트 370

**사데코마 스베틀라나**

미국 캘리포니아주 94043 마운틴 뷰 텔 애비뉴  
2579

**엘투라 레이첼 앨리슨**

미국 뉴저지주 08502 벨 미드 웨스트 스트리트 84

**판 우옌**

미국 캘리포니아주 95126 새너제이 부쉬 스트리트  
88 유닛 2161

**헤인스 브라이언 비**

미국 매사추세츠주 02130 자마이카 플레인 그린 스트리트 39

**울축 제드 디**

미국 뉴욕주 10016 뉴욕 이스트 30번 스트리트 333

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

인간 대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제1 조성물로서,

키메라 뉴캐슬병 바이러스(NDV)를 포함하고, 상기 키메라 뉴캐슬병 바이러스가 인간 인터류킨-12(IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하고, 상기 트랜스유전자가 인간 IL-12 p40 서브유닛 및 인간 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하고, 상기 방법이 제2 조성물을 투여함을 추가로 포함하고, 상기 제2 조성물이, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

키메라 뉴캐슬병 바이러스가 라소타(La Sota) 균주의 NDV 골격을 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

키메라 뉴캐슬병 바이러스가 라소타 균주의 NDV 골격을 포함하고, 패키징된 게놈이 아미노산 돌연변이 L289A를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 돌연변이된 F 단백질이 키메라 뉴캐슬병 바이러스의 비리온내에 통합되는, 제1 조성물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

IL-12가 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

트랜스유전자가 서열번호 61에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

IL-12가 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

트랜스유전자가 서열번호 26에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

IL-12가 서열번호 43 또는 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서,

트랜스유전자가 서열번호 63, 68, 53 또는 66에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

IL-12 p40 서브유닛이 서열번호 38 또는 23에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, IL-12 p35 서브유닛이 서열번호 41 또는 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

팩키징된 게놈이 NDV NP 유전자에 대한 전사 유닛, NDV P 유전자에 대한 전사 유닛, NDV M 유전자에 대한 전사 유닛, NDV F 유전자에 대한 전사 유닛, NDV HN 유전자에 대한 전사 유닛, 및 NDV L 유전자에 대한 전사 유닛을 포함하고, 트랜스유전자가 상기 팩키징된 게놈의 NDV P 유전자와 NDV M 유전자 사이에 삽입되는, 제1 조성물.

#### 청구항 12

제1항에 있어서,

팩키징된 게놈이 서열번호 51에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 13

제1항에 있어서,

팩키징된 게놈이 서열번호 52 또는 60에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

항체가 펩트올리주맵인, 제1 조성물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

항체가 니볼루맵인, 제1 조성물.

#### 청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

항체가 MEDI0680인, 제1 조성물.

#### 청구항 17

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

항체가

(a) 아미노산 서열  
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESQVPAFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 4)를 포함하는 VLCR; 및

(b) 아미노산 서열  
QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGGTTTVTVSS(서열번호 9)를 포함하는 VHCR

을 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 18



제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  
항체가

(a) 아미노산 서열  
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESQVPAFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQHSRDLPLTF  
GGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYFPREKQVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG  
LSSPVTKSFNRGEC(서열번호 5)를 포함하는 경쇄; 및

(b) 아미노산 서열  
QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYR  
FDMGFDYWGQGTITVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCN  
VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL  
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS  
RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 10)를 포함하는 중쇄

를 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 19

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  
항체가

(a) 아미노산 서열  
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQSSNWPRTFGQGT  
KVEIK(서열번호 14)를 포함하는 VLCD; 및

(b) 아미노산 서열  
QVQLVESGGGVVQPGRLRLDCKASGITFSNMGHWVRQAPGKLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDY  
WGQGTITVTVSS(서열번호 19)를 포함하는 VHCR

을 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 20

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  
항체가

(a) 아미노산 서열  
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQSSNWPRTFGQGT  
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYFPREKQVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP  
VTKSFNRGEC(서열번호 15)를 포함하는 경쇄; 및

(b) 아미노산 서열  
QVQLVESGGGVVQPGRLRLDCKASGITFSNMGHWVRQAPGKLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDY  
WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSN  
TKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW  
LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS  
RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 20)를 포함하는 중쇄

를 포함하는, 제1 조성물.

#### 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

제1 조성물이 대상체에게 종양내로 또는 결절내로 투여되고, 제2 조성물이 대상체에게 정맥내로 투여되는, 제1 조성물.

## 청구항 22

제21항에 있어서,

대상체가 피부 또는 피하 종양 또는 림프절내 종양을 나타내는, 제1 조성물.

## 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 흑색종, 신장암, 폐암, 방광암, 난소암, 간세포 암종, 췌장암, 신장암, 대장암, 유방암, 두경부암, 비-호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종, 또는 흑색종, 육종, 자궁암, 위암, 식도암, 간암, 뇌암, 두경부 편평세포 암종 및 유방 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 고형 종양인, 제1 조성물.

## 청구항 24

제23항에 있어서,

폐암이 비-소세포 폐암이거나, 두경부암이 두경부 편평세포 암종이거나, 신장암이 신세포 암종이거나, 대장암이 대장 암종이거나, 유방암이 유방 암종인, 제1 조성물.

## 청구항 25

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 흑색종, 비-소세포 폐암, 두경부암(HNSCC: 두경부 편평세포 암종), 요로상피암, 3중 음성 유방암, 위암, 위식도 접합부 선암종, 고전적인 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종, 중피종, 난소암, 소세포 폐암, 식도암, 비인두암, 항문암, 담관암, 대장암, ER+/HER2- 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 침샘암, 자궁내막암, 전립선암, 교모세포종, 현미부수체 불안정성-높은(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함 암(조직 불문), 또는 높은 종양 돌연변이 크기를 갖는 종양(조직 불문)인, 제1 조성물.

## 청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 절제불가능한, 제1 조성물.

## 청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

암이 진피, 피하 또는 결절 전이를 포함하는, 제1 조성물.

## 청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

암의 생검이 PD-L1-양성인, 제1 조성물.

## 청구항 29

제28항에 있어서,

생검이 1% 이상의 종양 비율 점수를 갖는, 제1 조성물.

## 청구항 30

제28항에 있어서,

생검이 1 이상의 복합 양성 점수를 갖는, 제1 조성물.

## 청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가, PD-1에 결합하고 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 재발되는, 제1 조성물.

#### 청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가, PD-1에 결합하고 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체에 의한 단일요법 치료에 불응성인, 제1 조성물.

#### 청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서,

PD-1에 결합하는 항체가 펩트올리주맵인, 제1 조성물.

#### 청구항 34

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가, PDL-1에 대한 항체에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 재발되는, 제1 조성물.

#### 청구항 35

인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 뉴캐슬병 바이러스로서, 상기 IL-12가 서열번호 39 또는 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 키메라 뉴캐슬병 바이러스.

#### 청구항 36

제35항에 있어서,

트랜스유전자가 서열번호 61에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 키메라 뉴캐슬병 바이러스.

#### 청구항 37

인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 뉴캐슬병 바이러스로서, 상기 IL-12가 서열번호 43 또는 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 키메라 뉴캐슬병 바이러스.

#### 청구항 38

제37항에 있어서,

트랜스유전자가 서열번호 63, 68, 53 또는 66에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 키메라 뉴캐슬병 바이러스.

#### 청구항 39

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

라소타 군주의 NDV 골격을 포함하는 키메라 뉴캐슬병 바이러스로서, 패키징된 게놈이 아미노산 돌연변이 L289A를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 돌연변이된 F 단백질이 키메라 뉴캐슬병 바이러스의 비리온내에 통합되는, 키메라 뉴캐슬병 바이러스.

#### 청구항 40

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

패키징된 게놈이 NDV NP 유전자에 대한 전사 유닛, NDV P 유전자에 대한 전사 유닛, NDV M 유전자에 대한 전사 유닛, NDV F 유전자에 대한 전사 유닛, NDV HN 유전자에 대한 전사 유닛, 및 NDV L 유전자에 대한 전사 유닛을 포함하고, 트랜스유전자가 상기 패키징된 게놈의 NDV P 유전자와 NDV M 유전자 사이에 삽입되는, 키메라 뉴캐슬병 바이러스.

#### 청구항 41

제35항에 있어서,

팩키징된 게놈이 서열번호 51에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 키메라 뉴캐슬병 바이러스.

## 청구항 42

제37항에 있어서,

팩키징된 게놈이 서열번호 52 또는 60에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 키메라 뉴캐슬병 바이러스.

## 발명의 설명

### 기술 분야

- [0001] 본원은 2017년 5월 12일자로 출원된 미국 가출원 제62/505,759호, 및 2017년 5월 17일자로 출원된 미국 가출원 제62/507,690호를 우선권 주장한다(각각이 전체로서 본원에 참고로 혼입됨).
- [0002] 본 발명은 국립보건원으로부터 승인 번호 제T32 CA009207호 및 제HHSN26620070010C호 하에 정부 지원으로 만들어졌다. 정부는 본 발명에 대한 일부 권리를 갖는다.
- [0003] 본원은 ASCII 포맷으로 전자 제출되었고 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 서열 목록을 함유한다. 상기 ASCII 사본은 2018년 5월 4일자로 생성되었으며, 6923-272-228\_SL.txt라 명명하고, 크기는 263,022 바이트이다.
- [0004] 본원은 대상체에게 키메라 뉴캐슬병 바이러스("NDV")(또는 상기와 같은 키메라 NDV를 포함하는 조성물) 및 프로 그래밍된 세포 사멸 단백질 1("PD-1") 또는 그의 리간드의 길항제(또는 상기와 같은 길항제를 포함하는 조성물)를 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 기재하며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 인터류킨-12("IL-12")를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함한다. 특정한 양태에서, 본원은 키메라 뉴캐슬병 바이러스(또는 상기와 같은 키메라 NDV를 포함하는 조성물) 및 PD-1과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다) 항체 사이의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 항체(또는 상기와 같은 길항제를 포함하는 조성물)를 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 기재하며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함한다. 또 다른 양태에서, 본원은 대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 키메라 뉴캐슬병 바이러스를 기재하며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하고, 상기 방법은 PD-1과 그의 리간드(예를 들어 PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다) 항체 사이의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 항체를 투여함을 추가로 포함한다.

### 배경 기술

- [0005] 1. 뉴캐슬병 바이러스
- [0006] 뉴캐슬병 바이러스(NDV)는 다수의 조류 종들을 감염시키는 것으로 밝혀진 파라믹소비리데(Paramyxoviridae) 패 밀리 내의 아볼라바이러스(Avulavirus) 속의 구성원이다(Alexander, DJ (1988), Newcastle disease, Newcastle disease virus -- an avian paramyxovirus. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands. pp 1-22). NDV는 음성 센스로 단일 가닥 RNA 게놈을 보유하고 숙주 게놈 또는 다른 바이러스와 재조합되지 않는다(Alexander, DJ (1988), Newcastle disease, Newcastle disease virus -- an avian paramyxovirus. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands. pp 1-22). 게놈 RNA는 이하에 더 상세히 기재된 3'-NP-P-M-F-HN-L-5'의 순서로 유전자를 함유한다. 2개의 추가 단백질인 V 및 W는 RNA 에디팅(editing)에 의해 생성되는 대안적 mRNA에 의해 P 유전자로부터 NDV에 의해 생성된다. 게놈 RNA는 3' 말단에서 리더(leader) 서열도 함유한다.
- [0007] 비리온의 구조적 구성요소는 세포 원형질막으로부터 유래된 지질 이중층인 바이러스 외피(envelope)를 포함한다. 당단백질인 혈구응집소-뉴라미니다제(hemagglutinin-neuraminidase)(HN)는 바이러스가 혈구응집소 활성(예를 들어, 수용체 결합/융합유도성) 및 뉴라미니다제 활성 둘 다를 함유할 수 있도록 외피로부터 돌출되어 있다. 바이러스 막과도 상호작용하는 융합 당단백질(F)은 먼저 불활성 전구체로서 생성된 후, 번역 후 절단되어 2개의 다이설파이드-연결된 폴리펩타이드들을 생성한다. 활성 F 단백질은 바이러스 외피와 숙주 세포 원형질막의 융합을 용이하게 하여 숙주 세포 내로의 NDV의 침투에 관여한다. 기질 단백질(M)은 바이러스 조립에 관여하고 바이러스 막 및 뉴클레오킵시드(nucleocapsid) 단백질 둘 다와 상호작용한다.

[0008] 뉴클레오패시드의 주요 단백질 서브유닛은 나선형 대칭을 캡시드에 부여하는 뉴클레오패시드 단백질(NP)이다. P 및 L 단백질이 뉴클레오패시드와 관련되어 있다. 인산화되는 인단백질(P)은 전사에 있어서 조절 역할을 수행하는 것으로 생각되고, 메틸화, 인산화 및 폴리아데닐화에도 관여할 수 있다. RNA 의존성 RNA 중합효소를 코딩하는 L 유전자는 P 단백질과 함께 바이러스 RNA 합성을 위해 요구된다. 바이러스 게놈의 코딩 성능의 거의 절반을 차지하는 L 단백질은 바이러스 단백질을 중 가장 큰 바이러스 단백질이고 전사 및 복제 둘 다에 있어서 중요한 역할을 수행한다. V 단백질은 인터페론-알파를 억제하고 NDV의 병원성에 기여하는 것으로 밝혀졌다(Huang et al. (2003). Newcastle disease virus V protein is associated with viral pathogenesis and functions as an-α Interferon Antagonist. Journal of Virology 77: 8676-8685).

[0009] 천연 NDV는 다양한 동물 종양 모델들에서 효과적인 종양용해제인 것으로 보고되어 있다(Sinkovics, JG, and Horvath, JC (2000). Newcastle disease virus (NDV): brief history of its oncolytic strains. J Clin Virol 16: 1-15; Zamarin et al., 2009; Mol Ther 17: 697; Elankumaran et al., 2010; J Virol 84: 3835; Schirmacher et al., 2009; Methods Mol Biol 542: 565; Bart et al., 1973; Nat New Biol 245: 229). NDV의 천연 균주는 진행된 인간 암에 대한 다수의 임상 시험에서 사용되고 있다(Sinkovics, JG, and Horvath, JC (2000). Newcastle disease virus (NDV): brief history of its oncolytic strains. J Clin Virol 16: 1-15; Lorence et al. (2007). Phase 1 clinical experience using intravenous administration of PV701, an oncolytic Newcastle disease virus. Curr Cancer Drug Targets 7: 157-167; Hotte et al. (2007). An optimized clinical regimen for the oncolytic virus PV701. Clin Cancer Res 13: 977-985; Freeman et al. (2006). Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme. Mol Ther 13: 221-228; Pecora et al. (2002). Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers. J Clin Oncol 20: 2251-2266; Csatory et al. (2004). MTH-68/H oncolytic viral treatment in human high-grade gliomas. J Neurooncol 67: 83-93). 그러나, 진행된 인간 암에 대한 이들 임상 시험에서 NDV의 천연 균주의 성공은 단지 미미하였다(Hotte et al. (2007). An optimized clinical regimen for the oncolytic virus PV701. Clin Cancer Res 13: 977-985; Freeman et al. (2006). Phase I/II trial of intravenous NDV-HUJ oncolytic virus in recurrent glioblastoma multiforme. Mol Ther 13: 221-228; Pecora et al. (2002). Phase I trial of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus, in patients with advanced solid cancers. J Clin Oncol 20: 2251-2266). 따라서, 암, 특히 진행된 암의 치료에 유용한 NDV-기반 요법에 대한 필요성이 남아있다.

## [0010] 2. PD-1 길항제

[0011] 항-PD-1-차단 항체 및 항-PD-L1 차단 항체는 몇몇 유형의 암 치료에 승인되었다. 예컨대, 펄스볼리주맵은 (1) 난치성의 고전적인 호지킨 림프종, (2) 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암, (3) 절제불가능하거나 전이성인 흑색종, (4) 국소적인 또는 진행된 또는 전이성인 요로상피세포암종, (5) 프로그래밍된 사멸-리간드 1("PD-L1")을 발현하는 종양을 갖는 재발성의 국소적으로 진행된 또는 전이성인 위 또는 위식도 선암종, (6) 선행 치료 이후에 진행되었고 만족할만한 대체 치료 옵션이 없는 절제불가능하거나 전이성인, 현미부수체 불안정성-높은 암 또는 불일치 복구 결함 고형 종양, 또는 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료에 이어서 진행된 대장암, 및 (7) PD-L1을 발현하는 종양을 갖는 전이성 비-소세포 폐암을 포함한 다수 유형의 암의 치료에 승인되었으며, 니볼루맵은 절제불가능하거나 전이성인 흑색종을 포함한, 상이한 유형의 암의 치료에 승인되었다.

[0012] 이들 요법은 일부 성공을 나타내었지만, 여전히 암을 치료하기 위한 요법이 필요하다.

## 발명의 내용

[0013] 하나의 양태에서 본 개시는 인터류킨-12("IL-12")(예를 들어, IL-12의 p35 및 p40 서브유닛) 또는 그의 유도체를 코딩하는 핵키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 제공한다. 특정 실시양태에서 IL-12 트랜스유전자는 본원(예를 들어, 섹션 1.2, 1.2.1, 1.7, 1.10, 및 2를 참조한다)에 개시된 IL-12 트랜스유전자이다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 26, 53, 61, 63, 66 또는 68에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 폴리펩타이드를 코딩하며, 상기 폴리펩타이드는 서열번호 22, 39, 42 또는 43에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12는 인간 IL-12이다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 키메라 NDV로 감염된 세포에 의해 발현된다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 예를 들어 암의 치료에 사용될 수 있다. 본원에 개시된 키메라 NDV는 뜻밖에도 종양 샘플에 대해 표 15의 18-유전자 특징의 유전자 발현 프로파일링 점수(하기의 섹션 2.3.1.14를 참조한다)를 현저하게 증가시킨다.

- [0014] 또 다른 양태에서, 본원은 키메라 NDV 또는 상기와 같은 키메라 NDV를 포함하는 조성물을 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1) 또는 그의 리간드의 길항제 또는 상기와 같은 길항제를 포함하는 조성물과 함께 사용하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, IL-12의 p35 및 p40 서브유닛) 또는 그의 유도체를 코딩하는 핵키징된 게놈을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 키메라 NDV로 감염된 세포에 의해 발현된다.
- [0015] 본원에 기재된 암 치료 방법은 부분적으로, IL-12 트랜스유전자를 코딩하도록 조작된 핵키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV("NDV-IL-12")를, PD-1 및 PD-L1간의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 항체의 투여와 함께 종양내 투여한 대상체에서 발견되는 확고한 항종양 활성을 기본으로 한다. 상기 치료된 대상체에서 상기 확고한 항종양 활성은 NDV-IL-12-주입된 및 주입되지 않은 종양 모두에서 관찰되었으며, 따라서 압스코팔(abscopal) 효과가 관찰되었다. 본원에 기재된 암 치료 방법은 또한 부분적으로, NDV-IL-12를 단독 투여한 또는 PD-1과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다) 사이의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 항체와 함께 투여한 피실험자에서 관찰된 유전자 발현을 기본으로 한다.
- [0016] 하나의 실시양태에서, 본원은 키메라 NDV 및 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1) 또는 그의 리간드의 길항제를 대상체에게 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 키메라 NDV로 감염된 세포에 의해 발현된다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 유효량의 키메라 NDV 및 유효량의 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1) 또는 그의 리간드의 길항제를 대상체에게 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 본원에 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 키메라 NDV로 감염된 세포에 의해 발현된다. 키메라 NDV 및 길항제를 대상체에게 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 키메라 NDV 및 길항제를 동일한 조성물 중에서 투여한다. 다른 실시양태에서, 키메라 NDV 및 길항제를 상이한 조성물 중에서 투여한다. NDV 및 길항제를 대상체에게 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV를 대상체에게 종양내로 투여하고 길항제를 상기 대상체에게 정맥내로 투여한다.
- [0017] 또 다른 실시양태에서, 본원은 암 치료가 필요한 대상체에게 키메라 NDV를 포함하는 제1 조성물 및 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1) 또는 그의 리간드의 길항제를 포함하는 제2 조성물을 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 상기 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 암 치료가 필요한 대상체에게 키메라 NDV 및 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1) 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12를 코딩하는 핵키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 상기 PD-1의 길항제는 PD-1과 그의 리간드(예를 들어 PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다) 사이의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 암 치료가 필요한 대상체에게 키메라 NDV를 포함하는 제1 조성물 및 PD-1과 그의 리간드(예를 들어 PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다) 사이의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 항체를 포함하는 제2 조성물을 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 상기 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다. 특정 실시양태에서, 본원은 암 치료가 필요한 인간 대상체에게 키메라 NDV를 포함하는 제1 조성물 및 PD-1과 그의 리간드(예를 들어 PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다) 사이의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 항체를 포함하는 제2 조성물을 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 상기 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다. 제1 및 제2 조성물을 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물을 종양내로 투여하고 제2 조성물을 정맥내로 투여한다. NDV에 관한 정보에 대하여 예를 들어, 하기 섹션 1.1, 1.2 및 2를, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(PD-1 차단 항체 포함)에 관한 정보에 대하여 하기 섹션 1.5 및 2를, 조성물 및 투여 경로에 관한 정보에 대하여 하기 섹션 1.5.1을, 암 치료 방법에 관한 정보에 대하여 하기 섹션 1.7 및 2를 참조한다.
- [0018] 또 다른 양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암 치료 방법에 사용하기 위한 키메라 NDV를 제공하며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 상기 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하고, 여기에서 상기 방법은 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1) 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암 치료 방법에 사용하기 위한 키메라 NDV



를 나타하며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 상기 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하고, 여기에서 상기 방법은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 추가로 포함하고, 여기에서 상기 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)의 길항제는 PD-1과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다) 사이의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암 치료 방법에 사용하기 위한 키메라 NDV를 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 상기 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하고, 여기에서 상기 방법은 PD-1과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다) 사이의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 항체를 투여함을 추가로 포함한다. 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제 또는 항-PD-1 항체를 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV를 종양내로 투여하고 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제 또는 항-PD-1 항체를 정맥내로 투여한다. NDV에 관한 정보에 대하여 예를 들어, 하기 섹션 1.1, 1.2 및 2를, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(PD-1 차단 항체 포함)에 관한 정보에 대하여 하기 섹션 1.5 및 2를, 조성물 및 투여 경로에 관한 정보에 대하여 하기 섹션 1.5.1을, 암 치료 방법에 관한 정보에 대하여 하기 섹션 1.7 및 2를 참조한다.

[0019] 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암 치료를 위한 PD-1(예를 들어 인간 PD-1) 또는 그의 리간드의 길항제와 함께 사용하기 위한 약제의 제조에서 키메라 NDV의 용도를 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 상기 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암 치료를 위한 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1) 또는 그의 리간드의 길항제와 함께 사용하기 위한 약제의 제조에서 키메라 NDV의 용도를 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12를 코딩하는 패키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 PD-1의 길항제는 PD-1과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다) 사이의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암 치료를 위한 PD-1과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다) 사이의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 항체와 함께 사용하기 위한 약제의 제조에서 키메라 NDV의 용도를 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 상기 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다. 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제 또는 항-PD-1 항체를 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV를 종양내로 투여하고 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제 또는 항-PD-1 항체를 정맥내로 투여한다. NDV에 관한 정보에 대하여 예를 들어, 하기 섹션 1.1, 1.2 및 2를, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(PD-1 차단 항체 포함)에 관한 정보에 대하여 하기 섹션 1.5 및 2를, 조성물 및 투여 경로에 관한 정보에 대하여 하기 섹션 1.5.1을, 암 치료 방법에 관한 정보에 대하여 하기 섹션 1.7 및 2를 참조한다.

[0020] 키메라 NDV는 임의의 NDV 유형 또는 균주, 예컨대 비제한적으로 천연 균주, 변이체 또는 돌연변이체, 돌연변이된 바이러스, 재조합체 및/또는 유전적으로 조작된 바이러스의 골격을 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전적 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 약독성(lentogenic) 균주이다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전적 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 중간독성(mesogenic) 균주이다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전적 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 강독성(velogenic) 균주이다. 하나의 실시양태에서, 키메라 NDV는 돌연변이된 절단 부위를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 계놈을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 F 단백질의 절단 부위가, 단백질이 세포 내 프로테아제(protease)에 의해 절단될 수 있게 함으로써 바이러스가 보다 더 효과적으로 세포 내로 들어가 세포융합체를 형성하게 하는 다중염기성 아미노산 서열을 생성하도록 돌연변이된, 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 계놈을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 돌연변이된 F 단백질을 발현하도록 조작되는데, 이때 상기 F 단백질의 절단 부위는 돌연변이체 절단 부위가 푸린(furin) 패밀리의 편재적으로 발현된 프로테아제에 의해 활성화될 수 있게 하는 1 개 또는 2개의 추가 아르기닌 잔기를 함유하는 절단 부위로 교체된다. 이러한 돌연변이된 F 단백질을 발현하는 NDV의 구체적인 예에는 rNDV/F2aa 및 rNDV/F3aa가 있으나 이들로 한정되지 않는다. 돌연변이된 절단 부위를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 생성하기 위해 NDV F 단백질 내로 도입되는 돌연변이의 설명에 대해서는 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Park et al. (2006) Engineered viral vaccine constructs with dual specificity: avian influenza and Newcastle disease. PNAS USA 103: 8203-2808]을 참조한다. 몇몇 실시양태

에서, 상기 키메라 NDV는 NDV 라소타(La Sota) 균주의 F 단백질 절단 부위를 갖는 돌연변이된 F 단백질 또는 거대세포바이러스(CMV)의 당단백질 B를 포함한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 거대세포바이러스의 당단백질 B로부터 유래된 F 단백질 절단 부위를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 포함하며, 상기 F 단백질 절단 부위는 국제특허출원 공보 제WO 2015/032755호에 기재된 바와 같은 아미노산 서열  $^{111}\text{H-N-R-T-K-S/F}^{117}$  (서열번호 56)을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 국제특허출원 공보 제WO 2015/032755호에 기재된 바와 같은 하기의 서열 중 하나를 갖는 F 단백질 절단 부위를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 포함한다: S116:  $^{111}\text{H-N-R-T-K-S/F}^{117}$  (서열번호 56); S116K:  $^{111}\text{H-N-K-T-K-S/F}^{117}$  (서열번호 58); S116m:  $^{111}\text{H-N-R-M-K-S/F}^{117}$  (서열번호 69); S116KM:  $^{111}\text{H-N-K-M-S/F}^{118}$  (서열번호 70); 또는 R116:  $^{111}\text{H-N-R-T-K-R/F}^{118}$  (서열번호 71). NDV F 단백질로 조작될 수 있는 돌연변이된 F 단백질 절단 부위의 유형에 대한 기재에 대해서 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 국제특허출원 공보 제WO 2015/032755호를 참조한다. 일부 실시양태에서, 키메라 NDV는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 돌연변이된 F 단백질은 아미노산 돌연변이 L289A(즉 라소타 F 단백질의 L289에 상응하는 아미노산 위치의 L에서 A로의 돌연변이)를 포함한다. 특정 실시양태에서, L289A 돌연변이된 F 단백질은 절단 부위에 1, 2 또는 3개의 아르기닌 잔기를 갖는다. 몇몇 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV와 상이한 유형 또는 균주의 NDV로부터 유래된다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 상기 골격 NDV와 동일한 유형 또는 균주의 NDV로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV F 단백질 이외의 것이다. 특정 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV F 단백질을 교체한다.

[0021] 본원에 기재된 NDV와 함께 사용하기 위한 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예를 들어, 섹션 1.1, 섹션 1.2, 섹션 1.5, 섹션 1.7 및/또는 섹션 2를 참조한다)는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 PD-1 또는 그의 리간드의 임의의 길항제일 수 있다. PD-1에 대한 리간드의 구체적인 예는 PD-L1 및 PD-L2를 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1의 천연 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다)와 PD-1 사이의 상호작용을 차단한다(완전히 또는 부분적으로). 바람직한 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1의 천연 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다)와 PD-1 사이의 상호작용을 차단하고(완전히 또는 부분적으로), PD-1 및 PD-1의 천연 리간드(예를 들어, PD-L1 및/또는 PD-L2)의 상호작용에 의해 유도되는 억제 신호(들)의 전달도입을 방지하거나 감소시킨다.

[0022] 특정 양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1의 길항제이다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1에 결합하는 항체이다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-1에 결합하고 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하는 항체이다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-1에 결합하고, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하고, 억제 신호(들)의 전달도입을 방지하거나 감소시키는 항체이다. 바람직한 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-1에 결합하고, PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하는 항체이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-1에 결합하고, PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하고, 억제 신호(들)의 전달도입을 방지하거나 감소시키는 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 카멜화된 항체, 인간 항체 또는 인간화된 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 항체는 scFv이다.

[0023] 또 다른 양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1의 리간드(예를 들어, PD-L1 또는 PD-L2)의 길항제이다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-L1의 길항제이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-L1에 결합하고 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하는 PD-L1의 길항제이다. 일부 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-L1에 결합하고, PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하고, 억제 신호(들)의 전달도입을 방지하거나 감소시키는 PD-L1의 길항제이다. 일부 실시양태에서, PD-L1의 길항제는 또한 PD-L1과 CD80(B7.1) 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단한다.

[0024] 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-L2의 길항제이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-L2에 결합하고 PD-1과 PD-L2 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하는 PD-L2의 길항제이다. 몇몇 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-L2에 결합하고, PD-1과 PD-L2 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하고, 억제 신호(들)의 전달도입을 방지하거나 감소시키는 PD-L2의 길항제이다.



- [0025] 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1의 천연 리간드에 특이적으로 결합하는 항체 또는 가용성 수용체이다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-1의 천연 리간드에 특이적으로 결합하고 상기 천연 리간드가 PD-1에 결합하고 억제 신호(들)를 전달도입하는 것을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하는 항체 또는 가용성 수용체이다. 몇몇 특정 실시양태에서, 가용성 수용체는 PD-1의 리간드에 결합하는 PD-1의 단편 또는 PD-1의 유도체의 단편(예를 들어, PD-1 또는 PD-1의 유도체의 세포외 도메인)이다. 일부 특정 실시양태에서, 가용성 수용체는 PD-1 또는 PD-1의 유도체의 적어도 일부(예를 들어, PD-1 또는 PD-1의 유도체의 세포외 도메인), 및 이중 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질이다. 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 PD-1 또는 PD-1의 유도체의 적어도 일부, 및 면역글로불린 또는 그의 단편의 Fc 부분을 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 유도체의 상기 부분은 예를 들어, PD-1 또는 그의 유도체의 세포외 도메인이다.
- [0026] 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1의 천연 리간드에 결합하는 항체이다. 항체는 PD-L1 또는 PD-L2에 결합할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 카멜화된 항체, 인간 항체 또는 인간화된 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체는 단일클론 항체일 수 있다. 또 다른 특정 실시양태에서, 항체는 단쇄 가변 단편(scFv)일 수 있다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-1에는 결합하지만 억제 신호(들)를 전달도입시키지 않는 항체 또는 리간드이다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-1에는 결합하지만 억제 신호(들)를 전달도입시키지 않는 리간드이다. 몇몇 특정 실시양태에서, 리간드는 PD-1의 리간드 또는 PD-1의 리간드의 유도체의 적어도 일부, 및 이중 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질이다. 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 PD-1의 리간드 또는 PD-1의 리간드의 유도체의 적어도 일부, 및 면역글로불린 또는 그의 단편의 Fc 부분을 포함한다.
- [0027] 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1 차단 항체이다. 또 다른 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 니볼루맵이다. 바람직한 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 펌블리주맵이다. 또 다른 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 듀랄루맵 또는 아벨루맵)이다.
- [0028] 하나의 양태에서, 본원은 암 치료가 필요한 인간 대상체에게 키메라 뉴캐슬병 바이러스(NDV)를 포함하는 제1 조성물 및 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 포함하는 제2 조성물을 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 제공한다. 여기에서 상기 키메라 NDV는 인간 인터류킨-12("IL-12")를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 상기 트랜스유전자는 인간 IL-12 p40 서브유닛 및 인간 IL-12 P35 서브유닛을 코딩한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 패키징된 게놈은 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하며, 상기 돌연변이된 F 단백질은 상기 키메라 NDV의 비리온에 통합되고, 여기에서 상기 돌연변이된 F 단백질은 돌연변이된 절단 부위를 포함한다. 특정 실시양태에서, 돌연변이된 절단 부위는 <sup>111</sup>H-N-R-T-K-R/F-I<sup>118</sup>(서열번호 71)이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 패키징된 게놈은 아미노산 돌연변이 L289A를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하며, 여기에서 상기 돌연변이된 F 단백질은 상기 키메라 NDV의 비리온에 통합된다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 26에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 23에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하고 IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하고 IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열을 코딩한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 코딩한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 코딩한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 코딩한다. 또 다른 특정한 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하고 IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 상기 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입한다. 특정 실시양태에서, 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛은 NDV P 유전자 및 NDV M 유전자에 대한 전사 유닛이다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물을 상기 대상체에게 종양내로 또는 결절내로 투여한다.

또 다른 특정 실시양태에서, 제2 조성물을 대상체에게 정맥내로 투여한다.

[0029] 또 다른 양태에서, 본원은 인간 대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 키메라 NDV를 제공하며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 인간 인터류킨-12("IL-12")를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 상기 트랜스유전자는 인간 IL-12 p40 서브유닛 및 인간 IL-12 P35 서브유닛을 코딩하며, 여기에서 상기 방법은 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 패키징된 계놈은 돌연변이된 F 단백질질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하며, 상기 돌연변이된 F 단백질은 상기 키메라 NDV의 비리온에 통합되고, 여기에서 상기 돌연변이된 F 단백질은 돌연변이된 절단 부위를 포함한다. 특정 실시양태에서, 돌연변이된 절단 부위는  $^{111}\text{H-N-R-T-K-R/F-I}^{118}$  (서열번호 71)이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 패키징된 계놈은 아미노산 돌연변이 L289A를 갖는 돌연변이된 F 단백질질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함하며, 여기에서 상기 돌연변이된 F 단백질은 키메라 NDV의 비리온에 통합된다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 26에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 23에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하고 IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 코딩한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 코딩한다. 또 다른 특정한 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정한 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하고 IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열을 코딩한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하고 IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 계놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입한다. 특정한 실시양태에서, 패키징된 계놈의 2개의 전사 유닛은 NDV P 유전자 및 NDV M 유전자에 대한 전사 유닛이다. 특정 실시양태에서, 패키징된 계놈의 서열은 서열번호 51에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 패키징된 계놈의 서열은 서열번호 52에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물을 대상체에게 종양내로 또는 결절내로 투여한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 제2 조성물을 대상체에게 정맥내로 투여한다.

[0030] 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 약독성인 NDV 골격을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 라소타 균주의 NDV 골격을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 히치너(Hitchner) B1 균주의 NDV 골격을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 r73T-R116 바이러스의 NDV 골격을 포함한다.

[0031] 특정 실시양태에서, 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 인간 PD-1에 결합하는 항체이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 펩티도리조미이다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 니볼루맵 또는 MEDI0680이다. 특정 실시양태에서, 항체는 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 가변 경쇄 영역(VLCR) 상보성 결정 영역(CDR)1, 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCR CDR2, 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCR CDR3, 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 가변 중쇄 영역(VHCR) CDR1, 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCR CDR2, 및 아미노산 서열 RDYRFDMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQKPGQAPRLLIYLASYLESVGPARGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK(서열번호 4)를 포함하는 VLCR; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKPKPGASVKVSKASGYFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS(서열번호 9)를 포함하는 VHCR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQKPGQAPRLLIYLASYLESVGPARGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYFPREKQVQKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 5)를 포함하는 경쇄; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKPKPGASVKVSKASGYFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTNCN

VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 10)를 포함하는 중쇄를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 아미노산 서열 RASQSVSSYLA(서열번호 11)를 포함하는 VLCDR1, 아미노산 서열 DASNRAT(서열번호 12)를 포함하는 VLCDR2, 아미노산 서열 QQSSNWPRT(서열번호 13)를 포함하는 VLCDR3, 아미노산 서열 NSGMH(서열번호 16)를 포함하는 VHCDR1, 아미노산 서열 VIWYDGSKRYADSVKG(서열번호 17)를 포함하는 VHCDR2, 및 아미노산 서열 NDDY(서열번호 18)를 포함하는 VHCDR3을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIK(서열번호 14)를 포함하는 VLCDR; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDY WGQGITLVTVSS(서열번호 19)를 포함하는 VHCDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEHKVKVACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호 15)를 포함하는 경쇄; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDY WGQGITLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 20)를 포함하는 중쇄를 포함한다.

- [0032] 특정한 실시양태에서, 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 인간 PD-L1에 결합하는 항체이다. 특정한 실시양태에서, 항체는 듀르발루맙, 아벨루맙, bms-936559 또는 아테졸리주맙이다.
- [0033] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 암 치료 방법에서 본원에 기재된 키메라 NDV의 투여는 IL-12p70, IFN- $\gamma$  발현, 또는 IL-12p70 및 IFN- $\gamma$  발현 모두를 유도한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 암 치료 방법에서 본원에 기재된 키메라 NDV의 투여는 유전자 발현 프로파일(GEP) 점수를 증가시킨다. GEP 점수에 관하여, 예를 들어 실시예 2.3을 참조한다. 특정 실시양태에서, 본원은 항-PD-1 요법에 대한 반응의 증가 방법을 제공한다.
- [0034] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 치료되는 환자는 피부 또는 피하 종양 또는 림프절내 종양을 나타낸다.
- [0035] 또 다른 특정 실시양태에서, 암은 흑색종, 신장암, 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암), 방광암, 난소암, 결장암, 췌장암, 신장암(예를 들어, 신세포 암종), 대장암(예를 들어, 대장 암종), 유방암(예를 들어, 유방 암종), 또는 두경부암(예를 들어, 두경부 편평세포 암종)이다. 특정한 실시양태에서, 암은 흑색종, 두경부 편평세포 암종, 및 유방 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 고형 종양이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 암은 비-호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 암은 전이성이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 암은 절제불가능하다. 특정 실시양태에서, 암은 진피, 피하 또는 결절 전이를 포함한다. 특정 실시양태에서, 암은 난치성이거나 재발되거나, 난치성이고 재발된다. 특정 실시양태에서, 암의 생검은 PD-L1-양성이다. 특정 실시양태에서, 생검은 1% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다. 다른 특정 실시양태에서, 암의 생검은 PD-L1-음성이다. 특정한 실시양태에서, 생검은 1% 미만의 종양 비율 점수를 갖는다.
- [0036] 특정 실시양태에서, 대상체는, PD-1에 결합하고 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체에 의한 단일요법 치료에 불응성이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 대상체는 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 니볼루맙, AMP-224, MEDI0680, 캄브롤리주맙, 듀르발루맙, 아벨루맙, bms-936559, 또는 아테졸리주맙에 의한 단일요법에 불응성이거나 무반응성이다.
- [0037] 용어
- [0038] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약" 또는 "대약"은 수와 함께 사용될 때 언급된 수의 1%, 5% 또는 10% 이내의 임의의 수를 지칭한다.
- [0039] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "작용제(들)"는 또 다른 분자에 결합하여 생물학적 반응을 유도하는 분자(들)를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 작용제는 세포 상의 수용체에 결합하여 하나 이상의 신호 전달도입 경로

를 유발하는 분자이다. 예를 들어, 작용제는 세포 상의 수용체에 결합하여 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 유도하는 항체 또는 리간드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 리간드는 세포 상의 수용체에 결합하고 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 유도한다. 다른 실시양태에서, 작용제는 천연 리간드와 천연 수용체의 상호 작용을 용이하게 한다.

[0040] "아미노산 서열 일치성"이란 용어는 대개 백분율로서 나타내는, 한 쌍의 정렬된 아미노산 서열 사이의 일치성 또는 유사성의 정도를 지칭한다. 일치성 백분율은 최대의 서열 상동성 백분율을 성취하기 위해 서열 및 도입되는 끊김(필요한 경우) 정렬 후에 펩타이드(또는 폴리펩타이드 또는 단백질) 중의 상응하는 아미노산 잔기에 일치하거나(즉 정렬 중 주어진 위치에서 아미노산 잔기들이 동일한 잔기이다) 유사한(즉 정렬 중 주어진 위치에서 아미노산 치환이, 하기에 논의되는 바와 같은 보존적 치환이다), 후보 서열 중 아미노산 잔기의 백분율이다.

[0041] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "길항제(들)"는 그 자체가 생물학적 반응을 유발하지 않으면서 또 다른 분자의 작용을 억제하는 분자(들)를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 길항제는 세포 상의 수용체에 결합하여 작용제의 생물학적 활성을 차단하거나 약화시키는 분자이다. 예를 들어, 길항제는 세포 상의 수용체에 결합하여 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 유도하지 않으면서 천연 리간드와 상기 수용체의 결합을 차단하거나 약화시키는 항체 또는 리간드를 포함한다. 길항제의 또 다른 예는 천연 리간드와의 결합에 대해 세포 상의 천연 수용체와 경쟁함으로써, 천연 수용체가 천연 리간드에 결합할 때 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 차단하거나 약화시키는 항체 또는 가용성 수용체를 포함한다. 길항제의 또 다른 예는 천연 수용체와 천연 리간드와의 결합을 방해하지 않고, 다른 수단에 의해(예를 들어, 수용체 다량체화의 억제를 통해) 신호 전달도입을 방지하는 항체 또는 가용성 수용체를 포함한다.

[0042] 본원에서 사용된 용어 "항체" 및 "항체들"은 항원 결합 부위를 함유하는 분자, 예를 들어, 면역글로불린을 지칭한다. 항체는 단일클론 항체, 이종특이적 항체, 다중특이적 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 합성 항체, 키메라 항체, 다중클론 항체, 단일 도메인 항체, 카멜화된 항체, 단일쇄 Fv(scFv), 단일쇄 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, 다이설파이드-연결된 이종특이적 Fv(sdFv), 인트라바디 및 항-이디오타입(항-Id) 항체(예를 들어, 항체에 대한 항-Id 항체 및 항-항-Id 항체를 포함함), 및 이들 중 임의의 항체의 에피토프 결합 단편을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 구체적으로, 항체는 면역글로불린 분자, 및 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 단편을 포함한다. 면역글로불린 분자는 임의의 종류(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스의 면역글로불린 분자일 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체는 인간 또는 인간화된 항체이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 항체는 단일클론 항체 또는 scFv이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간 또는 인간화된 단일클론 항체 또는 scFv이다. 다른 특정 실시양태에서, 항체는 이종특이적 항체이다. 일부 실시양태에서, 이종특이적 항체는 면역 세포의 보조자극 수용체 또는 면역 세포의 억제 수용체, 및 암세포 상의 수용체에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 이종특이적 항체는 면역 세포 상의 2개의 수용체들, 예를 들어, 면역 세포 상의 2개의 보조자극 수용체들, 면역 세포 상의 2개의 억제 수용체들, 또는 면역 세포 상의 1개의 보조자극 수용체 및 면역 세포 상의 1개의 억제 수용체에 특이적으로 결합한다.

[0043] "보존적 치환"은 당해 분야의 숙련가들에 의해 이해되는 용어이며 일반적으로 하나의 클래스의 아미노산의 동일한 클래스의 또 다른 아미노산에 의한 교체를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 보존적 치환은 폴리펩타이드의 구조 또는 기능, 또는 이들 둘 다를 변경시키지 않는다. 보존적 치환을 위한 아미노산의 클래스는 소수성, 중성 친수성, 산성, 염기성, 입체형태 방해자, 및 방향족을 포함할 수 있다. 소수성 아미노산은 Met, Al, Val, Leu 및 Ile를 포함할 수 있다. 중성 친수성 아미노산은 Cys, Ser 및 Thr을 포함할 수 있다. 산성 아미노산은 Asp 및 Glu를 포함할 수 있다. 염기성 아미노산은 Asn, Gln, His, Lys 및 Arg를 포함할 수 있다. 입체형태 방해자 아미노산은 Gly 및 Pro를 포함할 수 있다. 방향족 아미노산은 Trp, Tyr, 및 Phe를 포함할 수 있다.

[0044] 본원에서 단백질 또는 폴리펩타이드와 관련하여 사용된 용어 "유도체"는 (a) 천연 폴리펩타이드와 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 일치하거나 80% 내지 85%, 80% 내지 90%, 80% 내지 95%, 90% 내지 95%, 85% 내지 99%, 또는 95% 내지 99% 일치하는 폴리펩타이드; (b) 천연 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 일치하거나 80% 내지 85%, 80% 내지 90%, 80% 내지 95%, 90% 내지 95%, 85% 내지 99%, 또는 95% 내지 99% 일치하는 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩타이드; (c) 천연 폴리펩타이드에 비해 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개 이상, 또는 2개 내지 5개, 2개 내지 10개, 5개 내지 10개, 5개 내지 15개, 5개 내지 20개, 10개 내지 15개, 또는 15개 내지 20개의 아미노산 돌연변이(즉, 추가, 결실 및/또는 치환)를 함유하는 폴리펩타이드; (d) 높은, 중간 또는 전형적인 엄격도 하이브리드화 조건 하에 천연 폴리펩타이드를 코딩하는 핵산 서열에 하이브리드



화할 수 있는 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩타이드; (e) 높은, 중간 또는 전형적인 엄격도 하이브리드화 조건 하에 적어도 10개 연속 아미노산, 적어도 12개의 연속 아미노산, 적어도 15개의 연속 아미노산, 적어도 20개의 연속 아미노산, 적어도 30개의 연속 아미노산, 적어도 40개의 연속 아미노산, 적어도 50개의 연속 아미노산, 적어도 75개의 연속 아미노산, 적어도 100개의 연속 아미노산, 적어도 125개의 연속 아미노산, 적어도 150개의 연속 아미노산, 또는 10개 내지 20개, 20개 내지 50개, 25개 내지 75개, 25개 내지 100개, 25개 내지 150개, 50개 내지 75개, 50개 내지 100개, 75개 내지 100개, 50개 내지 150개, 75개 내지 150개, 100개 내지 150개, 또는 100개 내지 200개의 연속 아미노산으로 구성된 천연 폴리펩타이드의 단편을 코딩하는 핵산 서열에 하이브리드화할 수 있는 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩타이드; 또는 (f) 천연 폴리펩타이드의 단편을 지칭한다. 유도체는 천연 성숙 형태의 포유동물 폴리펩타이드의 아미노산 서열 및 이중 신호 펩타이드 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드도 포함한다. 추가로, 유도체는 예를 들어, 글리코실화, 아세틸화, peg화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질용해성 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질 부분과의 연결 등에 의해 화학적으로 변경된 폴리펩타이드를 포함한다. 추가로, 유도체는 하나 이상의 비-고전적인 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 한 실시양태에서, 유도체는 단리된다. 특정 실시양태에서, 유도체는 그 자신의 기원이 되는 천연 폴리펩타이드의 하나 이상의 기능을 보유한다.

[0045] 일치성 백분율은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 방법을 이용함으로써 측정될 수 있다. 특정 실시양태에서, 일치성 백분율은 서열 분석 소프트웨어 패키지(버전 10; 제네틱스 컴퓨터 그룹 인코포레이티드(Genetics Computer Group, Inc.), 미국 위스콘신주 매디슨 위스콘신 대학 생물공학 센터 소재)의 "베스트 핏(Best Fit)" 또는 "갭(Gap)" 프로그램을 사용함으로써 측정된다. 하이브리드화 조건(예를 들어, 높은 엄격도 조건, 중간 엄격도 조건 및 전형적인 엄격도 조건)에 대한 정보는 예를 들어, 미국 특허출원 공보 US2005/0048549(예를 들어, 단락 72 및 73)에 기재되어 있다.

[0046] 본원에서 단백질성 물질(예를 들어, 단백질)과 관련하여 사용된 용어 "단편"은 8개 이상의 연속 아미노산, 10개 이상의 연속 아미노산, 15개 이상의 연속 아미노산, 20개 이상의 연속 아미노산, 25개 이상의 연속 아미노산, 50개 이상의 연속 아미노산, 75개 이상의 연속 아미노산, 100개 이상의 연속 아미노산, 150개 이상의 연속 아미노산, 200개 이상의 연속 아미노산, 또는 10개 내지 300개의 연속 아미노산, 10개 내지 200개의 연속 아미노산, 10개 내지 250개의 연속 아미노산, 10개 내지 150개의 연속 아미노산, 10개 내지 100개의 연속 아미노산, 10개 내지 50개의 연속 아미노산, 50개 내지 100개의 연속 아미노산, 50개 내지 150개의 연속 아미노산, 50개 내지 200개의 연속 아미노산, 50개 내지 250개의 연속 아미노산, 50개 내지 300개의 연속 아미노산, 25개 내지 50개의 연속 아미노산, 25개 내지 75개의 연속 아미노산, 25개 내지 100개의 연속 아미노산, 또는 75개 내지 100개의 연속 아미노산의 단백질성 물질인 단편을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 단백질성 물질의 단편은 단백질성 물질의 하나 이상의 기능을 보유한다. 즉, 상기 단편은 기능성 단편이다. 예를 들어, 단백질성 물질의 단편은 또 다른 단백질과 상호작용하고/하거나 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 유도하거나, 향상시키거나 활성화시키는 능력을 보유한다.

[0047] 본원에서 단백질성 물질과 관련하여 사용된 용어 "기능성 단편"은 단백질성 물질의 하나 이상의 활성 또는 기능을 보유하는 단백질성 물질의 부분을 지칭한다. 예를 들어, 억제 수용체의 기능성 단편은 하나 이상의 그의 리간드에 결합하는 능력을 보유할 수 있다. 보조자극 수용체의 리간드의 기능성 단편은 상기 수용체에 결합하고/하거나, 그의 보조자극 수용체에 결합하는 리간드에 의해 매개된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 유도하거나, 향상시키거나 활성화시키는 능력을 보유할 수 있다.

[0048] 본원에서 사용되는 바와 같이, "GEP 점수"란 용어는 표 15의 18-유전자 특징에 기반한 인간 종양 조직배양 샘플의 RNA 유전자 발현 프로파일링을 지칭한다. 각각의 개별적인 샘플에 대해 단리된 RNA의 유전자 발현 데이터는 HK(하우스키핑) 표준화에 의해 표준화된다. 각각의 종양 샘플에 대해서, 원래 수를 로그 10 변환하고 이어서 각각의 유전자를 모든 하우스키핑 유전자(표 15)의 산술 평균을 감하여 표준화한다. 유전자 발현 프로파일링(GEP) 특징 점수를 18 유전자 업-다운 특징의 하우스키핑 표준화된 값의 가중치 합으로서 계산한다(표 15). 상기 각각의 유전자에 대한 하우스키핑 표준화된 값에 채점 가중치 세트로부터 상기 유전자의 계수를 곱하여 상기 18 유전자 특징 중 각각의 유전자에 대한 가중된 RNA 값을 생성시키고, 상기 가중된 RNA 값을 더하여 종양 샘플에 대한 특징 점수를 생성시킨다.

[0049] 본원에서 사용된 용어 "이중"은 천연 상태에서 천연 NDV와 관련되어 있는(예를 들어, 천연 NDV의 게놈에 의해 코딩되고/되거나 발현되는) 것으로 발견되지 않은 물질을 지칭한다.

[0050] 본원에서 사용된 용어 "노인"은 65세 이상의 인간을 지칭한다.

- [0051] 본원에서 사용된 용어 "성인"은 18세 이상의 인간을 지칭한다.
- [0052] 본원에서 사용된 용어 "인간 소아"는 1세 내지 18세의 인간을 지칭한다.
- [0053] 본원에서 사용된 용어 "인간 유아"는 1세 내지 3세의 인간을 지칭한다.
- [0054] 본원에서 사용된 용어 "인간 영아"는 신생아 내지 1세의 인간을 지칭한다.
- [0055] 일부 실시양태에서, 본원에서 사용된 용어 "고도의 융합유도성" 등은 다수의 세포들을 포함하는 세포융합체(syncytia)를 형성하는 NDV의 능력의 증가를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질을 발현하도록 조작된 본원에 기재된 NDV로 감염된 세포는 이 바이러스의 기원이 되는 모바이러스(돌연변이되지 않은 F 단백질을 가짐)로 감염된 세포에 비해 세포융합체를 형성하는 증가된 능력을 갖는다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 바이러스의 기원이 되는 모바이러스(돌연변이되지 않은 F 단백질을 가짐)로 감염된 세포융합체 형성 세포들의 수와 비교될 때 돌연변이된 F 단백질을 발현하도록 조작된 본원에 기재된 NDV로 감염된 세포들 중 약 10% 내지 약 25%, 약 25% 내지 약 50%, 약 25% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 75%, 약 50% 내지 약 95% 또는 약 75% 내지 약 99%, 또는 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상의 세포들이 세포융합체를 형성한다. 일부 실시양태에서, 세포융합체는 일정 시간(예를 들어, 약 8시간 내지 약 12시간, 약 12시간 내지 약 24시간, 약 24시간 내지 약 36시간, 또는 약 36시간 내지 약 48시간) 후 세포융합체 당 핵의 수를 카운팅함으로써 현미경관찰에 의해 정량분석된다.
- [0056] 본원에서 사용된 용어 "인터페론 길항제"는 세포 인터페론 면역 반응을 감소시키거나 억제하는 물질을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 인터페론 길항제는 세포 인터페론 면역 반응을 감소시키거나 억제하는 단백질성 물질이다. 특정 실시양태에서, 인터페론 길항제는 세포 인터페론 반응을 감소시키거나 억제하는 바이러스 단백질 또는 폴리펩타이드이다.
- [0057] 특정 실시양태에서, 인터페론 길항제는 인터페론 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제하는 물질이다. 하나의 실시양태에서, 인터페론 길항제는 I형 IFN의 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 인터페론 길항제는 II형 IFN의 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 인터페론 길항제는 III형 IFN의 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제한다. 특정 실시양태에서, 인터페론 길항제는 IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , 또는 이들 둘 다의 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 인터페론 길항제는 IFN- $\gamma$ 의 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제한다. 또 다른 실시양태에서, 인터페론 길항제는 IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  및 IFN- $\gamma$  중 1개, 2개 또는 전부의 발현 및/또는 활성을 감소시키거나 억제한다.
- [0058] 일부 실시양태에서, 부화란 또는 세포에서의 IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  및/또는 IFN- $\gamma$ 의 발현 및/또는 활성은 본원에 기재되어 있거나 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있는 기법에 의해 측정되었을 때 이러한 인터페론 길항제를 발현하지 않거나 이러한 인터페론 길항제와 접촉하지 않은 대조군 부화란 또는 세포에서의 IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  및/또는 IFN- $\gamma$ 의 발현 및/또는 활성에 비해 인터페론 길항제에 의해 약 1배 내지 약 100배, 약 5배 내지 약 80배, 약 20배 내지 약 80배, 약 1배 내지 약 10배, 약 1배 내지 약 5배, 약 40배 내지 약 80배, 또는 1배, 2배, 3배, 4배, 5배, 7배, 10배, 15배, 20배, 25배, 30배, 35배, 40배, 45배, 50배, 55배, 60배, 65배, 70배, 75배, 80배, 85배, 90배, 95배 또는 100배 감소된다. 다른 실시양태에서, 부화란 또는 세포에서의 IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  및/또는 IFN- $\gamma$ 의 발현 및/또는 활성은 본원에 기재되어 있거나 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있는 기법에 의해 측정되었을 때 이러한 인터페론 길항제를 발현하지 않거나 이러한 인터페론 길항제와 접촉하지 않은 대조군 부화란 또는 세포에서의 IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  및/또는 IFN- $\gamma$ 의 발현 및/또는 활성에 비해 인터페론 길항제에 의해 적어도 20% 내지 25%, 적어도 25% 내지 30%, 적어도 30% 내지 35%, 적어도 35% 내지 40%, 적어도 40% 내지 45%, 적어도 45% 내지 50%, 적어도 50% 내지 55%, 적어도 55% 내지 60%, 적어도 60% 내지 65%, 적어도 65% 내지 70%, 적어도 70% 내지 75%, 적어도 75% 내지 80%, 적어도 80% 내지 85%, 적어도 85% 내지 90%, 적어도 90% 내지 95%, 적어도 95% 내지 99%, 또는 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 감소된다.
- [0059] 본원에서 사용된 어구 "IFN 결핍 시스템" 또는 "IFN 결핍 기질"은 1종 또는 2종 이상의 IFN을 생성하지 않거나 어떠한 종류의 IFN도 생성하지 않거나, 낮은 수준의 1종 또는 2종 이상의 IFN을 생성하거나, 낮은 수준의 임의의 IFN을 생성하거나(즉, 동일한 조건 하에 IFN 생성가능 시스템에 비해 5% 내지 10%, 10% 내지 20%, 20% 내지 30%, 30% 내지 40%, 40% 내지 50%, 50% 내지 60%, 60% 내지 70%, 70% 내지 80%, 또는 80% 내지 90% 이상의 임의의 INF 발현 감소), 1종 또는 2종 이상의 IFN에 반응하지 않거나 덜 효율적으로 반응하거나, 어떠한 종류의

IFN에도 반응하지 않거나, 1종 또는 2종 이상의 IFN에 대한 지연된 반응을 갖고/갖거나, 1종 또는 2종 이상의 IFN에 의해 유도되거나 임의의 종류의 IFN에 의해 유도된 항-바이러스 유전자의 활성화에서 결핍되어 있는 시스템, 예를 들어, 세포, 세포주 및 동물, 예컨대, 마우스, 닭, 타조, 토끼, 래트, 말 등을 지칭한다.

[0060] "인터류킨-12" 및 "IL-12"는 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 임의의 IL-12를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, IL-12는 인간, 개, 고양이, 말, 돼지 또는 소 IL-12일 수 있다. 특정 실시양태에서, IL-12는 인간 IL-12이다. 전형적인 IL-12는 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 2개의 별도의 유전자, IL-12A(p35 서브유닛) 및 IL-12B(p40 서브유닛)에 의해 코딩된 이중이량체로 이루어진다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NM\_000882.3(GI 번호 325974478)은 예시적인 인간 IL-12A 핵산 서열을 제공한다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NM\_002187.2(GI 번호 24497437)는 예시적인 인간 IL-12B 핵산 서열을 제공한다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NP\_000873.2(GI 번호 24430219)는 예시적인 인간 IL-12A(p35 서브유닛) 아미노산 서열을 제공한다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NP\_002178.2(GI 번호 24497438)는 예시적인 인간 IL-12B(p40 서브유닛) 아미노산 서열을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, IL-12는, 임의로 링커 서열(예를 들어, 서열번호 24 및 46 내지 49 중 어느 하나)에 의해 분리된, p35 서브유닛 및 p40 서브유닛을 포함하는 단일 폴리펩타이드 쇠로 이루어진다. 바람직한 실시양태에서, IL-12는 섹션 2에 제공된 p35 및 p40 서브유닛 서열, 예를 들어 각각 서열번호 25 및 23, 또는 각각 서열번호 41 및 40을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, IL-12는 4원으로 결합된 하나 초과 폴리펩타이드 쇠, 예를 들어 p35 및 p40으로 이루어진다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "인터류킨-12" 및 "IL-12"는 신호 펩타이드 절단, 다이설파이드 결합 형성, 글리코실화(예를 들어, N-결합된 글리코실화), 프로테아제 절단 및 지질 변형(예를 들어, S-팔미토일화)과 같은 번역-후 가공에 의해 변형된 인터류킨-12 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-12의 서브유닛 중 하나 또는 둘 다 또는 단일 폴리펩타이드 쇠로 이루어진 IL-12는 신호 서열을 포함한다. 다른 실시양태에서, IL-12의 서브유닛 중 하나 또는 둘 다 또는 단일 폴리펩타이드 쇠로 이루어진 IL-12는 신호 서열을 포함하지 않는다. 상기 신호 서열은 천연 신호 펩타이드 서열 또는 그의 변이체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 신호 펩타이드는 IL-12 신호 펩타이드이다. 일부 실시양태에서, 상기 신호 펩타이드는 IL-12 신호 펩타이드에 이종이다.

[0061] 본원에서 사용된 용어 "면역특이적으로 결합한다", "면역특이적으로 인식한다", "특이적으로 결합한다" 및 "특이적으로 인식한다"는 항체와 관련하여 유사한 용어들이고, 당해 분야의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이 항원(예를 들어, 에피토프 또는 면역 복합체)에 특이적으로 결합하는 분자를 지칭한다. 항원에 특이적으로 결합하는 분자는 예를 들어, 면역분석(예를 들어, ELISA), 표면 플라즈몬 공명(예를 들어, BIAcore(등록상표)), (예를 들어, KinExA 3000 기계(사피다인 인스트루먼트즈(Sapidyne Instruments), 미국 아이다호주 보이스 소재)를 사용하는 KinEx 분석, 또는 당분야에서 공지된 다른 분석에 의해 측정될 때 보다 더 낮은 친화성으로 다른 펩타이드 또는 폴리펩타이드에 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항원에 특이적으로 결합하는 분자는 이 분자가 또 다른 항원에 결합할 때의  $K_a$ 보다 적어도 2 로그, 2.5 로그, 3 로그, 3.5 로그 또는 4 로그 더 큰 해리 상수(즉,  $K_a$ )로 항원에 결합한다.

[0062] 본원에서 사용된 용어 "단일클론 항체"는 당해 분야의 용어이고 일반적으로 균질한 또는 실질적으로 균질한 항체들의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하고, 각각의 단일클론 항체는 전형적으로 항원 상의 단일 에피토프(예를 들어, 단일 입체구조형 에피토프)를 인식할 것이다.

[0063] 본원에서 사용된 어구 "감염 다중도" 또는 "MOI"는 감염된 세포 당 평균 바이러스 수이다. MOI는 첨가된 바이러스의 수(첨가된  $\mu\text{l}$  x Pfu)를 첨가된 세포의 수(첨가된  $\mu\text{l}$  x 세포/ $\mu\text{l}$ )로 나눔으로써 측정된다.

[0064] 본원에서 사용된 용어 "천연 리간드"는 천연 수용체에 결합하는 임의의 천연 리간드를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 리간드는 포유동물 리간드이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 리간드는 인간 리간드이다.

[0065] 본원에서 단백질 또는 폴리펩타이드와 관련하여 사용된 용어 "천연 폴리펩타이드(들)"는 미성숙 또는 전구체 형태의 단백질 및 성숙 형태의 단백질을 비롯한 임의의 천연 아미노산 서열을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 천연 폴리펩타이드는 인간 단백질 또는 폴리펩타이드이다.

[0066] 본원에서 사용된 용어 "천연 수용체"는 천연 리간드에 결합하는 임의의 천연 수용체를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 수용체는 포유동물 수용체이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 수용체는 인간 수용체이다.

[0067] "프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1", "PD1" 및 "PD-1"은 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 임의의 PD-1을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, PD-1은 인간, 개, 고양이, 말, 돼지 또는 소 PD-1일 수 있다. 특정 실시양태에서, PD-1은 인간 PD-1이다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NM\_005018.2(GI 번호 167857791)는 예시적인 인간 PD-1 핵산 서열을 제공한다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NP\_005009.2(GI 번호 167857792)는 예시적인 인간 PD-1 아미노산 서



열을 제공한다. PD-1의 리간드는 프로그래밍된 사멸-리간드 1(또한 "PD-L1", "PDL1", "분화 274의 클러스터", "CD274", "B7 상동체 1", 및 "B7-H1") 및 프로그래밍된 세포 사멸 1 리간드 2(또한 "PDL2", "PD-L2", 및 "B7-DC")를 포함한다. PD-L1은 당해 분야의 숙련자들에게 공지된 임의의 PD-L1을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, PD-L1은 인간, 개, 고양이, 말, 돼지 또는 소 PD-L1일 수 있다. 특정 실시양태에서, PD-L1은 인간 PD-L1이다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NM\_001314029.1, NM\_001267706.1, 및 NM\_014143.3(각각 GI 번호 930425328, 390979638, 및 292658763)은 예시적인 인간 PD-L1 핵산 서열을 제공한다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NP\_001300958.1, NP\_001254635.1, 및 NP\_054862.1(각각 GI 번호 930425329, 390979639, 및 7661534)은 예시적인 인간 PD-L1 아미노산 서열을 제공한다. PD-L2는 당해 분야의 숙련자들에게 공지된 임의의 PD-L2를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, PD-L2는 인간, 개, 고양이, 말, 돼지 또는 소 PD-L2일 수 있다. 특정 실시양태에서, PD-L2는 인간 PD-L2이다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NM\_025239.3(GI 번호 190014604)은 예시적인 인간 PD-L2 핵산 서열을 제공한다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NP\_079515.2(GI 번호 190014605)는 예시적인 인간 PD-L2 아미노산 서열을 제공한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, PD-1, PD-L1, 및 PD-L2는 신호 펩타이드 절단, 다이설파이드 결합 형성, 글리코실화(예를 들어, N-결합된 글리코실화), 프로테아제 절단 및 지질 변형(예를 들어, S-팔미토일화)과 같은 번역-후 가공에 의해 변형된, 각각 PD-1, PD-L1 및 PD-L2 폴리펩타이드를 포함한다. 다른 실시양태에서, PD-1, PD-L1 및 PD-L2는 각각 신호 서열을 갖는 PD-1, PD-L1 및 PD-L2 폴리펩타이드를 포함한다. 다른 실시양태에서, PD-1, PD-L1 및 PD-L2는 각각 신호 서열을 포함하지 않는 PD-1, PD-L1 및 PD-L2 폴리펩타이드를 포함한다. PD-1에 대한 신호 서열에 관한 정보를 포함하여, PD-1의 구조에 관한 정보에 대하여 문헌[Ishida et al., 1992, EMBO J. 11: 3887-3895] 및 문헌[Shinohara et al., 1994, Genomics 23: 704-706](이들은 각각 전체로서 본원에 참고로 혼입된다)을 참조한다. PD-1 또는 그의 리간드의 항체와 관련하여 사용될 때, 상기 항체는 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2의 성숙한 형태에 관한 것이다.

[0068] "불응성"은 전형적으로 치료에 반응하지 않는, 즉 "치료"하에 기재된 바와 같은 이로온 효과를 수용하지 않는 암을 의미하는 것으로 당해 분야에서 인식되는 용어이다. 암은 치료 초기에 내성일 수 있거나 치료 도중에 내성으로 될 수도 있다.

[0069] "재발된"은 전형적으로 하기에 기재되는 바와 같은 치료를 통한 개선 기간 후에 질병 또는 질병의 징후 및 증상의 복귀를 의미하는 것으로 당해 분야에서 인식되는 용어이다.

[0070] 본원에서 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 사용된 용어 "대상체" 및 "대상체들"은 동물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비-영장류(예를 들어, 낙타, 당나귀, 얼룩말, 소, 말, 고양이, 개, 래트 및 마우스) 및 영장류(예를 들어, 원숭이, 침팬지 및 인간)를 비롯한 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비-인간 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 애완동물(예를 들어, 개 또는 고양이) 또는 가축(예를 들어, 말, 돼지 또는 소)이다. 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 포유동물(예를 들어, 인간)은 0개월 내지 6개월, 6개월 내지 12개월, 1세 내지 5세, 5세 내지 10세, 10세 내지 15세, 15세 내지 20세, 20세 내지 25세, 25세 내지 30세, 30세 내지 35세, 35세 내지 40세, 40세 내지 45세, 45세 내지 50세, 50세 내지 55세, 55세 내지 60세, 60세 내지 65세, 65세 내지 70세, 70세 내지 75세, 75세 내지 80세, 80세 내지 85세, 85세 내지 90세, 90세 내지 95세, 또는 95세 내지 100세이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 조류가 아닌 동물이다.

[0071] 본원에서 요법의 투여와 관련하여 사용된 용어 "치료한다", "치료" 및 "치료하는"은 대상체가 유리한 효과, 예컨대, 암 또는 이의 증상의 발생 또는 진행의 경감, 감소, 약화, 완화, 안정화, 관해, 억제, 저해 또는 정지를 수용할 수 있는 치료/요법을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 대상체가 제공받는 치료/요법은 하기 효과들 중 하나 이상의 효과를 발생시킨다: (i) 암 및/또는 이와 관련된 증상의 중증도의 감소 또는 완화; (ii) 암과 관련된 증상의 지속시 사이의 감소; (iii) 암과 관련된 증상의 재발의 예방; (iv) 암 및/또는 이와 관련된 증상의 퇴행; (v) 대상체의 입원의 감소; (vi) 입원 기간의 감소; (vii) 대상체의 생존의 증가; (viii) 암 및/또는 이와 관련된 증상의 진행의 억제; (ix) 또 다른 요법의 치료 효과의 향상 또는 개선; (x) 암세포 집단의 감소 또는 제거; (xi) 종양 또는 신생물의 성장의 감소; (xii) 종양 크기의 감소; (xiii) 종양 형성의 감소; (xiv) 일차, 국부적 및/또는 전이성 암의 박멸, 제거 또는 제어; (xv) 전이의 수 또는 크기의 감소; (xvi) 사망률의 감소; (xvii) 환자의 암 부재 생존률의 증가; (xviii) 재발 부재 생존의 증가; (xix) 관해된 환자의 수의 증가; (xx) 입원률의 감소; (xxi) 당해 분야의 숙련가에 의해 이용가능한 통상적인 방법, 예컨대, MRI, X-선, CT 스캔 및 PET 스캔에 의해 측정될 때 요법의 투여 후 유지되고 증가하지 않는 종양의 크기 또는 5% 또는 10% 미만의 종양 크기의 증가; (xxii) 암 및/또는 이와 관련된 증상의 발생 또는 발병의 예방; (xxiii) 환자의 관해 시간의 증가; (xxiv) 암과 관련된 증상의 수의 감소; (xxv) 암 환자의 증상 부재 생존의 증가; (xxvi) 전이의 제한 또

는 감소; (xxvii) 전체적인 생존; (xxviii) 무-진행 생존(예를 들어, RECIST v1.1에 의해 평가된 바와 같은); (xxix) 전체적인 반응률; 및/또는 (xxx) 반응 지속기간의 증가. 일부 실시양태에서, 대상체가 수용하는 치료/요법은 암을 치유하지 않으나 질환의 진행 또는 악화를 예방한다. 일부 실시양태에서, 대상체가 수용하는 치료/요법은 암의 발병/발생을 예방하지 않으나 암 증상의 발병을 예방할 수 있다. 숙련가에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 대상체가 수용하는 치료/요법을 평가할 수 있다. 특정 실시양태에서, 치료/요법을 고형 종양에서의 반응 평가 기준("RECIST") 공개된 규칙에 따라 평가한다. 특정 실시양태에서, 치료/요법을 2000년 2월에 공개된 RECIST 규칙(또한 "RECIST 1"이라 칭한다)에 따라 평가한다(예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Therasse et al., 2000, Journal of National Cancer Institute, 92(3):205-216]을 참조한다). 특정 실시양태에서, 치료/요법을 2009년 1월에 공개된 RECIST 규칙(또한 "RECIST 1.1"이라 칭한다)에 따라 평가한다(예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Eisenhauer et al., 2009, European Journal of Cancer, 45:228-247]을 참조한다). 특정한 실시양태에서, 치료/요법을 평가시에 숙련가에 의해 사용되는 RECIST 규칙에 따라 평가한다. 특정 실시양태에서, 치료/요법을 면역 관련된 RECIST("irRECIST") 공개된 규칙에 따라 평가한다(예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Bohnsack et al., 2014, ESMO Abstract 4958]을 참조한다). 특정한 실시양태에서, 치료/요법을 평가시에 숙련가에 의해 사용되는 irRECIST 규칙에 따라 평가한다. 특정 실시양태에서, 치료/요법을 루가노(Lugano) 기준에 따라 평가한다. 특정 실시양태에서, 치료/요법을 종양-관련된 혈청 마커, 예컨대 CA-125, CEA, CA-19-9, PSA, AFP, 인히빈 A, 인히빈 B, HCG, CA 15-3, 티로글로불린, HE4의 감소를 통해 평가한다.

[0072] 본원에서 대상체에게의 요법(들)의 투여와 관련하여 사용된 용어 "조합"은 하나 초과와 요법의 사용을 지칭한다. 용어 "조합"의 사용은 요법들이 대상체에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 요법은 제2 요법을 대상체에게 투여하기 전(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전)에, 제2 요법을 대상체에게 투여함과 동시에, 또는 제2 요법을 대상체에게 투여한 후(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 투여될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 키메라 NDV를 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제의 투여 전(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 전)에, 상기 투여와 동시에, 또는 상기 투여에 이어서(예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주 또는 12주 후)에 투여할 수 있다.

[0073] 본원에서 사용된 용어 "요법들" 및 "요법"은 암의 치료에 사용될 수 있는 임의의 프로토콜(들), 방법(들) 및/또는 물질(들)을 지칭할 수 있다. 일부 실시양태에서, 용어 "요법들" 및 "요법"은 암의 치료에 유용한 생물학적 요법, 지지요법, 호르몬요법, 화학요법, 면역요법 및/또는 다른 요법을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 요법은 보조요법을 포함한다. 예를 들어, 요법은 약물요법, 생물학적 요법, 수술 및/또는 지지요법과 함께 사용된다. 일부 실시양태에서, 용어 "요법"은 본원에 기재된 키메라 NDV를 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "요법"은 키메라 NDV가 아닌 물질을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 용어 "요법"은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "요법"은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제가 아닌 작용제를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 용어 "요법"은 본원에 기재된 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 용어 "요법"은 본원에 기재된 키메라 NDV도 아니고 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제도 아닌 작용제를 지칭한다.

## 도면의 간단한 설명

[0074] 도 1. NDV 감염은 시험관내 감염된 B16F10 세포(감염 후 24시간)의 표면 상에서의 MHC I, MHC II 및 ICAM-1의 발현을 상향조절한다.

도 2A 내지 2E. 종양내 NDV 치료는 대식세포, NK 세포, CD8 및 CD4 효과기 세포에 의한 침윤을 유발하고 Treg의 빈도를 감소시킨다. 도 2A) 전체 연구 개요. 도 2B) 총 CD45+ 침윤물. 도 2C) 총 면역 세포 침윤물. 도 2D) 상대적인 CD4 FoxP3+ 및 FoxP3- 서브세트의 대표적인 유식 세포측정 산점도. 도 2E) Teff/Treg /및 CD8/Treg 비.

도 3A 내지 3C. NDV를 사용한 요법은 원거리 종양의 종양 미세환경에 대한 유리한 효과를 나타낸다. 도 3A) 상대적인 CD4 FoxP3+ 및 FoxP3- 서브세트의 대표적인 유식 세포측정 산점도. 도 3B) 종양 g 당 CD4 효과기, Treg 및 CD8 세포의 절대적인 수. 도 3C) Teff/Treg 및 CD8/Treg 비.

도 4A 내지 4C. 원거리 종양을 침윤하는 림프구는 활성화 마커, 용해 마커 및 증식 마커를 상향조절한다. CD4 효과기 세포에 대한 대표적인 발현도(상부), 및 CD4 효과기, CD8 및 Treg의 상응하는 백분율(하부)이 도 4A) CD44, 도 4B) 그랜자임 B, 및 도 4C) Ki-67에 대해 제시되어 있다.

도 5A 내지 5D. NDV 단일요법은 원거리 종양의 성장을 지연시키고 종양 재챌린지(rechallenge)에 대한 일부 보호를 제공한다. 양쪽 옆구리 종양을 도 2A에 기재된 바와 같이 확립하였고, 동물을 치료하고 생존에 대해 추적 조사하였다. 도 5A) 우측 옆구리 (치료받은) 종양의 성장. 도 5B) 좌측 옆구리(치료받지 않은) 종양의 성장. 도 5C) 전체 생존. 상자 내의 숫자는 종양을 갖지 않는 동물의 %를 표시한다. 도 5D) 75일째 날 B16F10 흑색 종 세포로 재챌린지된, NDV에 의한 B16F10 흑색종을 치유받은 동물에서의 생존. 그룹 당 10마리의 마우스들을 사용한 2회 상이한 실험의 대표적인 결과.

도 5E 및 5F. 치료받은 종양 및 치료받지 않은 종양 둘 다로부터의 종양 침윤 림프구는 NDV 요법에 반응하여 CTLA-4를 상향조절한다. 도 5E) 우측 (치료받은) 종양에서 CD8, CD4 효과기 및 Treg에서의 CTLA-4 발현의 대표적인 산점도. 도 5F) 좌측 (치료받지 않은) 종양에서 CD8, CD4 효과기 및 Treg에서의 CTLA-4 발현의 대표적인 산점도.

도 6A 내지 6C. NDV 감염은 B16F10 종양에서 PL-L1의 발현을 상향조절한다. 도 6A) NDV로 감염된 B16F10 세포 상에서 24시간 동안 표면 PD-L1 발현. 도 6B) 감염된 B16F10 세포로부터의 UV-불활성화된 상청액으로 처리된 B16F10 세포 상에서의 표면 PD-L1 발현. 도 6C) 도 2A에서와 같이 치료받은 동물로부터의 주입된 종양 및 원거리 종양으로부터 단리된 종양 세포의 표면 상에서의 PD-L1의 상향조절(2개의 좌측 패널 - 대표적인 유식 세포측정 도면, 우측 패널 - 그룹 당 5마리의 마우스들의 계산된 평균).

도 7A 내지 7F. NDV 및 항-PD-1을 사용한 조합요법은 B16 흑색종에 대해 전신적으로 효과적이고 활성화 마커의 상향조절과 함께 증가된 T 세포 침윤을 야기한다. 도 7A) 전체 생존. 항-PD-1 항체를 사용하거나 사용하지 않으면서 동물을 도 2A에 기재된 바와 같이 치료하였다. 도 7B) 종양에서 CD45, CD3, CD8 및 CD4 효과기 세포의 절대적인 수. 도 7C) 종양 침윤 림프구에서 조절 T 세포의 상대적인 백분율. 도 7D 및 도 7E) 원거리 종양으로부터 종양 침윤 림프구를 단리하고 ICOS(도 7D) 및 그랜자임 B(도 7E)의 발현에 대해 염색하였다. 도 7F) 종양 침윤 림프구를 종양 용해물로 적재된 수지상세포로 재자극하고 세포내 사이토카인 염색으로 IFN 감마의 발현에 대해 평가하였다.

도 8A 내지 8D. NDV 감염은 주입된 종양으로 제한된다. 도 8A) 재조합 NDV-Fluc를, CT26 종양을 보유하는 Balb/C 동물 내로 종양내(IT)로 또는 정맥내(IV)로 투여하고 영상을 다음 72시간에 걸쳐 획득하였다. 도 8B) NDV-Fluc를, 양쪽 B16F10 흑색종 종양을 보유하는 C57BL/6 마우스에게 투여하고, 동물을 120시간 동안 모니터링 하였다. 대표적인 발광 영상이 제시되어 있다. 도 8C) 배경 발광으로 표준화된 종양 부위로부터의 발광의 정량. 도 8D) 패널(도 8C)에서의 데이터로부터 계산된 곡선 하의 면적(AUC). 데이터는 그룹 당 3마리 내지 5마리의 마우스들을 사용한 3회 독립적인 실험들 중 1회 실험으로부터의 대표적인 결과를 보여준다. \*\*\*p<0.001(p<0.05는 통계학적 유의수준을 가리킨다).

도 9A 내지 9F. NDV 감염은 바이러스-주입된 종양에서 종양 백혈구 침윤을 증가시킨다. 동물들을 도 10A에 기재된 개요에 따라 치료하였다. 종양을 15일째 날 절개하고, TIL을 표지하고 유식 세포측정으로 분석하였다. 도 9A) 종양 침윤 CD45+ 및 CD3+ 세포의 백분율의 대표적인 유식 세포측정 도면. 도 9B) 종양 g 당 CD45+ 세포의 절대적인 수. 도 9C) 종양 g 당 천연 면역 세포의 절대적인 수. 도 9D) CD4+FoxP3+(Treg) 및 CD4+FoxP3-(T conv) 세포의 백분율의 대표적인 도면. 도 9E) 종양 g 당 통상적인 CD4+ 세포 및 CD8+ 세포, 및 조절 CD4+ 세포 및 CD8+ 세포의 절대적인 수. 도 9F) 계산된 종양으로부터의 Tconv/Treg 및 CD8+/Treg 비. 데이터는 그룹 당 3마리 내지 5마리의 마우스들을 사용한 3회 독립적인 실험들로부터의 누적 결과를 나타낸다. 평균 +/- SEM이 제시되어 있다. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, \*\*\*\*p<0.0001.

도 10A 내지 10M. NDV는 원거리 종양 림프구 침윤을 증가시키고 종양 성장을 지연시킨다. 도 10A) 치료 개요. 도 10B) 종양 침윤 CD45+ 및 CD3+ 세포의 백분율의 대표적인 유식 세포측정 도면. 도 10C) 종양 g 당 CD45+ 세포의 절대적인 수. 도 10D) 종양 g 당 천연 면역 세포의 절대적인 수. 도 10E) 원거리 종양으로부터의 종양 박편을 H&E로 염색하거나(상부 패널) CD3 및 FoxP3에 대해 표지하고(하부 패널) 현미경관찰로 분석하였다. 화살표로 표시된 영역은 괴사 및 염증 침윤물의 영역을 표시한다. 축적 막대는 200  $\mu$ m를 나타낸다. 도 10F) CD4+FoxP3+(Treg) 및 CD4+FoxP3-(Tconv) 세포의 백분율의 대표적인 유식 세포측정 도면. 도 10G) 유식 세포측정으로부터 계산된 종양 g 당 통상적인 CD4+ 세포 및 CD8+ 세포, 및 조절 CD4+ 세포 및 CD8+ 세포의 절대적인 수. 도 10H) CD45+ 세포들 중에서 Treg의 상대적인 백분율. 도 10I) 계산된 Tconv/Treg 및 CD8+/Treg 비.

도 10J 및 도 10K) 종양 침윤 Tconv(도 10J) 및 CD8+ 세포(도 10K) 상에서의 ICOS, 그랜자임 B 및 Ki-67의 상향조절. 도 10L) NDV-주입된 종양 및 원거리 종양의 성장. 도 10M) 전체 동물 생존. 데이터는 그룹 당 n=3 내지 5를 사용한 3회(도 10B 내지 도 10K) 또는 2회(도 10L 및 도 10M)로부터의 누적 결과를 나타낸다. 평균  $\pm$  SEM이 제시되어 있다. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, \*\*\*\*p<0.0001.

도 11A 내지 11E. NDV 요법은 양쪽 발바닥 흑색종 모델에서 원거리 종양 림프구 침윤을 증가시킨다. 양쪽 발바닥 흑색종 종양을 보유하는 동물들을 도 10A에 기재된 일정에 따라 치료하였다. 원거리 종양을 15일째 날 절개하고 TIL을 표지하고 유식 세포측정으로 분석하였다. 도 11A) 종양 침윤 CD45+ 및 CD3+ 세포의 백분율의 대표적인 유식 세포측정 도면. 도 11B) CD4+FoxP3+ 및 CD4+FoxP3- 세포의 백분율의 대표적인 유식 세포측정 도면. 도 11C) 종양 g 당 통상적인 CD4+ 세포 및 CD8+ 세포, 및 조절 CD4+ 세포 및 CD8+ 세포의 절대적인 수. 도 11D 및 도 11E) 종양 침윤 CD8+(도 11D) 및 Tconv(도 11E) 림프구 상에서의 ICOS, 그랜자임 B 및 Ki-67의 상향조절. 데이터는 그룹 당 5마리의 마우스들을 사용한 2회 독립적인 실험들 중 1회 실험으로부터의 대표적인 결과를 보여준다. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, \*\*\*\*p<0.0001.

도 12A 내지 12I. NDV는 양자적으로 전달된 종양 특이적 림프구의 침윤을 유도하고 종양 염증을 촉진한다. 도 12A) 치료 개요. 도 12B) NDV 및 양자적으로 전달된 Trp1-Fluc 림프구로 치료받은 동물로부터의 대표적인 발광 영상. 도 12C) 종양 부위로부터의 평균 발광의 정량. 도 12D) 패널 도 12C에서의 데이터로부터 계산된 곡선 하의 면적(AUC). 도 12E) 유식 세포측정으로부터 계산된 원거리 종양으로부터의 Pmel 림프구의 절대적인 수. 도 12F) 도 12A에 기재된 치료 개요에 따라 치료받은 동물의 원거리 종양을 침윤하는 CD45+ 및 CD3+ 세포의 백분율의 대표적인 유식 세포측정 도면. 도 12G) NDV 또는 PBS의 단회 종양내 주입으로 치료받은 동물로부터의 혈청 전달에 대한 실험 개요. 도 12H) 혈청-주입된 종양을 침윤하는 CD45+ 및 CD3+ 세포의 백분율의 대표적인 유식 세포측정 도면. 도 12I) 유식 세포측정으로부터 계산된 혈청-주입된 종양에서 표시된 세포 서브세트의 절대적인 수. 패널들(도 12B 내지 12E)에 대한 데이터는 그룹 당 n=4 또는 5를 사용한 3회 실험들 중 1회 실험을 나타낸다. 패널들(도 12G 내지 12I)에 대한 데이터는 그룹 당 n=5를 사용한 2회 독립적인 실험들로부터 수집된 데이터를 나타낸다. 평균  $\pm$  SEM이 제시되어 있다. \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, \*\*\*\*p<0.0001.

도 13. 종양내 NDV는 종양 재첼린지로부터의 보호를 제공한다. NDV에 의해 B16F10 흑색종을 치유받은 동물에게 75일째 날  $1 \times 10^5$ 개의 B16F10 흑색종 세포를 주입하고 상기 동물을 종양 성장에 대해 모니터링하고 종양이  $1000 \text{ mm}^3$ 에 도달하였을 때 안락사시켰다. 전체 동물 생존이 제시되어 있다. 데이터는 그룹 당 10마리의 마우스들을 사용한 2회 독립적인 실험들 중 1회 실험으로부터의 누적 결과를 보여준다. \*\*\*\*p<0.0001.

도 14A 및 14B. 종양 침윤 CD8+ 림프구는 NDV 요법에 반응하여 CTLA-4를 상향조절한다. NDV로 치료받은 종양(도 14A) 및 원거리 종양(도 14B)에서 CD8+ 세포에서의 CTLA-4 발현의 대표적인 산점도(좌측) 및 누적 결과(우측). 그룹 당 3마리의 마우스들을 사용한 3회 실험들 중 1회 실험으로부터의 대표적인 결과. \*p<0.05.

도 15A 및 15B. NDV 요법은 종양 및 종양 침윤 백혈구 상에서의 PD-L1의 상향조절을 유발한다. 도 15A) 시험 관내에서 감염된 B16F10 세포(좌측 패널), 및 생체내 바이러스-주입된 종양 및 원거리 종양에서의 PD-L1 발현. 상부, 대표적인 유식 세포측정 막대그래프, 하부, 종양으로부터의 B16F10 세포 상에서의 PD-L1 발현의 평균 중간 형광 강도(MFI). 도 15B) 원거리 종양으로부터 단리된 종양 침윤 백혈구의 표면 상에서의 PD-L1 발현. 상부: 대표적인 유식 세포측정 막대그래프, 하부: 각각의 세포 서브세트에 대한 계산된 평균 MFI.

도 16A 내지 16D. NDV와 PD-1 차단 항체의 조합요법은 양쪽 옆구리 B16 흑색종 모델에서 향상된 항-종양 효과를 유발한다. 도 16A) 치료 개요. 도 16B) 우측 옆구리 (NDV-주입된) 종양 성장. 도 16C) 좌측 옆구리 (원거리) 종양 성장. 도 16D) 전체 생존.

도 17A 내지 17D. NDV와 PD-L1 차단 항체의 조합요법은 양쪽 옆구리 B16 흑색종 모델에서 향상된 항-종양 효과를 유발한다. 도 17A) 치료 개요. 도 17B) 우측 옆구리 (NDV-주입된) 종양 성장. 도 17C) 좌측 옆구리 (원거리) 종양 성장. 도 17D) 전체 생존.

도 18A 내지 18E. NDV 및 항-PD-1 요법을 사용한 조합요법은 효과기에 의한 원거리 종양 침윤을 증가시키나 조절 T 세포에 의한 원거리 종양 침윤을 증가시키지 않는다. 도 18A) 종양에서 CD4+ 세포 및 CD8+ 세포의 백분율의 대표적인 유식 세포측정 도면. 도 18B) Tconv(CD4+FoxP3-) 세포 및 Treg(CD4+FoxP3+) 세포의 백분율의 대표적인 유식 세포측정 도면. 도 18C) 유식 세포측정으로부터 계산된 종양 g 당 T 세포 서브세트의 절대적인 수. 도 18D) CD4+ T 세포들 중 Treg의 상대적인 백분율. 도 18E) 계산된 Tconv/Treg 및 CD8/Treg 비.

도 19A 및 19B. NDV 및 항-PD-1을 사용한 조합요법으로 치료받은 동물에서 원거리 종양으로부터의 TIL은 용해 마커 및 증식 마커를 상향조절한다. 도 19A) 그랜자임 B 및 Ki67에 대한 양성을 나타내는 Tconv 및 CD8 림프구의 백분율의 대표적인 유식 세포측정 도면. 도 19B) 그랜자임 B 및 Ki67에 대한 양성을 나타내는 Tconv 및 CD8+ T 세포의 백분율.

도 20A 내지 20C. NDV는 바이러스-주입된 종양 및 원거리 종양에서 종양 면역 침윤, 및 CD4 및 CD8 세포 상에서의 ICOS의 상향조절을 유도한다. 도 20A) 치료 개요. 도 20B) NDV-주입된 (우측 옆구리) 종양으로부터 단리된 종양 침윤 CD4+FoxP3- 및 CD8+ 세포 상에서의 ICOS의 발현. 대표적인 유식 세포측정 도면(상부) 및 중간 형광 강도(MFI)(하부)가 제시되어 있다. 도 20C) 원거리 (좌측 옆구리) 종양으로부터 단리된 종양 침윤 CD4+FoxP3- 및 CD8+ 세포 상에서의 ICOS의 발현. 대표적인 유식 세포측정 도면(상부) 및 중간 형광 강도(MFI)(하부)가 제시되어 있다.

도 21은 pT7NDV-LS-L289A 플라스미드의 도해를 도시한다.

도 22A 내지 22D는 B16F10 양측 종양 모델에서 항-muPD-1 mAb muDX400과 함께 종양내 NDV-muIL-12에 의한 증대된 항-종양 효능을 도시한다. 마우스 B16F10 세포를 면역적격 C57BL/6J 마우스의 우측 옆구리( $2 \times 10^5$  세포) 및 좌측 옆구리( $1 \times 10^5$  세포)에 피하 이식하였다. 동물을 중간 종양 부피(TV) = 65 mm<sup>3</sup>를 갖는 우측 옆구리(주입된 종양)의 TV를 기준으로 이식(0일) 후 9일째에 그룹으로 할당하였다. 6개 그룹의 좌측 옆구리(주입되지 않은 종양)의 중간 TV는 31 내지 38 mm<sup>3</sup>의 범위였다. 0일째에 투여를 개시하였다. 마우스 IgG1 아이소타입 대조용 및 muDX400 10 mg/kg을 총 3개의 용량으로 4일마다 복강내 투여하였다. PBS, NDV WT, 및 NDV-muIL-12  $1 \times 10^7$  pfu를 총 4회 용량으로 2일마다 우측 옆구리의 종양에 투여하였다. 각 그룹에 10마리의 동물이 존재하였다. 도 22A 및 22B: 각각 주입된 및 주입되지 않은 종양에 대한 성장 곡선을 나타낸다. 종양 부피("TV")를 68% 신외도 구간과 함께 중간값으로서 나타낸다. 도 22C 및 22D: 각각 주입된 및 주입되지 않은 종양에 대한 13일째의 개별적인 동물 TV를 나타낸다. 점선은 0일째 중간 TV를 표시한다. 핵심 비교를 위한 P-값을 표시한다(p<0.05는 통계학적 유의수준을 표시한다). 그룹 1: mIgG1 대조용 + PBS; 그룹 2: muDX400 + PBS; 그룹 3: mIgG1 대조용 + NDV-WT; 그룹 4: muDX400 + NDV-WT; 그룹 5: mIgG1 대조용 + NDV-muIL-12; 그룹 6: muDX400 + NDV-muIL-12. 주입된 종양에 대해서, 완전한 퇴행수는 하기와 같았다: 그룹 1: 0; 그룹 2: 0; 그룹 3: 1; 그룹 4: 1; 그룹 5: 2; 및 그룹 6: 6. 주입되지 않은 종양에 대해서, 완전한 퇴행수는 하기와 같았다: 그룹 1: 0; 그룹 2: 1; 그룹 3: 1; 그룹 4: 3; 그룹 5: 0; 및 그룹 6: 5.

도 23A 내지 23D는 도 22A 내지 22D에 대한 범례에 기재된 바와 같은 B16F10 양측 종양 모델에서 항-muPD-1 mAb muDX400과 함께 종양내 NDV-muIL 12에 의한 주입된 종양에서 면역 유전자의 유도를 도시한다. 실험 설계는 섹션 2.3.1.9 및 2.3.1.13에 기재되어 있다. 종양을 14일째에 수확하고, 종양 조직에서의 유전자 발현을 RTqPCR에 의해 평가하고 유비퀴틴에 대해 표준화하였다. 주입된 종양에서 T 세포 마커(도 23A), 사이토카인(도 23B), IFN-유도성 유전자(도 23C) 및 Pd-1 및 Pd-11(도 23D)에 대한 유전자의 개별적인 동물 발현 수준을 나타낸다. 선은 평균값을 나타낸다. 그룹 3 및 5, 4 및 6, 및 5 및 6 사이의 비교에 대해서, p-값 < 0.05를 표시한다.

도 24A 내지 24D는 도 22A 내지 22D에 대한 범례에 기재된 바와 같은 B16F10 양측 종양 모델에서 항-muPD-1 mAb muDX400과 함께 종양내 NDV-muIL 12에 의한 주입되지 않은 종양에서 면역 유전자의 유도를 도시한다. 실험 설계는 섹션 2.3.1.9 및 2.3.1.13에 기재되어 있다. 종양을 14일째에 수확하고, 종양 조직에서의 유전자 발현을 RTqPCR에 의해 평가하고 유비퀴틴에 대해 표준화하였다. 주입되지 않은 종양에서 T 세포 마커(도 24A), 사이토카인(도 24B), 및 IFN-유도성 유전자(도 24C) 및 Pd-1 및 Pd-11(도 24D)에 대한 유전자의 개별적인 동물 발현 수준을 나타낸다. 선은 평균값을 나타낸다. p-값 < 0.05를 표시한다.

도 25A 및 25B. 항-muPD-1 mAb muDX400과 함께 NDV-muIL 12에 의한 처리는 B16F10-함유 동물의 생존을 증가시켰다. 마우스 B16-F10 세포를 면역적격 C57BL/6J 마우스의 우측 옆구리( $2 \times 10^5$  세포) 및 좌측 옆구리( $1 \times 10^5$  세포)에 피하 이식하였다. 동물을 중간 종양 부피(TV) = 56 mm<sup>3</sup>를 갖는 우측 옆구리(주입된 종양)의 TV를 기준으로 이식(0일) 후 7일째에 그룹으로 할당하였다. 좌측 옆구리(주입되지 않은 종양)의 중간 TV는 38 mm<sup>3</sup>이었다. 0일째에 투여를 개시하였다. 마우스 IgG1 아이소타입 대조용 및 muDX400 10 mg/kg을 총 3개의 용량으로 4일마다 복강내 투여하였다. PBS, NDV WT, 및 NDV-muIL-12  $1 \times 10^7$  pfu를 총 4회 용량으로 2일마다 우측 옆구리의 종양에 투여하였다. 동물을 54일까지 추적조사하였다. 주입된 및 주입되지 않은 종양의 부피 합이  $\geq 2000$  mm<sup>3</sup>



이거나 체중 감소가  $\geq 20\%$ 일때 동물을 안락사시켰다. 각 그룹에 10마리의 동물이 존재하였다. 도 25A는 그룹 1(mIgG1 대조용 + PBS), 3(mIgG1 대조용 + NDV-WT), 및 5(mIgG1 대조용 + NDV-muIL-12)에 대한 생존 곡선을 도시한다. 도 25B는 그룹 2(muDX400 + PBS), 4(muDX400 + NDV-WT), 및 6(muDX400 + NDV-muIL-12)에 대한 생존 곡선을 도시한다.

도 26A 및 26B는 B16F10 양측 종양 모델에서 항-muPD-1 mAb muDX400과 함께 종양내 NDV-muIL-12에 의한 주입된 및 주입되지 않은 종양에서 CD3+ T 세포의 증가된 침윤을 도시한다. 마우스 B16F10 세포를 면역적격 C57BL/6J 마우스의 우측 옆구리( $2 \times 10^5$  세포) 및 좌측 옆구리( $1 \times 10^5$  세포)에 피하 이식하였다. 동물을 평균 종양 부피 (TV) = 108 mm<sup>3</sup>를 갖는 우측 옆구리(주입된 종양)의 TV를 기준으로 이식(0일) 후 8일째에 그룹으로 할당하였다. 좌측 옆구리의 평균 TV는 63 mm<sup>3</sup>이었다. 0일째에 투여를 개시하였다. 마우스 IgG1 아이소타입 대조용 및 muDX400 10 mg/kg을 총 2개의 용량으로 6일마다 복강내 투여하였다. PBS, NDV WT, 및 NDV-muIL-12  $1 \times 10^7$  pfu를 총 4회 용량으로 2일마다 우측 옆구리의 종양에 투여하였다. 실험 설계는 섹션 2.3.1.9 및 섹션 2.3.1.10에 기재되어 있다. 8일째에 주입된 종양(도 26A) 및 주입되지 않은 종양(도 26B)에 대한 대표적인 상을 도시한다.

도 27a는 26개의 인간 암세포주의 패널: 흑색종(n = 3), 두경부 편평세포 암종(HNSCC, n = 4), 폐(n = 4), 유방(n = 3), 난소(n = 3), 결장(n = 4) 및 췌장(n = 5)에서 NDV-huIL-12의 용해 활성을 도시한다. 세포를 NDV-huIL-12로 2 및 6의 MOI로 감염시키고, 세포 생육력을 감염 이후 48시간째에 측정하였다. 생육력은 감염되지 않은 세포에 비해 감염된 세포에서의 생육성 세포의 백분율로서 표현된다. DMSO 중의 10  $\mu$ M 푸로마이신에 의한 처리를 세포 살해에 대한 양성 대조용으로서 포함시켰으며; 생육력은 DMSO에 의한 처리와 비교된 생육성 세포의 백분율로서 표현된다. 값을 8회 반복 평균  $\pm$  평균의 표준오차로서 나타낸다. 점선은 세포 생육력의 20% 감소의 컷-오프를 표시한다. DMSO = 다이메틸 설펍사이드. MOI = 감염 다중도.

도 27b는 26개 인간 암세포주의 패널에서 IL-12p70, IFN- $\gamma$ , 및 IP-10의 유도를 도시한다. 상청액을 일련의 인간 종양 세포주: 흑색종(n = 3), 두경부 편평세포 암종(HNSCC, n = 4), 폐(n = 4), 유방(n = 3), 난소(n = 3), 결장(n = 4) 및 췌장(n = 5)에서 모의 감염(흰색 막대) 또는 NDV-huIL-12(MOI = 2)(검은색 막대)에 의한 감염 후 48시간째에 수확하였다. 상청액을 면역분석을 사용하여 다양한 사이토카인 및 케모카인의 단백질 농도에 대해 시험하였다. IL-12p70(상부), IFN- $\beta$ (중간), 및 IP-10(하부)에 대한 4회 반복의 평균  $\pm$  평균의 표준오차를 도시한다. 점선은 LLOQ 및 ULOQ: IL 12p70(LLOQ = 5 pg/ml 및 ULOQ = 5580 pg/ml), IFN- $\beta$  (LLOQ = 98 pg/ml), 및 IP-10(LLOQ = 2 pg/ml 및 ULOQ = 9040 pg/ml)을 표시한다. LLOQ = 정량분석의 하한; MOI = 감염 다중도; 및 ULOQ = 정량분석의 상한.

도 28은 NDV-huIL-12에 의한 처리에 의한 인간 종양 조직배양물에서 IFN- $\alpha$ -2a, IL-12, IFN- $\gamma$ , 및 IP-10의 유도를 도시한다. 신세포 암종(RCC, n = 4), 대장 암종(CRC, n = 3), 유방 암종(n = 2) 및 두경부 편평세포 암종(HNSCC; n = 1)의 샘플을 처리하지 않거나(배지)  $3 \times 10^7$  pfu NDV-WT 또는 NDV-huIL-12로 48시간까지 처리하였다. 상청액을 면역분석을 사용하여 다양한 사이토카인 및 케모카인의 단백질 농도의 평가를 위해 상기 조직 배양물로부터 수집하였다. IFN- $\alpha$ -2a, IFN- $\beta$ , IL-12p70, IFN- $\gamma$ , 및 IP-10에 대한 평균  $\pm$  평균의 표준오차(윌콕슨(Wilcoxon) 작성 순위 검정, p-값 <0.05를 표시한다)를 나타낸다. 점선은 LLOQ 값을 표시한다: IFN- $\alpha$ -2a = 2.4 pg/ml, IFN- $\beta$  = 24 pg/ml, IL-12p70 = 2.4 pg/ml. IP-10을 제외하고(이때 상청액을 24시간째에 수집하고 1:15 희석으로 분석하였다), 48-시간 시점에서 수집된 희석되지 않은 상청액에 대한 데이터를 나타낸다. LLOQ = 정량분석의 하한.

도 29A 내지 29D는 NDV-huIL-12에 의한 처리에 의한 인간 종양 조직배양물에서 IFN-유도성 유전자, 케모카인, IL-12p40, IFN- $\gamma$ , 및 Pd-11(PD-L1을 코딩하는 유전자)의 유전자 발현의 유도를 도시한다. 신세포 암종(RCC, n = 4), 대장 암종(CRC, n = 3), 유방 암종(n = 2) 및 두경부 편평세포 암종(HNSCC; n = 1)의 샘플을 처리하지 않거나(배지)  $3 \times 10^7$  pfu NDV-WT 또는 NDV-huIL-12로 48시간까지 처리하였다. 샘플을 급속 동결시키고, RNA 단리에 이어서, 면역 유전자의 패널의 유전자 발현을 플루이다임(Fluidigm) RTqPCR 플랫폼을 사용하여 분석하였다. 48-시간 시점 동안 IFN-유도성 유전자(도 29A), 케모카인(도 29B), IL-12p40, 및 IFN- $\gamma$ (도 29C), 및 Pd-11(도 29D)에 대한, 유비퀴틴에 대해 표준화된 값의 평균  $\pm$  평균의 표준오차(윌콕슨 작성 순위 검정, p-값 <0.05를 표시한다)를 나타낸다.

도 30은 NDV-huIL-12 처리에 의한 인간 전혈에서 IFN- $\alpha$ -2a, IL-12p70, IFN- $\gamma$ , 및 IP-10의 유도를 도시한다.

고형암 환자(n = 5) 및 정상적인 건강한 공여자(n = 5)로부터의 전혈(1 ml)을 처리하지 않거나(배지)  $3 \times 10^7$  pfu NDV-WT 또는 NDV-huIL-12로 48시간 동안 처리하였다. 혈장을 면역분석을 사용하여 다양한 사이토카인 및 케모카인의 단백질 농도의 평가를 위해 수집하였다. IFN- $\alpha$ -2a, IFN- $\beta$ , IL-12p70, IFN- $\gamma$ , 및 IP-10에 대한 평균  $\pm$  평균의 표준오차(윌콕슨 작성 순위 검정, p-값 <0.05를 표시한다)를 나타낸다. 점선은 LLOQ 또는 ULOQ 값을 표시한다: IFN- $\alpha$ -2a(LLOQ) = 2.4 pg/ml, IFN- $\beta$  (LLOQ) = 24 pg/ml, IP-10(ULOQ) = 2610 pg/ml. 48-시간 시점에서 수집된 희석되지 않은 상청액에 대한 값을 나타낸다. LLOQ = 정량분석의 하한; ULOQ = 정량분석의 상한.

도 31A 내지 31D를 NDV-huIL-12 처리에 의한 인간 전혈에서 IFN-유도성 유전자, 케모카인, IL-12p40, IFN- $\gamma$ , 및 Pd-11의 유전자 발현의 유도를 도시한다. 고형암 환자(n = 5) 및 정상적인 건강한 공여자(n = 5)로부터의 전혈(4 ml)을 처리하지 않거나(배지)  $12 \times 10^7$  pfu NDV-WT 또는 NDV-huIL-12로 24시간 동안 처리하였다. 전혈을 PAXgene 혈액 ENA 튜브에 수집하고, RNA 단리에 이어서, 면역 유전자의 패널의 유전자 발현을 플루이다임 RTqPCR 플랫폼을 사용하여 분석하였다. 24-시간 시점 동안 IFN-유도성 유전자(도 31A), 케모카인(도 31B), IL-12p40, 및 IFN- $\gamma$  (도 31C), 및 Pd-11(도 31D)에 대한, 유비퀴틴에 대해 표준화된 값의 평균  $\pm$  평균의 표준오차(윌콕슨 작성 순위 검정, p-값 <0.05를 표시한다)를 나타낸다.

도 32는 유식 바이러스측정에 의한 NDV-huIL-12의 분석을 도시한다.

도 33은 환원 SDS-PAGE에 의한 NDV-huIL-12의 분석을 도시한다. MW: 분자량 마커; CB: 정제된 벌크; 및 SFP = 멸균 여과된 생성물.

도 34는 NDV-huIL-12에 의한 24-시간 배로 세포 감염에 따른 MOI-의존성 huIL-12 발현 곡선을 도시한다.

도 35. huIL-12는 패스헌터(PathHunter)(등록상표) 생물분석 검출 키트를 사용하여 수용체 이량체화를 유도하였다. 각각의 곡선은 표시된 MOI에서 NDV-huIL-12의 24-시간 감염에 따른 배로 세포에 의해 생성된 huIL-12의 적정을 나타낸다.

도 36은 BSRT7 세포 및 요막액에서 rNDV-mIL12 발현을 도시한다. Y 축은 상업적으로 입수할 수 있는 ELISA 키트(마우스 IL-12p70 칸티카인(Quantikine) ELISA 키트, R&D 시스템스, 카탈로그 번호 M1270)를 사용하여 측정된 바와 같은 muIL-12의 농도(pg/ml)이다. 좌측에서부터 우측으로: NDV-WT(음성 대조용), NDV-muIL-12(MOI = 3, 24 hpi), NDV-muIL-12(MOI = 10, 24 hpi), NDV-muIL-12(MOI = 3, 48 hpi), 또는 NDV-muIL-12(MOI = 10, 48 hpi)로 감염된 BSRT7 세포, 또는 NDV-muIL-12 감염된 난의 요막액. MOI = 감염 다중도, Hpi = 감염-후 시간.

도 37A 내지 37N은 B16F10 양측 종양 모델에서 항-muPD-1 mAb muDX400과 함께 NDV-muIL-12 대 NDV-muIL-23 또는 NDV-muIL-27에 의한 증대된 항-종양 효능을 도시한다. 마우스 B16F10 세포를 면역적격 C57BL/6J 마우스의 우측 옆구리( $2 \times 10^5$  세포) 및 좌측 옆구리( $1 \times 10^5$  세포)에 피하 이식하였다. 동물을 중간 종양 부피(TV) = 65 mm<sup>3</sup>를 갖는 우측 옆구리(주입된 종양)의 TV를 기준으로 이식(0일) 후 9일째에 그룹으로 할당하였다. 6개 그룹의 좌측 옆구리(주입되지 않은 종양)의 중간 TV는 31 내지 43 mm<sup>3</sup>의 범위였다. 0일째에 투여를 개시하였다. 마우스 IgG1 아이소타입 대조용 및 muDX400 10 mg/kg을 총 3개의 용량으로 4일마다 복강내 투여하였다. PBS, NDV WT, NDV-muIL-12, NDV-muIL-23 및 NDV-muIL-27  $1 \times 10^7$  pfu를 총 5회 용량으로 2일마다 우측 옆구리의 종양에 투여하였다. 각 그룹에 10마리의 동물이 존재하였다. 주입된 경우에 대한 개별적인 동물 성장 곡선을 나타낸다: 그룹 1: mIgG1 대조용 + PBS(도 37A); 그룹 2: muDX400 + PBS(도 37B); 그룹 3: muDX400 + NDV-WT(도 37C); 그룹 4: muDX400 + NDV-muIL-12(도 37D); 그룹 5: muDX400 + NDV-muIL-23(도 37E); 그룹 6: muDX400 + NDV-muIL-27(도 37F). 주입된 종양에 대한 14일 종양 부피(68%의 신뢰도 구간을 갖는 중간) 및 완전한 및 부분적인 퇴행수를 도 37G에 나타낸다. 주사되지 않은 경우에 대한 개별적인 동물 성장 곡선을 나타낸다: 그룹 1: mIgG1 대조용 + PBS(도 37H); 그룹 2: muDX400 + PBS(도 37I); 그룹 3: muDX400 + NDV-WT(도 37J); 그룹 4: muDX400 + NDV-muIL-12(도 37K); 그룹 5: muDX400 + NDV-muIL-23(도 37L); 그룹 6: muDX400 + NDV-muIL-27(도 37M). 주입되지 않은 종양에 대한 14일 종양 부피(68%의 신뢰도 구간을 갖는 중간) 및 완전한 및 부분적인 퇴행수를 도 37N에 나타낸다.

도 38A 내지 38J는 B16F10 양측 종양 모델에서 항-muPD-1 mAb muDX400과 함께 NDV-muIL-12 대 NDV-muIL-2에 의한 증대된 항-종양 효능을 도시한다. 마우스 B16F10 세포를 면역적격 C57BL/6J 마우스의 우측 옆구리( $2 \times 10^5$  세포) 및 좌측 옆구리( $1 \times 10^5$  세포)에 피하 이식하였다. 동물을 중간 종양 부피(TV) = 55 mm<sup>3</sup>를 갖는 우측 옆

구리(주입된 종양)의 TV를 기준으로 이식(0일) 후 10일째에 그룹으로 할당하였다. 좌측 옆구리(주입되지 않은 종양)의 중간 TV는 34 mm였다. 0일째에 투여를 개시하였다. 마우스 IgG1 아이소타입 대조용 및 muDX400 10 mg/kg을 총 5개의 용량으로 4일마다 복강내 투여하였다. PBS, NDV WT, NDV-muIL-12, 및 NDV-muIL-2  $1 \times 10^7$  pfu를 총 4회 용량으로 2일마다 우측 옆구리의 종양에 투여하였다. 각 그룹에 12마리의 동물이 존재하였다. 주입된 경우에 대한 개별적인 동물 성장 곡선을 나타낸다: 그룹 1: mIgG1 대조용 + PBS(도 38A); 그룹 2: muDX400 + NDV-WT(도 38B); 그룹 3: muDX400 + NDV-muIL-12(도 38C); 그룹 4: muDX400 + NDV-muIL-2(도 38D). 주사되지 않은 경우에 대한 개별적인 동물 성장 곡선을 나타낸다: 그룹 1: mIgG1 대조용 + PBS(도 38E); 그룹 2: muDX400 + NDV-WT(도 38F); 그룹 3: muDX400 + NDV-muIL-12(도 38G); 그룹 4: muDX400 + NDV-muIL-2(도 38H). 주입된 및 주입되지 않은 종양에 대한 최종 측정의 종양 부피(68%의 신뢰도 구간을 갖는 중간) 및 완전한 및 부분적인 퇴행수를 각각 도 38I 및 도 38J에 나타낸다.

도 39는 NDV-huIL-12에 의한 처리에 의한 인간 종양 조직배양물에서 NDV-huIL-12 반응 특징의 유도를 도시한다. 신세포 암종(RCC, n = 7) 및 대장 암종(CRC, n = 7)의 샘플을 처리하지 않거나(배지)  $3 \times 10^7$  pfu NDV-huIL-12로 48시간까지 처리하였다. 샘플을 급속 동결시키고, RNA 단리에 이어서, 면역 유전자의 패널의 유전자 발현을 플루리다임 바이오마크 RTqPCR 플랫폼을 사용하여 분석하였다. 6, 24 및 48시간째에 NDV-huIL-12 및 처리되지 않은(배지) 샘플 사이의 평균 발현 배수 차이를 나타내며; 유비쿼틴에 대해 표준화된 값을 변화 배수 계산에 사용하였다.

도 40a 및 40b는 GEP-음성 및 GEP-양성 종양 모두에서 NDV 및 NDV-huIL-12에 의한 T-세포 염증 발생한, IFN- $\gamma$ -관련된 유전자 특징(18-GEP)의 유도를 도시한다. 신세포 암종(RCC, n = 10), 대장 암종(CRC, n = 4), 유방 암종(n = 2), 비-소세포 폐 암종(n = 2) 및 두경부 편평세포 암종(HNSCC; n = 1)의 샘플을 처리하지 않거나(배지)  $3 \times 10^7$  pfu NDV-WT 또는  $3 \times 10^7$  pfu NDV-huIL-12로 24시간까지 처리하였다. 샘플을 급속 동결시키고, RNA 단리에 이어서, 18-유전자 GEP 특징을 나노스트링(NanoString) 플랫폼을 사용하여 분석하였다. 표준 편차 및 p-값(ANOVA 프리드만(Friedman) 검정에 이어서 둔스(Dunn's) 다중 비교 검정)(도 40a) 및 개별적인 GEP 점수(도 40b)와 함께 평균 GEP 점수를 나타낸다.

도 41a 내지 41d. 재조합 IL-12 및 NDV-huIL 12에 의한 I형 인터페론 및 IP-10의 유도. 신세포 암종(RCC, n = 6), 대장 암종(CRC, n = 1) 및 비-소세포 폐암(NSCLC, n = 2)으로부터의 조직배양 샘플을 처리하지 않거나(배지)  $3 \times 10^7$  pfu NDV-WT,  $3 \times 10^7$  NDV-huIL-12, 또는 재조합 인간 IL-12(10, 25, 및 50 ng/ml)로 48시간까지 처리하였다. 상청액을 수집하고 IL-12p70(도 41a), IFN- $\alpha$ -2a(도 41b), IFN- $\beta$ (도 41c) 및 IP-10(도 41d)의 분비에 대해 분석하였다. SEM 및 p-값(ANOVA 프리드만 검정에 이어서 둔스 다중 비교 검정)과 함께 평균값을 나타낸다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### 1. 상세한 설명

하나의 양태에서, 본원은 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 하기 섹션 1.1 또는 섹션 1.2에 기재된 NDV 또는 키메라 NDV) 또는 상기와 같은 키메라 NDV를 포함하는 조성물을 사용하여 암을 치료하는 방법을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 대상체 내의 암세포를 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 하기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 또는 이의 조성물로 감염시키는 단계를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 하기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 또는 그의 조성물을 상기 치료가 필요한 대상체에게 투여함을 포함한다. 특정 실시양태에서, 유효량의 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 하기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV), 또는 유효량의 본원에 기재된 키메라 NDV를 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하여 암을 치료한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, IL-12 p35 및 IL-12 p40 서브유닛)를 코딩하는 패키징된 게놈을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)는 키메라 NDV로 감염된 세포에 의해 발현된다. 몇몇 실시양태에서, NDV의 게놈은 돌연변이된 F 단백질을 또한 코딩한다. 몇몇 실시양태에서, 2개 이상의 키메라 NDV들을 대상체에게 투여하여 암을 치료한다.

또 다른 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 하기 섹션 1.1 및/또는 섹션 1.2에 기재된 NDV 또는 키메라 NDV)로 감염된 암세포 또는 그의 조성물을 상기 치료가 필요한 대상체에게 투여함을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 암세포는 대상체에게 투여되거나 조성물 내로 도입되기 전에 감마방사선으로 처리된다. 또 다른 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 키메라 NDV(예를 들어, 하기 섹션 1.2에

기재된 키메라 NDV)로 감염된 암세포로부터의 단백질 농축물 또는 원형질막 단편, 또는 이의 조성물을 이러한 치료가 필요한 대상체에게 투여함을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 핵키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 IL-12는 상기 NDV에 의해 발현된다. 몇몇 실시양태에서, 상기 NDV의 게놈은 NDV에 의해 발현되는 돌연변이된 F 단백질을 또한 코딩한다.

[0078] 또 다른 양태에서, 본원은 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV, 예컨대, 하기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 또는 상기 NDV를 포함하는 조성물을 하나 이상의 다른 요법과 함께 사용하여 암을 치료하는 방법을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV, 예컨대, 하기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 및 하나 이상의 다른 요법을 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 투여함을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 유효량의 본원에 기재된 NDV, 또는 유효량의 본원에 기재된 NDV를 포함하는 조성물, 및 하나 이상의 다른 요법을 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 투여함을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하기 위한 하나 이상의 다른 요법과 함께 사용하기 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 하기 섹션 1.2에 기재된 바와 같은 키메라 NDV)의 용도를 나타낸다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 하기 섹션 1.2에 기재된 바와 같은 키메라 NDV)를 나타내며, 여기에서 상기 방법은 하나 이상의 다른 요법을 투여함을 추가로 포함한다.

[0079] 바람직한 실시양태에서, 상기 하나 이상의 요법은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예를 들어, PD-1과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다) 사이의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 항체 또는 PD-L1과 PD-1 사이의 상호작용을 차단하는 항-PD-1 L1 항체)를 포함한다. NDV 및 하나 이상의 다른 요법은 대상체에게 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, NDV 및 하나 이상의 다른 요법은 동일한 조성물로 투여된다. 다른 실시양태에서, NDV 및 하나 이상의 다른 요법은 상이한 조성물로 투여된다. NDV 및 하나 이상의 다른 요법은 동일한 또는 상이한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0080] 또 다른 양태에서, 본원은 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 하기 섹션 1.2에 기재된 바와 같은 키메라 NDV) 또는 상기와 같은 키메라 NDV를 포함하는 조성물을 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제와 함께 사용하여 암을 치료하는 방법을 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 하기 섹션 1.2에 기재된 바와 같은 키메라 NDV) 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 유효량의 본원에 기재된 키메라 NDV 또는 유효량의 본원에 기재된 키메라 NDV를 포함하는 조성물, 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함한다. 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 대상체에게 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 동일한 조성물로 투여한다. 다른 실시양태에서, 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 상이한 조성물로 투여한다. 상기 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 대상체에게 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV를 종양내로 투여하고 길항제를 정맥내로 투여한다.

[0081] 하나의 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암 치료에 사용하기 위한, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제와 함께 사용하기 위한 약제의 제조에서 키메라 NDV의 용도를 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 키메라 NDV를 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 상기 방법은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 추가로 포함한다. 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 대상체에게 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 동일한 조성물로 투여한다. 다른 실시양태에서, 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 상이한 조성물로 투여한다. 상기 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 대상체에게 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV를 종양내로 투여하고 길항제를 정맥내로 투여한다.

[0082] 국제특허출원 공보 제WO 2014/158811호 및 미국특허출원 공보 제2016/0015760 A1호 및 제2014/0271677 A1호는

각각 전체로서 본원에 참고로 혼입된다. 예를 들어, 국제특허출원 공보 제WO 2014/158811호 및 미국특허출원 공보 제2016/0015760 A1호 및 제2014/0271677 A1호에 기재된 NDV의 기재, 키메라 NDV의 기재, 조성물의 기재, 투여 경로의 기재, 및 항암 및 다른 용도의 기재가 전체로서 본원에 참고로 혼입된다.

### [0083] 1.1. 뉴캐슬병 바이러스

[0084] 천연 균주, 변이체 또는 돌연변이체, 돌연변이된 바이러스, 재조합체 및/또는 유전적으로 조작된 바이러스를 포함하나 이들로 한정되지 않는 임의의 NDV 유형 또는 균주가 본원에 개시된 조합요법에서 사용될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 바이러스가 배양되거나, 계대배양되거나 증식될 때 돌연변이를 겪을 수도 있음을 이해할 것이다. NDV는 클로닝 목적으로 도입된 돌연변이 외에, 이러한 천연 돌연변이를 함유할 수 있다. NDV는 이러한 돌연변이가 없거나 하나 이상을 갖는 동종 또는 이종 집단일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 천연 균주이다. 몇몇 실시양태에서, NDV는 용해성 균주이다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 비-용해성 균주이다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 약독성(lentogenic) 균주이다. 일부 실시양태에서, NDV는 중간독성(mesogenic) 균주이다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 강독성(velogenic) 균주이다. 약독성, 중간독성 및 강독성 NDV 균주에 관한 논의에 대해서 예를 들어, 문헌[Newcastle Disease, Avian Paramyxovirus-1 Infection, Goose Paramyxovirus Infection, Ranikhet disease, the Center for Food Security & Public Health, Iowa State University, Institute for International Cooperation in Animal Biologics, College of Veterinary Medicine, Iowa State University, pp. 1-9(January 2016)](전체로서 본원에 참고로 혼입된다)을 참조한다. NDV 균주의 구체적인 예에는 73-T 균주, NDV HUI 균주, 울스터(Ulster) 균주(예를 들어, 진뱅크 U25837번 참조), MTH-68 균주, 이탈리아(Italien) 균주(예를 들어, 진뱅크 EU293914번 참조), 히크만(Hickman) 균주(예를 들어, 진뱅크 AF309418번 참조), PV701 균주, 히츠너(Hitchner) B1 균주(예를 들어, 진뱅크 AF309418번 또는 NC\_002617번 참조), 라소타(La Sota) 균주(예를 들어, 진뱅크 AY845400번 및 JF950510.1번 및 GI 56799463번 참조), YG97 균주(예를 들어, 진뱅크 AY351959 또는 AY390310번 참조), MET95 균주(예를 들어, 진뱅크 AY143159번 참조), 로아킨(Roakin) 균주(예를 들어, 진뱅크 AF124443번 참조) 및 F48E9 균주(예를 들어, 진뱅크 AF163449번 및 U25837번 참조)가 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 히츠너 B1 균주이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 진뱅크 AF309418번 또는 NC\_002617번으로 확인된 B1 균주이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 ATCC VR2239번으로 확인된 NDV이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 라소타 균주이다. 특정 실시양태에서, 라소타 계놈의 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 50에 제시된 바와 같다. 당해 분야의 숙련가는 NDV 계놈 RNA 서열이 상기 NDV 계놈을 코딩하는 cDNA 서열의 역보체임을 이해할 것이다. 따라서, 뉴클레오타이드 서열을 그의 역보체 서열로 생성시키는 임의의 프로그램을 사용하여 NDV 계놈을 코딩하는 cDNA 서열을 계놈 RNA 서열로 전환시킬 수 있다(예를 들어, [www.bioinformatics.org/sms/rev\\_comp.html](http://www.bioinformatics.org/sms/rev_comp.html), [www.fr33.net/seqedit.php](http://www.fr33.net/seqedit.php), 및 DNASTar를 참조한다).

[0085] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기법에 의해 평가될 때 조류에서 병원성이 아니다. 일부 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 바이러스를 사용한 1일령 병아리의 두개내 주입, 및 8일 동안 점수화된 질환 발생 및 사망에 의해 평가될 때 병원성을 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 0.7 미만, 0.6 미만, 0.5 미만, 0.4 미만, 0.3 미만, 0.2 미만 또는 0.1 미만의 두개내 병원성 지수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 0의 두개내 병원성 지수를 갖는다.

[0086] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기법에 의해 평가될 때 조류에서 병원성을 갖는 것으로 간주되지 않을 정도로 유전적으로 조작된 중간독성 균주이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기법에 의해 평가될 때 조류에서 병원성을 갖는 것으로 간주되지 않을 정도로 유전적으로 조작된 강독성 균주이다.

[0087] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 돌연변이된 F 단백질을 발현한다. 특정 실시양태에서, 조합요법에서 사용되는 NDV는 돌연변이된 F 단백질을 발현하고 고도의 융합유도성을 갖고 세포융합체를 형성할 수 있다. 또 다른 특정 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 비리온 내로 도입된다.

[0088] 하나의 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV의 계놈은 돌연변이된 절단 부위를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 발현하도록 조작된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 돌연변이된 F 단백질을 발현하도록 조작되는데, 이때 상기 F 단백질의 절단 부위는 단백질이 세포내 프로테아제



(protease)에 의해 절단될 수 있게 함으로써 바이러스가 보다 더 효과적으로 세포 내로 들어가 세포융합체를 형성하게 하는 다중염기성 아미노산 서열을 생성하도록 돌연변이된다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 돌연변이된 F 단백질을 발현하도록 조작되는데, 이때 상기 F 단백질의 절단 부위는 돌연변이체 절단 부위가 푸린(furin) 패밀리의 편재적으로 발현된 프로테아제에 의해 활성화될 수 있게 하는 1개 또는 2개의 추가 아르기닌 잔기를 함유하는 돌연변이된 절단 부위로 교체된다. 이러한 돌연변이된 F 단백질을 발현하는 NDV의 구체적인 예에는 rNDV/F2aa 및 rNDV/F3aa가 있으나 이들로 한정되지 않는다. 돌연변이된 절단 부위를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 생성하기 위해 NDV F 단백질 내로 도입되는 돌연변이의 설명에 대해서는 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌(Park et al. (2006) Engineered viral vaccine constructs with dual specificity: avian influenza and Newcastle disease. PNAS USA 103: 8203-2808)을 참조한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 아미노산 돌연변이 L289A(즉 라소타 F 단백질의 L289에 상응하는 아미노산 위치에서 L에서 A로의 돌연변이)를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 발현하도록 조작된다. L289A 돌연변이의 기재에 대해서, 예를 들어, 문헌[Sergel et al. (2000) A Single Amino Acid Change in the Newcastle Disease Virus Fusion Protein Alters the Requirement for HN Protein in Fusion. Journal of Virology 74(11): 5101-5107](전체로서 본원에 참고로 혼입된다)을 참조한다. 특정 실시양태에서, L289A 돌연변이를 갖는 F 단백질은 절단 부위에서 1개, 2개 또는 3개의 아르기닌 잔기를 보유한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에 사용된 NDV는 라소타 균주이며, 상기 균주는 아미노산 돌연변이 L289A(즉 라소타 F 단백질의 L289에 상응하는 아미노산 위치에서 L에서 A로의 돌연변이)를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 발현하도록 조작되었다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에 사용된 NDV는 라소타 균주이며, 상기 균주는 아미노산 돌연변이 L289A(즉 라소타 F 단백질의 L289에 상응하는 아미노산 위치에서 L에서 A로의 돌연변이) 및 라소타 균주 F 단백질 절단 부위(GRQGR)(서열번호 72))를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 발현하도록 조작되었다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에 사용된 NDV는 문헌[Kim et al., 2017, PLOS ONE 12(3): e0173965] 및 문헌[Kim et al., 2016, J. of General Virology 97: 1297-1303](각각 전체로서 본원에 참고로 혼입된다)에 개시된 NDV이다. 몇몇 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV와 상이한 종류 또는 균주의 NDV로부터 유래된다. 몇몇 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV와 동일한 NDV의 균주로부터 유래된다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV F 단백질 이외의 F 단백질이다. 특정 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV F 단백질을 교체한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에 사용된 NDV는 아미노산 돌연변이 L289A를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 발현하도록 조작된 라소타 균주 골격을 포함한다. 특정 실시양태에서, 라소타 균주 게놈의 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 50에 제시된 바와 같다.

[0089] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에 사용되는 NDV는 NDV 라소타 균주의 F 단백질 절단 부위를 갖는 돌연변이된 F 단백질 또는 거대세포바이러스(CMV)의 당단백질 B를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에 사용되는 NDV는 국제특허출원 공보 제WO 2015/032755호에 기재된 바와 같은 하기의 서열 중 하나를 갖는 F 단백질 절단을 갖는 돌연변이된 F 단백질을 포함한다: S116: <sup>111</sup>H-N-R-T-K-S/F<sup>117</sup>(서열번호 56); S116K: <sup>111</sup>H-N-~~K~~-T-K-S/F<sup>117</sup>(서열번호 58); S116m: <sup>111</sup>H-N-R-~~M~~-K-S/F<sup>117</sup>(서열번호 69); S116KM: <sup>111</sup>H-N-~~K~~-~~M~~-S/F-I<sup>118</sup>(서열번호 70); 또는 R116: <sup>111</sup>H-N-R-T-K-~~R~~/F-I<sup>118</sup>(서열번호 71). NDV F 단백질로 조작될 수 있는 돌연변이된 F 단백질 절단 부위의 유형에 대한 기재에 대해서 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 국제특허출원 공보 제WO 2015/032755호를 참조한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV F 단백질 이외의 것이다. 특정 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV F 단백질을 교체한다.

[0090] 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에 사용되는 NDV는 전체로서 본원에 참고로 혼입되는, 국제특허출원 공보 제WO 2015/032755호에 기재된 변형된 73T 균주이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에 사용되는 NDV는 전체로서 본원에 참고로 혼입되는, 국제특허출원 공보 제WO 2015/032755호에 기재된 r73T-R116 바이러스(F 단백질 절단 부위 <sup>111</sup>H-N-R-T-K-R/F-I<sup>118</sup>(서열번호 71)를 갖는 r73T 균주)이다. 추가의 실시양태에서, NDV는 60, 102, 144, 198 또는 318 nt 길이의 HN 및 L 유전자간 비-코딩 서열을 포함한다.

[0091] 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 NDV가 적어도 부분적으로 감염성을 유지하고 생체내에서 복제할 수 있되, 단지 낮은 역가를 발생시켜 비-병원성을 나타내는 임상 수준 미만의 감염을 야기하도록 약독화된다(예를 들어, 문헌[Khattar et al., 2009, J. Virol. 83:7779-7782] 참조). 이러한 약독화된 NDV는 바이러스가 면역원, 예를 들어, 생백신으로서 작용하기 위해 대상체에게 투여되는 실시양태에 특히 적합할 수 있다. 상기 바이러스는 당해 분야에서 공지된 임의의 방법에 의해 약독화될 수 있다. 특정 실시양태에서, NDV 게놈은 자손이 생성되고 감염 수준이 무증상이도록 약독된 바이러스의 감염 및 복제에 필요한 서열을

포함한다. 특정 실시양태에서, NDV는 인간 세포에서 복제 가능하다.

[0092]

몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 NDV V 단백질 코딩 서열을 포함하지 않는다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 돌연변이된 V 단백질을 발현한다. 돌연변이된 V 단백질의 예에 대해서는 예를 들어, 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Elankumaran et al., 2010, J. Virol. 84(8): 3835-3844]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 중간독성 또는 강독성 NDV는 예컨대, 문헌[Elankumaran et al., 2010, J. Virol. 84(8): 3835-3844]에 개시된 바와 같은 돌연변이된 V 단백질을 발현한다.

[0093]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 각각이 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 미국 특허 공보 제7,442,379호, 제6,451,323호 또는 제6,146,642호, 미국특허출원 공보 제2014/0271677 A1호, 국제특허출원 공보 제WO 2014/0158811호 또는 미국특허출원 공보 제2016/0015760 A1호에 개시된 NDV이다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에 사용된 NDV는 각각이 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 미국특허출원 공보 제2014/0271677 A1호, 국제특허출원공보 제WO 2014/0158811호 또는 미국특허출원 공보 제2016/0015760 A1호의 섹션 5.1에 기재된 NDV이다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 이중 캡타이드 또는 단백질을 코딩하고 발현하도록 유전적으로 조작된다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 키메라 NDV 또는 본원에 개시된 키메라 NDV(예를 들어, 하기 섹션 1.2 및/또는 섹션 2 참조)이다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 각각이 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 미국특허출원 공보 제2012/0058141호, 제2012/0122185호, 제2016/0015760 A1호, 또는 제2014/0271677 A1호, 또는 국제특허출원 공보 제WO 2014/158811호에 개시된 키메라 NDV이다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 조합요법에서 사용되는 NDV는 사이토카인, 예를 들어, IL-12를 발현하도록 조작된 계놈을 포함하는 키메라 NDV이다.

[0094]

## 1.2. 키메라 뉴캐슬병 바이러스

[0095]

하나의 양태에서, 본원은 IL-12 또는 IL-12 유도체(예를 들어, 섹션 1.2.1을 참조한다)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 계놈을 포함하는 키메라 NDV를 기재한다. 즉, NDV는 상기 바이러스로 감염된 세포에서 발현되는 IL-12 또는 IL-12 유도체를 코딩하도록 조작된 "골격"으로서 작용한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 IL-12 또는 그의 유도체를 포함한다. 임의의 NDV 유형 또는 균주, 예컨대 비제한적으로 천연 균주, 변이체 또는 돌연변이체, 돌연변이된 바이러스, 재조합체 및/또는 유전적으로 조작된 바이러스가 본원에 기재된 키메라 NDV의 골격으로서 작용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전자 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV이다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 비-암세포에 비해 암세포에서 우선적으로 복제한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 약독화되지만, 적어도 부분적으로 감염성인 채로 있으며, 생체내에서 복제할 수 있지만 비-병원성이고 단지 낮은 역가의 NDV 자손을 생성시켜, 무증상 수준의 감염을 생성시킨다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV 계놈은 자손이 생성되고 감염 수준이 무증상성이도록 상기 바이러스의 감염 및 복제에 필요한 서열을 포함한다. NDV의 약독화 기법, 예를 들어 계놈내 돌연변이 또는 치환 및 NDV V 단백질의 변형 또는 결실은 당해 분야에 공지되어 있으며 본원에 기재된 키메라 NDV의 약독화에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 인간 세포에서 복제 가능하다.

[0096]

특정 양태에서, 본원은 키메라 NDV로 감염된 세포에서 발현될 수 있는 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 계놈을 포함하는 상기 바이러스를 기재한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자 및 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드를 포함하는 패키징된 계놈을 포함하는 키메라 NDV를 기재한다. 특정한 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 고도로 융합유도성이다. 특정 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 돌연변이체 절단 부위(본원에 기재된 바와 같은)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 아미노산 돌연변이 L289A(즉, 라스타 F 단백질의 L289에 상응하는 아미노산 위치에서 L에서 A로의 치환)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키메라 NDV는 아미노산 돌연변이 L289A(즉, 라스타 F 단백질의 L289에 상응하는 아미노산 위치에서 L에서 A로의 치환)를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 계놈을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV와 상이한 유형 또는 균주의 NDV로부터 유래된다. 다른 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV와 동일한 유형 또는 균주의 NDV로부터 유래된다. 특정 실시양태에서, L289A 돌연변이된 F 단백질은 절단 부위에 1, 2 또는 3개의 아르기닌 잔기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV F 단백질 이외의 것이다. 특정 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV F 단백질을 교체한다. 특정 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 비리온에 통합된다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 및 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자

를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 키메라 NDV의 골격으로서 작용하는 NDV는 약독성이다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 및 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 상기 키메라 NDV의 골격으로서 작용하는 NDV의 게놈의 F 단백질을 교체한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 및 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 키메라 NDV의 골격으로서 작용하는 NDV는 라소타 균주이고, 여기에서 상기 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 상기 키메라 NDV의 골격으로서 작용하는 NDV의 게놈의 F 단백질을 교체하며, 여기에서 상기 돌연변이된 NDV F 단백질은 아미노산 돌연변이 L289A(즉, 라소타 F 단백질의 L289에 상응하는 아미노산 위치에서 L에서 A로의 치환)를 갖는다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 및 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 키메라 NDV의 골격으로서 작용하는 NDV는 라소타 균주이고, 여기에서 상기 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 상기 키메라 NDV의 골격으로서 작용하는 NDV의 게놈의 F 단백질을 교체하며, 여기에서 상기 돌연변이된 NDV F 단백질은 아미노산 돌연변이 L289A(즉, 라소타 F 단백질의 L289에 상응하는 아미노산 위치에서 L에서 A로의 치환) 및 라소타 균주 F 단백질 절단 부위(GRQGRL(서열번호 72))를 갖는다.

[0097] 일부 실시양태에서, 본원은 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 기재하며, 여기에서 상기 키메라 NDV의 골격으로서 작용하는 NDV는, 각각이 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Kim et al., 2017, PLOS ONE 12(3): e0173965] 및 문헌[Kim et al., 2016, J. of General Virology 97: 1297-1303]에 개시된 NDV이다.

[0098] 일부 실시양태에서, 본원은 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 기재하며, 여기에서 상기 키메라 NDV의 골격으로서 작용하는 NDV는 서열번호 50에 제시된 서열을 갖는 게놈을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원은 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 기재하며, 여기에서 상기 팩키징된 게놈은 서열번호 50의 뉴클레오타이드 서열 및 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하거나 이들로 이루어진다. 특정한 실시양태에서, 트랜스유전자는 2개의 NDV 유전자에 대한 전사 유닛(예를 들어, P 및 M 전사 유닛) 사이에 삽입된다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본원은 (i) IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자 및 (ii) 문헌[Elankumaran et al., 2010, J. Virol. 84(8): 3835-3844]에 개시된 바와 같은 돌연변이된 NDV V 단백질-코딩 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 기재한다. 다른 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV는 NDV V 단백질-코딩 서열을 포함하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 키메라 NDV의 모 골격은 문헌[Elankumaran et al., 2010, J. Virol. 84(8): 3835-3844]에 개시된 바와 같은 돌연변이된 V 단백질을 코딩하도록 조작된 중간독성 또는 강독성 NDV이다.

[0100] 몇몇 실시양태에서, 본원은 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자 및 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 제공하며, 여기에서 상기 돌연변이된 F 단백질은 NDV 라소타 균주의 F 단백질 절단 부위 또는 거대세포바이러스(CMV)의 당단백질 B를 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원은 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자 및 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 제공하며, 여기에서 상기 돌연변이된 F 단백질은 국제특허출원 공보 제WO 2015/032755호에 기재된 바와 같은 하기의 서열 중 하나를 갖는 F 단백질 절단을 갖는다: S116: <sup>111</sup>H-N-R-T-K-S/F<sup>117</sup>(서열번호 56); S116K: <sup>111</sup>H-N-~~K~~-T-K-S/F<sup>117</sup>(서열번호 58); S116m: <sup>111</sup>H-N-R-~~M~~-K-S/F<sup>117</sup>(서열번호 69); S116KM: <sup>111</sup>H-N-~~K~~-~~M~~-S/F-I<sup>118</sup>(서열번호 70); 또는 R116: <sup>111</sup>H-N-R-T-K-~~R~~/F-I<sup>118</sup>(서열번호 71). NDV F 단백질로 조작될 수 있는 돌연변이된 F 단백질 절단 부위의 유형에 대한 기재에 대해서, 예를 들어 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 국제특허출원 공보 제WO 2015/032755호를 참조한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV F 단백질 이외의 것이다. 특정 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 골격 NDV F 단백질을 교체한다.



- [0101] 몇몇 실시양태에서, 본원은 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 제공하며, 여기에서 상기 키메라 NDV의 골격으로서 작용하는 NDV는 전체로서 본원에 참고로 혼입되는, 국제특허출원 공보 제WO 2015/032755호에 기재된 변형된 73T 균주이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 제공하며, 여기에서 상기 키메라 NDV의 골격으로서 작용하는 NDV는 전체로서 본원에 참고로 혼입되는, 국제특허출원 공보 제WO 2015/032755호에 기재된 r73T-R116 바이러스(F 단백질 절단 부위 <sup>111</sup>H-N-R-T-K-R/F-I<sup>118</sup>(서열번호 71)를 갖는 r73T 균주)이다. 추가의 실시양태에서, 키메라 NDV는 60, 102, 144, 198 또는 318 뉴클레오타이드 길이의 HN 및 L 유전자간 비-코딩 서열을 포함한다.
- [0102] 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 하기 섹션 2에 기재된 키메라 NDV이다. 바람직한 실시양태에서, 키메라 NDV는 하기 섹션 2에 기재된 NDV-huIL-12이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 키메라 NDV는 서열번호 51에 제시된 서열을 갖는 게놈을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 키메라 NDV는 서열번호 52에 제시된 서열을 갖는 게놈을 포함한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 키메라 NDV는 서열번호 6-에 제시된 서열을 갖는 게놈을 포함한다.
- [0103] 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 IL-12는 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 61에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0104] 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 IL-12는 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하며, 여기에서 상기 IL-12는 신호 펩타이드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 26에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0105] 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 IL-12는 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 63에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 68에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0106] 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 IL-12는 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 여기에서 상기 IL-12는 신호 펩타이드를 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 53에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 서열번호 66에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0107] 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV는 본원에 기재된 분석(예를 들어, 하기 섹션 2에 기재된 분석)에서 IL-12p70, IFN- $\gamma$  발현, 또는 IL-12p70 및 IFN- $\gamma$  모두를 유도한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV에 의한 종양 샘플의 치료는 상기 키메라 NDV에 의한 치료 전 종양 샘플의 유전자 발현 프로파일(GEP) 점수에 비해 GEP의 증가를 생성시킨다. 예를 들어, 상기 GEP 점수에 관하여 실시예 2.3을 참조한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV에 의한, 하기 섹션 2에 기재된 바와 같은 종양 샘플의 치료는 하기 섹션 2에 기재된 바와 같은 키메라 NDV에 의한 치료 전 종양 샘플의 GEP 점수에 비해 종양 샘플의 GEP 점수를 증가시킨다. 하나의 실시양태에서, 대상체의 종양 샘플은 -0.318 미만의, 표 15의 18-유전자 특징의 유전자 발현 프로파일(GEP) 점수를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체의 종양은 -0.318 초과, 표 15의 18-유전자 특징의 유전자 발현 프로파일(GEP) 점수를 갖는다. 임의의 이론에 얽매이지 않는 것은 아니지만, GEP 점수의 증가는 항-PD-1 항체(예를 들어, 항-PD-1 차단 항체), 예를 들어, 펄브롤리주맵에 의한 치료에 더 반응성인 듯한 종양을 생성시킬 것으로 여겨진다. 따라서, 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체(예를 들어, 항-PD-1 차단 항체, 예를 들어 펄브롤리주맵 또는 섹션 1.5에 기재된 또 다른 항체)에 의한 치료에 불응성이거나, 재발되거나 무반응성인 암을 갖는 환자에게 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV의 투여는 상기 환자를 항-PD-1 항체(예를 들어, 항-PD-1 차단 항체, 예를 들어 펄브롤리주맵 또는 섹션 1.5에 기재된 또 다른 항체)에 의한 치료에 반응성이 되게 할 수 있다. 특히, 펄브롤리주맵(키트루다(KEYTRUDA)(등록상표), 머크 앤드 캄파니 인코포레이티드(Merck & Co., Inc.), 미국 뉴저지주 케닐워쓰 소재)에 의한 치료에 불응성이거나, 재발되거나 무반응성인 암 환자에게 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV의 투여는 상기 환자를 펄브롤리주맵에 의한 치료에 반응성이 되게 할 수 있다. 따라서, 하나의 실시양태에서, 본원은 암을 갖는 대상체에서 항-PD-1 요법에 대한 반응을 증가시키는 방법을 제공한다.

- [0108] 또 다른 실시양태에서, 본원은 (i) IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자, 및 (ii) 이중 인터페론 길항제를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 기재한다. 이중 인터페론 길항제를 발현하도록 조작된 키메라 NDV의 예에 대해서, 예를 들어 본원에 참고로 혼입되는 미국특허출원 공보 제2012-0058141호를 참조한다.
- [0109] 인터페론 길항제를 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 기법, 예컨대, 각각이 전체로서 본원에 참고로 인용되는 미국특허 공보 제6,635,416호; 미국특허 공보 제7,060,430호; 및 미국특허 공보 제7,442,527호에 기재된 기법을 사용하여 식별할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이중 인터페론 길항제는 바이러스 단백질이다. 상기와 같은 바이러스 단백질은 임의의 바이러스로부터 획득될 수 있거나 유래될 수 있고, 바이러스는 임의의 종을 감염시킬 수 있다(예를 들어, 상기 바이러스는 인간 또는 비-인간 포유동물을 감염시킬 수 있다). 예시적 이중 인터페론 길항제는 니파(Nipah) 바이러스 W 단백질, 니파 V 단백질, 에볼라(Ebola) 바이러스 VP35 단백질, 백시니아 바이러스 E3L 단백질, 인플루엔자 바이러스 NS1 단백질, 호흡기 세포융합 바이러스(RSV) NS2 단백질, 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV) 1형 ICP34.5 단백질, C형 간염 바이러스 NS3-4 프로테아제, 선천성 면역에 대한 유도 또는 반응을 차단하는 우성 음성 세포 단백질(예를 들어, STAT1, MyD88, IKK 및 TBK), 및 선천성 면역 반응의 세포 조절제(예를 들어, SOCS 단백질, PIAS 단백질, CYLD 단백질, IκB 단백질, Atg5 단백질, Pin1 단백질, IRAK-M 단백질 및 UBP43)를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 예를 들어, 이중 인터페론 길항제에 대한 추가 정보에 대해서는 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 미국 특허출원 공보 제2012/0058141호를 참조한다.
- [0110] 임의의 NDV 유형 또는 균주, 예컨대 비제한적으로 천연 균주, 변이체 또는 돌연변이체, 돌연변이된 바이러스, 재조합체 및/또는 유전적으로 조작된 바이러스는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 및 몇몇 실시양태에서, 이중 인터페론 길항제 및/또는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하도록 조작된 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV에 대한 골격으로서 작용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전자 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 섹션 1.1에 기재된 NDV이다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전자 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 천연 균주이다. 몇몇 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전자 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 용해성 균주이다. 다른 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전자 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 비-용해성 균주이다. 몇몇 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전자 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 약독성 균주이다. 몇몇 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전자 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 중간독성 균주이다. 몇몇 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전자 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 강독성 균주이다. NDV 균주의 구체적인 예에는 73-T 균주, NDV HUI 균주, 울스터(Ulster) 균주(예를 들어, 진뱅크 U25837번 참조), MTH-68 균주, 이탈리아(Italien) 균주(예를 들어, 진뱅크 EU293914번 참조), 히크만(Hickman) 균주(예를 들어, 진뱅크 AF309418번 참조), PV701 균주, 히츠너(Hitchner) B1 균주(예를 들어, 진뱅크 AF309418번 또는 NC\_002617번 참조), 라소타(La Sota) 균주(예를 들어, 진뱅크 AY845400번 및 JF950510.1번 및 GI 56799463번 참조), YG97 균주(예를 들어, 진뱅크 AY351959번 또는 AY390310번 참조), MET95 균주(예를 들어, 진뱅크 AY143159번 참조), 로아킨(Roakin) 균주(예를 들어, 진뱅크 AF124443번 참조) 및 F48E9 균주(예를 들어, 진뱅크 AF163449번 및 U25837번 참조)가 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전자 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 히츠너 B1 균주이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전자 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 진뱅크 AF309418번 또는 NC\_002617번으로 확인된 B1 균주이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 유전자 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 ATCC VR2239번으로 확인된 NDV이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 유전자 조작을 위한 골격으로서 작용하는 NDV는 라소타 균주이다.
- [0111] 몇몇 실시양태에서, 키메라 NDV의 약독화, 또는 추가의 약독화는 상기 키메라 NDV가 적어도 부분적으로 감염성을 유지하고 생체내에서 복제할 수 있되, 단지 낮은 역가를 발생시켜 비-병원성인 임상 수준 미만의 감염을 야기하도록 한다(예를 들어, 문헌[Khattar et al., 2009, J. Virol. 83:7779-7782] 참조). 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 V 단백질의 결실에 의해 약독화된다. 이러한 약독화된 키메라 NDV는 바이러스가 면역원, 예를 들어, 생백신으로서 작용하기 위해 대상체에게 투여되는 실시양태에 특히 적합할 수 있다. 상기 바이러스는 당분야에서 공지된 임의의 방법에 의해 약독화될 수 있다.
- [0112] IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV의 특정 실시양태에서, 상기 패키징된 게놈은 또한 하나 이상의 다른 트랜스유전자, 예를 들어 면역세포의 억제 수용체의 길항제, 면역세포의 보조자극 수용체의 작용제, 추가적인 사이토카인, 종양 항원, 세포사멸-전구 분자, 항-세포사멸 분자, 자살 유전자, 또는 이중 인터페론 길항제를 포함한다. 면역세포의 억제 수용체의 비제한적인 예는 섹션 1.7.6.1에 제공된다. 면역세포의 보조자극 수용체의 비제한적인 예는 섹션 1.7.6.1에 제공된다. 사이토



카인의 비제한적인 예는 IL-2(예를 들어, 진뱅크 수탁번호 NM\_000586.3 및 GI 번호 125661059), IL-7(예를 들어, 진뱅크 수탁번호 NM\_000880.3, NM\_001199886.1, NM\_001199887.1 및 NM\_001199888.1 및 GI 번호 315467865, 315467866, 315467868, 및 315467870), IL-9(예를 들어, 진뱅크 수탁번호 NM\_000590.1 및 GI 번호 10834979), IL-15(예를 들어, 진뱅크 수탁번호 NM\_172175.2 및 NM\_000585.4 및 GI 번호 323098328 및 323098327), IL-17(예를 들어, 진뱅크 수탁번호 NM\_002190.2 및 GI 번호 27477085), IL-21(예를 들어, 진뱅크 수탁번호 NM\_021803.3 및 NM\_001207006.2 및 GI 번호 365733583 및 365733582), IL-22(예를 들어, 진뱅크 수탁번호 NM\_020525.4 및 GI 번호 41393566), IFN-감마(예를 들어, 진뱅크 수탁번호 NM\_000619.2 및 GI 번호 56786137), GM-CSF(예를 들어, 진뱅크 수탁번호 M11220\_1 및 GI 번호 183363), 및 TNF-알파(예를 들어, 진뱅크 수탁번호 NM\_000594.3)를 포함한다. 종양 항원의 비제한적인 예는 MAGE-1, MAGE-3, BAGE, GAGE-1, GAGE-2, N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제-V, p-15, gp100, MART-1/멜란(Melan)A, TRP-1(gp75), 티로시나제, 사이클린-의존성 키나제 4,  $\beta$ -카네틴, MUM-1, CDK4, HER-2/neu, 인유두종바이러스-E6, 인유두종바이러스 E7, CD20, 태아암항원(CEA), 표피성장인자 수용체, MUC-1, 카스파제-8, CD5, 뮤신-1, 루이스엑스(Lewisx), CA-125, p185HER2, IL-2R, Fap- $\alpha$ , 테나신, 메탈로프로테이나제와 관련된 항원, 및 CAMPATH-1을 포함한다. 종양 항원의 다른 예는 비제한적으로 KS 1/4 범-암종 항원, 난소암종 항원(CA125), 전립선산 포스페이트, 전립선 특이 항원, 흑색종-관련 항원 p97, 흑색종 항원 gp75, 고분자량 흑색종 항원(HMW-MAA), 전립선 특이성 막항원, CEA, 다형태성 상피 뮤신 항원, 유지방구 항원, 결장직장 종양-관련 항원(예를 들어, CEA, TAG-72, CO17-1A, GICA 19-9, CTA-1 및 LEA), 버킷 림프종 항원-38.13, CD19, B-림프종 항원-CD20, CD33, 흑색종 특이 항원(예를 들어, 강글리오사이드 GD2, 강글리오사이드 GD3, 강글리오사이드 GM2, 강글리오사이드 GM3), 종양-특이성 이식 유형의 세포-표면 항원(TSTA)(예를 들어, 바이러스-유도된 종양 항원, 예컨대 T-항원 DNA 종양 바이러스 및 RNA 종양 바이러스의 외피 항원), 종양태아 항원-알파-태아단백질, 예를 들어 결장의 CEA, 방광 종양 종양태아 항원, 분화 항원(예를 들어, 인간 폐 암종 항원 L6 및 L20), 섬유육종의 항원, 백혈병 T 세포 항원-Gp37, 네오당단백질, 스펅고지질, 유방암 항원(예를 들어, EGFR(표피성장인자 수용체), HER2 항원(<sup>p185</sup>HER2) 및 HER2 neu 에피토프), 다형태성 상피 뮤신(PEM), 악성 인간 림프구 항원-APO-1, 분화 항원(예를 들어, 태아 적혈구, 1차 내배엽에서 발견되는 I 항원, 성인 적혈구, 착상전 배아에서 발견되는 I 항원, 위 선암종에서 발견되는 I(Ma), 유방 상피에서 발견되는 M18, M39, 골수양 세포에서 발견되는 SSEA-1, 대장암에서 발견되는 VEP8, VEP9, My1, VIM-D5, D<sub>156-22</sub>, 결장 선암종에서 발견되는 TRA-1-85(혈액 그룹 H), C14, 폐선암종에서 발견되는 F3, 위암에서 발견되는 AH6, 태아암종 세포에서 발견되는 Y 합텐, Le<sup>y</sup>, A431 세포에서 발견되는 TL5(혈액 그룹 A), EGF 수용체, 췌장암에서 발견되는 E1 시리즈(혈액 그룹 B), 태아암종 세포에서 발견되는 FC10.2, 선암종에서 발견되는 위선암종 항원, CO-514(혈액 그룹 Lea), 선암종에서 발견되는 NS-10, A431 세포의 EGF 수용체에서 발견되는 CO-43(혈액 그룹 Leb), G49, 결장 선암종에서 발견되는 MH2(혈액 그룹 ALeb/Ley), 결장암에서 발견되는 19.9, 골수양 세포에서 발견되는 위암 뮤신, T5A7, 흑색종에서 발견되는 R24, 배아 암종세포에서 발견되는 4.2, GD3, D1.1, OFA-1, GM2, OFA-2, GD2, 및 M1:22:25:8, 및 4 내지 8-세포기 배아에서 발견되는 SSEA-3 및 SSEA-4), 피부 T 세포 림프종으로부터의 T 세포 수용체 유래된 펩타이드, 유방암과 관련된 C-반응성 단백질(CRP), 암항원-50(CA-50), 암항원 15-3(CA15-3), 위장암과 관련된 암항원-19(CA-19) 및 암항원-242, 암종 관련된 항원(CAA), 크로모그라닌 A, 상피 뮤신 항원(MC5), 인간 상피 특이 항원(E1A), 루이스(a) 항원, 흑색종 항원, 흑색종 관련 항원 100, 25 및 150, 뮤신-유사 암종-관련 항원, 다중약물 내성관련 단백질(MRPm6), 다중약물 내성 관련 단백질(MRP41), Neu 종양유전자 단백질(C-erbB-2), 뉴런 특이성 에놀라제(NSE), P-당단백질(mdr1 유전자 산물), 다중약물-내성-관련 항원, p170, 다중약물-내성-관련 항원, 전립선 특이 항원(PSA), CD56, 및 NCAM을 포함한다. 세포사멸-전구 분자의 비제한적인 예는 Bax, Bak, Bad, BID, Bcl-xS, Bim, Noxa, Puma, AIF, FasL, 및 TRAIL을 포함한다. 항-세포사멸 분자의 비제한적인 예는 Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, 및 XIAP를 포함한다. 자살 유전자의 비제한적인 예는 티미딘 키나제를 포함한다.

[0113] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV는 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자 및 하기의 트랜스유전자 중 1개, 2개, 3개 이상, 또는 전부를 포함하는 패키징된 게놈을 포함한다: (1) 면역 세포의 보조 자극 신호의 작용제; (2) 면역 세포의 억제 신호의 길항제; (3) 사이토카인; (4) 종양 항원; (5) 이중 인터페론 길항제; (6) 세포사멸-전구 분자; (7) 항-세포사멸 분자; 및/또는 (8) 자살 유전자. 또한, 패키징된 게놈은 돌연변이된 F 단백질(예를 들어, 본원에 기재된 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈, 및 몇몇 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 및/또는 이중 인터페론 길항제를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 게놈 외에, 키메라 NDV의 패키징된 게놈은 자살 유전자(예를

들어, 티미딘 키나제), 또는 NDV 복제 또는 기능을 억제하는 또 다른 분자(NDV가 항생제 또는 항-바이러스제에 민감하게 만드는 유전자)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈, 및 몇몇 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 및/또는 이중 인터페론 길항제를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 팩키징된 게놈 외에, 키메라 NDV의 팩키징된 게놈은 조직 특이성 마이크로RNA(miRNA) 표적 부위(예를 들어, miR-21, miR-184, miR-133a/133b, miR-137 및/또는 miR-193a 마이크로RNA에 의해 표적화되는 부위)를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 팩키징된 게놈은 miRNA 표적 부위(들)를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하지 않는다.

[0114] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV는 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 팩키징된 게놈은 이중 인터페론 길항제를 코딩하지 않는다.

[0115] 일부 실시양태에서, 키메라 NDV의 친화성(tropism)이 변경된다. 특정 실시양태에서, 상기 바이러스의 친화성이 조직 특이적 또는 종양 특이적 프로테아제, 예컨대, 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP) 및 유로키나제(urokinase)에 의해 인식되는 F 단백질 절단 부위의 변경에 의해 변경된다. 다른 실시양태에서, 바이러스의 친화성은 조직 특이적 miRNA 표적 부위의 도입에 의해 변경된다. 몇몇 실시양태에서, NDV HN 단백질은 종양 특이적 수용체를 인식하도록 돌연변이된다.

[0116] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV는 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 본원에 기재된 키메라 NDV의 팩키징된 게놈은 추가적인 트랜스유전자(들)를 포함하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 팩키징된 게놈은 이중 인터페론 길항제(들)를 코딩하는 트랜스유전자(들)를 포함하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 팩키징된 게놈은 하기 중 1개, 2개 이상, 또는 전부를 코딩하는 트랜스유전자(들)를 포함하지 않는다: (1) IL-12 이외의 하나 이상의 사이토카인을 코딩하는 트랜스유전자(들); (2) 하나 이상의 종양 항원을 코딩하는 트랜스유전자(들); (3) 하나 이상의 항-세포사멸 분자(들)를 코딩하는 트랜스유전자(들); (4) 자살 유전자를 코딩하는 트랜스유전자(들); (5) 면역세포의 보조자극 신호의 작용제(들)를 코딩하는 트랜스유전자(들); (6) 면역세포의 억제 신호의 하나 이상의 길항제(들)를 코딩하는 트랜스유전자(들); 또는 (7) 하나 이상의 세포사멸-전구 분자(들)를 코딩하는 트랜스유전자(들).

[0117] 몇몇 실시양태에서, 키메라 NDV의 게놈은 IL-12 또는 그의 유도체(예를 들어, 인간 IL-12) 이외의 이중 단백질을 코딩하는 이중 서열을 포함하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 게놈은 NDV에서 발견되는 유전자 및 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 게놈은 NDV에서 발견되는 유전자 및 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하지만 임의의 다른 트랜스유전자는 포함하지 않는다.

[0118] 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 게놈은 IL-12 또는 그의 유도체 이외의 이중 단백질 및 돌연변이된 NDV F 단백질을 코딩하는 이중 서열을 포함하지 않으며, 여기에서 상기 돌연변이된 NDV F 단백질은 천연 NDV F 단백질을 교체한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 게놈은 (1) NDV F 단백질 이외의 NDV에서 발견되는 유전자; (2) IL-12 또는 그의 유도체(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자, 및 (3) NDV F 단백질을 교체하는, 본원에 기재된 바와 같은 돌연변이된 NDV F 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV는 팩키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 게놈은 (1) NDV F 단백질 이외의 NDV에서 발견되는 유전자; (2) IL-12 또는 그의 유도체(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자, 및 (3) NDV F 단백질을 교체하는, 본원에 기재된 바와 같은 돌연변이된 NDV F 단백질을 포함하나, 임의의 다른 트랜스유전자는 포함하지 않는다.

[0119] 일부 실시양태에서, 하기 중 하나 이상의 물질이 키메라 NDV에 의해 세포에서 키메라 단백질 또는 융합 단백질로서 발현된다: (1) IL-12 또는 그의 유도체; (2) 이중 인터페론 길항제 및/또는 (3) 돌연변이된 F 단백질. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 세포에서 키메라 NDV에 의해 키메라 단백질 또는 융합 단백질로서 발현된다. 특정 실시양태에서, 돌연변이된 F 단백질은 키메라 NDV에 의해 키메라 단백질 또는 융합 단백질로서 발현된다. 특정 실시양태에서, 키메라 단백질 또는 융합 단백질은 NDV F 또는 NDV HN 단백질의 막관통 및 세포질 도메인 또는 이의 단편, 및 앞 문장에서 언급된 분자들 중 한 분자를 포함하는 세포의 도메인을 포함한다. 이러한 키메라 단백질 또는 융합 단백질의 설명에 대해서는 각각이 본원에 참고로 혼입되는 미국 특허출원 공보 제2012-0122185호 및 국제출원 공보 제WO 2007/064802호를 참조한다.

- [0120] 본원의 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자는 2개의 전사 유닛들 사이의 골격 NDV의 게놈 내로 삽입될 수 있다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자는 M 전사 유닛과 P 전사 유닛 사이 또는 HN 전사 유닛과 L 전사 유닛 사이에서 골격 NDV의 게놈 내로 삽입된다. 본원의 다른 실시양태에 따르면, 본원에 기재된 하나 이상의 다른 트랜스유전자 또는 뉴클레오타이드 서열, 예를 들어 이중 인터페론 길항제 및/또는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 것들은 2개 이상의 전사 유닛들 사이(예를 들어, M 전사 유닛과 P 전사 유닛 사이, 또는 HN 전사 유닛과 L 전사 유닛 사이)에서 골격 NDV의 게놈 내로 삽입될 수 있다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 키메라 NDV는, 각각이 전체로서 본원에 도입되는 미국특허출원 공보 제2014/0271677 A1호 또는 제2016/0015760 A1호, 또는 국제특허출원 공보 제WO 2014/158811호의 섹션 5.2에 기재된 NDV이다.
- [0122] **1.2.1. IL-12**
- [0123] 하나의 양태에서, 본원은 IL-12 또는 그의 유도체(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 제공한다. 키메라 NDV는 암을 치료하기 위해 단독으로 또는 하나 이상의 다른 요법, 예를 들어 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제와 함께 사용될 수 있다.
- [0124] 또 다른 양태에서, 본원은 키메라 NDV 또는 키메라 NDV를 포함하는 조성물을 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제 또는 상기와 같은 길항제를 포함하는 조성물과 함께 사용하여 암을 치료하는 방법을 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 인터류킨-12("IL-12")(예를 들어, IL-12의 p35 및 p40 서브유닛) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 IL-12 p35 서브유닛 또는 그의 유도체를 코딩하는 제1 트랜스유전자 및 IL-12 p40 서브유닛 또는 그의 유도체를 코딩하는 제2 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 키메라 NDV로 감염된 세포에 의해 발현된다. 특정 실시양태에서, 길항제는 PD-1 차단 항체(예를 들어, 니볼루맵 또는 펄브롤리주맵)이다. 일부 실시양태에서, 길항제는 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 아벨루맵)이다.
- [0125] 또 다른 양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 키메라 NDV 또는 키메라 NDV를 포함하는 조성물을 나타내며, 여기에서 상기 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, IL-12의 p35 및 p40 서브유닛) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 상기 방법은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제 또는 상기와 같은 길항제를 포함하는 조성물을 투여함을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 키메라 NDV로 감염된 세포에 의해 발현된다. 특정 실시양태에서, 길항제는 PD-1 차단 항체(예를 들어, 니볼루맵 또는 펄브롤리주맵)이다. 일부 실시양태에서, 길항제는 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 아벨루맵)이다.
- [0126] 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈 중의 트랜스유전자에 의해 코딩되는 IL-12 또는 그의 유도체는 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 임의의 IL-12일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 인간, 개, 고양이, 말, 돼지 또는 소 IL-12 또는 그의 유도체일 수 있다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 인간 IL-12 또는 그의 유도체이다. 전형적인 IL-12는 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 2개의 별도의 유전자, IL-12A(p35 서브유닛) 및 IL-12B(p40 서브유닛)에 의해 코딩된 이중이량체로 이루어진다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NM\_000882.3(GI 번호 325974478)은 예시적인 인간 IL-12A 핵산 서열을 제공한다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NM\_002187.2(GI 번호 24497437)는 예시적인 인간 IL-12B 핵산 서열을 제공한다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NP\_000873.2(GI 번호 24430219)는 예시적인 인간 IL-12A(p35 서브유닛) 아미노산 서열을 제공한다. 진뱅크(상표) 수탁번호 NP\_002178.2(GI 번호 24497438)는 예시적인 인간 IL-12B(p40 서브유닛) 아미노산 서열을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈에 의해 코딩된 IL-12 또는 그의 유도체는 링커 서열에 의해 임의로 분리된, IL-12 p35 서브유닛(또한 "IL-12A"라 칭한다) 또는 그의 유도체 및 IL-12 p40 서브유닛(또한 "IL-12B"라 칭한다) 또는 그의 유도체를 포함하는 단일 폴리펩타이드 쇄로 이루어진다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈에 의해 코딩된 IL-12 또는 그의 유도체는 2개의 폴리펩타이드 쇄: (i) IL-12 p35 서브유닛 또는 그의 유도체를 포함하는 제1 폴리펩타이드, 및 (ii) IL-12 p40 서브유닛 또는 그의 유도체를 포함하는 제2 폴리펩타이드로 이루어진다. 몇몇 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자는 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 및 IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하며, 여기에서 상기 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 및 IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 내부 리보솜 진입 부위에 의해 분리된다. 서열번호 29, 55 및 65는 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열을 제공한다. 서열번호 27, 54, 57, 59 및 64는 IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 예시적인 뉴클레오타이드 서열을 제공한다. 특정



실시양태에서, IL-12는 각각 서열번호 41 및 38에 제시된 p35 및 p40 서브유닛 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12는 서열번호 25 및 38에 제시된 p35 및 p40 서브유닛 서열을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, IL-12는 섹션 2에 제공된 p35 및 p40 서브유닛 서열, 예를 들어 각각 서열번호 25 및 23, 또는 각각 서열번호 41 및 40을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈에 의해 코딩된 IL-12는 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 단일 폴리펩타이드 쇄로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈에 의해 코딩된 IL-12는 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 단일 폴리펩타이드 쇄로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈에 의해 코딩된 IL-12는 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 단일 폴리펩타이드 쇄로 이루어진다. 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈에 의해 코딩된 IL-12는 섹션 2에 제공된 아미노산 서열, 예를 들어 서열번호 22를 포함하는 단일 폴리펩타이드 쇄로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자의 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 26, 53, 61, 63, 66 또는 68에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자의 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 26, 53, 61, 63, 66 또는 68에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛 및 IL-12 p40 서브유닛 또는 그의 유도체(들)는 서로 직접 융합된다. 특정 실시양태에서, 서로 직접 융합된 IL-12 p35 서브유닛 및 IL-12 p40 서브유닛 또는 그의 유도체(들)를 포함하는 폴리펩타이드는 기능성이다(예를 들어, IL-12 수용체에 특이적으로 결합하여 IL-12-매개된 신호 전달도입 및/또는 IL-12-매개된 면역기능을 유도할 수 있다). 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛 및 IL-12 p40 서브유닛 또는 그의 유도체(들)는 하나 이상의 링커를 사용하여 서로에 간접적으로 융합된다. IL-12 p35 서브유닛/p40 서브유닛 융합 단백질의 제조에 적합한 링커는 하나 이상의 아미노산(예를 들어, 펩타이드)을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 아미노산 링커(예를 들어, 펩타이드 링커)를 사용하여 서로에 간접적으로 융합된 IL-12 p35 서브유닛 및 IL-12 p40 서브유닛 또는 그의 유도체(들)를 포함하는 폴리펩타이드는 기능성이다(예를 들어, IL-12 수용체에 특이적으로 결합하여 IL-12-매개된 신호 전달도입 및/또는 IL-12-매개된 면역기능을 유도할 수 있다). 특정 실시양태에서, 링커는 기능성 IL-12 이종이량체 복합체(IL-12 수용체에 결합하여 IL-12-매개된 신호 전달도입을 유도할 수 있다)를 형성하는 IL-12 p35 서브유닛 및 IL-12 p40 서브유닛 또는 그의 유도체(들)의 능력을 보존하기에 충분히 길다. 일부 실시양태에서, 링커는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상 아미노산 길이의 아미노산 서열(예를 들어, 펩타이드)이다. 일부 실시양태에서, 링커는 5 내지 20개 또는 5 내지 15개 아미노산 길이의 아미노산 서열(예를 들어, 펩타이드)이다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈 중의 트랜스유전자에 의해 코딩된 IL-12 또는 그의 유도체는 4원 결합의 하나 초과 폴리펩타이드 쇄, 예를 들어 IL-12 p40 서브유닛 또는 그의 유도체를 포함하는 폴리펩타이드와 4원 결합으로 IL-12 p35 서브유닛 또는 그의 유도체를 포함하는 폴리펩타이드 쇄로 이루어진다. 몇몇 실시양태에서, 링커는 서열번호 24에 제시된 아미노산 서열이다. 몇몇 실시양태에서, 링커는 서열번호 46에 제시된 아미노산 서열이다. 몇몇 실시양태에서, 링커는 서열번호 47에 제시된 아미노산 서열이다. 몇몇 실시양태에서, 링커는 서열번호 48에 제시된 아미노산 서열이다. 몇몇 실시양태에서, 링커는 서열번호 49에 제시된 아미노산 서열이다. 몇몇 실시양태에서, 링커는 엘라스틴-유사 폴리펩타이드 서열이다. 몇몇 실시양태에서, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드 서열은 아미노산 서열 VPGXG(서열번호 44)를 포함하며, 여기에서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, 엘라스틴-유사 폴리펩타이드 서열은 아미노산 서열 VPGXGVPGXG(서열번호 45)를 포함하며, 여기에서 X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다. 몇몇 실시양태에서, 링커는 전체로서 본원에 참고로 인용되는 미국특허 공보 제 5,891,680호에 기재된 링커일 수 있다.

