



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0120141  
(43) 공개일자 2023년08월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 14/705 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)  
A61P 9/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 14/705 (2013.01)  
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7024240
- (22) 출원일자(국제) 2021년12월15일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년07월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/063433
- (87) 국제공개번호 WO 2022/132854  
국제공개일자 2022년06월23일
- (30) 우선권주장  
63/125,583 2020년12월15일 미국(US)  
63/274,715 2021년11월02일 미국(US)

- (71) 출원인  
아르바다 테라퓨틱스 인코포레이티드  
미국 매사추세츠주 02446 브룩클린 뉴엘 로드 17
- (72) 발명자  
푸 쉬인  
미국 매사추세츠주 02446 브룩클린 뉴엘 로드 17  
아르바다테라퓨틱스 인코포레이티드  
타일러 리안 에드워드  
미국 매사추세츠주 02476 알링턴 인디안 힐 로드 23
- (74) 대리인  
장훈

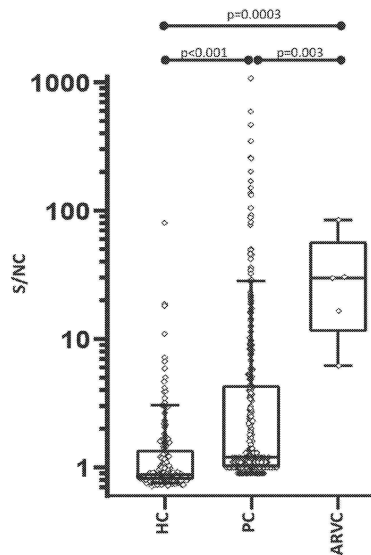
전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 COVID-19를 치료하기 위한 DSG2 조성물 및 방법

(57) 요약

본원 개시내용은 일반적으로 본원에 기재된 조성물을 투여함으로써 COVID-19를 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 본원 개시내용에 기재된 조성물을 사용한 COVID-19 후 증후군 및 심근병증의 치료를 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61P 9/02* (2018.01)

*C07K 2319/30* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

데스모글레인 2 (DSG2) 융합 폴리펩타이드를 포함하는 단리된 폴리펩타이드로서, 상기 DSG2 융합 폴리펩타이드가 다음을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드:

- a. DSG2 단백질(서열번호 1) 전체 또는 일부; 및
- b. 면역글로불린 단백질 전체 또는 일부.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 DSG2 융합 폴리펩타이드가 DSG2 단백질의 일부를 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 DSG2 단백질의 일부가 DSG2 단백질의 세포의 영역의 전체 또는 일부인, 단리된 폴리펩타이드.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 DSG2 단백질의 일부가 DSG2 단백질의 전체 세포의 영역인, 단리된 폴리펩타이드.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 DSG2 단백질의 전체 세포의 영역이 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

#### 청구항 6

제3항에 있어서, 상기 DSG2 단백질의 일부가 DSG2 단백질의 세포의 영역의 일부인, 단리된 폴리펩타이드.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 DSG2 단백질의 세포의 영역의 일부가 적어도 하나의 도메인을 포함하고, 상기 적어도 하나의 도메인이 세포의 카드헤린 도메인 1(EC1), 세포의 카드헤린 도메인 2(EC2), 세포의 카드헤린 도메인 3(EC3), 세포의 카드헤린 도메인 4(EC4) 또는 세포의 앵커 도메인(EA)인, 단리된 폴리펩타이드.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 DSG2 단백질의 세포의 영역의 일부가 2개의 도메인을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 DSG2 단백질의 세포의 영역의 일부가 EC4EA, EC1EC2, EC2EC3, EC3EC4, EC1EA, EC1EC3, EC2EC4, 또는 EC3EA인, 단리된 폴리펩타이드.

#### 청구항 10

제7항에 있어서, 상기 DSG2 단백질의 세포의 영역의 일부가 3개의 도메인을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 DSG2 단백질의 세포의 영역의 일부가 EC1EC3EA, EC1EC4EA, EC1EC3EA, EC3EC4EA, EC1EC2EC3, EC2EC3EC4, 또는 EC2EC4EA인, 단리된 폴리펩타이드.

#### 청구항 12

제7항에 있어서, 상기 DSG2 단백질의 세포외 영역의 일부가 4개의 도메인을 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 DSG2 단백질의 세포외 영역의 일부가 EC1EC2EC4EA, EC2EC3EC4EA, EC1EC2EC3EC4EA, EC1EC2EC3EC4, 또는 EC1EC2EC3EA인, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 상기 DSG2 융합 폴리펩타이드가 면역글로불린 단백질의 일부를 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 15**

제1항 또는 제14항에 있어서, 상기 면역글로불린 단백질이 IgG, IgM, IgA, IgD 또는 IgE인, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 면역글로불린이 IgG인, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 IgG가 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4인, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 18**

제14항에 있어서, 상기 면역글로불린 단백질의 일부가 Fc 영역, Fab 영역, 중쇄 가변(VH) 도메인, 중쇄 불변 도메인, 경쇄 가변(VL) 도메인 또는 경쇄 불변 도메인인, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 면역글로불린 단백질의 일부가 Fc 영역인, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 Fc 영역이 IgG1 Fc 영역(서열번호 5), IgG2 Fc 영역(서열번호 7), IgG3 Fc 영역(서열번호 9), 또는 IgG4 Fc 영역(서열번호 11)인, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 21**

제18항에 있어서, 상기 면역글로불린 단백질의 일부가 중쇄 불변 도메인인, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 중쇄 불변이 IgG1 중쇄 불변 도메인(서열번호 4), IgG2 중쇄 불변 도메인(서열번호 6), IgG3 중쇄 불변 도메인(서열번호 8), 또는 IgG4 중쇄 불변 도메인(서열번호 10)인, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DSG2 융합 폴리펩타이드가 링커를 추가로 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 상기 링커가 약 5개 아미노산 내지 약 50개 아미노산 길이인, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 상기 링커가 GGGGS(서열번호 12)인, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 26**

제24항에 있어서, 상기 링커가 EAAAK (서열번호 13)인, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DSG2 융합 폴리펩타이드가 신호 서열을 추가로 포함하는, 단리된 폴리펩타이드.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩타이드를 발현하는 세포.

**청구항 29**

대상체를 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩타이드 또는 제28항의 세포와 접촉시키는 것을 포함하는, 혈청 항 DSG2 자가항체와 연관된 병태를 치료하는 방법.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 상기 병태가 심근병증인, 방법.

**청구항 31**

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 병태가 자가면역 장애인, 방법.

**청구항 32**

대상체에서 COVID-19 후 증후군을 치료하는 방법으로서, 상기 방법이:

(i) 상기 대상체를 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩타이드 또는 제28항의 세포와 접촉시키는 단계; 및

(ii) 부정맥, 심근염, 심부전, 숨가쁨, 피로, 부종, 기좌호흡, 활동 제한, 인지 능력 손상, 심계항진, 현기증, 실신 및는 가벼운 현기증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 COVID-19 후 증후군과 연관된 하나 이상의 증상을 평가하는 단계를 포함하고,

상기 치료가 COVID-19 후 증후군과 연관된 하나 이상의 증상을 개선시키는데 효과적인, 방법.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 상기 대상체의 혈청이 항-DSG2 항체를 포함하는, 방법.

**청구항 34**

제32항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 COVID-19로 진단되었던, 방법.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 상기 대상체의 혈청이 항-SARS-CoV-2 항체를 포함하는, 방법.

**청구항 36**

제34항에 있어서, 상기 대상체의 혈청이 항-SARS-CoV-2 항체를 포함하지 않는, 방법.

**청구항 37**

대상체에서 COVID-19를 치료하는 방법으로서, 상기 방법이:

(i) 상기 대상체를 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩타이드 또는 제28항의 세포와 접촉시키는 단계; 및

(ii) 열 또는 오한, 기침, 숨가쁨 또는 호흡 곤란, 피로, 근육통 또는 몸살, 두통, 새로운 미각 또는 후각 상실, 인후염, 코 막힘 또는 콧물, 메스꺼움 또는 구토, 설사, 호흡 곤란, 흉부의 지속적인 통증 또는 압박으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 COVID-19와 연관된 하나 이상의 증상을 평가하는 단계를 포함하고,

상기 치료가 COVID-19와 연관된 하나 이상의 증상을 개선시키는데 효과적인, 방법.

**청구항 38**

대상체에서 심근병증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법이:

- (i) 상기 대상체를 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 단리된 폴리펩타이드 또는 제28항의 세포와 접촉시키는 단계; 및
- (ii) 부정맥, 심계항진, 심근염, 심부전, 심박출량 저하 및 박출률 감소로 이루어진 그룹으로부터 선택된 심근병증과 연관된 하나 이상의 증상을 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 상기 심근병증이 부정맥유발성 우심실 심근병증인, 방법.

**청구항 40**

제38항에 있어서, 상기 심근병증이 바이러스, 세균, 기생충 또는 진균류에 의해 유발된, 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 상기 심근병증이 바이러스에 의해 유발되고, 상기 바이러스가 SARS-CoV2, 아데노바이러스, 간염 바이러스, 파르보바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스, 에코바이러스, 엡슈타인-바르 바이러스, 루벨라 바이러스, 시토메갈로바이러스 또는 HIV인, 방법.

**청구항 42**

제40항에 있어서, 상기 심근병증이 세균에 의해 유발되고, 상기 세균이 스태필로코커스(*Staphylococcus*), 스트렙토코커스(*Streptococcus*), 또는 보렐리아(*Borrelia*)인, 방법.

**청구항 43**

제40항에 있어서, 상기 심근병증이 기생충에 의해 유발되고, 상기 기생충이 트리파노소마(*Trypanosoma*) 또는 톡소플라스마(*Toxoplasma*)인, 방법.

**청구항 44**

제40항에 있어서, 상기 심근병증이 진균류에 의해 유발되고, 상기 진균류가 캔디다(*Candida*), 아스퍼질러스(*Aspergillus*), 또는 히스토플라스마(*Histoplasma*)인, 방법.

**청구항 45**

제38항에 있어서, 상기 대상체의 혈청이 항-DSG2 항체를 포함하는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**
- [0002] [0001] 본 출원은 2020년 12월 15일자로 출원된 DSG2 COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF COVID-19 표제의 63/125,583 및 2021년 11월 2일자로 출원된 DSG2 COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF COVID-19 표제의 63/274,715에 대한 우선권을 주장하고, 이의 각각의 내용은 전문이 본원에 참조로 인용된다.
- [0003] **서열 목록**
- [0004] [0002] 본 출원은 전자 포맷으로 서열 목록과 함께 출원한다. 2198\_1001PCT\_SL.txt 파일명의 서열 목록 파일을 2021년 12월 10일자로 생성하였고 크기는 44,002 바이트이다. 서열 목록의 전자 포맷의 정보는 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다.
- [0005] [0003] 본 개시내용은 일반적으로 본원에 게시된 조성물을 투여함으로써 COVID-19를 치료하기 위한 DSG2 기반

방법에 관한 것이다. 상기 방법은 또한 심근의 염증 및/또는 감소된 박출률/심부전/심근병증을 포함하는, COVID-19의 장기 효과와 연관된 치료학적 징후 (예를 들어, 이에 제한되지 않지만 COVID-19 후 증후군 또는 COVID-19 후 심장 증후군)의 치료 및 DSG2 자가항체와 연관된 질환, 예를 들어 부정맥 유발성 우심실 심근병증 (ARVC), 유육종증의 치료를 포함한다.

**배경 기술**

[0006] [0004] 2019년부터 개시하여 중증급성호흡기증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)는 수백만 명의 코로나바이러스 질환(COVID-19라고 함)을 감염시키는 대유행을 유발하였고(문헌참조: Wu et al., 2020 Nature 579, 265-269), 전 세계적으로 100만명 이상이 사망하였다. SARS-CoV-2에 감염된 환자는 무증상에서 위급한 질병에 이르기까지 다양한 임상 증상을 경험할 수 있다. 최신 연구는 일부 경우 경미한 질환을 앓는 개체들도 초기 회복 후에도 증상을 계속 경험할 수 있음을 시사한다. 이러한 병태는 COVID-19 후 증후군 또는 "긴 COVID-19"라고 불리운다. 추가로 환자는 또한 COVID-19의 급성 감염이 해소된 후에도 박출률 감소 또는 심근병증을 발병할 수 있다. COVID-9 후 심장 징후 및 증상은 다른 장기 시스템에 대한 효과와 공존할 수 있지만 단독으로 나타날 수도 있다. COVID 후 심근병증을 갖는 환자는 무증상 환자부터 전격성 심부전, 부정맥 및/또는 심장 돌연사가 있는 환자까지 다양하다.

