(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0006360
(43) 공개일자 2025년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 15/86 (2006.01) *A61K 48/00* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) *C07K 14/005* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 15/86 (2013.01)
A61K 48/005 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7036295
(22) 출원일자(국제) 2023년03월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/016871
(87) 국제공개번호 WO 2023/192463
국제공개일자 2023년10월05일
(30) 우선권주장
63/325,540 2022년03월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
유니버시티 오브 피츠버그-오브 더 커먼웰쓰 시스템 오브 하이어 에듀케이션
미국 15260 펜실베니아 피츠버그 새커리 애비뉴 130 가드너 스틸 컨퍼런스 센터 1층
(72) 발명자
토마스 번 레아 캐롤라인
미국 15260 펜실베니아 피츠버그 새커리 애비뉴 130 가드너 스틸 컨퍼런스 센터 1층
존슨 몰리 이
미국 15260 펜실베니아 피츠버그 새커리 애비뉴 130 가드너 스틸 컨퍼런스 센터 1층
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 92 항

(54) 발명의 명칭 **망막 세포에 핵산을 전달하기 위한 아데노 관련 바이러스 벡터**

(57) 요 약

본 발명은 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)에 관한 것이다. 예를 들어, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터), 이러한 AAV 캡시드 폴리펩티드, 이러한 벡터를 인코딩하는 핵산 분자, 이러한 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 분자, 이러한 핵산 분자를 함유 및/또는 발현하는 숙주 세포, 및 이러한 벡터 및/또는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 만들거나 사용하기 위한 방법 및 재료가 제공된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 48/0075 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)
C07K 14/005 (2013.01)
C12N 2750/14122 (2013.01)
C12N 2750/14143 (2013.01)
C12N 2750/14145 (2013.01)

(72) 발명자
스타우퍼 윌리엄 리차드
미국 15260 펜실베니아 피츠버그 새커리 애비뉴 130 가드너 스틸 컨퍼런스 센터 1층
오즈투르크 빌지 에신
미국 15260 펜실베니아 피츠버그 새커리 애비뉴 130 가드너 스틸 컨퍼런스 센터 1층

(30) 우선권주장
63/325,541 2022년03월30일 미국(US)
63/325,542 2022년03월30일 미국(US)
63/325,543 2022년03월30일 미국(US)
63/325,544 2022년03월30일 미국(US)
63/325,548 2022년03월30일 미국(US)
63/325,550 2022년03월30일 미국(US)
63/325,551 2022년03월30일 미국(US)
63/325,553 2022년03월30일 미국(US)
63/325,555 2022년03월30일 미국(US)
63/325,558 2022년03월30일 미국(US)
63/325,559 2022년03월30일 미국(US)
63/325,562 2022년03월30일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

AAV 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터로서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 벡터.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 상기 아미노산 서열이 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 위치 587과 588 사이에 위치하는 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 벡터.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 5의 상기 아미노산 서열이 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 위치 587과 588 사이에 위치하는 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 벡터.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 위치 585 내지 590의 아미노산이 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 벡터.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 위치 585 내지 590의 아미노산이 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 벡터.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 AAV2 벡터인, 벡터.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 적어도 1 x 10^7의 역가의 상기 벡터가 인간의 눈에 유리체강내 투여될 때, 상기 벡터는 망막 세포의 2.5% 초과를 감염시키는, 벡터.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 RNA 또는 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산을 포함하는, 벡터.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 외인성 핵산은 RNA를 인코딩하는, 벡터.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 RNA는 siRNA 또는 마이크로RNA인, 벡터.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 외인성 핵산은 폴리펩티드를 인코딩하는, 벡터.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 ABCA4 폴리펩티드, CRB1 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드 또는 NR2E3 폴리펩티드인, 벡터.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터로부터의 발현 수준보다 망막 세포에서 더 많은 핵산을 발현하는, 벡터

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 11-42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 벡터.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 벡터, 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 조성물은 약 1×10^{7} 내지 약 1×10^{14}개의 상기 벡터를 포함하는, 조성물.

청구항 17

제15항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 부형제는 인산 완충 식염수, 행크스 평형 염 용액 및 플루로닉 F68 중 하나 이상을 포함하는, 조성물.

청구항 18

포유동물의 망막 세포에 외인성 핵산 서열을 전달하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 망막 세포를 AAV 캡시드 폴리펩티드와 상기 외인성 핵산 서열을 포함하는 AAV 벡터와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 AAV 벡터는 상기 망막 세포를 감염시켜 상기 외인성 핵산 서열을 상기 망막 세포에 전달하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 상기 아미노산 서열이 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 위치 587과 588 사이에 위치하는 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 5의 상기 아미노산 서열이 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 위치 587과 588 사이에 위치하는 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 위치 585 내지 590의 아미노산이 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 위치 585 내지 590의 아미노산이 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 AAV2 벡터인, 방법.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 적어도 1 x 10^7의 역가의 상기 벡터가 인간의 눈에 유리체강내 투여될 때, 상기 벡터는 망막 세포의 2.5% 초과를 감염시키는, 방법.

청구항 26

제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 외인성 핵산 서열은 RNA 또는 폴리펩티드를 인코딩하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 외인성 핵산은 RNA를 인코딩하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 RNA는 siRNA 또는 마이크로RNA인, 방법.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 외인성 핵산은 폴리펩티드를 인코딩하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 ABCA4 폴리펩티드, CRB1 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드 또는 NR2E3 폴리펩티드인, 방법.

청구항 31

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터의 망막 세포에서의 발현 수준보다 상기 망막 세포에서 더 많은 상기 외인성 핵산 서열을 발현하는, 방법.

청구항 32

제18항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 벡터를 포함하는 조성물을 상기 포유동물에 유리체강내 투여하여 상기 망막 세포를 상기 벡터와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 조성물은 약 1 x 10^7 내지 약 1 x 10^{14}개의 상기 벡터를 포함하는, 방법.

청구항 34

치료를 필요로 하는 포유동물의 망막 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 망막 병태가 있는 포유동물의 망막 세포를 AAV 캡시드 폴리펩티드와 외인성 핵산 서열을 포함하는 AAV 벡터와 접촉시키는 단계를 포함하며, 여기서 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 AAV 벡터는 상기 망막 세포를 감염시키고 상기 망막 세포 내에서 상기 외인성 핵산 서열의 발현을 유도하여 상기 망막 병태를 치료하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

청구항 36

제34항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 망막 병태는 LCA, OCA1, 망막색소변성증, 막대형/원뿔형 변성증, 원뿔형 변성증, 스타가르트병, 어셔 증후군, XLRP, 및 XLRS로 구성된 그룹에서 선택되는, 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 상기 아미노산 서열이 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 위치 587과 588 사이에 위치하는 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 38

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 5의 상기 아미노산 서열이 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 위치 587과 588 사이에 위치하는 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 39

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 위치 585 내지 590의 아미노산이 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 40

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 위치 585 내지 590의 아미노산이 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 41

제34항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 AAV2 벡터인, 방법.

청구항 42

제34항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 적어도 1×10^{7}의 역가의 상기 벡터가 상기 포유동물의 눈에 유리체강내 투여될 때, 상기 벡터는 망막 세포의 2.5% 초과를 감염시키는, 방법.

청구항 43

제34항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 외인성 핵산 서열은 RNA를 인코딩하는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 RNA는 siRNA 또는 마이크로RNA인, 방법.

청구항 45

제34항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 외인성 핵산은 폴리펩티드를 인코딩하는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 폴리펩티드는 ABCA4 폴리펩티드, CRB1 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드 및 NR2E3 폴리펩티드인, 방법.

청구항 47

제34항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 벡터는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터의 망막 세포에서의 발현 수준보다 상기 망막 세포에서 더 많은 상기

외인성 핵산 서열을 발현하는, 방법.

청구항 48

제34항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 상기 벡터를 포함하는 조성물을 상기 포유동물에 유리체강내 투여하여 상기 망막 세포를 상기 벡터와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 조성물은 약 1×10^{7} 내지 약 1×10^{14}개의 상기 벡터를 포함하는, 방법.

청구항 50

아데노 연관 바이러스(AAV) 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 자연적으로 나타나는 것이 아닌 AAV 벡터로서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 위치 587과 588 사이에 위치한 식 A의 아미노산 서열 삽입부를 포함하는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 식 A는 다음과 같으며:

-L1-EGSGRN (서열 번호 2)-L2-,

여기서 상기 L1 및 상기 L2는 각각 독립적으로 1개, 2개 또는 3개의 아미노산을 갖는 선택적 아미노산 링커인, AAV 벡터.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 L1은 하나의 아미노산 X1인, 벡터.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 X1은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기의 그룹에서 선택되는, 벡터.

청구항 53

제54항에 있어서, 상기 X1은 A인, 벡터.

청구항 54

제50항에 있어서, 상기 L1은 2개의 아미노산 X2-X1인, 벡터.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 X1은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기의 그룹에서 선택되는, 벡터.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 X1은 A인, 벡터.

청구항 57

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X2는 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기의 군에서 선택되는, 벡터.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 X2는 L인, 벡터.

청구항 59

제54항에 있어서, 상기 X2-X1는 LA인, 벡터.

청구항 60

제50항에 있어서, 상기 L1은 3개의 아미노산 X3-X2-X1인, 벡터.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 X1은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기의 군에서 선택되는, 벡터.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 X1은 A인, 벡터.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X2는 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기의 군에서 선택되는, 벡터.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 X2는 L인, 벡터.

청구항 65

제60항에 있어서, 상기 X2-X1는 LA인, 벡터.

청구항 66

제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X3은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기의 군에서 선택되는, 벡터.

청구항 67

제50항에 있어서, 상기 L1은 존재하지 않는, 벡터.

청구항 68

제50항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L2는 하나의 아미노산 Z1인, 벡터.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 Z1은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기의 군에서 선택되는, 벡터.

청구항 70

제68항에 있어서, 상기 Z1은 A인, 벡터.

청구항 71

제50항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L2는 2개의 아미노산 Z1-Z2인, 벡터.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 Z1은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기의 군에서 선택되는, 벡터.

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 Z1은 A인, 벡터.

청구항 74

제71항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Z2는 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기의 군에서 선택되는, 벡터.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 Z2는 L인, 벡터.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 Z1-Z2는 AL인, 벡터.

청구항 77

제50항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L2는 3개의 아미노산 Z1-Z2-Z3인, 벡터.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 Z1은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기의 군에서 선택되는, 벡터.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 Z1은 A인, 벡터.

청구항 80

제77항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Z2는 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기의 군에서 선택되는, 벡터.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 Z2는 L인, 벡터.

청구항 82

제77항에 있어서, 상기 Z1-Z2는 AL인, 벡터.

청구항 83

제77항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Z3은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기의 군에서 선택되는, 벡터.

청구항 84

제50항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L2는 존재하지 않는, 벡터.

청구항 85

제50항에 있어서, 상기 아미노산 서열 삽입부는 서열 번호 2-5 중 어느 하나를 포함하는, 벡터.

청구항 86

자연적으로 나타나는 것이 아닌 AAV 캡시드 폴리펩티드로서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 위치 587과 588 사이에 위치한 식 A의 아미노산 서열 삽입부를 포함하는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 식 A는 다음과 같으며:

-L1-EGSGRN (서열 번호 2)-L2-,

여기서 상기 L1 및 상기 L2는 각각 독립적으로 1개, 2개 또는 3개의 아미노산을 갖는 선택적 아미노산 링커인, AAV 벡터.

청구항 87

외인성 핵산 서열을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 방법으로서, 상기 방법은 제50항 내지 제85항 중 어느 한 항의 벡터의 유효량을 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 벡터는 상기 외인성 핵산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

청구항 89

제87항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 단계는 상기 유효량을 상기 포유동물의 눈에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 90

제87항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여 단계는 상기 포유동물 세포에서 상기 외인성 핵산 서열의 발현을 가능하게 하기에 충분한, 방법.

청구항 91

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 외인성 핵산 서열은 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는, 방법.

청구항 92

치료를 필요로 하는 환자의 망막 장애를 치료하는 방법으로서, 환자의 눈에 AAV 벡터의 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 AAV 벡터는 AAV 캡시드 폴리펩티드와 외인성 핵산 서열을 포함하고, AAV 캡시드 폴리펩티드는 식 A로 표시되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,541, 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,543, 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,553, 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,562, 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,540, 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,542, 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,544, 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,548, 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,550, 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,551, 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,555, 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,558, 2022년 3월 30일에 출원된 미국 특허 출원 번호 63/325,559의 우선권을 주장한다. 이전 출원들에 개시된 내용들은 본 출원의 공개 내용의 일부로 간주된다(그리고 본 출원에 참고로 포함된다).

[0003] **연방 자금에 관한 성명**

[0004] 본 발명은 미국 국립보건원의 MH120094 정부 지원을 받아 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대해 일정한 권리를 갖는다.

[0005] **기술 분야**

[0006] 본 발명은 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터에 관한 것이다. 예를 들어, 본 문서는 (a) 핵산을 중심와 원뿔세포에 전달하는 능력, (b) 핵산을 망막 세포에 전달하는 증가된 효율성, (c) 핵산을 망막 세포에 전달하고 망막 세포 내에서 핵산의 높은 발현 수준을 유도하는 능력, (d) 핵산을 망막 영역(예를 들어, 적어도 2개의 망막 영역) 전체에 걸쳐 망막 세포에 전달하는 능력, (e) 핵산을 눈의 부중심와 영역의 망막 세포에 전달하는 능력, (f) 눈 내의 2개 이상의 다른 망막 세포 유형에 핵산을 전달하는 능력, (g) 핵산을 망막 색소 상피(RPE) 세포에 전달하는 능력, (h) 핵산을 망막의 광수용체 세포에 전달하는 증가된 효율성, (i) 핵산을 망막의 망막 신경절 세포에 전달하는 증가된 효율성, (j) 핵산을 망막의 양극 세포에 전달하는 증가된 효율성, (k) 핵산을 OFF-망막 신경절 세포로 전달하는 증가된 효율성, 및/또는 (l) 증가된 패키징 효율성 및 핵산을 세포(예를 들어, 망막 세포)로 전달하는 능력을 갖는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만들고 사용하기 위한 방법 및 재료를 제공한다.

배 경 기 술

[0007] **배경**

[0008] AAV 벡터와 같은 바이러스 벡터는 생체 내 핵산 전달을 위한 효율적인 운반체이며, 임상에서 이의 사용이 확대되고 있다. 효과적인 AAV 벡터 제제를 위한 개선된 AAV 벡터와 AAV 생산 기술은 실험실과 병원에서 AAV 벡터의 사용을 더욱 확대시킬 것이다.

발명의 내용

[0009] **요약**

[0010] 본 발명은 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)를 감염시키고 감염된 망막 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 발명은 망막 세포에 핵산을 전달하는 능력을 가진 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만들고 사용하기 위한 방법과 재료를 제공한다.

[0011] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)를 감염시키고 감염된 망막 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈의 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)에서, 대조 포유동물(예를 들어, 대조 인간 또는 대조 비인간 영장류)의 해당 영역의 망막 세포에서 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)를 갖는 비등한 AAV 벡터에 의해 유도되는 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준보다 더 큰(예를 들어, 적어도 2 퍼센트 더 큰, 적어도 2.5 퍼센트 더 큰, 적어도 5 퍼센트 더 큰, 적어도 7.5 퍼센트 더 큰, 적어도 10 퍼센트 더 큰, 적어도 25 퍼센트 더 큰, 적어도 50 퍼센트 더 큰, 적어도 75 퍼센트 더 큰, 또는 적어도 100 퍼센트 더 큰) 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 7m8 AAV2 벡터(Dalkara *외, Sci. Transl. Med.*, 5(189):189ra76 (2013) 및 Bennett *외, J. Struct. Biol.*, 209(2):107433 (2020)) 대신 또는 K912 AAV2 벡터(Ozturk *외, eLife*, 10:e64175 (2021)) 대신 사용하여 핵산을 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)에 전달할 수 있다.

[0012] 또 다른 양상에서, 본 발명은 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 중심와 원뿔세포를 감염시키고 감염된 중심와 원뿔세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 중심와 원뿔세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 발명은 중심와 원뿔세포에 핵산을 전달하는 능력을 가진 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만들고 사용하기 위한 방법과 재료를 제공한다.

[0013] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 중심와 원뿔세포를 감염시키고 감염된 중심와 원뿔세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 중심와 원뿔세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 중심와에 존재하는 원뿔세포를 감염시키고 이들에서 외인성 핵산의 mRNA 발현을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 중심와 원뿔세포에서, 대조 포유동물(예를 들어, 대조 인간 또는 대조 비인간 영장류)의 중심와 원뿔세포에서 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)를 갖는 비등한 AAV 벡터에 의해 유도되는 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준보다 더 큰(예를 들어, 적어도 10 퍼센트 더 큰, 적어도 25 퍼센트 더 큰, 적어도 50 퍼센트 더 큰, 적어도 75 퍼센트 더 큰, 또는 적어도 100 퍼센트 더 큰) 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 7m8 AAV2 벡터(Dalkara *외, Sci. Transl. Med.*,

5(189):189ra76 (2013) 및 Bennett *외, J. Struct. Biol.*, 209(2):107433 (2020)) 대신 또는 K912 AAV2 벡터 (Ozturk *외, eLife*, 10:e64175 (2021)) 대신 사용하여 핵산을 중심와 원뿔세포에 전달할 수 있다.

[0014] 또 다른 양상에서, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)를 감염시키고 감염된 망막 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 세포가 외인성 핵산을 높은 수준으로 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 발명은 망막 세포에 핵산을 전달하고 망막 세포 내에서 높은 수준의 핵산의 발현을 유도하는 능력을 가진 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만들고 사용하기 위한 방법과 재료를 제공한다.

[0015] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)를 감염시키고 감염된 망막 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 세포가 외인성 핵산을 높은 수준으로 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈의 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)의 적어도 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 2.5 퍼센트, 적어도 5 퍼센트, 적어도 7.5 퍼센트, 적어도 10 퍼센트, 또는 적어도 25 퍼센트)를 감염시키고 여기에서 외인성 핵산의 mRNA 발현을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈의 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)에서, 대조 포유동물(예를 들어, 대조 인간 또는 대조 비인간 영장류)의 해당 영역의 망막 세포에서 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)를 갖는 비등한 AAV 벡터에 의해 유도되는 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준보다 더 큰(예를 들어, 적어도 2 퍼센트 더 큰, 적어도 2.5 퍼센트 더 큰, 적어도 5 퍼센트 더 큰, 적어도 7.5 퍼센트 더 큰, 적어도 10 퍼센트 더 큰, 적어도 25 퍼센트 더 큰, 적어도 50 퍼센트 더 큰, 적어도 75 퍼센트 더 큰, 또는 적어도 100 퍼센트 더 큰) 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 7m8 AAV2 벡터(Dalkara *외, Sci. Transl. Med.*, 5(189):189ra76 (2013) 및 Bennett *외, J. Struct. Biol.*, 209(2):107433 (2020)) 대신 또는 K912 AAV2 벡터(Ozturk *외, eLife*, 10:e64175 (2021)) 대신 사용하여 핵산을 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)에 전달할 수 있다.

[0016] 또 다른 양상에서, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 망막 영역(예를 들어, 적어도 2개의 망막 영역) 전체에 걸쳐 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)를 감염시키고 감염된 망막 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 발명은 망막 영역 전체에 걸쳐 망막 세포에 핵산을 전달하고 망막 세포 내에서 전달된 핵산의 발현을 유도할 수 있는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만들고 사용하기 위한 방법과 재료를 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 중심와 영역의 망막 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트), 부중심와 영역의 망막 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트), 혈관 아케이드 영역의 망막 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트), 및/또는 주변 영역의 망막 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트)에 핵산을 전달할 수 있다.

[0017] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 망막 영역(예를 들어, 적어도 2개의 망막 영역) 전체에 걸쳐 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)를 감염시키고 감염된 망막 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈의 중심와 영역의 망막 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5

퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트), 부중심와 영역의 망막 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트), 혈관 아케이드 영역의 망막 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트), 및/또는 주변 영역의 망막 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트)를 감염시키고 여기에서 외인성 핵산의 mRNA 발현을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 눈의 중심와 영역, 부중심와 영역, 혈관 아케이드 영역 및/또는 주변 영역의 망막 세포에서, 대조 포유동물(예를 들어, 대조 인간 또는 대조 비인간 영장류)의 해당 영역의 망막 세포에서 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)를 갖는 비등한 AAV 벡터에 의해 유도되는 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준보다 더 큰 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 7m8 AAV2 벡터(Dalkara *외, Sci. Transl. Med.*, 5(189):189ra76 (2013) 및 Bennett *외, J. Struct. Biol.*, 209(2):107433 (2020)) 대신 또는 K912 AAV2 벡터(Ozturk *외, eLife*, 10:e64175 (2021)) 대신 사용하여 핵산을 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)에 전달할 수 있다.

[0018] 또 다른 양상에서, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 눈의 부중심와 영역의 망막 세포를 감염시키고 감염된 부중심와 영역의 망막 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 발명은 눈의 부중심와 영역의 망막 세포에 핵산을 전달하는 능력을 가진 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만들고 사용하기 위한 방법과 재료를 제공한다.

[0019] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 눈의 부중심와 영역의 망막 세포를 감염시키고 감염된 망막 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈의 부중심와 영역에 존재하는 망막 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트)를 감염시키고 여기에서 외인성 핵산의 mRNA 발현을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈의 부중심와 영역의 망막 세포에서, 대조 포유동물(예를 들어, 대조 인간 또는 대조 비인간 영장류)의 해당 영역의 망막 세포에서 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)를 갖는 비등한 AAV 벡터에 의해 유도되는 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준보다 더 큰(예를 들어, 적어도 10 퍼센트 더 큰, 적어도 25 퍼센트 더 큰, 적어도 50 퍼센트 더 큰, 적어도 75 퍼센트 더 큰, 또는 적어도 100 퍼센트 더 큰) 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 7m8 AAV2 벡터(Dalkara *외, Sci. Transl. Med.*, 5(189):189ra76 (2013) 및 Bennett *외, J. Struct. Biol.*, 209(2):107433 (2020)) 대신 또는 K912 AAV2 벡터(Ozturk *외, eLife*, 10:e64175 (2021)) 대신 사용하여 핵산을 눈의 부중심와 영역의 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포, 광수용체 세포 및 양극 세포)에 전달할 수 있다.

[0020] 또 다른 양상에서, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내 눈 내부의 2개 이상(예를 들어, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상)의 서로 다른 망막 세포 유형들을 감염시키고 감염된 망막 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 발명은 눈 내부의 2개 이상(예를 들어, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상)의 서로 다른 망막 세포 유형에 핵산을 전달하고 이들 망막 세포 내에서 전달된 핵산의 발현을 유도할 수 있는 능력을 갖는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)

를 만들고 사용하기 위한 방법과 재료를 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에 설명된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 다음과 같은 눈의 망막 세포 유형 중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개에 핵산을 전달할 수 있다: 망막 신경절 세포, 아마크린 세포, 수평 세포, 양극 세포, 뮐러 신경교 세포, 광수용 세포 및 망막 색소 상피(RPE) 세포. 일부 경우, 본 명세서에 설명된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 유리체강내 투여 후 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 눈의 망막 신경절 세포, 아마크린 세포, 수평 세포, 양극 세포, 뮐러 신경교 세포, 광수용체 세포 및 RPE 세포 중 적어도 일부(예를 들어, 적어도 2퍼센트, 적어도 2.5퍼센트, 적어도 5퍼센트, 적어도 10퍼센트 또는 적어도 25퍼센트)에 핵산을 전달할 수 있다.

[0021] 본 명세서에 설명된 바와 같이, 표 1(또는 이의 변형체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내 눈 내부의 2개 이상(예를 들어, 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 또는 7개 이상)의 서로 다른 망막 세포 유형들을 감염시키고 감염된 망막 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈의 망막 신경절 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트), 아마크린 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트), 수평 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트), 양극 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트), 뮐러 신경교 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트), 광수용체 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트), 및/또는 RPE 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트)를 감염시키고 여기에서 외인성 핵산의 mRNA 발현을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈의 망막 신경절 세포, 아마크린 세포, 수평 세포, 양극 세포, 뮐러 신경교 세포, 광수용 세포 및/또는 RPE 세포에서, 대조 포유동물(예를 들어, 대조 인간 또는 대조 비인간 영장류)의 상기 망막 세포에서 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)를 갖는 비등한 AAV 벡터에 의해 유도되는 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준보다 더 큰(예를 들어, 적어도 10 퍼센트 더 큰, 적어도 25 퍼센트 더 큰, 적어도 50 퍼센트 더 큰, 적어도 75 퍼센트 더 큰, 또는 적어도 100 퍼센트 더 큰) 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 7m8 AAV2 벡터(Dalkara *외, Sci. Transl. Med.*, 5(189):189ra76 (2013) 및 Bennett *외, J. Struct. Biol.*, 209(2):107433 (2020)) 대신 또는 K912 AAV2 벡터(Ozturk *외, eLife*, 10:e64175 (2021)) 대신 사용하여 핵산을 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈 내부의 2가지 이상(예를 들어, 2가지 이상, 3가지 이상, 4가지 이상, 5가지 이상, 6가지 이상, 또는 7가지 이상)의 상이한 망막 세포 유형들에 전달할 수 있다.

[0022] 또 다른 양상에서, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 RPE 세포를 감염시키고 감염된 RPE 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 RPE 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 발명은 RPE 세포에 핵산을 전달하고 RPE 세포 내에서 전달된 핵산의 발현을 유도할 수 있는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만들고 사용하기 위한 방법과 재료를 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 예를 들어, 유리체강내 투여 후 포유동물 눈의 RPE 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트)에 핵산을 전달할 수 있다.

[0023] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 RPE 세포를 감염시키고 감염된 RPE 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 RPE 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈의 RPE 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적

어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트)를 감염시키고 여기에서 외인성 핵산의 mRNA 발현을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈의 RPE 세포에서, 대조 포유동물(예를 들어, 대조 인간 또는 대조 비인간 영장류)의 RPE 세포에서 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)를 갖는 비등한 AAV 벡터에 의해 유도되는 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준보다 더 큰(예를 들어, 적어도 10 퍼센트 더 큰, 적어도 25 퍼센트 더 큰, 적어도 50 퍼센트 더 큰, 적어도 75 퍼센트 더 큰, 또는 적어도 100 퍼센트 더 큰) 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 7m8 AAV2 벡터(Dalkara *외, Sci. Transl. Med.*, 5(189):189ra76 (2013) 및 Bennett *외, J. Struct. Biol.*, 209(2):107433 (2020)) 대신 또는 K912 AAV2 벡터(Ozturk *외, eLife*, 10:e64175 (2021)) 대신 사용하여 핵산을 RPE 세포에 전달할 수 있다.