[0127] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈 중의 트랜스유전자에 의해 코딩된 IL-12는 표 7에 제시된 서열의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈 중의 트랜스유전자에 의해 코딩된 IL-12는 표 7에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈 중의 트랜스유전자 코딩 IL-12는 표 8에 제시된 서열의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈 중의 트랜스유전자 코딩 IL-12는 표 8에 제시된 서열의 뉴클레오타이드 서열로 이루어진다.

[0128] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈 중의 IL-12의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자는 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 임의의 IL-12의 유도체이다. 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 IL-12에 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 98%, 또는 99% 아미노산 서열 일치성을 갖는다. 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 공지된 IL-12의 결실된 형태를 포함하며, 여기에서 약 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 상기 공지된 IL-12로부터 결실된다. 또한 본원은 공지된 IL-12의 결실된 형태를 포함하는 IL-12 유도체를 제공하며, 여기에서 약 1-3, 3-5, 5-7, 7-

10, 10-15, 또는 15-20개 아미노산 잔기가 상기 공지된 IL-12로부터 결실된다. 본원은 공지된 IL-12의 결실된 형태를 포함하는 IL-12 유도체를 추가로 제공하며, 여기에서 상기 공지된 IL-12의 약 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환된다(예를 들어, 보존적으로 치환된다). 일부 실시양태에서, IL-12 유도체는 약 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 보존적으로 치환된 아미노산 잔기를 포함한다(예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Huang *et al.*, 2016, Preclinical validation:LV/IL-12 transduction of patient leukemia cells for immunotherapy of AML, Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, 3, 16074; doi:10.1038/mtm.2016.74]을 참조한다). 일부 실시양태에서, 보존적으로 치환된 아미노산은 사이토카인/수용체 계면에서 돌출되지 않는다(예를 들어, 각각이 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Huang *et al.*, 2016, Preclinical validation:LV/IL-12 transduction of patient leukemia cells for immunotherapy of AML, Molecular Therapy - Methods & Clinical Development, 3, 16074; doi:10.1038/mtm.2016.74]; 문헌[Jones & Vignali, 2011, Molecular Interactions within the IL-6/IL-12 cytokine/receptor superfamily, Immunol Res., 51(1):5-14, doi:10.1007/s12026-011-8209-y]을 참조한다). 일부 실시양태에서, IL-12 유도체는 아미노산 치환 L165S를 갖는 IL-12 p35 서브유닛을 포함한다(즉 IL-12 유도체 중의 IL-12 p35 서브유닛의 165번 위치의 류신이 세린으로 치환된다). 일부 실시양태에서, IL-12 유도체는 C2G의 아미노산 치환을 갖는 IL-12 p40 서브유닛을 포함한다(즉 IL-12 유도체 중의 미성숙 IL-12 p40 서브유닛(즉, 신호 펩타이드를 함유하는 IL-12 p40 서브유닛)의 2번 위치의 시스테인이 글리신으로 치환된다).

[0129] 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 천연 IL-12에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 일치하거나 80% 내지 85%, 80% 내지 90%, 80% 내지 95%, 90% 내지 95%, 85% 내지 99%, 또는 95% 내지 99% 일치한다(예를 들어 서열 일치성). 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 천연 IL-12를 코딩하는 핵산 서열에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 일치하거나 80% 내지 85%, 80% 내지 90%, 80% 내지 95%, 90% 내지 95%, 85% 내지 99%, 또는 95% 내지 99% 일치하는(예를 들어 서열 일치성) 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩타이드이다. 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 천연 IL-12 p35 서브유닛에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 일치하거나 80% 내지 85%, 80% 내지 90%, 80% 내지 95%, 90% 내지 95%, 85% 내지 99%, 또는 95% 내지 99% 일치하는(예를 들어 서열 일치성) IL-12 p35 서브유닛을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩타이드이며, 여기에서 핵산 서열의 일부는 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하고, 여기에서 상기 부분의 상기 핵산 서열은 천연 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 핵산 서열에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 일치하거나 80% 내지 85%, 80% 내지 90%, 80% 내지 95%, 90% 내지 95%, 85% 내지 99%, 또는 95% 내지 99% 일치한다(예를 들어 서열 일치성). 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 천연 IL-12 p40 서브유닛에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 일치하거나 80% 내지 85%, 80% 내지 90%, 80% 내지 95%, 90% 내지 95%, 85% 내지 99%, 또는 95% 내지 99% 일치하는(예를 들어 서열 일치성) IL-12 p40 서브유닛을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩타이드이며, 여기에서 핵산 서열의 일부는 IL-12 p40 서브유닛을 코딩하고, 여기에서 상기 부분의 상기 핵산 서열은 천연 IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 핵산 서열에 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 일치하거나 80% 내지 85%, 80% 내지 90%, 80% 내지 95%, 90% 내지 95%, 85% 내지 99%, 또는 95% 내지 99% 일치한다(예를 들어 서열 일치성). 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 천연 IL-12에 비해 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개 이상, 또는 2개 내지 5개, 2개 내지 10개, 5개 내지 10개, 5개 내지 15개, 5개 내지 20개, 10개 내지 15개, 또는 15개 내지 20개의 아미노산 돌연변이(즉, 추가, 결실 및/또는 치환)를 함유한다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 높은, 중간 또는 전형적인 엄격도 하이브리드화 조건 하에 천연 IL-12를 코딩하는 핵산 서열에 하이브리드화할 수 있는 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩타이드이다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 높은, 중간 또는 전형적인 엄격도 하이브리드화 조건 하에 적어도 10개의 연속 아미노산, 적어도 12개의 연속 아미노산, 적어도 15개의 연속 아미노산, 적어도 20개의 연속 아미노산, 적어도 30개의 연속 아미노산, 적어도 40개의 연속 아미노산, 적어도 50개의 연속 아미노산, 적어도 75개의 연속 아미노산, 적어도 100개의 연속 아미노산, 적어도 125개의 연속 아미노산, 적어도 150개의 연속 아미노산, 또는 10개 내지 20개, 20개 내지 50개, 25개 내지 75개, 25개 내지 100개, 25개 내지 150개, 50개 내지 75개, 50개 내지 100개, 75개 내지 100개, 50개 내지 150개, 75개 내지 150개, 100개 내지 150개, 또는 100개 내지 200개의 연속 아미노산의 천연 IL-12의 단편을 코딩하는 핵산 서열에 하이브리드화할 수 있는 핵산 서열에 의해 코딩된 폴리펩타이드이다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 천연 IL-12의 단편이다. 또 다른 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 천연 서브유닛(예를 들어, 천연 p40 서브유닛 또는 천연 p35 서브유닛)을 코딩하는 뉴클레오타이드에 그의 전체 길이에 걸쳐 하이브리드화하는 뉴클레오타이드



서열에 의해 코딩된 서브유닛(예를 들어, p35 또는 p40)을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 천연 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛의 유도체를 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 천연 IL-12 p35 서브유닛 및 IL-12 p40 서브유닛의 유도체를 포함한다. IL-12 유도체는 또한 IL-12의 천연의 성숙한 형태의 아미노산 서열 및 이중 신호 펩타이드 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 또한, IL-12 유도체는 예를 들어, 공지된 보호/차단기, 단백질분해적 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질 부분과의 연결 등에 의한 글리코실화, 아세틸화, peg화, 인산화, 아미드화, 유도체화에 의해 화학적으로 변형된 폴리펩타이드를 포함한다. 추가로, IL-12 유도체는 하나 이상의 비-고전적인 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 유도체는 상기 유도체가 유래된 천연 IL-12의 기능 중 1개, 2개 이상, 또는 전부를 유지한다. IL-12 유도체가 상기 유도체가 유래된 천연 IL-12의 하나 이상의 기능을 유지하는지의 여부를 측정하기 위한 시험은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있으며 그의 예는 본원에 제공된다.

[0130] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈 중의 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자는 코돈 최적화된다. 특정 실시양태에서, 천연 IL-12 중 하나 또는 2개의 서브유닛 모두를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열(들)은 코돈 최적화될 수 있다. IL-12 p35 또는 그의 유도체를 코딩하는 코돈-최적화된 서열의 비제한적인 예는 서열번호 55를 포함한다. IL-12 p40 또는 그의 유도체를 코딩하는 코돈-최적화된 서열의 비제한적인 예는 서열번호 54 및 59를 포함한다. 코돈 최적화 방법은 당해 분야에, 예를 들어 옵티멈진(OptimumGene)(상표)(진스크립트(GenScript)(등록상표)) 프로토콜 및 전체로서 본원에 참고로 혼입된 미국특허 공보 제8,326,547호에 공지되어 있다.

### [0131] 1.3. NDV의 구성

[0132] 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및 2를 참조한다)는 역유전학 기법을 이용함으로써 생성될 수 있다. 역유전학 기법은 바이러스 중합효소에 의한 인식 및 성숙 비리온을 생성하기 위해 필요한 신호의 패키징에 필수적인 음성 가닥 바이러스 RNA의 비-코딩 영역을 함유하는 합성 재조합 바이러스 RNA의 제조를 포함한다. 재조합 RNA는 재조합 DNA 주형으로부터 합성되고 정제된 바이러스 중합효소 복합체와 시험관내에서 재구성되어 세포를 형질감염시키는 데에 사용될 수 있는 재조합 리보핵단백질(RNP)을 형성한다. 시험관내에서 또는 생체내에서 합성 RNA의 전사 동안 바이러스 중합효소 단백질이 존재하는 경우 보다 더 효율적인 형질감염이 달성된다. 합성 재조합 RNP는 감염성 바이러스 입자 내로 구제될 수 있다. 상기 기법들은 1992년 11월 24일자로 등록된 미국 특허 제5,166,057호; 1998년 12월 29일자로 등록된 미국 특허 제5,854,037호; 2000년 11월 14일자로 등록된 미국 특허 제6,146,642호; 1996년 2월 20일자로 공개된 유럽 특허 공보 제0702085A1호; 미국 특허출원 제09/152,845호; 1997년 4월 3일자로 공개된 국제 특허출원 공보 제WO 97/12032호; 1996년 11월 7일자로 공개된 국제 특허출원 공보 제WO 96/34625호; 유럽 특허 공보 제A780475호; 1999년 1월 21일자로 공개된 국제 특허출원 공보 제WO 99/02657호; 1998년 11월 26일자로 공개된 국제 특허출원 공보 제WO 98/53078호; 1998년 1월 22일자로 공개된 국제 특허출원 공보 제WO 98/02530호; 1999년 4월 1일자로 공개된 국제 특허출원 공보 제WO 99/15672호; 1998년 4월 2일자로 공개된 국제 특허출원 공보 제WO 98/13501호; 1997년 2월 20일자로 공개된 국제 특허출원 공보 제WO 97/06270호; 및 1997년 1월 25일자로 공개된 유럽 특허 제780475A1호(이들 각각은 전체로서 본원에 참고로 혼입됨)에 기재되어 있다.

[0133] 헬퍼 부재 플라스미드 기술도 본원에 기재된 NDV를 조작하는 데에 이용될 수 있다. 요약하건대, NDV(예를 들어, 히즈너 B1 균주)의 완전한 cDNA를 구축하고 플라스미드 벡터 내로 삽입하고 2개의 전사 유닛들(예를 들어, NDV P 유전자와 M 유전자; 또는 NDV HN 유전자와 L 유전자) 사이에 유일한 제한 부위를 함유하도록 조작한다. 이중 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, IL-12 트랜스유전자 또는 다른 서열, 예를 들어 면역 세포의 보조자극 신호의 작용제 및/또는 억제 신호의 길항제를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열)을 상기 유일한 제한 부위에서 바이러스 게놈 내로 삽입할 수 있다. 대안적으로, 삽입이 바이러스의 감염 및 복제 능력에 영향을 미치지 않는 한, 이중 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, IL-12 트랜스유전자 또는 다른 서열, 예를 들어 면역 세포의 보조자극 신호의 작용제 및/또는 억제 신호의 길항제를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열)을 NDV 전사 유닛 내로 삽입되도록 조작할 수 있다. 단일 분절을 T7 프로모터와 간염 델타 바이러스 리보자임 사이에 위치시켜 T7 중합효소의 정확한 음성 또는 양성 전사체를 생성한다. 필요한 바이러스 단백질을 포함하는 플라스미드 벡터 및 발현 벡터를 세포 내로 형질감염시켜 재조합 바이러스 입자를 생성한다(예를 들어, 국제 특허출원 공보 제WO 01/04333호; 미국 특허 제7,442,379호, 제6,146,642호, 제6,649,372호, 제6,544,785호 및 제7,384,774호; 문헌(Swayne et al. (2003). Avian Dis. 47:1047-1050; 및 문헌[Swayne et al. (2001). J. Virol. 11868-11873](이들 각각은 전체로서 참고로 혼입됨) 참조).

[0134] 항체를 발현하는 키메라 NDV의 제조 기법은 당분야에서 공지되어 있다. 2개의 트랜스유전자들로부터 완전한

IgG를 발현하는 재조합 NDV의 발생에 대해서는 예를 들어, 문헌(Puhler et al., Gene Ther. 15(5): 371-283 (2008))을 참조한다.

[0135] 단일 mRNA로부터 다수의 단백질을 생성하는 바이시스트론(Bicistronic) 기법은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있다. 바이시스트론 기법은 IRES 서열을 사용함으로써 다수의 단백질들의 코딩 서열들을 단일 mRNA로 조작할 수 있게 한다. IRES 서열은 RNA 분자로의 리보솜의 내부 동원을 유도하고 캡(cap) 독립적인 방식으로 다운스트림(downstream) 번역을 가능하게 한다. 요약하건대, 한 단백질의 코딩 영역을 제2 단백질의 ORF의 다운스트림에 도입한다. 삽입물은 적절한 발현 및/또는 기능에 필요한 IRES 및 임의의 비-번역 신호 서열에 의해 플랭킹된다. 삽입물은 제2 단백질의 개방 판독 프레임, 폴리아데닐화 또는 전사 프로모터를 파괴하지 않아야 한다(예를 들어, 문헌[Garcia-Sastre et al., 1994, J. Virol. 68:6254-6261] 및 문헌[Garcia-Sastre et al., 1994 Dev. Biol. Stand. 82:237-246](이들 각각은 전체로서 본원에 참고로 혼입됨) 참조).

[0136] 트랜스유전자를 코딩하고 상기 트랜스유전자(예를 들어, IL-12)에 의해 코딩된 이중 단백질을 발현하도록 키메라 NDV를 클로닝하는 방법, 예를 들어 NDV 게놈내로 조작된 제한 부위내 트랜스유전자의 삽입, NDV RNA-의존적-RNA 폴리머라제(예를 들어, NDV 폴리머라제가 선행 유전자의 끝 및 트랜스유전자의 시작(예를 들어, 단일 뉴클레오타이드 유전자간 서열에 의해 이격될 수 있다)을 인식하도록 하는 상기 트랜스유전자의 개방 판독 프레임의 업스트림 서열)에 의한 인식을 위한 트랜스유전자 중 적합한 신호의 포함, 유효한 코작(Kozak) 서열의 포함(예를 들어, 진핵생물 리보솜 번역을 개선시키기 위한); NDV 클로닝에 대한 "6의 규칙(rule of six)"을 충족시키는 트랜스유전자의 통합; 및 트랜스유전자내 불필요한 유전자 말단 및/또는 유전자 개시 서열을 제거하기 위한 침묵 돌연변이의 포함은 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있다. 6의 규칙에 관하여, 당해 분야의 숙련가는 NDV (및 보다 일반적으로는, 파라믹소비리다에(*paramyxoviridae*)과의 대부분의 구성원)의 효율적인 복제가 "6의 규칙"으로서 공지된, 6의 배수인 게놈 길이에 의존함을 이해할 것이다(예를 들어, 문헌[Calain, P. & Roux, L. The rule of six, a basic feature of efficient replication of Sendai virus defective interfering RNA. J. Virol. 67, 4822-4830 (1993)]을 참조한다). 따라서, 본원에 기재된 키메라 NDV를 구성할 때, NDV 클로닝에 "6의 규칙"을 충족하도록 주의해야 한다. NDV 클로닝에 대한 6의 규칙을 충족시키기 위한 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법, 예를 들어 트랜스유전자의 다운스트림에 뉴클레오타이드의 첨가를 사용할 수 있다. NDV (예를 들어, 키메라 NDV)의 클로닝 및 구제(rescuing)를 위한 방법의 논의에 대해서, 전체로서 본원에 참고로 혼입된 문헌[Ayllon et al., Rescue of Recombinant Newcastle Disease Virus from cDNA. J. Vis. Exp. (80), e50830, doi:10.3791/50830 (2013)]을 참조하시오.

[0137] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어 섹션 1.1, 1.2 및 2 참조)를 섹션 2에 기재된 방법에 따라 생성시킬 수 있다.

[0138] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV는 라소타 균주 골격을 포함한다. 특정 실시양태에서, 라소타 균주 골격(즉 트랜스유전자 없이)의 게놈 서열은 서열번호 50에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 서열번호 51, 52 또는 60에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 게놈을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 서열번호 51, 52 또는 60에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 갖는 패키징된 게놈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표 10의 서열에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 플라스미드를 사용하여 키메라 NDV를 생성시킨다. 특정 실시양태에서, 표 10의 서열에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 갖는 플라스미드를 사용하여 키메라 NDV를 생성시킨다. 상기과 같은 플라스미드를 사용하여 키메라 NDV를 생성시키는데 사용될 수 있는 방법에 대해서 예를 들어 하기 섹션 2를 참조한다.

#### [0139] 1.4. NDV의 증식

[0140] 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV; 또한 예를 들어, 섹션 1.1, 1.2, 및 2를 참조한다)는 바이러스가 본원에 기재된 바이러스의 사용을 허용하는 역가까지 성장할 수 있게 하는 임의의 기질에서 증식될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 기질은 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV)가 상응하는 야생형 바이러스에 대해 측정된 역가에 필적할만한 역가까지 성장할 수 있게 한다.

[0141] 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV; 또한 예를 들어, 섹션 1.1, 1.2, 및 2를 참조한다)는 바이러스에 의해 감염되기 쉬운 세포(예를 들어, 조류 세포, 닭 세포 등), 부화란(예를 들어, 계란 또는 메추라기 알) 또는 동물(예를 들어, 조류)에서 성장될 수 있다. 이러한 방법은 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지되어 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV)는 암세포, 예를 들어, 암종 세포(예를 들어, 유방암 세포 및 전립선암세포), 육종 세포, 백혈병 세포, 림프종 세포 및 생식 세포 종양 세포(예를 들어, 정소암세포

및 난소암세포)에서 증식될 수 있다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV)는 세포주, 예를 들어, 암세포주, 예컨대, HeLa 세포, MCF7 세포, THP-1 세포, U87 세포, DU145 세포, Lncap 세포 및 T47D 세포에서 증식될 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포 또는 세포주(예를 들어, 암세포 또는 암세포주)는 인간(들)로부터 수득되고/되거나 유래된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV)는 닭 세포 또는 부화란에서 증식된다. 대표적인 닭 세포는 닭 배아 섬유모세포 및 닭 배아 신장 세포를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV)는 베로(Vero) 세포에서 증식된다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV)는 하기 섹션 2에 기재된 방법에 따라 암세포에서 증식된다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV)는 계란 또는 메주라기 알에서 증식된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV 바이러스(예를 들어, 키메라 NDV)는 부화란에서 먼저 증식된 후 세포(예를 들어, 세포주)에서 증식된다.

[0142] 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV)는 예를 들어, 6일령 내지 14일령, 6일령 내지 12일령, 6일령 내지 10일령, 6일령 내지 9일령, 6일령 내지 8일령, 8일령 내지 10일령, 또는 10일령 내지 12일령의 부화란에서 증식될 수 있다. 어린 또는 미성숙 부화란이 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV)를 증식시키는 데에 사용될 수 있다. 미성숙 부화란은 IFN이 결핍된 10일령 미만의 알, 예를 들어, 6일령 내지 9일령 또는 6일령 내지 8일령의 알을 포함한다. 미성숙 부화란은 IFN 시스템이 10일령 내지 12일령의 알에 비해 완전히 발달되지 않도록 생장 조건의 변경, 예를 들어, 항온처리 온도의 변화; 약물을 사용한 처리; 또는 알의 발달을 지연시키는 임의의 다른 변경의 결과로서 10일령 미만의 미성숙 알과 인공적으로 유사하게 만들어진 알도 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV)는 10일령의 부화란에서 증식될 수 있다. 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV)는 부화란의 상이한 위치, 예를 들어, 요막강에서 증식될 수 있다. 바이러스의 생장 및 증식에 대한 상세한 논의에 대해서는 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 미국 특허 제 6,852,522호 및 제 7,494,808호를 참조한다.

[0143] 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 본원에 기재된 키메라 NDV)의 증식 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 NDV로 감염된 기질(예를 들어, 세포주 또는 부화란)을 배양함을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 본원에 기재된 키메라 NDV)의 증식 방법을 제공하며, 상기 방법은 (a) 상기 NDV로 감염된 기질(예를 들어, 세포주 또는 부화란)을 배양하고; (b) 상기 기질로부터 NDV를 단리 또는 정제함을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 이들 방법은 기질을 배양하기에 앞서 상기 기질을 NDV로 감염시킬 수 있다. 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 본원에 기재된 키메라 NDV)의 증식에 사용될 수 있는 방법에 대해서 예를 들어 하기 섹션 2를 참조한다.

[0144] 바이러스 단리를 위해, 전형적으로 주어진 정화 과정, 예컨대, 원심분리, 침출 여과, 및 미세여과에 의해 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV)를 부화란 또는 세포 배양물로부터 제거하고 세포 성분으로부터 분리할 수 있으며, 원하는 경우 당해 분야의 숙련자들에게 주어진 과정, 예를 들어 점선유동 여과(TFF), 밀도 구배 원심분리, 차별 추출, 또는 크로마토그래피를 사용하여 추가로 정제할 수 있다.

[0145] 특정 실시양태에서, 감염된 난(예를 들어 계란)의 요막액으로부터 바이러스 단리는 요막액의 수확으로 시작하며, 요막액을 세포 및 다른 큰 찌꺼기를 제거하기 위해 여과 시스템(예를 들어, 1.2  $\mu\text{m}$  유리 섬유 막다른 여과를 포함한다), 구체적으로 숙주 세포 DNA의 측정 가능한 감소가 존재하도록 순 양성 전하를 갖는 멤브레인을 포함하는 시스템을 사용하여 등명화시킨다. 등명화된 벌크를 후속적으로 점선유동 여과에 의해, 예를 들어 750 kD 중공 섬유 멤브레인을 사용함으로써 처리하여, 상기 등명화된 벌크를 대략 5배 농축시킨다. 이어서 농축된 등명화된 벌크를 고염 완충제의 4배 투석부피에 대해 정용여과한 다음, 저염 제형 완충제의 4배 투석부피에 대해 정용여과하고 후속적으로 대략 10배 농축시킨다. 상응하게, 잔류 난 단백질, 예를 들어 주로 오브알부민, 및 잔류 DNA가 허용 가능한 수준으로 감소되며, 상기 완충제를 대상체에게 투여되는 조성물을 위한 키메라 NDV의 제형에 상용성인 완충제로 교환한다. 이어서 생성되는 생성물을 필터, 예를 들어 0.2  $\mu\text{m}$  필터를 통해 멸균 여과하고, 적합한 멸균 보관 용기에 분배하고, 동결시키고,  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 보관한다.

[0146] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2, 및 2를 참조한다)를 섹션 2에 기재된 방법에 따라 증식, 단리 및/또는 정제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2, 및 2를 참조한다)를 섹션 2에 기재된 방법을 사용하여 증식, 단리 또는 정제하거나, 이 중 임의의 2개 또는 전부를 수행한다.

#### [0147] 1.5. PD-1 또는 그의 리간드의 길항제

[0148] 본원은 또한 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 섹션 1.2, 섹션 1.5, 섹션 1.7 및/또는 섹션 2를 참조한



다)와 함께 사용하기 위한 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 제공한다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 PD-1 또는 그의 리간드의 임의의 길항제를 본원에 기재된 방법(예를 들어, 섹션 1.5, 섹션 1.7 및/또는 섹션 2를 참조한다)에 사용할 수 있다. PD-1에 대한 리간드의 구체적인 예는 PD-L1 및 PD-L2를 포함한다.

[0149] 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다)에 특이적으로 결합하는 항체(또는 항원-결합 단편) 또는 가용성 수용체이다. 특정 실시양태에서, 길항제는 PD-1의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다)가 PD-1에 결합하고 억제 신호(들)를 전달도입하는 것을 차단한다. 몇몇 실시양태에서, 가용성 수용체는 PD-1의 리간드에 결합하는 PD-1의 단편 또는 PD-1의 유도체의 단편(예를 들어, PD-1 또는 PD-1의 유도체의 세포외 도메인)이다. 일부 실시양태에서, 가용성 수용체는 PD-1 또는 PD-1의 유도체의 적어도 일부(예를 들어, PD-1 또는 PD-1의 유도체의 세포외 도메인), 및 이중 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질이다. 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 PD-1 또는 PD-1의 유도체의 적어도 일부, 및 면역글로불린 또는 그의 단편의 Fc 부분을 포함한다.

[0150] 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다)에 결합하는 항체(또는 항원-결합 단편)이다. 특정 실시양태에서, 길항제는 PD-1의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다)가 PD-1에 결합하고 억제 신호(들)를 전달도입하는 것을 (완전히 또는 부분적으로) 차단한다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 일부 특정 실시양태에서, 항체는 scFv이다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 카멜화된 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체는 인간 또는 인간화된 항체이다. PD-1의 리간드에 결합하는 항체의 비제한적인 예는 듀르발루맵(또한 "medi-4736"이라 칭한다; 예를 들어, 문헌[Lutzky et al., J Clin Oncol. 2014;32(suppl 5S):abstr 3001]을 참조한다), 아벨루맵(예를 들어, 메르켈(Merkel) 세포암종의 경우)(또한 "MSB0010718C"라 칭한다; 예를 들어, 문헌[Heery et al. J Clin Oncol. 2014;32(suppl 5S):abstr 3064]을 참조한다), bms-936559(예를 들어, 문헌[Brahmer et al. N. Engl. J. Med. 2012;366, 2455-2465]을 참조한다), 및 아테졸리주맵(또한 "mpd13280A" 또는 "테센트릭(TECENTRIQ)(등록 상표)"이라 칭한다; 예를 들어, 문헌[McDermott et al., J Clin Oncol. 2016; 34(8):833-842, Herbst et al., J Clin Oncol. 2013;31(suppl):abstr 3000], 및 문헌[Full Prescribing Information for TECENTRIQ, Reference ID: 3933242]을 참조한다)을 포함한다.

[0151] PD-1 또는 그의 리간드의 길항제가 PD-1의 리간드(예를 들어, PD-L1 또는 PD-L2)에 결합하는 항체인 특정 실시양태에서, 항체는 PD-1 리간드 차단 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 리간드 항체(예를 들어, 항-PD-L1 또는 항-PD-L2 항체)는 PD-1 리간드(예를 들어, PD-L1 또는 PD-L2)에 특이적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, PD-1 리간드는 인간 PD-L1이다. 또 다른 특정 실시양태에서, PD-1 리간드는 인간 PD-L2이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 또는 항-PD-L2 항체는 각각 PD-L1 또는 PD-L2, 및 PD-1 사이의 상호작용을 억제하거나 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 또는 항-PD-L2 항체는, 각각 PD-L1 또는 PD-L2에 결합하고, 각각 PD-L1 또는 PD-L2 및 PD-1 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하고, 이에 의해 항-종양 반응을 포함한 면역 반응의 PD-1 경로-매개된 억제를 해제시키는 항체이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 또는 PD-L2 및 PD-1 사이의 상호작용의 차단은 완전하다. 특정 실시양태에서, PD-L1 또는 PD-L2 및 PD-1 사이의 상호작용의 차단은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 방법, 예를 들어 공-면역침전 또는 공-국소화 분석에 의해 평가시, 음성 대조용 요법(예를 들어, 항-IgG 항체) 존재하의 각각 PD-L1 또는 PD-L2, 및 PD-1 사이의 상호작용에 비해 PD-L1 또는 PD-L2 및 PD-1 사이의 상호작용의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 차단을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-L1 또는 항-PD-L2 항체는 PD-1의 각각 PD-L1- 또는 PD-L2-의존적 활성화를 억제하거나 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 리간드-의존적 활성화의 억제는 완전하다. 특정 실시양태에서, 리간드-의존적 활성화의 억제는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 방법, 예를 들어 인산화 분석에 의해 평가시, 음성 대조용 요법(예를 들어, 항-IgG 항체) 존재하의 리간드-의존적 PD-1 활성화에 비해 리간드-의존적 활성화의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 억제를 지칭한다.

[0152] 일부 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-L1에 결합하고, PD-L1과 PD-1 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하고, PD-L1 및 CD80(B7.1) 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하는 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 IgG1 단일클론 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체는 듀르발루맵이다.

[0153] 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 본원에 기재되거나 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기법에 의해 측정된 바와 같이, PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)에 결합하지만 억제 신호(들)는 전달도입시키지 않

는 항체 또는 리간드이다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 리간드는 인간 PD-1에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 리간드는 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)에 특이적으로 결합한다. 몇몇 특정 실시양태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 일부 특정 실시양태에서, 항체는 scFv이다. 몇몇 특정 실시양태에서, 항체는 카멜화된 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체는 인간 또는 인간화된 항체이다. PD-1에 결합하는 항체의 비제한적인 예는 펄브리주맵("키트루다(KEYTRUDA)(등록상표)"; 예를 들어, 문헌[Hamid et al., N Engl J Med. 2013;369:134-44] 및 문헌[Full Prescribing Information for KEYTRUDA, Reference ID: 3862712]을 참조한다), 니볼루맵("오프디보(OPDIVO)(등록상표)"; 예를 들어, 문헌[Topalian et al., N Engl J Med. 2012;366:2443-54] 및 문헌[Full Prescribing Information for OPDIVO (nivolumab), Reference ID: 3677021]을 참조한다), 및 MEDI0680(또한 "AMP-514"라 칭한다; 예를 들어, 문헌[Hamid et al., Ann Oncol. 2016;27(suppl\_6):1050PD]을 참조한다)을 포함한다.

[0154] PD-1 또는 그의 리간드의 길항제가 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)에 결합하는 항체인 특정 실시양태에서, 항체는 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2, 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다) 사이의 상호작용을 차단하거나 감소시키는 항-PD-1 항체이다. 특정 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 PD-1에 결합하고 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다) 사이의 상호작용을 차단하거나 감소시킨다. 특정 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 PD-1에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-PD-1은, PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)에 결합하고 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)과 PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하고, 이에 의해 항-종양 반응을 포함한 면역 반응의 PD-1 경로-매개된 억제를 해제시키는 항체이다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1은, PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)에 결합하고 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하고, 이에 의해 항-종양 반응을 포함한 면역 반응의 PD-1 경로-매개된 억제를 해제시키는 항체이다. 특정 실시양태에서, PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)과 PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다 사이의 상호작용의 차단은 완전하다. 특정 실시양태에서, PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)과 PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다 사이의 상호작용의 차단은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 방법, 예를 들어 공-면역침전 또는 공-국소화 분석에 의해 평가시, 음성 대조용 요법(예를 들어, 항-IgG 항체) 존재하의 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)과 PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다 사이의 상호작용에 비해 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)과 PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다 사이의 상호작용의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 차단을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 항-PD-1 항체는 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)의 리간드-의존적(예를 들어, PD-L1, PD-L2 또는 둘 다) 활성화를 억제한다. 특정 실시양태에서, 리간드-의존적 활성화의 억제는 완전하다. 특정 실시양태에서, 리간드-의존적 활성화의 억제는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 방법, 예를 들어 인산화 분석에 의해 평가시, 음성 대조용 요법(예를 들어, 항-IgG 항체) 존재하의 리간드-의존적 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1) 활성화에 비해 리간드-의존적 활성화의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 억제를 지칭한다.

[0155] 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)에 결합하지만 억제 신호(들)를 전달도입하지 않는 리간드이다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)에 결합하지만 억제 신호(들)를 단지 명목상 전달도입하는 리간드이다. 몇몇 특정 실시양태에서, 리간드는 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)의 리간드 또는 PD-1의 리간드의 유도체의 적어도 일부, 및 이중 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질이다. 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 PD-1의 리간드 또는 PD-1의 리간드의 유도체의 적어도 일부, 및 면역글로불린 또는 그의 단편의 Fc 부분을 포함한다. 상기와 같은 융합 단백질의 일례는 AMP-224이다(예를 들어, 문헌[Infante et al., J Clin Oncol. 2013;31(suppl):abstr 3044]을 참조한다).

[0156] 일부 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)의 그의 리간드(들)에의 결합에 의해 유도된 신호 전달도입 경로 중 하나 이상을 (예를 들어, 선택적으로) 억제하거나 감소시킨다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)의 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다) 중 하나 이상에의 결합에 의해 유도된 신호 전달도입 경로 중 하나 이상을 길항제 부재하의 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)의 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다) 중 하나 이상에의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 적어도 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%, 또는 25% 내지 50%, 25% 내지 75%, 50% 내지 75%, 50% 내지 95%, 75% 내지 95%, 또는 75% 내지 100%의 범위까지 억제하거나 감소시킨다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는: (i) PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)의 하나의 특정한 리간드(예를 들어, PD-L1)에의 결합에 의해 유도된 신호 전달도입 경로 중 하나 이상을 길항제 부재하의 상기 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)의 하나의 특정한 리간드(예를 들어,



어, PD-L1)에의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 적어도 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%, 또는 25% 내지 50%, 25% 내지 75%, 50% 내지 75%, 50% 내지 95%, 75% 내지 95%, 또는 75% 내지 100%의 범위까지 억제하거나 감소시키고; (ii) PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)의 하나 이상의 다른 리간드(예를 들어, PD-L2)에의 결합에 의해 유도된 신호 전달도입 경로 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키지 않거나, 길항제 부재하의 상기 PD-1의 상기과 같은 하나 이상의 다른 리간드에의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 20%, 15%, 10%, 5%, 또는 2% 미만, 또는 2% 내지 5%, 2% 내지 10%, 5% 내지 10%, 5% 내지 15%, 5% 내지 20%, 10% 내지 15%, 또는 15% 내지 20%의 범위까지 억제하거나 감소시킨다.

[0157] 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)의 PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다에의 결합에 의해 유도된 신호 전달도입 경로 중 하나 이상을 길항제 부재하의 PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)의 PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다에의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 적어도 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%, 또는 25% 내지 50%, 25% 내지 75%, 50% 내지 75%, 50% 내지 95%, 75% 내지 95%, 또는 75% 내지 100%의 범위까지 억제하거나 감소시킨다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 하나 이상의 면역 활성화, 기능 또는 반응을 유도, 활성화 및/또는 증대시킨다. 하나 이상의 면역 활성화, 기능 또는 반응은 예를 들어, 항체 반응(체액 반응) 또는 세포 면역 반응, 예를 들어, 사이토카인 분비(예를 들어, 인터페론-감마), 헬퍼 활성화 또는 세포 세포독성의 형태일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 면역세포상의 활성화 마커(예를 들어, CD44, 그랜자임(Granzyme), 또는 Ki-67)의 발현, 면역세포상의 보조자극 수용체(예를 들어, ICOS, CD28, OX40, 또는 CD27)의 발현, 보조자극 수용체의 리간드(예를 들어, B7HRP1, CD80, CD86, OX40L, 또는 CD70)의 발현, 사이토카인 분비, 면역세포(예를 들어 T-림프구, B 림프구 및/또는 NK 세포)의 증양에의 침윤, 항체 생성, 효과기 기능, T 세포 활성화, T 세포 분화, T 세포 증식, B 세포 분화, B 세포 증식, 및/또는 NK 세포 증식이 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제와의 접촉에 이어서 유도, 활성화 및/또는 증대된다. 또 다른 실시양태에서, 골수양-유래된 억제인자 세포(MDSC) 증양 침윤 및 증식, Treg 증양 침윤, 활성화 및 증식, 말초혈액 MDSC 및 Treg 수는 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제와의 접촉에 이어서 억제된다. 또 다른 실시양태에서, PD-1의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2, 또는 PD-L1 및 PD-L2 둘 다)의 발현이 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제와의 접촉에 이어서 유도, 활성화 및/또는 증대된다. 특정한 실시양태에서, PD-L1의 발현이 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제와의 접촉에 이어서 유도 및/또는 증가된다. 또 다른 실시양태에서, 하기 섹션 2에 기재된 효과 중 1개, 2개 이상이 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제와의 접촉에 이어서 발생한다.

[0158] PD-1 또는 그의 리간드의 길항제의 비제한적인 예는 펌브롤리주맵("키트루다(등록상표)"; 예를 들어, 문헌 [Hamid et al., N Engl J Med. 2013;369:134-44] 및 문헌[Full Prescribing Information for KEYTRUDA, Reference ID: 3862712]을 참조한다), 니볼루맵("오프디보(등록상표)"; 예를 들어, 문헌[Topalian et al., N Engl J Med. 2012;366:2443-54] 및 문헌[Full Prescribing Information for OPDIVO (nivolumab), Reference ID: 3677021]을 참조한다), AMP-224(예를 들어, 문헌[Infante et al., J Clin Oncol. 2013;31(suppl):abstr 3044]를 참조한다), MEDI0680(또한 "AMP-514"라 칭한다; 예를 들어, 문헌[Hamid et al., Ann Oncol. 2016;27(suppl\_6):1050PD]을 참조한다), 듀르발루맵(또한 "medi-4736"이라 칭한다; 예를 들어, 문헌[Lutzky et al., J Clin Oncol. 2014;32(suppl 5S):abstr 3001]을 참조한다), 아벨루맵(예를 들어, 메르켈 세포암종의 경우)(또한 "MSB0010718C"라 칭한다; 예를 들어, 문헌[Heery et al. J Clin Oncol. 2014;32(suppl 5S):abstr 3064]을 참조한다), bms-936559(예를 들어, 문헌[Brahmer et al. N. Engl. J. Med. 2012;366, 2455-2465]을 참조한다), 및 아테졸리주맵(또한 "mpd13280A" 또는 "테센트릭(등록상표)"이라 칭한다; 예를 들어, 문헌 [McDermott et al., J Clin Oncol. 2016; 34(8):833-842, Herbst et al., J Clin Oncol. 2013;31(suppl):abstr 3000], 문헌[Full Prescribing Information for TECENTRIQ, Reference ID: 3933242]을 참조한다)을 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 하나 이상의 암 치료에 대해 미국 FDA에 의해 승인된 요법이다. 암 치료에 대해 미국 FDA에 의해 승인된 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제의 비제한적인 예는 펌브롤리주맵, 니볼루맵, 아테졸리주맵, 및 아벨루맵을 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 하나 이상의 암 치료에 대해 EMA에 의해 승인된 요법이다. 암 치료에 대해 EMA에 의해 승인된 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제의 비제한적인 예는 펌브롤리주맵, 니볼루맵, 및 아테졸리주맵을 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 니볼루맵이다. PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 각각이 전체로서 본원에 도입되는 국제특허출원 공보 제WO 2008/156712호, 또는 미국특허 공보 제 8,354,509호, 미국특허 공보 제8,952,136호, 또는 미국특허 공보 제8,900,587호에 기재된 항-PD-1 항체이다. 바람직한 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 펌브롤리주맵이다.

[0159] 특정 실시양태에서, 본원은 아미노산 서열 RASKGVSTSGSYLH(서열번호 1)를 포함하는 가변 경쇄 영역(VLCR) 상보

성 결정 영역(CDR)1, 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCDR CDR2, 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCDR CDR3, 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 가변 중쇄 영역(VHCR) CDR1, 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCR CDR2, 및 아미노산 서열 RDRYFDMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하는 항체를 제공한다. 또 다른 특정 실시양태에서 본원은 (a) (i) 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 VLCDR CDR1, (ii) 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCDR CDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCDR CDR3을 포함하는 VLCDR; 및 (b) (i) 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 VHCR CDR1, (ii) 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCR CDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 RDRYFDMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함하는 VHCR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하는 항체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4) 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 인간화된 또는 키메라 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 단일클론 항체이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0160] 특정 실시양태에서, 본원은 (a) (i) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPAFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTVKEIK(서열번호 4)를 포함하는 VLCDR; 및 (b) (i) 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 VHCR CDR1, (ii) 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCR CDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 RDRYFDMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함하는 VHCR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하는 항체를 제공한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 (a) (i) 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 VLCDR CDR1, (ii) 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCDR CDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCDR CDR3을 포함하는 VLCDR; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVCKASGYTFNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS(서열번호 9)를 포함하는 VHCR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하는 항체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4) 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 인간화된 또는 키메라 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 단일클론 항체이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0161] 바람직한 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPAFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTVKEIK(서열번호 4)를 포함하는 VLCDR; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVCKASGYTFNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS(서열번호 9)를 포함하는 VHCR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하는 항체를 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0162] 특정 실시양태에서, 본원은 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 가변 경쇄 영역(VLCDR) 상보성 결정 영역(CDR)1, 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCDR CDR2, 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCDR CDR3, 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 가변 중쇄 영역(VHCR) CDR1, 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCR CDR2, 및 아미노산 서열 RDRYFDMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다. 또 다른 특정 실시양태에서 본원은 (a) (i) 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 VLCDR CDR1, (ii) 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCDR CDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCDR CDR3을 포함하는 VLCDR; 및 (b) (i) 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 VHCR CDR1, (ii) 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCR CDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 RDRYFDMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함하는 VHCR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4) 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 인간화된 또는 키메라 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 단일클론 항체이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0163] 특정 실시양태에서, 본원은 (a) (i) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPAFSGSGSGTDFTLTISLSEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTVKEIK(서열번호 4)를 포함하는 VLCDR; 및 (b) (i) 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 VHCR CDR1,

(ii) 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCR CDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 RYDFRDMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함하는 VHCR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 (a) (i) 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 VLCR CDR1, (ii) 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCR CDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCR CDR3을 포함하는 VLCR; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS(서열번호 9)를 포함하는 VHCR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4) 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 인간화된 또는 키메라 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 단일클론 항체이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0164]

특정 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLIYLASYLESVPAFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKEIK(서열번호 4)를 포함하는 VLCR의 VLCR CDR1, VLCR CDR2, 및 VLCR CDR3 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCR CDR1, VLCR CDR2, 및 VLCR CDR3; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS(서열번호 9)를 포함하는 VHCR의 VHCR CDR1, VHCR CDR2, 및 VHCR CDR3 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCR CDR1, VHCR CDR2, 및 VHCR CDR3을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다. 몇몇 양태에서, 항체의 CDR은 카바트(Kabat) 넘버링 시스템에 따라 정해될 수 있다. 특정 실시양태에서, 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 VLCR CDR1, 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCR CDR2, 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCR CDR3, 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 가변 중쇄 영역(VHCR) CDR1, 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCR CDR2, 및 아미노산 서열 RYDFRDMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCR CDR3은 카바트 넘버링 시스템에 따라 정해진다. 일부 양태에서, 항체의 CDR은 코티아(Chothia) 넘버링 양식에 따라 정해될 수 있으며, 상기 양식은 면역글로불린 구조 고리의 위치를 지칭한다(예를 들어, 문헌[Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol., 196:901-917]; 문헌[Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol., 273:927-948]; 문헌[Chothia et al., 1992, J. Mol. Biol., 227:799-817]; 문헌[Tramontano A et al., 1990, J. Mol. Biol. 215(1):175-82]; 및 미국특허 공보 제7,709,226호를 참조한다). 몇몇 양태에서, 항체의 CDR은 문헌[Lefranc, M.-P., 1999, The Immunologist, 7:132-136] 및 문헌[Lefranc, M.-P. et al., 1999, Nucleic Acids Res., 27:209-212]에 기재된 바와 같은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정해될 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체의 CDR은 문헌[MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol., 262:732-745]에 따라 정해될 수 있다. 또한, 예를 들어 문헌[Martin, A., "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in *Antibody Engineering*, Kontermann and Dübél, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)]을 참조한다. 몇몇 양태에서, 항체의 CDR은 AbM 넘버링 양식에 따라 정해될 수 있으며, 상기 양식은 카바트 CDR과 코티아 구조 고리 사이의 절충을 나타내고 옥스포드 몰레큘러(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용되는 AbM 고가변 영역을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4) 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 인간화된 또는 키메라 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 단일클론 항체이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0165]

용어 "카바트 넘버링" 및 유사 용어는 당해 분야에서 인지되며 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 중 아미노산 잔기의 넘버링 시스템을 지칭한다. 몇몇 양태에서, 항체의 CDR은 카바트 넘버링 시스템에 따라 정해될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kabat et al. (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190:382-391 and, Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]을 참조한다). 카바트 넘버링 시스템에 관하여, (i) VH CDR1은 전형적으로 중쇄의 아미노산 31 내지 35번 위치에 존재하며, 아미노산 35번 위치(카바트 넘버링 양식에서 35A 및 35B로서 지칭된다) 다음에 하나 또는 2개의 추가적인 아미노산을 임의로 포함할 수 있고; (ii) VH CDR2는 전형적으로 중쇄의 아미노산 50 내지 65번 위치에 존재하고; (iii) VH CDR2는 전형적으로 중쇄의 아미노산 95 내지 102번 위치에 존재한다(문헌[Kabat, Elvin A. et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest.

Bethesda: National Institutes of Health, 1983]). 카밧 넘버링 시스템에 관하여, (i) VL CDR1은 전형적으로 경쇄의 아미노산 24 내지 34번 위치에 존재하고; (ii) VL CDR2는 전형적으로 경쇄의 아미노산 50 내지 56번 위치에 존재하고; (iii) VL CDR3은 전형적으로 경쇄의 아미노산 89 내지 97번 위치에 존재한다(문헌[Kabat, Elvin A. *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest. Bethesda: National Institutes of Health, 1983]). 당해 분야의 숙련가들에게 주지된 바와 같이, 카밧 넘버링 시스템을 사용하여, 항체 가변 도메인의 실제 선형 아미노산 서열은 FR 및/또는 CDR의 단축 또는 연장으로 인해 보다 적거나 추가적인 아미노산을 함유할 수 있으며, 이와 같이, 아미노산의 카밧 넘버는 그의 선형 아미노산 넘버와 반드시 동일할 필요는 없다.

[0166] 코티아 정의는 구조 고리 영역의 위치에 기반한다(문헌[Chothia *et al.*, (1987) J Mol Biol 196: 901-917]; 및 미국특허 공보 제7,709,226호). 용어 "코티아 CDR" 및 유사 용어는 당해 분야에서 인지되며 문헌[Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol., 196:901-917]의 방법에 따라 정해진 바와 같은 항체 CDR 서열(이를 본원에서 "코티아 CDR"이라 칭할 것이다)을 지칭한다(또한, 예를 들어 미국특허 공보 제7,709,226호 및 문헌[Martin, A., "Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains," in Antibody Engineering, Kontermann and Dübel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)]을 참조한다). 코티아 넘버링 시스템에 관하여, VH 영역 중의 아미노산 잔기의 넘버링의 카밧 넘버링 시스템을 사용하여, (i) VH CDR1은 전형적으로 중쇄의 아미노산 26 내지 32번 위치에 존재하고; (ii) VH CDR2는 전형적으로 중쇄의 아미노산 53 내지 55번 위치에 존재하고; (iii) VH CDR3은 전형적으로 중쇄의 아미노산 96 내지 101번 위치에 존재한다. 특정 실시양태에서, 코티아 넘버링 시스템에 관하여, VH 영역 중의 아미노산 잔기의 넘버링의 카밧 넘버링 시스템을 사용하여, (i) VH CDR1은 전형적으로 중쇄의 아미노산 26 내지 32 또는 34번 위치에 존재하고; (ii) VH CDR2는 전형적으로 중쇄의 아미노산 52 내지 56번 위치에 존재하고(하나의 실시양태에서, CDR2는 52A 내지 56번 위치에 있으며, 여기에서 52A는 52번 위치 다음에 있다); (iii) VH CDR3은 전형적으로 중쇄의 아미노산 95 내지 102번 위치에 존재한다(하나의 실시양태에서, 96 내지 100번 위치에는 아미노산이 존재하지 않는다). 코티아 넘버링 시스템에 관하여, VL 영역 중의 아미노산 잔기의 넘버링의 카밧 넘버링 시스템을 사용하여, (i) VL CDR1은 전형적으로 경쇄의 아미노산 26 내지 33번 위치에 존재하고; (ii) VL CDR2는 전형적으로 경쇄의 아미노산 50 내지 52번 위치에 존재하고; (iii) VL CDR3은 전형적으로 경쇄의 아미노산 91 내지 96번 위치에 존재한다. 특정 실시양태에서, 코티아 넘버링 시스템에 관하여, VL 영역 중의 아미노산 잔기의 넘버링의 카밧 넘버링 시스템을 사용하여, (i) VL CDR1은 전형적으로 경쇄의 아미노산 24 내지 34번 위치에 존재하고; (ii) VL CDR2는 전형적으로 경쇄의 아미노산 50 내지 56번 위치에 존재하고; (iii) VL CDR3은 전형적으로 경쇄의 아미노산 89 내지 97번 위치에 존재한다(하나의 실시양태에서, 96 내지 100번 위치에는 아미노산이 존재하지 않는다). 이들 코티아 CDR 위치는 항체에 따라 변할 수 있으며, 당해 분야에 공지된 방법에 따라 정해질 수 있다.

[0167] IMGT 정의는 IMGT("IMGT(등록상표), 국제 임무노제네틱스 정보 시스템(the international ImMunoGeneTics information system)(등록상표) 웹사이트(imgt.org, founder and director: Marie-Paule Lefranc, Montpellier, France)로부터 유래한다(예를 들어, 문헌[Lefranc, M.-P., 1999, The Immunologist, 7:132-136] 및 문헌[Lefranc, M.-P. *et al.*, 1999, Nucleic Acids Res., 27:209-212](이 둘은 모두 전체로서 본원에 참고로 혼입된다)을 참조한다). IMGT 넘버링 시스템에 관하여, (i) VH CDR1은 전형적으로 중쇄의 아미노산 25 내지 35번 위치에 존재하고; (ii) VH CDR2는 전형적으로 중쇄의 아미노산 51 내지 57번 위치에 존재하고; (iii) VH CDR2는 전형적으로 중쇄의 아미노산 93 내지 102번 위치에 존재한다. IMGT 넘버링 시스템에 관하여, (i) VL CDR1은 전형적으로 경쇄의 아미노산 27 내지 32번 위치에 존재하고; (ii) VL CDR2는 전형적으로 경쇄의 아미노산 50 내지 52번 위치에 존재하고; (iii) VL CDR3은 전형적으로 경쇄의 아미노산 89 내지 97번 위치에 존재한다.

[0168] 바람직한 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQKPGQAPRLLIYLASYLESVGPARGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDPLPTFGGGTKVEIK(서열번호 4)를 포함하는 VLCR; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFYWGQGTITVVS(서열번호 9)를 포함하는 VHCR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0169] 특정 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQKPGQAPRLLIYLASYLESVGPARGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDPLPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG



LSSPVTKSFNRGEC(서열번호 5)를 포함하는 경쇄; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYR FDMGFDYWGQGTITVTVSS(서열번호 9)를 포함하는 VHCR을 포함하는 중쇄를 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPAARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTF GGGTKVEIK(서열번호 4)를 포함하는 VLCR을 포함하는 경쇄; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYR FDMGFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCN VDHKPSNTKVDKRVEISKYGPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 10)를 포함하는 중쇄를 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다.

[0170] 바람직한 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPAARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTF GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC(서열번호 5)를 포함하는 경쇄; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYFTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYR FDMGFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCN VDHKPSNTKVDKRVEISKYGPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK(서열번호 10)를 포함하는 중쇄를 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다.

[0171] 특정 실시양태에서, 본원은 아미노산 서열 RASQSVSSYLA(서열번호 11)를 포함하는 VLCR CDR1, 아미노산 서열 DASNRAT(서열번호 12)를 포함하는 VLCR CDR2, 아미노산 서열 QQSSNWPRT(서열번호 13)를 포함하는 VLCR CDR3, 아미노산 서열 NSGMH(서열번호 16)를 포함하는 VHCR CDR1, 아미노산 서열 VIWYDGSKRYADSVKG(서열번호 17)를 포함하는 VHCR CDR2, 및 아미노산 서열 NDDY(서열번호 18)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하는 항체를 제공한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 (a) (i) 아미노산 서열 RASQSVSSYLA(서열번호 11)를 포함하는 VLCR CDR1, (ii) 아미노산 서열 DASNRAT(서열번호 12)를 포함하는 VLCR CDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 QQSSNWPRT(서열번호 13)를 포함하는 VLCR CDR3을 포함하는 VLCR; 및 (b) (i) 아미노산 서열 NSGMH(서열번호 16)를 포함하는 VHCR CDR1, (ii) 아미노산 서열 VIWYDGSKRYADSVKG(서열번호 17)를 포함하는 VHCR CDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 NDDY(서열번호 18)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함하는 VHCR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하는 항체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4) 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 인간화된 또는 키메라 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 단일클론 항체이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0172] 특정 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIK(서열번호 14)를 포함하는 VLCR; 및 (b) (i) 아미노산 서열 NSGMH(서열번호 16)를 포함하는 VHCR CDR1, (ii) 아미노산 서열 VIWYDGSKRYADSVKG(서열번호 17)를 포함하는 VHCR CDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 NDDY(서열번호 18)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함하는 VHCR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하는 항체를 제공한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 (a) (i) 아미노산 서열 RASQSVSSYLA(서열번호 11)를 포함하는 VLCR CDR1, (ii) 아미노산 서열 DASNRAT(서열번호 12)를 포함하는 VLCR CDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 QQSSNWPRT(서열번호 13)를 포함하는 VLCR CDR3을 포함하는 VLCR; 및 (b) QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKLEWVAVIWDGSKRYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLAEDTAVYYCATNDY WGQGTITVTVSS(서열번호 19)를 포함하는 VHCR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하는 항체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4) 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 인간화된 또는 키메라 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 단일클론 항체이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0173] 특정 실시양태에서, 본원은 아미노산 서열 RASQSVSSYLA(서열번호 11)를 포함하는 VLCDR1, 아미노산 서열 DASNRAT(서열번호 12)를 포함하는 VLCDR2, 아미노산 서열 QQSSNWPRT(서열번호 13)를 포함하는 VLCDR3, 아미노산 서열 NSGMH(서열번호 16)를 포함하는 VHCDR1, 아미노산 서열 VIWYDGSKRYADSVKG(서열번호 17)를 포함하는 VHCDR2, 및 아미노산 서열 NDDY(서열번호 18)를 포함하는 VHCDR3을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1의 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2에의 결합을 차단하는 항체를 제공한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 (a) (i) 아미노산 서열 RASQSVSSYLA(서열번호 11)를 포함하는 VLCDR1, (ii) 아미노산 서열 DASNRAT(서열번호 12)를 포함하는 VLCDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 QQSSNWPRT(서열번호 13)를 포함하는 VLCDR3을 포함하는 VLCDR; 및 (b) (i) 아미노산 서열 NSGMH(서열번호 16)를 포함하는 VHCDR1, (ii) 아미노산 서열 VIWYDGSKRYADSVKG(서열번호 17)를 포함하는 VHCDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 NDDY(서열번호 18)를 포함하는 VHCDR3을 포함하는 VHCDR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1의 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2에의 결합을 차단하는 항체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4) 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 인간화된 또는 키메라 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 단일클론 항체이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0174] 특정 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIK(서열번호 14)를 포함하는 VLCDR; 및 (b) (i) 아미노산 서열 NSGMH(서열번호 16)를 포함하는 VHCDR1, (ii) 아미노산 서열 VIWYDGSKRYADSVKG(서열번호 17)를 포함하는 VHCDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 NDDY(서열번호 18)를 포함하는 VHCDR3을 포함하는 VHCDR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1의 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2에의 결합을 차단하는 항체를 제공한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 (a) (i) 아미노산 서열 RASQSVSSYLA(서열번호 11)를 포함하는 VLCDR1, (ii) 아미노산 서열 DASNRAT(서열번호 12)를 포함하는 VLCDR2, 및 (iii) 아미노산 서열 QQSSNWPRT(서열번호 13)를 포함하는 VLCDR3을 포함하는 VLCDR; 및 (b) QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLAEDTAVYYCATNDDY WGQGLTVTVSS(서열번호 19)를 포함하는 VHCDR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1의 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2에의 결합을 차단하는 항체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4) 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 몇몇 실시양태에서, 항체는 인간화된 또는 키메라 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 인간화된 단일클론 항체이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0175] 특정 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIK(서열번호 14)를 포함하는 VLCDR의 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VLCDR1, VLCDR2, 및 VLCDR3; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLAEDTAVYYCATNDDY WGQGLTVTVSS(서열번호 19)를 포함하는 VHCDR의 VHCDR1, VHCDR2, 및 VHCDR3 각각의 아미노산 서열을 포함하는 VHCDR1, VHCDR2, 및 VHCDR3을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1의 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2에의 결합을 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다. 몇몇 양태에서, 항체의 CDR은 카뎀 넘버링 시스템에 따라 정해될 수 있다. 일부 양태에서, 항체의 CDR은 코티아 넘버링 양식에 따라 정해될 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체의 CDR은 문헌[MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol., 262:732-745]에 따라 정해될 수 있다. 일부 양태에서, 항체의 CDR은 문헌[Lefranc, M.-P., 1999, The Immunologist, 7:132-136] 및 문헌[Lefranc, M.-P. et al., 1999, Nucleic Acids Res., 27:209-212]에 기재된 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정해될 수 있다. 몇몇 양태에서, 항체의 CDR은 AbM 넘버링 양식에 따라 정해될 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4) 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0176] 특정 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIK(서열번호 14)를 포함하는 VLCDR; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVESGGGVVQPGSRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLAEDTAVYYCATNDDY WGQGLTVTVSS(서열번호 19)를 포함하는 VHCDR을 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1의 그의 리간드인 PD-

L1 및 PD-L2에의 결합을 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다. 특정 실시양태에서, 항체는 IgG(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4) 항체이다. 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 항체이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 항체는 IgG4 카파 면역글로불린이다.

[0177] 특정 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호 15)를 포함하는 경쇄; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVESGGGVVQPGRSRLRDLCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDY WGQGLTVTVSS(서열번호 19)를 포함하는 VHCR을 포함하는 중쇄를 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIK(서열번호 14)를 포함하는 VLCR을 포함하는 경쇄 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVESGGGVVQPGRSRLRDLCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVHDKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 20)를 포함하는 중쇄를 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다.

[0178] 바람직한 실시양태에서, 본원은 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC(서열번호 15)를 포함하는 경쇄 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVESGGGVVQPGRSRLRDLCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDY WGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVHDKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 20)를 포함하는 중쇄를 포함하는, 인간 PD-1에 결합하고 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체를 제공한다.

[0179] PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 당해 분야의 숙련가에 의해 공지된 기법에 의해 생성시킬 수 있다. PD-1; 또는 그의 리간드의 길항제 생성에 사용될 수 있는 기법의 예에 대해서, 예를 들어 미국특허 공보 제9,642,298호, 미국특허 공보 제8,952,136호, 미국특허 공보 제8,900,587호, 미국특허 공보 제8,168,757호, 미국특허 공보 제7,488,802호, 미국특허출원 공보 제2016/0137721호, 및 국제특허출원 공보 제WO 2014/159960호를 참조한다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 단리한다.

#### [0180] 1.5.1. 항체 생성

[0181] 하나의 양태에서, 본원은 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 항체 또는 다른 단백질성 길항제의 제조 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 항체 또는 다른 단백질성 길항제를, 생성을 수반하는 임의의 수단에 의해, 예를 들어 서열의 합성 또는 유전자 조작을 통해 제조하거나, 발현하거나, 생성하거나 단리할 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기와 같은 PD-1 또는 그의 리간드의 항체 또는 다른 단백질성 길항제는 동물 또는 포유동물(예를 들어, 인간)의 항체 생식계열 레퍼토리내에 자연적으로 존재하지 않는 DNA 서열에 의해 코딩되는 서열을 포함한다.

[0182] 몇몇 양태에서, 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 항체 또는 다른 단백질성 길항제의 제조 방법은 상기 PD-1 또는 그의 리간드의 항체 또는 다른 단백질성 길항제를 발현하는 세포(예를 들어, 숙주 세포 또는 하이브리도마 세포)의 배양 단계를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 항체 또는 다른 단백질성 길항제의 제조 방법은 상기 세포에 의해 발현되는 상기 PD-1 또는 그의 리간드의 항체 또는 다른 단백질성 길항제의 정제 단계를 추가로 포함한다. 몇몇 양태에서, 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 항체 또는 다른 단백질성 길항제의 제조 방법은 상기 PD-1 또는 그의 리간드의 항체 또는 다른 단백질성 길항제를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터를 포함하는 세포(예를 들어, 숙주 세포 또는 하이브리도마 세포)의 배

양 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 본원은 본원에 기재된 항체를 숙주 세포로부터 발현시킴을 포함하는, 상기와 같은 항체의 생성 방법을 제공한다. 세포는 1차 세포 또는 세포주일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 숙주 세포는 다른 세포로부터 단리된다. 또 다른 실시양태에서, 숙주 세포는 대상체의 신체내에서 발견되지 않는다.

[0183] 분자 생물학의 표준 방법이 문헌[Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2<sup>nd</sup> Edition, 2001 3<sup>rd</sup> Edition) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY]; 문헌[Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning, 3<sup>rd</sup> ed.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY]; 문헌[Wu (1993) *Recombinant DNA*, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA]에 기재되어 있다. 표준 방법은 또한 문헌[Ausbel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology, Vols. 1-4*, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY]에 존재하며, 상기 문헌은 세균 세포에서의 클로닝 및 DNA 돌연변이유발(Vol. 1), 포유동물 세포 및 효모에서의 클로닝(Vol. 2), 당접합체 및 단백질 발현(Vol. 3) 및 생물정보학(Vol. 4)을 기재한다.

[0184] 면역침전, 크로마토그래피, 전기영동, 원심분리 및 결정화를 포함하는 단백질 정제 방법이 기재되어 있다(문헌[Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science, Vol. 1*, John Wiley and Sons, Inc., New York]). 화학 분석, 화학적 변형, 번역-후 변형, 융합 단백질의 생성, 단백질의 글리코실화가 기재되어 있다(예를 들어, 문헌[Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science, Vol. 2*, John Wiley and Sons, Inc., New York]; 문헌[Ausubel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3*, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17]; 문헌[Sigma-Aldrich, Co. (2001) *Products for Life Science Research*, St. Louis, MO; pp. 45-89]; 문헌[Amersham Pharmacia Biotech (2001) *BioDirectory*, Piscataway, N.J., pp. 384-391]을 참조한다). 다중클론 및 단일클론 항체의 생성, 정제 및 단편화가 기재되어 있다(문헌[Coligan, et al. (2001) *Current Protocols in Immunology, Vol. 1*, John Wiley and Sons, Inc., New York]; 문헌[Harlow and Lane (1999) *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY]; 상기 문헌[Harlow and Lane]). 리간드/수용체 상호작용의 특성화를 위한 표준 기법을 입수할 수 있다(예를 들어, 문헌[Coligan, et al. (2001) *Current Protocols in Immunology, Vol. 4*, John Wiley, Inc., New York]을 참조한다).

[0185] 몇몇 양태에서, 본원은 본원에 기재된 항체를 발현하는(예를 들어, 재조합적으로 발현하는) 세포(예를 들어, 숙주 세포) 및 관련된 발현 벡터를 제공한다. 또 다른 양태에서, 본원은 숙주 세포, 바람직하게는 포유동물 세포에서 재조합 발현을 위한 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터(예를 들어, 발현 벡터)를 제공한다. 또한 본원은 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 본원에 기재된 항체를 재조합적으로 발현하기 위한 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 2개의 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공하며, 여기에서 제1 벡터는 본원에 기재된 항체의 가변 중쇄 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 제2 벡터는 본원에 기재된 항체를 재조합적으로 발현하기 위한 항체의 가변 경쇄 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 세포는 1차 세포 또는 세포주일 수 있다. 특정한 실시양태에서, 숙주 세포는 다른 세포로부터 단리된다. 또 다른 실시양태에서, 숙주 세포는 대상체의 신체내에서 발견되지 않는다.

[0186] 본원에 기재된 항체(예를 들어, 단일클론 항체, 예컨대 키메라 또는 인간화된 항체, 또는 그의 항원-결합 단편)를 항체 합성 분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 화학 합성에 의해 또는 재조합 발현 기법에 의해 생성시킬 수 있다. 본원에 기재된 방법은 달리 나타내지 않는 한, 분자 생물학, 미생물학, 유전자 분석, 재조합 DNA, 유기 화학, 생화학, PCR, 올리고뉴클레오타이드 합성 및 변형, 핵산 하이브리드화, 및 당해 기술내의 관련 분야에서의 통상적인 기법을 사용한다. 이들 기법은 본원에 인용된 참고문헌에 기재되며 문헌에 충분히 설명되어 있다. 예를 들어 하기의 문헌들을 참조한다: Maniatis et al. (1982) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook et al. (1989), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Sambrook et al. (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons (1987 and annual updates); Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons (1987 and annual updates) Gait (ed.) (1984) Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Eckstein (ed.) (1991) Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, IRL Press; Birren et al. (eds.) (1999) Genome Analysis: A Laboratory



Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press.

- [0187] 단일클론, 다중클론, 및 인간화된 항체를 당해 분야에 공지된 기법에 의해 제조할 수 있다(예를 들어, 하기의 문헌들을 참조한다: Sheperd and Dean (eds.) (2000) *Monoclonal Antibodies*, Oxford Univ. Press, New York, NY; Kontermann and Dubel (eds.) (2001) *Antibody Engineering*, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter, et al. (2000) *J. Immunol.* 165:6205; He, et al. (1998) *J. Immunol.* 160:1029; Tang et al. (1999) *J. Biol. Chem.* 274:27371-27378; Baca et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684; Chothia et al. (1989) *Nature* 342:877-883; Foote and Winter (1992) *J. Mol. Biol.* 224:487-499; 미국특허 공보 제6,329,511호).
- [0188] 단일클론 항체를, 하이브리도마, 재조합체, 및 파지 디스플레이 기술 또는 이들의 조합의 사용을 포함한, 당해 분야에 공지된 광범위하게 다양한 기법을 사용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 단일클론 항체를 당해 분야에 공지되고 예를 들어, 문헌[Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988)]; 문헌[Hammerling et al., in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563 681 (Elsevier, N.Y., 1981)]에 교시된 기법을 포함한 하이브리도마 기법을 사용하여 생성시킬 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "단일클론 항체"는 하이브리도마 기술을 통해 생성되는 항체로 제한되지 않는다.
- [0189] 하이브리도마 기술을 사용하는 특정 항체의 생성 및 선별 방법은 통상적이며 당해 분야에 주지되어 있다. 예를 들어, 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적합한 숙주 동물, 예컨대 양, 염소, 토끼, 래트, 햄스터 또는 마카크 원숭이를 면역시켜, 면역화에 사용된 단백질(예를 들어, PD-1)에 결합하는 항체를 생성시키거나 생성시킬 수 있는 림프구를 유도한다. 한편으로, 림프구를 시험관내에서 면역시킬 수도 있다. 이어서 림프구를 적합한 융합제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성시킨다(문헌[Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)]). 추가로, RIMMS(반복적 면역화 다중 부위) 기법을 사용하여 동물을 면역시킬 수 있다(전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Kilpatrick et al., 1997 *Hybridoma* 16:381-9]).
- [0190] 이와 같이 제조된 하이브리도마 세포를, 바람직하게는 융합되지 않은, 모 골수종 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 하나 이상의 물질을 함유하는 적합한 배양 배지에 시딩하고 증식시킨다. 예를 들어, 모 골수종 세포가 하이포잔틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제(HGPRT 또는 HPRT)가 없는 경우, 하이브리도마용 배양 배지는 하이포잔틴, 아미노프테린 및 티미딘(HAT 배지)(상기 물질은 HGPRT-결핍 세포의 성장을 방지한다)을 포함할 것이다.
- [0191] 특정 실시양태는 효율적으로 융합하고, 선택된 항체-생성 세포에 의한 항체의 안정한 고-수준 생성을 지지하며, HAT 배지와 같은 배지에 민감한 골수종 세포를 사용한다. 이들 골수종 세포주 중에는 쥐 골수종 세포주, 예컨대 솔크 인스티튜트 셀 디스트리뷰션 센터(Salk Institute Cell Distribution Center)(미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)로부터 입수할 수 있는 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양으로부터 유래된 것들, 및 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(미국 메릴랜드주 록빌 소재)으로부터 입수할 수 있는 SP-2 또는 X63-Ag8.653 세포가 있다. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주가 또한 인간 단일클론 항체의 생성을 위해 기재되었다(문헌[Kozbor, *J. Immunol.*, 133:3001 (1984)]; 문헌[Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)]).
- [0192] 하이브리도마 세포가 증식하는 배양 배지를 관심 항원(예를 들어, PD-1)에 대한 단일클론 항체의 생성에 대해 분석한다. 하이브리도마 세포에 의해 생성된 단일클론 항체의 결합 특이성을 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들어 면역침전에 의해 또는 시험관내 결합 분석, 예컨대 방사성면역분석(RIA) 또는 효소-결합된 면역흡수 분석(ELISA)에 의해 측정한다.
- [0193] 목적하는 특이성, 친화성 및/또는 활성의 항체를 생성하는 하이브리도마 세포를 식별한 후에, 제한 희석 과정에 의해 클론을 서브클로닝하고 표준 방법에 의해 증식시켰다(문헌[Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp. 59-103 (Academic Press, 1986)]). 상기 목적에 적합한 배양 배지는 예를 들어, D-MEM 또는 RPMI 1640 배지를 포함한다. 한편으로, 클론성 세포를 HAT가 보충된 반-고체 아가(스템셀 테크놀로지스(Stemcell Technologies))를 사용하여 단리할 수 있다. 또한, 하이브리도마 세포를 동물에서 복수 종양으로서 생체내 증식시킬 수 있다.
- [0194] 서브클론에 의해 분비된 단일클론 항체를 통상적인 면역글로불린 정제 과정, 예를 들어 단백질 A-세파로스, 하

이드록실아파타이트 크로마토그래피, 젤 전기영동, 투석, 또는 친화성 크로마토그래피에 의해 배양 배지, 복수액, 또는 혈청으로부터 적합하게 분리시킨다.

[0195] 일부 실시양태에서, 마우스(또는 다른 동물, 예컨대 래트, 원숭이, 당나귀, 돼지, 양, 염소, 햄스터, 또는 개)를 항원(예를 들어, 인간 PD-1)으로 면역시킬 수 있으며 일단 면역 반응이 검출되면, 예를 들어 상기 항원에 특이적인 항체가 마우스 혈청에서 검출되면, 상기 마우스 비장을 수확하고 비장세포를 분리한다. 이어서 비장세포를 임의의 적합한 흑색종 세포, 예를 들어 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(ATCC(등록상표))(미국 버지니아주 마나사스 소재)으로부터 입수할 수 있는 세포주 SP20에, 주지된 기법에 의해 융합시켜 하이브리도마를 형성시킨다. 하이브리도마를 제한 희석에 의해 선택하고 클로닝한다. 몇몇 실시양태에서, 면역된 마우스의 림프절을 수확하고 NSO 골수종 세포와 융합시킨다.

[0196] 이어서 하이브리도마 클론을 항원(예를 들어, 인간 PD-1)의 폴리펩타이드와 결합할 수 있는 항체를 분리하는 세포에 대해 당해 분야에 공지된 방법에 의해 분석한다. 복수액(일반적으로 높은 수준의 항체를 함유한다)을, 마우스를 양성 하이브리도마 클론으로 면역시킴으로써 생성시킬 수 있다.

[0197] 상응하게, 본원은 항체를 분리하는 하이브리도마 세포를 배양함으로써 본원에 기재된 항체를 제조하는 방법을 기재한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 항체의 제조 방법은 항체의 정제 단계를 추가로 포함한다.

[0198] 특정 실시양태에서, 관심 항원(예를 들어, 인간 PD-1)으로 면역된 마우스(또는 다른 동물, 예를 들어 래트, 원숭이, 당나귀, 돼지, 양 또는 개)로부터 분리된 비장세포를 골수종 세포와 융합시키고 이어서 상기 항원에 결합할 수 있는 항체를 분리하는 하이브리도마 클론에 대한 융합으로부터 생성되는 하이브리도마를 선별함으로써 하이브리도마를 생성시킨다. 몇몇 실시양태에서, 관심 항원(예를 들어, 인간 PD-1)으로 면역된 마우스(또는 다른 동물, 예를 들어 래트, 원숭이, 당나귀, 돼지, 양 또는 개)로부터 분리된 림프절을 골수종 세포와 융합시키고 이어서 상기 항원에 결합할 수 있는 항체를 분리하는 하이브리도마 클론에 대한 융합으로부터 생성되는 하이브리도마를 선별함으로써 하이브리도마를 생성시킨다.

[0199] 본원에 기재된 항체는, 관심 항원(예를 들어, 인간 PD-1)을 인식하고 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 임의의 기법에 의해 생성될 수 있는 항체 단편을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 Fab 및 F(ab')<sub>2</sub> 단편을, 파파인(Fab 단편을 생성시킨다) 또는 펩신(F(ab')<sub>2</sub> 단편을 생성시킨다)과 같은 효소를 사용하여, 면역글로불린 분자의 단백질분해적 절단에 의해 생성시킨다. Fab 단편은 항체 분자의 2개의 동일한 가지 중 하나에 상응하며 중쇄의 VH 및 CH1 도메인과 짝을 이루는 완전한 경쇄를 함유한다. F(ab')<sub>2</sub> 단편은 힌지 영역에서 다이설파이드 결합에 의해 연결되는 항체 분자의 2개의 항원-결합 가지를 함유한다.

[0200] 추가로, 본원에 기재된 항체를 또한 당해 분야에 공지된 다양한 파지 디스플레이 방법을 사용하여 생성시킬 수 있다. 파지 디스플레이 방법에서, 기능성 항체 도메인은 상기를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 운반하는 파지 입자의 표면상에서 디스플레이된다. 특히, VHCR 및 VLCR을 코딩하는 DNA 서열을 동물 cDNA 라이브러리(예를 들어, 병원 조직의 인간 또는 쥐 cDNA 라이브러리)로부터 증폭시킨다. VHCR 및 VLCR을 코딩하는 DNA를 PCR에 의해 scFv 링커와 함께 재조합시키고 파지미드 벡터내에 클로닝한다. 벡터를 에스케리키아 콜라이에서 일렉트로포레이션시키고 상기 에스케리키아 콜라이를 헬퍼 파지로 감염시킨다. 상기 방법에 사용되는 파지는 전형적으로 fd 및 M13을 포함하는 섬유상 파지이며, VHCR 및 VLCR을 대개는 파지 유전자 III 또는 유전자 VIII에 재조합적으로 융합시킨다. 특정 항원에 결합하는 항원 결합 도메인을 발현하는 파지를, 예를 들어 표지된 항원 또는 고체 표면 또는 비드에 결합되거나 포획된 항원을 사용하여, 항원으로 선택하거나 식별할 수 있다. 본원에 기재된 항체의 제조에 사용될 수 있는 파지 디스플레이 방법의 예는 하기 문헌에 기재된 방법을 포함한다: Brinkman *et al.*, 1995, J. Immunol. Methods 182:41-50; Ames *et al.*, 1995, J. Immunol. Methods 184:177-186; Kettleborough *et al.*, 1994, Eur. J. Immunol. 24:952-958; Persic *et al.*, 1997, Gene 187:9-18; Burton *et al.*, 1994, Advances in Immunology 57:191-280; PCT 출원 제PCT/GB91/01134호; 국제특허출원 공보 제WO 90/02809호, 제WO 91/10737호, 제WO 92/01047호, 제WO 92/18619호, 제WO 93/11236호, 제WO 95/15982호, 제WO 95/20401호 및 제WO 97/13844호; 및 미국특허 공보 제5,698,426호, 미국특허 공보 제5,223,409호, 미국특허 공보 제5,403,484호, 미국특허 공보 제5,580,717호, 미국특허 공보 제5,427,908호, 미국특허 공보 제5,750,753호, 미국특허 공보 제5,821,047호, 미국특허 공보 제5,571,698호, 미국특허 공보 제5,427,908호, 미국특허 공보 제5,516,637호, 미국특허 공보 제5,780,225호, 미국특허 공보 제5,658,727호, 미국특허 공보 제5,733,743호, 및 미국특허 공보 제5,969,108호.

[0201] 상기 참고문헌에 기재된 바와 같이, 파지 선택 후에, 파지로부터의 항체 코딩 영역을 분리하여, 인간 항체, 또

는 임의의 다른 목적하는 항원 결합 단편을 포함한 전체 항체를 생성시키는데 사용하고, 예를 들어, 하기에 기재되는 바와 같이, 포유동물 세포, 곤충 세포, 식물 세포, 효모 및 세균을 포함한 임의의 목적하는 숙주에서 발현시킨다. 예컨대 PCT 공보 제WO 92/22324호; 문헌[Mullinax *et al.*, 1992, BioTechniques 12(6):864-869]; 문헌[Sawai *et al.*, 1995, AJRI 34:26-34]; 및 문헌[Better *et al.*, 1988, Science 240:1041-1043]에 개시된 바와 같은 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여, Fab, Fab' 및 F(ab')<sub>2</sub> 단편과 같은 항체 단편을 재조합적으로 생성시키는 기법을 또한 사용할 수 있다.

[0202] 하나의 양태에서, 전체 항체를 생성시키기 위해서, VHCR 또는 VLCR 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 PCR 프라이머, 제한 부위, 및 상기 제한 부위를 보호하기 위한 측면인접 서열을 사용하여 주형, 예를 들어 scFv 클론으로부터 VHCR 또는 VLCR 서열을 증폭시킬 수 있다. 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 클로닝 기법을 사용하여, PCR 증폭된 VHCR을 가변 중쇄 불변 영역을 발현하는 벡터내에 클로닝시키고, PCR 증폭된 VLCR을 가변 경쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 카파 또는 람다 불변 영역을 발현하는 벡터내에 클로닝시킬 수 있다. VHCR 및 VLCR을 또한 필요한 불변 영역을 발현하는 하나의 벡터내에 클로닝시킬 수 있다. 이어서 중쇄 전환 벡터 및 경쇄 전환 벡터를, 예를 들어 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 기법을 사용하여 세포주에 동시-형질감염시켜, 완전길이 항체를 발현하는 안정한 또는 일시적인 세포주를 생성시킨다.

[0203] 인간 및 시험관내 검출 분석에서 항체의 생체내 용도를 포함한 일부 용도의 경우, 인간, 인간화된 또는 키메라 항체를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 완전한 인간 항체가 인간 대상체의 치료학적 치료에 특히 바람직하다. 인간 항체는 인간 면역글로불린 서열로부터 유래된 항체 라이브러리를 사용하여 상술한 파지 디스플레이 방법을 포함한 당해 분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한 미국특허 공보 제 4,444,887호 및 미국특허 공보 제4,716,111호; 및 국제특허출원 공보 제WO 98/46645호, 제WO 98/50433호, 제WO 98/24893호, 제WO 98/16654호, 제WO 96/34096호, 제WO 96/33735호, 및 제WO 91/10741호를 참조한다.

[0204] 키메라 항체는 항체의 상이한 부분이 상이한 면역글로불린 분자로부터 유래하는 분자이다. 예를 들어, 키메라 항체는 인간 항체의 불변 영역에 융합된 마우스 단일클론 항체의 가변 영역을 함유할 수 있다. 키메라 항체의 생성 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 하기의 문헌을 참조한다: Morrison, 1985, Science 229:1202; Oi *et al.*, 1986, BioTechniques 4:214; Gillies *et al.*, 1989, J. Immunol. Methods 125:191-202; 및 미국특허 공보 제5,807,715호, 미국특허 공보 제4,816,567호, 미국특허 공보 제4,816,397호 및 미국특허 공보 제6,331,415호.

[0205] 일부 실시양태에서, 인간화된 항체를 생성시킨다. 인간화된 항체는 소정의 항원에 결합할 수 있으며 실질적으로 인간 면역글로불린의 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역 및 실질적으로 비-인간 면역글로불린(예를 들어, 쥐 면역글로불린)의 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함한다. 인간화된 항체를 당해 분야에 공지된 다양한 기법, 예를 들어 비제한적으로 CDR-그래프트화(유럽특허 EP 239,400; 국제특허출원 공보 제WO 91/09967호; 및 미국특허 공보 제5,225,539호, 미국특허 공보 제5,530,101호, 및 미국특허 공보 제5,585,089호), 베니어링(veneering) 또는 재표면화(resurfacing)(유럽특허 EP 592,106 및 EP 519,596; 문헌[Padlan, 1991, Molecular Immunology 28(4/5):489-498]; 문헌[Studnicka *et al.*, 1994, Protein Engineering 7(6):805-814]; 및 문헌[Roguska *et al.*, 1994, PNAS 91:969-973]), 쇠 셔플링(chain shuffling)(미국특허 공보 제5,565,332호), 및 예를 들어 미국특허 공보 제6,407,213호, 미국특허 공보 제5,766,886호, 제WO 93/17105호, 문헌[Tan *et al.*, J. Immunol. 169:1119-25 (2002)], 문헌[Caldas *et al.*, Protein Eng. 13(5):353-60 (2000)], 문헌[Morea *et al.*, Methods 20(3):267-79 (2000)], 문헌[Baca *et al.*, J. Biol. Chem. 272(16):10678-84 (1997)], 문헌[Roguska *et al.*, Protein Eng. 9(10):895-904 (1996)], 문헌[Couto *et al.*, Cancer Res. 55 (23 Supp):5973s-5977s (1995)], 문헌[Couto *et al.*, Cancer Res. 55(8):1717-22 (1995)], 문헌[Sandhu JS, Gene 150(2):409-10 (1994)], 및 문헌[Pedersen *et al.*, J. Mol. Biol. 235(3):959-73 (1994)]에 개시된 기법을 사용하여 생성시킬 수 있다. 또한 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 미국특허출원 공보 제US 2005/0042664 A1(Feb. 24, 2005)호를 참조한다.

[0206] 인간 항체를 당해 분야에 공지된 임의의 방법을 사용하여 생성시킬 수 있다. 예를 들어, 기능성 내인성 면역글로불린을 발현할 수 없지만 인간 면역글로불린 유전자를 발현할 수 있는 트랜스제닉 마우스를 사용할 수 있다. 특히, 인간 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 유전자 복합체를 무작위로 또는 상동성 재조합에 의해 마우스 배아줄기 세포에 도입시킬 수 있다. 한편으로, 인간 가변 영역, 불변 영역, 및 다양성 영역을 인간 중쇄 및 경쇄 유전자 외에 마우스 배아줄기세포내에 도입시킬 수 있다. 마우스 중쇄 및 경쇄 면역글로불린 유전자를 상동성 재조합에 의해 인간 면역글로불린 유전자와의 도입과 별도로 또는 상기와 동시에 비-기능성으로 만들 수 있다. 특히,

J<sub>H</sub> 영역의 동형접합성 결실은 내인성 항체 생성을 방지한다. 변형된 배아줄기세포를 확대시키고 배반포에 미세 주입하여 키메라 마우스를 생성시킨다. 이어서 키메라 마우스를 동종변식시켜 인간 항체를 발현하는 동형접합성 자손을 생성시킨다. 트랜스제닉 마우스를 통상적인 방식으로, 선택된 항원, 예를 들어 항원(예를 들어 인간 PD-1)의 일부 또는 전부로 면역시킨다. 항원에 대한 단일클론 항체를 통상적인 하이브리도마 기술을 사용하여 면역된 트랜스제닉 마우스로부터 수득할 수 있다. 트랜스제닉 마우스가 품은 인간 면역글로불린 트랜스유전자는 B 세포 분화 동안 재배열하고, 후속적으로 중류전환 및 체세포 돌연변이를 겪는다. 따라서, 상기와 같은 기법을 사용하여, 치료학적으로 유용한 IgG, IgA, IgM 및 IgE 항체를 생성시키는 것이 가능하다. 이러한 인간 항체 생성 기술의 개요에 대해서, 문헌[Lonberg and Huszar, 1995, Int. Rev. Immunol. 13:65-93]을 참조한다. 이러한 인간 항체 및 인간 단일클론 항체의 생성을 위한 기술 및 상기와 같은 항체의 생성을 위한 프로토콜에 대한 상세한 논의에 대해서, 예를 들어, PCT 공보 제WO 98/24893호, 제WO 96/34096호, 및 제WO 96/33735호; 및 미국특허 공보 제5,413,923호, 미국특허 공보 제5,625,126호, 미국특허 공보 제5,633,425호, 미국특허 공보 제5,569,825호, 미국특허 공보 제5,661,016호, 미국특허 공보 제5,545,806호, 미국특허 공보 제5,814,318호, 및 미국특허 공보 제5,939,598호를 참조한다.

[0207] 일부 실시양태에서, 인간 항체를 마우스-인간 하이브리도마를 사용하여 생성시킬 수 있다. 예를 들어, 엡스타인 바 바이러스(EBV)로 형질전환된 인간 말초 혈액 림프구를 마우스 골수종 세포와 융합시켜 인간 단일클론 항체를 분비하는 마우스-인간 하이브리도마를 생성시키고, 상기 마우스-인간 하이브리도마를 선별하여, 표적 항원(예를 들어, 인플루엔자 B 바이러스 NA)에 결합하는 인간 단일클론 항체를 분비하는 것을 정할 수 있다. 상기와 같은 방법은 공지되어 있으며, 당해 분야에 기재되어 있다, 예를 들어 문헌[Shinmoto *et al.*, Cytotechnology, 2004, 46:19-23]; 문헌[Naganawa *et al.*, Human Antibodies, 2005, 14:27-31]을 참조한다.

[0208] 일부 실시양태에서, 인간 항체를, 항체의 인간 CDR(예를 들어, VLCDR 및/또는 VHCDR)을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 인간 프레임워크 영역 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 발현 벡터에 삽입함으로써 생성시킬 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기와 같은 발현 벡터는 인간 경쇄 및/또는 중쇄의 불변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간 항체를, 파지 라이브러리로부터 수득한 항체의 인간 CDR(예를 들어, VLCDR 및/또는 VHCDR)을 상기와 같은 인간 발현 벡터에 삽입함으로써 생성시킬 수 있다.

[0209] 몇몇 실시양태에서, 인간 항체를, 비-인간 항체의 비-인간 CDR 서열에 상동성인(또는 실질적으로 상동성인) 인간 CDR 서열을 선택하고 비-인간 항체의 비-인간 프레임워크 서열에 상동성인(또는 실질적으로 상동성인) 인간 프레임워크 서열을 선택함으로써 생성시킬 수 있다.

[0210] 단일 도메인 항체, 예를 들어 경쇄가 없는 항체를 당해 분야에 주지된 방법에 의해 생성시킬 수 있다. 문헌[Riechmann *et al.*, 1999, J. Immunol. 231:25-38]; 문헌[Nuttall *et al.*, 2000, Curr. Pharm. Biotechnol. 1(3):253-263]; 문헌[Muylderman, 2001, J. Biotechnol. 74(4):277302]; 미국특허 공보 제6,005,079호; 및 국제특허출원 공보 제WO 94/04678호, 제WO 94/25591호, 및 제WO 01/44301호를 참조한다.

[0211] 이중특이성 항체는 적어도 2개의 상이한 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 항체이다. 예시적인 이중특이성 항체는 항원의 2개의 상이한 에피토프에 또는 2개의 상이한 항원의 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이중특이성 항체는 2개의 별개의 항원-결합 도메인을 가지며, 여기에서 각각의 도메인은 상이한 항원에 특이적으로 결합한다. 다른 상기와 같은 항체는 제1 항원(예를 들어, 인간 PD-1)에 결합하고 제2 항원에 추가로 결합할 수 있다. 이중특이성 항체를 완전길이 항체 또는 항체 단편(예를 들어, F(ab')) 이중특이성 항체)으로서 제조할 수 있다.

[0212] 이중특이성 항체의 제조 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. (예를 들어, 하기의 문헌을 참조한다: Millstein *et al.*, Nature, 305:537-539 (1983); Traunecker *et al.*, EMBO J., 10:3655-3659 (1991); Suresh *et al.*, Methods in Enzymology, 121:210 (1986); Kostelny *et al.*, J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992); Hollinger *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993); Gruber *et al.*, J. Immunol., 152:5368 (1994); 미국특허 공보 제4,474,893호; 미국특허 공보 제4,714,681호; 미국특허 공보 제4,925,648호; 미국특허 공보 제5,573,920호; 미국특허 공보 제5,601,81호; 미국특허 공보 제95,731,168호; 미국특허 공보 제4,676,980호; 및 미국특허 공보 제4,676,980호, 제WO 94/04690호; 제WO 91/00360호; 제WO 92/200373호; 제WO 93/17715호; 제WO 92/08802호; 및 제EP 03089호).

[0213] 관심 항원(예를 들어, 인간 PD-1)에 결합하는 본원에 기재된 항체(예를 들어 본원에 기재된 완전길이 항체, 항체의 중쇄 및/또는 경쇄, 또는 단쇄 항체)의 재조합 발현은 예를 들어, 상기 항체 또는 그의 단편(예를 들어,



VLCR 및/또는 VHCR)을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 벡터(예를 들어, 발현 벡터)의 구성을 수반할 수 있다. 일단 본원에 기재된 항체 분자를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드, 항체의 중쇄 및/또는 경쇄, 또는 그의 항원-결합 단편이 수득되었으면, 상기 항체 분자의 생성을 위한 벡터를 당해 분야에 주지된 기법을 사용하여 재조합 DNA 기술에 의해 생성시킬 수 있다. 뉴클레오타이드 서열을 코딩하는 항체를 함유하는 폴리뉴클레오타이드의 발현에 의한 단백질의 제조 방법이 본원에 기재되어 있다. 당해 분야의 숙련가들에게 주지된 방법을 사용하여 항체 코딩 서열 및 적합한 전사 및 번역 조절 신호를 함유하는 발현 벡터를 구성할 수 있다. 상기 방법은 예를 들어, 시험관내 재조합 DNA 기법, 합성 기법, 및 생체내 유전자 재조합을 포함한다. 또한, 본원에 기재된 항체, 항체의 중쇄 또는 경쇄, 항체 또는 그의 단편의 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인, 또는 프로모터에 작동적으로 연결된 중쇄 또는 경쇄 CDR을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 복제가능 벡터를 제공한다. 상기기와 같은 벡터는 예를 들어, 항체 분자의 불변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있으며(예를 들어, 국제특허출원 공보 제WO 86/05807호 및 제WO 89/01036호; 및 미국특허 공보 제5,122,464호를 참조한다), 항체의 가변 도메인을 전체 중쇄, 전체 경쇄, 또는 전체 중쇄와 경쇄 모두의 발현을 위해 상기기와 같은 벡터에 클로닝할 수 있다.

[0214] 예를 들어, 항원성 단편, 리더 서열, 단백질 폴딩, 기능성 도메인, 글리코실화 부위, 및 서열 정렬을 측정하기 위한 소프트웨어 패키지 및 데이터베이스를 입수할 수 있다(예를 들어, 진뱅크, 벡터 NTI(등록상표) 스위트(Suite)(인포마틱스 인코포레이티드(Informax, Inc), 미국 메릴랜드주 베테스다 소재); GCG 위스콘신 패키지(Wisconsin Package)(악셀리리스 인코포레이티드(Accelrys, Inc.), 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재); 데사이퍼(DeCypher)(등록상표)(타임로지 코퍼레이션(TimeLogic Corp.), 미국 네바다주 크리스탈 베이 소재); 문헌[Menne, et al. (2000) *Bioinformatics* 16: 741-742]; 문헌[Menne, et al. (2000) *Bioinformatics Applications Note* 16:741-742]; 문헌[Wren, et al. (2002) *Comput. Methods Programs Biomed.* 68:177-181]; 문헌[von Heijne (1983) *Eur. J. Biochem.* 133:17-21]; 문헌[von Heijne (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:4683-4690]을 참조한다).

[0215] 발현 벡터를 통상적인 기법에 의해 세포(예를 들어, 숙주 세포)로 옮기고 이어서 생성되는 세포를 통상적인 기법에 의해 배양하여 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편을 생성시킬 수 있다. 따라서, 본원은 숙주 세포에서 상기기와 같은 서열의 발현을 위해 프로모터에 작동적으로 연결된, 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편, 또는 그의 중쇄 또는 경쇄, 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 본원에 기재된 단쇄 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 숙주 세포를 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 예를 들어 이중-쇄 항체의 발현을 위해, 중쇄 및 경쇄를 모두 코딩하는 벡터를 개별적으로, 하기에 상세히 나타낸 바와 같이, 전체 면역글로불린 분자의 발현을 위해 숙주 세포에서 동시-발현시킬 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 숙주 세포는 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편의 중쇄 및 경쇄를 모두 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터를 함유한다. 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 2개의 상이한 벡터, 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편의 중쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터, 및 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편의 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터를 함유한다. 다른 실시양태에서, 제1 숙주 세포는 본원에 기재된 항체 또는 그의 단편의 중쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제1 벡터를 포함하고, 제2 숙주 세포는 본원에 기재된 항체의 경쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 제2 벡터를 포함한다.

[0216] 다양한 숙주-발현 벡터 시스템을 사용하여 본원에 기재된 항체 분자를 발현시킬 수 있다(예를 들어, 미국특허 공보 제5,807,715호를 참조한다). 상기기와 같은 숙주-발현 시스템은, 관심 코딩 서열을 생성시키고 후속적으로 정제될 수 있는 소낭을 나타낼 뿐만 아니라, 적합한 뉴클레오타이드 코딩 서열로 형질전환되거나 형질감염될 때 원위치에서 본원에 기재된 항체 분자를 발현할 수 있는 세포를 나타낸다. 여기에는 비제한적으로 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 박테리오파지 DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA 발현 벡터로 형질전환된 미생물, 예컨대 세균(예를 들어, 에스케리키아 콜라이 및 바실러스 서브틸리스); 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 효모 발현 벡터로 형질전환된 효모(예를 들어, 사카로마이세스 피키아(*Saccharomyces Pichia*)), 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 바콜로바이러스)로 감염된 곤충 세포 시스템; 항체 코딩 서열을 함유하는 재조합 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 콜리플라워 모자이크 바이러스, CaMV; 담배 모자이크 바이러스, TMV)로 감염되거나 재조합 플라스미드 발현 벡터(예를 들어, Ti 플라스미드)로 형질전환된 식물세포 시스템(예를 들어, 녹조류, 예컨대 클라미도모나스 라인하르트티(*Chlamydomonas reinhardtii*)); 또는 포유동물 세포의 계놈(예를 들어, 메탈로티오네인 프로모터)으로부터 또는 포유동물 바이러스(예를 들어, 아데노바이러스 말기 프로모터; 우두 바이러스 7.5K 프로모터)로부터 유래된 프로모터를 함유하는 재조합 발현 구조물을 갖는 포유동물 세포 시스템(예를 들어, COS, CHO, BHK, MDCK, HEK 293, NS0, PER.C6, VERO, CRL7030, HsS78Bst, HeLa, 및 NIH 3T3 세포)이 포함된다. 특정 실시양태에서, 포유동물 발현 벡터는 pOptiVEC(상표) 또는

pcDNA3.3이다. 바람직하게, 세균 세포, 예컨대 에스케리키아 콜라이, 보다 바람직하게 진핵생물 세포(특히 전체 재조합 항체 분자의 발현을 위해)를 재조합 항체 분자의 발현에 사용한다. 예를 들어, 포유동물 세포, 예컨대 중국 햄스터 난소(CHO) 세포는 인간 거대세포바이러스로부터의 주요 중간 초기 유전자 프로모터 요소와 같은 벡터와 함께 항체에 유효한 발현 시스템이다(문헌[Foecking *et al.*, 1986, Gene 45:101]; 및 문헌[Cockett *et al.*, 1990, Bio/Technology 8:2]). 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 항체를 CHO 세포 또는 NSO 세포에 의해 생성시킨다. 관심 항원(예를 들어, 인간 PD-1)에 결합하는 본원에 기재된 항체(또는 그의 단편)를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열의 발현을 구성적 프로모터, 유도성 프로모터 또는 조직 특이성 프로모터에 의해 조절한다.

[0217] 세균 시스템에서, 다수의 박형 벡터를 유리하게는, 발현되는 항체 분자에 목적하는 용도에 따라 선택할 수 있다. 예를 들어, 다량의 상기와 같은 항체를 생성시켜야 하는 경우, 항체 분자의 약학 조성물의 생성을 위해서, 쉽게 정제되는 융합 단백질 생성물의 높은 수준의 발현을 유도하는 벡터가 바람직할 수 있다. 상기와 같은 벡터는 비제한적으로 에스케리키아 콜라이 발현 벡터 pUR278(문헌[Ruther *et al.*, 1983, EMBO 12:1791])(여기에서 항체 코딩 서열을 융합 단백질이 생성되도록 lac Z 코딩 영역과 상기 벡터내에 개별적으로 인프레임 결합시킬 수 있다); pIN 벡터(문헌[Inouye & Inouye, 1985, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109]; 문헌[Van Heeke & Schuster, 1989, J. Biol. Chem. 24:5503-5509]) 등을 포함한다. pGEX 벡터를 또한 글루타치온 5-트랜스퍼라제(GST)와의 융합 단백질로서 외부 폴리펩타이드를 발현시키기 위해 사용할 수 있다. 일반적으로, 상기와 같은 융합 단백질은 가용성이며, 이를 흡착 및 기질 글루타치온 아가로스 비드에의 결합에 이어서 유리 글루타치온 존재하에서의 용출에 의해, 용해된 세포로부터 쉽게 정제시킬 수 있다. pGEX 벡터를, 클로닝된 표적 유전자 생성물이 GST 부분으로부터 유리될 수 있도록 트롬빈 또는 인자 Xa 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 설계한다.

[0218] 곤충 시스템에서, 아우토그라파 칼리포르니카(*Autographa californica*) 핵 다면체병바이러스(AcNPV)가 외부 유전자 발현을 위한 벡터로서 사용된다. 상기 바이러스는 스포도프테라 프루기페르다(*Spodoptera frugiperda*) 세포에서 증식한다. 항체 코딩 서열을 상기 바이러스의 불필수 영역(예를 들어 폴리헤드린 유전자)에 개별적으로 클로닝하고 AcNPV 프로모터(예를 들어 폴리헤드린 프로모터)의 조절하에 둘 수 있다.

[0219] 포유동물 숙주 세포에서, 다수의 바이러스-계 발현 시스템을 사용할 수 있다. 아데노바이러스가 발현 벡터로서 사용되는 경우에, 관심 항체 코딩 서열을 아데노바이러스 전사/번역 조절 복합체, 예를 들어 말기 프로모터 및 3자 리더 서열에 결합시킬 수 있다. 이어서 상기 키메라 유전자를 시험관내 또는 생체내 재조합에 의해 아데노바이러스 계놈에 삽입할 수 있다. 바이러스 계놈의 불필수 영역(예를 들어, 영역 E1 또는 E3)내 삽입은, 감염된 숙주에서 생육성이고 항체 분자를 발현할 수 있는 재조합 바이러스를 생성시킬 것이다(예를 들어, 문헌[Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:355-359]을 참조한다). 특정 개시 신호가 또한 삽입된 항체 코딩 서열의 효율적인 번역에 필요할 수 있다. 상기 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접 서열을 포함한다. 더욱 또한, 개시 코돈은 전체 삽입물의 번역을 보장하기 위해서 목적하는 코딩 서열의 판독 프레임과 위상이 일치해야 한다. 이러한 외인성 번역 조절 신호 및 개시 코돈은 천연 및 합성 모두의 다양한 기원을 가질 수 있다. 발현 효율을 적합한 전사 인핸서 요소, 전사 종결자 등의 포함에 의해 증대시킬 수 있다(예를 들어, 문헌[Bittner *et al.*, 1987, Methods in Enzymol. 153:51-544]을 참조한다).

[0220] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "숙주 세포"는 임의의 유형의 세포, 예를 들어 1차 세포 또는 세포주로부터의 세포를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "숙주 세포"는 폴리뉴클레오타이드로 감염된 세포 및 상기와 같은 세포의 자손 또는 잠재적인 자손을 지칭한다. 상기와 같은 세포의 자손은 다음 세대 또는 폴리뉴클레오타이드의 숙주 세포 계놈내로의 통합에서 발생할 수 있는 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 폴리뉴클레오타이드로 감염된 모 세포와 동일하지 않을 수도 있다.

[0221] 또한, 삽입된 서열의 발현을 조절하거나 목적하는 특정 방식으로 유전자 생성물을 변형 및 가공하는 숙주 세포 균주를 선택할 수 있다. 단백질 생성물의 상기와 같은 변형(예를 들어, 글리코실화) 및 가공(예를 들어, 절단)은 단백질의 기능에 중요할 수 있다. 상이한 숙주 세포는 단백질 및 유전자 생성물의 번역-후 가공 및 변형에 특징적이고 특이적인 기전을 갖는다. 적합한 세포주 또는 숙주 시스템을 발현되는 외부 단백질의 올바른 변형 및 가공을 보장하도록 선택할 수 있다. 이를 위해서, 유전자 생성물의 1차 전사물, 글리코실화 및 인산화의 적합한 가공을 위한 세포 기구를 갖는 진핵생물 숙주 세포를 사용할 수 있다. 상기와 같은 포유동물 숙주 세포는 비제한적으로 CHO, VERO, BHK, HeLa, COS, MDCK, HEK 293, NIH 3T3, W138, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 및 T47D, NSO(임의의 번역글로불린 쇄를 내인성으로 생성시키지 않는 쥐 흑색종 세포주), CRL7030 및 HsS78Bst 세포를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 인간화된 단일클론 항체를 포유동물 세포, 예컨대 CHO 세포에서 생성시킨다.

- [0222] 재조합 단백질의 장기적인 고-수율 생성을 위해서, 안정한 발현이 바람직하다. 예를 들어, 항체 분자를 안정하게 발현하는 세포주를 조작할 수 있다. 바이러스 복제 기원을 함유하는 발현 벡터를 사용하기보다는, 숙주 세포를 적합한 발현 조절 요소(예를 들어, 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결자, 폴리아데닐화 부위 등), 및 선택가능한 마커에 의해 조절된 DNA로 형질전환시킬 수 있다. 외부 DNA의 도입에 이어서, 조작된 세포를 농축 배지에서 1-2일간 증식되게 할 수 있으며, 이어서 선택성 배지로 전환시킨다. 재조합 플라스미드 중의 선택가능한 마커는 선택에 대한 내성을 부여하며 세포가 상기 플라스미드를 그의 염색체에 안정하게 통합시키게 하고 성장하여 유전자좌를 형성시키게 하며, 차례로 상기 유전자좌는 세포주내에 클로닝되고 확대될 수 있다. 상기 방법을 유리하게는 항체 분자를 발현하는 세포주의 조작에 사용할 수 있다. 상기와 같이 조작된 세포주는 항체 분자와 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 조성물의 선별 및 평가에 특히 유용할 수 있다.
- [0223] 다수의 선택 시스템을 사용할 수 있으며, 예를 들어 비제한적으로 헤르페스 단순 바이러스 티미딘 키나제(문헌[Wigler *et al.*, 1977, Cell 11:223]), 하이포잔틴구아닌 포스포리보실트랜스퍼라제(문헌[Szybalska & Szybalski, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48:202]), 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라제(문헌[Lowy *et al.*, 1980, Cell 22:8-17]) 유전자를 각각 tk-, hprt- 또는 aprt-세포에 사용할 수 있다. 또한, 대사길항물질 내성을 하기 유전자에 대한 선택 기준으로서 사용할 수 있다: *dhfr*(메토타렉세이트에 대한 내성을 부여한다(문헌[Wigler *et al.*, 1980, Natl. Acad. Sci. USA 77:357]; 문헌[O'Hare *et al.*, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527])); *gpt*(마이코페놀산에 대한 내성을 부여한다(문헌[Mulligan & Berg, 1981, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072])); neo(아미노글리코사이드 G-418에 대한 내성을 부여한다(문헌[Wu and Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95]; 문헌[Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596]; 문헌[Mulligan, 1993, Science 260:926-932]; 및 문헌[Morgan and Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217; May, 1993, TIB TECH 11(5):155-2 15])); 및 *hygro*(하이그로마이신에 대한 내성을 부여한다(문헌[Santerre *et al.*, 1984, Gene 30:147])). 재조합 DNA 기술 분야에 통상적으로 공지된 방법을 목적하는 재조합 클론 선택에 통상적으로 적용할 수 있으며, 상기와 같은 방법은 예를 들어 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 하기의 문헌들에 기재되어 있다: Ausubel *et al.* (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990); 및 Chapters 12 and 13, Dracopoli *et al.* (eds.), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994); Colberre-Garapin *et al.*, 1981, J. Mol. Biol. 150:1.
- [0224] 항체 분자의 발현 수준을 벡터 증폭에 의해 증가시킬 수 있다(리뷰를 위해서, 문헌[Bebbington and Hentschel, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol. 3 (Academic Press, New York, 1987)]을 참조한다). 항체를 발현하는 벡터 시스템 중의 마커가 증폭 가능한 경우, 숙주 세포 배양물 중에 존재하는 억제제 수준의 증가는 상기 마커 유전자의 사본수를 증가시킬 것이다. 증폭된 영역이 항체 유전자와 관련되는 경우, 상기 항체의 생성이 또한 증가할 것이다(문헌[Crouse *et al.*, 1983, Mol. Cell. Biol. 3:257]).
- [0225] 숙주 세포를 본원에 기재된 2개 이상의 발현 벡터, 중쇄 유래된 폴리펩타이드를 코딩하는 제1 벡터 및 경쇄 유래된 폴리펩타이드를 코딩하는 제2 벡터로 동시-형질감염시킬 수 있다. 상기 두 벡터는 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드의 균등한 발현을 가능하게 하는 동일한 선택성 마커를 함유할 수 있다.
- [0226] 한편으로, 중쇄 및 경쇄 폴리펩타이드를 모두 코딩하고 발현할 수 있는 단일 벡터를 사용할 수 있다. 상기와 같은 상황에서, 경쇄를 중쇄 앞에 놓아 과도한 무독성 중쇄를 피해야 한다(문헌[Proudfoot, 1986, Nature 322:52]; 및 문헌[Kohler, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:2197-2199]). 중쇄 및 경쇄에 대한 코딩 서열은 cDNA 또는 게놈 DNA를 포함할 수 있다. 발현 벡터는 단일시스트론성 또는 다중시스트론성일 수 있다. 다중시스트론성 핵산 구조물은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상, 또는 2 내지 5개, 5 내지 10개 또는 10 내지 20개 범위의 유전자/뉴클레오타이드 서열을 코딩할 수 있다. 예를 들어, 이중시스트론성 핵산 구조물은 하기의 순서로 프로모터, 제1 유전자(예를 들어, 본원에 기재된 항체의 중쇄), 및 제2 유전자(예를 들어 본원에 기재된 항체의 경쇄)를 포함할 수 있다. 상기와 같은 발현 벡터에서, 상기 두 유전자 모두의 전사를 프로모터에 의해 구동할 수 있는 반면, 제1 유전자로부터의 mRNA의 번역은 캡-의존성 스캐닝 기전에 의할 수 있고 제2 유전자로부터의 mRNA의 번역은 캡-독립적인 기전, 예를 들어 IRES에 의할 수 있다.
- [0227] 일단 본원에 기재된 항체를 재조합 발현에 의해 생성시켰으면, 이를 면역글로불린 분자의 정제를 위해 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화성, 특히 단백질 A 다 음의 특정 항원에 대한 친화성에 의해, 및 사이징 컬럼 크로마토그래피), 원심분리, 차별 용해도에 의해, 또는 단백질 정제를 위한 임의의 다른 표준 기법에 의해 정제할 수 있다. 더욱이, 본원에 기재된 항체를 정제 촉진



을 위해 본원에 기재되거나 달리 당해 분야에 공지된 이중 폴리펩타이드 서열에 융합시킬 수 있다.

[0228] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항체(예를 들어, 단일클론 항체, 예컨대 인간화된 또는 키메라 항체 또는 그의 항원-결합 단편)를 단리하거나 정제한다. 일반적으로, 단리된 항체는 상기 단리된 항체 외의 다른 상이한 항원 특이성을 갖는 항체가 실질적으로 없는 것이다. 예를 들어, 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체의 제제는 세포성 물질 및/또는 화학적 전구체가 실질적으로 없다. 용어 "세포성 물질이 실질적으로 없는"은 항체가 단리되거나 재조합적으로 생성된 세포의 세포성 성분으로부터 분리된 상기 항체의 제제를 포함한다. 따라서, 세포성 물질이 실질적으로 없는 항체는 약 30%, 20%, 10%, 5%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1%(건조 중량 기준) 미만의 이중 단백질(또한 본원에서 "오염 단백질"이라 칭한다) 및/또는 항체의 변이체, 예를 들어 항체의 상이한 번역-후 변형된 형태 또는 항체의 다른 상이한 버전(예를 들어, 항체 단편)을 갖는 항체의 제제를 포함한다. 항체가 재조합적으로 생성되는 경우, 상기는 또한 일반적으로 배양 배지가 실질적으로 없고, 즉 배양 배지가 단백질 제제의 부피의 약 20%, 10%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% 미만을 나타낸다. 항체가 화학 합성에 의해 생성되는 경우, 상기는 일반적으로 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없고, 즉 상기는 단백질의 합성에 관련된 화학적 전구체 또는 다른 화학물질로부터 분리된다. 상응하게 상기와 같은 항체의 제제는 약 30%, 20%, 10%, 5%(건조 중량 기준) 미만의 관심 항체 이외의 화학적 전구체 또는 화합물을 갖는다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 항체는 단리되거나 정제된다.

## [0229] 1.6. 투여 조성물 및 경로

[0230] 본원은 조성물에서 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV; 예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다)의 용도를 포함한다. 본원은 조성물에서 NDV로 감염된 세포 또는 NDV로 감염된 전체 암세포로부터의 원형질막 단편의 사용도 포괄한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 약학 조성물, 예컨대, 면역원성 제형(예를 들어, 백신 제형)이다. 조성물은 암의 치료 방법에서 사용될 수 있다.

[0231] 한 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV; 예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다)를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 패키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 상기 패키징된 게놈의 게놈 RNA 서열은 서열번호 51, 52 또는 60에 제시된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 예컨대, 하기 섹션 1.7.6에 기재된 하나 이상의 추가 예방제 또는 치료제를 더 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 중에 유효량의 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV; 예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다) 및 임의적으로 하나 이상의 추가 예방제 또는 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV; 예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다)는 약학 조성물에 포함된 유일한 활성 성분이다.

[0232] 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물(예를 들어, 중앙용해물 백신)은 NDV로 감염된 암세포로부터의 단백질 농축물 또는 원형질막 단편 제형을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 예컨대, 하기 섹션 1.7.6에 기재된 하나 이상의 추가 예방제 또는 치료제를 더 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물(예를 들어, 전체 세포 백신)은 NDV로 감염된 암세포를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 예컨대, 하기 섹션 1.7.6에 기재된 하나 이상의 추가 예방제 또는 치료제를 더 포함한다.

[0233] 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합된 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 하기 섹션 1.7.6에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 중의 유효량의 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다), 및 임의로 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)는 약학 조성물 중에 포함된 유일한 활성 성분이다.

[0234] 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합된 PD-1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 하기 섹션 1.7.6에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 중의 유효량의 본원에 기재된 PD-1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다), 및 임의로 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV)를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 인간 IL-12



를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV)를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)는 약학 조성물 중에 포함된 유일한 활성 성분이다. 특정 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 니볼루맙이다. 바람직한 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 펌브롤리주맙이다. 특정 실시양태에서, PD-1 차단은 카뎀 넘버링 시스템에 따라 정해진 바와 같은, (a) 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 VLCDR CDR1, (b) 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCDR CDR2, (c) 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCDR CDR3, (d) 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 VHCDR CDR1, (e) 아미노산 서열 GINPSNGGTFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCDR CDR2, 및 (f) 아미노산 서열 RDYRFDMGFY(서열번호 8)를 포함하는 VHCDR CDR3을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, PD-1 차단은 (a) 아미노산 서열 RASQSVSSYLA(서열번호 11)를 포함하는 VLCDR CDR1, (b) 아미노산 서열 DASNRAT(서열번호 12)를 포함하는 VLCDR CDR2, (c) 아미노산 서열 QQSSNPRT(서열번호 13)를 포함하는 VLCDR CDR3, (d) 아미노산 서열 NSGMH(서열번호 16)를 포함하는 VHCDR CDR1, (e) 아미노산 서열 VIWYDGSKRYADSVKG(서열번호 17)를 포함하는 VHCDR CDR2, 및 (f) 아미노산 서열 NDDY(서열번호 18)를 포함하는 VHCDR CDR3을 포함한다.

[0235] 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합된 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 하기 섹션 1.7.6에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 중의 유효량의 본원에 기재된 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다), 및 임의로 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV)를 추가로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV)를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, PD-L1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)는 약학 조성물 중에 포함된 유일한 활성 성분이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 차단 항체는 듀랄루맙 또는 아젤루맙이다.

[0236] PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 포함하는 약학 조성물의 특정 실시양태에서, 약학 조성물을 동결건조된 분말 또는 케이크로서 제형화한다. 특정 실시양태에서, 동결건조된 분말 또는 케이크를 재편성(reconstitution)을 위한 단일-사용 바이알 중에 팩키징한다. 특정 실시양태에서, 동결건조된 분말 또는 케이크를 L-히스티딘, 폴리소르베이트 80, 및 슈크로스, 및 임의로, pH를 5.5로 조절하기 위한 염산 및/또는 수산화 나트륨 중에서 제형화한다. 특정 실시양태에서, 동결건조된 분말 또는 케이크를, 예를 들어 멸균 주사용수를 상기 동결건조된 분말 또는 케이크를 포함하는 바이알에 주사하고, 상기 바이알을 서서히 저어 상기 동결건조된 분말 또는 케이크의 재편성을 허용하고, 상기 동결건조된 분말 또는 케이크가 충분히 재편성되도록 일정 시간 동안 기다림으로써 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제의 목적하는 농도를 성취하기 위한 양의 멸균 주사용수로 재편성한다. 특정 실시양태에서, 2 mL의 재편성된 길항제는 50 mg의 길항제를 함유하며, 이를 L-히스티딘(3.1 mg), 폴리소르베이트 80(0.4 mg), 및 슈크로스(140 mg), 및 임의로, pH를 5.5로 조절하기 위한 염산 및/또는 수산화 나트륨 중에서 제형화한다. 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[the Full Prescribing Information for KETRUDA (pembrolizumab), Reference ID: 3862712]을 참조한다. 일단 재편성되었으면, 약학 조성물을 실온에서 재편성 시간으로부터 6시간을 넘지 않게 보관하거나, 2°C 내지 8°C에서 냉장하에 재편성 시간으로부터 24시간을 넘지 않게 보관해야 한다. 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[the Full Prescribing Information for KETRUDA (pembrolizumab), Reference ID: 3862712]을 참조한다. 특정 실시양태에서, 재편성된 약학 조성물을 정맥내 주입을 위해 추가로 제형화한다. 예를 들어, 목적하는 양의 PD-1 또는 그의 리간드의 재편성된 길항제를 목적하는 PD-1 또는 그의 리간드의 농도를 성취하기에 적합한 부피로, 예를 들어 0.9% 염화 나트륨 또는 5% 텍스트로스를 함유하는 멸균 정맥내 주머니로 옮긴다.

[0237] PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 포함하는 약학 조성물의 또 다른 특정 실시양태에서, 상기 약학 조성물을 액체 용액으로서 제형화한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물을 정맥내 주입을 위해 추가로 제형화한다. 예를 들어, 목적하는 양의 약학 조성물을 목적하는 PD-1 또는 그의 리간드의 농도를 성취하기에 적합한 부피로, 예를 들어 0.9% 염화 나트륨 또는 5% 텍스트로스를 함유하는 멸균 정맥내 주머니로 옮긴다. 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[the Full Prescribing Information for OPDIVO(nivolumab), Reference ID: 3677021]을 참조한다.

[0238] 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합된, (i) 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다), 및 (ii) 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 하기 섹션 1.7.6에 기재된 바와 같은 하

나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 중의 유효량의 (i) 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다), 및 (ii) 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다), 및 임의로 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다) 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 약학 조성물 중에 포함된 유일한 활성 성분이다.

[0239] 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합된, (i) IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV, 및 (ii) 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 하기 섹션 1.7.6에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 중의 유효량의 (i) 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다), 및 (ii) 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다), 및 임의로 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 중의 유효량의 (i) IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV, 및 (ii) 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다), 및 임의로 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다) 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 약학 조성물 중에 포함된 유일한 활성 성분이다. 특정 실시양태에서, IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 약학 조성물 중에 포함된 유일한 활성 성분이다.

[0240] 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합된, (i) IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV, 및 (ii) PD-1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 하기 섹션 1.7.6에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 중의 유효량의 (i) 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다), 및 (ii) 본원에 기재된 PD-1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다), 및 임의로 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 중의 유효량의 (i) IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV, 및 (ii) 본원에 기재된 PD-1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다), 및 임의로 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다) 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 약학 조성물 중에 포함된 유일한 활성 성분이다. 특정 실시양태에서, IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV 및 PD-1 차단 항체는 약학 조성물 중에 포함된 유일한 활성 성분이다. 특정 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 니볼루맵이다. 바람직한 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 펌브롤리주맵이다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 (i) 카뱃 넘버링 시스템에 따라 정해진 바와 같은, (a) 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 VLCDR1, (b) 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCDR2, (c) 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCDR3, (d) 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 VHCDR1, (e) 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCDR2, 및 (f) 아미노산 서열 RYRFDMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCDR3을 포함하는 항체; 및 (ii) 서열번호 51에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 (i) 카뱃 넘버링 시스템에 따라 정해진 바와 같은, (a) 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 VLCDR1, (b) 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCDR2, (c) 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCDR3, (d) 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 VHCDR1, (e) 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCDR2, 및 (f) 아미노산 서열 RYRFDMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCDR3을 포함하는 항체; 및 (ii) 서열번호 52에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 팩키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV를 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 (i) 카뱃 넘버링 시스템에 따라 정해진 바와 같은, (a) 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 VLCDR1, (b) 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCDR2, (c) 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCDR3, (d) 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 VHCDR1, (e) 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCDR2, 및 (f) 아미노산 서열 RYRFDMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCDR3을 포함하는 항체; 및 (ii) 서열번호 60에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포

함하는 팩키징된 계놈을 포함하는 키메라 NDV를 포함한다.

- [0241] 또 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합된, (i) IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈을 포함하는 키메라 NDV, 및 (ii) 본원에 기재된 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 하기 섹션 1.7.6에 기재된 바와 같은 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 중의 유효량의 (i) 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다), 및 (ii) 본원에 기재된 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다), 및 임의로 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 중의 유효량의 (i) IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈을 포함하는 키메라 NDV, 및 (ii) 본원에 기재된 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다), 및 임의로 하나 이상의 추가적인 예방제 또는 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다) 및 PD-L1 또는 그의 리간드의 길항제는 약학 조성물 중에 포함된 유일한 활성 성분이다. 특정 실시양태에서, IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈을 포함하는 키메라 NDV 및 PD-L1 차단 항체는 약학 조성물 중에 포함된 유일한 활성 성분이다. 특정 실시양태에서, PD-L1 차단 항체는 듀랄루맵 또는 아벨루맵이다.
- [0242] 본원에서 제공된 약학 조성물은 조성물이 대상체에게 투여될 수 있게 하는 임의의 형태로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 수의학 및/또는 인간 투여에 적합하다. 본원에서 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한"은 동물, 보다 구체적으로 인간에서의 사용에 대해 연방정부 또는 주정부의 규제 관청에 의해 승인되었거나 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정되는 약전에 나열되어 있다는 것을 의미한다. 용어 "담체"는 약학 조성물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 비히클을 지칭한다. 식염수 용액, 및 수성 텍스트로스와 글리세롤 용액도 특히 주사가 가능한 용액을 위한 액체 담체로서 사용될 수 있다. 적합한 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 벼, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 건조된 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 적합한 약학 담체의 예는 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin]에 기재되어 있다. 제형은 투여 방식에 적합해야 한다.
- [0243] 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 대상체에게 의도된 투여 경로에 적합하도록 제형화된다. 예를 들어, 약학 조성물은 비경구, 정맥내, 동맥내, 흉막내, 흡입, 복강내, 경구, 피내, 대장, 두개내 및 종양내 투여에 적합하도록 제형화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥내, 동맥내, 경구, 복강내, 코내, 기관내, 흉막내, 두개내, 피하, 근육내, 국소, 패 또는 종양내 투여를 위해 제형화될 수 있다.
- [0244] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다)를 포함하는 약학 조성물을 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 종양내 투여에 적합하게 제형화한다. 특정 실시양태에서, IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈을 포함하는 키메라 NDV를 포함하는 약학 조성물을 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 종양내 투여에 적합하게 제형화한다. 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈의 서열은 서열번호 51에 제시된 서열을 포함하거나 상기 서열로 이루어진다. 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈의 서열은 서열번호 52에 제시된 서열을 포함하거나 상기 서열로 이루어진다. 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈의 서열은 서열번호 60에 제시된 서열을 포함하거나 상기 서열로 이루어진다.
- [0245] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 섹션 1.1, 1.2 및/또는 2를 참조한다)를 포함하는 약학 조성물을 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 정맥내 투여에 적합하게 제형화한다. 특정 실시양태에서, IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈을 포함하는 키메라 NDV를 포함하는 약학 조성물을 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 정맥내 투여에 적합하게 제형화한다. 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈의 서열은 서열번호 51에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈의 서열은 서열번호 52에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈의 서열은 서열번호 60에 제시된 바와 같다.
- [0246] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)를 포함하는 약학 조성물을 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 정맥내 투여에 적합하게 제형화한다. 특정 실시양태에



서, 본원에 기재된 PD-1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)를 포함하는 약학 조성물을 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 정맥내 투여에 적합하게 제형화한다. 특정 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 니볼루맵이다. 바람직한 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 펌프볼리주맵이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 섹션 1.5를 참조한다)를 포함하는 약학 조성물을 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 정맥내 투여에 적합하게 제형화한다. 특정 실시양태에서, PD-L1 차단 항체는 듀랄루맵 또는 아벨루맵이다.

## 1.7. 항암 용도 및 다른 용도

### 1.7.1. NDV-IL12 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 암의 치료 방법

하나의 양태에서, 본원은 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 섹션 1.2 및/또는 섹션 2에 기재된 키메라 NDV) 또는 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예를 들어, 섹션 1.5 및/또는 섹션 2에 기재된 길항제)와 함께 상기와 같은 키메라 NDV를 포함하는 조성물 또는 상기와 같은 길항제를 포함하는 조성물을 사용하는 암의 치료 방법을 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 핵키징된 게놈을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 키메라 NDV로 감염된 세포에 의해 발현된다. 키메라 NDV, 또는 그의 조성물, 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제, 또는 그의 조성물을 임의의 선의 요법(예를 들어, 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5선의 요법)으로서 사용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 치료 방법은 대상체에게 섹션 1.7.6, 예를 들어 섹션 1.7.6.1에 기재된 하나 이상의 추가적인 요법을 투여함을 추가로 포함한다.

하나의 실시양태에서, 본원은 대상체에게 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12 또는 그의 유도체(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 키메라 NDV로 감염된 세포에 의해 발현된다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체에게 유효량의 키메라 NDV 및 유효량의 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12 또는 그의 유도체(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 키메라 NDV로 감염된 세포에 의해 발현된다. 키메라 NDV 및 길항제를 대상체에게 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 키메라 NDV 및 길항제를 동일한 조성물 중에서 투여한다. 다른 실시양태에서, 키메라 NDV 및 길항제를 상이한 조성물 중에서 투여한다. 키메라 NDV 및 길항제를 대상체에게 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 경로를 사용하여 키메라 NDV 및 길항제를 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV를 중앙내로 투여하고 길항제를 정맥내로 투여한다. 일부 실시양태에서, 키메라 NDV 및 길항제를 정맥내로 투여한다.

또 다른 양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암 치료를 위한 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제와 함께 사용하기 위한 약제의 제조에서 키메라 NDV의 용도를 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12 또는 그의 유도체(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함한다. 또 다른 양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암 치료 방법에 사용하기 위한 키메라 NDV를 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 상기 방법은 PD-1 또는 그의 리간드(예를 들어, 인간 IL-12)의 길항제를 투여함을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 또는 그의 유도체는 키메라 NDV로 감염된 세포에 의해 발현된다. 키메라 NDV 및 길항제를 대상체에게 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 키메라 NDV 및 길항제를 동일한 조성물 중에서 투여한다. 다른 실시양태에서, 키메라 NDV 및 길항제를 상이한 조성물 중에서 투여한다. 키메라 NDV 및 길항제를 대상체에게 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 경로를 사용하여 키메라 NDV 및 길항제를 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV를 중앙내로 투여하고 길항제를 정맥내로 투여한다. 일부 실시양태에서, 키메라 NDV 및 길항제를 정맥내로 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 키메라 NDV를 결절내로 투여하고 길항제를 정맥내로 투여한다.

또 다른 양태에서, 본원은 암 치료가 필요한 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 키메라 NDV를 포함하는 제1 조성물 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 포함하는 제2 조성물을 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 핵키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 암 치료가 필요한 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 키메라 NDV 및 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12를 코딩하는 핵키징된



계놈을 포함하고, 여기에서 PD-1의 길항제는, PD-1에 결합하고 PD-1과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다) 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하는 항체(때때로 본원에서 "PD-1 차단 항체"라 칭한다)이다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 암 치료가 필요한 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에게 키메라 NDV를 포함하는 제1 조성물 및 PD-1-차단 항체를 포함하는 제2 조성물을 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 암 치료가 필요한 인간 대상체에게 키메라 뉴캐슬병 바이러스(NDV)를 포함하는 제1 조성물 및 PD-1-차단 항체를 포함하는 제2 조성물을 투여함을 포함하는 암 치료 방법을 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 트랜스유전자는 인간 IL-12 p40 서브유닛 및 인간 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다. 특정 실시양태에서, 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈의 서열은 서열번호 51에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈의 서열은 서열번호 52에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈의 서열은 서열번호 60에 제시된 바와 같다. 바람직한 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 펩트올리주맵이다. 다른 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 니볼루맵, MEDI0680, PDR001, 또는 아테졸리주맵이다. 제1 및 제2 조성물을 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 경로를 사용하여 제1 및 제2 조성물을 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물을 종양내로 투여하고 제2 조성물을 정맥내로 투여한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 조성물을 정맥내로 투여한다. 예를 들어, NDV에 관한 정보에 대해서 상기 섹션 1.1 및 1.2, 및 하기 섹션 2, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 관한 정보에 대해서 상기 섹션 1.5 및 하기 섹션 2, 및 투여 조성물 및 경로에 관한 정보에 대해서 상기 섹션 1.5.1을 참조한다.

[0253]

또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하기 위한 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제와 함께 사용하기 위한 약제의 제조에서 키메라 NDV의 용도를 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하기 위한 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제와 함께 사용하기 위한 약제의 제조에서 키메라 NDV의 용도를 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 팩키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 PD-1의 길항제는, PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)에 결합하고 PD-1과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다) 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하는 항체(때때로 본원에서 "PD-1 차단 항체"라 칭한다)이다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하기 위한 PD-1 차단 항체와 함께 사용하기 위한 약제의 제조에서 키메라 NDV의 용도를 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 팩키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 PD-1의 길항제는, PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)에 결합하고 PD-1과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다) 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하는 항체(때때로 본원에서 "PD-1 차단 항체"라 칭한다)이다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하기 위한 PD-1 차단 항체와 함께 사용하기 위한 약제의 제조에서 키메라 NDV의 용도를 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하기 위한 PD-1 차단 항체와 함께 사용하기 위한 약제의 제조에서 키메라 NDV의 용도를 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈을 포함하고, 여기에서 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다. 특정 실시양태에서, 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈의 서열은 서열번호 51에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈의 서열은 서열번호 52에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 팩키징된 계놈의 서열은 서열번호 60에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 표 7에 제시된 서열을 갖는 IL-12 아미노산 서열을 코딩한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자는 표 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 IL-12 아미노산 서열을 코딩한다. 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자는 표 8에 제시된 서열의 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자는 표 8에 제시된 서열로 이루어진다. 바람직한 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 펩트올리주맵이다. 다른 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 니볼루맵, MEDI0680, PDR001, 또는 아테졸리주맵이다. 제1 및 제2 조성물(즉, 키메라 NDV 및 길항제)을 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 경로를 사용하여 제1 및 제2 조성물(즉, 키메라 NDV 및 길항제)을 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물(즉, 키메라 NDV)을 종양내로 투여하고 제2 조성물(즉, 길항제)을 정맥내로 투여한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 제1 조성물(즉, 키메라 NDV)을 결절내로 투여하고 제2 조성물(즉, 길항제)을 정맥내로 투여한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 조성물(즉, 키메라 NDV 및 길항제)을 정맥내로 투여한다. 예를 들어, NDV에 관한 정보에 대해서 상기 섹션 1.1 및 1.2, 및 하기 섹션 2, PD-1 또는 그의 리간

드의 길항제에 관한 정보에 대해서 상기 섹션 1.5 및 하기 섹션 2, 및 투여 조성물 및 경로에 관한 정보에 대해서 상기 섹션 1.5.1을 참조한다.

[0254] 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 키메라 NDV를 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하며, 여기에서 상기 방법은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 키메라 NDV를 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하며, 여기에서 상기 방법은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 추가로 포함하고, 여기에서 PD-1의 길항제는, PD-1(예를 들어, 인간 PD-1)에 결합하고 PD-1과 그의 리간드(예를 들어, PD-L1, PD-L2, 또는 둘 다) 사이의 상호작용을 (완전히 또는 부분적으로) 차단하는 항체(때때로 본원에서 "PD-1 차단 항체"라 칭한다)이다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 키메라 NDV를 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12)를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하며, 여기에서 상기 방법은 PD-1 차단 항체를 투여함을 추가로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원은 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 키메라 NDV를 나타내며, 여기에서 키메라 NDV는 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하고, 여기에서 트랜스유전자는 인간 IL-12 p40 서브유닛 및 인간 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하며, 여기에서 상기 방법은 PD-1 차단 항체를 투여함을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈의 서열은 서열번호 51에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈의 서열은 서열번호 52에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈의 서열은 서열번호 60에 제시된 바와 같다. 바람직한 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 펩트올리주맵이다. 다른 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 니볼루맵, PDR001, MEDI0680, 또는 아테졸리주맵이다. 제1 및 제2 조성물(즉, 키메라 NDV 및 길항제)을 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 투여할 수 있다. 당해 분야의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기재된 임의의 경로를 사용하여 제1 및 제2 조성물(즉, 키메라 NDV 및 길항제)을 투여할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 조성물(즉, 키메라 NDV)을 종양내로 투여하고 제2 조성물(즉, 길항제)을 정맥내로 투여한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 제1 조성물(즉, 키메라 NDV)을 결절내로 투여하고 제2 조성물(즉, 길항제)을 정맥내로 투여한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 조성물(즉, 키메라 NDV 및 길항제)을 정맥내로 투여한다. 예를 들어, NDV에 관한 정보에 대해서 상기 섹션 1.1 및 1.2, 및 하기 섹션 2, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 관한 정보에 대해서 상기 섹션 1.5 및 하기 섹션 2, 및 투여 조성물 및 경로에 관한 정보에 대해서 상기 섹션 1.5.1을 참조한다.

[0255] 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 인간 IL-12 트랜스유전자를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하며, 여기에서 트랜스유전자는 IL-12 p40 서브유닛 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다. 예를 들어, IL-12 트랜스유전자의 예에 대해서 섹션 1.2.1, 1.7 및 2를 참조한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 라소타 군주의 NDV 골격을 포함한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 약독성인 NDV 골격을 포함한다. 특정 실시양태에서, 패키징된 게놈은 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 돌연변이된 F 단백질은 키메라 NDV에 의해 발현되며, 돌연변이된 F 단백질은 돌연변이된 절단 부위를 포함한다. 특정 실시양태에서, 패키징된 게놈은 아미노산 돌연변이 L289A(즉 NDV 라소타 군주 F 단백질의 L289에 상응하는 아미노산 위치의 L에서 A로의 돌연변이)를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기에서 돌연변이된 F 단백질은 키메라 NDV에 의해 발현된다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 라소타 군주인 NDV 골격을 포함하고, 여기에서 패키징된 게놈은 아미노산 돌연변이 L289A(즉 NDV 라소타 군주 F 단백질의 L289에 상응하는 아미노산 위치의 L에서 A로의 돌연변이)를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하고, 여기에서 돌연변이된 F 단백질은 키메라 NDV에 의해 발현된다. 예를 들어, IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 키메라 NDV의 예에 대해서 섹션 1.2 및 2를 참조한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 서열번호 51, 52 또는 60에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 갖는 패키징된 게놈을 포함한다.

[0256] 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 섹션 1.5 및/또는 2에 기재된 길항제이다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1의 리간드에 특이적으로 결합하는 항체(또는 항원-결합 단편) 또는 가용성 수용체이다. 몇몇 실시양태에서, 가용성 수용체는 PD-1의 리간드에 특이적으로 결합하는 PD-1의 단편 또는 PD-1의 유도체의 단편(예를 들어, PD-1 또는 PD-1의 유도체의 세포외 도메인)이다. 일부 실시양태에

서, 가용성 수용체는 PD-1 또는 PD-1의 유도체의 적어도 일부(예를 들어, PD-1 또는 PD-1의 유도체의 세포외 도메인), 및 이중 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질이다. 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 PD-1 또는 PD-1의 유도체의 적어도 일부, 및 면역글로불린 또는 그의 단편의 Fc 부분을 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 PD-1의 리간드에 특이적으로 결합하는 항체(또는 항원-결합 단편)이다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-1에는 결합하지만 억제 신호(들)를 전달도입하지 않는 항체(또는 항원-결합 단편) 또는 리간드이다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는, PD-1에는 결합하지만 억제 신호(들)를 전달도입하지 않는 리간드이다. 몇몇 특정 실시양태에서, 리간드는 PD-1의 리간드 또는 PD-1의 리간드의 유도체의 적어도 일부, 및 이중 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질이다. 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 PD-1의 리간드 또는 PD-1의 리간드의 유도체의 적어도 일부, 및 면역글로불린 또는 그의 단편의 Fc 부분을 포함한다. PD-1 또는 그의 리간드의 길항제의 비제한적인 예는 펌브롤리주맵("키트루다(등록상표)"; 예를 들어, 문헌[Hamid et al., N Engl J Med. 2013;369:134-44] 및 문헌[Full Prescribing Information for KEYTRUDA, Reference ID: 3862712]을 참조한다), 니볼루맵("오프디보(등록상표)"; 예를 들어, 문헌[Topalian et al., N Engl J Med. 2012;366:2443-54] 및 문헌[Full Prescribing Information for OPDIVO (nivolumab), Reference ID: 3677021]을 참조한다), AMP-224(예를 들어, 문헌[Infante et al., J Clin Oncol. 2013;31(suppl):abstr 3044]를 참조한다), MEDI0680(또한 "AMP-514"라 칭한다; 예를 들어, 문헌[Hamid et al., Ann Oncol. 2016;27(suppl\_6):1050PD]을 참조한다), 듀르발루맵(또한 "medi-4736"이라 칭한다; 예를 들어, 문헌[Lutzky et al., J Clin Oncol. 2014;32(suppl 5S):abstr 3001]을 참조한다), 아벨루맵(예를 들어, 메르켈 세포암종의 경우)(또한 "MSB0010718C"라 칭한다; 예를 들어, 문헌[Heery et al. J Clin Oncol. 2014;32(suppl 5S):abstr 3064]을 참조한다), bms-936559(예를 들어, 문헌[Brahmer et al. N. Engl. J. Med. 2012;366, 2455-2465]을 참조한다), 및 아테졸리주맵(또한 "mpd13280A" 또는 "테센트릭(등록상표)"이라 칭한다; 예를 들어, 문헌[McDermott et al., J Clin Oncol. 2016; 34(8):833-842, Herbst et al., J Clin Oncol. 2013;31(suppl):abstr 3000], 및 문헌[Full Prescribing Information for TECENTRIQ, Reference ID: 3933242]을 참조한다)을 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 하나 이상의 암 치료에 대해 미국 FDA에 의해 승인된 요법이다. 암 치료에 대해 미국 FDA에 의해 승인된 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제의 비제한적인 예는 펌브롤리주맵, 니볼루맵, 아테졸리주맵, 및 아벨루맵을 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 하나 이상의 암 치료에 대해 EMA에 의해 승인된 요법이다. 암 치료에 대해 EMA에 의해 승인된 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제의 비제한적인 예는 펌브롤리주맵, 니볼루맵, 및 아테졸리주맵을 포함한다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 니볼루맵, MEDI0680 또는 펌브롤리주맵이다. 바람직한 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 펌브롤리주맵이다. 또 다른 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 니볼루맵, AMP-224, MEDI0680, PDR001, 듀르발루맵, 아벨루맵, bms-936559, 또는 아테졸리주맵이다.

[0257] 특정 실시양태에서, IL-12 트랜스유전자는 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열을 코딩한다. 특정 실시양태에서, IL-12 트랜스유전자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 53에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입하며, 여기에서 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛은 NDV P 유전자 및 NDV M 유전자의 전사 유닛이다. 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 54에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 55에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0258] 특정 실시양태에서, IL-12 트랜스유전자는 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 코딩한다. 특정 실시양태에서, IL-12 트랜스유전자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 63에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입하며, 여기에서 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛은 NDV P 유전자 및 NDV M 유전자의 전사 유닛이다. 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 59에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 55에 제시된 바와 같다.

[0259] 특정 실시양태에서, IL-12 트랜스유전자는 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 코딩한다. 특정 실시양태에



서, IL-12 트랜스유전자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 26에 제시된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입하며, 여기에서 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛은 NDV P 유전자 및 NDV M 유전자의 전사 유닛이다. 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 23에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 27에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 29에 제시된 바와 같다.

[0260] 특정 실시양태에서, IL-12 트랜스유전자는 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 코딩한다. 특정 실시양태에서, IL-12 트랜스유전자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 61에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입하며, 여기에서 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛은 NDV P 유전자 및 NDV M 유전자의 전사 유닛이다. 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 57에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 29에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0261] 특정 실시양태에서, IL-12 트랜스유전자는 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 코딩한다. 특정 실시양태에서, IL-12 트랜스유전자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 66에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입하며, 여기에서 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛은 NDV P 유전자 및 NDV M 유전자의 전사 유닛이다. 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 64에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 65에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0262] 특정 실시양태에서, IL-12 트랜스유전자는 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 코딩한다. 특정 실시양태에서, IL-12 트랜스유전자를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 68에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입한다. 특정 실시양태에서, 트랜스유전자를 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입하며, 여기에서 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛은 NDV P 유전자 및 NDV M 유전자의 전사 유닛이다. 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 57에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 65에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0263] 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈의 서열은 서열번호 51에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0264] 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈의 서열은 서열번호 52에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0265] 특정 실시양태에서, IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈의 서열은 서열번호 60에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0266] 특정 실시양태에서, 키메라 NDV(또는 키메라 NDV를 포함하는 조성물)를 대상체에게 섹션 1.5.1 및/또는 섹션 2에 기재된 경로를 통해 투여한다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV를 대상체에게 종양내로 투여한다. 특정 실시양태에서, 종양내 투여는 피하이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 NDV를 대상체에게 결절내로 투여한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 NDV를 대상체에게 정맥내로 투여한다.

[0267] 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(또는 길항제를 포함하는 조성물)를 대상체에게 섹션 1.5.1 및/또는 섹션 2에 기재된 경로를 통해 투여한다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(또는 길



항제를 포함하는 조성물)를 대상체에게 정맥내로 투여한다.

[0268] 특정 실시양태에서, 치료되는 암은 섹션 1.7.5 및/또는 섹션 2에 기재된 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 흑색종, 신장암, 폐암, 방광암, 또는 두경부암이다. 특정 실시양태에서, 폐암은 비-소세포 폐암이다. 특정 실시양태에서, 두경부암은 두경부의 편평세포 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 자궁암, 위암, 식도암, 간암, 뇌암 또는 육종이다. 특정 실시양태에서, 암은 반복되거나 재발된다. 특정 실시양태에서, 암은 전이성이다. 특정 실시양태에서, 암은 절제가 불가능하다. 특정 실시양태에서, 암은 진피, 피하 또는 결합 조직을 포함한다. 특정 실시양태에서, 암의 생검은 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드(Agilent Technologies Inc.))에 의해 평가된 바와 같이 PD-L1-양성이다. 특정 실시양태에서, 생검은 종양 비율 점수(TPS), PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 적어도 1%, 2%, 3%, 5%, 7%, 8%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%인 경우 PD-L1-양성이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 생검은 종양 비율 점수(TPS), PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 1% 내지 100%, 25% 내지 50%, 25% 내지 100%, 50% 내지 75%, 50% 내지 100%, 또는 75% 내지 100%인 경우 PD-L1-양성이다. 다른 실시양태에서, 암의 생검은 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 PD-L1-음성이다. 특정 실시양태에서, 생검은 종양 비율 점수(TPS)가 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 1% 미만인 경우 PD-L1-음성이다.

[0269] 특정 실시양태에서, 대상체는 섹션 1.7.3 및/또는 섹션 2에 기재된 대상체이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 치료에 불응성이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 니볼루맵, AMP-224, MEDI0680, 펌브롤리주맵, 듀르발루맵, 아벨루맵, bms-936559, 또는 아테졸리주맵에 의한 치료에 불응성이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 펌브롤리주맵 단독에 의한 치료에 불응성이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 펌브롤리주맵 단독에 의한 치료에 무반응성이다.

[0270] 특정 실시양태에서, 대상체는 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 치료에 불응성이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 재발된 암을 가지며 니볼루맵, AMP-224, MEDI0680, 펌브롤리주맵, 듀르발루맵, 아벨루맵, bms-936559, 또는 아테졸리주맵에 의한 치료에 불응성이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 재발된 암을 가지며 펌브롤리주맵에 의한 치료에 불응성이다.

### [0271] 1.7.2. 추가적인 방법

[0272] 하나의 양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV)를 암 치료에 사용할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 또는 이의 조성물을 암의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 유효량의 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 또는 이의 조성물을 암의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0273] 특정 실시양태에서, 암 치료에 사용되는 키메라 NDV는 IL-12를 코딩하는 핵키징된 게놈을 포함한다(예를 들어, 섹션 1.2 및/또는 섹션 2를 참조한다).

[0274] 암을 치료하는 방법에서 사용되는 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신 또는 전체 세포 암 백신은 임의의 선의 요법(예를 들어, 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5선의 요법)으로서 사용될 수 있다.

[0275] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV)는 암을 치료하기 위해 투여되는 유일한 활성 성분이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV)는 암을 치료하기 위해 투여되는 조성물에서 유일한 활성 성분이다.

[0276] 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 또는 이의 조성물은 대상체에게 국소 또는 전신 투여될 수 있다. 예를 들어, 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 또는 이의 조성물은 비경구로(예를 들어, 정맥내로, 동맥내로 또는 피하로), 종양내로, 결합-내로, 흉막내로, 코내로, 복강내로, 강

내로, 두개내로, 경구로, 직장으로, 흡입으로, 근육내로, 국소로 또는 피내로 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 간 동맥, 예를 들어, 간 동맥 주입을 통해 투여되는데, 이것은 중재적 영상의학 또는 동맥 관류 펌프의 배치를 통해 수행될 수 있다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 수술중에 투여되거나, 복강경으로 투여되거나, 내시경으로 투여되거나, 상-안내에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 복강내 투여는 직접적인 주입, 카테터를 통한 관주, 또는 복강경 동안의 주입에 의해 수행된다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 종양내로 투여된다. 몇몇 실시양태에서, 상-안내가 키메라 NDV의 투여에 사용된다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV가 정맥내로 투여된다. 또 다른 특정 실시양태에서, 키메라 NDV는 결절-내로 투여된다.

[0277] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 치료가 이용될 수 없는 암의 치료를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 또는 이의 조성물은 다른 통상적인 요법에 대한 대안으로서 암을 치료하기 위해 대상체에게 투여된다.

[0278] 하나의 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 또는 이의 조성물 및 하나 이상의 추가 요법, 예컨대, 하기 섹션 1.7.6에 기재된 하나 이상의 추가 요법을 암의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 요법은 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 또는 이의 조성물과 함께 암을 치료하기 위해 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 추가 요법은 암의 치료에 현재 사용되고 있거나, 사용되었거나 유용한 것으로 공지되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 또는 이의 조성물은 지지요법, 통증 경감 요법, 또는 암에 대한 치료 효과를 갖지 않는 다른 요법과 함께 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV)와 함께 투여되는 하나 이상의 추가 요법은 하기 섹션 1.7.6.1에 기재된 하나 이상의 요법이다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV) 및 하나 이상의 추가 요법은 동일한 조성물로 투여된다. 다른 실시양태에서, 키메라 NDV 및 하나 이상의 추가 요법은 상이한 조성물로 투여된다.

[0279] 몇몇 실시양태에서, 2개, 3개 또는 다수의 NDV(본원에 기재된 1개 또는 2개 이상의 키메라 NDV, 예컨대, 상기 섹션 1.2에 기재된 1개 또는 2개 이상의 키메라 NDV)가 암을 치료하기 위해 대상체에게 투여된다. 암을 치료하기 위해 2개, 3개 또는 다수의 NDV를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 본원에 기재된 방법에 따라 사용되는 제2 이상의 키메라 NDV는 이중 아미노산 서열(예를 들어, 사이토카인)을 발현하도록 조작된 천연 키메라 NDV 또는 조작된 키메라 NDV일 수 있다. 제1 키메라 NDV 및 제2 키메라 NDV는 동일한 약학 조성물 또는 상이한 약학 조성물의 일부일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 키메라 NDV 및 제2 키메라 NDV는 동일한 투여 경로로 투여된다(예를 들어, 둘 다 종양내로 또는 정맥내로 투여된다). 다른 실시양태에서, 제1 키메라 NDV 및 제2 키메라 NDV는 상이한 투여 경로로 투여된다(예를 들어, 한 키메라 NDV는 종양내로 투여되고, 다른 키메라 NDV는 정맥내로 투여된다).

[0280] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV)는 암의 치료에서 하나 이상의 추가 요법, 예컨대, 하기 섹션 1.7.6(예를 들어, 하기 섹션 1.7.6.1)에 기재된 하나 이상의 추가 요법과 함께 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV) 또는 이의 조성물, 및 하나 이상의 추가 요법, 예컨대, 하기 섹션 1.7.6(예를 들어, 섹션 1.7.6.1)에 기재된 하나 이상의 추가 요법을 암의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 유효량의 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV) 또는 이의 조성물, 및 유효량의 하나 이상의 추가 요법, 예컨대, 하기 섹션 1.7.6(예를 들어, 섹션 1.7.6.1)에 기재된 하나 이상의 추가 요법을 암의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV) 및 하나 이상의 추가 요법, 예컨대, 하기 섹션 1.7.6(예를 들어, 섹션 1.7.6.1)에 기재된 하나 이상의 추가 요법은 동일한 조성물로 투여된다. 다른 실시양태에서, NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV) 및 하나 이상의 추가 요법은 상이한 조성물로 투여된다.

[0281] 하나 이상의 추가 요법과 함께 사용되는 NDV는 전신 또는 국소 투여될 수 있다. 예를 들어, NDV 또는 이의 조성물은 비경구로(예를 들어, 정맥내로, 동맥내로 또는 피하로), 종양내로, 결절-내로, 흉막내로, 코내로, 복강내로, 두개내로, 경구로, 직장으로, 흡입으로, 근육내로, 국소로 또는 피내로 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, NDV는 간 동맥, 예를 들어, 간 동맥 주입을 통해 투여되는데, 이것은 중재적 영상의학 또는 동맥 관류 펌프의 배치를 통해 수행될 수 있다. 또 다른 특정 실시양태에서, NDV는 수술중에 투여되거나, 복강

경으로 투여되거나 내시경으로 투여된다. 특정 실시양태에서, NDV의 복강내 투여는 직접적인 주입, 카테터를 통한 관주, 또는 복강경 동안의 주입에 의해 수행된다.

[0282] 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV) 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신 또는 전체 세포 암 백신은 하나 이상의 추가 요법, 예컨대, 하기 섹션 1.7.6에 기재된 하나 이상의 추가 요법과 함께 본원에 기재된 방법에 따라 암을 치료하기 위한 임의의 선의 요법(예를 들어, 제1, 제2, 제3, 제4 또는 제5선의 요법)으로서 사용될 수 있다.

[0283] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV)로 감염된 전체 암세포는 암의 치료에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV)는 암세포 또는 암세포 집단과 접촉할 수 있고, 감염된 암세포 또는 암세포 집단은 암의 치료를 위해 대상체에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 암세포는 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV)로 감염되기 전에 감마 방사선으로 처리된다. 또 다른 실시양태에서, 암세포는 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV)로 감염된 후 감마 방사선으로 처리된다. 특정 실시양태에서, 암세포는 대상체에게 투여되기 전에 암세포가 대상체에서 증식할 수 없도록 처리된다. 특정 실시양태에서, 암세포는 대상체에서 증식할 수 없고 바이러스는 대상체를 감염시킬 수 없다. 한 실시양태에서, 암세포는 대상체에게 투여되기 전에 감마 방사선으로 처리된다. 또 다른 실시양태에서, 암세포는 대상체에게 투여되기 전에 초음파처리된다. 또 다른 실시양태에서, 암세포는 대상체에게 투여되기 전에 미토마이신 C로 처리된다. 또 다른 실시양태에서, 암세포는 대상체에게 투여되기 전에 동결 및 해동으로 처리된다. 또 다른 실시양태에서, 암세포는 대상체에게 투여되기 전에 열 처리로 처리된다. 암세포는 대상체에게 국소 또는 전신 투여될 수 있다. 예를 들어, 암세포는 비경구로(예를 들어, 정맥내로 또는 피하로), 종양내로, 결절-내로, 코내로, 경구로, 흡입으로, 흉막내로, 국소로 또는 피내로 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 암세포는 대상체에게 종양내로 투여되거나 대상체의 피부로(예를 들어, 피내로) 투여된다. 사용되는 암세포는 자가 또는 동종이체 암세포일 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 골격은 비-용해성 균주이다. 암세포는 단독으로 또는 추가 요법과 함께 대상체에게 투여될 수 있다. 암세포는 바람직하게는 약학 조성물에 존재한다. 일부 실시양태에서, 암세포는 하나 이상의 추가 요법, 예컨대, 하기 섹션 1.7.6에 기재된 하나 이상의 추가 요법과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 암세포 및 하나 이상의 추가 요법은 동일한 조성물로 투여된다. 다른 실시양태에서, 암세포 및 하나 이상의 추가 요법은 상이한 조성물로 투여된다.

[0284] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV)로 감염된 전체 암세포는 본원의 하기 섹션 1.7.6에 기재된 하나 이상의 추가 요법과 함께 암의 치료에 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV)로 감염된 전체 암세포를 본원의 하기 섹션 1.7.6에 기재된 하나 이상의 추가 요법과 함께 암의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV)로 감염된 유효량의 전체 암세포를 하기 섹션 1.7.6에 기재된 유효량의 하나 이상의 추가 요법과 함께 암의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV)로 감염된 전체 암세포 및 하기 섹션 1.7.6.1에 기재된 하나 이상의 추가 요법은 동일한 조성물로 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV)로 감염된 전체 암세포 및 하기 섹션 2.4에 기재된 하나 이상의 추가 요법은 상이한 조성물로 투여된다.

[0285] 또 다른 양태에서, 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV)로 감염된 용해된 암세포로부터의 단백질 농축물 또는 원형질막 제제가 암의 치료에 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV로 감염된 암세포로부터의 단백을 포함하는 원형질막 제제가 암의 치료에 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV로 감염된 암세포로부터의 단백질 농축물이 암의 치료에 사용될 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기법이 상기 단백질 농축물 또는 원형질막 제제를 생성하는 데에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV)를 암세포 또는 암세포 집단과 접촉시킬 수 있고, 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기법을 이용하여 감염된 암세포 또는 암세포 집단을 용해시켜 NDV로 감염된 암세포의 단백질 농축물 또는 원형질막 단백을 수득할 수 있고, NDV로 감염된 암세포의 단백질 농축물 또는 원형질막 단백질은 암을 치료하기 위해 대상체에게 투여될 수 있다. 상기 단백질 농축물 또는 원형질막 단백질은 대상체에게 국소 또는 전신 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 단백질 농축물 또는 원형질막 단백질은 비경구로, 종양내로, 결절-내로, 코내로, 흉막내로, 경구로, 흡입으로, 국소로 또는 피내로 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 단백질 농축물 또는 원형질막 제제는 대상체의 종양내로

또는 피부로(예를 들어, 피내로) 투여된다. 단백질 농축물 또는 원형질막 제제를 생성하는 데에 사용되는 암세포는 자가 또는 동종이계 암세포일 수 있다. 특정 실시양태에서, 키메라 NDV의 골격은 용해성 균주이다. 단백질 농축물 또는 원형질막 제제는 단독으로 또는 추가 요법과 함께 대상체에게 투여될 수 있다. 단백질 농축물 또는 원형질막 제제는 바람직하게는 약학 조성물에 존재한다. 일부 실시양태에서, 단백질 농축물 또는 원형질막 제제는 하나 이상의 추가 요법, 예컨대, 하기 섹션 1.7.6(예를 들어, 섹션 1.7.6.1)에 기재된 하나 이상의 추가 요법과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 단백질 농축물 또는 원형질막 제제 및 하나 이상의 추가 요법은 동일한 조성물로 투여된다. 다른 실시양태에서, 단백질 농축물 또는 원형질막 제제 및 하나 이상의 추가 요법은 상이한 조성물로 투여된다.

[0286] 또 다른 양태에서, NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV)로 감염된 용해된 암세포로부터의 단백질 농축물 또는 원형질막 제제는 암의 치료에서 하나 이상의 추가 요법, 예컨대, 하기 섹션 1.7.6(예를 들어, 섹션 1.7.6.1)에 기재된 하나 이상의 추가 요법과 함께 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원은 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV)로 감염된 용해된 암세포로부터의 단백질 농축물 또는 원형질막 제제를 하나 이상의 추가 요법, 예컨대, 하기 섹션 1.7.6(예를 들어, 섹션 1.7.6.1)에 기재된 하나 이상의 추가 요법과 함께 암의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 NDV(예를 들어, 상기 섹션 1.1에 기재된 NDV)로 감염된 용해된 암세포로부터의 유효량의 단백질 농축물 또는 원형질막 제제를 유효량의 하나 이상의 추가 요법, 예컨대, 하기 섹션 1.7.6(예를 들어, 섹션 1.7.6.1)에 기재된 하나 이상의 추가 요법과 함께 암의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 단백질 농축물 또는 원형질막 제제 및 하나 이상의 추가 요법, 예컨대, 하기 섹션 1.7.6에 기재된 하나 이상의 추가 요법은 동일한 조성물로 투여된다. 다른 실시양태에서, 상기 단백질 농축물 또는 원형질막 제제 및 하나 이상의 추가 요법은 상이한 조성물로 투여된다.

[0287] 몇몇 실시양태에서, 암 치료 방법은 국제특허출원 공보 제WO 2014/158811호 및 미국특허출원 공보 제2016/0015760 A1호 및 제2014/0271677 A1호(이들은 각각 전체로서 본원에 참고로 혼입된다)의 섹션 1.6에 기재된 것들을 포함한다.

### [0288] 1.7.3. 환자 집단

[0289] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 암을 앓고 있는 대상체에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 암에 대한 소인을 갖거나 암에 걸리기 쉬운 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 암으로 진단받은 대상체에게 투여된다. 암의 종류의 구체적인 예는 본원에 기재되어 있다(예를 들어, 섹션 1.7.5 및 섹션 2를 참조한다). 하나의 실시양태에서, 대상체는 전이성 암을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 1기, 2기, 3기 또는 4기 암을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 관해중이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 암의 재발을 갖는다.

[0290] 몇몇 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 0개월 내지 6개월, 6개월 내지 12개월, 6개월 내지 18개월, 18개월 내지 36개월, 1세 내지 5세, 5세 내지 10세, 10세 내지 15세, 15세 내지 20세, 20세 내지 25세, 25세 내지 30세, 30세 내지 35세, 35세 내지 40세, 40세 내지 45세, 45세 내지 50세, 50세 내지 55세, 55세 내지 60세, 60세 내지 65세, 65세 내지 70세, 70세 내지 75세, 75세 내지 80세, 80세 내지 85세, 85세 내지 90세, 90세 내지 95세, 또는 95세 내지 100세의 연령을 갖는 인간에게 투여된다. 특정 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 예를 들어, 1세, 2세, 3세, 4세, 5세, 6세, 7세, 8세, 9세, 10세, 11세, 12세, 13세, 14세, 15세, 16세 또는 17세인 소아과 환자에게 투여된다. 몇몇 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 1 내지 5세, 2 내지 5세, 1 내지 10세, 2 내지 10세, 5 내지 10세, 1 내지 18세, 2 내지 18세, 5 내지 18세, 또는 10 내지 18세인 인간 소아과 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 인간 영아에게 투여된다. 다른 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 인간 유아에게 투



여된다. 다른 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 인간 소아에게 투여된다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 18세 이상인 성인 환자에게 투여된다. 다른 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 인간 성인에게 투여된다. 더욱 다른 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 노인에게 투여된다. 특정 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 피부 또는 피하 종양 또는 림프절내 종양을 나타내는 환자에게 투여된다.

[0291]

몇몇 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 면역손상된 상태 또는 면역억제된 상태의 대상체, 또는 면역손상될 또는 면역억제될 위험을 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 면역억제 요법을 제공받거나 면역억제 요법으로부터 회복되는 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 암을 갖거나 암을 가질 위험을 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 수술, 화학요법 및/또는 방사선요법을 받거나, 받을 것이거나 받았다. 일부 실시양태에서, 환자는 종양 또는 신생물을 제거하기 위한 수술을 받았다. 특정 실시양태에서, 환자는 종양 또는 신생물을 제거하기 위한 수술 후 NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법을 투여받는다. 다른 실시양태에서, 환자는 종양 또는 신생물을 제거하기 위한 수술을 받기 전에 NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법을 투여받는다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 조직 이식, 장기 이식 또는 수혈을 받거나, 받을 것이거나 받은 대상체에게 투여된다.

[0292]

일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 키메라 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물, 전체 세포 백신, 또는 조합요법 이외의 요법에 대한 불응성을 갖는 것으로 입증되었으나 이들 요법들을 더 이상 받지 않는 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 화학요법에 대한 불응성을 갖는 것으로 입증된 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 치료에 불응성이거나 무반응성을 갖는 것으로 입증된 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성을 갖는 것으로 입증된 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 PD-1-차단 항체(예를 들어, 팜브롤리주맵 또는 니볼루맵)에 의한 치료에 불응성이거나 무반응성을 갖는 것으로 입증된 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 PD-1-차단 항체(예를 들어, 팜브롤리주맵 또는 니볼루맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성을 갖는 것으로 입증된 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 PD-L1-차단 항체(예를 들어, 아테졸리주맵)에 의한 치료에 불응성이거나 무반응성을 갖는 것으로 입증된 환자에게 투여된다. 특정 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 PD-L1-차단 항체(예를 들어, 아테졸리주맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성을 갖는 것으로 입증된 환자에게 투여된다. 또 다른 특정 실시양태에서, 환자가 불응성인 것으로 입증된 요법은 조합요법의 부분이다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 환자는 PD-1 또는 그의 리간드에 의한 치료에 불응성인 것으로 입증되었으나, 임의의 특정한 이론에 얽매이지 않

는 것은 아니지만, 상기 환자는 NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법과 함께 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 처리에 반응성이다. 암이 난치성인지의 여부의 측정을 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 수행할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 난치성 환자는 표준 요법에 불응성인 환자이다. 일부 실시양태에서, 암 환자는 초기에는 요법에 반응성이나, 후속적으로 불응성으로 된다.

[0293] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 환자는 키메라 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물, 전체 세포 백신, 또는 조합요법 이외의 요법으로 치료 후에 재발된 환자이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 환자는 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제로 치료 후에 재발된 환자이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 환자는 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료 후에 재발된 환자이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 환자는 PD-1-차단 항체(예를 들어, 펩트폴리주맵 또는 니볼루맵)로 치료 후에 재발된 환자이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 환자는 PD-L1-차단 항체(예를 들어, 아테졸리주맵)로 치료 후에 재발된 환자이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 환자는 PD-L1-차단 항체(예를 들어, 아테졸리주맵)에 의한 단일요법 치료 후에 재발된 환자이다.

[0294] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 환자는 키메라 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물, 전체 세포 백신, 또는 조합요법 이외의 요법으로 치료 후에 재발되었고 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 치료에 불응성이거나 무반응성인 환자이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 환자는 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제로 치료 후에 재발되었고 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성인 환자이다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 환자는 PD-1-차단 항체(예를 들어, 펩트폴리주맵 또는 니볼루맵)로 치료 후에 재발되었고 PD-1 차단 항체에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성인 환자이다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 환자는 PD-L1-차단 항체(예를 들어, 아테졸리주맵)로 치료 후에 재발되었고 PD-L1-차단 항체에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성인 환자이다.

[0295] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 환자는 항생제, 항-바이러스제, 항-진균제, 또는 다른 생물학적 요법/면역요법 또는 항암 요법으로 이미 치료받은 환자이다. 이들 환자들 중에는 불응성 환자, 및 통상적인 요법으로 치료하기에는 너무 어린 환자가 있다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV), 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법을 투여받는 대상체는 키메라 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 전체 세포 백신, 또는 조합요법의 투여 전에 요법을 제공받지 않았다.

[0296] 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 암을 발생시킬 위험을 갖는 환자에서 암의 발병을 예방하기 위해 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 통상적인 요법에 대한 불리한 반응을 일으키기 쉬운 환자에게 투여된다.

[0297] 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법을 투여받는 대상체는 선행 요법을 제공받지 않았다. 다른 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 전체 세포 백신, 또는 조합요법의 투여 전에 요법을 제공받은 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법이 투여된 대상체는 선행 요법에 대한 불리한 부작용을 경험하였거나, 선행 요법이 대상체에게 허용불가능한 수준의 독성을 야기하였기 때문에 중단되었다.

[0298] 특정 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법을 투여받는 대상체는 하나 이상의 PD-L1 양성 종양 또는 암을 갖는다. 특정 실시양태에서, 종양 또는 암은 PD-L1-양성이다. 특정 실시양태에서, 종양 또는 암은 상기 종양 또는 암의 생검의 종양 비율 점수(TPS), PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 적어도 1%, 2%, 3%, 5%, 7%, 8%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%,

60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%인 경우 PD-L1-양성이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 종양 또는 암은 상기 종양 또는 암의 생검의 종양 비율 점수(TPS), PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 1% 내지 100%, 25% 내지 50%, 25% 내지 100%, 50% 내지 75%, 50% 내지 100%, 또는 75% 내지 100%인 경우 PD-L1-양성이다.

[0299] 특정 실시양태에서, 종양 또는 암은 상기 종양 또는 암의 생검의 복합 양성 점수(CPS), PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 적어도 1%, 2%, 3%, 5%, 7%, 8%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%인 경우 PD-L1-양성이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 종양 또는 암은 상기 종양 또는 암의 생검의 복합 양성 점수(CPS), PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 1% 내지 100%, 25% 내지 50%, 25% 내지 100%, 50% 내지 75%, 50% 내지 100%, 또는 75% 내지 100%인 경우 PD-L1-양성이다. CPS를 측정하기 위해서, 대상체로부터의 종양 조직 샘플 중의 생육성 PD-L1 양성 종양 세포의 수, 생육성 PD-L1 음성 종양 세포의 수, 및 생육성 PD-L1 양성 단핵 염증 세포(MIC)의 수를 측정하고, 이어서 공식을 사용하여 복합 양성 점수(CPS)를 계산한다:  $CPS = \frac{(PD-L1 \text{ 양성 종양 세포의 수} + PD-L1 \text{ 양성 단핵 염증 세포(MIC)의 수})}{PD-L1 \text{ 양성 종양 세포} + PD-L1 \text{ 음성 종양 세포의 수}} \times 100\%$ . 예를 들어, 복합 양성 점수(CPS)의 설명에 대해서 미국특허출원 공보 제2017/0285037호 및 문헌[Kulangara et al., Journal of Clinical Oncology 2017 35:15\_suppl, e14589-e14589](이들은 각각 전체로서 본원에 참고로 혼입된다)을 참조한다.

[0300] 일부 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법을 투여받는 대상체는 하나 이상의 PD-L1 음성 종양 또는 암을 갖는다. 특정 실시양태에서, 종양 또는 암은 PD-L1-음성이다. 특정 실시양태에서, 암의 생검은 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 PD-L1-음성이다. 특정 실시양태에서, 종양 또는 암은 상기 종양 또는 암의 생검의 종양 비율 점수(TPS), PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 1% 미만인 경우 PD-L1-음성이다.