[0007] [0005] COVID-19 바이러스인 SARS-CoV-2는 여러 장기 시스템, 특히 폐와 심장에 영향을 미친다. 심장 바이오마커, 특히 고감도 트로포닌 및/또는 크레아틴 키나제 MB의 상승은 COVID-19 감염 환자에서 흔히 관찰되었다. 바비쉬(Bavishi) 등이 수행한 임상 분석 검토는 COVID-19 감염 환자의 20%에서 심근 손상이 발생한 것으로 나타났다(문헌참조: Prog Cardiovasc Dis. 2020 September-October; 63(5): 682-689). COVID-19와 연관된 심근 손상의 가능한 기전은 1) 심근염을 유발하는 병리학적 T-세포 및 단핵구를 통해 매개되는 과염증 및 사이토킨 폭풍, 2) 심근 세포 손상을 초래하는 호흡 부전 및 저산소혈증, 3) 심근 세포에서 ACE2 발현 및 후속 보호 신호 경로의 하향 조절, 4) 관상 미세혈관 혈전증의 과응고성 및 발달, 5) 미만성 내피 손상, 및/또는, 6) 심근 허혈/경색으로 이어지는 관상 동맥 플라크 파열 또는 공급-수요 불일치를 유발하는 염증 및/또는 스트레스를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0008] [0006] COVID-19 후 증후군은 또한 심혈관 손상을 포함하는 다수의 장기 손상과 연관되어 있다. COVID-19에서 회복된 지 몇 달 후에 실시한 이미지화 시험에서 경미한 COVID-19 증상만 경험한 사람들의 경우에도 심장 근육에 지속적인 손상이 있는 것으로 나타났다. COVID-19 후 증후군은 또한 부정맥 위험 증가와 함께 심근염 및/또는 심근병증과 연관된 것으로 보인다.

[0009] [0007] 현재 COVID-19 및 COVID-19 후 증후군을 치료하고/하거나 관리하기 위한 치료학적 전략이 부재이다. COVID-19의 심장 징후는 이들 환자에서 필요한 상당한 자원과 잠재적 집중 치료 지원으로 인해 이미 압도된 의료 시스템을 상당한 스트레스에 빠뜨린다. 특히, COVID-19 및 COVID-19 후 증후군 관련 심근 손상과 연관된 발생률 및 사망률을 감소시키기 위해 염증 반응을 억제하는 치료 방식의 개발이 시급히 요구된다. 본원 개시내용은 COVID-19, COVID-19 후 증후군 및/또는 COVID-19 후 심장 증후군과 같으나 이에 제한되지 않는 질환을 치료하기 위한 DSG2 융합 폴리펩타이드 기반 조성물 및 방법을 제공한다.

**발명의 내용**

[0010] **본 발명의 개요**

[0011] [0008] 본원 개시내용은 단리된 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 제공한다. 본원 개시내용의 폴리펩타이드는 DSG2 단백질 전체 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단리된 폴리펩타이드는 데스모글레인 2 (DSG2) 융합 폴리펩타이드이다. DSG2 융합 폴리펩타이드는 (a) DSG2 단백질 (서열번호 1) 전체 또는 일부; 및/또는 (b) 면역글로불린 단백질 전체 또는 일부를 포함할 수 있다. 하나의 구현예에서, DSG2 폴리펩타이드는 DSG2 단백질의 일부를 포함할 수 있다. DSG2 단백질의 일부는 DSG2 단백질의 세포외 영역을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, DSG2의 전체 세포외 영역은 융합 폴리펩타이드에 포함될 수 있다. 하나의 구현예에서, DSG2의 전체 세포외 영역은 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함한다. 본원 개시내용의 구현예는 또한 DSG2의 세포외 영역의 일부를 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포외 영역의 일부는 세포외 카드헤린 도메인 1(EC1), 세포외 카드헤린 도메인 2(EC2), 세포외 카드헤린 도메인 3(EC3), 세포외 카드헤린 도메인 4(EC4) 및/또는 세포외 앵커 도메인(EA)일 수 있다. 일부 양상에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 세포외 영역의 2개 도메인을 포함한다. 예를 들어, 2개의 도메인은 EC4EA, EC1EC2, EC2EC3, EC3EC4, EC1EA, EC1EC3, EC2EC4, 및/또는 EC3EA일 수 있다. 일부 양상에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 세포외 영역의 3개 도메인을 포함한다. 예를 들어, 3개의 도메인은 EC1EC3EA,

EC1EC4EA, EC1EC3EA, EC3EC4EA, EC1EC2EC3, EC2EC3EC4, 및/또는 EC2EC4EA일 수 있다. 일부 양상에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 세포외 영역의 4개 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 3개 도메인은 EC1EC2EC4EA, EC2EC3EC4EA, EC1EC2EC3EC4EA, EC1EC2EC3EC4, 및/또는 EC1EC2EC3EA일 수 있다.

[0012] [0009] DSG2 융합 폴리펩타이드는 면역글로불린의 일부를 포함할 수 있다. 일부는 Fc 영역, Fab 영역, 중쇄 가변(VH) 도메인, 중쇄 불변 도메인, 경쇄 가변(VL) 도메인 및/또는 경쇄 불변 도메인일 수 있다. 하나의 양상에서, 면역글로불린의 일부는 Fc 영역일 수 있다. 면역글로불린은 IgG, IgM, IgA, IgD 및/또는 IgE일 수 있다. 비제한적인 예로서, 면역글로불린은 IgG일 수 있다. 조성물은 IgG, 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및/또는 IgG4를 포함할 수 있다. 본원 개시내용에 유용한 면역글로불린의 일부의 비제한적인 예는 IgG1 Fc 영역(서열번호 5), IgG2 Fc 영역(서열번호 7), IgG3 Fc 영역(서열번호 9), IgG4 Fc 영역(서열번호 11), IgG1 중쇄 불변 도메인(서열번호 4), IgG2 중쇄 불변 도메인(서열번호 6), IgG3 중쇄 불변 도메인(서열번호 8), IgG4 또는 중쇄 불변 도메인(서열번호 10)을 포함한다.

[0013] [0010] 본원 개시내용의 폴리펩타이드는 링커 및/또는 신호 서열을 추가로 포함할 수 있다. 링커는 약 5개 아미노산 내지 약 50개 아미노산 길이일 수 있다. 하나의 구현예에서, 링커는 GGGGS(서열번호 12)일 수 있다. 또 다른 양상에서, 링커는 EAAAK(서열번호 13)일 수 있다.

[0014] [0011] 본원의 개시내용은 또한 본원에 기재된 조성물을 사용한 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용은 COVID-19 후 증후군을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 i) 대상체를 본원 개시내용의 단리된 폴리펩타이드와 접촉시키는 단계 및 (ii) 부정맥, 심근염, 심부전, 숨가쁨, 피로, 부종, 기좌호흡, 활동 제한, 인지 능력 손상, 심계항진, 현기증, 실신 및/또는 가벼운 현기증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 COVID-19 후 증후군과 연관된 하나 이상의 증상을 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 본원의 개시내용의 폴리펩타이드를 사용한 치료는 코로나-19 후 심장 증후군과 연관된 하나 이상의 증상을 완화시키는데 효과적일 수 있다. 일부 양상에서, COVID-19 후의 대상체는 당업계에 알려진 방법을 사용하여 이전에 COVID-19로 진단된 적 있다. 하나의 양상에서, 대상체의 혈청은 검출 가능한 수준의 항-SARS-CoV-2 항체를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체의 혈청은 검출 가능한 수준의 항-SARS-CoV-2 항체를 갖지 않는다. 또한 본원에 기재된 조성물을 투여함으로써 COVID-19에 걸린 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, COVID-19에 걸렸거나 COVID-19 후의 대상체의 혈청은 항-DSG2 항체를 가질 수 있다.

[0015] [0012] 본원의 개시내용은 또한 혈청 DSG2 자가항체가 연관된 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 조성물을 발현하는 세포를 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 병태는 심근병증일 수 있다. 일부 양상에서, 병태는 자가면역 장애일 수 있다.

[0016] [0013] 본원의 개시내용은 대상체에서 심근병증을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체를 본원 개시내용의 단리된 폴리펩타이드 또는 세포와 접촉시킨 후 부정맥, 심계항진, 심근염, 심부전, 심박출량 저하 및/또는 박출률 감소와 같은 심근병증과 연관된 하나 이상의 증상을 측정하는 것을 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 심근병증은 부정맥 유발성 우심실 심근병증(ARVC)일 수 있다. 심근병증은 또한 바이러스(예를 들어, SARS-CoV2, 아데노바이러스, 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 파보바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스, 에코바이러스(echovirus), 엡슈타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스, 루벨라(rubella), 사이토메갈로바이러스 또는 HIV), 세균(스타필로코커스(Staphylococcus), 스트렙토코커스(Streptococcus) 또는 보렐리아(Borrelia)), 기생충(트리파노소마(Trypanosoma) 또는 톡소플라스마(Toxoplasma)) 또는 진균류(칸디다(Candida), 아스퍼길러스(Aspergillus) 또는 히스토플라스마(Histoplasma))에 의해 유발될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 이들의 혈청에서 검출가능한 수준의 항-DSG2 항체를 가질 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0017] [0014] 본원 개시내용의 특정 구현예의 상기 및 기타 목적, 특성 및 이점은 하기의 설명 및 첨부된 도면의 예시로부터 명백해질 것이다. 도면들은 반드시 일정한 비율로 만들 필요는 없고, 대신에 본원 개시내용의 각종 구현예의 원리를 설명할 때에 강조한다.

[0015] 도 1은 건강한 대조군(N=152), COVID-19 후(N=300) 및 부정맥 유발성 우심실 심근병증 샘플(N=5)에서 항-DSG2 항체 신호의 비교 수준을 나타내는 그래프이다. HC, 건강한 대조군; PC, COVID-19 후; ARVC, 부정맥 유발성 우심실 심근병증; S/NC, 신호/음성 대조군; 개별 다이아몬드는 각각 단일 혈청 샘플을 나타내고; 박스 및 위스커 한계는 각각 25-75 및 10-90 백분위수를 나타낸다. P-값은 비모수 순위 기반 윌콕슨-만-휘트니(Wilcoxon-Mann-Whitney) 2-측면 시험을 기반으로 한다.

[0016] 도 2a는 COVID-19 감염 후 수거 월별로 분석된 모든 샘플에서 6개월 및 9개월에서 항-DSG2 항체 신호를 나타내는 막대 그래프이다(N = 300).

[0017] 도 2b는 COVID-19 감염 후 수거 월별로 분석된 쌍을 이룬 샘플에서 6개월 및 9개월에서 항-DSG2 항체 신호를 나타내는 막대 그래프이다(N = 17).

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

**I. 서론**

[0018] 가장 최근의 COVID-19 발병은 사람에게 심각한 호흡기 질환을 일으켰고 전 세계적으로 사람의 건강을 위협하였다. COVID-19를 유발하는 신종 바이러스는 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)가 SARS 바이러스와 밀접하게 연관되어 있기 때문에 국제 바이러스 분류 위원회(ICTV)에서 SARS-CoV-2로 명명되었다.

[0019] SARS-CoV-2 입자는 특수한 표면 당단백질(스파이크(spike) 단백질)을 이용해 폐의 II형 폐포 세포에 가장 풍부한 안지오텐신 전환 효소 2(ACE2)에 결합해 숙주세포로 진입한다. 코로나바이러스의 게놈은 이어서 숙주 세포에서 복제한다. 각각의 조직에서 ACE2 수용체의 밀도는 해당 조직의 COVID-19 질환 중증도와 상관관계가 있다. ACE2 수용체는 동맥, 심장, 콩팥 및 장에 있는 세포의 외부 표면에서도 발현된다. 결과로서, COVID-19는 극히 중증의 사례에서 다수의 장기 부전을 유발할 수 있다.

[0020] COVID-19의 증상은 경증(예를 들어, 발열, 기침, 숨가쁨)부터 폐렴 및 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 패혈증 및 패혈성 쇼크, 급성 콩팥 손상 및 심장 손상을 포함한 다중 장기 부전과 같은 중증 범위이다. 호흡기 질병이 COVID-19 감염의 주요 임상 증상이지만 다중 장기 부전도 발생할 수 있다. COVID-19의 치명적인 사례를 분석한 하나의 다중 센터 연구에서 심근 손상이 사례의 40%에서 사망 원인인 것으로 관찰되었다(문헌참조: Ruan Q. et al. Intensive Care Med. 2020;46(5):846-848). 부정맥, 심근염, 및 급성 심근 손상을 포함한, 다양한 심장 합병증이 활성 COVID-19 감염과 연관되어 있다. 전신 염증, 심근세포의 직접 손상, 사이토킨 폭풍 및 저산소증은 다인성 병태생리학의 제안된 기전 중 일부이다. COVID-19와 연관된 부정맥은 QT 연장을 유발할 수 있는 아지트로마이신, 하이드록시클로로퀸 및 일부 항바이러스제 치료 때문일 수도 있다. COVID-19에서 급성 심근 손상은 심장 트로포닌의 무증상 상승에서 전격성 심근염 및 순환계 쇼크에 이르기까지 다양할 수 있다. 심근 손상은 단독으로 나타날 수 있거나 감염의 임상 과정을 기반으로 하는 부정맥과 함께 발생할 수 있다.