[0024] 또 다른 양상에서, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 광수용체 세포를 감염시키고 감염된 광수용체 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막의 광수용체 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 발명은 망막의 광수용체 세포에 핵산을 전달하는 능력을 가진 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만들고 사용하기 위한 방법과 재료를 제공한다.

[0025] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 망막의 광수용체 세포를 감염시키고 감염된 광수용체 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 광수용체 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈의 광수용체 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트)를 감염시키고 여기에서 외인성 핵산의 mRNA 발현을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 망막의 광수용체 세포에서, 대조 포유동물(예를 들어, 대조 인간 또는 대조 비인간 영장류)의 망막의 광수용체 세포에서 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)를 갖는 비등한 AAV 벡터에 의해 유도되는 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준보다 더 큰(예를 들어, 적어도 10 퍼센트 더 큰, 적어도 25 퍼센트 더 큰, 적어도 50 퍼센트 더 큰, 적어도 75 퍼센트 더 큰, 또는 적어도 100 퍼센트 더 큰) 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 7m8 AAV2 벡터(Dalkara *외, Sci. Transl. Med.*, 5(189):189ra76 (2013) 및 Bennett *외, J. Struct. Biol.*, 209(2):107433 (2020)) 대신 또는 K912 AAV2 벡터(Ozturk *외, eLife*, 10:e64175 (2021)) 대신 사용하여 핵산을 망막의 광수용체 세포에 전달할 수 있다.

[0026] 또 다른 양상에서, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 망막 신경절 세포를 감염시키고 감염된 망막 신경절 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 신경절 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 발명은 망막 신경절 세포에 핵산을 전달하는 능력을 가진 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만들고 사용하기 위한 방법과 재료를 제공한다.

[0027] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 망막 신경절 세포를 감염시키고 감염된 망막 신경절 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 신경절 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 눈의 망막 신경절 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트)를 감염시키고 여기에서 외인성 핵산의 mRNA 발현을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 망막 신경절 세포에서, 대조 포유동물(예를 들어, 대조 인간 또는 대조 비인간 영장류) 눈의 망막 신경절 세포에서 서열 번호 1의 아미

노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)를 갖는 비등한 AAV 벡터에 의해 유도되는 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준보다 더 큰(예를 들어, 적어도 10 퍼센트 더 큰, 적어도 25 퍼센트 더 큰, 적어도 50 퍼센트 더 큰, 적어도 75 퍼센트 더 큰, 또는 적어도 100 퍼센트 더 큰) 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 7m8 AAV2 벡터(Dalkara *외, Sci. Transl. Med.*, 5(189):189ra76 (2013) 및 Bennett *외, J. Struct. Biol.*, 209(2):107433 (2020)) 대신 또는 K912 AAV2 벡터(Ozturk *외, eLife*, 10:e64175 (2021)) 대신 사용하여 핵산을 망막의 광수용체 세포에 전달할 수 있다.

[0028] 또 다른 양상에서, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 양극 세포를 감염시키고 감염된 양극 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막의 양극 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 발명은 망막의 양극 세포에 핵산을 전달하는 능력을 가진 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만들고 사용하기 위한 방법과 재료를 제공한다.

[0029] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 망막의 양극 세포를 감염시키고 감염된 양극 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 양극 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 망막의 양극 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트)를 감염시키고 여기에서 외인성 핵산의 mRNA 발현을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우에, 본원에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유류(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 망막의 양극 세포에서 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준을, 대조 포유류(예를 들어, 대조 인간 또는 대조 비인간 영장류)의 망막의 양극 세포에서 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 비교 가능한 AAV 벡터(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)에 의해 구동되는 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준보다(예를 들어, 적어도 10% 이상, 적어도 25% 이상, 적어도 50% 이상, 적어도 75% 이상, 또는 적어도 100% 이상) 더 높게 유도할 수 있다. 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 7m8 AAV2 벡터(Dalkara *외, Sci. Transl. Med.*, 5(189):189ra76 (2013) 및 Bennett *외, J. Struct. Biol.*, 209(2):107433 (2020)) 대신 또는 K912 AAV2 벡터(Ozturk *외, eLife*, 10:e64175 (2021)) 대신 사용하여 핵산을 망막의 광수용체 세포에 전달할 수 있다.

[0030] 또 다른 양상에서, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 OFF-망막 신경절 세포를 감염시키고 감염된 OFF-망막 신경절 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 OFF-망막 신경절 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 발명은 OFF-망막 신경절 세포에 핵산을 전달하는 능력을 가진 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만들고 사용하기 위한 방법과 재료를 제공한다.

[0031] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 OFF-망막 신경절 세포를 감염시키고 감염된 OFF-망막 신경절 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 OFF-망막 신경절 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 OFF-망막 신경절 세포의 적어도 약 2 퍼센트(예를 들어, 적어도 약 2.5 퍼센트, 적어도 약 5 퍼센트, 적어도 약 7.5 퍼센트, 적어도 약 10 퍼센트, 또는 적어도 약 25 퍼센트)를 감염시키고 여기에서 외인성 핵산의 mRNA 발현을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 OFF-망막 신경절 세포에서, 대조 포유동물(예를 들어, 대조 인간 또는 대조 비인간 영장류)의 OFF-망막 신경절 세포에서 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)를 갖는 비등한 AAV 벡터에 의해 유도되는 외인성 핵산의 mRNA 발현 수준보다 더 큰(예를 들어, 적어도 10 퍼센트 더 큰, 적어도 25 퍼센트 더 큰, 적어도 50 퍼센트 더 큰, 적어도 75 퍼센트 더 큰, 또는 적어도 100 퍼센트 더 큰) 외인

성 핵산의 mRNA 발현 수준을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 7m8 AAV2 벡터(Dalkara *외, Sci. Transl. Med.*, 5(189):189ra76 (2013) 및 Bennett *외, J. Struct. Biol.*, 209(2):107433 (2020)) 대신 또는 K912 AAV2 벡터(Ozturk *외, eLife*, 10:e64175 (2021)) 대신 사용하여 핵산을 망막의 광수용체 세포에 전달할 수 있다.

[0032] 또 다른 양상에서, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 증가된 패키징 효율성, 생체 내 또는 시험관 내에서 세포(예를 들어, 망막 세포)를 감염시키는 능력, 및 감염된 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 또한, 본 발명은 증가된 패키징 효율성, 생체 내 또는 시험관 내에서 세포(예를 들어, 망막 세포)에 핵산을 전달하는 능력, 세포 내에서 전달된 핵산의 발현을 유도하는 능력을 가지는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만들고 사용하기 위한 방법과 재료를 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 비슷한 AAV 벡터(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)보다 더 높은 패키징 효율성을 가질 수 있다.

[0033] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 가지는 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 증가된 패키징 효율성(예를 들어, 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 가지는 비등한 AAV 벡터(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터) 보다 더 높은 패키지 효율성), 생체 내 또는 시험관 내에서 세포(예를 들어, 망막 세포)를 감염시키는 능력, 및 외인성 핵산을 감염된 세포로 유도하여 감염된 세포가 외인성 핵산을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에서 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 서열 번호 1의 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 비등한 AAV 벡터(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)의 패키징 효율성보다 더 높은(예를 들어, 적어도 10% 더 높은, 적어도 25% 더 높은, 적어도 50% 더 높은, 적어도 75% 더 높은, 또는 적어도 100% 더 높은) 패키징 효율성을 가질 수 있다. 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 7m8 AAV2 벡터(Dalkara *외, Sci. Transl. Med.*, 5(189):189ra76 (2013) 및 Bennett *외, J. Struct. Biol.*, 209(2):107433 (2020)) 또는 K912 AAV2 벡터(Ozturk *외, eLife*, 10:e64175 (2021)) 보다 더 높은 패키징 효율성을 가질 수 있다.

[0034] 일반적으로, 본 발명의 한 양상은 AAV 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 아데노 관련 바이러스(AAV) 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 특징으로 하며, 여기서 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 5의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된다. 벡터는 AAV2 벡터일 수 있다. 적어도 1 x 10^7의 역가의 벡터가 인간(또는 비인간 영장류)의 눈에 유리체강내 투여될 때, 벡터는 망막 세포의 2.5 퍼센트 초과를 감염시킬 수 있다. 벡터는 RNA 또는 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산을 포함할 수 있다. 외인성 핵산은 RNA를 인코딩할 수 있다. RNA는 siRNA 또는 마이크로RNA가 될 수 있다. 외인성 핵산은 폴리펩티드를 인코딩할 수 있다. 폴리펩티드는 ABCA4 폴리펩티드, CRB1 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드

또는 NR2E3 폴리펩티드일 수 있다. 벡터는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터로부터의 발현 수준보다 망막 세포에서 더 많은 핵산을 발현할 수 있다.

[0035] 또 다른 양상에서, 본 발명은 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 특징으로 한다. 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 5의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된다. 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는, 예를 들어, 서열 번호 10의 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된다. 일부 경우, 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 11-26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 상기 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터는, 적어도 1 x 10^7의 역가의 벡터가 인간(또는 비인간 영장류)의 눈에 유리체강내 투여될 때, 망막 세포의 2.5 퍼센트 초과를 감염시킬 수 있다. 상기 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터로부터의 발현 수준보다 망막 세포에서 더 많은 핵산을 발현할 수 있다.

[0036] 또 다른 양상에서, 본 발명은 아데노-연관 바이러스(AAV) 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터를 인코딩하는 핵산 분자를 특징으로 하며, 여기서 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열, 예를 들어, 서열 번호 10의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 일부 경우, 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 11-26 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 5의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585과 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된다. 일부 경우, 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 27-42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된다. 벡터는 AAV2 벡터일 수 있다. 적어도 1 x 10^7의 역가의 벡터가 인간(또는 비인간 영장류)의 눈에 유리체강내 투여될 때, 벡터는 망막 세포의 2.5 퍼센트 초과를 감염시킬 수 있다. 벡터는 RNA 또는 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산을 포함할 수 있다. 외인성 핵산은 RNA를 인코딩할 수 있다. RNA는 siRNA 또는 마이크로RNA가 될 수 있다. 외인성 핵산은 폴리펩티드를 인코딩할 수 있다. 폴리펩티드는 ABCA4 폴리펩티드, CRB1 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드 또는 NR2E3 폴리펩티드일 수 있다. 벡터는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터로부터의 발현 수준보다 망막 세포에서 더 많은 핵산을 발현할 수 있다. 핵산 분자는 DNA일 수 있다.

[0037] 또 다른 양상에서, 본 발명은 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 분자를 특징으로 한다. 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 5의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 11-42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된다. 상기 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터는, 적어도 1 x 10^7의 역가의 벡터가 인간(또는 비인간 영장류)의 눈에 유리체강내 투여될 때, 망막 세포의 2.5 퍼센트 초과를 감염시킬 수 있다. 상기 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터로부터의 발현 수준보다 망막 세포에서 더 많은 핵산을 발현할 수 있다. 핵산 분자는 DNA일 수 있다.

[0038] 또 다른 양상에서, 본 발명은 전술한 두 문단 중 하나의 핵산 분자를 포함하는 숙주 세포를 특징으로 한다. 숙주 세포는 벡터를 발현할 수 있다. 숙주 세포는 상기 폴리펩티드를 발현할 수 있다.

[0039] 또 다른 양상에서, 본 발명은 AAV 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터를 포함하는 숙주 세포를 특징으로 하며, 여기서 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 5의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 11-42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 벡터는 AAV2 벡터일 수 있다. 적어도 1 x 10^7의 역가의 벡터가 인간(또는 비인간 영장류)의 눈에 유리체강내 투여될 때, 벡터는 망막 세포의 2.5 퍼센트 초과를 감염시킬 수 있다. 벡터는 RNA 또는 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산을 포함할 수 있다. 외인성 핵산은 RNA를 인코딩할 수 있다. RNA는 siRNA 또는 마이크로RNA가 될 수 있다. 외인성 핵산은 폴리펩티드를 인코딩할 수 있다. 폴리펩티드는 ABCA4 폴리펩티드, CRB1 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드 또는 NR2E3 폴리펩티드일 수 있다. 벡터는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터로부터의 발현 수준보다 망막 세포에서 더 많은 핵산을 발현할 수 있다. 숙주 세포는 망막 세포일 수 있다.

[0040] 또 다른 양상에서, 본 발명은 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 숙주 세포를 특징으로 한다. 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에

제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 5의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된다. 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 11-42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 상기 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터는, 적어도 1 x 10^7의 역가의 벡터가 인간(또는 비인간 영장류)의 눈에 유리체강내 투여될 때, 망막 세포의 2.5 퍼센트 초과를 감염시킬 수 있다. 상기 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터로부터의 발현 수준보다 망막 세포에서 더 많은 핵산을 발현할 수 있다. 숙주 세포는 망막 세포일 수 있다.

[0041] 또 다른 양상에서, 본 발명은 AAV 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터를 포함하는 조성물을 특징으로 하며, 여기서 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 5의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 11-42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 벡터는 AAV2 벡터일 수 있다. 적어도 1 x 10^7의 역가의 벡터가 인간(또는 비인간 영장류)의 눈에 유리체강내 투여될 때, 벡터는 망막 세포의 2.5 퍼센트 초과를 감염시킬 수 있다. 벡터는 RNA 또는 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산을 포함할 수 있다. 외인성 핵산은 RNA를 인코딩할 수 있다. RNA는 siRNA 또는 마이크로RNA가 될 수 있다. 외인성 핵산은 폴리펩티드를 인코딩할 수 있다. 폴리펩티드는 ABCA4 폴리펩티드, CRB1 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드 또는 NR2E3 폴리펩티드일 수 있다. 벡터는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터로부터의 발현 수준보다 망막 세포에서 더 많은 핵산을 발현할 수 있다. 조성물은 약 1 x 10^7 내지 약 1 x 10^{14}개의 벡터를 포함할 수 있다. 본 조성물은 인산 완충 식염수, 행크 균형 염 용액(Hank's Balanced Salt Solution) 또는 플루로닉 F68(Pluronic F68)을 포함할 수 있다.

[0042] 또 다른 양상에서, 본 발명은 포유동물의 망막 세포에 외인성 핵산 서열을 전달하는 방법을 특징으로 한다. 본 발명의 방법은 망막 세포를 AAV 캡시드 폴리펩티드와 외인성 핵산 서열을 포함하는 AAV 벡터와 접촉시키는 단계를 포함하며(또는 본질적으로 이 단계로 구성되거나, 이 단계로 구성됨), 여기서 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고, AAV 벡터는 망막 세포를 감염시켜 외인성 핵산 서열을 망막

세포에 전달한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 5의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 11-42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 포유동물은 인간(또는 비인간 영장류)일 수 있다. 벡터는 AAV2 벡터일 수 있다. 적어도 1 x 10^{7}의 역가의 벡터가 인간(또는 비인간 영장류)의 눈에 유리체강내 투여될 때, 벡터는 망막 세포의 2.5 퍼센트 초과를 감염시킬 수 있다. 외인성 핵산 서열은 RNA 또는 폴리펩티드를 인코딩할 수 있다. 외인성 핵산은 RNA를 인코딩할 수 있다. RNA는 siRNA 또는 마이크로RNA가 될 수 있다. 외인성 핵산은 폴리펩티드를 인코딩할 수 있다. 폴리펩티드는 ABCA4 폴리펩티드, CRB1 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드 또는 NR2E3 폴리펩티드일 수 있다. 벡터는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터의 망막 세포에서의 발현 수준보다 망막 세포에서 더 많은 외인성 핵산 서열을 발현할 수 있다. 상기 방법은 벡터를 포함하는 조성물을 포유동물에 유리체강내 투여하여 망막 세포를 벡터와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 조성물은 약 1 x 10^{7} 내지 약 1 x 10^{14}개의 벡터를 포함할 수 있다.

[0043] 또 다른 양상에서, 본 발명은 망막 병태를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 망막 병태가 있는 포유동물의 망막 세포를 AAV 캡시드 폴리펩티드와 외인성 핵산 서열을 포함하는 AAV 벡터와 접촉시키는 단계를 포함하며(또는 접촉시키는 단계로 본질적으로 구성되거나 또는 구성되며), 여기서 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하고, AAV 벡터는 망막 세포를 감염시키고 망막 세포 내에서 외인성 핵산 서열의 발현을 유도하여 망막 병태를 치료한다. 포유동물은 인간(또는 비인간 영장류)일 수 있다. 망막 병태는 LCA, OCA1, 망막색소변성증, 막대형/원뿔형 변성증, 원뿔형 변성증, 스타가르트병, 어셔 증후군, XLRP, XLRS로 구성된 그룹에서 선택할 수 있다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 5의 아미노산 서열은 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치해야 한다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1의 아미노산 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 포함할 수 있으나, 서열 번호 1의 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산은 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된다. 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 11-42 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 벡터는 AAV2 벡터 일 수 있다. 적어도 1 x 10^{7}의 역가의 벡터가 포유동물의 눈에 유리체강내 투여될 때, 벡터는 망막 세포의 2.5 퍼센트 초과를 감염시킬 수 있다. 외인성 핵산 서열은 RNA를 인코딩할 수 있

다. RNA는 siRNA 또는 마이크로RNA가 될 수 있다. 외인성 핵산은 폴리펩티드를 인코딩할 수 있다. 폴리펩티드는 ABCA4 폴리펩티드, CRB1 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드, 및 NR2E3 폴리펩티드 일 수 있다. 벡터는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터의 망막 세포에서의 발현 수준보다 망막 세포에서 더 많은 외인성 핵산 서열을 발현할 수 있다. 상기 방법은 벡터를 포함하는 조성물을 포유동물에 유리체강내 투여하여 망막 세포를 벡터와 접촉시키는 단계를 포함할 수 있다. 조성물은 약 1×10^{7} 내지 약 1×10^{14}개의 벡터를 포함할 수 있다.

[0044] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술을 가진 자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 발명을 실시하는 데 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 방안을 아래에 기술한다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고문헌은 그 전체가 참조로 포함된다. 충돌이 있는 경우, 정의를 포함하여 본 명세서가 우선한다. 또한, 제공된 자료, 방법, 예시는 단지 설명을 위한 것일 뿐, 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0045] 본 발명의 하나 이상의 실시형태에 대한 세부 사항은 아래 첨부된 설명에 명시되어 있다. 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 아래의 설명 및 청구범위로부터 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0046] **도면의 설명**

도 1은 서열 번호 11-76의 목록이다.

도 2는, 일부 실시형태에 따르면, 야생형 AAV2 Rep 폴리펩티드 및 위치 587과 588(서열 번호 1 넘버링 사용) 사이에 위치한 삽입 서열(예를 들어, 서열 번호 2-5 중 어느 하나 또는 식 A의 서열)을 포함하도록 조작된 명시된 AAV2 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 다이어그램이다.

도 3은, 일부 실시형태에 따르면, 돌연변이체 AAV2 Rep 폴리펩티드(AAV2-M1T-REP) 및 위치 587과 588(서열 번호 1 넘버링 사용) 사이에 위치한 삽입 서열(예를 들어, 서열 번호 2-5 중 어느 하나 또는 식 A의 서열)을 포함하도록 조작된 명시된 AAV2 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 다이어그램이다.

도 4는, 일부 실시형태에 따르면, 야생형 AAV2 Rep 폴리펩티드 및 위치 585 내지 590(서열 번호 1 넘버링 사용)의 아미노산 잔기를 대체하기 위한 삽입 서열(예를 들어, 서열 번호 2-5 중 어느 하나 또는 식 A의 서열)을 포함하도록 조작된 명시된 AAV2 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 다이어그램이다.

도 5는, 일부 실시형태에 따르면, 돌연변이체 AAV2 Rep 폴리펩티드(AAV2-M1T-REP) 및 위치 585 내지 590(서열 번호 1 넘버링 사용)의 아미노산 잔기를 대체하기 위한 삽입 서열(예를 들어, 서열 번호 2-5 중 어느 하나 또는 식 A의 서열)을 포함하도록 조작된 명시된 AAV2 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 다이어그램이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] **상세한 설명**

[0048] 본 발명은 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 제공한다. 적절한 AAV 벡터는 본 명세서에 기재된 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드)를 포함하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, AAV2, AAV8 및 AAV9는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 포함하도록 설계될 수 있다. 일부 경우, ATG 개시 코돈(예를 들어, AAV2-M1T-REP) 대신 AAV Rep 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 Rep78 및 Rep68 폴리펩티드; 예를 들어, 서열 번호 75-76 참조)에 대한 ACG 개시 코돈을 갖는 AAV2는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 포함하도록 설계될 수 있다.

[0049] 적절한 AAV 캡시드 폴리펩티드는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, AAV2, AAV6, AAV8 및 AAV9 캡시드 폴리펩티드는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하도록 설계될 수 있다. 일부 경우, AAV2 캡시드 폴리펩티드는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하도록 설계될 수 있다. 일부 경우, 다음 아미노산 서열을 갖는

AAV2 캡시드 폴리펩티드는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하도록 설계될 수 있다: MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDD

[0050] SRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKK RPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDRVITTSTR TWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSE YQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTN TPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTN VDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHPPPQILIKNTPV PANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 1). 상기 2개의 굵은 글자로 된 아미노산 잔기는 위치 587과 588에 있고, 밑줄 친 아미노산은 위치 585 내지 590에 있다.

[0051] 일부 경우, 다음 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하도록 설계될 수 있다: MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPG

[0052] PPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLDKGEPVN**X**$_1$ADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQAKKRVLEPL GLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIA NNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMN PLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMASHKDDEEKFFPQS GVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQRGNRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGL KHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNYNKS**X**$_2$NVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL, 여기서 X_1은 E 또는 A이고, X_2는 V 또는 I이다(서열 번호 10).

[0053] 일부 경우, 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하도록 설계될 수 있다:

[0054] 일부 경우, 본 명세서에서 고려되는 특정 AAV2 서열은 서열 번호 1의 변형 또는 돌연변이, 예를 들어, V708I 및/또는 E67A 치환을 포함할 수 있다.

[0055] 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하도록 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 설계할 때, 이러한 포함된 아미노산 서열은 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 따라 적절한 위치에 위치할 수 있다. 예를 들어, 표 1(또는 그 변형) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열, 예를 들어, 서열 번호 2-5 중 하나는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)의 위치 587 및 588에서 자연적으로 나타나는 아미노산 잔기 사이에 위치할 수 있고, AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)의 위치 452 및 453에서 자연적으로 나타나는 아미노산 잔기 사이에 위치할 수 있고, AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)의 위치 453 및 454에서 자연적으로 나타나는 아미노산 잔기 사이에 위치할 수 있다.

[0056] 표 1. AAV 캡시드 폴리펩티드에 삽입될 수 있는 아미노산 서열.

아미노산 서열	서열 번호	아미노산 서열을 인코딩하는 핵산 서열	서열 번호
EGSGRN	2	GAGGGCAGCGGCCGGAAC	6
AEGSGRN	3	GCAGAGGGCAGCGGCCGGAAC	7
LAEGSGRN	4	CTAGCAGAGGGCAGCGGCCGGAAC	8
LAEGSGRNA	5	CTAGCAGAGGGCAGCGGCCGGAACGCT	9

[0057]

[0058] 본 명세서에 설명된 바와 같이, AAV 벡터는 식 A의 아미노산 서열 삽입부를 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖도록 설계될 수 있다. 예를 들어, AAV 벡터는, 서열 번호 1의 아미노산 위치 587과 588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 위치한 식 A의 아미노산 서열 삽입부를 포함하는, 서열 번호 1의 AAV 캡시드 폴리펩티드(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적

어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)를 갖도록 설계될 수 있다. 식 A는 다음과 같을 수 있다:

[0059] -L1-EGSGRN (서열 번호 2)-L2-,

[0060] 여기서 L1 및 L2는 각각 독립적으로 1개, 2개 또는 3개의 아미노산을 갖는 선택적 아미노산 링커이다. 일부 경우, L1, L2, 또는 L1과 L2 둘 다 없을 수 있다. 일부 경우, L1은 하나의 아미노산 X1, 2개의 아미노산 X2-X1, 3개의 아미노산 X3-X2-X1이 될 수 있다. X1이 존재하는 경우, 이는 A, V, I 및 L로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 잔기일 수 있다. X2가 존재하는 경우, 이는 A, V, I 및 L로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 잔기일 수 있다. X3이 존재하는 경우, 이는 A, V, I 및 L로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 잔기일 수 있다. 일부 경우, L2는 하나의 아미노산 Z1, 2개의 아미노산 Z1-Z2, 또는 3개의 아미노산 Z1-Z2-Z3일 수 있다. Z1이 존재하는 경우, 이는 A, V, I 및 L로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 잔기일 수 있다. Z2가 존재하는 경우, 이는 A, V, I 및 L로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 잔기일 수 있다. Z3이 존재하는 경우, 이는 A, V, I 및 L로 구성된 그룹에서 선택된 아미노산 잔기일 수 있다. L1 링커의 예에는 A, V, I, L, AA, AV, AI, AL, VA, VV, VI, VL, IA, IV, II, IL, LA, LV, LI, LL, AAA, AAV, AAI, AAL, AVA, AVV, AVI, AVL, AIA, AIV, AII, AIL, ALA, ALV, ALI, ALL, VAA, VAV, VAI, VAL, VVA, VVV, VVI, VVL, VIA, VIV, VII, VIL, VLA, VLV, VLI, VLL, IAA, IAV, IAI, IAL, IVA, IVV, IVI, IVL, IIA, IIV, III, IIL, ILA, ILV, ILI, ILL, LAA, LAV, LAI, LAL, LVA, LVV, LVI, LVL, LIA, LIV, LII, LIL, LLA, LLV, LLI, 및 LLL이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. L2 링커의 예에는 A, V, I, L, AA, AV, AI, AL, VA, VV, VI, VL, IA, IV, II, IL, LA, LV, LI, LL, AAA, AAV, AAI, AAL, AVA, AVV, AVI, AVL, AIA, AIV, AII, AIL, ALA, ALV, ALI, ALL, VAA, VAV, VAI, VAL, VVA, VVV, VVI, VVL, VIA, VIV, VII, VIL, VLA, VLV, VLI, VLL, IAA, IAV, IAI, IAL, IVA, IVV, IVI, IVL, IIA, IIV, III, IIL, ILA, ILV, ILI, ILL, LAA, LAV, LAI, LAL, LVA, LVV, LVI, LVL, LIA, LIV, LII, LIL, LLA, LLV, LLI, 및 LLL이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0061] 일부 경우, 본 명세서에서 제공되는 AAV2 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1에 제시된 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열이거나 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열)을 가질 수 있으며, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열이 아스파라긴-587과 아르기닌-588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 삽입된다(예를 들어, 도 2-3 참조). 일부 경우, 본 명세서에서 제공되는 AAV2 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1에 제시된 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열이거나 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열)을 가질 수 있으며, 서열 번호 2-5(또는 이의 변이체)에 제시된 아미노산 서열이 아스파라긴-587과 아르기닌-588(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치) 사이에 삽입된다.