[0301] 특정 실시양태에서, 종양 또는 암은 상기 종양 또는 암의 생검의 복합 양성 점수(CPS), PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 1% 미만인 경우 PD-L1-음성이다.

[0302] 특정 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 또는 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법을 투여받는 대상체는 낮은 수준의 PD-L1을 갖는 하나 이상의 종양 또는 암을 갖는다. 특정 실시양태에서, 종양 또는 암은 상기 종양 또는 암의 생검이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 1% 내지 50%, 또는 1% 내지 40%, 1% 내지 30%, 1% 내지 25%, 1% 내지 15%, 또는 1% 내지 10%의 종양 비율 점수(TPS)를 갖는 경우 낮은 수준의 PD-L1의 발현을 갖는다. 특정 실시양태에서, 종양 또는 암은 상기 종양 또는 암의 생검이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 50% 미만 1% 이상의 종양 비율 점수(TPS)를 갖는 경우 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖는다.

[0303] 특정 실시양태에서, 종양 또는 암은 상기 종양 또는 암의 생검이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 1% 내지 50%, 또는 1% 내지 40%, 1% 내지 30%, 1% 내지 25%, 1% 내지 15%, 또는 1% 내지 10%의 복합 양성 점수(CPS)를 갖는 경우 낮은 수준의 PD-L1의 발현을 갖는다. 특정 실시양태에서, 종양 또는 암은 상기 종양 또는 암의 생검이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 50% 미만 1% 이상의 복합 양성 점수(CPS)를 갖는 경우 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖는다.

[0304] 특정 실시양태에서, ELISA를 사용하여 종양 세포가 PD-L1-양성인지의 여부를 측정하고/하거나 종양 또는 암이 낮은 수준의 PD-L1을 갖는지의 여부를 측정한다. 특정 실시양태에서, 면역조직화학을 사용하여 종양 세포가



PD-L1-음성인지, PD-L1-양성인지를 측정하고/하거나 종양 또는 암이 낮은 수준의 PD-L1을 갖는지의 여부를 측정한다. 특정 실시양태에서, 종양 또는 암(또는 그의 생검)은 PD-L1 수준의 측정에 대해서 미국 식품의약품 안전청에 의해 승인된 하나 이상의 분석에 따라 PD-L1-음성인지, PD-L1-양성인지, 및/또는 낮은 수준의 PD-L1을 갖는지가 측정된다. PD-L1의 수준의 측정에 대해 미국 식품의약품 안전청-승인된 분석의 비제한적인 예는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(다코 노스 아메리카 인코포레이티드(Dako North America, Inc.)에 의해 제조됨) 및 벤타나(Ventana) PD-L1 (SP142) 분석(벤타나 메디칼 시스템스 인코포레이티드(Ventana Medical Systems, Inc.)에 의해 제조됨)을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 종양 또는 암(또는 그의 생검) 중의 PD-L1의 수준을 클리니컬 래보러토리 임프루브먼트 어벤드먼트-공인 실험실(Clinical Laboratory Improvement Amendments-certified laboratory)에서 수행된 실험실-개발된 시험에 따라 측정한다.

[0305] **1.7.4. 투여량 및 빈도**

[0306] 암의 치료에 효과적일 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신 또는 전체 세포 백신의 양은 암의 성질, 투여 경로, 대상체의 일반적인 건강 등에 의해 좌우될 것이고, 의사의 판단에 따라 결정되어야 한다. 표준 임상 기법, 예컨대, 시험관내 분석이 최적 투여량 범위를 확인하는 것을 돕기 위해 임의적으로 사용될 수 있다. 그러나, 투여를 위한 NDV의 적합한 투여량 범위는 일반적으로 약  $10^2$ ,  $5 \times 10^2$ ,  $10^3$ ,  $5 \times 10^3$ ,  $10^4$ ,  $5 \times 10^4$ ,  $10^5$ ,  $5 \times 10^5$ ,  $10^6$ ,  $5 \times 10^6$ ,  $10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $10^8$ ,  $5 \times 10^8$ ,  $1 \times 10^9$ ,  $5 \times 10^9$ ,  $1 \times 10^{10}$ ,  $5 \times 10^{10}$ ,  $1 \times 10^{11}$ ,  $5 \times 10^{11}$  또는  $10^{12}$  pfu, 가장 바람직하게는 약  $10^4$  내지 약  $10^{12}$ ,  $10^6$  내지  $10^{12}$ ,  $10^8$  내지  $10^{12}$ ,  $10^9$  내지  $10^{12}$ , 또는  $10^9$  내지  $10^{11}$  pfu이고, 필요한 만큼 빈번한 간격으로 대상체에게 1회, 2회, 3회 또는 4회 이상 투여될 수 있다. 투여를 위한 종양용해물 백신의 투여량 범위는 0.001 mg, 0.005 mg, 0.01 mg, 0.05 mg, 0.1 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 10.0 mg, 0.001 mg 내지 10.0 mg, 0.01 mg 내지 1.0 mg, 0.1 mg 내지 1 mg, 및 0.1 mg 내지 5.0 mg을 포함하고, 필요한 만큼 빈번한 간격으로 대상체에게 1회, 2회 또는 3회 이상 투여될 수 있다. 투여를 위한 전체 세포 백신의 투여량 범위는  $10^2$ 개,  $5 \times 10^2$ 개,  $10^3$ 개,  $5 \times 10^3$ 개,  $10^4$ 개,  $5 \times 10^4$ 개,  $10^5$ 개,  $5 \times 10^5$ 개,  $10^6$ 개,  $5 \times 10^6$ 개,  $10^7$ 개,  $5 \times 10^7$ 개,  $10^8$ 개,  $5 \times 10^8$ 개,  $1 \times 10^9$ 개,  $5 \times 10^9$ 개,  $1 \times 10^{10}$ 개,  $5 \times 10^{10}$ 개,  $1 \times 10^{11}$ 개 또는  $10^{12}$ 개 세포를 포함할 수 있고, 필요한 만큼 빈번한 간격으로 대상체에게 1회, 2회 또는 3회 이상 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, NDV, 종양용해물 백신 또는 전체 세포 백신에 대한 임상 시험에서 현재 사용되는 용량과 유사한 투여량이 대상체에게 투여된다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도된 용량 반응 곡선으로부터 추정될 수 있다.

[0307] 몇몇 실시양태에서, NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물은 단일 용량으로서 대상체에게 투여되고, 이어서 1주 내지 6주, 1주 내지 5주, 1주 내지 4주, 1주 내지 3주, 또는 1주 내지 2주 후에 제2 용량이 투여된다. 이 실시양태에 따르면, 제2 접종 후 부스터 접종이 6개월 내지 12개월 간격으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 종양용해물 백신 또는 전체 세포 백신은 단일 용량으로서 대상체에게 투여되고, 이어서 1주 내지 6주, 1주 내지 5주, 1주 내지 4주, 1주 내지 3주, 또는 1주 내지 2주 후에 제2 용량이 투여된다.

[0308] 몇몇 실시양태에서, 동일한 NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 백신의 투여는 반복될 수 있고, 상기 투여는 1일, 2일, 3일, 5일, 6일, 7일, 10일, 14일, 15일, 21일, 28일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월 이상의 간격으로 분리될 수 있다. 다른 실시양태에서, 동일한 NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 백신의 투여는 반복될 수 있고, 상기 투여는 1일 내지 14일, 1일 내지 7일, 7일 내지 14일, 1일 내지 30일, 15일 내지 30일, 15일 내지 45일, 15일 내지 75일, 15일 내지 90일, 1개월 내지 3개월, 3개월 내지 6개월, 3개월 내지 12개월, 또는 6개월 내지 12개월의 간격으로 분리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 NDV(예를 들어, 제1 키메라 NDV) 또는 이의 조성물이 대상체에게 투여된 후, 제2 NDV(예를 들어, 제2 키메라 NDV) 또는 이의 조성물이 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 NDV 및 제2 NDV(예를 들어, 제1 키메라 NDV 및 제2 키메라 NDV) 또는 이들의 조성물의 투여는 1일, 2일, 3일, 5일, 6일, 7일, 10일, 14일, 15일, 21일, 28일, 30일, 45일, 2개월, 75일, 3개월 또는 6개월 이상의 간격으로 분리될 수 있다. 다른 실시양태에서, 제1 NDV 및 제2 NDV(예를 들어, 제1 키메라 NDV 및 제2 키메라 NDV) 또는 이들의 조성물의 투여는 1일 내지 14일, 1일 내지 7일, 7일 내지 14일, 1일 내지 30일, 15일 내지 30일, 15일 내지 45일, 15일 내지 75일, 15일 내지 90일, 1개월 내지 3개월, 3개월 내지 6개월, 3개월 내지 12개월, 또는 6개월 내지 12개월의 간격으로 분리될 수 있다.

[0309] 몇몇 실시양태에서, NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 백신은 하나 이상의 추가 요법,



예컨대, 하기 섹션 1.7.6에 기재된 요법과 함께 대상체에게 투여된다. 다른 하나 이상의 추가 요법의 용량은 예를 들어, 요법, 암의 성질, 투여 경로, 대상체의 일반적인 건강 등을 포함하는 다양한 요인들에 의해 좌우될 것이고, 의사의 판단에 따라 결정되어야 한다. 특정 실시양태에서, 상기 다른 요법의 용량은 본원에 개시된 방법에 따라 단일 약제로서 사용될 요법에 대한 권장된 용량 및/또는 투여 빈도이다. 다른 실시양태에서, 상기 다른 요법의 용량은 본원에 개시된 방법에 따라 단일 약제로서 사용될 요법에 대한 권장된 용량 및 투여 빈도보다 더 낮은 용량의 용량 및/또는 투여 빈도이다. 승인된 요법에 대한 권장된 용량은 문헌(Physician's Desk Reference)에서 발견될 수 있다.

[0310] 몇몇 실시양태에서, NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 백신은 하나 이상의 추가 요법의 투여와 동시에 대상체에게 투여된다. 다른 실시양태에서, NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 백신은 3일 내지 7일마다, 1주 내지 6주마다, 1주 내지 5주마다, 1주 내지 4주마다, 2주 내지 4주마다, 1주 내지 3주마다, 또는 1주 내지 2주마다 대상체에게 투여되고, (예컨대, 하기 섹션 1.7.6에 기재된) 하나 이상의 추가 요법은 3일 내지 7일마다, 1주 내지 6주마다, 1주 내지 5주마다, 1주 내지 4주마다, 2주 내지 4주마다, 1주 내지 3주마다, 또는 1주 내지 2주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 백신은 1주 내지 2주마다 대상체에게 투여되고, (예컨대, 하기 섹션 1.7.6에 기재된) 하나 이상의 추가 요법은 2주 내지 4주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 백신은 매주 대상체에게 투여되고, (예컨대, 하기 섹션 1.4에 기재된) 하나 이상의 추가 요법은 2주마다 투여된다.

[0311] 대상체의 치료에 사용되는 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제의 투여량은 예를 들어, 요법, 암의 성질, 투여 경로, 대상체의 일반적인 건강 등을 포함하는 다양한 요인들에 의해 좌우될 것이고, 의사의 판단에 따라 결정되어야 한다. 특정 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제의 용량은 본원에 개시된 방법에 따라 단일 약제로서 사용될 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 대한 권장되는 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제의 용량 및/또는 투여 빈도이다. 일부 실시양태에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제의 용량은 본원에 개시된 방법에 따라 단일 약제로서 사용될 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 대해 권장되는 경우보다 더 낮은 용량 및/또는 덜 빈번한 요법의 투여이다. 승인된 요법에 대한 권장된 용량은 문헌[Physician's Desk Reference]에서 발견될 수 있다.

[0312] PD-1 또는 그의 리간드의 길항제가 니볼루맵인 특정 실시양태에서, 니볼루맵의 투여량은 일정한 기간, 예를 들어 30분에 걸쳐 2주마다 정맥내 주입으로서 240 mg일 수 있다. 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Full Prescribing Information for OPDIVO](2018년 4월 개정됨)을 참조한다. PD-1 또는 그의 리간드의 길항제가 니볼루맵인 특정 실시양태에서, 니볼루맵의 투여량은 일정한 기간, 예를 들어 30분에 걸쳐 4주마다 정맥내 주입으로서 480 mg일 수 있다. Id. PD-1 또는 그의 리간드의 길항제가 니볼루맵인 특정 실시양태에서, 니볼루맵의 투여량은 일정한 기간, 예를 들어 60분에 걸쳐 2주마다 정맥내 주입으로서 3 mg/kg일 수 있다. 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Full Prescribing Information for OPDIVO, Reference ID: 3677021]을 참조한다. PD-1 또는 그의 리간드의 길항제가 펌브롤리주맵인 특정 실시양태에서, 펌브롤리주맵의 투여량은 일정한 기간, 예를 들어 30분에 걸쳐 3주마다 정맥내 주입으로서 200 mg일 수 있다. 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Full Prescribing Information for KEYTRUDA](2017년 11월 개정됨)을 참조한다. PD-1 또는 그의 리간드의 길항제가 펌브롤리주맵인 특정 실시양태에서, 펌브롤리주맵의 투여량은 일정한 기간, 예를 들어 30분에 걸쳐 3주마다 정맥내 주입으로서 2 mg/kg일 수 있다. 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Full Prescribing Information for KEYTRUDA, Reference ID: 3862712]을 참조한다. PD-1 또는 그의 리간드의 길항제가 펌브롤리주맵인 또 다른 특정 실시양태에서, 펌브롤리주맵의 투여량은 일정한 기간, 예를 들어 30분에 걸쳐 3주마다 정맥내 주입으로서 2 mg/kg 내지 200 mg/kg일 수 있다. 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Full Prescribing Information for KEYTRUDA, Reference ID: 3862712]을 참조한다. PD-1 또는 그의 리간드의 길항제가 아테졸리주맵인 특정 실시양태에서, 아테졸리주맵의 투여량은 일정한 기간, 예를 들어 60분에 걸쳐 3주마다 정맥내 주입으로서 1,200 mg일 수 있다. 예를 들어, 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Full Prescribing Information for TECENTRIQ, Reference ID: 4000525]을 참조한다.

#### [0313] 1.7.5. 암의 유형

[0314] 본원에 기재된 방법에 따라 치료될 수 있는 암의 구체적인 예에는 하기 암들이 포함되나 이들로 한정되지 않는다: 백혈병, 예컨대, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수세포성 백혈병, 예컨대, 골수모세포성, 전구골수세포성, 골수단핵세포성, 단핵세포성 및 적혈구성 백혈병, 및 골수형성이상 증후군(그러나, 이들로 한정되지 않음); 골수섬유증, 만성 백혈병, 예컨대, 만성 골수세포성 (과립세포성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병

및 모발세포 백혈병(그러나, 이들로 한정되지 않음); 진성적혈구증가증; 림프종, 예컨대, 호지킨병 및 비-호지킨병(그러나, 이들로 한정되지 않음); 다발성 골수종, 예컨대, 무증상 다발성 골수종, 비-분비형 골수종, 골경화성 골수종, 플라칸서(placancer) 세포 백혈병, 고립 플라칸서세포종(placancer cytoma) 및 골수의 플라칸서세포종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 의미미결정 단일클론 감마글로불린병증; 양성 단일클론 감마글로불린병증; 중쇄 질환; 골 및 결합 조직 육종, 예컨대, 골 육종, 골육종, 연골육종, 유인육종, 악성 거대세포 종양, 골의 섬유육종, 척삭종, 골막 육종, 연조직 육종, 맥관육종(혈관육종), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프혈관육종, 신경집종, 횡문근육종 및 활막 육종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 뇌종양, 예컨대, 신경아교종, 성상세포종, 뇌간신경아교종, 뇌실막종, 희소돌기아교종, 비-신경아교종양, 다형성 신경아교모세포종, 청신경집종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 송과체종, 송과체모세포종 및 일차 뇌 림프종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 3중 음성 유방암, ER+/HER2- 유방암, 관상암종, 선암종, 소엽(암세포)암종, 관내암종, 수질 유방암, 점액 유방암, 관형 유방암, 유두형 유방암, 파게트병 및 염증성 유방암을 포함하나 이들로 한정되지 않는 유방암; 부신암, 예컨대, 크롬친화세포종 및 부신피질암종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 갑상선암, 예컨대, 유두형 또는 소포형 갑상선암, 수질 갑상선암 및 역형성 갑상선암(그러나, 이들로 한정되지 않음); 췌장암, 예컨대, 인슐린암종, 가스트린종, 글루카곤종, 비포마, 소마토스타틴 분비 종양, 및 카르시노이드 또는 췌도 세포 종양(그러나, 이들로 한정되지 않음); 뇌하수체암, 예컨대, 쿠싱병, 프로락틴 분비 종양, 말단비대증 및 요붕증(그러나, 이들로 한정되지 않음); 안암, 예컨대, 안구 흑색종, 예컨대, 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종, 섬모체 흑색종 및 망막모세포종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 질암, 예컨대, 편평세포 암종, 선암종 및 흑색종; 음문암, 예컨대, 편평세포 암종, 흑색종, 선암종, 기저세포암종, 육종 및 파게트병; 자궁경부암, 예컨대, 편평세포 암종 및 선암종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 자궁암, 예컨대, 자궁내막암종 및 자궁육종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 난소암, 예컨대, 난소 상피암종, 경계선 종양, 생식 세포 종양 및 간질 종양(그러나, 이들로 한정되지 않음); 식도암, 예컨대, 편평암, 선암종, 아테노이드 양성암종, 점막표피모양암종, 선편평상피암종, 육종, 흑색종, 플라칸서세포종, 사마귀모양암종 및 귀리세포(암세포)암종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 위암, 예컨대, 돌출형(폴립모양), 궤양성, 표재 퍼짐 또는 확산 퍼짐 선암종, 악성 림프종, 지방육종, 섬유육종 및 암육종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 결장암; 직장암; 간암, 예컨대, 간세포암종 및 간모세포종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 담낭암, 예컨대, 선암종; 담관암종, 예컨대, 유두형, 결절형 및 확산형 담관암종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 폐암, 예컨대, 비-소세포 폐암, 편평세포 암종(표피모양암종), 선암종, 거대세포암종 및 암세포 폐암; 정소암, 예컨대, 배종양, 역형성, 고전적(전형적) 또는 정모세포성 고환종, 비-고환종, 배아암종, 기형종암종, 융모막암종(난황낭 종양)(그러나, 이들로 한정되지 않음); 전립선암, 예컨대, 전립선 상피내 신생물, 선암종, 평활근육종 및 횡문근육종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 음경암; 구강암, 예컨대, 편평세포 암종(그러나, 이것으로 한정되지 않음); 기저암; 타액선암, 예컨대, 선암종, 점막표피형암종 및 선양낭성암종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 인두암, 예컨대, 편평세포암 및 사마귀모양암(그러나, 이들로 한정되지 않음); 피부암, 예컨대, 기저세포암종, 편평세포 암종 및 흑색종, 표재 퍼짐 흑색종, 결절형 흑색종, 흑색점 악성 흑색종 및 말단 흑색점 흑색종(그러나, 이들로 한정되지 않음); 신장암, 예컨대, 신장세포암종, 선암종, 콩팥세포암종, 섬유육종 및 전이세포암(신우 및/또는 요관)(그러나, 이들로 한정되지 않음); 윌름스 종양; 및 방광암, 예컨대, 전이세포암종, 편평세포암, 선암종 및 암육종(그러나, 이들로 한정되지 않음)이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 추가로, 암은 점액육종, 골생성육종, 내피육종, 림프관내피육종, 중피종, 활막종, 혈관모세포종, 상피암종, 낭선암종, 기관지원성암종, 땀샘암종, 피지선암종, 유두형암종 및 유두형 선암종을 포함한다(이러한 장애의 검토를 위해서는 문헌[Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America] 참조).

[0315] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 하기 질환들을 포함하는(그러나, 이들로 한정되지 않는) 다양한 암들 및 비정상적 증식 질환의 치료에 유용하다: 방광, 유방, 결장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선 및 피부의 암종을 포함하는 암종; 편평세포 암종; 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모세포성 백혈병, B 세포 림프종, T 세포 림프종 및 버킷 림프종을 포함하는 림프 계통의 조혈 종양; 급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전구골수세포성 백혈병을 포함하는 골수 계통의 조혈 종양; 섬유육종 및 횡문근육종을 포함하는 중간엽 유래의 종양; 흑색종, 고환종, 기형암종, 신경모세포종 및 신경아교종을 포함하는 다른 종양; 성상세포종, 신경모세포종, 신경아교종 및 슈반세포종을 포함하는 중추 및 말초 신경계의 종양; 섬유육종, 횡문근육종 및 골육종을 포함하는 중간엽 유래의 종양; 및 흑색종, 색소성건피증, 각질가시세포종, 고환종, 소포성 갑상선

암 및 기형암종을 포함하는 다른 종양.

- [0316] 일부 실시양태에서, 세포사멸에서의 이상과 관련된 암이 본원에 기재된 방법에 따라 치료된다. 이러한 암은 소포성 림프종, p53 돌연변이를 갖는 암종, 유방, 전립선 및 난소의 호르몬 의존성 종양, 및 전구암성 병변, 예컨대, 가족성 선종성 폴립증 및 골수형성이상 증후군을 포함할 수 있으나 이들로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 피부, 폐, 간, 골, 뇌, 위, 결장, 유방, 전립선, 방광, 신장, 췌장, 난소 및/또는 자궁의 악성 또는 이상증식성 변화(예컨대, 화생 및 형성이상), 또는 과다증식성 장애가 본원에 기재된 방법에 따라 치료된다. 다른 특정 실시양태에서, 육종 또는 흑색종이 본원에 기재된 방법에 따라 치료된다.
- [0317] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 백혈병, 림프종 또는 흑색종(예를 들어, 다발성 골수종)이다. 본원에 기재된 방법에 따라 치료될 수 있는 백혈병 및 다른 혈액 유래의 암의 구체적인 예에는 급성 림프모세포성 백혈병 "ALL", 급성 림프모세포성 B 세포 백혈병, 급성 림프모세포성 T 세포 백혈병, 급성 골수모세포성 백혈병 "AML", 급성 전구골수세포성 백혈병 "APL", 급성 단핵모세포성 백혈병, 급성 적백혈병성 백혈병, 급성 거핵모세포성 백혈병, 급성 골수단핵세포성 백혈병, 급성 비-림프세포성 백혈병, 급성 미분화된 백혈병, 만성 골수세포성 백혈병 "CML", 만성 림프구성 백혈병 "CLL" 및 모발세포 백혈병이 포함되나 이들로 한정되지 않는다.
- [0318] 본원에 기재된 방법에 따라 치료될 수 있는 림프종의 구체적인 예에는 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 예컨대 미만성 거대 B-세포 림프종, 다발성 골수종, 발렌스트롬 마크로글로불린혈증, 중쇄 질환 및 진성적혈구증가증이 포함되나, 이들로 한정되지 않는다.
- [0319] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 고형 종양이다. 본원에 기재된 방법에 따라 치료될 수 있는 고형 종양의 예에는 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골생성육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 에wing 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장암, 대장암, 신장암, 췌장암, 골암, 유방암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위암, 구강암, 코암, 목암, 편평세포 암종, 기저세포암종, 선암종, 땀샘암종, 피지선암종, 유두형 암종, 유두형 선암종, 낭선암종, 수질암종, 기관지성암종, 신장 세포암종, 간암, 담관암종, 융모막암종, 고환종, 배아암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 자궁암, 정소암, 암세포 폐 암종, 방광암종, 폐암, 상피암종, 신경아교종, 다형성 신경아교모세포종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 희소돌기아교종, 수막종, 피부암, 흑색종, 신경모세포종 및 망막모세포종이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 전이성 암이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 악성 암이다.
- [0320] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 흑색종(예를 들어, 진행된 흑색종), 비-소세포 폐암(NSCLC), 두경부 편평세포암(HNSCC), 고전적인 호지킨 림프종, 진행된 요로상피암, 현미부수체 불안정성-높은 암, 또는 위 또는 위식도 접합부 선암종이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 자궁암, 위암, 식도암, 간암, 뇌암 또는 육종이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 (1) 난치성 고전적인 호지킨 림프종, (2) 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암, (3) 절제불가능한 또는 전이성 흑색종, (4) 국소적인 또는 진행된 또는 전이성 요로상피 암종, (5) 프로그래밍된 사멸-리간드 1("PD-L1")을 발현하는 종양(예를 들어, CPS $\geq$ 1을 갖는 종양)이 있는 재발성의 국소적으로 진행된 또는 전이성 위 또는 위식도 선암종, (6) 선행 치료 이후에 진행되었고 만족할만한 대안의 치료 옵션이 없는, 절제불가능한 또는 전이성의 현미부수체 불안정성-높은 암 또는 불일치 복구 결함 고형 종양, 또는 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료 이후에 진행된 대장암, 또는 (7) PD-L1을 발현하는 종양(TPS $\geq$ 1% 또는 50%를 갖는 종양)이 있는 전이성 비-소세포 폐암이다.
- [0321] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 흑색종, 비-소세포 폐암, 두경부암(HNSCC: 두경부 편평세포 암종), 요로상피암, 3중 음성 유방암, 위암, 고전적인 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종, 중피종, 난소암, 소세포 폐암, 식도암, 비인두암, 항문암, 담관암, 대장암, ER+/HER2- 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 침샘암, 자궁내막암, 전립선암, 교모세포종, 현미부수체 불안정성-높은(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함 암(조직 불문), 또는 높은 종양 돌연변이 크기를 갖는 종양(조직 불문)이다.
- [0322] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 통상적인 요법, 예컨대, 화학요법 및 방사선에 대한 좋지 않은 예후 및/또는 좋지 않은 반응을 갖는 암이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 악성 흑색종, 악성 신경아교종, 신장세포암종, 췌장 선암종, 악성 흉막 중피종, 폐 선암종, 폐 소세포암종, 폐 편평세포 암종, 역형성 갑상선암, 및 두경부 편평세포 암종이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 하기 섹션 2에 기재된 유형의 암이다.



- [0323] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 난치성 호지킨 림프종, 재발성 또는 전이성 두경부 편평세포암, 절제불가능한 또는 전이성 흑색종, 또는 전이성 비-소세포 폐암이다.
- [0324] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 PD-L1-양성이다. 특정 실시양태에서, 암은 상기 암의 생검의 종양 비율 점수(TPS), PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 적어도 1%, 2%, 3%, 5%, 7%, 8%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%인 경우 PD-L1-양성이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 암은 상기 암의 생검의 TPS, PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 적어도 1% 또는 1% 내지 100%인 경우 PD-L1-양성이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 암은 상기 암의 생검의 TPS, PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 1% 내지 100%, 25% 내지 50%, 25% 내지 100%, 50% 내지 75%, 50% 내지 100%, 또는 75% 내지 100%인 경우 PD-L1-양성이다. 특정 실시양태에서, TPS 점수를 사용하여 PD-L1 양성인 것으로 측정된 암은 비-소세포 폐암이다.
- [0325] 특정 실시양태에서, 암은 암의 생검의 복합 양성 점수(CPS), PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 적어도 1%, 2%, 3%, 5%, 7%, 8%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%인 경우 PD-L1-양성이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 암은 상기 암의 생검의 CPS, PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 적어도 1% 또는 1% 내지 100%인 경우 PD-L1-양성이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 암은 상기 암의 생검의 CPS, PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 1% 내지 100%, 25% 내지 50%, 25% 내지 100%, 50% 내지 75%, 50% 내지 100%, 또는 75% 내지 100%인 경우 PD-L1-양성이다. 특정 실시양태에서, CPS 점수를 사용하여 PD-L1 양성인 것으로 측정된 암은 위암(예를 들어, 재발성의 국소적으로 진행된 전이성 위 또는 위식도 접합부 선암종)이다.
- [0326] 일부 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 PD-L1-음성이다. 특정 실시양태에서, 암은 상기 암의 생검의 TPS, PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 1% 미만인 경우 PD-L1-음성이다. 특정 실시양태에서, TPS 점수를 사용하여 PD-L1 음성인 것으로 측정된 암은 비-소세포 폐암이다.
- [0327] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖는다. 특정 실시양태에서, 암은 상기 암의 생검의 TPS, PD-L1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 1% 내지 50%, 또는 1% 내지 40%, 1% 내지 30%, 1% 내지 25%, 1% 내지 15%, 또는 1% 내지 10%인 경우 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖는다. 특정 실시양태에서, 암은 상기 암의 생검 중 TPS, PDL1을 염색하는 세포의 백분율이 당해 분야에 공지되거나 본원에 기재된 기법, 예컨대 면역조직화학 또는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(애질런트 테크놀로지스 인코포레이티드)에 의해 평가된 바와 같이 50% 미만 1% 이상인 경우, 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖는다.
- [0328] 특정 실시양태에서, ELISA를 사용하여 암의 생검이 PD-L1-양성인지, PD-L1-음성인지 및/또는 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖는지의 여부를 측정한다. 특정 실시양태에서, 면역조직화학을 사용하여 암의 생검이 PD-L1-양성인지, PD-L1-음성인지 및/또는 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖는지의 여부를 측정한다. 특정 실시양태에서, 종양 또는 암(또는 그의 생검)은 PD-L1 수준의 측정에 대해서 미국 식품의약품 안전청에 의해 승인된 하나 이상의 분석에 따라 PD-L1-양성인지, PD-L1-음성인지, 및/또는 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖는지가 측정된다. PD-L1의 수준의 측정에 대해 미국 식품의약품 안전청-승인된 분석의 비제한적인 예는 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx(다코 노쓰 아메리카 인코포레이티드에 의해 제조됨) 및 벤타나 PD-L1 (SP142) 분석(벤타나 메디칼 시스템스 인코포레이티드에 의해 제조됨)을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 종양 또는 암(또는 그의 생검) 중의 PD-L1의 수준을 클리니컬 래보러토리 임프루브먼트 어벤드먼트-공인 실험실에서 수행된 실험실-개발된 시험에 따라 측정한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 종양 또는 암(또는 그의 생검) 중의 PD-L1의 수준을 PCR을 사용하여 측정한다. 또 다



른 특정 실시양태에서, 종양 또는 암(또는 그의 생검) 중의 PD-L1의 수준을, 나노스트링 테크놀로지로부터의 키트를 사용하여 몇몇 종양-관련 유전자의 유전자 발현 프로파일을 평가함으로써 측정한다.

- [0329] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 PD-1 차단 항체(예를 들어, 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 아벨루맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다.
- [0330] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 PD-L1-음성이고 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 PD-L1-음성이고 PD-1 차단 항체(예를 들어, 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 PD-L1-음성이고 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 아벨루맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다.
- [0331] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖고 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖고 PD-1 차단 항체(예를 들어, 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖고 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 아벨루맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다.
- [0332] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 재발된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 재발되고 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 재발되고 PD-1 차단 항체(예를 들어, 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 재발되고 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 아벨루맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다.
- [0333] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 PD-L1-음성이고 재발된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 낮은 수준의 PD-L1 발현을 가지며 재발된다.
- [0334] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 재발되고, PD-L1-음성이며 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 재발되고, PD-L1-음성이며 PD-1 차단 항체(예를 들어, 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 재발되고, PD-L1-음성이며 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 아벨루맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다.
- [0335] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖고, 재발되며 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖고, 재발되며 PD-1 차단 항체(예를 들어, 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 낮은 수준의 PD-L1 발현을 갖고, 재발되며 PD-L1 차단 항체(예를 들어, 아벨루맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다.
- [0336] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 PD-1 차단 항체(예를 들어, 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 PD-1 차단 항체(예를 들어, 아벨루맵)에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다.
- [0337] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 전이성인 암이다. 특정 실시양태에서, 암은 진피, 피하 또는 결절 전이를 포함한다. 특정 실시양태에서, 암은 복막 또는 늑막 전이를 포함한다. 특정 실시양태에서, 암은 내장 장기 전이, 예컨대 간, 신장, 비장 또는 폐 전이를 포함한다.
- [0338] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 재발된/난치성 고형 종양 유형, 예컨대 흑색종,

육종, 두경부의 편평세포암(SSCHN), 피부 전이를 갖는 유방 암종 및 접근가능한 피부/SC/결절 전이를 갖는 다른 암이다.

[0339] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 치료되는 암은 절제불가능한 암이다. 숙련자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 암이 절제불가능한지의 여부를 측정할 수 있다.

#### [0340] 1.7.6. 추가 요법

[0341] 암의 치료를 위해 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 백신과 함께 사용될 수 있는 추가 요법은 소분자, 합성 약물, 펩티드(환형 펩티드를 포함함), 폴리펩티드, 단백질, 핵산(예를 들어, 안티센스 뉴클레오티드 서열, 삼중 나선, RNAi, 및 생물학적 활성 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하나 이들로 한정되지 않는 DNA 및 RNA 뉴클레오티드), 항체, 합성 또는 천연 무기 분자, 모방체(mimetic agent), 및 합성 또는 천연 유기 분자를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 추가 요법은 화학요법제이다.

[0342] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 백신은 암세포를 파괴하기 위해 X-선,  $\gamma$ -선 및 다른 방사선 공급원의 사용을 포함하는 방사선요법과 함께 사용된다. 특정 실시양태에서, 방사선요법은 외부 광선 방사선 또는 원격요법(teletherapy)으로서 투여되는데, 이때 상기 방사선은 멀리 떨어진 공급원으로부터 유도된다. 다른 실시양태에서, 방사선요법은 내부요법 또는 근접요법으로서 투여되는데, 이때 방사성 공급원은 암세포 및/또는 종양 덩어리와 가깝게 신체 내부에 배치된다.

[0343] 몇몇 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 암 백신은 양자 T 세포 요법과 함께 사용된다. 특정 실시양태에서, 양자 T 세포 요법에서 사용되는 T 세포는 대상체로부터 단리된 종양 침윤 림프구이고, 특정 T 세포 또는 클론이 이의 사용을 위해 증폭된다. 일부 실시양태에서, 양자 T 세포 요법에서 사용되는 T 세포는 암 백신을 제공받은 후 환자의 혈액으로부터 채취되고 사용 전에 시험관내에서 증폭된 T 세포이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 양자 T 세포 요법에서 사용되는 T 세포는 종양을 강력히 인식하고 공격하도록 영향을 받은 T 세포이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 양자 T 세포 요법에서 사용되는 T 세포는 종양 항원 특이적 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 유전적으로 변경되어 있다. 특정 실시양태에서, 사용되는 양자 T 세포 요법은 국제특허출원 공보 제WO 2014/158811호 및 미국특허출원 공보 제2016/0015760호(이들은 각각 전체로서 본원에 참고로 혼입된다)의 섹션 6.2에 기재된 것과 유사하다.

[0344] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 암 백신은 사이토카인과 함께 사용된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 암 백신은 인터페론(예를 들어, IFN- $\gamma$ )과 함께 사용된다.

[0345] 현재 사용될 수 있는 암 요법들, 및 이들의 용량, 투여 경로 및 권장된 용도는 당분야에서 공지되어 있고, 예컨대, 문헌[the Physician's Desk Reference (67th ed., 2013)]에 기재되어 있다.

[0346] 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물과 함께 사용될 수 있는 항암제의 구체적인 예에는 호르몬제(예를 들어, 아로마타제(aromatase) 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 및 에스트로겐 수용체 길항제), 화학요법제(예를 들어, 마이크로튜블 해체 차단제, 항-대사물질, 토포이소머라제(topoisomerase) 억제제, 및 DNA 교차연결제 또는 손상제), 항-혈관신생제(예를 들어, VEGF 길항제, 수용체 길항제, 인테그린 길항제, 혈관 표적화제(VTA)/혈관 파괴제(VDA)), 방사선요법, 및 통상적인 수술이 포함된다.

[0347] 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물과 함께 사용될 수 있는 호르몬제의 비-한정적인 예에는 아로마타제 억제제, SERM 및 에스트로겐 수용체 길항제가 포함된다. 아로마타제 억제제인 호르몬제는 스테로이드성 또는 비-스테로이드성 호르몬제일 수 있다. 비-스테로이드성 호르몬제의 비-한정적인 예에는 레트로졸, 아나스트로졸, 아미노글루테티마이드, 파드로졸 및 보로졸이 포함된다. 스테로이드성 호르몬제의 비-한정적인 예에는 아로마신(aromasin)(엑세메스탄(exemestane)), 포르메스탄(formestane) 및 테스토락톤(testolactone)이 포함된다. SERM인 호르몬제의 비-한정적인 예에는 타목시펜(tamoxifene)(놀바텍스(Nolvadex)<sup>®</sup>로서 브랜드화/시판됨), 아피목시펜(afimoxifene), 아르족시펜(arzoxifene), 바제독시펜(bazedoxifene), 클로미펜(clomifene), 페마렐(femarelle), 라소폭시펜(lasofloxifene), 오르멜록시펜(ormeloxifene), 랄록시펜(raloxifene) 및 토레미펜(toremifene)이 포함된다. 에스트로겐 수용체 길항제인 호르몬제의 비-한정적인 예에는 풀베스트란트(fulvestrant)가 포함된다. 다른 호르몬제는 아비라테론(abiraterone) 및 로나프리스산(lonaprisan)을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0348] 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 백신과 함께 사용될 수 있는 화학요법제의 비-한정적인 예에는 마이크로튜블 해체 차단제, 항-대사물질, 토포이소머라제 억제제, 및 DNA 가교연결제 또는 손상제가 포함된다. 마이크로튜블 해체 차단제인 화학요법제는 탁산(taxenes)(예를 들어, 파클리탁셀(paclitaxel)(탁솔(TAXOL)<sup>®</sup>로서 브랜드화/시판됨), 도세탁셀(docetaxel), 아브락산(abraxane), 라로탁셀(larotaxel), 오르타탁셀(ortataxel) 및 테세탁셀(tesetaxel)); 에포틸론(epothilones)(예를 들어, 익사베필론(ixabepilone)); 및 빈카 알칼로이드(예를 들어, 비노렐빈(vinorelbine), 빈블라스틴(vinblastine), 빈데신(vindesine) 및 빈크리스틴(vincristine)(온코빈(ONCOVIN)<sup>®</sup>으로서 브랜드화/시판됨)을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0349] 항-대사물질인 화학요법제는 폴레이트 항-대사물질(예를 들어, 메토틱렉세이트(methotrexate), 아미노프테린(aminopterin), 페메트렉세드(pemetrexed), 랄티트렉세드(raltitrexed)); 푸린 항-대사물질(예를 들어, 클라드리빈(cladribine), 클로파라빈(clofarabine), 플루다라빈(fludarabine), 머캅토푸린(mercaptopurine), 펜토스타틴(pentostatin), 티오구아닌(thioguanine)); 피리미딘 항-대사물질(예를 들어, 5-플루오로우라실, 카페시타빈(capecitabine), 겐시타빈(gemcitabine)(겔자르(GEMZAR)<sup>®</sup>), 사이타라빈(cytarabine), 데시타빈(decitabine), 플록수리딘(floxuridine), 테가푸르(tegafur)); 및 데옥시리보뉴클레오티드 항-대사물질(예를 들어, 하이드록시우레아)을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0350] 토포이소머라제 억제제인 화학요법제는 클래스 I(캄토테카(camptotheca)) 토포이소머라제 억제제(예를 들어, 토포테칸(topotecan)(하이캄틴(HYCAMTIN)<sup>®</sup>으로서 브랜드화/시판됨), 이리노테칸(irinotecan), 루비테칸(rubitecan) 및 벨로테칸(belotecan)); 클래스 II(포도필룸(podophyllum)) 토포이소머라제 억제제(예를 들어, 에토포사이드(etoposide) 또는 VP-16, 및 테니포사이드(teniposide)); 안쓰라사이클린(예를 들어, 독소루비신(doxorubicin), 에피루비신(epirubicin), 독실(Doxil), 아클라루비신(aclarubicin), 암루비신(amrubicin), 다우노루비신(daunorubicin), 이다루비신(idarubicin), 피라루비신(pirarubicin), 발루비신(valrubicin) 및 조루비신(zorubicin)); 및 안쓰라세네다이온(anthracenediones)(예를 들어, 미톡산트론(mitoxantrone) 및 픽산트론(pixantrone))을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0351] DNA 가교연결제(또는 DNA 손상제)인 화학요법제는 알킬화제(예를 들어, 사이클로포스포아미드(cyclophosphamide), 메클로레타민(mechlorethamine), 이포스포아미드(ifosfamide)(이펙스(IFEX)<sup>®</sup>로서 브랜드화/시판됨), 트로포스포아미드(trofosfamide), 클로람부실(chlorambucil), 멜팔란(melphalan), 프레드니무스틴(prednimustine), 벤다무스틴(bendamustine), 우라무스틴(uramustine), 에스트라무스틴(estramustine), 카르무스틴(carmustine)(BiCNU<sup>®</sup>로서 브랜드화/시판됨), 로무스틴(lomustine), 세무스틴(semustine), 포테무스틴(fotemustine), 니무스틴(nimustine), 라니무스틴(ranimustine), 스트렙토조신(streptozocin), 부설판(busulfan), 만노설판(mannosulfan), 트레오설판(treosulfan), 카보쿠온(carboquone), N,N'-트라이에틸렌티오포스포아미드, 트리아자지쿠온(triaziquone), 트리아에틸렌멜라민(triethylenemelamine)); 알킬화 유사 물질(예를 들어, 카보플라틴(carboplatin)(파라플라틴(PARAPLATIN)<sup>®</sup>으로서 브랜드화/시판됨), 시스플라틴(cisplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 트라이플라틴 테트라니트레이트(triplatin tetranitrate), 사트라플라틴(satraplatin), 피코플라틴(picoplatin)); 비-고전적 DNA 가교연결제(예를 들어, 프로카바진(procarbazine), 다카바진(dacarbazine), 테모졸로마이드(temozolomide)(테모다르(TEMODAR)<sup>®</sup>로서 브랜드화/시판됨), 알트레타민(al tretamine), 미토브로니톨(mitobronitol)); 및 인터칼레이팅제(예를 들어, 악티노마이신(actinomycin), 블레오마이신(bleomycin), 미토마이신(mitomycin) 및 플리카마이신(plicamycin))를 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

#### [0352] 1.7.6.1. 면역 조절제

[0353] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 키메라 NDV) 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 또는 전체 세포 백신은 하기 물질들 중 하나 이상의 물질과 함께 대상체에게 투여된다: 당해 분야의 숙련자에게 공지된, 면역 세포(예컨대, T 림프구, NK 세포 또는 항원 제시 세포(예를 들어, 수지상세포 또는 대식세포))의 보조자극 신호의 임의의 작용제 및/또는 면역 세포(예컨대, T 림프구, NK 세포 또는 항원 제시 세포(예를 들어, 수지상세포 또는 대식세포))의 억제 신호의 임의의 길항제.

[0354] 특정 실시양태에서, 작용제 및/또는 길항제는 면역 세포의 인간 보조자극 신호의 작용제 및/또는 면역 세포의

인간 억제 신호의 길항제이다.

[0355] 일부 실시양태에서, 보조자극 신호의 작용제는 면역 세포, 예를 들어, T 림프구(예를 들어, CD4+ 또는 CD8+ T 림프구), NK 세포 및/또는 항원 제시 세포(예를 들어, 수지상세포 또는 대식세포) 상에서 발견된 보조자극 분자(예를 들어, 보조자극 수용체)의 작용제이다. 보조자극 분자의 구체적인 예에는 글루코코르티코이드-유도된 종양 괴사 인자 수용체(GITR), 유도성 T 세포 보조자극제(ICOS 또는 CD278), OX40(CD134), CD27, CD28, 4-1BB(CD137), CD40, 림프독소- $\alpha$  (LT- $\alpha$ ), LIGHT(림프독소와 유사하고, 유도성 발현을 나타내고 T 림프구에 의해 발현된 수용체인 HVEM에 대해 헤르페스 심플렉스 바이러스 당단백질 D와 경쟁함), CD226, 세포독성 및 조절 T 세포 분자(CRTAM), 사멸 수용체 3(R3), 림프독소- $\beta$  수용체(LTBR), 경막 활성화제 및 CAML 상호작용제(TACI), B 세포 활성화 인자 수용체(BAFFR) 및 B 세포 성숙 단백질(BCMA)이 포함된다. 특정 실시양태에서, 작용제는 면역 세포의 인간 보조자극 수용체의 작용제이다. 일부 실시양태에서, 보조자극 수용체의 작용제는 ICOS의 작용제가 아니다.

[0356] 특정 실시양태에서, 보조자극 수용체의 작용제는 상기 보조자극 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 보조자극 수용체의 구체적인 예는 GITR, ICOS, OX40, CD27, CD28, 4-1BB, CD40, LT 알파, LIGHT, CD226, CRTAM, DR3, LTBR, TACI, BAFFR, 및 BCMA를 포함한다. 몇몇 특정 실시양태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 다른 특정 실시양태에서, 항체는 sc-Fv이다. 다른 특정 실시양태에서, 항체는 카멜화된 항체이다. 특정 실시양태에서, 항체는 면역 세포 상의 2개의 수용체들에 결합하는 이중특이적 항체이다. 다른 실시양태에서, 이중특이적 항체는 면역 세포 상의 수용체 및 암세포 상의 또 다른 수용체에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항체는 인간 또는 인간화된 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 NDV F 단백질 또는 이의 단편, 또는 NDV HN 단백질 또는 이의 단편을 갖는 키메라 단백질로서 발현된다. 키메라 F 또는 키메라 HN 단백질의 생성에 대한 설명에 대해서는 예를 들어, 본원에 참고로 혼입되는 미국 특허출원 공개 제2012-0122185호를 참조한다.

[0357] 또 다른 실시양태에서, 보조자극 수용체의 작용제는 보조자극 수용체의 리간드이다. 일부 실시양태에서, 리간드는 천연 리간드의 단편이다. 천연 리간드의 구체적인 예에는 ICOSL, B7RP1, CD137L, OX40L, CD70, 헤르페스 바이러스 도입 매개자(HVEM), CD80 및 CD86이 포함된다. 천연 리간드를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열뿐만 아니라 천연 리간드의 아미노산 서열도 당분야에서 공지되어 있다. 예를 들어, B7RP1(ICOSL로서도 공지됨; 진뱅크 인간: NM\_015259.4, NP\_056074.1 쿼: NM\_015790.3, NP\_056605.1), CD137L(진뱅크 인간: NM\_003811.3, NP\_003802.1, 쿼: NM\_009404.3, NP\_033430.1), OX40L(진뱅크 인간: NM\_003326.3, NP\_003317.1, 쿼: NM\_009452.2, NP\_033478.1), CD70(진뱅크 인간: NM\_001252.3, NP\_001243.1, 쿼: NM\_011617.2, AAD00274.1), CD80(진뱅크 인간: NM\_005191.3, NP\_005182.1, 쿼: NM\_009855.2, NP\_033985.3) 및 CD86(진뱅크 인간: NM\_005191.3, CAG46642.1, 쿼: NM\_019388.3, NP\_062261.3)의 뉴클레오타이드 서열 및 아미노산 서열이 진뱅크에서 발견될 수 있다. 다른 실시양태에서, 리간드는 천연 리간드의 유도체이다. 일부 실시양태에서, 리간드는 보조자극 수용체에 특이적으로 결합하는 천연 리간드의 적어도 일부 또는 천연 리간드의 유도체, 및 이중 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질이다. 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 보조자극 수용체에 특이적으로 결합하는 천연 리간드의 적어도 일부 또는 천연 리간드의 유도체, 및 면역글로불린의 Fc 부분 또는 이의 단편을 포함한다. 리간드 융합 단백질의 일례는 (문헌[Meseck M et al., J Immunother. 2011 34:175-82]에 기재된) 면역글로불린의 Fc 부분에 융합된 4-1BB 리간드이다.

[0358] 일부 실시양태에서, 길항제는 면역 세포, 예를 들어 T-림프구(예를 들어, CD4+ 또는 CD8+ T-림프구), NK 세포 및/또는 항원-제공 세포(예를 들어, 수지상 세포 또는 대식세포)상에서 발견되는 억제 분자(예를 들어, 억제 수용체)의 길항제이다. 억제 분자의 구체적인 예는 세포독성 T-림프구-관련 항원 4(CTLA-4 또는 CD52), 프로그래밍된 세포사멸 단백질 1(PD-1 또는 CD279), B 및 T-림프구 약독화제(BTLA), 살해 세포 면역글로불린-유사 수용체(KIR), 림프구 활성화 유전자 3(LAG3), T-세포막 단백질 3(TIM3), CD160, 아데노신 A2a 수용체(A2aR), 면역글로불린 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT), 백혈구-관련 면역글로불린-유사 수용체 1(LAIR1), 및 CD160을 포함한다. 특정 실시양태에서, 길항제는 면역 세포의 인간 억제 수용체의 길항제이다. 특정 실시양태에서, 억제 분자의 길항제는 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제(예컨대, 상기 섹션 1.5에 기재된 바와 같은)이다.

[0359] 또 다른 실시양태에서, 억제 수용체의 길항제는 억제 수용체에 대한 천연 리간드에 특이적으로 결합하고 천연 리간드가 억제 수용체에 결합하여 억제 신호(들)를 전달도입하는 것을 차단하는 항체(또는 항원 결합 단편) 또는 가용성 수용체이다. 억제 수용체에 대한 천연 리간드의 구체적인 예에는 PDL-1, PDL-2, B7-H3, B7-H4, HVEM, Ga19 및 아데노신이 포함된다. 천연 리간드에 결합하는 억제 수용체의 구체적인 예에는 CTLA-4, PD-1,



BTLA, KIR, LAG3, TIM3 및 A2aR이 포함된다.

- [0360] 특정 실시양태에서, 억제 수용체의 길항제는 억제 수용체에 대한 천연 리간드에 특이적으로 결합하고 천연 리간드가 억제 수용체에 결합하여 억제 신호(들)를 전달도입하는 것을 차단하는 가용성 수용체이다. 일부 실시양태에서, 가용성 수용체는 천연 리간드에 특이적으로 결합하는 천연 억제 수용체의 단편 또는 천연 억제 수용체의 유도체의 단편(예를 들어, 천연 억제 수용체 또는 억제 수용체의 유도체의 세포외 도메인)이다. 일부 실시양태에서, 가용성 수용체는 천연 억제 수용체 또는 천연 억제 수용체의 유도체의 적어도 일부(예를 들어, 천연 억제 수용체 또는 천연 억제 수용체의 유도체의 세포외 도메인), 및 이중 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질이다. 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 천연 억제 수용체 또는 천연 억제 수용체의 유도체의 적어도 일부, 및 면역글로불린의 Fc 부분 또는 이의 단편을 포함한다. 가용성 수용체 융합 단백질의 일례는 (문헌 (Huard B et al., Eur J Immunol. 1995 25:2718-21)에 기재된) LAG3-Ig 융합 단백질이다.
- [0361] 특정 실시양태에서, 억제 수용체의 길항제는, 억제 수용체에 대한 천연 리간드에 특이적으로 결합하고 천연 리간드가 억제 수용체에 결합하여 억제 신호(들)를 전달도입하는 것을 차단하는 항체(또는 항원 결합 단편)이다. 몇몇 특정 실시양태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 다른 특정 실시양태에서, 항체는 scFv이다. 특정 실시양태에서, 항체는 인간 또는 인간화된 항체이다. 억제 리간드에 대한 항체의 구체적인 예는 항-PD-L1 항체이다 (Iwai Y, et al. PNAS 2002; 99:12293-12297).
- [0362] 또 다른 실시양태에서, 억제 수용체의 길항제는, 억제 수용체에 결합하되 억제 신호(들)를 전달도입하지 않는 항체(또는 항원 결합 단편) 또는 리간드이다. 억제 수용체의 구체적인 예에는 CTLA-4, PD1, BTLA, KIR, LAG3, TIM3 및 A2aR이 포함된다. 일부 특정 실시양태에서, 항체는 단일클론 항체이다. 다른 특정 실시양태에서, 항체는 scFv이다. 특정 실시양태에서, 항체는 인간 또는 인간화된 항체이다. 억제 수용체에 대한 항체의 구체적인 예는 항-CTLA-4 항체이다(Leach DR, et al. Science 1996; 271: 1734-1736). 억제 수용체에 대한 항체의 또 다른 예는 항-PD-1 항체이다(Topalian SL, NEJM 2012; 28:3167-75).
- [0363] 몇몇 실시양태에서, 억제 수용체의 길항제는 CTLA-4의 길항제, 예컨대, 이필리무맙(Ipilimumab) 또는 트레멜리무맙(Tremelimumab)이다. 몇몇 실시양태에서, 억제 수용체의 길항제는 PD-1의 길항제, 예를 들어, MDX-1106(BMS-936558), MK3475, CT-011, AMP-224 또는 MDX-1105이다. 몇몇 실시양태에서, 억제 수용체의 길항제는 LAG3의 길항제, 예를 들어, IMP321이다. 몇몇 실시양태에서, 억제 수용체의 길항제는 B7-H3에 결합하는 항체(예를 들어, 단일클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 scFv), 예를 들어, MGA271이다. 특정 실시양태에서, 보조-자극 수용체의 작용제는 항-CD28 scFv, ICOSL, CD40L, OX40L, CD137L, GITRL 및/또는 CD70이다.
- [0364] 몇몇 실시양태에서, 면역 세포의 보조자극 신호의 작용제는 보조자극 수용체와 그의 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 유도한다(예를 들어, 선택적으로 유도한다). 특정 실시양태에서, 보조자극 수용체의 작용제는 보조자극 수용체와 하나 이상의 그의 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 상기 작용제의 부재 하에 보조자극 수용체와 하나 이상의 그의 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 적어도 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%, 또는 25% 내지 50%, 25% 내지 75%, 50% 내지 75%, 50% 내지 95%, 75% 내지 95% 또는 75% 내지 100%의 수준으로 유도한다. 특정 실시양태에서, 보조자극 수용체의 작용제는 (i) 보조자극 수용체와 1개의 특정 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 상기 작용제의 부재 하에 보조자극 수용체와 특정 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 적어도 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%, 또는 25% 내지 50%, 25% 내지 75%, 50% 내지 75%, 50% 내지 95%, 75% 내지 95% 또는 75% 내지 100%의 수준으로 유도하고; (ii) 보조자극 수용체와 하나 이상의 다른 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 유도하지 않거나, 상기 작용제의 부재 하에 보조자극 수용체와 이러한 하나 이상의 다른 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 20%, 15%, 10%, 5% 또는 2% 미만, 또는 2% 내지 5%, 2% 내지 10%, 5% 내지 10%, 5% 내지 15%, 5% 내지 20%, 10% 내지 15% 또는 15% 내지 20%의 수준으로 유도한다.
- [0365] 몇몇 실시양태에서, 면역 세포의 보조자극 신호의 작용제는 보조자극 수용체와 그의 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 활성화시키거나 향상시킨다(예를 들어, 선택적으로 활성화시키거나 향상시킨다). 특정 실시양태에서, 보조자극 수용체의 작용제는 보조자극 수용체와 하나 이상의 그의 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 상기 작용제의 부재 하에 보조자극 수용체와 하나 이상의 그의 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 적어도 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%, 또는 25% 내지 50%, 25% 내지 75%, 50% 내지 75%, 50% 내지 95%, 75%

내지 95% 또는 75% 내지 100%의 수준으로 활성화시키거나 향상시킨다. 특정 실시양태에서, 보조자극 수용체의 작용제는 (i) 보조자극 수용체와 1개의 특정 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 상기 작용제의 부재 하에 보조자극 수용체와 상기 특정 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 적어도 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%, 또는 25% 내지 50%, 25% 내지 75%, 50% 내지 75%, 50% 내지 95%, 75% 내지 95% 또는 75% 내지 100%의 수준으로 활성화시키거나 향상시키고; (ii) 보조자극 수용체와 하나 이상의 다른 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 활성화시키지 않거나 향상시키지 않거나, 상기 작용제의 부재 하에 보조자극 수용체와 이러한 하나 이상의 다른 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 20%, 15%, 10%, 5% 또는 2% 미만, 또는 2% 내지 5%, 2% 내지 10%, 5% 내지 10%, 5% 내지 15%, 5% 내지 20%, 10% 내지 15% 또는 15% 내지 20%의 수준으로 활성화시키거나 향상시킨다.

[0366] 일부 실시양태에서, 면역 세포의 억제 신호의 길항제는 억제 수용체와 그의 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 (예를 들어, 선택적으로) 억제하거나 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 억제 수용체의 길항제는 억제 수용체와 하나 이상의 그의 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 상기 길항제의 부재 하에 억제 수용체와 하나 이상의 그의 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 적어도 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%, 또는 25% 내지 50%, 25% 내지 75%, 50% 내지 75%, 50% 내지 95%, 75% 내지 95% 또는 75% 내지 100%의 수준으로 억제하거나 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 억제 수용체의 길항제는 (i) 억제 수용체와 1개의 특정 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 상기 길항제의 부재 하에 억제 수용체와 상기 1개의 특정 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 적어도 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%, 또는 25% 내지 50%, 25% 내지 75%, 50% 내지 75%, 50% 내지 95%, 75% 내지 95% 또는 75% 내지 100%의 수준으로 억제하거나 감소시키고; (ii) 억제 수용체와 하나 이상의 다른 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로를 억제하지 않거나 감소시키지 않거나, 상기 길항제의 부재 하에 억제 수용체와 이러한 하나 이상의 다른 리간드의 결합에 의해 유도된 하나 이상의 신호 전달도입 경로에 비해 20%, 15%, 10%, 5% 또는 2% 미만, 또는 2% 내지 5%, 2% 내지 10%, 5% 내지 10%, 5% 내지 15%, 5% 내지 20%, 10% 내지 15% 또는 15% 내지 20%의 수준으로 억제하거나 감소시킨다.

[0367] 특정 실시양태에서, 면역 세포의 보조자극 신호의 작용제 및/또는 면역 세포의 억제 신호의 길항제는 하나 이상의 면역 활성, 기능 또는 반응을 유도하고/하거나, 활성화시키고/시키거나 향상시킨다. 하나 이상의 면역 활성, 기능 또는 반응은 예를 들어, 항체 반응(체액성 반응) 또는 세포성 면역 반응, 예를 들어, 사이토카인 분비(예를 들어, 인터페론-감마), 헬퍼 활성 또는 세포 매개 세포독성의 형태일 수 있다. 한 실시양태에서, 면역 세포 상에서의 활성화 마커(예를 들어, CD44, 그랜자임 또는 Ki-67)의 발현, 면역 세포 상에서의 보조자극 수용체(예를 들어, ICOS, CD28, OX40 또는 CD27)의 발현, 보조자극 수용체에 대한 리간드(예를 들어, B7HRP1, CD80, CD86, OX40L 또는 CD70)의 발현, 사이토카인 분비, 종양으로의 면역 세포(예를 들어, T 림프구, B 림프구 및/또는 NK 세포)의 침윤, 항체 생성, 효과기 기능, T 세포 활성화, T 세포 분화, T 세포 증식, B 세포 분화, B 세포 증식 및/또는 NK 세포 증식이 면역 세포의 보조자극 신호의 작용제 및/또는 면역 세포의 억제 신호의 길항제와의 접촉 후 유도되고/되거나, 활성화되고/되거나 향상된다. 또 다른 실시양태에서, 골수 유래의 억제제 세포(MDSC) 종양 침윤 및 증식, Treg 종양 침윤, 활성화 및 증식, 말초 혈액 MDSC 및 Treg 수가 면역 세포의 보조자극 신호의 작용제 및/또는 면역 세포의 억제 신호의 길항제와의 접촉 후 억제된다.

## [0368] 1.8. 생물학적 분석

[0369] 몇몇 실시양태에서, 하기 섹션 2에 기재되는 분석을 사용하여, 예를 들어 키메라 NDV의 생성, 키메라 NDV에 의해 발현된 IL-12의 발현, 기능 또는 둘 다, 또는 본원에 기재된 방법의 효능을 특성화/평가한다.

### [0370] 1.8.1. 시험관내 바이러스 분석

[0371] 바이러스 분석은 당분야에서 당해 분야에 주지된 방법을 이용하여 시험관내에서 배양된 세포에서 바이러스 복제(예를 들어, 플라크 형성에 의해 측정됨), 또는 바이러스 단백질의 생성(예를 들어, 웨스턴 블롯 분석에 의해 측정됨) 또는 바이러스 RNA의 생성(예를 들어, RT-PCR 또는 노던 블롯 분석에 의해 측정됨)을 간접적으로 측정하는 바이러스 분석을 포함한다.

[0372] 본원에 기재된 NDV의 생장은 당분야에서 공지되어 있거나 본원에 기재되어 있는 임의의 방법에 의해 (예를 들어, 세포 배양물(예를 들어, 닭 배아 신장 세포의 배양물 또는 닭 배아 섬유모세포(CEF)의 배양물)에서) 평가될 수 있다(예를 들어, 섹션 2를 참조한다). 바이러스 역가는 본원에 기재된 NDV의 연속 회석물을 세포 배양물

(예를 들어, CEF, MDCK, EFK-2 세포, 배로 세포, 일차 인간 제정맥 내피 세포(HUVEC), H292 인간 상피 세포주 또는 HeLa 세포), 닭 배아 또는 살아있는 동물(예를 들어, 조류) 내로 접종함으로써 측정될 수 있다. 특정된 시간 동안 바이러스를 항온처리한 후, 표준 방법을 이용하여 바이러스를 단리한다. 바이러스 상청액에 적용된 PCR(Quinn & Trevor, 1997; Morgan et al., 1990), 혈구응집 분석, 조직 배양 감염성 용량(TCID50) 또는 알 감염성 용량(EID50)을 이용하여 바이러스 역가의 물리적 정량을 수행할 수 있다. 바이러스 역가를 평가하는 예시적인 방법은 하기 섹션 2에 기재되어 있다.

[0373] 이종 펩티드 또는 단백질(예를 들어, 사이토카인, 돌연변이된 F 단백질, 돌연변이된 V 단백질)을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열, 또는 miRNA 표적 부위가 본원에 기재된 키메라 NDV의 게놈 내로 도입되었는지는 당분야에서 공지되어 있거나 본원에 기재되어 있는 임의의 방법에 의해 (예를 들어, 세포 배양물, 동물 모델, 또는 부화란 내의 바이러스 배양물에서) 평가될 수 있다. 예를 들어, 부화란의 요막액의 세포 배양물로부터의 바이러스 입자는 수크로스 쿠션을 통한 원심분리에 의해 정제된 후, 당분야에서 잘 공지된 방법을 이용한 웨스턴 블롯팅에 의해 용합 단백질 발현에 대해 분석될 수 있다.

[0374] 면역형광-기저 방법도 바이러스의 검출 및 바이러스 생장의 평가에 이용될 수 있다. 이러한 방법, 예를 들어, 형광 현미경관 및 유식 세포측정(하기 섹션 2를 참조한다)은 당해 분야의 숙련가들에게 주지되어 있다. 형광 활성화된 세포 분류(FACS)를 포함한 유식 세포측정 방법을 이용할 수 있다(예를 들어, 문헌[Owens, et al. (1994) *Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ]; 문헌[Givan (2001) *Flow Cytometry*, 2<sup>nd</sup> ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ]; 문헌[Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ]을 참조한다). 예를 들어, 진단 시약으로서 사용하기 위한, 핵산 프라이머 및 탐침, 폴리펩타이드 및 항체를 포함하여, 핵산의 변형에 적합한 형광 시약을 이용할 수 있다(문헌[Molecular Probes (2003) *Catalogue*, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR]; 문헌[Sigma-Aldrich (2003) *Catalogue*, St. Louis, MO]).

[0375] 면역계의 조직학에 대한 표준 방법이 기재되어 있다(예를 들어, 문헌[Muller-Harmelink (ed.) (1986) *Human Thymus: Histopathology and Pathology*, Springer Verlag, New York, NY]; 문헌[Hiatt, et al. (2000) *Color Atlas of Histology*, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA]; 문헌[Louis, et al. (2002) *Basic Histology: Text and Atlas*, McGraw-Hill, New York, NY]을 참조한다).

#### [0376] 1.8.2. IFN 분석

[0377] 본원에 기재된 NDV에 의한 IFN 유도 및 방출은 당해 분야의 숙련가에게 잘 공지되어 있거나 본원에 기재되어 있는 기법을 이용함으로써 측정될 수 있다(예를 들어, 섹션 2를 참조한다). 예를 들어, 면역분석(예를 들어, ELISA 또는 웨스턴 블롯 분석)을 이용하여 IFN 발현을 측정하거나 발현이 IFN에 의해 유도되는 단백질의 발현을 측정함으로써 본원에 기재된 NDV를 사용한 감염 후 세포에서 유도된 IFN의 양을 측정할 수 있다. 대안적으로, 유도된 IFN의 양을 당해 분야의 숙련가에게 공지된 분석, 예컨대, 노던 블롯 및 정량 RT-PCR로 RNA 수준에서 측정할 수 있다. 특정 실시양태에서, ELISPOT 분석을 이용하여 방출된 IFN의 양을 측정할 수 있다(예를 들어, 하기 섹션 2에 기재된 방법 참조). 추가로, 사이토카인 및/또는 인터페론-자극된 유전자의 유도 및 방출을 예를 들어, 면역분석 또는 ELISPOT 분석으로 단백질 수준에서 측정할 수 있고/있거나 정량 RT-PCR 또는 노던 블롯으로 RNA 수준에서 측정할 수 있다. 사이토카인 및/또는 인터페론-자극된 유전자 유도 및 방출을 측정하는 분석에 대해서는 하기 섹션 2를 참조한다.

#### [0378] 1.8.3. 활성화 마커 분석

[0379] 면역 세포에 의한 활성화 마커, 보조자극 분자, 리간드 또는 억제 분자의 발현을 평가하는 기법은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 예를 들어, 면역 세포(예를 들어, T 림프구 또는 NK 세포)에 의한 활성화 마커, 보조자극 분자, 리간드 또는 억제 분자의 발현은 유식 세포측정에 의해 평가될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하기 섹션 2에 기재된 기법을 이용하여 면역 세포에 의한 활성화 마커, 보조자극 분자, 리간드 또는 억제 분자의 발현을 평가한다.

#### [0380] 1.8.4. 면역 세포 침윤 분석

[0381] 면역 세포 침윤을 평가하는 기법은 당해 분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 특정 실시양태에서, 하기 섹션 2에 기재된 기법을 이용하여 면역 세포 침윤을 평가한다.

#### [0382] 1.8.5. 독성 연구

- [0383] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 포유동물, 바람직하게는 인간 세포주에서 세포독성에 대해 시험된다 (예를 들어, 하기 섹션 2에 기재된 세포독성 분석 참조). 일부 실시양태에서, 세포독성은 하기 비-한정적인 예시적 세포주들 중 하나 이상의 세포주에서 평가된다: U937, 인간 단핵세포 세포주; 일차 말초 혈액 단핵세포 (PBMC); Huh7, 인간 간모세포종 세포주; HL60 세포, HT1080, HEK 293T 및 293H, MLPC 세포, 인간 배아 신장 세포주; 인간 흑색종 세포주, 예컨대, SkMel2, SkMel-119 및 SkMel-197; THP-1, 단핵세포; HeLa 세포주; 및 신경 모세포종 세포주, 예컨대, MC-IXC, SK-N-MC, SK-N-MC, SK-N-DZ, SH-SY5Y 및 BE(2)-C. 일부 실시양태에서, 세포독성은 다양한 암세포들에서 평가된다. 일부 실시양태에서, 독스라이트(ToxLite) 분석이 세포독성을 평가하는 데에 이용된다.
- [0384] 당분야에서 잘 공지된 많은 분석들이 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물을 사용한 감염, 또는 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신 또는 본원에 기재된 조합요법을 사용한 치료 후 세포 또는 세포주의 생존력을 평가하여 상기 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 전체 세포 백신, 또는 조합요법의 세포독성을 측정하는 데에 이용될 수 있다. 예를 들어, 세포 증식은 브로모데옥시우리딘(BrdU) 도입 또는 ( $^3\text{H}$ ) 타이미딘 도입을 측정함으로써, 직접적으로 세포를 카운팅함으로써, 또는 공지된 유전자, 예컨대, 원발암유전자 (예를 들어, fos, myc) 또는 세포 주기 마커(Rb, cdc2, 사이클린 A, D1, D2, D3, E 등)의 전사, 번역 또는 활성의 변화를 검출함으로써 분석될 수 있다. 이러한 단백질 및 mRNA의 수준 및 활성은 당분야에서 잘 공지된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 단백질은 상업적으로 입수가능한 항체를 비롯한 항체를 사용하는 공지된 면역진단 방법, 예컨대, ELISA, 웨스턴 블롯팅 또는 면역침전에 의해 정량될 수 있다. mRNA는 당분야에서 잘 공지되어 있고 상용되고 있는 방법을 이용함으로써, 예를 들어, 노던 분석, RNase 보호, 또는 역전사와 관련된 증합효소 연쇄 반응을 이용함으로써 정량될 수 있다. 세포 생존력은 트립판-블루(trypan-blue) 염색, 또는 당분야에서 공지된 다른 세포 사멸 또는 생존력 마커를 사용함으로써 평가될 수 있다. 특정 실시양태에서, 세포 생존력을 측정하기 위해 세포내 ATP의 수준을 측정한다. 바람직한 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 전체 세포 백신, 또는 조합요법은 암세포를 사멸시키나 건강한(즉, 비-암성) 세포를 사멸시키지는 않는다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 전체 세포 백신, 또는 조합요법은 암세포를 우선적으로 사멸시키나 건강한(즉, 비-암성) 세포를 사멸시키지는 않는다.
- [0385] 특정 실시양태에서, 세포 생존력은 당분야의 표준 분석, 예컨대, 세포내 ATP의 수준을 측정하는 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 분석 키트(프로메가(Promega))를 사용함으로써 3일 내지 7일 동안 측정된다. 세포내 ATP의 감소는 세포독성 효과를 표시한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 세포 생존력은 중성 레드 흡수 분석에서 측정될 수 있다. 다른 실시양태에서, 형태학적 변화의 시각적 관찰은 팽창, 입상(granularity), 울퉁불퉁한 가장자리를 갖는 세포, 막과 같은 외관, 환형화, 웰 표면으로부터의 탈착, 또는 다른 변화를 포함할 수 있다.
- [0386] 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 전체 세포 백신, 또는 조합요법은 동물 모델에서 생체내 독성에 대해 시험될 수 있다(예를 들어, 하기 섹션 2에 기재된 동물 모델 참조). 예를 들어, 암에 대한 화합물의 효과를 시험하기 위해 사용되는, 본원에 기재된 동물 모델 또는 당분야에서 공지된 다른 동물 모델도 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 전체 세포 백신, 또는 조합요법의 생체내 독성을 측정하는 데에 사용될 수 있다. 예를 들어, 일정 범위의 pfu의 본원에 기재된 NDV(예를 들어, 하기 섹션 1.2에 기재된 키메라 NDV)를 동물에게 투여한다. 그 후, 치사율, 체중 손실 또는 체중 획득의 실패, 및/또는 조직 손상을 표시할 수 있는 혈청 마커의 수준(예를 들어, 일반적인 조직 손상의 표시자로서 크레아틴 포스포키나제 수준, 또는 가능한 간 손상의 표시자로서 글루탐산 옥살산 트랜스아미나제 또는 피루브산 트랜스아미나제의 수준)에 대해 동물을 시간의 경과에 따라 모니터링한다. 이들 생체내 분석들은 용량 이외에 다양한 투여 방식 및/또는 섭생법의 독성을 시험하기 위해 개조될 수도 있다.
- [0387] 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법의 독성 및/또는 효과는 예를 들어, LD50(집단의 50%에 치명적인 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량)을 측정하기 위한 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약학 절차에 의해 측정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이고, 비 LD50/ED50으로서 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 요법이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 요법이 사용될 수 있지만, 비-암성 세포에 대한 잠재적 손상을 최소화하여 부작용을 감소시키기 위해 이러한 요법을 영향받은 조직의 부위로 표적화하는 전달 시스템을 디자인하도록 관심을 기울여야 한다.



[0388] 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 대상체에서 사용될 요법의 용량 범위를 공식화하는 데에 사용될 수 있다. 이러한 약제의 용량은 바람직하게는 독성을 거의 또는 전혀 나타내지 않으면서 ED50을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 상기 용량은 사용된 제형 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 본원에 기재된 임의의 요법의 경우, 치료 유효 용량은 세포 배양 분석으로부터 먼저 추정될 수 있다. 용량은 세포 배양물에서 측정된 IC50(즉, 증상의 절반-최대 억제를 달성하는 키메라 NDV의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델에서 공식화될 수 있다. 이러한 정보는 대상체에서 유용한 용량을 더 정확히 결정하기 위해 사용될 수 있다. 혈장에서의 수준은 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

#### [0389] 1.8.6. 항암 연구

[0390] 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법은 암에 대한 동물 모델을 사용함으로써 생물학적 활성에 대해 시험될 수 있다(예를 들어, 섹션 2를 참조한다). 이러한 동물 모델 시스템은 래트, 마우스, 닭, 소, 원숭이, 돼지, 개, 토끼 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 NDV 또는 조합요법의 항암 활성은 마우스 모델 시스템에서 시험된다. 이러한 모델 시스템, 예컨대, SCID 마우스 모델 또는 형질전환 마우스는 널리 사용되고 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지되어 있다.

[0391] 본원에 기재된 NDV 또는 이의 조성물, 본원에 기재된 종양용해물 백신, 본원에 기재된 전체 세포 백신, 또는 본원에 기재된 조합요법의 항암 활성은 상기 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 전체 세포 백신, 또는 조합요법을 동물 모델에게 투여하고 상기 동물 모델에서 상기 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물 백신, 전체 세포 백신, 또는 조합요법이 암의 증증도의 감소, 암의 증상의 감소, 암 전이의 감소 및/또는 종양 크기의 감소에 효과적이라는 것을 입증함으로써 확인될 수 있다(예를 들어, 하기 섹션 2를 참조한다). 암에 대한 동물 모델의 예에는 일반적으로 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 치료에 불응성이거나 무반응성인 동물 모델, 예컨대 B16F10 마우스 모델(예를 들어, 섹션 2에 기재된 바와 같은), 및 반려 동물의 자연발생 종양이 포함되나 이것으로 한정되지 않는다(예를 들어, 문헌[Vail & MacEwen, 2000, Cancer Invest 18(8):781-92] 참조). 폐암에 대한 동물 모델의 예에는 문헌[Zhang & Roth, 1994, In-vivo 8(5):755-69]에 기재된 폐암 동물 모델 및 p53 기능이 파괴된 형질전환 마우스 동물(예를 들어, 문헌[Morris et al., 1998, J La State Med Soc 150(4): 179-85] 참조)이 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 유방암에 대한 동물 모델의 예에는 사이클린 D1을 과다발현하는 형질전환 마우스가 포함되나 이것으로 한정되지 않는다(예를 들어, 문헌[Hosokawa et al., 2001, Transgenic Res 10(5):471-8] 참조). 결장암에 대한 동물 모델의 예에는 TCR b 및 p53 이중 녹아웃 마우스가 포함되나 이것으로 한정되지 않는다(예를 들어, 문헌[Kado et al., 2001, Cancer Res. 61(6):2395-8] 참조). 췌장암에 대한 동물 모델의 예에는 Panc02 쥐 췌장 선암종의 전이성 모델(예를 들어, 문헌[Wang et al., 2001, Int. J. Pancreatol. 29(1):37-46] 참조) 및 피하 췌장 종양을 발생시킨 nu-nu 마우스(예를 들어, 문헌[Ghaneh et al., 2001, Gene Ther. 8(3):199-208] 참조)가 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 비-호지킨 림프종에 대한 동물 모델의 예에는 중증 복합 면역결핍증("SCID") 마우스(예를 들어, 문헌[Bryant et al., 2000, Lab Invest 80(4):553-73] 참조) 및 IgHmu-HOX11 형질전환 마우스(예를 들어, 문헌[Hough et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95(23):13853-8] 참조)가 포함되나 이들로 한정되지 않는다. 식도암에 대한 동물 모델의 예에는 인간 유두종 바이러스 16형 E7 발암유전자에 대한 형질전환 마우스가 포함되나 이것으로 한정되지 않는다(예를 들어, 문헌[Herber et al., 1996, J. Virol. 70(3):1873-81] 참조). 대장 암종에 대한 동물 모델의 예에는 Apc 마우스 모델(예를 들어, 문헌[Fodde & Smits, 2001, Trends Mol Med 7(8):369-73 and Kuraguchi et al., 2000] 참조) 및 ID8 난소암 모델이 포함되나 이것으로 한정되지 않는다. 특정 실시양태에서, 하기 실시예 1 및/또는 실시예 2에 기재된 암에 대한 동물 모델은 NDV 또는 이의 조성물, 종양용해물, 전체 세포 백신, 또는 조합요법의 효과를 평가하는 데에 사용된다.

#### [0392] 1.8.7. IL-12의 발현

[0393] IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV로 감염된 세포에서 IL-12 또는 그의 유도체의 발현을 시험하기 위한 분석을 당해 분야에 공지된 임의의 분석, 예컨대 웨스턴 블롯, 면역형광, 및 ELISA, 또는 본원에 기재된 임의의 분석(예를 들어, 섹션 2 참조)을 사용하여 수행할 수 있다.

[0394] 특정 양태에서, ELISA를 사용하여 IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV로 감염된 세포에서 IL-12 또는 그의 유도체의 발현을 검출한다. 예를 들어, 세포(예를

들어, 배로 세포)를 2% 글루타민(예를 들어, 코닝(Corning), Cat. No. 25-005-CI)이 보충된 무혈청 배지(예를 들어, OptiPRO 무혈청 배지(깁코(Gibco), Cat. No. 12309-019)에서 적합한 농도(예를 들어,  $1 \times 10^4$  배로 세포/96-웰 플레이트의 웰)로 조직 배양 플레이트(예를 들어, 96-웰 플레이트)에 시딩하고 일정 기간(예를 들어, 대략 24시간) 동안 표준 조건(예를 들어,  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ ,  $5 \pm 2\%$   $\text{CO}_2$ )하에서 배양한다. 키메라 NDV의 시험 샘플을 목적하는 역가(예를 들어,  $2 \times 10^4$  pfu/ml)로 환원된 혈청 배지(예를 들어, Opti-MEM(1X) 환원된 혈청 배지(깁코, Cat. No. 31985-070))에서 예비-희석한다. 일정 부피의 예비-희석된 시험 샘플(예를 들어,  $300 \mu\text{l}$ )을  $0.5 \text{ ml}$  분석 블록(코스타(Costar), Cat. No. 3956)의, 예를 들어 한 열에 가하고 일정 부피의 샘플을 일정 부피의 환원된 혈청 배지로 옮김으로써(예를 들어,  $150 \mu\text{l}$  Opti-MEM(1X) 환원된 혈청 배지에  $150 \mu\text{l}$ 의 샘플) 열 전체에 걸쳐 연속 희석(예를 들어, 2배 연속 희석)을 수행한다. 샘플당 2개의 복제물을 제조할 수 있다. 세포(예를 들어, 배로 세포)를 함유하는 조직 배양 플레이트(예를 들어, 96-웰 플레이트)를 시딩 후 일정 기간(예를 들어, 시딩 후 대략 24시간) 배양기로부터 제거하고 소비된 배지를 플레이트로부터 제거한다. 세포를 일정 부피(예를 들어,  $100 \mu\text{l}$ )의 연속 희석된 시험 샘플로 접종하고 표준 조건(예를 들어,  $37^\circ\text{C}$ ,  $5\%$   $\text{CO}_2$ )하에서 배양한다. 일정 시간의 배양 후에(예를 들어, 대략 24시간), 일정 부피의 상청액(예를 들어,  $90 \mu\text{l}$ )을 감염 플레이트로부터 제거하고, 항-인간 IL-12 p70 포획 항체(예를 들어, 애피메트릭스 이바이오사이언스(Affymetrix eBioscience), Cat. No. 14-7128-68)로 예비-코팅된 ELISA 플레이트로 옮기고, 일정 기간 동안 배양한다(예를 들어, 실온에서 2시간). 포획된 huIL-12를 항-인간 IL-12 p70 검출 항체(예를 들어, 애피메트릭스 이바이오사이언스, Cat. No. 33-8261-68A) 및 예를 들어, 아비딘-HRP로 검출하고, 예를 들어 HRP 기질 TMB로 판매사의 과정에 따라 시각화한다(애피메트릭스 이바이오사이언스, 인간 IL-12 p70 ELISA Ready-SET-Go! ELISA 키트, Cat. No. 88-7126-88). 특정 실시양태에서, 인간 IL-12를 예컨대, 하기 섹션 2.3.1.19에 기재된 ELISA를 사용하여 정량분석한다.

[0395] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈에 의해 코딩된 IL-12 또는 그의 유도체를 당해 분야에 공지된 항체-항원 상호작용에 대한 임의의 분석을 사용하여 항-IL-12 항체에 특이적으로 결합하는 그의 능력을 시험함으로써 적합한 폴딩 및 기능성에 대해 분석한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 키메라 NDV의 패키징된 게놈에 의해 코딩된 IL-12 또는 그의 유도체를 당해 분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 NMR, X-선 결정학 방법, 또는 2차 구조 예측 방법, 예를 들어, 원편광 이색성을 사용하여 IL-12 또는 그의 유도체의 구조 또는 입체형태를 측정함으로써 적합한 폴딩에 대해 분석한다.

[0396] IL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV로 감염된 세포에서 IL-12 또는 그의 유도체의 기능성을 시험하기 위한 분석을 당해 분야에 공지된 임의의 분석, 예를 들어 패스헌터(PathHunter)(등록상표) 생물분석 검출 키트(디스커버X(DiscoverX), Cat #93-0933)를 사용하여 수행할 수 있다. 예를 들어, 키메라 NDV로 감염된 세포에서 huIL-12 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV로부터 생성된 huIL-12의 기능성을 평가하기 위해서, 세포(예를 들어, 배로 세포)를 플레이트에 시딩하고(예를 들어,  $5 \times 10^5$  배로 세포/6-웰 조직 배양 플레이트의 웰) 세포 유형에 대해 숙련가에게 공지된 표준 조건(예를 들어,  $37^\circ\text{C}$ ,  $5\%$   $\text{CO}_2$ )하에서 일정 시간, 예를 들어 24시간 동안 배양한다. 키메라 NDV의 시험 샘플을 환원된 혈청 배지(예를 들어, Opti-MEM(1X) 환원된 혈청 배지)에서 희석하고(예를 들어,  $1 \times 10^6$  pfu/ml) 다양한 양의 희석된 샘플을 세포 플레이트로 옮겨  $0.03$  내지  $1$ 의 MOI를 표적화한다. 이어서 배지를 각 웰에 조직 배양 플레이트의 크기에 적합한 최종 부피(예를 들어,  $2 \text{ ml}$ /6-웰 조직 배양 플레이트의 웰)로 가한다. 감염된 세포 플레이트를  $37^\circ\text{C}$ ,  $5\%$   $\text{CO}_2$ 에서 24시간 동안 배양하고, 상청액 중의 생성된 huIL-12 또는 그의 유도체의 기능을 패스헌터(등록상표) 생물분석 검출 키트(디스커버X, Cat # 93-0933)를 사용하여 제조사의 설명에 따라 분석한다. 간단히, U2OS IL12RB1/IL12RB2 세포를 96-웰 세포 플레이트(예를 들어,  $5 \times 10^3$  세포/웰)에 시딩하고 일정 시간(예를 들어, 4 내지 6시간) 동안 표준 조건( $37^\circ\text{C}$ ,  $5\%$   $\text{CO}_2$ )하에서 배양한다. 키메라 NDV-감염된 플레이트의 각 플레이트로부터 일정 부피의 상청액(예를 들어,  $60 \mu\text{l}$ )을 96-웰 샘플 희석 플레이트의 두 번째 컬럼으로 옮기고 어썬이컴플리트 셀 플레이팅 리에이전트(AssayComplete Cell Plating Reagent)(디스커버X, 93-0563R5A)에서 3배 연속 희석을 수행한다. 각각의 희석된 상청액의 일부(예를 들어,  $10 \mu\text{l}$ )를 U2OS 세포 플레이트로 옮기고 플레이트를 일정 기간(예를 들어, 16 내지 20시간) 동안 표준 조건(예를 들어,  $37^\circ\text{C}$ ,  $5\%$   $\text{CO}_2$ )하에서 배양한다. 검출 시약 1(예를 들어,  $10 \mu\text{l}$ )을 각 웰에 가하고 플레이트를 실온에서 일정 시간(예를 들어, 15분) 동안 배양한다. 검출 시약 2(예를 들어,  $40 \mu\text{l}$ )를 각 웰에 가하고 플레이트를 실온에서 일정 시간(예를 들어, 60분) 동안 추가로 배양한다. 화학발광 신호를 플레이트 판독기(예

를 들어, 스펙트라맥스(SpectraMax) M5 플레이트 판독기)를 사용하여 검출한다. 특정 실시양태에서, 인간 IL-12의 기능성을 하기 섹션 2.3.1.18에 기재된 분석을 사용하여 평가한다.

### 1.9. 키트

하나의 양태에서, 본원은 본원에 기재된 조성물(예를 들어, 약학 조성물)의 성분 중 하나 이상으로 충전된 하나 이상의 용기를 포함하는 약제 팩 또는 키트를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원은 제1 용기 및 제2 용기를 포함하는 약제 팩 또는 키트를 제공하며, 여기에서 제1 용기는 본원에 기재된 바와 같은 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제, 또는 상기 길항제를 포함하는 약학 조성물을 포함하고, 제2 용기는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 계능을 포함하는 키메라 NDV, 또는 상기 키메라 NDV를 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 제1 용기 및 제2 용기를 포함하는 약제 팩 또는 키트를 제공하며, 여기에서 제1 용기는 본원에 기재된 바와 같은 PD-1 차단 항체, 또는 PD-1 차단 항체를 포함하는 약학 조성물을 포함하고, 제2 용기는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 계능을 포함하는 키메라 NDV, 또는 상기 키메라 NDV를 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 하나의 특정 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 니볼루맵이다. 바람직한 실시양태에서, PD-1 차단 항체는 펄스블리주맵이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본원은 제1 용기 및 제2 용기를 포함하는 약제 팩 또는 키트를 제공하며, 여기에서 제1 용기는 본원에 기재된 바와 같은 PD-L1 차단 항체, 또는 상기 PD-L1 차단 항체를 포함하는 약학 조성물을 포함하고, 제2 용기는 IL-12(예를 들어, 인간 IL-12) 또는 그의 유도체를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 계능을 포함하는 키메라 NDV, 또는 상기 키메라 NDV를 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, PD-L1 차단 항체는 듀랄루맵 또는 아벨루맵이다. 약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 당국에 의해 규정되는 형태의 공지문인 상기와 같은 용기(들)와 임의로 결합될 수 있으며, 상기 공지문은 인간 투여에 대한 제조, 사용 또는 판매의 당국에 의한 승인을 반영한다.

### 1.10. 서열

[표 1]

예시적인 p40 서열(아미노산)

| 명칭                                               | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 서열번호 |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 버전 1: 신호 펩타이드(굵은)를 갖는 인간 IL 12B(p40 서브유닛)        | <b>MGHQQLVISWFSLVFLASPLVA</b> IWELKKDVYVVELDWY<br>PDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQ<br>VKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLHKKEDGIWSTDILK<br>DQKEPKNKTFRLCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKS<br>SRGSSDPQGVTCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVEQEDS<br>ACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIKPDPPK<br>NLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQ<br>GKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSS<br>WSEWASVPCS              | 23   |
| 버전 1/버전 2.1/버전 3: 신호 펩타이드 없는 인간 IL 12B(p40 서브유닛) | IWELKKDVYVVELDWY <b>PDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWT</b><br>LDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSL<br>LLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFRLCEAKNYSGRFT<br>CWWLTTISTDLTFSVKS <b>SRGSSDPQGVTCGAATLSAERV</b><br>GDNKEYEYSVEQEDS <b>ACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKY</b><br>ENYTSSFFIRDIKPDPPK <b>NLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDT</b><br>WSTPHSYFSLTFCVQVQ <b>GKSKREKKDRVFTDKTSATVICR</b><br>KNASISVRAQDRYYSSS <b>WSEWASVPCS</b> | 38   |
| 버전 2.1/버전 3: 신호 펩타이드(굵은)를 갖는 인간 IL 12B(p40 서브유닛) | <b>MCHQQLVISWFSLVFLASPLVA</b> IWELKKDVYVVELDWY<br>PDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQ<br>VKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLHKKEDGIWSTDILK<br>DQKEPKNKTFRLCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKS<br>SRGSSDPQGVTCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVEQEDS<br>ACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIKPDPPK<br>NLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQ<br>GKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSS<br>WSEWASVPCS              | 40   |

[0402]

[표 2]

예시적인 p40 서열(핵산)

| 명칭                                                                               | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 서열번호 |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 버전 1: 신호 펩타이드를 갖는 인간 IL 12B(p40 서브유닛)를 코딩하는 핵산 서열(서열번호 23을 코딩하는 예시적인 핵산 서열)      | ATGGGTCACCAGCAGTTGGTCATCTCTTGGTTTTCCCTGG<br>TTTTCTGGCATCTCCCCTCGTGGCCATATGGGAACTGAA<br>GAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTGGATTGGTATCCGGA<br>TGCCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTCACCTGTGACACCCC<br>TGAAGAAGATGGTATCACCTGGACCTTGGACCAGAGCA<br>GTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACCCTGACCATCCAAG<br>TCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAGTACACCTGTCACA<br>AAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCGCTCCTGCTGCTTC<br>ACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCCACTGATATTTTAA<br>AGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGA<br>TGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGG<br>TGGCTGACGACAATCAGTACTGATTTGACATTCAGTGTC<br>AAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGAC<br>GTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAAG<br>GGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAG<br>GAGGACAGTGCTGCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCC<br>ATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTTACAAGCTCAAGTAT<br>GAAACTACACCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATC<br>AAACCTGACCCACCCAAGAAGTTCAGCTGAAGCCATTA<br>AAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCT<br>GACACCTGGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACAT<br>TCTGCGTTTCAAGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAG<br>AAAGATAGAGTCTTCACGGACAAGACCTCAGCCACGGT<br>CATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCA<br>GGACCGCTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCATC<br>TGTGCCCTGCAGT | 27   |
| 버전 1/버전 3: 신호 펩타이드가 없는 인간 IL 12B(p40 서브유닛)를 코딩하는 핵산 서열(서열번호 38을 코딩하는 예시적인 핵산 서열) | ATATGGGAACTGAAGAAAGATGTTTATGTCGTAGAATTG<br>GATTGGTATCCGGATGCCCTGGAGAAATGGTGGTCCTC<br>ACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCACCTGGACC<br>TTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTGGCAAAACC<br>CTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGATGCTGGCCAG<br>TACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCTAAGCCATTCG<br>CTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATGGAATTTGGTCC<br>ACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAACCCAAAAATAA<br>GACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAATTATTCTGGACG<br>TTTACCTGCTGGTGGCTGACGACAATCAGTACTGATTT<br>GACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGAGGCTCTTCTGACCC<br>CCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCTACACTCTCTGCAGA<br>GAGAGTCAGAGGGGACAACAAGGAGTATGAGTACTCAG<br>TGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCCTGCCAGCTGCTGAG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 57   |

[0403]



| 명칭                                                                                                                               | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 서열번호 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                                  | GAGAGTCTGCCCATTGAGGTCATGGTGGATGCCGTTAC<br>AAGCTCAAGTATGAAAACCTACACCAGCAGCTTCTTCATC<br>AGGGACATCATCAAACCTGACCCACCCAAGAACTTGCA<br>GCTGAAGCCATTAAGAATTCTCGGCAGGTGGAGGTCA<br>GCTGGGAGTACCCTGACACCTGGAGTACTCCACATTCT<br>ACTTCTCCCTGACATTCTGCGTTCAGGTCCAGGGCAAGA<br>GCAAGAGAGAAAAAGAAAGATAGAGTCTTCACGGACAAG<br>ACCTCAGCCACGGTCATCTGCCGCAAAAATGCCAGCATT<br>AGCGTGCGGGCCCAGGACCGCTACTATAGCTCATCTTGG<br>AGCGAATGGGCATCTGTGCCCTGCAGT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |
| 버전 2.1: 신호<br>펩타이드를<br>갖는 인간 IL<br>12B(p40<br>서브유닛)를<br>코딩하는 코돈-<br>최적화된 핵산<br>서열(서열번호<br>40을 코딩하는<br>예시적인 코돈-<br>최적화된 핵산<br>서열) | ATGTGCCATCAGCAGCTGGTCATCTCATGGTTCTCCCTG<br>GTGTTTCTGGCCTCACCTCTGGTCGCAATCTGGGAACTG<br>AAAAAGGATGTGTACGTGGTGGAGCTGGACTGGTATCCC<br>GATGCCCTGGCGAGATGGTGGTGTGCTGACCTGCGACACA<br>CCCAGGAGGATGGCATCACCTGGACACTGGATCAGAG<br>CTCCGAGGTGCTGGGAAGCGGCAAGACCCTGACAATCC<br>AGGTGAAGGAGTTCGGCGACGCCGCCAGTACACCTGT<br>CACAAGGGAGGAGAGGTGCTGAGCCACTCCCTGCTGCT<br>GCTGCACAAGAAGGAGGATGGCATCTGGTCCACAGACA<br>TCCTGAAGGATCAGAAGGAGCCAAAGAACAAGACCTTC<br>CTGCGGTGCGAGGCCAAGAATTATAGCGGCCGGTTCACC<br>TGTTGGTGGCTGACCACAATCTCCACCGATCTGACATTTT<br>CTGTGAAGTCTAGCAGGGGATCCTCTGACCCACAGGGAG<br>TGACATGCGGAGCAGCCACCCTGAGCGCCGAGAGGGTG<br>CGCGGCGATAACAAGGAGTACGAGTATTCCGTGGAGTG<br>CCAGGAGGACTCTGCCTGTCCAGCAGCAGAGGAGTCCCT<br>GCCTATCGAAGTGATGGTGGATGCCGTGCACAAGCTGAA<br>GTACGAGAATTATACCAGCTCCTTCTTTATCCGGGACAT<br>CATCAAGCCCCGATCCCCCTAAGAACCTGCAGCTGAAGCC<br>TCTGAAGAATAGCAGACAGGTGGAGGTGTCCTGGGAGT<br>ACCCTGACACCTGGAGCACACCACACTCCTATTTCTCTCT<br>GACCTTTTGCCTGCAGGTGCAGGGCAAGTCCAAGCGGG<br>AGAAGAAGGACAGAGTGTTACCGATAAGACATCTGCC<br>ACCGTGATCTGTAGAAAGAACGCCTCTATCAGCGTGAGG<br>GCCCAGGACCGCTACTATTCTAGCTCCTGGTCCGAGTGG<br>GCCTCTGTGCCTTGACG | 54   |
| 버전 2.1: 신호<br>펩타이드를<br>갖는 인간 IL<br>12B(p40<br>서브유닛)를<br>코딩하는 핵산                                                                  | atctgggaactgaaaaaggatgtgtacgtggtggagctggactggtatccgatgccctgg<br>cgagatggtgtgtgtgacctgacacacccgaggaggatggcatcacctggacactggat<br>cagagctccgagggtgctgggaagcggcaagaccctgacaatccaggatgaaggagttcggc<br>gacgcccggcagtaacactgtcacaaggaggagaggtgctgagccactccctgctgctgc<br>tgcaagaaggaggtgcatctgtccacagacatcctgaagatcagaaggagccaaa<br>gaacaagaccttctgctggtgagggccaagaattatagcgccggtcacctgttggtggt<br>gaccacaatctcaccgatctgacatttctgtgaagtctagcaggggatcctctgaccacag                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 59   |

[0404]

| 명칭                                                                                                      | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 서열번호 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 서열 (서열 번호 38을 코딩하는 예시적인 핵산 서열)                                                                          | ggagtgacatgcggagcagccaccctgagcgcgagaggggtgcgcggcgataacaaggagtagcagagtattccgtggagtgccagggagactctgcctgtccagcagcagaggagtcctgtcctatcgaaagtgatgggtggtgacccgtgcacaaagctgaagtacgagaattataccagctcctctttatccgggacatcatcaagcccgatccccctaagaacctgacgtgaagcctctgaagaatagcagacaggtggaggtgtcctggaggtaccctgacacctggagcacaccacactcctatttctctgtaccttttgcgtgcaggtgcagggcaagtccaagcgggagagaagaaggacagagtgttccgataagacatctgccaccgtgatctgtagaagaacgcctctatcagcgtgagggcccaggaccgctactattctagctcctgtgccgagtgaggcctctgtgccttgcagc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |      |
| 버전 3: 신호 펩타이드를 갖는 인간 IL 12B(p40 서브유닛)를 코딩하는 (코돈-최적화되지 않은) 핵산 서열 (서열 번호 40을 코딩하는 예시적인 코돈-최적화되지 않은 핵산 서열) | atgtgtcaccagcagttggtcatctctgtgtttccctgtgttttctggcatctcccctcgtggccat atgggaactgaagaaagatgtttatgtcgtagaattggattggtatccggatgccctggagaa atgtgtgtcctcacctgtgacaccctgaagaagatggtatcacctggacctggaccagagc agtgaggtcttaggctctggcaaaaacctgacctcaagtc aaagagtttgagatgctggc cagtacacctgtcacaaggaggcggaggttctaagccattcgtcctgctgtcttcaaaaaag gaagatggaatttggtccactgataatttaaggaccagaaagaacccaaaaataagacctttc taagatgcgagggcaagaattattctggacgtttcacctgctgtgtgctgacgacaatcagtagc agtattgacattcagtgtaaaaagcagcagagggctctctgaccccaagggggtgacgtgcgg agctgctacactctctgcagagagagtcagaggggacaacaaggagtagtactcagtgagg agtgccaggaggacagtgccctgcccagctgctgaggagagctgcccattgaggtcatgtg gatgccgttcacaagctcaagtatgaaaactacaccagcagcttctctatcaggggacatcatca aacctgacccacccaagaacttgacgtgaagccattaaagaattctcggcaggtggaggtc agctgggagtagccctgacacctggagtagtactccacattcctacttctccctgacattctgcttca ggtccaggggcaagagcaagagagaaaagaagatagagtttcacggacaagacctcagc cacggtcatctgccgcaaaaatgccagcattagcgtgcggggcccaggaccgctactatagct catcttgagcggaatgggcatctgtgccctgcagt | 64   |

[0405]

[0406]

[표 3]

예시적인 p35 서열(아미노산)

| 명칭                               | 서열                                                                                                                                                                                                         | 서열번호 |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 버전 1: 인간 IL 12A(p35 서브유닛)        | RNLPVATPDPMFPCLLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEF YPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETS FITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDSKMYQVEFKTMNA KLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSL EEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS  | 25   |
| 버전 2.1/버전 3: 인간 IL 12A(p35 서브유닛) | RNLPVATPDPMFPCLLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEF YPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETS FITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYYQVEFKTMNA KLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSL EEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS | 41   |

[0407]

[0408]

[표 4]

예시적인 p35 서열(핵산)

| 명칭                                                                                        | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 서열번호 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 버전 1: 인간 IL 12A(p35 서브유닛)를 코딩하는 핵산 서열(서열번호 25를 코딩하는 예시적인 핵산 서열)                           | agaaacctccccgtggccactccagaccagggaatgttcccatgccttcaccactcccaaaacctgctgagggccgtcagcaacatgctccagaaggccagacaaactctagaattttacccttgcacttctgaagagattgatcatgaagatacacaaaagataaaaccagcacagtgaggcctgtttaccattggaattaaccaagaatgagagttgcctaaattccagagagacctttcataactaatgggagttgcctggcctccagaaagacctctttatgatggcctgtgccttagtagtattatgaagactcgaagatgtaccaggtggagttcaagaccatgaatgcaaagccttctgatggatcctaaaggcagatctttctagatcaaaacatgctggcagttattgatgagctgatgcaggccctgaatttcaacagtgagactgtgccacaaaatcctccctgaagaaccggattttataaaactaaatcaagctctgcatacttctcatgctttcagaattcgggcagtgactattgatagagtgatgagctatctgaatgcttctctaa | 29   |
| 버전 2.1: 인간 IL 12A(p35 서브유닛)를 코딩하는 코돈-최적화된 핵산 서열(서열번호 41을 코딩하는 예시적인 코돈-최적화된 핵산 서열)         | aggaatctgccagtgcaacccctgaccaggcatgttcccctgcctgcaccacagccagacctgctgagggccgtgtccaatgctgcagaaggcccgccagacactggagtttacccttgtaccagcgaggagatcgaccacgaggacatcacaaaggataagacctccacagtgaggccctgctgccactggagctgaccaagaacgagtcctgctgaacagccgggagacaagcttcatcaccaacggctcctgcctggcctctagaagacaagctttatgatggcctgtgcctgtctagcatctacgaggacctgaagatgtatcaggtggagtcaagacctgaacgccaagctgctgatggacccaagaggcagatctttctggatcagaatatgctggcctgtgatcgacgagctgatgcaggccctgaacttcaatagcgagacagtgccctcagaagtcctctctggaggagccagatttctacaagaccaagatcaagctgtgcatcctgctgcacgcctttcgatcagagccgtgacaatcgaccgcgtgatgtcctatctgaatgcttctctaa | 55   |
| 버전 3: 인간 IL 12A(p35 서브유닛)를 코딩하는 (코돈-최적화되지 않은) 핵산 서열(서열번호 41을 코딩하는 예시적인 코돈-최적화되지 않은 핵산 서열) | agaaacctccccgtggccactccagaccagggaatgttcccatgccttcaccactcccaaaacctgctgagggccgtcagcaacatgctccagaaggccagacaaactctagaattttacccttgcacttctgaagagattgatcatgaagatacacaaaagataaaaccagcacagtgaggcctgtttaccattggaattaaccaagaatgagagttgcctaaattccagagagacctttcataactaatgggagttgcctggcctccagaaagacctctttatgatggcctgtgccttagtagtattatgaagacttgaagatgtaccaggtggagttcaagaccatgaatgcaaagccttctgatggatcctaaaggcagatctttctagatcaaaacatgctggcagttattgatgagctgatgcaggccctgaatttcaacagtgagactgtgccacaaaatcctccctgaagaaccggattttataaaactaaatcaagctctgcatacttctcatgctttcagaattcgggcagtgactattgatagagtgatgagctatctgaatgcttctctaa | 65   |

[0409]

[0410]

[표 5]

예시적인 링커 서열(아미노산)

| 명칭                                 | 서열                                                                                                                       | 서열번호 |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| GS 링커                              | GGGGGS                                                                                                                   | 24   |
| 엘라스틴-유사 폴리펩타이드 링커                  | VPGXG, 여기에서, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다                                                                                      | 44   |
| 엘라스틴-유사 폴리펩타이드 링커(다량체화된)           | VPGX <sub>1</sub> GVPGX <sub>2</sub> G, 여기에서, X <sub>1</sub> 은 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이고, X <sub>2</sub> 는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다 | 45   |
| G <sub>4</sub> S 링커                | GGGGS                                                                                                                    | 46   |
| (G <sub>4</sub> S) <sub>2</sub> 링커 | GGGGSGGGGS                                                                                                               | 47   |
| (G <sub>4</sub> S) <sub>3</sub> 링커 | GGGSGGGSGGGGS                                                                                                            | 48   |
| (G <sub>4</sub> S) <sub>4</sub> 링커 | GGGSGGGSGGGSGGGGS                                                                                                        | 49   |

[0411]

[0412] [표 6]

예시적인 링커 서열(핵산)

| 명칭                                            | 서열                     | 서열번호 |
|-----------------------------------------------|------------------------|------|
| 서열 번호 24 의<br>GS 링커를<br>코딩하는<br>예시적인 핵산<br>서열 | GGTGGCGGTGGCGGGCGGATCT | 28   |

[0413]

[0414] [표 7]

예시적인 IL-12 트랜스유전자 서열(아미노산)

| 명칭                                                                                                | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 서열번호 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 버전 1: 인간<br>IL12<br>트랜스유전자(<br>신호 펩타이드 -<br>IL12B(P40<br>서브유닛)-GS<br>링커-IL12A(P35<br>서브유닛)        | <u>MGHQQLVISWFSLVFLASPLVAIWELKKDVYVVELDWY</u><br><u>PDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLTLDQSSEVLGSGKTLTIQ</u><br><u>VKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLHKKEDGIWSTDILK</u><br><u>DQKEPKNKTFRLRCEAKNYSGRFTCWWLTISTDLTFSVKS</u><br><u>SRGSSDPQGVTCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVEQCQEDS</u><br><u>ACPAAEESLPIEVMVDVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPK</u><br><u>NLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQ</u><br><u>GKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSS</u><br><u>WSEWASVPCSGGGGGGSRNLPVATPDPGMFCLHHSQNL</u><br><u>LRAVSNNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLP</u><br><u>LELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIEDS</u><br><u>KMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNF</u><br><u>NSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLN</u><br><u>AS</u> | 22   |
| 버전 1: 인간<br>IL12<br>트랜스유전자(I<br>L12B(P40<br>서브유닛)-GS<br>링커-IL12A(P35<br>서브유닛)                     | <u>IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWT</u><br><u>LTDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSL</u><br><u>LLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFRLRCEAKNYSGRFT</u><br><u>CWWLTISTDLTFSVKSRRGSSDPQGVTCGAATLSAERV</u><br><u>GRDNKEYEYSVEQCQEDSACPAAEESLPIEVMVDVHKLKY</u><br><u>ENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDT</u><br><u>WSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR</u><br><u>KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGGGGGSRNLPV</u><br><u>ATPDPGMFCLHHSQNLRAVSNNMLQKARQTLEFYPTSEEI</u><br><u>DHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLAS</u><br><u>RKTSFMMALCLSSIEDSKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFL</u><br><u>DQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCIL</u><br><u>LHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS</u>                                   | 39   |
| 버전 2.1/버전 3:<br>인간 IL12<br>트랜스유전자(<br>신호 펩타이드 -<br>IL12B(P40<br>서브유닛)-GS<br>링커-IL12A(P35<br>서브유닛) | <u>MCHQQLVISWFSLVFLASPLVAIWELKKDVYVVELDWY</u><br><u>PDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLTLDQSSEVLGSGKTLTIQ</u><br><u>VKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLHKKEDGIWSTDILK</u><br><u>DQKEPKNKTFRLRCEAKNYSGRFTCWWLTISTDLTFSVKS</u><br><u>SRGSSDPQGVTCGAATLSAERVGRDNKEYEYSVEQCQEDS</u><br><u>ACPAAEESLPIEVMVDVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPK</u><br><u>NLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQ</u><br><u>GKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSS</u><br><u>WSEWASVPCSGGGGGGSRNLPVATPDPGMFCLHHSQNL</u><br><u>LRAVSNNMLQKARQTLEFYPTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLP</u><br><u>LELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIEDL</u><br><u>KMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNF</u><br><u>NSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLN</u>              | 42   |

[0415]



| 명칭                                                                                   | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 서열번호 |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                      | AS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |
| 버전 2.1/버전 3:<br>인간 IL12<br>트랜스유전자(I<br>L12B(P40<br>서브유닛)-GS<br>링커-IL12A(P35<br>서브유닛) | <u>IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWT</u><br><u>LDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSL</u><br><u>LLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFT</u><br><u>CWWLTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVR</u><br><u>GDNKEYEYSVEQCEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKY</u><br><u>ENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDT</u><br><u>WSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR</u><br><u>KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCS</u> <b>GGGGGGSRNLPV</b><br><u>ATPDPGMFPC LHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPTSEEI</u><br><u>DHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLAS</u><br><u>RKTSFMMALCLSSIEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFL</u><br><u>DQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCIL</u><br><u>LHAFRIRAVTIDRVMSYLNAS</u> | 43   |

[0416]

[0417]

[표 8]

예시적인 IL-12 트랜스유전자 서열(핵산)

| 명칭                                                                                                                        | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 서열번호 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 버전 1: 인간 IL12 트랜스유전자(인간 IL12 트랜스유전자(신호 펩타이드 - IL12B(P40 서브유닛) - GS 링커 -IL12A(P35 서브유닛))의 핵산 서열(서열번호 22를 코딩하는 예시적인 핵산 서열)) | <p>atgggtcaccagcagttggtcctcttgggtttccctggttttctggcatctcccctcgtggcc<br/> atattgggaactgaagaaagatgtttatgtcgtagaattggattggtatccggatgccctgga<br/> gaaatggtggtcctcacctgtgacacccctgaagaagatgtatcacctggaccttgacca<br/> gagcagtgaggtcttaggctctggcaaaacccctgacctccaagtcaagagtgttgagatg<br/> ctggccagtacacctgtcacaagggagggcaggttctaagccattcgctcctgctgcttcac<br/> aaaaagggaagatggaatttggtccactgataatttaaggaccagaaaaccccaaaaataa<br/> gacctttctaagatggcagggccaagaattattctggacgtttcacctgctggtggctgacgac<br/> aatcagtagctgattgacattcagtgcaaaagcagcagaggtcttctgacccccaaagggt<br/> gacgtgaggagctgctacactctctgcagagagatcagaggggacaacaaggagtatga<br/> gtactcagtgagtgccaggaggacagtgccctgccagctgctgagagagctgccccatt<br/> gaggtcatggtgatgccgttcacaagctcaagtatgaaaactacaccagcagcttcttcac<br/> agggacatcatcaaacctgaccacccaagaacttcagctgaagccattaaagaattctcg<br/> gcaggtggaggtcagctggaggtaccctgacacctggagtactccattcctacttctccct<br/> gacattctgcttcaggtccaggggcaagagcaagagagaaaagaaagatagagcttccacg<br/> gacaagacctcagccacgtcatctgcccgaatgccagcattagcgtgcccggccag<br/> gaccgctactatagctcatcttgaggcgaatggcatctgtccctgcagtggtggcgggtgg<br/> cggcggatctagaacctccccgtggccactccagacccaggaatgttccatgccttca<br/> ccactccccaaacctgtgagggcctgagcaacatgtccagaaggccagacaaact<br/> ctagaattttacccttgcacttctgaagagattgcatgaagataacaaaaagataaaaa<br/> ccagcacagtgagggtctgttaccattggaatttaaccaagaatgagagttgctaaattc<br/> cagagagacctttcataaactaatgggagttgctggcctccagaagaacctttttatga<br/> tggccctgtgcttagtagtattttatgaagactcgaagatgtaccaggtggagticaagac<br/> catgaatgcaagcttctgatggatcctaaagaggcagatctttctagatcaaaacatgctg<br/> gcagttattgatgagctgatgcaggccctgaatttcaacagtgagactgtgccacaaaaa<br/> tccctccctgaagaaccggattttataaaactaaaaatcaagctctgcatacttcttcagctt<br/> tcagaattcgggcagtgactattgatagagtatgagctatctgaatgttccctaa</p> | 26   |
| 버전 1: 인간 IL12 트랜스유전자(I L12B(P40 서브유닛) - GS 링커 -IL12A(P35 서브유닛))의 핵산 서열(서열번호 39를 코딩하는 예시적인 핵산 서열))                         | <p>atattgggaactgaagaaagatgtttatgtcgtagaattggattggtatccggatgccctgga<br/> gaaatggtggtcctcacctgtgacacccctgaagaagatgtatcacctggaccttgacca<br/> gagcagtgaggtcttaggctctggcaaaacccctgacctccaagtcaagagtgttgagatg<br/> ctggccagtacacctgtcacaagggagggcaggttctaagccattcgctcctgctgcttcac<br/> aaaaagggaagatggaatttggtccactgataatttaaggaccagaaaaccccaaaaataa<br/> gacctttctaagatggcagggccaagaattattctggacgtttcacctgctggtggctgacgac<br/> aatcagtagctgattgacattcagtgcaaaagcagcagaggtcttctgacccccaaagggt<br/> gacgtgaggagctgctacactctctgcagagagatcagaggggacaacaaggagtatga<br/> gtactcagtgagtgccaggaggacagtgccctgccagctgctgagagagctgccccatt<br/> gaggtcatggtgatgccgttcacaagctcaagtatgaaaactacaccagcagcttcttcac<br/> agggacatcatcaaacctgaccacccaagaacttcagctgaagccattaaagaattctcg<br/> gcaggtggaggtcagctggaggtaccctgacacctggagtactccattcctacttctccct<br/> gacattctgcttcaggtccaggggcaagagcaagagagaaaagaaagatagagcttccacg</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 61   |

[0418]

– 99 –

| 명칭                                                                                                                                                                                   | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 서열번호 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 서브유닛)- GS<br>링커 -IL12A(P35<br>서브유닛))의<br>코돈-최적화된<br>핵산<br>서열 (서열 번호<br>43을 코딩하는<br>예시적인 코돈 -<br>최적화된 핵산<br>서열)                                                                       | <u>gctgcacaagaaggagggatggcatctgtccacagacatcctgaaggatcagaaggagcc</u><br><u>aaagaacaagaccttcctgcgggtgcgaggccaagaattatagcggccggtcacctgttgg</u><br><u>ggctgaccacaatctccaccgatctgacattttctgtgaagtctagcaggggatcctctgacc</u><br><u>cacagggagtgacatgcggagcagccaccctgagcggcgagagggtgcgcggcgataa</u><br><u>caaggagtacgagtattccgtggagtgccaggaggactctgcctgtccagcagcagaggga</u><br><u>gtccctgcctatcgaaagtgtgtgtgatgccgtgcacaagctgaagtacgagaaattatacca</u><br><u>gctccttctttatccgggacatcatcaagccccgatccccctaaagacctgcagctgaagcctc</u><br><u>tgaagaatagcagacaggtggaggtgtcctgggagtaccctgacacctggagcacaccac</u><br><u>actctattttctctgaccttttgcgtgcaggtgcaggccaagtccaagcgggagaagaag</u><br><u>gacagagtgttcaccgataagaacatctgccaccgtgatctgtagaaagaacgcctctatcag</u><br><u>ctgtaggggcccaggaccgtactattctagctcctgtccgagtgggcctctgtgccttgc</u><br><u>ggggggaggaggaggaggatctaggaatctgccagtgggcaacccctgacccaggcca</u><br><u>tgtccctgcctgcaccacagccagaacctgctgaggggcggtgcataatgctgcaga</u><br><u>aggcccgccagacactggagttttaccctgtaccagcgaggagatcgaccacgagga</u><br><u>catcaadaagataagacctccacagtggagggcctgcctgccactggagctgaccaag</u><br><u>aacgagtcctgtgtgaacagccgggagacaagcttcacccaacggctcctgcctggc</u><br><u>ctctagaagaagacaagctttatgatggccctgtgcctgtctagcatctacgaggacctgaag</u><br><u>atgtatcaggtggagttcaagaccatgaacccaagctgtgatggacccaagaggc</u><br><u>agatcttttcggatcagaataatgctggccgtgacgagcgtgatgcaggccctgaactt</u><br><u>caatagcgagacagtgccacagaagtcctctctggaggagccagatttctacaagacca</u><br><u>agatcaagctgtgcatcctgtgcacgcccttcggatcagagccgtgacaatcgaccgcg</u><br><u>tgtgtcctatctgaatgtctcctaa</u>   |      |
| 버전 3: 인간<br>IL12<br>트랜스유전자(<br>신호 펩타이드 -<br>IL12B(P35<br>서브유닛)- GS<br>링커 -IL12A(P35<br>서브유닛))의<br>코돈 -<br>최적화되지<br>않은 핵산<br>서열 (서열 번호<br>42를 코딩하는<br>예시적인 코돈 -<br>최적화되지<br>않은 핵산 서열) | <u>atgtgtcaccagcagttgggtcatctcttggttttccctgggttttctggcatctccctcgtggcca</u><br><u>tatgggaactgaagaaagatgtttatgtcgtagaattggattggtatccggatgccctggag</u><br><u>aatgtgtgtctcacctgtgacacccctgaagaagatggtatcacctggaccttgaccag</u><br><u>agcagtgagggtcttaggtcttgcaaaaccctgacctccaagtcaaagagtttgagatgc</u><br><u>tggccagtacacctgtcacaaggaggcgagggttctaaagccattcgtcctgtgtcttcaca</u><br><u>aaaagggaagatggaaattgtccactgatattttaaggaccagaaagaacccaaaaataag</u><br><u>acctttctaagatgcgaggccaagaattattctggacgtttcacctgctggtggtgacgaca</u><br><u>atcagtactgatttgacattcagtgtaaaaagcagcagaggctcttctgaccccaagggggtg</u><br><u>acgtgcggagctgctacactctctgcagagagagtcagaggggacaacaaggagtatgag</u><br><u>tactcagtgagtgccaggaggacagtgcctgcccagctgctgaggagagtctgcccattg</u><br><u>aggtcatgtgtgatgcccgttcacaagctcaagtatgaaaactacaccagcagcttctcatca</u><br><u>gggacatcatcaaacctgacccaccaagaacttgacgtgaagccattaaaagaattctcgg</u><br><u>caggtggaggtcagctgggagtgacctgacacctggagtactccacattcacttctccctg</u><br><u>acattctgcgttcagggtccaggggcaagagcaagagagaaaagaaaagatagatcttcacgg</u><br><u>acaagacctcagccacgggtcatctgcgcgaaaaatgcagcattagcgtgcgggcccagg</u><br><u>accgtactatagctcatcttgagcgaatgggcatctgtgccctgcagtgggtggcggtggc</u><br><u>ggcggtatctagaaacctcccgtggccactccagacccaggaaatgttccatgccttcacc</u><br><u>actcccaaaacctgctgaggggcgtcagcaacatgctccagaaggccagacaaactctag</u><br><u>aattttaccttgacattctgaagagattgatcatgaagatatcaaaaataaaaccagcac</u><br><u>agtggaggcctgtttaccattggaattaaccaagaatgagagttgcctaaattccagagagac</u><br><u>ctctttcataactaatgggagttgcctggcctccagaaagacctctttatgatggccctgtgcc</u> | 66   |

[0420]



| 명칭                                                                                                                     | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 서열번호 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                                                        | ttagtagtatttatgaagacttgaagatgtaccaggtggagttcaagaccatgaatgcaaagcttctgatggatcctaagaggcagatctttctagatcaaaacatgctggcagttattgatgagctgatgcaggccctgaattcaacagtgagactgtgccacaaaatcctccttgaagaaccgga ttttataaaactaaaatcaagctctgcatacttctcatgctttcagaattcgggcagtgactatt gatagagtgtatgagctatctgaatgcttctctaa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |
| 버전 3: 인간 IL12 트랜스유전자(IL12B(P40 서브유닛)-GS 링커-IL12A(P35 서브유닛))의 코돈-최적화되지 않은 핵산 서열 (서열 번호 43을 코딩하는 예시적인 코돈-최적화되지 않은 핵산 서열) | atatgggaactgaagaaagatgtttatgtcgtagaattggattggtatccggatgccctggagaatgggtggtcctcacctgtgacacccctgaagaagatggtatcacctggacctggaccagagcagtgaggctcttaggctctggcaaacctgaccatccaagtcaagagtttgagatgctggccagtacacctgtcacaagaggcgaggttctaagccattcgtcctgctgcttcacaaaaaggaagatggaaatttggtccactgatattttaaaggaccagaaagaacccaaaaataa gaccttctaaagatgcgaggccaagaattattctggacgtttcacctgctggtgctgacgac aatcagtgactgattgacattcagtggtcaaaagcagcagaggctcttctgaccccaagggtgacgtgcggagctgctacactctctgcagagagagtcagaggggacaacaaggagatgagtactcagtgaggatgcccaggagacagtgccctgccagctgctgaggagagctgctcccatt gaggtcatggtggatgccgttcacaagctcaagatgaaaatacaccagcagcttcttcacaggacatcatcaaacctgacccccaagaacttgacgtgaaagccattaaagaattctcg gacaggtggaggtcagctgggagtgacctgacacctggagtactccaattcctacttctcctgacattctgcgttcaggtccagggcaagagcaagagagaaaagaa gatagagtcttcacg gacaagacctcagccacggctcatctgcggcaaaatgccagcattagcgtgcggggcccag gaccgctactatagctcatcttggagcgaatgggcatctgtgccctgcagtggtggtggtgg cggcggtatgataaacctccccgtggccactccagaccaggaatttcccatgccttcacc actcccaaacctgctgaggggcgtcagcaacatgctccagaaggccagacaaacttag aattttacccttgactctgaagagattgatcatgaagatatcaaaaaataaaacagcac agtgaggcctgtttaccattggaattaaccaagaatgagagttgcctaaattccagagagac ctcttcataactaatgggaggtgctgctccagaaagaccttttatgatggcctgtgctttagtagtatttatgaagacttgaagatgtaccaggtggagttcaagaccatgaatgcaaagct tctgatggatcctaagaggcagatctttctagatcaaaacatgctggcagttattgatgagctg atgcaggccctgaattcaacagtgagactgtgccacaaaatcctccttgaagaaccgga ttttataaaactaaaatcaagctctgcatacttctcatgctttcagaattcgggcagtgactatt gatagagtgtatgagctatctgaatgcttctctaa | 68   |
| 마우스 IL12 트랜스유전자의 핵산 서열                                                                                                 | atgtctgcacttctgacctaagctctgttggagctgagttgctgactacaagacgatgacgacaagctttgggagctggagaaagacgtttatgtttagaggtgactggactcccgatgcc cctggagaaacagtgaacctcacctgtgacacgcctgaagaagatgacatcacctggacct cagaccagagacatggagtcataagctctggaaagacctgacctcactgtcaaagagttt ctggatgctggccagtcacactgccacaaaggaggcgagactctgagccactcacatctgc tgcaccacaaaggaaaatggaatttggtccactgaaattttaaaaaattcaaaaaaaga ctttcctgaagtgtgaagcaccaaaattactccggacggttcacgtgctcatggctggtgcaaa gaaacatggacttgaagtcaacatcaagagcagtagcagttccctgactctcggcagtg acatgtggaatggcgtctctgtctgcagagaagggtcacactggaccaaaggactatgaga gtattcagtgctcctccaggaggtgtcacctgcccactgctgaggagacctgcccatt gaactggcgttggaagcacggcagcagaataaatatgagaactacagcaccagcttctcat cagggacatcatcaaacagacccgcccaagaacttgacagatgaagcctttgaagaactca caggtggaggtcagctgggagtgacctgactcctggagcactccccattctacttctcctc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 30   |

[0421]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 서열번호 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | aagttctttgtcgaatccagcgcgaagaaagaaaagatgaaggagacagaggagggtgta<br>accagaaaggtgcgttcctcgtagagaagacatctaccgaagtccaatgcaaaggcggga<br>atgtctgcgtgcaagctcaggatcgctattacaattcctcgtgcagcaagtgggcatgtgttc<br>ctgcagggtccgatcctctagaggtagtggatccggtggcagtggaggttctggatctggtga<br>agcttaggggtcattccagtctctggacctgccaggtgtcttagccagtcccgaacctgctga<br>agaccacagatgacatggtgaagacggccagagaaaaactgaaacattattcctgcactgc<br>tgaagacatcgatcatgaagacatcacacgggaccaaaccagcacattgaagacctgttac<br>cactggaaactacacaagaacgagagttgcctggctactagagagacttctccacaacaaga<br>gggagctgcctgccccacagaagacgtcttggatgatgacctgtgccttggtagcatctat<br>gaggacttgaagatgtaccagacagagttccaggccatcaacgcagcacttcagaatcaca<br>accatcagcagatcattctagacaaggcatgctgtgtggccatcgatgagctgatgcagtct<br>ctgaatcataatggcgagactctgcgccagaaacctcctgtgggagaagcagaccttaca<br>gagtgaatatgaagctctgcacatcgtcttcacgccttcagacccgcgtcgtgacctcaac<br>aggggtgatgggctatctgagctccgcctaa |      |

[0422]

[0423]

[표 9]

예시적인 키메릭 NDV 게놈 RNA 서열

| 명칭                  | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 서열번호 |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| NDV 라 소 타<br>게놈 RNA | accaaacaagauuuggugaauagacgagacuacacucaagaauaaauugugcgcaac<br>cuuuuuuaagacauuuauuugaguucgaauucgaguccuaaggagucaggguuc<br>aacuuuuuuuacauaaauagauuaaacaacaagaauacaauuggccaaaaaag<br>gagccuauuaauauguaguuuucguuaagagucacaguuacuguaauuuccuuug<br>acugcauugccuauaguuuucagugaauuuuuguuagcagcagucagauaca<br>guacagaagugucuguaaaacauuucuuugaguuuuguaauaccuaggacagccuu<br>caaaauuuuaggcgagguacuauugcuuacagauuguccuuagugggauaagggucc<br>uccauggagaucaugccuuuagcacuaggcugauuaauucgcuauuuuauuga<br>guuuuucgacucuaagaccuaguuuuaaccucuaaggauucugucucgucacug<br>uuuuagugauuguccuauuuuucccgucagugagagauuuaagggguaauaaga<br>aauacugugucagcgagaucaaccucagcuuccauauauacacagaccggauaac<br>uguugucaauugugacuagcgauagucuggguaucugaguuauugucuaagcgu<br>gcucaccagacucuccgcacagaauaggacggcgugucccccgcuucaaauca<br>gcgcagugucaauuucuccucaagucuuuauaaucuuuguaaagggaugga<br>uaggauugucugacacgcugccgcugugaggugaauaacugguacugugauc<br>ucaucugauuuagacaaaagcguaccgugccgcugcaccagaguuuucgcauccu<br>caccaccucauguaaaaugagggcccgccagguaaccaugacaaaaccaggua<br>acacuccauaucucccgcaugcauaaccuuagagagaauauuuccuuuugugg<br>aacacggagcaaacaguucaugagugauuaagugauuuccauugcauacaac<br>acuuuugaugauuacuaaccccgccuuccuuacagaauugcauaggcauacagauaa<br>auugauagcuaguuagucuaagcuuugauuuggaccuugagggaauucaaug<br>ucacauugcagcaauugauacagauucugagggcacugcagauuguaauaacccac<br>uacuuuauucugaggucagguccguuuccucugauuuuucucuccauaaugggagg<br>aacucuuuggacaaauccauuuugcauguuaccuccgcuugauuuccuauaaac<br>aaccgaauucaaaaacugaguuuggggucggcccgaauugcguuugcggggguuc<br>aucucauuugaaaaagcguauuugaaauagauuuuauugugguacauagcaguu<br>cgagaagacucuaugugcuccgcuccuucagcuaguuauaaggaguuucccgugu<br>cuugcacaucuuaccuccggguacagaagggagauagagugccuuauaccaaggga<br>agaugcagucccuaucccuugaacaagauucguacuagauagucuuucccgga<br>uuuggagauugaguuacaggaauucugacuagugaaugcgucuuaccuugc<br>ugggacacucaaaucuaacucuuugcaaaaugccgcagguuugcggguuagga<br>ucuuucacucgagcaccuauuucugcacagaagggaacucuaauaauuggcucuu<br>ggggaacaacaacggccaggaugauuuccuuguccuuccuuuccuagucuuuuga<br>ggucuuuccgagacauaguuacagauuagcuggggauguaauuauuagggaga<br>cauauagagcucacuuuagucgggcuaguuuagguuucacagcauccgacagua<br>aaauacucagugaguuuagaaauuucucuuucgaguuuagccuauuuuucgg<br>gauuucucuuuugagcaagaguuaccgugacagacagcauaccgggaauuca<br>gcugaagcauucucuuuagguuaucauuaagacagauagggaacagcagauca<br>uacuuuuuuccuagauuaaaggccggagacacgucggugcaagaucuaauag<br>uuuugcagacauuucgauaaaauccguuucgaaugugugauccgucagug | 50   |

[0424]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 서열번호 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p> uuaccagggccacugcauguaaccuugaauagaugacgggaugagauauuguag<br/> cugcaauuguugaaagaaauuccuggcuaauucuuuguauaaaucacccauauau<br/> aagacaauauuuguccagggcucuuacucucagguaaugaaguuugguagaagaacaguc<br/> gagggagcacuucagugcugcauaucaaaugggcgaccacaucugaaucugag<br/> cuucacugauccaaauucggguauugcauacacuaauauggcgucuuuuau<br/> ggagguauucuaucuaaagaaccacagacugggcaaucaacuucccgcuugaua<br/> uuagaagaauuguaauagcucuaucgugggauaugacuccagauuaagcucuaa<br/> acucuuugaagauagcuagaugucgcaaaugucuccuccgauacagggcuag<br/> gaucuaacuaaaacuuauuugagugcucuguccuaguuuccgguaccacccaaugu<br/> agcucgaaagggaaccgcaacagggugcucucugauacagcaacuaaaauuacuaug<br/> uagggugcagugugaucucaucauauuguccgguuguuugcauuuggaagaucgau<br/> ucgauuagagauaaacccagagcaugaucuuguuugaaaccacauuccccucuuu<br/> gacuccuuucagugaacagccuuugagaaucauuggaauuguauguaaggu<br/> gacaccucguagagagauagcagggguagaugcaucugaguauuaccuacuaucua<br/> gucuauguuugaagauucccagccguggguaaagggggacaguaaccgaagauacuc<br/> uaaguuuacauuacaccgagauuuugcaaucguagaagcagcaguccauuuuacuu<br/> cauuauccccauaagcccgaucaacacgggaugaugccuuaggggcagccuuuaca<br/> uugugggcagacauagagcuauuuuugcaagugagggcagcucuccucuccuguguc<br/> uugacccgagauuagguuaccucacucggagggauucuuugcugugcaucggucuaa<br/> uucuaauuugcuuggaagaugggaaccagaaauuuguaucuccgcuugcau<br/> cuuugacaccuccgcuuacacuaagaaucucaccucacgaguuucuaucguauc<br/> aggauuagauacaccagauuuuuccugccuccgucuaagggugaccagcuucua<br/> uccgugcauagucugccagugucagagaaacacauauuagaagagacuaaggggug<br/> guuggaucuaucuggggaaaaaacuagcucuaaaacagcauugcaugcaugcuag<br/> aaauauuugacuauccgcaucagccucuuugaugccuaauggccuccuagaaagcgca<br/> aucuaauuacggguuuuugugugcaacaagcccuugaauuugcuuuccuac<br/> cuacagagcuugccuccauauggcaugcgcaacgggggaugaaucaccucuuuga<br/> uuaggaagaaauacagccaaugccuucucuuugccucauuuccucugugugcac<br/> uccagacaauaagggaauuugaacaaguuucaaaugaagacucuuugcgauuuuc<br/> uuagaacaauauuugggcuugcaacagucuaaaaauagaagagauagggugcu<br/> ugcagagacugggcccauuccauucccagggcgccuaguuagaauuagucuaa<br/> auguuagagacucagauaauccacugcuuacugcucuuagaucucugcaaaagcagu<br/> aguccccgggucaccggaauuuuaguguaagagccuugagauuugaagguuacuc<br/> agucccccaauuugggcagggagucagaacauaugagugcacaagaagagauuccuc<br/> aauccacgacugauuaagaucggggugcgaaauuguuugguaguggagaacucagag<br/> ucaaauguauugcugcacacaacucauauauuaguuuaaauaguaacagaagucuuu<br/> gggaagcccguucugcauagccgugcuacaguaagggcaauugugcacaggaca<br/> uuacgguguuuucacugagaucacccugacacuaagcacaauuagaugaauuuu<br/> gagggacuuagcugaggauugcuccauuuugaagauucguuuugcuuauuagaag<br/> aaugugucugaccugaugguuucacgauccuucuaauuagggcaaucaauugau<br/> ugacaugaauaaauuccuugaagaaauuacacuggcuuugaugcaacuguguaac<br/> accaucuccggagagucgucugaucuuaccucucuguuacugcuauuacuuugau<br/> uauacaccuguaaccauacagggcaacacgacaauugcgaucuaugcugcagcaauugg </p> |      |

[0425]



| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 서열번호 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p> aauugcagcaauugagaucauuguccauagcuucuggcauaauccuucgauaccccc<br/> ucugggcacugacaauauauugucaucauuaaggacucuuugagaggucacagucac<br/> gaaaggucacuuuggaaggauuagaaaggguucuccuacgaacaucguaguguccauca<br/> gucuuaggugaauccauucgaagaagugagagguccaucaacugauugauggc<br/> auggagcgaacaauuugauugucugauaucuuccaauuaagacagucuuuugcagg<br/> ucaguuuuuauaaggguugcaacucuccgacggucuuugcuuuucggaucaugau<br/> ugcgguuuuagagauacucuuucuuuacagucagugauacguuuucuuauugcuguu<br/> aaaagacaguuugacucaucgcuagcauacucuuuggucaaggauugcuauccugaa<br/> ugacuccauuucccugaaaagaggugcaaucugaucggcuaggaucccuuccggcc<br/> aucaccugacaguuccuuuacucuuuugucagcuuagcgaaaguccgucuuuac<br/> uuucacuuuccuuccuugagcgagugauagucacacauugucaucucuaagg<br/> uacucaagggucgucagauauuccaucucuuuauuaggaucaaaaucuuuugacuc<br/> uaaaaaucucuaaaggaggcgauuagucgaaguugcuuuuuuacauuuucuuuc<br/> uggucuuucggagagaggguuccgccuaaacgagggaagccaauuauuggggu<br/> gugcgauugccuugucuuuaggaacugcucagguugguagacagggucauauuc<br/> uauacauuggcucaaaaucaagugcagauaaacucuuuauacucucuaacauugauu<br/> cgugugaaaucucugcugaaucugcaugauguugcccauagaccuucccauauau<br/> ugauuccacuuugacucgcgccacacaccugcauucucuuucuguaaccgguuga<br/> ugauuguuucccuugaaagaaagacaguuaccuagaggaucauaucaagugcuaccauu<br/> uucggugcgcacauuugggcuuccgacugccuuugcugcaauacgggacucaagca<br/> gugggugacccccacagacgcaacagacacaacauucagcugcuugauucuguuu<br/> aaaccagagaaucagugagcgaugcagacggauucugcuauuauuaggg<br/> gagggaggccaauuagaaugucuuuagcuccugcagguuagauugcgaagaauc<br/> ccugcaaaugauaccugacggcucgagugagcuggacagcuccguuagcaauccuc<br/> cauugugauaacaacugcugagacuuuaguuaccagucuuuugccagagcgucua<br/> uuuaccgcacaaugucacauuuuucucugauaagcuucugagagugcaccgcccug<br/> guugauauuauugauaccuauucucucccuuccaucauucugcauacaucaauac<br/> aaguuccuggguaagacauuggaacuuugucuuuucguuugcugcacaacgacaa<br/> guucaggagugacaaagacuuugccuaccuuuaggguuagcauaccacuuuuguu<br/> ggccgcagaccuuuguccuagcugccaccauagauugccucuggaucuguuuuaua<br/> uggagccaugcaaacuuugcuguggaccauuuugagugaaaccagaaugccggau<br/> ccguacgaaugcugcugaacuccucugaccgggggacauuuguuagaccaagugac<br/> cccagcaguuucucuaauugcguacacagccuuugugaacaguuucacauaucu<br/> cguguuuguaauuuggaucuuucucuaucuuuccgaaauuuguuugguugaauc<br/> gggaccucaauuauagccaguuucuuuaaacaccuuggggugggagcacuccgguuu<br/> uuucggaaauuguguaagaguuuugguuacugcccuuccgaguuuuuaucauuc<br/> ucucaguuacaggagaggccgauucaaguauuuuuuuccauugcggcugagaau<br/> gaggugugcgaagucacauucaucaaggaagcgguaagccaguuauuuccaguuu<br/> uagaguguuuugcugugaccaauugguagaagacaggugugacucugguaggauaa<br/> ucugaugcucugccuuuacaggaccggagcucgccauguccuaccgguauuguuu<br/> accaugagcuguuuugccuuuguaucuaauugccacuacauuuuuucuuuauca<br/> gagacuuuagacaaggcuuuaucugaucgaugagcacuggcugauuugugucua<br/> cugggcaacauaggauuuccgagcacgcggcgcauucgguuuugauucuuugaugcgc </p> |      |

[0426]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 서열번호 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | agaagauagguuauacaauccaucuuuuccaacuccuuuauaaauagacucaacuag<br>ccagaccugugcuuucuaaaccgucacuuugaggaucucaacuagaaacggggac<br>gaaucugaaucuccgaagagagauuaagauauuucagcauugcugagacaauag<br>gucuuauuagucuuugaccacuuuaaaacaaguuagauuuugugauugcugcuuugg<br>uacugcuuugaacucacucgagauaagcgacugcggaugugcuauucgaaucugc<br>agacgcagggguuaagucuuugcuuagacaccaucaagcauuugcccgaauacccuc<br>gcaaggugugguuucuaauagaagauuaggggaauuggaucuguaagacuccagu<br>aacacacgaguuuggggcaucuuugcuagaagccugcgaaagggaucuaaccugccgag<br>ugaaggcauuagaauaaggaucuaagagagugcgcuuuuuguuugcugacuguu<br>cauaggauuaauaacgcgaggagagauaagauagaccucguuagauacaagaaau<br>gagauguccuacugagaaauucgcccucggcccccagagugugacuguguu<br>ggggcgguacagucagucacgggucuuucgcuuaggaugauuuagaccuugauagau<br>aagauagccuugcuguaugcguuuuccaccaaaccguccagcgcuuauacgaagacuu<br>ggccauucgaaucugguagucuuugcucacucgggcaugugcauuugauucgcuug<br>uauaucacauuuuccuuuccugacagugucacugggugaaauuggguuuuaacc<br>cuccguagacugagaaccuacgcgcgucuaauaaaagauccaccccuacuccu<br>ggguaguuugccaccaguccccgaauaauuuugagacuaagguccuuuucgu<br>gguacugggcgucgaaccuacccuuccauuacacuccgcuaggagagcugag<br>uuauaaucuuucucugucuccgugacuuucgagcacagcauauacacaccag<br>gggaugugcacucacacugcaagacuuuccgaaauuuggguguguccagguugaug<br>gaacgcagaguaaaaaaauacccuccuugcagauugccggagcacaccaag<br>ugcuaaaucugauaagaugugagugaucucugcauccagacaauuacauuau<br>ggguuagcaguuauaggguagcucacuguaaaugaggguauucgagugcaacc<br>ugaucugugauagggcgccgggaauaaauucagauuuuuuagaaugcagaggga<br>uagaauagugacacacucagcauacuaaauagauuuuuugccuauccccc<br>uauaauaucugggucaguggaugugugccccaccacucuguuuugcagcucca<br>uuauaucugauaagagagagauuauuugcgucuaauuugugucucaguuaua<br>acauugccaacggagacucaaggggcccuugcuuauauaucuauucacucuc<br>ugauggaaccaagugagauuauuucuuucgcccuggaauccuagucg<br>guaugccuacaaugucgcuagguugcuagcccccaugcuauuaaaaggagggcu<br>acagauauagccaagugcucacucuuuagaaauagauuuccggaauaaca<br>gcgcgaugauuuuuugccucucuuuacauuucuaacgcaacuuggcuaacg<br>gcgcgguccauuagagagacuguuugcgugaaagcguaagacggagguuguga<br>agccuggcucgcaauuagggggcgccucucuuaccguuacccguauaucguc<br>cuuuugugacucuaacacggguaguuuuuuucuaacucucugaacugacagacua<br>agaacuucacacaaauuacuaauuagggaaaccuucguuccuacucuguuacac<br>uuuuugauguggcucucacucugaucuaagauuuuuuccaagccauaaauaggu<br>cuuuuugugcgccuuuugcuuuaauuagguagcaugcuagaauacaggcuaggu<br>auaccaaaaacaagagauuagauagucaaaacgaauuagguuagagagcagauu<br>gcuagucaguuugacauugacuuugucuauuuucguuugcuuuccuuaacua<br>uucaaaagcauuacugaucaguuugacauucccaagcucaguuagagauaaca<br>auugccuguuuuuauuacuuagagaucuuuagauuagauuuucugauaaguu<br>acaucgaaauuccccacugagccuuuaaguuaucccgccuaggaauaaacauugca |      |

[0427]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 서열번호 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>             ugauuguuuauucuaauagagacacggcuucuccauaguuuugcgauaugauaccc<br/>             ggggggguuuacacaucuacauuguuugcaucuuugcaguuugcgcaugacugaaccuu<br/>             ugauagucauguaugguaguuaagugcgccuucgguuuugaguaacauacaggc<br/>             cgacguauuugccgcucaagcaggaauaaauaccagggggacauaggggaacguuacua<br/>             uuucuuguaacaauaaaaucuaagucaguuuucuauacaguauaggugugcaaguuu<br/>             uucauacacagaaccgaccugugucaccacuuuuggggacaagugccgagggcaaauc<br/>             ccuugguuuugcuuacggauaaggguuuuccaaguagguugcgacgcauuuuuuuag<br/>             guucccgacugaagguugcaguuuaccuguaaucccaagaguuugagucugugagugc<br/>             uauagaauaggguuuaccggugauuaaggccgcuaccgauuaauagcgugaguuugau<br/>             uguuucccuacaccuaacuuagucaaauaguaauuccauuuuuccaccagcuagauug<br/>             uaaagugccugaaugucagcuuguuuaagcagguugaagugauuuuguguguccga<br/>             auacugagucacauuucgguuagguacagguuugaucucacacgaacuuugcggc<br/>             aauuuuugaugcagucuaauuuccugagcuuuuauuuuuuuugugcuaauaacaac<br/>             ugcugcacuuucccaacugccacugcuaguugcgauaauccgucagugaccucaug<br/>             cacagccucauuugguugcgccaagucucucuuaaagucggaggauguugcgagca<br/>             uuuuuuuugcguuugauacagagcugcgccgcgcuuuuuuugcgcgaguuugca<br/>             accccaagagccacaccgccaauaauuggcgccuaaaggcgcccuugucucccccu<br/>             ccagauugaugucacagacucuuuguaucuuacggauagagucaccaagggggguga<br/>             gcaaaguggucaauuguccguuuguaugcauccaaggggggcuuucgacaugccuc<br/>             cuuauuccuuugggcagauucgggagggagcuaaauugauugauuccugucugggag<br/>             gagguugauauugugacggcuuuugucuccuguaaccacauuuccugcagcugcaa<br/>             gagggcuugccaucuauggaguuuugccggacagaugcaacucaguaccagcgcaacc<br/>             cggauagucagcaucauagggugcugggguuuuugguagaaggucugggagcccauc<br/>             ugcauccuggagggcgccaaccgggauccagaauuuuacccguuuuuuucuaac<br/>             uugauagacagguaaacuaacuguaaaauaaucaagacagauuaguuuuuuguguc<br/>             augaugauucgggugagugggcgggagcgcaaucucagagacgcagcuuauuuucuu<br/>             aaaagggauguaauuuggcaaggguugugcccccucuccagcuuaguaagagguaacc<br/>             ucgugugucggcgguacugcgacagcgcgguugggguaccugcuuuggaauaugauuu<br/>             uaacgcuuccgcagcgacgcgguuugacuccagaguaucuuugccaccugaggagaa<br/>             gcauuugcuauugggaugcagcgcuuuccacugcuagagaagaaaggugccaaaag<br/>             cuuaguccgugcaccuucugcuuuuaccaaaccggaaggcccgagcacaucacuga<br/>             gcccgacagauagaucagggcuccuuuuuucuuuuccagcuuugcuaaaugucacu<br/>             uuucucccuuccuaucacaguggucauaaguccaauaugcaagaaggguuagc<br/>             auaguauccgucugcagacuuaagacagagauuuuaccaaaggacucuccggguua<br/>             ccuccacauuuauagugacauuagcgcaagauuugacagacugcagccagaaacc<br/>             uucaauacuagcagcuugggaucuuugagacaucccuucgguaccacagucagaggga<br/>             gacaaaguuaccuuugauuuuagggguuccacuccggggaucuuucugggcgcu<br/>             uuacgugcuugacugcauucacugaugagauuuuuguuugccacaaccuacagc<br/>             uuugcagcacuuugggugccugcacuacugagaaaaccauucucucaguuuag<br/>             ugcaucuuucuuugcaugugacuaucuaugugagacaggcccuugccagcucaauaa<br/>             ggucucccgguauuuugggagcguuccuaggcgagcgaucgcagcggaaguuacuc<br/>             cgcgcuuggguuuuagacucgaucagcgagcgguugcuuucuuuucccauuccaauug<br/>             aagaugaaucacauagguugugauuagaaucugagucccuuacuaucaguccacaa           </p> |      |

[0428]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 서열번호 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p> g u c a a g g c g c u g g a u c c u a u a u u g c g g g c g a u u u g c u u c c c a u c c u g u g<br/> u c u u g u a g g a c g a u c g g a a a u g c u a a c a g g u u g c u a g a a g a a u g g g c a g a a c a a a<br/> g u a c a g c c c a a u u g u c c u a g a u g a g u c c a u c u u g g c a c a a u u g g g g c a c u c c a a u u<br/> c u a c c c g u a u u u u u c u u a a u c u u a a a u g u a g c u a g a u a a u u a c g g u a c g c g a<br/> u c a u u c a g u g g g g c u g a g g a a g c g a g a g a g g a u u g c c g c u u g g g a g a g u u g g a c c u<br/> u g g g u c c g c g g g g g g a a c u c g g u g c a g a u u c c g u g u g a u g c c g a g u g g a c a g g g<br/> a c c c g c u a c g u g u g g c a g u a g u a a u a g c c a u u a g a g c a a g g c g c u u g a u u u u c<br/> c u g a u u u c c u c g a u c g a c c c g g c u g c a u c u a a c u u g c u u a g g a g c u u g g c u g a a g<br/> a a c u c g g g u g c a u u g g g c g u g a c a u g a u c a a u g c a c g g a c a g u g u c c u u u u c c a c<br/> u c c u a u a u c a g g c c c g c a u g c a g u g g c g g g u u u a a u c a a u u c a g a u g g a u g u g c<br/> a c u g g u u g c g a a g u u u a u a a g u g c c a u u c g c c u c c u u g u g u c a c a u a g g g a g<br/> a g g g g u c u c c a g g g c c u g a a a c u a a a a c c g g g u g a g a u c g g g c a a c u g c c c u g a g a<br/> u c a c u a a g a g a u g a a a u g u u g g c a c a a c c g g g a u c c a g a a u c u a u c a u c a u u c c a a<br/> g u u g g c u u c c a u g a c u g c a a c a g a u g u u u c a g c u g u u u g a u u u c g a c c g a u c<br/> a u a g g g a u g g a g g a u g u c u g u u u c a a g a c a a g a u c u a g c u g a u g a u g a c c u u a c<br/> u u a c u c u c u g u g a u a u c g c c u c c a u c a u a g a c a u c a u c g c u u g c a c a a g u c u a c a<br/> g g u g g c u g g c a u g a u c c g c a g a u a c a a g g g u a u u g u c u u g g c u c u g c c u u g a u c<br/> g g a g a g c a u g a g g g g u u g c a c c a g c u g a u a g u u g u g a c u c c u c c c a u u g u c c a u g<br/> a u a u g c u g u g u u c a c g u c u g u g c c c u g g u u u c c a g g g c g c g c c u u g a c u u g g u u c<br/> u g c g g u c u u u c c u g a c u g u u u c c g c g a c u g g g u u g a c u c c c c u g c u g u g a g u c g<br/> g a c g u u g g u g a u u c c c u c u u g g g g g c u c g a c c a u g g g c c c u u u u a g c a u u g g a<br/> c g a u u u a u u g c u g a g c u u g u c a a g c a u c a a c a g c a g a g a g u u g c u u g c u c c g g u c<br/> c u g a g c u g u g u g u c g a c g g c u u c g u c u g u g g c c u g g g u g g g g g c u g g u c g c g<br/> g a u g u g g c c g g c g g g c u g u c a u g c g g g g u c g u u u g c u c g g g u g u g g a u g g u u g u<br/> u u g u c a g a u c u g u c c u g u c g a u c g g g g u u g u c u u g a c u g g c c g g u g g c u g g a u g<br/> c u c c a u g c u u u c c c a u g c u g c g c u a c a g c a c c u u g g u c u u g c c u u g u g g g a u u g<br/> c a c u c u u c c a a c a g u c u c u g c u g u u u a c c c u g g g c u g a a u u a g u u g u c a a u<br/> g a c a g u u c c a c u u g u c u c a a a u a g c u c g u c g a u c u c g c a u c u g a a a g g u g g c c a<br/> u g u u u g u c c u g g u c u a u c a g u a g a g g a g a g a g c a g a c u c g g g a g a c u u g c c c<br/> u g a u c u c u g a a u a u c c c u c u c u a c c c g u a c u u u u u c u a a u u c c c u c g g c u c u g<br/> u u u u g a u u g u a g u a g c c g c a u u g u g c c u g u g g u a u c a u a g g g c g u a c g u a g u u<br/> g u a c a g c a g g g g a g g g a g g a a a g a g g g g g a u g u u g u u u g a g g g u g u g g u c a u<br/> a u a g a g c c g c a a a u c g a g g g g u c g a c u a c g g g u g a g g g c a u u g g g a u g u u u u g u<br/> g g a a g c a g g c u g g g u u u u g u c c a u c a a u a c c c c a g u c g g u g u c g u u a u c u u g g g<br/> a u g g c c a g a g a u u g g g g a g g c c c c g a u u g g g g a g u g c c c u g u g c a g a g u u u g g<br/> c g c c u c c c u a u g c u a u u u g c u a c c g c u c u a c a g a u c c a g g a a u u g g g u c u c c c<br/> c a u c c c c g g c u u c u g g u g c c c u u g c g a u c u a u u c g a u c c g c c u u g u a g a g c u u g<br/> g g a c c c c c c u c g u a a g c c a g u g a g g a c u c c g a c u u g u g a g u a g g c a u g u c u a<br/> u g c u c u g g u c u c c u c g g a g a c c c g u u g g g c a g c a g c u g c c a g g c c c c u c c u u g c<br/> u g c u g g g u u a g c u u u a g c u c g g c a g c c a u a u c c u c g u u a a u g c u a c u u c c u g a<br/> g c c u g a g c g u a c u c u a c u c c a a g u c u c c a g a a u g a u g u c u a a a a g u c c c u g g c<br/> a a a u u g g u a u u u c c a g u a c c u u a a c u a a g g a c u g a u g c c a u a c c a a u g c c a a g g<br/> a g u a a a g u u u g u c a u c u c g c a g c g c a a a g c u a u c g u c a c u a u g c a c c a a g u </p> |      |

[0429]



| 명칭                                | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 서열번호 |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                   | aaugucaugacggcgcauuauccuuucauccgauacaaacgcaugagcugcuu<br>caucuuucggauugcggcuagagggcuacuagugcaaggcgugaugucuuggug<br>uugauuccgguacuugagugucaagaagaugcaguaagcccgguauuccugaugu<br>augagucucacgucuccuaccagguuauaaagugaggguaaccacugccgugug<br>cggccucucuuagagcucgcuacccaaaaagaugcgagacugcaagagacugucugau<br>cgugaguuuggauuugcuccugcauacggggugagggauauuuuuuuggac<br>ccugccuugcugcauauacuauugauuuccuuguuuccgacucaucugcaguc<br>ucauacgcagucagugcuuuugcuacugugacccauacuugagccuggaugaga<br>ggauccucuccaggguauccgugaugucuuucggugcaucauucggccccggc<br>uugugacgaacgggguuuccguugcugcaugcccggaggagagauccugcuauauc<br>gcaaaucucugugcucucucucagacacuccacuccuauuguuugaacugggcg<br>uggcuugggcaagccaucaauucacagcgcccaauguggcuucauuuguuuc<br>ccugcaaggcgcaacauugguuccuauuaccugugagugggagcauaaaagagauu<br>gagagcaccuuugccugagugguuuugugcauucgcuacagcaauccggagg<br>cagaauaccacaagcuccaucauucucugggucaucacuguaagagugaauc<br>cgggagcguacuauuuuaagguacuccuuuuucuccccuccaugagcuccauug<br>gggcgagucugagccgcgagggagcuguuucguacucaaaucggagacauugu<br>uggcagaaggcuuucucgaguuugugcuucgggucgcacucgagauucacaccu<br>ucuaaccgugcgacuucuuugcuccuucggcuuuuauagcuacacggauucuc<br>uguuuuggu                                                                                                                                                                                |      |
| 예시적인 NDV-huIL-12 게놈 RNA 서열 (버전 1) | accaaacaaagauuuggugaugacgagacuacacucaagaauaaauugugcgcaac<br>cuuuuuuuuagacauuuuuuugaguucgaauucgaguccuagggagucagggguuc<br>aacuuuuuuuacauaaauagauuuuuuacacagaauacauuugccaaaaaag<br>gagccuauuuuuuugaguuuuucguuaagagucacaguuacuguaauuccuuug<br>acugcauugccuauaguuuucauguaaguuuuuugugagcacgagucagguaca<br>guacagaagugucuguaaacauuucuuugaguuuugguaaucuaaggagaccuu<br>caaaauuuuagggcagguacuauugcuucaaggauguccuagugggauaagggucc<br>uccaugggagaucaugccuuuaagcacuagggcugauuuauucgcuauuuuuuuga<br>gauuuucgacucuaagaccuaguuuuguaaccucuaaggauucugucugcagucg<br>uuuuagugauguccuuuuuuucccgucagugagagauuuguaagggguaauaga<br>aaucugugucagcgagauacccucagcuuccauauauuacagaccggauaac<br>ugugucauugugacuagcgagauucuggguuuucugaguuuugucucagcgu<br>gcucaccagacucuccgcacagaauaggacggagggcugucccccgguucaauca<br>gcgcagugucauuuucuccuaggaucuuuuuuuauuaguuuaggaaggaugga<br>uaggauugucugcacacgcuccgcuugugagguuaguuuacugucagugugauc<br>ucaucugauuuagacaaaagcguaaccgugccgcuagcaccagauuuucgcauccu<br>caccaccuauuguaaaauguaaggccgcccagguaacccauagacaaaaccaggua<br>acacuccauauuccucgacaugcauaaccuuagagagaauauuuccuuuugugg<br>aacacggagcaaacaguucaugagugaguuuaguuuaguuuuccauugcauacaac<br>acuuuugauguuacuaccccgccuccuuuacagaauugcaugggcauacagauaa<br>auugauagcuaguuagucuaagcuuuuaguuugacccugggaggaaauucaaug<br>ucacaaugcagcauugauacagauucguagggcacugcagauuuuuuacccac | 51   |

[0430]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 서열번호 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>uacuuuauucugagggucagggucgcuuuccucuguaauuuucucuccaauaaggacgg<br/> aacucuuaggacaaauccaucuuugcauguuaccuccgccuguaagauuccuauaaac<br/> aaccgaaaucaaaaaacugaguuuggggucggcccgaauugucguugcggggggguuc<br/> aucucauuugaaaaagagcguaauuguaauagauuuuacugugguacaugcaguu<br/> cgagaaagacucaugaugggcuccgcucccuacagcuaguuauaaggaguucccguu<br/> cuugcacaucuuaccucggguacagaaaaggagauagauugccuuauaccaaggaga<br/> agaugcagucccuaucccucugaacaaguuacguacuagaugucuuuccuccggaug<br/> uuggagauugaguuacaggaugaaucugacuaagugugaaugcgucuuaccuugc<br/> uggagcacucuaaaucuaacucuuugcaaaaugccgcagguugucggguagaugga<br/> ucuuuacucgagcaccuuauucugcacagaagggaacucuaauaaggcucuuug<br/> ggggaaacaacgcccaggauguaucuccuguccccuuucccuagucuaauuga<br/> ggcucuuuccgagacauugauacagauuagcuugggaauuaauuaguuaggaga<br/> caugauagagcucacuuugaucggggcuaguuauugguuuacagcauccgacagua<br/> aaucacagugaguuuagaacuuucucuuucgaguuuaaggccuucuuuuucgg<br/> gauuucucuuuguuagcaaaagauaccguuacagacagcauaaccgggaugauc<br/> gcugaagcaucuuucuaucagguuaucaucuaagacagauagggaacagcagauc<br/> uacuuuuuuccuagaauaaagccggagacacacgucggguagaauacuaauag<br/> uuuugcagacauuucgaaauaaccgucuaucgaauguguguaucggcagauagg<br/> uugaccaggccacugcauuaaccuuugaauagaugacgggaugagauauuugua<br/> cugcaauugugaaaguaagaauuccuggcuaauucuuuguaauaaccaccauaau<br/> aagacaauuuuguccaggccucuuacucucagguauaagauugguagaagacaguc<br/> gaggagcacuucaagugcugcauuucaaauagggcaccacauucgaaucugag<br/> cuucacugauccaauuucggguauugucuaacacuaauuauaggcugauucuuau<br/> ggagguauucuaucuaaagaaccacagacuggccauaauucccgucggaua<br/> uugaaagaauguaauuagcucuaucugggauuagacuccagauuaagcuaau<br/> acucuuugaagauagcuaagucagucucgcaagucuccuccggaucagggcua<br/> gaucuaacuaaauaauuugagguacuguccuaguuuccggaaccacccaaugu<br/> agcucgaaagggaaccgcaacagguucucuguaacagcaacuaauuuacuaug<br/> uaggugcagugugaucucauauauguccuguuuguaauuggaaagaucgaug<br/> ucgaauagagauaaaccaagagcaugaucuugguuaaaccacauuccccucuuu<br/> gacuccuucucagugaacagccuuugagaaucauuggaauuguauguaaggu<br/> gacaccucuaagagagauagcaggggugaauugucucugaguuauaccauacua<br/> gucuauguuagaauuccagccguggguaaaggggacaguaaccgaagauacuc<br/> uaaguuuacauuacaccgagauuuugcaaucgaaagcagcaguccaaauuacuu<br/> cauuauccccuaaaggccagaucaacacggaugaugccuuaggggcagccuuuaca<br/> ugugggcgacauaugagcuauuuuugcaagugagggcagcucuccucuccugugcu<br/> uugacccgagauaugguaccucaucggaggaugucugcugguugaucggucuaa<br/> uucuaauuugcuuggaagauaggaaacaauguaauuuguaucucccgucacau<br/> cuuguaaccccuccgcuuacuaaagaauucaccccucacagauucuaucguauc<br/> aggauuagauacaccagauuuuccugccuccgucaaaggugaccagcuucua<br/> uccgugcauagucgagugcagagaaacauauuagaagagacuaaggggug<br/> guuggaucuacugggagaaaaaacucgucucuaaacagcauugcaugcaugcuag<br/> aaauauugacuauccgcaucagccucuuagugccuaauaggccuccuagaaaggca</p> |      |

[0431]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 서열번호 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p> a u c u u a a u u a c g g u g u u u g u u g u g u c a a c a a g c c c u u g a a u u u g c u u u c u c c u a c<br/> c u a c a g a g c u u g c c u c c a u g a u g g c a u g c g c a a c g c g g g g a u g a a u c a c c u c u u g a<br/> u u a a g c a a g a a u u c a g c c a a u g c c u u c u c u c u g c c u c a u u a u c c u c u g u g u g c a c<br/> u c c a g a c a a u a a g g g a u u u g a a c a a g u u u c a a a u a g g a c u c u u u g c g u a u g u u u c<br/> u u a a g a c a a u a u u u g g g c u u g c a a c a g u c u c a a a a u u g a a a g a g u a u g g g u c g u<br/> u g c a c a g a c u g g c c c a a u c u c c a u u c c c a g g c g g c c u a g u u a a g a u a u a g u c a u a<br/> a u g u u a g g a c u c a g u a a u c c c a c u g c u u c u a g u c g c u u g a u c u c u g c a a a a g c a g u<br/> a g u c c c c g g g u c a c c g a u a u u u c u a g u g u a g a g c c u u g a g u a u u g a a g g u u a c u c<br/> a g u c c c c u a a u u g g g c a g a g u c a g a a c a u a u g a g u g c a c a a a g a g a u g u c c u c<br/> a a u c c a c g a c u g a u u a a g a u c g g g g u g c g a a u g u u g g u g a u g g a g a a c u c a g a g<br/> u c a a a g u a u g u c u g c a c a c a c u c a u u a u a u a g u u u a a a u a g u a a c a g a a g u c u u u<br/> g g g a a g c c c g u u c u c g c a u a g c c g u g c u a c a g u a g a g g c a a u g u u g g c a c a g g a c a<br/> u u a c g g u g u u u u c a c u g a g a u c a c c u g a c a c u a g c a c u a a u u a g a u g a a u u u u<br/> g a g g a c u u g a c u g a g g a u u g c u c c a u c u u u g a a g a u u c g u u u g c u g u a u a u g a a g<br/> a a u g u g u c u g a c c u g a u g g u u u c a c a g a u c c u u c a a a u u a u g g c c a a u c a a a u g a u<br/> u g a c a u g a a u a a u u c c u u g a a g a a u u a u c a c u g g c u u g a u g c a a c u g u g u c a a c<br/> a c c a u c u c c g g a g a g u c g u c u g a u c u u a c c u c u c g u u a c u g c u a u u a c u g a u<br/> u a u c a c c c u g u a c c a u a c a g g c a a c a c g a c a a u g c g a u c u a g c u g c a g c a a g u u g g<br/> a u u g c a g c a a u u g a g a u c a u u g u c c a u a g c u u c u g g c a u a a u c c u c g a u a c c c c<br/> u c u g g c a c u g a c a a u a u a u a u g u c a u c a u u a g g g a c u c u u g a g a g g u c a c a g u c a<br/> g u a g g g u c a c u u g g a g g a u u g a a a g g u c u c c u a c g a a c a u c g a g u g u c c a u c a<br/> g u c u u a g g u g a a u c c a u c g a a g a a g u g a g g u a g g c c c a u c a c u g a u u g a u g g c<br/> a u g a g c g a a c a a u u g a u u g u c u g a u a u c c a a u u a a g a c a g u a c u u u g c a g g<br/> u c a g u u g u u a u g a a g g u u g c a a c u c u c c g a c g g u c u u g c u u u c g g a u c a u g a u<br/> u g c g g u u u g a a g a u a c u c u u u c u u a c a g u c a g u g a u a c g u u u c u u a u u g c u g u u<br/> a a a a g a c a g u u g a c u c a u c g c u a g c a u a c u c u u g g u c a a g g a u a u g c u a u c c u g a a<br/> u g a c u c c a u u u c c c u g a a g a a g g u g c a a u c u g a u c g g c u a g g a u c c c u c c g c c<br/> a u c a c c u g a c a g u u c c u u a a c u c u u u g u c a g c u u a g c g a a g a u c c g u c c a u u a a c<br/> u u u c a c u u c c u c u c c u u g a g c g g a u a u g a u a c u g c c a c a u u g u c a u c u c u a a g g<br/> u a c u c a a g g u c g u c a g a u a u u c c a u c u c u u u a u a u g g a u c a a a a u c a u u u g a c u c<br/> u a a a a a c u c u a u c a a g a g g c g a u a a g u c g a a g u u g c u u c u u u a c a u g u u u c u u c<br/> u g g u c u u c g g a g a g a a g g u u c c g c c u a a a c g a g g c a a g c c a a u u a u c g u u g g g g u<br/> g u g c g a u u g c c u u g u c u u u a g g a c a u g c u c a g g u u g g u g a c a g g g u c a u a u c<br/> u a u a c a u g g c u c a a a u u c a a g u g c a g a u a a a c u c u u a u a c u c u c u c a a c a u g a u a u<br/> c g u g u g a a a u c u c u g c u g a a u c u g c a u g a g u u g c c a a u g a c c u u c c a u a u a u<br/> u g u a u c c a c u u u g a c u c g c g c c a c a c a c c u g c a u u c u c u u u c u g u a c c c g u u g a<br/> u g a u u g u u c c c u u g a a g a a a g a c a g u a c c u g a a g g a u c a u a u c a a a g u c u a c c a u u<br/> u u c g g u g c g c a c a u u u g g c u c c u g a c u g c c u u u g c u g c a a u a c g g g a c u c a a g c a<br/> g u g g g u g a c c c c a c a g a c g c a a c a g a c a c a a c a u c a g c u g c u u g a u u c u g u u c u<br/> a a a c c a g a g a a u a c a g u a g c g a u u g c a u g a g u c a c g g a u u c u g c u a u a u c a u u g g g<br/> g a g g a g g c c a a u u a g a a u g u c u u u a a g c u c c u g c a g g u g a a u g c g a a g a a a u c u<br/> c c u g c a a a u g u a c c u g a c g c u c g a g u a g c u g g a c a g c u c c g u a u g c a a a u c c c u c<br/> c a u u a g u g a u a c a a c a u c g u a g a c u u g a u u a c c a a g u c u u u g c c a g a g c g u c u a </p> |      |

[0432]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 서열번호 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>uuuaccgcaaaaugucaucaaauuuucucugauaagcuucugagaugcaccgccgug<br/> guugauauuuauugaccauauucucugccuccaucauauucgcauacaucauac<br/> aaguuccuggguagacauuguaacuuguuucuaucguagcguacacacgacaa<br/> guucagggagugacaaagacuuggccuaccuuauuggguuagcauaccaaauuuuu<br/> ggccgcagaccuuuguccuagcugccaccauagauccucuggaucuguuuuaua<br/> uggagccauugcaaacuuugcuguggaccauuuugagugaaaccagaaugccggau<br/> ccguacgaauugcugcgaacuccucugaccgggggacauuguuagaccaagauagc<br/> cccagcaguuuuucucuaauugcguacacagccuugugaacaguucuccauaucu<br/> cguugugugaaauuuggaucuuucucuaucuuuccgaaauuuugguugaauc<br/> gggaccuccaaauuagccaguuucuaaacaccuuggggugggagcacuccgguaa<br/> uuucuggaauuugguuagaguuuugguuacuucccuuccgaguuuuaucauuc<br/> ucucaguuacagggagggccgauucaaguauuuuuuuccauugucggcugagaau<br/> gagguugugcgaagucacauucauaggaagcgguaagccaguuauuuuccaguaa<br/> uagaguuuuugcugugaccaauugguagagacagguugagacucugguaggaaua<br/> ucugaugcucugccuuucaaggaccggagcugccauguccuaccggaauugua<br/> accaugagcuguuuugccuuguaucuaugccacuuacauuuuuucuaaaucaa<br/> gagacuaauugacaaggcuugaucugaucgcaugagcacuggcugauugugucac<br/> cugggcaacauuggaauucgagcacgcggccgcauucgguuugauuucugaugcgc<br/> agaagauagguagauacaauugccauuuuccaacuccuuuaauuugacucaacuag<br/> ccagaccuggcuuucuaaccccguacuuuugaggaucuaacuaguaacgggac<br/> gaauucgaaauuccgaagagagauuagauauuucagcaauugcugagacaauag<br/> gucuuauuagucuuugaccacuuuaaaacaaguuagauuugugauugcugcuuug<br/> uacugcuuugaacucacugaguaauugcagucgggagugcuaucgaaucugc<br/> agacgcaggguuuaagucuuugcuugacaccauagcauuuguccgaaauaccuc<br/> gcaaggugugguuuucuaauagaagauuagggggaauuggaucuguaagacuccag<br/> aacacacgaguuuggggcaucuuugcuagaagccuugcgaagggaucuaucugccgag<br/> ugaaggcauugaauuauaaggacuaugaagaguggcuguuuuugugcugacug<br/> cauaggaauauaauaacgcgggagagaaugauugagaccucguuugaacaagaa<br/> gagauugccuacugugagaaauucuccuucggcccccagagugugacuguguu<br/> gggcgguaacagucaguaaccgggucuuucgcuuaggauguuagacaccuugauag<br/> aagauagccugcuguaugcguuuuccaccaaaccguccagggcuuauacgaagacu<br/> ggccauucgaaucugguagucuuugcuaucugggcauguguaucgucuuug<br/> uaauacacauauuuucccuuccuugacagugucacugggugaaauuggguuuuuacc<br/> cuccguagacugagaaccuacgcggcugucaauaaaaagauccaccccuacuccu<br/> ggguaguuugggccaccaguccccgaauaauuuugugacauagguccuuuuug<br/> gguacuuggccgucgaaccuuaaccuccauuagcauuccgcuaggggagcugag<br/> uuauaaucuuuuccucugucuccgugacuucgagcacagcauauacacacccag<br/> gggaguuugcacucacacugcaagacuuccgaauuuugggugucguccagguuag<br/> gaacgcagaguaagaaaagaaauaccuccuuccuugcagauugccggagcacaccaag<br/> ugcuauuacugauaagaaugugagugaucucugcauccagacaauuuacauau<br/> ggguugagcaguaauuggguagcacucaugcaaaugaggguauucgagugcaacc<br/> ugauccuguaugagggcgccgggaauaaauucagauuuuuuagaaugcagaggga<br/> uagaauugauugacaucauagcaucauacaauagauuucuuugccuauccccc</p> |      |