[0021] COVID-19의 염증 촉진 환경과 증가된 교감 신경 자극은 심장 부정맥, 기존 심부전(HF)의 악화 또는 새로운 발병 HF의 발달과 같은 심혈관 합병증에 대한 위험을 더욱 증가시킬 수 있다. 중증 질환 환자에서, 저산소증과 전해질 장애가 부정맥의 위험을 더욱 강화시킬 수 있다.

[0022] 일부 경우에는 환자 샘플에서 바이러스 입자가 검출된 후 몇 주, 몇 달 또는 몇 년 후에 환자가 증상을 경험할 수 있다(여기서는 COVID-19 후 증후군 또는 "긴 COVID-19" 또는 바이러스 후 증후군이라고 언급됨). COVID-19 후 증후군은 또한 심장 증상과 연관될 수 있고, 본원에서는 COVID-19 후 심장 증후군이라고 언급된다. COVID-19로부터 회복된 많은 환자들은 MRI로 측정된 심근에 지속적인 염증을 보여준다. 하나의 연구에서 증상이 있거나 무증상인 COVID-19 환자의 최대 60%가 COVID-19의 급성기에서 회복된 후 평균 71일 동안 심근 염증이 진행되고 있다는 MRI 증거가 있었다(문헌참조: Puntmann et al. JAMA Cardiol. 2020;5(11):1265-1273; 이의 내용은 전문이 본원에 참조로 인용된다). 소규모 연구에서 운동선수의 15%가 COVID-19에서 회복된 후 심근염의 증거를 보였다(문헌참조: Metzel et al. 2020, HSS Journal, Volume 16, pages102-107). COVID-19 후 증후군 환자의 상당 부분이 이후 심부전의 명백한 증상을 동반하거나 동반하지 않고, 손상된 심장 기능, 가장 뚜렷하게는 심박출량 감소를 나타낸다. 명확히 하기 위해, COVID-19 후 심장 징후가 있는 환자는 여기에서 COVID-19 후 심장 증후군으로 지칭될 수 있다. COVID-19 후 증후군을 갖는 환자는 또한 진단되지 않은 심박출량 감소로 인해 구동될 수 있는 만성 피로 증후군을 경험한다. 증상은 숨가쁨, 피로, 부종, 기좌호흡, 심박출량 저하로 인한 운동 제한 및 인지 능력 손상("브레인 포그"), 부정맥, 심계항진, 현기증, 실신, 가벼운 현기증, 심부전, 심부전으로 인한 입원 및/또는 부정맥을 포함할 수 있다. 일부 경우에 심부전 및/또는 부정맥으로 인해 사망할 수도 있다. 일부 구현예에서, COVID-19 후 증후군은 심장 징후와 연관되지 않을 수 있다.

[0023] 부정맥을 포함하는 심장 증상은 이에 제한되지 않지만 부정맥 유발성 우심실 심근병증(ARVC)과 같은 기타 질환과 연관되어 있다. ARVC와 유사하게, COVID-19 및/또는 COVID-19 후 증후군 환자도 신체 활동 시 심장 기능 악화를 보인다. ARVC의 경우, 차테리에 등(Chatterjee et al.)은 ARVC를 갖는 환자의 혈청에서 공통적인 특징으로 심장 테스모글레인 2(DSG2) 단백질에 대한 자가항체를 동정하였다(문헌참조: Chatterjee D, et al.,

Eur Heart J. 2018;39(44):3932-3944; 이의 내용은 전문이 본원에 참조로 인용됨). 이들 자가항체는 ARVC에 특이적이었는데, 이는 이들이 다른 형태의 유전성 심근병증이 있는 대상체로부터의 혈청뿐만 아니라 2개의 독립적인 대조군 혈청 세트에는 필수적으로 없었기 때문이다. DSG2 항체는 이에 제한되지 않지만 심장과 같은 장기에서 육아종을 초래하는 전신성 염증성 질환인 유육종증의 일부 경우에서도 발견될 수 있다. 항-DSG2 항체는 심장 침범이 있는 유육종 환자에서도 발견된다 (문헌참조: Suna et al. 2020, Eur. Heart Journal, Volume 41, Issue Supplement\_2, November 2020, ehaa946.2127; 이의 내용은 이의 전문이 참조로 인용됨). 확장성 심근병증의 진단을 받은 환자는 ARVC와 연관된 동일한 테스모습 단백질에 돌연변이를 가질 수 있다. 이들 관찰은 일부 확장성 심근병증 환자가 실제로 DSG2 항체에 의해 매개되는 ARVC-유사 질환을 가질 수 있지만 ARVC와 연관된 전형적인 연령 및/또는 발현에 적합하지 않기 때문에 확장성 심근병증으로 진단되었음을 시사한다. 항-DSG2 자가항체는 전형적으로 심근에 직접 영향을 미치는 것으로 공지된 감염 환경에서 심장 세포 손상과 활성화된 면역계의 조합이 있을 때 발생하는 것으로 간주된다. 발병기전의 견지에서, COVID-19와 같은 바이러스 감염은 일반적으로 바이러스 제거에 중요한 강력한 면역 반응을 촉발하고, 선천성 및 적응성 면역 아암 둘다를 포함하는 일련의 이벤트를 갖는다. 직간접적인 심근 손상을 COVID-19 감염으로 인해 유발되어 활성화된 면역계에 심장 단백질이 노출될 수 있다. COVID-19 병태가 있는 환자에서도 면역학적 변경이 관찰된다. 이는 부적응 면역 반응 및 비정상적인 사이토킨/케모킨 생성에서 T 세포의 과다 활성화 및 활성화된 단핵구, 대식세포 및 호중구 수의 증가에 이르기까지 다양하다(문헌참조: Chang, S.E., et al. Nature Communications 2021; 12:5417; Liu, Y., et al. Curr. Opin. Rheumatol. 2021; 33:155-162; Lee, C. C. E., et al. Diseases 2021; 9:47; 이의 각각의 내용은 본원에서 전문이 참조로 인용됨).

[0025] [0024] COVID-19는 전 세계적으로 적어도 2억 명을 감염시켰고 현재까지 COVID 19 질환으로 인한 사망자는 대략 450만 명이다. COVID-19 감염이 다양한 장기 후유증을 유발할 수 있다는 인식이 높아지고 있고, 그 중 심장 침범은 그 증상이 다른 장기 시스템에 기인할 수 있기 때문에 가장 잘 인식되지 않을 수 있다.

[0026] [0025] COVID 19 감염은 기존 병태, 급성 질병의 중증도 및 전체 과정, 및 원래 진단으로부터의 시간과 관계없이 심근 침범 및 부정맥이 잘 회복된다는 MRI 증거와 연관되어 있다. 심근병증이 코로나19 후 환자에서 보고되었지만 이후 박출률 저하가 발생하는 환자의 비율은 현재 잘 이해되지 않고 있다.

[0027] [0026] 심근병증의 소견과 부정맥에 대한 선호도 증가는 부정맥 유발성 우심실 심근병증(ARVC)에서도 관찰된다. 테스모습 단백질 테스모글레인-2(DSG2)에 대한 항체는 ARVC가 있는 환자에서 존재하는 것으로 나타났다(문헌참조: Diptendu Chatterjee D., et al. EHJ 2018 (39) 3932-3944; 이의 내용은 전문이 본원에 참조로 인용됨). 항-DSG2 항체의 농도는 부정맥 부담과 양성의 상관관계가 있고 경계선 ARVC 사례에서 이들 항체의 존재는 전격성 ARVC의 발달을 예측한다. 항-DSG2 항체에 대한 iPSC 유래 심근세포의 노출은 직접적인 심독성을 반영할 수 있는 간극 접합 기능의 감소를 초래한다. 종합해 보면, 이들 데이터는 항-DSG2 항체가 심장 병리학에서 역할을 할 수 있음을 시사한다. 본원 개시내용은 또한 항-DSG2 항체 수준이 진단 6-9개월 후에도 COVID-19 환자에서 상승함을 보여주는 증거를 제공한다.

[0028] [0027] COVID-19를 포함한 바이러스 감염은 예를 들어 손상된 세포에 이전에 숨겨져 있던 잠적 에피토프를 활성화된 면역계에 노출함으로써 자가 면역 반응에 기여하는 것으로 추정되었다(Ehrenfeld M., et al. Autoimmunity Reviews 2020 102597; 이의 내용은 전문이 본원에 참조로 인용됨). COVID-19 감염에서 심장 침범의 높은 발생률은 결과적으로 항-DSG2 자가항체가 생성될 수 있음을 지적한다.

[0029] [0028] COVID-19, COVID-19 후 증후군 및 ARVC의 진행에서 부정맥의 존재와 면역계의 역할은 함께 이들 질환의 발병에 DSG2 자가항체가 관련되어 있음을 시사한다. 따라서 항-DSG2 항체(예: DSG2 자가항체)를 표적으로 하는 전략은 COVID-19, 코로나19 후 증후군 및/또는 ARVC의 치료에 이로울 수 있다.

[0030] [0029] 본원 개시내용은 항-DSG2 항체를 표적화하기 위한 DSG2 융합 폴리펩타이드와 관련된 조성물 및 방법을 제공한다. 따라서 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드는 COVID-19, COVID-19 후 심장 증후군 및/또는 ARVC의 치료에서 실행 가능한 치료학적 전략일 수 있다. DSG2 융합 폴리펩타이드는 또한 심장 세포 손상과 연관된 다른 질환, 예를 들어, 이에 제한되지 않지만 부정맥 유발성 심근병증(AC), 유육종증, 항-DSG2 자가항체를 동반한 확장성 심근병증, 및 콕사키 바이러스, 아데노바이러스, 에코바이러스, 파보바이러스, 루벨라 및/또는 사이토메갈로바이러스에 의해 유발되는 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 바이러스 감염의 치료에 사용될 수 있다.

[0031] II. 조성물

- [0032] [0030] 일부 구현예에서, 본원 개시내용은 DSG2 융합 폴리펩타이드를 포함하는 조성물을 제공한다. 본원에 기재된 조성물은 항-DSG2 항체에 결합하거나 이와 상호작용할 수 있다. 하나의 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 항-DSG2 항체의 활성을 조절할 수 있다. 하나의 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 항-DSG2 항체의 활성을 억제할 수 있다.
- [0033] [0031] 일부 구현예에서, 본원의 개시내용은 DSG2 단백질을 포함한다. 일부 양상에서 DSG2 단백질은 전체 DSG2 단백질 또는 DSG2 단백질의 일부일 수 있다. 일부 구현예에서, DSG2 단백질은 임의의 다른 단백질 또는 단백질의 단편에 융합될 수 있다.
- [0034] [0032] 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드는 DSG2 단백질의 전체 또는 일부 및 면역글로불린 단백질의 전체 또는 일부를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 링커 및/또는 신호 펩타이드를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, DSG2 단백질의 전체 또는 일부는 면역글로불린이 아닌 단백질에 융합될 수 있다. DSG2 단백질은 시험관내 또는 생체내에서 DSG2 단백질의 발현을 개선시킬 수 있는 단백질 또는 단백질의 단편에 융합될 수 있다.
- [0035] [0033] 심장 세포에서 삽입된 디스크 내 DSG2 돌연변이는 부정맥, 확장성 심근병증, 특히 ARVC(부정맥 유발성 우심실 심근병증)를 비롯한 심장 질환과 관련이 있다. 차테리에 등(Chatterjee et al.)은 ARVC를 갖는 환자의 혈청에서 공통적인 특성으로 심장 데스모글레인 2(DSG2) 단백질에 대한 자가항체를 동정하였다(문헌참조: Chatterjee D, et al., Eur Heart J. 2018;39(44):3932-3944; 이의 내용은 전문가 본원에 참조로 인용됨). 이들 자가항체는 ARVC에 특이적이었는데, 이는 이들이 다른 형태의 유전성 심근병증이 있는 대상체로부터의 혈청뿐만 아니라 2개의 독립적인 대조군 혈청 세트에는 필수적으로 없었기 때문이다. 차테리에 등에 의해 동정된 DSG2 자가항체의 존재는 DSG2 항체를 표적화하는 것이 ARVC 및/또는 COVID-19와 같으나 이에 제한되지 않는 질환과 연관된 심근병증의 치료에서 치료 전략을 나타낼 수 있음을 시사한다. 본원의 개시내용은 DSG2 자가항체를 표적화하기 위한 치료 전략으로서 DSG2 융합 폴리펩타이드를 제공한다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드는 DSG2 자가항체에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, DSG2 자가항체에 대한 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드의 결합은 대상체에서 내인성 DSG2에 대한 자가항체의 결합을 배제한다. 본원 개시내용의 이러한 양상에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 데코이(decoy) 단백질 또는 리간드 트랩으로서 기능한다.
- [0036] [0034] 차테리에 등은 DSG2 단백질이 DSG2 돌연변이의 결과로 세포간 공간 및/또는 순환계에 노출되거나 이로 방출되는 에피토프를 포함할 수 있음을 제안한다. 이들 에피토프의 차폐 해제는 또한 임의의 심장 손상(예를 들어, 감염성 심근염 및/또는 심장 외상과 같으나 이에 제한되지 않음)으로부터 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 어떠한 돌연변이도 포함하지 않을 수 있다. 상기 방출된 DSG2 단백질은 항원 제공 세포와 연결되어 T 세포 반응을 자극하여 관찰된 자가항체를 생성할 수 있다. 유전자 돌연변이에 의한 잠정 에피토프의 차폐 해제는 다른 형태의 자가면역에 기여할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드는 DSG2에 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 에피토프를 포함할 수 있다.
- [0037] [0035] DSG2 융합 폴리펩타이드는 가용성 및/또는 재조합 폴리펩타이드일 수 있다. DSG2 융합 폴리펩타이드 내의 성분의 정렬은 적합한 단백질 발현 및/또는 의도된 치료학적 효과를 달성하도록 최적화될 수 있다. 일부 구현예에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 본원에 기재된 포맷을 포함할 수 있다. 본원에 제공된 포맷은 성분 사이에 ";"로 표시되는 N 말단에서 C 말단까지의 성분을 포함한다. DSG2 융합 폴리펩타이드의 포맷의 비제한적 예는 (i) DSG2 단백질의 전체 또는 일부; Fc 영역 (ii) Fc 영역; DSG2 단백질의 전체 또는 일부 (iii) 신호 서열; DSG2 단백질의 전체 또는 일부; Fc 영역 (iv) 신호 서열; Fc영역; DSG2 단백질의 전체 또는 일부 (v) DSG2 단백질의 전체 또는 일부; 링커; Fc 영역 (vi) Fc 영역; 링커; DSG2 단백질의 전체 또는 일부 (vii) 신호 서열; DSG2 단백질의 전체 또는 일부; 링커; Fc 영역 (viii) 신호 서열; Fc영역; 링커; DSG2 단백질의 전체 또는 일부를 포함한다.
- [0038] *DSG2 단백질*
- [0039] [0036] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드는 전체 DSG2 단백질을 포함할 수 있다. 데스모솜 캐드헤린 데스모글레인-2(DSG2)는 심장, 장 및 표피와 같은 상피 및 비상피 조직에서 광범위하게 발현되는 막관통 세포 접착 단백질이다. DSG2는 증식 및 아포토시스를 포함하는 수많은 세포 공정을 조절하는 것으로 나타났다. 상피 및 근세포 세포에서 DSG2는 세포-세포 접착 구조의 성분이고 세포질 꼬리는 세포 접착 및 세포간 접합부/세포 유형 조절자와 직접 접촉하는 일련의 단백질과 상호 작용한다. 일부 구현예에서, DSG2 단백질은 1,118개의 아미노산으로 이루어지고 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 사람 DSG2 단백질(UniProt ID: Q14126; ENSEMBL 단백질 ID: ENSP00000261590.8)이다. 하나의 구현예에서, DSG2 단백질은 서열번호 2의 핵산