[0062] 일부 경우, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하도록 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 설계할 때, 이러한 포함된 아미노산 서열은 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 따라 적절한 위치에 위치한 하나 이상의 자연적으로 나타나는 아미노산 잔기를 대체하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열, 예를 들어, 서열 번호 2-5 중 어느 하나는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)의 위치 585 내지 590에서 자연적으로 나타나는 아미노산 잔기를 대체하기 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 도 4-5 참조).

[0063] 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV2 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1에 제시된 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열 또는 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열인 대체 서열)을 가질 수 있으나, 위치 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)의 아미노산 잔기는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열로 대체된다. 일부 경우, 본 명세서에서 제공되는 AAV2 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1에 제시된 서열(또는 서열 번호 10에 제시된 아미노산 서열이거나 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열에 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열)을 가질 수 있으나, 아미노산 잔기 585 내지 590(또는 대체 서열의 적절한 아미노산 위치)은 서열 번호 2-5 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열(또는 이의 변이체)로 대체된다.

[0064] 일부 경우, AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 2개 이상의 아미노산 서열을 포함하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어,

AAV2 캡시드 폴리펩티드)는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 2개 또는 3개의 아미노산 서열을 포함하도록 설계될 수 있다.

[0065] 본 명세서에 설명된 바와 같이, AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하도록 설계될 수 있다. 표 1에 제시된 아미노산 서열의 변이체는 표 1에 제시된 아미노산 서열과 동일하지만 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 부가, 결실, 치환 또는 이들의 조합이 있는 아미노산 서열을 말한다. 예를 들어, 서열 번호 2의 변이체는 서열 번호 2이지만, 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 부가, 결실, 치환 또는 이들의 조합을 갖는 것일 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 변이체는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 부가를 포함하는 것을 제외하고 서열 번호 2-5 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열일 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 변이체는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 결실을 포함하는 것을 제외하고 서열 번호 2-5 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열일 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 변이체는 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함하는 것을 제외하고 서열 번호 2-5 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열일 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 변이체는 1개의 아미노산 부가, 결실, 또는 치환을 포함하는 것을 제외하고 서열 번호 2-5 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열일 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 변이체는 2개의 아미노산 부가, 결실, 또는 치환을 포함하는 것을 제외하고 서열 번호 2-5 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열일 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 변이체는 3개의 아미노산 부가, 결실, 또는 치환을 포함하는 것을 제외하고 서열 번호 2-5 중 어느 하나에 제시된 아미노산 서열일 수 있다.

[0066] 일부 경우, 변이체에 존재하는 아미노산 치환은 보존적 아미노산 치환일 수 있다. 예를 들어, 보존적 아미노산 치환은 하나의 아미노산 잔기를 유사한 측쇄를 갖는 다른 아미노산 잔기로 치환함으로써 이루어질 수 있다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 패밀리에는 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 전하를 띠지 않는 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산이 포함될 수 있다.

[0067] 일부 경우, 변이체에 존재하는 아미노산 치환은 비 보존적 아미노산 치환일 수 있다. 비 보존적 아미노산 치환은 하나의 아미노산 잔기를 유사하지 않은 측쇄를 갖는 다른 아미노산 잔기로 치환함으로써 이루어질 수 있다. 비 보존적 치환의 예에는 (a) 친수성 잔기(예를 들어, 세린 또는 트레오닌)를 소수성 잔기(예를 들어, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 발린 또는 알라닌)로; (b) 시스테인 또는 프롤린을 다른 잔기로; (c) 염기성 측쇄를 갖는 잔기(예를 들어, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)를 산성 측쇄를 갖는 잔기(예를 들어, 아스파르트산 또는 글루탐산)로; 및 (d) 부피가 큰 측쇄를 갖는 잔기(예를 들어, 페닐알라닌)를 글리신 또는 작은 측쇄를 갖는 다른 잔기로 치환하는 것이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0068] 특정 아미노산 서열과 특정 서열 식별 번호로 참조되는 아미노산 서열 간의 서열 동일성 퍼센트는 다음과 같이 결정된다. 먼저, BLASTP 버전 2.0.14를 포함하는 독립형 BLASTZ 버전의 BLAST 2 Sequences(B12seq) 프로그램을 사용하여 아미노산 서열을 특정 서열 식별 번호에 제시된 서열과 비교한다. BLASTZ의 독립형 버전은 Fish & Richardson 웹사이트(예를 들어, www.fr.com/blast/)나 미국 정부의 국가 생명공학 정보 센터 웹사이트(www.ncbi.nlm.nih.gov)에서 구할 수 있다. B12seq 프로그램을 사용하는 방법을 설명하는 지침은 BLASTZ와 함께 제공되는 readme 파일에서 찾을 수 있다. B12seq는 BLASTN 또는 BLASTP 알고리즘을 사용하여 두 서열 간의 비교를 수행한다. BLASTN은 핵산 서열을 비교하는 데 사용되고, BLASTP는 아미노산 서열을 비교하는 데 사용된다. 두 아미노산 서열을 비교하기 위해, B12seq의 옵션을 다음과 같이 설정한다: -i는 비교할 첫 번째 아미노산 서열이 포함된 파일(예를 들어, C:\seq1.txt)로 설정되고; -j는 비교할 두 번째 아미노산 서열이 포함된 파일(예를 들어, C:₩seq2.txt)로 설정되고: -p는 blastp로 설정되고; -o는 원하는 파일 이름(예를 들어, C:₩output.txt)으로 설정되고; 다른 모든 옵션은 기본 설정으로 유지된다. 예를 들어, 다음 명령을 사용하면 두 아미노산 서열을 비교한 출력 파일을 생성할 수 있다: C:₩B12seq -i c:₩seq1.txt -j c:₩seq2.txt -p blastp -o c:₩output.txt. 비교되는 두 서열이 상동성을 공유하는 경우, 지정된 출력 파일은 상동성 영역을 정렬된 서열들로 표시한다. 비교되는 두 서열이 상동성을 공유하지 않으면, 지정된 출력 파일에 정렬된 서열이 표시되지 않는다. 정렬이 완료되면, 두 서열 모두에서 동일한 아미노산 잔기가 존재하는 위치의 수를 세어 일치 수를 결정한다. 일치되는 위치란 정렬된 서열에서 동일한 아미노산 잔기가 동일한 위치에 나타나는 위치를 말한다. 서열 동일성 퍼센트는 일치 수를 식별된 서열(예를 들어, 서열 번호 1)에 제시된 서열의 길이로 나눈 다음, 그 결과 값에 100을 곱하여 결정한다. 예를 들어, 서열 번호 1에 제시된 서열과 함께 정렬했을 때 725개의 일치를 갖는 아미노산 서열은 서열 번호 1에 제시된 서열과 98.6% 동일하다(즉, 725 ÷735 x 100 = 98.6). 퍼센트 서열

동일성 값은 가장 가까운 소수 첫째 자리까지 반올림하여 표시된다. 예를 들어, 78.11, 78.12, 78.13, 및 78.14는 78.1로 반올림되고, 78.15, 78.16, 78.17, 78.18, 78.19는 78.2로 반올림된다. 또한 길이 값은 항상 정수가 된다.

[0069] 아미노산 서열 변이체를 생성하는 방법에는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산의 부위 특이적 돌연변이 유발 또는 무작위 돌연변이 유발(예를 들어, PCR에 의한)이 포함될 수 있다. 예를 들어, Zoller, *Curr. Opin. Biotechnol.* 3: 348-354 (1992)를 참조한다.

[0070] 본 명세서에 설명된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 하나 이상의 외인성 핵산 서열을 포함하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 설명하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 관심 RNA 및/또는 관심 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 설계될 수 있다. 외인성 핵산 서열은 적절한 관심 RNA를 인코딩하도록 설계될 수 있다. 본 명세서에 제공된 AAV 벡터에 포함되도록 설계된 외인성 핵산 서열에 의해 인코딩될 수 있는 관심 RNA의 예에는 siRNA, 유전자 편집을 위한 RNA 구성 요소 및 마이크로RNA가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터에 포함된 외인성 핵산 서열에 의해 인코딩될 수 있는 관심 RNA는, 예를 들어, 연령 관련 황반변성에 따른 중심와아래 CNVM을 치료하기 위한 SIRNA-027(예를 들어, NCT00363714 참조), 예를 들어, 당뇨병성 황반 부종을 치료하기 위한 Cand5/베바시라닙(Bevasiranib)(예를 들어, NCT00306904 참조), 예를 들어, 당뇨병성 황반 부종을 치료하기 위한 PF-04523655(예를 들어, NCT01445899 참조), NAION의 시신경 위축을 치료하기 위한 QPI-1007(예를 들어, NCT01064505 참조), 예를 들어, 신생 혈관성 녹내장을 예방하기 위한 허혈성 CRVO를 치료하기 위한 아가니르센(Aganirsen)(예를 들어, NCT02947867 참조), 예를 들어, 망막색소변성증/어셔 증후군 2형을 치료하기 위한 QR-421a(예를 들어, NCT03780257 참조), 예를 들어, 상염색체 우성 망막색소변성증을 치료하기 위한 QR-1123(예를 들어, NCT04123626 참조), 연령 관련 황반 변성에 따른 지도형 위축을 치료하기 위한 IONIS-FB-LRx(예를 들어, NCT03815825 참조), 또는 예를 들어, 레버 선천성 흑암시를 치료하기 위한 세포파르센(Sepofarsen)/QR-110(예를 들어, NCT03913143 참조) 일 수 있다.

[0071] 외인성 핵산 서열은 적절한 관심 폴리펩티드를 인코딩하도록 설계될 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터 내에 포함되도록 설계된 외인성 핵산 서열에 의해 인코딩될 수 있는 관심 폴리펩티드의 예로는, 치료용 폴리펩티드, 영양 인자 폴리펩티드, 유전자 편집 폴리펩티드(예를 들어, Cas9 폴리펩티드, TALEN 폴리펩티드 또는 아연 핑거 폴리펩티드), 효소, 광유전학적 도구 폴리펩티드(예를 들어, ChR 폴리펩티드, NhpR 폴리펩티드 또는 ReachR 폴리펩티드), 항체, 항체 도메인(예를 들어, VH 도메인), 사이토카인, 항혈관신생 폴리펩티드 및 신경보호 폴리펩티드가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 본 명세서에 제공된 AAV 벡터에 포함되도록 설계된 외인성 핵산 서열에 의해 인코딩될 수 있는 관심 폴리펩티드의 예에는, 제한 없이, ABCA4 폴리펩티드, CRB1 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드, NR2E3 폴리펩티드, PDE6A 폴리펩티드, PDE6B 폴리펩티드, PDE6C 폴리펩티드, PRPF31 폴리펩티드, RPE65 폴리펩티드, RPGR 폴리펩티드, RS1 폴리펩티드, TYR 폴리펩티드, USH2A 폴리펩티드, MYO7A 폴리펩티드, REP1 폴리펩티드, OPN1LW 폴리펩티드, OPN1MW 폴리펩티드, CNGA3 폴리펩티드, CNGB3 폴리펩티드, GUCY2D 폴리펩티드, GACA1A 폴리펩티드, GNAT2 폴리펩티드, PDE6H 폴리펩티드, PROM1 폴리펩티드, PRPH2 폴리펩티드, CRX 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드, EYS 폴리펩티드, ND4 폴리펩티드, CLN1-14 폴리펩티드(예를 들어, CLN3 폴리펩티드, CLN5 폴리펩티드, CLN6 폴리펩티드 또는 CLN8 폴리펩티드), NYX 폴리펩티드, GRM6 폴리펩티드, TRPM1 폴리펩티드, GPR179 폴리펩티드, LRIT3 폴리펩티드, 신경교세포 유래 신경영양인자(GDNF) 폴리펩티드, 뇌 유래 신경영양인자(BDNF) 폴리펩티드, 섬유아세포 성장인자(FGF) 폴리펩티드, 절단된 막대세포 유래 원뿔세포 생존인자(RdCVF) 폴리펩티드, 전장 막대세포 유래 원뿔세포 생존인자(RdCVFL) 폴리펩티드, X연관 세포사멸 억제제(XIAP) 폴리펩티드, 가용성 fms 관련 수용체 티로신 키나제 1(sFLT) 폴리펩티드, CYP4V2 폴리펩티드, 팔미토일 단백질 티오에스테라제 1 폴리펩티드, 트리펩티딜 펩티다제 1 폴리펩티드, DNAJC5 폴리펩티드, MFSD8 폴리펩티드, 카텝신 D 폴리펩티드, 그래눌린 폴리펩티드, ATP13A2 폴리펩티드, 카텝신 F 폴리펩티드, KCTD7 폴리펩티드, "P" 유전자 폴리펩티드, TRP1 폴리펩티드, MATP(SLC45A2) 폴리펩티드, SLC24A5 폴리펩티드, LRMDA 폴리펩티드, GPR143 폴리펩티드, RPGR-엑손 1-ORF15 폴리펩티드, USH2b 폴리펩티드, USH1C 폴리펩티드, CDH23 폴리펩티드, PCDH15 폴리펩티드, SANS 폴리펩티드, USH1H 폴리펩티드, CIB2 폴리펩티드, USH1K 폴리펩티드, ADGRV1 폴리펩티드, WHRN 폴리펩티드, PDZD7 폴리펩티드, CLRN1 폴리펩티드, HARS 폴리펩티드, RP2 폴리펩티드, FAM161 폴리펩티드, DLK 폴리펩티드, RHO 폴리펩티드, CHM 폴리펩티드, BEST1 폴리펩티드, RP1 폴리펩티드, OPA1 폴리펩티드, CEP290 폴리펩티드, RDH12 폴리펩티드, CACNA1F 폴리펩티드, BBS1 폴리펩티드, FAM161A 폴리펩티드, CERKL 폴리펩티드, PRPF8 폴리펩티드, RP1L1 폴리펩티드, SNRNP200 폴리펩티드, IMPG2 폴리펩티드, CDHR1 폴리펩티드, IMPDH1 폴리펩티드, CNGB1 폴리펩티드, MERTK 폴리펩티드, KCNV2 폴리펩티드, AIPL1 폴리펩티드, RPGRIP1 폴리펩티드, TULP1 폴리펩티드, C2ORF71(일명 PCARE) 폴리펩티드, MAK 폴리펩티드, TIMP3 폴리

펩티드, GUCA1A 폴리펩티드, ALMS1 폴리펩티드, BBS10 폴리펩티드, IFT140 폴리펩티드, CNGA1 폴리펩티드, NMNAT1 폴리펩티드, COL2A1 폴리펩티드, EFEMP1 폴리펩티드, WFS1 폴리펩티드, RDH5 폴리펩티드, PRPF3 폴리펩티드, LRP5 폴리펩티드, TOPORS 폴리펩티드, DHDDS 폴리펩티드, LCA5 폴리펩티드, IQCB1 폴리펩티드, RP9 폴리펩티드, ATXN7 폴리펩티드, BBS2 폴리펩티드, SAG RLBP1 폴리펩티드, ND6(MT-ND6) 폴리펩티드, C1QTNF5 폴리펩티드, VPS13B 폴리펩티드, KIF11 폴리펩티드, MT-TL1 폴리펩티드, KLHL7 폴리펩티드, ACO2 폴리펩티드, C21orf2(일명 CFAP410) 폴리펩티드, AHI1 폴리펩티드, KIZ 폴리펩티드, SPATA7 폴리펩티드, TTLL5 폴리펩티드, HGSNAT 폴리펩티드, NRL 폴리펩티드, OAT 폴리펩티드, FLVCR1 폴리펩티드, ABCC6 폴리펩티드, LRAT 폴리펩티드, CEP78 폴리펩티드, CDH3 폴리펩티드, FZD4 폴리펩티드, BBS12 폴리펩티드, HK1 폴리펩티드, PRDM13 폴리펩티드, ADAM9 폴리펩티드, BBS7 폴리펩티드, CABP4 폴리펩티드, ABHD12 폴리펩티드, COL18A1 폴리펩티드, MFRP 폴리펩티드, RIMS1 폴리펩티드, ROM1 폴리펩티드, BBS4 폴리펩티드, IMPG1 폴리펩티드, INPP5E 폴리펩티드, VCAN 폴리펩티드, POC1B 폴리펩티드, RAX2 폴리펩티드, TSPAN12 폴리펩티드, CACNA2D4 폴리펩티드, JAG1 폴리펩티드, MKKS 폴리펩티드, NPHP4 폴리펩티드, BBS9 폴리펩티드, COL11A1 폴리펩티드, ELOVL4 폴리펩티드, NDP 폴리펩티드, NPHP1 폴리펩티드, RGR 폴리펩티드, BBS5 폴리펩티드, WDR19 폴리펩티드, C8ORF37 폴리펩티드, CTNNA1 폴리펩티드, LAMP2 폴리펩티드, PEX1 폴리펩티드, PHYH 폴리펩티드, ATF6 폴리펩티드, PRPS1 폴리펩티드, SEMA4A 폴리펩티드, ARL6 폴리펩티드, CNNM4 폴리펩티드, OTX2 폴리펩티드, PRPF6 폴리펩티드, RBP3 폴리펩티드, PNPLA6 폴리펩티드, SLC24A1 폴리펩티드, USH1G 폴리펩티드, PITPNM3 폴리펩티드, TTC8 폴리펩티드, ARSG 폴리펩티드, CWC27 폴리펩티드, DRAM2 폴리펩티드, PRCD 폴리펩티드, REEP6 폴리펩티드, SSBP1 폴리펩티드, LAMA1 폴리펩티드, RAB28 폴리펩티드, ZNF408 폴리펩티드, GNAT1 폴리펩티드, IDH3A 폴리펩티드, PDE6G 폴리펩티드, PEX6 폴리펩티드, TUB 폴리펩티드, CEP250 폴리펩티드, FSCN2 폴리펩티드, GRK1 폴리펩티드, RBP4 폴리펩티드, RD3 폴리펩티드, AGBL5 폴리펩티드, CAPN5 폴리펩티드, IFT172 폴리펩티드, KCNJ13 폴리펩티드, PAX2 폴리펩티드, CC2D2A 폴리펩티드, HMCN1 폴리펩티드, MT-ATP6 폴리펩티드, RCBTB1 폴리펩티드, ARL2BP 폴리펩티드, CA4 폴리펩티드, DFNB31 폴리펩티드, GNB3 폴리펩티드, MMACHC 폴리펩티드, PRPF4 폴리펩티드, RGS9 폴리펩티드, ARHGEF18 폴리펩티드, KIAA1549 폴리펩티드, MKS1 폴리펩티드, MTTP(MT-TP 아님) 폴리펩티드, PLK4 폴리펩티드, RPGRIP1L 폴리펩티드, SDCCAG8 폴리펩티드, SRD5A3 폴리펩티드, TUBB4B 폴리펩티드, ADAMTS18 폴리펩티드, ARL3 폴리펩티드, COL11A2 폴리펩티드, MVK 폴리펩티드, NBAS 폴리펩티드, OFD1 폴리펩티드, P3H2 폴리펩티드, RGS9BP 폴리펩티드, CSPP1 폴리펩티드, ITM2B 폴리펩티드, PANK2 폴리펩티드, PEX7 폴리펩티드, POMGNT1 폴리펩티드, SLC4A7 폴리펩티드, TMEM231 폴리펩티드, TRNT1 폴리펩티드, TUBGCP6 폴리펩티드, ZNF513 폴리펩티드, AFG3L2 폴리펩티드, ARL13B 폴리펩티드, C5ORF42(일명 CPLANE1) 폴리펩티드, COL9A1 폴리펩티드, CTSD 폴리펩티드, DTHD1 폴리펩티드, DYNC2H1 폴리펩티드, IFT81 폴리펩티드, KIAA0586 폴리펩티드, MFN2 폴리펩티드, NPHP3 폴리펩티드, PCYT1A 폴리펩티드, PEX12 폴리펩티드, PLA2G5 폴리펩티드, POC5 폴리펩티드, SCAPER 폴리펩티드, SLC25A46 폴리펩티드, TMEM237 폴리펩티드, TRAF3IP1 폴리펩티드, TTC21B 폴리펩티드, TUBGCP4 폴리펩티드, ADIPOR1 폴리펩티드, CEP164 폴리펩티드, CLCC1 폴리펩티드, COL9A2 폴리펩티드, CTNNB1 폴리펩티드, DHX38 폴리펩티드, GNPTG 폴리펩티드, GRN 폴리펩티드, GUCA1B 폴리펩티드, IFT27 폴리펩티드, IFT74 폴리펩티드, KIAA0556 폴리펩티드, LRP2 폴리펩티드, MAPKAPK3 폴리펩티드, MIR204 폴리펩티드, MT-ND3 폴리펩티드, MT-RNR1 폴리펩티드, MT-TS2 폴리펩티드, ND5(MT-ND5) 폴리펩티드, NEK2 폴리펩티드, OPN1SW 폴리펩티드, PEX13 폴리펩티드, PEX2 폴리펩티드, RHBDD2 폴리펩티드, SAMD11 폴리펩티드, SCLT1 폴리펩티드, SLC7A14 폴리펩티드, TCTN1 폴리펩티드, TCTN2 폴리펩티드, TLCD3B 폴리펩티드, TREX1 폴리펩티드, TTPA 폴리펩티드, UNC119 폴리펩티드, WDPCP 폴리펩티드, ACBD5 폴리펩티드, AHR 폴리펩티드, ARMC9 폴리펩티드, ASRGL1 폴리펩티드, ATOH7 폴리펩티드, B9D1 폴리펩티드, B9D2 폴리펩티드, BBIP1 폴리펩티드, C12ORF65 폴리펩티드, C2CD3 폴리펩티드, C5AR2 폴리펩티드, CCDC188 폴리펩티드, CCT2 폴리펩티드, CEP104 폴리펩티드, CEP120 폴리펩티드, CEP19 폴리펩티드, CEP41 폴리펩티드, CISD2 폴리펩티드, CLUAP1 폴리펩티드, COL9A3 폴리펩티드, CRB2 폴리펩티드, CTC1 폴리펩티드, DACT2 폴리펩티드, DDR1 폴리펩티드, ENSA 폴리펩티드, ESPN 폴리펩티드, EXOSC2 폴리펩티드, FBN3 폴리펩티드, GDF6 폴리펩티드, GPR125 폴리펩티드, HKDC1 폴리펩티드, HMX1 폴리펩티드, IDH3B 폴리펩티드, IFT43 폴리펩티드, IFT80 폴리펩티드, INVS 폴리펩티드, KIAA0753 폴리펩티드, KIF3B 폴리펩티드, KIF7 폴리펩티드, LRRTM4 폴리펩티드, LZTFL1 폴리펩티드, MT-ATP8 폴리펩티드, MT-CO1 폴리펩티드, MT-CO2 폴리펩티드, MT-CO3폴리펩티드, MT-CYB폴리펩티드, MT-ND2폴리펩티드, MT-ND4L폴리펩티드, MT-RNR2폴리펩티드, MT-TA폴리펩티드, MT-TC폴리펩티드, MT-TD폴리펩티드, MT-TE폴리펩티드, MT-TF폴리펩티드, MT-TG폴리펩티드, MT-TH폴리펩티드, MT-TI폴리펩티드, MT-TK폴리펩티드, MT-TL2폴리펩티드, MT-TM폴리펩티드, MT-TN폴리펩티드, MT-TP(MTTP 아님)폴리펩티드, MT-TQ폴리펩티드, MT-TR폴리펩티드, MT-TS1폴리펩티드, MT-TT폴리펩티드, MT-TV폴리펩티드, MT-TW폴리펩티드, MT-TY폴리펩티드, NEUROD1폴리펩티드, PDE6D폴리펩티드, PEX10폴리펩티드, PEX11B폴리펩티드, PEX14폴리펩티드, PEX16폴리펩티드, PEX19폴리펩티드, PEX26폴리펩티드,

PEX3폴리펩티드, PEX5폴리펩티드, PGK1폴리펩티드, PISD폴리펩티드, PPP2R3C폴리펩티드, PROS1폴리펩티드, PSEN1폴리펩티드, RDH11폴리펩티드, RRM2B폴리펩티드, SMARCA4폴리펩티드, SPP2폴리펩티드, TCTN3폴리펩티드, TEAD1폴리펩티드, TMEM107폴리펩티드, TMEM138폴리펩티드, TMEM216폴리펩티드, TMEM67폴리펩티드, TPP1폴리펩티드, TRIM32폴리펩티드, USP45폴리펩티드, 및 ZNF423폴리펩티드가 포함된다.

[0072] 일부 경우, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 AAV 벡터는 하나 이상의 세포(예를 들어, 망막 세포) 내에서 유전자 편집을 수행하도록 설계될 수 있다. 이러한 유전자 편집은 하나 이상의 세포의 게놈 변형을 가져올 수 있다. 이러한 게놈 변형의 예에는 관심 RNA 및/또는 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 하나 이상의 세포에 표적화 삽입하는 것, 하나 이상의 세포의 게놈 서열을 표적화 변형하는 것(예를 들어, 표적화 불활성화 또는 녹아웃), 및 하나 이상의 세포 내에서 핵산(예를 들어, RNA를 인코딩하는 핵산, 조절 핵산 서열 및/또는 관심 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산)을 표적화 대체하는 것이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0073] 적절한 유전자 편집 구성 요소는 본 명세서에 제공된 하나 이상의 AAV 벡터에 조작될 수 있으며, 이러한 하나 이상의 AAV 벡터를 사용하여 유전자 편집 구성 요소를 이들 세포의 게놈을 편집하는 데 효과적인 방식으로 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류) 내의 표적 세포(예를 들어, 하나 이상의 망막 세포)에 전달할 수 있다. 일반적으로, 유전자 편집 구성 요소에는 원하는 위치에서 게놈 핵산을 절단할 수 있는 구성 요소 및 절단 후 원하는 위치에 삽입되도록 설계된 선택적 공여체 핵산이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 적절한 희귀 절단 엔도뉴클레아제를 사용하여 원하는 위치에서 게놈 핵산을 절단할 수 있다. 이러한 희귀 절단 엔도뉴클레아제의 예에는 메가뉴클레아제, 전사 활성화 인자 유사 효과기(TALE) 뉴클레아제(TALENs™; Cellectis, 프랑스 파리), 아연 핑거 뉴클레아제(ZFN) 및 클러스터링된 규칙적 간격의 짧은 회문식 반복서열(CRISPR)/Cas 시스템의 엔도뉴클레아제(예를 들어, CRISPR/Cas 9 시스템의 엔도뉴클레아제)가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, Baker, Nature Methods, 9:23-26(2012); 국제 PCT 특허 출원 공개공보 WO 2004/067736; 국제 PCT 특허 출원 공개공보 WO 2011/072246; 미국 특허 제 8,586,363; Porteus 및 Carroll, *Nature Biotechnol.*, 23:967-973(2005); Jinek 등, *Science*, 337:816-821(2012); Mali 등, *Science*, 339:823-826(2013); Li 등, *Nature Biotechnology,* 31(8):688-691(2013); 및 Makarova 등, Nat. *Rev. Microbiol.*, 9(6):467-477 (2011))을 참고한다.