[0433]



| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 서열번호 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p> uauauaaucugggucauggaugggugccccccaccacuguuuuugcagcucca<br/> uuaaucuguaaaggagagaguguuuuugcguucauuuuugugucucaguuuuu<br/> acaaugccaacggagacucaaggggccacuugcuuauauaucuauacuacauacu<br/> ugauuggaaccaagugugaguguaauuuuuucugccuggaaauccuagucg<br/> guaugccuacaagaucgcuagguugcuagcccccaugcuauauaaaaggagagcu<br/> acagauauagccaaggucacucuguuagaauagauugcauuccggauaucaa<br/> gcggcgaugauuuuuugccucucuuuaucauuucuaacgcaacuuggcuaacg<br/> gcggcguccaugauugaggacuguuugcgguagaagcgguagaacggagguuguga<br/> agccuggcucgcaauugaggggcgccucucuuaccguuacccguauaucguc<br/> cuuuuggucaucuacaaccgguauguuuuuuaacucucugaacugacagacuacc<br/> agaacuuucacacaaauuacuaauagggaaaccuucguuccuacucuguuacac<br/> uuuuugugaugggcucucaucugaucuagagauuuauucccaagccauauaaggu<br/> cuuuugugcgccuuuugcuuguaauuagguagcaugcuagaauagcguaggu<br/> auaccaaaaacaaagagauuagauagcaaaacgaauuagguauagagagcagaugu<br/> gcuagucaguuugacauugacuugucuauguuuucuguuugcuuuccucuaacuua<br/> uucaaaggcauuacuugaucgaguuugugacauucccaagcucaguuagagauaucaag<br/> auugccuguuauuuuacuuagagaauuuguaauagagauuuuucuguaaaguu<br/> acaucgaaauccccacugagccuuuaaguuauccccgcuaggaauaaacauugca<br/> ugauuuguuuauacuaauuagagacacggcuuucuaaguuuugcgauuagauacc<br/> ggggggguuuacacauuacuauguuugucacuuugcaguuugcgagucugaaacuu<br/> ugauagucaguuuuguguaagugcgccuucggucuuuugaguuacauacaggc<br/> cgacguauugccgcucaagcaggaauaaauaccagggggacauagggaacguuacua<br/> uucuuuguaauauaaaucuaagucaguuuacuaacaguuaggguguaaguuuc<br/> uucuaucacagaaccgaccugugucaccacuuuugggacaagugccgagggcaauuc<br/> ccugguuuugcuuacggauaagguuuuccaagugggcgacgcauuuauuuag<br/> guuucccgagucagggggcaguuuaccuguaauaccgaaguuugagucugugagucg<br/> uauagaauaggguuaccggugauuaagccgcuaccgaauaaugagcugaguuugau<br/> uguucccuacaccuacuuagucuuuaguuuaguuuuccacagcuaguuug<br/> uaaagugccugaaugucagcuuuuuuagcagguuaguuuuguguguccga<br/> auacuguaugcauuucguuagguuacagguuagcucuaacacacuuugcugugc<br/> aauuuuugaugcagucuaauuccugagcuuuuuuuuuuuuuggucuuuacaaac<br/> ugcugcaucuuuccaaccugccacugcuaguuugcgaauuuccgucagugaccuau<br/> cacagccuauuugguugcgcauugcucuuuuaagucggaggauguuugcgagca<br/> uuuuuguuuugcuguaucagagcugcgccgcuuuuuuugcgcgaguuugca<br/> accccaagagccacaccgccaauuuuugcgccuauuagggcgcccuugucuuuuuu<br/> ccagauuguaucacagacucuuuauuacuuacggauagagucaccaagggggguga<br/> gcaaaugggucaauuuccuuguuuagcauccaagggggcuuucgacaugccuc<br/> cuuauuccuuugggcagauucgggagagcuuuaacuaugauuaguccugucgggag<br/> gagguuauuaguuugacggcuuuugucuccuuaaccacaauuccugagcugcaa<br/> gagggccugccaucauagguuuugccggacagauagcaucaguuaccagcgcaacc<br/> cggaugucagcauauagguugcugggguuuuugguagaaggucugggagcccauc<br/> ugcaccugggagggcgccaaccgggauccagaauucuuuacccguguuuuuuuac<br/> uugauagacagguaaacuaacuguaauuauaagacagauuaguuuuuuguguc </p> |      |

[0434]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 서열번호 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p> a u g a u g a u c u g g g u g a g u g g g c g g a g c g c a a u c u c a g a g a c g c a g c u u a u u c u u<br/> a a a a g g a u u g u a u u u g g c a a g g g u g u g c c c c u u c u c c a g c u u a g u a g a g g u a a c c<br/> u c g u g g u c g g c g g u c a c u g c g a c a g c g c g u u g g g u a c c u g c u u g g a u a a u g a u u u<br/> u a a c g c u c c g c a g g c a c g c g g u u u g a c u c c a g a g u a u c u u g g c c a c c u g a g g a g a a<br/> g c a u u u g c u a u g g g a u a g c a g g c u g u c c c a c u g c u a g a g a a g a a g g u g c c a a a g<br/> c u u a g u c c g u g c a c c u c u u g c u u u u a c c a a c a c g g a a g g c c c g a g c a c a u c a c u g a<br/> g c c c g a c a g a u a g a u c a a g g c u c c u a u u u u c u u u u c c a g c u u g u c a a a u g u c a c u<br/> u u c u u c c c c u u c c u a u c u a c a g u g g u c a u a a g u c c a a u a u g c a a g a a g a g g u u a g c<br/> a u a g u a u c c g c u g u c a g a c u u a g a c a g a g a u u u a a c c a a a g g a c u c c u c g g g u c u a<br/> c c u c c a c a u u a a u a g u g a c a u u g a g c g c a a g a u u g u a c a g a c u c g a g c c a g a a a c c<br/> u u c a a u a c u g c a g c u g g g a u c u u g u a g a c a u c c c u c u u c g u a c c a c a g u c a a g g a<br/> g c a a a g u c a c c c u u g u a u u c u a g g g u u c c a c u c c c g g a a u c u c u c u g g c g c u<br/> u u c a c g u g c u u g a c u g c a u u c a c u g a u g a g u a u u u g u u g c c a c a a c c c u a c a g c<br/> u u u g c a g c a c u u g g g g u g c c u g c a c u a c u g a g a a a c c a u u c u c u c a g u a u u a g u<br/> u g c a c u c u u c u u g c a u g u g a c u a u c a u a g u g a g a c a g g c c c u u g c c a g c u c a a u a a<br/> g g u c u c c g g u a u u u g g g a c g c u u c c u a g g c a g a g c a u c g c a g c g g a a g u a a c u c<br/> g c g c u u g g g u u u a u c a u c g a u c a u g c c g a c g g u g g c u c u u c a u u c c c a a c u u g a<br/> a a g a u g a a u c c a u a g g u g g u g a u g a a u a c u g a g u c c u c c u a c u a u c a g u c c a c a a<br/> g u c a a g g c g c u g a u c c u a u a u u g c g g g c g a u u u g c u u c u u c c c a u c c u c u g u g<br/> u c u u g u a g g a c g a u c g g a a u g c u a a c a g g u u g c u a g a a g a a u g g g c a g a a u c a a a<br/> g u a c a g c c c a a u u g c c u a g a u g a g u c c a u c u u g g c a c a a u u g g g c a c u c c a a u u<br/> c u a c c c g u a u u u u u c u u a a u c u u a a a g u a g c u a g a u u a a u a c g g u a c g c g a<br/> u c a u u c a g u g g g c u g a g g a a g c g a g a g a g g a u u g c c g c u u g g a g a g u u g g a c c u<br/> u g g g u c c g c g g a u c a u u a g g a a g c a u u c a g a u a g c u a c a c u c u a u c a a u a g u c a<br/> c u g c c c g a a u c u g a a a g c a u g a a g a a g u a u g c a g a g c u u g a u u u a g u u u u a u a<br/> a a a a u c c g g u u c u c a a g g g a g g a u u u u g u g g c a c a g u c u c a c u g u u g a a a u u c<br/> a g g g c c u g c a u c a g c u c a u c a a a a c u g c c a g c a u g u u u g a u c u a g a a g a u c u g<br/> c c u c u a g g a u c c a u c a g a a g c u u u g c a u u c a u g g u c u u g a a c u c c a c c u g g u a c a<br/> u c u u c g a g u c u u c a u a a a u a c u a c u a a g g c a c a g g g c c a u c a u a a a a g a g g u c u u u<br/> c u g g a g g c c a g g c a c u c c c a u u a g u u a u g a a a g a g g u c u c u c u g g a a u u u a g g c<br/> a a c u c u c a u u c u u g g u u a a u u c c a a u g g u a a a c a g g c c u c c a c u g u g c u g g u u u u<br/> a u c u u u u g u g a u a u c u u c a u g a u c a a u c u c u c a g a a g u g c a a g g g u a a a a u c u<br/> a g a g u u u g u c u g g c c u c u g g a g c a u g u u g c u g a c g g c c c u c a g c a g g u u u u g g g<br/> a g u g g u g a a g g c a u g g g a a c a u u c c u g g g u c u g g a g u g g c c a c g g g g a g g u u u c u<br/> a g a u c c g c c c a c c g c c a c c a c u g c a g g g c a c a g a u g c c a u u c g c u c c a a g a u g a<br/> g c u a u a g u a g c g g u c c u g g g c c c g c a c g c u a a u g c u g g c a u u u u g c g g c a g a u g<br/> a c c g u g g c u g a g g u c u u g u c c g u g a a g a c u c u a u c u u u c u u u u c u c u u g c u c u<br/> u g c c c u g g a c c u g a a c g c a g a a u g u c a g g g a g a g u a g g a a u g u g g a g u a c u c c a<br/> g g u g u c a g g g u a c u c c a g c u g a c c u c c a c c u g c c g a g a a u c u u u a a u g g c u u c a<br/> g c u g c a a g u u c u u g g g u g g g u c a g g u u u g a u g a u g u c c c u g a u g a a g a a g c u g c u<br/> g g u g u a g u u u u c a u a c u u g a g c u u g u g a a c g g c a u c c a c a u g a c c u c a a u g g g c<br/> a g a c u c u c c u c a g c a g c u g g g c a g g c a c u g u c c u c c u g g c a c u c c a c u g a g u a c u c<br/> a u a c u c c u u g u u g u c c c c u c u g a c u c u c u g c a g a g a g u g u a g c a g c u c c g c a c g </p> |      |

[0435]

[illegible]

| 명칭                                                                             | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 서열번호 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                                | <p>agcagcugccagggcccuccuugcugcugggguuagcuuuagcucggcagccaua<br/> uccucguuaaagcuaucucccugagccugagcguacucuaacuaagucuccagaa<br/> ugaugugcucuaaaagucccugggcaauugguauuuucccaguaccuuuaucuaagg<br/> acugaugccauacccaugggcaagaguuuuuuugcuaucugggcagggcgcaaa<br/> gcuaucuggucacuaucaccaaguaauugcauguaacggcgcauuauccuuuca<br/> uccgauacaaacgcagagcugcuuacucucuggaugucgccugagaggcuacua<br/> agugcaaggcgugaugucuuugguuuuuuuuagcuaucugagugcaagaagaug<br/> caguaagcccgguaauuccugauguaugagucuaacucccuaccaggguuaauaa<br/> guagagguuaccuccugcguguuugcgccucucuuagcucgcuaacaaaaagau<br/> gaggagcugcaagagagucugcugaucgugaguuuggaugugcuccugcauacgggg<br/> uagaggauuguaauuuuuuggaccucgccuugcugcauauacuuauugauucgcc<br/> uuuuuuuccgacucacugcagucacuaacgcagucagucuuuuugcuaucugac<br/> ccauacuuaggccuggaugagaggauccucuccaggguuauccggugaugucuuu<br/> ggugcaucacuuuccggcccggcugugagcgaacgggguuuccguugcugcauagcc<br/> gaggagagaguccugcuaucacgcgaauucucugcucucucuaagacacucca<br/> cuccuaauuuuagaaugggggcgugccguuuggcaagcccauacuaagcacggc<br/> caaugugcgcucauucuuuuuccugcaaggcgcaacauugguuccuaauaccug<br/> gaguggggagcauaaaagagauuagagagcaccuugccugagugguuuuuuuugc<br/> cuucgcuuaacagcauuccggagcgcaauaaccaaaagcuccaaucauucucggg<br/> ucaucacuguuuagagugaaauaccgggagcucacuuuuuagguacuccuuuuu<br/> cuuccucccaugagcuccauuugggcgagucugagccgcgaggagcuguuucgua<br/> cucaucaaaauacggagagacauuugcgagaaggcuuucugaguuuugcucggg<br/> gcucgcacucgagauuacaccuucuaaccgugcgacuaauugcuccuucgccu<br/> uuuauuguaacucacgggaucucuguuuggu</p> |      |
| <p>예시적인 NDV-<br/> huIL-12 게놈<br/> RNA<br/> 서열 (코돈-<br/> 최적화된)(버전<br/> 2.1)</p> | <p>accaaacaagaauuuugugaaugacgagacuaacucaagaauuuuugcgcaac<br/> cuuuuuuuuagacauuuuuuuuagauucgaauucgaguccuaaggagucaggguuc<br/> aacuuuuuuuacauaaauuagauuuuuuacaaaggaauacauuugccaaaaaag<br/> gagccuauuuuuuagauuuuuuuguuuagagucacaguuacuguaauuccuuug<br/> acugcauugccuauaguuuuuagauagaauuuuuuuuugagcacagucagauaca<br/> guacagaagugucuguaaacauuuuuuugauuuugguuuuacuaaggacagccuu<br/> caaaauuuuaggcgagucuaugcuuacagauuguccuagugggauaagggucc<br/> uccauggagaucaugccuuuuuagcacuagcgugauuuuuuagccuauuuuuuuga<br/> gauuuuugacucuaagaccuaguuuuuagaaaccuaggaucugucugcugcacug<br/> uuuuuagugauugccuucuuuuucccgucagagagagauuuaagggguaaauga<br/> aaucugugugacggagauacccucagcuuccauuuuuuacacagaccggauaac<br/> ugugucaauugugacugcgauuagcuggguuuucugaguuuugcuaagcgu<br/> gucaccagacucuccgcacagaauaggacggagcgugucccccggcuucaaaca<br/> gagcagugucauuuuuuccuacagacuuuuuuuuuuuugguuuuaggaugga<br/> uaggauugucugacacgcugccgcugagagguaaaccugguacugugauc<br/> ucaucugauuuuagacaaaagcguaaccgugccgcugcaccagaguuuucgcauccu<br/> caccaccuauuguaaaaugagggcccggcagguaacccaugacaaaaccaggua<br/> acacuccauuucuccugcauugcauaaccuuuagagagaauuuuuccuuuuuggg<br/> aacacggagcaaacaguuuagagagauuagaaaguuuuccauuugcauacaac</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 52   |

[0437]



| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 서열번호 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>           acuuugaugauuacuaccccgccucccuuacagaauugcauggcaauacagagauaa<br/>           auugaugagcuaguuugaucuagaaagcuuugauuuggacccugggaggaaauucaauug<br/>           ucacaaugcagcaauugauacagauucuguaaggcgacugcagauuaauuacccac<br/>           uacuuuauucugagggucagguccuuuccucugauuuuucucuccaauauggacgg<br/>           aacucuuuggacaaauccaucuuugcauguuaccuccgcuagauuccuauaaac<br/>           aaccgaauuacaaaacugaguuuggggucggcccgaauugucguuugcggggguuc<br/>           aucucauuugaaaagagcguaauuguaauagauuuucaugugguacaugcaguu<br/>           cgagaaagacucaugauggcuccgcucccuacagcuaaguaaaggaguuuccgugu<br/>           cuugcacauuuuacucggguacagaaaggagauagaugccuuauaccaaggagga<br/>           agauugcaguccuaucccuugaaacagauucgucuaagugaguuuccuccggau<br/>           uugggagauugaguuacaggaauucugacuagugugaaugcgucacuuugc<br/>           uggagcacucuaauuacacuuugcaaaaugccgagguuugcggguagaugga<br/>           ucuuucacucgagcaccuauuucugcacagaagggaacucuaauauggcucuuug<br/>           ggggaacaaacagccaggauaguuucccuuguccuccuuuccuugaucaauuga<br/>           ggcuuuccgagacauugauuacagauuagcuggggaauuaauuguaaggaga<br/>           cauugauagagcucacuuugaucggggcuagaaugguuucacagcauccgacagua<br/>           aauacucagugaguuuagaaauucucuuucugcaguuagccucuuuuuucgg<br/>           gaaucucuuugugagcaagagauaccgugacagacagcauaccggggaucua<br/>           gcugaaagcauucucuuucagguuaucaucuaagacagauugggaacagcagauca<br/>           uacuuuauuccugaaauaaggccggagauacacagucggugcaagauacuaauag<br/>           uuuugcagacauuucgaaauuuccguuucugcaaguuuggugauuccgucuuug<br/>           uugaccaggccacugcauguaaccuugaaugaaugacgggaugagauauuugua<br/>           cucgaauguuuggaaugaaauuccuugcgaauucuuuguaauuaccccauauu<br/>           aagacaauuuuuccaggccucuuacucucagguaaugaguuugguaagacaguc<br/>           gagggagcacuucaagugcugcauuuacaaugggcgaccacacucugaaucugag<br/>           cuucacugauccaaauucggguuuugcauacacuaauuauugcgucuuuuuau<br/>           ggagguauucuaucuaaagaaaccacagacuggccaaucacuuuccgcuuggaua<br/>           uuugaaagaauguaucuuagcucuaucgugggauuagacuccagauuaagcuaa<br/>           acucuuugaaugauagcuagucagucgaaagucuccuccgaaucaggguag<br/>           gaaucacauaaacuuuuuugagguacucuguccuaguuuccgguaaccaccaag<br/>           agcucgaaaggaaccgcaacagguucucucugauacagcaacuaauuacuaug<br/>           uaggugcagugugaucucauauuuguccuuguuuguaauuggaaagaucgau<br/>           ucgaauagagauaaacccaagagcaugaucuugguuaaaccauuccccuucuu<br/>           gacuccuucucagugaaacagccuuugagaaucauuuggaauuguaaggu<br/>           gacaccuguaagagagauagcaggggugaaugcaucugaguuuacacuaucua<br/>           gucuauguuugaaugauuccagccguugguuaaggggagcauaaccgaagauacuc<br/>           uaaguuuacauuacaccgagauuuugcaaucgaaagagcagcaguccaaauuacuu<br/>           cauuuaccccauagccagaucaacacggauugaucccuuaggggagccuuuaca<br/>           uugggcgacauuagagcuauuuuugcaagugaggcagcucuccucuccugugucu<br/>           uuagcccgagauuugguaccucacugggaggaucuuugcugugucacuggucaa<br/>           uucuaauuugcuuggaagauuggaaccagaaauuuguaucucuccgucugacau<br/>           cuuguaacccuccgcuuacacuaagaaucaccccuacagauucuaucguauc<br/>           aggaauagauacaccagauuuuuccugccuccgucaaaggugaccagcuucua         </p> |      |

[0438]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 서열번호 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>uccgugcauagucugccagugucagagaacacauauaagagagacuaaggggug<br/> gugugaucuacugggaggaacacacgucucuaaagcagcauugcaugcaugcua<br/> aauaauugacuauccgcaucagccucugaugccuaauaggccuaguaagcgca<br/> aucuuaauuacguguguuuguguguaacaaggccuugaaauugcuuucuccuac<br/> cuacagagcuugccuccauauggcaugcgcaacgggggaugaaucaccucugua<br/> uuaagcaagaaucagccaugccuucucucugccuauuauccucugugugcac<br/> uccagacaauaagggaauuugaacaaguucaaaaggacucuuugcguauguuuc<br/> uuaagcaacaauuuugggcuugcaacagucuaaaauuagaaagauaugggucgu<br/> ugcacagacuggccaaucuccauuccagggccuaguuagauauuagucuaa<br/> auguuaggacucaguaauccacugcuucuaugucguugaucucugcaaaagcagu<br/> aguccccgggucacccgaauuuucuaugugagagccuugaguuuagaggguuacuc<br/> agucccccuauuugggcagagucagaacaauagugcacaagaagagauuccuc<br/> aauccacgacugauuaagauccgggugcgaauguuugguugaggagaucagag<br/> ucaagauugucugcacacaacucauuauauaguuuaauaguaacagaagucuu<br/> gggaagcccguucugcauagccgugcuacaguaaggcaauuuggcacagagaca<br/> uuacgguguuuucacugagauacccugacacuaagcacaauuagauaaauuuu<br/> gaggacuuagacugaggaauugcuccaucuuuagagauucguuugcuuauuagag<br/> aauugugucugaccugauugguuucacgauccuucuaauuagggccaucuaauuag<br/> ugcaugaaauaauuccuugaaagaaauuacacugggcuugaugcaacuguguaac<br/> accaucuccggagagucgucugaucuuaccucucugcuuacugcuauuacuuugau<br/> uauaccuccuagaccuacagggcaacacgacaauccgacucuaugcugcagcaauugg<br/> auugcgacaaugagaucauuguccauagcuucuggcuaauuccuucgauaccccc<br/> ucuggcacugacaauuauuagucacauuagggacucuuagagggucacagucua<br/> guagggucacuuuggaggaauuagaaaggucuccuacgaacaucguaguguccauca<br/> gucuuaggugaauccauucgaagaaugagguagggcccauacacugauuaguggc<br/> augagcgaaacaauuugauuugucugauaucucaaauaagacaguuuuugcagg<br/> ucaguuuuuagaaagguugcaacucuccgacggucuuugcuuucggaucaugau<br/> ugcgguuugaaagauacucuuucuuuacagucagugauacguuucuuuauugcuguu<br/> aaaagacaguuacucaucgcuagcauacuuuggucaaggauaugcuauuccugaa<br/> ugacuccauuuuccugaaagaaaggugcaauucgucgcuaggaucccuuccgcc<br/> aucaccugacaguuuccuuaacuucuuugucagcuuagcggaagauccguccauaac<br/> uuucacuuccuucuccuugagcgaguuagauacugccacauugucacucuaagg<br/> uacucaagggucgucagauauuccaucucuuuauuaggaucuaaaucuuuagacuc<br/> uaaaacucuaucagagggcgaauagucgaaguuugcuuucuuuacauuuuucuu<br/> ugguucuuugggagagaaaggguuccgcuuaacgaggaagccaauuauugcuuugggg<br/> gugcgauugccuugucuuuaggaacauugcagguuugguagacagggucauauuc<br/> uauacauuggcuaaaucagugcagauaaacucuuuacucucuaacauuauu<br/> cgugugaaauucugcugaaucugcaugauuugcccauagaccuucccauauu<br/> uguauccacuuugacucggggccacacaccugcauucuuuucuguaaccgguuga<br/> ugauuuguccuugaagaaagacaguuaccuagaggaucauacaaagucuaaccau<br/> uucggugcgacauuuggcuccugacugccuuugcugcauacggggacuaagca<br/> gugggugacccccacagacgcaacagacacaacucagcugcuugauucuguuu<br/> aaaccagagaaucagugagcgaugcaugacggaucugcuauuauuagggg</p> |      |

[0439]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 서열번호 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>gagggagccaaauagaaugucuuuaagcuccugcagguuagaaugcgaagaaucuccugcaaauguaaccugacggcucgagugagcugggacagcuccguauagcaauccuc</p> <p>cauuagugauacaaacauagacuuagauuacccaagucuuuugccagagcgucua</p> <p>uuaaaccgcaaaugucaucaaauuucucugauaagcuucugagauagcaccggcgug</p> <p>guugauauuauguuagaccuauucucugccuccaucauauugcauacaucaauac</p> <p>aaguuuccuggguaagacauugaaacuugucucuuucguauugcgucacaacgacaa</p> <p>guucagggagugacaaagacuuggccuaccuuuaggguuagcauaccaaauuguu</p> <p>ggccgcagaccuuuguccuagcugccaccuacagaugccucuggaucuguuuuaua</p> <p>ugggagccauagcaaaauugcgugugggaccuuuugagugaaaccagaaugccggau</p> <p>ccguacgaaugcugcugaacuccucugaccgggggacauuguuagaccaagauagac</p> <p>cccagcaguuuucucuaauugcguaacacagccuugugaaacguuuccauaucu</p> <p>cguuguuuguaauuuggaucuuucucuaauuccgaaaauuuguuugguuagaauc</p> <p>gggaccucaaauuagccaguuucuaaaacaccugggugggagcacuccgguuu</p> <p>uucuggaauuuguguuagaguuuuguguaucugccuuccgaguuuuaucauuc</p> <p>ucucaguuacagagagggccgaaucaaguuuuuuuccauugucggcgagaa</p> <p>gagguugugcgaagucacauuacaggaagcgguagcccaguuauuuccaguaa</p> <p>uagaguuuuugcuugaccaauugugagagacagugugacucugguaggaaua</p> <p>ucugaugcucugccuuuacagggaccggagcucgccauguccuaccgaauguuua</p> <p>accagagcuguuuuugccuuuagucuaauugccacuuacuuuuuucuaaauca</p> <p>gagacuaauagcaagggcuuaauucgucgcaugagcacugggcugauugugucua</p> <p>cugggcaacauaggaauucgagcacgcccggcauucgguuugauucuuagugcgc</p> <p>agaagauagguagauacaaugccauuuuccaacuccuuuauaaugacuacaucag</p> <p>ccagaccuggcuuucuaaccccgucacuuuugaggaucuaacuaagaaacgggac</p> <p>gaucucgaaauuccgaagagaguuuagauuuuacagcaauugcugagacaaug</p> <p>gucuuuuuagucuuagaccuuuuuuuacaaaguuuaguuuguuugcugcuuugg</p> <p>uacugcuuagacucacugagaaugcgacugcggaugugcuauagaaucgac</p> <p>agacgcaggguuuagucuuugcuuugacacacauagcauuuguccgaaauacccuc</p> <p>gcaagguuguguuucuaauagaaguuaggggaauaggaucuguaagacuccagu</p> <p>aacacacgaguuuggggcaucuuugcuuagggccugcaagggauacuaccugggag</p> <p>ugaaggaucuuagaauguaaaggaucuaugaagagugcguguuuuugugcugcu</p> <p>cauaggaauaauaacgggagagaaugauagacccuguuuagauacaagaaau</p> <p>gagauugccuacugagaaauucgcuucggcccccaugagugugacuguguu</p> <p>ggcggguaacagucagacgggucuuucgcuuaggauguuagacaccuugauagau</p> <p>aagauagccugcugauugcguuuuccacaaaccguccagggcuuauacgaagacu</p> <p>ggccauucgaaucugguagucuuugcuacucgggcaugugucuuuagucuuug</p> <p>uauaucacauuuuuccuuccuagacagugucacugggugaaauuggguuuuuacc</p> <p>cuccguagacugagaaccuacgcggcuguaaauaaagauccaccccuacuccu</p> <p>ggguaguuugggcaccaguccccgaauaauuuugugacuuagguccuuuucgu</p> <p>gguacugggcgucgaaccuuaaccuccuagauaccuaccgcuagggagacugag</p> <p>uuauaaucuuuuccucugucuccugacuuuucgagcacagcauacacaaccag</p> <p>gggaguuugcacucacacugcaagacuuccgaaauuuugggugucgucagguuag</p> <p>gaacgcagaguaagaaagaaauaccuccuugugcagauugccggagcacaccaag</p> <p>ugcuaaaucugauuagaaugagugaucucugcauccagacaauuuacauuuu</p> |      |

[0440]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 서열번호 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>ggguguaagcaguaauaggguagcacucaugucaaaaggguauucgagugcaacc<br/> uagauccuguaagugcggccgggaauaaaauucagauuguucuuugaaugcagagggga<br/> uagaaugaugugacauacacagcaucaucaauagaguucuuugccuaucggccccc<br/> uauauaaucugggucauggaugagugccccccaccacuguuugcagcucca<br/> uuauucugauaagagagagauuuuuugcguucauuuuugugucucaguuuuu<br/> acaaugccaaaggagacuaaggccacuugcuuauauaucuaucuaucacucuauc<br/> ugauuggaaccaaguguaugauuauucuuucugcccggaauccuagucg<br/> guaugccuaaagauagcugugugcuagccccaugcuauauaaaaggagagcu<br/> acagauauagccaagugcucacuguuuagaaauagauugcaauccgggaauaaca<br/> gcggcgaugauuuuuugccucucuuucauauucuaacgcaacuuggcuaacg<br/> gcggcgccauugauugagagcuguuugcggugaaagcggaagagagguuguga<br/> agccuggcucgcaauugagggcgccgcccucuuaccguuacccguauaucguc<br/> cuuuugucucuaacaaccgguauguuuuuucuaacucucugaacugacagacuacc<br/> agaacuuacacaaaauacuauuagggaaccuucguuccuacucuguuacaca<br/> uuuuuguaugugcucucacucugaucuagaguuuuuuuccaagccauauaaggu<br/> cuuuuguuugcggcuuuugcuuugacuauagguagcugcuagaaucagcuaaggu<br/> auaccaaaacaaagagauaugauagucaaaacgaauagguauagagagcagauugu<br/> gcuagucaguuugacuugacuugcuaguuuuugugcuuuccucuaacuua<br/> uucaaaagcauuacugaucgaguuugacauuccaagcucaguuugagauucaag<br/> auugccuguuuuuuuacuuagagaauucuguuuagagauuuucucugauaaguu<br/> acaucgaaauuccccacugagccuuuaaguuuucccgccuaggaauaaacauugca<br/> ugauuguuuuuacuuuagagacacggcuucuccauaguuuuugcgaugauaccc<br/> ggggggguuuacacucuaacuguuugcucuuugcaguuugcggaugacugaaccuu<br/> ugauagucaguuuuguguaagugcgccuucggucuuugaguacauacaggc<br/> cgacguauuugcgcuacagcaggaauaaauaccaggggacauagggaacguacua<br/> uucuuuguaacaaauaaaucuaagucaguuucuaauacaguuagagugucaaguuc<br/> uucuaucacagaaccgaccugugucaccacuuuuugggacaagugccgagggcaaac<br/> ccugguuuugucuuacgggaagguuuccaagugugcgacgcauuuuuuag<br/> guucccgacugaaggggcaguuaccuguaaucccaagauuagugucugagucg<br/> uauagaaugggguuaccggugauuaagccgcuaccgaauuuuagagcugaguuugau<br/> uguucccuacaccuaacuuaagucaaauaaguuuuccauuuuccaccagcuagauug<br/> uaaagugccugaaugucagcuuguuuuuagcagguuagguuuuuuguguccga<br/> auacuguaagucuuucgguuagguuacagguuagcucuaaccaacuugcugugc<br/> aaauuuugaugcagucuaauuccugagcuguuuuuuuuuuuuugucuuuuaaaac<br/> ugcugcaucuuuccaagcggcacugcuaguuugcgauauuccgucagugaccucaug<br/> cacagccucauuuguuugcgcaaugcucucuuuuuagucgaggauguuugcgagca<br/> uuuuuuuuugcuguuuagcagagcugcgccgcuuuuuuuugcgcgaguuugca<br/> acccaagagccacaccgccaauuuuugcgccuauaagcgccccugucuuuuuuuu<br/> ccagauugauacagacucuuuugauuccuacggauagagucaccaaggggggguga<br/> gcaaaguggucaauugccuuuuuugauugcauccaagggggcuuucgcacaugccuc<br/> cuuauuccuuugggcagauucgggagagcuuacuaugauuugauuccugucugggau<br/> gaggguguauguuugacggcuuuugucuccuguaaccacaauuccugcagcugcaa<br/> gagggccugccaucaauugaguuuugccggacagauagcaacucaguccagcgcaacc</p> |      |

[0441]



[illegible]

[0442]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 서열번호 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>           cugguauaaauucugcuacuucagcuugugcacgggaucacccaucacuucgauagg<br/>           cagggaucuccucugcugcagacaggcagaguccuccuggcacuccacggaauc<br/>           cguacuccuuguuauucgcccgcacccucucggcgcuacaggguugcugcuccgca<br/>           uugucacucccuuguggucagaggaucucccugcuagacuucacagaaaaugucagau<br/>           cggugggagauuguggucagccaccaacaggguagaaccggccgcuauaaauucuuaggc<br/>           cucgcaccgcaggaaggucuuuuuuugcuccuucugauccuucaggaugucu<br/>           guggaccagaugccauccuccuucuuugugcagcagcagcagggaugugcucagcac<br/>           cucuccucccuugugacagguguaucugccggcgucgccgaacuccuucaccugga<br/>           uuugcaggguucuuugccguucccagcaccucggagcucugauccaguguccaggu<br/>           gaugccauccuccucggguugugcagcagcagcaccaccaucucggcaggggcga<br/>           cgggaucaccaguccagcaccacguacacauccuuuuuaguuuccagauucg<br/>           accagaggguagaggccagaaacaccagggaagaaacauagauagaccagcugcuag<br/>           gcacauggugggcguuacccguauuuuuuuaaccggggggggaucgggu<br/>           cagauuccguugauugccgagugacagggaaccgcuacguugggcagauaau<br/>           uagccauuuagagcaaggcgcuugauuuuccugauuuuccugaucgacccggcug<br/>           caucuaauugcuuagggagcuuggcugaagaacucgggugcauuaggcgugacau<br/>           gaucaaugcacggacaguguccuuuuccacuccuauaucaggcccgcagucagug<br/>           cggguuuaucaauucagauuggauugggcacugguugcgaaaguuauuaagug<br/>           cauuucggcuccuugugucacauagggaaggggucuccaggggccuagaaacuaaaa<br/>           ccgggugagagucgggcaacugcccguagaucacucagagauaaauguuuggcaca<br/>           ccggggauccagaaucuaucuuuccaaguuggcuccauagacugcaacagaugu<br/>           uuucagcuguuugauuuucggaccgcaucauagggaugaggaugucuguuucaa<br/>           acaagauucagcugauagucacacuuacuuacucucugauaucgcccucacau<br/>           agacaucaucgcuugcacaagucuaacaggugggcuggaugauccgcagauaca<br/>           ggguauugcuuggcucugccuugaucggagagcaugaggguugcaccagcuga<br/>           uaguugugacuccuccauuguccauauugcugugucacgucugugcccu<br/>           uuuccaggggcgccuugacuugguucugcgguuuuccuagucuuuccggcga<br/>           uggguugacuccuccugcuugagucggagcuugguuauucccuuugggggc<br/>           ucgaccaugggccuuuuuagcauuggacgaauuuauugcugagcuugucaagcau<br/>           caacagcagagauugcuugcuccgguccugagcugugugucgacggcuucguc<br/>           guggccuuggguggggggcuugucggcggaugugccggcgggcugcaucgggg<br/>           gucguuuugcucggguugugauugguuuugucagauucugucgucgagggg<br/>           uuugcuugacugccggugggcuggaugucccaugcuucccaugcugcgcuca<br/>           gcaccuuggucuuugccuugugggauugcacuccuuccaagucucugcuguuu<br/>           acccugggcuguaauuauugucuaugacaguccacuugucuaauuagcucg<br/>           ucgaucucugcaucuguaaaggugggccauuuuguccugucuaucagguaagg<br/>           agagagcagagacucgggagacuugcccgaucucugaaauucccuuucuaaccg<br/>           uacuuuuuuuuaauuccucggcucuguuuuuauuugauuuguaugagccgcauuguc<br/>           cuuguguaucuaaggcguaaguuuacagcagggggaggaggaaaggagg<br/>           gauguuuuguaaggguuggucauauagagccgcaauucgaggggucgacuacg<br/>           ggugagggcauugggauuuuuuggaagcagcugggguuuuuguccauaau<br/>           ccccgagucggugucuuauucuuugggauugcccagggauggggggagggcccgau<br/>           uggggagugcccuugcagaguuuugcgccuccuuccuagcuauuuugcuaccgcuc         </p> |      |

[0443]

| 명칭                                                               | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 서열번호 |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                  | ucaucagauccaggaaauugggucucccaucccggcuucugguugcccuugcga<br>ucuaauccgauccgcuugagagcuuggggacccccccucgcuaggccagugaggga<br>ucccgacuuguuagagagcgauucuaugcugcugguucucccgagagaccgguug<br>ggagcagcugccaggccccuccuugcugcugggguuagcuuagcugcgagcc<br>auauccuguuauugcuacuucccugagccugagcguacucuaaccaagucucca<br>gaauagugugcucaaaagucccuggcaaaugguauuucccaguuacuuuaucu<br>aggacugaugccauaccgauggcaaggaguuaguuugcuaucugcgagggcg<br>aaagcuaucugugcacuaucaccaaguuagucagugacggcgauuauccuu<br>ucauccgauacaaacgcaugagcugcuuacucucuggaugucgcuagagggcu<br>cuaagugcaaggggcuagugcuuugguuuauuuccguacuugaguguaagaaga<br>augcaguaagccccgguauuccuugauguagugucacgucuccuaccagguuauaa<br>uaaugagagguaccaccugccguuugcgccucucuuagcucgcuaccaaaaa<br>gaugcgagcugcaagagacugucugaucugaguuuggauuguguccugcauacg<br>ggguagaggauuuuuuuugaccugccuugcugcauauacuuauugauuuc<br>gccuuguuuuccgacucaucugcagucuaucagcagucagugcuuuugcuacug<br>gaccuauucugagccuggaugagaggauccucuccaggguauccgguagugcu<br>ucugugcuaucucucggccccggcugugacgaacggggguuccguugcugaug<br>cccgaggaggagauccugcuaucaucgcaauucucugugcucucucucagacacu<br>ccacuccuauuuguuagacugggcgugccguuugcgaagccaucauucuaagcac<br>ggccauugugcucuaucuguuucccugcaaggcgcaacauuguccuauuacc<br>ugugaguggggagcauaaaagagauuagagagcaccuugccugaguguuuguu<br>cauucugcuacagcaauccggagggcagaauaccacaaagcuccaucaucuuu<br>gggucaucacuguuagagugaaauaccgggagcugcuacuuuuagguacuccuu<br>uuucuccccuccauagcuccauuuggggcgagucugagccggcaggagcuguu<br>guacucaucaaauacggaagacauuugcgagaaggcuuucucgaguuuugcgu<br>cgggucgacucgagauuacacaccuucacccgugcgacuucaauugcuccuucg<br>ccuuuuuacguaacucacggauucucuguuuggu |      |
| 예시적인 NDV-<br>huIL-12 게놈<br>RNA<br>서열 (코돈 -<br>최적화되지<br>않은)(버전 3) | accaaacaaagauuuggugaauagcagacuaacacuaagaauauuugugcgcaac<br>cuuuuuuuuagacauuuauuugaguucgaaucgaguccuaaggagucaggguuc<br>aacuuuuuuuacauaaauaugauuaaaucaacaagaaucuuuugccaaaaaag<br>gagccuauuuauauguauuuucguuaagagucacaguuacuguaauuuccuuug<br>acugcauuugccuauaguuuucagugaagaauuuuuguuagcagcagucagaaaca<br>guacagaagugucuguaaaacauuucuuuugaguugguuauuaccuaggacagccuu<br>caaaauuuuaggcgagguacuaugcuucaaagauuguccuuagugggauaagggucc<br>uccaugggagaucaugccuuuuaagcacuaggcugauuauuacgcuauuuuauuga<br>gauuuuucgacucuaagaccuaguuuuaaccucuaaggauucugucugcagucug<br>uuuuagugauguccuucuuuuuccgucagugagagauuuaagggggaaaaaga<br>aaucugugucagcgagauacccucagcuuccauauauacacagaccggauaac<br>ugugucaauugagacugcgaugaucugguuauucugaguuauugucgucagcgu<br>gcucaccagacucuccgcacagaauaggacggagcggucccccggcuucaauca<br>gcgcagugucaauuucuuuccuagaucuuuuuuuuuuuuguaaaaggacugga<br>uaggauugucugacacgcugccgcugagggugaauaacugguacagugugauc<br>ucaucugauuuagacaaaagcguaccgugccgcugcaccagaguuuucgccaucuu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 60   |

[0444]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 서열번호 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>caccaccucauguacaauguagggccgcccagguaacccaugacaaauaccaggua<br/>           acacuccauauuccucgcaugcauaaccauagagagaauauuccuuuuggg<br/>           aacacggagcaaaacaguucaugagagauaaaagagaucccauugcauacaac<br/>           acuuuagauagauuacuaccccggccuuccuacagaugcaugggcauacagagauaa<br/>           auugauagcuaguuagaucauagcuuuugauuugggaccuugggaggaauuacaauug<br/>           ucacaaugcagcaaugauacagauucugagggcacugcagauuaauuaccccac<br/>           uacuuuauucugagggucagggucuuuccucugauuuucucuccauaauaggaggg<br/>           aacucuuugggacaaauccauuuugcauguuaccuccggccugauagauuccuauaaac<br/>           aaccgaauuacaaaacugaguuuggggucggggcgaauugcguuugcgggggguuc<br/>           aucucauuugaaaagagcguaauuguaauagauaguuucaugugguacauagcaguu<br/>           cgaagaagacucaugaugggcuccgcucccucagcuagauaagggaguucccguu<br/>           cuugcacauuuaccucggguacagaagggagauagagauccuuauaccaaggaggga<br/>           agaugcaguccuauucccugaaagauaucguuacuaagugucuuuccuccggau<br/>           uugggagauugaguuacaggaugaaucugacuagugugaaugcgucauaccuugc<br/>           uggagcagucacaaucuaacuuugcaaaaugccgacagguugucgggugaauaggga<br/>           ucuuucacucgagcaccaaauauuuugcacagaagggaacucuaauaauaggcucuu<br/>           ggaggaaacaacggcaggauagauucccuguccuuccuuuccugaucaaaauaga<br/>           ggcuuuccgagacauagauacagauuagcuggggauguaauuaguuaggaga<br/>           caugauagagcucacuuugaucggggcuagguaaugguuucacagcauccgacagua<br/>           aaauacugagagauuugaacauuucuuucugcaguuagccuuaauuuucggg<br/>           gaaucucuuuguuagcaaaagagauaccguguaacagacagcauaccggggaauca<br/>           gcugaagcaucuuucacuuacagguuaucauacuaagacagauagggaacagcagauca<br/>           uacuuuauuccuagaauuaaaggccggagauacacagucgggugcaagauacuaauag<br/>           uuuugcagacauuucgaaaaaaccguuucugcaaguuugguugauaccgucuuagg<br/>           uugaccaggccacugcauguaaccuugaaugaaugacgggagagauauuugag<br/>           cuagcaauuuggaaaagagaauuccugcgaauuucuuuguaaaaaaccacauauu<br/>           aagacaauuauuguccaggccucuuacucacagguauaagaguuuguaagaacaguc<br/>           gagggagcacucaaagucugcauauucaaauaggcgaccacauugaaucucagag<br/>           cuucacugauccaauuuccggguauugcauacacuaauuaggcgcauucuuuau<br/>           ggagguauucuaucuaaagaacacagacuggccaaucacuucccgcuggaau<br/>           uuagaaagaauguucauagcucuaucgugggauuagacuccagauuaagcucua<br/>           acucuuagaaugauagcuagucagucgaaagucuccuccggaucaggggcuag<br/>           gaucuaacauaaaacuuauuugaggucacuguccuaguuuccgguaaccaccaaggu<br/>           agcucgaaaaggaaaccgcaacagggucuuucugauacagcaacuaaaauuacuaug<br/>           uaggugcagugugaucucauauuaguccugguuuuguaauuaggaaagauagcga<br/>           ucgaauagagauaaaacccaagagcaugaucuuguuagaaaccacauuccccuucuu<br/>           gacuccuuucagagaaacagccuuugagaaucauuaggauuuguaaggu<br/>           gacaccucugagagagauagcaggggugaauugcaucugaguuauaccauacua<br/>           gucuauguuagaaugauuccagccguggguaaaagggaagaaacgaagauacuc<br/>           uaaguuuacauuacaccgagauuuugcaauuguaagagcagcaguccaaauuacuu<br/>           cauuuucccauaaggccagaucaacacggagauagcccuuaggggagccuuuaca<br/>           uugggcgacauuagagcuauuuuugcaagugaggcagcucuccucuccugugucu<br/>           uugaccccgagauuagguaccucaucggagggaucuuugcugugucacuggucaa</p> |      |

[0445]



| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 서열번호 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p> uucuaauuuugcuuggaagauuggaaccaaguaaaauuguucaucuccgcuugacacau<br/> cuuguaacacccuccgcuuacacuaagaaucucacccucuaacgaguuuauucguauuc<br/> aggauuagauuacacccagauuuuuccugccucccguaaaggugaccagcuucuaau<br/> uccgugcgaugucugccagugucagagaacacauauuagaaagagacuaaggggug<br/> guugggaucuaucuggaggaaaaaacauccgucucuaaacagcauugcaugcaugcuag<br/> aaauuuugacuauccgcaucagccucuuugaugccuaauaggccuccuagaaagcgca<br/> aucuuauuuacgguguuuuguuugucacaaagcccuugaauuugcuuuucuccuac<br/> cuacagagcuugccuccauugaugcgcaacgcgggggaugaaucaccucuuuga<br/> uuuagcaagaaucacgcaauugccuucucucuccucuuauuccucugugugcac<br/> uccagacaauaagggaauuugaacaaguuucaaauaggacucuuugcguauguuuc<br/> uuuagaaacaauuuuugggcuugcaacagucucuaaaauuagaaagauuggggucgu<br/> ugcacagacuggccaaucuccauucccagcgcccuaguuagauuuuagucuaa<br/> auguuaggacucagaaucacacugcuuucuaugucguuugaucucugcaaaagcagu<br/> aguccccgggucacccgaauuuuauuguaugagccuugaguuuagaggguuacuc<br/> agucccccuauuugggcaggaugacagaacauuagugucacaaaagagauuccuc<br/> aauccacgacugauuagauucgggugcgaauguuugguugauggagaacucagag<br/> ucaagauugucugcacacacacucuuauuaguuuuuuuagaaacagaaugucuuu<br/> gggaagcccguucucgcauagccgugcuacagagagcgaauguuuggcacagggaca<br/> uuacgguguuuuuacugagauacccugacacuaagcuaauuuuagauuauuuuu<br/> gagggacuugacuagaggaauugcuccauuuuagagauucguuuugcuuauuagag<br/> aaugugucugaccugaugguuuacacgaucuucaaaauuagggccaaucuaauuagau<br/> ugacauuagaaauuuuuccuugaaagaaauuacacugccuugaugcaacugugucaac<br/> accuucuccggagagucgucugaucuuaccucucuguuuacugcuauuacuuuagau<br/> uauacccucugacacauacaggaacacgacaauugcgaucuaugcugcagcaaguugg<br/> auugcagcaauuagaucauuguccauagcuucugcgaauuuccuucgauaccccc<br/> ucuggcacugacaaauauuagucacuuuagggacucuuugagagguacacagucac<br/> guaggggucacuuugagggauuagaaaggguucuccuacgaacucguaguguccauca<br/> gucuuaggguuagauccauucgaagaagugaggguaaggcccauacacugauuugauggc<br/> augagcgcaacaaauuagauugucugauaucuccaaauuagacagucuuuugcagg<br/> ucaguuuauuagagguuugcaacucuccgacggucuuuugcuuuucggaucaugau<br/> ugcgguuuuagagauacucuuuucuuuacagucagugauacguuuuucuuuauugcuuu<br/> aaaagacaguuuagucacucgcuagcauacucuuuggucaaggauuagcuauccugaa<br/> ugacuccauuuuccugaaagaaaggugcaauucgucgcuaggaucuccuuccgcc<br/> aucaccugacaguuuccuuaacucuuuugcagcuuagcgaaaguccgucacuuuac<br/> uuucacuuuccuucuccuugagcgagauuagauacugccacauuugcaucucuaagg<br/> uacucaagggugcugacagauuuccauucuuuuuauuaggaucuaaaucuuuugacuc<br/> uaaaaaucucuaacaaaggcgauuagucgaaguugcuuuuuuacauuuuucuuuc<br/> uggucuuucggagagaaggguucccuuaacgaggaagccaaauuauuggggu<br/> gugcgauuugccuugucuuuuaggaacugcucagguuggugacagggucauuuuc<br/> uauacauggcucuaaaucagugcagauaaacucuuuauacucucuaacauuagauu<br/> cgugugaaaucucugcugaauucgcaugauuugcccauagaccuucccauauu<br/> uguauccacuuuagacucgcgccacacaccugcauucuuuucuguaaccgguuga<br/> ugauuuguccuuuagaaagaaagacaguuaccuaggaugcauaucaagucuaaccau </p> |      |

[0446]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 서열번호 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p> uucggugcgcacauuuggcuccugacugccuugcugcaauacgggacucaagca<br/> gugggugacccacagacgcacaacacaucagcugcuugauucuguuu<br/> aaaccagagaaucagagcgauugcaugagucacggauucugcuauaucauuggg<br/> gaggaggccaauuagaaugucuuuaagcuccugcagguugaaugcgaagaaauu<br/> ccugcaauugacugacgucgagugagcugcagcugcugcugcugcugcugcugc<br/> cauugauagauacaacaucguagacugauuaccagucuuuugccagagcugcu<br/> uuuaccgcaaaugucacauuuuuucugauaagcuucugagagcaccgcccug<br/> guugauuuuugacauaucucugccuccaucauucugcagacacaucauac<br/> aaguuuccugggaagacauugaacuuugucuuucguuagcugcacaacgaca<br/> guucagagagucagaaagacugccuaccuuuugguuagcagaccaaauuguu<br/> ggccgcagaccuuguccuagcugccaccuagcugccucugcugcugcuuuuua<br/> ugggaccuagcaaaauuggcuguggaccuuuugagugaaaccagaaugccgga<br/> ccugacgaauugcugcgaacuccucugaccgggggacauuguuagaccagagac<br/> ccagcaguuuucucuaauugcguacacagccuugugaacgguucuccauauc<br/> cguugugauuuuggaucuuucucuaucuccgaaauuuguuugguuagauuc<br/> gggaccucauuuagccaguuucucuaaacaccuggggugggagcacuccgguu<br/> uucuggaauugguuagaguuugguuacugccuuccaguuuuuacauuc<br/> ucucaguuacagagagggcgaucacaguuuuuuuccauugcugcugcagaa<br/> gagugugcgaagucacauucacaggaagcggagccaguuuuuuccaguuu<br/> uagaguguuugcuugaccuuuggaagacagguugcagucugcugaggaau<br/> ucugaugcucugccuuccagaccggagcugccauuguccuaccgguuuuu<br/> accagagcuguuuugccuuguaucuaucuccacuuacuuuuuucuuuauca<br/> gagacuuuagacagcguuauucugaucgcaugagcacuggcugauuguguc<br/> cuugcgaacaggaauucgagcacgcggcgcauucgguuugauucuuugaugc<br/> agaagauagguuagacauugccauuuuccaacuccuuuauaaugacucauag<br/> ccagaccugcucucuaaccccgucacuuuugaggaucacuaagaaacgggac<br/> gaucugaaucuccgagagaguuuagauuuucagcauugcugagacaauag<br/> gucuuuuaugucuuugaccacuuuuuacaguuugauuuugcuugcuuuug<br/> uacugcuugaacucacugcgaauugcgaugcgggagugcuuacgaauacugc<br/> agacgcaggguuagucuuugcuuacaccauacagcauuguccggaauacccuc<br/> gcaaggugugguuuuauagagauuagggggauggaucugauuagacuccagu<br/> aacacacagaguuugggcgaucuuugcugaagccugcgaagggaucacuccg<br/> ugaaaggcauugaauguaaaggacuaugaaagaguggcuguuuugcuugcug<br/> cauaggaauuaaagcgggagagaguuuagauagaccucguuagacaaagaa<br/> gagauugccuacugagagaaucugccuuccggcccaugagugugacuguguu<br/> ggcgcguaacagucagaaaccggcuucgccaaggaugugacaccuugauagau<br/> aagauagccugcuuagcguuuuccaccaaaccguccagcguuauacgaagacu<br/> ggccauucgaucugguagucuuugcucacugggcagugucuuuagauagcuug<br/> uauaucacauuuuccuuccuagacagugacugggggaauuggguuuuaacc<br/> cuccgagagagaaaccuacgcggcucauuuaaagauccaccccuacuccu<br/> ggguaguuugccacccagucccgaaauuguuugacacuaagguccuuuucgu<br/> gguacugccgcuagaccuaccccauguaaccuagcguaggagacagcugag<br/> uuuauuucuuuccucugucuccgagcuuucgagcacagcauacacaaccag </p> |      |

[0447]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 서열번호 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | gggagguugcacucacacugcaagacuuccggaauuuuggguugcguccaggguugaug<br>gaacgcagagugagaaaaaauaccuccuguuugcagauugccggagcacaccaag<br>ugcuaaaauacugauaugaaugugagugauucugcauccagacaauuacauuau<br>ggguugagcaguuauuggguagcacucauugcaaaugaggguauucgagugcaacc<br>ugauccugugaugggcgccgggaauuuuacagauuuuugaaugcagaggga<br>uagaaugaugugacauacacugcaucauacaaugauucuuugccuaucccccc<br>uauauaaucugggucaugguagggugccccccaccacuguuuuugcagcucca<br>uuauucugauaagagagaguguuuuugcguucaauuuugugucucaguuuuu<br>acaaugccaacggagacucaaggggccacuugcuuauauaucuauucacacacu<br>ugauuuggaaccagugugauguauucuuuucugccuggaaucuuagucg<br>guaugccuacagauugcugugugcuagccccauugcuauauaaaggagggcu<br>acagauauagccaaggucacuacuguuagaauaagauugcauuccggaauaucaa<br>gcgccauugauuuuuugccucucuucacauucucuaacgcaacuuggcuaacg<br>gcgcgguccaugauugaggacuguuugcguagaagcgguagaacggagguuguga<br>agccuggcucgcaauuaggggcgccucucuaccguucuccguauaucguc<br>cuuuugucacucuaaccggugauuuuuucuaacucucugaacugacagacuacc<br>agaacuucacacaaauuacuaauagggaaccuucguuccuacucuguuucaca<br>uuuuugugaugggcucacucugaucuagaguuuuuuccaagccaauaaagggu<br>cuuuugugggccuuuuugcuuagcuauuaggugagcuagcuagaauagcguaaugu<br>auaccaaaaaacagagauuagauagucaaaacgaaauaggguaaugagagcagauug<br>gcuagucaguuuagacauugacuuugucuauguuuucuguuugcuuuccuacuuu<br>uucaaaagcauuacugaucgaguuugugacauuccaagcucaguuugagauaucaag<br>auuugccuguuuuuuuacuuagagaauucuuuagauuagagauuuuucugauaagu<br>acauugaaauuccacugagccuuuuuuuuuauucccgccuaggauaaaacauugca<br>ugauuuguuuaucauuuagagacacggcuucuccauaguuuugcgauuagauacc<br>ggggggguuuacacaucauacuguuugucacuuugcaguuugcgagucagaaaccu<br>ugauagucaguuuagguuaguuagugcgccuucggucuuuagugacauacaggc<br>cgacguuuugccgcuacagcaggaauaaauaccaggggacauagggaacguuacua<br>uuuuuguaacauauaaauuacagucaguuuucuaucaguuuagggugucaaguuc<br>uuuauacacagaaccgaccugugucaccacuuuuugggacaagugccgagcgaauuc<br>ccugguuuugucuuacgggaauagguuuuccaagugguugcgacgcauuuuuuuag<br>guucccgacugaaggggcaguuuaccugauuacccaagaguuugagucugugagucg<br>uauagaaugggguuaccggugauuuaggccuaccgaauuauagcugaguuugau<br>uguucccuacaccuacuuagucuuuaguuuaguuuuccauuuuuccaccagcuaguuu<br>uaaagugccuagaaugucagcuuuuuuuuagcagguuagguuauuuuggguccga<br>auacugugagucuuuagguuagguuagcagguuagcucuaaccaacuugcugugc<br>aauuuuugaugcagucuuuuuuccugagcuuuuuuuuuuuuuuuggucauuuacaaac<br>ugcugcaucuuuccaacuuccacugcuuugcgauaaucgucagugaccucaug<br>cacagccuauuugguugcggaugcucucuuuuagucggaggauguuugcgagca<br>uuuuuuuuugguuugauacagagcugcgcccgcuuuuuuuugcgcgaguuugca<br>accccaagagccacaccgcauuuuuagggccuuuagggcgcccuugucucccccu<br>ccagauugaugcacagacucuuuugauuccuacggauagagucaccaagggggguga<br>gcaaaguggucaauugccuuguuuugauuagcauccaagggggcuuucgcacaugccuc |      |

[0448]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 서열번호 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>cuuauccuugggcagauucgggagggagcuuaacuaugauuauuccugucuggggag<br/> gaggguguaauugugacggcuuugucuccuguaaccaaaauuccugcagcugcaa<br/> gagggccugccaauauggaguuugccggacagauagcaacucaguaccagcgcaacc<br/> cggauagucagcaucauaggugcugggguucuuugguagaaggucugggagcccaucu<br/> ugcaccugggagggcgccaaccggggaucagaaucuuuaccgguguuuuuucuaac<br/> uuugauagacagguaaacuacuguaaaauaaucaagacagauuaguuuuuuguguc<br/> auggaugaucugggugagugggcgaggcgcaaucucagagacgcagcuuauuucuu<br/> aaaaggauuguaauuggcaaggugugcccuucuccagcuuagugaggguaacc<br/> ucguugucggcgcgacugcgacagcgcuuggguaaccugcuugggaauugauuu<br/> uaacgcuccgcagggcacggcuuugacuccagagauucuuugccaccugagggagaa<br/> gcauuugcuauggggaugcagggcuugccacugcuagagaagaaaggugccaaaag<br/> cuuaguccgugcaccucuuugcuuuuacaaacacgggaaggcccgagcacaucacuga<br/> gcccgcagauagaucaaggcuccuuauuuucuuuuccagcuugucaaaugucacu<br/> uucuuucccuuccuaucauaguguaaaguccaaauagcaagaaggguuagc<br/> auagauuccgcuugcagacuuaagacagagauuuuaccaaaggacucccgggucua<br/> ccuccacauuaauagugacauuagcgcaagauuguaacagacucgagccagaaacc<br/> uucaaauacugcagcugggauucuuuguaagacaucccuucgguaccacagucaggga<br/> gacaaaaguuacccuuguaauucuaaggguuccacuccggggaauucucugcgcu<br/> uucacgugcuugacugcauucacugagagauuuuguuugccacaaccuacagc<br/> uuugcagcacuuugggugccugcacuacugagaaaaaccauucucucagauuagu<br/> ugcacucuuucuuugcaugugacuaucauagugagacaggcccuugccagcucaauaa<br/> ggucuccgguaauuugggacgcuuccuaggcagagcaucgcagcggaaguaacuc<br/> gcgcuuggguuuaucaucgaucaguccggacggugcgcuucuucauuuccaauuga<br/> aagauagaauccauaggugugugauagaauacugagucccuuacuaucaguccacaa<br/> gucaaaggcgcuugauccuauuuugcgggcggaauugcuucuuuccaucuccugug<br/> ucuuuguaaggacgaucggaauugcuaacaggguugcuagaaagauugggcagaaucaaa<br/> guacagcccaauuguccuagauagauccauucuggcacaaauuggggcacuccaaau<br/> cuaccgguauuuuuucuuuaucuuaaauguaagcuagauuaauacgguuacgcgga<br/> ucauucaguggggcuaggaaggcagagaggauuuccgcuuggagaguuuggaccu<br/> uggggucccggaucuuuagggaagcauucagauagcucaucacucuaucuuuaguc<br/> cugcccgaauucugaagcaugaaggaugagagcuugauuuuaguuuuua<br/> aaaauccgguuucuaaggaggaauuuuuguggcagacucacuguuuagaaauuc<br/> aggggccugcaucagcucacaaauacugccagcauuuuugaucuagaaagaucug<br/> ccuuuaggauccaucaagaagcuuugcauucagggcuuugaacuccaccuugguaca<br/> ucuucaagucuucaaaaauacuacuaaggcacaggcccaucauaaaaggagguuuu<br/> cuggagggcaggaacuccauuaguuuagaaaggagguucucucuggaauuuaggc<br/> aacucucuuuucuuuuuuccaauguaaacaggccuccacugugcugguuuu<br/> aucuuuuugugauaucuucagaucauucucucagaagugcaaggguaaaauuc<br/> agaguuuugugccuucugagcauugugcugacggccucagcagguuuuggg<br/> agugguagaggcauggggaacauuccugggucuggagugccacggggagguuuc<br/> agaucggccggccaccggccacugcagggcacagaucccauucgcuccaagauga<br/> gcuauagugcgguccugggcccgacgcuaugcugcauuuuugcggcagau<br/> accguggcuagggucuuuguccgugaagacucuaucuuuuucucucuuugcucu</p> |      |

[0449]



| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 서열번호 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>             ugccuuggaccugaacgcagaauugucagggagaagugaggaauuggaguacucca<br/>             ggugucaggguacuccagcugaccuccaccugccgagaauucuuuauuggcuuca<br/>             gcuagcaaguuucuuugggugggucagguuuugaugaugucccugaugagaagcugcu<br/>             gguguaaguuuucuuuacuuugagcuugugaacggcauccaccuagaccucaaugggc<br/>             agacucuccucagcagcugggcagggcacuguccuccuggcacuccacugaguacuc<br/>             auacuccuuguuugucccucugacucucucugcagagagugagcagcuccgcacg<br/>             ucaccccuugggggucagaagagccucugcugcuuuugacacugaaugucaaauc<br/>             guacugauugucgucagccaccagcagguaaaacguccagaauuuuucuuugggcuc<br/>             gcaucuuagaaaggucuuuuuuuggguuuuucuguccuuuuuuuuuuuauacagug<br/>             gaccaaauuccaucuuccuuuuuguaagcagcagggagcgauggcuuagaaccuc<br/>             gccuccuuuuugugacagguuacugggcagcauccaaacucuuuugacuuggaug<br/>             gucaggguuuuugccagagccuagaccucacugcucugguccaaaggucagguuga<br/>             uaccaucuuccuucaggggugucacagggugagggaccacauuuuccaggggcaucc<br/>             ggauaccaauccaaucuuacgacauaaacauuuuucaguuuccauaugggcac<br/>             gaggggagauugccagaaaaaccagggaacaaagagauagaccaacugcugugac<br/>             acauggugggcgguuacccguuuuuuuuuaaccgcgggggggaacucggugca<br/>             guuuccguugaugccgaguggacaggggaccgcuacguugggcagugauuuua<br/>             gccauuuagagcaagcgcgcuugauuuuccguuuuccucgaucgaccggcugca<br/>             ucuaacuugcuuagggagcuugggcuagaaacucggggugcauugggcgugacaua<br/>             ucaaugcacggagaguguccuuuuuccacuccuauuacagggcccgcaugcagugggc<br/>             gguuuuuacauuacagauuggaugugcagugguugcgaaaguuuuuuuagugcca<br/>             uuuccgccuccuugugucacauaggggagagggguguccagggccuagaaacuuuuuac<br/>             ggguugagauccggcgaacugcccguagauacucagagauagaauguuuggcacaacc<br/>             gggauccagaauucuaucuuuccaaguuugguuccaugacugcaacagauuuu<br/>             ucagcuuuuggaauuuccggaccgcaucauagggauuggaugugcuuuuacagac<br/>             aagauucagcuagauucaaccuacuuacucucugugauuucgcuuccaucauag<br/>             acaucaucgcuugcacaagucacagguugggcagcaugauccgcagauacaagg<br/>             guauugucuuuggcucugccuugaucggagagcaugagggguugcaccagcugaua<br/>             guugugacuccccauuguccauagauugcuguuuacgucugugcccuugguu<br/>             uccagggggcgccuugacuugguucugcgguuuuccugacuuguuuccgcgacug<br/>             ggguugacucccugcuuuugagucggagcuugguuauucccucuuugggggcucg<br/>             accaugggccuuuuuagcauuggacgaauuuuugcuagcuugucaagcaucaa<br/>             cagcagagaguuugcuugcuccgggucugagcugugugucgacggcuucgucugug<br/>             gccuuggguggggggcuugcggcggaugugggcgggcgggcuugcaugcgggguc<br/>             guuuugcucggguguggaugguuuuuugucagauucugcugcagcggggguug<br/>             ucuugacugggcggggcuuggaugcuuccaagcuucuccaagcugcgcuagca<br/>             ccuugguuugccuugugggauugcacuccuuccaagucucugcuuguuuacc<br/>             cuaggcuguaauuuuaguuuagcauagcaguuuccacuugucuaaaauagcucgucg<br/>             aucucugcaucuguaaaaggugggcauuguuuccugguuauacagguagaggaga<br/>             gagcagagacucgggagacuuugccugaucucugaaauucccucuuuacccguac<br/>             uuuuuucuaauucccugggcucuguuuuuaguuuagugagccgcauuuguccu<br/>             guugguauucagggcgacguaguuuagacagcagggggagggagaaagagggggga<br/>             uguuuuguuugagggugugugucuuuagagccgcaauucgaggggucgacuacggg           </p> |      |

[0450]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 서열번호 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p> u g a g g g c a u u g g g a u g u u u u g u g g a a g c a g g c u g g g u u u g u c c a u c a a u a c c c<br/> c c a g u c g g u g u c g u u a u c u u g g g a u g g c c c a g g a g u u g g g g g a g g c c c c g a u u g g<br/> g g a g u g c c c u g u g c a g a g u u g g c g c c c c u c a u g c u a u u u g c u a c c g c u c u c a<br/> u c a g a u c c a g g a a u g g g u c u c c c a u c c c c g g c u u c u g g u u g c c c u u g c g a u c u<br/> a u u c g a u c c g c c u u g a g a g c u u g g g a c c c c c c u c g c u a a g c c a g u g a g g a c u c<br/> c g a c u u g u u g a g u a g g c a u g u c u a u g c u g c u g g u c u c c u c g g a g a c c c g u u g g g c<br/> a g c a g c u g c c a g g c c c c u c u u g c u g c u g g g u u a g c u u u a g c u c g g c a g c c a u a<br/> u c c u c g u u a a u g c u a c u u c c u g a g c c u g a g c g u a c u c u a c u c c a a g u c u c c a g a a<br/> u g a u g u g c u c a u a a a g u c c c u g g c a a a u u g g u a u u c c c a g u a c c u u u a u c u a g g<br/> a c u g a u g c c a u a c c c a u g g c a a g g a g u a a a g u u g u g c a u a c u c g g c a g g c g c a a a<br/> g c u c a u c u g g u c a c u a u c a c c a a g u a a u g u c a u g u a c g g c g c a u u a u c c u u u c a<br/> u c c g a u a c a a a c g c a u g a g c u g c u u c a u c u u c u g g a u g u c c c u g a g a g g c u a c u a<br/> a g u g c a a g g g c u g a u g u c u u g g u g u u g a u u c c g u a c u u g a g u g u c a a g a a g a a u g<br/> c a g u a a g c c c g g u a u u c c g a u g u a u g a g u c u a c g u c c c u a c c a g g u u a u a a u a a<br/> g u a g a g g u a c c a c c u g c c g u g u u g c g g c c u c u u g a g c u c g c u a a c c a a a a g a u<br/> g c g g a c u g c a a g a g a c u g u c u g a u c g u g a g u u g g a u u g u g c u c c u g c a u a c g g g g<br/> u a g a g g a u g a u u u c u u u u g g a c c c u g c c u u g c u g c a u a u a c u a u u g a u u c g c c<br/> u u g u u u c c g a c u a u c u g c a g u c u c a u a c g c a g u c a u g g c u u u u g c u a c u g u g a c<br/> c c a u a c u u g a g c c u g g a u a g a g a g g a u c c u c c a g g g u a u c g g u g a u g u c u u c u<br/> g g u g c a u c a u c u u c g c c c c g g c u g u g a c g a a c g g g g u u c c g u u g c u g c a u g c c c<br/> g a g g g a g a g a u c c u g c u a u c a u c g c a a a u c u c u g u g c u c u c u c u c a g a c a c u c c a<br/> c u c c u a u u g u u g a a c u g g g g c g u g c c g u u g g c a a g c c a u c a a u c a a g c a c g g c<br/> c a a u g u g g c u c a u u c u g u u u c c c u g c a a g g g c a a c a u g g u c c u c a u u a c c u g u<br/> g a g u g g g a g c a u a a a g a g a u a u g a g a g c a c c u u g c c u g a g u g g u u u g u u g g c a u<br/> c u u c g c u a a c a g c a a u c c g g a g g c a g a u a c c a c a a g c u c c a u c u a u c u u c u g g g<br/> u c a u c a c u g u u a a g a g u g a a u a c c g g g a c g u c u a c u u u a a g g u a c u c c c u u u u<br/> c u c c c c c u c c a u g a g c u c c a u u g g g c g a g u c u g a g c c g c a g g a g c u g u u c g u a<br/> c u c a u c a a a u a c g g a a g a c a u g u u g g c a g a a g g c u u u c u c g a g u u u g u c u u c g g<br/> g c u c g c a c u c g a g a u u c a c a c c u u c u a c c c g u g c g a c u c a a u u g c u c c u c g c c u<br/> u u u a u c g u a a c u c a c g g a u u c u c u g u u u g g u </p> |      |

[0451]

[0452]

[표 10]

키메라 NDV 를 코딩하는 예시적인 플라스미드 서열(핵산)

| 명칭                                                                                                                                                       | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 서열번호 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 인간 IL-12<br>트랜스유전자(<br>꺾개 쓴 유전자<br>개방 판독<br>프레임)를<br>함유하는<br>pT7NDV-LS-<br>L289A<br>플라스미드의<br>핵산 서열(버전<br>1)<br><br><u>GCC</u> = L289A<br>돌연변이에<br>대한 코돈 | tcagctcactcaaaaggcggtataacggttatccacagaatcaggggataacgcaggaaag<br>aacatgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaaccgtaaaaaggccggtgctggc<br>gttttccataggctccgccccctgacgagcatcacaataatcgacgctcaagtcagagg<br>tggcgaaacccgacaggaactataaagataccaggcgtttccccctggaagctccctcgtg<br>cgctctcctgttccgaccctgcccgttacgggatacctgtccgctttctcccttcggga<br>agcgtggcgctttctcatagctcacgctgtaggatctcagttcgggttaggtcgttcgc<br>tccaagctggcgtgtgtgcacgaacccccgttcagcccgaaccgtgcgccttatccggt<br>aactatcgtcttgagccaacccggtaagacacgacttatcgccactggcagcagccact<br>ggtaacaggattagcagagcgaggtatgtaggcgggtgtacagagttcttgaagtgtgg<br>cctaactacggctacactagaagaacagtatttggtatctgcgctctgtgaagccagtt<br>acctcggaagaaagagttgtagctctgtatccggcaaaacaaaccaccgctggtagcggt<br>ggttttttgtttgcaagcagcagattacgcgcagaaaaaaggatctcaagaagatcct<br>ttgatctttctacggggtctgacgctcagtggaacgaaaactcacgttaagggttttg<br>gtcatgagattatcaaaaggatcttcacctagatccttttaattaaaaatgaagttt<br>aatcaatctaaagtatatatagtaaacttggtctgacagttcaaatgcttaacagt<br>gaggcacctatctcagcagatctgtctatttcgttaccatagttgcctgactccccgtc<br>gtgtagataactacgatacgggagggcttaccatctggccccagtgctgcaatgataccg<br>cgagaccacgctcaccgggtccagatttatcagcaataaacagccagcgggaaggcc<br>gagcgcagaaagtgtcctgcaactttatccgctccatccagctcttaattgttgcgg<br>gaagctagagtaagtgttcgccaagttaagtgttcgcaacggtgttgcattgtctaca<br>ggcatctgtgtgtcagcgtcgtcgtttggtatggcttcattcagctccgggtcccaacga<br>tcaaggcaggttacatgatccccatgtgtgcaaaaaagcggttagctccttcggtcct<br>ccgatcgtgtcagaagtaagtggccgcagtggttatcactcatggttatgagcagcactg<br>cataattctctactgtcatgcatccgtaagatgcttttctgtactggtgagtactca<br>accaagtcttctgagaatagtgatgcggcgaccgagtgctcttgcggcggtcaata<br>cgggataataccgcccacatagcagaactttaaagtgtcatcattggaaaacgttct<br>tcggggcgaaaactctcaaggatcttaccgctgttgatccagttcgtatgtaaccact<br>cgtgcacccaactgatcttcagcatctttactttaccagcgtttctgggtgagcaaaa<br>acagggaaggcaaaatgccgcaaaaaagggaataaggcgacacgggaatgttgaatactc<br>atactcttcttttcaatattattgaagcatttatcaggggtattgtctcatgagcggga<br>tacatatttgaatgtatttagaaaaataaacaataagggttcgcgcacatttccccga<br>aaagtccacctgacgtctaagaaaccatttatcatgacattaacctataaaaaatagg<br>cgtatcacgagggcccttctgtctcgcgcttctgtgtgatgacgggtgaaaaacctgtgacac<br>atgcagctcccggagacggtcacagctgtctgttaagcggatgccgggagcagacaagcc<br>cgtcagggcgctcagcgggtgttgcgggtgtcggggctggcttaactatgcggcatca<br>gagcagattgtactgagagtgaccataaaattgtaaacgttaattttgttaaaattc<br>gctgtaaaattttgttaaatcagctcatttttaaccaataggccgaaatcgcaaaaatc<br>ccttataaatcaaaagaatagcccagatagggttgagtgtgttccagtttgaacaag<br>agtccactattaaagaacgtggactccaacgtcaaaaggcgaaaaaccgttatcagggc<br>gatggcccactacgtgaaccatcacccaaatcaagtttttggggtcaggtgccgtaaa | 31   |

[0453]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 서열번호 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>gcactaaatcggaaccctaaaggaggagccccgatttagagcttgacggggaaagccggcg<br/> aacgtggcggaaggaagggaagaaagcgaaaggagcgggcgctaggggcgctggca<br/> agtgtagcgggtcacgctgcgtaaccaccaaccccgccgcttaatgcgccgtacag<br/> ggcgcgtaactatggttgcttgacgtatgcggtgtgaaataccgcacagatgcgtaaggaga<br/> aaataccgcatcaggcgccattcgccattcaggctgcgcaactgttgggaaggcgatcgg<br/> tgcgggcctctctgctattacgcagctggcgaaaaggggatgtgctgcaaggcgattaa<br/> gttgggtaacgcaggggtttccagtcacgacgttgtaaagcagggccaagtccaagc<br/> ttaatacgcactactataggaccaaacagagaatcgtgagttacgataaaaggcgaaagg<br/> agcaattgaagtcgcacgggtaaggtgtgaatctcagtgcgagcccgaagcacaaac<br/> tcgagaaagccttgcgaacatgtcttcgtatttgatgagtagaacagctcctcgcgctc<br/> agactcgcccaatggagctcatggagggggagaaaaaggagtagtaacctaaagttagacg<br/> tccccgtattcactcttaacagtgatgacccagaagatagatggagctttgtgtattctgcctc<br/> cgattgtctgttagcgaagatgccaaacaccactcaggcaaggctctctatactctttat<br/> gtcccaactcacaggaataggaaccatgttgccttcgagggaaacagaatgaagccac<br/> attggcggtgcttgagattgatggctttgccaacggcacgcccagttcaacaataggagtg<br/> gagtgctgaagagagagcacagagatttgcgatgatagcaggatctctccctcgggcatg<br/> cagcaacggaaaccccgcttcacagccggggccgaagatgatgcaccagaagacatca<br/> ccgataccctggagagatcctctctatccaggctcaagtatgggtcacagtagcaaaagcc<br/> atgactgcgtatgagactgcagatgagtcggaaacaaggcgaatcaataagtatatgcagc<br/> aaggcagggtccaagaaatacatcctctaccccgatgcaggagcaacaactcac<br/> gatcagacagtctcttgcatccgcatcttttggtagcagctcaagagaggccgcaaac<br/> ggcaggtgtgtaacctactattataacctgtaggggacgtagactatacatcaggaaac<br/> cgggcttactgcatctcttgacactcaagtacggaaatcaacaccaagacatcagccctgc<br/> acttagtagcctctcaggcgacatccagaagatgaagcagctcatgcgttgatcgatgaa<br/> aggagataatgcgccgtacatgacattacttggtgatagtagaccagatgagctttgcgcctgc<br/> cgagtatgcacaacttactccttgcctgggtatggcatcagctctagataaaggtagtggg<br/> aaataccaatttgcaggggactttatgagcacatcatttggagacttggagtagagtacgctc<br/> aggctcagggaagtagcattaacgaggatagggctgcggagctaaagctaaccacagcag<br/> caaggagggggcctgcgacgtctgccaacgggtctccgaggagaccagcagcatagac<br/> atgcctactcaacaagtcggagtctcactgggcttagcggagggggggtccaagctctac<br/> aaggcgatcgaaatagtcgaagggaaccagaagccggggatggggagaccaatc<br/> ctggatctgatgagagcggtagcaaatagcatgagggagggcgcaaaactctgcacagggc<br/> actccccaatggggcctcccccaactctgggccaatccaagataacgacaccgactgg<br/> gggtattgatggcaaaacccagcctgttccaaaaaacatccaatgccctcaccgtag<br/> tcgacccctcgatttgcggtcttatatgaccacccctcaacaacatccccctcttctcc<br/> ctccccctgctgtacaactacgtacgccctagataccacaggcacaatgcggctcactaaca<br/> atcaaaacagagccgagggaattagaaaaagtaggggtagaagaggatattcagagat<br/> caggggcaagtctcccgagtctctctctctctacctgatagaccaggacaacatggcc<br/> acctttacagatgcagagatgcagagctatttgagacaagtggaaactgtcattgacaacata<br/> attacagcccagggtaaaccagcagagactgttgaaggagtgaatccacaaggcaag<br/> accaagggtgctgagcgcagcatgggagaagcatgggagcatccagccaccggccagtc<br/> agacaaccccgatcgacaggacagatctgacaacaacatccaccccgagcaaacga<br/> ccccgcatgacagcccgccgacatccgcccagaccagccccccaccagggccacaga</p> |      |

[0454]



| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 서열번호 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p> cgaagccgtcgacacacagctcaggaccggagcaagcaactctctgctgttgatgcttgac<br/> aagctcagcaataaatcgtccaatgctaaaaaggcccatggtcgagccccaagagggg<br/> aatcaccacgtccgactcaacagcaggggagtcacccagtcgcggaaacagtcagga<br/> aagaccgcagaaccaagtcaaggccgcccctggaaaccagggcacagacgtgaacaca<br/> gcataatcatggacaatgggaggagtcacaactatcagctgtgcaacccctcatgctctccg<br/> atcaaggcagagccaagacaataccctgtatctcggatcatgtccagccacctgtagactt<br/> tgtgcaagcgatgatgtctatgatggaggcgatatcacagagagtaagtaagggtgactatca<br/> gctagatctgtcttgaaacagacatcctccatccctatgatgcggtccgaaatccaacagctg<br/> aaaacatctgttcagtcagtggaagccaactgggaatgatgaagattctggatcccgggtgt<br/> gccaacattctctctgagtgatctacgggcagttgccgatctcaccggtttagtttcagg<br/> ccctggagacccctctccctatgtgacacaaggaggcgaaatgacacttaataaacttgc<br/> aaccagtgccacatccatctgaattgattaaacccgcccactgcatgcgggcctgatatagga<br/> gtggaagagacactgtccgtgcattgatcatgtcacgcccaatgcacccgagttcttcagc<br/> caagctcctaagcaagttagatgcagccgggtcgatcgaggaaatcaggaatacaagcg<br/> ccttgctctaagtgttaactactgccacacgtacggggtccctgtccactcgccatcaca<br/> cggaaatctgcaccgagttccccCGCGGTTAGAAAAAATACGGGT<br/> <u>CGAACCGCCACCATGGGTACACCAGCAGTTGGTCATCT</u><br/> <u>CTTGGTTTTCCCTGGTTTTTCTGGCATCTCCCCTCGT</u><br/> <u>GGCCATATGGGAACCTGAAGAAAGATGTTTATGTCTAG</u><br/> <u>AATTGGATTGGTATCCGGATGCCCCCTGGAGAAATGGTG</u><br/> <u>GTCTCACCTGTGACACCCCTGAAGAAGATGGTATCAC</u><br/> <u>CTGGACCTTGGACCAGAGCAGTGAGGTCTTAGGCTCTG</u><br/> <u>GCAAAACCCCTGACCATCCAAGTCAAAGAGTTTGGAGAT</u><br/> <u>GCTGGCCAGTACACCTGTCACAAAGGAGGCGAGGTTCT</u><br/> <u>AAGCCATTGCTCCTGCTGCTTCACAAAAAGGAAGATG</u><br/> <u>GAATTTGGTCCACTGATATTTTAAAGGACCAGAAAGAA</u><br/> <u>CCCAAAAATAAGACCTTTCTAAGATGCGAGGCCAAGAA</u><br/> <u>TTATTCTGGACGTTTCACCTGCTGGTGGCTGACGACAAT</u><br/> <u>CAGTACTGATTTGACATTCAGTGTCAAAAGCAGCAGAG</u><br/> <u>GCTCTTCTGACCCCCAAGGGGTGACGTGCGGAGCTGCT</u><br/> <u>ACACTCTCTGCAGAGAGAGTCAAGAGGGGACAACAAGG</u><br/> <u>AGTATGAGTACTCAGTGGAGTGCCAGGAGGACAGTGCC</u><br/> <u>TGCCCAGCTGCTGAGGAGAGTCTGCCATTGAGGTCAT</u><br/> <u>GGTGGATGCCGTTTACAAGCTCAAGTATGAAAACCTACA</u><br/> <u>CCAGCAGCTTCTTCATCAGGGACATCATCAAACCTGAC</u><br/> <u>CCACCCAAGAAGCTTGCAGCTGAAGCCATTAAAGAATTTC</u><br/> <u>TCGGCAGGTGGAGGTCAGCTGGGAGTACCCTGACACCT</u><br/> <u>GGAGTACTCCACATTCCTACTTCTCCCTGACATTCTGCG</u><br/> <u>TTTCAAGTCCAGGGCAAGAGCAAGAGAGAAAAAGAAAGA</u><br/> <u>TAGAGTCTTACGGACAAGACCTCAGCCACGGTCATCT</u><br/> <u>GCCGCAAAAATGCCAGCATTAGCGTGCGGGCCCAGGAC</u><br/> <u>CGTACTATAGCTCATCTTGGAGCGAATGGGCATCTGTG</u><br/> <u>CCCTGCAGTGGTGGCGGTGGCGGCGGATCTAGAAAC</u> </p> |      |

[0455]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 서열번호 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>CTCCCCGTGGCCACTCCAGACCCAGGAATGTTCCCATGC<br/> CTTCACTACTCCAAAACCTGCTGAGGGCCGTCAGCAA<br/> CATGCTCCAGAAGGCCAGACAACTCTAGAATTTTACC<br/> CTTGCACTTCTGAAGAGATTGATCATGAAGATATCACA<br/> AAAGATAAAAACCAGCACAGTGGAGGCCTGTTTACCATT<br/> GGAATTAACCAAGAATGAGAGTTGCCTAAATTCCAGAG<br/> AGACCTCTTTTATACTAATGGGAGTTGCCTGGCCTCCA<br/> GAAAGACCTCTTTTATGATGGCCCTGTGCCTTAGTAGTA<br/> TTTATGAAGACTCGAAGATGTACCAGGTGGAGTTCAAG<br/> ACCATGAATGCAAAGCTTCTGATGGATCCTAAGAGGCA<br/> GATCTTTCTAGATCAAAACATGCTGGCAGTTATTGATGA<br/> GCTGATGCAGGCCCTGAATTTCAACAGTGAGACTGTGC<br/> CACAAAAATCCTCCCTTGAAGAACCGGATTTTTATAAA<br/> ACTAAAATCAAGCTCTGCATACTTCTTCATGCTTTCAGA<br/> ATTCGGGCAGTGACTATTGATAGAGTGATGAGCTATCT<br/> GAATGCTTCTAATGATCCGCGGacccaaggccaactccaagcg<br/> gcaatcctctctgcttctcagccccactgaatgatcgctaaccgtaattaatctagctacat<br/> ttaagattaagaaaaatacgggtagaattggagtgcccccaattgtgccaagatggactcatc<br/> taggacaattgggctgactttgattctgccattcttctagcaacctgttagcatttccgatcgt<br/> cctacaagacacagagatgggaagaagcaaatcgccccgcaatagggatccagcgccct<br/> tgacttgggactgataaggaaggactcagttatcaccacctatggattcatctttcaag<br/> ttgggaatgaagaagccaccgtcggcatgatcgataaaccgaagcgcgagttactttcc<br/> gctgctgctctgcttaggaagcgtcccaataccggagacctattgagctggcaaggcg<br/> cctgtctcactatgatagtcacatgcaagaagagtgcaactaatactgagagaatggttttctc<br/> agtagtgcaaggcaccccaagtgctgcaagcgtgtaggggttgaggcaaaacaatactcatca<br/> gtgaatgcagtcgaagcacgtgaaagcgccagagaagattcccgaggatggaaccctagaa<br/> tacaaggatgaactttgtctccttgactgtgtgaccgaagaggatgtctacaagatccagct<br/> gcagttattgaagggtttctgctcgagctgtgtacaatcttgcgctcaatgtcactattaatgtgga<br/> ggtagacccgaggagtcctttggttaatctctgtctaagctgtacagcggatactatgctaac<br/> ctcttcttgcatattggacttatgacctgtagataggaagggaagaaagtacatttgaca<br/> agctggaaaaaataaggaagccttgatctatctgtcgggtcagtgatgtctcgggcctt<br/> ccgtgttggttaaaagcaagagggtgcacggactaagcttttgccaccttctctctagcagtg<br/> gacagcctgctatcccatagcaaatgcttctcctcaggtggccaagatactctggagtcacaac<br/> cgcgtgcctgcggagcgttaaaatcattatccaagcaggtaccaacgcgctgtcgcagtg<br/> accgccgaccacgaggttaccttactaagctggagaaggggcacacccttgccaaataca<br/> atccttttaagaataagctgcgtctctgagattgcgtccgcccactcaccagatcatcatg<br/> acacaaaaaactaatctgtcttgattattacagttagttaacctgtctatcaagttagaaaaaac<br/> acgggtagaagattctgatcccggttgcgccctccaggtgcaagatgggctccagacct<br/> tctaccaagaaccagcacctatgatgctgactatccgggttcgctgtgactgagttgcatct<br/> gtccggcaaacctcattgatggcagccctcttgagctgcaggaattgtggttacaggagac<br/> aaagccgtcaacatatacacctcatccagacaggaatcaatcatagttagctcctcccgaat<br/> ctgcccaaggataaggaaggcatgtgcgaagcccccttgatgcatacaacaggacattga<br/> ccactttgctcacccttgggtgactctatccgtaggatacaagagctgtgactacatctgg</p> |      |

[0456]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 서열번호 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>aggggggagacagggggccttataggcgccattattggcgggtgtggtcttgggggttgc<br/> actgccgcacaaataacagcggccgcagctctgatacaagccaaacaaatgctgccaac<br/> atcctccgacttaagagagcattgccgcaaccaatgaggctgtgcatgaggctcactgacg<br/> gattatcgcaactagcagtgaggcagttgggaagatgcagcagtttgaatgaccaathtaata<br/> aacagctcaggaattagactgcatcaaaattgcacagcaagttgggtgtagctcaacctgta<br/> cctaaccgaattgactacagtattggaccacaaatcacttcacctgcttaaaacaagctgact<br/> attcaggcactttacaatctagctggggaaatatgattacttattgactaagttaggtgtagg<br/> gaacaatcaactcagctcattaatcggtagcggcttaatcaccgtaaccctattctatacgac<br/> tcacagactcaactcttgggtatacaggttaactGCCccttcagtcgggaacctaaataat<br/> gcgtgccacctacttggaaaccttatccgtaagcacaaccaggggatttgcctcggcactgt<br/> cccaaaagtgtgtgacacaggtcgggtctgtgtagaagaactgacacctatactgtataga<br/> aactgacttagatttatattgtacaagaatagtaacgttccctatgtccctgggtatttctctgt<br/> tgagcggcaatacgtcggcctgtatgtactcaaagaccgaaggcgcaacttactacaccatac<br/> atgactatcaaaagttcagtcacgccaaactgcaagatgacaacatgtagatgtgtaaaaa<br/> ccgggtatcatatcgaaaaactatggagaagccgtgtcttaataagataaacaatcatgcaat<br/> gtttatccttaggggggataactttaaggctcagtggggaattcgatgtaacttatcagaaga<br/> atatctcaatacaagattctcaagtaataataacaggcaatcttgatatctcaactgagctggg<br/> aatgtcaacaactcagtcagtaatgcttgaataagttagaggaaagcaacagaaaactaga<br/> caaaagtcattgtcaaaactgactagcacatctgctctcattacctatatcgttttgactatcatct<br/> cttgttttgggtatacttagcctgattctagcatgctacctaattgtacaagcaaaaggcgcaaca<br/> aaagaccttattatggcttgggaataatactctagatcagatgagagccactacaaaatgtg<br/> aacacagatgaggaaacgaaggttccctaataagtaatttgtgtgaaagtctggtagtctgca<br/> gttcagagagttaaagaaaaactaccggtttagatgaccaaaggacgatatacgggtaga<br/> acggtaagagaggccgcccctcaattcgagccaggcttcacaacctcgttctaccgcttc<br/> accgacaacagtcctcaatcatggaccgcgccgttagccaaagtgcgttagagaatgatgaa<br/> agagaggcaaaaaatacatggcgcttgataattccgattgcaatcttattctaacagtagtga<br/> ccttggctatctgttagcctccctttatatagcatgggggctagcacacctagcgtctgtga<br/> ggcataccgactaggatttccaggcgagaagaaagattacatctacacttgggtccaatcaa<br/> gatgtagtagatagatataaagcaagtgccccttgagctcctggtgcatgttaataactg<br/> agaccacaattatgaacgcaataacatctctcttctatcagattaatggagctgcaaaacacag<br/> tgggtggggggcacctatccatgaccagattatataggggggataggcaagaactcatt<br/> gtagatgatgctagtgatgtcacatcttctatccctctgcatttcaagaacatctgaatttatcc<br/> cgcgccctactacagatcaggttgactcgaataccctcatttgacatgagtgtaaccatt<br/> actgctacaccataatgtaatttctgtgtagcagagatcactcacattcatatcagtatttag<br/> cacttgggtgtctccggacatctgcaacaggagggtattcttttctactctgcgttccatcaac<br/> ctggacgacaccccaaaatcggaagtcttgagtgtagtgcaactcccctgggttgatgat<br/> gctgtgctcgaagtacggagacagaggaagaagattataactcagctgtccctacgcgg<br/> atgtacatgggagggttaggttcgacggccagtagccacgaaaaggacctagatgtcaca<br/> cattatcggggactgggtggccaactaccagagtaggggggtggtcttttattgacagc<br/> cgctgtatgggttctcagctacggagggttaaaacccaattcaccagtgacactgtacagga<br/> agggaaatatgtgatatacagcgatacaatgacacatgccagatgagcaagactaccag<br/> attcgaatggccaagtcttgataagcctggacgggttgggtgggaaacgcatacagcaggc<br/> tatcttatctatcaaggtgtcaacatccttagggcgaaagaccggtagtactgtaccgccaac</p> |      |

[0457]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 서열번호 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | acagtcacactcatgggggcccgaaggcagaattctcacagtagggacatctcatttctgtat<br>caacgaggggtcatcatacttctctccgcgttattatattctatgacagtcagcaacaaaacag<br>ccactcttcatagtctctatacattcaatgccttcactcggccaggtatgatcccttgccaggctt<br>cagcaagatgcccgaactcgtgtgttactggagtcatacagatccatatccctaattctctat<br>agaaaccacaccttgcgaggggtattcgggacaatgcttgatgggtgacaagcaagacttaa<br>ccctgcgtctgcagtattcgatagcacatcccgcagtcgcattactcagtgagttcaagcag<br>taccaaagcagcatacacaacatcaactgttttaaagtgtcaagactaataagacctattgt<br>ctgagcattgtgaaatatctaactctctcggagaattcagaatgtcccgttactagtga<br>gatcctcaaaagatgacggggttagagaagccaggtctggctagttagtcaattataaaggga<br>gttggaaagatggcattgtatcacctatctctgcgacatcaagaatcaaacggaatgccggc<br>gcgtgctcgaattccatgttgccagtgaccacaatcagccagtgctcatgctgatcagattaa<br>gccttgtaatagtctcttgattagaaaaaatgtaaggccaatgagatacaaggcaaaaaca<br>gctcatggttaacaatacgggtaggacatggcgagctccggctctgaaaggcgagagcatc<br>agattatcctaccagagtcacacctgtcttcacattggtaagcacaactactctattactgg<br>aaattaactgggtaccgcttctgatgaatgtgacttcgaccacctcattctcagccgacaat<br>ggaaaaaatacttgaatcggcctctctgatactgagagaatgataaaactcggaaaggga<br>gtacacaaaactttaaccacaattccagaataaccggagtgctccacccagggttttagaa<br>gaactgggtaattatgaggctccagattcaaccaaaaatttcggaagattgagaagaagatc<br>caaattcacacacgagatatggagaactgttcacaaggctgtgtacgcatatagagaagaa<br>actgtcgggggtcatcttctgtaacaatgtccccgggtcagaggagttcagcagcattctgtac<br>ggatccggcattctggtttcactcaaatggtccacagccaagtttgcatggctccatataaaa<br>cagatccagaggcatctgatggtggcagctaggacaaggctcgcggccaacaaattggtga<br>tgctaaccataaggtaggccaagtctttgtcactcctgaactgtcgtgtgacgcatacgaa<br>tgagaacaagttcacatgtcttaccaggaactgtattgatgtatgcagatatgatggagggc<br>agagatatggtaacataatatcaaccacggcgggtgcattctcagaagcttatcagagaaaatt<br>gatgacatttgcgggtaataagacgctctggcaaaagacttgggtaatacaagtctacgatgtg<br>tatcactaatggagggattgcatacggagctgtccagctactcagccgtcaggtacatttg<br>caggagatttctcgcattcaacctgcaggagcttaagacattctaattggcctcctcccaa<br>tgatatagcagaatccgtgactcatgcaatcgctactgtattctctggttgaacagaatcaag<br>cagctgagatgttgtctgttgcgtctgtggggtcacccactgcttgagtccttgattgcagc<br>aaaggcagtcaggagccaaatgtgcgcaccgaaaatgtagactttgatgatccttcagg<br>tactgtctttctcaagggaacaatcatcaacgggtacagaaaagaatgcagggtgtgtggc<br>cgcgagtcaaaagtggatacaatatatgggaaggtcattgggcaactacatgcagattcagca<br>gagatttcacagatatcatgttgagagagtataagatttatctgcaattgaatttgagccatg<br>tatagaatatgaccctgtcacaacctgagcatgttctctaaaagacaaggcaatcgcacacc<br>caaacgataattggcttgcctgtttaggcggaaccttctctccgaagaccagaagaaacatg<br>taaaaagaagcaacttcgactaatcgcctcttgatagagtttttagagtaaatgattttgatccat<br>ataaagagatggaatatctgacgaccttgagtaccttagagatgacaatgtggcagtatcat<br>actcgtcaaggagaaggagtgaaagttaatggacggatcttcgctaagctgacaaagaa<br>gttaaaggaaactgtcaggtgatggcgggaaggatcctagccgatcagattgcacctttcttca<br>gggaaatggagtcattcaggatagcatatccttgaccaagagtagctagcagtgatgactcaact<br>gtcttttaacgcaataagaacgtatcactgactgtaaaagaagtagtcttcaaacgcaat<br>catgatccgaaaagcaagaaccgtcggagagttgcaaccttcataacaactgacctgcaaa |      |

[0458]



| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 서열번호 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>agctactgtcttaattggagatatcagacaatcaaattgttcgctcatgccatcaatcagttgatg<br/> ggcctacctcacttcttgaatggattcacctaagactgatggacactacgatgttcgtaggag<br/> accctttcaatcctccaagtgcacctactgactgtgacctctcaagagtccttaatgatgacat<br/> atatattgtcagtgccagaggggtatcgaaggattatgccagaagctatggacaatgatctc<br/> aattgtgcaatccaactgtctgcagctagatcgattgtcgtgttgcctgtatggtagagggt<br/> gataatcaagtaatagcagtaacgagagaggaagatcagacgactctccggagatgtgtt<br/> gacacagttgcatcaagccagtataatttctcaaggaaatattcatgtcaatcattgattgg<br/> ccataatttgaagatcgtgaaacctcaggtcagacacattctcatatacgaacgaat<br/> cttcaaatgagagcaatcctcagtcagtcctcaaaaattcatctaaattagtgtatgtca<br/> gggtgatctcagtgaaaacaccgtaattgtcctgtgccaaattgcctctactgtgacacggctat<br/> gcgagaacgggcttccaaagacttctgttactatttaactatataatgagttgtgtgcagac<br/> atacttgcactctgagttcctcatccaacaattcgacccccgatcttaatcagtcgtgattg<br/> aggacatctctttgtgcactcatatgttctgactcctgcccaattagggggactgagtaacctt<br/> caatactcaaggctctacactagaaatctcgtgacccggggactactgctttgcagagatc<br/> aagcgactagaagcagtgaggattactgagtcctaacattatgactaatcttaactaggccg<br/> cctgggaatggagattgggccaagtctgtgcaacgaccatactcttcaatttggagactgttg<br/> caagcccaaatattgttctaagaacatacgcaagagtcctatttgaacctgttcaaatccc<br/> ttattgtctggagtgacacagaggataatgaggcagaagagaaggcattggctgaattcttg<br/> cttaatcaagaggtgattcatccccgcgttgcgcatgccatcatggaggcaagctctgtagggt<br/> aggagaagcaaatcaagggtgttgacacaacaaaaccgtaattaagattcgcttact<br/> aggaggccattaggcatcaagggtgatgcgtagatgaattattctagcatgcatgcaat<br/> gctgtttgagacgatgttttctcctcagtagatccaaccacccttagtcttcttaatatgtgt<br/> tctctgacactggcagactatgcacggaatagaagctggtcacctttgacgggaggcagga<br/> aaatactgggtgtatctaatcctgatacagtagaactcgtagagggtgagattcttagtgaag<br/> cggagggtgtacaagatgtgacagcggagatgaacaatttacttgggtccatttccaagcaa<br/> tatagaattgaccgatgacaccagcaagaatcctccgatgagggtaccatatctcgggtcaa<br/> agacacaggagaggagagctgcctcacttgcaaaaatagctcatatgtgccacatgtaaa<br/> ggctgccctaaggcatcatccgtgtgatctgggcttatgggataatgaagtaattggac<br/> tgctgctcttaccgattgcaaaatctcgggtgaatgtaaacttagagtaattctcggtactgtccc<br/> ttaccacggctgggaatttcaacatagactagatgatgtataactcagatgacattcacc<br/> cctgcatctctacagggtgtcaccttacattcacatatccaatgattctcaaggctgttact<br/> gaagaaaggagtcaaagagggggaatgtggtttaccaacagatcatgcttgggttatctcta<br/> atcgaatcgaatcttccaatgacaacaaccaggacatatgatgagatcacactgcacacat<br/> agtaaatfttagttgctgtatcagagaagcacctgttgcgggtccttgcagctacttggggtggt<br/> accggaactgaggacagtgacctcaataagttatgtatgacccctagccctgtatcggagggg<br/> agactttgcgagacttgactatcttcaagagttatgagcttaacttgagtcataatcca<br/> cgatagagctaataacattcttcaataccagcgggaagtgattggccagtctgtgtttct<br/> tatgatgaagatacctcataaagaatgacgccataatgtgtatgacaatacccgaattgg<br/> atcagtgaagctcagaattcagatgtgttcgcctatttgaatatgcagcactgaagtgctcc<br/> tcgactgttcttaccactctattacctgagagtaagaggcctggacaataattgtcttatatgg<br/> gtgatttatacaagaatatgccaggaattctacttccaacattgcagctacaatatctcatccc<br/> gtcattcattcaaggttacatgcagtgggcctgtcaacctgacggatcacaccaacttgca<br/> gatacggattttatcgaatgtctgcaaaactattagatcttgcacccgacgtgtgatctccgg</p> |      |

[0459]

| 명칭       | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 서열번호 |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|          | cttatattcaggaaataagtatgatctgctgttcccatctgtcttagatgataacctgaatgagaa<br>gatgcttcagctgatatcccggttatgctgtctgtacacgggtactctttgtacaacaagagaa<br>atcccgaataaaggcctaactgcagaagagaaatgttcaatactactgagtgattactgt<br>cggatgctgtgaaaccattacttagccccgatcaagtgaagctctatcatgtctcctaacataatt<br>acattcccagctaactgtactacatgtctcggagagcctcaattgacagggaaggagag<br>gacagggatactatcctggcgtgtgttccccaaagagccattattagagttccctctgtgca<br>agatattgggtctcagtgaaagatccattcacccgacaacctgcggcattttgcaagagtta<br>gatttgagtgctccagcaaggatgacgcattcacacttagtcagattcatcctgaactcacat<br>ctccaaatccggaggaagactacttagtacgatactgttcagagggatagggactgcatctt<br>cctcttggtataaggcatctcatctctttctgtaccggaggttaagatgtgcaagacacgggaa<br>ctcttatacttagctgaaggagcggagccatcatgagcttctcgaactgcatgtaccacat<br>gaaactatctattacaatacgtcttttcaaatgagatgaacccccgcaacgacatttcgggc<br>cgaccccaactcagttttgaattcgggtttttaggaatctacaggcggaggtaacatgcaa<br>agatgatttgcgaaggttccgtccattatggagagaaaatacagaggaaaagcgacctga<br>cctcagataaagtagtgggtatattacatctgcagtgccctacagactctgtatcattgtgcat<br>tgtgacattgaaattcctccagggtccaatcaaagcttactagatcaactagctatcaattatct<br>ctgattgccaatgcatctgtaaggagggcggggtagtaatacacaaggtgtgtatgcaatg<br>ggatactactttcatctcatgaactgtttgtccgtgttcacaaaaggataattctctcta<br>atggttatgcatgtcggagagatatggagtgttacctggtatttgcattgggttacctggcgg<br>gcctacatttgcagtgagggtgaggtatggcgaactctggtgcagcggcagcgggtacg<br>cttttgtctaaatcagatgagatcacactgaccagggtattcacctcacagcggcagcgtgtga<br>cagacatcctatccagtcctttaccaagattaataaagtacttgaggagaataattgacactgc<br>gctgattgaagccgggggacagcccgtccgtcattctgtgcggagagctgtgtgagcacg<br>ctagcgaacataactcagataaccagatcatcgtatgcacattgacacagttatccggtct<br>gtgatatatatggagctgagggtgatctcgtgacacagtatttctattacccttacaatctc<br>tctactgacgggaaaaagaggacatcactaaacagtgacagagacagatcctagagggtta<br>caatactaggctcttagagtcgaaatctcaataaataaggcgataataatcagcctaagtcttaa<br>aggcgatgtcctatggaggacctaaccactaaggacatacttgaagcatagtacctgccc<br>taaatatttgaaggctgtcctaggattaccaaactcaaaagaaatgtttacagacattctgtact<br>gtacttgactcgtgtcaacaaaaattctacatgaaaactataggcaatgcagtcaaggatat<br>tacagttaactgtactcttaacgaaaatcacatattaataggctccttttttgccaattgtattct<br>gttgatttaatacatattatgttagaaaaaagttgaaacctgactccttaggactcgaattcgaact<br>caaataaatgtcttaaaaaaagggttcgcacaattattcttgagtgtatctcgtcattcaccaa<br>atctttgtttgtgcgcgcggccgcatgtgtccagcctcctcgtggcgcggcgtgggcaa<br>cattccgaggggaccgtccctcgtaattggcgaatgggacgtcactgactaacaagccc<br>gaaaggagctgagttggctgtccaccgctgagcaataactagcataacccttggggc<br>ctctaaccgggtcttgagggtttttgtgaaaggaggaaactatatgcgcgcagatctgtcat<br>gatgatcattgcaattggatccatatataggcccggttataattacctcaggtcgacgtccc<br>atggccattcgaattcgaatcatggtcatagtgtttcctgtgtgaaattgtatccgctcaca<br>ttccacacaacatacgagccggagcataaagtgtaaagcctggggtgcctaatagtgag<br>ctaactacattaattgcgttcgtcactgccgcttccagtcgggaaacctgtcgtgccag<br>ctgcatattaatgcgccaacgcgcggggagaggcgggtttgcgtattggcgcgc |      |
| 인간 IL-12 | accaaacagagaatccgtgagttacgataaaaggcgaaggagcaattgaagtcgcacggg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 62   |

[0460]

| 명칭                                            | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 서열번호 |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 트랜스유전자를 코딩하는 NDV 게놈을 코딩하는 예시적인 핵산 서열 (버전 2.1) | tagaagggtgtgaatctcgaagtcgagcccgagacacaaactcgagaaagccttctgccaac<br>atgtcttccgtatttgatgagtagcgaacagctcctcgcggctcagactcgcccaatggagct<br>catggagggggagaaaaaggagtagcttaaaagtagacgtcccggtattcactcttaaca<br>gtgatgaccagaaagatagatggagctttgtgtattctgcctccggattgctgttagcgaag<br>atgccaacaaaccactcaggcaagggtgctctcatatctctttatgctccactcacaggtaat<br>gaggaacatgttgccctgcagggaaacagaatgaagccattggccgtgcttgagattg<br>atggctttgccaacggcacgccccagttcaacaataggagtgagtgctgaagagagagc<br>acagagatttgcatgatagcaggatctctccctgggcatgcagcaacggaacccggtc<br>gtcacagccggggccgaagatgatgcaccagaagacatcaccgataccctggagaggat<br>cctctctatccaggctcaagtatgggtcacagtagcaaaagccatgactgcgtatgagactg<br>cagatgagtcggaaacaggcgaatcaataagtatatgcagcaaggcagggtccaaaaga<br>aatacatcctctaccccgatgcaggagcacaatccaactcacgatcagacagtctcttcgag<br>tccgcatcttttggtagcagctcaagagaggccgaacacggcagggtggtacctctactt<br>attataacctgtaggggacgtagactcatacatcaggaataccgggcttactgcattctctt<br>gacactcaagtacggaatcaacacaaagacatcagccctgcacttagtagcctctcaggcg<br>acatccagaagatgaagcagctcatgcgttgatcggatgaaaggagataatgcgcttac<br>atgacattacttggtgatagtaccagatgagctttgcgctgcccagtagtcacaactttact<br>cctttgccatgggtatggcatcagtcctagataaagggtactgggaaataccaatttgcagggg<br>actttatgagcacatcattctggagacttgagtagagtagctcaggtcaggggaagtagc<br>attaacgaggataggctccgagctaaagctaacccagcagcaaggaggggcctggca<br>gctgctgcccacgggtctccgaggagaccagcagcatagacatgcctactcaacaagtc<br>ggagtctcactgggcttagcaggggggggtccaaagctctacaaggcggatcgaataga<br>tcgcaagggcaaccagaagccggggatggggagacccaattcctggtatctgatgagagc<br>ggtagcaaatagcatgaggaggcgccaaactctgcacagggcactcccaatcggggc<br>ctccccaaactcctggccatcccaagataacgacaccgactgggggtattgatggacaaa<br>acccagcctgcttcacaaaaacatccaatgccctcaccgtagtcgacccctcgattgc<br>ggctctatatgaccacaccctcaacaacatccccctcttctccctccccctgctgtacaa<br>ctacgtacgccatgataccacaggcacaatgcgggtcactaacaatcaaaacagagccga<br>gggaaattagaaaaagtacgggtagaagaggatattcagagatcagggcaagtcctccg<br>agtctctgctctctctctacctgatagaccaggacaaacatggccacctttacagatgcaga<br>gatcagcagactatttgagacaagtgaactgtcattgacaacataattacgccaagggt<br>aaccagcagagactgttggaaggagtgaatcccaaggcaagaccaagggtgctgagc<br>gcagcatgggagaaagcatgggagcatccagccaccggccagtcaagacaaccccgatcg<br>acaggacagatctgacaaacacatccacaccgagcaaacgaccccgcatgacagcc<br>cgccggccacatccggcaccagccccccaccagccacagacgaagccgctgcacac<br>acagctcaggaccgggcaagcaactctctgctgttgatgcttgacaagctcagcaataat<br>cgtccaatgctaaaaaggcccatggctcagcccccaaggagggaatcaccacgtccga<br>ctcaacagcaggggagtcaaccagtcgcggaacagtcaggaaagaccgcagaaccaa<br>gtcaaggccgcccctggaaaccaggggcacagacgtgaacacagcatatcatggcaatgg<br>gagggagtcaactatcagctgtgtgaacccctcatgctctccgatcaaggcagagccaag<br>acaatacccttgatctgcggatcatgtccacccctgtagactttgtgcaagcgatgatgtc<br>tatgatggaggcgatatacagagagtaagtaagggtgactatcagctagatcttcttgaaa<br>cagacatcctccatccctatgatgcgggtccgaaatccaacagctgaaaaatctgttgacgtc |      |

[0461]





| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 서열번호 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | AGATGTATCAGGTGGAGTTCAAGACCATGAACGCCAAG<br>CTGCTGATGGACCCCAAGAGGCAGATCTTTCTGGATCA<br>GAATATGCTGGCCGTGATCGACGAGCTGATGCAGGCC<br>TGAACCTCAATAGCGAGACAGTGCCTCAGAAGTCTCT<br>CTGGAGGAGCCAGATTTCTACAAGACCAAGATCAAGCT<br>GTGCATCCTGCTGCACGCCTTTTCGGATCAGAGCCGTGAC<br>AATCGACCGCGTGATGTCCTATCTGAATGCTTCCTAATG<br>ATCCGCGGacccaaggtccaactctccaagcggcaatctctctgcttcctcagccc<br>cactgaatgatcgtaaccgtaattaatctagctacatttaagattaagaaaaatacgggta<br>gaattggagtgcccccaattgtgccaagatgactcatctaggacaattgggctgtactttgatt<br>ctgccattctctagcaacctgttagcattccgatcgtctacaagacacaggagatggga<br>agaagcaaatgccccgcaatataggatccagcgcttgactgtggactgatagtaaggga<br>ggactcagttatcaccacatgattcatcttcaagtgggaatgaagaagccaccgtc<br>ggcatgatcgatgataaaccgaagcgcgagttacttccgctgcgatgctctgcctagggaag<br>cgcccaaataccggagaccttattgagctggcaaggcctgtctcactatgatagtcactg<br>caagaagagtgcaactaatactgagagaatgtttctcagtagtcaggcaccccaagtgc<br>tgcaagctgttaggggtgtgcaacaaatactcatcagtgatgcaagcacgtgaaa<br>gcgccagagaagattccgggagtggaaccctagaatacaagggtgaacttctctcctgac<br>tgtgtaccgaagggtgtctacaagatcccgctgcagtattgaaggttctggtcgtgag<br>tgtgtacaactctgctcaatgtcactattaatgtggaggtagaccggaggtcctttgtgta<br>aatctctgtctaagtctgacagcgatactatgtaacctcttctgcatattggacttatgacca<br>ctgtagatagggaagggaagaagtgcatttgacaagctgaaaagaaaataaggagcc<br>ttgatctatctgtcgggtcagtgatgtgtcgggcttccgtgttgtaaaagcaagggtgc<br>acggactaagcttttgcacctttctctctagcagtgaggacagcctgctatcccatagcaaat<br>gcttctctcagtggtgccaagatactctggagtcacacccgctgctgaggcgttaaat<br>cattatccaagcaggtacccaacgcgtgtcgcagtgaccggcgaccacgaggttacctct<br>actaagctggagaaggggcacacccttgccaaatacaatcctttaagaaataagctgcgtct<br>ctgagattgcgtccgcccactcaccagatcatcatgacacaaaaactaatctgtcttgatt<br>attacagtttagttacctgtctatcaagttagaaaaaacagggtagaagattctggatccc<br>gttggcgccctccaggtgcaagatgggctccagaccttctaccaagaaccagcacctatg<br>atgctgactatccgggtgctggtgactgagttgcatctgtccggcaaacctcattgatggca<br>ggcctctgcaagctgcagggaattgtgttacaggagacaaagccgtcaacatatacacctca<br>tcccagacaggtcaatcatagttaagctcctcccgaatctgcccaggataaggaggtg<br>tgcaagcccccttggtgatacaacaggacattgaccactttgtcaccccccttggtga<br>ctctatccgtagatacaagagctctgtgactacatctggaggggggagacaggggcgctt<br>ataggcgccattattggcggtgtggtctcttggggttgcaactgccgcacaaataacagcggc<br>cgagctctgatacaagccaaacaaaatgctgccaacatcctccgactaaagagagcattg<br>ccgaaccaatgaggctgtgcatgaggctactgacggattatgcaactagcagtggtgagtt<br>gggaagatgcagcagttgttaatgaccaatttaataaaacagctcagggaattagactgcatc<br>aaaattgcacagcaagttgtgtagagctaacctgtacctaaccgaattgactacagtattc<br>ggaccacaaatcactcacctgctttaacaagctgactattcaggcactttaaatctagctg<br>gtggaatatggattcttattgactaagttagggtgtagggaacaataactcagctcattaatc<br>ggtagcggcttaatcaccggtaacctattctatacgaactcacagactcaactcttgggtatac |      |

[0463]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 서열번호 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>aggttaactGCCccttcagtcgggaacctaaataatatgcgtgccacctacttggaacctta<br/> tccgtaagcacaaccaggggatttgccctcggcacttgccccaaagtggtagacacaggtcg<br/> gttctgtgatagaagaacttgacacctcactgtatagaactgacttagatttatattgacaa<br/> gaatagtaacgttccctatgtccctgtatttattcctgcttgagcggcaatacgtcgccctgt<br/> atgtactcaaagaccgaaggcgcacttactacaccatacatgactatcaaaggttcagtcac<br/> gccaactgcaagatgacaacatgtagatgtgtaaacccccgggtatcatatcgcaaaacta<br/> tggagaagccgtgtcttaataagataaaacatcatgcaatgtttatccttaggcgggataactt<br/> taaggctcagtggggaattcgatgtaacttatcagaagaatatctcaatacaagattctcaagt<br/> aataataacaggcaactctgatatcactgagcttgggaatgtcaacaactcgtacagtaat<br/> gcttgaataagttagaggaaagcaacagaaaactagacaaagtcaatgtcaaaactgactag<br/> cacatctgctctcattacctatctgtttgactatcatatctctgttttggatattagccctgatt<br/> ctagcatgctacctaattgtacaagcaaaaggcgcaaaaaagacctattatgcttgggaat<br/> aatactctagatcatgagagccactacaaaaatgtgaacacagatgaggaaacgaagggtt<br/> ccctaatagttaattgtgtgaaagtctggtagtctgtcagttcagaggttaagaaaaactac<br/> cgggtgtagatgaccaaaggacgatatacgggtagaacggtaagagaggccgcccctcaa<br/> ttgcgagccaggcttcacaacctccgttctaccgttcaccgacaacagtcctcaatcatgga<br/> ccgcccgttagccaagttgcttagagaatgatgaaagagaggcaaaaaatacatggcgc<br/> ttgatattccggattgcaatcttattcctaacagtagtgacctggctatatctgtagcctcccttt<br/> atatagcattggggctagcacacctagcgtatctgtaggcataccgaataggattccagggg<br/> cagaagaaaagattacatctacacttgggttcaatcaagatgtagtagatagatatataagca<br/> agtggcccttgagtctccgttggttgaataactgagaccacaattatgaacgcaataaca<br/> tctctcttattcagattaatggagctgcaaacacaagtggtgggggggacacctatccatgac<br/> ccagattatagggggataggcaaaagaactcattgtagatgatgctagtgtatcacatca<br/> ttctatccctctgatttcaagaacatctgaattttatccggcgccctactacaggatcaggttgc<br/> actcgaataccctcatttgacatgagtgctaccattactgctacaccataatgtaatttctct<br/> ggatgcagagatcactcacattcatatcagatttttagcacttgggtgtctccggacatctgcaa<br/> cagggagggtattcttttactctgctgtccatcaacctggacgacacccaaaaatcggaagt<br/> cttgagtgatgagtgcaactcccctgggttgatagctgtgtctcgaagtacaggagacag<br/> aggaaagaagattataactcagctgtccctacggcgatggtacatgggaggttaggggtcgcac<br/> ggccagtagcagcaaaaggacctagatgtcacaacattattcggggactgggtggccaact<br/> accagagtagtaggggttgatcttttattgacagccgctatggttctcagtcacggagggt<br/> taaaacccaattcaccagtgacactgtacaggaagggaatatgtgatatacaagcgatac<br/> aatgacacatgcccagatgagcaagactaccagattcgaatggccaagcttcgtataagcc<br/> tggacgggttgggtggaaaacgcatacagcaggctatcttctatcaagggtgtcaacatccta<br/> ggcgaaagaccgggtactgactgtaccgccaacacagtcacactcatgggggcccgaagg<br/> cagaattctcacagtagggacatctcatttctgtatcaacgagggtcatcatacttctctccg<br/> cgttattatctctatgacagtcagcaaaaaacagccactcttcatagtccttatacatcattg<br/> ccttactcggccaggtagtatccctggcaggcttcagcaagatgccccaaactcgtgttta<br/> ctggagtctatacagatccatataccctaattctctatagaaaccacaccttgcgagggtatt<br/> cgggacaatccttgatgtgtacaagcaagacttaacctgcgtctgcagtattcgatagcac<br/> atcccgagtcgacttactcagtgagttcaagcagtagcaaaagcagcatatacaacatcaa<br/> cttgttttaagtggtcaagactaataagacctattgtctcagcattgctgaaatatctaatactct<br/> cttcggagaattcagaatcgtcccggttactgttgagatcctcaagatgacgggggttagaga</p> |      |

[0464]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 서열번호 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>agccaggctctggctagttagtcaattataaaggagttggaaagatggcattgtatcacctatc<br/> tctgcgacatcaagaatcaaaccgaatgccggcgctgctcgaattccatgttgccagttga<br/> ccacaatcagccaagtgtcatgcatgataaagccttgatcaatgtctcttgattaagaaaa<br/> aatgttaagtggcaatgagatacaaggcaaacagctcatgtttaacaatacgggtaggacat<br/> ggcgagctccggtcctgaaaggcgagcatcagattatcctaccagagtcacacctgtctt<br/> caccattgggtcaagcacaactactctattactggaaatfaactgggctaccgctcctgatga<br/> atgtgacttcgaccacctcattctcagccgacaatggaaaaaatacttgaatcggcctctcct<br/> gatactgagagaatgataaaactcggaggcgagtagaccaaactcttaaccacaattccag<br/> aataaccggagtgctccacccagggtgttagaagaactggctaattagggtccagattc<br/> aaccaacaaatttcggaagattgagaagaagatccaattcacaacacgagatatggagaa<br/> ctgttcacaaggctgtgtacgcatatagagaagaaactgctgggggtcattctgtctaaat<br/> gtccccgggtcagaggagttcagcagcattctacggatccggcattctgttctactcaaaa<br/> tgggccacagccaagtgtgcatggctcatataaaacagatccagaggcatctgatgtggc<br/> agctaggacaaggtctcggccaacaaattggtgatgtaaccataaggtaggccaagtc<br/> ttgtcactcctgaactgtcgtgtgacgcatacgaatgagaaagttcacatgtcttaacca<br/> ggaaactgtattgatgtatgcatatgatggaggcgagagatatggtcaacataatatcaac<br/> cacggcggtgcatctcagaagcttatcagagaaattgatgacatttgcggttaatagacgc<br/> tctggcaaaagacttggtaatacagctacgatgtgtatcactaatggagggttgcatac<br/> ggagctgtccagctactcagcggcgtcaggtacatttgcagagatttcttcgattcaacctg<br/> caggagcttaaaagacattctaattggcctcctcccaatgatatagcagaatccgtgactcatg<br/> caatcgctactgtattctctggttagaacagaatcaagcagctgagatgtgtgtctgtgtcgt<br/> ctgtgggtcaccactgtctgagtcctgtattgcagcaaggcagtcaggagccaatgtg<br/> cgaccgaaaaatggtagactttgatgatccttcagggtactgtcttctcaagggaacatca<br/> tcaacgggtcagaaagaagaatgcagggtgtgtgcccgcagtcgaagtggatacaatata<br/> tgggaaggctcattgggcaactacatgcagattcagcagagatttcacacgatatcatgttgag<br/> agagtataagagttatctgcactgaattgagccatgtatagaatatgacctgtcaccaacc<br/> tgagcatgttctctctccgaagaccagaagaaacatgtaaaaggaagcaacttcgactaatcg<br/> ggcggaaccttctctccgaagaccagaagaaacatgtaaaaggaagcaacttcgactaatcg<br/> cctcttgatagagtttttagagtcgaatgattttgatccatataaagagatggaatatctgacgac<br/> ccttgagtaccttagagatgacaatgtggcagtatcactcgtcaaggagaagggaagtga<br/> aagttaatggacggatcttcgtaagctgacaagaagttaaggaaactgtcagggtgatggcg<br/> gaagggatccatgccgatcagattgcacctttcttcagggaatggagtcattcaggatagc<br/> atatccttgaccaagagtagtgtagcgtgagtcgaactgtcttttaacagcaataagaaacgta<br/> tcaactgactgtaaagaagagtagtcttcaaaccgcaatcatgatccgaaaagcaagaaccgt<br/> cggagaggttgcaccttcataacaactgacctgcaaaagtactgtcttaattggagatatcag<br/> acaatcaaatgttgcgtcatgccaatcagttgatggcctacctcacttctcgaatggatt<br/> cacctaagactgatggacactacgatgttcgtaggagacccttcaatcctccaagtacccct<br/> actgactgtgacctctcaagagtcctaatgatgacatatattgtcagtgccagaggggt<br/> atcgaaggattatgccagaagctatggacaatgatcgaattgtgcaatccaactgtctgca<br/> gctagatcgattgtgtgttcctgtatggtacaggggtataatcaagtaatagcagtaacga<br/> gagaggtaagatcagacgactctccggagatggtgttgacacagttgcatcaagccagtgat<br/> aatttctcaagggaattatcatgtcaatcatttgattggccataatttgaaggatcgtgaaacc<br/> atcagggtcagacacattctcatatacagcaaacgaatcttcaagatggagcaatcctcagt</p> |      |

[0465]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 서열번호 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | caagtcctcaaaaattcatctaaattagtgctagtgtcagggtgatctcagtgaaaacaccgtaa<br>tgtcctgtgccaaacattgcctctactgttagcacggctatgcgagaacgggcttcccaagact<br>tctgttactatttaaacatatataatgagttgtgtgcagacatactttgactctgagttctccatcacc<br>aacaattcgacccccgatcttaatacagtcgtggattgaggacatctctttgtgcactcatatgtt<br>ctgactctgccccattagggggactgagtaaccttaactcaaggctctacactagaaat<br>atcgggtgacccgggactactgtctttgcagagatcaagcgactagaagcagtgaggattact<br>gagtccaaacattatgactaatacttaactaggccgctgggaatggagattgggccagtct<br>gtgcaacgaccatactctttcaattttgagactgttgcaagcccaaatattgtcttaagaaac<br>atacgcaaagagtcctatttgaactgttcaaacccttattgtctggagtgcacacagaggat<br>aatgaggcagaagagaaggcattggctgaattctgtcttaatacaagggtgattcatccccgc<br>gttgcgcatgcccattgaggcaagctctgtaggtaggagaaagcaaattcaagggtgtgt<br>tgacacaacaaacaccgtaattaagattgcgcttactaggaggccattaggcatcaagaggc<br>tgaatcggtatgtcaattattctagcatgcatgcaatgctgttttagagacgatgttttctcca<br>gtagatccaaccacccttagtctcttctaataatgtgttctctgacactggcagactatgcacgg<br>aatagaagctgtgcacctttgacgggagggcaggaaaatactgggtgtatctaactctgatac<br>gatagaactcgtagagggtgagattctagtgtgaagcggagggtgtacaagatgtgacagc<br>ggagatgaacaatttactgttccatcttccaagcaatatagaattgaccgatgacaccagca<br>agaatcctccgatgagggtaccatctcgggtcaaaagacacaggagaggagagctgcctc<br>acttgcaaaaatagctcatatgtcggccacatgtaaaggctgcccctaaagggtcatcatccgtgt<br>gatctgggcttatgggataatgaagtaaattggactgtgctcttaccgattgcaaatctcgg<br>tgaatgtaaacttagatgtatcttgggtactgtccccttaccacggctgggaatctcaacat<br>agactagatgatgtataactcagatgacattcaaccctgcatctctctacagggtgtcacctt<br>acattcacatatccaatgattctcaaaggctgttactgaagaaggagtcaaaagggggaat<br>gtgtttaccaacagatcatgctcttgggtttatcttaatacgaatcagctttccaatgacaaca<br>accaggacatatgatgagatcacactgcacctaataataattgattgtctgtatcagagaa<br>gcacctgttgcggttcttctcagctacttgggtgtgaccggaaactgaggacagtgaacctca<br>aataagtttatgtatgacccctgtatcggaggagactttgcgagacttgacttagctat<br>cttaagagttatgagcttaactcggagtcataatccacgatagagctaataaacattcttcaat<br>atccagcgggaagtgtattggccagtctgtgtttcttatgatgaagatacctccataaagaat<br>gacgccataatagtgtatgacaatacccgaattggatcagtgaagctcagaattcagatgtg<br>gtccgcctatttgaatatgcagcactgaagtgtcctcgcactgttcttccaactctattacctg<br>agagtaagaggcctggacaatatgtcttatatatgggtgatttatacaagaatatgccaggaa<br>ttacttttccaacattgcagctacaatatctcatccgctcattcattcaagggtacatgcagtgg<br>gcctgtgtcaacatgacggatcacaccaacttcagatacggattttatcgaatgtctgcaa<br>aactattagtatcttgcacccgacgtgtgatctccggcttatattcaggaaataagtgatctg<br>ctgttccatctgtcttagatgataacctgaatgagaagatgcttcagctgatatccgggtatg<br>ctgtctgtacacgggtactcttcttacaacaagagaaatcccgaataaagggttaactgc<br>agaagagaaatgttaatactcactgagtattactgtcggatgctgtgaaaccattacttagcc<br>ccgatcaagtgagcttatcatgtctcctaataataattcattcccagctaactgtactacatgt<br>ctgggaagagcctcaatttgatcagggaaggaggagacaggatactatcctggcgttgtg<br>tcccccaagagccattattagagttcccttctgtgcaagatattggtgctcagtgaaagatc<br>cattaccggacaacctgcggcatttttcaagagtgatgattgagtgctccagcaaggatgatga<br>cgattcacacttagtcagattcatcctgaactcacatctccaaatccggagggaagactactta |      |

[0466]



| 명칭                                                                     | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 서열번호 |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|                                                                        | <p>gtacgatacttgttcagagggataggactgcattctctcttggatataaggcatctcatctccttctgtatcccgaggtaagatgtgcaagacacgggaactccttatacttagctgaaggagcgagccatcatgagcttctcgaactgcatgtaccacatgaaactatctattacaatacgctctttcaaatgagatgaacccccgcaacgacatttcgggccgacccaactcagttttgaattcggtgtttataggaatctacagcgagggttaacatgcaagatggattgtccaagagttccgtccattatggagagaaaatacagaggaaagcgacctgacctcagataaagtagtgggtatattacatctgcagtcccctacagatctgtatcattgctgcattgtgacattgaaattcctccagggtccaatcaaaagcttactagatcaactagctatcaattatctctgattgccatgcattctgtaagggaaggcggggtagtaaatcatcaaaagtgtgtatgcaatgggatacttctcatctactcatgaacttgtttgtctcgtgttccacaaaaggatatattctctaatggttatgcatgtcgaggagatatggagtgttaacctgtattgtcatgggttacctggcgggcctacattgtacatgaggtggtgagatggcgcaaaactctggtgcagcgccaggtacgctttgtctaaatcagatgagatcacactgaccaggttattcacctcacagcgcgagcgtgtgacagacatcctatccagtcctttaccaagattaataaagtacttgaggagaatattgacactgcgctgattgaagccggggagacggcgccgtccattctgtgcggagagctggtgagcacgctagcgaacataactcagataaccagatcatcgctagtcacattgacacagttatccggctgtgatatataaggagctgagggtgatctcgctgacacagtatcttattacccttacaatctctctactgacgggaaaaagaggacatcactaaacagtgccagagacagatcctagagggttacaatactaggtcttagagtcgaaaatctcaataaaatagggcagataatacagcctagtgttaaaaggcatgtctccatggaggacctatccactaaggacatactgaagcatagtacctgccctaaatattgaaggctgtcctaggtattacaaactcaagaaatgtttacagacactctgtactgtactgtactgtctcaacaaaaattctacatgaaaactataggcaatgcagtcaaaaggatattacagtaactgtgactcttaacgaaaatcacatatataataggctcctttttggccaattgtattctgttgattaatcatattatgttagaaaaagttgaacctgactccttaggactcgaattcgaactcaataaatgtcttaaaaaagggttgcgcacaattattcttgagtgtatctcgtcattcaccaaatctttgtttggt</p> |      |
| 인간 IL-12<br>트랜스유전자를<br>코딩하는 NDV<br>게놈을<br>코딩하는<br>예시적인 핵산<br>서열 (버전 3) | <p>accaaacagagaatccgtgagttacgataaaaggcgaggagcaattgaagtcgcacgggtagaagggtgtaatctcgagtgcgagccccgaagcacaactcgagaaagccttctgccaacatgtcttccgtatttgatgagtacgaacagctcctcgcggctcagactcgcccaatggagctcatggagggggagaaaaaggagtagccttaaaagtagacgtcccgtattcactcttaacagtgtgaccagagaagatagatggagctttgtgtattctgcctccggattgctgttagcgaagatgccaaacaaaccactcaggcaagggtcctcctatctctttatgtctccactcagagtaatgagggaacatgttgccttgccagggaacagaatgaagccacattggccgtgcttgagattgatggtttgccaacggcacgccccagttcaacaataggagtggagtgtctgaagagagagcacagagattgcgatgatagcaggatctctccctcgggcatgcagcaacggaacccggttcgtcacagccggggccgaagatgatgcaccagaagacatcaccgataccctggagaggatcctctctatccaggctcaagtatgggtcacagttagcaaaagccatgactgcgtatgagactgcagatgagtcggaaacaaggcgaatcaataagtatatgcagcaaggcagggtcctcaaaagaatacatcctctaccccgatgcaggagcacaaatccaactcacgatcagacagtctcttcagtcgcgcatcttttggtagcgagctcaagagaggccgaacacggcagggtgtaccttacttattataacctgttaggggacgtagactcatacatcagggaatccgggcttactgcattctcttgacactcaagtacggaatcaacaccaagacatcagcccttgacttagtagcctctcaggcgacatccagaagatgaagcagctcatgcgtttgtatcgatgaaaggagataatgcgccgtacatgacattacttggtgatagtgaccagatgagctttgcgcctgccgagtatgcacaacttact</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 67   |

[0467]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 서열번호 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p> cctttgccatgggtatggcatcagtcctagataaagggtactgggaaataccaatttgcaggga<br/> actttatgagcacatcattctggagacttgagtagtagtgcctcaggtcagggaagtagc<br/> attaacgaggatattggctgccgagctaaagctaaccacagcagcaaggaggggcctggca<br/> gctgctgcccaacgggtctccgaggagaccagcagcatagacatgcctactcaacaagtc<br/> ggagtctcactgggcttagcggagggggtcccaagctctacaaggcggtcgaataga<br/> tcgcaagggaaccagaagccggggatggggagaccaattcctggtatctgatgagagc<br/> ggtagcaaatagcatgaggaggcgccaaactctgcacagggcactcccaatcggggc<br/> ctccccaactcctggccatcccaagataacgacaccgactgggggtattgatggacaaa<br/> accagcctgcttcacaaaaacatccaatgccctcaccctagtgacccctcgattgc<br/> ggctctatattgaccacacctcaacaacatccccctcttctcctccccctgctgtacaa<br/> ctacgtacgccctagataccacaggcacatgcgggtcactaacaatcaaacagagccga<br/> gggaattagaaaaagtacgggtagaaggaggatattcagagatcagggcaagtctccg<br/> agtctctgctctctctacctgatagaccaggacaaataggccacctttagatgcaga<br/> gatcgacgagctattgagacaagtgaactgtcattgacaacataattacagccagggt<br/> aaccagcagagactgttggaggagtgcaatcccaaggcaagaccaagggtgctgagc<br/> gcagcatgggagagcatgggagcatccagccaccggccagtcaagacaacccgacgc<br/> acaggacagatctgacaaacaacctccacaccggagcaaacgaccccgcatgacagcc<br/> cgccggccacatccggcaccagccccccaccagggccacagacgaagccgctgacac<br/> acagctcaggaccggagcaagcaactctctgctgttgccttgacaagctcagcaataaat<br/> cgtccaatgctaaaaaggcccatgggtcagcccccaaggagggaatcaccaacgtccga<br/> ctcaacagcaggggagtgcaaccagtcgcggaaacagttaggaaagaccgcagaacca<br/> gtcaaggccgcccctggaaccaggggcacagacgtgaacacagcatatcatggacaatgg<br/> gaggagtcaactatcagctgtgtgaacccctcatgctctccgatcaaggcagagccaag<br/> acaataccctgtatctgcggatcatgtccagccacctgtagactttgtcgaagcgtatgtc<br/> tatgatggaggcgatcacagagagtaagtaagggtgactatcagctagatcttcttga<br/> cagacatcctccatccctatgatgcgggtccgaaatcaacagctgaaaaacatctgttcagtc<br/> atggaaagcaacttgggaatgatgaagattctggatcccggttgcgaacatttcatctctga<br/> gtgatctacgggcagttgcccgatctcaccgggttttagttcaggccctggagaccctctc<br/> cctatgtgacacaaggaggcgaaatggcacttaataaacttgcgaaccagtgccacatcca<br/> tctgaattgattaaacccgactgcatgcgggcctgatagaggatggaaaaggacactgt<br/> ccgtgcattgatcatgtcacgccaatgcacccgagttcttcagccaagctcctaagcaagt<br/> agatgcagccgggtcgtatcgaggaaatcaggaatacaagcgcttgcctctaatggctaa<br/> ttactactgccacagtagcgggtccctgtccactcggcatcacacggaatctgcaccgagt<br/> ccccCCGCGGTTAGAAAAAATACGGGTAGAACCGCCAC<br/> Catgtgtaccagcagttgtcatctctgtgtttccctggttttctggcatctccccctcgtggc<br/> catatgggaactgaagaaagatgtttatgtcgtagaattggattggtatccggatgccctgg<br/> agaaatggtgtcctcacctgtgacacccctgaagaagatggtatcacctggaccttgacc<br/> agagcagtgagggtcttaggctctggcaaacctgacctccaagtcaaaagatttgagat<br/> gttgccagtacacctgtcacaaggaggcgaggttctaagccattcgtcctgctgttca<br/> caaaaagggaagatggaatttgcactgatattttaaggaccagaagaacccaaaaata<br/> agaccttctaagatgcgaggccaagaattattctggacgtttcacctgctgtgtgctgacga<br/> caatcagtactgatttgacattcagtgctaaaagcagcagaggctcttctgaccccaagg<br/> gtgacgtgcggagctgctacactctcgcagagagatcagaggggacaacaaggagtat </p> |      |

[0468]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 서열번호 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>gagtactcagtgagtgccaggaggacagtgccctgccagctgctgaggagagtgctgcc<br/> attgaggtcatgttgatgccgttcacaagctcaagtatgaaaactacaccagcagcttctc<br/> atcaggggacatcatcaaacctgacccaccaagaacttgacgtgaaagccattaaagaattc<br/> tcggcagggtgaggtcagctgggagtagccctgacacctggagtagtccacattcctacttctc<br/> cctgacattctgcgttcagggtccaggcaagagcaagagagaaaaagaaagatagagcttc<br/> acggacaagacctcagccacgggtcatctgcgcgcaaaaatgccagcattagcgtgcgggcc<br/> caggaccgctactatagctcatcttgagcgaatggcatctgtgcctgcagtggtgctggg<br/> tggcggcggtatagaacctccccgtggccactccagaccaggaatgttccatgccttc<br/> accactccccaaacctgctgagggcgtcagcaacatgctccagaaaggccagacaaactct<br/> agaattttacccctgcacttctgagagattgatcatgaagatatcaaaaagataaaaccagc<br/> acagtgaggcgctgtttaccattggaattaaccaagaatgagagttgcctaaattccagagag<br/> acctctttcataactaatgggagttgcctgccctccagaaagacctctttatgatggccctgtg<br/> ccttagtagtatttatgaagactgaagatgtaccaggtggagttcaagaccatgaatgcaaa<br/> gcttctgatggatcctaagggcagatcttctagatcaaaaatgctggcagttattgatgag<br/> ctgatgcaggccctgaatttcaacagtgagactgtgccaaaaatcctccctgaagaacc<br/> ggattttataaaactaaatcaagctctgcatacttctcatgctttcagaattcgggcagtgac<br/> tattgatagagtgatgagctatctgaatgcttcttaaTGATCCGCGGacccaagggtcc<br/> aactctcaagcggcaatcctctcgtcttctcagccccactgaatgatcgctaaaccgtaa<br/> ttaacttagctacatttaagattaaagaaaaatacgggtagaattggagtgcccaattgtgcc<br/> aagatggactcatctaggaacaattgggctgtactttgattctgccattctctagcaacctgtta<br/> gcatttccgatcgtctacaagacacaggagatgggaaagaaacgccccgcaatata<br/> ggatccagcgccttgacttggtgactgatagtaaggaggactcagttatcaccacctatg<br/> gattcatcttcaagttgggaatgaagaagccaccgtcggcatgatcgatgataaaccgaag<br/> cgcgagttacttccgtcgtatgctctgcctagggaagcgtccaaataccggagaccttatt<br/> gagctggcaaggcgctgtctcactatgatagtcacatgcaagaagagtgcaactaactga<br/> gagaattggtttctcagtagtgacggcaccacaagtctgcaaaagctgtagggttggtgcaa<br/> acaaatactcatcagtgatgacgtcaagcacgtgaaagcgccagagaagattccgggga<br/> gtggaaccctagaatacaaggtgaactttgtctccttgactgtggtagcgaagaggatgtct<br/> acaagatcccagctgcagttattgaaggtttctggtcgtcgtctgataatcttgctcaatgt<br/> cactattaatgtggaggtagaccgaggagtcctttggttaaatctctgtctaagtctgacagc<br/> ggatactatgtaaccttcttgcataattggacttatgaccactgtagataggagggaaga<br/> aagtgcatttgacaagctggaaaaagaaaataaggagccttgatctatctgtcgggtcagtg<br/> atgtgctcgggccttccgtgttggtaaaaagcaagaggtgcacggactaagcttttggcacctt<br/> tcttcttagcagtgaggacagcctgctatcccatagcaaatgcttctcctcagtggtgccaagat<br/> actctggagtcaaacgcgtgcctgcggagcgttaaaatcattatccaagcaggtacccaac<br/> gcgctgtcgcagtgaccgccgaccacgaggttacctctactaagctggagaaaggggcaca<br/> cccttgccaaatacaatccttttaagaataagctgcgtctctgagattgcgtccgccactc<br/> accagatcatcatgacacaaaaactaatctgtcttgattattacagttagttacctgtctatc<br/> aagttagaaaaaacacgggtagaagattctggtatccgggttgccgctccaggtgcaaga<br/> tgggtccagaccttctaccaagaaccagcacctatgatgctgactatccgggttgctg<br/> gtactgagttgcatctgctggcaactccattgatggcagcctcttgagctgcagggaatt<br/> gtggttacaggagacaaagcgtcaacatatacacctcatccagacaggtatcaatcatagt<br/> taagctctcccgaatctgcccgaagataaggagcatgtgcgaaagccccttggtgat</p> |      |

[0469]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 서열번호 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | acaacaggacattgaccactttgctaccccccttggtgactctatccgtaggatacaagagt<br>ctgtgactacatctggaggggggagacagggcgccctataggcgccattattggcggtgt<br>ggctcttgggttgcaactgcccgcacaaataacagcggccgcagctctgatacaagccaaa<br>caaaatgctgccaacatcctccgacttaagagagcattgccgcaacaaatagggtgtgca<br>tgaggctcactgacggattatcgcaactagcagtgaggagtggaagatgcagcagttgttaa<br>tgaccaatttaataaaaacagctcaggaattagactgcatcaaaatgcacagcaagttggtgta<br>gagctcaacctgtacctaaccgaattgactacagtattcgaccacaaatcacttcacctgctt<br>taaacaagctgactattcaggcactttacaatctagctggtggaaatatggattactattgact<br>aagttaggtgtaggggaacaatcaactcagctcattaatcggtagcggttaatcaccggtaac<br>ctattctatacagactcacagactcaactcttggtatacaggtaacGCCcttcagtcgg<br>gaacctaaataatatgctgcccactacttggaaccttatcgttaagcacaaccaggggatt<br>tgccctggcactgtgccaaaagtggtagacacaggcgggtctgtgataagaacttgacac<br>ctcaactgtatagaaactgacttagatttatattgtacaagaatagtaacgttccctatgtccct<br>ggtatttattcctgcttgagcggcaatacgtcgccctgtatgtactcaaagaccgaagcgca<br>ctactacaccatacatgactatcaaaagttcagtcacgccaactgcaagatgacaacatgta<br>gatgtgtaaacccccgggtatcatatcgcaaaactatggagaagccgtgtctctaatagata<br>aacaatcatgcaatgtttatccttagggcggtataacttaaggctcagtgagggaattcgatgta<br>acttatcagaagaatatctcaatacagaattctcaagtaataataacaggcaactctgatatctc<br>aactgagcttgaggatgtcaacaactcgtacagtaattgcttgaataagttagaggaaagcaa<br>cagaaaaactagacaaagtcaatgtcaaaactgactagcacatctgctctcattacatatcggtt<br>tgactatcatatcttgttttggatacttagcctgattctagcatgctacctaattgtacaagcaa<br>aaggcgcaacaaaagaccttattatggcttgggaataatactctagatcagatgagagccact<br>acaaaaatgtgaacacagatgagggaacgaaggttccctaataagtaattgtgtgaaagtctg<br>gtagtctgtcaggtcagagagtaagaaaaaactaccggtgtgtagatgaccaaggacgatat<br>acgggtgagaaaggaagagggcgccctcaattgcgagccaggcttcacaacctccgtt<br>ctaccgcttcaccgacaacagtcctcaatcatggaccgcccgttagccaagtgcgttaga<br>gaatgatgaagagaggcaaaaaatcatggcgcttgatattccggattgcaattctattctta<br>acagtagtgaccttggtatctgttagcctcccttttatatagcatgggggctagcacaccta<br>gcgactctgtaggcataccgactaggattccaggggcagaagaaaagattacatctacacttg<br>gtccaatcaaatgtagtagatagatatataagcaagtggcccttgagtctccgttgccatt<br>gttaaatactgagaccacaattatgaacgcaataacatctctcttatacagattaatggagctg<br>caaacaacagtgggtggggggcacctatccatgaccagattatataggggggataggca<br>aagaaactattgtagatgtagtgcacatcattctatccctctgcatttcaagaacatc<br>tgaattttatccggcgccactacaggatcagggttgactcgaataccctcatttgacatgagt<br>gctaccattactgctacaccataatgtaataattgtctggatgcagagatcactcacattcata<br>tcagtatttagcacttggtgctccggacatctgcaacaggagggtattcttttactctgc<br>gttccatcaacctggacgacacccaaaaatcggaagtcttgagtgtagtgcaactccctg<br>ggttgtagatgctgtgctcgaagtcacggagacagagggaagaagattataactcagctgt<br>ccctacgcggatggtacatgggaggttaggggttcgacggccagtaccacgaaaaggacct<br>agatgtcacacattattcggggactgggtggccaactaccaggagtaggggggtggatctt<br>ttattgacagccgctatggttctcagctacggagggttaaaaccaattcaccagtgaca<br>ctgtacagggaaggaaatatgtgatatacaagcgatacaatgacacatgccagatgagca<br>agactaccagattcgaatggccaagtcttcgtataagcctggacggttgggtgggaacgca |      |

[0470]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 서열번호 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>tacagcaggctatcttatctatcaagggtgtcaacatccttaggcgaagacccgggtactgactgt<br/> accgcccaacacagtcacactcatggggggcgaaggcagaattctcacagtagggacatct<br/> catttctgtatcaacgagggtcatcacttctctccgcgttattatatcctatgacagtcagc<br/> aacaacacagccactctcatagtccttatacattcaatgccttactcggccaggtagtatcc<br/> cttgcagggtctcagcaagatgccccactcgtgtgttactggagtctatacagatccatatcc<br/> cctaactcttatagaaaccacaccttgcgagggtattcgggacaatgcttgatggtgtacaa<br/> gcaagacttaaccctgcgtctgcagtattcgatagcacatcccgcagtcgcattactcagtg<br/> agtcaagcagtagcaaaagcagcatacacaaatcaactgttttaagggtcaagactaat<br/> aagacctattgtctcagcattgctgaaatatctaactctctcggagaattcagaatcgtccc<br/> gttactagttagagatcctcaagatgacggggttagagaagccaggctctggtagttagtca<br/> attataaaggaggtggaagatggcattgtatcacctatctctgcgacatcaagaatcaaacc<br/> gaatgccggcgcgtgctcgaattccatgttgccagttgaccacaatcagccagtgctcatgc<br/> gatcagattaagccttgtaataagtctcttgattaaagaaaaatgtaaggccaatgagataca<br/> aggcaaaaacagctcatggttaacaatacgggttaggacatggcgaagctccgggtcctgaag<br/> ggcagagcatcagattatcctaccagagtcacacctgtcttcaccattgggtcaagcacaact<br/> actctattactggaaattaactgggtacccgttctctgatgaatgtgacttcgaccacctcattct<br/> cagccgacaattggaaaaaatactgaatcggcctctcctgatactgagagaatgataaaac<br/> tcggaaggcagtagacacaaacttcaaccacaattccagaataaccggagtgctccaccc<br/> caggtgtttaagaagaactggcctaattagggtccagattcaaccaaaaatttcggaagatt<br/> gagaagaagatccaaattcacacacgagatatggagaactgttcacaaggctgtgtacgc<br/> atatagagaagaactgctgggtcatcttggtctacaatgtccccgggtcagaggagttca<br/> gcagcattcgtacggatccggcattctggttctactcaaaatggtccacagccaagttgcatg<br/> gtccatataaaacagatccagaggcatctgatggtggcagctaggacaaggctcgcggcc<br/> aacaattggtgatgtaaccataaggtagggccaagtcttctcactcctgaactgtcgtgtg<br/> gacgcatacgaatgagaacaagttcacatgtcttaccagggaactgtattgatgtatgcagat<br/> atgatggaggggcagagatatgtcaacataatacaaccacggcggtgcattcagaagctt<br/> atcagagaaaattgatgacattttgcggttaatagacgctctggcaaaagacttgggtaatcaa<br/> gtctacgatgtgtatcactaatggagggtttgcatacggagctgtccagctactcagagccgt<br/> caggtacatttgaggagatttcttcgattcaacctgcaggagcttaagacattctaattgg<br/> cctctccccaatgatatagcagaatccgtgactcatgcaatcgctactgtattctctggttag<br/> aacagaatcaagcagctgagatgtgtgtctgtgtcgtctgtgggtcaccactgcttgagt<br/> cccgattgcagcaaggcagtcaggagccaatgtgcgcaccgaaaatggtagactttga<br/> tatgatccttcaggtactgtcttttcaagggaacaatcatcaacgggtacagaaagaagaat<br/> gcaggtgtgtggccgcgagtcgaagtggatacaatatatgggaaggctattgggcaactac<br/> atgcagattcagcagagatttcacacgatatcatgttgagagagataagagtattatctgcactt<br/> gaatttgagccatgtatagaatatgacctgtcaccaacctgagcatgttcctaaaagacaag<br/> gcaattcgacaccccaacgataattggcttgctcgttttaggcggaaccttctctcgaagac<br/> cagaagaacatgtaaaagaagcaacttcgactaatcgctcttgatagagtttttagagtcaa<br/> atgattttgatccatataaagagatggaatatctgacgaccttgagtaccttagagatgacaat<br/> gtggcagtatcatactcgtcaaggagaagggaagtgaagttaattggacggatcttcgctaa<br/> gctgacaaaagaagtaaggaaactgtcaggtgatggcgggaaggatcctagccgatcagatt<br/> gcacctttcttcagggaatggagtcattcaggatagcatatccttgaccaagagtatgctag<br/> cgatgagtcgaactgtcttttaacagcaataagaaacgtatcactgactgtaagaaagagtatc</p> |      |

[0471]



| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 서열번호 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | ttcaaaccgcaatcatgatccgaaaagcaagaaccgtcggagaggtgcaaccttcataaca<br>ctgacctgcaaaagtactgtcttaattggagatatcagacaatcaaatgttcgctcatgccatc<br>aatcagttgatgggcctacctcactcttcgaatggattcacctaagactgatggacactacga<br>tttcgtaggagaccctttcaatcctccaagtaccctactgactgtgaccttcaagagtccc<br>taatgatgacatatattgtcagtgccagagggggtatcgaaggattatgccagaagctatg<br>gacaatgatctcaattgctgcaatccaactgtctgcagctagatgcattgtcgtgttcctgta<br>tggtagcgggtgataatcaagtaatagcagtaacgagagaggtaagatcagacgactctcc<br>ggagatgggtgttgacacagttgcatcaagccagtataatttcaagggaattatcatgtca<br>atcatttgattggccataattgaaggatcgtgaaccatcaggctcagacacattctcatatac<br>agcaaacgaatctcaaagatggagcaatcctcagtcgaagtcctcaaaaattcatctaaattag<br>tgcctagtgtcaggtgatctcagtgaaacaccgtaattgtcctgtgccaacattgcctctactgt<br>agcacggctatgcgagaacgggcttccaaagacttctgttactattaaactataatgagtt<br>gtgtgcagacatactttgactctgagttctccatcaccaacaattcgaccccgatcttaacag<br>tctgtgattgaggacatctctttgtgcactcatatgttctgactcctgcccaattagggggact<br>gagnaacctcaactcaaggctctacactagaatacgggtgacccgggggactactgctttt<br>gcagagatcaagcgactagaagcagtgaggattactgagtcctaacattatgactaatactta<br>actaggccgctgggaatggagattggccagtctgtgcaacgaccatactcttcaatttt<br>gagactgttgcaagcccaaatattgttcttaagaaacatacgaagaagtcctatttgaacctt<br>gttcaaatcccttattgtctggagtgacacagaggataatgaggcagaagagaaggcattg<br>gctgaattctgtcttaatacaagggtgattcatccccgcgttgccatgcatcatggaggca<br>agctctgtaggtaggagaagcaaatcaagggtgtgtgacacaacaacaccgtaattaa<br>gattgcgcttactaggaggccattaggcatcaagaggctgtagcggaatgcaattattctag<br>catgcatgcaatgctgtttagagacgatgttttctccagtagatccaaccaccccttagtctc<br>ttctaataatgttctctgacactggcagactatgcacggaatagaagctgtcacctttgacg<br>ggaggcaggaaaactgggtgtatctaactctgatacgaatacgaactcgtagagggtgagat<br>tcttagtgaagcgagggtgtacaagatgtgacagcgagatgaacaatttactgttcca<br>tcttccaagcaatatagaattgaccgatgacaccagcaagaatcctccgatgagggtacat<br>atctcgggtcaagacacagggagagagagctgcctcacttcaaaaatagctcatatgtcg<br>ccacatgtaaaggctgccctaagggcacatccgtgttgatctgggcttatggggataatgaa<br>gtaaatggactgctgctcttacgattgcaaaatctcgggtgaatgtaaacctagagtatctcg<br>gttactgtcccccttaccacggctgggaatctcaacatagactagatgatgtataactcag<br>atgacattcaccctgcatctctacaggggtgcaccttaccattacatatccaatgattctcaa<br>aggctgttcaatgaagaaggagtcgaaggagggaatgtgtttaccaacagatcatgctctt<br>ggggttatcttaatcgaatcgatcttccaatgacaacaaccaggacatatgatgagatcaca<br>ctgcacctacatagtaaatfttagttgctgtatcagagaagcacctgttgcggttcttctgagct<br>acttgggggtgtaccggaactgaggacagtgacctcaataaagtattgtatgatcctagccc<br>tgtatcgaggaggagacttgcgagacttgaacttagctatctcaagattatgagcttaactgtg<br>agtcataatccacgatagagctaataacattcttcaatatccagcgggaagtgtattggcca<br>gtctgtgtttcttatgatgaagatacctccataaagaatgacgccataatgtgtatgacaata<br>cccgaaattgcatcagtgaaagctcagaattcagatgtgtccgcctatttgaatatgcagcact<br>tgaagtgtcctcgcactgttcttaccactcttattacctgagagtaagaggcctggacaatatt<br>gtcttatatatgggtgatttatacaagaatatgccagggaattctacttccaacattgcagctaca<br>atatctcatcccgctattcatcaagggttacatgcagtgggcctgtgcaacctgacggatcac |      |

[0472]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 서열번호 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | accaacttcgacatacggattttatcgaaatgtctgcaaaactattagtatcttgcacccgacgt<br>gtgatctccggcttatattcaggaaataagtatgtctgttcccatctgtcttagatgataac<br>ctgaatgagaagatgcttcagctgatatcccggttatgtctgtctgtacacggctactcttgc<br>tacaagaagaaatcccgaaaataagaggcttaactgcagaagagaaatgttaatactactg<br>agtatttactgtcggatgtgtgaaaccattacttagccccgatcaagtgaagctctatcatgtct<br>cctaataattacattccagctaattctgtactacatgtctcggagagcctcaattgatcag<br>ggaaaggaggacagggatactatcctggcgttgtgttcccccaagagccattattagagtt<br>cccttctgtgcaagatattggtgctcgaagtgaagatccattaccggacacacctgcggcattt<br>ttgcaagagtttagattgagtgctccagcaaggatgacgcattcacacttagtcagattcatc<br>ctgaactcacatctccaatccggaggaagactacttagtacgatacttgtcagagggatag<br>ggactgcatcttctcttggatataaggcatctcatctccttctgtacccgaggttaagtgtgca<br>agacacgggaactccttatacttagctgaaggaggcggagccatcatgagcttctcgaact<br>gcatgtaccacatgaactatctattacaatacgtctcttcaaatgagatgaacccccgcaa<br>cgacatttcgggcccagccccaaactcagttttgaattcgggtgttataaggaatctacagcgg<br>aggttaacatgcaaaagatggattgtccaagagttccgtccattatggagagaaaatacagag<br>gaaaagcgacctgacctcagataaagtagtgggtatattacatctgcagtgccctacagatct<br>gtatcattgctgcattgtgacattgaaattcctcagggtccaatcaaagcttactagatcaact<br>agctatcaatttatctctgattgccatgcattctgtaaggaggggcgggtagtaatcatcaa<br>gtgtgttatgcaatgggatactacttctcatctcatgaactgtgtgtcctcgtgtccacaaaa<br>ggatatattctcttaagtgttatgtcgtcaggagatatggagtgttaacctgtattgtcatg<br>gggttaacctggcgggacctacattgtacatgaggtggtgaggatggcgaaaactctggtgca<br>gcggcacgggtacgctttgtctaaatcagatgagatcacactgaccagggtattcacctcaca<br>gcggcagcgtgtgacagacatcctatccagtcctttaccaagattaataaagtaattgaggaa<br>gaatattgacactgcgctgattgaagccgggggacagcccgtccgtccattctgtgcggag<br>agtctggtgagcagcgtagcgaacataactcagataaccagatcatcgtagtcacattga<br>cacagttatccggtctgtgatatatatggaagctgagggtgatctcgtgacacagatttctat<br>ttaccccttacaatctctactgacgggaaaaagaggacatcactaaacagtgacagagac<br>agatcctagagggttacaatactaggtcttagagtcgaaaatctcaataaaataggcgatataat<br>cagccatgcttaaggcatgatctccatggaggaccttatcccaataaggacatacttgaa<br>gcatagtacctgccctaataatttgaaggctgtcctaggtattaccaaaactcaagaaatgttta<br>cagacactctgtactgtactgtgactcgtctcaacaaaaattctcatgaaaactataggcaat<br>gcagtcaaaaggataattacagtaactgtgactcttaacgaaaatcacatattaataggctcctttt<br>tggccaattgtattctgttgatttaatcatattatgttagaaaaagttgaacctgactccttag<br>gactcgaattcgaaactcaataaatgtcttaaaaaaagggttcgcacaaattattcttgagttag<br>tctcgtcattcacaaatcttgttgggt |      |

[0473]

[0474]

[표 11]

NDV 플라스미드 서열

| 명칭                       | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 서열번호 |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| pT7NDV-LS-L289A<br>플라스미드 | tcttccgcttctcgtcactgactcgtcgcgtcggctggtcggcgagcggtatca<br>gctcactcaaaaggcggtataacgggtatccacagaatcaggggataacgcaggaaagaac<br>atgtgagcaaaaggccagcaaaaggccaggaaccgtaaaaggccgctgtgctggcggtt<br>ttccataggctccgccccctgacgagcatcacaaaaatcgacgctcaagtacagaggtggc<br>gaaacccgacaggactataaagataccaggcggttccccctggaaagctccctcgtcgcgtct<br>cctgttccgacctgcccgttaccggatacctgtccgcccttctcccttcgggaagcgtggcg<br>ctttctcatagctcagctgtaggatctcagttcgggtgtaggtcgttgcctcaagctgggctg<br>tgtgcacgaaacccccgttcagcccagccgctgcgccttaccggtaactatcgtttgagtc<br>caacccggtaagacacgacttatcggcactggcagcagccactggtaacaggattagcaga<br>gcgaggtatgtaggcggtgtcacagagttcttgaagtgggtgcctaactacggctacactag<br>aagaacagtatgtgtatctgcgtctgtgaagccagttaccttcgaaaaagagttgtag<br>ctcttgatccggcaaacaaaccaccgctggtagcgggtgtttttgtttgcaagcagcagatt<br>acgcgcagaaaaaaggatctcaagaagatcctttgatcttttctacggggtcgtacgctcag<br>tggaaacgaaaactacggttaagggtttgtcatgagattatcaaaaggatcttcacctaga<br>tccttttaaatataaaatgaagttttaaatcaatctaaagtataatagtaaaactgtgctgacag<br>ttaccaatgcttaacagtgaggcactatctcagcgtatctgttcttctcattccatagttgc<br>ctgactccccgtcgtgtagataactacgatacgggagggccttaccatctgccccagtgctg<br>caatgataccgagagccacgctcaccggctccagatttatcagcaataaacagccagc<br>cgggaaggggcagcgcagaaagtggctcctgcaactttatccgctccatccagtcattaatg<br>ttgcccgggaagctagagtaagtgttcgccaagttaagtgttgcgaacgtgtgtccattgct<br>acaggcatcgtggtgtcacgctcgtcgtttgtatggttcattcagctccggttcccaacgat<br>caaggcgagttacatgatccccatgtgtgtcaaaaaaggcgttagctccttcggtcctccga<br>tegtgtcagaagtaagtggccgagtggttatcactcatggttatggcagcactgcataattct<br>ctactgtcatgccatccgtaagatgcttttctgtgactggtgagtaactcaaccaagtcattctga<br>gaatagtgtatgcgcgaccgagttgctcttgcggcggtcaatacgggataataccgcgcc<br>acatagcagaaactttaaaagtgtcatcattggaaaacgttcttcggggcgaaaaactctcaag<br>gatcttaccgctgttgagatccagttcgatgtaaccactcgtgcaccaactgatcttcagca<br>tcttttactttcaccagcgtttctgggtgagcaaaaacaggaaggcaaaatcccgcaaaaaag<br>ggaaataaggcgacacggaaatgtgaatactcactcttcttttcaatattattgaagcatt<br>tatcagggttattgtctcatgagcggatacatatttgaatgtatttagaaaaataaacaatagg<br>ggttccgcgcacattccccgaaaagtccacctgacgtctaagaaacattattatcatgac<br>attaacctataaaaataggcgtatcacgagggcccttctcgtcgcggttgcgtgatgacggt<br>gaaaacctctgacacatgcagctcccggagacgggtcacagcttctgttaagcggatgccg<br>ggagcagacaagcccgtcaggcgcggtcagcgggtgttggcgggtgtcgggctggtt<br>aactatgcggcatcagagcagattgtactgagagtgaccataaaattgtaaacgttaattttt<br>gttaaaattcgcgttaattttgttaaatcagctcatttttaaccaataggccgaaatcggcaa<br>aatccctataaatcaaaagaataggccgagatagggtgagttgttccagtttgaaccaag<br>agtccactattaaagaacgtggactccaacgtcaaaggcgcaaaaaccgtctatcaggcg<br>atggccactacgtgaaccatcaccctcaaggtttttggggtcaggtgcccgtaaagca<br>ctaaatcgggaaccctaaaggagccccgatttagagcttgacggggaaagccggcggaac | 21   |

[0475]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 서열번호 |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>gtggcgagaaagggaagggaagaaagcgaaaggagcgggctagggcgctggcaagt<br/> gtagcgggtcacgctgcgcgtaaccaccaccccgccgcttaatgcgcgctacagggc<br/> gcgtactatggttgccttgacgtatgcgggtgaaataccgcacagatgcgtaaggagaaaat<br/> accgcacagggcgccattcgccattcaggtgcgcaactgttgggaaggcgatcgggtgcg<br/> ggcctcttcgctattacgccaagcgtgcgaaagggggatgtgctgcaaggcgattagttgg<br/> gtaacgccagggtttccagtcacgacgttgaataacgacggccagtgccaagctttaata<br/> cgactcactatagggaccaaacagagaatcgtgagttacgataaaaggcgaaggagcaa<br/> ttgaagtcgcacgggtagaagggtgtaatctcagtgagcagcccgaagcacaactcgag<br/> aaagccttctgccaacatgtctccgtattgatgagtagaacagctcctcgcgctcagact<br/> cgcccaatgagctcatggagggggagaaaaaggagtagcttaaaagtagacgtcccg<br/> gtattcactcttaacagtgatgccagaagatagatggagctttgtgtattctgcctccgat<br/> tgctgttagcgaagatgccaacaaaccactcagggcaaggtgctctcatatcttttatgctcc<br/> cactcacaggtaatgaggaaacctgttgccttgcaagggaacagaatgaagccacattgg<br/> ccgtgcttgagattgatggcttccaacggcagccccagttcaacaataggagtgagtg<br/> tctgaagagagagcacagagatttgcatgataggatctctccctcgggcatgcagca<br/> acggaaccccgctgcacagccggggccgaagatgatgaccagaagacatcacccgata<br/> ccctggagagatcctctctatccaggctcaagtatgggtcacagtagcaaaagccatgact<br/> gcgtatgagactgcagatgagtcggaacaaggcgcaatcaataagtagatgcagcaaggca<br/> gggtccaaaagaaatacctctaccccgatgcagggagcacaatccaactcacgacatcag<br/> acagctcttgacgtcgcacatcttttggtagcagctcaagagaggccgcaacacggcag<br/> gtggtacctctactattataacctggtaggggacgtagactacatcaggaatacgggac<br/> ttactgcattctctgacactcaagtacgggaatcaacaccaagacatcagcccttgacattagt<br/> agcctctcagggacatccagaagatgaagcagctcatgcgttgatcggatgaaggag<br/> ataatgcggctacatgacattacttggtagatgaccagatgagcttgcgcctgcggagt<br/> atgcacaactttactcttggcatgggtatggcatcagtcctagataaaggtagtgctcaggc<br/> ccaatttgccagggactttatgacacatcattctggagacttggagtagagtagctcaggc<br/> tcagggaagtagcattaacgaggatatggctgcggagctaaagctaaccacagcagcaag<br/> gaggggcctggcagctgctgccaacgggtctccgaggagaccagcagcatagacatgc<br/> ctactcaacaagtcggagtcctcactgggcttagcgggggggtcccaagctctacaagg<br/> cggatcgaatagatgcgaagggaaccaagaagccggggatggggagaccaattcctgg<br/> atctgatgagagcggtagcaaatagcatgagggaaggcgccaaactctgcacaggcactc<br/> cccaatcggggcctcccccaactcctgggccatcccaagataacgacccgactgggggt<br/> attgatggaaaaaccagcctgctccaaaaacatcccaatgccctcaccgtagtcga<br/> cccctcgatttgcgctctatgaccacacccctcaaaacacatccccctttctccctcc<br/> ccctgctgtacaactacgtacgccctagataccacagcacaatgcggctcactaacaatca<br/> aaacagagccgagggaattgaaaaaaagtacgggtagaaggaggatattcagagatcagg<br/> gcaagtctccgagctctgctctctctctacctgatagaccaggacaacatggccacctt<br/> acagatgcagagatgcagagctatttgagacaagtggaaactgtcattgacaacataattaca<br/> gccagggttaaccagcagagactgttgaaggagtgcaatccacaaggcaagaccaa<br/> gggtgctgagcgcagcatgggagaagcatgggagcatccagccaccggccagtcaagaca<br/> accccgatgcagggacagatctgacaacaacctccacacccgagcaaacgaccccg<br/> catgacagcccgccggccacatcccgaccagccccccacccagggccacagacgaag<br/> ccgtcgacacacagctcaggaccggagcaagcaactctctgctgttgatgcttgacaagctc</p> |      |