서열(NCBI 참조 서열: NM\_001943.5; ENSEMBL ID: ENST00000261590.13)에 의해 암호화될 수 있다.

- [0040] [0037] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드는 서열번호 1의 아미노산 50-1118을 포함하는 완전히 가공된 DSG2 단백질일 수 있다.
- [0041] [0038] DSG2 단백질은 또한 서열번호 1의 서열과 관련하여 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, DSG2 단백질 돌연변이는 질환 상태와 연관된 돌연변이일 수 있다. 하나의 구현예에서, 질환 상태는 부정맥 유발성 우심실 이형성증/심근병증일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드는 DSG2에 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 에피토프를 포함할 수 있다. 비제한적 예로서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 서열번호 1의 아미노산 485-531 및/또는 아미노산 586-610 영역에서 하나 이상의 돌연변이를 포함할 수 있다.
- [0042] [0039] DSG2는 통상적으로 세포외 영역, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 영역의 3가지 별개 영역을 특징으로 하는 세포 접착 단백질의 캐드헤린 슈퍼패밀리에 속한다. 일부 구현예에서, DSG2의 세포외 영역은 서열번호 1의 아미노산 50-609인 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 단백질의 캐드헤린 계열의 세포외 영역은 캐드헤린 모티프 또는 EC 도메인으로 공지된 칼슘 결합 모티프의 다양한 수의 반복체를 포함한다. DSG2는 EC1, EC2, EC3 및 EC4라고 하는 4개의 EC 도메인을 포함한다. DSG2는 또한 막에 근접한 세포외 앵커(EA) 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드는 DSG2의 전체 세포외 영역을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 이에 제한되지 않지만 EC1, EC2, EC3, EC4, 및/또는 EA와 같은 적어도 하나의 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, EC1 도메인은 서열번호 1의 아미노산 50-155일 수 있다. 일부 구현예에서, EC2 도메인은 서열번호 1의 아미노산 151-268일 수 있다. 일부 구현예에서, EC3 도메인은 서열번호 1의 아미노산 264-384일 수 있다. 일부 구현예에서, EC4 도메인은 서열번호 1의 아미노산 382-495일 수 있다. 일부 구현예에서, EA 도메인은 서열번호 1의 아미노산 491-608일 수 있다. 표 1은 DSG2 단백질의 아미노산 서열 뿐만 아니라 DSG2의 세포외 영역의 아미노산 서열을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 DSG2 단백질은 표 1에서 임의의 서열 또는 표 1에서 서열 단편과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일성을 가질 수 있다.

[0043] 표 1. DSG2 단백질 및 DSG2 세포의 도메인의 서열

(서열번호)	서열	기재 사항
1	MARSPGRAYALLLLICFNVGSLHLQVLSTRNENKLLPKHPH LVRQKRAWITAPVALREGEDLSKKNPIAKIHSDLAEERGLKITY KYTGKGITPPFGIFVFNKDTGELNVTSLDREETPFLLTGYAL DARGNNVEKPLELRIKVLINDNEPVFTQDVFGSVEELSA HTLVMKINATDADEPNTLNSKISYRIVLEPAYPPVFYLNKDT GEIYTTSVTLDREEHSSYTLTVEARDGNGEVTDKPVKQAQVQI RILDVNDNIPVVENKVLGEMVEENQVNVVETRIKVFDAEIG SDNWLANFTFASGNEGgyFHIEDAQTNEGIVTLIKEVDYEE MKNLDFSVIVANKAAAFHKSIRSKYKPTPIPIKVKVKNVKEGIHF KSSVISIYVSEMDRSSKGQIIGNFQAFDEDTGLPAHARYVKLE DRDNWISVDSVTSEIKLAKLPDFESRYVQNGTYVKIVASEDY PRKTITGTVLINVEDINDNCPVQTLIEPVQTIChDAEYVNVTAEDL DGHNPNSGPFSSVIDKPPGMAEKWKIARQESTSVLLQSEKK LGRSEIQFLISDNQGFSCPEKQVLTITVCECLHSGCREAQHD SYVGLGPAIALMILAFLLLLLVPLLLLMCHCGKAGKGFPIPG TIEMLHPWNNEGAPPEDKVVPSFLPVDQGGSLVGRNGVGG MAKEATMKGSSASIVKGQHEMSEMDGRWEEHRSLLSGRA TQFTGATGAIMTTETTKTARATGASRDMAGAAVAALNEE FLRNYFTDKAASYTEEDENHTAKDCLLVYSQEETESLNASIGC CSFIEGELDDRFDDLGLKFKTLAEVCLGQKIDINKEIEQRQKP ATETSMNTASHSLCEQTMVNSENTYSSGSSFPVPSLQEAN AEKVTQEIYTERVSSRQAQKVATPLPDPMASRNVIAETESYV TGSTMPTTIVILGPSQPQSLVTERVYAPASTLVDQPYANEGT VVVTERVIQPHGGGNSPLEGTQHLQDVPYVMVRERESFLAPS SGVQPTLAMPNIAVGNVTVTERVLAPOSTLQSSYQIPTENS MTARNNTVSGAGVPGPLPDFGLEESGHSNSTITTSSTRVTKHS TVQHSYS	사람 DSG2 프레 단백질
3	AWITAPVALREGEDLSKKNPIAKIHSDLAEERGLKITYKYGKI TEPPFGIFVFNKDTGELNVTSLDREETPFLLTGYALDARGNN VEKPLELRIKVLINDNEPVFTQDVFGSVEELSAHTLVMKI NATDADEPNTLNSKISYRIVLEPAYPPVFYLNKDTGEIYTTSV TLDREEHSSYTLTVEARDGNGEVTDKPVKQAQVQIRILDVND NIPVVENKVLGEMVEENQVNVVETRIKVFDAEIGSDNWLA NFTFASGNEGgyFHIEDAQTNEGIVTLIKEVDYEEEMKNLDFS	사람 DSG2 세포외 도메인

[0044]

VIVANKAAAFHKSIRSKYKPTPIPIKVKVKNVKEGIHFKSSVISIYV SEMDRSSKGQIIGNFQAFDEDTGLPAHARYVKLEDRDNWIS VDSVTSEIKLAKLPDFESRYVQNGTYVKIVASEDYPRKTITGT VLINVEDINDNCPVQTLIEPVQTIChDAEYVNVTAEDLDGHNS GPFSSVIDKPPGMAEKWKIARQESTSVLLQSEKKLGRSEIQ FLISDNQGFSCPEKQVLTITVCECLHSGCREAQHDSYVG	
--	--

[0045]

[0046]

[0040] 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드는 DSG2의 세포의 영역의 하나 이상의 도메인을 포함할 수 있다. DSG2의 세포의 영역으로부터의 도메인은 일렬로 또는 혼합된 순서로 EC 도메인 또는 EA 도메인 중 하나 이상의 반복체를 포함할 수 있다. 예를 들어, DSG2 융합 폴리펩타이드는 EC1, EC2, EC3, EC4 또는 EA 도메인의 2, 3개 이상의 반복체를 포함할 수 있다. 하나 이상의 도메인 및/또는 DSG2의 세포의 영역의 도메인의 하나 이상의 반복체가 존재하는 경우, 도메인은 본원에 기재된 링크를 통해 작동가능하게 연결될 수 있다.

[0047]

[0041] 일부 구현예에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 DSG2의 세포의 영역의 2개 도메인을 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 융합 폴리펩타이드에서 DSG2의 세포의 영역의 도메인의 비제한적인 예는 EC1EC2, EC1EC3, EC1EC4, EC1EA, EC2EC1, EC2EC3, EC2EC4, EC2EA, EC3EC1, EC3EC2, EC3EC4, EC3EA, EC4EC1, EC4EC2, EC4EC3, EC4EA, EAEC1, EAEC2, EAEC3, 및/또는 EAEC4를 포함한다.

[0048]

[0042] 일부 구현예에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 DSG2의 세포의 영역의 3개의 도메인을 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 융합 폴리펩타이드에 존재하는 DSG2의 세포의 영역의 도메인의 비제한적인 예는 EC1EC2EC3, EC1EC2EC4, EC1EC2EA, EC1EC3EC2, EC1EC3EC4, EC1EC3EA, EC1EC4EC2, EC1EC4EC3, EC1EC4EA, EC1EAEC2, EC1EAEC3, EC1EAEC4, EC2EC1EC3, EC2EC1EC4, EC2EC1EA, EC2EC3EC1, EC2EC3EC4, EC2EC3EA, EC2EC4EC1,

EC2EC4EC3, EC2EC4EA, EC2EAEC1, EC2EAEC3, EC2EAEC4, EC3EC1EC2, EC3EC1EC4, EC3EC1EA, EC3EC2EC1, EC3EC2EC4, EC3EC2EA, EC3EC4EC1, EC3EC4EC2, EC3EC4EA, EC3EAEC1, EC3EAEC2, EC3EAEC4, EC4EC1EC2, EC4EC1EC3, EC4EC1EA, EC4EC2EC1, EC4EC2EC3, EC4EC2EA, EC4EC3EC1, EC4EC3EC2, EC4EC3EA, EC4EAEC1, EC4EAEC2, EC4EAEC3, EAEC1EC2, EAEC1EC3, EAEC1EC4, EAEC2EC1, EAEC2EC3, EAEC2EC4, EAEC3EC1, EAEC3EC2, EAEC3EC4, EAEC4EC1, EAEC4EC2, 및/또는 EAEC4EC3을 포함한다.