[0074] 일부 경우, 유전자 대체를 용이하게 하기 위해, 세포(예를 들어, 망막 세포)의 게놈 핵산 내 2개의 서열-제거할 서열의 양쪽에 하나씩-을 엔도뉴클레아제 절단의 표적으로 할 수 있다. 예를 들어, 제거할 서열의 5' 말단에 인접한 첫 번째 표적 서열과 제거될 서열의 3' 말단에 인접한 두 번째 표적 서열은 Cas9 절단을 가능하게 하는 가이드 RNA에 의해 표적화 될 수 있거나, 이들 표적을 특이적으로 인식하도록 설계된 TALEN에 의해 표적화 될 수 있다. 본 명세서에서 제공하는 하나 이상의 AAV 벡터를 사용하여 (a) 게놈 DNA를 표적으로 하는 엔도뉴클레아제와 (b) 공여체 핵산 구조체를 전달하면 두 게놈 표적 모두에서의 절단, 게놈 표적들 사이의 서열 제거, 결실 위치로의 공여체 서열의 삽입이 가능할 수 있다.

[0075] 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 발현되도록 설계된 외인성 핵산 서열에 작동가능하게 연결된 임의의 적절한 프로모터 및/또는 기타 조절 서열(예를 들어, 인핸서, 전사 개시 부위, 번역 개시 부위 및 종료 신호)을 포함할 수 있다. 일부 경우, 발현을 유도하는 데 사용되는 프로모터는 항시적 프로모터, 조절 가능한 프로모터, 조직 특이적 프로모터 또는 바이러스 프로모터가 될 수 있다. 본 명세서에 설명된 바와 같이 사용될 수 있는 항시적 프로모터의 예에는 SV40 프로모터, CMV 프로모터 및 E1ALPHA 프로모터가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에 설명된 대로 사용될 수 있는 조절 가능한 프로모터의 예에는 유도성 프로모터와 억제성 프로모터가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에 설명된 대로 사용될 수 있는 조직 특이적 프로모터의 예에는 로돕신 프로모터, 원뿔세포 어레스틴 프로모터 및 시냅신 프로모터가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에 설명된 대로 사용될 수 있는 바이러스 프로모터의 예에는 아데노바이러스 프로모터, 백신 바이러스 프로모터, CMV 프로모터(예를 들어, 극초기 CMV 프로모터) 및 AAV 프로모터가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0076] 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 최대 약 5kb의 총 뉴클레오티드 수를 포함할 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 약 1kb 내지 약 5kb, 약 1kb 내지 약 4kb, 약 1kb 내지 약 3kb, 약 2kb 내지 약 5kb, 약 2kb 내지 약 4kb, 약 2kb 내지 약 3kb, 약 3kb 내지 약 5kb, 약 3kb 내지 약 4kb, 또는 약 4kb 내지 약 5kb의 총 뉴클레오티드 수를 포함할 수 있다.

[0077] 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 본 명세서에 설명된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 생체 내에서 망막 세포

(예를 들어, 망막 신경절 세포)를 감염시키고 감염된 망막 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 세포가 외인성 핵산 서열을 발현하게 하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 야생형 AAV2에 비해 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 더 많은 망막 세포를 감염시키고 이들에서 외인성 핵산 서열의 RNA 발현을 유도하는 능력을 가질 수 있다. 일부 경우, 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 망막 세포에서 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는, 대조 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)의 망막 세포에서 서열 번호 1에 제시된 아미노산 서열로 구성된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 대조 AAV 벡터(예를 들어, 야생형 AAV2 벡터)에 의해 유도된 외인성 핵산 서열의 RNA 발현 수준보다 높은 외인성 핵산 서열의 RNA 발현 수준을 유도하는 능력을 가질 수 있다.

[0078] 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는, 본 명세서에 설명된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)에 의해 감염될 수 있는 망막 세포의 예에는 망막 신경절 세포, 망막 색소 상피 세포, 감광 세포, 양극 세포, 아마크린 세포, 뮐러 신경교 세포 및 수평 세포가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0079] 본 명세서는 또한 본 명세서에 제공된 하나 이상의 AAV 벡터(예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 AAV2 벡터)를 포함하는 조성물을 제공한다. 예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 하나 이상의 AAV 벡터(예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 하나 이상의 AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)에게 투여하여 해당 포유동물을 치료하기 위한 약학 조성물로 제형화 될 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 AAV 벡터(예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)에게 투여하기 위한 약학 조성물로서 제형화되어, 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포)에 외인성 핵산 서열을 전달하여 망막 세포 내에서 발현시킬 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)에게 투여하기 위한 약학 조성물로 제형화 될 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에서 제공된 약학 조성물은 완충액, 염, 계면활성제, 당, 삼투압 조절제 또는 이들의 조합과 같은 약학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 다른 문헌(Gervasi, *외, Eur. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 131:8-24 (2018))에서 설명한 바와 같다. 본 명세서에서 제공되는 약학 조성물을 만드는 데 사용될 수 있는 약학적으로 허용되는 담체의 예에는 물, 락트산, 시트르산, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 석신산나트륨, 인산나트륨, 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80 또는 폴록사머 188), 덱스트란 40 또는 당(예를 들어, 소르비톨, 만니톨, 수크로스, 덱스트로스 또는 트레할로스) 또는 이들의 조합이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 포함하도록 설계된 약학 조성물은 완충액(예를 들어, 아세트산염, 시트르산염, 히스티딘, 석신산염, 인산염 또는 하이드록시메틸 아미노메탄(트리스) 완충액), 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80 또는 폴록사머 188) 및 수크로스와 같은 당을 포함하도록 제형화 될 수 있다. 본 명세서에 제공된 약학 조성물에 포함될 수 있는 다른 성분으로는 글리신이나 아르기닌과 같은 아미노산, 아스코르브산, 메티오닌 또는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)과 같은 항산화제 또는 이들의 조합이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0080] 일부 경우, 약학 조성물이 본 명세서에서 제공된 하나 이상의 AAV 벡터(예를 들어, 하나 이상의 AAV2 벡터)를 포함하도록 제형화 될 때, 적절한 역가의 AAV 벡터가 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 약학 조성물은 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)의 역가가 1×10^{7} 이상(예를 들어, 1×10^{8} 이상, 1×10^{9} 이상, 1×10^{10} 이상, 1×10^{11} 이상, 1×10^{12} 이상, 1×10^{13} 이상 또는 1×10^{14} 이상)이 되도록 제형화 될 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에서 제공되는 약학 조성물은 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)의 역가가 약 $1x10^{7}$ 내지 약 $1x10^{14}$(예를 들어, 약 $1x10^{7}$ 내지 약 $1x10^{13}$, 약 $1x10^{7}$ 내지 약 $1x10^{12}$, 약 $1x10^{7}$ 내지 약 $1x10^{11}$, 약 $1x10^{7}$ 내지 약 $1x10^{10}$, 약 $1x10^{8}$ 내지 약 $1x10^{14}$, 약 $1x10^{9}$ 내지 약 $1x10^{14}$, 약 $1x10^{10}$ 내지 약 $1x10^{14}$, 약 $1x10^{8}$ 내지 약 $1x10^{12}$, 또는 약 $1x10^{9}$ 내지 약 $1x10^{11}$)이 되도록 제형화 될 수 있다.

[0081] 본 명세서에 제공된 약학 조성물은 적절한 어떠한 형태라도 될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 약학 조성물은 액체, 반고체 또는 고체로 설계될 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 약학 조성물은 액체 용액(예를 들어, 주사용 및/또는 주입용 용액), 분산액, 현탁액, 정제, 알약, 분말, 마이크로에멀전, 리포좀 또는 좌약일 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 약학 조성물은 동결 건조될 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에 제공된 약학 조성물(예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 AAV 벡터, 예를 들어, 본 명세서에 제공된 하

나 이상의 AAV2 벡터를 포함하는 약학 조성물)은 빠른 방출을 방지하도록 설계된 담체 또는 코팅과 함께 제형화 될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 약학 조성물은 다른 문헌(미국 특허 출원 공개공보 2019/0241667; 2019/0233522; 및 2019/0233498)에 기재된 바와 같이 제어 방출 제형 또는 조절 방출 제형으로 제형화 될 수 있다.

[0082] 본 명세서는 또한 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 일부 경우, 핵산 분자는 표 1에 제시된 DNA 서열(예를 들어, 서열 번호 6-9 중 하나)에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하도록 설계될 수 있다.

[0083] 본 명세서는 또한 본 명세서에 기재된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 인코딩하는 핵산 분자를 제공한다. 예를 들어, 단리된 핵산 분자는 본 명세서에서 제공되는 하나 이상의 AAV 벡터(예를 들어, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 명시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV)를 인코딩하도록 설계될 수 있다. 일부 경우, 핵산 분자는 표 1에 제시된 DNA 서열(예를 들어, 서열 번호 6-9 중 하나)에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 인코딩하도록 설계될 수 있다.

[0084] 본 명세서는 또한 본 명세서에 제공된 핵산 분자를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 예를 들어, 숙주 세포는 본 명세서에서 설명하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 분자 및/또는 본 명세서에서 설명하는 AAV 벡터를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하도록 설계될 수 있다. 일부 경우, 숙주 세포는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 수식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하도록 설계될 수 있다. 일부 경우, 숙주 세포는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하도록 설계될 수 있다. 본 명세서에서 설명된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 분자 및/또는 본 명세서에서 설명된 AAV 벡터를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하도록 설계될 수 있는 숙주 세포의 예에는 HEK293T 세포(ATCC), 293AAV 세포(Cell Biolabs), NEB 5-알파 세포, TakaraBio Stellar 세포 및 MegaX 세포가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 적절한 방법을 사용하여 본 명세서에서 제공되는 핵산 분자(예를 들어, 본 명세서에서 설명하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 분자 및/또는 본 명세서에서 설명하는 AAV 벡터)를 세포 내로 도입 할 수 있다. 예를 들어, 바이러스 형질감염, 전기천공, 일시적 형질감염 및 유전자총 기술을 사용하여 본 명세서에서 제공하는 핵산 분자를 세포에 도입할 수 있다.

[0085] 본 명세서는 또한 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만드는 방법 및 재료를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 만드는 방법 및 재료를 제공한다. 본 명세서에 설명된 바와 같이, AAV 벡터는 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 포함하도록 구성될 수 있다. 적절한 방법을 사용하여 본 명세서에서 제공하는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)(예를 들어, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 캡시드 폴리펩티드)를 갖는 AAV 벡터를 구성 할 수 있다. 예를 들어, 다른 문헌에서 설명된 분자 클로닝 및 AAV 벡터 생산 기술을 사용하여 본 명세서에 제공된 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 갖는 AAV 벡터를 제작하고 생산할 수 있다(예를 들어, Sambrook 외, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory, NY (1989); Ausubel *외,* Current Protocols in Molecular Biology, Green Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994); Grieger *외, Nat. Protoc.*, 1(3):1412-28 (2006); 및 Flannery *외, Methods Mol. Biol.*, 935:351-69 (2013) 참조). 일부 경우, AAV 벡터는 이중 또는 삼중 형질감염 방법을 사용하여 HEK293T 세포(ATCC) 또는 293AAV 세포(Cell Biolabs)에서 생산될 수 있다(예를 들어, Grieger 외, Nat. Protoc., 1(3):1412-28(2006); 및 Flannery 외, Methods Mol. Biol., 935:351-69(2013) 참조).

[0086] 본 명세서는 또한 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 사용하는 방법 및 재료를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)를 사용하는 방법 및 재료를 제공한다. 본 명세서에 설명된 바와 같이, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터를 사용하여 생체 내에서 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포)를 감염시키고 감염된 망막 세포에 외인성 핵산을 전달하여 감염된 망막 세포가 외인성 핵산 서열을 발현하게 할 수 있다.

[0087] 일부 경우, 본 명세서에서 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)(예를 들어, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식

A에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터)를 사용하여 망막 병태(예를 들어, 망막 질환)를 치료할 수 있다. 예를 들어, 망막 병태(예를 들어, 망막 질환)를 치료할 수 있는 RNA 및/또는 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하고 이의 발현을 유도하도록 설계된 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 망막 병태를 갖는 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)에게 투여될 수 있으며, 이러한 방식으로 AAV 벡터는 (a) 망막 세포(예를 들어, 망막 신경절 세포)를 감염시키고 (b) 감염된 망막 세포에서 전달된 외인성 핵산의 발현을 유도하여 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키고/시키거나 망막 병태의 진행 속도를 늦춘다.

[0088] 본 명세서에 설명된 바와 같이, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)는 적절한 관심 RNA 및/또는 관심 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하고 이의 발현을 유도하도록 설계될 수 있다. 본 명세서에 제공된 AAV 벡터가 망막 병태(예를 들어, 망막 질환)를 치료하도록 설계된 경우, 망막 병태를 치료할 수 있는 RNA 및/또는 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열이 AAV 벡터에 포함될 수 있다. 망막 병태(예를 들어, 망막 질환)을 치료하도록 설계되고 본 명세서에 제공된 AAV 벡터 내에 포함되도록 설계된 외인성 핵산 서열에 의해 인코딩될 수 있는 RNA의 예에는, 제한 없이, 예를 들어, 연령 관련 황반변성에 따른 중심와아래 CNVM을 치료하기 위한 SIRNA-027(예를 들어, NCT00363714 참조), 예를 들어, 당뇨병성 황반 부종을 치료하기 위한 Cand5/베바시라닙(Bevasiranib)(예를 들어, NCT00306904 참조), 예를 들어, 당뇨병성 황반 부종을 치료하기 위한 PF-04523655(예를 들어, NCT01445899 참조), NAION의 시신경 위축을 치료하기 위한 QPI-1007(예를 들어, NCT01064505 참조), 예를 들어, 신생 혈관성 녹내장을 예방하기 위한 허혈성 CRVO를 치료하기 위한 아가니르센(Aganirsen)(예를 들어, NCT02947867 참조), 예를 들어, 색소성 망막염/어셔 증후군 2형을 치료하기 위한 QR-421a(예를 들어, NCT03780257 참조), 예를 들어, 상염색체 우성 색소성 망막염을 치료하기 위한 QR-1123(예를 들어, NCT04123626 참조), 연령 관련 황반 변성에 따른 지도형 위축을 치료하기 위한 IONIS-FB-LRx(예를 들어, NCT03815825 참조), 및 예를 들어, 레버 선천성 흑암시를 치료하기 위한 세포파르센(Sepofarsen)/QR-110(예를 들어, NCT03913143 참조)이 포함된다. 망막 병태(예를 들어, 망막 질환)를 치료하도록 설계되고 본 명세서에 제공된 AAV 벡터에 포함되도록 설계된 외인성 핵산 서열에 의해 인코딩될 수 있는 폴리펩티드의 예에는 ABCA4 폴리펩티드, CRB1 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드, NR2E3 폴리펩티드, PDE6A 폴리펩티드, PDE6B 폴리펩티드, PDE6C 폴리펩티드, PRPF31 폴리펩티드, RPE65 폴리펩티드, RPGR 폴리펩티드, RS1 폴리펩티드, TYR 폴리펩티드, USH2A 폴리펩티드, MYO7A 폴리펩티드, REP1 폴리펩티드, OPN1LW 폴리펩티드, OPN1MW 폴리펩티드, CNGA3 폴리펩티드, CNGB3 폴리펩티드, GUCY2D 폴리펩티드, GACA1A 폴리펩티드, GNAT2 폴리펩티드, PDE6H 폴리펩티드, PROM1 폴리펩티드, PRPH2 폴리펩티드, CRX 폴리펩티드, NPHP5 폴리펩티드, EYS 폴리펩티드, ND4 폴리펩티드, CLN1-14 폴리펩티드(예를 들어, CLN3 폴리펩티드, CLN5 폴리펩티드, CLN6 폴리펩티드 또는 CLN8 폴리펩티드), NYX 폴리펩티드, GRM6 폴리펩티드, TRPM1 폴리펩티드, GPR179 폴리펩티드, LRIT3 폴리펩티드, 신경교세포 유래 신경영양인자(GDNF) 폴리펩티드, 뇌 유래 신경영양인자(BDNF) 폴리펩티드, 섬유아세포 성장인자(FGF) 폴리펩티드, 절단된 막대세포 유래 원뿔세포 생존인자(RdCVF) 폴리펩티드, 전장 막대세포 유래 원뿔세포 생존인자(RdCVFL) 폴리펩티드, X연관 세포사멸 억제제(XIAP) 폴리펩티드, 가용성 fms 관련 수용체 티로신 키나제 1(sFLT) 폴리펩티드, CYP4V2 폴리펩티드, 팔미토일 단백질 티오에스테라제 1 폴리펩티드, 트리펩티딜 펩티다제 1 폴리펩티드, DNAJC5 폴리펩티드, MFSD8 폴리펩티드, 카텝신 D 폴리펩티드, 그래눌린 폴리펩티드, ATP13A2 폴리펩티드, 카텝신 F 폴리펩티드, KCTD7 폴리펩티드, "P" 유전자 폴리펩티드, TRP1 폴리펩티드, MATP(SLC45A2) 폴리펩티드, SLC24A5 폴리펩티드, LRMDA 폴리펩티드, GPR143 폴리펩티드, RPGR-엑손 1-ORF15 폴리펩티드, USH2b 폴리펩티드, USH1C 폴리펩티드, CDH23 폴리펩티드, PCDH15 폴리펩티드, SANS 폴리펩티드, USH1H 폴리펩티드, CIB2 폴리펩티드, USH1K 폴리펩티드, ADGRV1 폴리펩티드, WHRN 폴리펩티드, PDZD7 폴리펩티드, CLRN1 폴리펩티드, HARS 폴리펩티드, RP2 폴리펩티드, FAM161 폴리펩티드, DLK 폴리펩티드, RHO 폴리펩티드, CHM 폴리펩티드, BEST1 폴리펩티드, RP1 폴리펩티드, OPA1 폴리펩티드, CEP290 폴리펩티드, RDH12 폴리펩티드, CACNA1F 폴리펩티드, BBS1 폴리펩티드, FAM161A 폴리펩티드, CERKL 폴리펩티드, PRPF8 폴리펩티드, RP1L1 폴리펩티드, SNRNP200 폴리펩티드, IMPG2 폴리펩티드, CDHR1 폴리펩티드, IMPDH1 폴리펩티드, CNGB1 폴리펩티드, MERTK 폴리펩티드, KCNV2 폴리펩티드, AIPL1 폴리펩티드, RPGRIP1 폴리펩티드, TULP1 폴리펩티드, C2ORF71(일명 PCARE) 폴리펩티드, MAK 폴리펩티드, TIMP3 폴리펩티드, GUCA1A 폴리펩티드, ALMS1 폴리펩티드, BBS10 폴리펩티드, IFT140 폴리펩티드, CNGA1 폴리펩티드, NMNAT1 폴리펩티드, COL2A1 폴리펩티드, EFEMP1 폴리펩티드, WFS1 폴리펩티드, RDH5 폴리펩티드, PRPF3 폴리펩티드, LRP5 폴리펩티드, TOPORS 폴리펩티드, DHDDS 폴리펩티드, LCA5 폴리펩티드, IQCB1 폴리펩티드, RP9 폴리펩티드, ATXN7 폴리펩티드, BBS2 폴리펩티드, SAG RLBP1 폴리펩티드, ND6(MT-ND6) 폴리펩티드, C1QTNF5 폴리펩티드, VPS13B 폴리펩티드, KIF11 폴리펩티드, MT-TL1 폴리펩티드, KLHL7 폴리펩티드, ACO2 폴리펩티드, C21orf2(일명 CFAP410) 폴리펩티드, AHI1 폴리펩티드, KIZ 폴리펩티드, SPATA7 폴리펩티드, TTLL5

폴리펩티드, HGSNAT 폴리펩티드, NRL 폴리펩티드, OAT 폴리펩티드, FLVCR1 폴리펩티드, ABCC6 폴리펩티드, LRAT 폴리펩티드, CEP78 폴리펩티드, CDH3 폴리펩티드, FZD4 폴리펩티드, BBS12 폴리펩티드, HK1 폴리펩티드, PRDM13 폴리펩티드, ADAM9 폴리펩티드, BBS7 폴리펩티드, CABP4 폴리펩티드, ABHD12 폴리펩티드, COL18A1 폴리펩티드, MFRP 폴리펩티드, RIMS1 폴리펩티드, ROM1 폴리펩티드, BBS4 폴리펩티드, IMPG1 폴리펩티드, INPP5E 폴리펩티드, VCAN 폴리펩티드, POC1B 폴리펩티드, RAX2 폴리펩티드, TSPAN12 폴리펩티드, CACNA2D4 폴리펩티드, JAG1 폴리펩티드, MKKS 폴리펩티드, NPHP4 폴리펩티드, BBS9 폴리펩티드, COL11A1 폴리펩티드, ELOVL4 폴리펩티드, NDP 폴리펩티드, NPHP1 폴리펩티드, RGR 폴리펩티드, BBS5 폴리펩티드, WDR19 폴리펩티드, C8ORF37 폴리펩티드, CTNNA1 폴리펩티드, LAMP2 폴리펩티드, PEX1 폴리펩티드, PHYH 폴리펩티드, ATF6 폴리펩티드, PRPS1 폴리펩티드, SEMA4A 폴리펩티드, ARL6 폴리펩티드, CNNM4 폴리펩티드, OTX2 폴리펩티드, PRPF6 폴리펩티드, RBP3 폴리펩티드, PNPLA6 폴리펩티드, SLC24A1 폴리펩티드, USH1G 폴리펩티드, PITPNM3 폴리펩티드, TTC8 폴리펩티드, ARSG 폴리펩티드, CWC27 폴리펩티드, DRAM2 폴리펩티드, PRCD 폴리펩티드, REEP6 폴리펩티드, SSBP1 폴리펩티드, LAMA1 폴리펩티드, RAB28 폴리펩티드, ZNF408 폴리펩티드, GNAT1 폴리펩티드, IDH3A 폴리펩티드, PDE6G 폴리펩티드, PEX6 폴리펩티드, TUB 폴리펩티드, CEP250 폴리펩티드, FSCN2 폴리펩티드, GRK1 폴리펩티드, RBP4 폴리펩티드, RD3 폴리펩티드, AGBL5 폴리펩티드, CAPN5 폴리펩티드, IFT172 폴리펩티드, KCNJ13 폴리펩티드, PAX2 폴리펩티드, CC2D2A 폴리펩티드, HMCN1 폴리펩티드, MT-ATP6 폴리펩티드, RCBTB1 폴리펩티드, ARL2BP 폴리펩티드, CA4 폴리펩티드, DFNB31 폴리펩티드, GNB3 폴리펩티드, MMACHC 폴리펩티드, PRPF4 폴리펩티드, RGS9 폴리펩티드, ARHGEF18 폴리펩티드, KIAA1549 폴리펩티드, MKS1 폴리펩티드, MTTP(MT-TP 아님) 폴리펩티드, PLK4 폴리펩티드, RPGRIP1L 폴리펩티드, SDCCAG8 폴리펩티드, SRD5A3 폴리펩티드, TUBB4B 폴리펩티드, ADAMTS18 폴리펩티드, ARL3 폴리펩티드, COL11A2 폴리펩티드, MVK 폴리펩티드, NBAS 폴리펩티드, OFD1 폴리펩티드, P3H2 폴리펩티드, RGS9BP 폴리펩티드, CSPP1 폴리펩티드, ITM2B 폴리펩티드, PANK2 폴리펩티드, PEX7 폴리펩티드, POMGNT1 폴리펩티드, SLC4A7 폴리펩티드, TMEM231 폴리펩티드, TRNT1 폴리펩티드, TUBGCP6 폴리펩티드, ZNF513 폴리펩티드, AFG3L2 폴리펩티드, ARL13B 폴리펩티드, C5ORF42(일명 CPLANE1) 폴리펩티드, COL9A1 폴리펩티드, CTSD 폴리펩티드, DTHD1 폴리펩티드, DYNC2H1 폴리펩티드, IFT81 폴리펩티드, KIAA0586 폴리펩티드, MFN2 폴리펩티드, NPHP3 폴리펩티드, PCYT1A 폴리펩티드, PEX12 폴리펩티드, PLA2G5 폴리펩티드, POC5 폴리펩티드, SCAPER 폴리펩티드, SLC25A46 폴리펩티드, TMEM237 폴리펩티드, TRAF3IP1 폴리펩티드, TTC21B 폴리펩티드, TUBGCP4 폴리펩티드, ADIPOR1 폴리펩티드, CEP164 폴리펩티드, CLCC1 폴리펩티드, COL9A2 폴리펩티드, CTNNB1 폴리펩티드, DHX38 폴리펩티드, GNPTG 폴리펩티드, GRN 폴리펩티드, GUCA1B 폴리펩티드, IFT27 폴리펩티드, IFT74 폴리펩티드, KIAA0556 폴리펩티드, LRP2 폴리펩티드, MAPKAPK3 폴리펩티드, MIR204 폴리펩티드, MT-ND3 폴리펩티드, MT-RNR1 폴리펩티드, MT-TS2 폴리펩티드, ND5(MT-ND5) 폴리펩티드, NEK2 폴리펩티드, OPN1SW 폴리펩티드, PEX13 폴리펩티드, PEX2 폴리펩티드, RHBDD2 폴리펩티드, SAMD11 폴리펩티드, SCLT1 폴리펩티드, SLC7A14 폴리펩티드, TCTN1 폴리펩티드, TCTN2 폴리펩티드, TLCD3B 폴리펩티드, TREX1 폴리펩티드, TTPA 폴리펩티드, UNC119 폴리펩티드, WDPCP 폴리펩티드, ACBD5 폴리펩티드, AHR 폴리펩티드, ARMC9 폴리펩티드, ASRGL1 폴리펩티드, ATOH7 폴리펩티드, B9D1 폴리펩티드, B9D2 폴리펩티드, BBIP1 폴리펩티드, C12ORF65 폴리펩티드, C2CD3 폴리펩티드, C5AR2 폴리펩티드, CCDC188 폴리펩티드, CCT2 폴리펩티드, CEP104 폴리펩티드, CEP120 폴리펩티드, CEP19 폴리펩티드, CEP41 폴리펩티드, CISD2 폴리펩티드, CLUAP1 폴리펩티드, COL9A3 폴리펩티드, CRB2 폴리펩티드, CTC1 폴리펩티드, DACT2 폴리펩티드, DDR1 폴리펩티드, ENSA 폴리펩티드, ESPN 폴리펩티드, EXOSC2 폴리펩티드, FBN3 폴리펩티드, GDF6 폴리펩티드, GPR125 폴리펩티드, HKDC1 폴리펩티드, HMX1 폴리펩티드, IDH3B 폴리펩티드, IFT43 폴리펩티드, IFT80 폴리펩티드, INVS 폴리펩티드, KIAA0753 폴리펩티드, KIF3B 폴리펩티드, KIF7 폴리펩티드, LRRTM4 폴리펩티드, LZTFL1 폴리펩티드, MT-ATP8 폴리펩티드, MT-CO1 폴리펩티드, MT-CO2 폴리펩티드, MT-CO3 폴리펩티드, MT-CYB 폴리펩티드, MT-ND2 폴리펩티드, MT-ND4L 폴리펩티드, MT-RNR2 폴리펩티드, MT-TA 폴리펩티드, MT-TC 폴리펩티드, MT-TD 폴리펩티드, MT-TE 폴리펩티드, MT-TF 폴리펩티드, MT-TG 폴리펩티드, MT-TH 폴리펩티드, MT-TI 폴리펩티드, MT-TK 폴리펩티드, MT-TL2 폴리펩티드, MT-TM 폴리펩티드, MT-TN 폴리펩티드, MT-TP (MTTP 아님) 폴리펩티드, MT-TQ 폴리펩티드, MT-TR 폴리펩티드, MT-TS1 폴리펩티드, MT-TT 폴리펩티드, MT-TV 폴리펩티드, MT-TW 폴리펩티드, MT-TY 폴리펩티드, NEUROD1 폴리펩티드, PDE6D 폴리펩티드, PEX10 폴리펩티드, PEX11B 폴리펩티드, PEX14 폴리펩티드, PEX16 폴리펩티드, PEX19 폴리펩티드, PEX26 폴리펩티드, PEX3 폴리펩티드, PEX5 폴리펩티드, PGK1 폴리펩티드, PISD 폴리펩티드, PPP2R3C 폴리펩티드, PROS1 폴리펩티드, PSEN1 폴리펩티드, RDH11 폴리펩티드, RRM2B 폴리펩티드, SMARCA4 폴리펩티드, SPP2 폴리펩티드, TCTN3 폴리펩티드, TEAD1 폴리펩티드, TMEM107 폴리펩티드, TMEM138 폴리펩티드, TMEM216 폴리펩티드, TMEM67 폴리펩티드, TPP1 폴리펩티드, TRIM32 폴리펩티드, USP45 폴리펩티드, 및 ZNF423 폴리펩티드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0089] 적절한 망막 병태(예를 들어, 망막 질환)는 본 명세서에서 제공하는 AAV 벡터(예를 들어, AAV2 벡터)(예를 들어, 표 1(또는 이의 변이체) 또는 식 A에 명시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드 및 치료용 RNA 및/또는 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 함유하는 AAV 벡터)를 사용하여 치료할 수 있다. 이러한 망막 병태의 예에는 레버 선천성 흑암시(LCA), 레버 유전성 시신경병증(LHON), 1형 눈피부백색증(OCA1), 망막색소변성증, 막대형/원뿔형 변성증, 원뿔형 변성증, 막대형 변성증, 스타가르트병, 어셔 증후군, X연관 망막색소변성증 (XLRP), X연관 망막분리증(XLRS), 맥락막결손증, 완전색맹, 청색 원뿔형 단색시, 색맹, 녹내장, 시신경 위축, 배튼병, 선천성 정지성 야맹증(CSNB), 황반변성, CRB1 관련 망막변성증 및 황반원뿔형 변성증이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0090] 본 명세서에서 제공된 AAV 벡터를 사용하여 전달하여 특정 망막 병태를 치료할 수 있는 치료용 RNA 및 폴리펩티드의 예는 표 2 및 3에 제시되어 있다. 본 명세서에서 제공되는 하나 이상의 AAV 벡터를 사용하여 유전자 편집 구성 요소들을 전달하도록 설계된, 특정 망막 병태를 치료하기 위해 불활성화 및/또는 녹아웃될 수 있는 게놈 핵산의 예가 표 3에 제시되어 있다. 유전자 편집 구성 요소를 전달하도록 설계된 본 명세서에서 제공된 하나 이상의 AAV 벡터를 사용하여 건강한 대립유전자로 대체함으로써 특정 망막 병태를 치료 할 수 있는, 질환을 일으키는 대립유전자의 게놈 핵산의 예는 표 3에 제시되어 있다.