[0476]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 서열번호 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>agcaataaatcgtccaatgctaaaaagggccatggtcgaagccccaagaggggaatcac<br/> caacgtccgactcaacagcaggggagtgcaaccagtcgcggaaacagtcaggaaaagacc<br/> gcagaaccaagtcaggccgcccctggaaaccagggcacagacgtgaacacagcatatc<br/> atggacaatgggagggagtcacaactatcagctggcgcaaccctcatgctctccgatcaagg<br/> cagagccaagacaataccctgtatctgcggatcatgtccagccacctgtagactttgtgcaa<br/> gcatgatgtctatgatggagggcgatatcacagagagtaagtaaggtgactatcagctagat<br/> ctgtcttgaacagacatcctcatccctatgatgcgggtccgaaatccaacagctgaaaaca<br/> tctgttcagtcagtggaagccaactgggaatgatgaagattctggatcccgtgtgtccaac<br/> attcatctctgagtgatctacgggcagttgcccgatctcaccgggttttagtttcaggccctgg<br/> agacccctctccctatgtgacacaaggagggcgaatggcacttaataaacttgcgaaccag<br/> tgccacatccatctgaattgattaaacccgccactgcatgcgggcctgatataggagtgga<br/> aaggacactgtccgtgcatgatgtcacgcccaatgcacccgagttcttcagccaagctc<br/> ctaagcaagttagatgcagccgggtcgatcgaggaaatcaggaaaatcaagcgcttgctc<br/> taaatggctaattactactgccacacgtacgggtccctgtccactcggcatcacacggaatc<br/> tgcaccgaggtcccccccgccgacccaaggccaactctccaagcggaatcctctctcgt<br/> tcctcagccccactgaatgatcgctgaaccgtaattaatctagctacatttaagattaagaaa<br/> aatacgggtagaattggagtgcccccaattgtgccaagatggaactcatggaacaattgggc<br/> tgtactttgattctgccattctctagcaacctgttagcatttccgatcgtcctacaagacacag<br/> gagatggggaagaaagcaaatcgccccgaatataggatccagcgccctgactgtgactga<br/> tagtaaggagggactcagtatctaccacactatggattcatcttcaagttgggaatgaagaa<br/> gccaccgtcgcatgatcgatgataaaccgaagcgcgagttacttccgtcgatgctctg<br/> cctaggaagcgctcccaataaccggagaccttattgagctggcaaggcgctgtctactatga<br/> tagtcacatgcaagaagagtgcaactaatactgagagaatggtttctcagtagtgaggcac<br/> cccaagtgtcgaaagctgtagggtgtggcaacaatactcatcagtgatgagtgcaag<br/> cacgtgaaagcgccagagaagattccgggagtggaaccctagaatacaagtgaaacttg<br/> tctcctgactgtgtgtaaccgaaggatgtctacaagatccagctgcagttatgaaggtttc<br/> tggctcgagtctgtacaatcttgcgctcaatgtcactattaatgtggaggtagaccgaggagt<br/> cctttgtgtaaatctctgtctaaagtctgacagcggatactatgctaacctctcttgcatattggac<br/> ttatgacctgtagataggaagggaagaaagtgcatttgacaagctgaaaagaaaat<br/> aaggagccttgatctatctgtcgggctcagtgatgtgctcgggccttccgtgttgtaaaagc<br/> aagaggtgcacggactaagcttttggcaccttctctctagcagtgaggacacgtctatcc<br/> catagcaaatgcttctcctcaggtggccaagatactctggagtgcaaacgcgtgcctgcgga<br/> gcgttaaatcattatccaagcaggtacccaacgcgtgtcgcagtgaccgcccaccacga<br/> ggttaccttactaagctggagaaggggcacacccttgccaatacaatccttttaagaaata<br/> agctgcgtctctgagattgcgtccgccactcaccagatcatcatgacacaaaaaactaat<br/> ctgtcttgattattacagttagtttacctgtctatcaagttagaaaaaacacgggtagaagattct<br/> ggatcccgttgcgccctccaggtgcaagatgggctccagaccttctaccaagaaccag<br/> cacctatgatgctgactatccgggtgcgctgtgactgagttgcatctgtccggcaaacctcat<br/> tgatggcaggcctcttgcaagtcaggaattgtggttacaggagacaaaagccgtcaacatat<br/> acacctatcccagacaggaatcatagttaagctcctcccgaatctgcccaaggataag<br/> gaggcatgtgcgaaagcccccttggtatgcatacaacaggacattgaccactttgctacccc<br/> ccttggtgactctatccgtaggatacaagagctgtgactacatctggaggggggagacagg<br/> ggcgcccttataggcgccattattggcggtgtggtcttgggggttgcaactgccgcacaaataa</p> |      |

[0477]



| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 서열번호 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>cagcgccgcagctctgatacaagccaaacaaatgctgccaacatcctccgacttaaga<br/> gagcattgccgcaaccaatgagcgtgtgcatgaggtcactgacggattatcgcaactagca<br/> gtggcaggttgggaagatgcagcagtttgaatgaccaatttaataaaaagctcagggaatta<br/> gactgcatcaaaaattgcagcagcaagttggtgtagagctaacctgtacctaaccgaattgact<br/> acagtattcggaccacaaatcacttcacctgctttaaacaagctgactattcaggcactttaca<br/> atctagctgtggaatatggattactattgactaaagttaggtgtagggaacaatcaactcag<br/> ctcattaatcggtagcgttaatcacggtaaccctattctatacactcacagactcaactct<br/> tgggtatacaggttaactgccccttcagtcgggaacctaaataatgctgcccactactgg<br/> aaaccttatccgtaagcacaaccagggggtttgcctcggcactgtcccaaaagtgtgaca<br/> caggtgcgttctgtgatagaagaacttgacacctcatactgtatagaactgacttagattata<br/> ttgtacaagaatagtaacgttccctatgtcccctggtatttattcctgcttgagcggcaatacgtc<br/> ggcctgtatgtactcaaaagaccgaaggcgcacttactacaccatacatgactatcaaaaggtc<br/> agtcatcgccaactgcaagatgacaacatgtagatgtgtaacccccgggtatcatatgc<br/> aaaactatggagaagccgtgtcttaataagataaacaatcatgcaatgttttatccttagcgg<br/> gataactttaaggctcagtggggaattcagtgtaacttatcagaagaatatctcaatacaagatt<br/> ctcaagtaataataacaggcaacttgaatctcaactgagcttgggaatgtcaacaactcgat<br/> cagtaatgcttgaataagttagaggaaagcaacagaaaactagacaaaagcaatgtcaaac<br/> tgactagcacatctgctctacattacattatctgtttgactatcatatcttgttttgatacttag<br/> cctgattctagcatgctacctaattgtacaagcaaaaggcgcaacaaaagacctattatggctt<br/> gggaataaactctagatcagatgagagccactacaaaatgtgaacacagatgagggaacg<br/> aagggttccctaataagtaattgtgtgaaagttctggtagtcttcagttcagagaggttaagaaa<br/> aaactaccggtgtgtagatgaccaaaggacgatatacgggtagaacggtaagagaggccgc<br/> ccctcaattgcgagccaggcttcacaacctccgttctaccgttcaccgacaacagtcctcaa<br/> tcatggaccgcccgttagccaagttgcgttagagaatgatgaaagagaggcaaaaaatac<br/> atggcgcttgatattccgattgcaatcttattcttaacagtagtgaccttggtctatctgtagc<br/> ctcccttttatagcatggggctagcacacctagcgatctttaggcataccgactaggatt<br/> tcaggggcagaagaaaagattacatctacacttggttccaatcaagatgtagtagataggata<br/> tataagcaagtgcccttgagtcctcgttggcattgttaaatactgagaccacaattatgaacg<br/> caataacatctctcttatcagattaatggagctgcaaaacacagtgggtggggggcaccta<br/> tccatgaccagattatatagggggggtaggcaagaaatcattgtagatgatgctagtgtg<br/> tcacatcattctatccctctgcatttcaagaacatctgaattttatcccgccgctactacaggat<br/> cagggttcactcgaataccctcatttgacatgagtgtacctactgtacaccataatgta<br/> atattgtctggatgcagagatcactcacattcatatcagatttttagcacttgggtgtctccggac<br/> atctgcaacaggagggtattcttttactctgcgttccatcaacctggacgacacccaaaat<br/> cggaaagtcttgagtgtagtgcaactccctgggttgatagctgtgtctcgaagtcacg<br/> gagacagagggaagagattataactcagctgtccctacgcgatgtgtacatgggagggttag<br/> gggttcgacggccagtagccacgaaaaggacctagatgtcacaacattattcggggactgggt<br/> ggccaactaccaggagtaggggggtggtctttattgacagccgctatggttctcagctta<br/> cggagggttaaaacccaattcaccagtgacactgtacaggaaagggaatatgtgatataca<br/> agcgatacaatgacacatgccagatgagcaagactaccagattcgaatggccaagtcttc<br/> gtataagcctggacggtttgtgggaaacgcatacagcaggctatcttatcaagggtgtc<br/> aacatccttagggcgaagaccgggtactgactgtaccgccaacacagtcacactcatgggg<br/> gccgaaggcagaattctcacagtagggacatctcatttctgtatcaacgagggtcatcact</p> |      |

[0478]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 서열번호 |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>tctctcccgcggtattatctctatgacagtcagcaacaaaagccactcttcagtccttata<br/> cattcaatgccttcactcggccaggtagtatcccttgcaggcttcagcaagatgccccaaact<br/> cgtgtgttactggagctctatcacagatccatccctaatctctatagaacacacacttgcga<br/> gggggtattcgggacaatgcttgatgggtacaaagcaacttaacctgcgtctgcagtattc<br/> gatagcacatcccgagtcgacttactcagtgagtcaagcagtaaccaagcagcatacac<br/> aacatcaactgttttaagtggtcaagactaataagacctattgtctcagcattgctgaaatc<br/> taatactctctcggagaattcagaatcgtccgttactagttagatcctcaagatgacggg<br/> gttagagaagccaggctggtgtagtgcaattataaaggagtggaagatggcattgta<br/> tcacatctcttcgcgacatcaagaatcaaacgaatgccggcgctgctcgaattccatgtt<br/> gccagttgaccacaatcagccagtgctcatgcatcagattaagccttgcataatgtctctga<br/> ttaagaaaaatgtaagtggcaatgagatacaaggcaaacagctcatgttaacaatacgg<br/> gtaggcatgctggcgagctccggtcctgaaagggcagagcatcagattatcctaccagagtc<br/> cacctgtcttcaccattggtcaagcacaactactctattactggaaattaactgggctaccgt<br/> tctgatgaatgtgacttcgaccacctaattctcagccgacaatggaaaaaatactgaatcg<br/> gcctctctgatactgagagaatgataaaactcggaggcagtcaccaaactcttaacca<br/> caatccagaataaccggagtgctccacccagggtgttagaagaactggctaatttaggt<br/> cccagattcaaccaaaatttcggaagattgagaagaagatccaattcacacacagagat<br/> atggagaaactgttcacaaggctgtgtacgcatatagagaagaaactgctggggtcatcttgg<br/> ctaaacaatgtcccggtcagaggagttcagcagcattctgtacggatccggcattctgttcc<br/> actcaaaatgtgccacagccaagttgcatggctccataaaaacagatccagaggcatctg<br/> atgtgtggcagctaggacaaggctgtgcggccaacaaattggtgatgtaaccataaggtag<br/> gccaagtcttctcactcctgaactgtcgtgtgacgcatacgaatgagaacaagttcatg<br/> tcttaccaggaaactgtattgatgtatgcagatatgatggaggcagagatatgtcaacata<br/> atatcaaccacggcggtgcatctcagaagcttcatcagagaaatgatgacattttcggttaa<br/> tagacgctctgcaaaagacttgggtaataaagctacgatgtgtatcactaatggagggtat<br/> tgcatacggagctgtccagctactcagccgtcaggtaatttcaggagatttcttcgattc<br/> aacctgcaggagcttaagacattctaattggcctcctcccaatgatagcagaatccgtg<br/> actcatgcaatcgctactgtattctctgtttagaacagaatcaagcagctgagatgttgtct<br/> gttgcgtctgtggggtcaccactgcttgatcccgtattgcagcaaaaggcagtcaggagcc<br/> aatgtgctgcaccgaaaaaggtagactttgatgatccttcaggtagcttcttctcaaggga<br/> acaatcatcaacgggtacagaaagaagaatgcaggtgtgtgcccgcagtcgaagtggat<br/> acaatatatgggaagggtcattgggcaactacatgcagattcagcagagatttcacacgatac<br/> atgttgagagagtataagagtttatctgcacttgaatttgagccatgtatagaatatgacccgt<br/> caccaacctgagcatgttctaaagacaaggcaatcgacaccccaacgataattggcttg<br/> cctctgttagggcggaaccttctctccgaagaccagaagaacatgtaaaagaagcaacttcg<br/> actaatcgccctctgtagagtttttagagtcacaaatgatttgatccatataaagagatggaatat<br/> ctgacgaccttgagtaccttagagatgacaatgtggcagtatcatactcgtcaaggagaa<br/> ggaagtgaagttaatggacggatcttcgtaagctgacaaagaagttaaggaaactgtcagg<br/> tgatggcggaaggatcctagccgatcagattgcaccttctttcagggaatggagtcattc<br/> aggatagcatatccttgaccaagagtatgtagcgatgagtcactgtcttttaacagcaataa<br/> gaaacgtatcactgactgtaaagaaagagtatcttaaacccgaatcatgacgaaaagca<br/> agaaccgtcggagagtgcaaccttcatacaactgacctgcaaaagtactgtcttaattgga<br/> gatatcagacaatcaaatgttcgctcatgccatcaatcagttgatgggctactcactcttc</p> |      |

[0479]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 서열번호 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>gaatggattcacctaagactgatggacactacgatgttcgtaggagacccttcaatcctcca<br/>           agtgaacctactgactgtgacctctcaagagtcctaatgatgacatatattgtcagtcca<br/>           gaggggggtatcgaaggattatgccagaagctatggacaatgatctcaattgctgcaatccaa<br/>           cttgctgcagctagatcgcattgtcgtgttgccgtatgggtacagggtgataatcaagtaatag<br/>           cagtaacgagagaggtgaagatcagacgactctccggagatgggttgacacagttgcatca<br/>           agccagtataatttctcaaggaaattaattcatgtcaatcatttgattggccataattgaaggat<br/>           cgtgaaacctcaggtcagacacattctcatatacagcaaacgaatctcaagatggagca<br/>           atcctcagtcaagtcctcaaaaattcatctaaattagtgtcagtgtaggtgatctcagtga<br/>           caccgtaattgtctgtgccacattgcctctactgtacacggctatgcgagaacgggcttcc<br/>           caaagactctgttactatttaactatataatgagttgtgtcagacatacttgactctgagttc<br/>           tccatcaccaacaattcgaccccgatcttaatcagtcgtggattgaggacatctctttgtgca<br/>           ctcatatgttctgactcctgccaattagggggactgagtaaccttcaatactcaaggctctac<br/>           actagaaatatcggtagcccggggactactgtttgcagagatcaagcactagaagcagt<br/>           gggattactgagtcctaactatgactaatatcttaactaggccgctgggaatggagattgg<br/>           gccagtctgtgcaacgaccatactcttcaatttgagactgttgcaagcccaaatattgttctt<br/>           aagaaacatacgcaagagtcctattgaaactgttcaaatccctattgtctggagtgcaca<br/>           cagaggataatgaggcagaagagaaggcattggctgaattctgtctaatacagagggtgatt<br/>           catccccgcgtgtgcgatgcatcatgaggcaagctctgttaggtaggagaaagcaaatc<br/>           aagggtgtgtgacacaacaaacacgtaattaagattgctgcttaactaggaggccattaggc<br/>           atcaagaggcgtgatgcggatagtcgaattattctagcatgcatgcaatgctgtttagagacgatg<br/>           tttttctctcagtagatccaaccaccccttagtctcttcaatatgtgttcttgacactggcaga<br/>           ctatgcacgggaatagaagctgggtcaccttgacgggaggcaggaaaatactgggtgtatcta<br/>           atcctgatacgatagaactgtgaggggtgagattcttaggtgaagcggagggtgtacaagat<br/>           gtgacagcgggatgaacaatttactgtgtccatcttccaagcaatatagaattgaccgatga<br/>           caccagcaagaatcctccgatgagggtaccatatctcgggtcaagacacaggagaggag<br/>           agctgcctcactgtcaaaaatagctcatatgtgccacatgtaaaaggctgccctaagggcac<br/>           atccgtgtgatctgggcttatggggataatgaagtaaatggactgtgtctttacgattgcaa<br/>           aatctcgggtgaatgtaaacttagagtatcttcgggtactgtcccttaccacaggctgggaat<br/>           cttaacatagactagatgatgtataactcagatgacattcacccctgcatctctctacagg<br/>           tgtcaccttaccattcacatatccaatgattctcaaaaggctgttactgaagaaggagtcaaga<br/>           ggggaatgtggtttaccaacagatcatgctcttgggttatcttaatacgaatcgatcttccaat<br/>           gacaacaaccaggacatatgatgagatcacactgcacctacatagtaaatgattgtgtatc<br/>           agagaagcactgttgcgggttccttcgagctacttgggtgtgtaccggaactgaggacagt<br/>           gacctcaataagtttatgtatgacctaagcctgtatcggaggagactttgcgagactgtac<br/>           ttagctatcttcaagagttatgagcttaactctggagtcataatccacgataagctaataacat<br/>           tctttcaataccagcgggaagttagttggcagctgtgtgttcttatgatgaagatacctccat<br/>           aaagaatgacgccataatagtgtatgacaatacccgaattggatcagtgaagctcagaattc<br/>           agatgtgttcgcttattgaatatgcagcattgaagtgtcctcgcactgttcttaccactct<br/>           attacctgagagtaagaggcctggacaatatgtcttatatatgggtgatttatacagaatatg<br/>           ccaggaaattctatttcaacattgcagctacaatatctcatccgtcattcattcaagggtacat<br/>           gcagtgggctgtgcaacctgacggatcacaccaactgcagatacggattttatcgaat<br/>           gtctgcaaaaattatgtatcttgcacccgacgtgtgatctcggcttatattcaggaataagt<br/>           atgatctgctgttccatctgtcttagatgataacctgaatgagaagatgttcagctgatatcc</p> |      |

[0480]

| 명칭 | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 서열번호 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
|    | <p>cggttatgctgtctgtacacgggtactctttgctacaacaagagaaatcccgaaaataagaggc<br/> ttaactgcagaaagagaaatgttcaatactcactgagtatttactgtcggatgctgtgaaaccatt<br/> acttagccccgatcaagtgaagctctatcatgtctcctaataataattacattccagctaattctgta<br/> ctacatgtctcggaaagagcctcaatttgatcagggaagggaaggacagggatactatcctgg<br/> cgttgtgttcccccaagagccattattagaggtcccttctgtgcaagatattgtgctcagtg<br/> aaagatccattacccgacaacctgcggcattttgcaagagttagattgagtgctcagca<br/> aggatgacgcattcacacttagtcagattcctgaactcacatctccaaatccggaggaa<br/> gactacttagtacgatactgttcagaggataggactgcattctccttggataaggcatc<br/> tcattcctttctgtacccgaggtagatgtgcaagacacgggaactcctatacttagctgaa<br/> gggagcgggagccatcatgagtctctcgaactgcatgtaccacatgaaactatctattacaat<br/> acgctctttcaaatgagatgaacccccgcaacgacatttgggcccgaacccaactcagttt<br/> ttgaattcgggtgttataggaatctacaggcggaggttaacatgcaaaagatggatttgcgaag<br/> agtccctccattatggagagaaaatacagaggaaagcgacctgacctcagataaagtagtg<br/> gggtatattacatctgcagtgcctacagatctgtatcattgctgattgtgacattgaaattcct<br/> ccagggtccaaatcaaaagcttactagatcaactagctaatattatctctgattgccatgattct<br/> gtaaggaggaggcggggtagtaatacatcaaaagtgtgtatgcaatgggatactactttcatcta<br/> ctcatgaactgtttgctccgtgttccacaaaaggatattctctaatgggtatgcatgtcga<br/> ggagatattggagtgttacctgggtattgtcatgggttacctggcgggacctacattgtacatg<br/> aggtggtgaggatggcgaaaactctggtgcagcggcacgggtacgctttgtctaatacagat<br/> gagatcacactgaccaggttattcacctcacagcggcagcgtgtgacagacatcctatccag<br/> tcctttaccaagattaataaagtactgtgaggaagaaattgacactgcgctgattgaagccggg<br/> ggacagcccgtccgtcattctgtgcggagagtctggtgagcacgctagcgaacataactc<br/> agataaccagatcatcgtacattgacacagttatccggtctgtgatataatggaagc<br/> tgagggtgatctcgtgacacagtatttctattaccccttacaatctcttactgacgggaaaa<br/> agaggacatcactaaacagtgacgagacagatcctagagggtacaatactaggtcttaga<br/> gtcgaaaatctcaataaaataggcgatataatcagcctagtgtctaaaggcatgtccatg<br/> gaggaccttatccactaaggacatactgaagcatagtacctgccctaaatattgaaggct<br/> gtcctaggtattacaaaactcaaaagaaatgtttacagacacttctgtactgtacttgactcgtgct<br/> caacaaaaattctacatgaaaactataggcaatgcagtcgaaggatattacagtaactgtgac<br/> tcttaacgaaaatcacatataataggctcctttttggccaattgtattctgttgatttaatacatatt<br/> atgttagaaaaaagtgaacctgactccttaggactcgaattcgaactcaataaatgtcttaa<br/> aaaaagggtgcgcacaattattcttgagtgtagtctcgtcattcaccaaatctttgttggtgcgc<br/> gcggccggcatgtcccagcctcctcgtcggcggcggctgggcaacattccgaggggac<br/> cgtccctcgtgaatggcgaatgggacgtcgtactgtaacaaagcccgaagggaagctga<br/> gttggctgctgccaccgctgagcaataactagcataaccccttggggcctctaaacgggtctt<br/> gagggggtttttgctgaaaggaggaaactatgtcgcgagatctgtcatgtatgacattgcaat<br/> tggatccatatataggcccggttataattacctcaggtcagcgtcccatggccattcgaatt<br/> cgtaatcatggtcatagctgtttcctgtgtgaaattgttatccgctcacaattccacacaacatac<br/> gagccggaagcataaagtgtaaaagcctggggtgcctaatagtgagctaaactcacattaatt<br/> gcgttgcgctcactgccgctttccagtcgggaaacctgtcgtgccagctgcattaatgaatc<br/> ggccaacgcgcggggagaggcgggtttgcgtattgggcgc</p> |      |

[0481]

[0482]

[표 12]

예시적인 항체-관련 서열

| 명칭                    | 서열                                                                                                                                                                                                                                             | 서열번호 |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 펄브롤리주맵<br>경쇄<br>CDR1  | RASKGVSTSGYSYLH                                                                                                                                                                                                                                | 1    |
| 펄브롤리주맵<br>경쇄<br>CDR2  | LASYLES                                                                                                                                                                                                                                        | 2    |
| 펄브롤리주맵<br>경쇄<br>CDR3  | QHSRDLPLT                                                                                                                                                                                                                                      | 3    |
| 펄브롤리주맵<br>경쇄<br>가변 영역 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQ<br>QKPGQAPRLLIYLA SYLESGV PARFSGSGSGTDFTLTISSE<br>PEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK                                                                                                                       | 4    |
| 펄브롤리주맵<br>경쇄          | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQ<br>QKPGQAPRLLIYLA SYLESGV PARFSGSGSGTDFTLTISSE<br>PEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPP<br>SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS<br>QESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ<br>GLSSPVTKSFNRGEC | 5    |
| 펄브롤리주맵<br>중쇄<br>CDR1  | NYMY                                                                                                                                                                                                                                           | 6    |
| 펄브롤리주맵<br>중쇄<br>CDR2  | GINPSNGGTNFNEKFKN                                                                                                                                                                                                                              | 7    |
| 펄브롤리주맵<br>중쇄<br>CDR3  | RDYRFDMGFDY                                                                                                                                                                                                                                    | 8    |
| 펄브롤리주맵                | QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVR                                                                                                                                                                                                          | 9    |

[0483]



| 명칭               | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 서열번호 |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 중쇄<br>가변 영역      | QAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTT<br>AYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTV<br>TVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |
| 팜브롤리주맵<br>중쇄     | QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVR<br>QAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTT<br>AYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTV<br>TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV<br>TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT<br>KTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP<br>SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG<br>KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE<br>MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP<br>VLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNH<br>YTQKSLSLSLGK | 10   |
| 니볼루맵 경쇄<br>CDR1  | RASQSVSSYLA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 11   |
| 니볼루맵 경쇄<br>CDR2  | DASNRAT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 12   |
| 니볼루맵 경쇄<br>CDR3  | QQSSNWPRT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 13   |
| 니볼루맵 경쇄<br>가변 영역 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG<br>QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDF<br>AVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 14   |
| 니볼루맵 경쇄          | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG<br>QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDF<br>AVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE<br>QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES<br>VTEQDSKDSSTYSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS<br>SPVTKSFNRGEC                                                                                                                                                                                                                                                                  | 15   |
| 니볼루맵 중쇄<br>CDR1  | NSGMH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 16   |
| 니볼루맵 중쇄<br>CDR2  | VIWYDGSKRYYADSVKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 17   |
| 니볼루맵 중쇄<br>CDR3  | NDDY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 18   |

[0484]

| 명칭               | 서열                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 서열번호 |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 니볼루맵 중쇄<br>가변 영역 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQ<br>APGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNT<br>LFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLLTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 19   |
| 니볼루맵 중쇄          | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQ<br>APGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNT<br>LFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLLTVSSAST<br>KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG<br>ALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNV<br>DHPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCAPEFLGGPSVFLFPPK<br>PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVH<br>NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSL<br>NKGLEPSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL<br>TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF<br>LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS<br>LGK | 20   |

[0485]

[0486]

[표 13]

프라이머 서열

| 명칭                      | 서열                                                                  | 서열번호 |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------|------|
| 인간 IL-12<br>순방향<br>프라이머 | GCACCGAGTTCCCCCGCGGTTAGAAAAAATACGGGT<br>AGAACCGCCACCATGGGTCACCAGCAG | 32   |
| 인간 IL-12<br>역방향<br>프라이머 | AGTTGGACCTTGGGTCCGCGGATTAGGAAGCATTCAG                               | 33   |
| muIL-2 순방향<br>프라이머      | GCACCGAGTTCCCCCGCGGTTAGAAAAAATACGGGT<br>AGAACCGCCACCATGTACAGCATGCAG | 34   |
| muIL-2 역방향<br>프라이머      | AGTTGGACCTTGGGTCCGCGGATTATTGAGGGCTTGT                               | 35   |
| 프라이머                    | TCGATCGAGGAAATCAGG                                                  | 36   |
| 프라이머                    | GTACAGCCCAATTGTCC                                                   | 37   |

[0487]

[0488] [표 14]

절단 서열

| 명칭                       | 서열       | 서열번호 |
|--------------------------|----------|------|
| S116 F 단백질<br>절단 부위      | HNRTKSF  | 56   |
| S116K F 단백질<br>절단 부위     | HNKTKSF  | 58   |
| S116m F<br>단백질 절단<br>부위  | HNRMKSF  | 69   |
| S116KM F<br>단백질 절단<br>부위 | HNKMSFI  | 70   |
| R116 F 단백질<br>절단 부위      | HNRTKRFI | 71   |
| 라소타 균주 F<br>단백질 절단<br>부위 | GRQGRL   | 72   |

[0489]

[0490] 2. 실시예

[0491] 국제특허출원 공보 제WO 2014/158811호(즉, 국제특허출원 공보 제2014/158811호의 섹션 6 및 7) 및 미국특허출원 공보 제2016/0015760 A1호(즉, 미국특허출원 공보 제2016/0015760 A1호의 섹션 6) 및 제2014/0271677 A1호(즉, 미국특허출원 공보 제2014/0271677 A1호의 섹션 6 및 7)의 실행 실시예가 전체로서 본원에 참고로 혼입된다.

[0492] 2.1. 실시예 1

[0493] 본 실시예는 암의 치료에서 면역자극성을 갖는 면역 체크포인트(checkpoint) 조절제와 조합된 NDV 요법의 치료 효과를 입증한다.

[0494] 2.1.1. 물질 및 방법

[0495] 2.1.1.1. 마우스

[0496] 잭슨 라보라토리(Jackson Laboratory)로부터 BALB/c 마우스(6주령 내지 8주령) 및 WT C57BL/6 마우스를 구입하였다. 모든 마우스들을 미세격리 우리 내에서 유지하고 NIH 및 미국 실험 동물 보호협회 규정에 따라 처리하였다. 이 연구를 위한 모든 마우스 절차 및 실험은 메모리얼 슬로안-케터링(Memorial Sloan-Kettering) 암센터 동물 보호 및 사용 조직위원회에 의해 승인받았다.

[0497] 2.1.1.2. 세포주

[0498] 흑색종(B16F10) 및 결장암종(CT26 및 MC38)에 대한 쥐 암세포주를, 10% 태아소 혈청, 페니실린 및 스트렙토마이신으로 보충된 RPMI 배지에서 유지하였다. 쥐 전립선암세포주 TRAMP-C2를 5% 태아소 혈청(FCS; 메디아텍 인코포레이티드(Mediatech, Inc.)), 5% Nu 혈청 IV(비디 바이오사이언시스(BD Biosciences)) HEPES, 2-ME, 페니실린/스트렙토마이신, L-글루타민, 5 µg/ml 인슐린(시그마(Sigma)) 및 10 nmol/l DHT(시그마)로 보충된 DMEM 배지에서 유지하였다.

[0499] 2.1.1.3. 항체

[0500] 치료학적 항-PD-1(클론 RMP1-14) 및 항-PD-L1 단일클론 항체는 바이오엑셀(BioXcell)에 의해 제조되었다. 유식

세포측정을 위해 사용된 항체는 이바이오사이언스(eBioscience), 바이오레전드(Biolegend), 인비트로젠(Invitrogen) 및 비디 파밍겐(BD Pharmingen)으로부터 구입되었다.

#### [0501] 2.1.1.4. 바이러스 및 클로닝

[0502] 재조합 약독성 NDV 라소타 균주가 모든 실험들을 위해 사용되었다. 앞서 기재된 방법을 이용하여 cDNA로부터 바이러스를 구제하고 삽입물 신뢰성을 위해 역전사 PCR로 서열분석하였다. 바이러스 역가를 배로 세포에서 연속 희석 및 면역형광으로 측정하였다.

#### [0503] 2.1.1.5. 시험관내 감염 실험

[0504] NDV에 의한 표면 MHC-I, MHC-II 및 ICAM-1의 상향조절을 평가하고 NDV-ICOSL 바이러스로부터의 ICOSL 트랜스유전자의 표면 발현을 평가하기 위해, B16-F10 세포를 6-웰 접시에서 삼중으로 2의 MOI에서 감염시켰다. 24시간 후, 상기 세포를 기계적 스크래핑으로 회수하고 표면 표지 부착 및 유식 세포측정에 의한 정량분석을 위해 처리하였다. 바이러스 생장 곡선 실험을 위해, B16F10 세포를 100  $\mu$ l의 총 부피로 표시된 MOI에서 6-웰 배양 접시 내에서 상기 바이러스와 함께 실온에서 항온처리하였다. 항온처리한지 1시간 후, 감염 배지를 흡입하고 37°C에서 10% 닭 요막액을 갖는 1 ml의 DMEM에서 세포를 항온처리하였다. 24시간, 48시간 및 72시간 후, 상청액을 수집하고 바이러스 역가를 전술된 바와 같이 측정하였다. 시험관내 세포독성 실험을 위해, 감염을 유사한 방식으로 수행하였다. 감염 후 24시간, 48시간, 72시간 및 96시간에서, 세포를 세척하고 30분 동안 37°C에서 1% 트라이톤 X-100과 함께 배양하였다. 프로메가 사이토톡스(Promega CytoTox) 96 분석 키트를 제조자의 설명서에 따라 사용하여 용해물에서 LDH 활성을 측정하였다.

#### [0505] 2.1.1.6. 종양 챌린지 생존 실험

[0506] 주입된 종양 및 전신 종양 둘 다에서 치료 효과에 대해 모니터링하기 위해 양쪽 옆구리 종양 모델을 확립하였다. 단일 약제로서 NDV 또는 항-PD-1에 의한 10% 내지 20%의 종양 제거를 달성하기 위해 각각의 종양 모델에 대한 치료 일정 및 세포 용량을 확립하였다. 야생형 NDV(NDV-WT)와 면역 체크포인트 봉쇄의 조합요법을 평가하는 실험을 위해, 0일째 날  $2 \times 10^5$ 개의 B16-F10 세포를 우측 옆구리 내에 피내로 주입하고 4일째 날  $5 \times 10^4$ 개의 세포를 좌측 옆구리 내에 주입함으로써 B16F10 종양을 이식하였다. 7일째 날, 10일째 날, 13일째 날 및 16일째 날, 100  $\mu$ l의 총 부피로 PBS 중의  $2 \times 10^7$  pfu의 NDV를 종양내로 4회 주입함으로써 마우스를 치료하였다. 동시에, 7일째 날, 10일째 날, 13일째 날 및 16일째 날, 항-PD-1 항체(250  $\mu$ g)를 마우스에게 복강내로 4회 주입하였다. 대조군은 상응하는 용량의 아이소타입 항체 복강내 주입 및 PBS의 종양내 주입을 제공받았다. 종양 크기 및 발생률을 캘리퍼스로 측정함으로써 시간의 경과에 따라 모니터링하였다.

[0507] TRAMP-C2 모델의 경우,  $5 \times 10^5$ 개의 세포를 0일째 날 우측 옆구리 내에 이식하고  $5 \times 10^5$ 개의 세포를 8일째 날 좌측 옆구리 내에 이식하였다. 치료를 상기와 유사한 방식으로 11일째 날, 14일째 날, 17일째 날 및 20일째 날 수행하였다.

[0508] CT26 모델을 위해,  $1 \times 10^6$ 개의 CT26 세포를 0일째 날 우측 옆구리 내에 피내로 주입하고  $1 \times 10^6$ 개의 세포를 2일째 날 좌측 옆구리 내에 주입함으로써 종양을 이식하였다. 6일째 날, 9일째 날 및 12일째 날, 치료를 전술된 바와 같이 수행하였다.

#### [0509] 2.1.1.7. 종양 침윤 림프구의 분리

[0510]  $2 \times 10^5$ 개의 B16F10 세포를 0일째 날 우측 옆구리 내에 피내로 주입하고  $2 \times 10^5$ 개의 세포를 4일째 날 좌측 옆구리 내에 주입하여 B16F10 종양을 이식하였다. 7일째 날, 10일째 날 및 13일째 날,  $2 \times 10^7$  pfu의 NDV 및 250  $\mu$ g의 i.p. 항-PD-1 항체를 사용한 3회 종양내 주입(특정된 경우)으로 마우스를 치료하였다. 15일째 날, 마우스를 CO2 흡입으로 희생시켰다. 검자 및 수술용 가위를 이용하여 종양 및 종양 배액 림프절을 제거하고 종양을 측정하였다. 각각의 그룹으로부터 수득된 종양을 가위로 잘게 자른 후 37°C에서 30분 동안 1.67 분수(Wunsch) U/ml 리버라제(Liberase) 및 0.2 mg/ml DNase와 함께 항온처리하였다. 종양을 반복된 피펫팅으로 균질화하고 70  $\mu$ m 나일론 필터를 통해 여과하였다. 세포 현탁액을 완전한 RPMI로 1회 세척하고 피콜(Ficoll) 구배 상에서 정제하여 사멸된 세포를 제거하였다. 70  $\mu$ m 나일론 필터를 통해 림프절을 분쇄하여 종양 배액 림프절로부터 세포를 분리하였다.

[0511] 2.1.1.8. 유식 세포측정

[0512] CD45, CD3, CD4, CD8, CD44, PD-1, ICOS, CD11c, CD19, NK1.1, CD11b, F4/80, Ly6C 및 Ly6G를 염색하는 여러 항체 패널들을 사용한 표면 표지 부착을 위해 종양 또는 종양 배액 림프절로부터 분리된 세포를 프로세싱하였다. 고정가능한 생존력 염료 eFluor780(이바이오사이언스)을 사용하여 생존 세포를 구별하였다. FoxP3 고정 및 투과가능화 키트(이바이오사이언스)를 사용하여 세포를 더 투과가능하게 만들고 Ki-67, FoxP3, 그랜자임 B, CTLA-4 및 IFN- $\gamma$ 에 대해 염색하였다. LSRII 유식 세포측정기(비디 바이오사이언시스)를 이용하여 데이터를 획득하고 플로우조(FlowJo) 소프트웨어(트리스타(Treestar))를 이용하여 분석하였다.

[0513] 2.1.1.9. DC 정제 및 적제

[0514] 미경험(naive) 마우스로부터 비장을 분리하고 37°C에서 30분 동안 1.67 분유 U/ml 리버라제 및 0.2 mg/ml DNase로 절단하였다. 수득된 세포 현탁액을 70  $\mu$ m 나일론 필터를 통해 여과하고 완전한 RPMI로 1회 세척하였다. 밀테니이(Miltenyi) 자성 비드를 사용한 양성 선택으로 CD11c+ 수지상세포를 정제하였다. 분리된 수지상세포를 재조합 GM-CSF 및 B16F10 종양 용해물과 함께 밤새 배양하고 피콜 구배 상에서 정제하였다.

[0515] 2.1.1.10. 사이토카인 생성의 분석

[0516] 밀테니이 T 세포 정제 키트를 사용하여 종양 또는 종양 배액 림프절로부터 세포 현탁액을 모으고 T 세포를 풍부하게 하였다. 분리된 T 세포를 카운팅하고 20 U/ml의 IL-2(R 및 D) 및 브레펠딘(Brefeldin) A(비디 바이오사이언스)의 존재 하에 B16-F10 종양 세포 용해물로 적제된 수지상세포와 함께 8시간 동안 공-배양하였다. 재자극 후, 유식 세포측정을 위해 림프구를 전술된 바와 같이 프로세싱하였다.

[0517] 2.1.1.11. 통계학

[0518] 데이터를 2-꼬리 스튜던트 t 검정으로 분석하였고  $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[0519] 2.1.2. 결과

[0520] 뉴캐슬병 바이러스(NDV) 감염에 의해 유도된 항-종양 면역 반응을 특징규명하기 위해, 시험관내 감염된 세포의 표면 상에서의 MHC I 분자, MHC II 분자 및 ICAM-1의 발현을 평가하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, B16 흑색종 세포에서의 NDV 감염은 MHC 클래스 I 분자 및 II 분자의 상향조절뿐만 아니라 접착 분자 ICAM-1의 상향조절도 유도하는데, 이들 모두가 종양 특이적 림프구의 동원 및 항-종양 면역 반응의 활성화에 중요한 것으로 생각된다. 다음으로, 생체내 NDV 감염에 의해 유도된 항-종양 면역 반응을 쥐 흑색종 모델 및 확립된 2-염구리 모델(바이러스-주입된 종양 및 바이러스를 제공받지 않은 원거리 종양 둘 다에서의 반응을 모니터링할 수 있게 함)에서 평가하였다. 도 2A 내지 2E에 나타난 바와 같이, 바이러스-감염된 종양은 면역 세포, 예컨대, NK 세포, 대식세포, CD8 세포 및 CD4 세포에 의한 현저한 침윤을 보이지만, 조절 T 세포에 의한 침윤을 보이지는 않는다. 이 면역 반응의 일부가 종양보다는 오히려 바이러스에 대한 반응일 수 있기 때문에, 반대쪽 종양들에 대한 면역 반응을 평가하였다(도 3A 내지 3C). 흥미롭게도, 이 종양들은 유사한 정도의 증가된 CD8 및 CD4 효과기를 나타내었으나, Treg 침윤물을 나타내지 않았다. 이 세포들의 분석은 이들이 활성화 마커, 증식 마커 및 용해 마커를 상향조절한다는 것을 보여주었다(도 4A 내지 4C). NDV 단일요법은 치료받은 종양을 제어하는 데에 효과적이었으나(도 5A), 반대쪽 종양의 성장을 단지 미미하게 늦추었다(도 5B). 그러나, 종양이 제거된 마우스는 추가 종양 챌린지에 대한 어느 정도의 보호를 나타내었는데(도 5C 내지 5D), 이 결과는 NDV 요법이 지속적인 면역을 유도할 수 있다는 것을 암시한다.

[0521] 다음으로, 추가 기전이 NDV에 의해 발생된 항-종양 효과를 향상시키도록 표적화될 수 있는지를 평가하였다. NDV-주입된 종양 및 주입되지 않은 종양 둘 다로부터의 종양 침윤 림프구의 특징규명은 림프구 상의 억제 수용체 CTLA-4의 상향조절을 보여주었다(도 5E 내지 5F).

[0522] NDV 요법과 조합된 면역 체크포인트의 표적화가 유리할 수 있는지를 확인하기 위해, NDV 감염 후 PD-1 - PD-L1 경로에 대한 효과를 평가하였다. 도 6A 내지 6C에 나타난 바와 같이, NDV-감염된 종양 세포는 시험관내 및 생체내 둘 다에서 세포 표면 상에서의 억제 PD-L1 리간드의 발현을 상향조절하였다. 이 효과는 직접적인 바이러스 감염의 결과일 뿐만 아니라, 감염되지 않은 세포가 바이러스-감염된 세포(도 6B) 및 감염되지 않은 반대쪽 종양(도 6C)으로부터의 UV-불활성화된 상청액으로 처리되었을 때에도 관찰되었다. 이것은 NDV 및 항-PD-1 항체를 사용한 조합요법의 시험을 촉구하였다. 공격성 B16 흑색종 모델에서 항-PD-1과 조합된 NDV 요법은 대다수의 동물들에서 치유를 유발하였는데, 이 효과는 활성화된 효과기 림프구에 의한 증가된 종양 침윤과 관련된 효과이었다(도 7A 내지 7F).



- [0523] 수행된 연구 전체에서, 조합요법의 치료 효과는 보다 더 큰 종양 켈린지가 사용되었을 때 감소되었다. 다음으로, 보다 더 우수한 반응을 예측할 수 있고 치료 효과의 추가 개선을 위해 표적화될 수 있는 활성화 마커를 평가하였다. ICOS 상향조절은 악성 흑색종에 대한 항-CTLA-4 요법으로 치료받은 환자들에서 보다 더 지속가능한 치료 반응 및 증가된 생존과 관련되어 있는 것으로 이미 밝혀졌다.
- [0524] 종합하건대, 이 연구들은 NDV와 면역 체크포인트 조절 항체의 조합이 종양용해 바이러스 요법 및 항체 요법 둘다의 한계를 피하기 위한 전략으로서 사용될 수 있다는 것을 입증한다. 이러한 발견은 임상에서 응용될 수 있다.
- [0525] **2.2. 실시예 2**
- [0526] 본 실시예는 종양용해 NDV에 의해 유도된 항-종양 면역 반응, 및 PD-1 봉쇄와 조합된 NDV에 의해 유도된 항-종양 반응을 입증한다.
- [0527] **2.2.1. 물질 및 방법**
- [0528] **2.2.1.1. 마우스**
- [0529] C57BL/6J 마우스 및 Balb/C 마우스를 켈슨 라보라토리로부터 구입하였다. C57BL/6J 배경을 갖는 IFNAR-/- 마우스는 에릭 파머(Eric Pamer) 박사로부터 제공받았다. Pmel-1 및 Trp-1 TCR 형질전환 마우스는 보고되어 있고 (Overwijk et al., 2003, J. Exp. Med, 198:568, Muransky et al., 2008, Blood 112:362) 레스티포 박사(N. Restifo)(국립암연구소, 미국 메릴랜드주 베테스다 소재)에 의해 제공되었다. Trp1 마우스를 패트릭 하우(Patrick Hwu) 박사(앤디 앤더슨 암센터(MD Anderson Cancer Center)(미국 텍사스주 휴스턴 소재))에 의해 제공된 CD2:루시페라제 마우스와 교배하여 Trp1 루시페라제+(Trp1-Fluc) 마우스를 생성하였다. 모든 마우스들을 미세격리 우리 내에서 유지하고 NIH 및 미국 실험 동물 보호협회 규정에 따라 처리하였다. 이 연구에 대한 모든 마우스 절차 및 실험은 메모리얼 슬로안-케터링 암센터 동물 보호 및 사용 조직위원회에 의해 승인받았다.
- [0530] **2.2.1.2. 세포주**
- [0531] 흑색종(B16F10) 및 결장암종(CT26 및 MC38)에 대한 쥐 암세포주를, 10% 태아소 혈청, 페니실린 및 스트렙토마이신으로 보충된 RPMI 배지에서 유지하였다. 쥐 전립선암세포주 TRAMP-C2를 5% 태아소 혈청(FCS; 메디아텍 인코포레이티드), 5% Nu 혈청 IV(비디 바이오사이언시스) HEPES, 2-ME, 페니실린/스트렙토마이신, L-글루타민, 5  $\mu$ g/ml 인슐린(시그마) 및 10 nmol/l DHT(시그마)로 보충된 DMEM 배지에서 유지하였다.
- [0532] **2.2.1.3. 항체**
- [0533] 치료학적 항-PD-1(클론 RMP1-14), 항-PD-L1(클론 9G2), 항-CD8(클론 2.43), 항-CD4(클론 GK1.5), 항-IFN- $\gamma$ (클론 XMG1.2) 및 항-NK1.1(클론 PK136) 단일클론 항체는 바이오엑셀에 의해 제조되었다. 유식 세포측정을 위해 사용된 항체는 이바리오사이언스, 바이오레전드, 인비트로젠 및 비디 파밍겐으로부터 구입되었다.
- [0534] **2.2.1.4. 바이러스 및 클로닝**
- [0535] 재조합 약독성 NDV 라소타 균주가 모든 실험들을 위해 사용되었다. 앞서 기재된 방법을 이용하여 cDNA로부터 바이러스를 구제하고 삽입물 신뢰성을 위해 역전사 PCR로 서열분석하였다. 바이러스 역가를 배로 세포에서 연속 희석 및 면역형광으로 측정하였다.
- [0536] **2.2.1.5. 시험관내 감염 실험**
- [0537] 세포 표면 표지 부착을 위해, 세포를 6-웰 접시 내에서 삼중으로 2의 MOI(B16F10) 또는 5의 MOI(TRAMP C2)에서 감염시켰다. 24시간 후, 세포를 스크래핑으로 회수하고 표면 표지 부착 및 유식 세포측정에 의한 정량을 위해 프로세싱하였다. 시험관내 세포독성 실험을 위해, 세포를 표시된 MOI에서 감염시키고 250 ng/ml TPCK 트립신의 존재 하에 37°C의 무혈청 배지에서 항온처리하였다. 감염 후 24시간, 48시간, 72시간 및 96시간에서 세포를 세척하고 37°C에서 30분 동안 1% 트라이톤 X-100과 함께 항온처리하였다. 프로메가 사이토독스 96 분석 키트를 제조자의 설명서에 따라 사용하여 용해물에서 LDH 활성을 측정하였다.
- [0538] **2.2.1.6. 종양 켈린지 생존 실험**
- [0539] 주입된 종양 및 전신 종양 둘 다에서 치료 효과에 대해 모니터링하기 위해 양쪽 옆구리 종양 모델을 확립하였다. NDV에 의한 10% 내지 20%의 종양 제거를 달성하기 위해 각각의 종양 모델에 대한 치료 일정 및 세포 용량을 확립하였다. NDV와 항-PD-1 항체의 조합요법을 평가하는 실험을 위해,  $2 \times 10^5$  개의 B16F10F10 세포

를 0일째 날 우측 옆구리 내에 피내로(i.d.) 주입하고  $5 \times 10^4$  개의 세포를 4일째 날 좌측 옆구리 내에 주입함으로써 B16F10 종양을 이식하였다. 7일째 날, 9일째 날, 11일째 날 및 13일째 날,  $100 \mu\text{l}$ 의 총 부피로 PBS 중의  $2 \times 10^7$  pfu의 NDV를 종양내로 주입함으로써 마우스를 치료하였다. 동시에, 7일째 날, 9일째 날, 11일째 날 및 13일째 날, 항-PD-1 항체( $250 \mu\text{g}$ ) 또는 항-PD-L1 항체( $250 \mu\text{g}$ )를 마우스에게 복강내로(i.p.) 주입하였다. 대조군은 상응하는 용량의 아이소타입 항체 복강내 주입 및 PBS의 종양내 주입을 제공받았다. 고통의 징후가 나타났을 때 또는 총 종양 부피가  $1000 \text{ mm}^3$ 에 도달하였을 때 동물을 안락사시켰다. 면역 세포를 고갈시키기 위해, 종양 켈린지 1일 전 및 2일 후 CD8+, CD4+, NK1.1 또는 IFN- $\gamma$ 에 대한  $500 \mu\text{g}$ 의 단일클론 항체를 마우스에게 복강내로 주입한 후, 실험 전체에서 5일마다  $250 \mu\text{g}$ 씩 주입하였다. TRAMP-C2 모델의 경우,  $1 \times 10^6$  개의 세포를 0일째 날 우측 옆구리 내에 이식하고  $5 \times 10^5$  개의 세포를 4일째 날 좌측 옆구리 내에 이식하였다. 7일째 날, 10일째 날, 13일째 날 및 16일째 날, 전술된 방식과 유사한 방식으로 치료를 수행하였다. CT26 모델의 경우,  $1 \times 10^6$  개의 CT26 세포를 0일째 날 우측 옆구리 내에 피내로 주입하고  $1 \times 10^6$  개의 세포를 2일째 날 좌측 옆구리 내에 주입하여 종양을 이식하였다. 6일째 날, 9일째 날 및 12일째 날, 치료를 전술된 바와 같이 수행하였다. Trp1 및 Pmel 림프구의 단리 및 양자 전달

[0540] 형질전환 마우스로부터 비장 및 림프절을 단리하고  $70 \mu\text{m}$  나일론 필터를 통해 분쇄하였다. 밀테니이 자성 비드를 사용한 양성 선택으로 CD4+ 세포 및 CD8+ 세포를 정제하였다.

[0541] 단리된 Trp1 또는 Pmel 세포를 각각 마우스 당  $2.5 \times 10^4$  개 세포 및  $1 \times 10^6$  개 세포의 양으로 표시된 일정에 따라 꼬리 정맥을 통해 수용자 동물 내로 주입하였다.

#### [0542] 2.2.1.7. 혈청 전달 실험

[0543] NDV 또는 PBS의 종양내 단회 주입을 이용하여 종양 보유 마우스의 그룹을 치료하였다. 4일째 날, 혈액을 말단 채혈로 채취하고 혈청을 원심분리로 단리하였다. 혈청을 각각의 그룹으로부터 모으고  $300 \text{ mJ}/\text{cm}^2$  UV 광의 6회 펄스로 스트라타링커(Stratalinker) 1800에서 UV로 처리하여 잠재적으로 존재할 수 있는 임의의 바이러스를 불활성화시켰다. 이틀마다 제공된 총 3회 주입을 위해 희석되지 않은  $100 \mu\text{l}$ 의 혈청을 미경험 B16F10 종양 보유 마우스의 종양내로 주입하였다. 마지막 주입으로부터 3일 후 종양을 제거하고 하기 기재된 종양 침윤 림프구의 단리를 위해 처리하였다.

#### [0544] 2.2.1.8. 생체발광 영상화

[0545] 6일째 날부터 시작하여 2일 또는 3일마다 마우스의 영상을 획득하였다. PBS 중의  $40 \text{ mg}/\text{ml}$  D-루시페린(luciferin)(칼리퍼 라이프 사이언시스(Caliper Life Sciences))  $50 \mu\text{l}$ 를 마우스의 안구뒤에 주입하고, IVIS 영상화 시스템(칼리퍼 라이프 사이언시스)을 이용하여 즉시 영상화하였다. 리빙 이미지(Living Image) 버전 4.0(칼리퍼 라이프 사이언시스) 소프트웨어 오버레이를 이용하여 회색 톤 사진 영상과 생체발광 컬러 영상을 겹쳐놓았다. 종양에 대한 관심있는 영역(ROI)을 수동으로 선택하고 ROI의 면적을 일정하게 유지하였다.

#### [0546] 2.2.1.9. 종양 침윤 림프구의 단리

[0547]  $2 \times 10^5$  개의 B16F10 세포를 0일째 날 우측 옆구리 내에 피내로 주입하고  $2 \times 10^5$  개의 세포를 4일째 날 좌측 옆구리 내에 주입함으로써 B16F10 종양을 이식하였다. 7일째 날, 9일째 날 및 11일째 날,  $2 \times 10^7$  pfu의 NDV를 종양내로 주입하고 항-PD-1 항체(특정된 경우)를 복강내로 주입함으로써 마우스를 치료하였다. 종양 부하로 인해 사망한 드문 동물(치료받지 않은 대조군에 항상 존재함) 또는 종양이 완전히 제거된 동물(치료그룹에 항상 존재함)은 분석에 사용되지 않았다. 15일째 날, 마우스를 희생시키고, 겹자 및 수술용 가위를 이용하여 종양 및 종양 배액 림프절을 제거하고 종양을 측정하였다. 각각의 그룹으로부터 수득된 종양을 가위로 잘게 자른 후,  $37^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안  $1.67 \text{ U}/\text{ml}$  리버라제 및  $0.2 \text{ mg}/\text{ml}$  DNase와 함께 항온처리하였다. 종양을 반복된 피펫팅으로 균질화하고  $70 \mu\text{m}$  나일론 필터를 통해 여과하였다. 세포 현탁액을 완전한 RPMI로 1회 세척하고 피펫팅 구배 상에서 정제하여 사멸된 세포를 제거하였다.  $70 \mu\text{m}$  나일론 필터를 통해 림프절을 분쇄하여 종양 배액 림프절로부터 세포를 단리하였다.

#### [0548] 2.2.1.10. 유식 세포측정

[0549] CD45, CD3, CD4, CD8, CD44, ICOS, CD11c, CD19, NK1.1, CD11b, F4/80, Ly6C 및 Ly6G를 염색하는 여러 항체 패

널들을 사용한 표면 표지 부착을 위해 종양 또는 종양 배액 림프절로부터 단리된 세포를 프로세싱하였다. 고정 가능한 생존력 염료 eFluor506(이바이오사이언스)을 사용하여 생존 세포를 구별하였다. FoxP3 고정 및 투과가 능화 키트(이바이오사이언스)를 사용하여 세포를 더 투과가능하게 만들고 Ki-67, FoxP3, 그랜자임 B, CTLA-4 및 IFN- $\gamma$ 에 대해 염색하였다. LSRII 유식 세포측정기(비디 바이오사이언시스)를 이용하여 데이터를 획득하고 플로우조 소프트웨어(트리스타)를 이용하여 분석하였다.

#### [0550] 2.2.1.11. DC 정제 및 적재

[0551] 미경험 마우스로부터 비장을 단리하고 37°C에서 30분 동안 1.67 분수 U/ml 리버라제 및 0.2 mg/ml DNase로 절단 하였다. 수득된 세포 현탁액을 70  $\mu$ m 나일론 필터를 통해 여과하고 완전한 RPMI로 1회 세척하였다. 밀테니이 자성 비드를 사용한 양성 선택으로 CD11c+ DC를 정제하였다. 단리된 DC를 재조합 GM-CSF 및 B16F10 종양 용해 물과 함께 밤새 배양하고 피콜 구배 상에서 정제하였다.

#### [0552] 2.2.1.12. 사이토카인 생성의 분석

[0553] 밀테니이 T 세포 정제 키트를 사용하여 종양 또는 종양 배액 림프절로부터 세포 현탁액을 모으고 T 세포를 풍부 하게 하였다. 단리된 T 세포를 카운팅하고 20 U/ml의 IL-2(R 및 D) 및 브레펠딘 A(비디 바이오사이언스)의 존 재 하에 B16F10 종양 세포 용해물로 적재된 DC와 함께 8시간 동안 공-배양하였다. 제자극 후, 유식 세포측정을 위해 림프구를 전술된 바와 같이 처리하였다.

#### [0554] 2.2.1.13. 면역형광 및 현미경관찰

[0555] 마우스로부터 종양을 절개하고 PBS에서 세척하고 4% 파라포름알데하이드에서 고정시키고 전술된 프로토콜에 따 라 파라핀 포매를 위해 프로세싱하였다. 마이크로톰(microtome)을 이용하여 박편을 절단하고 슬라이드 상에 탑 재하고, 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 또는 항-CD3 및 항-FoxP3 항체를 사용한 염색을 위해 프로세싱하였다. 10x 대물렌즈 및 20x 대물렌즈를 사용하여 제이스 악시오(Zeiss Axio) 2 광시야 현미경 상에서 슬라이드를 분석하였 다.

#### [0556] 2.2.1.14. 통계학

[0557] 데이터를 (2개의 그룹의 비교를 위한) 2-꼬리 스튜던트 t 검정 및 적절한 경우 ANOVA로 분석하였다. 생존에 대 한 데이터를 로그-랭크(멘텔-콕스(Mantel-Cox)) 검정으로 분석하였다. 양쪽  $p < 0.05$ 는 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다( $p \leq 0.05$ (\*),  $p \leq 0.01$ (\*\*),  $p < 0.001$ (\*\*\*),  $p < 0.0001$ (\*\*\*\*)).

### [0558] 2.2.2. 결과

#### [0559] 2.2.2.1. NDV 복제는 주입된 종양 부위로 제한된다

[0560] NDV의 종양내 투여 및 전신 투여를 이용하여 바이러스 분포 동역학을 특징규명하였다. 초과리 루시페라제 레포 터를 발현하는 재조합 NDV(NDV-Fluc)의 종양내 주입은 주입된 옆구리 종양에서 지속된 루시페라제 신호를 발생 시켰으나, 상기 바이러스의 전신 투여는 종양에서 검출가능한 루시페라제 신호를 발생시키지 않았다(도 8A). 제한된 전신 바이러스 전달이 충분한 종양 용해 및 면역 반응을 유도할 가능성이 없기 때문에, 종양내 NDV 주입 은 전신 OV 요법의 한계를 잠재적으로 극복할 수 있는 항-종양 면역 반응을 이끌어내는 수단으로서 연구되었다. 따라서, 모델링된 추가 연구를 위해 양쪽 옆구리 B16F10 종양 모델을 사용하여 전이성 질환을 모델링하였다(도 10A). 우측 옆구리 종양 내로의 NDV-Fluc 투여는 최대 96시간 동안 루시페라제 신호가 검출될 수 있게 하면서 주입된 종양 내에서 바이러스 복제를 유발하였다(도 8B 내지 8D). 바이러스는 발광 영상화(도 8B 내지 8D), 부 화란에서의 계대배양 또는 RT-PCR에 의해 반대쪽 (좌측 옆구리) 종양에서 검출되지 않았다. 따라서, 이 시스템 은 바이러스-주입된 종양 및 NDV에 의해 직접적으로 영향받지 않은 원거리 종양 둘 다에서의 면역 반응을 특징 규명할 수 있게 하였다.

#### [0561] 2.2.2.2. NDV 요법은 국소 종양 림프구 및 원거리 종양 림프구 침윤을 증가시키고 종양 성장을 지연시킨다

[0562] 바이러스-주입된 종양의 분석은 백혈구 공통 항원 CD45를 발현하는 세포에 의한 증가된 침윤에 의해 입증된 바 와 같이 염증 반응을 보여주었다(도 9A 및 9B). 면역 침윤물은 골수성 세포, NK 세포 및 NKT 세포를 포함하는 선천성 면역 성분(도 9C), 및 CD8+ 및 통상적인 CD4+FoxP3-(Tconv) T 세포를 포함하는 후천성 면역 성분의 증가 (CD8 및 Tconv 대 조절(Treg) T 세포 비의 유의한 증가(각각  $p = 0.0131$  및  $p = 0.0006$ )를 유발함)(도 9D 내지 9 F)를 특징으로 하였다. 특히, 반대쪽 종양의 분석은 선천성 면역 세포(도 10D) 및 효과기 T 세포(도 10E 및 10G) 둘 다의 증가된 수를 특징으로 하는, 염증성 침윤물의 유사한 증가(도 10B 및 10C)를 보여주었다. 특히,

Treg의 절대적인 수의 큰 변화는 없었지만(도 10G), CD8 및 Tconv 대 Treg 비의 상당한 향상(각각  $p=0.002$  및  $p=0.0021$ )(도 10I)과 함께 그들의 상대적인 백분율의 상당한 감소가 있었다(도 10E, 10F 및 10H). 원거리 종양 으로부터 단리된 효과기 T 세포는 증가된 활성화 마커, 증식 마커 및 용해 마커(각각 ICOS, Ki-67 및 그랜자임 B)를 발현하였다(도 10J 및 10K). 전술된 바와 같이, 바이러스 또는 바이러스 RNA는 원거리 종양으로부터 단리 될 수 없었는데, 이 결과는 원거리 종양 미세환경에서 관찰된 변화가 직접적인 바이러스 감염으로 인한 것이 아 니라는 것을 암시한다. 검출불가능한 국소 바이러스 퍼짐의 가능성을 더 배제하기 위해, 종양을 다른 원거리 부위, 예컨대, 양쪽 뒷다리 발바닥에 이식하였는데, 이것은 유사한 발견을 제공하였다(도 11A 내지 11E).

[0563] 관찰된 염증 효과와 일치하여, NDV의 종양내 투여는 주입된 종양의 성장뿐만 아니라 반대쪽 종양의 성장도 지연 시켜 동물 생존을 연장시켰다(도 10L 및 10M). 이 효과가 일시적인지, 및 지속가능한 항-종양 보호가 가능한지 를 확인하기 위해, NDV를 사용하여 단일 옆구리 B16F10 종양 보유 마우스를 종양내로 치료하고 B16F10 세포를 장기간 생존자들에게 반대쪽 옆구리 상에서 주입하였다. 대다수의 동물들이 종양 성장 지연을 나타내었고, 30% 의 동물들이 재채킨지된 세포를 완전히 제거하였는데, 이 결과는 NDV를 사용한 종양내 요법이 실제로 보호성 항 -종양 기억 반응을 유도할 수 있다는 것을 암시한다(도 13).

#### [0564] 2.2.2.3. NDV는 종양 특이적 림프구의 종양 침윤 및 증폭을 유도한다

[0565] 항-종양 면역 반응이 NDV-주입된 종양 종류 또는 NDV 감염에 의해 발생된 비-특이적 염증의 결과에 의해 좌우되 는지를 확인하기 위해, 반대쪽 옆구리에서 이식된 이중 종양(MC38 결장암종 및 B16F10 흑색종)을 사용하여 실험 을 수행하였다(도 12A). 종양 특이적 림프구를 추적하기 위해, 흑색종 분화 항원 gp100(Pmel) 및 Trp1(Trp1)을 인식하는 T 세포 수용체 형질전환 유사유전적으로(congenically)-표지된 CD8+(Pmel) 세포 또는 루시페라제-표지 된 CD4+(Trp1) 세포를 양자적으로 전달하였다(Muranski et al., 2008, Blood, 112: 362; Overwijk et al., 2003, J Exp Med, 198: 569). 생체발광 영상화를 이용하여 양자적으로 전달된 Trp1 세포의 분포 및 증폭 동역 학을 측정하였다. PBS로 치료받은 종양 보유 동물 내로의 Trp1 세포의 전달은 종양에서 Trp1을 추적시키지 못 하였는데, 이 결과는 이 모델에서 종양 미세환경의 고도 면역억제 성질을 강조한다(도 12B 내지 12D). B16F10 종양 내로의 NDV 주입은 주입된 종양 내에서 루시페라제 신호를 유의하게 증가시켰는데(도 12B 내지 12D), 이 결과는 Trp1 T 세포 증폭(곡선 하의 면적(AUC)  $p=0.0084$ )을 시사한다. 특히, 지연되었지만 유사한 증폭이 반대 쪽 종양에서 관찰되었다( $p=0.0009$ )(도 12B 내지 12D). 대조적으로, MC38 종양 내로의 NDV 주입은 주입된 MC38 종양 또는 원거리 B16F10 종양 내로의 실질적인 Trp1 침윤을 유도하지 못하였는데(도 12B 내지 12D), 이 결과는 원거리 종양 특이적 림프구 침윤이 주입된 종양의 항원 본질에 의해 좌우될 가능성이 있다는 것을 암시한다. 유사하게, NDV의 종양내 주입은 원거리 종양에서 Pmel 세포의 침윤을 증가시켰는데, 이 효과는 주입된 종양이 MC38보다는 오히려 B16F10일 때 더 현저하였다(도 12E).

[0566] 흥미롭게도, 양자적으로 전달된 림프구에 의한 원거리 B16F10 종양의 침윤이 주입된 종양 본질에 의해 좌우되었 지만, 원거리 종양은 일차 주입된 종양이 MC38일 때조차도 증가된 면역 침윤을 나타내었는데(도 12F), 이 결과 는 비-특이적 염증 반응 성분도 역할을 수행할 수 있다는 것을 암시한다. 실제로, 임의의 잠재적 바이러스를 불활성화시키기 위해 UV 방사선조사로 처리된, NDV로 치료받은 동물로부터 수득된 혈청은 미경험 B16F10 종양 보유 마우스 내에 종양내 주입되었을 때 종양 백혈구 침윤을 유도하였는데(도 12G 및 12H), 이때 증가의 대부분 은 NK 및 CD8+ 구획에서 관찰되었다(각각  $p=0.0089$  및  $p=0.0443$ )(도 12I).

#### [0567] 2.2.2.4. NDV는 종양-침윤 T 세포상의 CTLA-4를 상향조절한다

[0568] 원거리 종양에서 관찰된 현저한 염증 반응 및 성장 지연에도 불구하고, 장기간 생존과 함께 완전한 반대쪽 종양 제거는 약 10%의 동물들에서만 관찰되었는데(도 10M), 이 결과는 종양 미세환경에서의 능동 면역억제 기작을 암 시한다. NDV-주입된 종양 및 원거리 종양의 특징규명은 종양 침윤 T 세포 상의 CTLA-4의 상향조절을 보여주었 다(도 14).

#### [0569] 2.2.2.5. NDV 요법은 종양 세포 및 종양 침윤 백혈구 상의 PD-L1의 상향조절을 유발한다

[0570] NDV 요법과 조합된 다른 면역 체크포인트 표적화가 유리할 수 있는지를 확인하기 위해, NDV 감염 후 PD-1 - PD-L1 경로에 대한 효과를 평가하였다. 도 15에 나타낸 바와 같이, NDV로 감염된 종양 세포는 시험관내 및 생체내 둘 다에서 세포 표면 상에서의 억제 PD-L1 리간드의 발현을 상향조절하였는데(도 15A), 이 결과는 감염되지 않 은 원거리 종양에서도 관찰되었다. PD-L1의 상향조절은 종양 세포로만 제한되지 않았고, 선천성 면역 계통 및 후천성 면역 계통 둘 다의 종양 침윤 백혈구 상에서도 관찰되었다(도 15B).

#### [0571] 2.2.2.6. NDV와 PD-1 및 PD-L1 차단 항체의 조합요법은 개선된 항-종양 면역 및 장기간 동물 생존을 유발한다



- [0572] NDV와 PD-1 차단 항체의 조합, 및 NDV와 PD-L1 차단 항체의 조합을 상술한 양쪽 옆구리 흑색종 모델에서 평가하였다. 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체와 조합된 NDV 요법은 개선된 동물 생존을 유발하였다(도 16A 내지 16D 및 도 17A 내지 17D). NDV와 항-PD-1 항체의 조합요법으로 치료받은 동물로부터의 원거리 종양을 특징규명하였다. 도 18A 내지 18E로부터 알 수 있는 바와 같이, 종양내 NDV와 전신 PD-1 차단 항체의 조합요법은 면역 세포에 의한 현저한 원거리 종양 침윤을 유발하였는데, 이때 종양 침윤 CD8 세포의 증가는 가장 현저한 발견이다. 상기 침윤 세포는 증식 마커 및 용해 마커(각각 Ki67 및 그랜자임 B)를 상향조절하였다(도 19A 내지 19B).
- [0573] **2.2.2.7. NDV는 바이러스-주입된 종양 및 원거리 종양, 및 종양 배액 림프절(TDLN)에서 CD4 세포 및 CD8 세포 상의 ICOS의 종양 면역 침윤 상향조절을 유도한다**
- [0574] 상기 발견들은 종양내 NDV와 전신 면역 체크포인트 차단 항체의 조합이 이들 두 치료 방법들 사이에 상당한 상승작용을 유발한다는 것을 입증하였다. 이 발견들을 더 확증하기 위해, 관련 보조자극 경로를 통한 종양 미세환경 내에서의 T 세포 효과기 기능의 향상이 보다 더 우수한 항-종양 면역 반응을 유발할 수 있는지를 조사하였다. 종래 연구는 환자에서 CTLA-4 차단에 대한 반응의 강한 표시자로서 T 세포 상의 유도성 보조자극제(ICOS)의 지속된 상향조절을 확인하였다(Carthon et al., 2010, Clin. Canc. Res., 16:2861). ICOS는 T 세포 의존성 B 림프구 반응 및 모든 T 헬퍼 서브세트들의 발생에 매우 중요한 것으로 밝혀진 활성화된 T 세포의 표면 상에서 상향조절된 CD28 상동체이다(Simpson et al., 2010 Curr Opin Immunol. 22:326). CTLA-4 차단 항-종양 효과에 있어서 ICOS의 역할은 최근에 마우스 연구에 의해 확인되었는데, 이때 ICOS 결핍 마우스는 CTLA-4 차단을 사용한 항-종양 반응의 발생에서 심각하게 손상되었다(Fu et al., 2011, Cancer Res., 71:5445).
- [0575] NDV로 치료받은 양쪽 옆구리 종양 모델에서 ICOS의 발현을 특징규명하여 상기 수용체가 이 치료 방법에서 표적으로서 사용될 수 있는지를 확인하였다. 종양내 NDV 요법의 국소 효과 및 압스코팔(abscopal) 효과를 특징규명하기 위해, 양쪽 옆구리 B16F10 흑색종 모델을 사용하였는데, 이때 바이러스는 한쪽 종양에 투여되었다(도 20A). 보다 더 우수한 반응을 예측할 수 있고 치료 효과의 추가 개선을 위해 표적화될 수 있는 활성화 마커를 평가하였다. 지속된 ICOS 상향조절이 악성 흑색종에 대해 항-CTLA-4 요법으로 치료받은 환자에서 보다 더 지속 가능한 치료 반응 및 증가된 생존과 관련되어 있는 것으로 이미 밝혀져 있기 때문에, 본 실시예는 ICOS에 초점을 맞추었다. 종양 및 종양 배액 림프절로부터 단리된 림프구의 분석은 치료받은 동물들에서 활성화 마커들 중 하나로서 보조자극 분자 ICOS의 상향조절을 확인시켜주었다(도 20B 및 20C).
- [0576] **2.2.3. 결론**
- [0577] 면역원성 종양 세포 사멸 및 염증 반응을 유발하기 위해, 상대적으로 약한 용해 활성화에도 불구하고 I형 IFN 및 DC 성숙의 강력한 유도자인 것으로 입증된 비-병원성 NDV를 사용하였다(Wilden et al., 2009, Int J Oncol 34: 971; Kato et al., 2005, Immunity 23: 19). 수반되는 면역에 의해 영향을 받지 않는 것으로 이미 입증된 일정으로 시차를 두고 종양을 이식받은 양쪽 옆구리 흑색종 모델을 사용하였다(Turk et al., 2004, J Exp Med 200: 771). 본 실시예는 NDV의 종양내 주입이 원거리 바이러스 퍼짐의 부재 하에 원거리 종양 면역 침윤을 유발한다는 것을 입증한다. 특히, 이 효과는 면역요법에 대한 유리한 면역 반응의 마커인 것으로 이미 입증된 Treg 수의 상대적 감소 및 CD4 및 CD8 효과기 대 Treg 비의 현저한 향상과 관련되어 있었다(Quezada et al., 2006, J Clin Invest 116: 1935; Curran et al., 2010, Proc Natl Acad Sci U S A 107: 4275).
- [0578] 본 실시예의 데이터는 NDV가 종양 특이적 림프구에 의한 종양 침윤을 향상시킨다는 것을 입증하는데, 이 효과는 바이러스-주입된 종양의 본질에 의해 좌우되는 효과이었다. 양자적으로 전달된 림프구의 향상된 종양 침윤 및 증폭은 종양용해 바이러스 요법과 양자 T 세포 전달을 이용하는 치료 방법 사이의 상승작용도 암시한다. 종양 특이적 림프구가 초기 바이러스 감염 부위에서 활성화되고 증폭된 후 다른 종양 부위로 이동하는 듯한데, 이 이동은 케모카인 및 림프구 귀소 수용체에 의존할 가능성이 높다(Franciszkiewicz et al., 2012, Cancer Res 72: 6325). 본 실시예의 데이터는 원거리 종양 면역 침윤이 부분적으로 비-특이적이고 이중 종양의 NDV 감염 또는 치료받은 동물로부터 미경험 종양 보유 마우스로의 혈청 전달에 의해 유도될 수 있다는 것도 입증한다. 염증 사이토카인, 예컨대, IL-6에 의해 유도된 증가된 혈관 투과성은 종양 혈관구조의 활성화 및 종양 내로의 림프구 동원에 강력히 기여할 수 있다(Fisher et al., 2011, The Journal of clinical investigation 121: 3846).
- [0579] TIL의 현저한 증가에도 불구하고, NDV 단일요법에 의한 원거리 종양의 치료 효과는 다소 약한데, 이 결과는 이 종양의 미세환경의 면역억제 성질을 강조한다(Spranger et al., 2013, Sci Transl Med 5).
- [0580] 요약하건대, 본 실시예는 NDV를 사용한 B16 흑색종의 국소 종양내 요법이 원거리 바이러스 퍼짐 없이 원거리(바이러스가 주입되지 않은) 종양에서 림프구 침윤 및 항-종양 효과를 유발하는 염증 반응을 유도한다는 것을 입증



한다. 염증 효과는 바이러스-주입된 종양의 본질에 의해 좌우되는, 종양 특이적 CD4+ 및 CD8+ T 세포에 의한 원거리 종양 침윤과 일치하였다. 본 실시예는 종양용해 NDV를 사용한 국소 요법이 원거리 종양에서 염증 면역 침윤물을 유도하여 이 종양이 면역조절 항체를 사용한 전신 요법에 민감하게 만든다는 것을 입증한다.

### [0581] 2.3. 실시예 3

[0582] 본 실시예는 항-PD-1 항체의 투여와 함께 IL-12를 코딩하는 NDV의 종양내 투여가 NDV-IL-12 주입된 및 주입되지 않은 종양 모두에서 확고한 항-종양 활성을 생성시킴을 입증한다. 하기에 나타내는 바와 같이, 상기 항-종양 활성은 면역 유전자의 유도 및 CD3+ T 세포의 침윤과 상관있다.

#### [0583] 2.3.1. 물질 및 방법

##### [0584] 2.3.1.1. 바이러스의 클로닝 및 구제

[0585] NDV 계놈은 핵단백질(NP), 인단백질(P), 기질 단백질(M), 융합 단백질(F), 헤마글루티닌-뉴라미니다제(HN), 및 큰 바이러스 폴리머라제 단백질(L)을 코딩하는 6개의 개방 관독 프레임을 함유한다. IL-12 p40 서브유닛, GGGGGGS(서열번호 24) 링커, 및 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 핵산 서열로 이루어진 인간 IL-12 트랜스유전자(서열번호 26)를 pT7NDV-LS-L289A 플라스미드(도 21; 서열번호 21) 중의 P 및 M 유전자 사이의 SacII 클로닝 부위에 삽입하였다. 인간 IL-12 트랜스유전자(서열번호 31)를 함유하는 생성된 pT7NDV-LS-L289A 플라스미드를 본 실시예에서 "NDV-huIL-12" 또는 "pT7NDV-LS-L289A-huIL-12"라 칭한다. 도 21에 도시된 바와 같이, pT7NDV-LS-L289A 플라스미드는 T7 프로모터의 전사 조절하에서 약독성 NDV 라소타 서열을 함유한다. 상기 플라스미드는 NDV F 단백질을 코딩하는 서열에서 L289A 돌연변이를 함유한다. NDV F 단백질 중 L289A 돌연변이는 상기 F 단백질을 야생형 F 단백질에 비해 더 융합성으로 만들고, 종양용해 활성을 촉진하는 것으로 보고되었다. 예를 들어, 문헌[Sergel et al., 2000, J. Virol. 74:5101]; 문헌[Altomonte et al., 2010, Mol. Ther. 18:275]을 참조한다.

[0586] pT7NDV-LS-L289A 플라스미드에 삽입하기 위한 인간 IL-12 트랜스유전자를 생성시키기 위해서, 순방향 및 역방향 프라이머(서열번호 32 및 33)를 "6의 규칙"을 명심하여 설계하고 이들 프라이머를 사용하여 pT7NDV-LS-L289A 플라스미드 중의 SacII 클로닝 부위와 상동성의 15개의 염기쌍을 갖는 단부가 있는 PCR 단편을 생성시켰다. NDV의 성공적인 구제는 상기 트랜스유전자를 갖는 계놈이 "6의 규칙"을 따를 것을 요하며, "6의 규칙"은 프라이머 설계 중에 고려되고 확인되었으며 필요에 따라 보정되었다. pT7NDV-LS-L289A 플라스미드를 37°C에서 밤새 SacII(NEB, 카탈로그 #R0157S)로 절단한 다음 37°C에서 30분간 알칼리성 포스파타제(NEB, 카탈로그 #M0289S) 처리하여 플라스미드 재-환화를 방지하였다. 절단 및 알칼리성 포스파타제 처리 후에, 선형화된 플라스미드를 뉴클레오스핀(NucleoSpin) 클린업 키트(마슈레이 나겔(Macherey-Nagel), 카탈로그 #740609.250)를 사용하여 정제하였다. 이어서 PCR 단편 및 절단 플라스미드를 타카라 클론테크(Takara Clontech)로부터의 인퓨전(Infusion) HD 클로닝 키트를 사용하여 함께 융합시켰다. 생성 플라스미드를 맥스 이피션시 Stbl2 컴피턴트 셀스(Max Efficiency Stbl2 Competent Cells)(라이프 테크놀로지스(Life Technologies), 카탈로그 # 10268-019)내로 형질전환시켰다. 양성 클론을 콜로니 PCR 및 서열 확인에 의해 식별하였다. 서열 확인을 위해서, 클로닝된 영역의 외부를 어닐링하는 프라이머를 사용하였다(TCGATCGAGGAATCAGG(서열번호 36) 및 GTACAGCCCAATTGTCC(서열번호 37)). 그 후에, 퓨어링크 하이퓨어 미디(PureLink HiPure Midi) 프랩 키트(인비트로젠(Invitrogen), 카탈로그 # K210004)를 사용하여 내독소 부재 미디 프랩을 생성시켰다.

[0587] NDV-huIL-12 구조물에 관하여 상술한 바와 유사한 전략을 취 IL-12 트랜스유전자(서열번호 30)를 코딩하는 NDV의 클로닝 및 구제에 사용하였다. 즉, 순방향 및 역방향 프라이머(서열번호 34 및 35)를 "6의 규칙"을 명심하여 설계하고 이들 프라이머를 사용하여 pT7NDV-LS-L289A 플라스미드 중의 SacII 클로닝 부위와 상동성의 15개의 염기쌍을 갖는 단부가 있는 PCR 단편을 생성시켰다. 상기 PCR 단편을 상술한 기법을 사용하여 pT7NDV-LS-L289A 플라스미드내에 클로닝하고 양성 클론을 상술한 바와 같이 선택하였다. 취 IL-12 트랜스유전자(서열번호 31)를 함유하는 pT7NDV-LS-L289A 플라스미드를 본 실시예에서 "NDV-muIL-12" 또는 pT7NDV-LS-L289A-muIL-12라 칭한다.

[0588] T7 RNA 폴리머라제(BSR-T7)를 발현하는 아기 햄스터 신장(BHK)-유래된 세포를 TransIT(등록상표)-LT1 형질감염 시약(미루스(Mirrus), 카탈로그 #MIR2300)을 사용하여 L, NP, P 및 T7 RNA 폴리머라제 단백질을 코딩하는 플라스미드 및 pT7NDV-LS-L289A-muIL-12 플라스미드 또는 pT7NDV-LS-L289A-muIL-12로 형질감염시켰다. 특히, 구제 형질감염의 경우, 30  $\mu$ l의 Trans-IT LT1 시약 및 150  $\mu$ l의 OptiMEM을 하기의 플라스미드 농도(6 웰 플레이트 중  $\mu$ g/웰)로 웰당 사용하였다: 4.0  $\mu$ g pT7NDV-LS-L289A-muIL-12 또는 pT7NDV-LS-L289A-muIL-12 플라스미드; 2.0

$\mu\text{g}$ 의 N 플라스미드, 1.0  $\mu\text{g}$ 의 P 플라스미드; 1.0  $\mu\text{g}$ 의 L 플라스미드; 2.0  $\mu\text{g}$ 의 T7opt 플라스미드(애드젠(Addgene) 플라스미드 #65974, 벤허 리 랩(Benhur Lee lab)으로부터의 선물로 수득함). NDV-WT를 생성시키기 위해서, 구체 형질감염을 pT7NDV-LS-L289A(즉 huIL-12 트랜스유전자가 없는 pT7NDV-LS-L289A-muIL-12 플라스미드)와 유사한 방식으로 수행하였다. cDNA로부터 재조합 NDV의 구체를 위한 방법의 기재에 대해서 예를 들어 문헌[Ayllon *et al.*, 2013, J. of Visualized Experiments, 80:e50830]을 참조한다. 상기 세포와 함께 상청액을 형질감염 후 48시간째에 수집하고(세포 스크래퍼 사용) 9 내지 10일된 부화란의 요막강내에 주입될 때까지 빙상에서 보존하였다. 주입된 난을 37°C에서 2일간 배양한 다음 4°C에서 밤새 배양하였다. 이어서 요막액을 수확하였다. 요막액을 수확하기 위해서, 난각을 멸균 조건하에서 깨고, 피펫을 사용하여 요막액을 회수하고 빙상에서 보존된 멸균 팔콘 튜브로 옮기고, 세포 찌꺼기를 원심분리(15xg)에 의해 제거하였다. 바이러스 생육을 확인하기 위해서, 상기 요막액의 샘플을 적혈구응집반응 분석에 사용하였다. 이어서 바이러스를 분액하고 사용시까지 직접 동결시켰다(-80°C).

[0589] NDV내 쥐 또는 인간 IL-12 트랜스유전자의 도입으로 바이러스 역가의 관찰가능한 차이는 관찰되지 않았다. 난에서 배양 후의 전형적인 바이러스 역가를 하기와 같이 나열한다: NDV-huIL12의 경우  $1.40 \times 10^8$ ; NDV-wt의 경우  $3 \times 10^8$ ; 및 NDV-mIL12의 경우  $1.7 \times 10^8$ .

#### [0590] 2.3.1.2. 적혈구응집반응(HA) 분석

[0591] HA 분석을 V-바닥 미세적정 플레이트를 사용하여 수행하였다. 50  $\mu\text{l}$ 의 1X PBS를 첫 번째 열을 제외하고 상기 플레이트의 모든 웰에 가하였다. 첫 번째 열은 바이러스를 갖지 않는 100  $\mu\text{l}$ 의 순수한(즉 희석되지 않은) 요막액을 수용하였다. 이어서 바이러스 현탁액의 2배 연속 희석을 전체 열에 걸쳐 수행하였다. 마지막 열 다음에 50  $\mu\text{l}$  과잉은 버렸다. 모든 웰은 50  $\mu\text{l}$ 의 최종 부피를 가졌다. 이어서 50  $\mu\text{l}$ 의 0.5% 칠면조 적혈구 현탁액을 모든 웰에 가하고 플레이트를 부드럽게 탭핑하였다. 플레이트를 적혈구 침전을 위해 4°C에서 20 내지 30분간 배양하였다. 완전한 적혈구응집반응을 나타내는 샘플을 바이러스에 대해 양성으로 간주하였다. 음성 결과는 플레이트의 바닥에서 투명한 적색 펄렛으로서 관찰되었다.

#### [0592] 2.3.1.3. IL-12 발현

[0593] huIL-12 및 muIL-12 발현을 R&D 시스템으로부터 상업적으로 입수할 수 있는 키트, 인간 IL-12 퀀티카인(Quantikine) ELISA 키트(D2050) 및 마우스 IL-12 퀀티카인 ELISA 키트(M1270)에 의해 확인하였다.

#### [0594] 2.3.1.4. NDV-huIL-12의 분석

[0595] NDV-huIL-12를 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Vlasak *et al.*, Vaccine 34(2016) 2321-2328]에 기재된 기법을 사용하여 유식 바이러스측정에 의해 정량분석하고 특성화하였다.

[0596] 또한, 6개의 NDV 단백질(F, HN, NP, L, P 및 M)의 발현을 환원 조건하에서 SDS-PAGE에 의해 분석하였다. 특히, SDS-PAGE 분석을 MOPS (3-(N-모폴리노)프로판설폰산) 완충제 기질 중의 인비트로젠 NuPAGE 4-12% 비스 트리스 젤(써모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific), 카탈로그 번호 NP0321BOX)을 사용하여 실행하였다. 샘플을 리튬 도데실 설페이트(LDS) 및 다이티오쓰레이톨(DTT)을 사용하여 환원시키고 70°C에서 10분간 열 처리하였다. 젤을 밤새 젤코드 블루 스테인(GelCode Blue Stain)(써모피셔 사이언티픽, 카탈로그 번호 24590)을 사용하여 염색하고, 분해칼러 다이내믹스 펄스널 텐시토미터(Molecular Dynamics Personal Densitometer) SI 및 이미지퀀트(ImageQuant) 소프트웨어를 사용하여 영상화 전에 물로 염색 제거하였다.

[0597] 더욱이, NDV 역가를 전체로서 본원에 참고로 혼입되는 문헌[Newcastle disease virus: propagation, quantification, and storage. Curr. Protoc Microbiol. 2006, Jun, Chapter 15: Unit 15F.2]에 기재된 바와 같이 트립신의 존재하에서 배로 세포에 의한 플라크 분석에 의해 측정하였다.

#### [0598] 2.3.1.5. 마우스

[0599] WT C57BL/6 마우스를 잭슨 래보러토리(Jackson Laboratory)로부터 구입하였다. 모든 마우스를 미세격리 우리에서 유지시키고 NIH 및 미국 실험 동물 보호협회 규정에 따라 처리하였다. 이 연구를 위한 모든 마우스 절차 및 실험은 머크 리써치 래보러토리스(Merck Research Laboratories)(Boston and Palo Alto) 연구 동물 보호 및 사용 위원회(들)에 의해 승인받았다.

#### [0600] 2.3.1.6. 세포주

- [0601] 흑색종(B16F10)에 대한 쥐 암세포주를, 10% 소 태아 혈청이 보충된 DMEM 배지에서 유지시켰다.
- [0602] **2.3.1.7. 항체**
- [0603] 항-마우스 PD-1 단클론 항체(muDX400) 및 마우스 IgG1 아이소타입 대조용 항체(마우스 x [HEXON\_아테노바이러스](TC31.27F11.C2)IgG1)가 머크 리써치 래보러토리즈에 의해 생성되었다.
- [0604] **2.3.1.8. 바이러스 및 클로닝**
- [0605] 재조합 약독성 NDV 라소타 균주가 모든 실험들을 위해 사용되었다. 앞서 기재된 방법을 이용하여 cDNA로부터 바이러스를 구제하고 삽입물 신뢰성을 위해 역전사 PCR로 서열분석하였다. 바이러스 역가를 배로 세포에서 연속 희석 및 면역형광으로 측정하였다.
- [0606] **2.3.1.9. 종양 켈린지 실험**
- [0607] 주입된 종양 및 전신 종양 둘 다에서 치료 효과에 대해 모니터링하기 위해 양쪽 옆구리 종양 모델을 확립하였다. 단일 약제로서 NDV 또는 항-PD-1에 의한 10% 내지 20%의 종양 제거를 달성하기 위해 각각의 종양 모델에 대한 치료 일정 및 세포 용량을 확립하였다. 야생형 NDV(NDV-WT) 또는 PD-1 봉쇄와 함께 마우스 IL-12를 발현하는 NDV(NDV-muIL-12)의 조합요법을 평가하는 실험을 위해, 각각  $2 \times 10^5$ 개 및  $1 \times 10^5$ 개의 B16F10 세포를 우측 옆구리 및 좌측 옆구리 내에 피하(SC) 주사함으로써 B16F10 종양을 이식하였다. 종양 이식 후 7 내지 9일째에 투여를 개시하였다. 0일째는 제1 투여일을 가리킨다. 0, 2, 4 및 6일째에, 우측 옆구리의 종양 (주입된 종양으로서 지칭된다)에 100  $\mu$ l의 총 부피로 PBS 중의  $1 \times 10^7$  pfu의 NDV-WT 또는 NDV-muIL-12를 종양 내로 4회 주입함으로써 마우스를 치료하였다. 좌측 옆구리의 종양은 주입되지 않은 종양이라 지칭된다. 동시에, 0, 4 및 8일째, 또는 0 및 6일째(연구 설계에 따라)에, 마우스에게 항-PD-1 항체(10 mg/kg)를 3 또는 2회 i.p. 주사하였다. 대조군은 상응하는 용량의 아이소타입 항체 i.p. 및 PBS의 종양내 주입을 제공받았다. 종양 크기 및 발생률을 켈리퍼스로 측정함으로써 시간의 경과에 따라 모니터링하였다. 동물의 안락사 후에, 종양을 회수하고 RNA 단리 및 유전자 발현 분석을 위해 액체 질소를 사용하여 급속 냉동시키거나 48시간 동안 10% 중성 완충된 포르말린 중에 고정시키고, 70% 에탄올로 옮기고, 면역조직화학을 위해 파라핀 블록 중에 포매시켰다.
- [0608] **2.3.1.10. 면역조직화학**
- [0609] 마우스 CD3 염색을 4  $\mu$ m 두께의 포르말린-고정된, 파라핀-포매된 조직 절편상에서 수행하였다. 상기 절편을 파라핀 제거하고 에탄올 시리즈 중에서 탈수시켰다. 슬라이드에 열-유도된 에피토프 회수 및 내인성 페록시다제의 차단을 가한 후에 1차 항체, 항-마우스 CD3 래트 mAb 클론 CD3-12(AbD 세로텍(Serotec), 카탈로그 번호 MCA1477)와 실온에서 60분 동안 1:1000의 실험 희석비로 배양하였다. 이어서 절편을 15분 동안 2차 항체, 예비 흡착된 토끼 항-래트 IgG H&L(애브캠(Abcam), ab 102248)과 배양한 다음 15분 동안 ImmPRESS(상표) HRP 항-토끼 IgG(페록시다제) 중합체 검출 키트(벡터 래보러토리즈(Vector Laboratories), 카탈로그 번호 MP-7401)와 배양하였다. 항원-항체 결합을 3,3'-다이아미노벤지딘(다코(Dako), 카탈로그 번호 K3468)을 사용하여 시각화하였다. 절편을 마이어스 헤마톡실린(폴리 사이언티픽(Poly Scientific), 카탈로그 번호 S216-1GL)으로 대조염색하고, 탈수시키고, 커버-슬립으로 덮었다.
- [0610] **2.3.1.11. 인간 종양 조직배양**
- [0611] 신세포 암종, 대장 암종, 유방 암종, 비-소세포 폐 암종, 및 두경부 편평세포 암종이 있는 환자들로부터의 인간 종양 시편을 주 및 지방 규제에 따라 상업적인 공급원(바이오옵션스(BioOptions), 보스턴 바이오소스(Boston BioSource)(터프츠(Tufts)), 폴리오 바이오사이언시즈(Folio Biosciences), 및 티슈 솔루션즈(Tissue Solutions)) 및 학술 협력자(로체스터 대학)로부터 획득하였다. 신선한 종양 조직을 상기 환자로부터 종양 제거를 위한 수술 다음 1시간 이내에 수집하고, AQIX 운반 매질 중에 넣고 4°C에서 밤새 미국 캘리포니아주 팔로알토 소재의 머크 리써치 래보러토리즈로 운반하였다. 상기 종양을 1% 저-용융 젤에 포매하고 맥클웨인 조직 초퍼를 사용하여 400  $\mu$ m 조각으로 절단하였다. 상기 종양 조각을 1 ml 들베코의 변형된 이글 배지, 10% FBS, 100 U/ml 페니실린 및 100  $\mu$ g/ml 스트렙토마이신을 함유하는 6-웰 디쉬 중의 밀리셀-CM 삽입물상에 고정시켰다.
- [0612] 하기의 실험에서, 5개의 신세포 암종(RCC; n=4) 샘플, 3개의 대장 암종(CRC) 샘플, 2개의 유방 암종 샘플, 및 1개의 두경부 편평세포 암종 샘플을 평가하였다. 한편으로, 6개의 RCC 샘플, 1개의 CRC 샘플 및 2개의 비-소세포 폐 암종(NSCLC) 샘플을 평가하였다. 종양 조각들을 10, 25 및 50 ng/ml의  $3 \times 10^7$  pfu NDV-WT 또는 NDV-huIL-12 또는 재조합 IL-12와 배양하고 5% CO<sub>2</sub>가 있는 분위기에서 37°C에서 24 또는 48시간 동안 공기 배지 계

면에서 배양하였다. 몇몇 실험의 경우, 샘플을 급속-동결시키고(즉 샘플을 튜브에 넣고 동결될 때까지 질소 액체내에 떨어뜨리고 이어서 드라이 아이스상으로 옮기고 -80℃에서 보관하고) 상기 샘플로부터 RNA를 하기 섹션 2.3.1.13에 기재된 바와 같이 분리하였다.

[0613] 다른 실험의 경우에, 상기 조직 샘플로부터의 배지를 다양한 키트를 사용하여 사이토카인 및 케모카인에 대해 분석하였다. GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-12p70, IL-1- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, 및 TNF- $\alpha$ 를 인간 염증전 9-플렉스 조직 배양 키트(메소 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery), 카탈로그 번호 K15007B-2)를 사용하여 분석하였다. IFN- $\alpha$ -2a를 인간 IFN- $\alpha$  조직 배양 키트(메소 스케일 디스커버리, 카탈로그 번호 K151ACB-4)를 사용하여 분석하고; IFN- $\beta$ 를 인간 IFN- $\beta$  조직 배양 키트(메소 스케일 디스커버리, 카탈로그 번호 K151ADB-4)를 사용하여 분석하였다. 예오타신, 예오타신-3, IL-8, IP-10, MCP-1, MCP-4, MIP-1a, MIP-1b, MDC, 및 TARC를 V-플렉스 케모카인 패널 1(인간) 키트(메소 스케일 디스커버리, 카탈로그 번호 K15047D-2)를 사용하여 분석하고 IP-10을 IP-10 조직 배양 키트(메소 스케일 디스커버리, 카탈로그 번호 K151AVB)를 사용하여 분석하였다.

#### [0614] 2.3.1.12. 인간 전혈 분석

[0615] 고형 종양을 갖는 환자(n=5)로부터의 전혈을 컨버산트 바이오(Conversant Bio)(미국 앨라바마주 헨즈빌 소재)로부터 수득하고, 건강한 공여자(n=5)로부터의 전혈을 머크 리서치 래보라토리즈 내부 헌혈 프로그램을 통해 수득하였다. 하기 2개의 실험 조건이 사용되었다. (1) 1 ml의 전혈을 처리하지 않은 채로 두거나  $3 \times 10^7$  pfu NDV-WT 또는 NDV-huIL-12로 48시간 동안 처리하였다. 혈장을 인간 종양 조직배양 연구를 위해 상술한 키트를 사용하여 다양한 사이토카인 및 케모카인의 단백질 농도의 평가를 위해 수집하였다. (2) 4 ml의 전혈을 처리하지 않은 채로 두거나  $3 \times 10^7$  pfu NDV-WT 또는 NDV-huIL-12로 24시간 동안 처리하였다. 혈장을 PAXgene 혈액 RNA 튜브(BD 바이오사이언시즈 카탈로그 번호 762165)내에 수집하고, RNA 단리에 이어서, 면역 유전자의 패널의 유전자 발현을 플루이다임 RTqPCR 플랫폼을 사용하여 분석하였다(섹션 2.3.1.13 참조).

#### [0616] 2.3.1.13. RNA의 추출 및 실시간 정량적인 폴리머라제 체 반응(RTqPCR)

[0617] RNA를 마우스 B16F10 종양(섹션 2.3.1.9), 인간 종양 시편(섹션 2.3.1.11) 및 인간 전혈(섹션 2.3.1.12)로부터 분리하였다. 전체 RNA를 폴리트론 균질화기를 사용하여 RNA STAT-60(텔 테스트 인코포레이티드(Tel-Test Inc.), 미국 텍사스주 프렌즈우드 소재)내로의 균질화에 의해 분리하였다. 전체 RNA를 제조사의 프로토콜에 따라 추출하였다. 아이소프로판올에 의한 침전 후에, 전체 RNA를 위상-록 라이트 튜브를 사용하여 페놀:클로로포름:아이소아밀 알콜(25:24:1)로 재-추출하였다.

[0618] DNase-처리된 전체 RNA를 제조사의 프로토콜에 따라 콰티텍트 리버스 트랜스크립션(Quant iTect Reverse Transcription)(퀀아젠, 카탈로그 번호 2015310)을 사용하여 역-전사시켰다. 프라이머를 라이프 테크놀로지스로부터 수득하였다:



| 마우스 유전자           |                  |                     |                  |
|-------------------|------------------|---------------------|------------------|
| 분자 프로파일링 유전자 ID   | 라이프 테크놀로지스 카탈로그# | 분자 프로파일링 유전자 ID     | 라이프 테크놀로지스 카탈로그# |
| Cd3-ε             | Mm01179194_m1    | Irf7                | Mm00516788_m1    |
| Cd8b1 - CD8       | Mm00438116_m1    | Mx1                 | Mm00487795_mH    |
| Gzmb              | Mm00442834_m1    | Oas1a               | Mm00836412_m1    |
| IL-12a - IL-12p35 | Mm00434165_m1    | Pdcd1 - PD-1        | Mm00435532_m1    |
| IL-15             | Mm00434210_m1    | Cd274 - Pd-11, B7h1 | Mm00452054_m1    |
| Ifn-γ             | Mm01168134_m1    | Ubb                 | Mm01622233_g1    |

| 인간 유전자          |                  |                     |                  |
|-----------------|------------------|---------------------|------------------|
| 분자 프로파일링 유전자 ID | 라이프 테크놀로지스 카탈로그# | 분자 프로파일링 유전자 ID     | 라이프 테크놀로지스 카탈로그# |
| CXCL9           | Hs00171065_m1    | IFN-γ               | Hs00989291_m1    |
| Cxcl10 (Ip-10)  | Hs00171042_m1    | IL-12B - IL-12P40   | Hs01011518_m1    |
| CXCL11          | Hs00171138_m1    | IRF7                | Hs01014809_g1    |
| DDX58           | Hs00204833_m1    | MX2                 | Hs01550811_m1    |
| DHX58           | Hs00225561_m1    | OAS3                | Hs00196324_m1    |
| GBP4            | Hs00925073_m1    | OAS1                | Hs00388714_m1    |
| HERC6           | Hs00215555_m1    | PARP14              | Hs00981511_m1    |
| IFIT1           | Hs00356631_g1    | CD274 - PD-L1, B7H1 | Hs00204257_m1    |
| IFIT2 - ISG54   | Hs00533665_m1    | USP18               | Hs00276441_m1    |
| IFIT3           | Hs01922752_s1    | UBB                 | Hs00430290_m1    |

각 샘플로부터의 cDNA 10 ng상에서 실시간 정량적인 폴리머라제 체 반응(RTqPCR)을 제조사의 프로토콜에 따라 플루이다임 바이오마크 서열 검출 시스템(플루이다임, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재)상에서 TAQMAN(상표) RTqPCR 반응(썬모피셔 사이언티픽, 미국 캘리포니아주 포스터 시티 소재)에서 250 nM의 FAM 표지된 탐침과 함께 각각 90 nM의 표지되지 않은 프라이머를 사용하여 수행하였다. 유비퀴틴의 수준을 별도의 반응에서 측정하고 이를 사용하여  $\Delta\text{-}\Delta\text{Ct}$  방법에 의해 상기 데이터를 표준화하였다. 유비퀴틴 및 각 샘플에 대한 관심 유전자에 대한 평균 주기 한계(Ct) 값을 사용하여, 하기의 식을 사용하여 표준화된 값을 획득하였다:  $1.8(\text{Ct}_{\text{유비퀴틴}} - \text{Ct}_{\text{관심 유전자}}) \times 10^4$ .

#### 2.3.1.14. 나노스트링 유전자 발현 분석

하기 섹션 2.3.2.6에서 수행된 분석을 위해서, RNA를 나노드롭(NanoDrop) ND1000 분광광도계(썬모피셔 사이언티픽)를 사용하여 정량분석하였다. 유전자 발현 분석을 나노스트링 n카운터 유전자 발현 플랫폼(나노스트링 테크놀로지스)상에서 수행하였다. T 세포 생물학, 면역 조절과 관련된 800-유전자 패널, 및 종양-침윤성 림프구 및 종양관련된 대식세포의 세포 마커로 이루어진 맞춤 코드 세트를 사용하였다. 샘플당, 총 5  $\mu\text{l}$  부피 중 50 ng의 전체 RNA를 3' 비오틴화된 포획 탐침 및 상기 맞춤 유전자 발현 코드 세트로부터의 형광 바코드가 태그된 5' 리포터 탐침과 혼합하였다. 탐침 및 표적 전사물을 제조사의 권장에 따라 65°C에서 12 내지 16시간 동안 밤새 하이브리드하였다. 하이브리드화된 샘플을, 고감도 프로토콜(여기에서 과잉의 포획 및 리포터 탐침이 제거되었고 전사물-특이성 3원 복합체가 스트렙타아비딘-코팅된 카트리지에 고정화되었다)을 사용하여 나노스트링 n카운터 제조 스테이션상에서 실행하였다. 샘플을 n카운터 디지털 분석기상에서 최대 스캔 해상도로 스캐닝하였다. 각각의 개별적인 샘플에 대한 유전자 발현 데이터를 HK(하우스키핑) 표준화에 의해 표준화하였다. 각각의 종양 샘플에 대해서, 원래 수를 로그 10 변환하고 이어서 각각의 유전자를 모든 하우스키핑 유전자(표 15)의 산술 평균을 감하여 표준화한다. 유전자 발현 프로파일링(GEP) 특징 점수를 18 유전자 업-다운 특징(표 15)의 하우스키핑 표준화된 값의 가중치 합으로서 계산하였다. 상기 각각의 유전자에 대한 하우스키핑 표준화된 값에 채점 가중치 세트로부터의 상기 유전자의 계수를 곱하여 상기 18 유전자 특징 중 각각의 유전자에 대한 가중된 RNA 값을 생성시키고, 상기 가중된 RNA 값을 더하여 종양 샘플에 대한 특징 점수를 생성시켰다. 문헌[Ayers et al., 2017, J of Clinical Investigation 127: 2930-2940] 및 제WO 2016/094377호를 참조한다.



[0623] [표 15]

| 18 유전자 업-다운 특징 |                |           |
|----------------|----------------|-----------|
| 유전자 기호         | 수탁번호           | 채점 가중치 세트 |
| CCL5           | NM_002985.2    | 0.008346  |
| CD27           | NM_001242.4    | 0.072293  |
| CD274          | NM_014143.3    | 0.042853  |
| CD276          | NM_001024736.1 | -0.0239   |
| CD8A           | NM_001768.5    | 0.031021  |
| CMKRLR1        | NM_004072.1    | 0.151253  |
| CXCL9          | NM_002416.1    | 0.074135  |
| CXCR6          | NM_006564.1    | 0.004313  |
| HLA.DQA1       | NM_002122.3    | 0.020091  |
| HLA.DRB1       | NM_002124.1    | 0.058806  |
| HLA.E          | NM_005516.4    | 0.07175   |
| IDO1           | NM_002164.3    | 0.060679  |
| LAG3           | NM_002286.5    | 0.123895  |
| NKG7           | NM_005601.3    | 0.075524  |
| PDCD1LG2       | NM_025239.3    | 0.003734  |
| PSMB10         | NM_002801.2    | 0.032999  |
| STAT1          | NM_007315.2    | 0.250229  |
| TIGIT          | NM_173799.2    | 0.084767  |
| 하우스키핑 표준화 유전자  |                |           |
| 유전자 기호         | 수탁번호           |           |
| ABCF1          | NM_001090.2    |           |
| C14ORF102      | NM_017970.3    |           |
| G6PD           | NM_000402.2    |           |
| OAZ1           | NM_004152.2    |           |
| POLR2A         | NM_000937.2    |           |
| SDHA           | NM_004168.1    |           |
| STK11IP        | NM_052902.2    |           |
| TBC1D10B       | NM_015527.3    |           |
| TBP            | NM_001172085.1 |           |
| UBB            | NM_018955.2    |           |
| ZBTB34         | NM_001099270.1 |           |

[0624]

[0625]

### 2.3.1.15. 세포 생육력 분석

[0626]

세포(10,000/웰/10% FBS가 보충된 200  $\mu$ l의 DMEM 또는 RPMI)를 96-웰 플레이트에 8개의 복제물 중에 도말하고 5% CO<sub>2</sub>가 있는 분위기에서 37℃에서 18시간 동안 배양하여 세포를 부착되게 하였다. 세포 배양 배지를 NDV-huIL-12에 의한 감염에 앞서 웰로부터 제거하였다. 8개의 복제물에서, 세포를 20  $\mu$ l의 무혈청 배지(DMEM + 0.3% BSA + 페니실린/스트렙토마이신)에서 NDV-huIL-2로 MOI 2(20,000 pfu) 또는 6(60,000 pfu)으로 감염시켰다. 바이러스가 없는 배지(모의-감염된) 또는 10  $\mu$ M 퓨로마이신(또는 그의 비히클 DMSO)이 있는 배지를 병행 웰에 가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 편평한 표면상에서 배양한 다음, 배지를 흡출하였다. 10% 혈청이 있는 세포 배양 배지(100  $\mu$ l)를 각 웰에 가하고, 플레이트를 5% CO<sub>2</sub>가 있는 분위기에서 37℃에서 48시간 동안 배양하였다. 상청액을 수집하고 사이토카인 및 케모카인 분석을 위해 -80℃에서 보관하였다. 이어서 플레이트를 셀 티터 글로 분석 키트(프로메가, 카탈로그 번호 G7573)를 사용하여 제조사의 설명에 따라 분석하였다.

[0627]

### 2.3.1.16. 인간 종양 세포주로부터 사이토카인 및 케모카인의 분석

[0628]

NDV-huIL-12로 감염된 26개 세포주(MOI 2, 4개의 복제물)로부터의 상청액을 다양한 사이토카인 및 케모카인에 대해 분석하였다. IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-2, MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, MIP-1b, 및 TNF- $\alpha$ 를 휴먼 커스텀 바이오마커(Human Custom Biomarker) 키트(메소 스케일 디스커버리, 카탈로그 번호 K15067L-2)를 사용하여 분석하였다. IFN- $\alpha$ 2a, IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , 및 IL-29/IFN- $\lambda$ 1을 휴먼 인터페론 콤보(Human Interferon Combo) 키트(메소 스케일 디스커버리, 카탈로그 번호 K15094K-2)를 사용하여 분석하였다.

[0629]

### 2.3.1.17. 통계학

- [0630] 종양 부피: 개별적인 동물의 추적조사는 과도한 종양 크기 또는 다른 이유로 인해 조기 종료될 수 있었다. 상기 이유 및 최종 측정시의 종양 크기에 따라, 최종적으로 관찰된 종양 부피를 상기 동물에 대한 모든 이후의 날의 부피에 대한 하한선으로서 처리하였다(정확히 검증된 데이터).
- [0631] 주어진 날에 2개의 처리 그룹을 비교하기 위해서, 정확히 검증된 데이터를 허용하는 비모수 만-휘트니(또는 윌콕슨 순위 합) 검정의 일반화가 사용되었다: 게한 브레슬로우(Gehan-Breslow) 검정의 피토(Peto) 앤드 피토 버전. 양측 p-값을 비교되는 2개 처리 사이의 동물의 20,000건의 무작위 재할당으로부터 추정하였다. 주어진 처리 쌍에 대한 모든 시점에 걸친 1종 오류율을 억제하기 위해서, p-값을 홀름(Holm)의 방법에 의해 다중도 조절하였다. 0.05 미만의 p-값이 통계학적 유의수준을 한정하는데 사용되었다.
- [0632] 종양 챌린지 연구로부터의 유전자 발현 데이터: 주어진 날에 2개의 처리 그룹을 비교하기 위해서, 비모수 만-휘트니 검정을 사용하였다. 0.05 미만의 p-값이 통계학적 유의수준을 한정하는데 사용되었다.
- [0633] 인간 종양 조직배양 및 전혈 연구로부터의 사이토카인/케모카인 및/또는 유전자 발현 데이터: 주어진 날에 2개의 처리 그룹을 비교하기 위해서, 비모수 윌콕슨 작성 순위 검정을 사용하였다. 0.05 미만의 p-값이 통계학적 유의수준을 한정하는데 사용되었다.
- [0634] **2.3.1.18. IL-12 생물분석**
- [0635] NDV-huIL-12-감염된 세포에서 NDV-huIL-12로부터 생성된 huIL-12의 기능성을 평가하기 위해서, 배로 세포를 6-웰 조직 배양 플레이트에  $5 \times 10^5$  세포/웰로 시딩하고 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 24시간 동안 배양하였다. NDV-huIL-12 바이러스의 시험 샘플을 Opti-MEM(1X) 환원된 혈청 배지에서  $1 \times 10^6$  pfu/ml로 희석하고 다양한 양의 상기 희석된 샘플을 세포 플레이트로 옮겨 0.03 내지 1의 MOI를 표적화하였다. 이어서 Opti-MEM(1X) 환원된 혈청 배지를 각 웰에 2 ml의 최종 부피로 가하였다. 감염된 세포 플레이트를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 24시간 동안 배양하였다. 상청액 중의 생성된 huIL-12의 기능을 패쓰헌터(등록상표) 생물분석 검출 키트(디스커버X, Cat # 93-0933)를 사용하여 분석하였다.
- [0636] 패쓰헌터(등록상표) U2OS IL12RB1/IL12RB2 세포를 인간 IL-12 수용체 베타 1 및 베타 2를 동시-발현하도록 조작하였다. 하나의 수용체를 효소 공여체(ED)에 융합시키고, 다른 수용체를 효소 수용체(EA)에 융합시켰다. 기능성 huIL-12의 결합시, 2개의 수용체는 이량체화하여, ED 및 EA의 상보성이, 기질을 가수분해시켜 화학발광 신호를 생성시키는 기능성 β-갈락토시다제를 형성하게 하였다. U2OS IL12RB1/IL12RB2 세포를 96-웰 세포 플레이트에,  $5 \times 10^3$  세포/웰로 시딩하고 4 내지 6시간 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 배양하였다. 감염된 배로 플레이트의 각 웰로부터 총 60 μl의 상청액을 96-웰 샘플 희석 플레이트의 두 번째 컬럼으로 옮기고 어췌이컴플리트 셀 플레이팅 리에이전트(디스커버X, 93-0563R5A)에서 3배 연속 희석을 열 전체에 걸쳐 수행하였다. 각각의 희석된 상청액 총 10 μl를 U2OS 세포 플레이트로 옮기고 플레이트를 16 내지 20시간 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 배양하였다. 이어서 검출 시약 1 10 μl를 각 웰에 가하고 플레이트를 실온에서 15분 동안 배양하였다. 이어서 검출 시약 2 40 μl를 각 웰에 가하고 플레이트를 실온에서 60분 동안 추가로 배양하였다. 화학발광 신호를 스펙트라맥스 M5 플레이트 판독기를 사용하여 검출하였다.
- [0637] **2.3.1.19. ELISA에 의한 huIL-12의 정량분석**
- [0638] 배로 세포를 2% 글루타민(코닝, Cat. No. 25-005-CI)이 보충된 OptiPRO 무혈청 배지(길코, Cat. No. 12309-019)에서  $1 \times 10^4$  세포/웰로 96-웰 조직 배양 플레이트에 시딩하고 대략 24시간 동안 37±2°C, 5±2% CO<sub>2</sub>에서 배양하였다. NDV-huIL-12 바이러스(배치 A 및 B)의 시험 샘플을  $2 \times 10^4$  pfu/ml을 표적화하도록 Opti-MEM(1X) 환원된 혈청 배지(길코, Cat. No. 31985-070)에서 예비-희석하였다. 총 300 μl의 각각의 예비-희석된 시험 샘플을 0.5 ml 분석 블록(코스타, Cat. No. 3956)의 제1 열에 가하고, 150 μl Opti-MEM(1X) 환원된 혈청 배지에 150 μl의 샘플을 옮김으로써 열 전체에 걸쳐 2배 연속 희석을 수행하였다. 샘플당 2개의 복제물을 제조하였다. 배로 세포를 함유하는 96-웰 플레이트를 시딩 후 대략 24시간째 배양기로부터 제거하고 소비된 배지를 플레이트로부터 제거한다. 세포를 100 μl의 연속 희석된 시험 샘플로 접종하고 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 배양하였다. 대략 24시간 배양 후에, 90 μl의 상청액을 감염 플레이트로부터 제거하고, 항-인간 IL-12 p70 포획 항체(애피메트릭스 이바이오사이언스, Cat. No. 14-7128-68)로 예비-코팅된 ELISA 플레이트로 옮기고, 실온에서 2시간 동안 배양하였다. 포획된 huIL-12를 항-인간 IL-12 p70 검출 항체(애피메트릭스 이바이오사이언스, Cat. No. 33-8261-

68A) 및 아비딘-HRP로 검출하고, 판매사의 과정에 따라 HRP 기질 TMB로 시각화하였다(애피메트릭스 이바이오사이언스, 인간 IL-12 p70 ELISA Ready-SET-Go! ELISA 키트, Cat. No. 88-7126-88). MOI-의존성 huIL-12 발현 곡선을 NDV-huIL-12 참조 표준과 비교하였다(도 34).

### [0639] 2.3.1.20. 정제

[0640] 수확된 요막액으로부터 NDV-huIL-12의 정제는 하기의 단위 조작으로 이루어진 공정을 사용한다: (1) 등명화, (2) 접선유동 여과, 및 (3) 멸균 여과. 수확된 요막액을 1.2  $\mu$ m 유리 섬유 막다른 여과를 사용하여 등명화시켜 세포 및 다른 큰 찌꺼기를 제거하였다. 상기 단계에 사용된 멤브레인은 숙주 세포 DNA의 측정 가능한 감소를 생성시키는 순 양성 전하를 함유한다. 등명화된 벌크(CB)를 후속적으로 750 kD 중공 섬유 멤브레인을 사용하여 접선유동 여과(TFF)에 의해 후속적으로 처리하였다. 상기 단계 동안 배치를 약 5배 농축시키고 고염 완충제의 4배 투석부피(DV)에 대해 정용여과한 다음, 저염 제형 완충제의 4배 DV에 대해 정용여과하고 후속적으로 약 10 배 농축시켰다. 상기 단위 조작은 잔류 난 단백질, 주로 오브알부민, 및 잔류 DNA를 허용 가능한 수준으로 감소시키는 주요 정제 단계를 구성한다. 상기 단계는 또한 완충제를 제형과 상용성인 것으로 교환하는 작용을 한다. 이어서 TFF 생성물(TFFP)을 0.2  $\mu$ m 필터를 통해 멸균 여과하고, 적합한 멸균 보관 용기에 분배하였다. 이어서 정제된 바이러스 벌크(PVB)를 동결시키고, -70°C에서 보관하였다.

### [0641] 2.3.2. 결과

#### [0642] 2.3.2.1. 동계 마우스 B16F10 양측 종양 모델에서 항-muPD-1 mAb와 조합된 NDV-muIL-12의 항-종양 효능 및 작용 기전

[0643] B16F10 종양은 T 세포로 불충분하게 침윤되며 항-PD-1 요법에 내성이다. B16F10 종양은 매우 공격적인 성장을 나타내며 하이-바(high-bar) 모델을 나타낸다. 따라서, 무장하지 않은 NDV("NDV 야생형"("NDV-WT"))와의 비교에서 마우스 IL-12 트랜스유전자를 코딩하는 NDV 벡터를 평가하기 위해 B16F10 모델을 선택하였다. NDV 벡터를 2-종양 함유 C57BL/6 마우스에서 평가하여 압스코팔 효과(즉 NDV 투여되지 않은 종양에서 항-종양 효과)를 평가하였다.

[0644] 마우스 IgG1 아이소타입 대조용(그룹 1)과 비교하여, muDX400 단독(그룹 2) 투여는 주입된 종양(p=1.0) 또는 주입되지 않은 종양(p=0.475)의 종양 부피의 현저한 감소를 생성시키지 않았다(도 22). NDV-WT(그룹 3)와 비교하여, NDV-muIL-12 단독(그룹 5)의 투여는 주입된 종양(p=0.027)의 종양 부피의 현저한 감소를 생성시켰으나, 주입되지 않은 종양(p=1.0)의 경우는 아니었다(도 22). 그러나, NDV-muIL-12(그룹 5)와 비교하여, muDX400과 조합된 NDV-muIL-12(그룹 6)는 주입된 종양(p=0.047) 및 주입되지 않은 종양(p=0.020) 모두의 종양 부피의 현저한 감소를 생성시켰다(도 22A 내지 22D). 또한, muDX400과 조합된 NDV-muIL-12는 각각 주입된 종양 및 주입되지 않은 종양에서 10개 중 6개의 완전한 퇴행(CR) 및 10개 중 5개의 CR을 생성시켰다(도 22A 내지 22D). 이러한 결과는 독립적인 실험에서 재현되었으며, 마우스 전-임상 모델에서 NDV가 면역 체크포인트 봉쇄에 대한 내성을 깨트림을 입증하는 선행 발견과 일치한다(문헌[Zamarin et al., 2014, Sci. Transl. Med. 6:226ra32 (2014)]). 주입된 종양의 경우, 완전한 퇴행의 수는 하기와 같았다: 그룹 1: 0; 그룹 2: 0; 그룹 3: 1; 그룹 4: 1; 그룹 5: 2; 및 그룹 6: 6. 주입되지 않은 종양에 대해서, 완전한 퇴행의 수는 하기와 같았다: 그룹 1: 0; 그룹 2: 1; 그룹 3: 1; 그룹 4: 3; 그룹 5: 0; 및 그룹 6: 5.

[0645] 동일한 연구에서, 종양을 14일째에 수확하여 다양한 면역 유전자의 발현을 평가하였다. 도 23 및 도 24는 각각 주입된 종양 및 주입되지 않은 종양에서 T 세포 마커(도 23A 및 도 24A), 사이토카인(도 23B 및 도 24B), IFN-유도성 유전자(도 23C 및 도 24C) 및 PD-1 경로(도 23D 및 도 24D)에 대한 대표적인 유전자의 mRNA 발현을 도시한다. IL-12p35의 mRNA 발현은 NDV-muIL-12를 투여한 동물의 주입된 종양에서만 검출된다(그룹 5 및 6). 상기 결과는 NDV 자체가 IL-12를 유도한 것은 아니었음을 암시한다. 또한, 그룹 5 및 6의 주입되지 않은 종양에서 IL-12p35의 mRNA 발현의 검출 결여는 NDV가 NDV 주입된 종양으로 국한된다는 선행의 발견을 지지한다(문헌[Zamarin et al., 2014, Sci. Transl. Med. 6:226ra32 (2014)]). 도 23A 내지 23D에 도시된 바와 같이, 주입된 종양에서 CD3- $\epsilon$ , CD8- $\beta$ , Gzmb, IL-12p35, IL-15, IFN- $\gamma$ , Irf7, Mx1, Oas1a, PD-1, 및 PD-L1의 mRNA 발현은 하기의 처리 순서에 따라 증가하였으며: 대조용(그룹 1), muDX400 단독요법(그룹 2), NDV-WT 단독요법(그룹 3), muDX400 및 NDV-WT의 조합(그룹 4), NDV-muIL-12 단독요법(그룹 5), 및 muDX400 및 NDV-muIL-12의 조합(그룹 6), 상기 증가는 그룹 3 및 5 및 그룹 4 및 5 사이에서 통계학적으로 유의수준이다(p<0.05). 주입되지 않은 종양에서 이들 유전자의 증가는 대조용(그룹 1) 및 muDX400과 NDV-WT(그룹 4) 또는 NDV-muIL-12(그룹 6)와의 조합 사이에서 통계학적으로 유의수준이다(도 24A 내지 24D). 유사한 결과를 독립적인 실험으로부터 획득하였다.

[0646] 또 다른 독립적인 양측 B16F10 연구에서, 마우스 B16F10 세포를 면역적격 C57BL/6J 마우스의 우측 옆구리( $2 \times 10^5$  세포) 및 좌측 옆구리( $1 \times 10^5$  세포)에 피하 이식하였다. 중간 종양 부피(TV) =  $56 \text{ mm}^3$ 을 갖는 우측 옆구리(주입된 종양)의 TV를 기준으로 이식(0일) 후 7일째에 동물을 6개의 그룹으로 할당하였다. 좌측 옆구리(주입되지 않은 종양)의 중간 TV는  $38 \text{ mm}^3$ 이었다. 0일째에 투여를 개시하였다. 마우스 IgG1 아이소타입 대조용 및 muDX400  $10 \text{ mg/kg}$ 을 총 3회의 용량으로 4일마다 복강내 투여하였다. PBS, NDV WT, 및 NDV-muIL-12  $1 \times 10^7 \text{ pfu}$ 를 총 4회 용량으로 2일마다 우측 옆구리의 종양에 투여하였다. 동물을 54일까지 추적조사하였다. 주입된 및 주입되지 않은 종양의 부피 합이  $\geq 2000 \text{ mm}^3$ 이거나 체중 감소가  $\geq 20\%$ 일때 동물을 안락사시켰다. 각 그룹에 10마리의 동물이 존재하였다. 도 25A 내지 25B에 도시된 바와 같이, muDX400과 조합된 종양내 NDV-muIL-12에 의한 처리는 동물의 가장 긴 전체 생존을 생성시켰다.

[0647] 또 다른 양측 B16F10 연구에서, 마우스 B16F10 세포를 면역적격 C57BL/6J 마우스의 우측 옆구리( $2 \times 10^5$  세포) 및 좌측 옆구리( $1 \times 10^5$  세포)에 피하 이식하였다. 동물을 중간 종양 부피(TV) =  $108 \text{ mm}^3$ 을 갖는 우측 옆구리(주입된 종양)의 TV를 기준으로 이식(0일) 후 9일째에 6개의 그룹으로 할당하였다. 좌측 옆구리(주입되지 않은 종양)의 중간 TV는  $83 \text{ mm}^3$ 이었다. 0일째에 투여를 개시하였다. 마우스 IgG1 아이소타입 대조용 및 muDX400  $10 \text{ mg/kg}$ 을 총 2회의 용량으로 4일마다 복강내 투여하였다. PBS, NDV WT, 및 NDV-muIL-12  $1 \times 10^7 \text{ pfu}$ 를 총 4회 용량으로 2일마다 우측 옆구리의 종양에 투여하였다. 주입된 및 주입되지 않은 종양( $n=3/\text{그룹}$ )을 8일째에 수확하였으며, CD3 발현을 면역조직화학에 의해 분석하였다. 도 26A 내지 26B에 도시된 바와 같이, muDX400과 조합된 종양내 NDV-muIL-12에 의한 처리는 주입된 및 주입되지 않은 종양 모두에서 CD3+ T 세포의 현저하게 높은 침윤을 생성시켰다. 유식 세포측정 분석은 침윤성 CD3+ 세포의 대부분이 활성화된 CD8 또는 CD4 효과기 세포임을 암시하였다(도시 안 됨).

[0648] 또한, 양측 B16F10에서 항-muPD-1 단일클론 항체(muDX400)와 조합된 IL-12 대 다른 사이토카인(IL-23, IL-27 및 IL-2)에 의한 NDV의 무장된 항-종양 효능을 평가하였다. muDX400과 조합된, NDV-muIL-12와 NDV-muIL-23 및 muIL-27을 비교하는 연구에서, NDV-muIL-12 + muDX400에 의한 처리는 주입된 및 주입되지 않은 종양에서 가장 높은 수의 퇴행(완전한 및 부분적인)을 생성시켰지만, 주입된 또는 주입되지 않은 종양의 경우 종양 부피의 현저한 감소는 존재하지 않았다( $p>0.05$ ). 상기 연구에서, NDV-muIL-12 및 muDX400의 조합은 항-muDX400 및 NDV-muIL-23 또는 NDV-muIL-27과의 조합보다, 주입된 및 주입되지 않은 종양에서 보다 높은 수의 완전한 퇴행을 생성시켰다(도 37G 및 37N). 더욱이, muDX400과 조합된, NDV-muIL-12와 NDV-mIL-2를 비교하는 연구에서, 상기 두 처리에 의한 주입된 종양에 대한 효과는 필적할만하였으며, 18일째에 필적할만한 수의 완전한 및 부분적인 퇴행 및 필적할만한 중간 TV 및 68% 신뢰도 구간을 생성시켰다(도 38C, 38D, 및 38I를 참조한다). 주입되지 않은 종양(도 38G, 38H 및 38J)의 경우, 18일째에 종양 부피의 감소는 상기 두 처리간에 현저하지 않았지만( $p>0.05$ ), NDV-muIL-12 + muDX400은 NDV-muIL-2 + muDX400: 68% 신뢰도 구간( $207, 1036 \text{ mm}^3$ )과 함께 중간 TV =  $255 \text{ mm}^3$ 에 비해 중간 TV =  $130 \text{ mm}^3$  및 보다 엄격한 68% 신뢰도 구간( $102, 244 \text{ mm}^3$ )을 생성시켰다. 상기 연구에서, NDV-muIL-12 및 muDX400의 조합은 muDX400 및 NDV-muIL-IL-2의 조합보다 주입되지 않은 종양에서 더 높은 수의 완전한 퇴행을 생성시켰다(도 38J).

#### [0649] 2.3.2.2. 인간 종양 세포주에서 NDV-huIL-12의 용해 활성

[0650] NDV-huIL-12의 용해 활성을 감염에 이어서 48시간째에, 2 및 6의 감염 다중도로 26개의 인간 암세포주의 패널에서 평가하였다(도 27a). 상기 패널은 7개의 암 유형: 흑색종, HNSCC(두경부 편평세포 암종), 폐, 유방, 난소, 결장 및 췌장 암종을 포함하였다. 세포 생육력을 바이러스 감염 후 48시간째에 ATP-기반 정량분석 방법에 의해 평가하였다(도 27a). 각각의 세포주에 대해서, NDV-huIL-12의 용해 활성(MOI 2 및 6)을 모의 감염된 세포에 대한 생육력의 백분율로서 나타내었으며;  $10 \mu\text{M}$  푸로마이신(양성 대조용)의 용해 활성을 비히클(DMSO) 처리된 세포에 대한 생육력의 백분율로서 나타내었다.

[0651] 단일염기성 F 단백질 절단 부위를 갖는 경우, NDV-huIL-12는 종양 세포에서 단일 복제 주기로 제한된다. 이를 고려하여, NDV-huIL-12에 대한 감도의 기준을 2의 MOI와 함께, 세포 생육력의  $>20\%$  감소로 설정하였다. 상기 기준에 의해, 상기 26개의 세포주 중 22개가 NDV-huIL-12에 의한 용해에 민감하였다. 6의 MOI에서, 모든 세포주가 NDV-huIL-12에 의한 용해(세포 생육력의  $>20\%$  감소)에 민감하였다. 결론적으로, NDV-huIL-12의 용해 활성이 인간 종양 세포주의 범위에서 입증되었다.

#### [0652] 2.3.2.3. NDV-huIL-12 처리에 의한 인간 종양 세포주에서 사이토카인 및 케모카인의 유도



- [0653] NDV-huIL-12(MOI 2)의 용해 활성에 대해 분석된 또는 모의 감염된 26개 인간 세포주로부터의 세포 배양 상청액을 48시간째에 수확하고 면역분석에 의해 다양한 사이토카인 및 케모카인에 대해 분석하였다. IL-12p70, IFN- $\beta$  및 IP-10의 평균 농도를 도 27b에 나타낸다. NDV-huIL-12는 폐 암종 세포주 H322를 제외하고 모든 세포주에서 면역분석의 검출 상한 이상인 IL-12p70의 분비 수준을 유도하였다. NDV-huIL-12는 상기 세포주 중 어느 것에서도 IFN- $\gamma$ 를 유도하지 않았으며(데이터 도시 안 됨); 이는 IL-12 수용체가 주로 활성화된 T 세포 및 NK 세포에 의해서 발현되므로 예상된다. NDV-huIL 12는 단지 2개의 세포주(유방 SK BR-3 HNSCC SCC15; 데이터 도시 안 됨)에서 IFN- $\alpha$ -2a를 유도하였지만, 상기 세포주의 1/3에서 IFN- $\beta$ 를 유도하였다. 또한, NDV-huIL-12는 20개의 세포주에서 보통/높은 수준의 IP-10을 유도하였다.
- [0654] **2.3.2.4. NDV-huIL-12 처리에 의한 인간 종양 조직배양물 및 전혈에서 면역 유전자의 유도**
- [0655] 인간 종양 조직배양 접근은 48시간까지 약물의 존재하에서 온전한 신선한 암 조직의 배양을 허용한다. 종양 시편에서 암세포 및 기존 면역 세포에 대한 약물의 효과를 평가할 수 있다. NDV-WT 및 NDV-huIL-12에 의한 사이토카인 및 케모카인(단백질 발현) 및 면역 유전자(유전자 발현)의 유도를 상기 플랫폼에서 평가하였다. 이들 연구에서, 4개의 신세포 암종(RCC) 샘플, 3개의 대장 암종(CRC) 샘플, 2개의 유방 암종 샘플, 및 1개의 HNSCC 샘플을 48시간까지  $3 \times 10^7$  pfu NDV-WT 또는 NDV-huIL-12로 처리하였다. 24- 및 48-시간 시점에서, 상기 조직배양물로부터의 상청액을 수집하고 면역분석에 의해 다양한 사이토카인 및 케모카인에 대해 분석하고, 종양을 급속-동결시키고 RNA를 면역 유전자의 분석을 위해 단리하였다. IFN- $\alpha$ -2a, IFN- $\beta$ , IL-12p70, 및 IFN- $\gamma$ , 및 IP-10의 평균 농도를 도 28에 나타내고, IFN-유도 유전자 IRF7, IFIT2, 및 MX2, 케모카인 CXCL9, CXCL10(IP-10), 및 CXCL11, IL-12P40, IFN- $\gamma$ , 및 PD-L1의 유전자 발현을 도 29A 내지 29D에 나타낸다. NDV-WT 및 NDV-huIL-12는 모두 IFN- $\alpha$ -2a 및 IP-10의 분비를 유도하였으며; 상기 중 어느 것도 IFN- $\beta$ 의 분비를 유도하지 않았다. 오직 NDV-huIL 12만이 IL-12p70 및 IFN- $\gamma$ 를 유도하였다. 다양한 면역 유전자의 유전자 발현의 분석은 NDV-huIL-12가 다수의 종양 유형에서 케모카인 및 PD-L1의 유도와 함께 강한 1 유형 IFN 및 IL-12 반응을 유도함을 보였다.
- [0656] 유사하게, NDV-WT 및 NDV-huIL-12에 의한 사이토카인 및 케모카인(단백질 발현)(도 30) 및 면역 유전자(유전자 발현)(도 31A 내지 31D)의 유도를 고형 종양암이 있는 환자(n=5) 및 정상적인 공여자(n=5) 모두로부터의 전혈에서 평가하였다. 암세포가 암 환자로부터의 전혈에 존재할 수 있지만, NDV-WT 및 NDV-huIL-12에 의한 면역 활성화의 패턴은 상기 두 공여자 모두의 세트로부터의 혈액간에 필적할만하다. IFN- $\alpha$ -2a, IFN- $\beta$ , IL-12p70, 및 IFN- $\gamma$ , 및 IP-10의 유도 패턴 및 IFN 유도 유전자, 케모카인, IL-12p40, IFN- $\gamma$ , 및 PD-L1의 유전자 발현은 인간 종양 조직배양물에서 관찰된 경우와 유사하였으며, 이는 NDV-huIL-12가 부분적으로 상기 온전한 종양 조직 중의 면역세포상에서 작용하고 있음을 암시한다.
- [0657] I 유형 IFN 경로가 항-종양 면역 반응의 중요한 조절제로서 대두되었으며, 다수의 연구가 항원 제공 및 수지상 세포 성숙화에서 그의 역할을 입증하였다(예를 들어, 문헌[Zitvogel *et al.*, Nature reviews. Immunology 15, 405-414 (2015)], 문헌[Fuertes *et al.*, J Exp Med 208, 2005-2016 (2011)], 문헌[Diamond *et al.*, J Exp Med 208, 1989-2003 (2011)], 문헌[Kato *et al.*, Immunity 23, 19-28 (2005)]을 참조한다). 인간 종양 조직배양 플랫폼에서,  $3 \times 10^7$  pfu NDV-huIL-12에 의한 종양의 처리는 25 ng/ml(9636  $\pm$  1405 pg/ml) 및 50 ng/ml(15308  $\pm$  1726 pg/ml)의 제조합 IL-12에 의한 처리와 일직선인 수준의 IL-12(11189  $\pm$  2877 pg/ml)의 분비를 생성시켰다(도 41a 내지 41d). 그러나, 제조합 IL-12(10 내지 50 ng/ml)는 아닌 NDV-huIL-12에 의한 처리만이 시험된 공여자의 대부분에서 IFN- $\alpha$ -2a 및 IFN- $\beta$ 를 유도하였다(도 41a 내지 41d). 또한, NDV-huIL-12에 의한 처리는 종양 부위로의 T 세포 모집에 중요한 역할을 하는 현저하게 더 높은 수준의 IP-10의 분비를 유도하였다(도 41a 내지 41d).
- [0658] **2.3.2.5. NDV-huIL-12 반응 특징의 식별**
- [0659] 인간 종양 조직배양 플랫폼을 사용하여, 48시간까지  $3 \times 10^7$  pfu NDV-huIL-12에 의한 처리에 이어서 적어도 2-배,  $p < 0.01$ 로 조절된 유전자를 식별하였다. 유전자 발현을 RNA 서열분석에 의해 분석하였다. 인터페론-유도 유전자(GBP4, IFIT1, IFIT2, IFIT3, OAS3, 및 OASL), 케모카인(예를 들어, CXCL10 및 CXCL11), 및 PD-L1을 포함하는 반응 특징이 RTqPCR 분석에 의해 추가적인 종양 샘플(n=14)에서 확인되었다(도 39).
- [0660] **2.3.2.6. GEP-음성 및 GEP-양성 종양 모두에서 NDV-huIL-12 반응-특징의 유도**
- [0661] 항-PD-1 펩트올리주맵-치료된 환자의 기준선 종양 샘플로부터의 RNA를 사용하여, 펩트올리주맵에 의한 임상 이



특과 상관있는 면역-관련된 유전자-발현 프로파일(GEP)을 식별하였다(문헌[Ayers *et al.*, 2017, J of Clinical Investigation 127: 2930-2940]). T 세포-염증 GEP는 항원 제공, 케모카인 발현, 세포독성 활성화, 및 적응면역 내성과 관련된 IFN- $\gamma$ -반응성 유전자를 함유하였다. GEP-음성인 환자는 펩브롤리주맵에 좀처럼 반응하지 않는다. 인간 종양 조직배양 플랫폼에서 GEP 점수의 증가가 종양의 치료에 대해서 NDV-WT에 비해 NDV-huIL-12의 경우 더 높음이 입증된다( $n=19$ ). 또한,  $3 \times 10^7$  pfu NDV-huIL-12에 의한 치료는, GEP-음성 점수(GEP 점수 < -0.318)의 GEP-양성 점수(GEP 점수 > -0.318)로의 전환을 포함하여, 배지 대조용( $P<0.0001$ )에 비해 GEP 점수의 통계학적 유의수준의 증가를 갖는다(도 40a 및 40b).

#### [0662] 2.3.2.7. NDV-huIL12의 분석학적 전개 및 특성화

[0663] NDV-huIL12를 섹션 2.3.1.1에 제공된 방법에 따라 생성시켰다. NDV-huIL-12를 유식 바이러스측정(FV, 개별적인 입자를 분석 및 정량분석하기 위해 유식 세포계의 사용)에 의해 정량분석하고 특성화할 수 있다. 유식 바이러스측정의 기제에 대해서 예를 들어, 문헌[Vlasak *et al.*, 2016, Vaccine 34:2321-2328]을 참조한다. FV 분석은 입자의 대부분을 마우스 항-NDV HN 항체 7B1(ISMMS)로 표지할 수 있음을 보였으며, 이는 상기 입자의 대부분이 NDV-huIL-12 바이러스임을 암시한다(도 32). NDV-huIL-12는 보고된 파라믹소바이러스(문헌[Goff *et al.*, 2012, J Virol. 86(19):10852-6])와 일치하는 다형성 입자 크기 분포를 보인다.

[0664] NDV는 6개의 단백질: F, HN, NP, L, P, 및 M을 함유한다. 환원 조건하의 SDS-PAGE 분석은 6개의 단백질을 분리할 수 있으며( $F_1$ (~47 kDa), HN(~63 kDa), NP(~53 kDa), L(~250 kDa), P(~42 kDa), 및 M(~40 kDa)) 정성적인 순도 분석으로서 제공된다. 정제된 NDV-huIL-12를 SDS-PAGE에 의해 분석하였다(도 33). 상기는 다른 보고된 NDV와 유사한 단백질 결합 패턴을 보였으며, 이는 상기 백신 중의 대부분의 단백질이 바이러스 단백질을 암시한다.

[0665] NDV-huIL-12에 의한 인간 IL-12의 생성을, 배로 세포를 감염시키고 감염에 이어서 24시간째에 수확된 배양 배지 중의 IL-12를 정량분석함으로써 확인하였다. IL-12를 ELISA에 의해 분석하였다(도 34). 도 34는 NDV-huIL-12의 참조 배치와 비교된 MOI-의존적인 huIL-12 발현을 도시한다.

[0666] 발현된 huIL-12의 활성을 디스커버X로부터의 패스헌터 이량체화 분석을 사용하여 세포-기반 기능 분석에서 측정하였다(도 35). 상기 분석은 huIL-12가 조작된 세포에서 수용체 이량체화를 유도하였음을 검출한다. 기능성 huIL-12는 NDV-huIL-12-감염된 배로 세포의 상청액에서 0.1 내지 1의 MOI로 검출되었다(도 35). 세포-기반 분석은 정제된 바이러스의 특성화에 최적화된다.

[0667] 세포-기반 분석은 정제된 바이러스의 특성화에 최적화된다.

#### [0668] 2.4. 실시예 4: 임상 연구

[0669] 본원에 기재된 전-임상 데이터는 면역 체크포인트 억제제 PD-1의 봉쇄의 전신 정맥내 동시-투여와 함께 NDV-huIL-12의 종양내 투여의 조합을 지지한다(예를 들어, 섹션 2.3을 참조한다). NDV-huIL-12의 종양내 투여를 허용하는, 접근가능한 피부 및 피하 악성 병변을 갖는 진행된 고형 종양이 있는 환자에서 펩브롤리주맵 및 NDV-huIL-12의 조합을 임상 시험에서 평가한다. 상기 고형 종양은 재발된/난치성 고형 종양 유형, 예컨대 흑색종, 두정부의 편평세포암(SSCHN), 유방 암종, 자궁암, 위암, 식도암, 간암, 뇌암, 피부 전이를 갖는 육종뿐만 아니라, 접근가능한 피부/SC/결절 전이를 갖는 다른 암을 포함한다. 항-PD-1/PD L1 요법이 승인된 적응증의 경우, 상기 요법에 불응성이거나 재발된 환자뿐만 아니라 상기 작용제에 대해 기대되는 반응이 없는 환자의 치료를 연구에 포함시킨다. 재발된, 난치성 및/또는 재발되고 난치성인 종양 유형 및 항-PD-1/PD-L1에는 대개 반응하지 않고 종양내 주사는 가능한 종양을 갖는 환자를 또한 평가한다. 영상-안내에 의해 접근가능한 추가적인 종양 유형, 예컨대 간 전이를 갖는 경우를 고려한다.

##### [0670] 2.4.1. NDV-huIL-12의 생성 및 바이러스의 정제

[0671] NDV-huIL-12를 부화란 또는 세포 배양물에서 생성시킬 수 있다. 부화란에서, NDV-huIL-12를 특정한 병원체 부재 부화란의 요막강에서 증식시킬 수 있다. NDV-huIL-12를 상기 섹션 2.3.1.20에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 정제할 수 있다. NDV-huIL-12 임상 약물 제품(DP)을 멸균 주사용수에 제공할 수 있다.

[0672] NDV-huIL-12는 IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 게놈을 포함할 수 있으며, 상기 IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 여기에서 상기 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 54 또는 64에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. NDV-huIL-12는 IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 게놈을 포함할 수 있으며, 상기 IL-12 p40 서브

유닛은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 여기에서 상기 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 57 또는 59에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. NDV-huIL-12는 IL-12 p40 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 게놈을 포함할 수 있으며, 상기 IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 23에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 여기에서 상기 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 27에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0673] NDV-huIL-12는 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 게놈을 포함할 수 있으며, 상기 IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 여기에서 상기 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 55 또는 66에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. NDV-huIL-12는 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 게놈을 포함할 수 있으며, 상기 IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 여기에서 상기 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 29에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0674] NDV-huIL-12는 서열번호 51에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 게놈을 포함할 수 있다. 한편으로, NDV huIL-12는 서열번호 52에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 게놈을 포함할 수 있다. 한편으로, NDV-huIL-12는 서열번호 60에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 패키징된 게놈을 포함할 수 있다.

[0675] NDV-huIL-12는 아미노산 서열을 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함할 수 있으며, 여기에서 상기 아미노산 서열은 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 여기에서 상기 트랜스유전자는 서열번호 53 또는 66에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. NDV-huIL-12는 아미노산 서열을 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함할 수 있으며, 여기에서 상기 아미노산 서열은 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 여기에서 상기 트랜스유전자는 서열번호 63 또는 68에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. NDV-huIL-12는 아미노산 서열을 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함할 수 있으며, 여기에서 상기 아미노산 서열은 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 여기에서 상기 트랜스유전자는 서열번호 26에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. NDV-huIL-12는 아미노산 서열을 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함할 수 있으며, 여기에서 상기 아미노산 서열은 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함하고, 임의로 여기에서 상기 트랜스유전자는 서열번호 61에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

## [0676] 2.5. 실시예 5: BSRT7 세포 및 요막액에서 rNDV-muIL12 발현

[0677] rNDV-muIL-12로 감염된 BSRT7 세포에서 muIL-12의 발현을 평가하였다. rNDV-muIL-12를 섹션 2.3.1.1에 기재된 바와 같이 생성시켰다. BSRT7 세포를 3 또는 10의 감염 다중도("MOI")로 rNDV-muIL-12(또한 "NDV-muIL 12"라 칭한다)로 감염시키고 상청액을 감염-후 24 또는 48시간째에 수집하였다. 수집된 상청액 중의 muIL-12 농도를 마우스 IL-12p70 판타카인 ELISA 키트(R&D 시스템스, 카탈로그 번호 M1270)를 사용하여 측정하였다. 시험된 조건하에서 rNDV-muIL-12로 감염된 BSRT7 세포는 검출 가능한 수준의 muIL-12를 생성시켰다(도 36). 임의의 특정한 이론에 얽매고자 하는 것은 아니지만, 보다 낮은 MOI로 감염된 세포에 비해 보다 높은 MOI로 감염된 세포에서 muIL-12의 보다 낮은 농도는, muIL-12를 생성시키는 보다 낮은 MOI로 감염된 생육성 세포의 수에 비해 muIL-12를 생성시키는 보다 높은 MOI로 감염된 생육성 세포의 보다 낮은 수에 기인하였음이 가정된다(데이터 도시 안 됨).

[0678] muIL-12는 또한 1:100000 희석으로 선행 계대배양으로부터의 100  $\mu$ l의 rNDV-muIL-12로 감염된 10일된 부화란의 요막액에서 검출되었다. 상기 란을 37°C에서 2일간 배양하였으며, 그 후에 상기 요막액을 앞서 기재된 방법에 따라 상기 란으로부터 수집하였다(도 36). 상기 요막액 중의 muIL-12 농도를 마우스 IL-12p70 판타카인 ELISA 키트(R&D 시스템스, 카탈로그 번호 M1270)를 사용하여 측정하였다.

## [0679] 3. 실시양태

[0680] 본원은 하기의 예시적인 실시양태들을 제공한다:

[0681] 1. 암 치료가 필요한 인간 대상체에게 키메라 뉴캐슬병 바이러스(NDV)를 포함하는 제1 조성물 및 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 포함하는 제2 조성물을 투여함을 포함하는 방법으로서, 상기 키메라 NDV는 인간 인터류킨-12("IL-12")를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하며, 상기 트랜스유전자는 인간 IL-12 p40 서브유닛 및 인간 IL-12 p35 서브유닛을 코딩한다.

- [0682] 2. 실시양태 1의 방법에서, 키메라 NDV는 약독성(lentogenic)인 NDV 골격을 포함한다.
- [0683] 3. 실시양태 1 또는 2의 방법에서, 키메라 NDV는 라소타(La Sota) 균주의 NDV 골격을 포함한다.
- [0684] 4. 실시양태 1 또는 2의 방법에서, 키메라 NDV는 히치너(Hitchner) B1 균주의 NDV 골격을 포함한다.
- [0685] 5. 실시양태 1 또는 2의 방법에서, 패키징된 계놈은 돌연변이된 F 단백질 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 돌연변이된 F 단백질은 키메라 NDV의 비리온내에 통합되며, 상기 돌연변이된 F 단백질은 돌연변이된 절단 부위를 포함한다.
- [0686] 6. 실시양태 5의 방법에서, 돌연변이된 절단 부위는 <sup>111</sup>H-N-R-T-K-R/F-I<sup>118</sup> (서열번호 71)이다.
- [0687] 7. 실시양태 1의 방법에서, 키메라 NDV는 r73T-R116 바이러스의 NDV 골격을 포함한다.
- [0688] 8. 실시양태 1 내지 4 중 어느 하나의 방법에서, 패키징된 계놈은 아미노산 돌연변이 L289A를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 돌연변이된 F 단백질은 키메라 NDV의 비리온내에 통합된다.
- [0689] 9. 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나의 방법에서, IL-12는 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0690] 10. 실시양태 9의 방법에서, 트랜스유전자는 서열번호 61에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0691] 11. 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나의 방법에서, IL-12는 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0692] 12. 실시양태 11의 방법에서, 트랜스유전자는 서열번호 26에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0693] 13. 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나의 방법에서, IL-12는 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0694] 14. 실시양태 13의 방법에서, 트랜스유전자는 서열번호 63에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0695] 15. 실시양태 13의 방법에서, 트랜스유전자는 서열번호 68에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0696] 16. 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나의 방법에서, IL-12는 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0697] 17. 실시양태 16의 방법에서, 트랜스유전자는 서열번호 53에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0698] 18. 실시양태 16의 방법에서, 트랜스유전자는 서열번호 66에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0699] 19. 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나의 방법에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0700] 20. 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나의 방법에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 23에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0701] 21. 실시양태 19 또는 20의 방법에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0702] 22. 실시양태 19 또는 20의 방법에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0703] 23. 실시양태 1 내지 22 중 어느 하나의 방법에서, 트랜스유전자는 패키징된 계놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입된다.
- [0704] 24. 실시양태 23의 방법에서, 패키징된 계놈은 NDV NP 유전자에 대한 전사 유닛, NDV P 유전자에 대한 전사 유닛, NDV M 유전자에 대한 전사 유닛, NDV F 유전자에 대한 전사 유닛, NDV HN 유전자에 대한 전사 유닛, 및 NDV L 유전자에 대한 전사 유닛을 포함한다.
- [0705] 25. 실시양태 24의 방법에서, 패키징된 계놈의 2개의 전사 유닛은 NDV P 유전자 및 NDV M 유전자에 대한 전사 유닛이다.
- [0706] 26. 실시양태 1의 방법에서, 패키징된 계놈은 서열번호 51에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0707] 27. 실시양태 1의 방법에서, 패키징된 계놈은 서열번호 52에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0708] 28. 실시양태 1의 방법에서, 패키징된 계놈은 서열번호 60에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0709] 29. 실시양태 1 내지 28 중 어느 하나의 방법에서, 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 인간 PD-1에 결합하는 항체이다.

- [0710] 30. 실시양태 29의 방법에서, 항체는 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단한다.
- [0711] 31. 실시양태 29 또는 30의 방법에서, 항체는 캅트폴리주맵이다.
- [0712] 32. 실시양태 29 또는 30의 방법에서, 항체는 니볼루맵 또는 MEDI0680이다.
- [0713] 33. 실시양태 29 또는 30의 방법에서, 항체는 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 가변 경쇄 영역(VLCR) 상보성 결정 영역(CDR)1, 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCR CDR2, 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCR CDR3, 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 가변 중쇄 영역(VHCR) CDR1, 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCR CDR2, 및 아미노산 서열 RDIYRDFMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함한다.
- [0714] 34. 실시양태 29 또는 30의 방법에서, 항체는 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKTKVEIK(서열번호 4)를 포함하는 VLCR; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS(서열번호 9)를 포함하는 VHCR을 포함한다.
- [0715] 35. 실시양태 29 또는 30의 방법에서, 항체는 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC(서열번호 5)를 포함하는 경쇄; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVEKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 10)를 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0716] 36. 실시양태 29 또는 30의 방법에서, 항체는 아미노산 서열 RASQSVSSYLA(서열번호 11)를 포함하는 VLCR CDR1, 아미노산 서열 DASNRAT(서열번호 12)를 포함하는 VLCR CDR2, 아미노산 서열 QQSSNWPR(서열번호 13)를 포함하는 VLCR CDR3, 아미노산 서열 NSGMH(서열번호 16)를 포함하는 VHCR CDR1, 아미노산 서열 VIWYDGSKRYADSVKG(서열번호 17)를 포함하는 VHCR CDR2, 및 아미노산 서열 NDDY(서열번호 18)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함한다.
- [0717] 37. 실시양태 29 또는 30의 방법에서, 항체는 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIK(서열번호 14)를 포함하는 VLCR; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGTITVTVSS(서열번호 19)를 포함하는 VHCR을 포함한다.
- [0718] 38. 실시양태 29 또는 30의 방법에서, 항체는 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 15)를 포함하는 경쇄; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVEKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 20)를 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0719] 39. 실시양태 1 내지 28 중 어느 하나의 방법에서, 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 인간 PD-L1에 결합하는 항체이다.
- [0720] 40. 실시양태 39의 방법에서, 항체는 듀르발루맵, 아벨루맵, bms-936559 또는 아테졸리주맵이다.
- [0721] 41. 실시양태 1 내지 40 중 어느 하나의 방법에서, 제1 조성물을 대상체에게 종양내로 또는 결절내로 투여한다.



- [0722] 42. 실시양태 41의 방법에서, 대상체는 피부 또는 피하 종양 또는 림프절내 종양을 나타낸다.
- [0723] 43. 실시양태 1 내지 42 중 어느 하나의 방법에서, 제2 조성물을 대상체에게 정맥내로 투여한다.
- [0724] 44. 실시양태 1 내지 42 중 어느 하나의 방법에서, 제2 조성물을 대상체에게 피하로 투여한다.
- [0725] 45. 실시양태 1 내지 44 중 어느 하나의 방법에서, 암은 흑색종, 신장암, 폐암, 방광암, 난소암, 간세포 암종, 췌장암, 신장암, 대장암, 유방암, 또는 두경부암이다.
- [0726] 46. 실시양태 1 내지 44 중 어느 하나의 방법에서, 암은 비-소세포 폐암, 고전적인 호지킨 림프종, 현미부수체 불안정성-높은 암, 흑색종, 위암, 요로상피암, 또는 두경부 편평세포암이다.
- [0727] 47. 실시양태 1 내지 44 중 어느 하나의 방법에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종 또는 자궁경부암이다.
- [0728] 48. 실시양태 1 내지 44 중 어느 하나의 방법에서, 암은 흑색종, 비-소세포 폐암, 두경부암(HNSCC: 두경부 편평세포 암종), 요로상피암, 3중 음성 유방암, 위암, 위식도 접합부 선암종, 고전적인 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 원발성 중격동 B-세포 림프종, 증피종, 난소암, 소세포 폐암, 식도암, 비인두암, 항문암, 담관암, 대장암, ER+/HER2- 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 침샘암, 자궁내막암, 전립선암, 교모세포종, 현미부수체 불안정성-높은(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함 암(조직 불문), 또는 높은 종양 돌연변이 크기를 갖는 종양(조직 불문)이다.
- [0729] 49. 실시양태 45의 방법에서, 폐암은 비-소세포 폐암이다.
- [0730] 50. 실시양태 45의 방법에서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종이거나, 신장암은 신세포 암종이거나, 대장암은 대장 암종이거나, 유방암은 유방 암종, 3중 음성 유방암, 또는 ER+/HER2- 유방암이다.
- [0731] 51. 실시양태 1 내지 44 중 어느 하나의 방법에서, 암은 흑색종, 육종, 자궁암, 위암, 식도암, 간암, 뇌암, 두경부 편평세포 암종, 및 유방 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 고형 종양이다.
- [0732] 52. 실시양태 1 내지 44 중 어느 하나의 방법에서, 암은 비-호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종이다.
- [0733] 53. 실시양태 1 내지 52 중 어느 하나의 방법에서, 암은 전이성이다.
- [0734] 54. 실시양태 1 내지 51 중 어느 하나의 방법에서, 암은 절제불가능하다.
- [0735] 55. 실시양태 1 내지 52 중 어느 하나의 방법에서, 암은 진피, 피하 또는 결절 전이를 포함한다.
- [0736] 56. 실시양태 1 내지 55 중 어느 하나의 방법에서, 암은 난치성 또는 재발된 암이거나, 둘 다이다.
- [0737] 57. 실시양태 1 내지 56 중 어느 하나의 방법에서, 암의 생검은 PD-L1-양성이다.
- [0738] 58. 실시양태 57의 방법에서, 생검은 1% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다.
- [0739] 59. 실시양태 57의 방법에서, 생검은 1 이상의 복합 양성 점수를 갖는다.
- [0740] 60. 실시양태 1 내지 56 중 어느 하나의 방법에서, 암의 생검은 PD-L1-음성이다.
- [0741] 61. 실시양태 60의 방법에서, 생검은 1% 미만의 종양 비율 점수를 갖는다.
- [0742] 62. 실시양태 60의 방법에서, 생검은 1 미만의 복합 양성 점수를 갖는다.
- [0743] 63. 실시양태 1 내지 62 중 어느 하나의 방법에서, 대상체는, PD-1에 결합하고 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체에 의한 단일요법 치료에 불응성이다.
- [0744] 64. 실시양태 63의 방법에서, 키메라 NDV의 투여는 IL-12p70 발현, IFN- $\gamma$  발현, 또는 IL-12p70 및 IFN- $\gamma$  발현 모두를 유도한다.
- [0745] 65. 실시양태 63의 방법에서, 키메라 NDV의 투여는 표 15의 18-유전자 특징의 유전자 발현 프로파일링(GEP) 점수를 증가시킨다.
- [0746] 66. 실시양태 1 내지 62 중 어느 하나의 방법에서, 대상체는 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다.
- [0747] 67. 실시양태 66의 방법에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 니볼루맵, AMP-224, MEDI0680, 렘브롤리주맵, 듀르발루맵, 아벨루맵, bms-936559, 또는 아테졸리주맵이다.



- [0748] 68. 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV로서, 상기 IL-12는 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0749] 69. 실시양태 68의 방법에서, 트랜스유전자는 서열번호 61에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0750] 70. 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV로서, 상기 IL-12는 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0751] 71. 실시양태 70의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 서열번호 26에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0752] 72. 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV로서, 상기 IL-12는 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0753] 73. 실시양태 72의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 서열번호 63에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0754] 74. 실시양태 72의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 서열번호 68에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0755] 75. 인간 IL-12를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하는 키메라 NDV로서, 상기 IL-12는 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0756] 76. 실시양태 75의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 서열번호 53에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0757] 77. 실시양태 75의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 서열번호 66에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0758] 78. 실시양태 68 내지 77 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 상기 키메라 NDV는 약독성인 NDV 골격을 포함한다.
- [0759] 79. 실시양태 68 내지 78 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 상기 키메라 NDV는 라스타 균주의 NDV 골격을 포함한다.
- [0760] 80. 실시양태 68 내지 78 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 상기 키메라 NDV는 히치너 B1 균주의 NDV 골격을 포함한다.
- [0761] 81. 실시양태 68 내지 78 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈은 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 돌연변이된 F 단백질은 키메라 NDV의 비리온내에 통합되며, 상기 돌연변이된 F 단백질은 돌연변이된 절단 부위를 포함한다.
- [0762] 82. 실시양태 81의 키메라 NDV에서, 돌연변이된 절단 부위는  $^{111}\text{H-N-R-T-K-R/F-I}^{118}$ (서열번호 71)이다.
- [0763] 83. 실시양태 68 내지 77 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 상기 키메라 NDV는 r73T-R116 바이러스의 NDV 골격을 포함한다.
- [0764] 84. 실시양태 68 내지 80 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈은 아미노산 돌연변이 L289A를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 돌연변이된 F 단백질은 키메라 NDV의 비리온내에 통합된다.
- [0765] 85. 실시양태 68 내지 71 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈은 서열번호 51에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0766] 86. 실시양태 72, 73, 75 및 76 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈은 서열번호 52에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0767] 87. 실시양태 72, 74, 75 및 77 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈은 서열번호 60에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0768] 88. 실시양태 68 내지 84 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입된다.
- [0769] 89. 실시양태 88의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈은 NDV NP 유전자에 대한 전사 유닛, NDV P 유전자에 대한 전사 유닛, NDV M 유전자에 대한 전사 유닛, NDV F 유전자에 대한 전사 유닛, NDV HN 유전자에 대한 전사 유닛, 및 NDV L 유전자에 대한 전사 유닛을 포함한다.
- [0770] 90. 실시양태 89의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛은 NDV P 유전자 및 NDV M 유전자에 대한 전사 유닛이다.

- [0771] 91. 인간 대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 키메라 NDV로서, 상기 키메라 NDV는 인간 인터류킨-12("IL-12")를 코딩하는 트랜스유전자를 포함하는 패키징된 게놈을 포함하며, 상기 트랜스유전자는 인간 IL-12 p40 서브유닛 및 인간 IL-12 p35 서브유닛을 코딩하고, 상기 방법은 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제를 투여함을 추가로 포함한다.
- [0772] 92. 실시양태 91의 키메라 NDV에서, 상기 키메라 NDV는 약독성인 NDV 골격을 포함한다.
- [0773] 93. 실시양태 91 또는 92의 키메라 NDV에서, 상기 키메라 NDV는 히치너 B1의 NDV 골격을 포함한다.
- [0774] 94. 실시양태 91 또는 92의 키메라 NDV에서, 상기 키메라 NDV는 라소타 균주의 NDV 골격을 포함한다.
- [0775] 95. 실시양태 91 또는 92의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈은 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 돌연변이된 F 단백질은 키메라 NDV의 비리온내에 통합되며, 상기 돌연변이된 F 단백질은 돌연변이된 절단 부위를 포함한다.
- [0776] 96. 실시양태 95의 키메라 NDV에서, 돌연변이된 절단 부위는 <sup>111</sup>H-N-R-T-K-R/F-I<sup>118</sup> (서열번호 71)이다.
- [0777] 97. 실시양태 91의 키메라 NDV에서, 상기 키메라 NDV는 r73T-R116 바이러스의 NDV 골격을 포함한다.
- [0778] 98. 실시양태 91 내지 94 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈은 아미노산 돌연변이 L289A를 갖는 돌연변이된 F 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 돌연변이된 F 단백질은 키메라 NDV의 비리온내에 통합된다.
- [0779] 99. 실시양태 91 내지 98 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, IL-12는 서열번호 39에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0780] 100. 실시양태 99의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 서열번호 61에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0781] 101. 실시양태 91 내지 98 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, IL-12는 서열번호 22에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0782] 102. 실시양태 101의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 서열번호 26에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0783] 103. 실시양태 91 내지 98 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, IL-12는 서열번호 43에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0784] 104. 실시양태 103의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 서열번호 63에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0785] 105. 실시양태 103의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 서열번호 68에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0786] 106. 실시양태 91 내지 98 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, IL-12는 서열번호 42에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0787] 107. 실시양태 106의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 서열번호 53에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0788] 108. 실시양태 106의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 서열번호 66에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0789] 109. 실시양태 91 내지 98 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 38에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0790] 110. 실시양태 91 내지 98 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, IL-12 p40 서브유닛은 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0791] 111. 실시양태 109 또는 110의 키메라 NDV에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0792] 112. 실시양태 109 또는 110의 키메라 NDV에서, IL-12 p35 서브유닛은 서열번호 25에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0793] 113. 실시양태 91 내지 112 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 트랜스유전자는 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛 사이에 삽입된다.
- [0794] 114. 실시양태 113의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈은 NDV NP 유전자에 대한 전사 유닛, NDV P 유전자에 대한 전사 유닛, NDV M 유전자에 대한 전사 유닛, NDV F 유전자에 대한 전사 유닛, NDV HN 유전자에 대한 전사 유닛,

및 NDV L 유전자에 대한 전사 유닛을 포함한다.

- [0795] 115. 실시양태 114의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈의 2개의 전사 유닛은 NDV P 유전자 및 NDV M 유전자에 대한 전사 유닛이다.
- [0796] 116. 실시양태 91의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈은 서열번호 51에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0797] 117. 실시양태 91의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈은 서열번호 52에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0798] 118. 실시양태 91의 키메라 NDV에서, 패키징된 게놈은 서열번호 60에 제시된 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0799] 119. 실시양태 91 내지 118 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 인간 PD-1에 결합하는 항체이다.
- [0800] 120. 실시양태 119의 키메라 NDV에서, 항체는 인간 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단한다.
- [0801] 121. 실시양태 119 또는 120의 키메라 NDV에서, 항체는 캄브롤리주맵이다.
- [0802] 122. 실시양태 119 또는 120의 키메라 NDV에서, 항체는 니볼루맵 또는 MEDI0680이다.
- [0803] 123. 실시양태 119 또는 120의 키메라 NDV에서, 항체는 아미노산 서열 RASKGVSTSGYSYLH(서열번호 1)를 포함하는 가변 경쇄 영역(VLCR) 상보성 결정 영역(CDR)1, 아미노산 서열 LASYLES(서열번호 2)를 포함하는 VLCR CDR2, 아미노산 서열 QHSRDLPLT(서열번호 3)를 포함하는 VLCR CDR3, 아미노산 서열 NYMY(서열번호 6)를 포함하는 가변 중쇄 영역(VHCR) CDR1, 아미노산 서열 GINPSNGGTNFNEKFKN(서열번호 7)을 포함하는 VHCR CDR2, 및 아미노산 서열 RDYRFDMGFDY(서열번호 8)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함한다.
- [0804] 124. 실시양태 119 또는 120의 키메라 NDV에서, 항체는 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKTKVEIK(서열번호 4)를 포함하는 VLCR; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS(서열번호 9)를 포함하는 VHCR을 포함한다.
- [0805] 125. 실시양태 119 또는 120의 키메라 NDV에서, 항체는 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 5)를 포함하는 경쇄; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGLVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTITYCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSMHEALHNHYTQKLSLSLGK(서열번호 10)를 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [0806] 126. 실시양태 119 또는 120의 키메라 NDV에서, 항체는 아미노산 서열 RASQSVSSYLA(서열번호 11)를 포함하는 VLCR CDR1, 아미노산 서열 DASNRAT(서열번호 12)를 포함하는 VLCR CDR2, 아미노산 서열 QQSSNWPRT(서열번호 13)를 포함하는 VLCR CDR3, 아미노산 서열 NSGMH(서열번호 16)를 포함하는 VHCR CDR1, 아미노산 서열 VIWYDGSKRYADSVKG(서열번호 17)를 포함하는 VHCR CDR2, 및 아미노산 서열 NDDY(서열번호 18)를 포함하는 VHCR CDR3을 포함한다.
- [0807] 127. 실시양태 119 또는 120의 키메라 NDV에서, 항체는 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIK(서열번호 14)를 포함하는 VLCR; 및 (b) 아미노산 서열 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKLEWVAWIWYDGSKRYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLTVTVSS(서열번호 19)를 포함하는 VHCR을 포함한다.
- [0808] 128. 실시양태 119 또는 120의 키메라 NDV에서, 항체는 (a) 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열번호 15)를 포함하는 경쇄; 및 (b) 아미노산 서열

QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTIVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK(서열번호 20)를 포함하는 중쇄를 포함한다.