[0049]

**[0043]** 일부 구현예에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 DSG2의 세포의 영역의 4개의 도메인을 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 융합 폴리펩타이드에 존재하는 DSG2의 세포의 영역의 도메인의 비제한적인 예는 EC1EC2EC3EC4, EC1EC2EC3EA, EC1EC2EC4EC3, EC1EC2EC4EA, EC1EC2EAEC3, EC1EC2EAEC4, EC1EC3EC2EC4, EC1EC3EC2EA, EC1EC3EC4EC2, EC1EC3EC4EA, EC1EC3EAEC2, EC1EC3EAEC4, EC1EC4EC2EC3, EC1EC4EC2EA, EC1EC4EC3EC2, EC1EC4EC3EA, EC1EC4EAEC2, EC1EC4EAEC3, EC1EAEC2EC3, EC1EAEC2EC4, EC1EAEC3EC2, EC1EAEC3EC4, EC1EAEC4EC2, EC1EAEC4EC3, EC2EC1EC3EC4, EC2EC1EC3EA, EC2EC1EC4EC3, EC2EC1EC4EA, EC2EC1EAEC3, EC2EC1EAEC4, EC2EC3EC1EC4, EC2EC3EC1EA, EC2EC3EC4EC1, EC2EC3EC4EA, EC2EC3EAEC1, EC2EC3EAEC4, EC2EC4EC1EC3, EC2EC4EC1EA, EC2EC4EC3EC1, EC2EC4EC3EA, EC2EC4EAEC1, EC2EC4EAEC3, EC2EAEC1EC3, EC2EAEC1EC4, EC2EAEC3EC1, EC2EAEC3EC4, EC2EAEC4EC1, EC2EAEC4EC3, EC3EC1EC2EC4, EC3EC1EC2EA, EC3EC1EC4EC2, EC3EC1EC4EA, EC3EC1EAEC2, EC3EC1EAEC4, EC3EC2EC1EC4, EC3EC2EC1EA, EC3EC2EC4EC1, EC3EC2EC4EA, EC3EC2EAEC1, EC3EC2EAEC4, EC3EC4EC1EC2, EC3EC4EC1EA, EC3EC4EC2EC1, EC3EC4EC2EA, EC3EC4EAEC1, EC3EC4EAEC2, EC3EAEC1EC2, EC3EAEC1EC4, EC3EAEC2EC1, EC3EAEC2EC4, EC3EAEC4EC1, EC3EAEC4EC2, EC4EC1EC2EC3, EC4EC1EC2EA, EC4EC1EC3EC2, EC4EC1EC3EA, EC4EC1EAEC2, EC4EC1EAEC3, EC4EC2EC1EC3, EC4EC2EC1EA, EC4EC2EC3EC1, EC4EC2EC3EA, EC4EC2EAEC1, EC4EC2EAEC3, EC4EC3EC1EC2, EC4EC3EC1EA, EC4EC3EC2EC1, EC4EC3EC2EA, EC4EC3EAEC1, EC4EC3EAEC2, EC4EAEC1EC2, EC4EAEC1EC3, EC4EAEC2EC1, EC4EAEC2EC3, EC4EAEC3EC1, EC4EAEC3EC2, EAEC1EC2EC3, EAEC1EC2EC4, EAEC1EC3EC2, EAEC1EC3EC4, EAEC1EC4EC2, EAEC1EC4EC3, EAEC2EC1EC3, EAEC2EC1EC4, EAEC2EC3EC1, EAEC2EC3EC4, EAEC2EC4EC1, EAEC2EC4EC3, EAEC3EC1EC2, EAEC3EC1EC4, EAEC3EC2EC1, EAEC3EC2EC4, EAEC3EC4EC1, EAEC3EC4EC2, EAEC4EC1EC2, EAEC4EC1EC3, EAEC4EC2EC1, EAEC4EC2EC3, EAEC4EC3EC1, 및/또는 EAEC4EC3EC2를 포함한다.

[0050]

**[0044]** 일부 구현예에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 DSG2의 세포의 영역의 5개 도메인을 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 융합 폴리펩타이드에 존재하는 DSG2의 세포의 영역의 도메인의 비제한적인 예는 EC1EC2EC3EC4EA, EC1EC2EC3EAEC4, EC1EC2EC4EC3EA, EC1EC2EC4EAEC3, EC1EC2EAEC3EC4, EC1EC2EAEC4EC3, EC1EC3EC2EC4EA, EC1EC3EC2EAEC4, EC1EC3EC4EC2EA, EC1EC3EC4EAEC2, EC1EC3EAEC2EC4, EC1EC3EAEC4EC2, EC1EC4EC2EC3EA, EC1EC4EC2EAEC3, EC1EC4EC3EC2EA, EC1EC4EC3EAEC2, EC1EC4EAEC2EC3, EC1EC4EAEC3EC2, EC1EAEC2EC3EC4, EC1EAEC2EC4EC3, EC1EAEC3EC2EC4, EC1EAEC3EC4EC2, EC1EAEC4EC2EC3, EC1EAEC4EC3EC2, EC2EC1EC3EC4EA, EC2EC1EC3EAEC4, EC2EC1EC4EC3EA, EC2EC1EC4EAEC3, EC2EC1EAEC3EC4, EC2EC1EAEC4EC3, EC2EC3EC1EC4EA, EC2EC3EC1EAEC4, EC2EC3EC4EC1EA, EC2EC3EC4EAEC1, EC2EC3EAEC1EC4, EC2EC3EAEC4EC1, EC2EC4EC1EC3EA, EC2EC4EC1EAEC3, EC2EC4EC3EC1EA, EC2EC4EC3EAEC1, EC2EC4EAEC1EC3, EC2EC4EAEC3EC1, EC2EAEC1EC3EC4, EC2EAEC1EC4EC3, EC2EAEC3EC1EC4, EC2EAEC3EC4EC1, EC2EAEC4EC1EC3, EC2EAEC4EC3EC1, EC3EC1EC2EC4EA, EC3EC1EC2EAEC4, EC3EC1EC4EC2EA, EC3EC1EC4EAEC2, EC3EC1EAEC2EC4, EC3EC1EAEC4EC2, EC3EC2EC1EC4EA, EC3EC2EC1EAEC4, EC3EC2EC4EC1EA, EC3EC2EC4EAEC1, EC3EC2EAEC1EC4, EC3EC2EAEC4EC1, EC3EC4EC1EC2EA, EC3EC4EC1EAEC2, EC3EC4EC2EC1EA, EC3EC4EC2EAEC1, EC3EC4EAEC1EC2, EC3EC4EAEC2EC1, EC3EAEC1EC2EC4, EC3EAEC1EC4EC2, EC3EAEC2EC1EC4, EC3EAEC2EC4EC1, EC3EAEC4EC1EC2, EC3EAEC4EC2EC1, EC4EC1EC2EC3EA, EC4EC1EC2EAEC3, EC4EC1EC3EC2EA, EC4EC1EC3EAEC2, EC4EC1EAEC2EC3, EC4EC1EAEC3EC2, EC4EC2EC1EC3EA, EC4EC2EC1EAEC3, EC4EC2EC3EC1EA, EC4EC2EC3EAEC1, EC4EC2EAEC1EC3, EC4EC2EAEC3EC1, EC4EC3EC1EC2EA, EC4EC3EC1EAEC2, EC4EC3EC2EC1EA, EC4EC3EC2EAEC1, EC4EC3EAEC1EC2, EC4EC3EAEC2EC1, EC4EAEC1EC2EC3, EC4EAEC1EC3EC2, EC4EAEC2EC1EC3, EC4EAEC2EC3EC1, EC4EAEC3EC1EC2, EC4EAEC3EC2EC1, EAEC1EC2EC3EC4, EAEC1EC2EC4EC3, EAEC1EC3EC2EC4, EAEC1EC3EC4EC2, EAEC1EC4EC2EC3, EAEC1EC4EC3EC2, EAEC2EC1EC3EC4, EAEC2EC1EC4EC3, EAEC2EC3EC1EC4, EAEC2EC3EC4EC1, EAEC2EC4EC1EC3, EAEC2EC4EC3EC1, EAEC3EC1EC2EC4, EAEC3EC1EC4EC2, EAEC3EC2EC1EC4, EAEC3EC2EC4EC1, EAEC3EC4EC1EC2, EAEC3EC4EC2EC1, EAEC4EC1EC2EC3, EAEC4EC1EC3EC2, EAEC4EC2EC1EC3, EAEC4EC2EC3EC1, EAEC4EC3EC1EC2, 및/또는 EAEC4EC3EC2EC1을 포함한다.

[0051]

**[0045]** DSG2 융합 폴리펩타이드에 존재하는 가능한 형태 뿐만 아니라 DSG2 단백질의 일부의 비제한적인 예는 표 2에 제공된다. 표 2에 기재된 임의의 DSG2 도메인은 본원에 제공된 임의의 링커 또는 당업계에 공지된 임의의 링커를 사용하여 융합 폴리펩타이드 내의 또 다른 도메인 또는 또 다른 DSG2 도메인에 작동 가능하게 연결될 수

있다. 본원 개시내용의 조성물은 표 2에 기재된 임의의 도메인의 일부 또는 단편을 포함할 수 있다. 본원 개시내용의 폴리펩타이드에 포함되는 서열번호 1 또는 서열번호 3의 도메인 또는 도메인의 조합은 표 2에 정의된 도메인의 업스트림 또는 다운스트림에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40 또는 50개 아미노산이 연장될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 폴리펩타이드에 포함되는 서열번호 1 또는 서열번호 3의 도메인 또는 도메인의 조합은 표 2에 정의된 도메인의 N 말단 또는 C 말단에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40 또는 50개 아미노산이 절단될 수 있다. 비제한적 예로서, DSG2 단백질의 세포외 영역은 서열번호 1의 50-610에 걸친 아미노산으로부터 연장될 수 있다.

[0052] 표 2. DSG2 세포외 영역에 대한 DSG2 도메인 조합

DSG2 도메인 또는 조합	서열번호 1의 아미노산
EC1	50-155
EC2	151-268
EC3	264-384
EC4	382-495
EA	491-608
EC4EA	382-608
EC3EC4EA	264-608
EC2EC3EC4EA	151-608
EC1EC2EC3EC4EA	50-608
EC1EC2	50-268
EC1EC2EC3	50-384
EC1EC2EC3EC4	50-495
EC2EC3	151-384
EC2EC3EC4	151-495
EC3EC4	264-495
EC1EC3EC4EA	50-155, 264-608
EC1EC4EA	50-155, 382-608
EC1EA	50-155, 491-608
EC1EC2EC4EA	50-268, 382-608
EC1EC2EC3EA	50-384, 491-608
EC1EC3	50-155, 264-384
EC1EC3EC4EA	50-155, 264-384, 491-608
EC2EC4EA	151-268, 491-608
EC2EC4	151-268, 382-495
EC3EA	264-384, 491-608

[0053]

[0054]

면역글로불린 단백질

[0055]

[0046] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드는 면역글로불린 단백질의 전체 또는 일부를 포함할 수 있다. 면역글로불린 단백질은 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE일 수 있다. 하나의 구현예에서, 면역글로불린 단백질은 IgG일 수 있다. IgG의 비제한적인 예는 IgG1, IgG2, IgG3 및/또는 IgG4일 수 있다. DSG2 융합 폴리펩타이드는 면역글로불린 영역 또는 일부를 포함할 수 있다. 면역글로불린 영역의 비제한적인 예는 예를 들어, Fc 영역, Fab 영역, 중쇄 가변(VH) 도메인, 중쇄 불변 도메인, 경쇄 가변(VL) 도메인 및/또는 경쇄 불변 도메인이다.

[0056]

[0047] DSG2 융합 폴리펩타이드는 면역글로불린의 하나 이상의 Fc 영역을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, Fc 영역은 제1 불변 영역 면역글로불린 도메인(예를 들어, CH1) 또는 이의 일부, 및 일부 경우에 힌지의 일부를 포함할 수 있다. 다른 양상에서, Fc 영역은 제1 불변 영역 면역글로불린 도메인을 배제한다. 따라서, Fc는 IgA, IgD 및 IgG의 마지막 2개 불변 영역 면역글로불린 도메인(예를 들어, CH2 및 CH3), IgE 및 IgM의 마지막 3개 불변 영역 면역글로불린 도메인, 및 이들 도메인의 N-말단에 가요성 힌지를 지칭할 수 있다. IgA 및 IgM에 대해, Fc는 J 쇄를 포함할 수 있다. IgG의 경우 Fc 도메인은 면역글로불린 도메인 C<sub>γ</sub>2 및 C<sub>γ</sub>3(C<sub>γ</sub>2 및 C<sub>γ</sub>3) 및 C<sub>γ</sub>1(C<sub>γ</sub>1)과 C<sub>γ</sub>2(C<sub>γ</sub>2) 사이의 하부 힌지 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, Fc는 절단된 CH1 도메인, 및 면역글로불린의 CH2 및 CH3을 지칭한다. Fc 영역의 경계는 다양할 수 있지만, 사람 IgG 중쇄 Fc 영역은 일반적으로

그의 카르복실-말단에 잔기 E216 또는 C226 또는 P230을 포함하도록 정의되며, 여기서 넘버링은 카바트(Kabat) 항체 넘버링 서열에서와 같이 EU 인덱스에 따른다.

[0057] [0048] 일부 구현예에서, 면역글로불린 단백질은 추가의 세포 표적화 모듈을 포함할 수 있다(그리고 본원에서 세포 표적화 항체 CTAB로 지칭될 수 있다).

[0058] [0049] 면역글로불린의 일부 서열의 비제한적인 예는 표 3에 제공된다. 일부 구현예에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 표 3에서 임의의 서열 또는 표 3에서 서열 단편과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는 면역글로불린 단백질 또는 이의 일부를 포함할 수 있다.