[0091] 표 2. 망막 병태 치료를 위한 치료용 폴리펩티드의 예.

망막 병태	치료용 폴리펩티드의 예
스타가르트병	ABCA4
레버 선천성 흑암시증 8	CRB1
레버 선천성 흑암시증	NPHP5
망막색소변성증 37	NR2E3
막대형/원뿔형 변성증	PDE6A/PDE6B
막대형/원뿔형 변성증	PDE6c
망막색소변성증 11	PRPF31
레버 선천성 흑암시증 2	RPE65
X 연관 망막색소변성증	RPGR
X 연관 망막분리증	RS1
1 형 눈피부백색증	TYR
어셔 증후군	PCDH15
어셔 증후군	USH2a
어셔 증후군	USH2b
MYO7A 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IB	MYO7A
USH1C 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IC	USH1C
CDH23 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 ID	CDH23
PCDH15 및/또는 CDH23 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 ID-F	PCDH15 및/또는 CDH23
PCDH15 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IF	PCDH15
SANS 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IG	SANS
USH1H 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IH	USH1H
CIB2 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IJ	CIB2
USH1K 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IK	USH1K

[0092]

USH2A 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IIA	USH2A
ADGRV1 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IIC	ADGRV1
WHRN 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IID	WHRN
GPR98 및/또는 PDZD7 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IIC(ADGRV1 은 GPR98 로도 알려짐)	GPR98 및/또는 PDZD7
CLRN1 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IIIA	CLRN1
HARS 유전자 돌연변이로 인한 어셔 증후군, 하위 유형 IIIB	HARS 유전자 돌연변이로 인한 IIIB
망막색소변성증	하나 이상의 영양 인자
레버 선천성 흑암시증	하나 이상의 영양 인자
완전색맹	CNGA3, CNGB3, 및/또는 PDE6H
실명을 유발하는 질환	광유전학 툴: Chr, NhpR, ReachR, 및/또는 기타
파란색 원뿔형 단색	OPN1LW 및/또는 OPN1MW
원뿔형 변성증	GNAT2
원뿔-막대형 변성증	PDE6C 및/또는 PROM1

[0093] 표 3. 망막 병태를 치료하기 위해 발현될 수 있는 폴리펩티드의 예, 망막 병태를 치료하기 위해 녹아웃될 수 있는 폴리펩티드의 예, 및/또는 녹아웃되어 대체 물질(예를 들어, 야생형 또는 비질환 버전)로 대체되어 망막 병태를 치료할 수 있는 폴리펩티드의 예.

질환	폴리펩티드	유전자 발현	유전자 KO	유전자 편집-대체
완전색맹	CNGA3	X		
완전색맹	CNGB3	X		
완전색맹	PDE6H	X		
실명을 유발하는 질환	광유전학 툴; Chr, NhpR, 및/또는 ReachR	X		
배튼병	CTSD	X		
비에티 결정질 변성증	CYP4V2	X		X
파란색 원뿔형 단색	OPN1LW	X		
파란색 원뿔형 단색	OPN1MW	X		
맥락막변성증	REP1	X		
원뿔형 변성증	PDE6c	X		
원뿔형 변성증	GNAT2	X		
원뿔-막대형 변성증	PDE6C	X		
원뿔-막대형 변성증	PROM1	X		
원뿔/막대형 변성증	PRPH2	X	X	X
CSNB	NYX	X		
CSNB	GRM6	X		
CSNB	TRPM1	X		
CSNB	GPR179	X		

[0094]

CSNB	LRIT3	X		
녹내장	영양 인자	X		
녹내장	보체 억제 인자	X		
녹내장	세포사멸 억제인자	X		
녹내장	생존 인자	X		
녹내장	신경보호 인자	X		
LCA	NPHP5	X		
LCA	GUCY2D	X		
레버 선천성 흑암시증	RPE65	X		
레버 선천성 흑암시증 8	CRB1	X		X
LHON	ND4	X		
원뿔형 변성증	CRX	X	X	X
1 형 눈피부백색증	TYR	X		
시신경 위축증	CLN1-14	X		
망막색소변성증	EYS	X		X
망막색소변성증	RHO	X	X	X
망막색소변성증	PRPF31	X		
망막색소변성증	PDE6A	X		
베스트병(Bestrophinopathy)	BEST1	X	X	
망막색소변성증	PRPF3	X		
망막색소변성증	PRPF8	X		

망막색소변성증	TOPORS	X	X	X
망막색소변성증 37	NR2E3	X	X	X
막대형/원뿔형 변성증	PDE6B	X		
RP, LCA, 기타	영양 인자	X		
스타가르트병	ABCA4	X		X
어셔 증후군	PCDH15	X		
어셔 증후군	USH2A	X		X
어셔 증후군	MYO7A	X		X
XLRP	RPGR	X		
XLRS	RS1	X		
습성 AMD	생존 인자	X		
건성 AMD	생존 인자	X		
당뇨망막병증	생존 인자	X		
당뇨성 황반부 부종	생존 인자	X		
망막색소변성증	생존 인자	X		
습성 AMD	세포사멸 억제인자	X		
건성 AMD	세포사멸 억제인자	X		
당뇨망막병증	세포사멸 억제인자	X		
당뇨성 황반부 부종	세포사멸 억제인자	X		

망막색소변성증	세포사멸 억제인자	X		
습성 AMD	보체 억제 인자	X		
건성 AMD	보체 억제 인자	X		
당뇨망막병증	보체 억제 인자	X		
당뇨성 황반부 부종	보체 억제 인자	X		
습성 AMD	신경보호 인자	X		
건성 AMD	신경보호 인자	X		
당뇨망막병증	신경보호 인자	X		
당뇨성 황반부 부종	신경보호 인자	X		
망막색소변성증	신경보호 인자	X		
습성 AMD	항-VEGF 폴리펩티드	X		
당뇨망막병증	항-VEGF 폴리펩티드	X		
당뇨성 황반부 부종	항-VEGF 폴리펩티드	X		
습성 AMD	광유전학 툴: Chr, NhpR, 및/또는 ReachR	X		
건성 AMD	광유전학 툴: Chr, NhpR, 및/또는 ReachR	X		
당뇨망막병증	광유전학 툴: Chr, NhpR, 및/또는 ReachR	X		
당뇨성 황반부 부종	광유전학 툴: Chr, NhpR, 및/또는 ReachR	X		
망막색소변성증	광유전학 툴: Chr, NhpR, 및/또는 ReachR	X		

[0095] 일부 경우, 혈관 신생을 억제하는 능력을 가진 하나 이상의 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 망막 병태를 치료할 수 있다. 본 명세서에 설명된 바와 같이 사용될 수 있는 혈관 신생을 억제하는 능력을 갖는 폴리펩티드의 예에는 단일클론 항-VEGF 항체 폴리펩티드, 안지오스타틴 폴리펩티드, siRNA 폴리펩티드 및 엔도스타틴 폴리펩티드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 경우, 단일클론 항-VEGF 항체 폴리펩티드, 안지오스타틴 폴리펩티드, siRNA 및/또는 엔도스타틴 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 습성 AMD를 치료할 수 있다. 일부 경우, 단일클론 항-VEGF 항체 폴리펩티드, 안지오스타틴 폴리펩티드, siRNA 및/또는 엔도스타틴 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세

서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 당뇨병성 망막증을 치료할 수 있다. 일부 경우, 단일클론 항-VEGF 항체 폴리펩티드, 안지오스타틴 폴리펩티드, siRNA 및/또는 엔도스타틴 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 당뇨병성 황반 부종을 치료할 수 있다.

[0096] 일부 경우는, 신경 보호 능력을 가진 하나 이상의 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 망막 병태를 치료할 수 있다. 본 명세서에 설명된 바와 같이 사용될 수 있는 신경 보호 활성을 제공할 수 있는 능력을 가진 폴리펩티드의 예에는 GDNF 폴리펩티드, CNTF 폴리펩티드, IGF-1 폴리펩티드, VEGF 폴리펩티드 및 BDNF 폴리펩티드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 경우, GDNF 폴리펩티드, CNTF 폴리펩티드, IGF-1 폴리펩티드, VEGF 폴리펩티드 및/또는 BDNF 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 습성 AMD를 치료할 수 있다. 일부 경우, GDNF 폴리펩티드, CNTF 폴리펩티드, IGF-1 폴리펩티드, VEGF 폴리펩티드 및/또는 BDNF 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 건성 AMD를 치료할 수 있다. 일부 경우, GDNF 폴리펩티드, CNTF 폴리펩티드, IGF-1 폴리펩티드, VEGF 폴리펩티드 및/또는 BDNF 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 당뇨병성 망막증을 치료할 수 있다. 일부 경우, GDNF 폴리펩티드, CNTF 폴리펩티드, IGF-1 폴리펩티드, VEGF 폴리펩티드 및/또는 BDNF 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 당뇨병성 황반 부종을 치료할 수 있다.

[0097] 일부 경우, 광유전학적 기능을 제공할 수 있는 하나 이상의 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 망막 병태를 치료할 수 있다. 본 명세서에 설명된 바와 같이 사용될 수 있는, 광유전학적 능력을 제공하는 능력을 가진 폴리펩티드의 예에는 ChR 폴리펩티드, ChR2 폴리펩티드, ArchT 폴리펩티드, NpHR 폴리펩티드 및 ChrimsonR 폴리펩티드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 경우, ChR 폴리펩티드, ChR2 폴리펩티드, ArchT 폴리펩티드, NpHR 폴리펩티드 및/또는 ChrimsonR 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 습성 AMD를 치료할 수 있다. 일부 경우, ChR 폴리펩티드, ChR2 폴리펩티드, ArchT 폴리펩티드, NpHR 폴리펩티드 및/또는 ChrimsonR 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 건성 AMD를 치료할 수 있다. 일부 경우, ChR 폴리펩티드, ChR2 폴리펩티드, ArchT 폴리펩티드, NpHR 폴리펩티드 및/또는 ChrimsonR 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 당뇨병성 망막증을 치료할 수 있다. 일부 경우, ChR 폴리펩티드, ChR2 폴리펩티드, ArchT 폴리펩티드, NpHR 폴리펩티드 및/또는 ChrimsonR 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 당뇨병성 황반 부종을 치료할 수 있다.

[0098] 일부 경우, 세포사멸을 억제하는 능력을 가진 하나 이상의 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 망막 병태를 치료할 수 있다. 본 명세서에 설명된 바와 같이 사용될 수 있는, 세포사멸을 억제하는 능력을 갖는 폴리펩티드의 예에는 XIAP 폴리펩티드, cIAP1 폴리펩티드, C-IAP2 폴리펩티드, Livin 폴리펩티드 및 Survivin 폴리펩티드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 경우, XIAP 폴리펩티드, cIAP1 폴리펩티드, C-IAP2 폴리펩티드, Livin 폴리펩티드 및/또는 서바이빈 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 습성 AMD를 치료할 수 있다. 일부 경우, XIAP 폴리펩티드, cIAP1 폴리펩티드, C-IAP2 폴리펩티드, Livin 폴리펩티드 및/또는 서바이빈 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 건성 AMD를 치료할 수 있다. 일부 경우, XIAP 폴리펩티드, cIAP1 폴리펩티드, C-IAP2 폴리펩티드, Livin 폴리펩티드 및/또는 서바이빈 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 당뇨병성 망막증을 치료할 수 있다. 일부 경우, XIAP 폴리펩티드, cIAP1 폴리펩티드, C-IAP2 폴리펩티드, Livin 폴리펩티드 및/또는 서바이빈 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 당뇨병성 황반 부종을 치료할 수 있다.

[0099] 일부 경우, 보체를 억제하는 능력을 가진 하나 이상의 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 망막 병태를 치료할 수 있다. 본 명세서에 설명된 바와 같이 사용될 수 있는 보체 억제 능력을 갖는 폴리펩티드의 예에는 보체 인자 I 폴리펩티드, 보체 인자 H 폴리펩티드 및 sCD59 폴리펩티드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 경우, 보체 인자 I 폴리펩티드, 보체 인자 H 폴리펩티드 및/또는 sCD59 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 습성 AMD를 치료할 수 있다. 일부 경우, 보체 인자 I 폴리펩티드, 보체 인자 H 폴리펩티드 및/또는 sCD59 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 건성 AMD를 치료할 수 있다. 일부 경우, 보체 인자 I 폴리펩티드, 보체 인자 H 폴리펩티드 및/또는 sCD59 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 당뇨병성 망막증을 치료할 수 있다. 일부 경우, 보체 인자 I 폴리펩티드, 보체 인자 H 폴리펩티드 및/또는 sCD59 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 당뇨병성 황반 부종을 치료할 수 있다.

[0100] 일부 경우, 생존 인자를 유도하는 능력을 가진 하나 이상의 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제

공되는 AAV 벡터를 사용하여 망막 병태를 치료할 수 있다. 본 명세서에 설명된 바와 같이 사용될 수 있는 생존 인자를 유도하는 능력을 갖는 폴리펩티드의 예에는 RdCVF 폴리펩티드, RdCVFL 폴리펩티드, HIF-1 폴리펩티드, IAP 계열 폴리펩티드 및 BCL-2 계열 폴리펩티드가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 경우, RdCVF 폴리펩티드, RdCVFL 폴리펩티드, HIF-1 폴리펩티드, IAP 계열 폴리펩티드 및/또는 BCL-2 계열 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 습성 AMD를 치료할 수 있다. 일부 경우, RdCVF 폴리펩티드, RdCVFL 폴리펩티드, HIF-1 폴리펩티드, IAP 계열 폴리펩티드 및/또는 BCL-2 계열 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 건성 AMD를 치료할 수 있다. 일부 경우, RdCVF 폴리펩티드, RdCVFL 폴리펩티드, HIF-1 폴리펩티드, IAP 계열 폴리펩티드 및/또는 BCL-2 계열 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 당뇨병성 망막증을 치료할 수 있다. 일부 경우, RdCVF 폴리펩티드, RdCVFL 폴리펩티드, HIF-1 폴리펩티드, IAP 계열 폴리펩티드 및/또는 BCL-2 계열 폴리펩티드를 발현하도록 설계된 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 사용하여 당뇨병성 황반 부종을 치료할 수 있다.

[0101] 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터 또는 본 명세서에서 제공되는 조성물(예를 들어, 약학 조성물)을 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)에게 투여하기에 적절한 모든 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 조성물(예를 들어, 본 명세서에 제공된 하나 이상의 AAV 벡터를 함유하는 약학 조성물)은 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)에게 유리체강내, 정맥내(예를 들어, 정맥내 주사 또는 주입을 통해), 피하(예를 들어, 피하 주사를 통해), 복강내(예를 들어, 복강내 주사를 통해), 경구, 흡입, 근육내(예를 들어, 근육 주사를 통해), 망막하, 유리체강내, 전신으로 또는 맥락막상에 투여될 수 있다. 일부 경우, 조성물(예를 들어, 본 명세서에 제공된 약학 조성물)의 투여 경로 및/또는 방식은 치료 중인 포유동물에 맞게 조정될 수 있다.

[0102] 일부 경우, 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 함유하는 조성물(예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 약학 조성물)의 망막 병태를 치료하는 유효량은 포유동물에 상당한 독성을 유발하지 않으면서 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키고/시키거나 망막 병태의 진행을 늦추는 양일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터의 유효량은 약 $1x10^{7}$개의 바이러스 게놈 내지 약 $1x10^{14}$개의 바이러스 게놈(예를 들어, 약 1×10^{7}개의 바이러스 게놈 내지 약 1×10^{13}개의 바이러스 게놈, 약 1×10^{7}개의 바이러스 게놈 내지 약 1×10^{12}개의 바이러스 게놈, 약 1×10^{7}개의 바이러스 게놈 내지 약 1×10^{11}개의 바이러스 게놈, 약 1×10^{7}개의 바이러스 게놈 내지 약 1×10^{10}개의 바이러스 게놈, 약 1×10^{8}개의 바이러스 게놈 내지 약 1×10^{14}개의 바이러스 게놈, 약 1×10^{9}개의 바이러스 게놈 내지 약 1×10^{14}개의 바이러스 게놈, 약 1×10^{10}개의 바이러스 게놈 내지 약 1×10^{14}개의 바이러스 게놈, 약 1×10^{8}개의 바이러스 게놈 내지 약 1×10^{12}개의 바이러스 게놈, 또는 약 1×10^{9}개의 바이러스 게놈 내지 약 1×10^{11}개의 바이러스 게놈) 일 수 있다. 일부 경우, 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터의 유효량은 약 1×10^{10}개의 바이러스 게놈/체중(kg) 내지 약 1×10^{14}개의 바이러스 게놈/체중(kg)(예를 들어, 약 1×10^{10}개의 바이러스 게놈/체중(kg) 내지 약 1×10^{13}개의 바이러스 게놈/체중(kg), 약 1×10^{10}개의 바이러스 게놈/체중(kg) 내지 약 1×10^{12}개의 바이러스 게놈/체중(kg), 약 1×10^{10}개의 바이러스 게놈/체중(kg) 내지 약 1×10^{11}개의 바이러스 게놈/체중(kg))일 수 있다. 유효량은 일정하게 유지될 수도 있고, 포유동물의 치료 반응에 따라 점진적으로 또는 가변적인 용량으로 조절될 수도 있다. 특정 용도에 사용되는 실제 유효량은 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 망막 병태의 중증도, 투여 경로, 포유동물의 연령 및 전반적인 건강 상태, 부형제 사용, 다른 망막 약물 사용과 같은 다른 치료적 또는 예방적 치료법과의 병용 가능성, 및 치료 의사의 판단에 따라 본 명세서에 제공된 투여되는 조성물(예를 들어, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터를 함유하는 약학 조성물)의 실제 유효량을 늘리거나 줄여야 할 수 있다.

[0103] 일부 경우, 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 함유하는 조성물(예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 약학 조성물)의 유효 투여 빈도는 포유동물에 상당한 독성을 유발하지 않으면서 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키고/시키거나 망막 병태의 진행을 늦추는 빈도일 수 있다. 특정 용도에 사용되는 실제 유효 빈도는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 망막 병태의 중증도, 투여 경로, 포유동물의 연령 및 전반적인 건강 상태, 부형제 사용, 다른 망막 약물 사용과 같은 다른 치료적 또는 예방적 치료법과의 병용 가능성, 및 치료 의사의 판단에 따라 본 명세서에 제공된 조성물의 실제 유효 빈도를 늘리거나 줄여야 할 수 있다.

[0104] 일부 경우, 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 함유하는 조성물(예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 약학 조성물)의 유효 투여 기간은 포유동물에 상당한 독성을 유발하지 않으면서 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도

를 감소시키고/시키거나 망막 병태의 진행을 늦추는 기간일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 약학 조성물의 유효 투여 기간은 단일 투여 시점부터 수 주 내지 수 개월(예를 들어, 4주 내지 12주)까지 다양할 수 있다. 일부 경우, 포유동물이 살아있는 동안 지속될 수도 있다. 특정 용도에 사용되는 실제 유효 기간은 여러 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 망막 병태의 중증도, 투여 경로, 포유동물의 연령 및 전반적인 건강 상태, 부형제 사용, 다른 망막 약물 사용과 같은 다른 치료적 또는 예방적 치료법과의 병용 가능성, 및 치료 의사의 판단에 따라 본 명세서에 제공된 조성물(예를 들어, 본 명세서에 제공된 AAV 벡터를 함유하는 약학 조성물)의 실제 유효 투여 기간을 늘리거나 줄여야 할 수 있다.

[0105] 일부 경우, 본 명세서에서 제공되는 AAV 벡터를 함유하는 조성물(예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 약학 조성물)의 유효량은 망막 병태를 치료하기 위해 포유동물(예를 들어, 인간 또는 비인간 영장류)에게 1회 또는 2회 투여될 수 있다.

[0106] 본 발명은 하기 실시예에서 추가로 설명되며, 이는 청구범위에 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0107] **실시예**

[0108] 실시예 1 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 제작

[0109] 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 만들고, 그렇게 만들어진 AAV 벡터 중에서 망막 세포를 감염시키는 데 높은 효율 및/또는 특이성을 나타낼 수 있는 특정 AAV 벡터를 스크리닝하기 위해 고처리량 방법이 사용되었다. 예를 들어, Ozturk 외, *bioRxiv*, 2020.10.01.323196(2020) 및 Ozturk 외, *eLife*, 10:e64175(2021)을 참조한다. 간단히 말하면, 매우 복잡한 AAV 돌연변이 라이브러리가 생성되어 영장류(사이노몰구스원숭이 또는 레서스원숭이)의 눈에 주입되었다. 이러한 라이브러리는 라이브러리의 각 AAV 벡터가 돌연변이된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 추적할 수 있는 고유한 DNA 바코드를 포함하도록 생성되었다. 한 라이브러리 버전에서는, 성공적으로 패키징된 AAV 벡터가 중합효소 연쇄 반응(PCR)으로 증폭되고 재패키징되어 "재패키징" 라이브러리가 생성되었다. 또 다른 라이브러리 버전에서는 AAV 벡터를 영장류 망막에 주입한 다음 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 중심와 세포의 핵에서 증폭시켜 "강화된" 라이브러리가 만들어졌다. AAV 라이브러리의 각 반복 버전(예를 들어, 원래 라이브러리, 재패키징 라이브러리, 강화된 라이브러리)을 영장류의 눈에 유리체강내 주입했다.

[0110] 주입 후, AAV 벡터는 생체 내에서 서로 경쟁했다. AAV 벡터가 성공적으로 감염되어 DNA 바코드가 발현되었다. 단리된 망막 조직으로부터 단일 세포 현탁액을 만들고, 단일 세포 미세유체 기술(10X Genomics)을 사용하여 개별 세포들의 cDNA 라이브러리를 생성하였다. 여러 세포 유형의 수천 개 세포에서 얻은 전사체에 있는 DNA 바코드의 존재 여부와 양을 기반으로 세포 특이성, 발현 수준 및/또는 기타 바람직한 특성에 따라 최적의 벡터를 식별하기 위해 계산 분석을 수행했다. AAV 캡시드 폴리펩티드의 성능은 DNA의 존재 여부가 아닌 mRNA 전사 수준을 기준으로 평가되었으며, 이는 AAV 벡터가 단순히 세포로 들어갈 수 있는 능력이 아니라 AAV 벡터 핵산의 발현을 촉진할 수 있는 능력을 반영한다.

[0111] 서열 번호 14(서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 위치한 서열 번호5, 예를 들어, 도 1 참조)를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 7m8 AAV 벡터와 유사한 방식으로 망막 세포를 감염시키고 망막 세포 내에서 mRNA 발현을 유도하는 능력을 보였다. 따라서, 서열 번호 14를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 서열 번호 1로 구성된 AAV2 캡시드 폴리펩티드를 함유하는 야생형 AAV2 벡터보다 망막 세포에 대한 더 높은 감염성을 나타내는 능력을 갖는다.