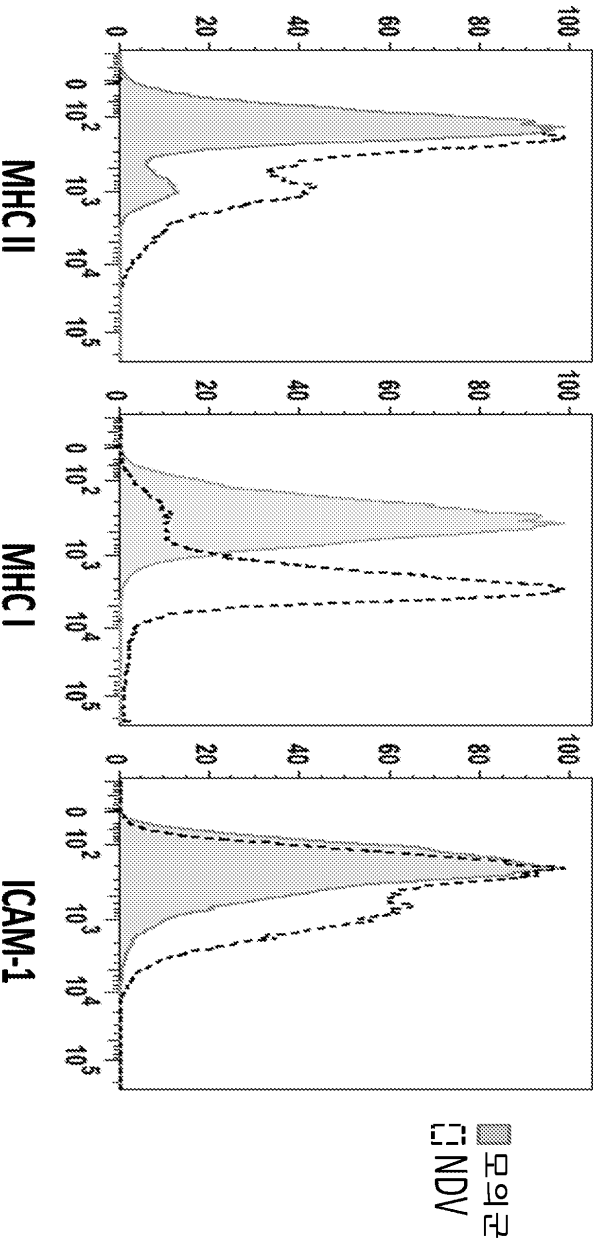
- [0809] 129. 실시양태 91 내지 118 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 인간 PD-L1에 결합하는 항체이다.
- [0810] 130. 실시양태 129의 키메라 NDV에서, 항체는 듀르발루맵, 아벨루맵, bms-936559 또는 아테졸리주맵이다.
- [0811] 131. 실시양태 91 내지 130 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 상기 키메라 NDV는 대상체에게 종양내로 또는 결절내로 투여된다.
- [0812] 132. 실시양태 131의 키메라 NDV에서, 대상체는 피부 또는 피하 종양 또는 림프절내 종양을 나타낸다.
- [0813] 133. 실시양태 91 내지 131 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 대상체에게 정맥내로 투여된다.
- [0814] 134. 실시양태 91 내지 131 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 인간 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 대상체에게 피하로 투여된다.
- [0815] 135. 실시양태 91 내지 134 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 암은 흑색종, 신장암, 폐암, 방광암, 난소암, 간세포 암종, 췌장암, 신장암, 대장암, 유방암 또는 두경부암이다.
- [0816] 136. 실시양태 91 내지 134 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 암은 비-소세포 폐암, 고전적인 호지킨 림프종, 현미부수체 불안정성-높은 암, 흑색종, 위암, 요로상피암종 또는 두경부 편평세포암이다.
- [0817] 137. 실시양태 91 내지 134 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종 또는 자궁경부암이다.
- [0818] 138. 실시양태 91 내지 134 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 암은 흑색종, 비-소세포 폐암, 두경부암(HNSCC: 두경부 편평세포 암종), 요로상피암, 3중 음성 유방암, 위암, 위식도 접합부 선암종, 고전적인 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종, 중피종, 난소암, 소세포 폐암, 식도암, 비인두암, 항문암, 담관암, 대장암, ER+/HER2- 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 침샘암, 자궁내막암, 전립선암, 교모세포종, 현미부수체 불안정성-높은(MSI-H) 또는 불일치 복구 결함 암(조직 불문), 또는 높은 종양 돌연변이 크기를 갖는 종양(조직 불문)이다.
- [0819] 139. 실시양태 135의 키메라 NDV에서, 폐암은 비-소세포 폐암이다.
- [0820] 140. 실시양태 135의 키메라 NDV에서, 두경부암은 두경부 편평세포 암종이거나, 신장암은 신세포 암종이거나, 대장암은 대장 암종이거나, 유방암은 유방 암종, 3중 음성 유방암 또는 ER+/HER2- 유방암이다.
- [0821] 141. 실시양태 91 내지 134 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 암은 흑색종, 육종, 자궁암, 위암, 식도암, 간암, 뇌암, 두경부 편평세포 암종 및 유방 암종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 고형 종양이다.
- [0822] 142. 실시양태 91 내지 134 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 암은 비-호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종이다.
- [0823] 143. 실시양태 91 내지 142 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 암은 전이성이다.
- [0824] 144. 실시양태 91 내지 141 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 암은 절제불가능하다.
- [0825] 145. 실시양태 91 내지 142 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 암은 진피, 피하 또는 결절 전이를 포함한다.
- [0826] 146. 실시양태 91 내지 145 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 암은 난치성, 재발된 암이거나, 둘 다이다.
- [0827] 147. 실시양태 91 내지 145 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 암의 생검은 PD-L1-양성이다.
- [0828] 148. 실시양태 147의 키메라 NDV에서, 생검은 1% 이상의 종양 비율 점수를 갖는다.
- [0829] 149. 실시양태 147의 키메라 NDV에서, 생검은 1 이상의 복합 양성 점수를 갖는다.
- [0830] 150. 실시양태 91 내지 146 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 암의 생검은 PD-L1-음성이다.

- [0831] 151. 실시양태 150의 키메라 NDV에서, 생검은 1% 미만의 종양 비율 점수를 갖는다.
- [0832] 152. 실시양태 150의 키메라 NDV에서, 생검은 1 미만의 복합 양성 점수를 갖는다.
- [0833] 153. 실시양태 91 내지 152 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 대상체는, PD-1에 결합하고 PD-1과 그의 리간드인 PD-L1 및 PD-L2 사이의 상호작용을 차단하는 항체에 의한 단일요법 치료에 불응성이다.
- [0834] 154. 실시양태 153의 키메라 NDV에서, 상기 키메라 NDV의 투여는 IL-12p70 발현, IFN- $\gamma$  발현, 또는 IL-12p70 및 IFN- $\gamma$  발현 모두를 유도한다.
- [0835] 155. 실시양태 153의 키메라 NDV에서, 상기 키메라 NDV의 투여는 표 15의 18-유전자 특징의 GEP 점수를 증가시킨다.
- [0836] 156. 실시양태 91 내지 152 중 어느 하나의 키메라 NDV에서, 대상체는 PD-1 또는 그의 리간드의 길항제에 의한 단일요법 치료에 불응성이거나 무반응성이다.
- [0837] 157. 실시양태 156의 키메라 NDV에서, PD-1 또는 그의 리간드의 길항제는 니볼루맵, AMP-224, MEDI0680, 펌브롤리주맵, 듀르발루맵, 아벨루맵, bms-936559 또는 아테졸리주맵이다.
- [0838] 본 발명은 본원에 기재된 특정 실시양태들에 의해 범위 면에서 한정되어서는 안 된다. 실제로, 본원에 기재된 변경 이외에 본 발명의 다양한 변경이 상기 설명 및 첨부된 도면으로부터 당해 분야의 숙련가들에게 자명해질 것이다. 이러한 변경은 첨부된 특허청구범위 내에 있다.
- [0839] 본원에서 인용된 모든 참고문헌들은 각각의 개별 공개문헌, 특허 또는 특허출원이 모든 목적을 위해 전체로서 참고로 혼입되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 표시되는 것처럼 동일한 정도로 모든 목적을 위해 전체로서 본원에 참고로 혼입된다.

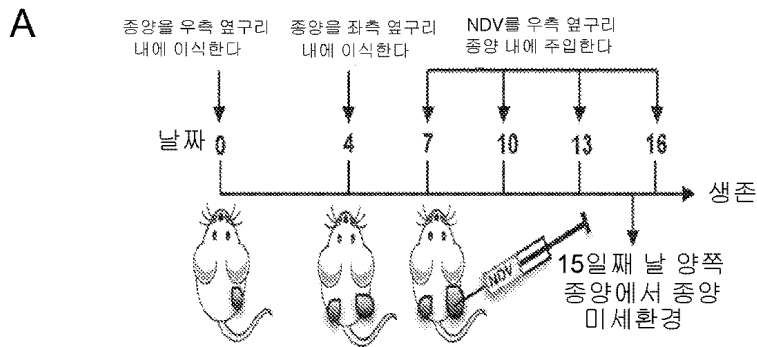


도면

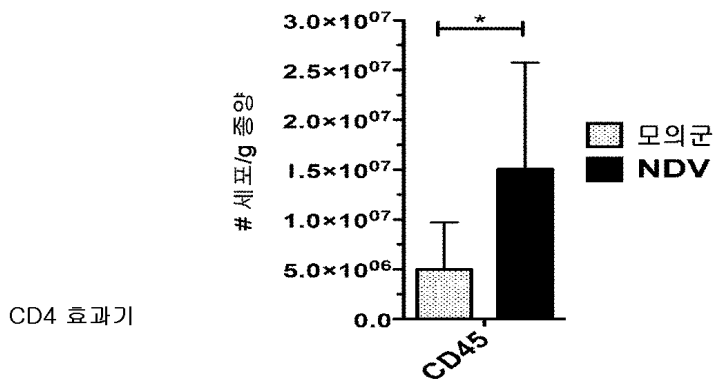
도면1



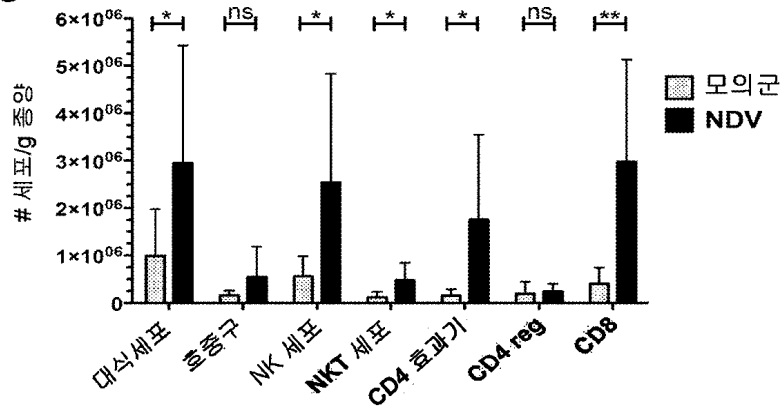
도면2a



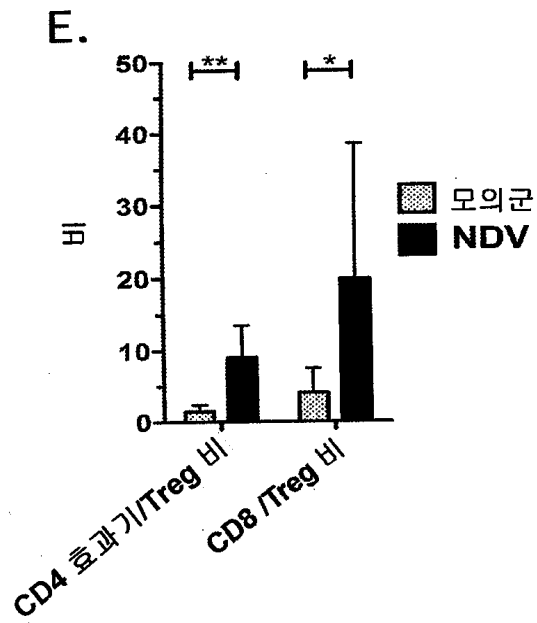
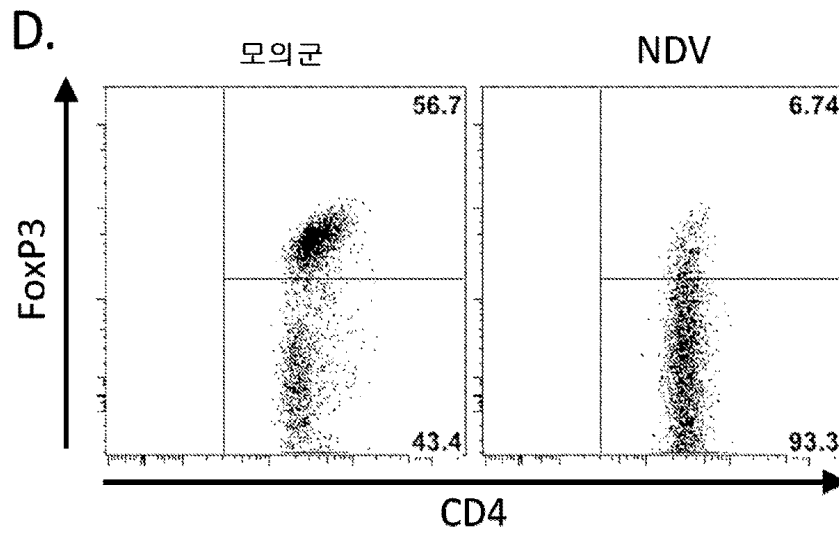
**B.**



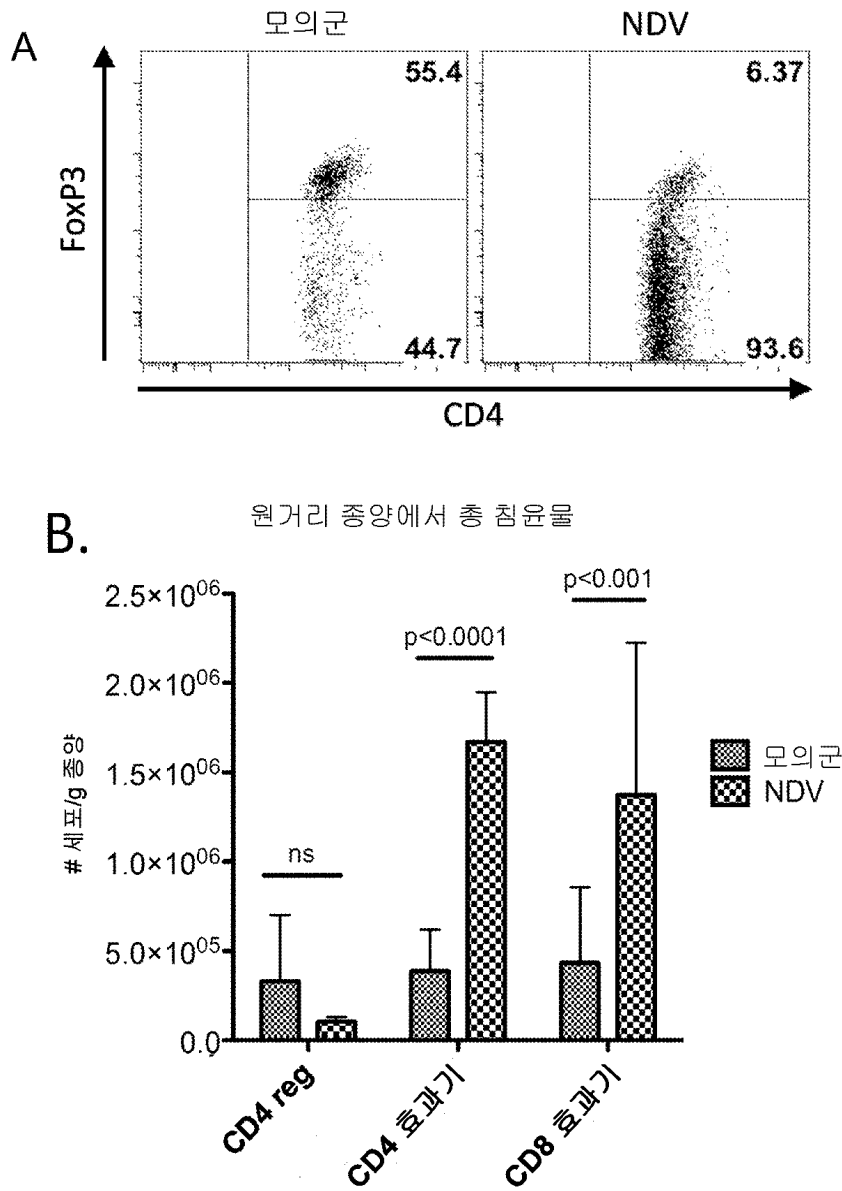
**C**



도면2b

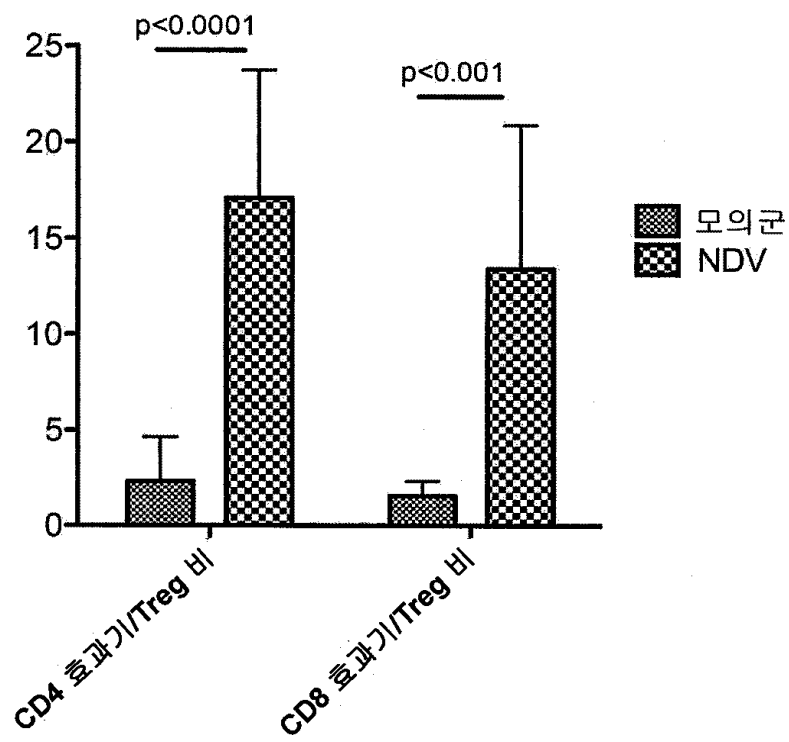


도면3a



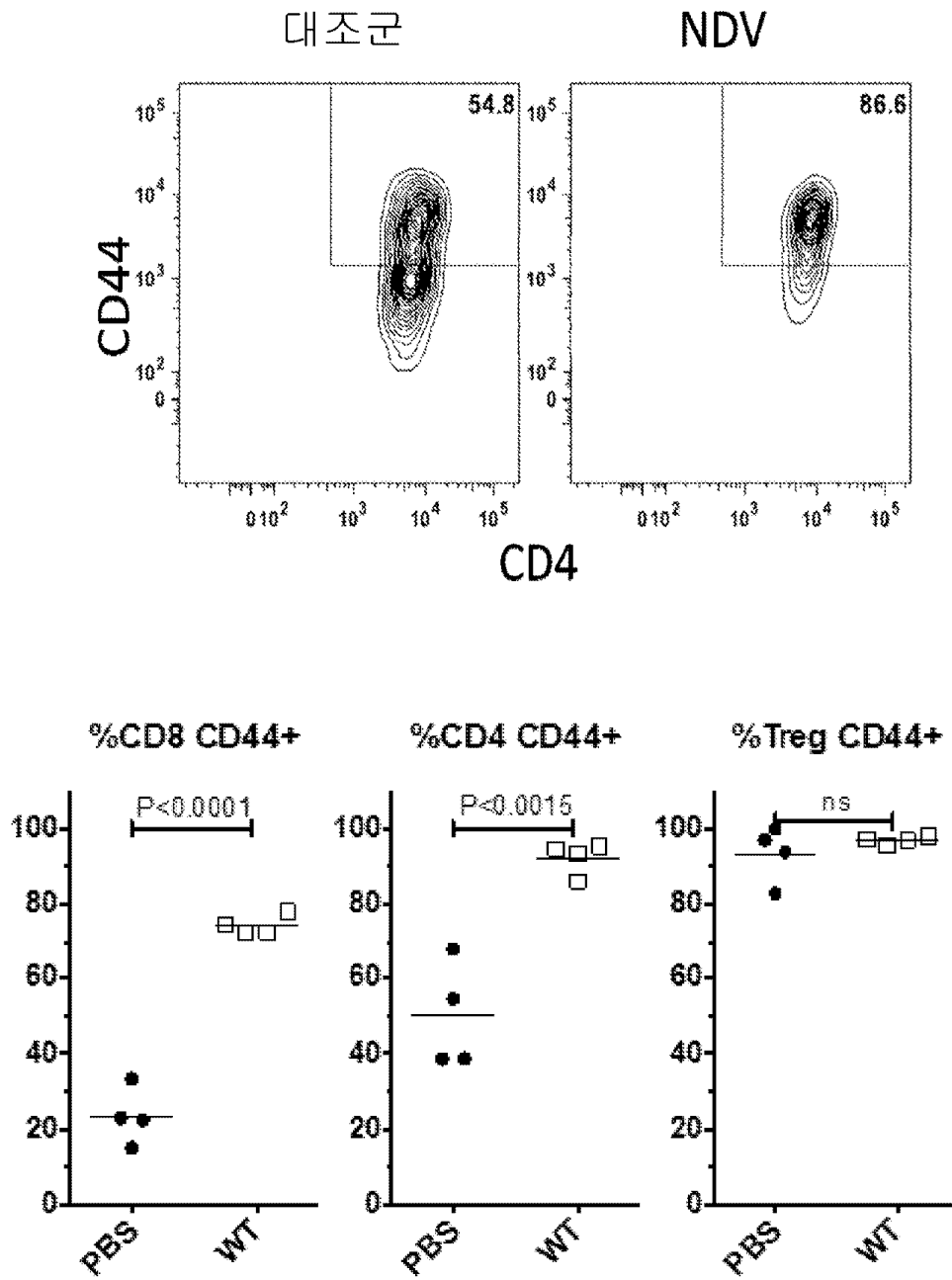
도면3b

**C** 원거리 종양에서 효과기/Treg 비

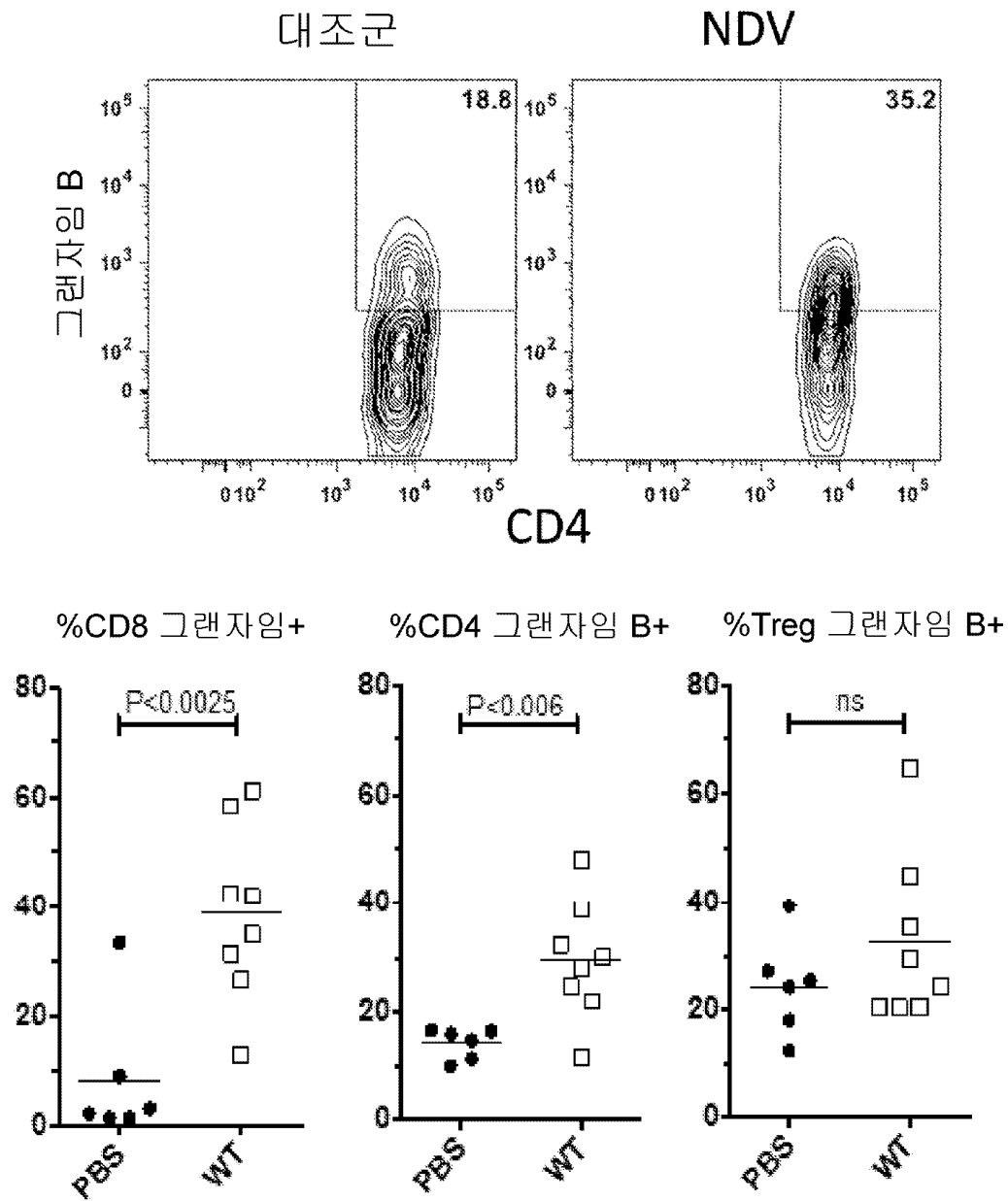




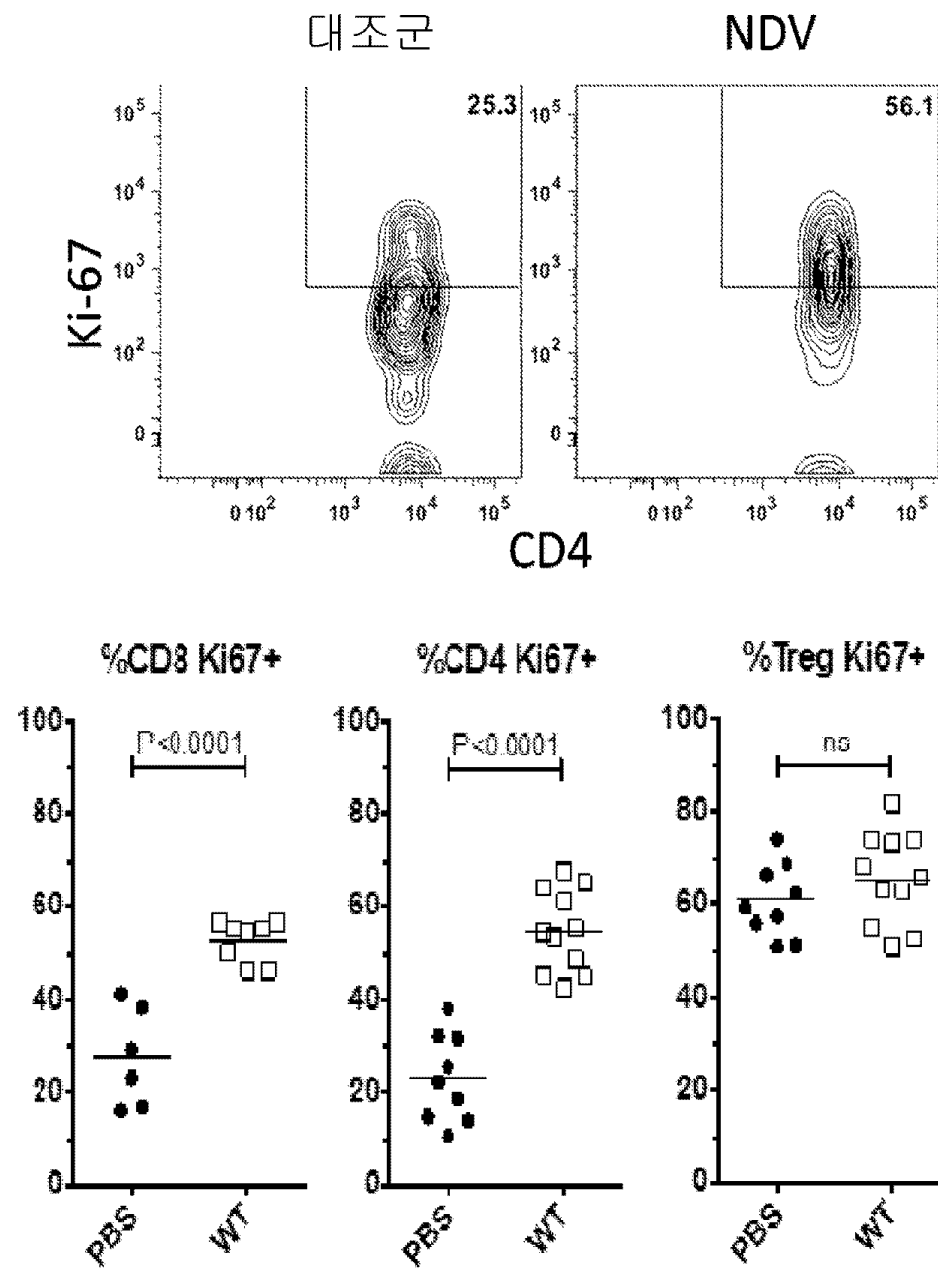
도면4a



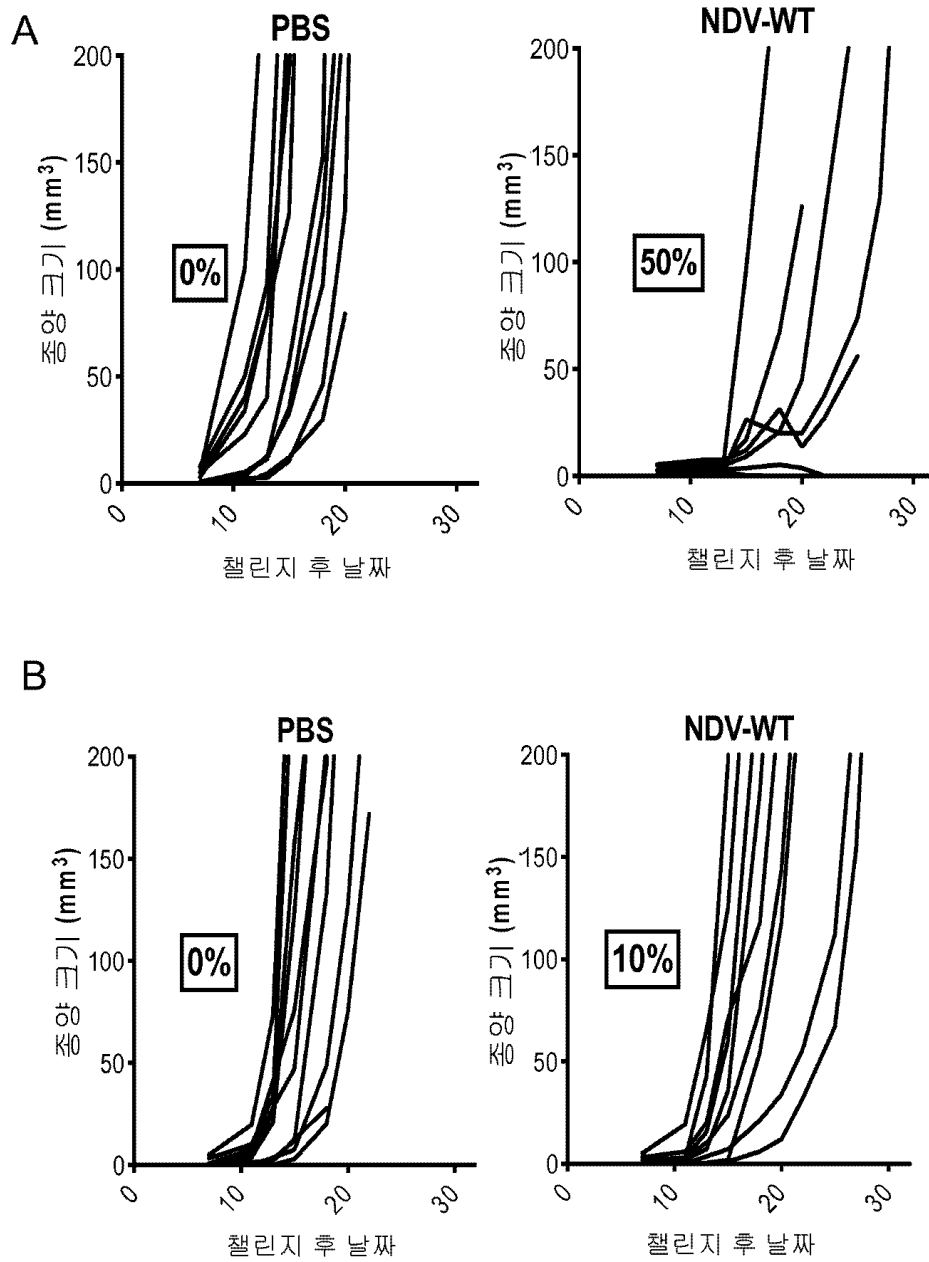
도면4b



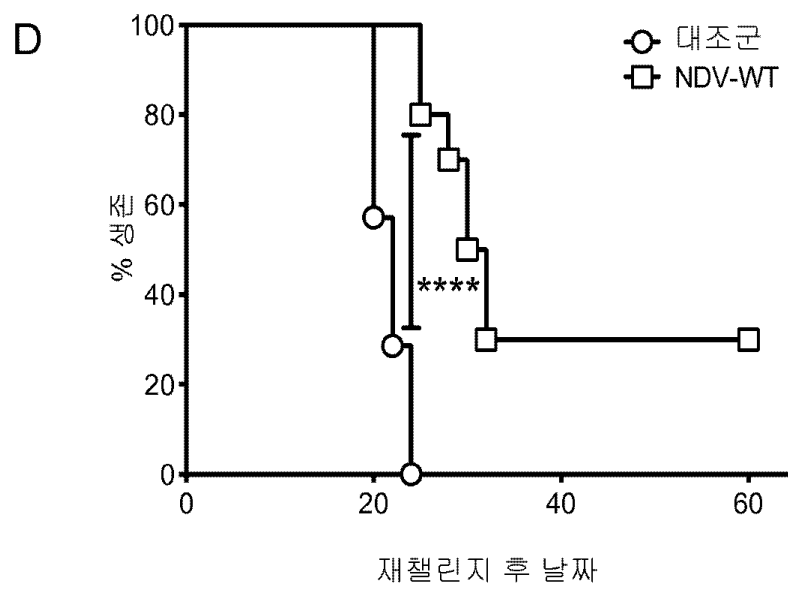
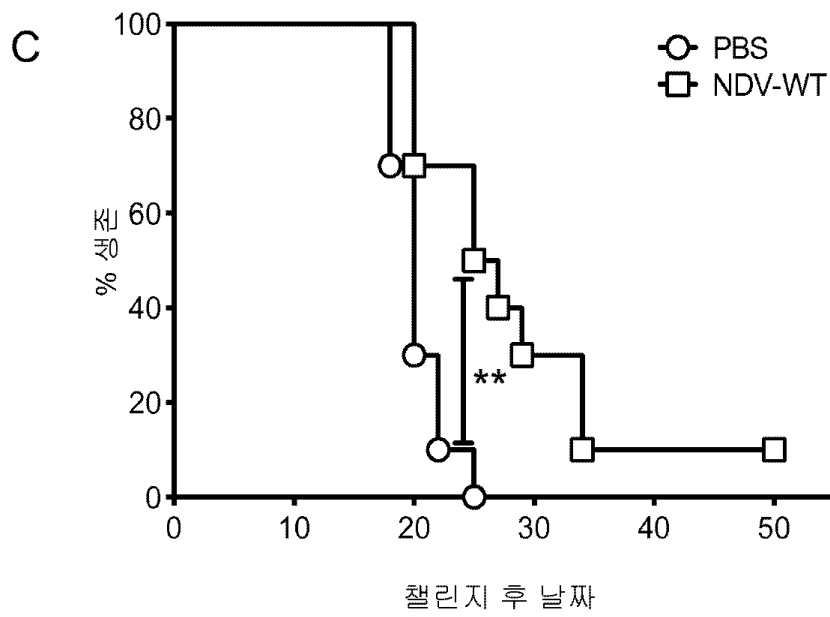
도면4c



도면5a



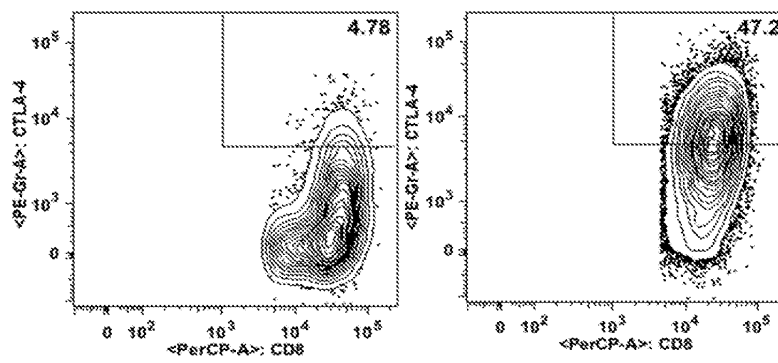
도면5b



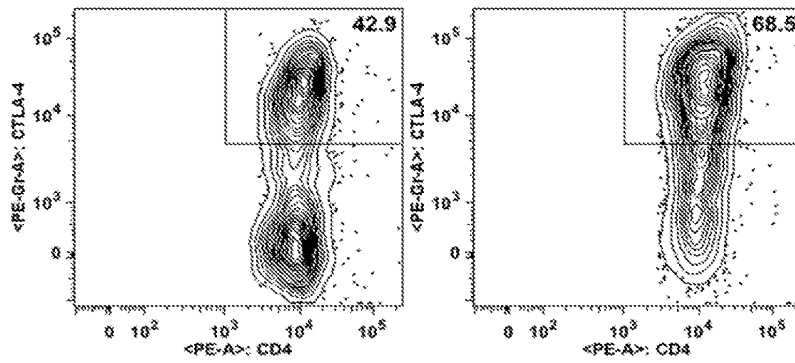


도면5c

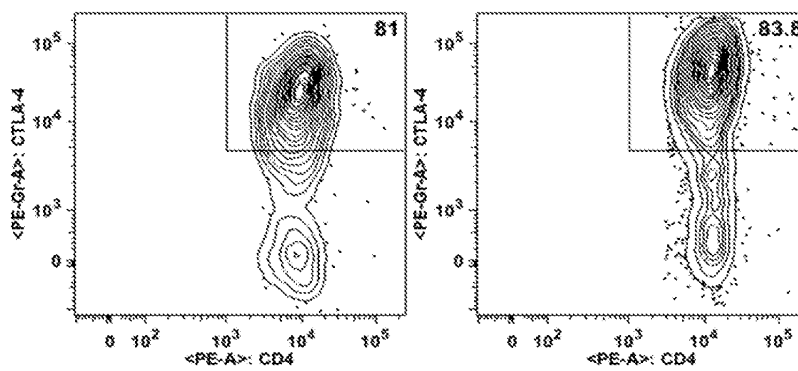
## CD8



## CD4 효과기

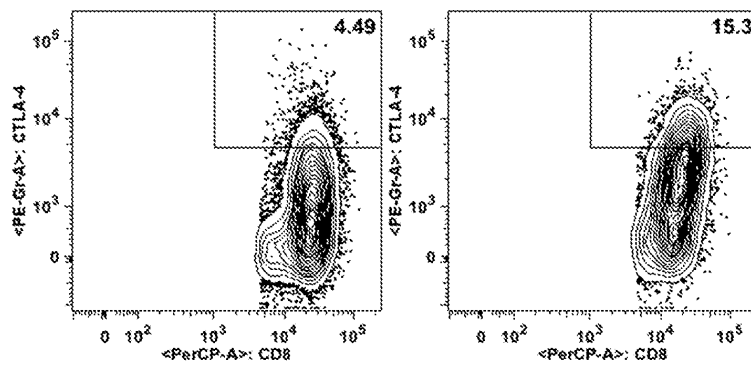


## CD4 reg

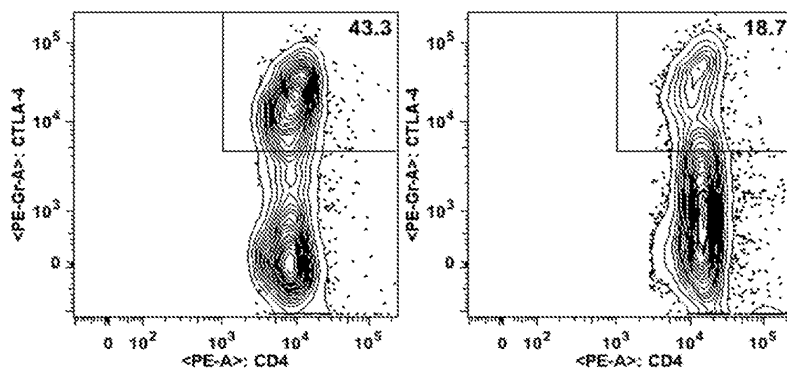


도면5d

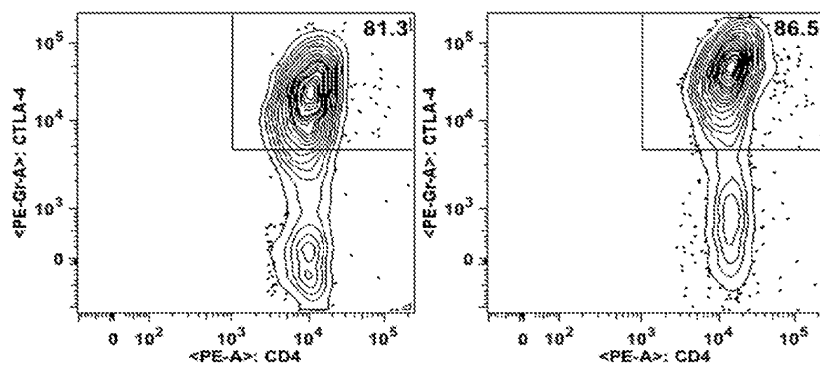
## CD8



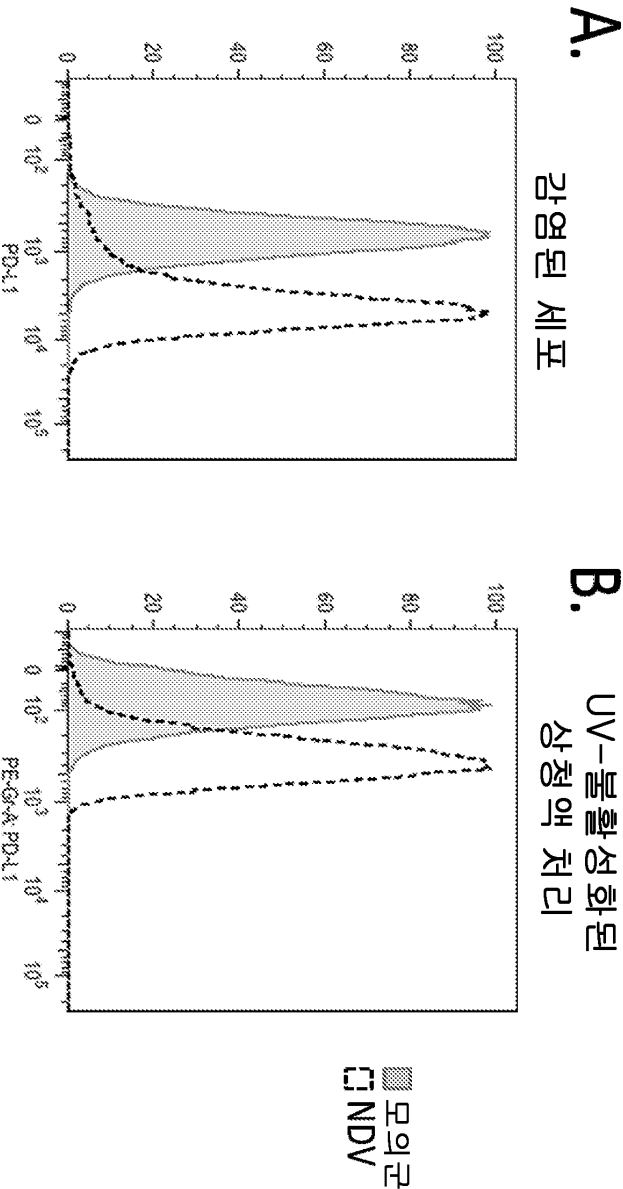
## CD4 효과기



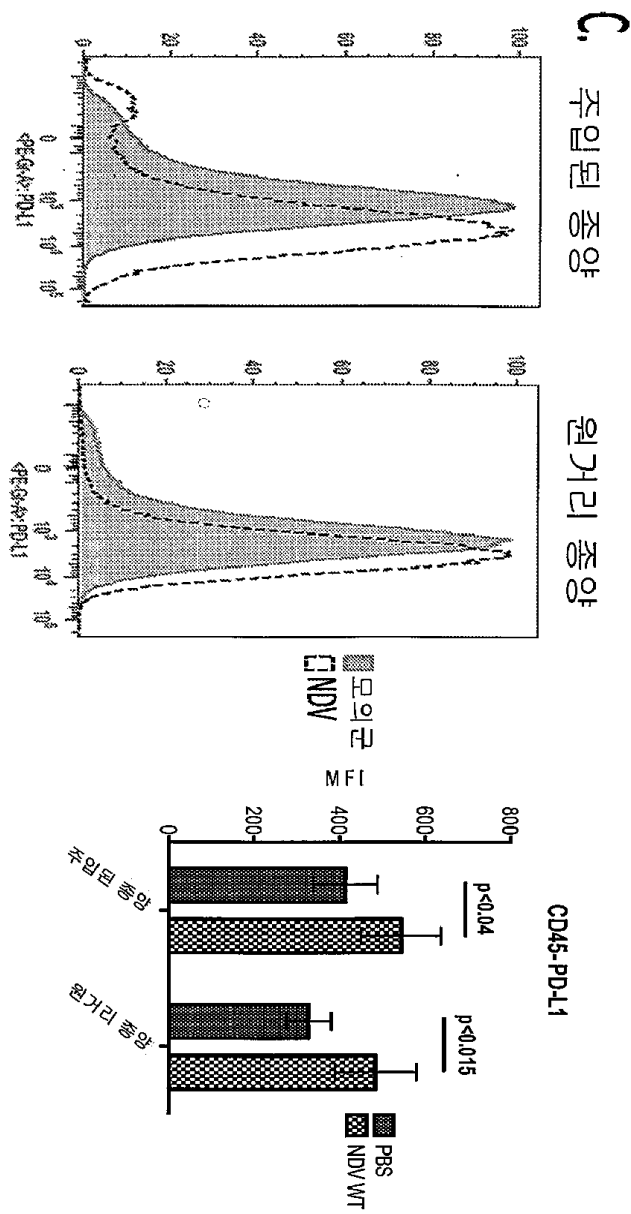
## CD4 reg



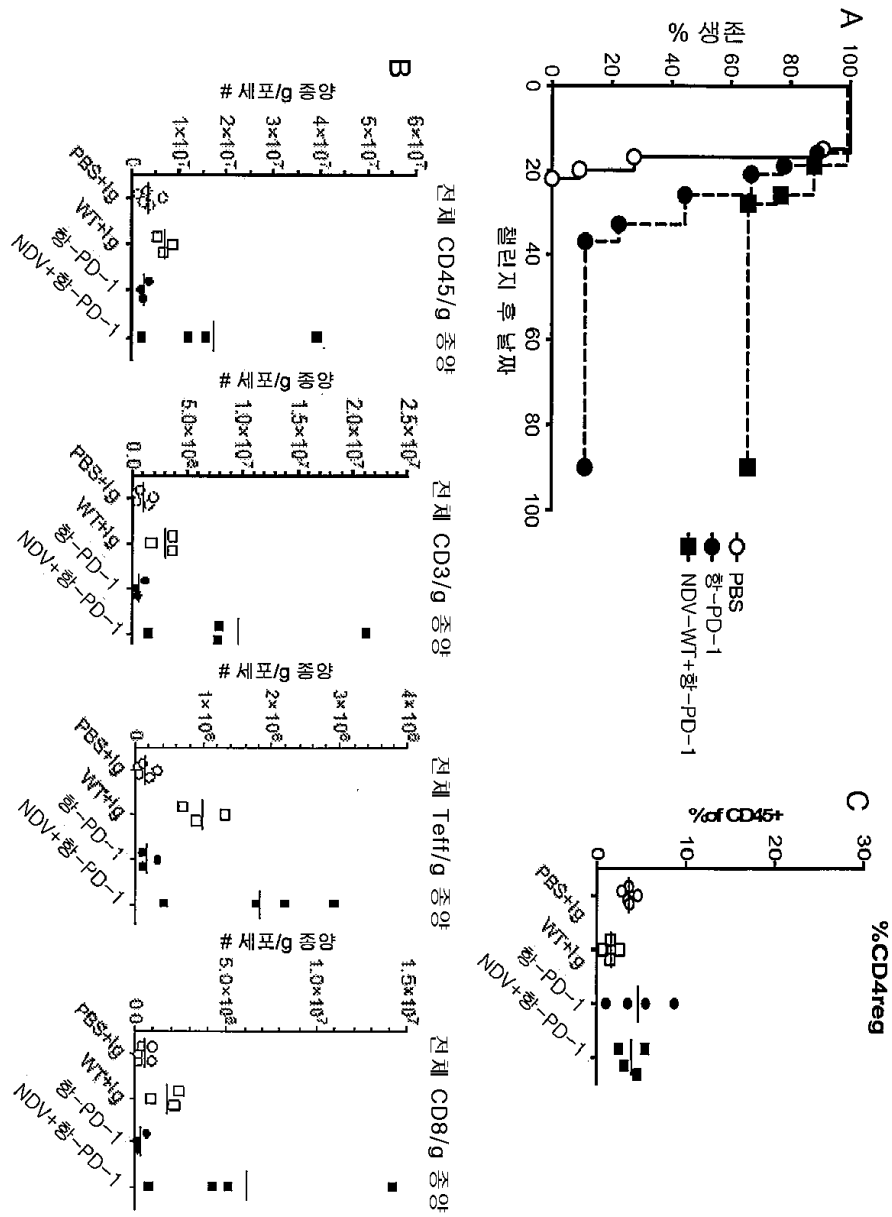
도면6a



도면6b

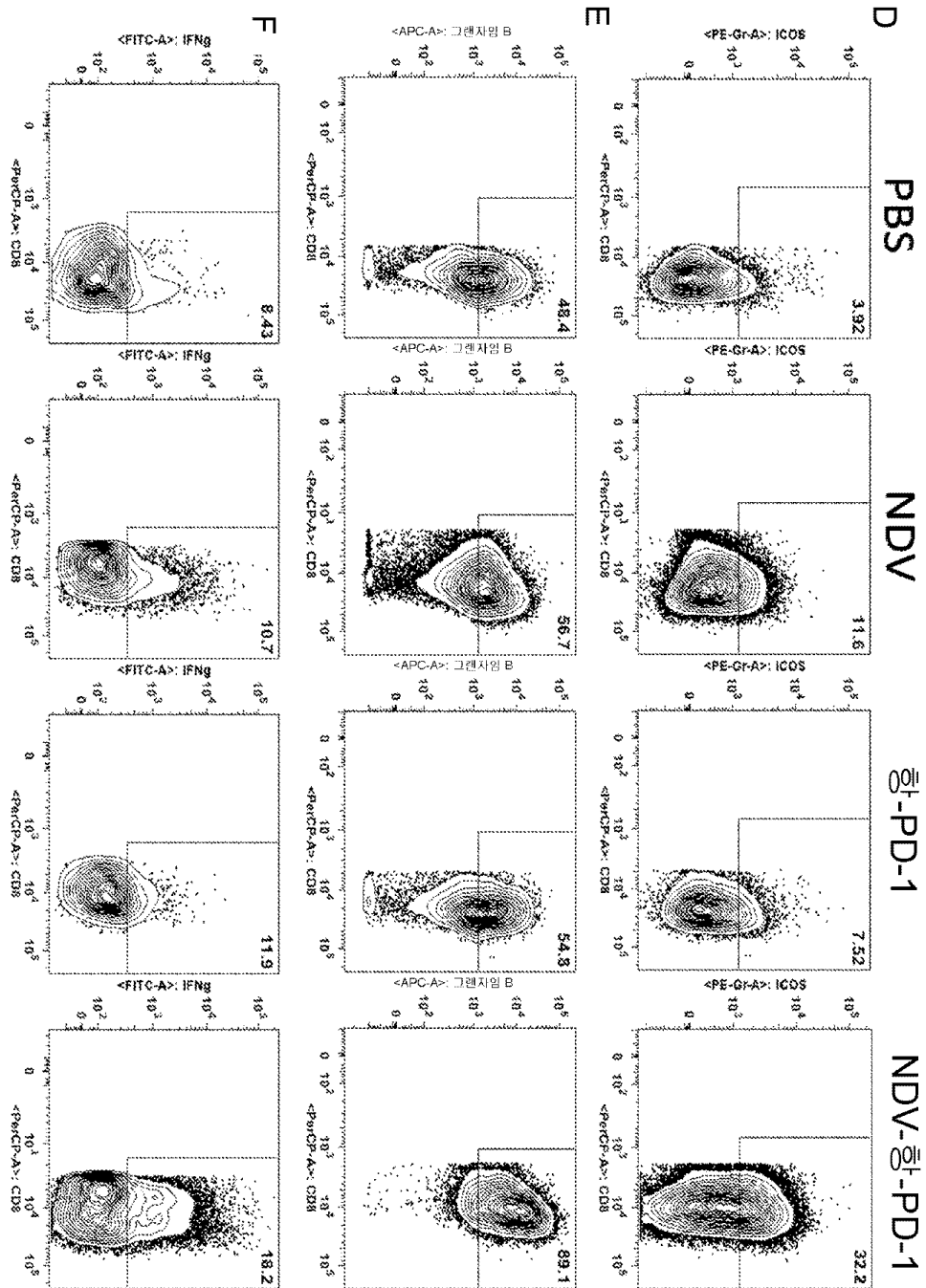


도면7a

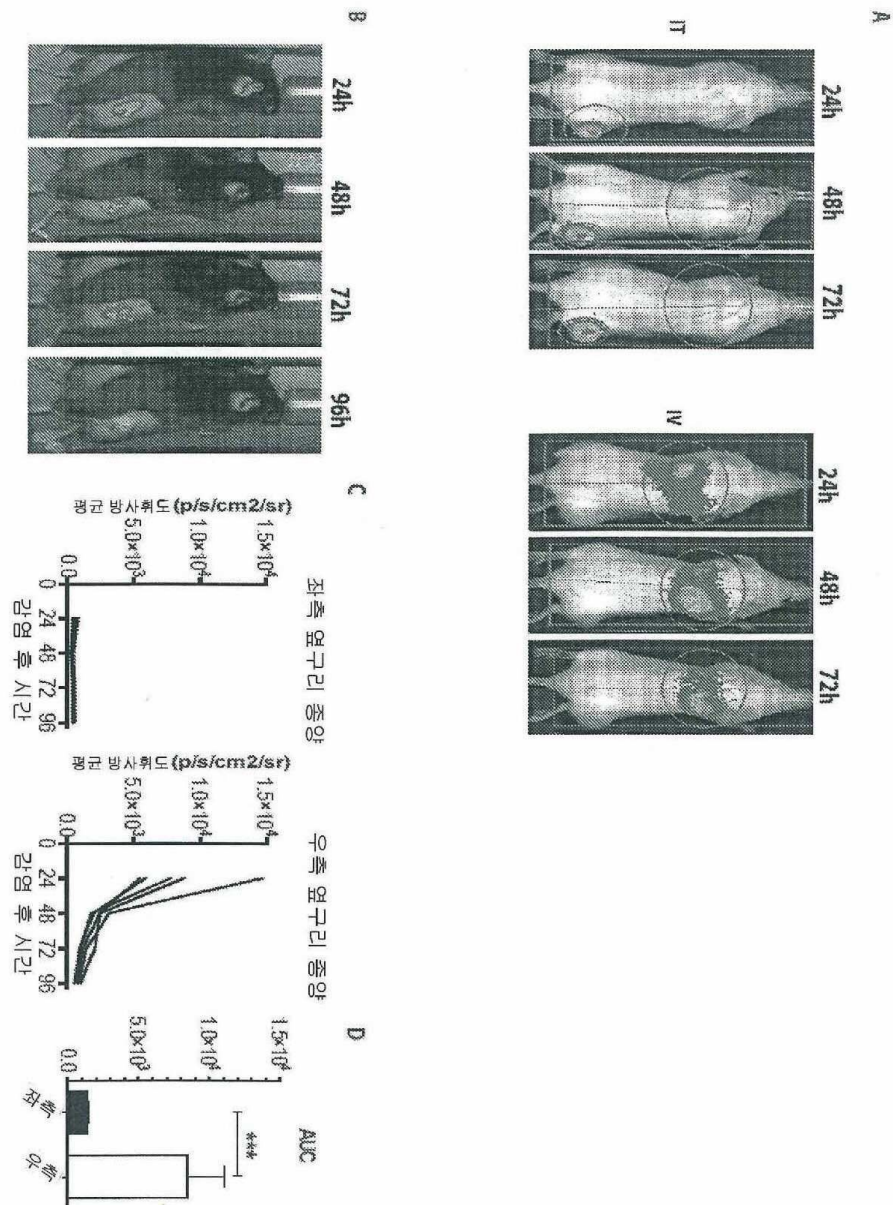




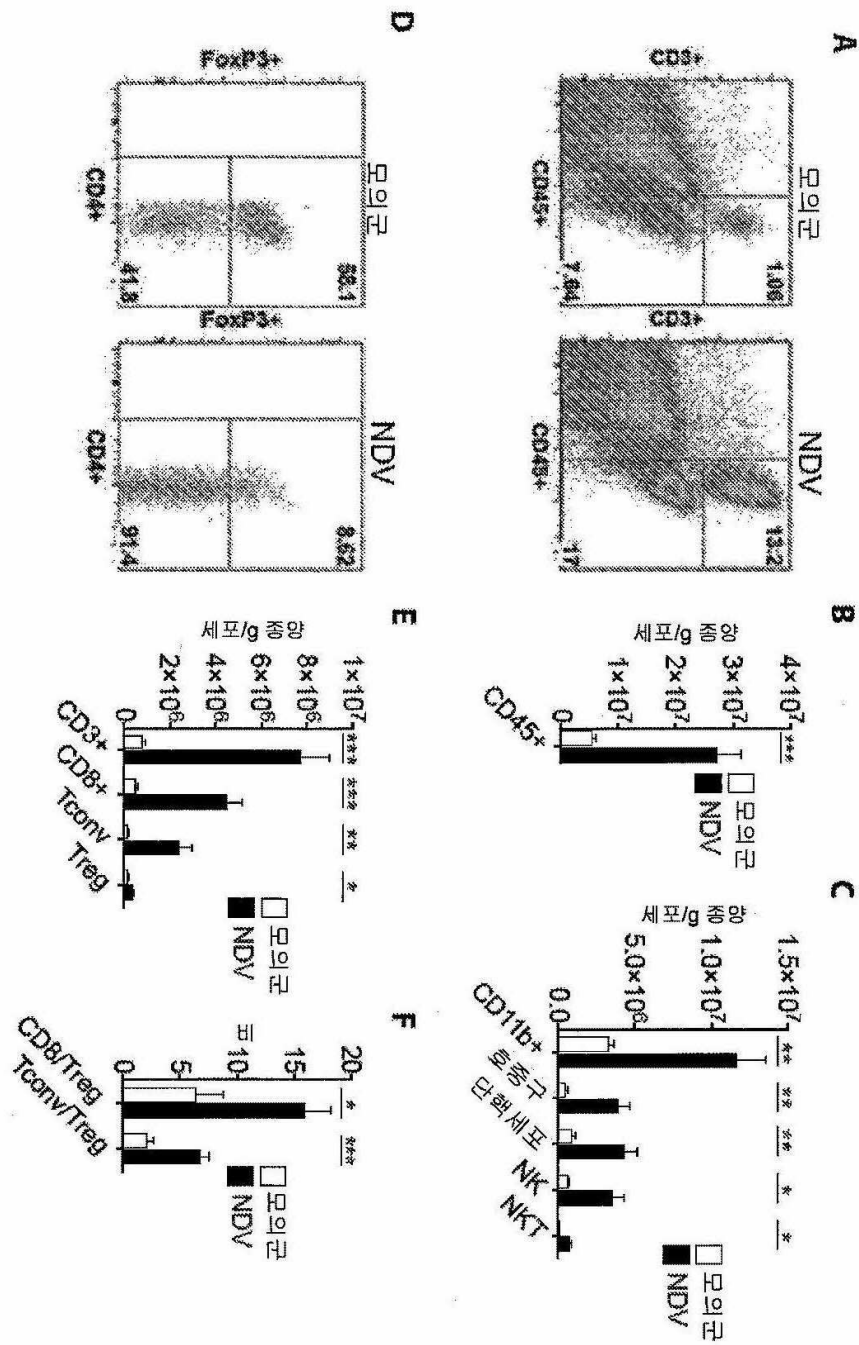
도면7b



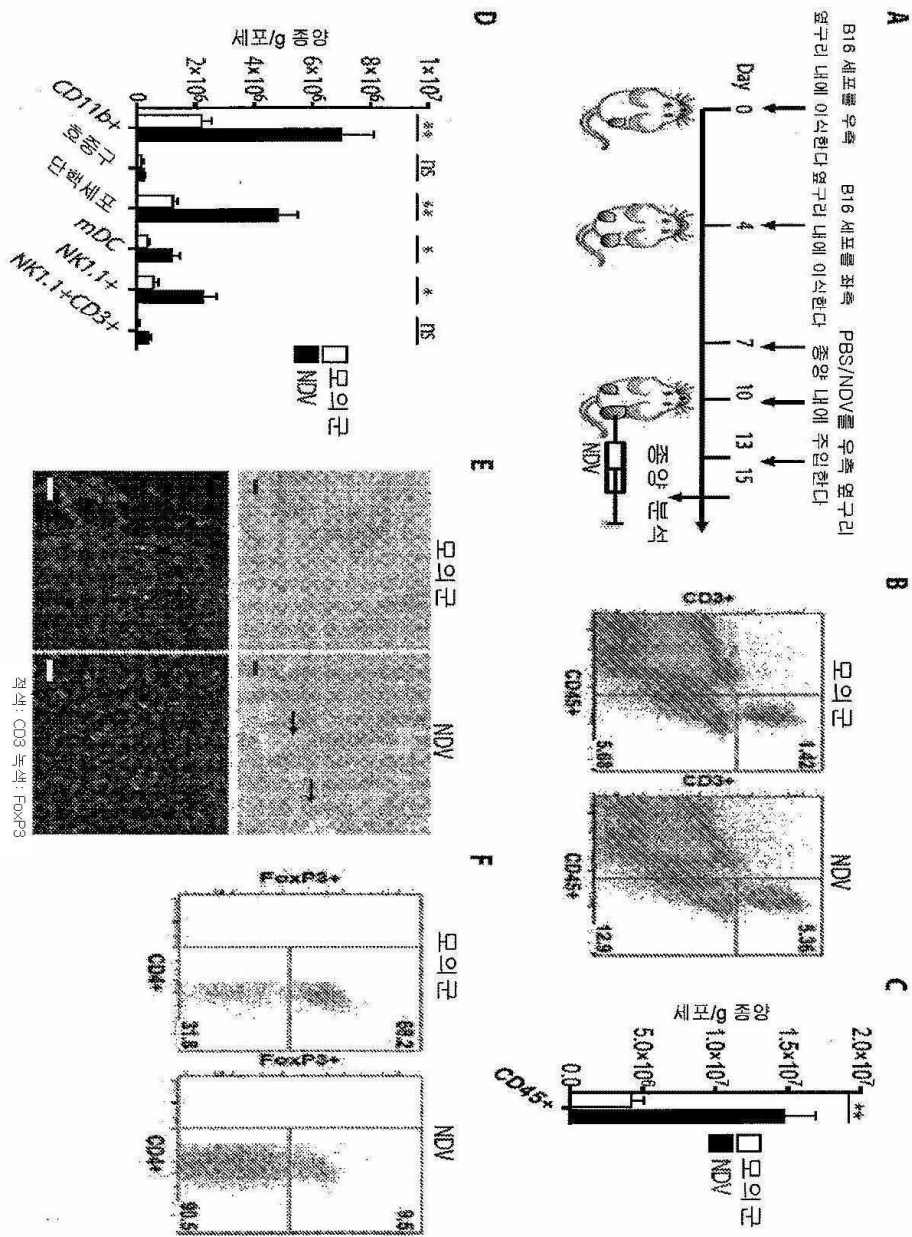
도면8



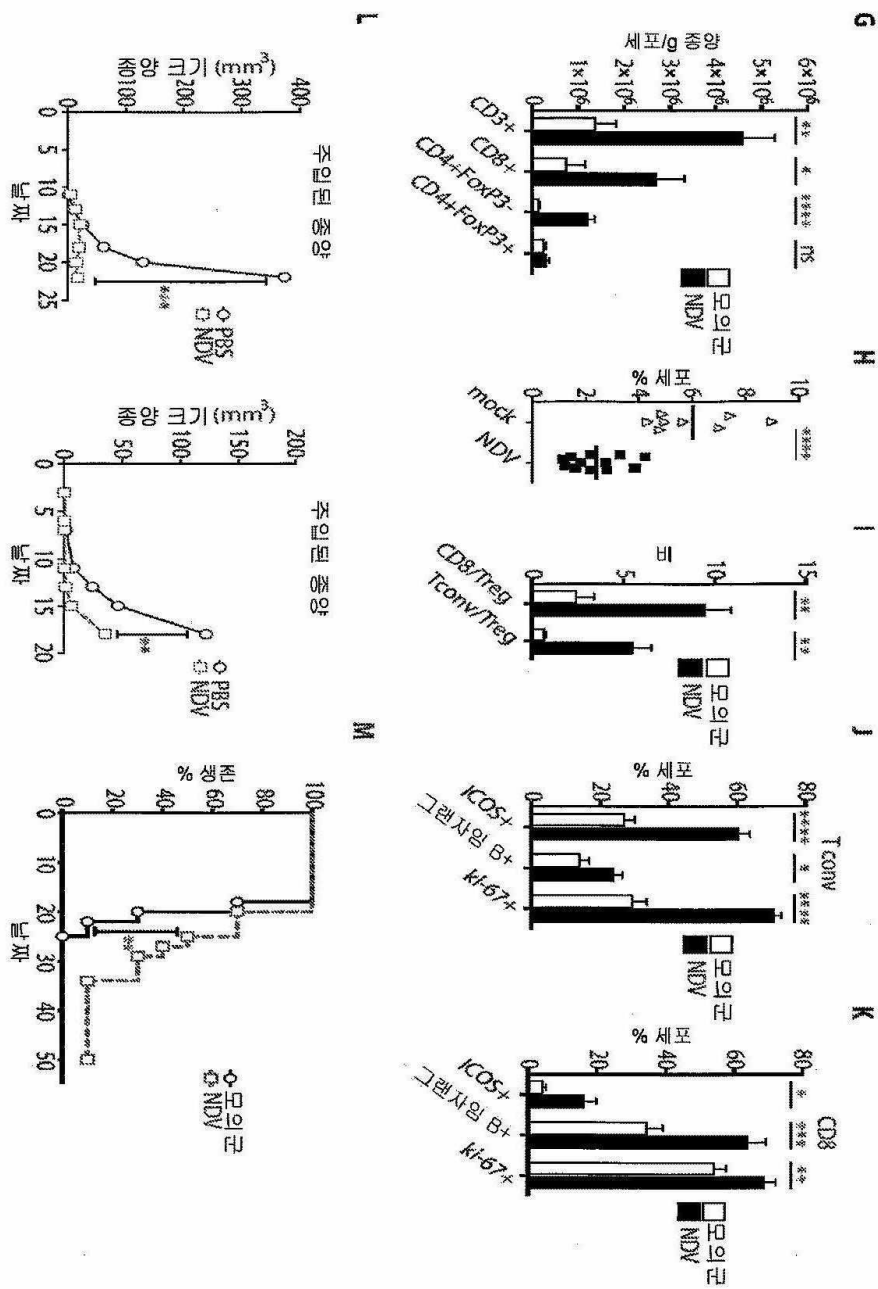
도면9



도면10a

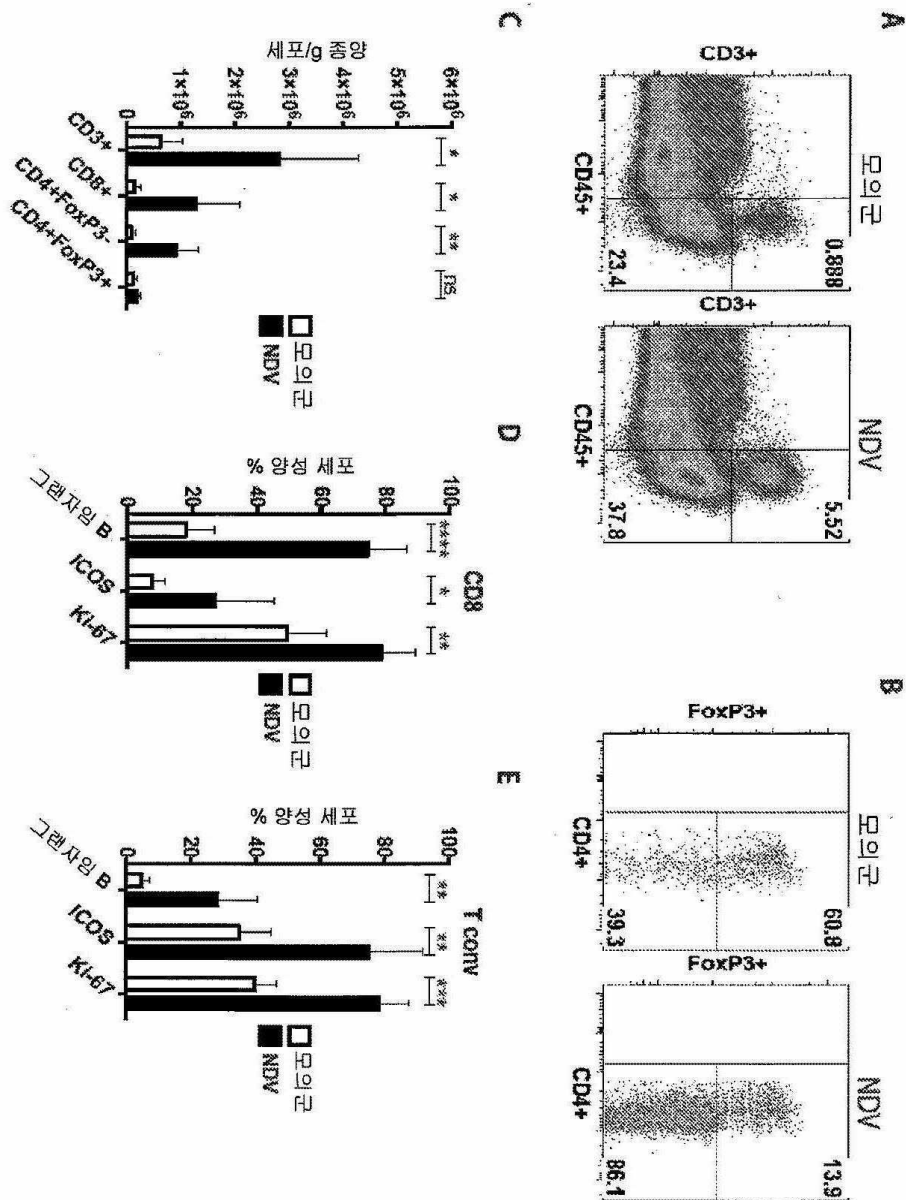


도면10b

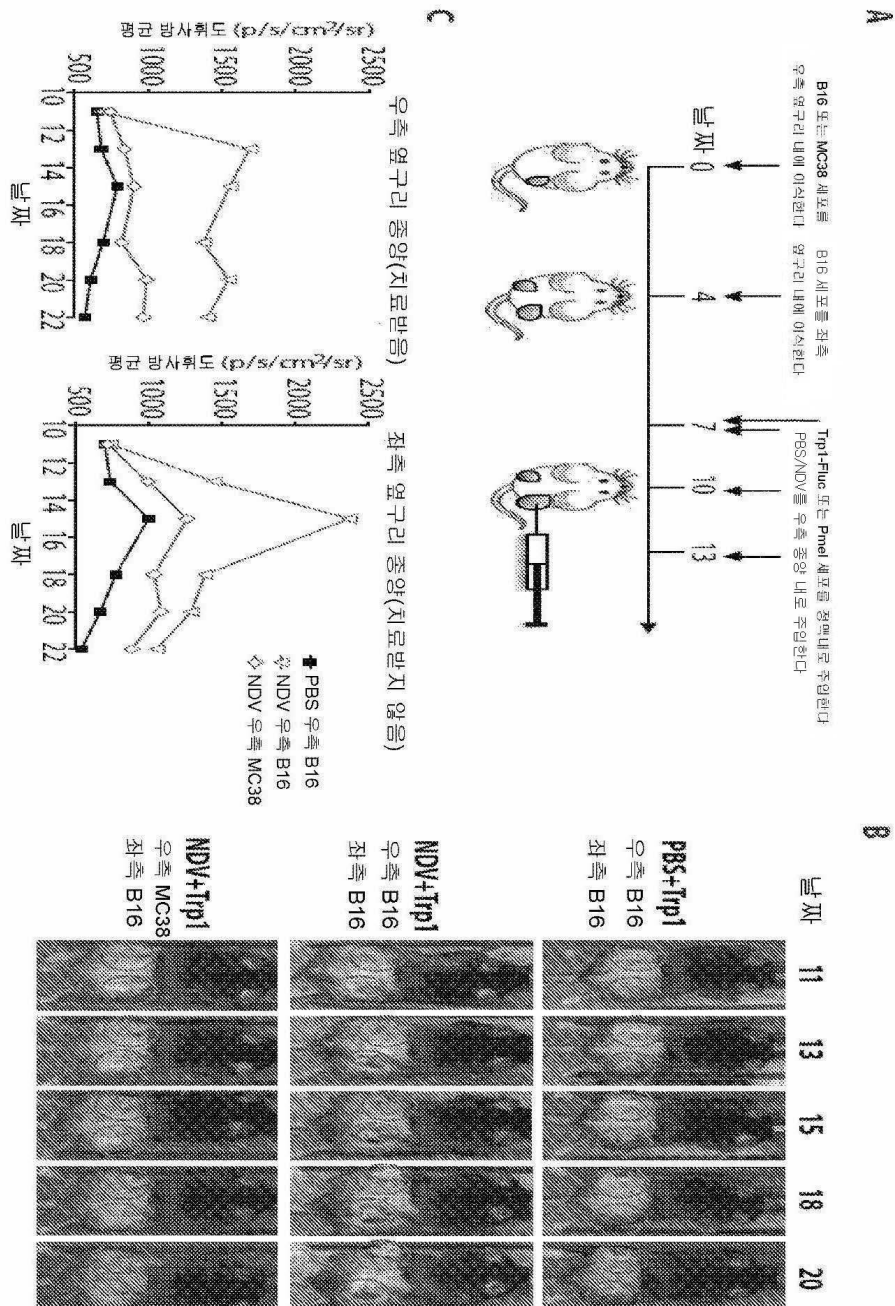




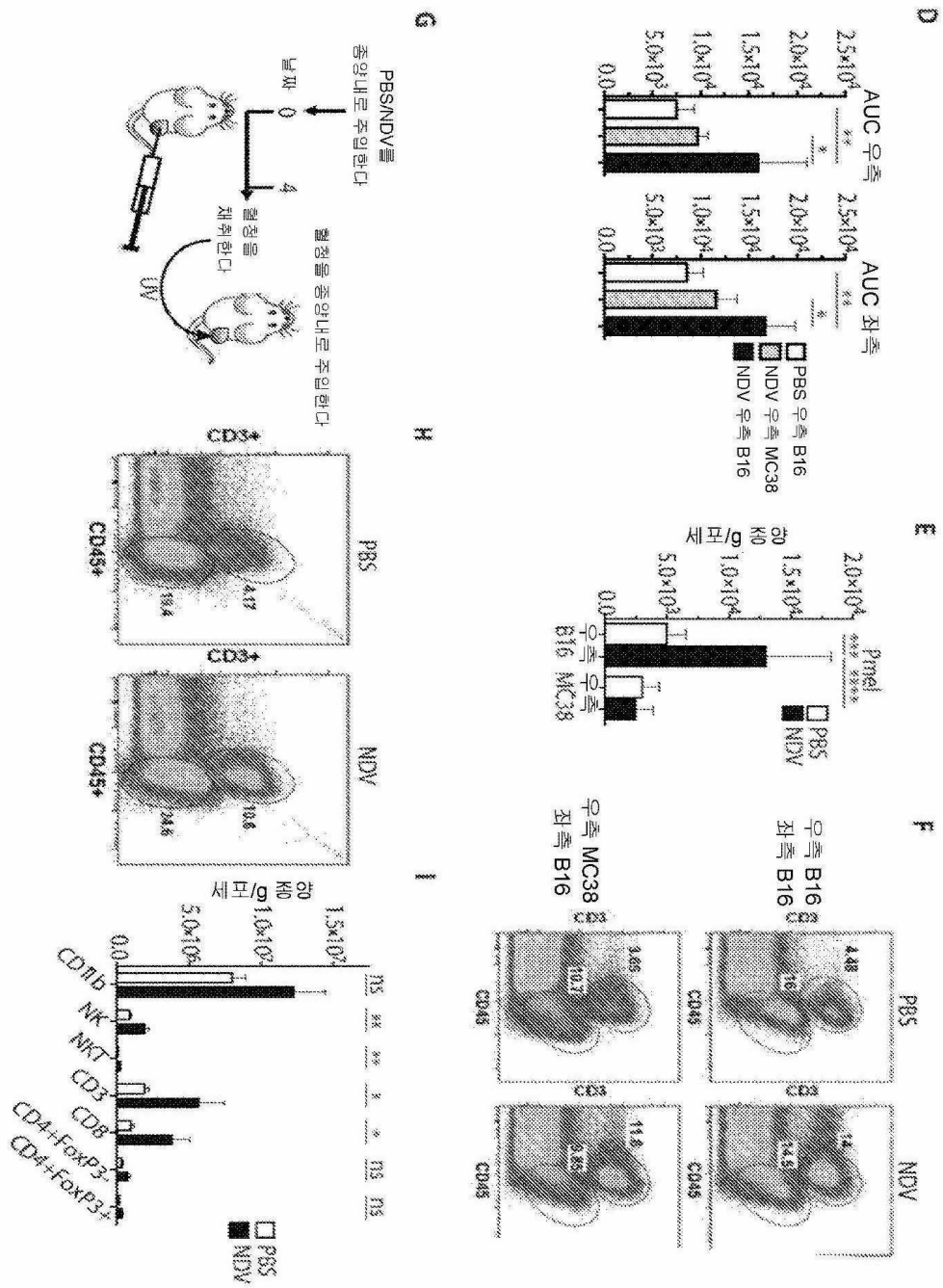
도면11



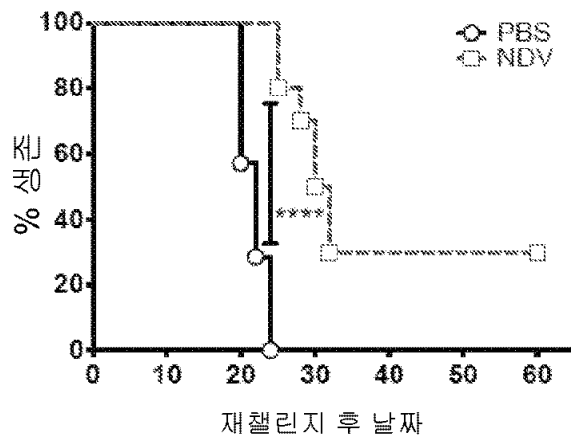
도면12a



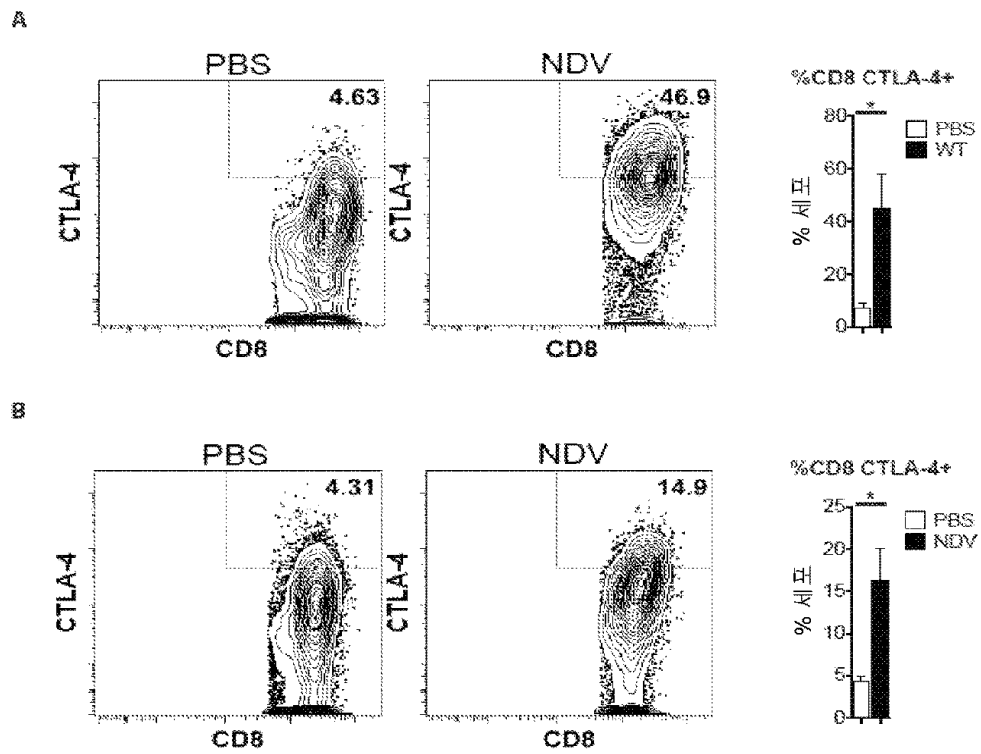
도면12b



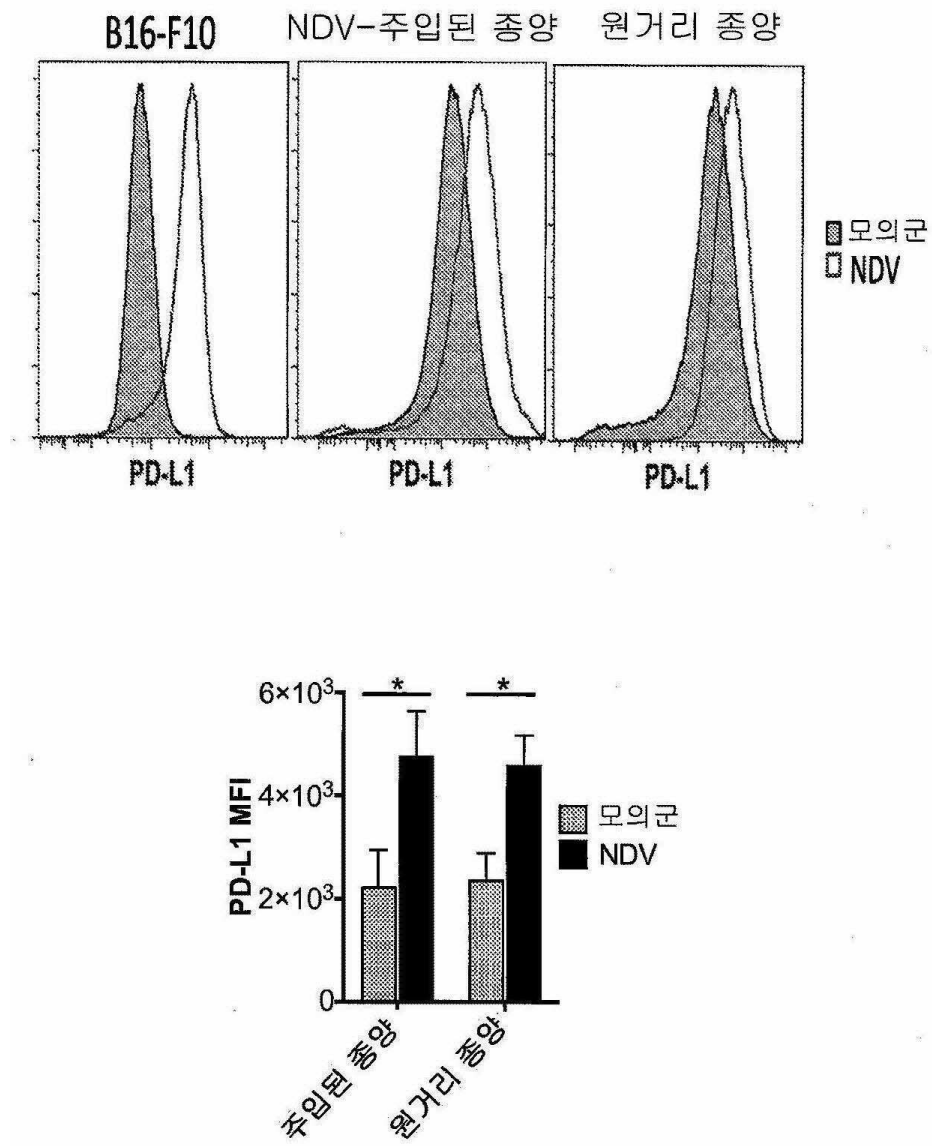
도면13



도면14

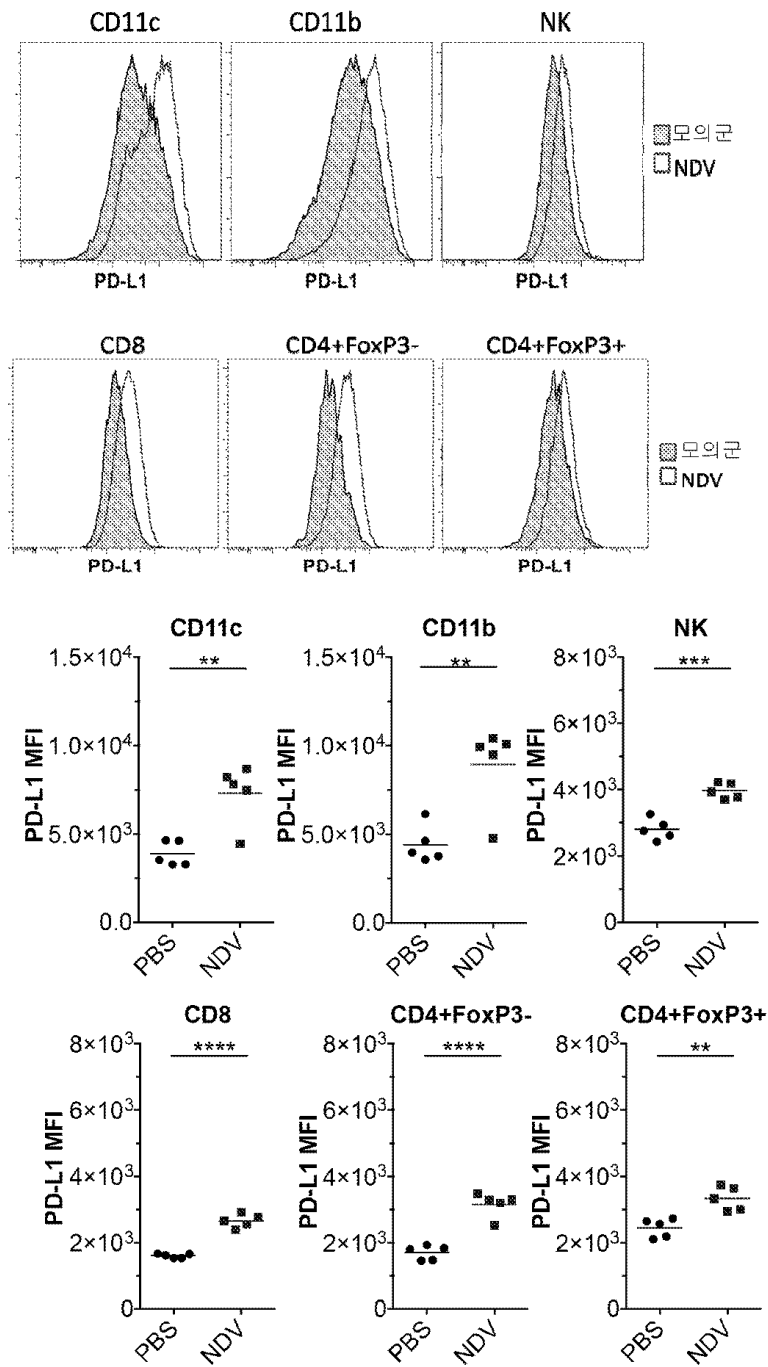


도면15a

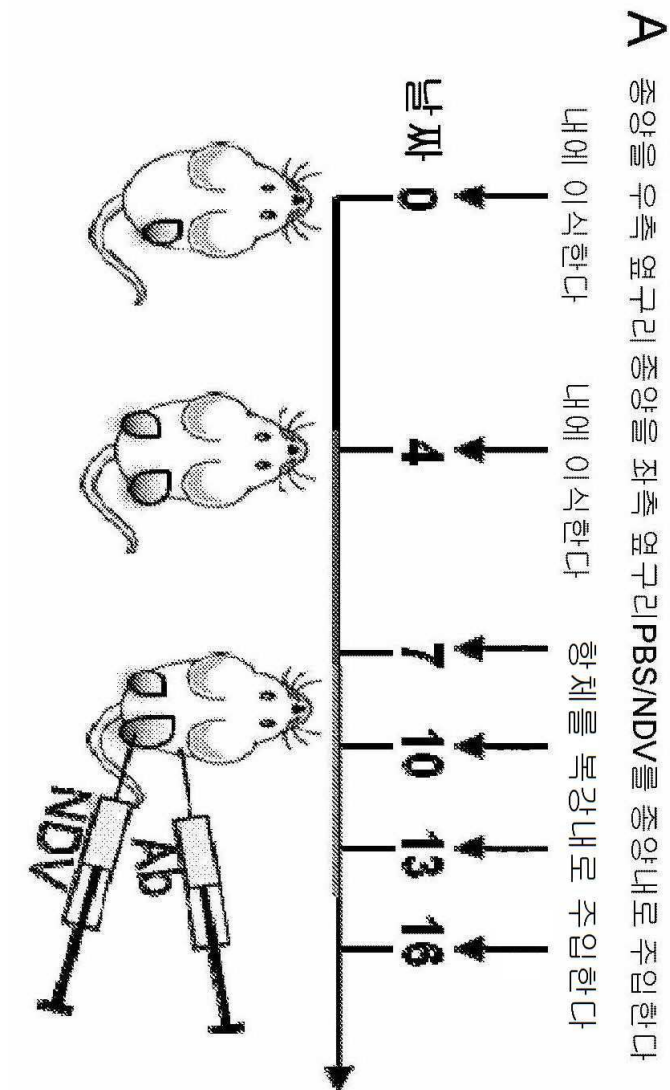




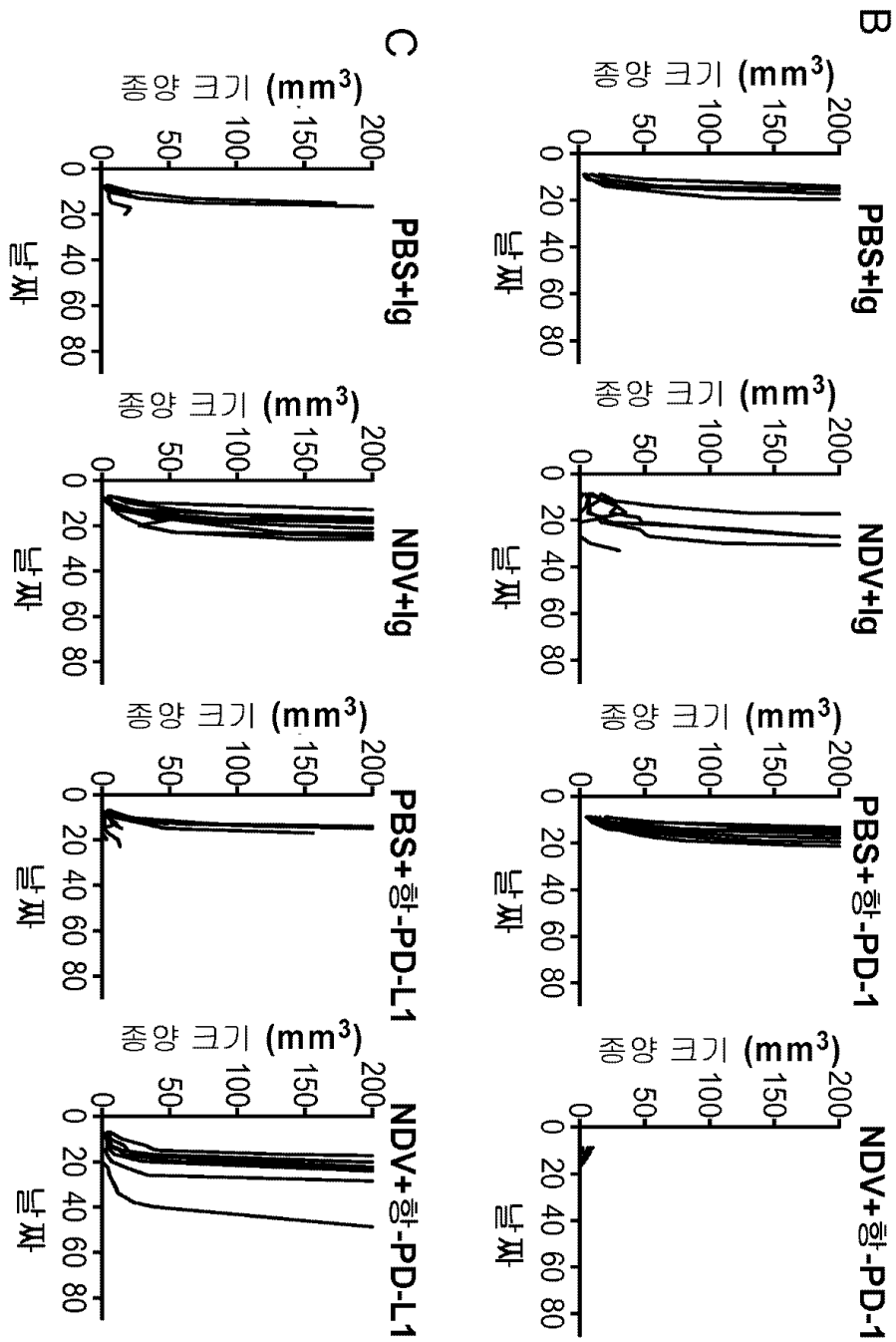
도면15b



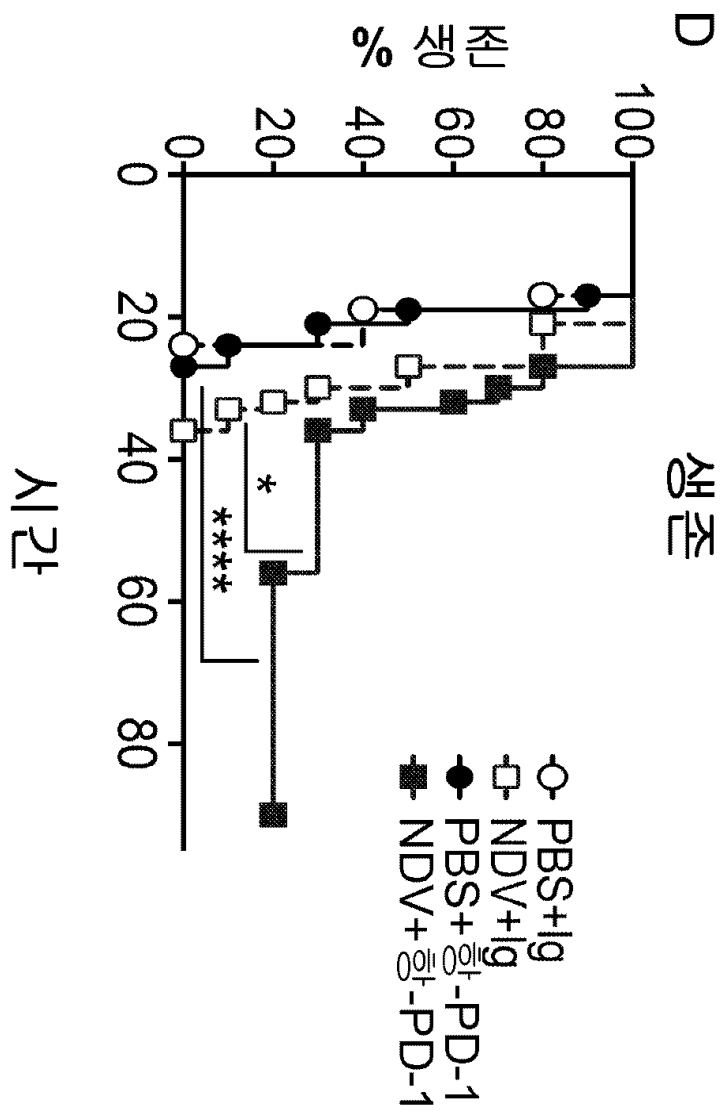
도면16a



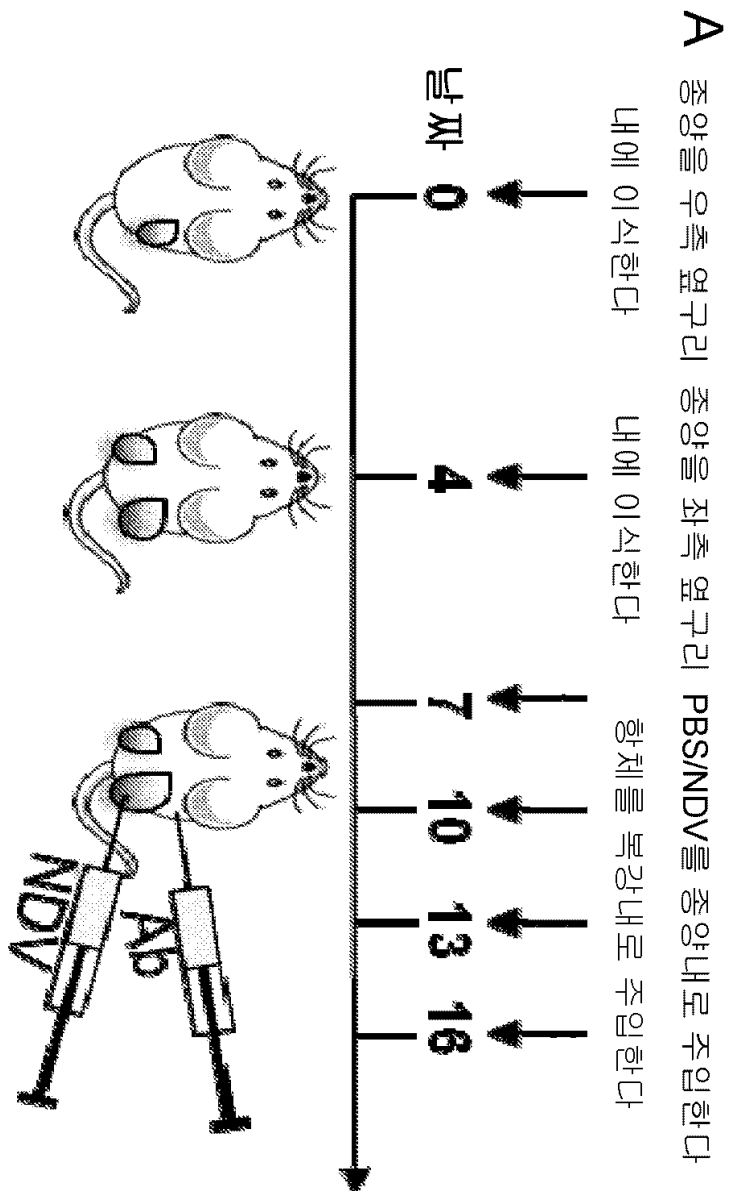
도면16b



도면16c

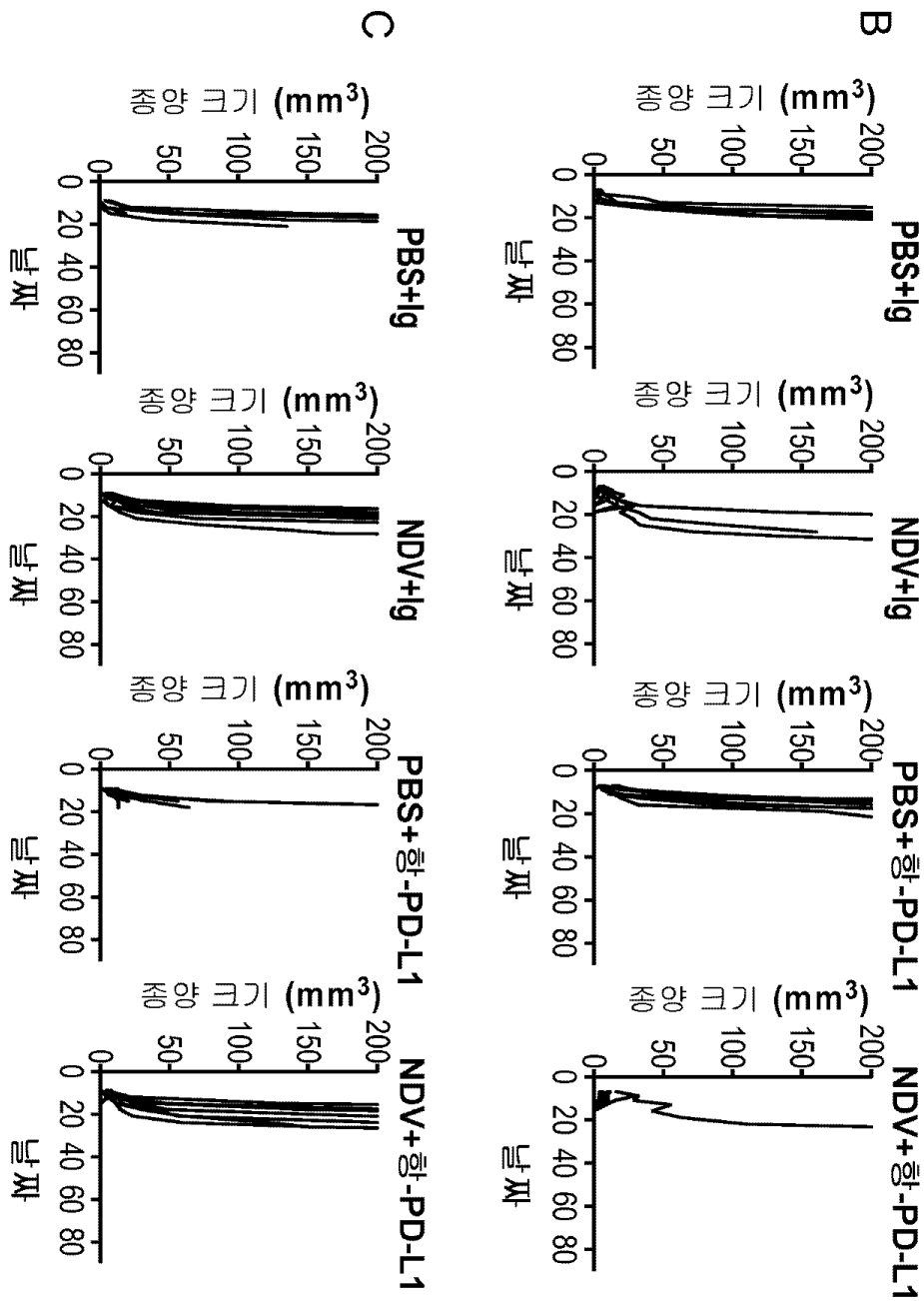


도면17a

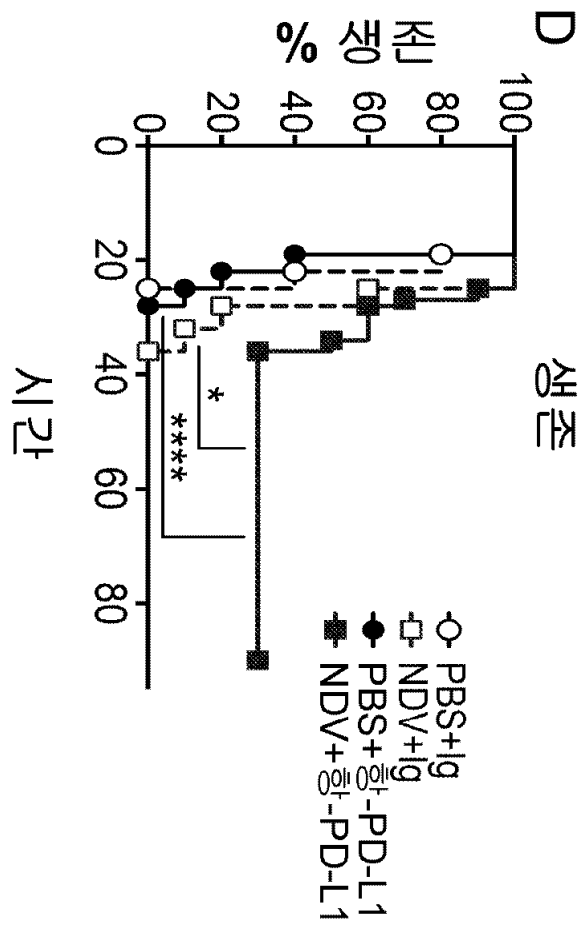




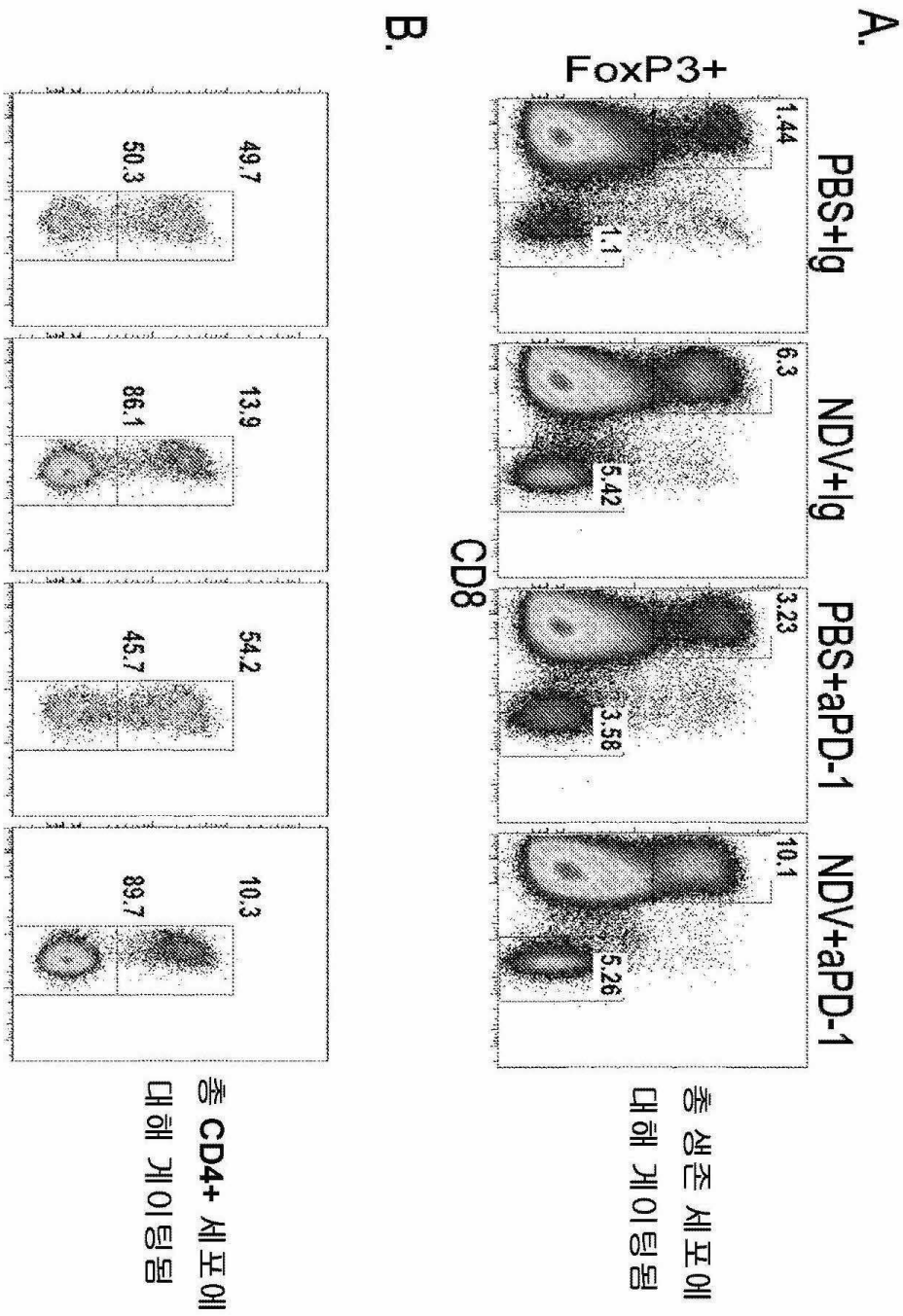
도면17b



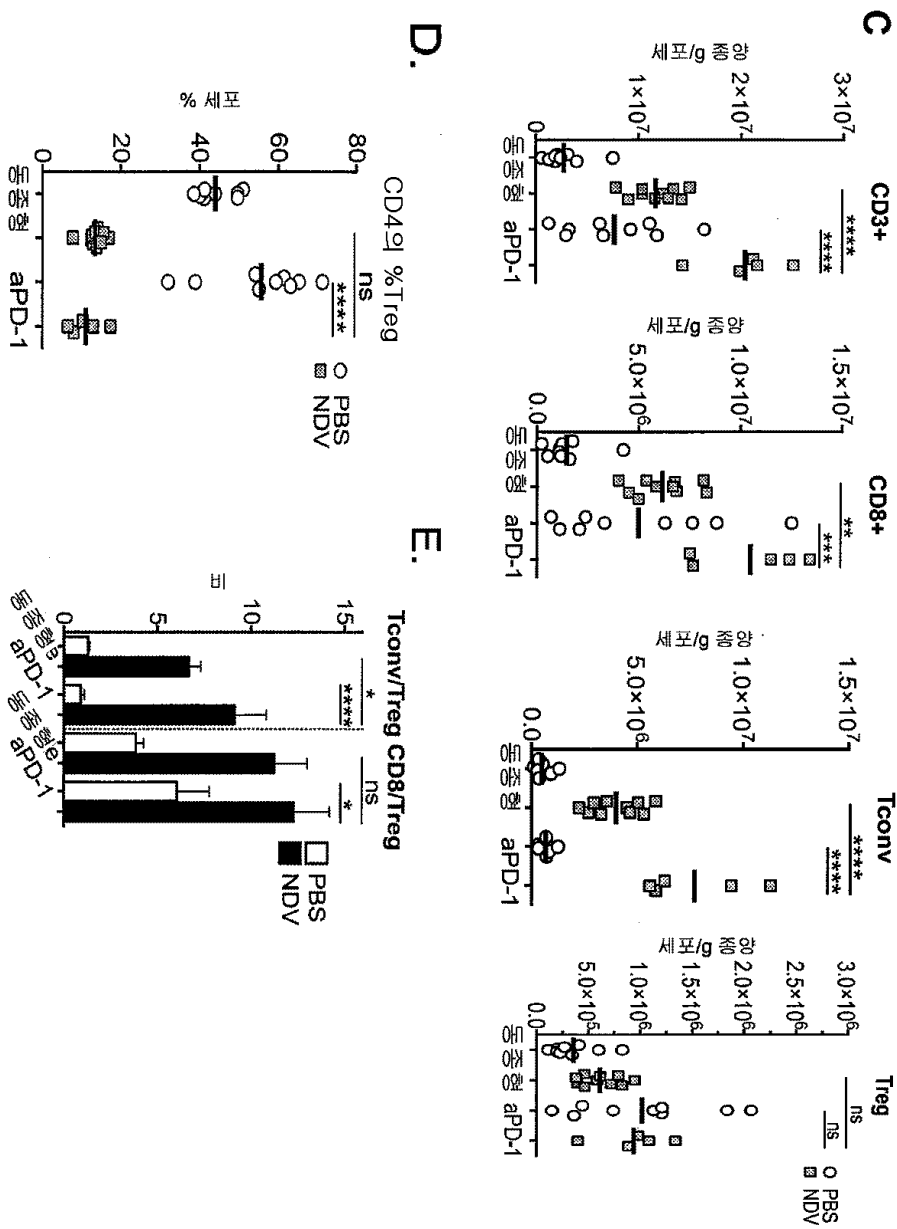
도면17c



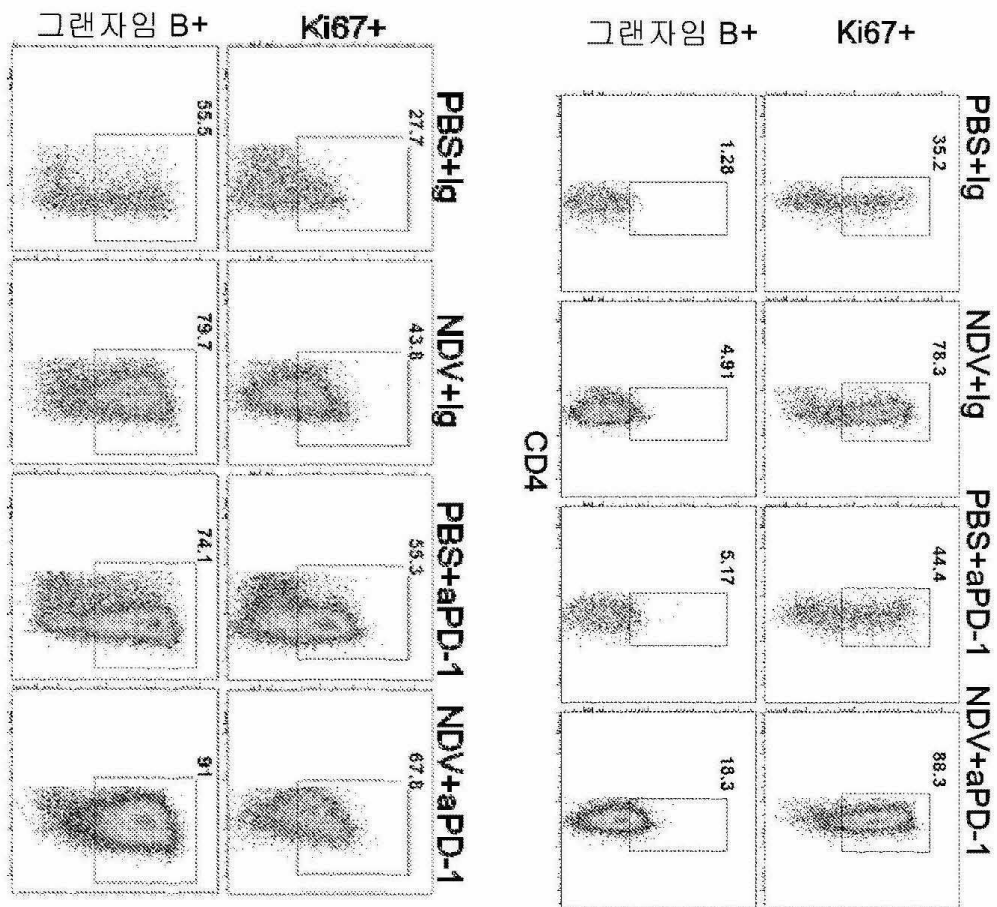
도면18a



도면18b

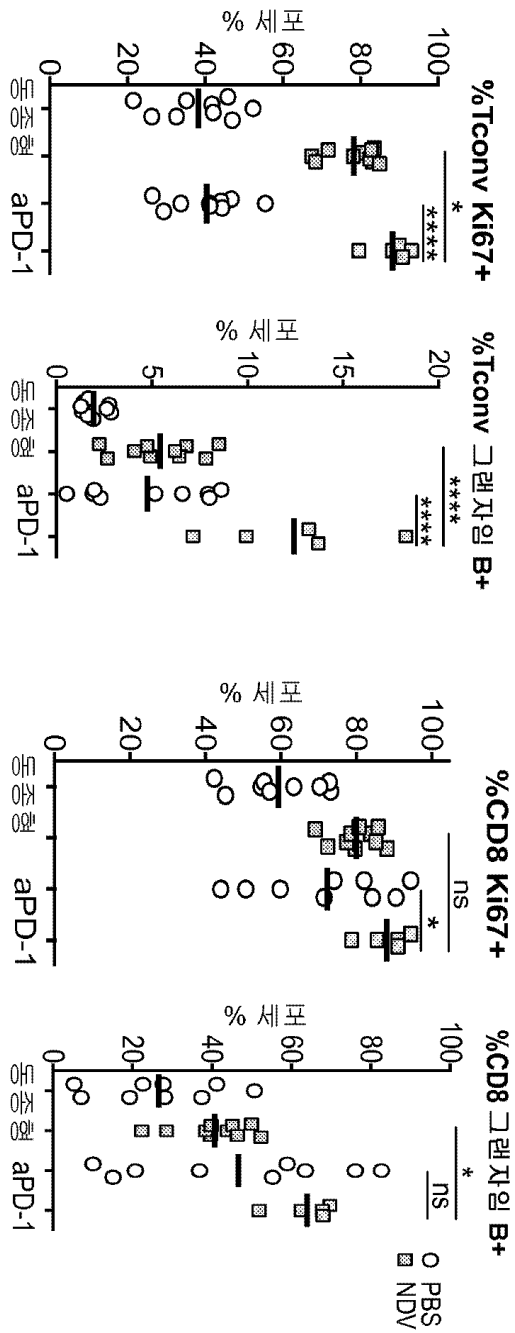


도면19a

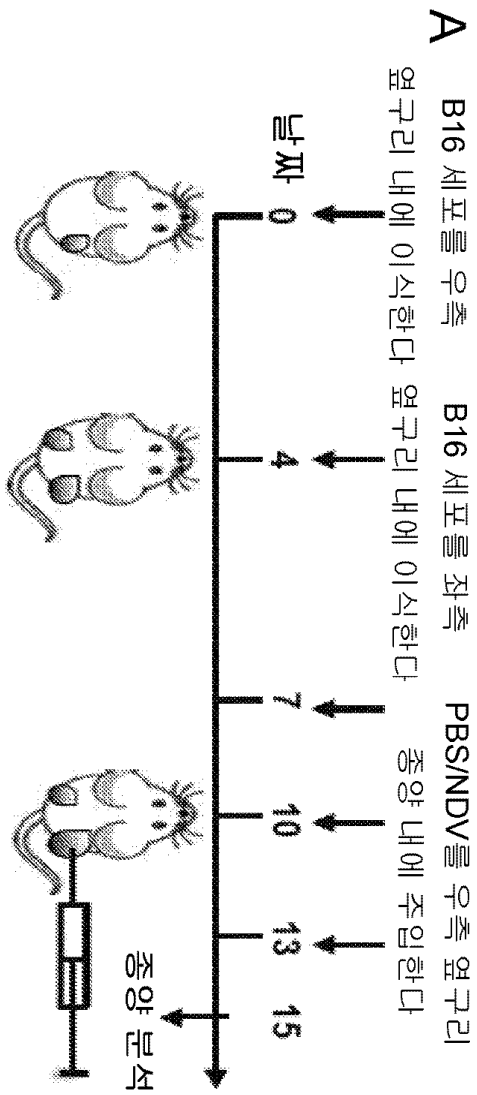




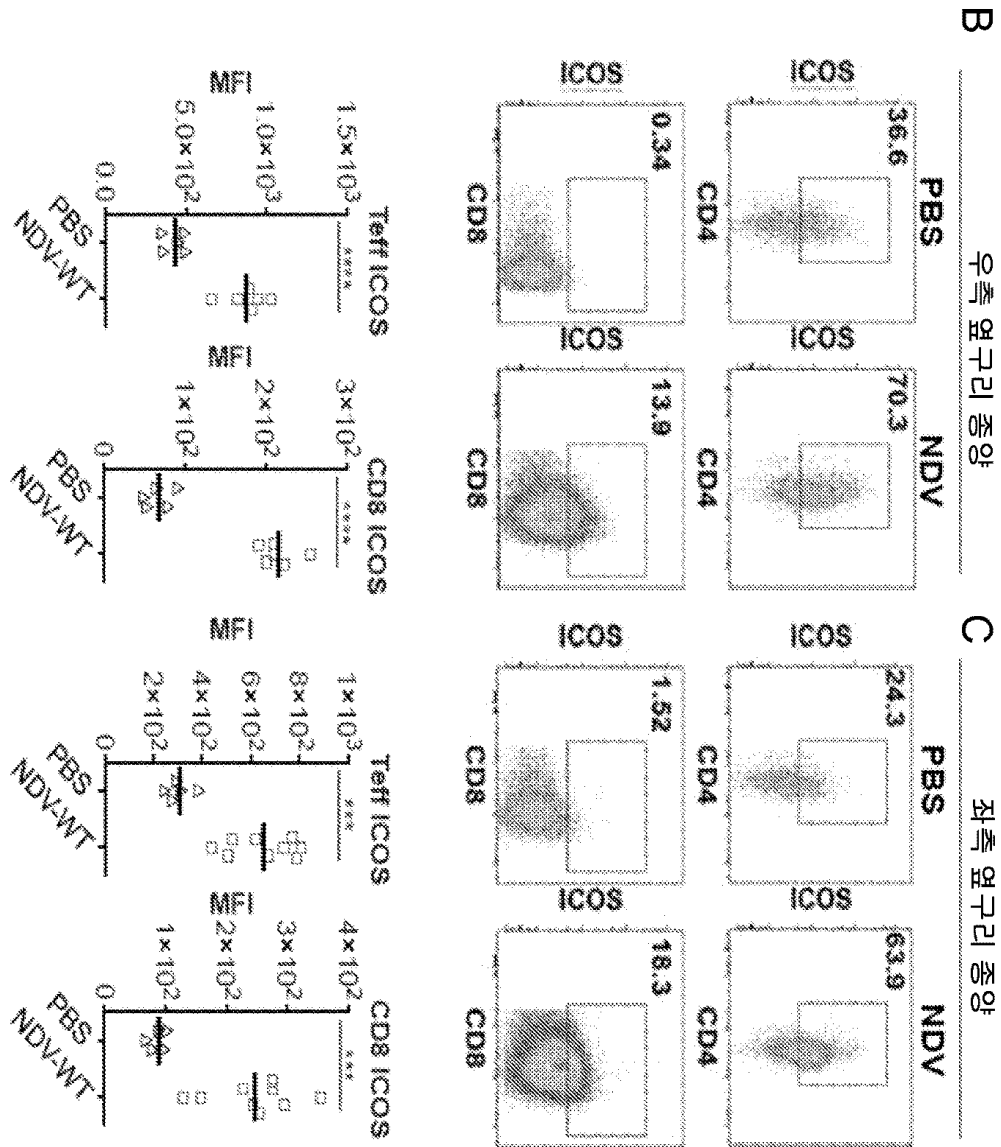
도면19b



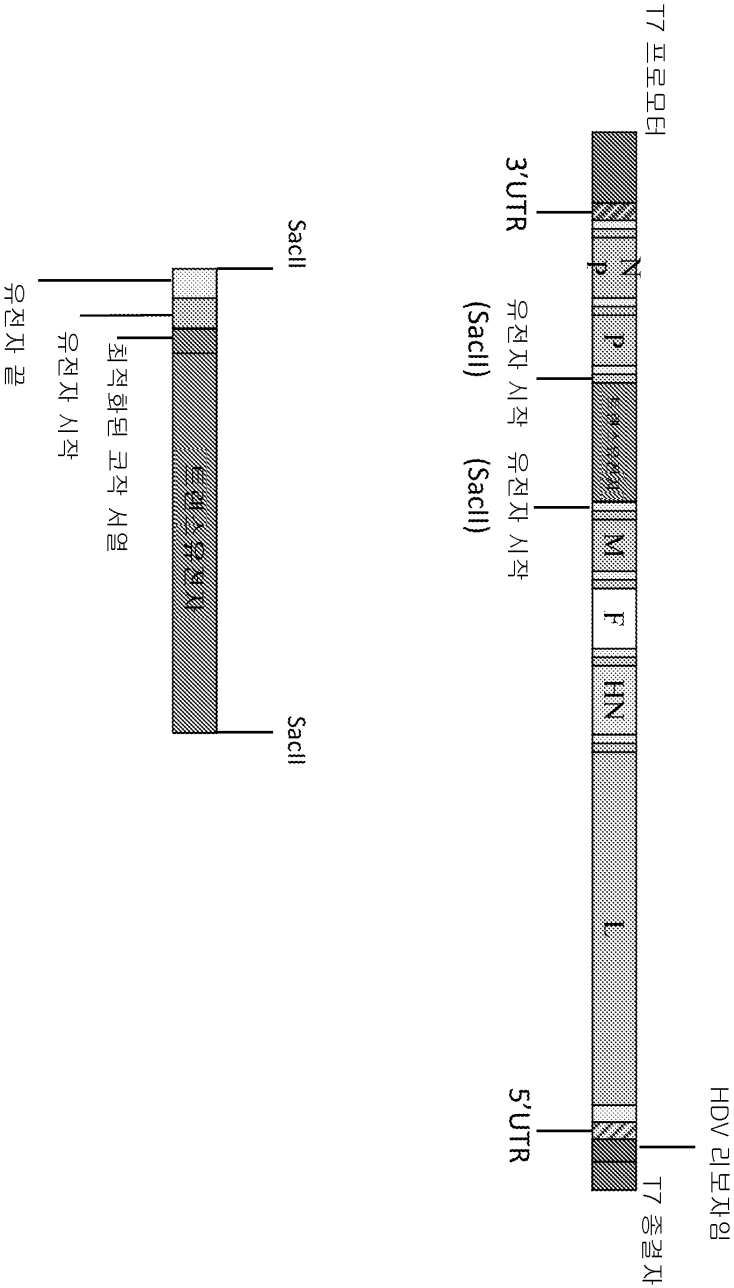
도면20a



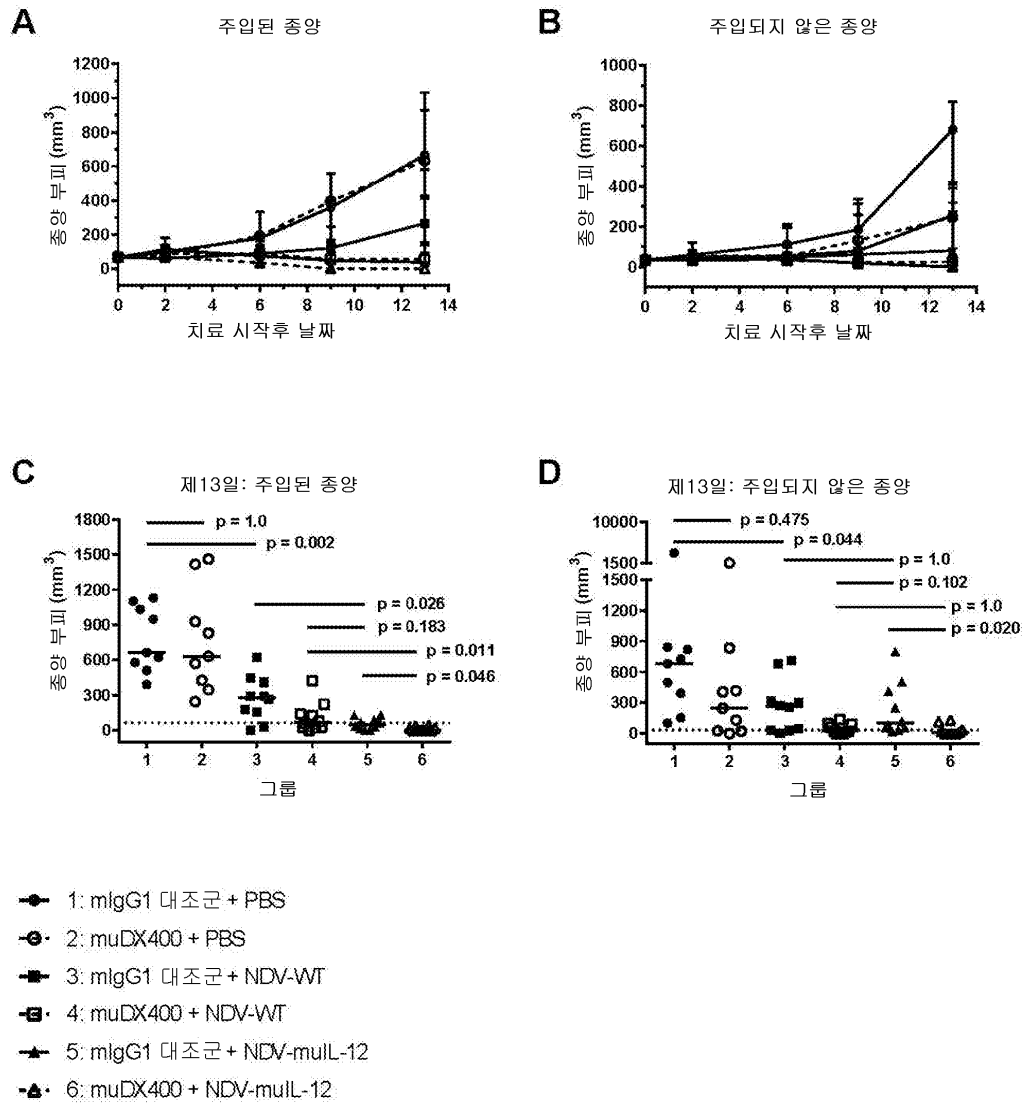
도면20b



도면21

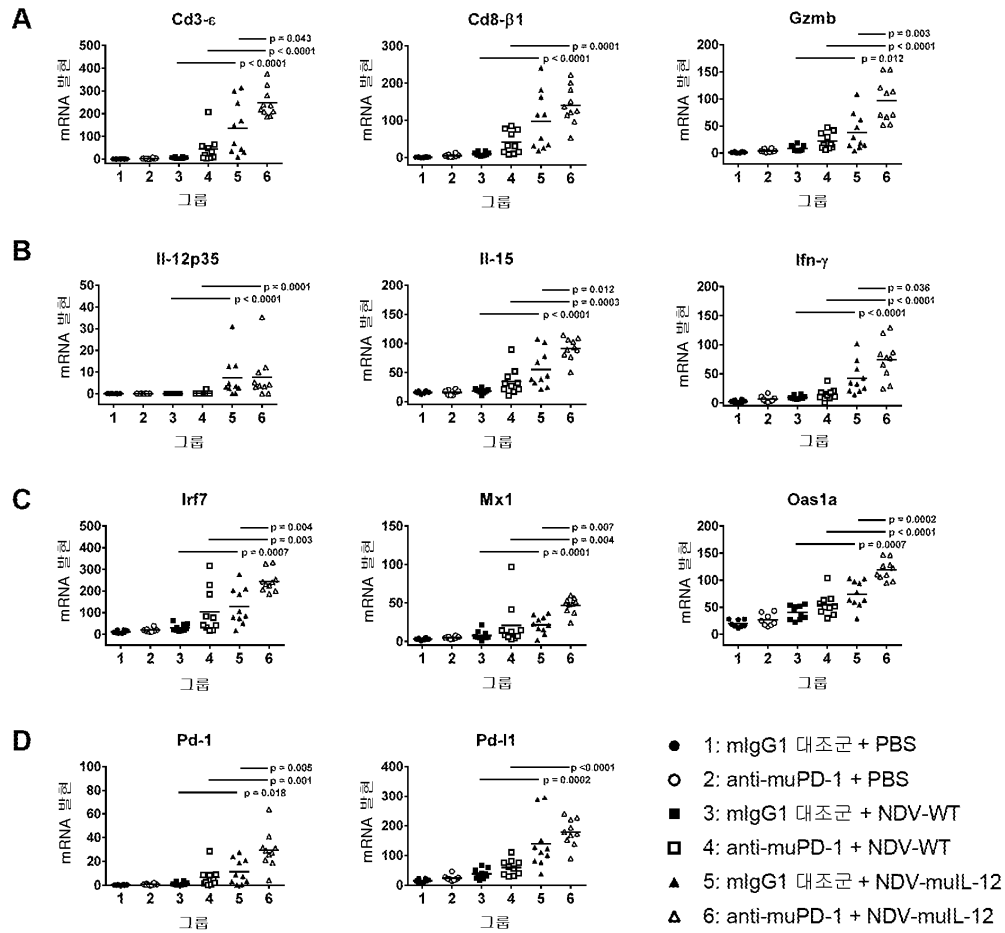


도면22

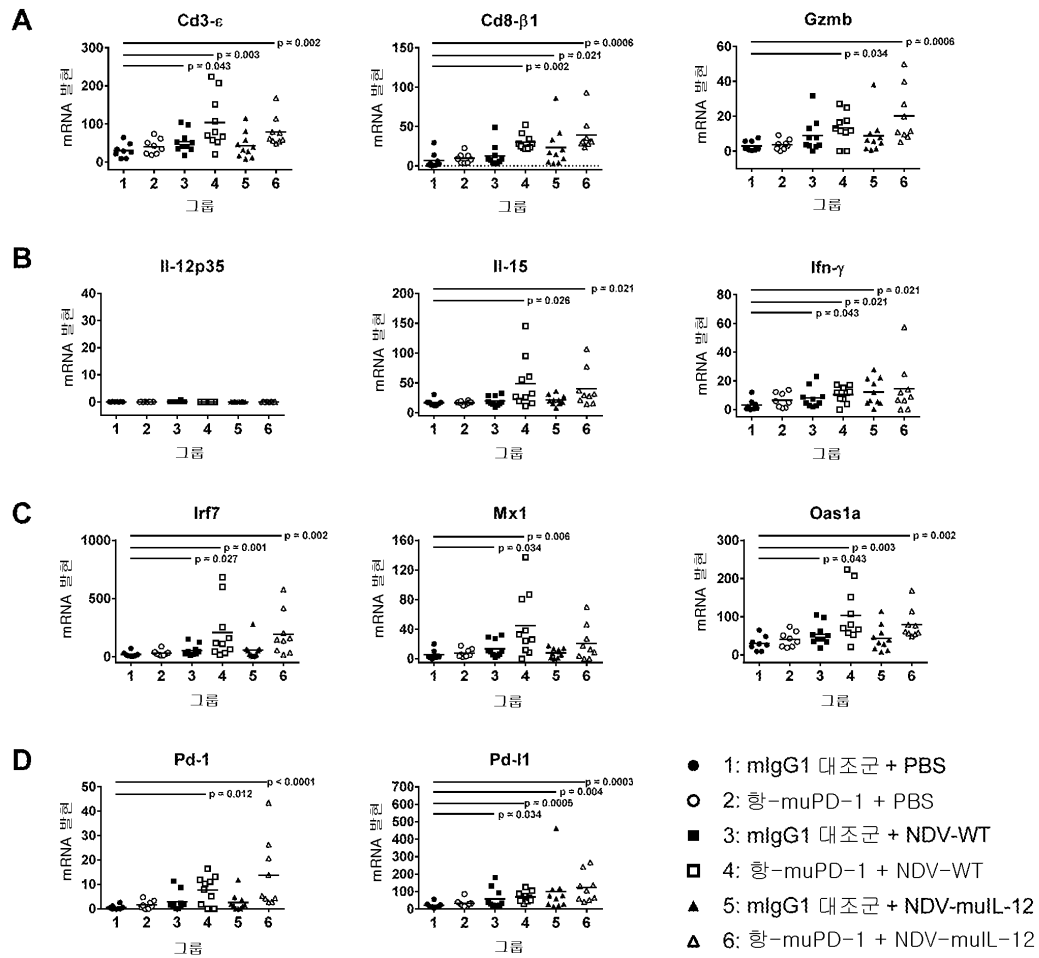




도면23

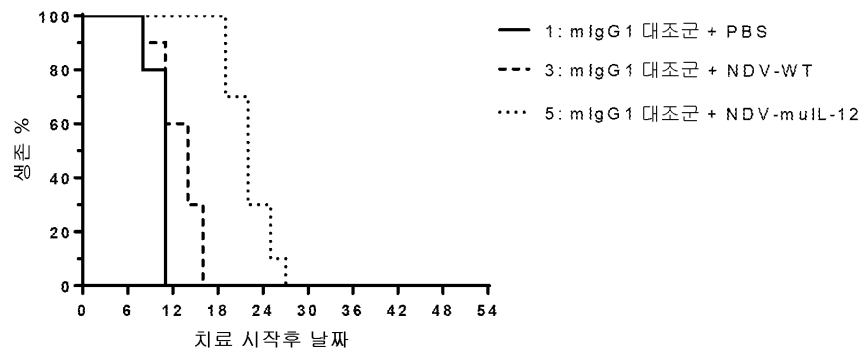


도면24

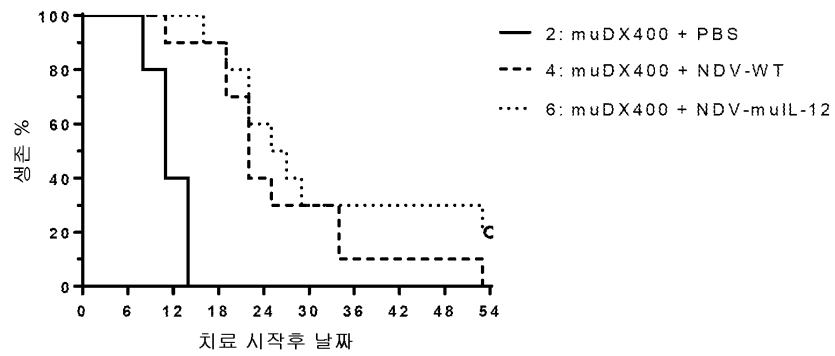


도면25

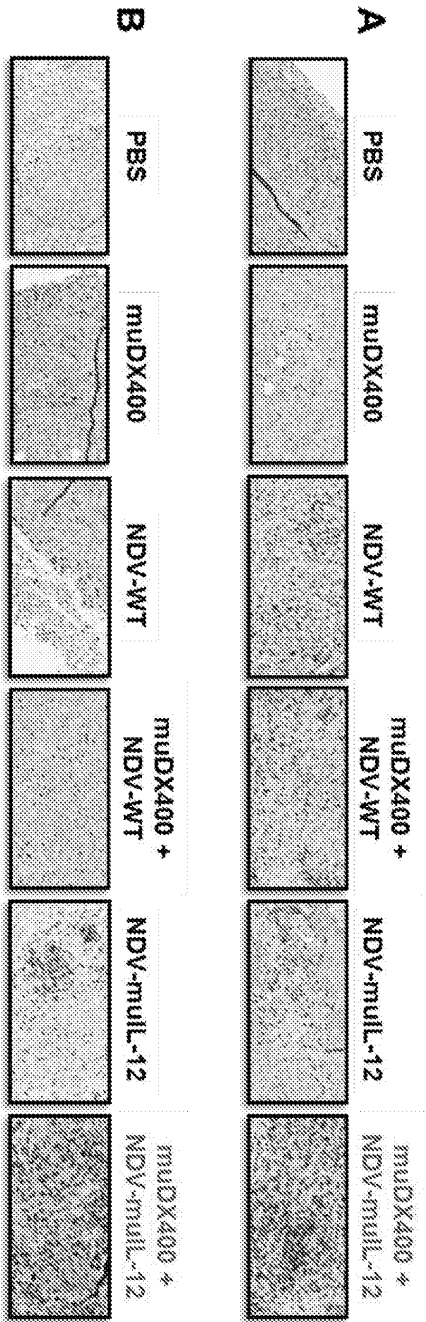
**A**



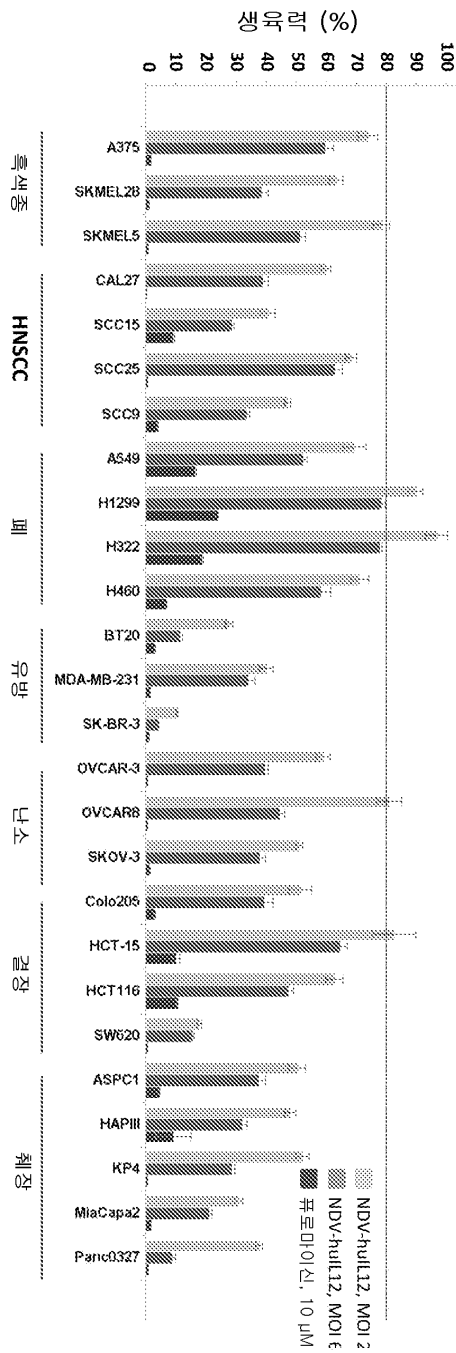
**B**



도면26

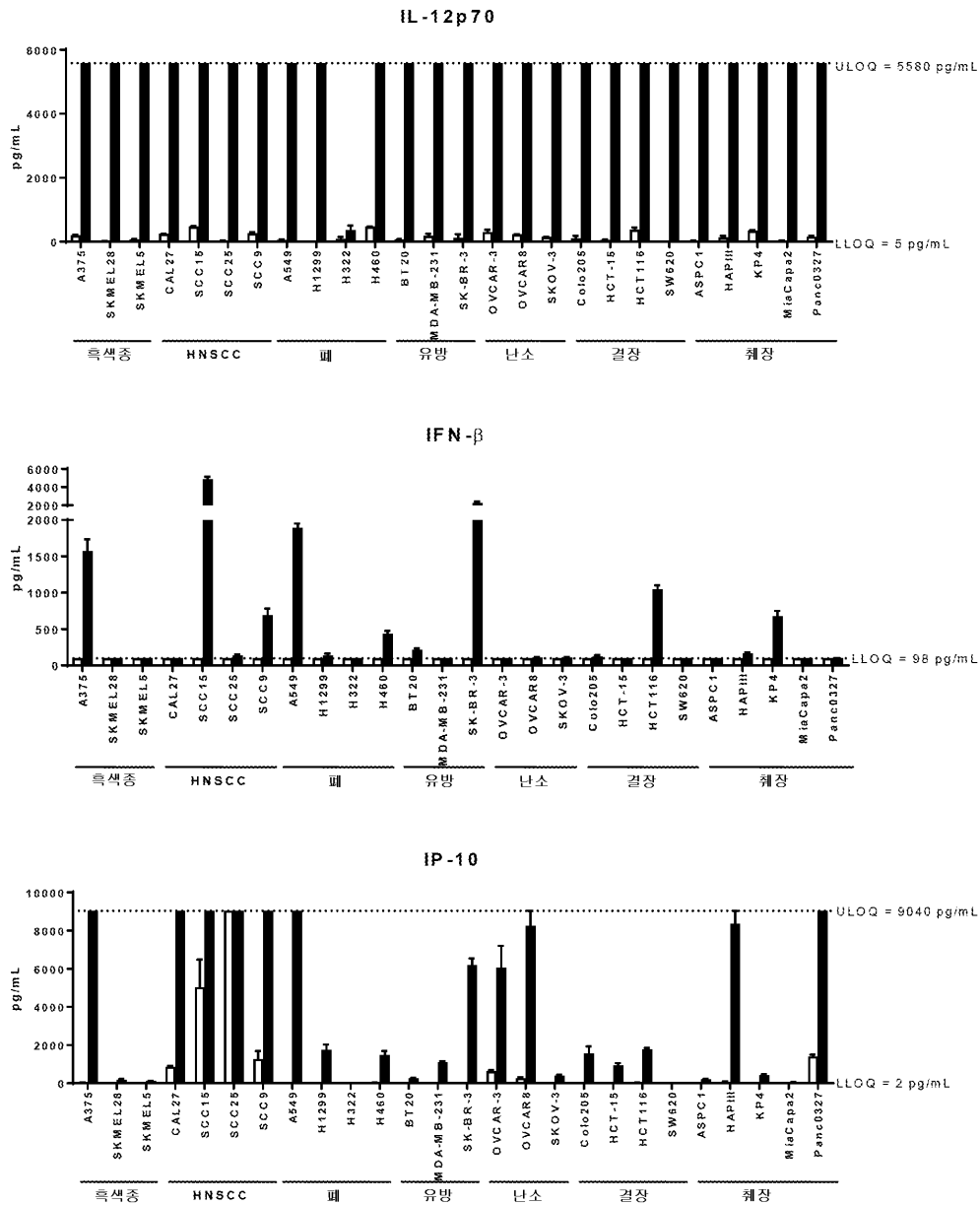


도면27a

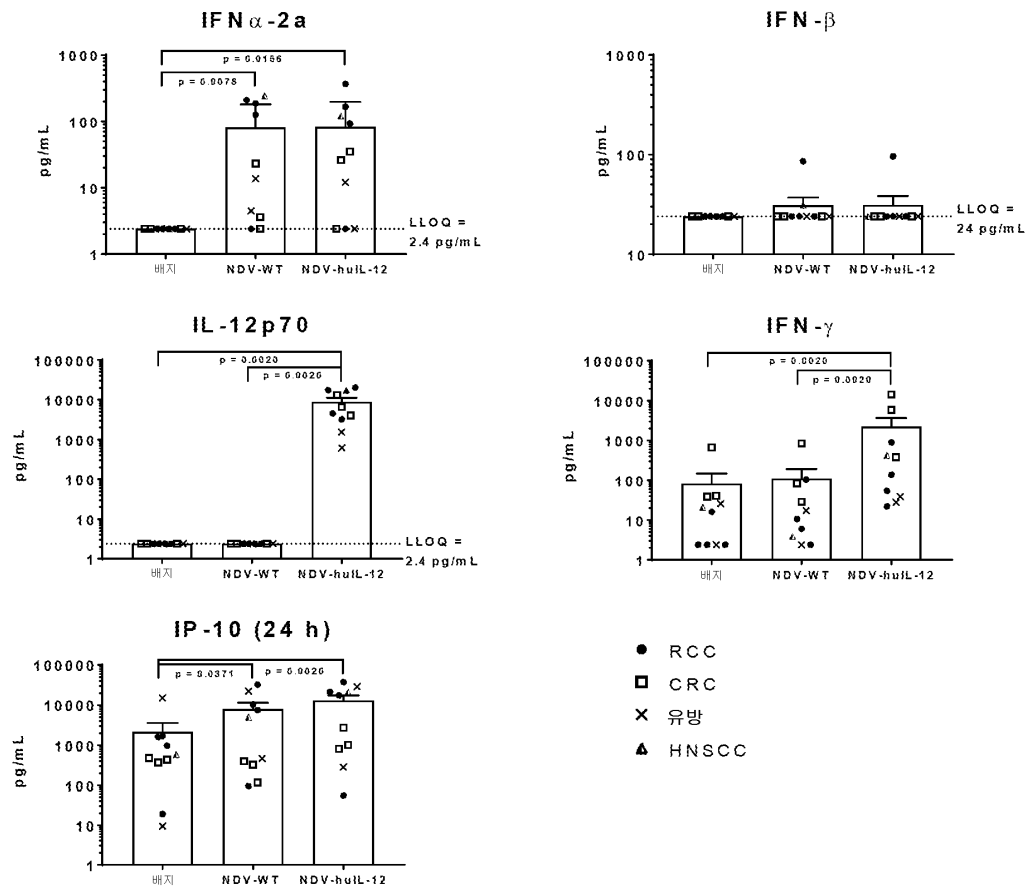




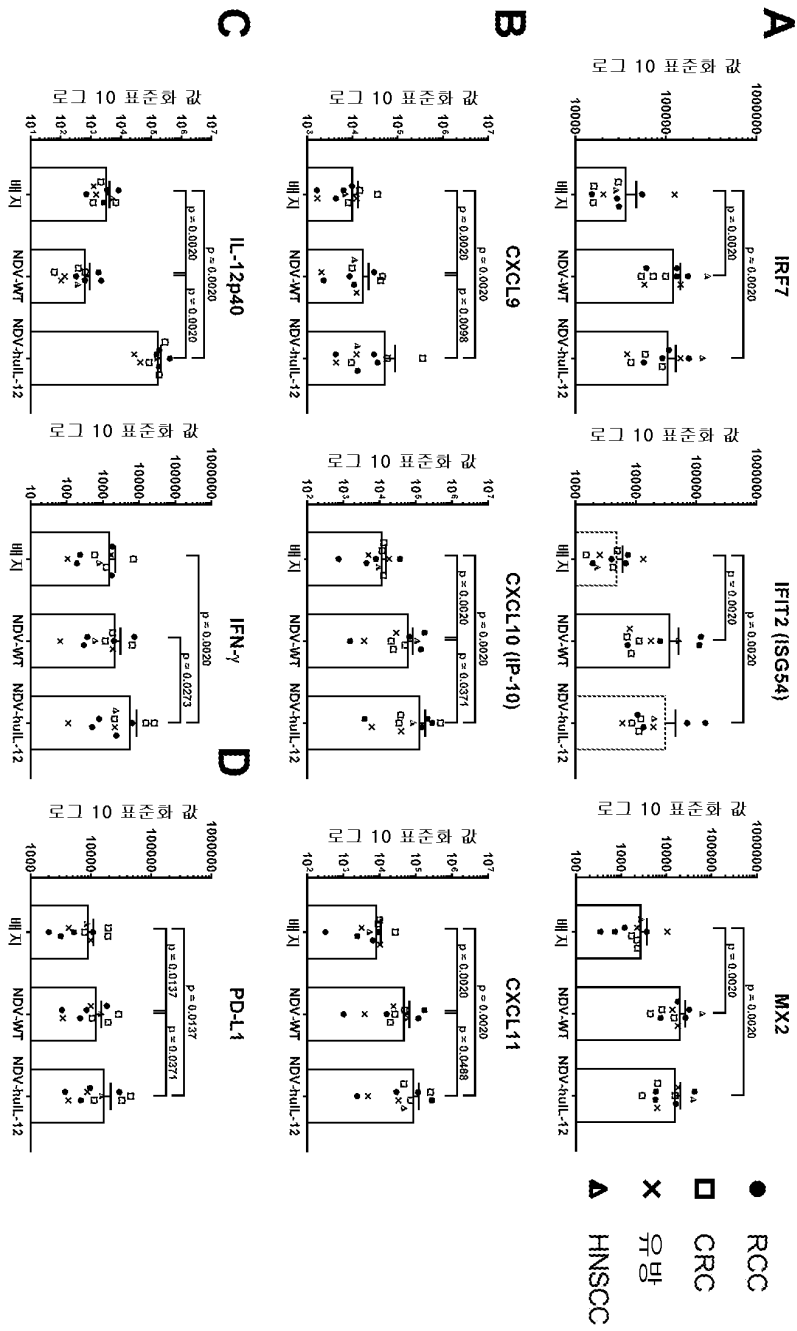
도면27b



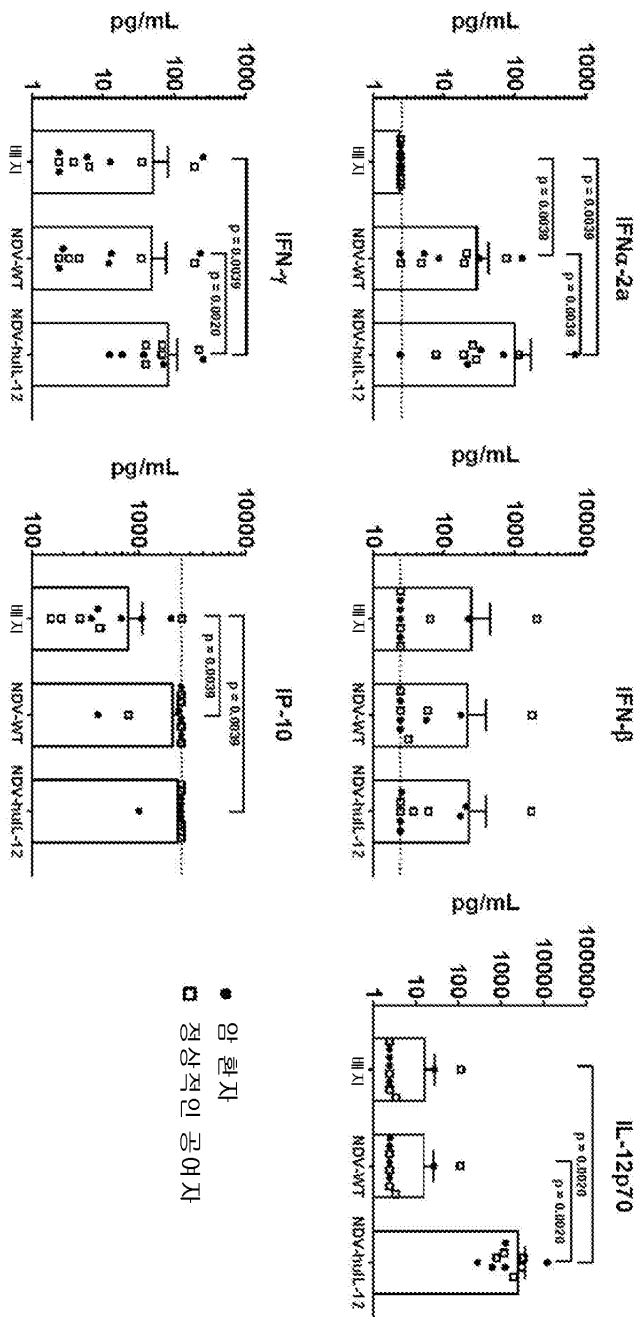
도면28



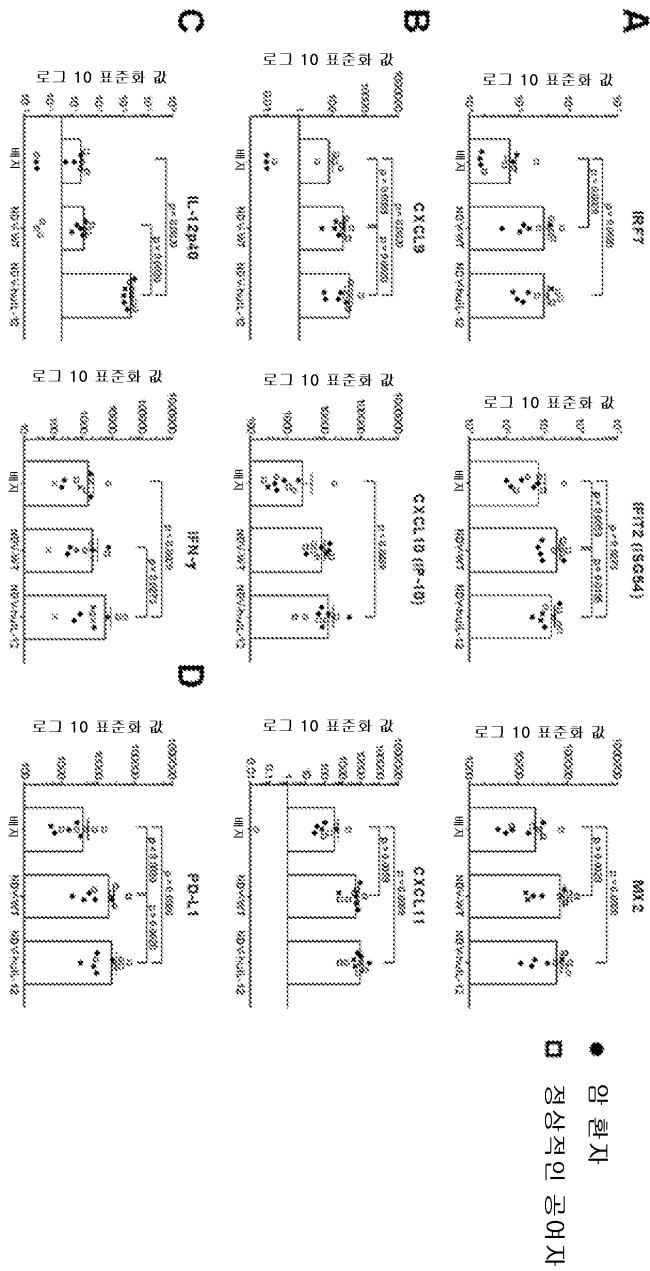
도면29



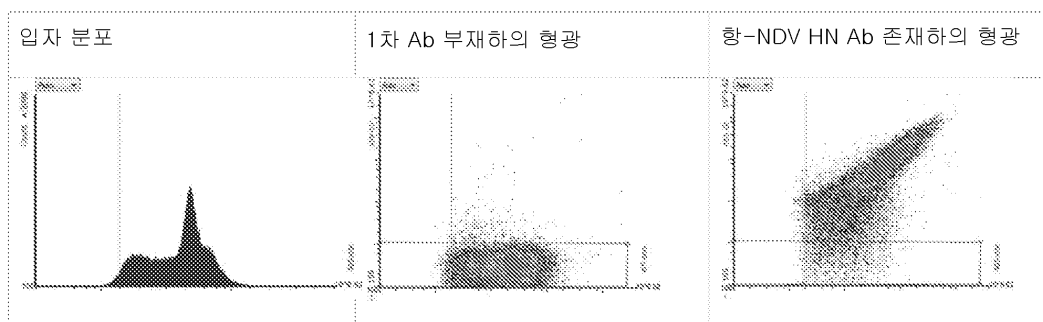
도면30



도면31

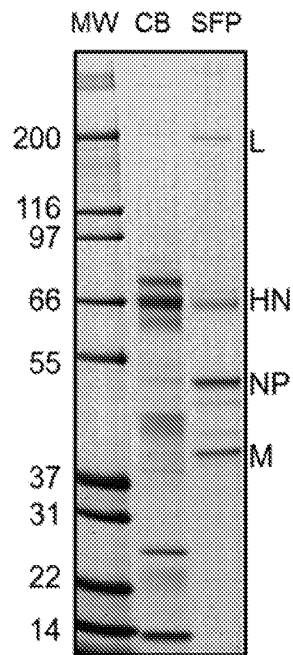


도면32

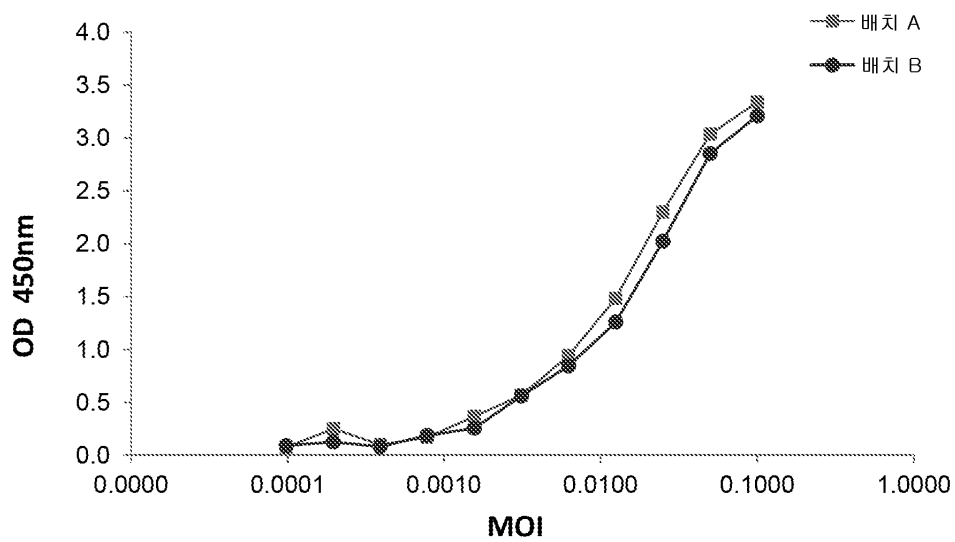




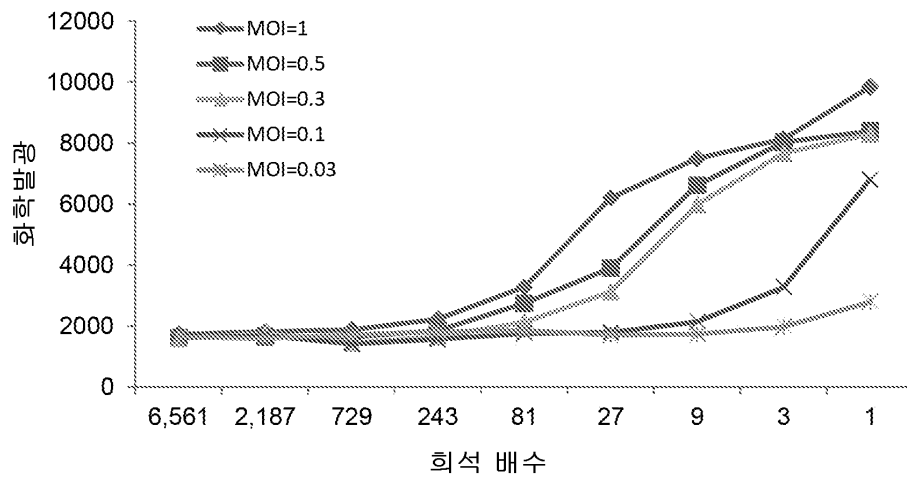
도면33



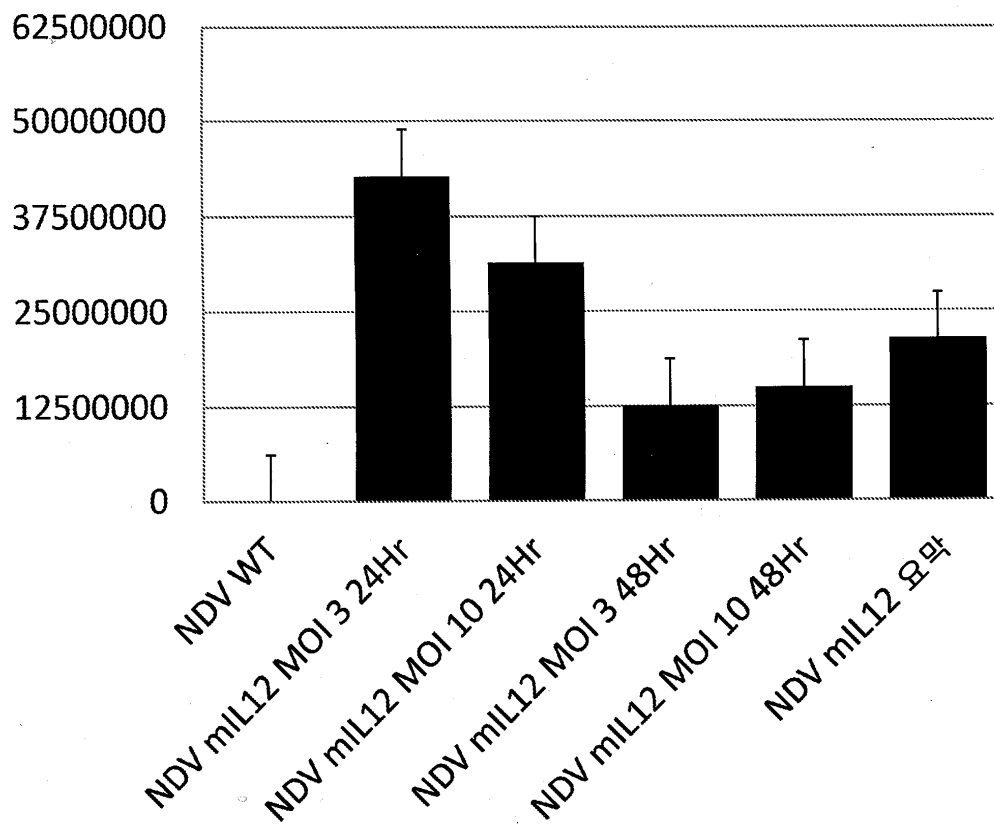
도면34



도면35

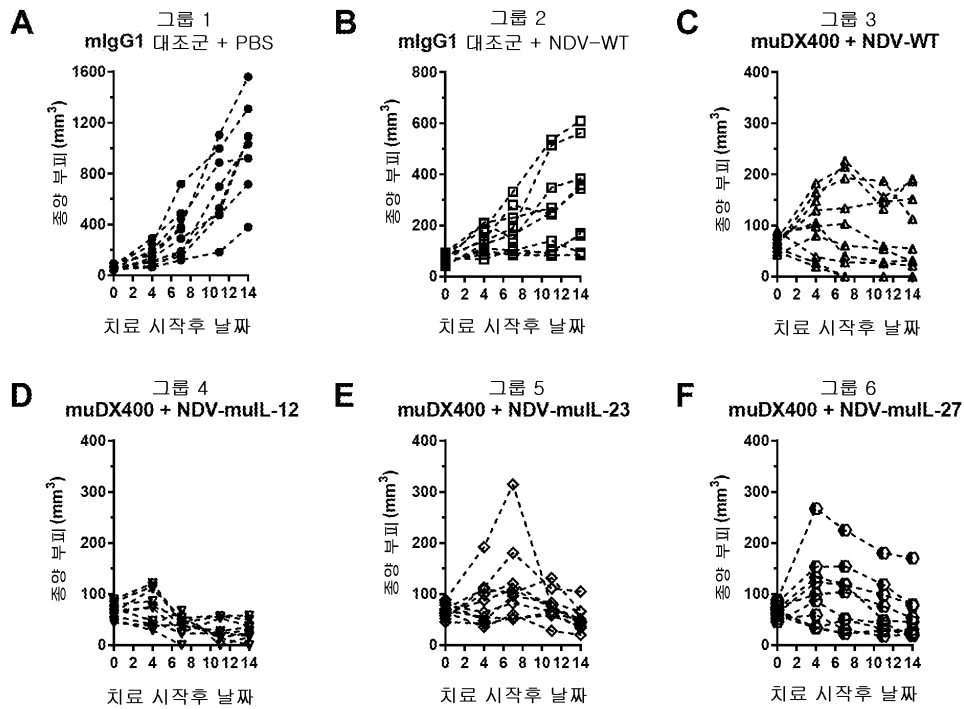


도면36



도면37a

# 주입된 종양



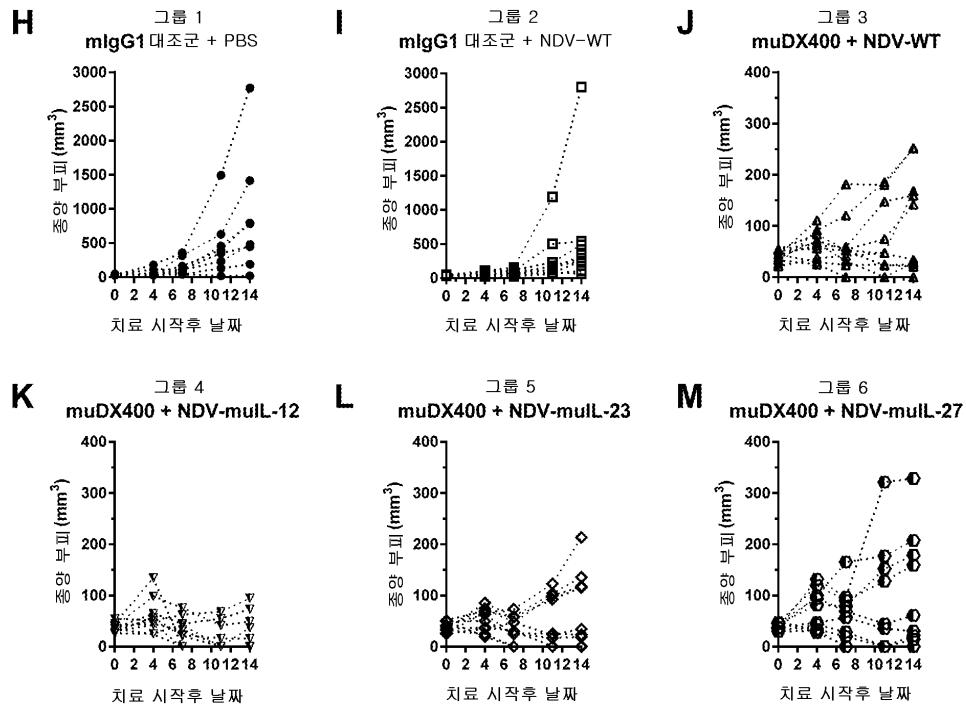
**G**

| 그룹 | 치료                          | 14일 종양 부피 (mm <sup>3</sup> ) |            |            | CRs         | PRs         |
|----|-----------------------------|------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|
|    |                             | 중간값                          | 68% CI, 하한 | 68% CI, 상한 |             |             |
| 1  | mlgG1 대조군 + PBS             | 1031                         | 920        | 1093       | 0/10        | 0/10        |
| 2  | mlgG1 대조군 + NDV-WT          | 344                          | 161        | 383        | 0/10        | 0/10        |
| 3  | muDX400 + NDV-WT            | 32                           | 21         | 152        | 2/10        | 4/10        |
| 4  | <b>muDX400 + NDV-muL-12</b> | <b>24</b>                    | <b>16</b>  | <b>38</b>  | <b>2/10</b> | <b>8/10</b> |
| 5  | muDX400 + NDV-muL-23        | 45                           | 37         | 66         | 0/10        | 9/10        |
| 6  | muDX400 + NDV-muL-27        | 31                           | 21         | 78         | 0/10        | 8/10        |

CI = 신뢰도 구간; CR = 완전한 퇴행; PR = 부분적인 퇴행.