[0059] 표 3. 면역글로불린 영역의 서열

서열 번호	기재	서열
4.	사람 IgG1 면역글로불린 중쇄 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK
5	사람 IgG1 면역글로불린 중쇄 불변 Fc 도메인	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF NHWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
6	사람 IgG2 면역글로불린 중쇄 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVHDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECP PAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYK TTPMMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK
7	사람 IgG2 면역글로불린 중쇄 불변 Fc 도메인	ERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQ FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEW SNGQPENNYKTTTPMMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
8	사람 IgG3 면역글로불린 중쇄 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPGDTTHT CPRCPEPKSCDTPPCPRCPEPKSCDTPPCPRCPEPKSCDTPPCPRCPPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTFRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPMMLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCFSVMHEALHNRFTQKSLSLSPGK
9	사람 IgG3 면역글로불린 중쇄 Fc	ELKTPGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPCPRCPEPKSCDTPPCPRCPEPKSCDTP PCPRCPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFKWYV DVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI

[0060]

	도메인	EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQP ENNYNTTPMMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCFSVMHEALHNRFTQK SLSLSPGK
10	사람 IgG4 면역글로불린 중쇄 불변 영역	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTYTCNVHDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSL GK
11	사람 IgG4 면역글로불린 중쇄 Fc 도메인	ESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLGLK

[0061]

- [0062] 신호 서열:
- [0063] [0050] 신호 서열(종종 신호 펩타이드, 표적화 신호, 표적 펩타이드, 국소화 서열, 전이 펩타이드, 리더 서열 또는 리더 펩타이드로 지칭됨)은 단백질(예를 들어, 본원 개시내용의 폴리펩타이드)을 이의 지정된 세포 및/또는 세포의 위치로 유도한다. 신호 서열은 특정 위치로 향하게 되는 대부분의 새로 합성된 단백질의 N-말단에 존재하는 짧은(약 5-50개 아미노산 길이) 펩타이드일 수 있다. 신호 서열은 신호 인지 입자(SRP)에 의해 인지될 수 있고 유형 I 및 유형 II 신호 펩타이드 펩타다제를 사용하여 절단될 수 있다. 사람 단백질로부터 유래된 신호 서열은 특정 세포 및/또는 세포의 위치로 본원 개시내용의 폴리펩타이드를 지시하기 위해 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드로서 혼입될 수 있다. 이들 신호 서열은 실험적으로 입증될 수 있고 절단될 수 있다(문헌참조: Zhang et al., *Protein Sci.* 2004, 13:2819-2824).
- [0064] [0051] 일부 구현예에서, 신호 서열은 본원 개시내용의 폴리펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 위치할 수 있고, 필수적이지는 않지만 본원에서 논의된 바와 같이 "성숙한" 폴리펩타이드를 산출하기 위해 폴리펩타이드로부터 절단될 수 있다.
- [0065] [0052] 일부 예에서, 신호 서열은 천연 분비 단백질 및 이의 변이체로부터 유래된 분비 신호 서열일 수 있다.
- [0066] [0053] 일부 경우에, 표적 세포의 표면 막으로 본원 개시내용의 폴리펩타이드를 지시하는 신호 서열이 사용될 수 있다. 표적 세포의 표면 상의 본원 개시내용의 폴리펩타이드의 발현은 본원 개시내용의 폴리펩타이드의 비-표적 생체내 환경으로의 확산을 제한함으로써 본원 개시내용의 폴리펩타이드의 안전성 프로파일을 잠재적으로 개선시키는데 유용할 수 있다. 추가로, 본원 개시내용의 폴리펩타이드의 막 제공은 더 긴 반감기를 위한 폴리펩타이드의 생리학 및 정성적 신호전달 및 안정화 및 재순환을 가능하게 할 수 있다.
- [0067] [0054] 신호 서열은 바이러스, 효모 및 세균과 같은 다른 유기체로부터의 이중성 신호 서열일 수 있고, 이는 본원 개시내용의 폴리펩타이드를 핵과 같은 특정 세포 부위로 향하게 할 수 있다(예를 들어, EP 1209450). 다른 예는 효소와 같은 융합 단백질의 분비를 증가시킬 수 있는 트리코더마(*Trichoderma*)로부터의 아스파르트 프로테아제 (NSP24) 서열(예를 들어, 미국 특허 제8,093,016호(서빈 및 킴(Cervin and Kim)), 세균 지단백질 신호 서열(예를 들어, PCT 공개 번호 1991/09952 (라우 및 리옥스(Lau and Rioux)), 이. 콜라이(*E.coli*) 장독소 II 신호 서열(예를 들어, 미국 특허 제6,605,697호 (공 등(Kwon et al.)), 이. 콜라이 분비 신호 서열(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 2016/090404 (말레이 등(Malley et al.)), 메탄올자화 효모로부터의 리파제 신호 서열(예를 들어, 미국 특허 제8,975,041호), 및 코리네포 박테리아(*Coryneform bacteria*)으로부터의 DNase에 대한 신호 펩타이드(예를 들어, 미국 특허 제4,965,197호)를 포함할 수 있고; 상기 문헌들 각각의 내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용된다.
- [0068] 링커
- [0069] [0055] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드는 적어도 하나의 링커를 포함할 수 있다. 링커는 본원 개시내용의 폴리펩타이드의 하나 이상의 영역 사이에 위치할 수 있다. 하나의 구현예에서, 링커는 DSG2 단백질의 전체 또는 일부와 면역글로불린 단백질의 전체 또는 일부 사이에 위치할 수 있다. 하나의 양상에서, 링커는 DSG2 단백질의 하나 이상의 도메인 사이에 위치할 수 있다.
- [0070] [0056] 일부 구현예에서, 링커는 폴리펩타이드일 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 잔기의 조합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 약 1-50개 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 75, 80, 35, 40, 45, 또는 50개의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.
- [0071] [0057] 본원 개시내용의 링커는 길이가 약 1 내지 100개 아미노산일 수 있고, 이는 이펙터 모듈(펩타이드 링커라고도 함)의 임의의 도메인/영역을 함께 연결한다. 링커는 1-40개의 아미노산 길이, 또는 2-30개의 아미노산 길이, 또는 20-80개의 아미노산 길이, 또는 50-100개의 아미노산 길이일 수 있다. 링커 길이는 또한 폴리펩타이드의 구성 유형에 의존하고 폴리펩타이드의 결정 구조에 따라 최적화될 수 있다. 일부 경우에 보다 짧은 링커 길이가 바람직하게 선택될 수 있다. 일부 양상에서, 펩타이드 링커는 펩타이드 결합에 의해 함께 연결된 아미노산, 바람직하게는 펩타이드 결합에 의해 연결된 1 내지 20개의 아미노산으로 구성될 수 있고, 여기서 아미노산은 20개의 천연에 존재하는 아미노산으로부터 선택된다: 글리신(G), 알라닌(A), 발린(V), 류신(L), 이소류신(I), 세린(S), 시스테인(C), 트레오닌(T), 메티오닌(M), 프롤린(P), 페닐알라닌(F), 티로신(Y), 트립토판(W), 히스티딘(H), 라이신(K), 아르기닌(R), 아스파르트(D), 글루탐산(E), 아스파라긴(N) 및 글루타민(Q). 이들 아미노산 중 하나 이상은 당업계에 의해 이해되는 바와 같이 글리코실화될 수 있다. 일부 양상에서, 펩타이드

링커의 아미노산은 알라닌(A), 글리신(G), 프롤린(P), 아스파라긴(R), 세린(S), 글루타민(Q) 및 라이신(K)으로부터 선택될 수 있다.

[0072] [0058] 일부 구현예에서, 링커는 가요성 링커 또는 강성 링커일 수 있다. 가요성 링커는 작은 비극성(예를 들어, Gly) 또는 극성(예를 들어, Ser 또는 Thr) 아미노산으로 구성될 수 있다. 이들 아미노산의 작은 크기는 가요성을 제공하고 연결 기능 도메인의 이동성을 허용한다. 가장 통상적으로 사용되는 가요성 링커는 주로 Gly 및 Ser 잔기("GS" 링커)의 스트레치로 이루어진 서열을 갖고 있다. 가장 널리 사용되는 가요성 링커의 예는 (Gly-Gly-Gly-Gly-Ser)<sub>n</sub>의 서열을 갖는다. 카피 수 "n"을 조정함으로써 상기 GS 링커의 길이를 최적화하여 기능적 도메인의 적절한 분리를 달성하거나 필요한 도메인 간 상호 작용을 유지할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 가요성을 유지하기 위한 Thr 및 Ala와 같은 추가 아미노산 및 용해도를 개선시키기 위한 Lys 및 Glu와 같은 극성 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 순전히 글리신 잔기로 이루어진 (Gly)<sub>8</sub>(서열번호 14)과 같은 가요성 링커를 포함할 수 있다. 링커 서열은 수용액에서 우수한 용해도를 유지하기 위해 큰 소수성 잔기를 회피하였다.

[0073] [0059] 일부 구현예에서, 링커는 강성 링커일 수 있다. 강성 링커의 비제한적인 예는 (EAAAK)<sub>n</sub> (n = 2-5)의 서열 (서열번호 15)을 갖는 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 강성 링커는 프롤린 풍부 서열, (XP)<sub>n</sub>을 가질 수 있고, X는 임의의 아미노산, 바람직하게 Ala, Lys, 또는 Glu를 지정한다.

[0074] [0060] 일부 구현예에서, 링커는 GGGGS (서열번호 12)일 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 GGGGS (서열번호 16) 및 EAAAK (서열번호 13)일 수 있다.

[0075] 폴리뉴클레오타이드

[0076] [0061] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 폴리펩타이드는 본원에 기재된 폴리뉴클레오타이드 또는 이의 변이체에 의해 암호화된다. 예시적인 핵산 또는 폴리뉴클레오타이드는 리보핵산 (RNA), 데옥시리보핵산(DNA), 트레오스 핵산(TNA), 글리콜 핵산(GNA), 펩타이드 핵산(PNA), 잠긴 핵산( $\beta$ -D-리보 배위를 갖는 LNA,  $\alpha$ -L-리보 배위를 갖는  $\alpha$ -LNA(LNA의 부분입체이성질체), 2'-아미노 기능화를 갖는 2'-아미노-LNA, 및 2'-아미노 기능화를 갖는 2'-아미노- $\alpha$ -LNA를 포함하는 LNA), 에틸렌 핵산(ENA), 사이클로헥세닐 핵산(CeNA) 또는 하이브리드 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0077] [0062] 이와 같이, 참조 서열, 특히 폴리펩타이드 서열에 대한 치환, 삽입 및/또는 추가, 결실 및 공유 변형을 함유하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 본원에 기재된다. 예를 들어, 서열 태그 또는 아미노산, 예를 들어, 하나 이상의 라이신은 본원에 기재된 펩타이드 서열에 (예를 들어, N-말단 또는 C-말단에서) 첨가될 수 있다. 서열 태그는 펩타이드 정제 또는 국소화를 위해 사용될 수 있다. 라이신은 펩타이드 용해도를 증가시키거나 비오틴화가 가능하도록 사용될 수 있다. 대안적으로, 펩타이드 또는 단백질의 아미노산 서열의 카복시 및 아미노 말단 영역에 위치한 아미노산 잔기는 임의로 결실되어 절단된 서열을 제공할 수 있다. 특정 아미노산(예를 들어, C-말단 또는 N-말단 잔기)은 가용성이거나 고체 지지체에 연결된 보다 큰 서열의 일부로서 서열의 발현과 같은 서열의 용도에 따라 대안적으로 결실될 수 있다.

[0078] [0063] 임의의 특성이 본원에 기재된 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화될 폴리펩타이드의 목적하는 성분으로서 동정되거나 정의되면, 이들 특성의 임의의 여러 조작 및/또는 변형은 이동, 교체, 반전, 결실, 무작위화 또는 복제에 의해 수행될 수 있다. 또한, 특성의 조작은 본원에 기재된 분자에 대한 변형과 동일한 결과를 초래할 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 도메인을 결실시키는 것과 관련된 조작은 전장 분자보다 적게 암호화하는 핵산의 변형과 마찬가지로 분자 길이의 변경을 초래한다.

[0079] III. 약제학적 조성물 및 전달

[0080] [0064] 본원에 기재된 융합 폴리펩타이드는 치료학적 제제로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용은 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체 및 융합 폴리펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0081] [0065] 일부 구현예에서, 조성물은 사람, 사람 환자 또는 대상체에게 투여된다. 비록 본원에 제공된 약제학적 조성물의 기제가 원칙적으로 사람에게 투여하기에 적합한 약제학적 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물이 일반적으로 임의의 다른 동물, 예를 들면, 비-사람 동물, 예를 들면, 비-사람 포유동물에게 투여하기에 적합하다는 것은 통상의 기술자라면 이해할 것이다. 각종 동물에게 투여하기에 적합한 조성물을 제공하기 위해서 사람에게 투여하는데 적합한 약제학적 조성물의 변형은 잘 이해되고, 통상의 수의학 약리학자는 존재하는 경우 단지 통상적인 실험으로 이러한 변형을 디자인 및/또는 수행할 수 있다. 약제학적 조성물의 투여가 고려되는 대상체

는 사람 및/또는 다른 영양류; 개, 소, 돼지, 말, 양, 고양이, 마우스 및/또는 래트와 같은 상업적 관련 포유류를 포함한 포유류; 및/또는 가금류, 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조와 같은 상업 관련 조류를 포함한 조류를 포함하지만, 이들에 제한되는 것은 아니다. 비제한적 예로서, 본원 개시내용의 조성물은 ARVC를 치료하기 위해 개에게 투여될 수 있다.