[0112] 이러한 결과를 종합해 보면, 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 AAV 벡터는 망막 세포에서 형질전환 유전자 발현을 매개할 수 있는 능력을 가질 수 있음을 알 수 있다

[0113] 실시예 2 - AAV 벡터를 사용한 망막 병태 치료

[0114] AAV 벡터는 표 1(예를 들어, 서열 번호 2 또는 5)(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV2 캡시드 폴리펩티드와 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 제작된다. 제작된 AAV 벡터를 망막 병태가 있는 것으로 확인된 인간에게 약 1×10^{7} 내지 약 1×10^{14}개 AAV 벡터의 양으로 유리체강내 투여한다. 투여 후에는 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도가 감소하거나 망막 병태의 진행이 느려진다.

[0115] 실시예 3 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 제작

[0116] 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 만들고, 그렇게 만들어진 AAV 벡터 중에서 망막 내 중심와 원뿔세포를 감염시키는 데 높은 효율 및/또는 특이성을 나타낼 수 있는 특정 AAV 벡터를 스크리닝하기 위해 고처리량 방법이 사용되었다. 예를 들어, Ozturk 외, *bioRxiv*, 2020.10.01.323196(2020) 및 Ozturk 외, *eLife*, 10:e64175(2021)을 참조한다. 간단히 말하면, 매우 복잡한 AAV 돌연변이 라이브러리가 생성되어 영장류(사이노몰구스원숭이 또는 레서스원숭이)의 눈에 주입되었다. 이러한 라이브러리는 라이브러리의 각 AAV 벡터가 돌연변이된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 추적할 수 있는 고유한 DNA 바코드를 포함하도록 생성되었다. 한 라이브러리 버전에서는, 성공적으로 패키징된 AAV 벡터가 중합효소 연쇄 반응(PCR)으로 증폭되고 재패키징되어 "재패키징" 라이브러리가 생성되었다. 또 다른 라이브러리 버전에서는 AAV 벡터를 영장류 망막에 주입한 다음 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 중심와 세포의 핵에서 증폭시켜 "강화된" 라이브러리가 만들어졌다. AAV 라이브러리의 각 반복 버전(예를 들어, 원래 라이브러리, 재패키징 라이브러리, 강화된 라이브러리)을 영장류의 눈에 유리체강내 주입했다.

[0117] 주입 후, AAV 벡터는 생체 내에서 서로 경쟁했다. AAV 벡터가 성공적으로 감염되어 DNA 바코드가 발현되었다. 단리된 망막 조직으로부터 단일 세포 현탁액을 만들고, 단일 세포 미세유체 기술(10X Genomics)을 사용하여 개별 세포들의 cDNA 라이브러리를 생성하였다. 여러 세포 유형의 수천 개 세포에서 얻은 전사체에 있는 DNA 바코드의 존재 여부와 양을 기반으로 세포 특이성, 발현 수준 및/또는 기타 바람직한 특성에 따라 최적의 벡터를 식별하기 위해 계산 분석을 수행했다. AAV 캡시드 폴리펩티드의 성능은 DNA의 존재 여부가 아닌 mRNA 전사 수준을 기준으로 평가되었으며, 이는 AAV 벡터가 단순히 세포로 들어갈 수 있는 능력이 아니라 AAV 벡터 핵산의 발현을 촉진할 수 있는 능력을 반영한다.

[0118] 서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 위치한 아미노산 서열 삽입부(18개 벡터) 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 585 내지 590을 대체하는 아미노산 서열 삽입부(1개 벡터)를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 중심와 세포에서 발현을 매개하였다. AAV 벡터는 전체 순위에 기반하여 순위가 매겨졌으며, +++는 테스트된 벡터 중 상위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, ++는 테스트된 벡터 중 중간 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, +는 테스트된 벡터 중 하위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타낸다. 이는 중심와 세포에서의 유전자 발현 수준을 기준으로 결정되었다. 서열 번호 14 (서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 서열 번호 5가 삽입됨; 예를 들어, 도 1 참조)는 “+”였다. 야생형 AAV2 벡터를 사용했을 때, 검출 한계 내에서 어떠한 발현도 검출되지 않았다.

[0119] 이러한 결과를 종합해 보면, 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 AAV 벡터는 유리체강내 주사 후 중심와 원뿔세포에서 형질전환 유전자 발현을 매개할 수 있는 능력을 가질 수 있음을 알 수 있다

[0120] 실시예 4 - AAV 벡터를 사용한 망막 병태 치료

[0121] AAV 벡터는 표 1(예를 들어, 서열 번호 2 또는 5)(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV2 캡시드 폴리펩티드와 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 제작된다. 제작된 AAV 벡터를 망막 병태가 있는 것으로 확인된 인간에게 약 1×10^{7} 내지 약 1×10^{14}개 AAV 벡터의 양으로 유리체강내 투여한다. 투여 후에는 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도가 감소하거나 망막 병태의 진행이 느려진다.

[0122] 실시예 5 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 제작

[0123] 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 만들고, 그렇게 만들어진 AAV 벡터 중에서 망막 세포를 감염시키는 데 높은 효율 및/또는 특이성을 나타낼 수 있는 특정 AAV 벡터를 스크리닝하기 위해 고처리량 방법이 사용되었다. 예를 들어, Ozturk 외, *bioRxiv*, 2020.10.01.323196(2020) 및 Ozturk 외, *eLife*, 10:e64175(2021)을 참조한다. 간단히 말하면, 매우 복잡한 AAV 돌연변이 라이브러리가 생성되어 영장류(사이노몰구스원숭이 또는 레서스원숭이)의 눈에 주입되었다. 이러한 라이브러리는 라이브러리의 각 AAV 벡터가 돌연변이된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 추적할 수 있는 고유한 DNA 바코드를 포함하도록 생성되었다. 한 라이브러리 버전에서는, 성공적으로 패키징된 AAV 벡터가 중합효소 연쇄 반응(PCR)으로 증폭되고 재패키징되어 "재패키징" 라이브러리가 생성되었다. 또 다른 라이브러리 버전에서는 AAV 벡터를 영장류 망막에 주입한 다음 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 중심와 세포의 핵에서 증폭시켜 "강화된" 라이브러리가 만들어졌다. AAV 라이브러리의 각 반복 버전(예를 들어, 원래 라이브러리, 재패키징 라이브러리, 강화된 라이브러리)을 영장류의 눈에 유리체강내 주입했다.

[0124] 주입 후, AAV 벡터는 생체 내에서 서로 경쟁했다. AAV 벡터가 성공적으로 감염되어 DNA 바코드가 발현되었다.

단리된 망막 조직으로부터 단일 세포 현탁액을 만들고, 단일 세포 미세유체 기술(10X Genomics)을 사용하여 개별 세포들의 cDNA 라이브러리를 생성하였다. 여러 세포 유형의 수천 개 세포에서 얻은 전사체에 있는 DNA 바코드의 존재 여부와 양을 기반으로 세포 특이성, 발현 수준 및/또는 기타 바람직한 특성에 따라 최적의 벡터를 식별하기 위해 계산 분석을 수행했다. AAV 캡시드 폴리펩티드의 성능은 DNA의 존재 여부가 아닌 mRNA 전사 수준을 기준으로 평가되었으며, 이는 AAV 벡터가 단순히 세포로 들어갈 수 있는 능력이 아니라 AAV 벡터 핵산의 발현을 촉진할 수 있는 능력을 반영한다.

[0125] 서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 아미노산 서열 삽입부를 포함하는 (전체 벡터 중 3개 미만의 고유 벡터가 전체 벡터에 두 번 이상 존재하는 총 305개 벡터) 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 585 내지 590을 대체하는 아미노산 서열 삽입부를 포함하는(19개 벡터) 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 망막 세포에서의 발현을 매개하였다. AAV 벡터는 전체 순위에 기반하여 순위가 매겨졌으며, +++는 테스트된 벡터 중 상위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, ++는 테스트된 벡터 중 중간 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, +는 테스트된 벡터 중 하위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타낸다. 이는 망막 세포에서의 유전자 발현 수준을 기준으로 결정되었다. 서열 번호 14(서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 삽입된 서열 번호 5, 예를 들어, 도 1 참조)에서는 "+++"가 1번, "++"가 4번, "+"가 1번 나타났다. 야생형 AAV2 벡터를 사용했을 때, 검출 한계 내에서 어떠한 발현도 검출되지 않았다.

[0126] 이러한 결과를 종합해 보면, 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 AAV 벡터는 유리체강내 주입 후 망막 세포에서 형질전환 유전자 발현(예를 들어, 고발현)을 매개할 수 있는 능력을 가질 수 있음을 알 수 있다

[0127] 실시예 6 - AAV 벡터를 사용한 망막 병태 치료

[0128] AAV 벡터는 표 1(예를 들어, 서열 번호 2 또는 5)(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV2 캡시드 폴리펩티드와 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 제작된다. 제작된 AAV 벡터를 망막 병태가 있는 것으로 확인된 인간에게 약 1×10^{7} 내지 약 1×10^{14}개 AAV 벡터의 양으로 유리체강내 투여한다. 투여 후에는 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도가 감소하거나 망막 병태의 진행이 느려진다.

[0129] 실시예 7 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 제작

[0130] 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 만들고, 그렇게 만들어진 AAV 벡터 중에서 망막 세포를 감염시키는 데 높은 효율 및/또는 특이성을 나타낼 수 있는 특정 AAV 벡터를 스크리닝하기 위해 고처리량 방법이 사용되었다. 예를 들어, Ozturk 외, *bioRxiv*, 2020.10.01.323196(2020) 및 Ozturk 외, *eLife*, 10:e64175(2021)을 참조한다. 간단히 말하면, 매우 복잡한 AAV 돌연변이 라이브러리가 생성되어 영장류(사이노몰구스원숭이 또는 레서스원숭이)의 눈에 주입되었다. 이러한 라이브러리는 라이브러리의 각 AAV 벡터가 돌연변이된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 추적할 수 있는 고유한 DNA 바코드를 포함하도록 생성되었다. 한 라이브러리 버전에서는, 성공적으로 패키징된 AAV 벡터가 중합효소 연쇄 반응(PCR)으로 증폭되고 재패키징되어 "재패키징" 라이브러리가 생성되었다. 또 다른 라이브러리 버전에서는 AAV 벡터를 영장류 망막에 주입한 다음 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 중심와 세포의 핵에서 증폭시켜 "강화된" 라이브러리가 만들어졌다. AAV 라이브러리의 각 반복 버전(예를 들어, 원래 라이브러리, 재패키징 라이브러리, 강화된 라이브러리)을 영장류의 눈에 유리체강내 주입했다.

[0131] 주입 후, AAV 벡터는 생체 내에서 서로 경쟁했다. AAV 벡터가 성공적으로 감염되어 DNA 바코드가 발현되었다. 단리된 망막 조직으로부터 단일 세포 현탁액을 만들고, 단일 세포 미세유체 기술(10X Genomics)을 사용하여 개별 세포들의 cDNA 라이브러리를 생성하였다. 여러 세포 유형의 수천 개 세포에서 얻은 전사체에 있는 DNA 바코드의 존재 여부와 양을 기반으로 세포 특이성, 발현 수준 및/또는 기타 바람직한 특성에 따라 최적의 벡터를 식별하기 위해 계산 분석을 수행했다. AAV 캡시드 폴리펩티드의 성능은 DNA의 존재 여부가 아닌 mRNA 전사 수준을 기준으로 평가되었으며, 이는 AAV 벡터가 단순히 세포로 들어갈 수 있는 능력이 아니라 AAV 벡터 핵산의 발현을 촉진할 수 있는 능력을 반영한다.

[0132] 서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 아미노산 서열 삽입부를 포함하는 (일부 중복이 있는 44개 벡터) 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 585 내지 590을 대체하는 아미노산 서열 삽입부(2개 벡터)를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 망막 세포에서의 2개 이상의 망막 영역 전체에 걸쳐 발현을 매개한다. AAV 벡터는 전체 순위에 기반하여 순위가 매겨졌으며, +++는 테스트된 벡터 중 상위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, ++는 테스트된 벡터 중 중간 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, +는 테스트된 벡터 중 하위

1/3에서 성과를 거두는 것을 나타낸다. 이는 망막 영역 전체에 걸친 유전자 발현 수준을 기준으로 결정되었다. 서열 번호 14 (서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 서열 번호 5가 삽입됨; 예를 들어, 도 1 참조)에서는 "++"가 두 번 나타났다. 야생형 AAV2 벡터를 사용했을 때, 검출 한계 내에서 어떠한 발현도 검출되지 않았다.

[0133] 이러한 결과를 종합해 보면, 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 AAV 벡터는 적어도 2개의 다른 망막 영역의 망막 세포에 핵산을 전달하고 여기에서 핵산을 발현할 수 있는 능력을 가질 수 있음을 알 수 있다.

[0134] 실시예 8 - AAV 벡터를 사용한 망막 병태 치료

[0135] AAV 벡터는 표 1(예를 들어, 서열 번호 2 또는 5)(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV2 캡시드 폴리펩티드와 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 제작된다. 제작된 AAV 벡터를 망막 병태가 있는 것으로 확인된 인간에게 약 1 x 10^{7} 내지 약 1 x 10^{14}개 AAV 벡터의 양으로 유리체강내 투여한다. 투여 후에는 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도가 감소하거나 망막 병태의 진행이 느려진다.

[0136] 실시예 9 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 제작

[0137] 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 만들고, 그렇게 만들어진 AAV 벡터 중에서 눈의 부중심와 영역의 망막 세포를 감염시키는 데 높은 효율 및/또는 특이성을 나타낼 수 있는 특정 AAV 벡터를 스크리닝하기 위해 고처리량 방법이 사용되었다. 예를 들어, Ozturk *외, bioRxiv*, 2020.10.01.323196 (2020)을 참조한다. 간단히 말하면, 매우 복잡한 AAV 돌연변이 라이브러리가 생성되어 영장류(사이노몰구스원숭이 또는 레서스원숭이)의 눈에 주입되었다. 이러한 라이브러리는 라이브러리의 각 AAV 벡터가 돌연변이된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 추적할 수 있는 고유한 DNA 바코드를 포함하도록 생성되었다. 한 라이브러리 버전에서는, 성공적으로 패키징된 AAV 벡터가 중합효소 연쇄 반응(PCR)으로 증폭되고 재패키징되어 "재패키징" 라이브러리가 생성되었다. 또 다른 라이브러리 버전에서는 AAV 벡터를 영장류 망막에 주입한 다음 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 중심와 세포의 핵에서 증폭시켜 "강화된" 라이브러리가 만들어졌다. AAV 라이브러리의 각 반복 버전(예를 들어, 원래 라이브러리, 재패키징 라이브러리, 강화된 라이브러리)을 영장류의 눈에 유리체강내 주입했다.

[0138] 주입 후, AAV 벡터는 생체 내에서 서로 경쟁했다. AAV 벡터가 성공적으로 감염되어 DNA 바코드가 발현되었다. 단리된 망막 조직으로부터 단일 세포 현탁액을 만들고, 단일 세포 미세유체 기술(10X Genomics)을 사용하여 개별 세포들의 cDNA 라이브러리를 생성하였다. 여러 세포 유형의 수천 개 세포에서 얻은 전사체에 있는 DNA 바코드의 존재 여부와 양을 기반으로 세포 특이성, 발현 수준 및/또는 기타 바람직한 특성에 따라 최적의 벡터를 식별하기 위해 계산 분석을 수행했다. AAV 캡시드 폴리펩티드의 성능은 DNA의 존재 여부가 아닌 mRNA 전사 수준을 기준으로 평가되었으며, 이는 AAV 벡터가 단순히 세포로 들어갈 수 있는 능력이 아니라 AAV 벡터 핵산의 발현을 촉진할 수 있는 능력을 반영한다.

[0139] 서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 아미노산 서열 삽입부를 포함하는(전체 벡터 중 3개 미만의 고유 벡터가 전체 벡터에 두 번 이상 존재하는 총 79개 벡터) 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 585 내지 590을 대체하는 아미노산 서열 삽입부를 포함하는(2개 벡터) 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 부중심와 영역의 망막 세포에서의 발현을 매개하였다. AAV 벡터는 전체 순위에 기반하여 순위가 매겨졌으며, +++는 테스트된 벡터 중 상위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, ++는 테스트된 벡터 중 중간 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, +는 테스트된 벡터 중 하위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타낸다. 이는 망막의 부중심와 영역의 총 유전자 발현 수준을 기준으로 결정되었다. 서열 번호 14 (서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 서열 번호 5가 삽입됨; 예를 들어, 도 1 참조)에서는 "++"가 한 번, "+"가 한 번 나타났다. 야생형 AAV2 벡터를 사용했을 때, 검출 한계 내에서 어떠한 발현도 검출되지 않았다.

[0140] 이러한 결과를 종합해 보면, 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 AAV 벡터는 유리체강내 주입 후 부중심와 영역의 망막 세포에서 형질전환 유전자 발현을 매개할 수 있는 능력을 가질 수 있음을 알 수 있다

[0141] 실시예 10 - AAV 벡터를 사용한 망막 병태 치료

[0142] AAV 벡터는 표 1(예를 들어, 서열 번호 2 또는 5)(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV2 캡시드 폴리펩티드와 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 제작된다. 제작된 AAV 벡터를 망막 병태가 있는 것으로 확인된 인간에게 약 1 x 10^{7} 내지 약 1 x 10^{14}개 AAV 벡터의 양으로 유리체강내 투

여한다. 투여 후에는 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도가 감소하거나 망막 병태의 진행이 느려진다.

[0143] 실시예 11 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 제작

[0144] 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 만들고, 그렇게 만들어진 AAV 벡터 중에서 망막 세포를 감염시키는 데 높은 효율 및/또는 특이성을 나타낼 수 있는 특정 AAV 벡터를 스크리닝하기 위해 고처리량 방법이 사용되었다. 예를 들어, Ozturk 외, *bioRxiv*, 2020.10.01.323196(2020) 및 Ozturk 외, *eLife*, 10:e64175(2021)을 참조한다. 간단히 말하면, 매우 복잡한 AAV 돌연변이 라이브러리가 생성되어 영장류(사이노몰구스원숭이 또는 레서스원숭이)의 눈에 주입되었다. 이러한 라이브러리는 라이브러리의 각 AAV 벡터가 돌연변이된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 추적할 수 있는 고유한 DNA 바코드를 포함하도록 생성되었다. 한 라이브러리 버전에서는, 성공적으로 패키징된 AAV 벡터가 중합효소 연쇄 반응(PCR)으로 증폭되고 재패키징되어 "재패키징" 라이브러리가 생성되었다. 또 다른 라이브러리 버전에서는 AAV 벡터를 영장류 망막에 주입한 다음 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 중심와 세포의 핵에서 증폭시켜 "강화된" 라이브러리가 만들어졌다. AAV 라이브러리의 각 반복 버전(예를 들어, 원래 라이브러리, 재패키징 라이브러리, 강화된 라이브러리)을 영장류의 눈에 유리체강내 주입했다.

[0145] 주입 후, AAV 벡터는 생체 내에서 서로 경쟁했다. AAV 벡터가 성공적으로 감염되어 DNA 바코드가 발현되었다. 단리된 망막 조직으로부터 단일 세포 현탁액을 만들고, 단일 세포 미세유체 기술(10X Genomics)을 사용하여 개별 세포들의 cDNA 라이브러리를 생성하였다. 여러 세포 유형의 수천 개 세포에서 얻은 전사체에 있는 DNA 바코드의 존재 여부와 양을 기반으로 세포 특이성, 발현 수준 및/또는 기타 바람직한 특성에 따라 최적의 벡터를 식별하기 위해 계산 분석을 수행했다. AAV 캡시드 폴리펩티드의 성능은 DNA의 존재 여부가 아닌 mRNA 전사 수준을 기준으로 평가되었으며, 이는 AAV 벡터가 단순히 세포로 들어갈 수 있는 능력이 아니라 AAV 벡터 핵산의 발현을 촉진할 수 있는 능력을 반영한다.

[0146] 서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 위치하는 아미노산 서열 삽입부(전체 벡터 중 3개 미만의 고유 벡터가 전체 벡터에 두 번 이상 존재하는 총 76개 벡터) 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 585 내지 590의 대체로서의 아미노산 서열 삽입부(8개의 벡터)를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 눈 내의 여러 다른 망막 세포 유형에 핵산을 전달하고 핵산을 발현시키는 능력을 매개하여, 많은 다른 망막 세포 유형에 핵산을 전달하는 효율적인 방법을 제공한다. AAV 벡터는 전체 순위에 기반하여 순위가 매겨졌으며, +++는 테스트된 벡터 중 상위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, ++는 테스트된 벡터 중 중간 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, +는 테스트된 벡터 중 하위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타낸다. 이는 세포 유형 전체에 걸친 유전자 발현 수준을 기준으로 결정되었다. 서열 번호 14 (서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 서열 번호 5가 삽입됨; 예를 들어, 도 1 참조)는 “+”였다. 야생형 AAV2 벡터를 사용했을 때, 검출 한계 내에서 어떠한 발현도 검출되지 않았다.

[0147] 이러한 결과를 종합해 보면, 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 AAV 벡터는 유리체강내 주사 후 눈 내부의 다수의 서로 다른 망막 세포 유형들에서 유전자삽입 발현을 매개할 수 있는 능력을 가질 수 있음을 알 수 있다

[0148] 실시예 12 - AAV 벡터를 사용한 망막 병태 치료

[0149] AAV 벡터는 표 1(예를 들어, 서열 번호 2 또는 5)(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV2 캡시드 폴리펩티드와 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 제작된다. 제작된 AAV 벡터를 망막 병태가 있는 것으로 확인된 인간에게 약 1×10^{7} 내지 약 1×10^{14}개 AAV 벡터의 양으로 유리체강내 투여한다. 투여 후에는 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도가 감소하거나 망막 병태의 진행이 느려진다.

[0150] 실시예 13 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 제작

[0151] 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 만들고, 그렇게 만들어진 AAV 벡터 중에서 망막 세포를 감염시키는 데 높은 효율 및/또는 특이성을 나타낼 수 있는 특정 AAV 벡터를 스크리닝하기 위해 고처리량 방법이 사용되었다. 예를 들어, Ozturk 외, *bioRxiv*, 2020.10.01.323196(2020) 및 Ozturk 외, *eLife*, 10:e64175(2021)을 참조한다. 간단히 말하면, 매우 복잡한 AAV 돌연변이 라이브러리가 생성되어 영장류(사이노몰구스원숭이 또는 레서스원숭이)의 눈에 주입되었다. 이러한 라이브러리는 라이브러리의 각 AAV 벡터가 돌연변이된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 추적할 수 있는 고유한 DNA 바코드를 포함하도록 생성되었다. 한 라이브러리 버전에서는, 성공적으로 패키징된 AAV 벡터가 중합효소 연쇄 반응(PCR)으로 증폭되고 재패키징되어 "재패키징" 라이브러리가 생성되었다. 또 다른 라이브러리 버전에서는 AAV 벡터를 영장류 망막에 주입한 다음 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩

하는 핵산을 중심와 세포의 핵에서 증폭시켜 "강화된" 라이브러리가 만들어졌다. AAV 라이브러리의 각 반복 버전(예를 들어, 원래 라이브러리, 재패키징 라이브러리, 강화된 라이브러리)을 영장류의 눈에 유리체강내 주입했다.

[0152] 주입 후, AAV 벡터는 생체 내에서 서로 경쟁했다. AAV 벡터가 성공적으로 감염되어 DNA 바코드가 발현되었다. 단리된 망막 조직으로부터 단일 세포 현탁액을 만들고, 단일 세포 미세유체 기술(10X Genomics)을 사용하여 개별 세포들의 cDNA 라이브러리를 생성하였다. 여러 세포 유형의 수천 개 세포에서 얻은 전사체에 있는 DNA 바코드의 존재 여부와 양을 기반으로 세포 특이성, 발현 수준 및/또는 기타 바람직한 특성에 따라 최적의 벡터를 식별하기 위해 계산 분석을 수행했다. AAV 캡시드 폴리펩티드의 성능은 DNA의 존재 여부가 아닌 mRNA 전사 수준을 기준으로 평가되었으며, 이는 AAV 벡터가 단순히 세포로 들어갈 수 있는 능력이 아니라 AAV 벡터 핵산의 발현을 촉진할 수 있는 능력을 반영한다.

[0153] 서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 위치한 아미노산 서열 삽입부(10개 벡터)를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 RPE 세포에서 발현을 매개하였다. AAV 벡터는 전체 순위에 기반하여 순위가 매겨졌으며, +++는 테스트된 벡터 중 상위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, ++는 테스트된 벡터 중 중간 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, +는 테스트된 벡터 중 하위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타낸다. 서열 번호 14 (서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 서열 번호 5가 삽입됨; 예를 들어, 도 1 참조)는 “+” 였다. 이는 RPE 세포에서의 유전자 발현 수준을 기준으로 결정되었다. 야생형 AAV2 벡터를 사용했을 때, 검출 한계 내에서 어떠한 발현도 검출되지 않았다.

[0154] 이러한 결과를 종합해 보면, 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 AAV 벡터는 유리체강내 주입 후 RPE 세포에서 형질전환 유전자 발현을 매개할 수 있는 능력을 가질 수 있음을 알 수 있다

[0155] 실시예 14 - AAV 벡터를 사용한 망막 병태 치료

[0156] AAV 벡터는 표 1(예를 들어, 서열 번호 2 또는 5)(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV2 캡시드 폴리펩티드와 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 제작된다. 제작된 AAV 벡터를 망막 병태가 있는 것으로 확인된 인간에게 약 1×10^{7} 내지 약 1×10^{14}개 AAV 벡터의 양으로 유리체강내 투여한다. 투여 후에는 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도가 감소하거나 망막 병태의 진행이 느려진다.

[0157] 실시예 15 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 제작

[0158] 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 만들고, 그렇게 만들어진 AAV 벡터 중에서 망막 세포를 감염시키는 데 높은 효율 및/또는 특이성을 나타낼 수 있는 특정 AAV 벡터를 스크리닝하기 위해 고처리량 방법이 사용되었다. 예를 들어, Ozturk 외, *bioRxiv*, 2020.10.01.323196(2020) 및 Ozturk 외, *eLife*, 10:e64175(2021)을 참조한다. 간단히 말하면, 매우 복잡한 AAV 돌연변이 라이브러리가 생성되어 영장류(사이노몰구스원숭이 또는 레서스원숭이)의 눈에 주입되었다. 이러한 라이브러리는 라이브러리의 각 AAV 벡터가 돌연변이된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 추적할 수 있는 고유한 DNA 바코드를 포함하도록 생성되었다. 한 라이브러리 버전에서는, 성공적으로 패키징된 AAV 벡터가 중합효소 연쇄 반응(PCR)으로 증폭되고 재패키징되어 "재패키징" 라이브러리가 생성되었다. 또 다른 라이브러리 버전에서는 AAV 벡터를 영장류 망막에 주입한 다음 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 중심와 세포의 핵에서 증폭시켜 "강화된" 라이브러리가 만들어졌다. AAV 라이브러리의 각 반복 버전(예를 들어, 원래 라이브러리, 재패키징 라이브러리, 강화된 라이브러리)을 영장류의 눈에 유리체강내 주입했다.