도면37b

# 주입되지 않은 종양

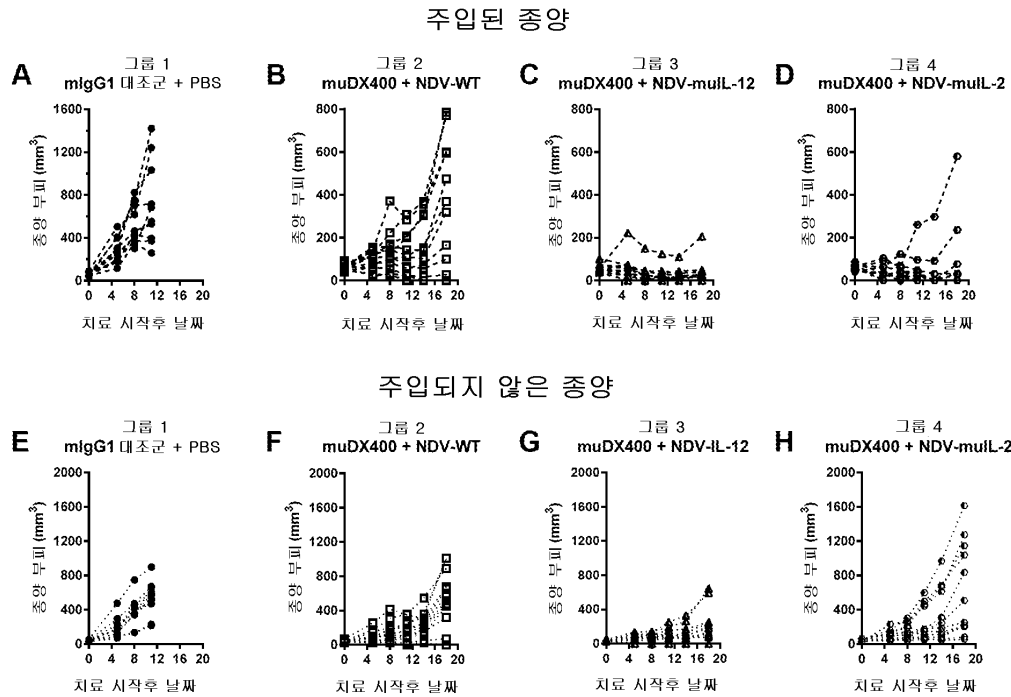


**N**

| 그룹 | 치료                          | 14일 종양 부피 (mm <sup>3</sup> ) |            |            | CRs         | PRs         |
|----|-----------------------------|------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|
|    |                             | 중간값                          | 68% CI, 하한 | 68% CI, 상한 |             |             |
| 1  | mlgG1 대조군 + PBS             | 1031                         | 920        | 1093       | 0/10        | 0/10        |
| 2  | mlgG1 대조군 + NDV-WT          | 344                          | 161        | 383        | 0/10        | 0/10        |
| 3  | muDX400 + NDV-WT            | 32                           | 21         | 152        | 1/10        | 3/10        |
| 4  | <b>muDX400 + NDV-muL-12</b> | <b>24</b>                    | <b>16</b>  | <b>38</b>  | <b>5/10</b> | <b>2/10</b> |
| 5  | muDX400 + NDV-muL-23        | 45                           | 37         | 66         | 3/10        | 2/10        |
| 6  | muDX400 + NDV-muL-27        | 31                           | 21         | 78         | 2/10        | 0/10        |

CI = 신뢰도 구간; CR = 완전한 퇴행; PR = 부분적인 퇴행.

도면38a



도면38b

38i

| 주입된 종양 |                              |                              |            |            |             |             |
|--------|------------------------------|------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 그룹     | 치료                           | 18일 종양 부피 (mm <sup>3</sup> ) |            |            | CRs         | PRs         |
|        |                              | 중간값                          | 68% CI, 하한 | 68% CI, 상한 |             |             |
| 1*     | migG1 대조군 + PBS              | 552                          | 394        | 1033       | 0/12        | 0/12        |
| 2      | muDX400 + NDV-WT             | 319                          | 99         | 596        | 2/12        | 1/12        |
| 3      | <b>muDX400 + NDV-muIL-12</b> | <b>18</b>                    | <b>15</b>  | <b>29</b>  | <b>4/12</b> | <b>7/12</b> |
| 4      | muDX400 + NDV-muIL-2         | 0                            | 0          | 32         | 6/12        | 4/12        |

CI = 신뢰도 구간; CR = 완전한 퇴행; PR = 부분적인 퇴행

\*상기 그룹의 동물 대부분이 전체 종양 부피가 2000 mm<sup>3</sup>에 달하거나 건강이 불량하였기 때문에 상기 동물들을 제14일에 종양 측정하기에 앞서 안락사시켰으므로 제11일에 대한 값을 나타낸다.

38j

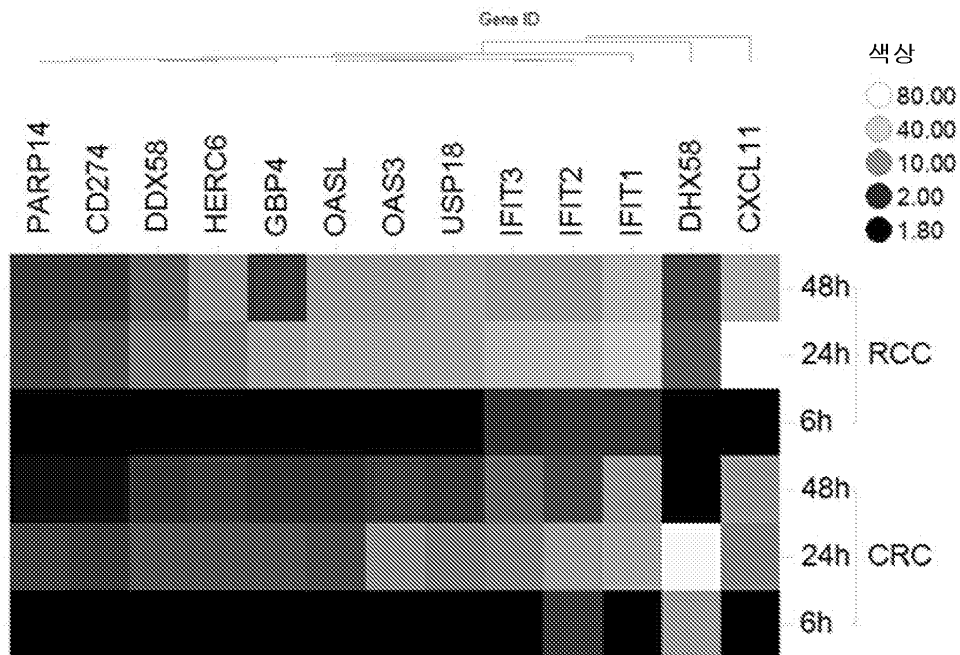
| 주입되지 않은 종양 |                              |                              |            |            |             |             |
|------------|------------------------------|------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 그룹         | 치료                           | 18일 종양 부피 (mm <sup>3</sup> ) |            |            | CRs         | PRs         |
|            |                              | 중간값                          | 68% CI, 하한 | 68% CI, 상한 |             |             |
| 1*         | migG1 대조군 + PBS              | 540                          | 468        | 654        | 0/12        | 0/12        |
| 2          | muDX400 + NDV-WT             | 512                          | 448        | 679        | 1/12        | 0/12        |
| 3          | <b>muDX400 + NDV-muIL-12</b> | <b>130</b>                   | <b>102</b> | <b>244</b> | <b>2/12</b> | <b>0/12</b> |
| 4          | muDX400 + NDV-muIL-2         | 253                          | 207        | 1036       | 0/12        | 0/12        |

CI = 신뢰도 구간; CR = 완전한 퇴행; PR = 부분적인 퇴행

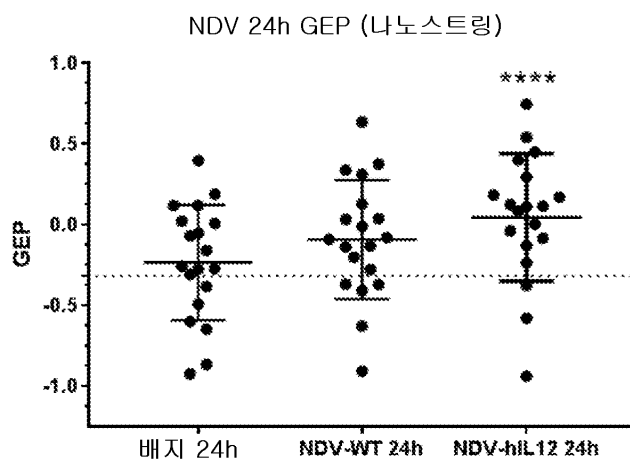
\*상기 그룹의 동물 대부분이 전체 종양 부피가 2000 mm<sup>3</sup>에 달하거나 건강이 불량하였기 때문에 상기 동물들을 제14일에 종양 측정하기에 앞서 안락사시켰으므로 제11일에 대한 값을 나타낸다.



도면39



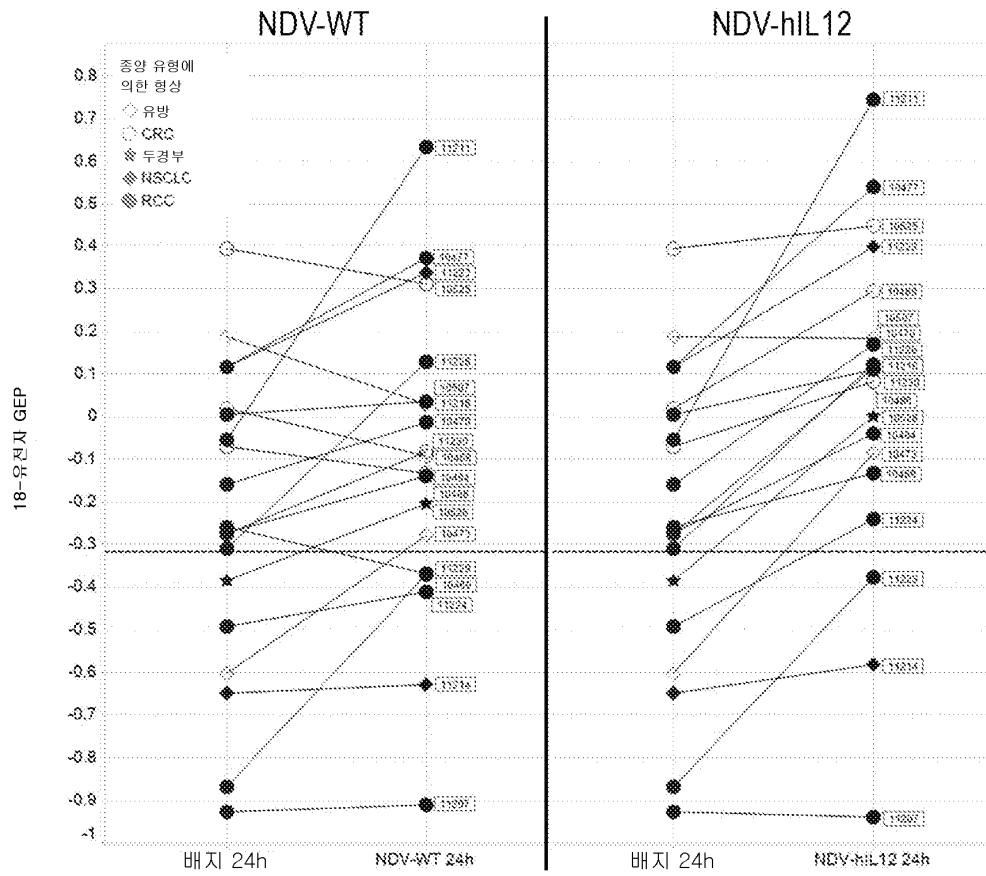
도면40a



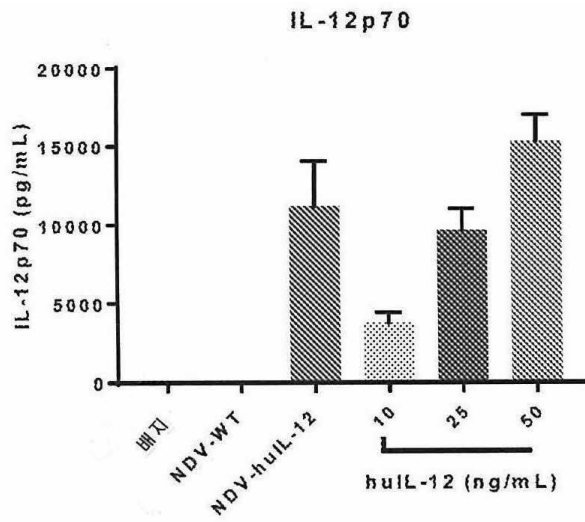
ANOVA(프리드만 검정)에 이어서 튜스 다중 비교 검정

\*\*\*\*  $P < 0.0001$

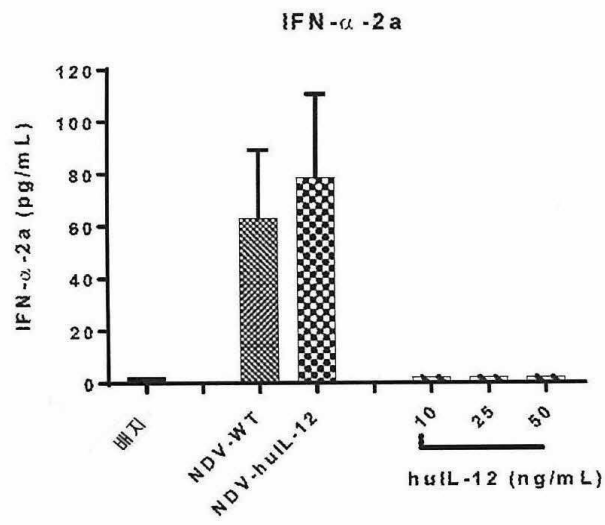
도면40b



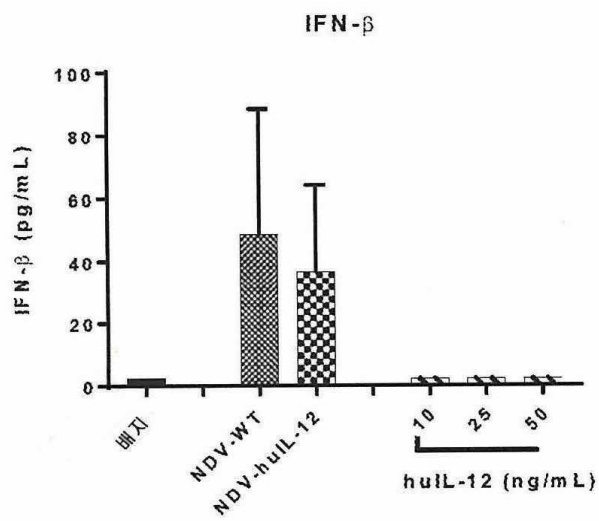
도면41a



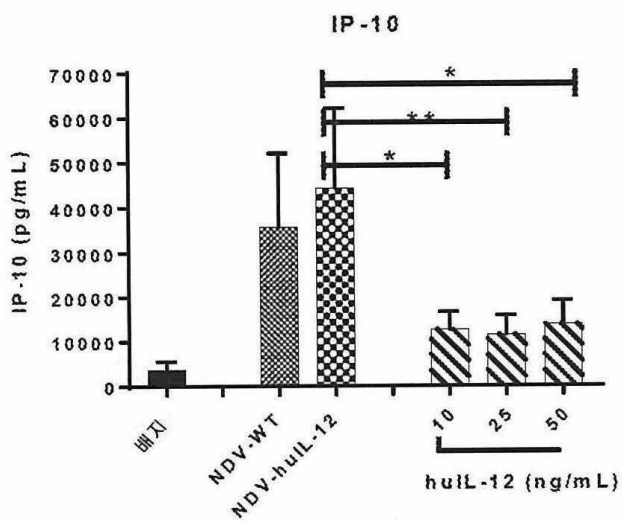
도면41b



도면41c



도면41d



# 서열 목록

## SEQUENCE LISTING

<110> ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI  
MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER  
MERCK SHARP & DOHME CORP.

<120> NEWCASTLE DISEASE VIRUSES AND USES THEREOF

<130> 6923-272-228

<140> PCT/US2018/032255

<141> 2018-05-11

<150> US 62/505,759

<151> 2017-05-12

<150> US 62/507,690

<151> 2017-05-17

<160> 72

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 1

Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His

1                      5                      10                      15

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 4

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 4

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95



Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

110

<210> 5

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 5

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20

25

30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35

40

45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50

55

60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65

70

75

80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85

90

95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115

120

125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130

135

140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145

150

155

160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165

170

175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 6

Asn Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 7

Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 8

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 9

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 9

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 10

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30  
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45  
Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60  
Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80  
Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95  
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110  
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125  
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140  
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160  
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175  
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190  
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205  
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210                      215                      220  
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225                      230                      235                      240  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
                     245                      250                      255  
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu  
  
                     260                      265                      270  
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
                     275                      280                      285  
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
                     290                      295                      300  
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305                      310                      315                      320  
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
  
                     325                      330                      335  
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
                     340                      345                      350  
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
                     355                      360                      365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
                     370                      375                      380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
  
 385                      390                      395                      400  
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
                     405                      410                      415  
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
                     420                      425                      430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
                     435                      440                      445  
 <210> 11  
 <211> 11  
 <212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 11

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 12

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 13

Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr

1 5

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 14

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 15

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 15

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110  
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125  
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140  
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 16

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 16

Asn Ser Gly Met His

1 5

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 17

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 18

Asn Asp Asp Tyr

1

<210> 19

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 19

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser  
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45  
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
100 105 110  
Ser

<210> 20

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 20

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser  
20 25 30  
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser



100 105 110  
 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser  
 115 120 125  
 Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp  
  
 130 135 140  
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr  
 165 170 175  
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys  
 180 185 190  
 Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp  
  
 195 200 205  
 Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 210 215 220  
 Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 225 230 235 240  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 245 250 255  
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val  
  
 260 265 270  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 275 280 285  
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 290 295 300  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly  
 305 310 315 320  
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
  
 325 330 335  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr  
 340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr  
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

385 390 395 400  
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe  
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
435 440

<210> 21

<211> 18632

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 21

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| tcttcgctt cctcgctcac tgactcgctg cgctcggtcg ttcggctgcg gcgagcggta  | 60  |
| tcagctcact caaaggcggg aatacgggta tccacagaat caggggataa cgcaggaaag | 120 |
| aacatgtgag caaaaggcca gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggccgc gttgctggcg | 180 |
| ttttccata ggctcggccc ccctgacgag catcacaaaa atcgacgctc aagtcagagg  | 240 |
| tggcgaaacc cgacaggact ataaagatac caggcggttc cccctggaag ctccctcgtg | 300 |
| cgctctcctg ttccgacctt gccgcttacc ggatacctgt ccgcttttct cccttcggga | 360 |
| agcgtggcgc tttctcatag ctcacgctgt aggtatctca gttcgggtga ggtcgttcgc | 420 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| tccaagctgg gctgtgtgca cgaaccccc gttcagcccg accgctgctc cttatccggt   | 480 |
| aactatcgtc ttgagtccaa cccgtaaga cagcacttat cgccactggc agcagccact   | 540 |
| ggtaacagga ttagcagagc gaggtatgta ggcgggtgcta cagagttctt gaagtgggtg | 600 |
| cctaactacg gctacactag aagaacagta tttggtatct gcgctctgct gaagccagtt  | 660 |
| accttcggaa aaagagttgg tagctcttga tccggcaaac aaaccaccgc tggtagcggg  | 720 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| ggtttttttg ttigcaagca gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca agaagatcct   | 780  |
| ttgatctttt ctacgggggc tgacgctcag tggaacgaaa actcacgtta agggattttg   | 840  |
|                                                                     |      |
| gtcatgagat tatcaaaaag gatcttcacc tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt   | 900  |
| aaatcaatct aaagtatata tgagtaaaact tggctcgaca gttaccaatg cttaatcagt  | 960  |
| gaggcaccta tctcagcgat ctgtctatct cgttcaccca tagttgcctg actccccgtc   | 1020 |
| gtgtagataa ctacgatacg ggaggggctta ccatctggcc ccagtgtctgc aatgataccg | 1080 |
| cgagaccac gctcaccggc tccagattta tcagcaataa accagccagc cggaagggcc    | 1140 |
| gagcgagaa gtggctctgc aactttatcc gcctccatcc agtctattaa ttgttgccgg    | 1200 |
| gaagctagag taagtagttc gccagttaat agtttgcgca acgttggtgc cattgctaca   | 1260 |
|                                                                     |      |
| ggcatcgtgg tgtcacgctc gtcgtttggt atggcttcat tcagctccgg ttcccaacga   | 1320 |
| tcaaggcgag ttacatgac ccccatgttg tgcaaaaaag cggtagctc cttcggtcct     | 1380 |
| ccgatcgttg tcagaagtaa gttggccgca gtgttatcac tcatggttat ggcagcactg   | 1440 |
| cataattctc ttactgtcat gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca   | 1500 |
| accaagtcat tctgagaata gtgtatgcgg cgaccgagtt gctcttgccc ggcgtcaata   | 1560 |
| cgggataata ccgcgccaca tagcagaact ttaaaagtgc tcatcattgg aaaacgttct   | 1620 |
| tcggggcgaa aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat gtaaccact    | 1680 |
|                                                                     |      |
| cgtcaccca acgatcttc agcatctttt actttacca gcgtttctgg gtgagcaaaa      | 1740 |
| acaggaaggc aaaaatgccg aaaaaaggga ataaggcgca cacggaatg ttgaatactc    | 1800 |
| atactcttc tttttcaata ttattgaagc atttatcagg gttatgtct catgagcgga     | 1860 |
| tacatatttg aatgtattta gaaaaataa caaatagggg ttccgcgcac atttccccga    | 1920 |
| aaagtccac ctgacgtcta agaaaccatt attatcatga cattaaccta taaaaatagg    | 1980 |
| cgtatcacga ggccctttcg tctcgcgct ttcggtgatg acggtgaaaa cctctgacac    | 2040 |
| atgcagctcc cggagacggt cacagcttgi ctgtaagcgg atgccgggag cagacaagcc   | 2100 |
|                                                                     |      |
| cgtcagggcg cgtcagcggg tgttggcggg tgcggggct ggcttaacta tgcggcatca    | 2160 |
| gagcagattg tactgagagt gcaccataaa attgtaaagc ttaatatattt gttaaaattc  | 2220 |
| gcgttaaatt tttgttaaat cagctcattt tttaccaat aggccgaaat cggcaaaatc    | 2280 |
| ccttataaat caaaagaata gcccgagata gggttgagtg ttgttccagt ttggaacaag   | 2340 |
| agtcactat taaagaacgt ggactccaac gtcaaagggc gaaaaaccgt ctatcagggc    | 2400 |
| gatggccac tacgtgaacc atcacccaaa tcaagttttt tggggtcgag gtgccgtaaa    | 2460 |

gcactaaatc ggaaccctaa agggagcccc cgatttagag cttgacgggg aaagccggcg 2520

aacgtggcga gaaaggaagg gaagaaagcg aaaggagcgg gcgctagggc gctggcaagt 2580

gtagcggtea cgtgcgcgt aaccaccaca ccgcccgcgc ttaatgcgcc gctacagggc 2640

gcgtactatg gttgcttga cgtatgcggt gtgaaatacc gcacagatgc gtaaggagaa 2700

aataccgcat caggcgccat tcgccattca ggctgcgcaa ctgttgggaa gggcgatcgg 2760

tgcgggcctc ttcgctatta cgccagctgg cgaaggggg atgtgctgca aggcgattaa 2820

gttgggtaac gccagggttt tcccagtcac gacgttgtaa aacgacggcc agtgccaagc 2880

tttaatacga ctactatag ggaccaaaca gagaatccgt gagttacgat aaaaggcgaa 2940

ggagcaattg aagtcgcacg ggtagaaggt gtgaatctcg agtgcgagcc cgaagcacia 3000

actcgagaaa gccttctgcc aacatgtctt ccgtatttga tgagtacgaa cagctcctcg 3060

cggctcagac tcgcccgaat ggagctcatg gagggggaga aaaaggaggt accttaaaag 3120

tagacgtccc ggtattcact cttaacagt atgaccaga agatagatgg agctttgtgg 3180

tattctgcct ccggattgct gttagcgaag atgccaacaa accactcagg caagggtctc 3240

tcatactct tttatgtccc cactcacagg taatgaggaa ccatgttgcc cttgcaggga 3300

aacagaatga agccacattg gccgtgcttg agattgatgg ctttgccaac ggcacgcccc 3360

agttcaacaa taggagtga gtgtctgaag agagagcaca gagatttgcg atgatagcag 3420

gatctctccc tcgggcatgc agcaacggaa ccccgttcgt cacagccggg gccgaagatg 3480

atgcaccaga agacatcacc gataccctgg agaggatcct ctctatccag gctcaagtat 3540

gggtcacagt agcaaaagcc atgactgcgt atgagactgc agatgagtgc gaaacaaggc 3600

gaatcaataa gtatatgcag caaggcaggg tccaaaagaa atacatctc taccctgtat 3660

gcaggagcac aatccaactc acgatcagac agtctcttgc agtccgcac tttttggtta 3720

gcgagctcaa gagaggccgc aacacggcag gtggtacctc tacttattat aacctggtag 3780

gggacgtaga ctatacatc aggaataacc ggcttactgc attcttcttg acactcaagt 3840

acggaatcaa caccaagaca tcagcccttg cacttagtag cctctcaggc gacatccaga 3900

agatgaagca gctcatgcgt ttgtatcgga tgaaaggaga taatgcgccg tacatgacat 3960

tacttggtga tagtgaccag atgagctttg cgctgccga gtatgcacaa ctttactcct 4020

ttgccatggg tatggcatca gtectagata aaggtagtgg gaaatacaca ttgcccaggg 4080

actttatgag cacatcatc tggagacttg gagtagagta cgctcaggct cagggaagta 4140

gcattaacga ggatatggct gccgagctaa agctaacccc agcagcaagg aggggcctgg 4200

cagctgctgc ccaacgggtc tccgaggaga ccagcagcat agacatgcct actcaacaag 4260  
tcggagtcct cactgggctt agcgaggggg ggtcccaagc tctacaaggc ggategaata 4320  
gatcgcaagg gcaaccagaa gccggggatg gggagaccca attcctggat ctgatgagag 4380  
cggtagcaaa tagcatgagg gaggcgcaa actctgcaca gggcactccc caatcggggc 4440  
ctccccaac tctgggcca tccaagata acgacaccga ctgggggtat tgatggacaa 4500  
aaccagcct gcttccaaa aaacatccca atgccctcac ccgtagtcga cccctcgatt 4560  
tgcggctcta tatgaccaca cctcaaaaca aacatccccc tcttctctcc ctcccccctgc 4620

tgtacaacta cgtacgcctt agataccaca ggcacaatgc ggctcactaa caatcaaaac 4680  
agagccgagg gaattagaaa aaagtacggg tagaagaggg atattcagag atcagggcaa 4740  
gtctcccag tctctgctct ctctctacc tgatagacca ggacaaacat ggccaccttt 4800  
acagatgcag agatcgacga gctatttgag acaagtggaa ctgtcattga caacataatt 4860  
acagcccagg gtaaacagc agagactgtt ggaaggagtg caatcccaca aggcaagacc 4920  
aaggtgctga ggcagcatg ggagaagcat gggagcatcc agccaccggc cagtcaagac 4980  
aaccgcgatc gacaggacag atctgacaaa caacatcca caccgagca aacgaccccg 5040

catgacagcc cgccggccac atccgccgac cagccccca cccaggccac agacgaagcc 5100  
gtcgacacac agctcaggac cggagcaagc aactctctgc tgttgatgct tgacaagctc 5160  
agcaataaat cgtccaatgc taaaaagggc ccatggctga gcccccaaga ggggaatcac 5220  
caacgtccga ctcaacagca ggggagtcaa cccagtcgcg gaaacagtca ggaaagaccg 5280  
cagaaccaag tcaaggccgc ccttggaac cagggcacag acgtgaacac agcatatcat 5340  
ggacaatggg aggagtcaac actatcagct ggtgcaaccc ctcatgctct ccgatcaagg 5400  
cagagccaag acaatacctt tgtatctcg gatcatgtcc agccacctgt agactttgtg 5460

caagcgatga tgtctatgat ggaggcgata tcacagagag taagtaaggt tgactatcag 5520  
ctagatcttg tcttgaacaa gacatcctcc atccctatga tgcggtccga aatccaacag 5580  
ctgaaaacat ctgttcagc catggaagcc aacttgggaa tgatgaagat tctggatccc 5640  
ggttgtgcca acatttcac tctgagtgat ctacgggcag ttgcccgatc tcaccgggtt 5700  
ttagtttcag gccctggaga cccctctccc tatgtgacac aaggaggcga aatggcactt 5760  
aataaacttt cgcaaccagt gccacatcca tctgaattga ttaaaccgc cactgcatgc 5820  
gggcctgata taggagtga aaaggacact gtccgtgcat tgatcatgtc acgccaatg 5880

caccgagtt cttcagccaa gtcctaaagc aagtttagatg cagccgggtc gatcgaggaa 5940  
atcaggaaaa tcaagcgctt tgctctaaat ggctaattac tactgccaca ctagcgggt 6000  
cctgtccac tcggcatcac acggaatctg caccgagttc cccccgcgg acccaaggtc 6060

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| caactctcca agcggcaatc ctctctcgct tcctcagccc cactgaatga tcgcgtaacc  | 6120 |
| glaattaatc tagctacatt taagattaag aaaaaatcgg ggtagaattg gtagtgcacca | 6180 |
| attgtgcca gatggactca tctaggacaa ttgggctgta ctttgattct gcccattctt   | 6240 |
| ctagcaacct gttagcattt ccgatcgtcc tacaagacac aggagatggg aagaagcaaa  | 6300 |
| tcgccccgca atataggatc cagcgccctg acttgtggac tgatagtaag gaggactcag  | 6360 |
| tattcatcac cacctatgga ttcatctttc aagttaggaa tgaagaagcc accgtcggca  | 6420 |
| tgatcgatga taaaccaag cgcgagttac ttccgctgc gatgctctgc ctaggaagcg    | 6480 |
| tcccaatac cggagacctt attgagctgg caagggcctg tctcactatg atagtcacat   | 6540 |
| gcaagaagag tgcaactaat actgagagaa tggttttctc agtagtgcag gcacccaag   | 6600 |
| tgctgcaaag ctgtagggtt gtggcaaaca aatactcatc agtgaatgca gtcaagcacg  | 6660 |
| tgaaagcgcc agagaagatt cccgggagtg gaaccctaga atacaagtg aactttgtct   | 6720 |
| ctttgactgt ggtaccgaag agggatgtct acaagatccc agctgcagta ttgaaggttt  | 6780 |
| ctggctcgag tctgtacaat cttgcgtca atgtcactat taatgtggag gtagaccga    | 6840 |
| ggagtccctt ggttaaatct ctgtetaagt ctgacagcgg aactatgct aacctcttct   | 6900 |
| tgcatattgg acttatgacc actgtagata ggaaggggaa gaaagtgaca ttgacaagc   | 6960 |
| tggaaaagaa aataaggagc cttgatctat ctgtcgggct cagtgatgtg ctcgggcctt  | 7020 |
| ccgtgttgg aaagcaaga ggtgcacgga ctaagctttt ggacacctt tctctagca      | 7080 |
| gtgggacagc ctgctatccc atagcaaatg cttctctca ggtggccaag atactctgga   | 7140 |
| gtcaaacgc gtgcctgcgg agcgtaaaaa tcattatcca agcaggtacc caacgcgctg   | 7200 |
| tcgcagtgc cgcgaccac gaggttacct ctactaagct ggagaagggg cacaccttg     | 7260 |
| ccaaatacaa tccctttaag aaataagctg cgtctctgag attgcgctcc gcccactcac  | 7320 |
| ccagatcatc atgacacaaa aaactaatct gtcttgatta ttacagtta gtttacctgt   | 7380 |
| ctatcaagtt agaaaaaca cgggtagaag attctggatc ccggttgcg cctccaggt     | 7440 |
| gcaagatggg ctccagacct tctaccaaga acccagcacc tatgatgtg actatccggg   | 7500 |
| ttgcgtgggt actgagttgc atctgtccgg caaactccat tgatggcagg cctcttgag   | 7560 |
| ctgcaggaat tgtggttaca ggagacaaag ccgtcaacat atacacctca tcccagacag  | 7620 |
| gatcaatcat agttaagctc ctcccgaatc tgccaagga taaggaggca tgtgcgaaag   | 7680 |
| cccccttggg tgcataaac aggacattga ccactttgct caccacctt ggtgactcta    | 7740 |
| tccgtaggat acaagagctc gtgactacat ctggaggggg gagacagggg cgccttatag  | 7800 |
| gcgcatttat tggcgtgtg gctcttgggg ttgcaactgc cgcacaaata acagcgccg    | 7860 |
| cagctctgat acaagccaaa caaatgctg ccaacatcct ccgacttaa gagagcattg    | 7920 |



|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ccgcaaccaa tgaggctgtg catgaggtca ctgacggatt atcgcaacta gcagtggcag  | 7980 |
|                                                                    |      |
| ttgggaagat gcagcagttt gttaatgacc aatttaataa aacagctcag gaattagact  | 8040 |
| gcatcaaaat tgcacagcaa gttggtgtag agctcaacct gtacctaacc gaattgacta  | 8100 |
| cagtattcgg accacaaatc acttcacctg ctttaacaa gctgactatt caggcacttt   | 8160 |
| acaatctagc tggtggaat atggattact tattgactaa gttaggtgta gggaacaatc   | 8220 |
| aactcagctc attaatcggg agcggcttaa tcaccggtaa ccctattcta tacgactcac  | 8280 |
| agactcaact ctigggtata caggtaactg ccccttcagt cggaaccta aataatatgc   | 8340 |
| gtgccaccta cttggaaacc ttatccgtaa gcacaaccag gggatttgcc tcggcacttg  | 8400 |
|                                                                    |      |
| tcccaaaagt ggtgacacag gtcggttctg tgatagaaga actigacacc tcatactgta  | 8460 |
| tagaaactga cttagattta tattgtacaa gaatagtaac gttccctatg tcccctggtg  | 8520 |
| tttattcctg cttgagcggc aatacgtcgg cctgtatgta ctcaaagacc gaaggcgac   | 8580 |
| ttactacacc atacatgact atcaaagggt cagtcatcgc caactgcaag atgacaacat  | 8640 |
| gtagatgtgt aaacccccg ggtatcataf cgcaaaacta tggagaagcc gtgtctctaa   | 8700 |
| tagataaaca atcatgcaat gttttatcct taggcgggat aactttaagg ctgagtgggg  | 8760 |
| aattcgaatg aacttatcag aagaatatct caatacaaga ttctcaagta ataataacag  | 8820 |
|                                                                    |      |
| gcaatcttga tatctcaact gagcttggga atgtcaacaa ctcgatcagt aatgctttga  | 8880 |
| ataagttaga ggaaagcaac agaaaactag acaaagtcac tgtcaaaactg actagcacat | 8940 |
| ctgctctcat tacctatate gttttgacta tcatactctt tgtttttggt atacttagcc  | 9000 |
| tgattctagc atgctaccta atgtacaagc aaaaggcgca acaaaagacc ttattatggc  | 9060 |
| ttgggaataa tactctagat cagatgagag ccactacaaa aatgtgaaca cagatgagga  | 9120 |
| acgaaggttt ccctaatagt aatttgtgtg aaagttcttg tagtctgtca gttcagagag  | 9180 |
| ttaagaaaaa actaccggtt gtagatgacc aaaggacgat atacgggtag aacggtaaga  | 9240 |
|                                                                    |      |
| gaggccgcc ctcaattgag agccaggctt cacaacctcc gttctaccgc ttcaccgaca   | 9300 |
| acagtctca atcatggacc gcgccgttag ccaagttgag ttagagaatg atgaaagaga   | 9360 |
| ggcaaaaaat acatggcgct tgatattccg gattgcaatc ttattcttaa cagtagtgac  | 9420 |
| cttggtata tctgtagcct cccctttata tagcatgggg gctagcacac ctagcgatct   | 9480 |
| tgtaggcata ccgactagga ttccagggc agaagaaaag attacatcta cacttggttc   | 9540 |
| caatcaagat gtagtagata ggatatataa gcaagtggcc cttgagtctc cgttggcatt  | 9600 |
| gttaataact gagaccacaa ttatgaacgc aataacatct ctctcttate agattaatgg  | 9660 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| agctgcaaac aacagtgggt ggggggcacc tatccatgac ccagattata taggggggat  | 9720  |
| aggcaaagaa ctcatgtag atgatgctag tgatgtcaca tcattctatc cctctgcatt   | 9780  |
| tcaagaacat ctgaatttta tcccggcgcc tactacagga tcaggttgca ctgaataacc  | 9840  |
| ctcatttgac atgagtgtca cccattactg ctacacccat aatgtaatat tgtctggatg  | 9900  |
| cagagatcac tcacattcat atcagtattt agcacttgggt gtgctccgga catctgcaac | 9960  |
| agggagggtg ttcttttcta ctctgcgttc catcaacctg gacgacaccc aaaatcgga   | 10020 |
| gtcttgacgt gtgagtgtca ctccctggg ttgtgatatg ctgtgctcga aagtcacgga   | 10080 |
|                                                                    |       |
| gacagaggaa gaagattata actcagctgt ccctacgcgg atggtacatg ggaggttagg  | 10140 |
| gttcgacggc cagtaccacg aaaaggacct agatgtcaca acattattcg gggactgggt  | 10200 |
| ggccaactac ccaggagtag ggggtggatc ttttattgac agccgcgtat ggttctcagt  | 10260 |
| ctacggaggg ttaaaaccca attcacccag tgacactgta caggaaggga aatatgtgat  | 10320 |
| atacaagcga tacaatgaca catgcccaga tgagcaagac taccagattc gaatggccaa  | 10380 |
| gtcttcgtat aagcctggac ggtttgggtg gaaacgcata cagcaggcta tcttatctat  | 10440 |
| caagggtgta acatccttag gcgaagaccc ggtactgact gtaccgccca acacagtcac  | 10500 |
|                                                                    |       |
| actcatgggg gccgaaggca gaattctcac agtagggaca tctcatttct tgtatcaacg  | 10560 |
| agggtcatca tacttctctc ccgcgttatt atatectatg acagtcagca acaaacagc   | 10620 |
| cactcttcat agtcttata cattcaatgc ctctactcgg ccaggtagta tcccttgcca   | 10680 |
| ggcttcagca agatgcccc actcgtgtgt tactggagtc tatacagatc catatccct    | 10740 |
| aatcttctat agaaaccaca ccttgcgagg ggtattcggg acaatgcttg atggtgtaca  | 10800 |
| agcaagactt aaccctgcgt ctgcagtatt cgatagcaca tcccgcagtc gcattactcg  | 10860 |
| agtgagtcca agcagtacca aagcagcata cacaacatca acttgtttta aagtggtaa   | 10920 |
|                                                                    |       |
| gactaataag acctattgtc tcagcattgc tgaatatct aatactctct tcggagaatt   | 10980 |
| cagaatcgtc ccgttactag ttgagatcct caaagatgac ggggttagag aagccaggtc  | 11040 |
| tggctagtgt agtcaattat aaaggagtgt gaaagatggc attgtatcac ctatcttctg  | 11100 |
| cgacatcaag aatcaaaccg aatgccggcg cgtgctcgaa ttccatgttg ccagttgacc  | 11160 |
| acaatcagcc agtgcctatg cgatcagatt aagccttgtc aatagtctct tgattaagaa  | 11220 |
| aaaatgtaag tggcaatgag atacaaggca aaacagctca tggttaacaa tacgggtagg  | 11280 |
| acatggcgag ctccggtcct gaaaggcgag agcatcagat tatcctacca gagtacacc   | 11340 |
|                                                                    |       |
| tgtcttcacc attggtcaag cacaaactac tctattactg gaaattaact gggctaccgc  | 11400 |
| ttctgatga atgtgaattc gaccacctca ttctcagccg acaatggaaa aaaatacttg   | 11460 |
| aatcggcctc tctgatact gagagaatga taaaactcgg aagggcagta caccaaactc   | 11520 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| ttaaccacaa ttccagaata accggagtgc tccaccccag gtgttttagaa gaactggcta | 11580 |
| atattgaggt cccagattca accaacaat ttcggaagat tgagaagaag atccaaattc   | 11640 |
| acaacacgag atatggagaa ctgttcacaa ggctgtgtac gcatatagag aagaaactgc  | 11700 |
| tggggtcac tttgtctaac aatgtccccc ggtcagagga gttcagcagc attcgtacgg   | 11760 |
|                                                                    |       |
| atccggcatt ctggtttcac tcaaaatggt ccacagccaa gtttgcattg ctccatataa  | 11820 |
| aacagatcca gaggcattctg atggtggcag ctaggacaag gtctgcggcc aacaaattgg | 11880 |
| tgatgctaac ccataaggta ggccaagtct ttgtcactcc tgaacttgtc gttgtgacgc  | 11940 |
| atacgaatga gaacaagtgc acatgtctta cccaggaact tgtattgatg tatgcagata  | 12000 |
| tgatggaggg cagagatatg gtcaacataa tatcaaccac ggcggtgcat ctcagaagct  | 12060 |
| tatcagagaa aattgatgac attttgcggt taatagacgc tctggcaaaa gacttgggta  | 12120 |
| atcaagtcta cgatgttgta tctaataagg agggatttgc atacggagct gtccagctac  | 12180 |
|                                                                    |       |
| tcgagccgctc aggtacattt gcaggagatt tcttcgcatt caacctgcag gagcttaaag | 12240 |
| acatttcta tggcctcctc cccaatgata tagcagaatc cgtgactcat gcaatcgcta   | 12300 |
| ctgtattctc tggtttagaa cagaatcaag cagctgagat gttgtgtctg ttgcgtctgt  | 12360 |
| ggggtcaccc actgcttgag tcccgatttg cagcaaaggc agtcaggagc caaatgtgcg  | 12420 |
| caccgaaaat ggtagacttt gatatgatcc ttcagggtact gtctttcttc aagggaacaa | 12480 |
| tcatcaacgg gtacagaaa aagaatgcag gtgtgtggcc gcgagtcaaa gtggatacaa   | 12540 |
| tatatgggaa ggtcattggg caactacatg cagattcagc agagatttca cacgatatca  | 12600 |
|                                                                    |       |
| tgttgagaga gtataagagt ttatctgcac ttgaatttga gccatgtata gaatatgacc  | 12660 |
| ctgtcaccaa ccigagcatg ttcttaaaag acaaggcaat cgcacacccc aacgataatt  | 12720 |
| ggcttgctc gtttagcgcg aaccttctct ccgaagacca gaagaaacat gtaaaagaag   | 12780 |
| caacttcgac taatcgctc ttgatagagt ttttagagtc aaatgatttt gatccatata   | 12840 |
| aagagatgga atatctgacg acccttgagt accttagaga tgacaatgtg gcagtatcat  | 12900 |
| actcgctcaa ggagaaggaa gtgaaagtta atggacggat cttcgctaag ctgacaaaga  | 12960 |
| agttaaggaa ctgtcaggtg atggcggaag ggatcctagc cgatcagatt gcacctttct  | 13020 |
|                                                                    |       |
| ttcagggaaa tggagtcatt caggatagca tatccttgac caagagtatg ctagcgatga  | 13080 |
| gtcaactgtc ttttaacagc aataagaaac gtatcactga ctgtaaagaa agagtatctt  | 13140 |
| caaaccgcaa tcatgatccg aaaagcaaga accgtcggag agttgcaacc ttcataacaa  | 13200 |
| ctgacctgca aaagtactgt cttaattgga gatatcagac aatcaaattg ttcgctcatg  | 13260 |
| ccatcaatca gttgatgggc ctacctact tcttcgaatg gattcaccta agactgatgg   | 13320 |
| acactacgat gttcgtagga gaccctttca atcctccaag tgaccctact gactgtgacc  | 13380 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| tctcaagagt ccctaagat gacatatata ttgtcagtgc cagagggggt atcgaaggat   | 13440 |
|                                                                    |       |
| tatgccagaa gctatggaca atgatctcaa ttgctgcaat ccaacttgct gcagctagat  | 13500 |
| cgcattgtcg tgttgccctgt atggtagagg gtgataatca agtaatagca gtaacgagag | 13560 |
| aggtaagatc agacgactct ccggagatgg tgttgacaca gttgcatcaa gccagtata   | 13620 |
| atttcttcaa ggaattaatt catgtcaatc atttgattgg ccataatttg aaggatcgtg  | 13680 |
| aaaccatcag gtcagacaca ttcttcatac acagcaaacg aatcttcaaa gatggagcaa  | 13740 |
| tcctcagtca agtcctcaaa aattcatcct aattagtgtc agtgtcaggt gatctcagtg  | 13800 |
| aaaacaccgt aatgtctctg gccaacattg cctctactgt agcacggcta tgcgagaacg  | 13860 |
|                                                                    |       |
| ggcttcccaa agacttctgt tactatttaa actatataat gagttgtgtg cagacatact  | 13920 |
| ttgactctga gttctccatc accaacaatt cgcaccccca tcttaatcag tcgtggattg  | 13980 |
| aggacatctc ttttgtgcat tcatatgttc tgactcctgc ccaattaggg ggactgagta  | 14040 |
| accttcaata ctcaaggctc tacactagaa atatcggtga cccggggact actgcttttg  | 14100 |
| cagagatcaa gcgactagaa gcagtgggat tactgagtcc taacattatg actaatatct  | 14160 |
| taactaggcc gcctgggaat ggagattggg ccagtctgtg caacgacca tactcttca    | 14220 |
| attttgagac tgttgcaagc ccaaatattg ttcttaagaa acatcgcaa agagtctat    | 14280 |
|                                                                    |       |
| ttgaaacttg ttcaaatccc ttattgtctg gactgcacac agaggataat gaggcagaag  | 14340 |
| agaaggcatt ggctgaattc ttgcttaatc aagaggatgat tcatccccgc gttgcgcatg | 14400 |
| ccatcatgga ggcaagctct gtaggtagga gaaagcaaat tcaagggtctt gttgacacaa | 14460 |
| caaacaccgt aattaagatt gcgcttacta ggaggccatt aggcatcaag aggctgatgc  | 14520 |
| ggatagtcaa ttattctagc atgcatgcaa tgcgttttag agacgatgtt ttttctcca   | 14580 |
| gtagatccaa ccaccctta gtctcttcta atatgtgttc tctgacctg gcagactatg    | 14640 |
| cacggaatag aagctggta cctttgacgg gaggcaggaa aatactgggt gtatctaatac  | 14700 |
|                                                                    |       |
| ctgatacgat agaactcgta gaggtgaga ttcttagtgt aagcggaggg tgtacaagat   | 14760 |
| gtgacagcgg agatgaacaa ttactttggt tccatcttcc aagcaatata gaattgaccg  | 14820 |
| atgacaccag caagaatcct ccgatgaggg taccatatct cgggtcaaag acacaggaga  | 14880 |
| ggagagctgc ctcaattgca aaaatagctc atatgtcgcc acatgtaaag gctgccctaa  | 14940 |
| gggcatcctc cgtgttgatc tgggcttatg ggagataatga agtaaatgg actgctgctc  | 15000 |
| ttacgattgc aaaatctcgg tgtaatgtaa acttagagta tcttcggtta ctgtccctt   | 15060 |
| taccacggc tgggaatctt caacatagac tagatgatgg tataactcag atgacattca   | 15120 |

|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| ccccgcatc tcctacagg gtgtcacctt acattcacat atccaatgat tctcaaaggc   | 15180 |
| tgttactga agaaggagtc aaagagggga atgtggttta ccaacagatc atgctcttgg  | 15240 |
| gtttatctct aatcgaatcg atctttccaa tgacaacaac caggacatat gatgagatca | 15300 |
| cactgcacct acatagtaaa tttagtgtgt gtatcagaga agcacctgtt gcggttcctt | 15360 |
| tcgagctact tggggtggta ccggaactga ggacagtac ctcaataag tttatgtatg   | 15420 |
| atcctagccc tgtatcggag ggagactttg cgagacttga cttagctatc ttcaagagtt | 15480 |
| atgagcttaa tctggagtca tatccacga tagagctaata gaacattctt tcaatatcca | 15540 |
| gcgggaagtt gattggccag tctgtggttt cttatgatga agatacctcc ataaagaatg | 15600 |
| acgccataat agtgtatgac aatacccgaa attggatcag tgaagctcag aattcagatg | 15660 |
| tggctccgct atttgaatat gcagcacttg aagtgtctct cgactgttct taccaactct | 15720 |
| attacctgag agtaagagcg ctggacaata ttgtcttata tatgggtgat ttatacaaga | 15780 |
| atatgccagg aattctactt tccaacattg cagctacaat atctcatccc gtcattcatt | 15840 |
| caaggttaca tgcagtgggc ctggtcaacc atgacggatc acaccaactt gcagatacgg | 15900 |
| attttatcga aatgtctgca aaactattag tatcttgca cgcacgtgtg atctccggct  | 15960 |
| tatattcagg aaataaglat gatctgctgt tcccatctgt cttagatgat aacctgaatg | 16020 |
| agaagatgct tcagctgata tcccggttat gctgtctgta cacggtactc ttgtctaaa  | 16080 |
| caagagaaat cccgaaaata agaggcttaa ctgcagaaga gaaatgttca atactcactg | 16140 |
| agtatttact gtcggatgct gtgaaccat tacttagccc cgatcaagtg agctctatca  | 16200 |
| tgtctcctaa cataattaca ttcccagcta atctgtacta catgtctcgg aagagcctca | 16260 |
| atttgatcag ggaaaggag gacagggata ctatcctggc gttgttgttc cccaagagc   | 16320 |
| cattattaga gtcccttct gtgcaagata ttggtgctcg agtgaaagat ccattcaccc  | 16380 |
| gacaacctgc ggcatTTTTg caagagttag atttgagtgc tccagcaagg tatgacgcat | 16440 |
| tcacacttag tcagattcat cctgaactca catctccaaa tccggaggaa gactacttag | 16500 |
| tacgatactt gttcagaggg atagggactg catcttctc ttggtataag gcattctatc  | 16560 |
| tcctttctgt acccgaggta agatgtgcaa gacacgggaa ctcttatac ttagctgaag  | 16620 |
| ggagcggagc catcatgagt cttctcgaac tgcattgacc acatgaaact atctattaca | 16680 |
| atacgtctt ttcaaatgag atgaaccccc cgcaacgaca tttcgggccg accccaactc  | 16740 |
| agtttttgaa ttcggttgtt tataggaatc tacaggcgga ggtaacatgc aaagatggat | 16800 |
| ttgtccaaga gttccgtcca ttatggagag aaaatacaga ggaaagcgac ctgacctcag | 16860 |
| ataaagtagt ggggtatatt acatctgcag tgccttacag atctgtatca ttgctgcatt | 16920 |
| gtgacattga aattcctcca gggccaatc aaagcttact agatcaacta gctatcaatt  | 16980 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| tatctctgat tgccatgcat tctgtaaggg agggcgggggt agtaatcatc aaagtgttgt | 17040 |
| atgcaatggg atactacttt catctactca tgaacttggt tgctccgtgt tccacaaaag  | 17100 |
| gatatattct ctctaattgt tatgcatgtc gaggagatat ggagtgttac ctggtatttg  | 17160 |
| tcatgggtta ccigggcggg cctacatttg tacatgaggt ggtgaggatg gcgaaaactc  | 17220 |
| tggtgcagcg gcacggtacg cttttgtcta aatcagatga gatcacactg accaggttat  | 17280 |
| tcacctcaca ggggcagcgt gtgacagaca tcctatccag tcctttacca agattaataa  | 17340 |
| agtacttgag gaagaatatt gacactgcgc tgattgaagc cgggggacag cccgtccgtc  | 17400 |
| cattctgtgc ggagagtctg gtgagcacgc tagcgaacat aactcagata acccagatca  | 17460 |
| tcgctagtca cattgacaca gttatccggt ctgtgatata tatggaagct gagggtgatc  | 17520 |
| tcgctgacac agtatttcta ttaccctt acaatctctc tactgacggg aaaaagagga    | 17580 |
| catcacttaa acagtgcacg agacagatcc tagaggttac aatactaggt cttagagtcg  | 17640 |
| aaaaatctca taaaataggc gatataatca gcctagtgt taaaggcatg atctccatgg   | 17700 |
| aggaccttat ccactaagg acatacttga agcatagtac ctgccctaaa tatttgaagg   | 17760 |
| ctgtcctagg tattacaaa ctcaaagaaa tgtttacaga cacttctgta ctgtacttga   | 17820 |
| ctcgtgctca acaaaaattc tacatgaaaa ctataggcaa tgcagtcaaa ggatattaca  | 17880 |
| gtaactgtga ctcttaacga aaatcacata ttaataggct ccttttttgg ccaattgtat  | 17940 |
| tcttgttgat ttaatcatat tatgttagaa aaaagttgaa cctgactcc ttaggactcg   | 18000 |
| aattcgaact caaataaatg tcttaaaaaa aggttgcgca caattattct tgagtgtagt  | 18060 |
| ctcgtcattc accaaatctt tgtttgggtgc gcgcggccgg catggtccca gcctcctcgc | 18120 |
| tggcgccggc tgggcaacat tccgagggga ccgtcccctc ggtaatggcg aatgggacgt  | 18180 |
| cgactgctaa caaagcccg aaaggaagctg agttggctgc tgccaccgt gagcaataac   | 18240 |
| tagcataacc ccttggggcc tctaaccggg tcttgagggg ttttttgctg aaaggaggaa  | 18300 |
| ctatatgcgc gcagatctgt catgatgac attgcaattg gatccatata tagggcccgg   | 18360 |
| gttataatta cctcaggtcg acgtcccatg gccattcgaa ttcgtaatca tggtcatagc  | 18420 |
| tgtttcctgt gtgaaattgt tatecgctca caattccaca caacatacga gccggaagca  | 18480 |
| taaagtgtaa agcctgggggt gcctaagtag tgagctaact cacattaatt gcgttgcgt  | 18540 |
| cactgccgcg tttccagtcg ggaaacctgt cgtgccagct gcattaatga atcgccaac   | 18600 |
| gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc gc                                | 18632 |

<210> 22

<211> 532

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 22

Met Gly His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu  
1 5 10 15

Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val  
20 25 30

Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu  
35 40 45

Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln  
50 55 60

Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys  
65 70 75 80

Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val  
85 90 95

Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp  
100 105 110

Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe  
115 120 125

Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp  
130 135 140

Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg  
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser  
165 170 175

Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu  
180 185 190

Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile  
195 200 205

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr  
 210 215 220  
 Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn  
 225 230 235 240  
 Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp  
 245 250 255  
 Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr  
 260 265 270  
  
 Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg  
 275 280 285  
 Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala  
 290 295 300  
 Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser  
 305 310 315 320  
 Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Arg  
 325 330 335  
  
 Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His  
 340 345 350  
 His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala  
 355 360 365  
 Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His  
 370 375 380  
 Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro  
 385 390 395 400  
  
 Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser  
 405 410 415  
 Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met  
 420 425 430  
 Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Ser Lys Met Tyr Gln  
 435 440 445  
 Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg

450                                      455                                      460  
  
 Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met  
 465                                      470                                      475                                      480  
 Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu  
                                     485                                      490                                      495  
 Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu  
                                     500                                      505                                      510  
 His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr  
                                     515                                      520                                      525  
  
 Leu Asn Ala Ser  
                                     530  
 <210> 23  
 <211> 328  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 23  
 Met Gly His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu  
 1                                      5                                      10                                      15  
 Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val  
                                     20                                      25                                      30  
 Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu  
                                     35                                      40                                      45  
 Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln  
  
                                     50                                      55                                      60  
 Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val  
                                     85                                      90                                      95  
 Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp  
                                     100                                      105                                      110  
 Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe

115 120 125  
 Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp  
 130 135 140  
 Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg  
 145 150 155 160  
 Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser  
 165 170 175  
 Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu

180 185 190  
 Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile  
 195 200 205  
 Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr  
 210 215 220  
 Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn  
 225 230 235 240  
 Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp

245 250 255  
 Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr  
 260 265 270  
 Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg  
 275 280 285  
 Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala  
 290 295 300  
 Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser

305 310 315 320  
 Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser

325

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 24

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 25

<211> 197

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Ser Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180

185

190

Tyr Leu Asn Ala Ser

195

<210> 26

<211> 1599

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 26

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| atgggtcacc agcagttggt catctcttgg ttttcctgg ttttctggc atctccctc    | 60  |
| gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccgat  | 120 |
| gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacaccctg aagaagatgg tatcacctgg  | 180 |
| accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa ccctgaccat ccaagtcaaa | 240 |
| gagtttggag atgttgcca gtacacctgt cacaaggag gcgaggttct aagccattcg   | 300 |
| ctcctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttggcca ctgatattt aaaggaccag   | 360 |

|                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------|-----|
| aaagaacca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattatc tggacgttc   | 420 |
| acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtaa aagcagcaga | 480 |
| ggctcttctg accccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc | 540 |
| agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgcca | 600 |
| gtgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat | 660 |
| gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgacc accaagaac  | 720 |
| ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtacctgac | 780 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggaag   | 840  |
| agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc  | 900  |
| cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc  | 960  |
| gaatgggcat ctgtgccctg cagtgggtggc ggtggcggcg gatctagaaa cctccccgtg | 1020 |
| gccactccag acccaggaat gttcccatgc cttcaccact cccaaaacct gctgagggcc  | 1080 |
| gtcagcaaca tgctccagaa ggccagacaa actctagaat tttacccttg cacttctgaa  | 1140 |



gagattgatac atgaagatat cacaaaagat aaaaccagca cagtggaggc ctgtttacca 1200

ttggaattaa ccaagaatga gagttgccta aattccagag agacctcttt cataactaat 1260

gggagttgcc tggcctccag aaagacctct tttatgatgg cctgtgcct tagtagtatt 1320

tatgaagact cgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaatgcaa gcttctgatg 1380

gatacctaaga ggcagatctt tctagatcaa aacatgctgg cagttattga tgagctgatg 1440

caggccctga atttcaacag tgagactgtg ccacaaaaat cctcccttga agaaccgat 1500

ttttataaaa ctaaatcaa gctctgcata cttcttcatag ctttcagaat tcgggcagtg 1560

actattgata gagtcatgag ctatctgaat gcttctctaa 1599

<210> 27

<211> 984

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

atgggtcacc agcagtttgt catctcttgg ttttccctgg ttttcttgcc atctccctc 60

gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccgat 120

gccccggag aaatggttgt cctcacctgt gacaccctg aagaagatgg tatcacctgg 180

accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa cctgacat ccaagtcaaa 240

gagtttggag atgttgcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg 300

ctctgctgc ttcacaaaaa ggaagatgga atttggcca ctgatattt aaaggaccag 360

aaagaacca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc 420

acctgttgtt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtaa aagcagcaga 480

ggctcttctg accccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc 540

agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgcccc 600

gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat 660

gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgacct acccaagaac 720

ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtacctgac 780

acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggaag 840

agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc 900

cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc 960

gaatgggcat ctgtgcctg cagt 984

<210> 28

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
oligonucleotide"

<400> 28

ggtggcgggtg gcggcggatc t 21

<210> 29

<211> 594

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

agaaacctcc ccgtggccac tccagacca ggaatgttcc catgccttca ccaactccaa 60

aacctgctga gggccgtcag caacatgctc cagaaggcca gacaaactct agaattttac 120

ccttgacttt ctgaagagat tgatcatgaa gatatcacia aagataaaac cagcacagtg 180

gaggcctgtt taccattgga attaaccaag aatgagagtt gcctaaattc cagagagacc 240

tctttcataa ctaatgggag ttgcctggcc tccagaaaga cctcttttat gatggccctg 300

tgcccttagta gtatttatga agactcgaag atgtaccagg tggagttaa gaccatgaat 360

gcaaagcttc tgatggatcc taagaggcag atctttctag atcaaaacat gctggcagtt 420

attgatgagc tgatgcaggc cctgaatttc aacagtgaga ctgtgccaca aaaatcctcc 480

cttgaagaac cggattttta taaaactaaa atcaagctct gcatacttct tcatgctttc 540

agaattcggg cagtgactat tgatagagtg atgagctatc tgaatgcttc ctaa 594

<210> 30

<211> 1641

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 30

atgtctgcac ttctgatcct agctcttggt ggagctgcag ttgctgacta caaagacgat 60

gacgacaagc tttagggagct ggagaaagac gtttatgttg tagagggtgga ctggactccc 120  
gatgccctg gagaaacagt gaacctcacc tgtgacacgc ctgaagaaga tgacatcacc 180  
tggacctcag accagagaca tggagtcata ggctctggaa agacctgac catcactgtc 240  
aaagagtttc tggatgctgg ccagtiacacc tgccacaaag gaggcgagac tctgagccac 300  
tcacatctgc tgcaccacaa gaaggaaaat ggaatttggc ccactgaaat tttaaaaaat 360  
ttcaaaaaca agactttcct gaagtgtgaa gcaccaaatt actccggacg gttcacgtgc 420  
tcatggctgg tgcaaagaaa catggacttg aagttcaaca tcaagagcag tagcagttcc 480

cttgactctc gggcagtgc atgtggaatg gcgtctctgt ctgcagagaa ggtcacactg 540  
gaccaaaggg actatgagaa gtattcagtg tctgccagg aggatgtcac ctgccaact 600  
gctgaggaga cctgcccatt tgaactggcg ttggaagcac ggcagcagaa taaatatgag 660  
aactacagca ccagcttctt catcaggac atcatcaaac cagacccgcc caagaacttg 720  
cagatgaagc ctttgaagaa ctcacagggt gaggtcagct gggagtaccc tgactcctgg 780  
agcactcccc attcctactt ctccctcaag ttctttgttc gaatccagcg caagaaagaa 840  
aagatgaagg agacagagga ggggtgtaac cagaaagggt cgttcctcgt agagaagaca 900

tctaccgaag tccaatgcaa aggcgggaat gtctgcgtgc aagctcagga tcgctattac 960  
aattcctcgt gcagcaagtg ggcatgtgtt cctgcaggg tccgactctc tagaggtagt 1020  
ggatccgggt gcagtggagg ttctggatct ggtaagctta gggcattcc agtctctgga 1080  
cctgccagggt gtcttagcca gtcccgaac ctgctgaaga ccacagatga catggtgaag 1140  
acggccagag aaaaactgaa acattattcc tgcactgctg aagacatcga tcatgaagac 1200  
atcacacggg accaaaccag cacattgaag acctgtttac cactggaact acacaagaac 1260  
gagagttgcc tggctactag agagacttct tccacaacaa gagggagctg cctgccccca 1320

cagaagacgt ctttgatgat gacctgtgc cttggtagca tctatgagga cttgaagatg 1380  
taccagacag agttccaggc catcaacgca gcacttcaga atcacaacca tcagcagatc 1440  
attctagaca agggcatgct ggtggccatc gatgagctga tgcagtctct gaatcataat 1500  
ggcgagactc tgcgccagaa acctcctgtg ggagaagcag accttacag agtgaaaatg 1560  
aagctctgca tctgtcttca cgccttcagc acccgctcg tgaccatcaa cagggtgatg 1620  
ggctatctga gctccgccta a 1641

<210> 31  
<211> 20210  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 31

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tcagctcact caaaggcggg aatacgggta tccacagaat caggggataa cgcaggaaag  | 60   |
| aacatgtgag caaaaggcca gcaaaaggcc aggaaccgta aaaaggccgc gttgctggcg  | 120  |
| ttttccata gggtccgccc ccctgacgag catcacaaaa atcgacgctc aagtcagagg   | 180  |
| tggcgaaacc cgacaggact ataaagatac caggcggttc cccctggaag ctccctcgtg  | 240  |
| cgctctcctg ttccgacctt gccgcttacc ggataacctgt ccgcctttct cccctcgga  | 300  |
| agcgtggcgc ttctcatag ctacgctgt aggtatctca gttcgggtga ggtcgttcgc    | 360  |
|                                                                    |      |
| tccaagctgg gctgtgtgca cgaaccccc gttcagcccg accgctgcgc cttatccggt   | 420  |
| aactatcgct ttgagtcaca cccgtaaga cagcattat cgccactggc agcagccact    | 480  |
| ggtaacagga ttagcagagc gaggtatgta ggcggtgcta cagagtcttt gaagtgggtg  | 540  |
| cctaactacg gctacactag aagaacagta ttggtatct gcgctctgct gaagccagtt   | 600  |
| accttcgga aaagagttgg tagctctga tccggcaaac aaaccaccgc tggtagcggg    | 660  |
| ggttttttt tttgcaagca gcagattacg cgcaaaaaa aaggtatctc agaagatcct    | 720  |
| ttgatcttt ctacgggggc tgacgctcag tgaacgaaa actcacgtta agggattttg    | 780  |
|                                                                    |      |
| gltcatgagat tatcaaaaag gatcttcacc tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt | 840  |
| aatcaatct aaagtatata tgagtaaaact tggcttgaca gttaccaatg cttaatcagt  | 900  |
| gaggcaccta ttcagcgat ctgtctatct cgttcacca tagttgcctg actccccgtc    | 960  |
| gtgtagataa ctacgatac ggagggttta ccatctggcc ccagtgtgc aatgataccg    | 1020 |
| cgagaccac gctcaccgac tccagattta tcagcaataa accagccagc cggaagggcc   | 1080 |
| gagcgagaa gtggtcctgc aactttatcc gcctccatcc agtctattaa ttgttgccgg   | 1140 |
| gaagctagag taagtagttc gccagttaat agtttgca acgttggtgc cattgctaca    | 1200 |
|                                                                    |      |
| ggcatcgtgg tgcacgctc gtcgtttggt atggcttcat tcagctccgg ttccaacga    | 1260 |
| tcaaggcgag ttacatgac cccatgttg tgcaaaaaa cggttagctc cttcggtcct     | 1320 |
| ccgatcgttg tcagaagtaa gttggcgca gtgttatcac tcattggtat ggcagcactg   | 1380 |
| cataattctc ttactgtcat gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca  | 1440 |
| accaagtcat tctgagaata gtgtatgcgg cgaccgagtt gctcttgccc ggcgtcaata  | 1500 |
| cgggataata ccgcgccaca tagcagaact ttaaaagtgc tcattattgg aaacgttct   | 1560 |
| tcggggcgaa aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat gtaaccact   | 1620 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cgtagcacca acgatcttc agcatctttt actttcacca gcgtttctgg gtgagcaaaa   | 1680 |
| acaggaaggc aaaaatgccg aaaaaaggga ataaggcgca cacggaaatg ttgaatactc  | 1740 |
| atactcttcc tttttcaata ttattgaagc atttatcagg gttattgtct catgagcgga  | 1800 |
| tacataattg aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac atttccccga  | 1860 |
| aaagtccac ctgacgtcta agaaaccatt attatcatga cattaaccta taaaaatagg   | 1920 |
| cgtatcacga ggccctttcg tctcgcgcgt ttcggtgatg acggtgaaaa cctctgacac  | 1980 |
| atgcagctcc cggagacggt cacagcttgt ctgtaagcgg atgccgggag cagacaagcc  | 2040 |
| cgtagggcg cgtcagcggg tgttggcggg tgcggggct ggcttaacta tgcggcatca    | 2100 |
| gagcagattg tactgagagt gcaccataaa attgtaaagc ttaatatattt gttaaaattc | 2160 |
| gcgttaaatt tttgttaaat cagctcattt tttaaccaat aggccgaaat cggcaaaatc  | 2220 |
| ccttataaat caaaagaata gcccgagata gggttgagtg ttgttccagt ttggaacaag  | 2280 |
| agtccactat taaagaacgt ggactccaac gtcaaaggcg gaaaaaccgt ctatcagggc  | 2340 |
| gatggccac tacgtgaacc atcaccaaaa tcaagttttt tggggtcgag gtgccgtaaa   | 2400 |
| gcactaaatc ggaaccctaa agggagcccc cgatttagag cttgacgggg aaagccggcg  | 2460 |
| aacgtggcga gaaaggaagg gaagaaagcg aaaggagcgg gcgctagggc gctggcaagt  | 2520 |
| gtagcggtea cgtcgcgcgt aaccaccaca cccgccgcgc ttaatgcgc gctacagggc   | 2580 |
| gcgtactatg gttgctttga cgtatgcggt gtgaaatacc gcacagatgc gtaaggagaa  | 2640 |
| aataccgcat caggcgccat tcgccattca ggctgcgcaa ctgttgggaa gggcgatcgg  | 2700 |
| tgcgggcctc ttcgctatta cgccagctgg cgaaaggggg atgtgctgca aggcgattaa  | 2760 |
| gttgggtaac gccagggttt tcccagtcac gacgttgtaa aacgacggcc agtgccaagc  | 2820 |
| tttaatacga ctactatag ggaccaaaca gagaatccgt gatttacgat aaaaggcgaa   | 2880 |
| ggagcaattg aagtgcacg ggtagaaggt gtgaatctcg agtgcgagcc cgaagcacia   | 2940 |
| actcgagaaa gccttctgcc aacatgtctt ccgtatttga tgagtagcaa cagctcctcg  | 3000 |
| cggctcagac tcgccccaat ggagctcatg gagggggaga aaaaggaggt accttaaaag  | 3060 |
| tagacgtccc ggtattcact cttaacagtg atgaccaga agatagatgg agctttgtgg   | 3120 |
| tattctgcct ccggattgct gttagcgaag atccaacaa accactcagg caaggctgc    | 3180 |
| tcatactctt tttatgtccc cactcacagg taataggaa ccatgttgcc cttgcaggga   | 3240 |
| aacagaatga agccacattg gccgtgcttg agattgatgg ctttgccaac ggcacgcccc  | 3300 |
| agttcaacaa taggagtgga gtgtctgaag agagagcaca gagatttgcg atgtagcag   | 3360 |
| gatctctccc tcgggatgc agcaacggaa cccggttcgt cacagccggg gccgaagatg   | 3420 |
| atgcaccaga agacatcacc gataccctgg agaggatcct ctctatccag gctcaagtat  | 3480 |

gggtcacagt agcaaaagcc atgactgcgt atgagactgc agatgagtcg gaaacaaggc 3540  
 gaatcaataa gtatatgcag caaggcaggg tccaaaagaa atacatcctc taccctgtat 3600  
 gcaggagcac aatccaactc acgatcagac agtctcttgc agtccgcac tttttggtta 3660  
 gcgagctcaa gagaggccgc aacacggcag gtggtacctc tacttattat aacctggtag 3720

gggacgtaga ctatacatc aggaataaccg ggcttactgc attcttcttg acactcaagt 3780  
 acggaatcaa caccaagaca tcagcccttg cacttagtag cctctcaggc gacatccaga 3840  
 agatgaagca gctcatgcgt ttgtatcgga tgaaaggaga taatgcgccg tacatgacat 3900  
 tacttggtga tagtgaccag atgagctttg cgcctgccga gtatgcacaa ctttactcct 3960  
 ttgcatggg tatggcatca gtcctagata aaggtagtgg gaaataccaa ttgcccagg 4020  
 actttatgag cacatcattc tggagacttg gagtagagta cgctcaggct cagggaagta 4080  
 gcattaacga ggatatggct gccgagctaa agctaacccc agcagcaagg aggggcctgg 4140

cagctgctgc ccaacgggtc tccgaggaga ccagcagcat agacatgcct actcaacaag 4200  
 tcggagtcct cactgggctt agcgaggggg ggtcccaagc tctacaagc ggatcgaata 4260  
 gatcgcaagg gcaaccagaa gccggggatg gggagaccca attcctggat ctgatgagag 4320  
 cggtagcaaa tagcatgagg gaggcgcaa actctgcaca gggcactccc caatcggggc 4380  
 ctccccaac tcttgggcca tccaagata acgacaccga ctgggggtat tgatggacaa 4440  
 aaccagcct gcttcacaa aaacatccca atgccctcac ccgtagtcca cccctcgatt 4500  
 tgcggctcta tatgaccaca ccctcaaaca aacatcccc tcttctctcc ctccccctgc 4560

tgtacaacta cgtacgccct agataccaca ggacacatgc ggctcactaa caatcaaac 4620  
 agagccgagg gaattagaaa aaagtacggg tagaagaggg atattcagag atcagggcaa 4680  
 gtctcccgag tctctgctct ctctctacc tgatagacca ggacaaacat ggccaccttt 4740  
 acagatgcag agatcgacga gctatttgag acaagtggaa ctgtcattga caacataatt 4800  
 acagcccagg gtaaacagc agagactgtt ggaaggagtg caatcccaca aggcaagacc 4860  
 aaggtgctga gcgcagcat ggagaagcat gggagcatcc agccaccgac cagtcaagac 4920  
 aaccccgatc gacaggacag atctgacaaa caacatcca caccgagca aacgaccccg 4980

catgacagcc cgccggccac atccgccgac cagccccca cccaggccac agacgaagcc 5040  
 gtgcacacac agctcaggac cggagcaagc aactctctgc tgttgatgct tgacaagctc 5100  
 agcaataaat cgtccaatgc taaaagggc ccatggctga gcccacaaga ggggaatcac 5160  
 caacgtccga ctcaacagca ggggagtcac ccagtcgag gaaacagtca ggaaagaccg 5220  
 cagaaccaag tcaaggccgc ccctggaaac cagggcacag acgtgaacac agcatatcat 5280  
 ggacaatggg aggagtcaca actatcagct ggtgcaaccc ctcatgctct ccgatcaagg 5340



cagagccaag acaataacct tgtatctgcg gatcatgtcc agccacctgt agactttgtg 5400

caagcgatga tgtctatgat ggaggcgata tcacagagag taagtaaggt tgactatcag 5460

ctagatcttg tcttgaaaca gacatcctcc atccctatga tgcggtccga aatccaacag 5520

ctgaaaacat ctgttgcagt catggaagcc aacttgggaa tgatgaagat tctggatccc 5580

ggttgtgcca acatttcac tctgagtgat ctacgggcag ttgcccgatc tcacccggtt 5640

ttagtttcag gccctggaga cccctctccc tatgtgacac aaggaggcga aatggcactt 5700

aataaacttt cgcaaccagt gccacatcca tctgaattga ttaaaccgc cactgcatgc 5760

gggcctgata taggagtgga aaaggacact gtcctgcat tgatcatgtc acgccaatg 5820

cacccgagtt cticagccaa gctcctaagc aagttagatg cagccgggtc gatcgaggaa 5880

atcaggaaaa tcaagcgctt tgctctaaat ggctaattac tactgccaca ctagcgggt 5940

ccctgtccac tcggcatcac acggaatctg caccgagttc cccccgcgg ttagaaaaaa 6000

tacgggtaga accgccacca tgggtcacca gcagttggtc atctcttggt tttccctggt 6060

ttttctggca tctcccctcg tggccatatg ggaactgaag aaagatgttt atgtcgtaga 6120

attggattgg tatccggatg cccctggaga aatggtggtc ctacactgtg acaccctga 6180

agaagatggt atcacctgga ccttggacca gagcagtgag gtcttaggct ctggcaaac 6240

cctgaccatc caagtcaaag agtttggaga tgctggccag tacacctgtc acaaaggagg 6300

cgaggttcta agccattcgc tctgtctgct tcacaaaaag gaagatggaa tttggtccac 6360

tgatatttta aaggaccaga aagaacccaa aaataagacc tttctaagat gcgaggccaa 6420

gaattattct ggacgtttca cctgtctgtg gctgacgaca atcagtactg atttgacatt 6480

cagtgtcaaa agcagcagag gctcttctga ccccaaggg gtgacgtgcg gagctgctac 6540

actctctgca gagagagta gaggggacaa caaggagtat gagtactcag tggagtacca 6600

ggaggacagt gcctgccag ctgctgagga gagtctgccc attgaggtca tgggtgatgc 6660

cgttcacaag ctcaagtatg aaaactacac cagcagcttc ttcacaggg acatcatcaa 6720

acctgacca ccaagaact tgcagctgaa gccattaaag aattctcggc aggtggaggt 6780

cagctgggag taccctgaca cctggagtac tccacattcc tacttctccc tgacattctg 6840

cgttcaggtc cagggaaga gcaagagaga aaagaaagat agagtcctca cggacaagac 6900

ctcagccacg gtcatctgcc gcaaaaatgc cagcattagc gtgcgggccc aggaccgcta 6960

ctatagctca tcttgagcg aatgggcac tgtgccctgc agtgggtggcg gtggcgcgcg 7020

atctagaaac ctccccgtgg ccactccaga ccaggaatg ttcccatgcc ttcaccactc 7080

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ccaaaacctg ctgaggccg tcagcaacat gctccagaag gccagacaaa ctctagaatt   | 7140 |
| ttacccttgc acttctgaag agattgatca tgaagatac aaaaaagata aaaccagcac   | 7200 |
| agtggaggcc tgtttaccat tggaattaac caagaatgag agttgcctaa attccagaga  | 7260 |
| gacctctttc ataactaatg ggagttgcct ggccctccaga aagacctctt ttatgatggc | 7320 |
| cctgtgcctt agtagtattt atgaagactc gaagatgtac caggiggagt tcaagacat   | 7380 |
| gaatgcaaag ctctgatgg atcctaagag gcagatcttt ctagatcaaa acatgctggc   | 7440 |
| agttattgat gagctgatgc aggcctgaa ttcaacagt gagactgtgc cacaaaaatc    | 7500 |
| ctcccttgaa gaaccggatt ttataaaaac taaatcaag ctctgcatac ttcttcatgc   | 7560 |
| tttcagaatt cgggcagtga ctattgatag agtgatgagc tatctgaatg ctccctaatg  | 7620 |
| atccgcggac ccaaggtcca actctccaag cggcaatcct ctctcgcttc ctgagcccca  | 7680 |
| ctgaatgac gcgtaacctg aattaatcta gctacattta agattaagaa aaaatacggg   | 7740 |
| tagaattgga gtgccccaat tgtgccaaga tggactcatc taggacaatt gggctgtact  | 7800 |
| ttgattctgc ccattcttct agcaacctgt tagcatttcc gatcgtccta caagacacag  | 7860 |
| gagatgggaa gaagcaaate gccccgcaat ataggatcca gcgccttgac ttgtggactg  | 7920 |
| atagtaagga ggactcagta ttcatcacca cctatggatt catctttcaa gttgggaatg  | 7980 |
| aagaagccac cgtcggcatg atcgatgata aacccaagcg cgagttactt tccgctgca   | 8040 |
| tgctctgcct aggaagcgtc ccaataaccg gagaccttat tgagctggca agggcctgtc  | 8100 |
| tcactatgat agtcacatgc aagaagagt caactaatc tgagagaatg gttttctcag    | 8160 |
| tagtgaggc accccaagtg ctgcaaagct gtagggttgt ggcaacaaa tactcatcag    | 8220 |
| tgaatgcagt caagcacgtg aaagcgccag agaagattcc cgggagtgga accctagaat  | 8280 |
| acaagtgaa ctttgtctcc ttgactgtgg taccgaagag ggatgtctac aagatcccag   | 8340 |
| ctgcagtatt gaaggtttct ggctcgagtc tgtacaatct tgcgtcaat gtcactatta   | 8400 |
| atgtggaggt agaccgagg agtcctttgg ttaaatctct gtctaagtct gacagcggat   | 8460 |
| actatgctaa cctcttcttg catattggac ttatgaccac tgtagatagg aagggaaga   | 8520 |
| aagtgcatt tgacaagctg gaaaagaaaa taaggagcct tgatctatct gtcgggctca   | 8580 |
| gtgatgtgct cgggccttcc gtgttggtta aagcaagagg tgcacggact aagcttttgg  | 8640 |
| cacctttctt ctctagcagt gggacagcct gctatcccat agcaaatgct tctcctcagg  | 8700 |
| tggccaagat acitcggagt caaacgcgt gcctgcggag cgtaaaaatc attatccaag   | 8760 |
| caggtacca acgcgtgtc gcagtaccg ccgaccacga ggttacctct actaagctgg     | 8820 |
| agaaggggca cacccttgc aaatacaatc cttttaagaa ataagctgcg tctctgagat   | 8880 |
| tgcgtccgc ccactcacc agatcatcat gacacaaaa actaatctgt cttgattatt     | 8940 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| tacagttagt ttacctgtct atcaagttag aaaaaacacg ggtagaagat tctggatccc  | 9000  |
| ggttggcgcc ctccaggcgc aagatgggct ccagaccttc taccaagaac ccagcaccta  | 9060  |
| tgatgctgac tatccgggtt gcgctggtac tgagttgcat ctgtccggca aactccattg  | 9120  |
| atggcaggcc tcttgcagct gcaggaattg tggttacagg agacaaagcc gtcaacatat  | 9180  |
|                                                                    |       |
| acacctcadc ccagacagga tcaatcatag ttaagctcct cccgaatctg cccaaggata  | 9240  |
| aggaggcatg tgcgaaagcc cccttggatg catacaacag gacattgacc actttgctca  | 9300  |
| cccccttgg tgactctatc cgtaggatac aagagtctgt gactacatct ggagggggga   | 9360  |
| gacaggggcg ccttatagcg gccattattg gcggtgtggc tcttggggtt gcaactgccg  | 9420  |
| cacaaataac agcggccgca gctctgatac aagccaaaca aaatgctgcc aacatcctcc  | 9480  |
| gacttaaaga gagcattgcc gcaaccaatg aggctgtgca tgaggtcact gacggattat  | 9540  |
| cgcaactagc agtggcagtt gggaagatgc agcagtttgt taatgaccaa ttttaataaaa | 9600  |
|                                                                    |       |
| cagctcagga attagactgc atcaaaattg cacagcaagt tgggttagag ctcaacctgt  | 9660  |
| acctaaccga attgactaca gtattcggac cacaaatcac ttcacctgct ttaaacaagc  | 9720  |
| tgactattca ggcactttac aatctagctg gtggaaatat ggattactta ttgactaagt  | 9780  |
| taggtgtagg gaacaatcaa ctacagctcat taatcggtag cggcttaatc accggtaacc | 9840  |
| ctattctata cgactcacag actcaactct tgggtatata ggtaactgcc ccttcagtcg  | 9900  |
| ggaacctaaa taatatgcgt gccacctact tggaaacctt atccgtaagc acaaccaggg  | 9960  |
| gatttgcctc ggcacttgtc ccaaaagtgg tgacacaggt cggttctgtg atagaagaac  | 10020 |
|                                                                    |       |
| ttgacacctc atactgtata gaaactgact tagatttata ttgtacaaga atagtaacgt  | 10080 |
| tccctatgtc ccctgggtatt tattctgct tgagcggcaa tacgtcggcc tgtatgtact  | 10140 |
| caaagaccga aggcgcactt actacacat acatgactat caaaggttca gtcacgcca    | 10200 |
| actgcaagat gacaacatgt agatgtgtaa acccccggg tatcatatcg caaaactatg   | 10260 |
| gagaagccgt gtctctaata gataaacaat catgcaatgt tttatcctta ggcgggataa  | 10320 |
| ctttaaggct cagtggggaa ttcgatgtaa cttatcagaa gaatatctca atacaagatt  | 10380 |
| ctcaagtaat aataacagcg aatcttgata tctcaactga gcttgggaat gtcaacaact  | 10440 |
|                                                                    |       |
| cgatcagtaa tgctttgaat aagtttagagg aaagcaacag aaaactagac aaagtcaatg | 10500 |
| tcaaactgac tagcacatct gctctcatta cctatatcgt tttgactatc atatctcttg  | 10560 |
| tttttggat acttagcctg attctagcat gctacctaata gtacaagcaa aaggcgcaac  | 10620 |
| aaaagacctt attatggctt gggaataata ctctagatca gatgagagcc actacaaaaa  | 10680 |
| tgtgaacaca gatgaggaac gaaggtttcc ctaatatgaa tttgtgtgaa agttctggta  | 10740 |
| gtctgtcagt tcagagagtt aagaaaaaac taccggttgt agatgaccaa aggacgatat  | 10800 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| acgggtagaa cggtaaagaga ggccgcccct caattgcgag ccaggcttca caacctccgt | 10860 |
| tctaccgctt caccgacaac agtccctcaat catggaccgc gccgttagcc aagttgcgtt | 10920 |
| agagaatgat gaaagagagg caaaaaatac atggcgcttg atattccgga ttgcaatctt  | 10980 |
| attcttaaca gtagtgacct tggctataat ttagcctcc cttttatata gcatgggggc   | 11040 |
| tagcacacct agcgatcttg taggcatacc gactaggatt tccagggcag aagaaaagat  | 11100 |
| tacatctaca cttggttcca atcaagatgt agtagatagg atatataagc aagtggccct  | 11160 |
| tgagtctccg ttggcattgt taaatactga gaccacaatt atgaacgaa taacatctct   | 11220 |
| ctcttatcag attaattggag ctgcaaacaa cagtgggtgg ggggcaccta tccatgacct | 11280 |
| agattatata ggggggatag gcaaagaact cattgtagat gatgctagt atgtcacatc   | 11340 |
| attctatccc tctgcatttc aagaacatct gaattttatc ccggcgcccta ctacaggatc | 11400 |
| aggttgcaat cgaataccct catttgacat gactgctacc cattactgct acaccataa   | 11460 |
| tgtaatattg tctggatgca gagatcactc acattcatat cagtatttag cacttgggtg  | 11520 |
| gtcctggaca tctgcaacag ggagggtatt cttttctact ctgcgttcca tcaacctgga  | 11580 |
| cgacacccaa aatcggaagt cttgcagtgt gactgcaact cccctgggtt gtgatatgct  | 11640 |
| gtgctcgaaa gtcacggaga cagaggaaga agattataac tcagctgtcc ctacgcggat  | 11700 |
| ggtacatggg aggttagggt tgcacggcca gtaccacgaa aaggacctag atgtcacaac  | 11760 |
| attattcggg gactgggttg ccaactacct aggagtaggg ggtggatctt ttattgacag  | 11820 |
| ccgctgatgg ttctcagctc acggagggtt aaaacccaat tcaccagtg aactgtaca    | 11880 |
| ggaagggaat tatgtgatat acaagcgata caatgacaca tgcccagatg agcaagacta  | 11940 |
| ccagattcga atggccaagt cttcgtataa gcctggacgg tttggtggga aacgcataca  | 12000 |
| gcaggctatc ttatctatca aggtgtcaac atccttaggc gaagaccgg tactgactgt   | 12060 |
| accgccaac acagtcaac tcatgggggc cgaaggcaga attctcacag tagggacatc    | 12120 |
| tcatttcttg tatcaacgag ggtcatcata cttctctccc gcgttattat atcctatgac  | 12180 |
| agtcagcaac aaaacagcca ctcttcatag tccttatata ttcaatgcct tactcggcc   | 12240 |
| aggtagtatc ctttgccagg cttcagcaag atgcccacac tcgtgtgtta ctggagtcta  | 12300 |
| tacagatcca tatcccctaa tcttctatag aaaccacacc ttgcgagggg tattcgggac  | 12360 |
| aatgcttgat ggtgtacaag caagacttaa cctgcgtct gcagtattcg atagcacatc   | 12420 |
| ccgcagtcgc attactcgag tgagttcaag cagtacaaa gcagcataca caacatcaac   | 12480 |
| ttgttttaaa gtgttcaaga ctaataagac ctattgtctc agcattgctg aaatatctaa  | 12540 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| tactctcttc ggagaattca gaatcgctcc gttactagtt gagatcctca aagatgacgg  | 12600 |
| ggttagagaa gccaggctctg gctagttgag tcaattataa aggagttgga aagatggcat | 12660 |
| tgtatcacct atcttctgcg acatcaagaa tcaaaccgaa tgccggcgcg tgctcgaatt  | 12720 |
| ccatgttgcc agttgaccac aatcagccag tgctcatgcg atcagattaa gccttgtcaa  | 12780 |
| tagtctcttg attaagaaaa aatgtaagtg gcaatgagat acaaggcaaa acagctcatg  | 12840 |
| gttaacaata cgggtaggac atggcgagct ccggtcctga aagggcagag catcagatta  | 12900 |
| tcctaccaga gtcacacctg tcttcacat tggtcaagca caaactactc tattactgga   | 12960 |
|                                                                    |       |
| aattaactgg gctaccgctt cctgatgaat gtgacttcca ccacctcatt ctgagccgac  | 13020 |
| aatggaaaaa aatacttgaa tcggcctctc ctgatactga gagaatgata aaactcgaa   | 13080 |
| gggcagtaca ccaaactctt aaccacaatt ccagaataac cggagtgtct caccacaggt  | 13140 |
| gtttagaaga actggctaatt attgaggtcc cagattcaac caacaaatct cggaagattg | 13200 |
| agaagaagat ccaaattcac aacacgagat atggagaact gttcacaagg ctgtgtacgc  | 13260 |
| atatagagaa gaaactgtct gggctcatctt ggtctaacaa tgtccccgg tcagaggagt  | 13320 |
| tcagcagcat tcgtacggat ccggcattct ggtttcactc aaaatgggcc acagccaagt  | 13380 |
|                                                                    |       |
| ttgcatggct ccatataaaa cagatccaga ggcatctgat ggtggcagct aggacaaggt  | 13440 |
| ctgcgcccaa caaattggtg atgctaacc ataaggtagg ccaagtcttt gtcactcctg   | 13500 |
| aacttgtctg ttgtacgcat acgaatgaga acaagttcac atgtcttacc caggaacttg  | 13560 |
| tattgatgta tgcagatatg atggagggca gagatatggt caacataata tcaaccacgg  | 13620 |
| cgggtgcatct cagaagctta tcagagaaaa ttgatgacat tttcggtta atagacgtct  | 13680 |
| tggcaaaaga cttaggtaat caagtctacg atgttgtatc actaatggag ggatttgcat  | 13740 |
| acggagctgt ccagctactc gagccgtcag gtacatttgc aggagatttc ttcgattca   | 13800 |
|                                                                    |       |
| acctgcagga gcttaaagac attctaattg gcctcctccc caatgatata gcagaatccg  | 13860 |
| tgactcatgc aatcgctact gtattctctg gtttagaaca gaatcaagca gctgagatgt  | 13920 |
| tgtgtctgtt gcgtctgtgg ggtcacccac tgcttgagtc ccgtattgca gcaaaggcag  | 13980 |
| tcaggagcca aatgtgcgca ccgaaaatgg tagactttga tatgatcctt caggtactgt  | 14040 |
| ctttcttcaa gggacaatc atcaacgggt acagaaagaa gaatgcaggt gtgtggccgc   | 14100 |
| gagtcaaagt ggatacaata tatgggaagg tcattgggca actacatgca gattcagcag  | 14160 |
| agatttcaca cgatatcatg ttgagagagt ataagagttt atctgcactt gaatttgagc  | 14220 |
|                                                                    |       |
| catgtataga atatgacct gtcaccaacc tgagcatgtt cctaaaagac aaggcaatcg   | 14280 |
| cacaccccaa cgataattgg ctgctctgt ttagcgga ccttctctcc gaagaccaga     | 14340 |
| agaaacatgt aaaagaagca acttcgacta atcgctctt gatagagttt ttagagtcaa   | 14400 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| atgattttga tccatataaa gagatggaat atctgacgac ccttgagtac cttagagatg  | 14460 |
| acaatgtggc agtatcatac tcgctcaagg agaaggaagt gaaagttaat ggacggatct  | 14520 |
| tcgctaagct gacaaagaag ttaaggaact gtcaggtgat ggcggaaggg atcctagccg  | 14580 |
| atcagattgc acctttcttt cagggaaatg gagtcattca ggatagcata tccttgacca  | 14640 |
|                                                                    |       |
| agagtatgct agcgatgagt caactgtctt ttaacagcaa taagaaacgt atcactgact  | 14700 |
| gtaaagaaag agtatcttca aaccgcaatc atgatccgaa aagcaagaac cgtcggagag  | 14760 |
| ttgcaacctt cataacaact gacctgcaa agtactgtct taattggaga tatcagacaa   | 14820 |
| tcaaattgtt cgtcatgcc atcaatcagt tgatgggcct acctcacttc ttcgaatgga   | 14880 |
| ttcacctaag actgatggac actacgatgt tcgtaggaga cccittcaat cctccaagt   | 14940 |
| accctactga ctgtgacctc tcaagagtcc ctaatgatga catatatatt gtcagtcca   | 15000 |
| gagggggtat cgaaggatta tgccagaagc tatggacaat gatctcaatt gctgcaatcc  | 15060 |
|                                                                    |       |
| aacttgctgc agctagatcg cattgtcgtg ttgcctgtat ggtacagggt gataatcaag  | 15120 |
| taatagcagt aacgagagag gtaagatcag acgactctcc ggagatgggt ttgacacagt  | 15180 |
| tgcataagc cagtataat ttcttcaagg aattaattca tgtcaatcat ttgattggcc    | 15240 |
| ataatttgaa ggatcgtgaa accatcaggt cagacacatt cttcatatac agcaaacgaa  | 15300 |
| tttcaaaga tggagcaatc ctcagtcaag tctcaaaaa ttcactctaa ttagtgctag    | 15360 |
| tgtcaggatg tctcagtga aacaccgtaa tgcctgtgc caacattgcc tctactgtag    | 15420 |
| cacggctatg cgagaacggg cttcccaaag acttctgtta ctatttaac tatataatga   | 15480 |
|                                                                    |       |
| gttgtgtgca gacatacttt gactctgagt tctccatcac caacaattcg cacccegatc  | 15540 |
| ttaatcagtc gtggattgag gacatctctt ttgtgcactc atatgttctg actcctgccc  | 15600 |
| aattaggggg actgagtaac cttcaatact caaggctcta cactagaaat atcggtgacc  | 15660 |
| cggggactac tgcttttgca gagatcaagc gactagaagc agtgggatta ctgagtccta  | 15720 |
| acattatgac taatatctta actaggccgc ctgggaatgg agattgggcc agtctgtgca  | 15780 |
| acgaccata ctctttcaat tttagactg ttgcaagccc aaatattgtt cttagaagaa    | 15840 |
| atacgcaaag agtcctattt gaaacttgtt caaatccctt attgtctgga gtgcacacag  | 15900 |
|                                                                    |       |
| aggataatga ggcagaagag aaggcattgg ctgaattctt gcttaatcaa gaggtgattc  | 15960 |
| atccccgctg tcgcatgcc atcatggagg caagctctgt aggtaggaga aagcaaattc   | 16020 |
| aagggttgtg tgacacaaca aacaccgtaa ttaagattgc gcttactagg aggccattag  | 16080 |
| gcatcaagag gctgatgcgg atagtcaatt attctagcat gcatgcaatg ctgttttagag | 16140 |
| acgatgtttt ttcttcagat agatccaacc accccttagt ctcttcta atgtgttctc    | 16200 |
| tgacactggc agactatgca cggaatagaa gctggtcacc tttgacggga ggcaggaaaa  | 16260 |



|                                                                     |       |
|---------------------------------------------------------------------|-------|
| tactgggtgt atctaactct gatacgatag aactcgtaga gggtagagatt cttagtgtaa  | 16320 |
|                                                                     |       |
| gcggagggtg tacaagatgt gacagcggag atgaacaatt tacttgggtc catcttccaa   | 16380 |
| gcaatataga attgaccgat gacaccagca agaactctcc gatgagggtg ccatatctcg   | 16440 |
| ggtaaagac acaggagagg agagctgcct cacttgcaaa aatagctcat atgtcgccac    | 16500 |
| atgtaaaggc tgcctaagg gcatcatccg tgttgatctg ggcttatggg gataatgaag    | 16560 |
| taaattggac tgctgctctt acgattgcaa aatctcgggtg taatgtaaac ttagagtatc  | 16620 |
| ttcggttact gtccccitta cccacggctg ggaatcttca acatagacta gatgatggta   | 16680 |
| taactcagat gacattcacc cctgcatctc tctacagggt gtcaccttac attcacatat   | 16740 |
|                                                                     |       |
| ccaatgattc tcaaaggctg ttcactgaag aaggagtcaa agaggggaat gtggtttacc   | 16800 |
| aacagatcat gctcttgggt ttatctctaa tcgaatcgat ctttccaatg acaacaacca   | 16860 |
| ggacatatga tgagatcaca ctgcacctac atagtaaatt tagttgctgt atcagagaag   | 16920 |
| cacctgttgc gggtcccttc gagctacttg gggtaggtacc ggaactgagg acagtacact  | 16980 |
| caaataagtt tatgtatgat cctagccctg tatcggaggg agactttgcg agacttgact   | 17040 |
| tagctatctt caagagttat gagcttaatc tggagtcata tcccagata gagctaatga    | 17100 |
| acattctttc aatatccagc gggaagttga ttggccagtc tgtggtttct tatgatgaag   | 17160 |
|                                                                     |       |
| atactccat aaagaatgac gccataatag tgtatgacaa taccgaaat tggatcagtg     | 17220 |
| aagctcagaa ttcagatgtg gtccgcctat ttgaatatgc agcacttgaa gtgctcctcg   | 17280 |
| actgttctta ccaactctat tacctgagag taagaggcct ggacaatatt gtcttatata   | 17340 |
| tgggtgattt atacaagaat atgccaggaa ttctactttc caacattgca gctacaatat   | 17400 |
| ctcatcccg cttcattca aggttacaat cagtgggcct ggtcaaccat gacggatcac     | 17460 |
| accaacttgc agatacggat tttatcgaaa tgtctgcaaa actattagta tcttgacccc   | 17520 |
| gacgtgtgat ctccggtta tattcaggaa ataagtatga tctgctgttc ccatctgtct    | 17580 |
|                                                                     |       |
| tagatgataa cctgaatgag aagatgcttc agctgatatc ccggttatgc tgtctgtaca   | 17640 |
| cgggtactctt tgctacaaca agagaaatcc cgaaaataag aggccttaact gcagaagaga | 17700 |
| aatgttcaat actcactgag tatttactgt cggatgctgt gaaaccatta cttagccccg   | 17760 |
| atcaagttag ctctatcatg tctcctaaca taattacatt cccagctaata ctgtactaca  | 17820 |
| tgtctcgaa gagcctcaat ttgatcaggg aaaggaggga cagggatact atcctggcgt    | 17880 |
| tgttgttccc ccaagagcca ttattagagt tcccttctgt gcaagatatt ggtgctcgag   | 17940 |
| tgaagatcc attcaccga caacctgcgg catTTTTGCA agagttagat ttgagtgtc      | 18000 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| cagcaaggta tgacgcattc acacttagtc agattcatcc tgaactcaca tctccaaatc  | 18060 |
| cggaggaaga ctacttagta cgatacttgt tcagagggat agggactgca tcttcctctt  | 18120 |
| ggtataaggc atctcatctc ctttctgtac ccgaggtaaag atgtgcaaga cacgggaact | 18180 |
| ccittatactt agctgaaggg agcggagcca tcatgagtct tctcgaactg catgtaccac | 18240 |
| atgaaactat ctattacaat acgctctttt caaatgagat gaaccccccg caacgacatt  | 18300 |
| tcgggccgac cccaactcag tttttgaatt cggttgttta taggaatcta caggcggagg  | 18360 |
| taacatgcaa agatggattt gtccaagagt tccgtccatt atggagagaa aatacagagg  | 18420 |
|                                                                    |       |
| aaagcgacct gacctcagat aaagtagtgg ggtatattac atctgcagtg ccctacagat  | 18480 |
| ctgtatcatt gctgcattgt gacattgaaa ttcctccagg gtccaatcaa agcttactag  | 18540 |
| atcaactagc tatcaattta tctctgattg ccatgcattc tgtaaggagag ggcggggtag | 18600 |
| taatcatcaa agtgttgtat gcaatgggat actactttca tctactcatg aacttgtttg  | 18660 |
| ctccgtgttc cacaaaagga tatattctct ctaatggtta tgcatgtcga ggagatatgg  | 18720 |
| agtgttacct ggtattgtc atgggttacc tgggcgggcc tacatttgta catgaggtgg   | 18780 |
| tgaggatggc gaaaactctg gtgcagcggc acggtacgct tttgtctaaa tcagatgaga  | 18840 |
|                                                                    |       |
| tcacactgac caggttatct acctcacagc ggcagcgtgt gacagacatc ctatccagtc  | 18900 |
| ctttaccaag attaataaag tacttgagga agaatatga cactgcgctg attgaagccg   | 18960 |
| ggggacagcc cgtccgtcca ttctgtgcgg agagtctggt gagcacgcta gcgaacataa  | 19020 |
| ctcagataac ccagatcatc gctagtcaca ttgacacagt tatccggtct gtgatatata  | 19080 |
| tggaagctga gggatgatct gctgacacag tatttctatt tacccttac aatctctcta   | 19140 |
| ctgacgggaa aaagaggaca tcacttaaac agtgcacgag acagatccta gaggttacia  | 19200 |
| tactaggtct tagagtcgaa aatctcaata aaataggcga tataatcagc ctagtgttta  | 19260 |
|                                                                    |       |
| aaggcatgat ctccatggag gaccttatcc cactaaggac ataactgaag catagtacct  | 19320 |
| gccctaaata ttigaaggct gtcctaggta ttaccaaact caaagaaatg ttacagaca   | 19380 |
| cttctgtact gtacttgact cgtgtctaac aaaaattcta catgaaaact ataggcaatg  | 19440 |
| cagtcaaagg atattacagt aactgtgact cttaacgaaa atcacatatt aataggtcc   | 19500 |
| ttttttggcc aattgtattc ttgttgattt aatcatatta tgtagaaaa aagttgaacc   | 19560 |
| ctgactcctt aggactcgaa ttgcaactca aataaatgtc ttaaaaaaag gttgcgcaca  | 19620 |
| attattcttg agttagtct cgtcattcac caaatctttg tttggtgcgc gcggccggca   | 19680 |
|                                                                    |       |
| tggtcccage ctctcgtctg gcgccggctg ggcaacattc cgaggggacc gtcccctcgg  | 19740 |
| taatggcgaa tgggacgtcg actgctaaca aagccccgaaa ggaagctgag ttggctgctg | 19800 |
| ccaccgtga gcaataacta gcataacccc ttggggcctc taaacgggtc ttgaggggtt   | 19860 |

ttttctgaa aggaggaact atatgcgcgc agatctgtca tgatgatcat tgcaattgga 19920  
 tccatatata gggcccggtt tataattacc tcaggtcgac gtcccatggc cattcgaatt 19980  
 cgtaatcatg gtcatactg tttcctgtgt gaaattgtta tccgctcaca attccacaca 20040  
 acatacgagc cggaagcata aagtgtaaag cctgggggtgc ctaatgagtg agctaactca 20100  
  
 cattaattgc gttgcgctca ctgcccgtt tcagtcggg aaacctgtcg tgccagctgc 20160  
 attaatgaat cgccaacgc gcggggagag gcggtttgcg tattgggcgc 20210  
 <210> 32  
 <211> 65  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           primer"  
 <400> 32  
 gcaccgagtt ccccccgcg gttagaaaaa atacgggtag aaccgccacc atgggtcacc 60  
 agcag 65  
 <210> 33  
 <211> 37  
 <212> DNA  
 <  
 213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           primer"  
 <400> 33  
 agttggacct tgggtccgcg gattaggaag cattcag 37  
 <210> 34  
 <211> 65  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           primer"  
 <400> 34

gcaccgagtt cccccccgcg gttagaaaaa atacgggtag aaccgccacc atgtacagca 60  
tgcag 65

<210> 35

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 35

agttggacct tgggtccgcg gattattgag ggcttgt 37

<210> 36

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 36

tcgatcgagg aaatcagg 18

<210> 37

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
primer"

<400> 37

gtacagccca attgtcc 17

<210> 38

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr  
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu  
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly  
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly  
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu  
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys  
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys  
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr  
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln  
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly  
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala  
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala  
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg  
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu  
210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp  
225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln  
245 250 255  
Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr  
260 265 270  
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala  
275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro  
290 295 300

Cys Ser

305

<210> 39

<211> 510

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide"

<400> 39

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr  
1 5 10 15  
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30  
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly  
35 40 45  
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly  
50 55 60  
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu  
65 70 75 80  
Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95  
Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys  
100 105 110



Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr  
 115 120 125  
 Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln  
 130 135 140  
 Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly  
  
 145 150 155 160  
 Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala  
 165 170 175  
 Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala  
 180 185 190  
 Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg  
 195 200 205  
 Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu  
  
 210 215 220  
 Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp  
 225 230 235 240  
 Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln  
 245 250 255  
 Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr  
 260 265 270  
 Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala  
  
 275 280 285  
 Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro  
 290 295 300  
 Cys Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr  
 305 310 315 320  
 Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu  
 325 330 335  
 Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe  
  
 340 345 350  
 Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp

355                      360                      365  
 Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn  
 370                      375                      380  
 Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser  
 385                      390                      395                      400  
 Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser  
  
 405                      410                      415  
 Ser Ile Tyr Glu Asp Ser Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met  
 420                      425                      430  
 Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln  
 435                      440                      445  
 Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn  
 450                      455                      460  
 Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr  
  
 465                      470                      475                      480  
 Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg  
 485                      490                      495  
 Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser  
 500                      505                      510  
 <210> 40  
 <211> 328  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 40  
 Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu  
 1                      5                      10                      15  
  
 Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val  
 20                      25                      30  
 Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu  
 35                      40                      45  
 Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln  
 50                      55                      60

Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys  
65 70 75 80

Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val  
85 90 95

Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp  
100 105 110

Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe  
115 120 125

Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp  
130 135 140

Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg  
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser  
165 170 175

Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu  
180 185 190

Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile  
195 200 205

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr  
210 215 220

Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn  
225 230 235 240

Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp  
245 250 255

Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr  
260 265 270

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg  
275 280 285

Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala  
290 295 300

Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser

|                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 305                |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |
| Glu                | Trp | Ala | Ser | Val | Pro | Cys | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|                    |     |     |     | 325 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| <210> 41           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| <211> 197          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| <212> PRT          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| <213> Homo sapiens |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| <400> 41           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Arg                | Asn | Leu | Pro | Val | Ala | Thr | Pro | Asp | Pro | Gly | Met | Phe | Pro | Cys | Leu |  |
| 1                  | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |     |     |     |  |
| His                | His | Ser | Gln | Asn | Leu | Leu | Arg | Ala | Val | Ser | Asn | Met | Leu | Gln | Lys |  |
| 20                 |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ala                | Arg | Gln | Thr | Leu | Glu | Phe | Tyr | Pro | Cys | Thr | Ser | Glu | Glu | Ile | Asp |  |
| 35                 |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |  |
| His                | Glu | Asp | Ile | Thr | Lys | Asp | Lys | Thr | Ser | Thr | Val | Glu | Ala | Cys | Leu |  |
| 50                 |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |  |
|                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Pro                | Leu | Glu | Leu | Thr | Lys | Asn | Glu | Ser | Cys | Leu | Asn | Ser | Arg | Glu | Thr |  |
| 65                 | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |     |     |     |  |
| Ser                | Phe | Ile | Thr | Asn | Gly | Ser | Cys | Leu | Ala | Ser | Arg | Lys | Thr | Ser | Phe |  |
| 85                 |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Met                | Met | Ala | Leu | Cys | Leu | Ser | Ser | Ile | Tyr | Glu | Asp | Leu | Lys | Met | Tyr |  |
| 100                |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Gln                | Val | Glu | Phe | Lys | Thr | Met | Asn | Ala | Lys | Leu | Leu | Met | Asp | Pro | Lys |  |
| 115                |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |  |
|                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Arg                | Gln | Ile | Phe | Leu | Asp | Gln | Asn | Met | Leu | Ala | Val | Ile | Asp | Glu | Leu |  |
| 130                |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Met                | Gln | Ala | Leu | Asn | Phe | Asn | Ser | Glu | Thr | Val | Pro | Gln | Lys | Ser | Ser |  |
| 145                | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |     |     |     |  |
| Leu                | Glu | Glu | Pro | Asp | Phe | Tyr | Lys | Thr | Lys | Ile | Lys | Leu | Cys | Ile | Leu |  |
| 165                |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Leu                | His | Ala | Phe | Arg | Ile | Arg | Ala | Val | Thr | Ile | Asp | Arg | Val | Met | Ser |  |

|                                                                                |                                                                   |  |     |  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--|-----|--|-----|
|                                                                                | 180                                                               |  | 185 |  | 190 |
| Tyr Leu Asn Ala Ser                                                            |                                                                   |  |     |  |     |
| 195                                                                            |                                                                   |  |     |  |     |
| <210>                                                                          | 42                                                                |  |     |  |     |
| <211>                                                                          | 532                                                               |  |     |  |     |
| <212>                                                                          | PRT                                                               |  |     |  |     |
| <213>                                                                          | Artificial Sequence                                               |  |     |  |     |
| <220><221>                                                                     | source                                                            |  |     |  |     |
| <223>                                                                          | /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide" |  |     |  |     |
| <400>                                                                          | 42                                                                |  |     |  |     |
| Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu                |                                                                   |  |     |  |     |
| 1                  5                       10                       15         |                                                                   |  |     |  |     |
| Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val                |                                                                   |  |     |  |     |
| 20                       25                       30                           |                                                                   |  |     |  |     |
| Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu                |                                                                   |  |     |  |     |
| 35                       40                       45                           |                                                                   |  |     |  |     |
| Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln                |                                                                   |  |     |  |     |
| 50                    55                       60                              |                                                                   |  |     |  |     |
| Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys                |                                                                   |  |     |  |     |
| 65                    70                       75                       80     |                                                                   |  |     |  |     |
| Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val                |                                                                   |  |     |  |     |
| 85                       90                       95                           |                                                                   |  |     |  |     |
| Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp                |                                                                   |  |     |  |     |
| 100                       105                       110                        |                                                                   |  |     |  |     |
| Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe                |                                                                   |  |     |  |     |
| 115                    120                       125                           |                                                                   |  |     |  |     |
| Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp                |                                                                   |  |     |  |     |
| 130                    135                       140                           |                                                                   |  |     |  |     |
| Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg                |                                                                   |  |     |  |     |
| 145                    150                       155                       160 |                                                                   |  |     |  |     |

Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser

165 170 175

Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu

180 185 190

Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile

195 200 205

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr

210 215 220

Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn

225 230 235 240

Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp

245 250 255

Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr

260 265 270

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg

275 280 285

Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala

290 295 300

Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser

305 310 315 320

Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Arg

325 330 335

Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His

340 345 350

His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala

355 360 365

Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His

370 375 380

Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro

385 390 395 400

Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser



405 410 415  
Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met

420 425 430  
Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln

435 440 445  
Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg

450 455 460  
Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met

465 470 475 480  
Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu

485 490 495  
Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu

500 505 510  
His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr

515 520 525  
Leu Asn Ala Ser

530

<210> 43

<211> 510

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 43

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50                                      55                                      60  
 Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys  
                                     85                                      90                                      95  
 Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys  
                                     100                                      105                                      110  
 Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr  
                                     115                                      120                                      125  
  
 Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln  
                                     130                                      135                                      140  
 Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala  
                                     165                                      170                                      175  
 Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala  
                                     180                                      185                                      190  
  
 Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg  
                                     195                                      200                                      205  
 Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu  
                                     210                                      215                                      220  
 Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln  
                                     245                                      250                                      255  
  
 Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr  
                                     260                                      265                                      270  
 Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala  
                                     275                                      280                                      285  
 Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro  
                                     290                                      295                                      300

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr  
305 310 315 320

Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu  
325 330 335

Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe  
340 345 350

Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp  
355 360 365

Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn  
370 375 380

Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser  
385 390 395 400

Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser  
405 410 415

Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met  
420 425 430

Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln  
435 440 445

Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn  
450 455 460

Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr  
465 470 475 480

Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg  
485 490 495

Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser  
500 505 510

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Arg" or "Asp" or "Cys" or "Glu" or "Gly" or "Gln"
        or "Ser" or "Tyr" or "Asn" or "His" or "Ile" or "Leu" or
        "Lys" or "Met" or "Phe" or "Thr" or "Trp" or "Val"
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(5)
<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
        preference with respect to those in the annotations

        for variant positions"
<400> 44
Val Pro Gly Ala Gly
1           5
<210> 45
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
        peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (4)..(4)
<223> /replace="Arg" or "Asp" or "Cys" or "Glu" or "Gly" or "Gln"
        or "Ser" or "Tyr" or "Asn" or "His" or "Ile" or "Leu" or
        "Lys" or "Met" or "Phe" or "Thr" or "Trp" or "Val"
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)