[0082] [0066] 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 사용될 수 있는 융합 폴리펩타이드 및 이의 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0083] [0067] 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 목적하는 특정 투여 형태에 적합한, 임의의 모든 용매, 분산 매질, 희석제 또는 기타 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제, 향미제, 안정화제, 항산화제, 삼투압 조정제, pH 조정제 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 약제학적 조성물을 제형화하기 위한 각종 부형제 및 조성물을 제조하기 위한 기술은 당해 분야에 공지되어 있다[문헌참조: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006; 이의 전문은 본원에 참조로 인용된다]. 통상적인 부형제 매질의 사용은 본원 개시내용의 범위 내에서 고려될 수 있지만, 임의의 통상적인 부형제 매질이, 예를 들면, 임의의 바람직하지 못한 생물학적 효과를 생성하거나 약제학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 물질 또는 이의 유도체와 양립불가능한 한 제외되고, 이의 사용은 본원 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0084] [0068] 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 순수할 수 있다. 일부 구현예에서, 부형제는 사람용 및 수의학용으로 승인된다. 일부 구현예에서, 부형제는 미국 식품의약국에 의해 승인될 수 있다. 일부 구현예에서, 부형제는 약제학적 등급일 수 있다. 일부 구현예에서, 부형제는 미국 약전(USP), 유럽 약전(EP), 영국 약전 및/또는 국제 약전의 표준을 충족할 수 있다.

[0085] [0069] 약제학적 조성물의 제조에 사용되는 약제학적으로 허용되는 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제, 및/또는 오일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 부형제는 임의로 약제학적 조성물에 포함될 수 있다. 조성물은 또한 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제, 착색제, 코팅제, 감미료, 풍미제 및/또는 향료를 포함할 수 있다.

[0086] [0070] 예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨 락토스, 슈크로스, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분말 슈가 등 및/또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0087] [0071] 예시적인 과립화 및/또는 분산제는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아 검, 감글 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재 제품, 천연 스폰지, 양이온 교환 수지, 탄산칼슘, 규산염, 탄산나트륨, 가교 결합된 폴리비닐피롤리돈(크로스포비돈), 나트륨 카복시메틸 전분(나트륨 전분 글리콜레이트), 카복시메틸 셀룰로스, 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(크로스카멜로스), 메틸셀룰로스, 사진 젤라틴화된 전분(전분 1500), 미정질 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트(VEEGUM®), 나트륨 라우릴 설페이트, 4급 암모늄 화합물 등, 및/또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0088] [0072] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제는 천연 유화제(예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 트라가칸트, 콘-드릭스, 콜레스테롤, 크산탄, 펙틴, 젤라틴, 달걀 노른자, 카세인, 울 지방, 콜레스테롤, 왁스 및 렉시틴), 콜로이드 점토(예를 들어, 벤토나이트(알루미늄 실리케이트) 및 VEEGUM®(마그네슘 알루미늄 실리케이트)), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알코올(예를 들어, 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알코올), 카보머(예를 들어, 카복시 폴리메틸렌, 폴리악릴산, 아크릴산 중합체 및 카복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스 유도체(예를 들어, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 분말 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트(TWEEN®20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄(TWEEN®60), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(TWEEN®80), 소르비탄 모노팔미테이트(SPAN®40), 소르비탄 모노스테아레이트(SPAN®60), 소르비탄 트리스테아레이트(SPAN®65), 글리세릴 모노올레이트, 소르비탄 모노올레이트(SPAN®80), 폴리옥시에틸렌 에스테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트(MYRJ®45), 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유, 폴리에톡실화된 피마자유, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트 및

SOLUTOL®), 슈크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르(예를 들어, CREMOPHOR®), 폴리옥시에틸렌 에테르(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르(BRIJ®30), 폴리(비닐-피롤리돈), 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 나트륨 올레에이트, 칼륨 올레에이트, 에틸 올레에이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, PLUORINC®F 68, POLOXAMER® 188, 세트리모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도쿠세이트 나트륨 등 및/또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0089] [0073] 예시적인 결합제는 전분(예를 들어, 옥수수 전분 및 전분 페이스트); 젤라틴; 슈가(예를 들어, 슈크로스, 글루코스, 텍스트로스, 텍스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨); 아미노산(예를 들어, 글리신); 천연 및 합성 검(예를 들어, 아카시아, 나트륨 알기네이트, 아일랜드 이끼 추출물, 판와르 검, 가티 검, 이사폴 껍질 점액, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐)-피롤리돈), 마그네슘 알루미늄 실리케이트(VEEGUM®), 및 낙엽송 아라보갈락탄); 알기네이트; 폴리에틸렌 옥사이드; 폴리에틸렌 글리콜; 무기 칼슘염; 규산; 폴리메타크릴레이트; 왁스; 물; 알코올; 등 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0090] [0074] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이팅제, 항미생물 보존제, 항진균 보존제, 알코올 보존제, 산성 보존제 및/또는 다른 보존제를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 산화는 mRNA, 특히 액체 mRNA 제제의 잠재적인 분해 경로이다. 산화를 방지하기 위해 제제에 항산화제를 첨가할 수 있다. 예시적인 항산화제는 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아코르빌 팔미테이트, 벤질 알코올, 부틸화 하이드록시아니솔, EDTA, m-크레졸, 메티오닌, 부틸화 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 칼륨 메타바이설피트, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 나트륨 아스코르베이트, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 티오글리세롤 및/또는 아황산나트륨을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 킬레이팅제는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 시트르산 일수화물, 이나트륨 에데테이트, 이칼륨 에데테이트, 에데트산, 푸마르산, 말산, 인산, 나트륨 에데테이트, 타르타르산, 및/또는 삼나트륨 에데테이트를 포함한다. 예시적인 항미생물 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 브로노폴, 센트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로록실레놀, 크레졸, 에틸 알코올, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알코올, 페닐머큐릭 니트레이트, 프로필렌 글리콜 또는 티머osal을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 항진균 보존제는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 하이드록시벤조산, 칼륨 벤조에이트, 칼륨 소르베이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 프로피오네이트 및/또는 소르브산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 알코올 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀류 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 하이드록시벤조에이트 및/또는 페닐 에틸 알코올을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 데히드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산 및/또는 피트산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 보존제는 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 데테록심 메실레이트, 세트리미드, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 에틸렌디아민, 나트륨 라우릴 설페이트(SLS), 나트륨 라우릴 에테르 설페이트(SLES), 아황산수소나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산칼륨, 메타중아황산칼륨, GLYDANT PLUS®, PHENONIP®, 메틸파라벤, GERMALL®115, GERMABEN®, NEOLONE™, KATHON™ 및/또는 EUXYL®을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0091] [0075] 일부 구현예에서, 약제학적 용액의 pH는 안정성을 개선하기 위해 pH 5 내지 pH 8로 유지된다. pH를 제어하기 위한 예시적인 완충제는 인산나트륨, 나트륨 시트레이트, 나트륨 숙시네이트, 히스티딘(또는 히스티딘-HCl), 탄산나트륨 및/또는 나트륨 말레이트를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 또 다른 구현예에서, 상기 열거된 예시적인 완충제는 추가의 1가 반대이온(칼륨을 포함하지만 이에 제한되지 않음)과 함께 사용될 수 있다. 2가 양이온은 또한 완충 반대 이온으로 사용될 수 있지만; 그러나 이들은 복합체 형성 및/또는 mRNA 분해로 인해 바람직하지 않다.

[0092] [0076] 예시적인 완충제는 또한 시트레이트 완충액, 아세테이트 완충액, 포스페이트 완충액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 칼슘 시트레이트, 칼슘 글루비오네이트, 칼슘 글루셀테이트, 칼슘 글루코네이트, D-글루콘산, 칼슘 글리세포스페이트, 칼슘 락테이트, 프로판산, 칼슘 레볼리네이트, 펜탄산, 이염기인산칼슘, 인산, 삼염기인산칼슘, 인산수산화칼슘, 칼륨 아세테이트, 염화칼륨, 칼륨 글루코네이트, 칼륨 혼합물, 이염기인산칼슘, 일염기인산칼슘, 인산칼륨 혼합물, 나트륨 아세테이트, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 나트륨 시트레이트, 나트륨 락테이트 이염기인산나트륨, 일염기인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열원이 없는 물, 등장 식염수, 링거 용액, 에틸 알코올 등 및/또는 이들의 조합을 포함할 수 있

지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0093] [0077] 예시적인 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 글리세릴 베헤네이트, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨, 류신, 마그네슘 라우릴 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트 등, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0094] [0078] 예시적인 오일은 아몬드, 핵인(apricot kernel), 아보카도, 바바수, 베르가못, 블랙 커런트 종자, 보리지, 케이드, 카모마일, 카놀라, 캐러웨이, 카나우바, 피마자, 계피, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 목화씨, 예뮬, 유칼립투스, 달맞이꽃, 생선, 아마씨, 제라니올, 박, 포도씨, 헤이즐넛, 우슬초, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이넛, 라반딘, 라벤더, 레몬, 리트세아 큐베바, 마카데미아넛, 아욱, 망고 씨, 메도우폼 씨, 밍크, 옥두구, 올리브, 오렌지, 오렌지 러피, 팜, 팜 커널, 복숭아 커널, 땅콩, 양귀비 씨, 호박 씨, 유채, 쌀겨, 로즈마리, 잇꽃, 샌달우드, 사스과나, 세이보리, 산자나무, 참깨, 시어버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티 트리, 영정귀, 츠바키, 베티버, 호두 및 밀 배아 오일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 오일은 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트리글리세라이드, 카프르산 트리글리세라이드, 사이클로메티콘, 디에틸 세바케이트, 디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 미네랄 오일, 옥틸도데칸올, 올레일 알코올, 실리콘 오일 및/또는 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0095] [0079] 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제, 착색제, 코팅제, 감미료, 착향료 및/또는 향료는 배합자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.
- [0096] [0080] 예시적인 첨가제는 생리학적으로 생체적합성인 완충액(예를 들어, 트리메틸아민 하이드로클로라이드), 킬레이트제(예를 들어, DTPA 또는 DTPA-비스아미드) 또는 칼슘 킬레이트 복합체(예를 들어, 칼슘 DTPA, CaNaDTPA-비스아미드)의 첨가, 또는 임의로 칼슘 또는 나트륨염(예를 들어, 염화칼슘, 칼슘 아스코르베이트, 칼슘 글루코네이트 또는 칼슘 락테이트)의 첨가를 포함한다. 추가로, 항산화제 및 현탁제가 사용될 수 있다.
- [0097] [0081] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 치료학적 유효 결과를 초래하는 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 이들은 장관(장으로), 위장관, 경막외(경질막으로), 구강(입으로), 경피, 경막주위, 뇌내(대뇌로), 뇌실내(대뇌로), 뇌실실내(뇌실실로), 경피(피부에 적용), 피내,(피부 자체로), 피하(피부 아래), 비강 투여(코를 통해), 정맥내(정맥으로), 정맥내 볼러스, 정맥 점적, 동맥 내(동맥으로), 근육내(근육으로), 심장내(심장으로), 골수내주입(골수내), 경막내(척추관내), 복강내,(복막주입 또는 주사), 방광내주입, 유리체강내, (눈을 통해), 해면내 주사(병리학적 공동으로) 강내(음경 기저로), 질내 투여, 자궁내, 양막 외 투여, 경피(전신 분포를 위해 온전한 피부를 통한 확산), 경점막(점막을 통한 확산), 경질, 흡입(코로 흡입), 설하, 음순, 관장, 점안액(결막에), 귀안액, 귓바퀴(귀 내부 또는 경우), 협측(뺨 쪽으로 향함), 결막, 피부, 치과(치아 또는 치아 들에), 전기삼투, 자궁경관내, 부비강내, 기관내, 체외, 혈액투석, 침윤, 간질, 복강내, 양막내, 관절내, 담도내, 기관지내, 점액낭내, 연골내(연골 내에), 미추내(마미 신경 내), 수조내(수조 마그나 뇌척수내), 각막내(각막 내에서), 치과 고삐내, 관상 동맥 내(관상 동맥 내에서), 체내 해면체(음경의 체내 해면체의 확장 가능한 공간 내), 디스크 내(디스크 내에), 관 내(선관 내), 십이지장 내(십이지장 내에), 경막 내(경막 내 또는 아래), 표피 내(표피로), 식도 내(식도로), 위내(위 내에), 치은 내(치은 내에), 회장 내(소장의 말단부 내), 병변 내(국소 병변 내 또는 직접 도입), 내강 내(튜브의 내강 내에), 림프 내(림프 내에), 골수 내(골수강 내), 수막 내(수막 내에), 안구 내(눈 내), 난소 내(난소 내에), 심막 내(심낭 내에), 흉막 내(흉막 내에), 전립선 내(전립선 내에), 폐 내(폐 또는 기관지 내), 비강 내(비강 또는 안와 주위 부비동 내), 척수 내(척추내), 윤활막 내(관절의 활액 공동 내), 건내(힘줄 내), 고환 내(고환 내에), 경막 내(뇌척수 축의 모든 수준에서 뇌척수액 내), 흉부 내(흉부 내), 관내(기관의 세관 내), 종양 내(종양 내에), 고막내(황중막 내), 혈관내(혈관 또는 혈관들 내에), 심실 내(심실 내에), 이온영동(용해성 염 이온이 신체 조직으로 이동하는 전류에 의해), 관주(열린 상처 또는 체강을 목욕 또는 세척으로), 후두(후두에 직접), 비위(코를 통해 위로), 폐쇄 드레싱 기술, 안과(외부 눈에), 구인두(입과 인두에 직접), 비경구, 경피, 관절주위, 경막주위, 신경주위, 치주, 직장, 호흡기(국소적 또는 전신적 효과를 위해 구강 또는 비강 흡입에 의한 기도 내), 구후부(뇌교 뒤 또는 안구 뒤), 심근내(심근으로 진입), 연조직, 지주막하, 결막하, 점막하, 경태반(태반 통과 또는 가로질러), 기관통과(기관 벽 통과), 고막통과(고막강 가로질러 또는 통과), 요관(요관으로), 요도(태반으로), 질, 꼬리 차단, 진단, 신경 차단, 담즙 관류, 심장 관류, 광분리술 또는 척수를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 조성물은 이들이 혈액-뇌 장벽, 혈관 장벽 또는 기타 상피 장벽을 가로지르도록 허용하는 방식으로 투여될 수 있다.