[0159] 주입 후, AAV 벡터는 생체 내에서 서로 경쟁했다. AAV 벡터가 성공적으로 감염되어 DNA 바코드가 발현되었다. 단리된 망막 조직으로부터 단일 세포 현탁액을 만들고, 단일 세포 미세유체 기술(10X Genomics)을 사용하여 개별 세포들의 cDNA 라이브러리를 생성하였다. 여러 세포 유형의 수천 개 세포에서 얻은 전사체에 있는 DNA 바코드의 존재 여부와 양을 기반으로 세포 특이성, 발현 수준 및/또는 기타 바람직한 특성에 따라 최적의 벡터를 식별하기 위해 계산 분석을 수행했다. AAV 캡시드 폴리펩티드의 성능은 DNA의 존재 여부가 아닌 mRNA 전사 수준을 기준으로 평가되었으며, 이는 AAV 벡터가 단순히 세포로 들어갈 수 있는 능력이 아니라 AAV 벡터 핵산의 발현을 촉진할 수 있는 능력을 반영한다.

[0160] 서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 아미노산 서열 삽입부를 포함하는(전체 벡터 중 3개 미만의 고유 벡터가 전체 벡터에 두 번 이상 존재하는 총 72개 벡터) 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 585 내지 590을 대체하는 아미노산 서열 삽입부를 포함하는(7개 벡터) 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 광수용체 세포에서

의 발현을 우선적으로 매개하였다. AAV 벡터는 전체 순위에 기반하여 순위가 매겨졌으며, +++는 테스트된 벡터 중 상위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, ++는 테스트된 벡터 중 중간 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, +는 테스트된 벡터 중 하위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타낸다. 이는 망막 세포에서의 유전자 발현 수준을 기준으로 결정되었다. 서열 번호 14 (서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 서열 번호 5가 삽입됨; 예를 들어, 도 1 참조)에서는 "+++"가 한 번, "++"가 한 번, 그리고 "+"가 한 번 나타났다. 야생형 AAV2 벡터를 사용했을 때, 검출 한계 내에서 어떠한 발현도 검출되지 않았다.

[0161] 이러한 결과를 종합해 보면, 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 AAV 벡터는 유리체강내 주입 후 광수용체 세포에서 형질전환 유전자 발현을 우선적으로 매개할 수 있는 능력을 가질 수 있음을 알 수 있다

[0162] 실시예 16 - AAV 벡터를 사용한 망막 병태 치료

[0163] AAV 벡터는 표 1(예를 들어, 서열 번호 2 또는 5)(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV2 캡시드 폴리펩티드와 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 제작된다. 제작된 AAV 벡터를 망막 병태가 있는 것으로 확인된 인간에게 약 1×10^{7} 내지 약 1×10^{14}개 AAV 벡터의 양으로 유리체강내 투여한다. 투여 후에는 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도가 감소하거나 망막 병태의 진행이 느려진다.

[0164] 실시예 17 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 제작

[0165] 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 만들고, 그렇게 만들어진 AAV 벡터 중에서 망막 세포를 감염시키는 데 높은 효율 및/또는 특이성을 나타낼 수 있는 특정 AAV 벡터를 스크리닝하기 위해 고처리량 방법이 사용되었다. 예를 들어, Ozturk 외, *bioRxiv*, 2020.10.01.323196(2020) 및 Ozturk 외, *eLife*, 10:e64175(2021)을 참조한다. 간단히 말하면, 매우 복잡한 AAV 돌연변이 라이브러리가 생성되어 영장류(사이노몰구스원숭이 또는 레서스원숭이)의 눈에 주입되었다. 이러한 라이브러리는 라이브러리의 각 AAV 벡터가 돌연변이된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 추적할 수 있는 고유한 DNA 바코드를 포함하도록 생성되었다. 한 라이브러리 버전에서는, 성공적으로 패키징된 AAV 벡터가 중합효소 연쇄 반응(PCR)으로 증폭되고 재패키징되어 "재패키징" 라이브러리가 생성되었다. 또 다른 라이브러리 버전에서는 AAV 벡터를 영장류 망막에 주입한 다음 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 중심와 세포의 핵에서 증폭시켜 "강화된" 라이브러리가 만들어졌다. AAV 라이브러리의 각 반복 버전(예를 들어, 원래 라이브러리, 재패키징 라이브러리, 강화된 라이브러리)을 영장류의 눈에 유리체강내 주입했다.

[0166] 주입 후, AAV 벡터는 생체 내에서 서로 경쟁했다. AAV 벡터가 성공적으로 감염되어 DNA 바코드가 발현되었다. 단리된 망막 조직으로부터 단일 세포 현탁액을 만들고, 단일 세포 미세유체 기술(10X Genomics)을 사용하여 개별 세포들의 cDNA 라이브러리를 생성하였다. 여러 세포 유형의 수천 개 세포에서 얻은 전사체에 있는 DNA 바코드의 존재 여부와 양을 기반으로 세포 특이성, 발현 수준 및/또는 기타 바람직한 특성에 따라 최적의 벡터를 식별하기 위해 계산 분석을 수행했다. AAV 캡시드 폴리펩티드의 성능은 DNA의 존재 여부가 아닌 mRNA 전사 수준을 기준으로 평가되었으며, 이는 AAV 벡터가 단순히 세포로 들어갈 수 있는 능력이 아니라 AAV 벡터 핵산의 발현을 촉진할 수 있는 능력을 반영한다.

[0167] 서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 아미노산 서열 삽입부를 포함하는 (전체 벡터 중 3개 미만의 고유 벡터가 전체 벡터에 두 번 이상 존재하는 총 248개 벡터) 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 585 내지 590을 대체하는 아미노산 서열 삽입부를 포함하는(15개 벡터) 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 망막 신경절 세포에서 우선적으로 발현을 매개하였다. AAV 벡터는 전체 순위에 기반하여 순위가 매겨졌으며, +++는 테스트된 벡터 중 상위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, ++는 테스트된 벡터 중 중간 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, +는 테스트된 벡터 중 하위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타낸다. 이는 망막 세포에서의 유전자 발현 수준을 기준으로 결정되었다. 서열 번호 14 (서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 서열 번호 5가 삽입됨; 예를 들어, 도 1 참조)에서는 "+++"가 한 번, "++"가 두 번, 그리고 "+"가 한 번 나타났다. 야생형 AAV2 벡터를 사용했을 때, 검출 한계 내에서 어떠한 발현도 검출되지 않았다.

[0168] 이러한 결과를 종합해 보면, 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 AAV 벡터는 유리체강내 주입 후 망막 신경절 세포에서 형질전환 유전자 발현을 우선적으로 매개할 수 있는 능력을 가질 수 있음을 알 수 있다

[0169] 실시예 18 - AAV 벡터를 사용한 망막 병태 치료

[0170] AAV 벡터는 표 1(예를 들어, 서열 번호 2 또는 5)(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV2 캡시드 폴리펩티드와 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 제작된다. 제작된 AAV 벡터를 망막 병태가 있는 것으로 확인된 인간에게 약 1 x 10^{7} 내지 약 1 x 10^{14}개 AAV 벡터의 양으로 유리체강내 투여한다. 투여 후에는 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도가 감소하거나 망막 병태의 진행이 느려진다.

[0171] 실시예 19 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 제작

[0172] 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 만들고, 그렇게 만들어진 AAV 벡터 중에서 망막 세포를 감염시키는 데 높은 효율 및/또는 특이성을 나타낼 수 있는 특정 AAV 벡터를 스크리닝하기 위해 고처리량 방법이 사용되었다. 예를 들어, Ozturk 외, *bioRxiv*, 2020.10.01.323196(2020) 및 Ozturk 외, *eLife*, 10:e64175(2021)을 참조한다. 간단히 말하면, 매우 복잡한 AAV 돌연변이 라이브러리가 생성되어 영장류(사이노몰구스원숭이 또는 레서스원숭이)의 눈에 주입되었다. 이러한 라이브러리는 라이브러리의 각 AAV 벡터가 돌연변이된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 추적할 수 있는 고유한 DNA 바코드를 포함하도록 생성되었다. 한 라이브러리 버전에서는, 성공적으로 패키징된 AAV 벡터가 중합효소 연쇄 반응(PCR)으로 증폭되고 재패키징되어 "재패키징" 라이브러리가 생성되었다. 또 다른 라이브러리 버전에서는 AAV 벡터를 영장류 망막에 주입한 다음 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 중심와 세포의 핵에서 증폭시켜 "강화된" 라이브러리가 만들어졌다. AAV 라이브러리의 각 반복 버전(예를 들어, 원래 라이브러리, 재패키징 라이브러리, 강화된 라이브러리)을 영장류의 눈에 유리체강내 주입했다.

[0173] 주입 후, AAV 벡터는 생체 내에서 서로 경쟁했다. AAV 벡터가 성공적으로 감염되어 DNA 바코드가 발현되었다. 단리된 망막 조직으로부터 단일 세포 현탁액을 만들고, 단일 세포 미세유체 기술(10X Genomics)을 사용하여 개별 세포들의 cDNA 라이브러리를 생성하였다. 여러 세포 유형의 수천 개 세포에서 얻은 전사체에 있는 DNA 바코드의 존재 여부와 양을 기반으로 세포 특이성, 발현 수준 및/또는 기타 바람직한 특성에 따라 최적의 벡터를 식별하기 위해 계산 분석을 수행했다. AAV 캡시드 폴리펩티드의 성능은 DNA의 존재 여부가 아닌 mRNA 전사 수준을 기준으로 평가되었으며, 이는 AAV 벡터가 단순히 세포로 들어갈 수 있는 능력이 아니라 AAV 벡터 핵산의 발현을 촉진할 수 있는 능력을 반영한다.

[0174] 서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 위치한 아미노산 서열 삽입부(67개 벡터) 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 585 내지 590을 대체하는 아미노산 서열 삽입부(7개 벡터)를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 양극 세포에서 우선적으로 발현을 매개하였다. AAV 벡터는 전체 순위에 기반하여 순위가 매겨졌으며, +++는 테스트된 벡터 중 상위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, ++는 테스트된 벡터 중 중간 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, +는 테스트된 벡터 중 하위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타낸다. 이는 망막 세포에서의 유전자 발현 수준을 기준으로 결정되었다. 서열 번호 14 (서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 서열 번호 5가 삽입됨; 예를 들어, 도 1 참조)는 “+” 였다. 야생형 AAV2 벡터를 사용했을 때, 검출 한계 내에서 어떠한 발현도 검출되지 않았다.

[0175] 이러한 결과를 종합해 보면, 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 AAV 벡터는 유리체강내 주입 후 양극 세포에서 형질전환 유전자 발현을 우선적으로 매개할 수 있는 능력을 가질 수 있음을 알 수 있다

[0176] 실시예 20 - AAV 벡터를 사용한 망막 병태 치료

[0177] AAV 벡터는 표 1(예를 들어, 서열 번호 2 또는 5)(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV2 캡시드 폴리펩티드와 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 제작된다. 제작된 AAV 벡터를 망막 병태가 있는 것으로 확인된 인간에게 약 1 x 10^{7} 내지 약 1 x 10^{14}개 AAV 벡터의 양으로 유리체강내 투여한다. 투여 후에는 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도가 감소하거나 망막 병태의 진행이 느려진다.

[0178] 실시예 21 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 제작

[0179] 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 만들고, 그렇게 만들어진 AAV 벡터 중에서 망막 세포를 감염시키는 데 높은 효율 및/또는 특이성을 나타낼 수 있는 특정 AAV 벡터를 스크리닝하기 위해 고처리량 방법이 사용되었다. 예를 들어, Ozturk 외, *bioRxiv*, 2020.10.01.323196(2020) 및 Ozturk 외, *eLife*, 10:e64175(2021)을 참조한다. 간단히 말하면, 매우 복잡한 AAV 돌연변이 라이브러리가 생성되어 영장류(사이노몰구스원숭이 또는 레서스원숭이)의 눈에 주입되었다. 이러한 라이브러리는 라이브러리의 각 AAV 벡터가 돌연변이된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 추적할 수 있는 고유한 DNA 바코드를 포함하도록 생성되었다. 한 라이브러리 버전에서는, 성공적으

로 패키징된 AAV 벡터가 중합효소 연쇄 반응(PCR)으로 증폭되고 재패키징되어 "재패키징" 라이브러리가 생성되었다. 또 다른 라이브러리 버전에서는 AAV 벡터를 영장류 망막에 주입한 다음 AAV 캡시드 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산을 중심와 세포의 핵에서 증폭시켜 "강화된" 라이브러리가 만들어졌다. AAV 라이브러리의 각 반복 버전(예를 들어, 원래 라이브러리, 재패키징 라이브러리, 강화된 라이브러리)을 영장류의 눈에 유리체강내 주입했다.

[0180] 주입 후, AAV 벡터는 생체 내에서 서로 경쟁했다. AAV 벡터가 성공적으로 감염되어 DNA 바코드가 발현되었다. 단리된 망막 조직으로부터 단일 세포 현탁액을 만들고, 단일 세포 미세유체 기술(10X Genomics)을 사용하여 개별 세포들의 cDNA 라이브러리를 생성하였다. 여러 세포 유형의 수천 개 세포에서 얻은 전사체에 있는 DNA 바코드의 존재 여부와 양을 기반으로 세포 특이성, 발현 수준 및/또는 기타 바람직한 특성에 따라 최적의 벡터를 식별하기 위해 계산 분석을 수행했다. AAV 캡시드 폴리펩티드의 성능은 DNA의 존재 여부가 아닌 mRNA 전사 수준을 기준으로 평가되었으며, 이는 AAV 벡터가 단순히 세포로 들어갈 수 있는 능력이 아니라 AAV 벡터 핵산의 발현을 촉진할 수 있는 능력을 반영한다.

[0181] 서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 위치한 아미노산 서열 삽입부(61개 벡터) 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 585 내지 590을 대체하는 아미노산 서열 삽입부(3개 벡터)를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 OFF-망막 신경절 세포에서 우선적으로 발현을 매개하였다. AAV 벡터는 전체 순위에 기반하여 순위가 매겨졌으며, +++는 테스트된 벡터 중 상위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, ++는 테스트된 벡터 중 중간 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, +는 테스트된 벡터 중 하위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타낸다. 이는 망막 세포에서의 유전자 발현 수준을 기준으로 결정되었다. 서열 번호 14 (서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 서열 번호 5가 삽입됨; 예를 들어, 도 1 참조)는 “+++” 였다. 야생형 AAV2 벡터를 사용했을 때, 검출 한계 내에서 어떠한 발현도 검출되지 않았다.

[0182] 이러한 결과를 종합해 보면, 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 AAV 벡터는 유리체강내 주입 후 OFF-망막 신경절 세포에서 형질전환 유전자 발현을 우선적으로 매개할 수 있는 능력을 가질 수 있음을 알 수 있다

[0183] 실시예 22 - AAV 벡터를 사용한 망막 병태 치료

[0184] AAV 벡터는 표 1(예를 들어, 서열 번호 2 또는 5)(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV2 캡시드 폴리펩티드와 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 제작된다. 제작된 AAV 벡터를 망막 병태가 있는 것으로 확인된 인간에게 약 1×10^{7} 내지 약 1×10^{14}개 AAV 벡터의 양으로 유리체강내 투여한다. 투여 후에는 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도가 감소하거나 망막 병태의 진행이 느려진다.

[0185] 실시예 23 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터의 제작

[0186] 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터를 만들고, 그렇게 만들어진 AAV 벡터 중에서 망막 세포를 감염시키는 데 높은 효율 및/또는 특이성을 나타낼 수 있는 특정 AAV 벡터를 스크리닝하기 위해 고처리량 방법이 사용되었다. 예를 들어, Ozturk 외, *bioRxiv*, 2020.10.01.323196(2020) 및 Ozturk 외, *eLife*, 10:e64175(2021)을 참조한다. 간단히 말하면, 매우 복잡한 AAV 돌연변이 라이브러리가 생성되어 영장류(사이노몰구스원숭이 또는 레서스원숭이)의 눈에 주입되었다. 이러한 라이브러리는 라이브러리의 각 AAV 벡터가 돌연변이된 AAV 캡시드 폴리펩티드를 추적할 수 있는 고유한 DNA 바코드를 포함하도록 생성되었다. 한 라이브러리 버전에서는, 성공적으로 패키징된 AAV 벡터가 중합효소 연쇄 반응(PCR)으로 증폭되고 재패키징되어 "재패키징" 라이브러리가 생성되었다.

[0187] AAV 캡시드 폴리펩티드의 패키징 성능은 원래 라이브러리와 "재패키징" 라이브러리에서의 성공적인 패키징을 기준으로 평가되었으며, 이는 AAV 벡터의 패키징 능력을 반영한다.

[0188] 서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 위치한 아미노산 서열 삽입부(19개 벡터) 또는 서열 번호 1의 아미노산 잔기 585 내지 590을 대체하는 아미노산 서열 삽입부(8개 벡터)를 포함하는 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터는 효율적인 패키징을 매개하였다. AAV 벡터는 전체 순위에 기반하여 순위가 매겨졌으며, +++는 테스트된 벡터 중 상위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, ++는 테스트된 벡터 중 중간 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타내고, +는 테스트된 벡터 중 하위 1/3에서 성과를 거두는 것을 나타낸다. 서열 번호 14 (서열 번호 1의 아미노산 잔기 587과 588 사이에 서열 번호 5가 삽입됨; 예를 들어, 도 1 참조)는 “+++” 였다.

[0189] 이러한 결과를 종합해 보면, 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV 캡시드 폴리펩티드

(예를 들어, AAV2 캡시드 폴리펩티드)를 포함하는 AAV 벡터는 효율적인 패키징을 매개할 수 있는 능력을 가질 수 있음을 알 수 있다

[0190] 실시예 24 - AAV 벡터를 사용한 망막 병태 치료

[0191] AAV 벡터는 표 1(예를 들어, 서열 번호 2 또는 5)(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 갖는 AAV2 캡시드 폴리펩티드와 치료용 폴리펩티드를 인코딩하는 외인성 핵산 서열을 포함하도록 제작된다. 제작된 AAV 벡터를 망막 병태가 있는 것으로 확인된 인간에게 약 1×10^{7} 내지 약 1×10^{14}개 AAV 벡터의 양으로 유리체강내 투여한다. 투여 후에는 망막 병태의 하나 이상의 증상의 중증도가 감소하거나 망막 병태의 진행이 느려진다.

[0192] 실시예 25 - 돌연변이된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터

[0193] 매우 다양한 AAV 변이체 라이브러리(약 1E+5개 내지 약 1E+6개 변이체)를 모아서 레서스 마카크 원숭이와 사이노몰구스 마카크 비인간 영장류(n=4)의 눈에 유리체강내 주입을 통해 주사했다. AAV는 GFP 형질전환 유전자의 발현을 유도하는 범용 CMV 프로모터와 함께 패키징되었다. 고유한 AAV 변이체를 식별하는 바코드가 GFP 형질전환 유전자 다음에 포함되었다. 주입 후 30-60일이 지나면 단일 세포 RNA-Seq를 사용하여 GFP 발현을 풀 내 변이체들의 성능의 측정값으로서 정량화하였다. 서열 번호 5의 변이체는 4마리의 비인간 영장류를 대상으로 실시한 이번 스크린에서 가장 좋은 성능을 보이는 것으로 나타났다. 성능은 형질전환 유전자를 발현하는 세포의 수에 따라 정량화되었습니다.

[0194] 별도의 실험에서, 서열 번호 66을 갖는 변이체를 포함하는 AAV 변이체를 클로닝하고, 패키징한 후 함께 모았다. AAV 변이체들을 모아서 레서스원숭이와 사이노몰구스 원숭이 비인간 영장류(n=3)의 눈에 유리체강내 주사를 통해 주사했다. AAV는 GFP 형질전환 유전자의 발현을 유도하는 범용 CAG 프로모터와 함께 패키징되었다. 고유한 AAV 변이체를 식별하는 바코드가 GFP 형질전환 유전자 다음에 포함되었다. 주입 후 30-60일이 지나면 단일 세포 RNA-Seq를 사용하여 GFP 발현을 풀 내 변이체들의 성능의 측정값으로서 정량화하였다. AAV2(학명: 아데노 관련 바이러스 2(단리체 Srivastava/1982); UniProt Taxon 식별 번호 648242)는 스크린에서 벤치마킹 대조군으로 혼합물에 첨가되었다. 각 변이체의 성능은 형질전환 유전자를 발현하는 세포의 수에 따라 정량화되었다. 서열 번호 66을 포함하는 변이체는 모든 비인간 영장류의 모든 세포 유형에 걸쳐 자연적으로 발생하는 혈청형 대조군보다 성능이 우수했으며, 조작된 혈청형과 유사한 성능을 보였다. 서열 번호 5를 포함하는 변이체를 주입한 결과, 세포당 형질전환 유전자 발현 수준이 자연적으로 나타나는 혈청형에서 관찰된 수준에 비해 증가했다(표 4).

[0195] 표 4.

세포 유형	서열 번호 66 을 포함하도록 설계된 AAV2	야생형 AAV2
막대형	+++++	nd
원뿔형	nd	nd
수평 세포	+++++	nd
Off-양극성	+++	nd
On-양극성	++++++	nd
아마크린 세포	+++++++	+++++++
미세아교세포	++++	+++++
뮐러 글리아	++++++++	+++++
망막 신경절 세포	+++++++	nd
망막 색소 상피	+++++	nd
모든 세포	+++++++	+++++

[0196]

[0197] nd = 검출 불가. 플러스 순위는 로그 변환된 감염 세포 퍼센트를 기준으로 한다.

[0198] 이러한 결과는 표 1(또는 식 A)에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드를 갖는 AAV 벡터가 망막 세포를 효과적으로 감염시키고 감염된 세포에서 전달된 핵산을 높은 수준으로 발현시킨다는 것을 보여준다.

[0199] 실시예 26 - 추가 실시예

[0200] 실시형태 1. 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 AAV 캡시드 폴리펩티드.

[0201] 실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 상기 아미노산 서열이 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 위치 587과 588 사이에 위치하는 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드.

[0202] 실시형태 3. 실시형태 1에 있어서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호 5의 상기 아미노산 서열이 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 위치 587과 588 사이에 위치하는 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드.

[0203] 실시형태 4. 실시형태 1에 있어서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 위치 585 내지 590의 아미노산이 서열 번호 2-5 중 어느 하나의 아미노산 서열로 대체된 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드.

[0204] 실시형태 5. 실시형태 1에 있어서, 상기 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 위치 585 내지 590의 아미노산이 서열 번호 2의 아미노산 서열로 대체된 것을 제외하고 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는, 폴리펩티드.

[0205] 실시형태 6. 실시형태 1-5 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1 x 10^7의 역가의 벡터가 인간의 눈에 유리체강내 투여될 때, 상기 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터는 망막 세포의 2.5% 초과를 감염시키는, 폴리펩티드.

[0206] 실시형태 7. 실시형태 1-6 중 어느 하나에 있어서, 상기 폴리펩티드를 포함하는 AAV 벡터는 서열 번호 1에

제시된 아미노산 서열로 구성된 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 비등한 AAV 벡터로부터의 발현 수준보다 망막 세포에서 더 많은 핵산을 발현하는, 폴리펩티드.

[0207] 실시형태 8. 실시형태 1-7 중 어느 하나의 폴리펩티드를 인코딩하는 핵산 분자.

[0208] 실시형태 9. 실시형태 8에 있어서, 상기 핵산 분자는 DNA인, 폴리펩티드.

[0209] 실시형태 10. 실시형태 8-9 중 어느 하나의 핵산 분자를 포함하는 숙주 세포.

[0210] 실시형태 11. 실시형태 10에 있어서, 상기 숙주 세포는 상기 폴리펩티드를 포함하는 벡터를 발현하는, 숙주 세포.

[0211] 실시형태 12. 실시형태 10에 있어서, 상기 숙주 세포는 상기 폴리펩티드를 발현하는, 숙주 세포.

[0212] 실시형태 13. 실시형태 1-7 중 어느 하나의 폴리펩티드를 포함하는 숙주 세포.

[0213] 실시형태 14. 실시형태 10-13 중 어느 하나에 있어서, 상기 숙주 세포는 망막 세포인, 숙주 세포.

[0214] 실시형태 15. 자연적으로 나타나는 것이 아닌 AAV 캡시드 폴리펩티드로서, 상기 캡시드 폴리펩티드는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 위치 587과 588 사이에 위치한 식 A의 아미노산 서열 삽입부를 포함하는 서열 번호 1 또는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 식 A는 다음과 같으며:

[0215] -L1-EGSGRN (서열 번호 2)-L2-,

[0216] 여기서 상기 L1 및 상기 L2는 각각 독립적으로 1개, 2개 또는 3개의 아미노산을 갖는 선택적 아미노산 링커인, AAV 캡시드 폴리펩티드.

[0217] 실시형태 16. 실시형태 15에 있어서, 상기 L1은 하나의 아미노산 X1인, 캡시드 폴리펩티드.

[0218] 실시형태 17. 실시형태 17에 있어서, 상기 X1은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기 그룹에서 선택되는, 캡시드 폴리펩티드.

[0219] 실시형태 18. 실시형태 17에 있어서, 상기 X1은 A인, 캡시드 폴리펩티드.

[0220] 실시형태 19. 실시형태 15에 있어서, 상기 L1은 2개의 아미노산 X2-X1인, 캡시드 폴리펩티드.

[0221] 실시형태 20. 실시형태 19에 있어서, 상기 X1은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기 그룹에서 선택되는, 캡시드 폴리펩티드.

[0222] 실시형태 21. 실시형태 19에 있어서, 상기 X1은 A인, 캡시드 폴리펩티드.

[0223] 실시형태 22. 실시형태 19-21 중 어느 하나에 있어서, 상기 X2는 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기 그룹에서 선택되는, 캡시드 폴리펩티드.

[0224] 실시형태 23. 실시형태 22에 있어서, 상기 X2는 L인, 캡시드 폴리펩티드.

[0225] 실시형태 24. 실시형태 19에 있어서, 상기 X2-X1는 LA인, 캡시드 폴리펩티드.

[0226] 실시형태 25. 실시형태 15에 있어서, 상기 L1은 3개의 아미노산 X3-X2-X1인, 캡시드 폴리펩티드.

[0227] 실시형태 26. 실시형태 25에 있어서, 상기 X1은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기 그룹에서 선택되는, 캡시드 폴리펩티드.

[0228] 실시형태 27. 실시형태 26에 있어서, 상기 X1은 A인, 캡시드 폴리펩티드.

[0229] 실시형태 28. 실시형태 25-27 중 어느 하나에 있어서, 상기 X2는 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기 그룹에서 선택되는, 캡시드 폴리펩티드.

[0230] 실시형태 29. 실시형태 28에 있어서, 상기 X2는 L인, 캡시드 폴리펩티드.