<223> /replace="Arg" or "Asp" or "Cys" or "Glu" or "Gly" or "Gln"
        or "Ser" or "Tyr" or "Asn" or "His" or "Ile" or "Leu" or
        "Lys" or "Met" or "Phe" or "Thr" or "Trp" or "Val"
<220><221> MISC_FEATURE

```

<222> (1)..(10)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 45

Val Pro Gly Ala Gly Val Pro Gly Ala Gly

1                      5                      10

<210> 46

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 46

Gly Gly Gly Gly Ser

1                      5

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 47

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1                      5                      10

<210> 48

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 48

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 49

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 49

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 50

<211> 15186

<212> RNA

<213> Newcastle disease virus

<400> 50

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| accaaacaaa gaaauugguga augacgagac uacacucaag aauaaauugug cgcaaccuuu | 60  |
| uuuuuagaca uuuuuuugag uucgaaucg aguccuaagg agucagggguu caacuuuuuu   | 120 |
| cuaacauaa augauuuuuu caacaagaau acaauuggcc aaaaaaggag ccuauuaaua    | 180 |
| ugugauuuuc guuaagaguc acaguuacug uauauuccuu ugacugcauu gccuauaguu   | 240 |
| uucauguaga auuuuuuguug agcacgaguc aaguacagua cagaaguguc uguaaacauu  | 300 |
| ucuuugaguu ugguaauacc uaggacagcc uucaauuuu uagggcaggu acuaugcuuc    | 360 |
| aaguaugucc uuagugggau aagguccucc auggagauca ugccuuuag cacuaggcug    | 420 |
| auuauaucgc cuauuuuuu gagauuuucg acucuaagac cuaguauugu aaccucuagg    | 480 |
| aucugucucg ugcacuguuu aagugauguc cucuuuuucc cgucaguaga gagauuguua   | 540 |
| gggguaaaau gaaaucugu gucagcgaga ucaccucag cuuccauua uaucacagac      | 600 |
| cggauaacug ugucaaugug acuagcgaug aucuggguua ucugaguau guucgcuagc    | 660 |
| gugcucacca gacucuccgc acagaaugga cggacgggcu gucccccggc uucaaucagc   | 720 |



|            |            |             |             |            |            |      |
|------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|------|
| gcagugucac | uauucuuccu | caaguacuuu  | auuaaucuug  | guaaaggacu | ggauaggau  | 780  |
|            |            |             |             |            |            |      |
| ucugucacac | gcugccgcug | ugaggugaau  | aaccugguca  | gugugaucuc | aucugauuuu | 840  |
| gacaaaagcg | uaccgugccg | cugcaccaga  | guuuucgcca  | uccucaccac | cucauguaca | 900  |
| aauguaggcc | cgcccaggua | acccaugaca  | aaauaccaggu | aacacuccau | aucuccucga | 960  |
| caugcauac  | cauuagagag | aaauauuccu  | uuuguggaac  | acggagcaaa | caaguucaug | 1020 |
| aguagaugaa | aguaguaucc | cauugcauac  | aacacuuuga  | ugauuacuac | cccgccucc  | 1080 |
| cuuacagaau | gcauggcaau | cagagauaaa  | uugauagcua  | guugaucuag | uaagcuuuga | 1140 |
| uuggaccug  | gaggaauuuc | aaugucacaa  | ugcagcaaug  | auacagaucu | guagggcacu | 1200 |
|            |            |             |             |            |            |      |
| gcagauguaa | uauacccac  | uacuuuauuc  | gaggucaggu  | cgcuuuccuc | uguauuuuuc | 1260 |
| cuccauaaug | gacggaacuc | uuggacaaa   | ccauuuuugc  | auguuaccuc | cgccuguaga | 1320 |
| uuccuauaaa | caaccgaauu | caaaaacuga  | guuggggucg  | gcccgaauug | ucguugcggg | 1380 |
| ggguucaucu | cauuugaaaa | gagcguauug  | uaauagauag  | uuucaugugg | uacaugcagu | 1440 |
| ucgagaagac | ucaugauggc | uccgcucccu  | ucagcuaagu  | auaaggaguu | cccugucuu  | 1500 |
| gcacaucuua | ccucggguac | agaaaggaga  | ugagaugccu  | uauaccaaga | ggaagaugca | 1560 |
| gucccuaucc | cucugaacaa | guaucguacu  | aaguagucuu  | ccuccggauu | uggagaugug | 1620 |
|            |            |             |             |            |            |      |
| aguucaggau | gaauucgacu | aagugugaau  | gcgucauacc  | uugcuggagc | acucaaaucu | 1680 |
| aacucuugca | aaaauccgc  | agguugucgg  | gugaauaggau | cuuucacucg | agcaccaua  | 1740 |
| ucuugcacag | aagggaacuc | uaauaauggc  | ucuuggggga  | acaacaacgc | caggauagua | 1800 |
| ucccuugccu | ccuuuuccu  | gaucaaaauug | aggcucuucc  | gagacaugua | guacagauua | 1860 |
| gcugggaug  | uaauuauguu | aggagacaug  | auagagcuca  | cuugaucggg | gcuaaguaau | 1920 |
| gguuucacag | cauccgacag | uaauuacuca  | gugaguauug  | aacauuucuc | uucugcagu  | 1980 |
| aagccucuua | uuuucgggau | uucucuuguu  | guagcaaaga  | guaccgugua | cagacagcau | 2040 |
|            |            |             |             |            |            |      |
| aaccgggga  | ucagcugaag | caucuucuca  | uucagguuau  | caucuaagac | agaugggaac | 2100 |
| agcagauc   | acuuuuuuc  | ugaauauaag  | ccggagauca  | cacgucgggu | gcaagauacu | 2160 |
| aauguuuug  | cagacauuuc | gauaaaaucc  | guaucugcaa  | guugguguga | uccgucaugg | 2220 |
| uugaccaggc | ccacugcaug | uaaccuugaa  | ugaauagacg  | gaugagauau | uguagcugca | 2280 |
| auguuggaaa | guagaauuuc | uggcauauuc  | uuuauaaa    | caccuauua  | uaagacaaua | 2340 |
| uuguccaggc | cucuuaucuc | cagguaauag  | aguugguaag  | aacagucgag | gagcacuua  | 2400 |
| agugcugcau | auucaaauag | gcggaccaca  | ucugaauuuc  | gagcuucacu | gaucuuuuu  | 2460 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cgguuuuugu cauacacua uauugcgguca uucuuuauagg agguauucuc aucauaagaa | 2520 |
| accacagacu ggccaaucaa cuucccgug gauuuuagaa gaauuucua uagcucuauc    | 2580 |
| gugggauaug acuccagauu aagcucuaaa cucuugaaga uagcuaaguc aagucucgca  | 2640 |
| aagucucuccu ccgauacagg gcuaggauca uacauaaacu uauuugaggu cacuguccuc | 2700 |
| aguuccgguu ccacccaag uagcucgaaa ggaaccgcaa caggugcuuc ucugauacag   | 2760 |
| caacuaaaau uacuauguag gugcagugug aucucaucau auguccuggu uguugucuuu  | 2820 |
| ggaaagaucg auucgauuag agauaaacc aagagcauga ucuguuggua aaccacauuc   | 2880 |
| cccucuuuga cuccuucuc agugaacagc cuuugagaau cauuggauau gugaauuaa    | 2940 |
| ggugacaccc uguagagaga ugcaggggug aaugucacu gaguuauacc aucaucuagu   | 3000 |
| cuauguugaa gauucccagc cguggguaaa ggggacagua accgaagaa cucuaaguuu   | 3060 |
| acauuacacc gagauuuugc aaucguaaga gcagcagucc aauuuacuuc auuaucccca  | 3120 |
| uaagcccaga ucaacacgga ugaugcccu agggcagccu uuacaugugg cgacauauga   | 3180 |
| gcuauuuuug caagugaggc agcucuccuc uccugugucu uugacccgag auauugguacc | 3240 |
| cucaucggag gauucucgu ggugucaucg gucaauucua uauugcuugg aagauggaac   | 3300 |
| caaguaaaau guucaucucc gcugucacau cuuguacacc cuccgcuac acuaagauc    | 3360 |
| ucaccucua cgaguucua cguaucagga uuagauacac ccaguuuuu ccugccuccc     | 3420 |
| gucaaaggug accagcuuc auuccgugca uagucugcca gugucagaga acacauuuu    | 3480 |
| gaagagacua aggggugguu ggauucacug gaggaaaaa caucgucuc aaacagcau     | 3540 |
| gcaugcaugc uagaauuuu gacuaucgc aucagccuc ugaugccua ugccuccua       | 3600 |
| guaagcgcaa ucuaauuac gguguuuuuu gugucaaaa gcccuugaau uugcuuucuc    | 3660 |
| cuaccuacag agcuugccuc caugauggca ugcgcaacgc ggggaugaau caccucuuga  | 3720 |
| uuuagcaaga auucagccaa ugccuucuc ucugccucau uauccucugu gugcacucca   | 3780 |
| gacaauaagg gauuugaaca aguuucaaau aggacucuuu gcguauuuu cuuaagaaca   | 3840 |
| auuuuugggc uugcaacagu cucaaaauug aaagaguaug ggucguugca cagacuggcc  | 3900 |
| caaucuccau ucccaggcgg ccuaguuuag auuuuaguc uauuuuagg acucaguaau    | 3960 |
| cccacugcuu cuagucguu gaucucugca aaagcaguag ucccggguc accgauuuu     | 4020 |
| cuaguguaga gccuugagua uugaagguua cucagucucc cuauuugggc aggagucaga  | 4080 |
| acauaugagu gcacaaaaga gauguccua auccacgacu gauuaagau ggggugcgaa    | 4140 |
| uuuuggguga uggagaacuc agagucuaag uauugucga cacaacucau uauuaguuu    | 4200 |
| aaauaguaac agaagucuuu gggaagcccg uucucgcau gccgugcuac aguagaggca   | 4260 |
| auguuggcac aggacauuc gguguuuuca cugagaucac cugacacuag cacuaauuu    | 4320 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| gaugaaauuu ugaggacuug acugaggauu gcuccaucuu ugaagauucg uuugcuguau | 4380 |
| augaagaauug ugucugaccu gaugguuua cgauccuua aauuauggcc aaucaaauga  | 4440 |
| uugacaugaa uuaauuccuu gaagaaauua ucacuggcuu gaugcaacug ugucaacacc | 4500 |
| aucuccggag agucgucuga ucuuaccucu cucguuacug cuauuacuug auuauacccc | 4560 |
| uguaccuac aggcaacacg acaaugcgau cuagcugcag caaguuggau ugcagcaauu  | 4620 |
| gagaucauug uccauagcuu cuggcauaau ccuucgauac cccucuggc acugacaaua  | 4680 |
| uauaugucau cauuaaggac ucuugagagg ucacagucag uagggucacu uggaggauug | 4740 |
| aaagggucuc cuacgaacu cguagugucc aucagucua ggugaauca uucgaagaag    | 4800 |
| ugagguaggc ccaucaacug auugauggca ugagcgaaca auuugauugu cugauaucuc | 4860 |
| caauuaagac aguacuuuug caggucaguu guuaugaagg uugcaacucu ccgacgguuc | 4920 |
| uugcuuuucg gaucaugauu gcgguuugaa gauacucuuu cuuuacaguc agugauacgu | 4980 |
| uucuuauugc uguuaaaaga caguugacuc aucgcuagca uacucuuggu caaggauaug | 5040 |
| cuauccugaa ugacuccauu ucccugaaag aaaggugcaa ucugaucggc uaggaucccu | 5100 |
| uccgccauca ccugacaguu ccuuaacuuc uuugucagcu uagcgaagau ccguccauua | 5160 |
| acuuucacuu ccuucuccuu gagcgaguau gauacugcca cauugucac ucuaagguc   | 5220 |
| ucaagggucg ucagauauuc caucucuuua uaggaucua aaucuuuga cucuaaaaac   | 5280 |
| ucuaucaaga ggcgaauagu cgaaguugcu ucuuuuacau guuucucug gucucggag   | 5340 |
| agaagguucc gccuaaacga ggcaagccaa uuauugugg ggugugcgau ugccuugucu  | 5400 |
| uuuaggaaca ugcucagguu ggugacaggg ucuaauucua uacauggcuc aaauucaagu | 5460 |
| gcagauaaac ucuuauacuc ucuaacaug auaucugug aaaucucugc ugaauucga    | 5520 |
| uguaguugcc caaugaccuu ccuauauuu guauccacuu ugacucgcgg ccacacaccu  | 5580 |
| gcuuucuuu uucuguacc guugaugauu guuccuuga agaaagacag uaccugaagg    | 5640 |
| aucuaucua agucuaaccu uuucggugcg cacauuugc uccugacugc cuuugcugca   | 5700 |
| auacgggacu caagcagugg gugacccac agacgcaaca gacacaacau cucagcugcu  | 5760 |
| ugauucuguu cuaaaccaga gaauacagua gcgauugcau gagucacgga uucugcuaua | 5820 |
| ucauugggga ggaggccaau uagaauugcu uuaagcuccu gcagguugaa ugcgaagaaa | 5880 |
| ucuccugcaa auguaccuga cggcucgagu agcuggacag cuccguaugc aaauccucc  | 5940 |
| auuagugua caacaucgua gacuugauua cccaagucuu uugccagagc gucuauuaac  | 6000 |
| cgcaaaauug caucauuuu cucugauaag cuucugagau gcaccgccgu gguugauuuu  | 6060 |
| auguugacca uaucucugc cuccaucua ucugcauaca ucaauacaag uuccugggua   | 6120 |
| agacauguga acuuguucuc auucguaugc gucacaacga caaguucagg agugacaaag | 6180 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| acuuggccua ccuuauagggu uagcaucacc aaauuguugg ccgcagaccu uguccuagcu | 6240 |
|                                                                    |      |
| gccaccauca gaugccucug gaucuguuuu auauaggagcc augcaaacu ggcuugggac  | 6300 |
| cauuuugagu gaaaccagaa ugccggaucc guacgaaugc ugcugaacuc cucugaccgg  | 6360 |
| gggacauugu uagaccaaga ugaccccagc aguucucu cuauaugcgu acacagccuu    | 6420 |
| gugaacaguu cuccauauu cguguuguga auuuggaucu ucuucuaau cuuccgaaau    | 6480 |
| uuguugguug aaucugggac cucaauauua gccaguucuu cuaaacaccu ggggugggagc | 6540 |
| acuccgguaa uucuggaaau gugguaaaga guuuggugua cugcccuucc gaguuuauc   | 6600 |
| auucucucag uaucaggaga ggccgauuca aguauuuuuu uccauugucg gcugagaau   | 6660 |
|                                                                    |      |
| agguggucga agucacauuc aucaggaagc gguagcccag uuaauuucca guaauagagu  | 6720 |
| aguuuugucu ugaccaaugg ugaagacagg ugugacucug guaggauaau cugaugcucu  | 6780 |
| gccccuucag gaccggagcu cgccaugucc uaccguaau guuaaccaug agcuguuuug   | 6840 |
| ccuuguauc cauugccacu uacauuuuuu cuuaaucaag agacuauuga caaggcuuaa   | 6900 |
| ucugaucgca ugagcacugg cugauugugg ucaacuggca acauggaaau cgagcacgcg  | 6960 |
| ccggcauucg guuugauucu ugaugcgca gaagauaggu gauacaugc caucuucca     | 7020 |
| acuccuuuau aaugacuca acuagccaga ccuggcuucu cuaaccccgu caucuugag    | 7080 |
|                                                                    |      |
| gaucucaacu aguaacggga cgauucugaa uucuccgaag agaguauuag auuuucagc   | 7140 |
| aaugcugaga caauaggucu uauuagucuu gaccacuuua aaacaaguug auguugua    | 7200 |
| ugcugcuuug guacugcuug aacucacucg aguaaugcga cugcgggaug ugcuaucgaa  | 7260 |
| uacugcagac gcaggguuaa gucuugcuug uacaccauca agcauugucc cgaauacccc  | 7320 |
| ucgcaaggug ugguuuuau agaagauuag gggauaugga ucuguauaga cuccaguaac   | 7380 |
| acacgaguug gggcaucuu cugaagccug gcaagggaau cuaccuggcc gagugaaggc   | 7440 |
| auugaaugua uaaggacuau gaagaguggc uguuuuguug cugacugua uaggauauaa   | 7500 |
|                                                                    |      |
| uaacgcggga gagaaguaug augaccucg uugauacaag aaugagauug uccuacugu    | 7560 |
| gagaauucug ccuucggccc ccaugagugu gacuguguug ggcgguacag ucaguaccgg  | 7620 |
| gucuucgccc aaggauugug acaccuugau agauaagaua gccugcugua ugcguuuccc  | 7680 |
| accaaaccgu ccaggcuuau acgaagacuu ggccauucga aucugguagu cuugcucauc  | 7740 |
| ugggcaugug ucauuguuac gcuuguauau cacauuuuc ccuuccugua cagugucacu   | 7800 |
| gggugaauug gguuuuaacc cuccguagac ugagaaccu acgcggcugu caauaaaaga   | 7860 |
| uccacccccc acuccugggu aguuggccac ccaguccccg aaauauguug ugacaucuag  | 7920 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| guccuuuucg ugguacuggc cgucgaaccc uaaccucca uguaccaucc gcguaggac   | 7980 |
| agcugaguua uaauucuuc ccucugucuc cgugacuuuc gagcacagca uaucacaacc  | 8040 |
| caggggaguu gcacucacac ugcaagacuu ccgauuuugg gugucgucca gguugaugga | 8100 |
| acgcagagua gaaaagaaua cccucccugu ugcagauguc cggagcacac caagugcuaa | 8160 |
| auacugauau gaauugagu gaucucugca uccagacaau auuacauuau ggguguagca  | 8220 |
| guaaugggua gcacucaugu caaauaggag uauucgagug caaccugauc cuguaguagg | 8280 |
| cgccgggaa aaauucagau guucuugaaa ugcagaggga uagaauaug ugacaucacu   | 8340 |
|                                                                   |      |
| agcaucaucu acauagauu cuuugccuau ccccccuaa uaaucugggu cauggauagg   | 8400 |
| ugccccccac ccacuguugu uugcagcucc auuaaucuga uaagagagag auguuauugc | 8460 |
| guucauaauu guggucucag uauuuacaa ugccaacgga gacucaaggg ccacuugcuu  | 8520 |
| auauauccua ucuacuacu cuugauugga accaagugua gauguaauu uuucucugc    | 8580 |
| ccuggaaauc cuagucggua ugccuacaag aucgcuaggu gugcuagccc ccaugcuaua | 8640 |
| uaaaaggag gcucagaua uagccaaggu cacuacuguu aagaauaaga uugcauaccg   | 8700 |
| gaauaucaag cgccaugau uuuuugccuc ucuuucaca uucucuaacg caacuuggcu   | 8760 |
|                                                                   |      |
| aacggcgagg uccaugauug aggacuguug ucggugaagc gguagaacgg agguugugaa | 8820 |
| gccuggcucg caauugaggg gcggccucuc uuaccguuc acccgauau cguccuuugg   | 8880 |
| ucaucuaca ccgguaguuu uuucuaacu cucugaacug acagacuacc agaacuua     | 8940 |
| cacaaauac uauuaggga accuucguuc cucaucugug uucacauuu uguaguggcu    | 9000 |
| cucaucugau cuagaguau auuccaagc cauaauaagg uuuuuugug cgccuuuugc    | 9060 |
| uuguacaua gguagcugc uagaauagg cuaaguauac caaaaacaag agauaugaua    | 9120 |
| gucaaaacga uauagguaug gagagcagau gugcuaguc guuugacauu gacuugucu   | 9180 |
|                                                                   |      |
| aguuuucugu ugcuuuccuc uaacuauuuc aaagcauuc ugaucgaguu guugacauuc  | 9240 |
| ccaagcucag uugagauuac aagaugccu guuauuaua cuugagauc uuguauugag    | 9300 |
| auauucuuc gauaaguuc aucgaauuc ccacugagcc uuaaaguau cccgccuag      | 9360 |
| gauaaaaau ugcaugauug uuuaucuuu agagacacgg cuucuccaua guuuugcgau   | 9420 |
| augauacccg ggggguuac acaucuacu guugucauc ugcaguuggc gaugacugaa    | 9480 |
| ccuuugauag ucauguagg uguaguau gcgccuucgg uuuuugagua cauacaggcc    | 9540 |
| gacguauugc cgcucaagca ggaauaaa caggggaca uagggaacgu uacuauucuu    | 9600 |
|                                                                   |      |
| guacaauua auucuaaguc aguuucuaa caguaagg ugucaguuc uucuaucaca      | 9660 |
| gaaccgaccu guguccacc uuuugggaca agugccgagg caaaucuccu gguugugcuu  | 9720 |
| acggauaagg uuuccaagua gguggcacgc auauuuuuu gguucccgac ugaaggugca  | 9780 |

|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| guuaccugua uaccaagag uugagucugu gagucguaua gaauaggguu accggugauu  | 9840  |
| aagccgcua cgaauaaga gcugaguuga uuguuccua caccuaacu agucaauaag     | 9900  |
| uaauccauau uuccaccagc uagauuguaa agugccugaa uagucagcuu guuuaaagca | 9960  |
| ggugaaguga uuuguggucc gaauacugua gucaauucgg uuagguacag guugagcucu | 10020 |
| acaccaacu gcugugcaau uuugaugcag ucuauuuccu gagcuguuuu auuaauugg   | 10080 |
| ucauuacaa acugcugcau cuucccaacu gccacugcua guugcgauaa uccgucagug  | 10140 |
| accucaugca cagccucauu gguugcggca augcucucu uaagucggag gauguuggca  | 10200 |
| gcauuuuuuu ugguuguau cagagcugcg gccgcuguua uuugucggc aguugcaacc   | 10260 |
| ccaagagcca caccgcaau aauggcgcc auaaggcgcc ccugucucc cccuccagau    | 10320 |
| guagucacag acucuuguau ccuacggaua gagucacaa ggggggugag caaagugguc  | 10380 |
| aauguccugu uguaugcauc caagggggcu uucgcacaug ccuccuauc cuugggcaga  | 10440 |
| uucgggagga gcuaacuau gauugauccu gucugggaug agguuauau guugacggcu   | 10500 |
| uugucuccug uaaccacaau uccugcagcu gcaagaggcc ugccaauaau ggaguuuucc | 10560 |
| ggacagaugc aacucaguac cagcgcaacc cggauaguca gcaucauagg ugcuggguuu | 10620 |
| uugguagaag gucuggagcc caucuugcac cuggagggcg ccaaccggga uccagaauu  | 10680 |
| ucuacccgug uuuuuucua cuugauagac agguaaacua acuguaaaua aucaagacag  | 10740 |
| auuaguuuuu uguguauga ugaucugggu gagugggcgg agcgcaauu cagagacgca   | 10800 |
| gcuauuuuuu uaaaaggauu guauuuggca agggugugcc ccuuccag cuuaguagag   | 10860 |
| guaaccugcu ggucggcggu cacugcgaca gcgcguuggg uaccugcuug gaaauugauu | 10920 |
| uaaacgcucc gcaggcacgc gguuugacuc cagaguauu ugccaccug aggagaagca   | 10980 |
| uuugcuauug gauagcaggc ugucacacug cuagagaaga aaggugcaa aagcuuaguc  | 11040 |
| cgugcaccuc uugcuuuuac caacacggaa ggcccagca caucacugag cccgacagau  | 11100 |
| agaucaggc uccuauuuu cuuuuccagc uugucaaaug ucacuucuu cccuuccua     | 11160 |
| ucuacagugg ucauaagucc aaauugcaag aagagguuag cauaguaucc gcugucagac | 11220 |
| uuagacagag auuaaccaa aggacuccuc gggucuaccu ccacauuau agugacauug   | 11280 |
| agcgcaagau uguacagacu cgagccagaa accucaaaua cugcagcugg gaucuuguag | 11340 |
| acaucuccu ucguuaccac agucaaggag acaaauguu ccuuguauu uaggguucca    | 11400 |
| cucccgggaa ucuucucugg cguuucacg ugcuugacug cauucacuga ugaguauuug  | 11460 |
| uuugccaaa ccuacagcu uugcagcacu uggggugccu gcacuacuga gaaaaccuu    | 11520 |
| cucucaguau uaguugcacu cuucuugcau gugacuauc uagugagaca ggcccuugcc  | 11580 |
| agcucaauaa ggucuccggu auuugggacg cuuccuaggc agagcaucgc agcggaagu  | 11640 |



|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| aacucgcgcu uggguuuuau aucgaucaug ccgacggugg cuucuucuuu cccaacuuga | 11700 |
| aagaugaau c auagguggu gaugaauacu gaguccuccu uacuaucagu ccacaaguca | 11760 |
| aggcgugga uccuauauug cggggcgauu ugcuuuucc caucuccugu gucuuguagg   | 11820 |
| acgaucggaa augcuaacag guugcuagaa gaugggcag aaucaaagua cagcccauu   | 11880 |
| guccuagau aguccauuu ggcacaaug gggcacucca auucuacccg uuuuuuuu      | 11940 |
| uaauuuuuu uguagcuaga uuaauuacgg uuacgcgauc auucaguggg gcugaggaag  | 12000 |
| cgagagagga uugccgcuug gagaguugga ccuugggucc gcggggggga acucggugca | 12060 |
| gauuccgugu gaugccgagu ggacagggac ccgcuacgug uggcaguagu aauuagccau | 12120 |
| uuagagcaag gcgcuugauu uuccugauuu ccucgaucga cccggcugca ucuaacuugc | 12180 |
| uuaggagcuu ggcugaagaa cucgggugca uugggcguga caugaucaau gcacggacag | 12240 |
| uguccuuuu caccuccuau ucaggcccg augcaguggc ggguuuauc aaucagau      | 12300 |
| gauguggcac ugguugcgaa aguuuuuuu guggcauuuc gccuccuugu gucacauagg  | 12360 |
| gagagggguc uccagggccu gaaacuuuu cgggugaga ucgggcaacu gcccguagau   | 12420 |
| cacucagaga ugaauugug gcacaaccgg gaucagaau cuucauauu cccaaguugg    | 12480 |
| cuuccaugac ugcaacagau guuuucagcu guuggauuuc ggaccgcauc auagggaug  | 12540 |
| aggauugucg uuucaagaca agaucuagcu gauagucaac cuuacuuacu cucugugaua | 12600 |
| ucgccuccau cauagacau aucgcuugca caaagucuac agguaggcug acaugaucg   | 12660 |
| cagauacaag gguauugucu uggcucugcc uugaucggag agcaugagg guugcaccag  | 12720 |
| cugauaguug ugacuccucc cauuguccau gauaugcugu guucacgucu gugccuggu  | 12780 |
| uuccaggggc ggccuugacu ugguucugcg gucuuuccug acuguuuccg cgacugguu  | 12840 |
| gacucccug cuguugaguc ggacguuggu gauucccuc uugggggcuc gaccaugggc   | 12900 |
| ccuuuuuagc auuggacgau uuauugcuga gcuugucaag caucaacagc agagaguugc | 12960 |
| uugcuccggu ccugagcugu gugucgacgg cuucgucugu ggccugggug gggggcuggu | 13020 |
| cggcggaugu ggccggcggg cugucaugcg ggguuguug cucgggugug gaugguuguu  | 13080 |
| ugucagauc guccugucga ucggguugu cuugacuggc cgguggcug augcuccau     | 13140 |
| gcuucccca ugucgcguc agcaccuugg ucuugccuug ugggauugca cuccuucca    | 13200 |
| cagucucugc ugguuuacc ugggcuguaa uuauguugc aaugacagu ccacuugucu    | 13260 |
| caauuagcuc gucgaucucu gcaucuguaa agguaggccau guuuguccug gucuauagg | 13320 |
| uagaggagag agcagagacu cgggagacuu gccugaucu cugaauaucc cucuucucc   | 13380 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| cguacuuuuu ucuaauuccc ucggcucugu uuugauuguu agugagccgc auugugccug  | 13440 |
| ugguauacuag ggcguacgua guuguacagc agggggaggg aggaaagagg gggauguuug | 13500 |
| uuugagggug uggucauaua gagccgcaaa ucgagggguc gacuacgggu gagggcauug  | 13560 |
| ggauuuuuu guggaagcag gcuggguuuu guccaucaau acccccaguc ggugucguua   | 13620 |
| ucuugggaug gcccaggagu ugggggaggg cccgauuggg gagugcccug ugcagaguuu  | 13680 |
| ggcgccuccc ucaugcuauu ugcuaaccgu cucaucagau ccaggaauug ggucucccca  | 13740 |
| uccccggcuu cugguugccc uugcgaucua uucgauccgc cuuguagagc uugggacccc  | 13800 |
| cccucgcuaa gcccagugag gacuccgacu uguugaguag gcaugucuau gcugcugguc  | 13860 |
| uccucggaga cccguugggc agcagcugcc agggcccucc uugcugcugg gguuagcuuu  | 13920 |
| agcucggcag ccuaauccuc guuaaagcua cuucccugag ccugagcgua cucuacucca  | 13980 |
| agucuccaga augaugugcu cauaaagucc cuggcaaaau gguauuuccc aguaccuuua  | 14040 |
| ucuaggacug augccauacc cauggcaaag gaguaaaguu gugcauacuc ggcaggcgca  | 14100 |
| aagcucaucu ggucacuauc accaaguaau gucauguacg gcgcauuau uccuuuauuc   | 14160 |
| cgauacaaac gcaugagcug cuucaucuuc uggaugucgc cugagaggcu acuaagugca  | 14220 |
| agggcugaug ucuugguguu gauuccguac uugaguguca agaagaauuc aguaagcccc  | 14280 |
| guauuccuga uguaugaguc uacgucccu accagguuau aaauaguaga gguaccaccu   | 14340 |
| gccguuguc ggcucucuu gagcucgcu accaaaaaga ugcggacugc aagagacugu     | 14400 |
| cugaucguga guuggauugu gcuccugcau acggggguaga ggauguauuu cuuuuggacc | 14460 |
| cugccuugcu gcauauacuu auugauucgc cuuguuuccg acucaucugc agucucauac  | 14520 |
| gcagucaugg cuuuugcuac ugugacccau acuugagccu ggauagagag gauccucucc  | 14580 |
| aggguauccg ugaugucuuc uggugcauca ucuucggccc cggcugugac gaacgggguu  | 14640 |
| ccguugcugc augcccagg gagagauccu gcuaucaucg caaauucug ugcucucucu    | 14700 |
| ucagacacuc cacuccuauu guugaacugg ggcgugccgu uggcaaagcc aucaauca    | 14760 |
| agcacggcca auguggcuu auucuguuuc ccugcaaggg caacaugguu ccucauuacc   | 14820 |
| ugugaguggg agcauaaaag agauaugaga gcaccuugcc ugagugguu guuggcaucu   | 14880 |
| ucgcuaacag cauuccggag gcagaauacc acaaagcucc aucuaucuuc ugggucauca  | 14940 |
| cuguuaagag ugaauaccgg gacgucuacu uuaaagguac uccuuuuu ucccccucca    | 15000 |
| ugagcuccau uggggcgagu cugagccgcg aggagcuguu cguacucauc aaauacggaa  | 15060 |
| gacauguugg cagaaggcuu ucucgaguuu gugcuucggg cucgcacucg agauucacac  | 15120 |
| cuucuacccg ugcgacuua auugcuccuu cgccuuuuau cguaacucac ggauucucug   | 15180 |
| uuuggu                                                             | 15186 |

<210> 51

<211> 16824

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 51

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| accaaacaaa gauuugguga augacgagac uacacucaag aauaaugug cgcaaccuuu   | 60   |
| uuuaagaca uuuaauugag uucgaauucg aguccuaagg agucaggguu caacuuuuuu   | 120  |
| <br>                                                               |      |
| cuaacauau augauuaau caacaagaau acaauuggcc aaaaaaggag ccuauuaaua    | 180  |
| ugugauuuuc guuaagaguc acaguuacug uaaauuccuu ugacugcauu gccuauaguu  | 240  |
| uucauguaga auuuuuguug agcacgaguc aaguacagua cagaaguguc uguaaacauu  | 300  |
| ucuuugaguu ugguaauacc uaggacagcc uucaaaauuu uaggcgaggu acuaugcuuc  | 360  |
| aaguaugucc uuagugggau aagguccucc auggagauca ugccuuuaag cacuaggcug  | 420  |
| auuauaucgc cuauuuuuuu gagauuuucg acucuaagac cuaguauugu aaccucuagg  | 480  |
| aucugucucg ugcacuguuu aagugauguc cuuuuuuucc cgucaguaga gagauuguaa  | 540  |
| <br>                                                               |      |
| gggguaaaua gaaauacugu gucagcgaga ucaccucag cuuccauua uaucacagac    | 600  |
| cggauaacug ugucaaugug acuagcgaug aucuggguua ucugaguauu guucgcuagc  | 660  |
| gugcucacca gacucuccgc acagaaugga cggacgggcu gucccccggc uucaaucagc  | 720  |
| gcagugucaa uauucuuucc caaguacuuu auuaaucuug guaaaggacu ggauaggau   | 780  |
| ucugucacac gcugccgcug ugaggugaau aaccugguca gugugaucuc aucugauuuu  | 840  |
| gacaaaagcg uaccgugccg cugcaccaga guuuucgcca uccucaccac cucauguaca  | 900  |
| aauguaggcc cgccaggua acccaugaca aaauaccaggu aacacuccau aucuccucga  | 960  |
| <br>                                                               |      |
| caugcauac cauagagag aauauauccu uuuguggaac acggagcaaa caaguucaug    | 1020 |
| aguagaugaa aguaguaucc cauugcauac aacacuuuga ugauuacuac cccgcccucc  | 1080 |
| cuuacagaau gcauggcaau cagagauaaa uugauagcua guugaucuaag uaagcuuuga | 1140 |
| uuggaccug gaggaauuuc aaugucacaa ugcagcaaug auacagauc guagggcacu    | 1200 |
| gcagauguaa uauacccac uacuuuauu gaggucaggu cgcuuuccuc uguauuuucu    | 1260 |
| cuccauaag gacggaucuc uuggacaaau ccaucuuugc auguuaccuc cgccuguaga   | 1320 |
| uuccuauaaa caaccgaau caaaacuga guuggggucg gcccgaauug ucguugcggg    | 1380 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ggguucaucu cauuugaaaa gagcguaauug uaauagauag uuucaugugg uacaugcagu | 1440 |
| ucgagaagac ucaugauggc uccgcuccu ucagcuaagu auaaggaguu cccgugucuu   | 1500 |
| gcacaucuua ccucggguac agaaaggaga ugagaugccu uauaccaaga ggaagaugca  | 1560 |
| gucccuaucc cucugaacaa guaucguacu aaguagucuu ccuccggauu uggagaugug  | 1620 |
| aguucaggau gaauugacu aagugugaau gcgucauacc uugcuggagc acucaaaucu   | 1680 |
| aacucuugca aaaaugccgc agguugucgg gugaauggau cuuucacucg agcaccauaa  | 1740 |
| ucuugcacag aagggaacuc uaauaauggc ucuuggggga acaacaacgc caggauagua  | 1800 |
| ucccuguccu cccuuuccu gaucaaaauug aggcucucc gagacaugua guacagauua   | 1860 |
| gcugggaug uaauuauguu aggagacaug auagagcuca cuugaucggg gcuaaguaau   | 1920 |
| gguuucacag cauccgacag uaaauacuca gugaguauug aacauuucuc uucugcagu   | 1980 |
| aagccucuua uuuucgggau uucucuuguu guagcaaaga guaccgugua cagacagcau  | 2040 |
| aaccgggaua ucagcugaag caucuucuca uucagguuau caucuaagac agaugggaac  | 2100 |
| agcagaucau acuuuuuucc ugaauuaaag ccggagauca cacgucgggu gcaagauacu  | 2160 |
| aauguuuug cagacauuuc gauaaaaucc guaucugcaa guugguguga uccgucaugg   | 2220 |
| uugaccaggc ccacugcaug uaaccuugaa ugaauagcgg gaugagauau uguagcugca  | 2280 |
| auguuggaaa guagaauucc uggcauuuc uuguauaaau caccacauua uaagacaaua   | 2340 |
| uuguccaggc cucuuacucu cagguaauag aguugguaag aacagucgag gagcacuua   | 2400 |
| agugcugcau auucaaaug gcggaccaca ucugaauucu gagcuucacu gauccaauiu   | 2460 |
| cggguauugu cauacacuau uauggcgua uucuuuauug agguauucuc aucuaagaa    | 2520 |
| accacagacu ggccaaucaa cuucccgucg gauauugaaa gaauguucau uagcucuauc  | 2580 |
| gugggauaug acuccagauu aagcucuaa cucuugaaga uagcuaaguc aagucucgca   | 2640 |
| aagucuccu ccgauacagg gcuaggauca uacauaaacu uauuugaggu cacuguccuc   | 2700 |
| aguuccggua ccacccaag uagcucgaaa ggaaccgcaa caggugcuuc ucugauacag   | 2760 |
| caacuaaaau uacuauagug gucagugug aucucaucau auguccuggu uguugucauu   | 2820 |
| ggaaagaucg auucgauuag agauaaacc aagagcauga ucuguuggua aaccacauuc   | 2880 |
| cccucuuga cuccuucuc agugaacagc cuuugagaau cauuggauau gugaauuaa     | 2940 |
| ggugacacc uguagagaga ugcaggggug aaugucauc gaguuauacc aucaucuagu    | 3000 |
| cuauguugaa gauucccagc cguggguaaa ggggacagua accgaagaua cucuaaguuu  | 3060 |
| acauuacacc gagauuuugc aaucguaaga gcagcagucc aauuuacuuc auuaucccca  | 3120 |
| uaagcccaga ucaacacgga ugaugcccu agggcagccu uuacaugugg cgacauauga   | 3180 |
| gcuauuuuug caagugaggc agcucuccuc uccugugucu uugacccgag auaugguacc  | 3240 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| cucaucggag gauucucgu ggugucaucg gucaauucua uauugcuugg aagauggaac  | 3300 |
| caaguaaaau guucauccc gcugucacau cuuguacacc cuccgcuac acuaagaau    | 3360 |
| ucaccucua cgaguucua cguaucagga uuagauacac ccaguuuuu ccugccuccc    | 3420 |
| gucaaaggug accagcuucu auuccgugca uagucugcca gugucagaga acacauauua | 3480 |
| gaagagacua aggggugguu ggaucucug gaggaaaaa caucgucucu aaacagcauu   | 3540 |
| gcaugcaugc uagaauaaau gacuauccgc aucagccucu ugaugccuaa uggccuccua | 3600 |
| guaagcgcaa ucuuaauuac gguguuuguu gugucaaca gcccuugaau uugcuuucuc  | 3660 |
| cuaccuacag agcuugccuc caugauggca ugcgcaacgc ggggaugaau caccucuuga | 3720 |
| uaaagcaaga auucagccaa ugccuucucu ucugccucau uaaccucugu gugcacucca | 3780 |
| gacaauaagg gauuugaaca aguuucaaau aggacucuuu gcguauguuu cuuaagaaca | 3840 |
| auauuugggc uugcaacagu cuaaaaauug aaagaguaug ggucguugca cagacuggcc | 3900 |
| caaucuccau ucccaggcgg ccuaguuaag auauuaguc uaauguuagg acucaguaau  | 3960 |
| cccacugcuu cuagucguu gaucucugca aaagcaguag ucccggguc accgauuuu    | 4020 |
| cuaguguaga gccuugagua uugaagguua cucagucucc cuaauugggc aggagucaga | 4080 |
| acauaugagu gcacaaaaga gauguccuca auccacgacu gauuaagauc ggggugcgaa | 4140 |
| uuguugguga uggagaacuc agagucuaag uaugucugca cacaacucau uauauaguuu | 4200 |
| aaauaguaac agaagucuuu gggaagcccg uucucgcau gccgugcuac aguagaggca  | 4260 |
| auguuggcac aggacauuac gguguuuuca cugagaucac cugacacuag cacuaauua  | 4320 |
| gaugaauuuu ugaggacuug acugaggauu gcuccaucuu ugaagauucg uuugcuguau | 4380 |
| augaagaauug ugucugaccu gaugguuua cgauccuua auuuauggcc aaucaaauga  | 4440 |
| uugacaugaa uuaauuccuu gaagaaauua ucacuggcuu gaugcaacug ugucaacacc | 4500 |
| aucuccggag agucgucuga ucuuaccucu cucguuacug cuauuacuug auuauacccc | 4560 |
| uguaccuac aggcaacacg acauugcgau cuagcugcag caaguuggau ugcagcauu   | 4620 |
| gagaucauug uccauagcuu cuggcuaau ccuucgauac cccucuggc acugacaaua   | 4680 |
| uauaugucau cauuaaggac ucuugagagg ucacagucag uaggguacu uggaggauug  | 4740 |
| aaaggguuc cuacgaacau cguagugucc aucagucua ggugaaucca uucgaagaag   | 4800 |
| ugagguaggc ccaucaacug auugaaggca ugagcgaaca auuugauugu cugauaucuc | 4860 |
| caauuaagac aguacuuuug caggucaguu guuaugaagg uugcaacucu ccgacgguuc | 4920 |
| uugcuuuucg gaucaugauu gcgguuuuga gauacucuuu cuuuacaguc agugauacgu | 4980 |
| uucuuauugc uguuaaaaga caguugacuc aucgcuagca uacucuuggu caaggauaug | 5040 |
| cuaucugaa ugacuccau ucccugaaag aaaggugcaa ucugaucggc uaggauccu    | 5100 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| uccgccauca ccugacaguu ccuaacuuc uuugucagcu uagcgaagau ccguccauua   | 5160 |
| acuuucacuu ccuucuccuu gagcgaguau gauacugcca cauugucauc ucuaagguac  | 5220 |
| ucaagggucg ucagauauuc caucucuua uauggauca aaucuuuga cucuaaaac      | 5280 |
| ucuaucaaga ggcgaauagu cgaaguugcu ucuuuuacau guuucucug gucucggag    | 5340 |
| agaagguucc gccuaaacga ggcaagccaa uuaucguugg ggugugcgau ugccuugucu  | 5400 |
| uuuaggaaca ugcucagguu ggugacaggg ucauauucua uacauggcuc aaauucaagu  | 5460 |
| gcagauaaac ucuuauacuc ucuaacaug auaucgugug aaucucugc ugaaucugca    | 5520 |
| uguaguugcc caaugaccuu cccauauuu guauccacuu ugacucgcgg ccacacaccu   | 5580 |
| gcuuucuuu uucuguaccc guugaugauu guucccuuga agaaagacag uaccugaagg   | 5640 |
| aucauaucaa agucuccau uuucggugcg cacauuuggc uccugacugc cuuugcugca   | 5700 |
| auacgggacu caagcagugg gugacccac agacgcaaca gacacaacau cucagcugcu   | 5760 |
| ugauucuguu cuaaaccaga gaauacagua gcgauugcau gagucacgga uucugcuaua  | 5820 |
| ucauugggga ggaggccaau uagaauugcu uuaagcuccu gcagguugaa ugcgaagaaa  | 5880 |
| ucuccugcaa auguaccuga cggcucgagu agcuggacag cuccguaugc aaauccucc   | 5940 |
| auuagugaua caacaucgua gacuugauua cccaagucuu uugccagagc gucuauaac   | 6000 |
| cgcaaaauugu caucauuuu cucugauaag cuucugagau gcaccgccgu gguugauuu   | 6060 |
| auguugacca uaucucugcc cuccaucua ucugcauaca ucaauacaag uuccugggua   | 6120 |
| agacauguga acuuuguuc auucguaugc gucacaacga caaguucagg agugacaaag   | 6180 |
| acuuggccua ccuuauuggu uagcaucacc aauuuguugg ccgcagaccu uguccuagcu  | 6240 |
| gccaccauca gaugccucug gaucuguuuu auauggagcc augcaaacu ggcuguggac   | 6300 |
| cauuuugagu gaaaccagaa ugccggaucc guacgaauugc ugcugaacuc cucugaccgg | 6360 |
| gggacauugu uagaccaaga ugaccccagc aguuucuuu cuauaugcgu acacagccuu   | 6420 |
| gugaacaguu cuccaauacu cguguuguga auuuggaucu ucuucaau cuuccgaaau    | 6480 |
| uuuguuguug aaucugggac cucaauuuu gccaguucuu cuaaacaccu gggguggagc   | 6540 |
| acuccgguaa uucuggaaau gugguuaaga guuuggugua cugcccuucc gaguuuauac  | 6600 |
| auucucucag uaucaggaga ggccgauuca aguauuuuu uccauugucg gcugagaaug   | 6660 |
| aggugugcga agucacauuc aucaggaagc gguagcccag uuaauuuca guaaauagagu  | 6720 |
| aguuugugcu ugaccaaugg ugaagacagg ugugacucug guaggauau cugaugcucu   | 6780 |
| gcccuuucag gaccggagcu cgccaugucc uaccguauu guuaaccaug agcuguuuug   | 6840 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ccuuguaucu cauugccacu uacauuuuuu cuuaaucaag agacuaauuga caaggcuuga | 6900 |
| ucugaucgca ugagcacugg cugauugugg ucaacuggca acauggaauu cgagcacgcg  | 6960 |
| ccggcauucg guuugauucu ugaugucgca gaagauaggu gauacaaugc caucuuucca  | 7020 |
| acuccuuuau aaugagacua acuagccaga ccuggcuucu cuaaccccggu caucuuugag | 7080 |
| gaucucaacu aguaacggga cgauucugaa uucuccgaag agaguauuag auauuucagc  | 7140 |
| aaugcugaga caauaggucu uauuagucuu gaccacuuua aaacaaguug auguugugua  | 7200 |
| ugcugcuuug guacugcuug aacucacucg aguaauggca cugcgggaug ugcuaucgaa  | 7260 |
| uacugcagac gcaggguuua gucuugcuug uacaccauca agcauugucc cgaauacccc  | 7320 |
| ucgcaaggug ugguuuuauu agaagauuag gggauaugga ucuguauaga cuccaguaac  | 7380 |
| acacgaguug gggcaucuug cugaagccug gcaagggaaua cuaccuggcc gagugaaggc | 7440 |
| auugaaugua uaaggacauu gaagaguggc uguuuuguug cugacugua uaggauauaa   | 7500 |
| uaacgcggga gagaaguaug augaccucg uugauacaag aaaugagaug uccuacugu    | 7560 |
| gagaauucug ccuucggccc ccaugagugu gacuguguug ggcgguacag ucaguaccgg  | 7620 |
| gucuucgcuu aaggauugug acaccuugau agauaagaua gccugcugua ugcguuuccc  | 7680 |
| accaaaccgu ccaggcuuau acgaagacuu ggccauucga aucugguagu cuugcucauc  | 7740 |
| ugggcaugug ucauuguauc gcuuguauau cacauuuuc ccuuccugua cagugucacu   | 7800 |
| gggugaauug gguuuuaacc cuccguagac ugagaaccu acgcggcugu caauaaaaga   | 7860 |
| uccacccccc acuccugggu aguuggccac ccaguccccg aauaauugug ugacaucuag  | 7920 |
| guccuuuucg ugguacuggc cgucgaacc uaacuccca uguaccaucc gcguaggac     | 7980 |
| agcugaguua uaaucuucu ccucugucuc cgugacuuuc gagcacagca uaucacaacc   | 8040 |
| caggggaguu gcacucacac ugcaagacuu ccgaauuugg gugucgucca gguugaugga  | 8100 |
| acgcagagua gaaaagaaua ccuucccugu ugcagauguc cggagcacac caagucuaa   | 8160 |
| auacugauau gaauugagu gaucucugca uccagacaau auuacauuau ggguguagca   | 8220 |
| guaaugggua gcacucaugu caaauagggg uauucgagug caaccugauc cuguaguagg  | 8280 |
| cgccgggga aauuucagau guucuugaaa ugcagaggga uagaauaug ugacaucacu    | 8340 |
| agcaucaucu acauagauu cuuugccuau ccccccuaa uauucugggu cauggauagg    | 8400 |
| ugccccccac ccacuguuu uugcagcucc auuaaucuga uaagagagag auguuauugc   | 8460 |
| guucauauu guggucucag uauuuuacaa ugccaacgga gacucaaggg ccacuugcuu   | 8520 |
| auauauccua ucuacuacau cuugauugga accaagugua gauguaauu uuucuucgc    | 8580 |
| ccuggaaauc cuagucggua ugccuacaag aucgcuaggu gugcuagccc ccaugcuaua  | 8640 |
| uaaaaggag gcuaagaua uagccaaggu cacuacuguu aagaauaaga uugcauuccg    | 8700 |



|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| gaauaucaag cgccauguau uuuuugccuc ucuuucauca uucucuaacg caacuuggcu  | 8760  |
| aacggcgcgg uccaugauug aggacuguug ucggugaagc gguagaacgg agguugugaa  | 8820  |
| gccuggcucg caauugaggg gcggccucuc uuaccguucu acccgauauu cguccuuugg  | 8880  |
| ucaucuacaa ccgguaguuu uuucuaacu cucugaacug acagacuacc agaacuuuca   | 8940  |
| cacaaauuac uuuuagggaa accuucguuc cucaucugug uucacauuuu uguaguggcu  | 9000  |
| cucaucugau cuagaguauu auucccaagc cauaauaagg ucuuuuguug cgccuuuugc  | 9060  |
| uuguacauua gguagcaugc uagaauacagg cuaaguauac caaaaacaag agauaugaua | 9120  |
| gucaaaacga uauagguauu gagagcagau gugcuaguca guuugacauu gacuuugucu  | 9180  |
| aguuuucugu ugcuuuccuc uaacuuauuc aaagcauuac ugaucgaguu guugacauuc  | 9240  |
| ccaagcucag uugagauauc aagauugccu guuauuuua cuugagauc uuguauugag    | 9300  |
| auauucucu gaaaguuac aucgaauucc ccacugagcc uuaaaguauu cccgccuaag    | 9360  |
| gauaaaaau ugaugauug uuuaucuuu agagacacgg cuucuccaua guuuugcgau     | 9420  |
| augauacccg ggggguuuac acaucuaau guugucaucu ugcaguuggc gaugacugaa   | 9480  |
| ccuuugauag ucauguagg uguaguaagu gcgccuucgg ucuuugagua cauacaggcc   | 9540  |
| gacguauugc cgcucaagca ggaauaaaau ccaggggaca uagggaacgu uacuaucuu   | 9600  |
| guacaauuaa aaucuaaguc aguuucuaa caguaugagg ugucaaguuc uucuaucaca   | 9660  |
| gaaccgaccu gugucaccac uuuggggaca agugccgagg caaaucuccu gguugugcuu  | 9720  |
| acggauaagg uuuccaagua gguggcacgc auauuuuuu gguucccgac ugaaggggca   | 9780  |
| guuaccugua uacccaagag uugagucugu gagucguaua gaauaggguu accggugauu  | 9840  |
| aagccgcua cgaauaaga gcugaguuga uuguuccua caccuaacu agucaauaag      | 9900  |
| uaauccauu uuccaccagc uagauugua agugccugaa uagucagcuu guuuaaagca    | 9960  |
| ggugaaguga uuuguggucc gaauacugua gucaauucgg uuagguacag guugagcucu  | 10020 |
| acaccaacu gcugugcau uuugaugcag ucuaauuccu gagcuguuuu auuaauugg     | 10080 |
| ucauuacaa acugcugcau cuucccaacu gccacugcua guugcgaua uccgucagug    | 10140 |
| accucaugca cagccuauu gguugcgga augcucucu uaagucggag gauguuggca     | 10200 |
| gcuuuuuguu ugguuguau cagagcugcg gccgcuguu uuugugcggc aguugcaacc    | 10260 |
| ccaagagcca caccgcaau auuggcgcc auaaggcgcc ccugucucc cccuccagau     | 10320 |
| guagucacag acucuuguau ccuacggaua gagucaccaa ggggggugag caaagugguc  | 10380 |
| aauguccugu uguaugcauc caagggggcu uucgcacaug ccuccuauuc cuugggcaga  | 10440 |
| uucgggagga gcuaacuau gauugaucgu gucugggaug agguuauau guugacggcu    | 10500 |
| uugucuccug uaaccacau uccugcagcu gcaagaggcc ugccaucau ggaguugcc     | 10560 |

|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| ggacagauhc aacucaguac cagcgcaacc cggauaguca gcaucauagg ugcuggguuc | 10620 |
| uuugguagaag gucuggagcc caucuugcac cuggagggcg ccaaccggga uccagaauc | 10680 |
| ucuacccgug uuuuuucuaa cuugauagac agguaaacua acuguaaaua aucaagacag | 10740 |
| auuaguuuuu ugugucauga ugauucgggu gagugggcgg agcgcaauuc cagagacgca | 10800 |
| gcuuuuuuu uaaaaggauu guuuuuggca agggugugcc ccuuccag cuuaguagag    | 10860 |
| guaaccucgu ggucggcggu cacugcgaca gcgcguuggg uaccugcuug gaaaugauu  | 10920 |
| uuacgcucc gcaggcacgc gguuugacuc cagaguauc uggccaccug aggagaagca   | 10980 |
| uuugcuauug gauagcaggc ugucccacug cuagagaaga aaggugcaa aagcuuaguc  | 11040 |
| cgugcaccuc uugcuuuuac caacacggaa ggcccagca caucacugag cccgacagau  | 11100 |
| agaucaggc uccuuuuuu cuuuuccagc uuugcaaaug ucacuuucuu ccccuuccua   | 11160 |
| ucuacagugg ucauaagucc aaauugcaag aagagguuag cauaguaucc gcugucagac | 11220 |
| uuagacagag auuuaccaa aggacuccuc gggucuaccu ccacauuuu agugacauug   | 11280 |
| agcgcaagau uguacagacu cgagccagaa accuucuaa cugcagcugg gaudiuguag  | 11340 |
| acaucuccu ucgguaacc agucaaggag acaaauguca ccuuguauuc uaggguucca   | 11400 |
| cucccgggaa ucuucucugg cgcuuucacg ugcuugacug cauucacuga ugaguauuug | 11460 |
| uuugccacaa ccuacagcu uugcagcacu uggggugccu gcacuacuga gaaaaccau   | 11520 |
| cucucaguau uaguugcacu cuucugcau gugacuauc uagugagaca ggcccuugcc   | 11580 |
| agcucaauaa ggucuccgu auuugggacg cuuccuaggc agagcaucgc agcggaagu   | 11640 |
| aacucgcgu ugguuuuau aucgaucag cgcacggugg cuucuuauu cccaacuuga     | 11700 |
| aagaugauc cauagguggu gaugaauacu gaguccuccu uacuaucagu ccacaaguc   | 11760 |
| aggcgcgga uccuauauug cggggcgauu ugcuucucc caucuccgu gcuuguagg     | 11820 |
| acgaucggaa augcuacag guugcuagaa gaaugggcag aaucuaagua cagcccauu   | 11880 |
| guccuagau aguccaucu ggcacaaug gggcacucca auucuaaccg uauuuuuu      | 11940 |
| uaaucuuuu uguagcuaga uuaauuacgg uuacgcgauc auucagugg gcugaggaag   | 12000 |
| cgagagagga uugccgcuug gagaguugga ccuugggucc gcggaucau aggaagcau   | 12060 |
| cagauagcuc aucacucuau caauagucac ugcccgaau cugaaagcau gaagaaguau  | 12120 |
| gcagagcuug auuuuaguuu uauaaaauc cgguucuaa agggaggauu uuugggcac    | 12180 |
| agucucacug uugaaauca gggccugcau cagcucauc auaacugcca gcauguuuug   | 12240 |
| aucuagaaag aucugccu uaggauccau cagaagcuu gcauucagg ucuugaacuc     | 12300 |

|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| caccugguac aucuucgagu cuucauaaaau acuaaagc cacagggcca ucauaaaaga  | 12360 |
| ggucuuucug gaggccaggc aacucccauu aguuuagaaa gaggucucuc uggaauuuag | 12420 |
| gcaacucuca uucuuuguua auuccaaugg uaaacaggcc uccacugugc ugguuuuau  | 12480 |
| uuuugugaua ucuucaugau caaucucuc agaagugcaa ggguaaaauu cuagaguuu   | 12540 |
| ucuggccuuc ugagcaugu ugcugacggc ccucagcagg uuuggggagu ggugaaggca  | 12600 |
| ugggaacauu ccugggucug gaguggccac ggggagguuu cuagaucgc gccaccgcc   | 12660 |
| accacugcag ggcacagaug ccuauucgu ccaagaugag cuauaguagc gguccugggc  | 12720 |
| ccgcacgcua augcuggcau uuugcggca gaugaccgug gcugaggucu uguccguga   | 12780 |
| gacucuauc uuuuuucuc ucuugcucu gcccuggacc ugaacgcaga augucaggga    | 12840 |
| gaaguaggaa uguggaguac uccagguguc agguuacucc cagcugaccu ccaccugccg | 12900 |
| agaauuuuu aauggcuaa gcugcaagu cuuggggugg ucagguuuga ugauguccu     | 12960 |
| gaugaagaag cugcuggugu aguuuucua cuugagcuug ugaacggcau ccaccaugac  | 13020 |
| cucauaggc agacucuccu cagcagcugg gcaggcacug uccuccggc acuccacuga   | 13080 |
| guacuauac uccuuguugu cccucugac ucucucugc gagaguguag cagcuccgca    | 13140 |
| cgucaccccu ugggggucag aagagccucu gcugcuuuug acacugaug ucaaaucagu  | 13200 |
| acugauugc gucagccacc agcaggugaa acguccagaa uauuucugg ccucgcauc    | 13260 |
| uagaaagguc uuauuuuugg guucuuucug gucuuuuaa auaucagugg accaaauucc  | 13320 |
| aucuuccuuu uugugaagca gcaggagcga auggcuuaga accucgccuc cuuugugaca | 13380 |
| gguguacugg ccagcaucuc caaacucuuu gacuuggaug gucaggguuu ugccagagcc | 13440 |
| uaagaccuca cugcucuggu ccaaggucca ggugauacca ucuucucag gggugucaca  | 13500 |
| ggugaggacc accauuuc caggggcauc cggauacca ucaauucua cgacauaac      | 13560 |
| aucuuucuc aguucccau ugccacagc gggagaucc agaaaaacca gggaaaacca     | 13620 |
| agagaugacc aacugcuggu gaccuaggu ggcgguucua cccguuuuu uucuaaccgc   | 13680 |
| gggggggaac ucggugcaga uuccguguga ugccgagugg acagggacc gcucagugug  | 13740 |
| gcaguagaa uuagccauu agagcaaggc gcugauuuu ccugauuucc ucgaucgacc    | 13800 |
| cggcugcauc uaacuugcu aggagcuugg cugaagaacu cgggugcau gggcgugaca   | 13860 |
| ugaucuaugc acggacagug ucuuuucca cuccuauauc agggccgcau gcaguggcgg  | 13920 |
| guuuaucau uucagaugga uguggcacug guugcgaaag uuauuuuagu gccauuucg   | 13980 |
| cuccuugugu cacauaggga gaggggucuc cagggccuga aacuaaaacc gggugagauc | 14040 |
| gggcaacugc ccguagauc cucagagaug aaauuggc acaaccggga uccagaauuc    | 14100 |
| ucaucauucc caauuggcu uccaugacug caacagaugu uuucagcugu uggaauucgg  | 14160 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| accgcaucau agggauaggag gaugucuguu ucaagacaag aucuagcuga uagucaaccu | 14220 |
| uacuuacucu cugugauauc gccuccauca uagacaucau cgcuugcaca aagucuacag  | 14280 |
| guggcuggac augauccgca gauacaaggg uauugucuug gcucugccuu gaucggagag  | 14340 |
| caugaggggu ugcaccagcu gauaguugug acuccucca uuguccauga uaugcugugu   | 14400 |
| ucacgucugu gccucgguuu ccaggggcgg ccuugacuug guucugcggu cuuuccugac  | 14460 |
| uguuuccgcg acuggguuga cuccccugcu guugagucgg acguugguga uccccucuu   | 14520 |
| gggggcucga ccaugggccc uuuuuagcau uggacgauuu auugcugagc uugucaagca  | 14580 |
| ucaacagcag agaguugcuu gcuccggucc ugagcugugu gucgacggcu ucgucugugg  | 14640 |
| ccuggguggg gggcuggucg gcggaugugg ccggcgggcu gucaugcggg gucguuugcu  | 14700 |
| cgggugugga ugguuguuug ucagaucugu ccugucgauc gggguugucu ugacuggccg  | 14760 |
| guggcuggau gcucccaugc uucuccaug cugcgcucag caccuugguc uugccuugug   | 14820 |
| ggauugcacu ccuuccaaca gucucugcug guuuaccug ggcuguaauu auguuguaa    | 14880 |
| ugacaguucc acuugucua aauagcucgu cgauucucgc aucuguaaag guggccaugu   | 14940 |
| uuguccuggu cuacagguu gagagagag cagagacucg ggagacuugc ccugaucucu    | 15000 |
| gaauaucccu cuucuaaccg uacuuuuuc uaaaucccuc ggcucuguuu ugauguuag    | 15060 |
| ugagccgcau ugugccugug guaucuaggg cguauguagu uguacagcag ggggaggag   | 15120 |
| gaaagagggg gauguuuguu ugaggguugug gucauauaga gccgcaaauc gaggggucga | 15180 |
| cuacggguga gggcauuggg auguuuuugu ggaagcaggc ugguuuuugu ccaucaauac  | 15240 |
| ccccagucgg ugucguuauc uugggauggc ccaggaguug ggggaggccc cgauugggga  | 15300 |
| gugcccugug cagaguugg cgccuccuc augcuauuug cuaccgcucu caucagaucc    | 15360 |
| aggauuugg ucucccauc cccggcuucu gguugccuu gcgaucuaau cgaucgcuu      | 15420 |
| uguagagcuu gggaccccc cucgcuaagc ccagugagga cuccgacuug uugaguaggc   | 15480 |
| augucuaugc ugucggucuc cucggagacc cguugggcag cagcugccag gcccuccuu   | 15540 |
| gcugcugggg uuagcuuug cucggcagcc auauccucgu uaaugcuacu ucccugagcc   | 15600 |
| ugagcguacu cuacuccaag ucuccagaau gaugugcuca uaaaguccu ggcaauugg    | 15660 |
| uauuuccag uaccuuuauc uaggacugau gccauacca uggcaaagga guaaaguugu    | 15720 |
| gcuaucucgg caggcgcaa gcucaucugg ucacuaucac caaguaugu cauguacggc    | 15780 |
| gcauuauuc cuuucuccg auacaaacgc augagcugcu ucaucuucug gaugucgcu     | 15840 |
| gagagcuauc uaagugcaag ggcugauguc uugguguuga uuccguacu gagugucaag   | 15900 |
| aagaugcag uaagcccgu auuccugaug uaagagucua cgucccuac cagguuauaa     | 15960 |
| uaaguagagg uaccaccugc cguguugcgg ccucucuuga gcucgcuac caaaaagaug   | 16020 |

|                                                                            |       |
|----------------------------------------------------------------------------|-------|
| cggacugcaa gagacugucu gaucgugagu uggauugugc uccugcauac gggguagagg          | 16080 |
| augauuuucu uuuggacccu gccuugcugc auauacuauu ugauucgccu uguuuccgac          | 16140 |
| ucaucugcag ucucauacgc agucauggcu uuugcuacug ugacccauac uugagccugg          | 16200 |
| auagagagga uccucuccag gguaucggug augucuucug gugcauac uucggccccg            | 16260 |
| gcugugacga acgggguuucc guugcugcau gcccgaggga gagaucugc uaucaucgca          | 16320 |
| aaucucugug cucucucuuc agacacucca cuccuauugu ugaacugggg cgugccguug          | 16380 |
| gcaaagccau caaucucaag cacggccaau guggcuucau ucuguuuccc ugcaagggca          | 16440 |
| acaugguucc ucauuaccug ugagugggag cauaaaagag auaugagagc accuugccug          | 16500 |
| agugguuugu uggcaucuuc gcuaacagca auccggaggc agaauaccac aaagcuccau          | 16560 |
| cuaucuucug ggucaucacu guuaagagug aaucacggga cgucuacuuu uaagguacuc          | 16620 |
| ccuuuuucuc cccuccaug agcuccauug gggcgagucu gagccgcgag gagcuguucg           | 16680 |
| uacucauaa auacggaaga cauguuggca gaaggcuuc ucgaguugu gcuucgggcu             | 16740 |
| cgcacucgag auucacaccu ucuacccgug cgacuucuuu ugcuccuucg ccuuuuuacg          | 16800 |
| uaacucacgg auucucuguu uggu                                                 | 16824 |
| <210> 52                                                                   |       |
| <211> 16824                                                                |       |
| <212> RNA                                                                  |       |
| <213> Artificial Sequence                                                  |       |
| <220><221> source                                                          |       |
| <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide" |       |
| <400> 52                                                                   |       |
| accaaacaaa gauuugguga augacgagac uacacucaag aauaaugug cgcaaccuuu           | 60    |
| uuuuuagaca uuuuuugag uucgaaucg aguccuaagg agucaggguu caacuuuuuu            | 120   |
| cuaacauau augauuuauu caacaagaau acaauuggcc aaaaaggag ccuauuaaua            | 180   |
| ugugauuuuc guuaagaguc acaguuacug uauauuccu ugacugcau gccuauagu             | 240   |
| uucauguaga auuuuugug agcacgaguc aaguacagua cagaaguguc uguaaacauu           | 300   |
| ucuuugagu ugguaauacc uaggacagcc uucaauuuu uagggcaggu acuaugcuuc            | 360   |
| aaguaugucc uuagugggau aagguccucc auggagauca ugccuuuag cacuaggcug           | 420   |
| auuauaucg cuauuuuau gagauuuucg acucuaagac cuaguauugu aaccucuagg            | 480   |
| aucugucugc ugcacuguuu aagugaugc cucuuuuucc cgucaguaga gagauuguaa           | 540   |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| gggguaaaaua gaaauacugu gucagcgaga ucacccucag cuuccauaua uaucacagac | 600  |
| cggauaacug ugucaaugug acuagcgaug aucuggguua ucugaguauu guucgcuagc  | 660  |
| gugcucacca gacucuccgc acagaaugga cggacgggcu gucccccggc uucaaucagc  | 720  |
| gcagugucaa uauucuuccu caaguacuuu auuaaucuug guaaaggacu ggauaggau   | 780  |
| ucugucacac gcugccgcug ugaggugaau aaccugguca gugugaucuc aucugauuuu  | 840  |
| gacaaaagcg uaccgugccg cugcaccaga guuuucgcca uccucaccac cucauguaca  | 900  |
| aauguaggcc cgcccaggua acccaugaca auuaccaggu aacacuccau aucuccucga  | 960  |
| caugcauac cauugagag aaauauuccu uuuguggaac acggagcaaa caaguucaug    | 1020 |
| aguagaugaa aguaguaucc cauugcauac aacacuuuga ugauuacuac cccgcccucc  | 1080 |
| cuuacagaau gcauggcaau cagagauaaa uugauagcua guugaucuag uaagcuuuga  | 1140 |
| uuggaccug gaggaauuuc aaugucacaa ugcagcaaug auacagaucu guagggcacu   | 1200 |
| gcagauguaa uauacccac uacuuuauu gaggucaggu cgcuuuccuc uguauuuu      | 1260 |
| cuccauaaug gacggaacuc uuggacaaa ccaucuuugc auguuaccuc cgccuguaga   | 1320 |
| uuccuauaaa caaccgaauu caaaaacuga guuggggucg gcccgaauug ucguugcggg  | 1380 |
| ggguucaucu cauugaaaa gagcguauug uaaugauag uuucaugugg uacaugcagu    | 1440 |
| ucgagaagac ucaugauggc uccgcuccu ucagcuaagu auaaggagu cccgugucuu    | 1500 |
| gcacaucuua ccucggguac agaaaggaga ugagauccu uauaccaaga ggaagaugca   | 1560 |
| gucccuaucc cucugaacaa guaucguacu aaguagucuu ccuccggauu uggagauug   | 1620 |
| aguucaggau gaaucugacu aagugugaau gcgucauacc uugcuggagc acucaaaucu  | 1680 |
| aacucuugca aaaaugccgc agguugucgg gugaauaggau cuuucacucg agcaccaua  | 1740 |
| ucuugcacag aagggaacuc uaaauauggc ucuuggggga acaacaacgc caggauagua  | 1800 |
| ucccuguccu ccuuuuccu gaucaauuug aggcucuucc gagacagua guacagaaua    | 1860 |
| gcugggaaug uauuuauuu aggagacaug auagagcuca cuugaucggg gcuaaguaau   | 1920 |
| gguuucacag cauccgacag uaaauacuca gugaguauug aacauuucuc uucugcagu   | 1980 |
| aagccucuua uuucgggau uucucuuguu guagcaaga guaccguga cagacagcau     | 2040 |
| aaccgggaua ucagcugaag caucuucua uucagguuau caucuaagac agaugggaac   | 2100 |
| agcagaucac auuuuuuucc ugaauuaaag ccggagaucac cagcucgggu gcaagauacu | 2160 |
| aauguuuug cagacauuuc gaaaaaucc guaucugcaa guugguguga uccgucaugg    | 2220 |
| uugaccaggc ccacugcaug uaaccuugaa ugaauagcgg gaugagauau uguagcugca  | 2280 |
| auguuggaaa guagaauucc uggaauuuc uuguauaaa caccacauua uaagacaaua    | 2340 |
| uuguccaggc cucuacucu cagguaauag aguugguaag aacagucgag gagcacuua    | 2400 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| agugcugcau auucaaaauag gcggaccaca ucugaauucu gagcuucacu gauccaaauu | 2460 |
| cgguuuuugu cauacacua uauggcguga uucuuuauagg agguauucu aucauaagaa   | 2520 |
| accacagacu ggccaaucaa cuucccgug gauauugaaa gaauugucau uagcucuauc   | 2580 |
| gugggauaug acuccagauu aagcucaua cucuugaaga uagcuaaguc aagucucgca   | 2640 |
| aagucucucc ccgauacagg gcuaggauca uacauaaacu uauuugaggu cacuguccuc  | 2700 |
| aguuccgguu ccacccaag uagcucgaaa ggaaccgcaa caggugcuuc ucugauacag   | 2760 |
| caacuaauu uacuauguag gugcagugug aucucaucau auguccggu uguugucau     | 2820 |
| ggaaagaucg auucgauuag agauaaacc aagagcauga ucuguuggua aaccacauuc   | 2880 |
| cccucuuuga cuccuucuc agugaacagc cuuugagaau cauuggauau gugaauuaa    | 2940 |
| ggugacaccc uguagagaga ugcaggggug aaugucauc gaguuauacc aucaucuagu   | 3000 |
| cuauguuga gauucccagc cguggguaaa ggggacagua accgaagua cucuaaguuu    | 3060 |
| acauuacacc gagauuuugc aaucguaaga gcagcagucc aauiuacuuc auuauccca   | 3120 |
| uaagcccaga ucaacacgga ugaugcccu agggcagccu uuacaugugg cgacauauga   | 3180 |
| gcuauuuug caagugaggc agcucuccuc uccugugucu uugaccgag auaugguacc    | 3240 |
| cucaucggag gauucucgu ggugucaucg gucaauucua uauugcuugg aagauggaac   | 3300 |
| caaguaauu guucaucucc gcugucacau cuuguacacc cuccgcuac acuaagauc     | 3360 |
| ucaccucua cgaguucua cguaucagga uuagauacac ccaguauuu ccugccucc      | 3420 |
| gucaaaggug accagcuuc auuccgugca uagucugcca gugucagaga acacauaua    | 3480 |
| gaagagacua aggggugguu ggauacuagc gaggaaaaa caucgucucu aaacagcau    | 3540 |
| gcaugcaugc uagaauauu gacuaucgc aucagccucu ugaugccua ugccuccua      | 3600 |
| guaagcgca ucuuaauuac gguguuuuuu gugucaaca gcccuugaau uugcuuuc      | 3660 |
| cuaccuacag agcuugccuc caugauggca ugcgcaacgc ggggaugaau caccucuuga  | 3720 |
| uuagcaaga auucagccaa ugccuucucu ucugccucau uauccucugu gugcacucca   | 3780 |
| gacaauaagg gauuugaaca aguuucaaau aggacucuu gcguauuuu cuuaagaaca    | 3840 |
| auuuuugggc uugcaacagu cuaaaaauug aaagaguaug ggucguugca cagacuggcc  | 3900 |
| caaucuccau ucccaggcgg ccuaguuuag auuuuaguc uauuguuagg acucaguaau   | 3960 |
| cccacugcu cuagucguu gaucucugca aaagcaguag ucccggguc accgauuuu      | 4020 |
| cuaguguaga gccuugagua uugaagguua cucagucucc cuauuugggc aggagucaga  | 4080 |
| acauaugagu gcacaaaaga gauguccuca auccagacu gauuaagauc ggggugcgaa   | 4140 |



|             |             |             |            |            |            |      |
|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|------|
| uuguugguga  | uggagaacuc  | agagucaaaag | uagucugca  | cacaacucau | uauauaguuu | 4200 |
| aaaauagaac  | agaagucuuu  | gggaagcccg  | uucucgcaua | gccgugcuac | aguagaggca | 4260 |
| auguuggcac  | aggacauuac  | gguguuuuca  | cugagaucac | cugacacuag | cacuaauuuu | 4320 |
| gaugaauuuu  | ugaggacuug  | acugaggauu  | gcuccaucuu | ugaagauucg | uuugcuguau | 4380 |
| augaagaauug | ugucugaccu  | gaugguuuca  | cgauccuua  | aaauauggcc | aaucaaauga | 4440 |
| uugacaugaa  | uuauuuccuu  | gaagaaauua  | ucacuggcuu | gaugcaacug | ugucaacacc | 4500 |
| aucucgggag  | agucgucuga  | ucuuaccucu  | cucguuacug | cuauuacuug | auuauacccc | 4560 |
| uguaccuac   | aggcaacacg  | acaauugcgau | cuagcugcag | caaguuggau | ugcagcauuu | 4620 |
| gagaucauug  | uccauagcuu  | cuggcauaau  | ccuucgauac | ccccucuggc | acugacaaua | 4680 |
| uauaugucau  | cauuagggac  | ucuugagagg  | ucacagucag | uagggucacu | uggaggauug | 4740 |
| aaagggucuc  | cuacgaacau  | cguagugucc  | aucagucuua | ggugaaucca | uucgaagaag | 4800 |
| ugagguaggc  | ccaauaacug  | auugauggca  | ugagcgaaca | auuugauugu | cugauaucuc | 4860 |
| caauuaagac  | aguacuuuug  | caggucaguu  | guuaugaagg | uugcaacucu | ccgacgguuc | 4920 |
| uugcuuuucg  | gaucaugauu  | gcgguuugaa  | gauacucuuu | cuuuacaguc | agugauacgu | 4980 |
| uucuuauugc  | uguuaaaaga  | caguugacuc  | aucgcuagca | uacucuuggu | caaggauaug | 5040 |
| cuauccugaa  | ugacuccauu  | ucccugaaag  | aaaggugcaa | ucugaucggc | uaggaucccu | 5100 |
| uccgccauca  | ccugacaguu  | ccuuaacuuc  | uuugucagcu | uagcgaagau | ccguccauua | 5160 |
| acuuucacuu  | ccuucuccuu  | gagcgaguau  | gauacugcca | cauugucauc | ucuaagguae | 5220 |
| ucaagggucg  | ucagauauuc  | caucucuuua  | uaggaucaca | aaucuuuga  | cucuaaaaac | 5280 |
| ucuaucaaga  | ggcgauuagu  | cgaaguugcu  | ucuuuuacau | guuuucucug | gucuucggag | 5340 |
| agaagguucc  | gccuaaacga  | ggcaagccaa  | uuauucguug | ggugugcgau | ugccuugucu | 5400 |
| uuuaggaaca  | ugcucagguu  | ggugacaggg  | ucauauucua | uacauggcuc | aaaaucaagu | 5460 |
| gcagauaaac  | ucuuauacuc  | ucucaacaug  | auaucgugug | aaaucucugc | ugaauucgca | 5520 |
| uguaguugcc  | caaugaccuu  | cccuaauuuu  | guauccacuu | ugacucgcgg | ccacacaccu | 5580 |
| gcuuucuuu   | uucuguaccc  | guugaugauu  | guucccuuga | agaaagacag | uaccugaagg | 5640 |
| aucauaucaa  | agucuaaccau | uuucggugcg  | cacauuuggc | uccugacugc | cuuugcugca | 5700 |
| auacgggacu  | caagcagugg  | gugaccccac  | agacgcaaca | gacacaacau | cucagcugcu | 5760 |
| ugauucuguu  | cuaaaccaga  | gaauacagua  | gcgauugcau | gagucacgga | uucugcuaua | 5820 |
| ucauugggga  | ggaggccaau  | uagaauugcu  | uuuagcuccu | gcagguugaa | ugcgaagaaa | 5880 |
| ucuccugcaa  | auguaccuga  | cggcucgagu  | agcuggacag | cuccguaugc | aaauccucc  | 5940 |
| auuagugaua  | caacaucgua  | gacuugauua  | cccaagucuu | uugccagagc | gucuauuaac | 6000 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cgcaaaaugu caucaauuuu cucugauaag cuucugagau gcaccgccgu gguugauuuu  | 6060 |
| auguugacca uaucucugcc cuccaucua ucugcauaca ucaauacaag uuccugggua   | 6120 |
| agacauguga acuuguucuc auucguaugc gucacacga caaguucagg agugacaaag   | 6180 |
| acuuggccua ccuuauuggu uagcaucacc aauuuguugg ccgcagaccu uguccuagcu  | 6240 |
|                                                                    |      |
| gccaccauca gaugccucug gaucuguuuu auauaggagcc augcaaacu ggcuguggac  | 6300 |
| cauuuugagu gaaaccagaa ugccggaucc guacgaaucc ugcugaacuc cucugaccgg  | 6360 |
| gggacauugu uagaccaaga ugacccagc aguucuuu cuauaugcgu acacagccuu     | 6420 |
| gugaacaguu cuccaauuc cguuguuguga auuuggaucu ucuucuaau cuuccgaaau   | 6480 |
| uuguugguug aaucugggac cucaauuuu gccaguucuu cuaaacaccu gggguggagc   | 6540 |
| acuccgguaa uucuggaaau gugguuuaga guuuggugua cugcccuucc gaguuuuac   | 6600 |
| auucucucag uaucaggaga ggccgauuca aguauuuuuu uccauugucg gcugagaau   | 6660 |
|                                                                    |      |
| agguggucga agucacauuc aucaggaagc gguagcccag uuaauuucca guaauagagu  | 6720 |
| aguuugugcu ugaccaauagg ugaagacagg ugugacucug guaggauauu cugaugcucu | 6780 |
| gccccuucag gaccggagcu cgccaugucc uaccgguuuu guuaaccaug agcuguuuug  | 6840 |
| ccuuguauc cauugccacu uacauuuuuu cuuaaucaag agacuauuga caaggcuuaa   | 6900 |
| ucugaucgca ugagcacugg cugauugugg ucaacuggca acauggaauu cgagcacgcg  | 6960 |
| ccggcauucg guuugauucu ugaugucgca gaagauaggu gauacaaucc caucuucca   | 7020 |
| acuccuuuau aaugacuca acuagccaga ccuggcuucu cuaaccccgu caucuugag    | 7080 |
|                                                                    |      |
| gaucucaacu aguaacggga cgauucugaa uucuccgaag agaguauuag auuuucagc   | 7140 |
| aaugcugaga caauaggucu uauuagucuu gaccacuuu aaacaaguug auguugua     | 7200 |
| ugcugcuuug guacugcuug aacucacucg aguaauccga cugcggaug ugcuaucgaa   | 7260 |
| uacugcagac gcaggguuaa gucuugcuug uacaccauca agcauugucc cgaauacccc  | 7320 |
| ucgcaaggug ugguuucuaa agaagauuag gggauaugga ucuguauaga cuccaguaac  | 7380 |
| acacgaguug gggcaucuug cugaagccug gcaagggaau cuaccuggcc gagugaaggc  | 7440 |
| auugaauuaa uaaggacuau gaagaguggc uguuuuguug cugacugua uaggauauaa   | 7500 |
|                                                                    |      |
| uaacgcggga gagaaguaug augaccucg uugauacaag aaugagauug uccuacugu    | 7560 |
| gagaauucug ccuucggccc ccaugagugu gacuguguug ggcgguacag ucaguaccgg  | 7620 |
| gucuucgccc aaggauuug acaccuugau agauaagaua gccugcugua ugcguuuccc   | 7680 |
| accaaaccgu ccaggcuuau acgaagacuu ggccauucga aucugguagu cuugcucauc  | 7740 |
| ugggcaugug ucauuguauc gcuuguauau cacauuuuc ccuuccugua cagugucacu   | 7800 |
| gggugaauug gguuuuacc cuccguagac ugagaaccau acgcggcugu caauaaaaga   | 7860 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| uccacccccc acuccugggu aguuggccac ccagucctcg aauaauugug ugacaucaug | 7920 |
| guccuuuucg ugguacuggc cgucgaaccc uaaccuccca uguaccaucc gcguaggac  | 7980 |
| agcugaguua uaaucuuuuu ccucugucuc cgugacuuuc gagcacagca uaucacaacc | 8040 |
| caggggaguu gcacucacac ugcaagacuu ccgauuuugg gugucgucca gguugaugga | 8100 |
| acgcagagua gaaaagaaua cccucccugu ugcagauguc cggagcacac caagugcuaa | 8160 |
| auacugauau gaaugugagu gaucucugca uccagacaau auuacauuau ggguguagca | 8220 |
| guaaugggua gcacucaugu caaauagggg uauucgagug caaccugauc cuguaguagg | 8280 |
| cgccgggga aauuucagau guucugaaa ugcagaggga uagaauaug ugacaucau     | 8340 |
| agcaucaucu acaaugaguu cuuugccuau ccccccuaa uauucugggu cauggauagg  | 8400 |
| ugccccccac ccacuguugu ugcagcucc auuaaucuga uaagagagag auguuauugc  | 8460 |
| guucauaauu guggucucag uauuuacaa ugccaacgga gacucaaggg ccacuugcuu  | 8520 |
| auauauccua ucuacuacu cuugauugga accaagugua gauguaauu uuucucugc    | 8580 |
| ccuggaauc cuagucggu ugccuacaag aucgcuaggu gugcuagccc ccaugcuua    | 8640 |
| uaaaaggag gcuacagua uagccaaggu cacuacuguu aagaauaaga uugcaauccg   | 8700 |
| gaauaucaag cgccauguau uuuuugccuc ucuuucaca uucucuaacg caacuuggcu  | 8760 |
| aacggcgagg uccaugauug aggacuguug ucggugaagc gguagaacgg agguugugaa | 8820 |
| gccuggcucg caauagaggg gcggccucuc uuaccguuc acccguaau cguccuuugg   | 8880 |
| ucaucuaca ccgguaguuu uuucuaacu cucugaacug acagacuacc agaacuua     | 8940 |
| cacaaauac uauuaggga accuucguuc cucaucugug uucacauuu uguagugcu     | 9000 |
| cucaucugau cuagaguau auuccaagc cauaauaagg ucuuuuguug gccuuuugc    | 9060 |
| uuguacaua gguagcugc uagaauagg cuaaguauac caaaaacaag agauaugaua    | 9120 |
| gucaaaacga uauagguaau gagagcagau gugcuagca guuugacau gacuuuguc    | 9180 |
| aguuuucugu ugcuuuccuc uaacuauuc aaagcauac ugaucgaguu guugacauuc   | 9240 |
| ccaagcucag uugagauauc aagaugccu guuuuuaua cuugagaauc uuguauugag   | 9300 |
| auauucuuu gauaaguau aucgaauuc ccacugagcc uuaaaguau cccgccuaag     | 9360 |
| gauaaaacau ugcaugauug uuuaucuuu agagacacgg cuucuccau guuuugcgau   | 9420 |
| augauacccg gggguuuuac acaucacau guugucacu ugcaguuggc gaugacugaa   | 9480 |
| ccuuugauag ucauguagg uguaguaagu gcgccuucgg ucuuugagua cauacaggcc  | 9540 |
| gacguauugc cgcuaagca ggaauaaaua ccaggggaca uagggaacgu uacuauucuu  | 9600 |

|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| guacaauuaa aaucuaaguc aguuucuaa caguaugagg ugucaaguuc uucuaucaca  | 9660  |
| gaaccgaccu gugucaccac uuuugggaca agugccgagg caaaucuccu gguugugcuu | 9720  |
| acggauaagg uuuccaagua gguggcacgc auuuuuuuu gguucccgac ugaaggggca  | 9780  |
| guuaccugua uacccaagag uugagucugu gagucguaua gaauaggguu accggugauu | 9840  |
| aagccgcuac cgauuaauga gcugaguuga uuguuccua caccuaacu agucaauaag   | 9900  |
| uaauccauau uuccaccagc uagauuguaa agugccugaa uagucagcuu guuuaaagca | 9960  |
| ggugaaguga uuuguggucc gaauacugua gucaauucgg uuagguacag guugagcucu | 10020 |
| acaccaacuu gcugugcaau uuugaugcag ucuaauuccu gagcuguuuu auuuuuuugg | 10080 |
| ucauuuacaa acugcugcau cuucccaacu gccacugcua guugcgauaa uccgucagug | 10140 |
| accucaugca cagccucauu gguugcggca augcucucu uagucggag gauguuggca   | 10200 |
| gcauuuuuuu ugguuugaua cagagcugcg gccgcuguua uuugugcggc aguugcaacc | 10260 |
| ccaagagcca caccgccaau aauggcgccu auuaggcgcc ccugucuccc cccuccagau | 10320 |
| guagucacag acucuuguau ccuacggaua gagucaccaa ggggggugag caaagugguc | 10380 |
| aauguccugu uguaugcauc caagggggcu uucgcacaug ccuccuauc cuugggcaga  | 10440 |
| uucgggagga gcuaacuau gauugauccu gucugggag agguguauau guugacggcu   | 10500 |
| uugucuccug uaaccacaau uccugcagcu gcaagaggcc ugccaucaau ggaguuugcc | 10560 |
| ggacagaugc aacucaguac cagcgcaacc cggauaguca gcaucauagg ugcuggguuc | 10620 |
| uugguagaag gucuggagcc caucuugcac cuggagggcg ccaaccggga uccagaauu  | 10680 |
| ucuacccgug uuuuuucuaa cuugauagac agguaaacua acuguaaaua aucaagacag | 10740 |
| auuaguuuuu uguguauga ugaucugggu gagugggcgg agcgcaauu cagagacgca   | 10800 |
| gcuuuuuuu uaaaaggauu guuuuugca agggugugcc ccuuccag cuuaguagag     | 10860 |
| guaaccugcu ggucggcggu cacugcgaca gcgcguuggg uaccugcuug gauaaugauu | 10920 |
| uuacgcucc gcaggcacgc gguuugacuc cagaguauc uggccaccug aggagaagca   | 10980 |
| uuugcuauug gauagcaggc ugucacacug cuagagaaga aaggugcca aagcuuaguc  | 11040 |
| cgugcaccuc uugcuuuuac caacacggaa ggcccagca caucacugag cccgacagau  | 11100 |
| agaucaggc uccuuuuuu cuuuuccagc uugucaaaug ucacuuucu ccccuucca     | 11160 |
| ucuacagugg ucauaagucc aaauugcaag aagagguuag cauaguaucc gcugucagac | 11220 |
| uuagacagag auuuuaccaa aggacuccuc gggucuaacu ccacauuuu agugacauug  | 11280 |
| agcgcaagau uguacagacu cgagccagaa accuucuaa cugcagcugg gauuuuguag  | 11340 |
| acauccucu ucgguaaccac agucaaggag acaaguuca ccuuguauuc uaggguucca  | 11400 |
| cucccgggaa ucuucucugg cgcuuucacg ugcuuugacug cauucacuga ugaguauug | 11460 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| uuugccacaa ccuacagcu uugcagcacu ugaggugccu gcacuacuga gaaaaccauu   | 11520 |
| cucucagauu uaguugcacu cuucuugcau gugacuauc uagugagaca ggcccuugcc   | 11580 |
| agcucaauaa ggucuccggu auuugggacg cuuccuaggc agagcaucgc agcggaaagu  | 11640 |
| aacucgcgcu ugguuuuau aucgaucag ccgacggugg cuucuucuu cccaacuuga     | 11700 |
| aagaugaauc cauagguggu gaugaaucag gaguccuccu uacuaucagu ccacaaguc   | 11760 |
| aggcgugga uccuauauug cggggcgauu ugcuuuucc caucuccugu gucuuguagg    | 11820 |
| acgaucggaa augcuaacag guugcuagaa gaauaggcag aaucuaagaa cagcccauu   | 11880 |
| guccuagau aguccauuu ggacaaauug ggacacucca auucuaaccg uuuuuuuu      | 11940 |
| uaauuuuuu uguagcuaga uuuuuuacgg uuacgcgauc auucaguggg gcugaggaag   | 12000 |
| cgagagagga uugccgcuug gagaguugga ccuugggucc gcggaucauu aggaagcauu  | 12060 |
| cagauaggac aucacgcggu cgauugucac ggcucugauc cgaaaggcg gcagcaggau   | 12120 |
| gcacagcuug aucuuggucu uguagaauc uggcuccucc agagaggacu ucugaggcac   | 12180 |
| ugucucgcu uugaaguua gggccugcau cagcucgucg aucacggcca gcuaauucug    | 12240 |
| auccagaaag aucugccucu ugaggguccau cagcagcuug gcguucaugg ucuugaacuc | 12300 |
| caccugauac aucuucaggu ccucguagau gcuagacagg cacagggcc ucauaaagcu   | 12360 |
| uguuuuuua gagggcaggc agggagccgu ggugaugaag cuugucucc ggcuuuucag    | 12420 |
| acaggacucg uucuuugua gcuucagugg caggcaggcc uccacugugg agguuuuau    | 12480 |
| cuuugaug uccucguggu cgauuccuc gcugguacaa ggguuuuau ccagugucg       | 12540 |
| gcgggcuuc ugcagcauu ugacacggc ccucagcagg uucuggcugu ggugcaggca     | 12600 |
| ggggaacug ccugggucag ggguugccac uggcagauu cuagaucuc cuccuccuc      | 12660 |
| gccgcgcaa ggcacagagg ccacucgga ccaggagcua gaauaguagc ggucugggc     | 12720 |
| ccucacgcu auagaggcu ucuuuuaca gaucacggug gcagaugucu uaucgguga      | 12780 |
| cacucugucc ucuuuccc gcuuggacu gccucgacc ugcacgcaa agguagaga        | 12840 |
| gaaauaggag ugugguguc uccagguguc agguuacuc caggacacu ccaccuguc      | 12900 |
| gcuaauuuc agaggcuua gcugcaggu cuuaggggga ucgggcuuga ugauguccg      | 12960 |
| gauaaagaag gacugguau aaucucgua cuucagcuug ugcacggcau ccaccauc      | 13020 |
| uucgauaggc agggacuccu cugcugcugg acaggcagag uccuccugc acuccagga    | 13080 |
| auacucguac ucuuuguau cgccgcgcac ccucucggcg cucagggugg cugcuccga    | 13140 |
| ugucacucc ugugggucag aggaucuccu gcuagacuuc acagaaaug ucagaucggu    | 13200 |
| ggagauugug gucagccacc aacaggugaa ccggccgcu uauuuuugg ccucgcaccg    | 13260 |
| caggaagguc uguuuuuu gcuuucucg auccuucagg augucugugg accagaugc      | 13320 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| auccuccuuc uugugcagca gcagcaggga guggcucagc accucuccuc ccuugugaca  | 13380 |
| gguguacugg ccggcgucgc cgaacuccuu caccuggauu gucaggguu ugcgcguucc   | 13440 |
| cagcaccucg gaggcucgau ccagugucca ggugaugcca uccuccucgg gugugucga   | 13500 |
| ggucagcacc accaucucgc caggggcauc gggauaccag uccagcucca ccacguacac  | 13560 |
| aucuuuuuc aguuuccaga uugcgaccag aggugaggcc agaaacacca gggagaacca   | 13620 |
| ugagaugacc agcugcugau ggcacauggu ggcggguucua cccguuuuu uucuaaccgc  | 13680 |
| gggggggaac ucggugcaga uuccguguga ugccgagugg acagggaccc gcuacgugug  | 13740 |
| gcaguaguaa uuagccauuu agagcaaggc gcuugauuuu ccugauuuucc ucgaucgacc | 13800 |
| cggcugcauc uaacuugcuu aggagcuugg cugaagaacu cgggugcauu gggcgugaca  | 13860 |
| ugaucaaugc acggacagug uccuuuucca cuccuauauc agggccgcau gcaguggcgg  | 13920 |
| guuuaucaaa uucagaugga uguggcacug guugcgaaag uuuaauaagu gccauuucgc  | 13980 |
| cuccuugugu cacauaggga gaggggucuc cagggccuga aacuaaaacc gggugagauc  | 14040 |
| gggcaacugc ccguagauc cuacagagau aaauguuggc acaaccggga uccagaauuc   | 14100 |
| ucaucauucc caaguugguu uccaugacug caacagaugu uuucagcugu uggauuucgg  | 14160 |
| accgcaucau agggauaggag gaugucuguu ucaagacaag aucuagcuga uagucaaccu | 14220 |
| uacuuacucu cugugauauc gccuccauca uagacaucac cgcucgaca aagucacag    | 14280 |
| guggcuggac augauccgca gauacaaggg uauugucuug gcucugccuu gaucggagag  | 14340 |
| caugaggguu ugcaccagcu gauaguugug acuccucca uuguccauga uaugcugugu   | 14400 |
| ucacgucugu gccucgguuu ccaggggcgg ccuugacuug guucugcggu cuuuccugac  | 14460 |
| uguuuccgcg acugggguu cucccccugcu guugagucgg acguugguga uuccccucu   | 14520 |
| gggggucgca ccaugggccc uuuuuagcau uggacgauu auugcugagc uugucaagca   | 14580 |
| ucaacagcag agaguugcuu gcuccggucc ugagcugugu gucgacggcu ucgucugugg  | 14640 |
| ccuggguggg gggcugguug gcggauuggg ccggcgggcu gucaugcggg gucguuugcu  | 14700 |
| cggguuguga ugguuuuuug ucagaucugu ccugucgauc gggguugucu ugacuggccg  | 14760 |
| guggcuggau gcucccaugc uucuccaug cugcgucag caccuugguc uugccuugug    | 14820 |
| ggauugcacu ccuuccaaca gucucugcug guuuaccug ggcuguaauu auguuguaa    | 14880 |
| ugacaguucc acuuugucua aaauagcugc cgaucucgc aucuguaaag guggccaugu   | 14940 |
| uuguccuggu cuacagguu gaggagagag cagagacucg ggagacuugc ccugaucucu   | 15000 |
| gaauaucccu cuucuaaccg uacuuuuuuc uaaauccuc ggcucuguuu ugauuguuag   | 15060 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| ugagccgcgau ugugccugug guaucuaggg cguacguagu uguacagcag ggggagggag | 15120 |
| gaaagagggg gauguuuguu ugagggugug gucauauaga gccgcaaac gaggggucga   | 15180 |
| cuacggguga gggcauuggg auguuuuugu ggaagcaggc uggguuuugu ccaucaauac  | 15240 |
| ccccagucgg ugucguuau uugggauggc ccaggaguug ggggagggccc cgauugggga  | 15300 |
| gugcccugug cagaguuuug cgcuccucuc augcuauuug cuaccgcucu caucagauc   | 15360 |
| aggaauuggg ucucccauc cccggcuuc gguugccuu gcgaucuuu cgauccgccu      | 15420 |
| uguagagcuu gggaccccc cucgcuaagc ccagugagga cuccgacuug uugaguaggc   | 15480 |
| augucuaugc ugcuggucuc cucggagacc cguugggcag cagcugccag gccccuccu   | 15540 |
| gcugcugggg uuagcuuag cucggcagcc auauccucgu uaaugcuacu ucccugagcc   | 15600 |
| ugagcguacu cuacuccaag ucuccagaau gaugugcuca uaaaguccu ggcaauugg    | 15660 |
| uauuuuccag uaccuuuau uaggacugau gccauacca uggcaaagga guaauguu      | 15720 |
| gcuaucucgg caggcgcaa gcucaucug ucacuaucac caaguaugu cauguacggc     | 15780 |
| gcuaauucuc cuuucuccg auacaaacgc augagcugcu ucaucuucug gaugucgccu   | 15840 |
| gagagcguac uaagugcaag ggcugauguc uugguguuga uuccguacu gagugucaag   | 15900 |
| aagaugcag uaagcccgu auuccugaug uaugagucua cgucuccuac cagguuauaa    | 15960 |
| uaaguagagg uaccaccugc cguguugcgg ccucucuuga gcucgcuaac caaaaagaug  | 16020 |
| cggacugcaa gagacugucu gaucgugagu uggauuguc uccugcauac gggguagagg   | 16080 |
| augauuuucu uuuggaccu gccuugcugc auauacuau ugaauccgu uguuuccgac     | 16140 |
| ucaucugcag ucucuaucgc agucauggc uuugcuacug ugacccauac uugagccug    | 16200 |
| auagagagga uccucuccg gguaucggug augcuucug gugcauau uucggccccg      | 16260 |
| gcugugacga acggggguucc guugcugcau gcccgaggga gagaucugc uauaucgca   | 16320 |
| aaucucugug cucucucuuc agacacucca cuccuauugu ugaacugggg cgugccguug  | 16380 |
| gcaaagccau caaucucaag cacggccaau guggcuuau ucuguuuucc ugcaagggca   | 16440 |
| acaugguucc ucauuaccug ugagugggag cauaaaagag auaugagagc accuugccug  | 16500 |
| agugguuugu uggaucuuuc gcuaacagca auccggaggc agaauaccac aaagcuccau  | 16560 |
| cuaucuucug ggucaucacu guuaagagug aaauaccgga cgucuacuu uaagguacuc   | 16620 |
| ccuuuuuc cccuccaug agcuccauug gggcgagucu gagccgcgag gagcuguucg     | 16680 |
| uacucauaa auacggaaga cauguuggca gaaggcuuc ucgaguugu gcuucgggcu     | 16740 |
| cgcacucgag auucacaccu ucuaccgug cgacuucuu ugcuccuucg ccuuuuuacg    | 16800 |
| uaacucacgg auucucuguu uggu                                         | 16824 |

<210> 53



<211> 1599

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 53

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| atgtgccatc agcagctggt catctcatgg ttctccctgg tgtttctggc ctcacctctg | 60   |
| gtcgcaatct gggaactgaa aaaggatgtg tacgtgggtg agctggactg gtatcccgat | 120  |
| gcccctggcg agatggtggt gctgacctgc gacacacccg aggaggatgg catcacctgg | 180  |
|                                                                   |      |
| acactggatc agagctccga ggtgctggga agcggcaaga ccctgacaat ccaggtgaag | 240  |
| gagttcggcg acgccggcca gtacacctgt cacaaggag gagagggtgct gagccactcc | 300  |
| ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggatggc atctggtcca cagacatcct gaaggatcag | 360  |
| aaggagccaa agaacaagac ctctctgcgg tgcgaggcca agaattatag cggccggttc | 420  |
| acctgttggt ggctgaccac aatctccacc gatctgacat tttctgtgaa gtctagcagg | 480  |
| ggatcctctg acccacaggg agtgacatgc ggagcagcca ccctgagcgc cgagagggtg | 540  |
| cgcggcgata acaaggagta cgagtattcc gtggagtgcc aggaggactc tgcctgtcca | 600  |
|                                                                   |      |
| gcagcagagg agtccctgcc tatcgaagtg atggtggatg ccgtgcacaa gctgaagtac | 660  |
| gagaattata ccagtcctt ctttatccgg gacatcatca agcccgatcc ccctaagaac  | 720  |
| ctgcagctga agcctctgaa gaatagcaga caggtggagg tgtcctggga gtacctgac  | 780  |
| acctggagca caccacactc ctatttctct ctgaccttt gcgtgcaggt gcagggcaag  | 840  |
| tccaagcggg agaagaagga cagagtgttc accgataaga catctgccac cgtgatctgt | 900  |
| agaaagaacg ccctatcag cgtgagggcc caggaccgct actattctag ctctgtgtcc  | 960  |
| gagtgggcct ctgtgccttg cagcggcgga ggaggaggag gatctaggaa tctgccagtg | 1020 |
|                                                                   |      |
| gcaaccctg acccaggcat gtccctctgc ctgcaccaca gccagaacct getgagggcc  | 1080 |
| gtgtccaata tgctgcagaa ggcccgcag aactggagt tttacccttg taccagcgag   | 1140 |
| gagatcgacc acgaggacat cacaaggat aagacctcca cagtggaggc ctgcctgcca  | 1200 |
| ctggagctga ccaagaacga gtcctgtctg aacagccggg agacaagctt catcaccaac | 1260 |
| ggctcctgcc tggcctctag aaagacaagc tttatgatgg ccctgtgcct gtctagcatc | 1320 |
| tacgaggacc tgaagatgta tcaggtggag ttcaagacca tgaacgcaa gctgctgatg  | 1380 |
| gacccaaga ggcagatctt tctggatcag aatatgctgg ccgtgatcga cgagctgatg  | 1440 |

caggccctga acttcaatag cgagacagtg cctcagaagt cctctctgga ggagccagat 1500  
 ttctacaaga ccaagatcaa gctgtgcatc ctgctgcacg cctttcggat cagagccgtg 1560  
 acaatcgacc gcgtgatgtc ctatctgaat gcttcctaa 1599

<210> 54  
 <211> 984  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"  
 <400> 54

atgtgccatc agcagctggt catctcatgg ttctccctgg tgtttctggc ctcacctctg 60  
 gtcgcaatct gggaaactgaa aaaggatgtg tacgtggtgg agctggactg gtatcccgat 120

gcccctggcg agatggtggt gctgacctgc gacacaccg aggaggatgg catcacctgg 180  
 aacttgatc agagctccga ggtgctggga agcggcaaga cctgacaat ccaggatgaag 240  
 gaggttcgcg acgccggcca gtacacctgt cacaaggag gagaggtgct gagccactcc 300  
 ctgctgctgc tgcacaagaa ggaggatggc atctgggtcca cagacatcct gaaggatcag 360  
 aaggagccaa agaacaagac cttctctcgg tgcgaggcca agaattatag cggccggttc 420  
 acctgttggt ggctgaccac aatctccacc gatctgacat tttctgtgaa gtctagcagg 480  
 ggatcctctg acccacaggg agtgacatgc ggagcagcca cctgagcgc cgagagggtg 540

cgcggcgata acaaggagta cgagtattcc gtggagtgcc aggaggactc tgcctgtcca 600  
 gcagcagagg agtccctgcc tatcgaagtg atggtggatg ccgtgcacaa gctgaagtac 660  
 gagaattata ccagctcctt ctttatccgg gacatcatca agcccgatcc ccctaagaac 720  
 ctgcagctga agcctctgaa gaatagcaga caggtggagg tgtcctggga gtacctgac 780  
 acctggagca caccacactc ctatttctct ctgacctttt gcgtgcaggt gcagggaag 840  
 tccaagcggg agaagaagga cagagtgttc accgataaga catctgccac cgtgatctgt 900  
 agaaagaacg cctctatcag cgtgagggcc caggaccgct actattctag ctctggtcc 960

gagtgggcct ctgtgccttg cagc 984

<210> 55  
 <211> 594  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 55

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| aggaatctgc cagtggcaac ccctgacca ggcattgtcc cctgcctgca ccacagccag  | 60  |
| aacctgctga gggccgtgtc caatatgtg cagaaggccc gccagacact ggagttttac  | 120 |
| ccttgtacca gcgaggagat cgaccacgag gacatcaca aggataagac ctccacagtg  | 180 |
| gaggcctgcc tgccactgga gctgaccaag aacgagtcct gtctgaacag ccgggagaca | 240 |

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| agcttcatca ccaacggctc ctgcctggcc tctagaaaga caagctttat gatggccctg | 300 |
| tgctgtctta gcatctacga ggacctgaag atgtatcagg tggagttaa gaccatgaac  | 360 |
| gccaagctgc tgatggacce caagaggcag atctttctgg atcagaatat gctggccgtg | 420 |
| atcgacgagc tgatgcaggc cctgaacttc aatagcgaga cagtgcctca gaagtcctct | 480 |
| ctggaggagc cagatttcta caagaccaag atcaagctgt gcatcctgct gcacgccttt | 540 |
| cggatcagag ccgtgacaat cgaccgcgtg atgtcctatc tgaatgcttc ctaa       | 594 |

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide"

<400> 56

His Asn Arg Thr Lys Ser Phe

1 5

<210> 57

<211> 918

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| atatgggaac tgaagaaaga tgtttatgtc gtagaattgg attggtatcc ggatgccct  | 60  |
| ggagaaatgg tggctctcac ctgtgacacc cctgaagaag atggtatcac ctggaccttg | 120 |
| gaccagagca gtgaggtctt aggctctggc aaaaccctga ccatccaagt caaagagttt | 180 |

ggagatgctg gccagtacac ctgtcacaaa ggaggcgagg ttctaagcca ttcgctcctg 240

ctgcttcaca aaaaggaaga tggaatttgg tccactgata ttttaaagga ccagaaagaa 300

cccaaaaata agacctttct aagatgcgag gccaagaatt attctggacg tttcacctgc 360

tgggtggctga cgacaatcag tactgatttg acattcagtg tcaaaagcag cagaggctct 420

tctgaccccc aaggggtgac gtgcggagct gctacactct ctgcagagag agtcagaggg 480

gacaacaagg agtatgagta ctcagtggag tgccaggagg acagtgcctg cccagctgct 540

gaggagagtc tgccattga ggtcatggtg gatgccgttc acaagctcaa gtatgaaaac 600

tacaccagca gcttcttcat cagggacatc atcaaactg acccaccaa gaacttgag 660

ctgaagccat taaagaattc tcggcaggig gaggtcagct gggagtaccc tgacacctgg 720

agtactccac attcctactt ctccctgaca ttctgcgttc aggtccaggg caagagcaag 780

agagaaaaga aagatagagt cttcacggac aagacctcag ccacggtcat ctgccgcaa 840

aatgccagca ttagcgtgcg ggcccaggac cgctactata gctcatcttg gagcgaatgg 900

gcatctgtgc cctgcagt 918

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 58

His Asn Lys Thr Lys Ser Phe

1 5

<210> 59

<211> 918

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 59

atctgggaac tgaaaaagga tgtgtacgtg gtggagctgg actggtatcc cgatgccct 60

ggcgagatgg tgggtgctgac ctgcgacaca cccgaggagg atggcatcac ctggacactg 120

gatcagagct ccgaggtgct gggaagcggc aagacctga caatccaggt gaaggagtgc 180

ggcgacgccg gccagtacac ctgtcacaa ggaggagagg tgctgagcca ctccctgctg 240

ctgctgcaca agaaggagga tggcatctgg tccacagaca tcctgaagga tcagaaggag 300

ccaaagaaca agaccttctt gcggtgcgag gccagaatt atagcggccg gttcacctgt 360

tgggtggctga ccacaatctc caccgatctg acattttctg tgaagtctag caggggatecc 420

tctgaccac agggagtac atgcggagca gccaccctga gcgccgagag ggtgcgcggc 480

gataacaagg agtacgagta ttccgtggag tgccaggagg actctgcctg tccagcagca 540

gaggagtccc tgcctatcga agtgatgggt gatgccgtgc acaagctgaa gtacgagaat 600

tataccagct ctttctttat ccgggacatc atcaagccc atccccctaa gaacctgcag 660

ctgaagcctc tgaagaatag cagacaggtg gaggtgtcct gggagtaccc tgacacctgg 720

agcacaccac actcctatct ctctctgacc ttttgcgtgc aggtgcaggg caagtccaag 780

cgggagaaga aggacagagt gttcacctgat aagacatctg ccaccgtgat ctgtagaaag 840

aacgcctcta tcagcgtgag ggcccaggac cgtactatt ctactcctg gtccgagtgg 900

gcctctgtgc cttgcagc 918

<210> 60

<211> 16824

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 60

accaaacaaa gauuugguga augacgagac uacacucaag aaauuugug cgcaaccuuu 60

uuuuagaca uuuuuugag uucgaaucg aguccuaagg agucaggguu caacuuuuuu 120

cuaacauau augauuuau caacaagaau acaauuggcc aaaaaggag ccuauuaaua 180

ugugauuuuc guuaagaguc acaguuacug uauauuccuu ugacugcauu gccuauaguu 240

uucauguaga auuuuuguug agcacgaguc aaguacagua cagaaguguc uguaaacauu 300

ucuuugaguu ugguaauacc uaggacagcc uucaauuuu uagggcaggu acuaugcuuc 360

aaguaugucc uuagugggau aagguccucc auggagauca ugccuuuaag cacuaggcug 420

auuauaucgc cuauuuuuu gagauuuucg acucuaagac cuaguauugu aaccucuagg 480

aucugucucg ugcacuguuu aagugauguc cucuuuuucc cgucaguaga gagauuguaa 540

gggguaaua gaaauacugu gucagcgaga ucaccucag cuuccauua uaucacagac 600

cggauaacug ugucaaugug acuagcgaug aucuggguua ucugaguauu guucgcuagc 660

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| gugcucacca gacucuccgc acagaaugga cggacgggcu gucccccggc uucaaucagc  | 720  |
| gcagugucaa uauucuuccu caaguacuuu auuaaucuug guaaaggacu ggauaggau   | 780  |
| ucugucacac gcugccgcug ugaggugaau aaccugguca gugugaucuc aucugauuuu  | 840  |
| gacaaaagcg uaccgugccg cugcaccaga guuuucgcca uccucaccac cucauguaca  | 900  |
| aauguaggcc cgcccaggua acccaugaca aaauaccaggu aacacuccau aucuccucga | 960  |
| caugcauac cauugagag auauauuccu uuuguggaac acggagcaaa caaguucaug    | 1020 |
| aguagaugaa aguaguaucc cauugcauac aacacuuuga ugauuacuac cccgcccucc  | 1080 |
| cuuacagaau gcauggcaau cagagauaaa uugauagcua guugaucuag uaagcuuuga  | 1140 |
| uuggaccug gaggaauuuc aaugucacaa ugcagcaaug auacagaucu guagggcacu   | 1200 |
| gcagauguaa uauacccac uacuuuauu gagguccaggu cgcuuuccuc uguauuuuuc   | 1260 |
| cuccauaau gacggaacuc uuggacaaau ccaucuuugc auuuuaccuc cgccuguaga   | 1320 |
| uuccuauaaa caaccgaau caaaaacuga guuggggucg gcccgaauug ucguugcggg   | 1380 |
| ggguucaucu cauuugaaaa gagcguauug uauuagauag uuucaugugg uacaucagu   | 1440 |
| ucgagaagac ucaugauggc uccgcuccu ucagcuuagu auuagaguu cccgugucuu    | 1500 |
| gcacaucuu ccucggguac agaaaggaga ugagaugccu uauaccaaga ggaagaugca   | 1560 |
| gucccuaucc cucugaacaa guaucguacu aaguagucuu ccuccggauu uggagaugug  | 1620 |
| aguucaggau gaucugacu aagugugaau gcguauuacc uugcuggagc acucuuuuc    | 1680 |
| aacucuugca aaaaugccgc agguugucgg gugaauaggau cuuucacucg agcaccaua  | 1740 |
| ucuugcacag aagggaacuc uaauaauaggc ucuuggggga acaacaacgc caggauagua | 1800 |
| ucccuguccu cccuuuccu gaucaauuug aggcucucc gagacagua guacagauua     | 1860 |
| gcugggaaug uauuuuuguu aggagacaug auagagcuca cuugaucggg gcuaaguuu   | 1920 |
| gguuucacag cauccgacag uaaauacuca gugaguauug aacauuucuc uucugcagu   | 1980 |
| aagccucuua uuucggggu uucucuuguu guagcaaga guaccgugua cagacagcau    | 2040 |
| aaccgggga ucagcugaag caucuuuca uucagguuau caucuaagac agaugggaac    | 2100 |
| agcagauc auuuuuuucc ugaauauaag ccggagauca cacgucgggu gcaagauacu    | 2160 |
| aauguuuuug cagacauuuc gaaaaaucc guaucugcaa guugguguga uccgucaug    | 2220 |
| uugaccaggc ccacugcaug uaaccuugaa ugaauagcgg gaugagauau uguagcugca  | 2280 |
| auguuggaaa guagaauucc uggcauuu uuguauaaa caccuauua uaagacaaua      | 2340 |
| uuguccaggc cucuuacuc cagguaauag aguugguaag aacagucgag gagcacuua    | 2400 |
| agugcugcau auucaaauag gcggaccaca ucugaauuc gagcuucacu gauceauuu    | 2460 |
| cggguauugu cauacacau uaugcgcuca uucuuuauagg agguaucuuc aucuaagaa   | 2520 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| accacagacu ggccaaauca cuucccgug gauauugaaa gaauguucau uagcucuauc  | 2580 |
| gugggauaug acuccagauu aagcucuaaa cucuugaaga uagcuaaguc aagucucgca | 2640 |
| aagucucccu ccgauacagg gcuaggauca uacauaaacu uauuugaggu cacuguccuc | 2700 |
| aguuccggua ccacccaag uagcucgaaa ggaaccgcaa caggugcuuc ucugauacag  | 2760 |
| caacuaaaau uacuauugag gugcagugug aucucaucau auguccuggu uguugucauu | 2820 |
| ggaaagaucg auucgauuag agauaaaccc aagagcauga ucuguuggua aaccacauuc | 2880 |
| cccucuuuga cuccuucuc agugaacagc cuuugagaau cauuggauau gugaauguaa  | 2940 |
| ggugacaccc uguagagaga ugcaggggug aaugucaucu gaguuauacc aucaucuagu | 3000 |
| cuauguugaa gauucccagc cguggguaaa ggggacagua accgaagaua cucuaaguuu | 3060 |
| acauuacacc gagauuuugc aaucguaaga gcagcagucc aauuuacuuc auuaucccca | 3120 |
| uaagcccaga ucaacacgga ugaugcccuu agggcagccu uuacaugugg cgacauauga | 3180 |
| gcuauuuuug caagugaggc agcucuccuc uccugugucu uugacccgag auaugguacc | 3240 |
| cucaucggag gauucuuugu ggugucaucg gucaauucua uauugcuugg aagauggaac | 3300 |
| caaguuaauu guucaucucc gcugucacau cuuguacacc cuccgcuuac acuaagaau  | 3360 |
| ucaccucua cgaguucua cguaucagga uuagauacac ccaguauuuu ccugccuccc   | 3420 |
| gucaaaggug accagcuucu auuccgugca uagucugcca gugucagaga acacauauua | 3480 |
| gaagagacua aggggugguu ggaucuaucg gaggaaaaa caucgucucu aaacagcauu  | 3540 |
| gcaugcagc uagaauuuu gacuaucgc aucagccucu ugaugccuaa ugccuccua     | 3600 |
| guaagcgcaa ucuaauuac gguguuuuuu gugucaaaa gcccuugaau uugcuuucuc   | 3660 |
| cuaccuacag agcuugccuc caugauggca ugcgcaacgc ggggaugaau caccucuuga | 3720 |
| uuuagcaaga auucagccaa ugccuucucu ucugccucau uaucucugu gugcacucca  | 3780 |
| gacaauaagg gauuugaaca aguuucaaau aggacucuuu gcguauguuu cuuaagaaca | 3840 |
| auuuuugggc uugcaacagu cucaaaauug aaagaguaug ggucguugca cagacuggcc | 3900 |
| caaucuccau ucccaggcgg ccuaguuaag auuuuaguc uaauguuagg acucaguaau  | 3960 |
| cccacugcuu cuagucguu gaucucugca aaagcaguag ucccggguc accgauuuu    | 4020 |
| cuaguguaga gccuugagua uugaagguua cucagucucc cuaauugggc aggagucaga | 4080 |
| acauaugagu gcacaaaaga gauguccuca auccacgacu gauuaagau ggggugcgaa  | 4140 |
| uuguugguga uggagaacuc agagucuaag uaugucgca cacaacucau uauauaguuu  | 4200 |
| aaaauaguaac agaagucuuu gggaagcccg uucucgcau gccugcuac aguagaggca  | 4260 |



|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| auguuggcac aggacauuac gguguuuuca cugagaucac cugacacuag cacuaauuuu | 4320 |
| gaugauuuuu ugaggacuug acugaggauu gcuccaucuu ugaagauucg uuugcuguau | 4380 |
| augaagaauug ugucugaccu gaugguuuca cgauccuua aauuauugcc aaucaaauga | 4440 |
| uugacaugaa uuaauuccuu gaagaaauua ucacuggcuu gaugcaacug ugucaacacc | 4500 |
| aucuccggag agucgucuga ucuuaccucu cucguuacug cuuuuacuug auuauacccc | 4560 |
| uguaccuac aggcaacacg acauugcgau cuagcugcag caaguuggau ugcagcauuu  | 4620 |
| gagaucauug uccauagcuu cuggcauaau ccuucgauac cccucuggc acugacaaua  | 4680 |
| uauaugucau cauuagggac ucuugagagg ucacagucag uaggguacu ugaggauug   | 4740 |
| aaagggucc cuacgaacau cguagugucc aucagucua ggugaaucca uucgaagaag   | 4800 |
| ugagguaggc ccaucaacug auugauggca ugagcgaaca auuugauugu cugauaucuc | 4860 |
| cauuuaagac aguacuuuug caggucaguu guuauaagg uugcaacucu ccgacgguuc  | 4920 |
| uugcuuuucg gaucaugauu gcgguuugaa gauacucuu cuuuacaguc agugauacgu  | 4980 |
| uucuuauugc uguuuuaaga caguugacuc aucgcuagca uacucuuggu caaggauaug | 5040 |
| cuauccugaa ugacuccauu ucccugaaag aaaggugcaa ucugaucggc uaggauccu  | 5100 |
| uccgccauca ccugacaguu ccuaacuuc uuugucagcu uagcgaagau ccguccaua   | 5160 |
| acuuucacuu ccuucuccuu gagcgaguau gauacugcca cauugucac ucuaagguac  | 5220 |
| ucaagggucg ucagauauuc caucucuuua uauggaucua aaucuuuga cucuaaaaac  | 5280 |
| ucuaucaga ggcgaauagu cgaaguugcu ucuuuuacau guuuuucug gucuucggag   | 5340 |
| agaagguucc gccuaacga ggcaagccaa uuaucguugg ggugugcgau ugccuugucu  | 5400 |
| uuuaggaaca ugcucagguu ggugacaggg ucauauucua uacauggcuc aaauucaagu | 5460 |
| gcagauaaac ucuuauacuc ucuaacaug auaucgugug aaucucugc ugaaucugca   | 5520 |
| uguaguugcc caaugaccuu ccauauauu guauccacu ugcucgcgg ccacacaccu    | 5580 |
| gcuuucuuu uucuguaccc guugaugauu guucccuuga agaaagacag uaccugaagg  | 5640 |
| aucauauca agucuccau uuucggugcg cacauuuggc uccugacugc cuuugcugca   | 5700 |
| auacgggacu caagcagugg gugacccac agacgcaaca gacacaacau cucagcugcu  | 5760 |
| ugauucuguu cuaaaccaga gaauacagua gcgauugcau gagucacgga uucugcuaua | 5820 |
| ucauugggga ggaggccaau uagaagucuu uuaagcuccu gcagguugaa ugcgaagaaa | 5880 |
| ucuccugcaa auguaccuga cggcucgagu agcuggacag cuccguaugc aaauccucc  | 5940 |
| auuagugaua caaucugua gacuugauua cccaagucuu uugccagagc gucuuuuac   | 6000 |
| cgcaaaauu caucauuuu cucugauaag cuucugagau gcaccgccgu gguugauuu    | 6060 |
| auguagacca uaucucugcc cuccaucua ucugcauaca ucauacaag uuccugggua   | 6120 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| agacauguga acuuuguucuc auucguauhc gucacaacga caaguucagg agugacaaag | 6180 |
| acuuggccua ccuuauuggu uagcauacc aauuuuguug ccgcagaccu uguccuagcu   | 6240 |
| gccaccauca gaugccucug gaucuguuuu auauaggagcc augcaaacu ggcuguggac  | 6300 |
| cauuuugagu gaaaccagaa ugccggaucc guacgaauhc ugcugaacuc cucugaccgg  | 6360 |
| gggacauugu uagaccaaga ugacccagc aguuucuuu cuauauhcgu acacagccuu    | 6420 |
| gugaacaguu cuccauauu cguguuguga auuuggauu ucuucuaau cuuccgaaau     | 6480 |
| uuguugguug aaucugggac cucaauuuu gccaguucuu cuaaacaccu gggguggagc   | 6540 |
| acuccgguua uucuggaauu gugguuuaga guuuggugua cugcccuucc gaguuuuau   | 6600 |
| auucucucag uaucaggaga ggccgauuca aguauuuuuu uccauugucg gcugagaaug  | 6660 |
| agguggucga agucacauu aucaggaagc gguagcccag uuaauuucca guaaauagau   | 6720 |
| aguuugugcu ugaccaaugg ugaagacagg ugugacucug guaggauauu cugaugcucu  | 6780 |
| gcccuuucag gaccggagcu cgccaugucc uacccguauu guuaaccaug agcuguuuug  | 6840 |
| ccuuguaucu cauugccacu uacauuuuuu cuuaaucaag agacuauuga caaggcuuaa  | 6900 |
| ucugaucgca ugagcacugg cugauugugg ucaacuggca acauggaauu cgagcacgcg  | 6960 |
| ccggcauucg guuugauucu ugaugucgca gaagauaggu gauacaauhc caucuucca   | 7020 |
| acuccuuuau aaugacuca acuagccaga ccuggcuucu cuaaccccg cuucuugag     | 7080 |
| gaucucaacu aguaacggga cgauucugaa uucuccgaag agaguauuag auuuucagc   | 7140 |
| aaugcugaga caauaggucu uauuagucuu gaccacuuu aaacaaguug auguugugua   | 7200 |
| ugcugcuuug guacugcuug aacucacucg aguaauhcga cugcgggaug ugcuaucgaa  | 7260 |
| uacugcagac gcaggguuaa gucuugcuug uacaccauca agcauugucc cgaauacccc  | 7320 |
| ucgcaaggug ugguuucuu agaagauuag gggauaugga ucuguauaga cuccaguaac   | 7380 |
| acacgaguug gggcaucuu cugaagccug gcaagggaau cuaccuggcc gagugaaggc   | 7440 |
| auugaaugua uaaggacuau gaagaguggc uguuuuguug cugacugua uaggauauaa   | 7500 |
| uaacgcggga gagaaguaug augaccucg uugauacaag aaugagaug ucccuacugu    | 7560 |
| gagaauucug ccuucggccc ccaugagugu gacuguguug ggcgguaag ucaguaccgg   | 7620 |
| gucuucgcuu aaggauguug acaccuugau agauaagaua gccugcugua ugcguuuccc  | 7680 |
| accaaaccgu ccaggcuuau acgaagacu ggccauucga aucugguagu cuugcuau     | 7740 |
| ugggcagug ucauuguau gcuuguauu cacauuuu ccuuccguu cagugucacu        | 7800 |
| gggugaauug gguuuuaacc cuccguagac ugagaaccu acgcggcugu caauaaaaga   | 7860 |
| uccaccccu acuccgggu aguuggccac ccagucccg aauaauguug ugacauuag      | 7920 |
| guccuuuucg ugguacuggc cgucgaacc uaaccucca uguaccauucc gcguaggagc   | 7980 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| agcugaguua uaaucuucuu ccucugucuc cgugacuuuc gagcacagca uaucacaacc | 8040 |
| caggggaguu gcacucacac ugcaagacuu ccgauuuugg gugucgucca gguugaugga | 8100 |
| acgcagagua gaaaagaaua cccucccugu ugcagauguc cggagcacac caagugcuaa | 8160 |
| auacugauau gaauugagu gaucucugca uccagacaau auuacauuau ggguguagca  | 8220 |
| guaaugggua gcacucaugu caaauagagg uauucgagug caaccugauc cuguaguagg | 8280 |
| cgccgggaua aaauucagau guucuuagaa ugcagaggga uagaauaug ugacaucacu  | 8340 |
| agcaucaucu acaaugaguu cuuugccuau ccccccuaa uauucugggu cauggauagg  | 8400 |
| ugccccccac ccacuguugu uugcagcucc auuaaucuga uaagagagag auguuauugc | 8460 |
| guucauaauu guggucucag uauuuacaa ugccaacgga gacucaagg ccacuugcuu   | 8520 |
| auauauccua ucuacuacau cuugauugga accaagugua gauguaauu uuucuucugc  | 8580 |
| ccuggaaauc cuagucgguu ugccuacaag aucgcuaggu gugcuagccc ccaugcuaua | 8640 |
| uaaaaggag gcuaagaua uagccaaggu cacuacuguu aagaauaaga uugcaauccg   | 8700 |
| gaauaucaag cgccauguau uuuuugccuc ucuuucauca uucucuaacg caacuuggcu | 8760 |
| aacggcgagg uccaugauug aggacuguug ucggugaagc gguagaacgg agguugugaa | 8820 |
| gccuggcucg caauagaggg gcggccucuc uuaccguucu acccguaauu cguccuuugg | 8880 |
| ucaucuacaa ccgguaguuu uuucuaacu cucugaacug acagacuacc agaacuua    | 8940 |
| cacaaaauac uauuaggga accuucguuc cucaucugug uucacauuuu uguaguggcu  | 9000 |
| cucaucugau cuagaguau auucccaagc cauaauaagg ucuuuuguug cgccuuuugc  | 9060 |
| uuguacauua gguagcugc uagaaucagg cuaaguauac caaaaacaag agauaugaua  | 9120 |
| gucaaacga uauagguaau gagagcagau gugcuaguca guuugacauu gacuuugucu  | 9180 |
| aguuuucugu ugcuuuccu uacuuauuc aaagcauuac ugaucgaguu guugacauuc   | 9240 |
| ccaagcucag uugagauauc aagauugccu guuauuaua cuugagauc uuguauugag   | 9300 |
| auauucuucu gauaaguua aucgaauuc ccacugagcc uuaaaguau cccgccuaag    | 9360 |
| gauaaaaau ugcauguug uuuaucauu agagacacgg cuucuccaua guuuugcgau    | 9420 |
| augauacccg ggggguuuac acaucuacau guugucaucu ugcaguuggc gaugacugaa | 9480 |
| ccuuugauag ucauguuagg uguaguaagu gcgccuucgg ucuuugagua cauacaggcc | 9540 |
| gacguauugc cgcucaagca ggaauaaaau ccaggggaca uagggaacgu uacuauucuu | 9600 |
| guacaauua aaucuaaguc aguuucuaa caguaagg ugucaguuc uucuaucaca      | 9660 |
| gaaccgaccu guguccac uuuugggaca agugccgagg caaaucuccu gguugugcuu   | 9720 |

|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| acggauaagg uuuccaagua gguggcacgc auuuuuuuu gguucccgac ugaaggggca  | 9780  |
| guuaccugua uaccaagag uugagucugu gagucguaua gaauaggguu accggugauu  | 9840  |
| aagccgcua cgaauaauga gcugaguuga uuuuuccua caccuaacuu agucaauaag   | 9900  |
| uaauccauau uuccaccagc uagauuguaa agugccugaa uagucagcuu guuuuaagca | 9960  |
| ggugaaguga uuugugucc gaauacugua gucaauucgg uuagguacag guugagcucu  | 10020 |
| acaccaacuu gcugugcaau uuugaugcag ucuaauuccu gagcuguuuu auuuuuuagg | 10080 |
| ucauuuacaa acugcugcau cuucccaacu gccacugcua guugcgauaa uccgucagug | 10140 |
| accucaugca cagccucauu gguugcggca augcucucu uaagucggag gauguuggca  | 10200 |
| gcuuuuuguu ugguuugua cagagcugcg gccgcuguua uuugugcggc aguugcaacc  | 10260 |
| ccaagagcca caccgcaau aauggcgcu auuagcgcc ccugucuccc cccuccagau    | 10320 |
| guagucacag acucuuguau ccuacggua gagucacaa ggggggugag caaagugguc   | 10380 |
| aauguccugu uguaugcauc caagggggcu uucgcacaug ccuccuauuc cuugggcaga | 10440 |
| uucgggagga gcuaaacuau gauugauccu gucugggaug agguuguauu guugacggcu | 10500 |
| uugucuccug uaaccacaau uccugcagcu gcaagaggcc ugccaauau ggaguuuucc  | 10560 |
| ggacagaugc aacucaguac cagcgcaacc cggauaguca gcaucauagg ugcuggguuc | 10620 |
| uugguagaag gucuggagcc caucuugcac cuggaggcg ccaaccggga uccagaauu   | 10680 |
| ucuacccgug uuuuuucua cuugauagac agguaaacua acuguaaaua aucaagacag  | 10740 |
| auuaguuuuu ugugucauga ugaucugggu gagugggcgg agcgcaauu cagagacgca  | 10800 |
| gcuuuuuuu uaaaaggauu guuuuuggca agggugugcc ccuucuccag cuuaguagag  | 10860 |
| guaaccucgu ggucggcggu cacugcgaca gcgcguuggg uaccugcuug gaaauugauu | 10920 |
| uuuacgcucc gcaggcacgc gguuugacuc cagaguauc uggccaccug aggagaagca  | 10980 |
| uuugcuagg gauagcaggc uguccacug cuagagaaga aaggugcaa aagcuuaguc    | 11040 |
| cgugcaccuc uugcuuuuac caacacggaa ggcccagca caucacugag cccgacagau  | 11100 |
| agaucaaggc uccuuuuuu cuuuuccagc uuugcaaaug ucacuuucuu ccccuucca   | 11160 |
| ucuacagugg ucauaagucc aaauugcaag aagagguuag cauaguaucc gcugucagac | 11220 |
| uuagacagag auuuuacaa aggacuccuc ggguacuaccu ccacauuau agugacauug  | 11280 |
| agcgcaagau uguacagacu cgagccagaa accuucuaa cugcagcugg gaucuuuag   | 11340 |
| acaucuccuc ucguuaccac agucaaggag acaaaguua ccuuguauuc uaggguucca  | 11400 |
| cuccgggaa ucuucucugg cgcuuucacg ugcuuagacug cauucacuga ugaguauuug | 11460 |
| uuugccaca cccuacagcu uugcagcacu uggggugccu gcacuacuga gaaaaccau   | 11520 |
| cucucaguau uaguugcacu cuucugcau gugacuaua uagugagaca ggcccuugcc   | 11580 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| agcucaauaa ggucuccggu auuugggacg cuuccuaggc agagcaucgc agcggaaagu  | 11640 |
| aacucgcgcg uggguuuuau aucgaucaug ccgacggugg cuucuucuuu cccaacuuga  | 11700 |
| aagaugaauc cauagguggu gaugaaauacu gaguccuccu uacuaucagu ccacaaguca | 11760 |
| aggcgugga uccuauauug cggggcgauu ugcuuuucc caucuccugu gucuuguagg    | 11820 |
| acgaucggaa augcuaacag guugcuagaa gaaugggcag aaucaaagua cagcccauu   | 11880 |
| guccuagaug aguccaucuu ggcacauuug gggcacucca auucuacccg uauuuuuu    | 11940 |
| uaaauuuuuu uguagcuaga uuaauuacgg uuacgcgauc auucaguggg gcugaggaag  | 12000 |
| cgagagagga uugccgcuug gagaguugga ccuugggucc gcggaucauu aggaagcauu  | 12060 |
| cagauagcuc aucacucuau caauagucac ugcccgaauu cugaaagcau gaagaaguau  | 12120 |
| gcagagcuug auuuuaguuu uauaaaaauc cgguuucuca agggaggauu uuugggcac   | 12180 |
| agucucacug uugaaauuca gggccugcau cagcucauca auaacugcca gcauguuuug  | 12240 |
| aucuagaaag aucugccucu uaggauccau cagaagcuuu gcauucagg ucuugaacuc   | 12300 |
| caccugguac aucuucagu cuucauaauu acuaucuaagg cacaggcca ucauaaaaga   | 12360 |
| ggucuuucug gagggcaggc aacucccauu aguuauagaa gaggucucuc uggaauuuag  | 12420 |
| gcaacucuca uucugguuu auuccaagg uaaacaggcc uccacuguc ugguuuuau      | 12480 |
| uuuugugaua ucuucagau caaucucuuc agaagugcaa ggguaaaau cuagaguug     | 12540 |
| ucuggccuuc uggagcaug ugcugacggc ccucagcagg uuugggagu ggugaaggca    | 12600 |
| ugggaacauu ccugggucug gaguggccac ggggagguuu cuagaucgc gccaccgcc    | 12660 |
| accacugcag ggcacagaug ccuauucgu ccaagaugag cuauaguagc gguccugggc   | 12720 |
| ccgcacgcu augcuggcau uuugcgga gaugaccgug gcugaggucu uguccguga      | 12780 |
| gacucuauc ucuuuuuc ucuugcucu gcccuggacc ugaacgcaga augucaggga      | 12840 |
| gaaguaggaa uguggaguac uccagguguc agguuacucc cagcugaccu ccaccugccg  | 12900 |
| agaauuuuu auugguuca gcugcaagu cuuggguggg ucagguuuga ugauguccu      | 12960 |
| gaugaagaag cugcuggugu aguuuucua cuugagcuug ugaacggcau ccaccaugac   | 13020 |
| cuaaugggc agacucuccu cagcagcugg gcaggcacug uccuccuggc acuccacuga   | 13080 |
| guacucauac uccuuguu cccucugac ucucucugca gagaguguag cagcuccgca     | 13140 |
| cgucacccu ugggggucag aagagccucu gcugcuuuug acacugaau ucaauucagu    | 13200 |
| acugauuguc gucagccacc agcaggugaa acguccagaa uaaucuuugg ccucgcauc   | 13260 |
| uagaaagguc uuauuuuugg guucuuucug guccuuuuu auaucagugg accaaauucc   | 13320 |
| aucuuccuuu uugugaagca gcaggagcga auggcuuaga accucgccuc cuuugugaca  | 13380 |
| gguguacugg ccagcaucuc caaacucuuu gacuuggaug gucaggguuu ugccagagcc  | 13440 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| uaagaccuca cugcucuggu ccaaggucca ggugauacca ucuucuucag gggugucaca  | 13500 |
| ggugaggacc accauuucuc caggggcauc cggauaccaa uccaauucua cgacauaaac  | 13560 |
| aucuuucuc aguucccaua uggccacgag gggagaucc agaaaaacca gggaaaacca    | 13620 |
| agagauacc aacugcuggu gacacauggu ggcggucua cccguauuuu uucuaaccgc    | 13680 |
| gggggggaac ucggugcaga uuccguguga ugccgagugg acagggaccc gcucagugug  | 13740 |
| gcaguagaa uuagccauuu agagcaaggc gcuugauuuu ccugauuucc ucgaucgacc   | 13800 |
| cggcugcauc uaacuugcuu aggagcuugg cugaagaacu cgggugcauu gggcgugaca  | 13860 |
| ugaucaaugc acggacagug uccuuuucca cuccuauauc aggcccgcau gcaguggcgg  | 13920 |
| guuuaucaaa uucagaugga uguggcacug guugcgaaag uuuaauaagu gccauuucgc  | 13980 |
| cuccuugugu cacauaggga gaggggucuc cagggccuga aacuaaaacc gggugagauc  | 14040 |
| gggcaacugc ccguagauc cucagagau aauguuggc acaaccggga uccagaaucu     | 14100 |
| ucaucauucc caaguugcu uccaugacug caacagaugu uuucagcugu uggauuucgg   | 14160 |
| accgcaucau agggauaggag gaugucuguu ucaagacaag aucuagcuga uagucaaccu | 14220 |
| uacuuacucu cugugauauc gccuccauca uagacauc cuugucaca aagucacag      | 14280 |
| guggcuggac augauccga gauacaaggg uauugucuug gcucugccu gaucggagag    | 14340 |
| caugaggggu ugcaccagcu gauaguugug acuccucca uuguccauga uaucugugu    | 14400 |
| ucacgucugu gccugguuu ccaggggagg ccuugacuug guucugcgg cuuuccugac    | 14460 |
| uguuuccgcg acugguuga cucccugcu guugagucgg acguugguga uuccccucu     | 14520 |
| gggggcucga ccauggggcc uuuuuagcau uggacgaauu auugcugagc uugucaagca  | 14580 |
| ucaacagcag agaguugcu gcuccggucc ugagcugugu gucgacggcu ucgucugugg   | 14640 |
| ccuggguggg gggcugugc gcggaugugg ccggcgggcu gucaugcggg gucguuugcu   | 14700 |
| cgggugugga ugguuguuug ucagaucugu ccugucgauc gggguugucu ugacuggccg  | 14760 |
| guggcuggau gcuccaugc uucuccaug cugcgucag caccuugguc uugccuugug     | 14820 |
| ggauugcacu ccuuccaaca gucucugcug guuuaccug ggcuguaau auguuguaa     | 14880 |
| ugacaguucc acuugucua aaugcucgu cgaucucgc aucuguaag guggccaugu      | 14940 |
| uuguccuggu cuaucaggua gagagagag cagagacucg ggagacuugc ccugaucucu   | 15000 |
| gaauaucccu cuucacccg uacuuuuu uauuuuccuc ggcucuguuu ugauuguuag     | 15060 |
| ugagccgcau ugugccugug guaucuaggg cguacguagu uguacagcag ggggaggag   | 15120 |
| gaaagagggg gauguuuguu ugagggugug gucauauaga gccgcaaac gaggggucga   | 15180 |

cuacggguga gggcauuggg auguuuuugu ggaagcaggc ugguuuugu ccaucaauac 15240

ccccagucgg ugucguuau uugggauggc ccaggaguug ggggaggccc cgauugggga 15300

gugccugug cagaguugg cgccuccuc augcuauug cuaccgcucu caucagauc 15360

aggaauuggg ucucccauc cccggcuuc gguugccuu gcgaucuuu cgaucgccu 15420

uguagagcuu gggaccccc cucgcuaagc ccagugagga cuccgacuug uugaguaggc 15480

augucuauug ucugggucuc cucggagacc cguugggcag cagcugccag gcccucuu 15540

gcugcugggg uuagcuuag cucggcagc auauccucgu uaaugcuacu ucccugagcc 15600

ugagcguacu cuacuccaag ucuccagaau gaugugcuca uaaaguccu ggcaauugg 15660

uaauucccag uaccuuuau uaggacugau gccauacca uggcaaagga guaaaguugu 15720

gcuaucucgg caggcgcaa gcucaucugg ucacuaucac caaguaugu cauguacggc 15780

gcauuauuc cuuucaucc auacaaacgc augagcugcu ucaucuucug gaugucgccu 15840

gagagcuauc uaagugcaag ggcugauguc uugguguuga uuccguacu gagugucaag 15900

aagaauagcag uaagcccgu auuccgaug uagagucua cgucuccuac cagguuauaa 15960

uaaguagagg uaccaccuc cguguugcgg ccucucuuga gcucgcuaac caaaaagaug 16020

cggacugcaa gagacugucu gaucgugagu uggauuguc uccugcauac gggguagagg 16080

augauuuu uuuaggaccu gccuugcugc auauacuau ugaaucccu uguuuccgac 16140

ucaucugcag ucucuaacg agucauggcu uuugcuacug ugacccauac uugagccugg 16200

auagagagga uccucuccag gguaucggug augucuucug gugcauac uucggccccg 16260

gcugugacga acgggguucc guugcugcau gcccgaggga gagaucugc uaucaucgca 16320

aaucucugug cucucucuuc agacacucca cuccuauugu ugaacugggg cgugccguug 16380

gcaaagccau caaucucaag cacggccaau guggcuucau ucuguuucc ugcaaggga 16440

acaugguucc ucauuaccug ugagugggag cauaaaagag auaugagagc accuugccug 16500

agugguuuu uggcaucuc gcuaacagca auccggaggc agaauaccac aaagcuccau 16560

cuaucuucug ggucaucacu guuaagagug aaauaccgga cgucuacuuu uaagguacuc 16620

ccuuuuucuc cccuccaug agcuccauug gggcgagucu gagccgcgag gagcuguucg 16680

uacucauaa auacggaaga cauguuggca gaaggcuuuc ucgaguuuu gcuucgggcu 16740

cgcacucgag auucacaccu ucuaccgug cgacuucuu ugcuccuucg ccuuuuauuc 16800

uaacucacgg auucucuguu uggu 16824

<210> 61

<211> 1533

<212> DNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 61

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| atatgggaac tgaagaaaga tgtttatgtc gtagaattgg attggtatcc ggatgccctt   | 60   |
| ggagaaatgg tggtcctcac ctgtgacacc cctgaagaag atggtatcac ctggaccttg   | 120  |
| gaccagagca gtgaggtctt aggcctctggc aaaacctga ccatccaagt caaagagttt   | 180  |
| ggagatgctg gccagtacac ctgtcacaaa ggaggcgagg ttctaagcca ttcgctcctg   | 240  |
| ctgcttcaca aaaaggaaga tggaatttgg tccactgata ttttaaagga ccagaaagaa   | 300  |
| cccaaaaata agacctttct aagatgcgag gccaagaatt attctggacg tttcacctgc   | 360  |
| tggtggctga cgacaatcag tactgatttg acattcagtg tcaaaagcag cagaggctct   | 420  |
| tctgaccccc aaggggtgac gtgcggagct gctacactct ctgcagagag agtcagaggg   | 480  |
| gacaacaagg agtatgagta ctcagtggag tgccaggagg acagtgcctg cccagctgct   | 540  |
| gaggagagtc tgcccattga ggtcatggtg gatgccgttc acaagctcaa gtatgaaaac   | 600  |
| tacaccagca gcttcttcat cagggacatc atcaaacctg acccacccaa gaacttgacg   | 660  |
| ctgaagccat taaagaattc tcggcaggtg gaggtcagct gggagtaccc tgacacctgg   | 720  |
| agtactccac attcctactt ctccctgaca ttctgcgttc aggtccaggg caagagcaag   | 780  |
| agagaaaaga aagatagagt cttcacggac aagacctcag ccacggtcat ctgccgcaaa   | 840  |
| aatgccagca ttagcgtgcg ggcccaggac cgctactata gctcatcttg gagcgaatgg   | 900  |
| gcatctgtgc cctgcagtgg tggcgggtggc ggcggtatcta gaaacctccc cgtggccact | 960  |
| ccagaccagc gaatgttccc atgccttcac cactcccaaa acctgctgag ggccgtcagc   | 1020 |
| aacatgctcc agaaggccag acaaaactcta gaattttacc cttgcacttc tgaagagatt  | 1080 |
| gatcatgaag atatcacaaa agataaaacc agcacagtgg aggcctgttt accattggaa   | 1140 |
| ttaaccaaga atgagagtgg cctaaattcc agagagacct ctttcataac taatgggagt   | 1200 |
| tgcttggcct ccagaaagac ctcttttatg atggccctgt gccttagtag tatttatgaa   | 1260 |
| gactcgaaga tgtaccaggt ggagttcaag accatgaatg caaagcttct gatggatcct   | 1320 |
| aagaggcaga tctttctaga tcaaaacatg ctggcagtta ttgatgagct gatgcaggcc   | 1380 |
| ctgaatttca acagtgagac tgtgccacaa aaatcctccc ttgaagaacc ggatttttat   | 1440 |
| aaaactaaaa tcaagctctg catacttctt catgctttca gaattcgggc agtgactatt   | 1500 |
| gatagagtga tgagctatct gaatgcttcc taa                                | 1533 |

<210> 62

<211> 16824

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 62

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| accaaacaga gaatccgtga gttacgataa aaggcgaagg agcaattgaa gtcgcacggg  | 60   |
| tagaagggtgt gaatctcgag tgcgagcccg aagcacaaac tcgagaaagc cttctgccaa | 120  |
| catgtcttcc gtatttgatg agtacgaaca gctcctcgcg gctcagactc gcccgaatgg  | 180  |
| agctcatgga gggggagaaa aaggagtagc cttaaaagta gacgtcccg gatttactct   | 240  |
| taacagtgat gaccagaag atagatggag cttgtggta tctgcctcc ggattgctgt     | 300  |
|                                                                    |      |
| tagcgaagat gccacaaac cactcaggca agtgctctc atatctctt tatgctccca     | 360  |
| ctcacaggta atgaggaacc atgttgccct tgcagggaag cagaatgaag ccacattggc  | 420  |
| cgtgcttag attgatggct ttgccaacgg cagccccag ttcaacaata ggagtggagt    | 480  |
| gtctgaagag agagcacaga gatttgcgat gatagcagga tctctcctc gggcatgcag   | 540  |
| caacgaacc ccgttcgta cagccggggc cgaagatgat gcaccagaag acatcaccga    | 600  |
| taccctggag aggatcctct ctatccaggc tcaagtatgg gtcacagtag caaaagccat  | 660  |
| gactgcgtat gagactgcag atgagtcgga aacaaggcga atcaataagt atatgcagca  | 720  |
|                                                                    |      |
| aggcagggtc caaaagaaat acatcctcta ccccgtagc aggagcaca tccaactcac    | 780  |
| gatcagacag tctcttgag tccgcatctt ttgggttagc gagctcaaga gaggccgcaa   | 840  |
| cacggcaggt ggtacctcta cttattataa cctggtagg gacgtagact catacatcag   | 900  |
| gaataccggg cttactgcat tctcttgac actcaagtac ggaatcaaca ccaagacatc   | 960  |
| agcccttgca cttagtagcc tctcaggcga catccagaag atgaagcagc tcatgcgttt  | 1020 |
| glatcgatg aaaggagata atgcgccgta catgacatta cttggtgata gtgaccagat   | 1080 |
| gagctttgcg cctgccgagt atgcacaact ttactcctt gccatgggta tggcatcagt   | 1140 |
|                                                                    |      |
| cctagataaa ggtactggga aataccaatt tgccaggac tttatgagca catcattctg   | 1200 |
| gagacttgga gtaggtacg ctcaggctca gggaagtagc attaacgagg atatggctgc   | 1260 |
| cgagctaaag ctaacccag cagcaaggag gggcctggca gctgctgcc aacgggtctc    | 1320 |
| cgaggagacc agcagcatag acatgcctac tcaacaagtc ggagtcctca ctgggcttag  | 1380 |
| cgaggggggg tccaagctc tacaaggcgg atcgaataga tcgaagggc aaccagaagc    | 1440 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cggggatggg gagaccaat tcctggatct gatgagagcg gtagcaaata gcatgaggga   | 1500 |
| ggcgccaaac tctgcacagg gcactcccca atcggggcct cccccaactc ctgggccatc  | 1560 |
| ccaagataac gacaccgact gggggtattg atggacaaaa cccagcctgc ttccacaaaa  | 1620 |
| acatcccaat gccctcacc gtagtcgacc cctcgatttg cggtcttata tgaccacacc   | 1680 |
| ctcaaaaaa catccccctc ttctctccct cccctgctg tacaactacg tacgccttag    | 1740 |
| ataccacagg cacaatgcgg ctactaaca atcaaacag agccgaggga attagaaaaa    | 1800 |
| agtacgggta gaagagggat attcagagat cagggcaagt ctcccagtc tctgctctct   | 1860 |
| cctctacctg atagaccagg acaaacatgg ccacctttac agatgcagag atcgacgagc  | 1920 |
| tatttgagac aagtggaaact gtcattgaca acataattac agcccagggt aaaccagcag | 1980 |
| agactgttgg aaggagtgc atcccacaag gcaagaccaa ggtgctgagc gcagcatggg   | 2040 |
| agaagcatgg gagcatccag ccaccggcca gtcaagacaa ccccgatcga caggacagat  | 2100 |
| ctgacaaaca accatccaca cccgagcaaa cgaccccgca tgacagcccg cgggccat    | 2160 |
| ccgccgacca gccccacc caggccacag acgaagccgt cgacacacag ctccaggaccg   | 2220 |
| gagcaagcaa ctctctgctg ttgatgcttg acaagctcag caataaatcg tccaatgcta  | 2280 |
| aaaagggccc atggtcgagc cccaagagg ggaatcacca acgtccgact caacagcagg   | 2340 |
| ggagtcaacc cagtcgcgga aacagtcagg aaagaccgca gaaccaagtc aaggccgccc  | 2400 |
| ctggaacca gggcacagac gtgaacacag catatcatgg acaatgggag gagtcaaac    | 2460 |
| tatcagctgg tgcaaccct catgctctcc gatcaaggca gagccaagac aatacccttg   | 2520 |
| tatctcgga tcatgtccag ccacctgtag actttgtgca agcgatgatg tctatgatgg   | 2580 |
| aggcgatc acagagagta agtaagggtg actatcagct agatcttgc ttgaaacaga     | 2640 |
| catctccat ccctatgat cggtccgaaa tccaacagct gaaaacatct gttgcagtca    | 2700 |
| tggaagccaa cttgggaatg atgaagattc tggatcccgg ttgtgccaac atttcatctc  | 2760 |
| tgagtgatct acgggcagtt gcccgatctc acccggtttt agtttcaggc cctggagacc  | 2820 |
| cctctcccta tgtgacacaa ggagcgaaa tggcacttaa taaactttcg caaccagtgc   | 2880 |
| cacatccatc tgaattgatt aaaccgcca ctgcatgcgg gcctgatata ggagtggaaa   | 2940 |
| aggacactgt ccgtgcattg atcatgtcac gcccaatgca cccgagttct tcagccaagc  | 3000 |
| tcctaagcaa gttagatgca gccgggtcga tcgaggaaat caggaaaatc aagcgcttg   | 3060 |
| ctctaattgg ctaattacta ctgccacacg tagcgggtcc ctgtccactc ggcatcacac  | 3120 |
| ggaatctgca ccgagttccc ccccgcggtt agaaaaata cgggtagaac cgccaccatg   | 3180 |

|                                                                       |      |
|-----------------------------------------------------------------------|------|
| tgccatcagc agctgggtcat ctcatgggttcc tccctgggtgt ttctggcctc acctctggtc | 3240 |
|                                                                       |      |
| gcaatctggg aactgaaaaa ggatgtgtac gtggtggagc tggactggta tcccgatgcc     | 3300 |
| cctggcgaga tgggtgggtgct gacctgagac acacccgagg aggatggcat cacctggaca   | 3360 |
| ctggatcaga gctccgaggt gctgggaagc ggcaagacc tgacaatcca ggtgaaggag      | 3420 |
| ttcggcgagc cgggccagta cacctgtcac aaggaggag aggtgctgag ccactccctg      | 3480 |
| ctgctgctgc acaagaagga ggatggcatc tgggccacag acatcctgaa ggatcagaag     | 3540 |
| gagccaaaga acaagacctt cctgcgggtgc gaggccaaga attatagcgg cgggttcacc    | 3600 |
| tgttgggtggc tgaccacaat ctccaccgat ctgacatctt ctgtgaagtc tagcagggga    | 3660 |
|                                                                       |      |
| tcctctgacc cacagggagt gacatgcgga gcagccacc tgagcgccga gagggtgcgc      | 3720 |
| ggcgataaca aggagtacga gtattccgtg gagggtccag aggactctgc ctgtccagca     | 3780 |
| gcagaggagt cctgcctat cgaagtgatg gtggatgccg tgcacaagct gaagtacgag      | 3840 |
| aattatacca gctccttctt taccgggac atcatcaagc ccgatcccc taagaacctg       | 3900 |
| cagctgaagc ctctgaagaa tagcagacag gtggagggtg cctgggagta ccctgacacc     | 3960 |
| tggagcacac cacactccta tttctctctg accttttgcg tgcaggtgca gggcaagtc      | 4020 |
| aagcgggaga agaaggacag agtggttcacc gataagacat ctgccaccgt gatctglaga    | 4080 |
|                                                                       |      |
| aagaacgct ctatcagcgt gagggccag gaccgctact attctagctc ctgggtccgag      | 4140 |
| tgggcctctg tgccctgcag cggcggagga ggaggaggat ctaggaatct gccagtggca     | 4200 |
| acccctgacc caggcatgtt cccctgcctg caccacagcc agaacctgct gagggccgtg     | 4260 |
| tccaatatgc tgcagaagc cgcagacga ctggagtctt accttgtac cagcaggag         | 4320 |
| atcgaccagc aggacatcac aaaggataag acctccacag tggaggcctg cctgccactg     | 4380 |
| gagctgacca agaacgagtc ctgtctgaac agccgggaga caagcttcac caccaacggc     | 4440 |
| tcctgcctgg cctctagaaa gacaagctt atgatggccc tgtgcctgtc tagcatctac      | 4500 |
|                                                                       |      |
| gaggacctga agatgtatca ggtggagttc aagaccatga acgccaagct gctgatggac     | 4560 |
| cccaagaggc agatctttct ggatcagaat atgctggccg tgatcgacga gctgatgcag     | 4620 |
| gccctgaact tcaatagcga gacagtgcct cagaagtcct ctctggagga gccagatttc     | 4680 |
| tacaagacca agatcaagct gtgcatcctg ctgcacgcct ttcggatcag agccgtgaca     | 4740 |
| atcgaccgag tgatgtccta tctgaatgct tcctaagat ccgcggacc aaggtccaac       | 4800 |
| tctccaagcg gcaatcctct ctgccttcct cagccccact gaatgatcgc gtaaccgtaa     | 4860 |
| ttaatctagc tacatttaag attaagaaaa aatacgggta gaattggagt gcccgaattg     | 4920 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tgccaagatg gactcatcta ggacaattgg gctgtacttt gattctgccc attcttctag  | 4980 |
| caacctgtta gcatttccga tcgtcctaca agacacagga gatgggaaga agcaaatcgc  | 5040 |
| cccgcaatat aggatccagc gccttgactt gtggactgat agtaaggagg actcagtatt  | 5100 |
| catcaccacc taiggaattca tctttcaagt tgggaatgaa gaagccaccg tcggcatgat | 5160 |
| cgatgataaa cccaagcgcg agttactttc cgctgcgatg ctctgcctag gaagcgtccc  | 5220 |
| aaataccgga gaccttatig agctggcaag ggctgtctc actatgatag tcacatgcaa   | 5280 |
| gaagagtga actaatactg agagaatggt tttctcagta gtgcaggcac cccaagtgt    | 5340 |
|                                                                    |      |
| gcaaagctgt agggttgtgg caaacaata ctcacagtgt aatgcagtca agcacgtgaa   | 5400 |
| agcgccagag aagattcccg ggagtggaa cctagaatac aaggtgaact ttgtctcctt   | 5460 |
| gactgtggta ccgaagaggg atgtctacaa gatcccagct gcagtattga aggtttctgg  | 5520 |
| ctcgagtctg tacaatcttg cgctcaatgt cactattaat gtggaggtag acccgaggag  | 5580 |
| tcctttgggt aaatctctgt ctaagtctga cagcggatac tatgctaacc tcttcttgca  | 5640 |
| tattggactt atgaccactg tagataggaa ggggaagaaa gtgacatttg acaagctgga  | 5700 |
| aaagaaaata aggagccttg atctatctgt cgggctcagt gatgtgctcg ggccttcctg  | 5760 |
|                                                                    |      |
| gttggtaaaa gcaagaggtg cacggactaa gcttttggca cctttcttct ctagcagtgg  | 5820 |
| gacagcctgc tatcccatag caaatgcttc tcctcaggtg gccaagatac tctggagtca  | 5880 |
| aaccgcgtgc ctgcggagcg ttaaaatcat tatccaagca ggtaccaac gcgctgtcgc   | 5940 |
| agtgaccgcc gaccacgagg ttacctctac taagctggag aaggggcaca cccttgcaa   | 6000 |
| atacaatcct ttaagaaat aagctgcgtc tctgagattg cgctccgcc actcaccag     | 6060 |
| atcatcatga cacaaaaaac taatctgtct tgattattta cagttagttt acctgtctat  | 6120 |
| caagttagaa aaaacacggg tagaagattc tggatcccgg ttggcgcct ccagggtcaa   | 6180 |
|                                                                    |      |
| gatgggctcc agaccttcta ccaagaacc agcacctatg atgtgacta tccgggttgc    | 6240 |
| gctgggtactg agttgcatct gtccggcaaa ctccattgat ggcaggcctc ttgcagctgc | 6300 |
| aggaattgtg gttacaggag acaaagccgt caacatatac acctcatccc agacaggatc  | 6360 |
| aatcatagtt aagctcctcc cgaatctgcc caaggataag gaggcattgt cgaaagcccc  | 6420 |
| cttggatgca tacaacagga cattgaccac ttgtctcacc ccccttgggt actctatccg  | 6480 |
| taggatacaa gagtctgtga ctacatctgg aggggggaga caggggcgcc ttataggcgc  | 6540 |
| cattattggc ggtgtggctc ttgggggtgc aactgccgca caaataacag cggccgcagc  | 6600 |
|                                                                    |      |
| tctgatacaa gccaaacaaa atgttgccaa catctccga cttaaagaga gcattgccgc   | 6660 |
| aaccaatgag gctgtgcatg aggtcactga cggattatcg caactagcag tggcagttgg  | 6720 |
| gaagatgcag cagtttgtta atgaccaatt taataaaca gctcaggaat tagactgcat   | 6780 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| caaaattgca cagcaagttg gtgtagagct caacctgtac ctaaccgaat tgactacagt | 6840 |
| attcggacca caaatcactt cacctgcttt aaacaagctg actattcagg cactttacaa | 6900 |
| tctagctggt ggaaatatgg attacttatt gactaagtta ggtgtaggga acaatcaact | 6960 |
| cagctcatta atcggtagcg gcttaatcac cggtaaccct attctatacg actcacagac | 7020 |
| tcaactcttg ggtatacagg taactgcccc ttcagtcggg aacctaaata atatgctgc  | 7080 |
| cacctacttg gaaaccttat ccgtaagcac aaccagggga tttgcctcgg cacttgtccc | 7140 |
| aaaagtgggt acacaggctg gttctgtgat agaagaactt gacacctcat actgtataga | 7200 |
| aactgactta gatttatatt gtacaagaat agtaacgttc cctatgtccc ctggtattta | 7260 |
| ttcctgcttg agcggcaata cgtcggcctg tatgtactca aagaccgaag gcgcacttac | 7320 |
| tacaccatac atgactatca aaggttcagt catcgccaac tgcaagatga caacatgtag | 7380 |
| atgtgtaaac cccccgggta tcatatcgca aaactatgga gaagccgtgt ctctaataga | 7440 |
| taaacaatca tgcaatgttt tatecttagg cgggataact ttaaggctca gtggggaatt | 7500 |
| cgatgtaact tatcagaaga atatctcaat acaagattct caagtaataa taacaggcaa | 7560 |
| tcttgatata tcaactgagc ttgggaatgt caacaactcg atcagtaatg ctttgaataa | 7620 |
| gtagaggaa agcaacagaa aactagacaa agtcaatgtc aaactgacta gcacatctgc  | 7680 |
| tctcattacc tatatcgttt tgactatcat atctcttgtt tttggtatac ttagcctgat | 7740 |
| tctagcatgc tacctaagt acaagcaaaa ggcgcaacaa aagaccttat tatggcttgg  | 7800 |
| gaataatact ctagatcaga tgagagccac tacaataatg tgaacacaga tgaggaacga | 7860 |
| aggtttcct aatagtaatt tgtgtgaaag ttctggtagt ctgtcagttc agagagttaa  | 7920 |
| gaaaaaacta ccggtttag atgaccaaag gacgatatac gggtagaacg gtaagagagg  | 7980 |
| ccgccctca attgcgagcc aggttcaca acctccgttc taccgttca ccgacaacag    | 8040 |
| tcttcaatca tggaccgcgc cgtagccaa gttgcgttag agaatgatga aagagaggca  | 8100 |
| aaaaatacat ggcgcttgat attccgatt gcaatcttat tcttaacagt agtgaccttg  | 8160 |
| gctatatctg tagcctcctt tttatatagc atgggggcta gcacacctag cgatcttgta | 8220 |
| ggcataccga ctaggatttc caggcgagaa gaaaagatta catctacact tggttccaat | 8280 |
| caagatgtag tagataggat atataagcaa gtggcccttg agtctccgtt ggcattgtta | 8340 |
| aatactgaga ccacaattat gaacgaata acatctctct cttatcagat taatggagct  | 8400 |
| gcaaacaaca gtgggtgggg ggcacctatc catgaccagc attatatagg ggggataggc | 8460 |
| aaagaactca ttgtagatga tgctagtgat gtcacatcat tctatccctc tgcatttcaa | 8520 |
| gaacatctga attttatccc ggcgcctact acaggatcag gttgcactcg aataccctca | 8580 |
| tttgacatga gtgctacca ttactgctac acccataatg taatattgtc tggatgcaga  | 8640 |

|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| gatcactcac attcatalca gtatttagca cttggtgtgc tccggacatc tgcaacaggg | 8700  |
| agggtattct tttctactct gcgttccatc aacctggacg acacccaaaa tcggaagtct | 8760  |
| tcagtggtga gtgcaactcc cctgggttgt gatatgctgt gctcgaaagt cacggagaca | 8820  |
| gaggaagaag attataactc agctgtccct acgcggatgg tacatgggag gttagggttc | 8880  |
| gacggccagt accacgaaaa ggacctagat gtcacaacat tattcgggga ctgggtggcc | 8940  |
| aactaccag gagtaggggg tggatctttt attgacagcc gcgtatggtt ctcagtctac  | 9000  |
| ggagggttaa aaccaattc acccagtac actgtacagg aagggaata tgtatatac     | 9060  |
| aagcgataca atgacacatg cccagatgag caagactacc agattcgaat ggccaagtct | 9120  |
| tcgtataagc ctggacggtt tggtaggaaa cgcatacagc aggctatctt atctatcaag | 9180  |
| gigtcaacat ctttagcgga agaccggta ctgactgtac cgccaacac agtcacactc   | 9240  |
| atgggggccc aaggcagaat tctcacagta gggacatctc atttcttgta tcaacgaggg | 9300  |
| tcatcatact tctctccgc gttattatat cctatgacag tcagcaaca aacagccact   | 9360  |
| cttcatagtc cttatacatt caatgccttc actcgccag gtagtatccc ttgccaggct  | 9420  |
| tcagcaagat gcccacactc gtgtgttact ggagtctata cagatccata tcccctaate | 9480  |
| ttctatagaa accacacctt gcgaggggta ttcgggacaa tgcttgatgg tgtacaagca | 9540  |
| agacttaacc ctgcgtctgc agtatcgat agcacatccc gcagtcgat tactcgagtg   | 9600  |
| agttcaagca gtaccaaagc agcatacaca acatcaactt gttttaagt ggtcaagact  | 9660  |
| aataagacct attgtctcag cattgtcga atataataa ctctcttcgg agaattcaga   | 9720  |
| atcgtccgt tactagtga gatctcaaa gatgacgggg ttagagaagc caggtctggc    | 9780  |
| tagttgagtc aattataaag gatttgaaa gatggcattg tatcacctat cttctgcgac  | 9840  |
| atcaagaate aaaccgaatg ccggcgcgtg ctgaattcc atgttgccag ttgaccacaa  | 9900  |
| tcagccagtg ctcatcgat cagattaagc cttgtcaata gtctcttgat taagaaaaaa  | 9960  |
| tgtaagtggc aatgagatac aaggcaaac agctcatggt taacaatacg ggtaggacat  | 10020 |
| ggcgagctcc ggtcctgaaa gggcagagca tcagattatc ctaccagagt cacacctgtc | 10080 |
| ttcaccattg gtcaagcaca aactactcta ttactggaaa ttaactgggc taccgcttcc | 10140 |
| tgatgaatgt gacttcgacc acctattct cagccgacaa tggaaaaaaa tacttgaatc  | 10200 |
| ggcctctct gatactgaga gaatgataaa actcggaagg gcagtacacc aaactcttaa  | 10260 |
| ccacaattcc agaataaccg gattgctcca cccaggtgt ttagaagaac tggctaatat  | 10320 |
| tgagggtcca gattcaacca acaaatctcg gaagattgag aagaagatcc aaattcacia | 10380 |



|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| cacgagatat ggagaactgt tcacaaggct gtgtacgcat atagagaaga aactgctggg | 10440 |
| gtcatcttgg tctaacaatg tcccccggtc agaggagtgc agcagcattc gtacggatcc | 10500 |
| ggcattcttg tttcactcaa aatggtccac agccaagttt gcatggctcc atataaaaca | 10560 |
| gatccagagg catctgatgg tggcagctag gacaaggctc gcggccaaca aattggtgat | 10620 |
| gctaaccat aaggtaggcc aagtctttgt cactcctgaa cttgtcgttg tgacgcatac  | 10680 |
| gaatgagaac aagttcacat gtcttaccba ggaacttgta ttgatgtatg cagatatgat | 10740 |
| ggagggcaga gatatggta acataatatc aaccacggcg gtgcatctca gaagcttacc  | 10800 |
|                                                                   |       |
| agagaaaatt gatgacattt tgcggttaat agacgctctg gcaaaagact tgggtaatca | 10860 |
| agtctacgat gtgtatcac taatggaggg atttgcatc ggagctgtcc agctactcga   | 10920 |
| gccgtcaggt acatttgtag gagatttctt cgcatcacc ctgcaggagc ttaaagacat  | 10980 |
| tctaattggc ctctcccca atgatatagc agaatccgtg actcatgcaa tcgtactgtt  | 11040 |
| attctctggt ttagaacaga atcaagcagc tgagatgttg tgtctgttgc gtctgtgggg | 11100 |
| tcaccactg cttgagtcct gtattgcagc aaaggcagtc aggagccaaa tgtgcgcacc  | 11160 |
| gaaaatggta gactttgata tgatccttca ggtactgtct ttcttcaagg gaacaatcat | 11220 |
|                                                                   |       |
| caacgggtac agaaagaaga atgcaggtgt gtggccgcca gtcaaagtgg atacaatata | 11280 |
| tgggaaggtc attgggcaac tacatgcaga ttcagcagag atttcacacg atatcatgtt | 11340 |
| gagagagtat aagagtttat ctgcacttga atttgagcca tgtatagaat atgacctgtt | 11400 |
| caccaacctg agcatgttcc taaaagacaa ggcaatcgca caccacaacg ataattggct | 11460 |
| tgctctgttt aggcggaacc ttctctccga agaccagaag aaacatgtaa aagaagcaac | 11520 |
| ttcgactaat cgctcttga tagagttttt agagtcaaat gattttgatc catataaaga  | 11580 |
| gatggaatat ctgacgaccc ttgagtacct tagagatgac aatgtggcag tatcactc   | 11640 |
|                                                                   |       |
| gctcaaggag aaggaagtga aagttaatgg acggatcttc gctaagctga caaagaagtt | 11700 |
| aaggaactgt caggtgatgg cggaagggat cctagccgat cagattgcac ctttctttca | 11760 |
| gggaaatgga gtcattcagg atagcatatc cttgaccaag agtatgctag cgtatgagta | 11820 |
| actgtctttt aacagcaata agaaacgtat cactgactgt aaagaaagag tatcttcaaa | 11880 |
| ccgcaatcat gatccgaaaa gcaagaaccg tcggagagtt gcaaccttca taacaactga | 11940 |
| cctgcaaaag tactgtctta attggagata tcagacaatc aaattgttcg ctcatgccat | 12000 |
| caatcagttg atgggcctac ctcaacttct cgaatggatt cacctaagac tgatggacac | 12060 |
|                                                                   |       |
| tacgatgttc gtaggagacc ctttcaatcc tccaagtgc cctactgact gtgacctctc  | 12120 |
| aagagtcctt aatgatgaca tatatatgtt cagtgccaga gggggtatcg aaggattatg | 12180 |
| ccagaagcta tggacaatga tctcaattgc tgcaatccaa cttgtctcag ctatagcgca | 12240 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| ttgtcgtgtt gcctgtatgg tacaggggtga taatcaagta atagcagtaa cgagagaggt | 12300 |
| aagatcagac gactctccgg agatgggtgtt gacacagttg catcaagcca gtgataattt | 12360 |
| cttcaaggaa ttaattcatg tcaatcattt gatitggccat aatttgaagg atcgtgaaac | 12420 |
| catcagggtca gacacattct tcatatacag caaacgaatc ttcaaagatg gagcaatcct | 12480 |
|                                                                    |       |
| cagtcaagtc ctcaaaaatt catctaaatt agtgctagtg tcagggtatc tcagtgaaaa  | 12540 |
| caccgtaatg tectgtgcc aattgcctc tactgtagca cggctatgcg agaacgggct    | 12600 |
| tcccaaagac ttctgttact atttaacta tataatgagt tgtgtgcaga catactttga   | 12660 |
| ctctgagttc tccatcacca acaattcgca ccccgatctt aatcagtcgt ggattgagga  | 12720 |
| catctctttt gtgcactcat atgttctgac tcttgccaa ttagggggac tgagtaacct   | 12780 |
| tcaatactca aggtcttaca ctgaaatat cggtgacccg gggactactg cttttgcaga   | 12840 |
| gatcaagcga ctagaagcag tgggattact gagtccctaac attatgacta atatcttaac | 12900 |
|                                                                    |       |
| taggccgcct gggaatggag attgggccag tctgtgcaac gaccatact ctttcaattt   | 12960 |
| tgagactgtt gcaagcccaa atattgttct taagaaacat acgcaaagag tcctatttga  | 13020 |
| aacttgttca aatcccttat tgtctggagt gcacacagag gataatgagg cagaagagaa  | 13080 |
| ggcattggct gaattcttgc ttaatcaaga ggtgattcat ccccgcttg cgcattgcat   | 13140 |
| catggaggca agctctgtag gtaggagaaa gcaaatcaa gggcttgttg acacaacaaa   | 13200 |
| caccgtaatt aagattgcgc ttactaggag gccattagge atcaagaggc tgatgcggat  | 13260 |
| agtcaattat tctagcatgc atgcaatgct gtttagagac gatgtttttt cctccagtag  | 13320 |
|                                                                    |       |
| atccaaccac cccttagtct cttctaatat gtgttctctg aactggcag actatgcacg   | 13380 |
| gaatagaagc tggtcacctt tgacgggagg caggaaaata ctgggtgtat ctaatcctga  | 13440 |
| tacgatagaa ctcttagagg gtgagattct tagtgtaacg ggagggtgta caagatgtga  | 13500 |
| cagcggagat gaacaattta cttggttcca tcttccaagc aatatagaat tgaccgatga  | 13560 |
| caccgaagc aatcctccga tgagggtacc atatctcggg tcaaagacac aggagaggag   | 13620 |
| agctgcctca cttgcaaaaa tagctcatat gtcgccacat gtaaaggctg ccctaagggc  | 13680 |
| atcatccgtg ttgatctggg cttatgggga taatgaagta aattggactg ctgctcttac  | 13740 |
|                                                                    |       |
| gattgcaaaa tctcgggtga atgtaaactt agagtatctt cggttactgt cccctttacc  | 13800 |
| cacggctggg aatcttcaac atagactaga tgatgggtata actcagatga cattcacccc | 13860 |
| tgcattcttc tacagggtgt cacttacat tcacatatcc aatgattctc aaaggctgtt   | 13920 |
| cactgaagaa ggagtcaaag aggggaatgt ggtttaccaa cagatcatgc tcttgggttt  | 13980 |
| atctctaate gaatcatct ttccaatgac aacaaccagg acatatgatg agatcacact   | 14040 |
| gcacctacat agtaaattta gttgctgtat cagagaagca cctgttgagg ttcctttcga  | 14100 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| gctacttggg gtggtaaccg aactgaggac agtgacctca aataagttaa tgtatgatcc  | 14160 |
|                                                                    |       |
| tagccctgta tcggaggag actttgcgag acttgactta gctatcttca agagtatatga  | 14220 |
| gcttaatctg gagtcatatc ccacgataga gctaatgaac attctttcaa tatccagcgg  | 14280 |
| gaagttgatt ggccagtctg tggtttctta tgatgaagat acctccataa agaatacgc   | 14340 |
| cataatagt tgatgacaata ccgaaattg gatcagtga gctcagaatt cagatgtggt    | 14400 |
| ccgcctatct gaatatgcag cacttgaagt gctcctcgac tgttcttacc aactctatta  | 14460 |
| cctgagagta agaggcctgg acaatattgt cttatatatg ggtgatttat acaagaatat  | 14520 |
| gccaggaatt ctactttcca acattgcagc tacaatatct catcccgta ttcattcaag   | 14580 |
|                                                                    |       |
| gttacatgca gtgggcctgg tcaaccatga cggatcacac caacttgcag atacggattt  | 14640 |
| tatcgaaatg tctgcaaac tattagtatc ttgcacccga cgtgtgatct ccggcttata   | 14700 |
| ttcaggaaat aagtatgac tgcgttctcc atctgtctta gatgataacc tgaatgagaa   | 14760 |
| gatgcttcag ctgatatccc ggttatgctg tctgtacacg gtactctttg ctacaacaag  | 14820 |
| agaaatcccg aaaataagag gcttaactgc agaagagaaa tgttcaatac tcaactgagta | 14880 |
| tttactgtcg gatgctgtga aaccattact tagccccgat caagtgagct ctatcatgtc  | 14940 |
| tcctaacata attacattcc cagctaactc gtactacatg tctcggaaga gcctcaattt  | 15000 |
|                                                                    |       |
| gatcagggaa agggaggaca gggatactat cctggcgttg ttgttcccc aagagccatt   | 15060 |
| attagagttc ccttctgtgc aagatattgg tgctcgagtg aaagatccat tcacccgaca  | 15120 |
| acctgcggca tttttgcaag agtttagattt gagtgtctca gcaaggtatg acgcattcac | 15180 |
| acttagtcag attcatcctg aactcacatc tccaaatccg gaggaagact acttagtacg  | 15240 |
| atacttgttc agagggatag ggactgcac ttcctcttgg tataaggcat ctcatctcct   | 15300 |
| ttctgtaccc gaggtaatg gtgcaagaca cgggaactcc ttatacttag ctgaaggag    | 15360 |
| cggagccatc atgagtcttc tcgaactgca tgtaccacat gaaactatct attacaatac  | 15420 |
|                                                                    |       |
| gctcttttca aatgagatga accccccgca acgacatttc gggccgaccc caactcagtt  | 15480 |
| tttgaattcg gttgtttata ggaatctaca ggcggaggta acatgcaaag atggatttgt  | 15540 |
| ccaagagttc cgtccattat ggagagaaaa tacagaggaa agcgacctga cctcagataa  | 15600 |
| agtagtgggg tatattacat ctgcagtgcc ctacagatct gtatcattgc tgcattgtga  | 15660 |
| cattgaaatt cctccagggt ccaatcaaag ctactagat caactagcta tcaatttatac  | 15720 |
| tctgattgcc atgcattctg taagggaggg cggggtagta atcatcaaag tgttgtatgc  | 15780 |
| aatgggatac tactttcatc tactcatgaa cttgtttgct ccgtgttcca caaaaggata  | 15840 |

tattctctct aatggttatg catgtcgagg agatatggag tgttacctgg tatttgcac 15900  
 gggttacctg ggcgggccta catttgtaca tgaggtggtg aggatggcga aaactctggt 15960  
 gcagcggcac ggtacgcttt tgtctaaatc agatgagatc acactgacca ggttattcac 16020  
 ctacacagcg cagcgtgtga cagacatcct atccagtcct ttaccaagat taataaagta 16080  
 cttgaggaag aatattgaca ctgcgtgat tgaagccggg ggacagcccg tccgtccatt 16140  
 ctgtgcggag agtctggtga gcacgctagc gaacataact cagataaccc agatcatcgc 16200  
 tagtcacatt gacacagtta tccggtctgt gatatatatg gaagctgagg gtgatctcgc 16260

tgacacagta tttctattta ccccttacia tctctctact gacgggaaaa agaggacatc 16320  
 acttaaacag tgcacgagac agatcctaga ggttacaata ctaggtctta gagtgcgaaa 16380  
 tctcaataaa ataggcgata taatcagcct agtgcctaaa ggcatgatct ccatggagga 16440  
 ccttatccca ctaaggacat acttgaagca tagtacctgc cctaaatatt tgaaggctgt 16500  
 cctaggtatt accaaactca aagaaatggt tacagacact tctgtactgt acttgactcg 16560  
 tgctcaacaa aaattctaca tgaaaactat aggcaatgca gtcaaaggat attacagtaa 16620  
 ctgtgactct taacgaaaa cacaatttaa taggtcctt ttttggccaa ttgtattctt 16680

gttgatttaa tcatattatg ttagaaaaaa gttgaaccct gactccttag gactcgaatt 16740  
 cgaactcaaa taaatgtctt aaaaaaagggt tgcgcacaat tattcttgag ttagtctcgc 16800  
 tcattcacca aatctttgtt tgggt 16824

<210> 63

<211> 1533

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 63

atctgggaac tgaaaaagga tgtgtacgtg gtggagctgg actggtatcc cgatgccct 60  
 ggcgagatgg tgggtctgac ctgcgacaca cccgaggagg atggcatcac ctggacactg 120

gatcagagct ccgaggtgct gggaagcggc aagaccctga caatccaggt gaaggagtgc 180  
 ggcgacgccg gccagtacac ctgtcacaag ggaggagagg tgctgagcca ctccctgctg 240  
 ctgtgcaca agaaggagga tggcatctgg tccacagaca tctgaagga tcagaaggag 300  
 ccaaagaaca agaccttctt gcggtgcgag gccagaatt atagcggccg gttcacctgt 360  
 tgggtggtga ccacaatctc caccgatctg acattttctg tgaagtctag caggggatcc 420

tctgaccac aggagtgac atgcggagca gccaccctga gcgccgagag ggtgcgcggc 480  
gataacaagg agtacgagta ttccgtggag tgccaggagg actctgcctg tccagcagca 540

gaggagtccc tgcctatcga agtgatgggtg gatgccgtgc acaagctgaa gtacgagaat 600  
tataccagct ccttctttat ccgggacatc atcaagcccg atccccctaa gaacctgcag 660  
ctgaagcctc tgaagaatag cagacaggtg gaggtgtcct gggagtaccc tgacacctgg 720  
agcacaccac actcctatit ctctctgacc ttttgcgtgc aggtgcaggg caagtccaag 780  
cgggagaaga aggacagagt gttcaccgat aagacatctg ccaccgtgat ctgtagaaag 840  
aacgcctcta tcagcgtgag ggcccaggac cgctactatt ctagtctctg gtccgagtgg 900  
gcctctgtgc ctgcagcgg cggaggagga ggaggatcta ggaatctgcc agtggcaacc 960

cctgaccag gcatgttccc ctgcctgcac cacagccaga acctgctgag ggccgtgtcc 1020  
aatatgctgc agaaggcccg ccagacactg gagttttacc cttgtaccag cgaggagatc 1080  
gaccacgagg acatcacaaa ggataagacc tccacagtgg aggctgcct gccactggag 1140  
ctgaccaaga acgagtcctg tctgaacagc cgggagacaa gcttcacac caacggctcc 1200  
tgcttgccct ctgaaaagac aagctttatg atggccctgt gcctgtctag catctacgag 1260  
gacctgaaga tgtatcaggt ggagttcaag accatgaacg ccaagctgct gatggacccc 1320  
aagaggcaga tctttctgga tcagaatatg ctggccgtga tcgacgagct gatgcaggcc 1380

ctgaacttca atagcgagac agtgcctcag aagtcctctc tggaggagcc agatttctac 1440  
aagaccaaga tcaagctgtg catcctgtg cacgccttcc ggatcagagc cgtgacaatc 1500  
gaccgcgtga tgcctatct gaatgcttcc taa 1533

<210> 64  
<211> 984  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens  
<400> 64

atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttccctgg ttttctggc atctccctc 60  
gtggccatat gggaaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccgat 120  
gccccggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg 180

accttgacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa cctgaccat ccaagtcaaa 240  
gagtttggag atgctggcca gtacacctgt caciaaggag gcgaggttct aagccattcg 300  
ctcctgtgc ttcaaaaaa ggaagatgga atttggtcca ctgatatttt aaaggaccag 360  
aaagaacca aaaataagac ctttctaaga tgcgaggcca agaattattc tggacgtttc 420

acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtcaa aagcagcaga 480  
 ggctcttctg acccccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc 540  
 agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgccca 600

gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat 660  
 gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgaccc acccaagaac 720  
 ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg cagggtggagg tcagctggga gtacctgac 780  
 acctggagta ctccacattc ctacttctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggaag 840  
 agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc 900  
 cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttggagc 960  
 gaatgggcat ctgtgccctg cagt 984

<210> 65

<211> 594

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

agaaacctcc ccgtggccac tccagacca ggaatgttcc catgccttca ccaactccaa 60  
 aacctgctga gggccgtcag caacatgctc cagaaggcca gacaaactct agaattttac 120  
 ccttgcaatt ctgaagagat tgatcatgaa gatatcacia aagataaaac cagcacagtg 180  
 gaggcctgtt taccattgga attaaccaag aatgagagtt gcctaaattc cagagagacc 240  
 tctttcataa ctaatgggag ttgcctggcc tccagaaaga cctcttttat gatggccctg 300  
 tgccttagta gtatttatga agacttgaag atgtaccagg tggagttaa gaccatgaat 360

gcaaagcttc tgatggatcc taagaggcag atctttctag atcaaaacat gctggcagtt 420  
 attgatgagc tgatgcaggc cctgaatttc aacagtgaga ctgtgccaca aaaatcctcc 480  
 ctgaagaac cggattttta taaaactaaa atcaagctct gcatacttct tcattgcttc 540  
 agaattcggg cagtactat tgatagagtg atgagctatc tgaatgcttc ctaa 594

<210> 66

<211> 1599

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide"

<400> 66

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| atgtgtcacc agcagttggt catctcttgg ttttcctgg ttttctggc atctccctc     | 60   |
|                                                                    |      |
| gtggccatat gggaactgaa gaaagatgtt tatgtcgtag aattggattg gtatccggat  | 120  |
| gcccctggag aaatggtggt cctcacctgt gacacccctg aagaagatgg tatcacctgg  | 180  |
| accttggacc agagcagtga ggtcttaggc tctggcaaaa ccctgaccat ccaagtcaaa  | 240  |
| gagtttggag atgctggcca gtacacctgt cacaaaggag gcgaggttct aagccattcg  | 300  |
| ctcctgctgc ttacaaaaa ggaagatgga atttggcca ctgatatttt aaaggaccag    | 360  |
| aaagaacca aaaataagac ttttctaaga tgcgaggcca agaattatc tggacgttc     | 420  |
| acctgctggt ggctgacgac aatcagtact gatttgacat tcagtgtaa aagcagcaga   | 480  |
|                                                                    |      |
| ggctcttctg accccaagg ggtgacgtgc ggagctgcta cactctctgc agagagagtc   | 540  |
| agaggggaca acaaggagta tgagtactca gtggagtgcc aggaggacag tgcctgcccc  | 600  |
| gctgctgagg agagtctgcc cattgaggtc atggtggatg ccgttcacaa gctcaagtat  | 660  |
| gaaaactaca ccagcagctt cttcatcagg gacatcatca aacctgacc acccaagaac   | 720  |
| ttgcagctga agccattaaa gaattctcgg caggtggagg tcagctggga gtacctgac   | 780  |
| acctggagta ctccacattc ctactctcc ctgacattct gcgttcaggt ccagggaag    | 840  |
| agcaagagag aaaagaaaga tagagtcttc acggacaaga cctcagccac ggtcatctgc  | 900  |
|                                                                    |      |
| cgcaaaaatg ccagcattag cgtgcgggcc caggaccgct actatagctc atcttgagc   | 960  |
| gaatgggcat ctgtgccctg cagtgtggc ggtggcggcg gatctagaaa cctccccgtg   | 1020 |
| gccactccag acccaggaat gtcccatgc cttaccact cccaaaacct gctgagggcc    | 1080 |
| gtcagcaaca tgctccagaa ggccagacaa actctagaat tttacccttg cacttctgaa  | 1140 |
| gagattgatc atgaagatat caaaaagat aaaaccagca cagtggagc ctgtttacca    | 1200 |
| ttggaattaa ccaagaatga gagttgccta aattccagag agacctctt cataactaat   | 1260 |
| gggagttgcc tggcctccag aaagacctct tttatgatgg ccctgtgcct tagtagtatt  | 1320 |
|                                                                    |      |
| tatgaagact tgaagatgta ccaggtggag ttcaagacca tgaatgcaa gcttctgatg   | 1380 |
| gatacctaaga ggcagatctt tctagatcaa aacatgctgg cagttattga tgagctgatg | 1440 |
| caggccctga atttcaacag tgagactgtg ccacaaaaat cctcccttga agaaccggat  | 1500 |
| ttttataaaa ctaaatcaa gctctgcata cttcttcag ctttcagaat tcgggcagtg    | 1560 |
| actattgata gagtgatgag ctatctgaat gcttcctaa                         | 1599 |

<210> 67

<211> 16824

<212> DNA



<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 67

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| accaaacaga gaatccgtga gttacgataa aaggcgaagg agcaattgaa gtcgcacggg | 60   |
| tagaaggtgt gaatctcgag tgcgagcccg aagcacaaac tcgagaaagc cttctgccaa | 120  |
| catgtcttcc gtatttgatg agtacgaaca gctcctcgcg gctcagactc gcccgaatgg | 180  |
| agctcatgga gggggagaaa aaggagtagc cttaaaagta gacgtcccg ttttactct   | 240  |
| taacagtgat gaccagaag atagatggag ctttgtgta tttgcctcc ggattgctgt    | 300  |
| tagcgaagat gccacaac cactcaggca aggtgctctc atatctcttt tatgtccca    | 360  |
| ctcacaggta atgaggaacc atgttgccct tgcagggaaa cagaatgaag ccacattggc | 420  |
|                                                                   |      |
| cgtgcttag attgatggct ttgccaacgg cagcggccag ttcaacaata ggagtggagt  | 480  |
| gtctgaagag agagcacaga gatttgcat gatagcagga tctctccctc gggcatgcag  | 540  |
| caacgaacc ccgttcgta cagccggggc cgaagatgat gcaccagaag acatcaccga   | 600  |
| taccctggag aggatcctct ctatccaggc tcaagtatgg gtcacagtag caaaagccat | 660  |
| gactgcgtat gagactgcag atgagtcgga aacaaggcga atcaataagt atatgcagca | 720  |
| aggcagggtc caaaagaaat acatcctcta ccccgatgc aggagcaca tccaactcac   | 780  |
| gatcagacag tctcttgag tccgcatctt ttggttagc gagctcaaga gaggccgcaa   | 840  |
|                                                                   |      |
| cacggcaggt ggiacctcta cttattataa cctggtaggg gacgtagact catacatcag | 900  |
| gaataccggg cttactgcat tcttcttgac actcaagtac ggaatcaaca ccaagacatc | 960  |
| agcccttgca cttagtagcc tctcaggcga catccagaag atgaagcagc tcatgcgttt | 1020 |
| glatcggatg aaaggagata atgcgccgta catgacatta cttggtgata gtgaccagat | 1080 |
| gagctttgcg cctgccgagt atgcacaact ttactccttt gccatgggta tggcatcagt | 1140 |
| cctagataaa ggtactggga aataccaatt tgccaggagc tttatgagca catcattctg | 1200 |
| gagacttgga gtaggtacg ctcaggctca gggaagtagc attaacgagg atatggctgc  | 1260 |
|                                                                   |      |
| cgagctaaag ctaacccag cagcaaggag gggcctggca gctgctgcc aacgggtctc   | 1320 |
| cgaggagacc agcagcatag acatgcctac tcaacaagtc ggagtcctca ctgggcttag | 1380 |
| cgaggggggg tccaagctc tacaaggcgg atcgaataga tcgaagggc aaccagaagc   | 1440 |
| cggggatggg gagacceaat tcttgatct gatgagagcg gtagcaaata gcatgaggga  | 1500 |
| ggcgccaaac tctgcacagg gcactcccca atcggggcct ccccaactc ctgggccatc  | 1560 |

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| ccaagataac gacaccgact gggggtattg atggacaaaa cccagcctgc ttccacaaaa | 1620 |
| acatccaat gccctcacc gtagtcgacc cctcgatttg cggctctata tgaccacacc   | 1680 |
| ctcaaacaaa catccccctc tttctctcct ccccttgctg tacaactacg tacgccctag | 1740 |
| ataccacagg cacaatgcgg ctactaaca atcaaacag agccgaggga attagaaaaa   | 1800 |
| agtacgggta gaagagggat attcagagat cagggaagt ctcccgagtc tctgctctct  | 1860 |
| cctctacctg atagaccagg acaaacatgg ccacctttac agatgcagag atcgacgagc | 1920 |
| tatttgagac aagtggact gtcattgaca acataattac agcccagggt aaaccagcag  | 1980 |
| agactgttgg aaggagtga atcccacaag gcaagaccaa ggtgctgagc gcagcatggg  | 2040 |
| agaagcatgg gagcatccag ccaccggcca gtcaagacaa ccccgatcga caggacagat | 2100 |
| ctgacaaaca accatccaca cccgagcaaa cgaccccgca tgacagcccg ccggccacat | 2160 |
| ccgccacca gccccacc caggccacag acgaagccgt cgacacacag ctcaggaccg    | 2220 |
| gagcaagcaa ctctctgctg ttgatgcttg acaagctcag caataaatcg tccaatgcta | 2280 |
| aaaaggggcc atggtcgagc cccaagagg ggaatcacca acgtccgact caacagcagg  | 2340 |
| ggagtcaacc cagtcgcgga aacagtcagg aaagaccgca gaaccaagtc aaggccggcc | 2400 |
| ctggaacca gggcacagac gtgaacacag catatcatgg acaatgggag gagtcaaac   | 2460 |
| tatcagctgg tgcaaccct catgctctcc gatcaaggca gagccaagac aatacccttg  | 2520 |
| tatctgcgga tcatgtccag ccacctgtag actttgtgca agcgatgatg tctatgatgg | 2580 |
| aggcgatadc acagagagta agtaagggtg actatcagct agatcttgtc ttgaaacaga | 2640 |
| catcctccat ccatatgatg cggtcgaaa tccaacagct gaaaacatct gttgcagtea  | 2700 |
| tggaagccaa ctigggaatg atgaagattc tggatcccgg ttgtgccaac atttcatctc | 2760 |
| tgagtgatct acgggcagtt gcccgatctc acccggtttt agtttcaggc cctggagacc | 2820 |
| cctctcccta tgtgacacaa ggaggcgaaa tggcacttaa taaactttcg caaccagtgc | 2880 |
| cacatccatc tgaattgatt aaaccgcca ctgcatgcgg gcctgatata ggagtggaaa  | 2940 |
| aggacactgt ccgtgcattg atcatgtcac gcccaatgca cccgagttct tcagccaagc | 3000 |
| tcctaagcaa gtiagatgca gccgggtcga tcgaggaaat caggaaaatc aagcgcttg  | 3060 |
| ctctaaatgg ctaattacta ctgccacacg tagcgggtcc ctgtccactc ggcacacac  | 3120 |
| ggaatctgca ccgagttccc ccccggtt agaaaaata cgggtagaac cgccaccatg    | 3180 |
| tgaccacagc agttggatc ctcttggttt tcctgggttt ttctggcatc tcccctcgtg  | 3240 |
| gccatattgg aactgaagaa agatgtttat gtcgtagaat tggattggta tccggatgcc | 3300 |

cctggagaaa tgggtgtcct cacctgtgac acccctgaag aagatggtat cacctggacc 3360

ttggaccaga gcagttaggt cttaggctct ggcaaaaccc tgaccatcca agtcaaagag 3420

tttggagatg ctggccagta cacctgtcac aaaggaggcg aggttctaag ccattcgctc 3480

ctgctgcttc acaaaaagga agatggaatt tggtcactg atatittaaa ggaccagaaa 3540

gaacccaaaa ataagacctt tctaagatgc gaggccaaga attattctgg acgtttcacc 3600

tgctggtggc tgacgacaat cagtactgat ttgacattca gtgtcaaaag cagcagaggc 3660

tcttctgacc cccaaggggt gacgtgcgga gctgctacac tctctgcaga gagagtcaga 3720

ggggacaaca aggagtatga gtactcagtg gagtgccagg aggacagtgc ctgcccagct 3780

gctgaggaga gtctgccccat tgaggtcatg gtggatgccg ttcacaagct caagtatgaa 3840

aactacacca gcagcttctt catcaggac atcatcaaac ctgaccacc caagaacttg 3900

cagctgaagc cattaaagaa ttctcggcag gtggaggta gctgggagta ccctgacacc 3960

tggagtactc cacattccta cttctccctg acattctgcg ttcagggtcca gggcaagagc 4020

aagagagaaa agaaagatag agtcttcacg gacaagacct cagccacggt catctgccgc 4080

aaaaatgccg gcattagcgt gcgggcccag gaccgctact atagctcacc ttggagcgaa 4140

tgggcatctg tgcctgcag tgggtggcgt ggcgccggat ctagaaacct ccccgaggcc 4200

actccagacc caggaatgtt cccatgcctt caccactccc aaaacctgct gagggccgtc 4260

agcaacatgc tccagaagc cagacaaact ctagaatctt acccttgac tctgaagag 4320

attgatcatg aagatatcac aaaagataaa accagcacag tggaggcctg ttaccattg 4380

gaattaacca agaattgagag ttgcctaaat tccagagaga cctctttcat aactaatggg 4440

agttgcctgg cctccagaaa gacctctttt atgatggccc tgtgccttag tagtatttat 4500

gaagacttga agatgtacca ggtggagtgc aagaccatga atgcaaagct tctgatggat 4560

cctaagaggc agatctttct agatcaaac atgctggcag ttattgatga gctgatgcag 4620

gccctgaatt tcaacagtga gactgtgcca caaaaatcct ccctgaaga accggatttt 4680

tataaaacta aaatcaagct ctgcatactt cttcatgctt tcagaattcg ggcagtgact 4740

attgatagag tgatgagcta tctgaatgct tcctaattgat ccgcgaccc aaggtccaac 4800

tctccaagcg gcaatcctct ctgcttccct cagccccact gaatgatcgc gtaaccgtaa 4860

ttaatctagc tacatttaag attaaagaaa aatcgggta gaattggagt gcccattg 4920

tgccaagatg gactcatcta ggacaattgg gctgtacttt gattctgccc attcttctag 4980

caacctgtta gcatttccga tcgtcctaca agacacagga gatgggaaga agcaaatcgc 5040

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cccgaatat aggatccagc gccttgactt gtggactgat agtaaggagg actcagtatt   | 5100 |
| catcaccacc tatggattca tctttcaagt tgggaatgaa gaagccaccg tcggcatgat  | 5160 |
| cgatgataaa cccaagcgcg agttactttc cgtcgcgatg ctctgcctag gaagcgtccc  | 5220 |
| aaataccgga gaccttattg agctggcaag ggccctgtctc actatgatag tcacatgcaa | 5280 |
| gaagagtga actaatactg agagaatggt tttctcagta gtgcaggcac cccaagtgt    | 5340 |
| gcaaagctgt agggttgtgg caaacaataa ctcatcagtg aatgcagtca agcacgtgaa  | 5400 |
| agcgccagag aagattcccc ggagtggaaac cctagaatac aaggtgaact ttgtctcctt | 5460 |
|                                                                    |      |
| gactgtggta ccgaagaggg atgtctacaa gatcccagct gcagtattga aggtttctgg  | 5520 |
| ctcagagtctg tacaatcttg cgctcaatgt cactattaat gtggaggtag acccgaggag | 5580 |
| tcctttgggtt aaatctctgt ctaagtctga cagcggatac tatgctaacc tcttcttgca | 5640 |
| tattggactt atgaccactg tagataggaa ggggaagaaa gtgacatttg acaagctgga  | 5700 |
| aaagaaaata aggagccttg atctatctgt cgggctcagt gatgtgctcg ggccttccgt  | 5760 |
| gttggtaaaa gcaagaggtg cacggactaa gcttttggca cttttcttct ctagcagtgg  | 5820 |
| gacagcctgc tatcccatag caaatgcttc tcctcaggtg gccaagatac tctggagtca  | 5880 |
|                                                                    |      |
| aaccgcgtgc ctgcggagcg ttaaaatcat tatccaagca ggtacccaac gcgctgtcgc  | 5940 |
| agtgaccgcc gaccacgagg ttacctctac taagctggag aaggggcaca cccttgccaa  | 6000 |
| atacaatcct ttaagaaat aagctgcgtc tctgagattg cgctccgccc actcaccag    | 6060 |
| atcatcatga cacaaaaaac taatctgtct tgattattta cagttagttt acctgtctat  | 6120 |
| caagttagaa aaaacacggg tagaagattc tggatcccgg ttggcgccct ccaggtgcaa  | 6180 |
| gatgggctcc agaccttcta ccaagaacct agcacctatg atgctgacta tccgggttgc  | 6240 |
| gctggtactg agttgcatct gtccggcaaa ctccattgat ggcaggcctc ttgcagctgc  | 6300 |
|                                                                    |      |
| aggaattgtg gttacaggag acaaagccgt caacatatac acctcatccc agacaggatc  | 6360 |
| aatcatagtt aagctcctcc cgaatctgcc caaggataag gaggcattgtg cgaaagcccc | 6420 |
| cttggatgca tacaacagga cattgaccac tttgtcacc ccccttgggtg actctatccg  | 6480 |
| taggatacaa gagtctgtga ctacatctgg aggggggaga caggggcgcc ttataggcgc  | 6540 |
| cattattggc ggtgtggctc ttggggttgc aactgccgca caaataacag cggccgcagc  | 6600 |
| tctgatacaa gccaaacaaa atgctgccaa catcctccga cttaaagaga gcattgccgc  | 6660 |
| aaccaatgag gctgtgcatg aggtcactga cggattatcg caactagcag tggcagttgg  | 6720 |
|                                                                    |      |
| gaagatgcag cagtttggtta atgaccaatt taataaaaca gctcaggaat tagactgcat | 6780 |
| caaaattgca cagcaagttg gtgtagagct caacctgtac ctaaccgaat tgactacagt  | 6840 |
| attcggacca caaatcactt cacctgcttt aaacaagctg actattcagg cactttacaa  | 6900 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tctagctggt ggaaatatgg attacttatt gactaagtta ggtgtaggga acaatcaact  | 6960 |
| cagctcatta atcggtagcg gcttaatcac cggtaacctt attctatacg actcacagac  | 7020 |
| tcaactcttg ggtatacagg taactgcccc ttcagtcggg aacctaaata atatgcgtgc  | 7080 |
| cacctacttg gaaaccttat ccgtaagcac aaccaggggga tttgcctcgg cacttgtccc | 7140 |
| aaaagtgggtg acacaggtcg gttctgtgat agaagaactt gacacctcat actgtataga | 7200 |
| aactgactta gatttatatt gtacaagaat agtaacgttc cctatgtccc ctggtattta  | 7260 |
| ttcctgcttg agcggcaata cgtcggcctg tatgtactca aagaccgaag gcgcacttac  | 7320 |
| tacaccatac atgactatca aaggttcagt catcgccaac tgcaagatga caacatgtag  | 7380 |
| atgtgtaaac cccccgggta tcatatcgca aaactatgga gaagccgtgt ctctaataga  | 7440 |
| taaacatca tgcaatgttt tacccttagg cgggataact ttaaggctca gtggggaatt   | 7500 |
| cgatgtaact tatcagaaga atatctcaat acaagattct caagtaataa taacaggcaa  | 7560 |
| tcttgatatac tcaactgagc ttgggaatgt caacaactcg atcagtaatg ctttgaataa | 7620 |
| gttagaggaa agcaacagaa aactagacaa agtcaatgtc aaactgacta gcacatctgc  | 7680 |
| tctcattacc tatatcgttt tgactatcat atctcttggt tttggtatac ttagcctgat  | 7740 |
| tctagcatgc tacctaattg acaagcaaaa ggcgcaacaa aagaccttat tatggcttgg  | 7800 |
| gaataatact ctagatcaga tgagagccac tacaaaaatg tgaacacaga tgaggaaacga | 7860 |
| aggtttccct aatagtaatt tgtgtgaaag ttctggtagt ctgtcagttc agagagttaa  | 7920 |
| gaaaaaacta ccggtttag atgaccaaag gacgatatac gggtagaacg gtaagagagg   | 7980 |
| ccgccccca attgcgagcc aggccttcaca acctccgttc taccgcttca ccgacaacag  | 8040 |
| tcctcaatca tggaccgcgc cgttagccaa gttgcgttag agaatgatga aagagaggca  | 8100 |
| aaaaatacat ggcgcttgat attccggatt gcaatcttat tcttaacagt agtgaccttg  | 8160 |
| gctatatctg tagcctccct tttatatagc atgggggcta gcacacctag cgatcttgta  | 8220 |
| ggcataccga ctaggatttc cagggcagaa gaaaagatta catctacact tggttccaat  | 8280 |
| caagatgtag tagataggat atataagcaa gtggcccttg agtctccgtt ggcattgtta  | 8340 |
| aatactgaga ccacaattat gaacgaata acatctctct cttatcagat taatggagct   | 8400 |
| gcaaacaaca gtgggtgggg ggcacctatc catgaccagc attatatagg ggggataggc  | 8460 |
| aaagaactca ttgtagatga tgctagtgat gtcacatcat tctatccctc tgcatttcaa  | 8520 |
| gaacatctga attttatccc ggcgcttact acaggatcag gttgcactcg aataccctca  | 8580 |
| tttgacatga gtgctacca ttactgttac acccataatg taatattgtc tggatgcaga   | 8640 |
| gatcactcac attcatalca gtatttagca cttggtgtgc tccggacatc tgcaacaggg  | 8700 |
| agggtattct ttctactct gcgttccatc aacctggacg acacccaaaa tcggaagtct   | 8760 |

|                                                                    |       |
|--------------------------------------------------------------------|-------|
| tcagtggtga gtgcaactcc cctgggttgt gatatgctgt gctcgaaagt cacggagaca  | 8820  |
|                                                                    |       |
| gaggaagaag attataactc agctgtccct acgcggatgg tacatgggag gttagggttc  | 8880  |
| gacggccagt accacgaaaa ggacctagat gtcacaacat tattcgggga ctgggtggcc  | 8940  |
| aactaccag gagtaggggg tggatctttt attgacagcc gcgtatggtt ctcagtctac   | 9000  |
| ggagggttaa aacccaattc acccagtac actgtacagg aagggaataa tgtgatatac   | 9060  |
| aagcgataca atgacacatg cccagatgag caagactacc agattcgaat ggccaagtct  | 9120  |
| tcgtataagc ctggacggtt tggtagggaaa cgcatacagc aggctatctt atctatcaag | 9180  |
| gtgtcaacat ccttaggcga agaccggta ctgactgtac cgccaacac agtcacactc    | 9240  |
|                                                                    |       |
| atgggggccc aaggcagaat tctcacagta gggacatctc atttcttgta tcaacgaggg  | 9300  |
| tcatcatact tctctccgc gttattatat cctatgacag tcagcaaca aacagccact    | 9360  |
| cttcatagtc cttatacatt caatgccttc actcgccag gtagtatccc ttgccaggt    | 9420  |
| tcagcaagat gcccactc gtgtgttact ggagtctata cagatccata tcccctaate    | 9480  |
| ttctatagaa accacacctt gcgaggggta ttcgggacaa tgcttgatgg tgtacaagca  | 9540  |
| agacttaacc ctgcgtctgc agtattcgat agcacatccc gcagtcgcat tactcgagtg  | 9600  |
| agttcaagca gtaccaaagc agcatacaca acatcaactt gttttaaggt ggtcaagact  | 9660  |
|                                                                    |       |
| aataagacct attgtctcag cattgctgaa atatctaata ctctcttcgg agaattcaga  | 9720  |
| atcgtcccg tactagtga gatcctcaaa gatgacgggg ttagagaagc caggctctggc   | 9780  |
| tagttgagtc aattataaag gagttggaaa gatggcattg taccacctat cttctgcgac  | 9840  |
| atcaagaatc aaaccgaatg ccggcgctg ctggaattcc atgttgccag ttgaccacaa   | 9900  |
| tcagccagt ctcatgcgat cagattaagc cttgtcaata gtctcttgat taagaaaaaa   | 9960  |
| tgtaagtggc aatgagatac aaggcaaac agtcatggt taacaatacg ggtaggacat    | 10020 |
| ggcgagctcc ggtcctgaaa gggcagagca tcagattatc ctaccagagt cacacctgtc  | 10080 |
|                                                                    |       |
| ttcaccattg gtcaagcaca aactactcta ttactggaaa ttaactgggc taccgcttcc  | 10140 |
| tgatgaatgt gacttcgacc acctcattct cagccgacaa tggaaaaaaa tacttgaatc  | 10200 |
| ggcctctcct gatactgaga gaatgataaa actcggaagg gcagtacacc aaactcttaa  | 10260 |
| ccacaattcc agaataaccg gagtgctcca cccaggtgt ttagaagaac tggctaatat   | 10320 |
| tgaggtecca gattcaacca acaaatctcg gaagattgag aagaagatcc aaattcacia  | 10380 |
| cacgagatat ggagaactgt tcacaaggct gtgtacgcat atagagaaga aactgctggg  | 10440 |
| gtcatcttgg tctaacaatg tccccggtc agaggagttc agcagcattc gtacggatcc   | 10500 |

|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| ggcattcttg tttcactcaa aatggtccac agccaagttt gcatggctcc atataaaaca | 10560 |
| gatccagagg catctgatgg tggcagctag gacaaggtct gcggccaaca aattggtgat | 10620 |
| gctaaccat aaggtaggcc aagtctttgt cactcctgaa cttgtcgttg tgacgcatac  | 10680 |
| gaatgagaac aagttcacat gtcttaccga ggaacttgta ttgatgtatg cagatatgat | 10740 |
| ggagggcaga gatattgta acataatatc aaccacggcg gtgcatctca gaagcttacc  | 10800 |
| agagaaaatt gatgacattt tgcggttaat agacgctctg gcaaaagact tgggtaatac | 10860 |
| agtctacgat gtgtatcac taatggaggg atttgcatatc ggagctgtcc agctactcga | 10920 |
| gccgtcaggt acatttgcag gagatttctt cgcattcaac ctgcaggagc ttaaagacat | 10980 |
| tctaattggc ctctcccca atgatatagc agaatccgtg actcatgcaa tcgctactgt  | 11040 |
| attctctggt ttagaacaga atcaagcagc tgagatgttg tgtctgttgc gtctgtgggg | 11100 |
| tcaccactg cttgagtccc gtattgcagc aaaggcagtc aggagccaaa tgtgcgcacc  | 11160 |
| gaaaatggta gactttgata tgatccttca ggtactgtct ttcttcaagg gaacaatcat | 11220 |
| caacgggtac agaaagaaga atgcaggtgt gtggccgca gtcaaagtgg atacaatata  | 11280 |
| tgggaaggtc attgggcaac tacatgcaga ttcagcagag atttcacacg atatcatgtt | 11340 |
| gagagagtat aagagtttat ctgcacttga atttgagcca tgtatagaat atgacctgt  | 11400 |
| caccaacctg agcatgttcc taaaagacaa ggcaatcgca caccacaacg ataattggct | 11460 |
| tgctctgttt agcggaacc ttctctccga agaccagaag aaacatgta aagaagcaac   | 11520 |
| ttcgactaat cgctcttga tagagttttt agagtcaaat gattttgatc catataaaga  | 11580 |
| gatggaatat ctgacgacc ttgagtacct tagagatgac aatgtggcag tatcactc    | 11640 |
| gtcaaggag aaggaagtga aagttaatgg acggatcttc gctaagctga caaagaagt   | 11700 |
| aaggaactgt caggtgatgg cggaagggat cctagccgat cagattgcac ctttctttca | 11760 |
| gggaaatgga gtcattcagg atagcatatc cttgaccaag agtatgctag cgtatgagtc | 11820 |
| actgtctttt aacagcaata agaaacgtat cactgactgt aaagaaagag tatcttcaaa | 11880 |
| ccgcaatcat gatccgaaaa gcaagaaccg tcggagagtt gcaaccttca taacaactga | 11940 |
| cctgcaaaag tactgtctta attggagata tcagacaatc aaattgttcg ctcattgcat | 12000 |
| caatcagttg atgggcctac ctcaattctt cgaatggatt cacctaagac tgatggacac | 12060 |
| tacgatgttc gtaggagacc ctttcaatcc tccaagtac cctactgact gtgacctctc  | 12120 |
| aagagtcctt aatgatgaca tatatattgt cagtgccaga ggggttatcg aaggattatg | 12180 |
| ccagaagcta tggacaatga tctcaattgc tgcaatccaa cttgtctgag ctagatcgca | 12240 |
| ttgtcgtgtt gcctgtatgg tacagggtga taatcaagta atagcagtaa cgagagaggt | 12300 |
| aagatcagac gactctccgg agatggtgtt gacacagttg catcaagcca gtgataattt | 12360 |



|                                                                   |       |
|-------------------------------------------------------------------|-------|
| cttcaaggaa ttaattcatg tcaatcattt gattggccat aatttgaagg atcgtgaaac | 12420 |
| catcaggta gacacattct tcatatacag caaacgaatc ttcaaagatg gagcaatcct  | 12480 |
| cagtcaagtc ctcaaaaatt catctaaatt agtgctagtg tcagggtatc tcagtgaaaa | 12540 |
| caccgtaatg tcctgtgcc aatttgcctc tactgttagca cggctatgcg agaacgggct | 12600 |
|                                                                   |       |
| tcccaaagac ttctgttact atttaaacta tataatgagt tgtgtgcaga catactttga | 12660 |
| ctctgagttc tccatcacca acaattcgca ccccgatctt aatcagtcgt ggattgagga | 12720 |
| catctctttt gtgcactcat atgttctgac tcttgcccaa ttagggggac tgagtaacct | 12780 |
| tcaatactca aggtcttaca ctagaatat cggtgaccgc gggactactg cttttgcaga  | 12840 |
| gatcaagcga ctagaagcag tgggattact gattcctaac attatgacta atatctaac  | 12900 |
| taggccgctt ggggaatggag attgggccag tctgtgcaac gaccatact ctttcaattt | 12960 |
| tgagactgtt gcaagcccaa atattgttct taagaaacat acgcaaagag tcctatttga | 13020 |
|                                                                   |       |
| aacttgttca aatcccttat tgtctggagt gcacacagag gataatgagg cagaagagaa | 13080 |
| ggcattggct gaattcttgc ttaatcaaga ggtgattcat ccccgcttg cgcattgcat  | 13140 |
| catggaggca agctctgtag gtaggagaaa gcaaatcaa gggtctgttg acacaacaaa  | 13200 |
| caccgtaatt aagattgcgc ttactaggag gccattaggc atcaagaggc tgatgcggat | 13260 |
| agtcaattat tctagcatgc atgcaatgct gtttagagac gatgtttttt cctccagtag | 13320 |
| atccaaccac ccttagtct cttctaatat gtgttctctg aactggcag actatgcacg   | 13380 |
| gaatagaagc tggtcacctt tgacgggagg caggaaaata ctgggtgtat ctaatcctga | 13440 |
|                                                                   |       |
| tacgatagaa ctctagagg gtgagattct tagtgtaagc ggagggtgt caagatgtga   | 13500 |
| cagcggagat gaacaattta cttggttcca tcttccaagc aatatagaat tgaccgatga | 13560 |
| caccagcaag aatcctccga tgagggtacc atatctcggg tcaaagacac aggagaggag | 13620 |
| agctgcctca cttgcaaaaa tagtcatat gtgcacacat gtaaaggctg ccctaagggc  | 13680 |
| atcatccgtg ttgatctggg cttatgggga taatgaagta aattggactg ctgctcttac | 13740 |
| gattgcaaaa tctcgggtga atgtaaatc agagtatctt cggttactgt cccctttacc  | 13800 |
| cacggctggg aatcttcaac atagactaga tgatggtata actcagatga cattcacccc | 13860 |
|                                                                   |       |
| tgcattcttc tacagggtgt caccttcat tcacatatcc aatgattctc aaaggctgtt  | 13920 |
| cactgaagaa ggagtcaaag aggggaatgt ggtttacca cagatcatgc tcttgggttt  | 13980 |
| atctctaac gaatcatct ttccaatgac aacaaccagg acatatgatg agatcacact   | 14040 |
| gcacctacat agtaaattha gttgtgtat cagagaagca cctgttcggg ttcctttcga  | 14100 |
| gctacttggg gtggtaccgg aactgaggac agtgacctca aataagttha tgtatgatec | 14160 |
| tagccctgta tcggaggagg actttgcgag acttgactta gctatcttca agagttaga  | 14220 |

|                                                                     |       |
|---------------------------------------------------------------------|-------|
| gcttaatctg gaggcatatc ccacgataga gctaataaac attctttcaa tatccagcgg   | 14280 |
|                                                                     |       |
| gaagttgatt ggccagctctg tggttttctta tgatgaagat acctccataa agaatgacgc | 14340 |
| cataatagtg tatgacaata cccgaaattg gatcagtgaa gctcagaatt cagatgtggt   | 14400 |
| ccgcctatct gaatatgcag cacttgaagt gctcctcgac tgttcttacc aactctatta   | 14460 |
| cctgagagta agaggcctgg acaatattgt cttatatatg ggtgatttat acaagaatat   | 14520 |
| gccaggaatt ctactttcca acattgcagc tacaatatct catcccgta ttcattcaag    | 14580 |
| gttacatgca gtgggcctgg tcaaccatga cggatcacac caacttcagc atacggattt   | 14640 |
| tatcgaaatg tctgcaaac tattagtatc ttgcacccga cgtgtgatct ccggcttata    | 14700 |
|                                                                     |       |
| ttcaggaaat aagtatgac tgctgttccc atctgtctta gatgataacc tgaatgagaa    | 14760 |
| gatgcttcag ctgatatccc ggttatgctg tctgtacacg gtactctttg ctacaacaag   | 14820 |
| agaaatcccg aaaataagag gcttaactgc agaagagaaa tgttcaatac tcaatgagta   | 14880 |
| tttactgtcg gatgcttga aaccattact tagccccgat caagtgcgtc ctatcatgtc    | 14940 |
| tcctaacata attacattcc cagctaactc gtactacatg tctcggaaga gcctcaattt   | 15000 |
| gatcagggaa agggaggaca gggatactat cctggcgttg ttgttcccc aagagccatt    | 15060 |
| attagagttc cttctgtgc aagatattgg tgctcgagtg aaagatccat tcacccgaca    | 15120 |
|                                                                     |       |
| acctgcggca tttttgcaag agttagattt gattgctcca gcaaggatg acgattcac     | 15180 |
| acttagtcag attcatcctg aactcacatc tccaaatccg gaggaagact acttagtacg   | 15240 |
| atacttgttc agagggatag ggactgcac ttcctcttgg tataaggcat ctcatctct     | 15300 |
| ttctgtacc gaggtaatg gtgcaagaca cgggaactcc ttatacttag ctgaaggag      | 15360 |
| cggagccatc atgagcttc tcgaactgca tgtaccacat gaaactatct attacaatac    | 15420 |
| gctcttttca aatgagatga accccccgca acgacatttc gggccgaccc caactcagtt   | 15480 |
| tttgaattcg gttgtttata ggaatctaca ggcggaggta acatgcaaag atggatttgt   | 15540 |
|                                                                     |       |
| ccaagagttc cgtccattat ggagagaaaa tacagaggaa agcgacctga cctcagataa   | 15600 |
| agtagtgggg tatattacat ctgcagtgcc ctacagatct gtatcattgc tgcattgtga   | 15660 |
| cattgaaatt cctccagggt ccaatcaaag cttactagat caactagcta tcaatttacc   | 15720 |
| tctgattgcc atgcattctg taaggaggagg cggggtagta atcatcaaag tgttgtatgc  | 15780 |
| aatgggatac tactttcatc tactcatgaa ctgttttgc cgtgttcca caaaaggata     | 15840 |
| tattctctct aatggttatg catgtcgagg agatatggag tgttacctgg tatttgtcat   | 15900 |
| gggttacctg ggcgggccta catttgtaca tgaggtgggt aggatggcga aaactctggt   | 15960 |

gcagcggcac ggtacgcttt tgtctaaatc agatgagatc acactgacca ggttattcac 16020  
ctcacagcgg cagcgtgtga cagacatcct atccagtcct ttaccaagat taataaagta 16080  
cttgaggaag aatattgaca ctgcgctgat tgaagccggg ggacagcccg tccgtccatt 16140  
ctgtgcggag agtctgggtga gcacgctagc gaacataact cagataaccc agatcatcgc 16200  
tagtcacatt gacacagtta tccggtctgt gatatatatg gaagctgagg gtgatctcgc 16260  
tgacacagta tttctattta ccccttaciaa tctctctact gacgggaaaa agaggacatc 16320  
acttaaacag tgcacgagac agatcctaga ggttacaata ctaggtctta gagtcgaaaa 16380

tctcaataaa ataggcgata taatcagcct agtgcctaaa ggcatgatct ccatggagga 16440  
ccttatccca ctaaggacat acttgaagca tagtacctgc cctaaatatt tgaaggctgt 16500  
cctaggtatt accaaactca aagaaatgtt tacagacact tctgtactgt acttgactcg 16560  
tgctcaacaa aaattctaca tgaaaactat aggcaatgca gtcaaaggat attacagtaa 16620  
ctgtgactct taacgaaaat cacatattaa taggctcctt ttttgccaa ttgtattctt 16680  
gttgatttaa tcatattatg ttagaaaaaa gttgaaccct gactccttag gactcgaatt 16740  
cgaactcaaa taaatgtctt aaaaaaaggt tgcgcacaat tattcttgag ttagtctcgc 16800

tcattcacca aatctttgtt tggt 16824

<210> 68

<211> 1533

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide"

<400> 68

atatgggaac tgaagaaaga tgtttatgtc gtagaattgg attggtatcc ggaatgccct 60  
ggagaaatgg tggctctcac ctgtgacacc cctgaagaag atggtatcac ctggaccttg 120  
gaccagagca gtgaggtctt aggctctggc aaaaccctga ccatccaagt caaagagttt 180  
ggagatgctg gccagtacac ctgtcacaaa ggaggcgagg ttctaagcca ttcgctcctg 240

ctgcttcaca aaaaggaaga tggaatttgg tccactgata ttttaaagga ccagaaagaa 300  
cccaaaaata agacctttct aagatgcgag gccaagaatt attctggacg tttcacctgc 360  
tggtggctga cgacaatcag tactgatttg acattcagtg tcaaaagcag cagaggctct 420  
tctgaccccc aagggggtgac gtgcggagct gctacactct ctgcagagag agtcagaggg 480  
gacaacaagg agtatgagta ctcagtggag tgccaggagg acagtcctg cccagctgct 540

gaggagagtc tgccattga ggtcatggtg gatgccgttc acaagctcaa gtatgaaaac 600  
 tacaccagca gcttcttcat cagggacatc atcaaactg acccacccaa gaacttcag 660

ctgaagccat taaagaattc tcggcagggtg gaggtcagct gggagtaccc tgacacctgg 720  
 agtactccac attcctactt ctccctgaca ttctgcgttc aggtccaggg caagagcaag 780  
 agagaaaaga aagatagagt cttcacggac aagacctcag ccacggtcac ctgccgcaaa 840  
 aatgccagca ttagcgtgcg ggcccaggac cgtactata gctcatcttg gagcgaatgg 900  
 gcatctgtgc cctgcagtgg tggcgggtggc ggcggatcta gaaacctccc cgtggccact 960  
 ccagaccag gaatgttccc atgccttcac cactcccaaa acctgctgag ggccgtcagc 1020  
 aacatgctcc agaaggccag acaaaactcta gaattttacc cttgcacttc tgaagagatt 1080

gatcatgaag atatcacaaa agataaaacc agcacagtgg aggcctgttt accattggaa 1140  
 ttaaccaaga atgagagttg cctaaattcc agagagacct ctttcataac taatgggagt 1200  
 tgcctggcct ccagaaagac ctcttttatg atggccctgt gccttagtag tatttatgaa 1260  
 gacttgaaga tgtaccaggt ggagttcaag accatgaatg caaagcttct gatggatcct 1320  
 aagaggcaga tctttctaga tcaaaacatg ctggcagtta ttgatgagct gatgcagccc 1380  
 ctgaatttca acagtgagac tgtgccacaa aaatcctccc ttgaagaacc ggatttttat 1440  
 aaaactaaaa tcaagctctg catacttctt catgctttca gaattcgggc agtgactatt 1500

gatagagtga tgagctatct gaatgcttcc taa 1533

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide"

<400> 69

His Asn Arg Met Lys Ser Phe

1 5

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 70

His Asn Lys Met Ser Phe Ile

1 5

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 71

His Asn Arg Thr Lys Arg Phe Ile

1 5

<210> 72

<211> 6

<212> PRT

<213> Newcastle disease virus

<400> 72

Gly Arg Gln Gly Arg Leu

1 5