[0231] 실시형태 30. 실시형태 25에 있어서, 상기 X2-X1는 LA인, 캡시드 폴리펩티드.

[0232] 실시형태 31. 실시형태 25-30 중 어느 하나에 있어서, 상기 X3은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기 그룹에서 선택되는, 캡시드 폴리펩티드.

[0233] 실시형태 32. 실시형태 15에 있어서, 상기 L1은 존재하지 않는, 캡시드 폴리펩티드.

[0234] 실시형태 33. 실시형태 15-32 중 어느 하나에 있어서, 상기 L2는 하나의 아미노산 Z1인, 캡시드 폴리펩티드.

[0235] 실시형태 34. 실시형태 33에 있어서, 상기 Z1은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기 그룹에서 선택되는, 캡시드 폴리펩티드.

[0236] 실시형태 35. 실시형태 34에 있어서, 상기 Z1은 A인, 캡시드 폴리펩티드.

[0237] 실시형태 36. 실시형태 15-32 중 어느 하나에 있어서, 상기 L2는 2개의 아미노산 Z1-Z2인, 캡시드 폴리펩티드.

[0238] 실시형태 37. 실시형태 36에 있어서, 상기 Z1은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기 그룹에서 선택되는, 캡시드 폴리펩티드.

[0239] 실시형태 38. 실시형태 37에 있어서, 상기 Z1은 A인, 캡시드 폴리펩티드.

[0240] 실시형태 39. 실시형태 36-38 중 어느 하나에 있어서, 상기 Z2는 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기 그룹에서 선택되는, 캡시드 폴리펩티드.

[0241] 실시형태 40. 실시형태 39에 있어서, 상기 Z2는 L인, 캡시드 폴리펩티드.

[0242] 실시형태 41. 실시형태 36에 있어서, 상기 Z1-Z2는 AL인, 캡시드 폴리펩티드.

[0243] 실시형태 42. 실시형태 15-32 중 어느 하나에 있어서, 상기 L2는 3개의 아미노산 Z1-Z2-Z3인, 캡시드 폴리펩티드.

[0244] 실시형태 43. 실시형태 42에 있어서, 상기 Z1은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기 그룹에서 선택되는, 캡시드 폴리펩티드.

[0245] 실시형태 44. 실시형태 43에 있어서, 상기 Z1은 A인, 캡시드 폴리펩티드.

[0246] 실시형태 45. 실시형태 42-44 중 어느 하나에 있어서, 상기 Z2는 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기 그룹에서 선택되는, 캡시드 폴리펩티드.

[0247] 실시형태 46. 실시형태 45에 있어서, 상기 Z2는 L인, 캡시드 폴리펩티드.

[0248] 실시형태 47. 실시형태 42에 있어서, 상기 Z1-Z2는 AL인, 캡시드 폴리펩티드.

[0249] 실시형태 48. 실시형태 42-47 중 어느 하나에 있어서, 상기 Z3은 A, V, I, 및 L로 구성된 아미노산 잔기 그룹에서 선택되는, 캡시드 폴리펩티드.

[0250] 실시형태 49. 실시형태 15-32 중 어느 하나에 있어서에 있어서, 상기 L2는 존재하지 않는, 캡시드 폴리펩티드.

[0251] 실시형태 50. 실시형태 15에 있어서, 상기 아미노산 서열 삽입부는 서열 번호 2-5 중 어느 하나를 포함하는, 캡시드 폴리펩티드.

[0252] 실시형태 51. 실시형태 15-51 중 어느 하나의 캡시드 폴리펩티드를 포함하는 바이러스 입자.

[0253] **기타 실시형태**

[0254] 본 발명은 상기 상세한 설명에 의해 설명되었지만, 전술한 설명은 첨부된 청구범위의 범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위를 설명하기 위한 것이지 제한하려는 것이 아님을 이해하여야 한다. 다른 양상, 이점 및 변형들은 다음과 같은 청구범위의 범위에 속한다.

도면

도면1aa

서열 번호 11-76

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNEIIQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLM
GGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWN
PEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 11)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPL
MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 12)

도면1ab

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSP
LMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 13)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPARQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPS
PLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSK
RWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 14)

도면1ac

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLM
GGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWN
PEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 15)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPL
MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 16)

도면1ad

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSP
LMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 17)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPARQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPS
PLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSK
RWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 18)

도면1ae

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLM
GGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWN
PEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 19)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPL
MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 20)

도면1af

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSP
LMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 21)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPARQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPS
PLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSK
RWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 22)

도면1ag

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLM
GGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWN
PEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 23)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPL
MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 24)

도면1ah

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSP
LMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 25)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPARQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPS
PLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSK
RWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 26)

도면1ai

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLK
HPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTS
NYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 27)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGL
KHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQY
TSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 28)

도면1aj

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFG
LKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQ
YTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 29)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF
GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEI
QYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 30)

도면1ak

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLK
HPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTS
NYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 31)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGL
KHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQY
TSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 32)

도면1a1

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFG
LKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQ
YTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 33)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF
GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEI
QYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 34)

도면1am

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLK
HPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTS
NYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 35)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGL
KHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQY
TSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 36)

도면1an

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFG
LKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQ
YTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 37)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF
GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEI
QYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 38)

도면1ao

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLK
HPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTS
NYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 39)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGL
KHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQY
TSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 40)

도면1ap

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFG
LKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQ
YTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 41)

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF
GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEI
QYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL (서열 번호 42)

도면1aq

서열 번호 43:

AAV2-MIT-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLM
GGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWN
PEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 44:

AAV2-MIT-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPL
MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1ar

서열 번호 45:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSP
LMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 46:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPARQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPS
PLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSK
RWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1as

서열 번호 47:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLM
GGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWN
PEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 48:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPL
MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1at

서열 번호 49:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSP
LMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 50:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPARQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPS
PLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSK
RWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1au

서열 번호 51:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLM
GGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWN
PEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 52:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPL
MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1av

서열 번호 53:

AAV2-MIT-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSP
LMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 54:

AAV2-MIT-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPARQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPS
PLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSK
RWNPEIQYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면law

서열 번호 55:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLM
GGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWN
PEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 56:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPL
MGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1ax

서열 번호 57:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPRQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSP
LMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKR
WNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 58:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QRGNLAEHQTRPARQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPS
PLMGGFGLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSK
RWNPEIQYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1ay

서열 번호 59:

AAV2-MIT-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLK
HPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTS
NYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 60:

AAV2-MIT-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGL
KHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQY
TSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1az

서열 번호 61:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFG
LKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQ
YTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 62:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF
GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEI
QYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1ba

서열 번호 63:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLK
HPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTS
NYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 64:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGL
KHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQY
TSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1bb

서열 번호 65:

AAV2-MIT-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFG
LKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQ
YTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 66:

AAV2-MIT-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF
GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEI
QYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1bc

서열 번호67:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLK
HPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTS
NYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 68:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGL
KHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQY
TSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1bd

서열 번호 69:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFG
LKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQ
YTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 70:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF
GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEI
QYTSNYNKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1be

서열 번호 71:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLK
HPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTS
NYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 72:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGL
KHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQY
TSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1bf

서열 번호 73:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFG
LKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQ
YTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

서열 번호 74:

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNG
LDKGEPVNAADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLG
RAVFQAKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPVEPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFG
QTGDADSVPDPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCD
STWMGDRVITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQSGASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHC
HFSPRDWQRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEY
QLPYVLGSAHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTG
NNFTFSYTFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG
ASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEYSWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAM
ASHKDDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEKTNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNL
QLAEHQTRPAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGF
GLKHPPPQILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEI
QYTSNYNKSINVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL

도면1bg

AAV2-M1T-REP (ATG 대신 AAV Rep78 및 Rep68 폴리펩티드에 대한 ACG 개시 코돈)+

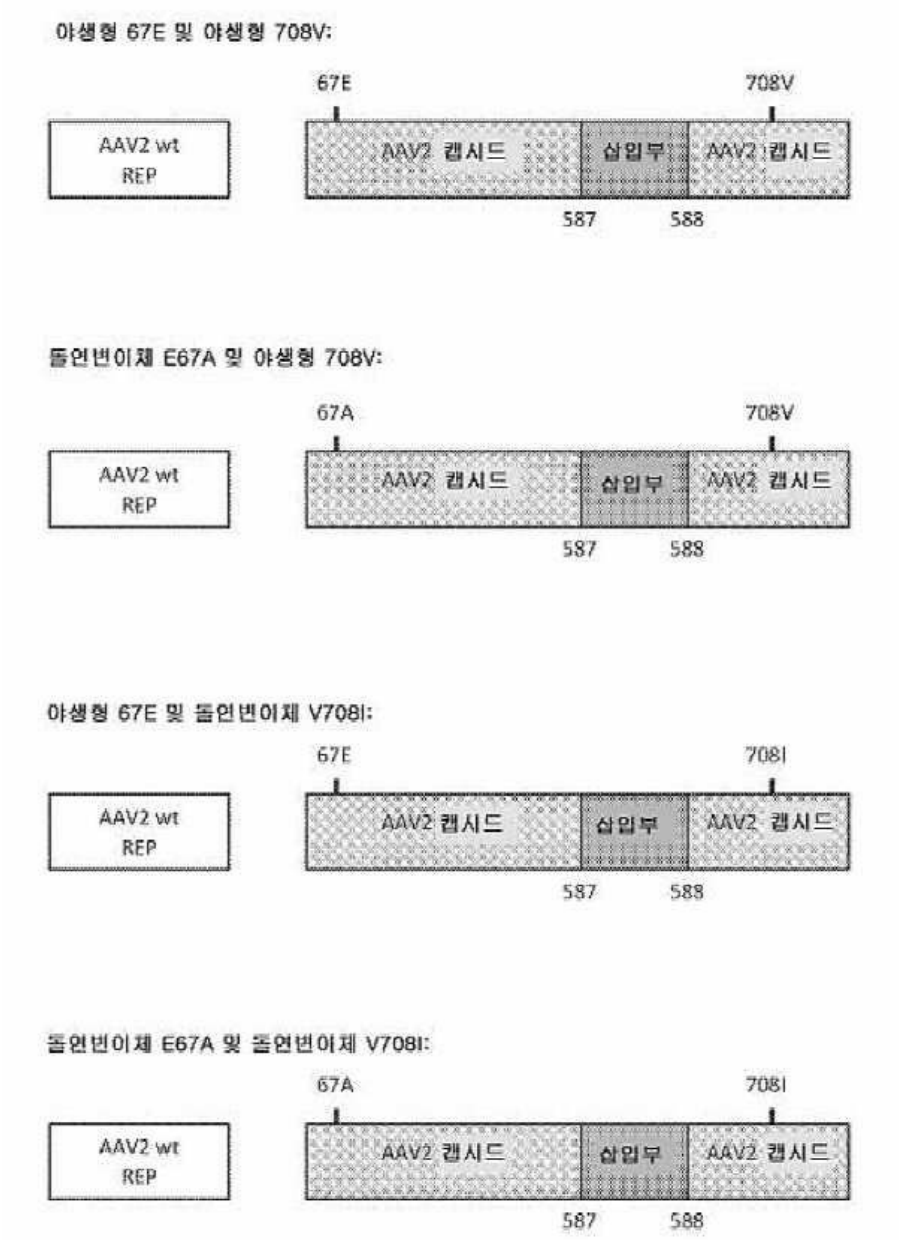
M1T 돌연변이체 Rep78:

TPGFYEIVIKVPSDLDEHLPGISDSFVNWVAEKEWELPPDSDMDLNLIEQAPLTVAEKLQ
RDFLTEWRRVSKAPEALFFVQFEKGESYFHMHVLVETTGVKSMVLGRFLSQIREKLIQRI
YRGIEPTLPNWFAVTKTRNGAGGGNKVVDECYIPNYLLPKTQPELQWAWTNMEQYLS
ACLNLTERKRLVAQHLTHVSQTQEQNKENQNPNSDAPVIRSKTSARYMELVGWLVDK
GITSEKQWIQEDQASYISFNAASNSRSQIKAALDNAGKIMSLTKTAPDYLVGQQPVEDIS
SNRIYKILELNGYDPQYAASVFLGWATKKFGKRNTIWLFGPATTGKTNIAEAIAHTVPFY
GCVNWTNENFPFNDCVDKMVIWWEEGKMTAKVVESAKAILGGSKVRVDQKCKSSAQI
DPTPVIVTSNTNMCAVIDGNSTTFEHQQPLQDRMFKFELTRRLDHDFGKVTKQEVKDFF
RWAKDHVVEVEHEFYVKKGGAKKRPAPSDADISEPKRVRESVAQPSTSDAEASINYAD
RYQNKCSRHVGMNLMLFPCRQCERMNQNSNICFTHGQKDCLECFPVSESQPVSVVKKA
YQKLCYIHHIMGKVPDACTACDLVNVDLDDCIFEQ (서열 번호 75)

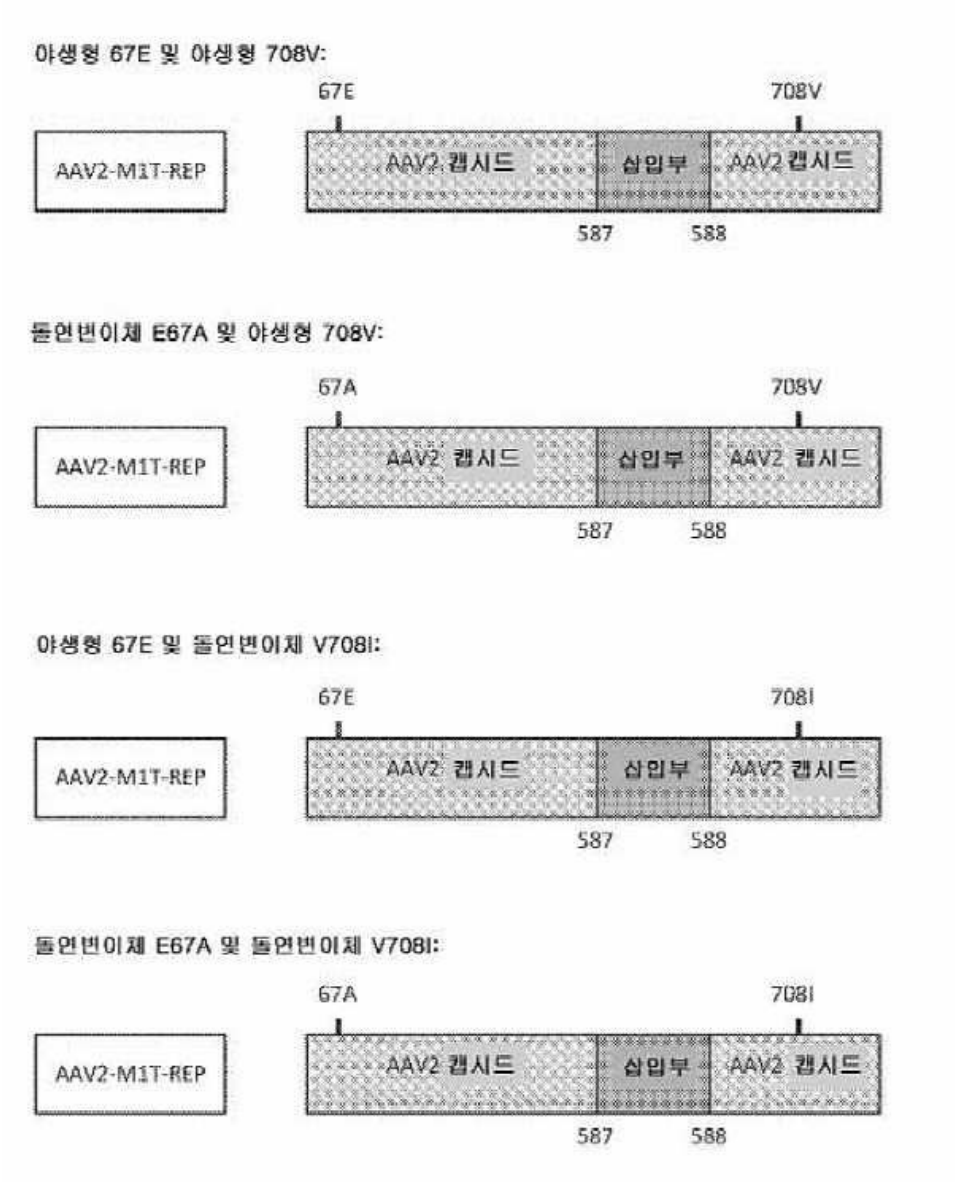
M1T 돌연변이체 Rep68:

TPGFYEIVIKVPSDLDEHLPGISDSFVNWVAEKEWELPPDSDMDLNLIEQAPLTVAEKLQ
RDFLTEWRRVSKAPEALFFVQFEKGESYFHMHVLVETTGVKSMVLGRFLSQIREKLIQRI
YRGIEPTLPNWFAVTKTRNGAGGGNKVVDECYIPNYLLPKTQPELQWAWTNMEQYLS
ACLNLTERKRLVAQHLTHVSQTQEQNKENQNPNSDAPVIRSKTSARYMELVGWLVDK
GITSEKQWIQEDQASYISFNAASNSRSQIKAALDNAGKIMSLTKTAPDYLVGQQPVEDIS
SNRIYKILELNGYDPQYAASVFLGWATKKFGKRNTIWLFGPATTGKTNIAEAIAHTVPFY
GCVNWTNENFPFNDCVDKMVIWWEEGKMTAKVVESAKAILGGSKVRVDQKCKSSAQI
DPTPVIVTSNTNMCAVIDGNSTTFEHQQPLQDRMFKFELTRRLDHDFGKVTKQEVKDFF
RWAKDHVVEVEHEFYVKKGGAKKRPAPSDADISEPKRVRESVAQPSTSDAEASINYAD
RLARGHSL (서열 번호 76)

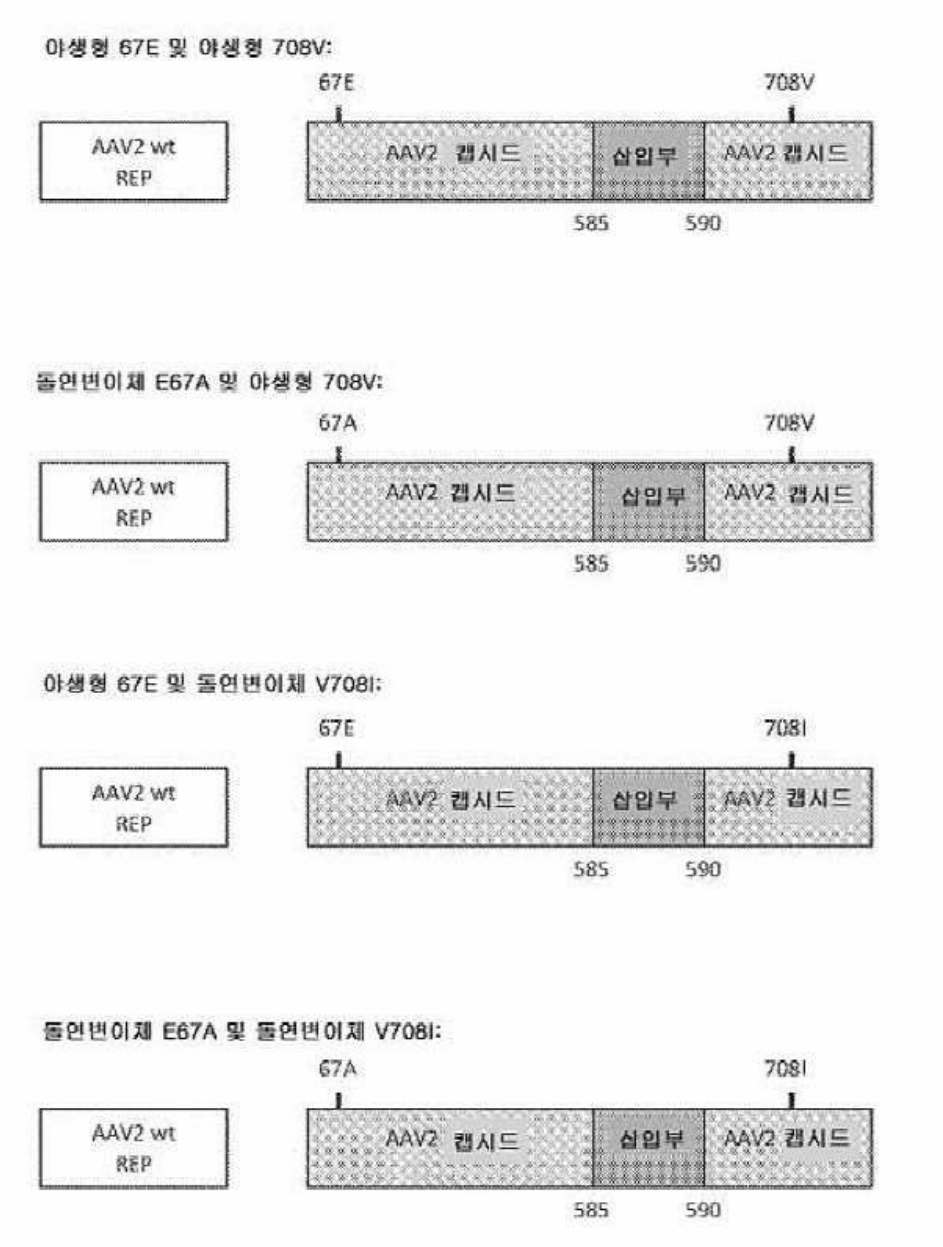
도면2


야생형 67E 및 야생형 708V:
67E
708V
AAV2 wt
REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
587
588
돌연변이체 E67A 및 야생형 708V:
67A
708V
AAV2 wt
REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
587
588
야생형 67E 및 돌연변이체 V708I:
67E
708I
AAV2 wt
REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
587
588
돌연변이체 E67A 및 돌연변이체 V708I:
67A
708I
AAV2 wt
REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
587
588

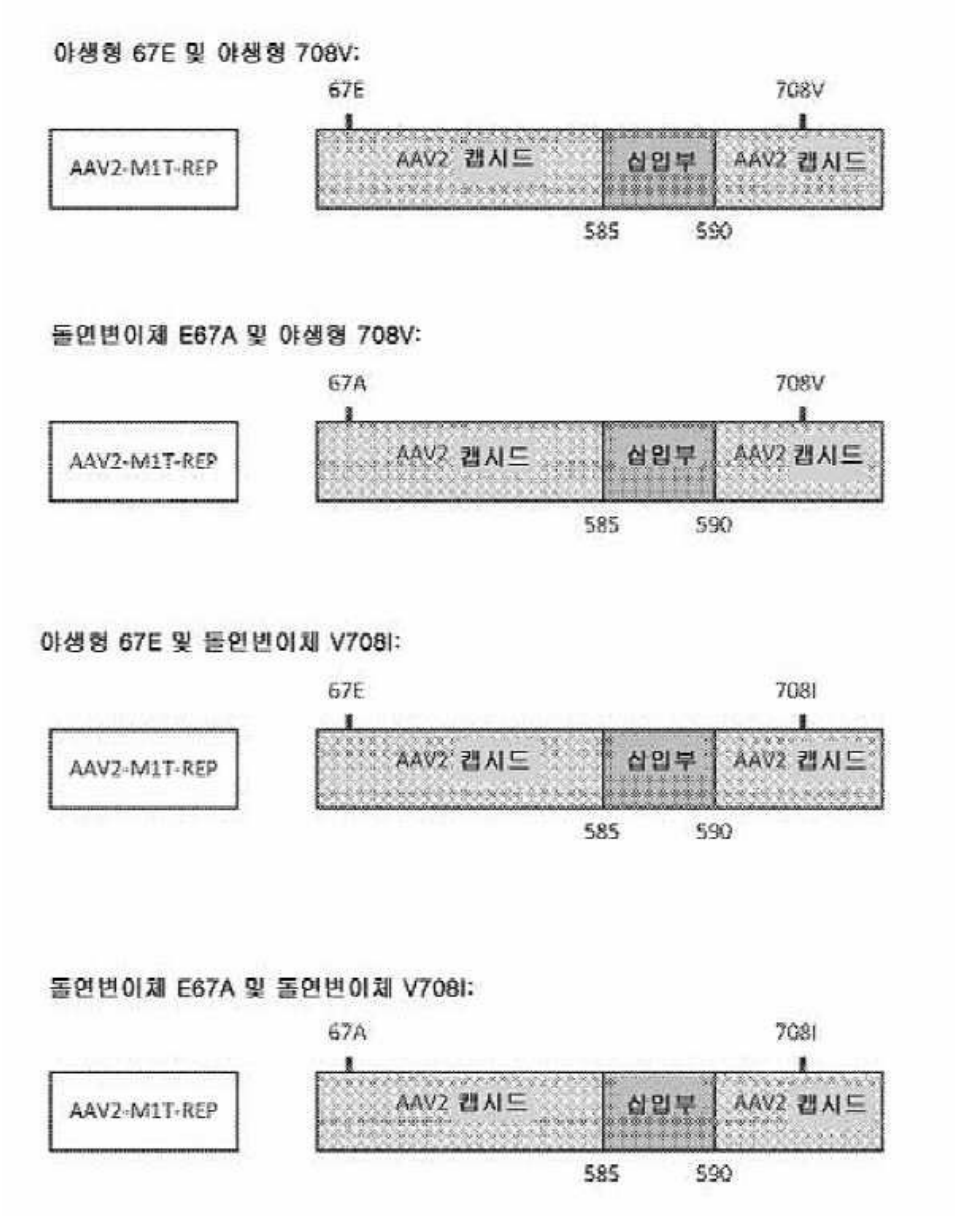
도면3


야생형 67E 및 야생형 708V:
67E
708V
AAV2-M1T-REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
587
588
돌연변이체 E67A 및 야생형 708V:
67A
708V
AAV2-M1T-REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
587
588
야생형 67E 및 돌연변이체 V708I:
67E
708I
AAV2-M1T-REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
587
588
돌연변이체 E67A 및 돌연변이체 V708I:
67A
708I
AAV2-M1T-REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
587
588

도면4


야생형 67E 및 야생형 708V:
67E
708V
AAV2 wt
REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
585
590
돌연변이체 E67A 및 야생형 708V:
67A
708V
AAV2 wt
REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
585
590
야생형 67E 및 돌연변이체 V708I:
67E
708I
AAV2 wt
REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
585
590
돌연변이체 E67A 및 돌연변이체 V708I:
67A
708I
AAV2 wt
REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
585
590

도면5


야생형 67E 및 야생형 708V:
67E
708V
AAV2-M1T-REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
585
590
돌연변이체 E67A 및 야생형 708V:
67A
708V
AAV2-M1T-REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
585
590
야생형 67E 및 돌연변이체 V708I:
67E
708I
AAV2-M1T-REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
585
590
돌연변이체 E67A 및 돌연변이체 V708I:
67A
708I
AAV2-M1T-REP
AAV2 캡시드
삽입부
AAV2 캡시드
585
590

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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