- [0098] [0082] 치료학적 유효 용량은 당업자에 의해 쉽게 결정될 것이며 질환의 중증도 및 과정, 환자의 건강 및 치료에 대한 반응, 치료하는 의사의 판단에 따라 달라질 것이다.
- [0099] **IV. 사용 방법**
- [0100] [0083] 본원 개시내용의 DSG2 용합 폴리펩타이드 조성물의 사용 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 DSG2 용합 폴리펩타이드는 대상체에서 본원에 기재된 하나 이상의 질환 또는 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 방법은 대상체를 DSG2 용합 폴리펩타이드와 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체와 접촉하는 것은 대상체에게 DSG2 용합 폴리펩타이드를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체와 접촉하는 것은 대상체를 본원 개시내용의 DSG2 용합 폴리펩타이드로 치료하는 것을 포함할 수 있다. 하나의 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 DSG2 자가항체와 관련된 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 하나의 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 DSG2 항체와 연관된 심장독성을 완화시킨다.
- [0101] [0084] 일부 구현예에서, 심근의 염증과 연관된 임의의 치료적 질환은 본원에 기재된 바와 같은 DSG2 용합 폴리펩타이드로 치료될 수 있다. 그러한 징후의 비제한적 예는 부정맥유발성 우심실 심근병증(ARVC), 유육종증, 확장성 심근병증, 감염후 심근병증, 손상된 심장 기능, 박출률 감소, 심부전, 부정맥 및 심근염을 포함한다.
- [0102] [0085] 질환의 치료 또는 개선의 효능은 예를 들어 질환 진행, 질환 완화, 증상 중증도, 통증 감소, 삶의 질, 치료 효과를 유지하는 데 필요한 약물의 용량, 질환 마커의 수준 또는 예방을 위해 치료되거나 표적화된 소정의 질환에 적절한 임의의 다른 측정 가능한 파라미터를 측정함에 의해 평가될 수 있다. 이러한 파라미터 중 어느 하나 또는 파라미터의 임의의 조합을 측정함으로써 치료 또는 예방의 효능을 모니터링하는 것은 당업자의 능력 범위 내에 있다. 용합 폴리펩타이드 또는 이의 약제학적 조성물의 투여와 관련하여, 질환 또는 장애"에 대해 효과적"인 은 임상적으로 적절한 방식으로의 투여가 환자의 적어도 환자의 적어도 일부에 대한 이로운 효과, 예를 들어, 증상의 개선, 치유, 질환 부하의 감소, 수명 연장, 삶의 질 개선, 수혈 필요의 감소 또는 특정 유형의 질환 또는 장애의 치료에 정통한 의사가 일반적으로 양성으로 인정하는 기타 효과를 유도함을 지칭한다.
- [0103] [0086] 치료 또는 예방 효과는 질환 상태의 하나 이상의 파라미터에서 유의적인 개선, 흔히 통계학적으로 유의적인 개선이 있거나 그렇지 않으면 예상되는 증상이 악화되거나 발병하지 않음으로써 명백하다. 하나의 예로서, 질환의 측정 가능한 파라미터에서 적어도 10%, 및 바람직하게는 적어도 20%, 30%, 40%, 50% 또는 그 이상의 유리한 변화는 효과적인 치료를 나타낼 수 있다. 소정의 화합물 또는 조성물의 효능은 또한 당업계에 공지된 바와 같은 소정의 질환에 대한 실험 동물 모델을 사용하여 판단될 수 있다. 실험 동물 모델을 사용하는 경우, 치료 효능은 마커 또는 증상에서 통계학적으로 유의적인 조절이 관찰되는 경우 입증된다.
- [0104] *COVID-19*
- [0105] [0087] 본원에 기재된 바와 같은 DSG2 용합 폴리펩타이드 또는 용합 폴리펩타이드를 함유하는 조성물은 COVID-19 또는 COVID-19의 장기 효과를 치료하기 위해 투여될 수 있다.
- [0106] [0088] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 COVID-19 및/또는 SARS-CoV-2에 감염된 개체를 치료하는데 유용할 수 있다. 감염된 사람은 증상, 전-증상, 무증상일 수 있다. 세계보건기구(WHO)에 따르면 COVID-19 전염은 SARS-CoV-2에 감염된 증상자, 전-증상자, 무증상자에게서 발생할 수 있다. 증상 전염은 사람이 증상을 경험하기 전에 발생하는 전염을 지칭할 수 있다. 전-증상 전염은 COVID-19 증상이 나타나기 전에 발생하는 전염을 지칭할 수 있다.
- [0107] [0089] COVID-19는 이에 제한되지 않지만 열 또는 오한, 기침, 숨가쁨 또는 호흡 곤란, 피로, 근육통 또는 몸살, 두통, 새로운 미각 또는 후각 상실, 인후염, 코 막힘 또는 콧물, 메스꺼움 또는 구토, 설사, 호흡 곤란, 흉부의 지속적인 통증 또는 압박과 같은 하나 이상의 증상과 연관될 수 있다.
- [0108] [0090] DSG2 용합 폴리펩타이드를 사용하여 COVID-19 질환의 하나 이상의 단계를 치료할 수 있다. 일반적으로 SARS-CoV-2에 감염된 성인은 다음 중증도 질병 카테고리로 분류할 수 있다. 그러나 각 카테고리에 대한 기준은 임상 지침 및 임상 시험에 따라 중복되거나 다양할 수 있고, 환자의 임상 상태는 시간이 지남에 따라 변화될 수 있다(COVID-19 치료 지침 패널. 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19) 치료 지침. 국립 보건원 . [www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/](http://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/)에서 이용 가능. 접근일: 12/11/2020). 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 바이러스 시험(즉, 핵산 증폭 시험 또는 항원 시험)을 사용하여 SARS-CoV-2에 대해 양성으로 시험되었지만 COVID-19와 일치하는 증상이 없는 개체를 포함할 수 있는 무증상 또는 전-증상 감염을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 COVID-19의 다양한 징후 및 증상(예를 들어,

열, 기침, 인후통, 불쾌감, 두통, 근육통, 메스꺼움, 구토, 설사, 미각 및 후각 상실)을 갖지만 숨가쁨, 호흡곤란 또는 비정상적인 흉부 영상을 갖지 않는 개체를 포함하는 경미한 질병을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 임상 평가 또는 영상화 동안 하부 호흡기 질환의 증거를 나타내고 해수면에서 실내 공기에서 산소 포화도(SpO<sub>2</sub>) ≥ 94%를 갖는 개체를 포함할 수 있는 중등도 질병을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 해수면의 실내 공기에서 SpO<sub>2</sub> < 94%, 흡기 산소 분율에 대한 산소의 동맥 분압의 비율(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) < 300mmHg, 을 갖는 개인을 포함하는 중증 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 분당 호흡 빈도 >30회 또는 폐 침윤 >50%를 갖는 개체를 포함하는 중증 질병을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 급성 콩팥 손상 및 심장 손상을 포함하는, 호흡 장애, 폐렴, 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 패혈증, 패혈성 쇼크, 다발성 장기 부전, 및/또는 다발성 장기 장애를 갖는 개체를 포함하는 위태로운 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0109] [0091] COVID-19와 관련된 하나 이상의 상태를 예방하는 방법도 본원에 제공된다. 하나의 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 증상의 개시 전이지만 바이러스에 대한 노출과 증상 개시 사이에 잠복기가 있기 때문에 바이러스에 노출된 후에 대상체에게 제공될 수 있다. 신종 코로나바이러스 SARS-CoV-2의 잠복기는 일반적으로 2일과 14일 사이이고 평균 5일이다(문헌참조: Lombardi et al., *J. Hosp. Infect.* 2020 doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.003; 이의 내용은 본원에 전문이 참조로 인용됨).

[0110] [0092] 본원 개시내용의 조성물은 또한 COVID-19의 치료에 사용하도록 권장되는 하나 이상의 치료학적 제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 DSG2 융합 폴리펩타이드는 이에 제한되지 않지만 렘데시비르, 클로로퀸, 하이드록시클로로퀸, 루프 이노제, 아지트로마이신, 로피나비르, 리토나비르, 이버멕틴, 인터류킨 억제제, 인터페론, 키나제 억제제, 글루코코르티코스테로이드 및/또는 SARS CoV-2 모노클로날 항체(예를 들어, 밤라니비맵, 카시리비맵, 임데비맵)와 같은 하나 이상의 치료학적 제제와 함께 사용될 수 있다.

[0111] COVID-19 후 증후군

[0112] [0093] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 COVID-19 후 증후군을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 급성 COVID-19에서 회복된 후 지속적인 증상을 경험하는 환자에 대한 보고가 증가하고 있으며 본원에서는 "COVID-19 후 증후군"으로 지칭되고 이러한 증상을 겪는 개체는 일반적으로 "장거리 운송업자(long hauler)"라고 지칭된다. 일부 구현예에서, 환자는 SARS CoV-2 감염 후, 최대 1개월, 최대 2개월, 최대 3개월, 최대 4개월, 최대 5개월, 최대 6개월, 최대 7개월, 최대 8개월, 최대 9개월, 최대 10개월, 최대 11개월, 최대 1년 이상동안 하나 이상의 증상을 겪는 경우 COVID-19 후 증후군을 갖는 것으로 고려될 수 있다. 일부 구현예에서 대상체는 SARS CoV-2 감염 후 증상을 갖지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 공지된 COVID-19 또는 SARS CoV2 감염을 갖지 않을 수 있지만 혈청 항-DSG2 항체를 가질 수 있다.

[0113] [0094] 본원 개시내용의 조성물은 COVID-19 후 증후군(즉, COVID-19 후 심장 증후군)에서 심혈관계와 연관된 하나 이상의 증상을 치료하기 위해 사용될 수 있다. COVID-19에서 최근 회복된 100명의 환자를 포함한 한 연구에서 심장 자기 공명 영상은 78명의 환자(78%)에서 심장 침범을, 60명의 환자(60%)에서 진행 중인 심근 염증을 밝혔으며, 이는 기존 병태, 중증도 및 급성 질병의 전체 경과 및 최초 진단으로부터의 시간과는 무관하였다(문헌참조: Puntmann et al. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-1273). 보다 소규모 연구에서, 운동 선수의 15%는 급성 COVID-19에서 회복된 후 심근염에 대한 증거를 가졌다. 하나의 구현예에서, DSG2 융합 폴리펩타이드는 COVID-19 후 증후군을 갖는 대상체에서 심근염을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0114] [0095] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 임의의 심장 징후와 연관되지 않은 코로나19 후 증후군을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0115] [0096] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 COVID-19의 초기 진단 후 최대 수주, 수개월 및/또는 수년 동안 COVID-19의 증상을 보이는 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, COVID-19 후 증후군 환자는 COVID-19의 최초 진단 후 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 1년, 2년, 3년, 4년 5년 또는 그 이상 동안 및/또는 그 이후에 증상을 나타낼 수 있다. COVID-19의 진단은 당업계에 공지된 방법(예를 들어, 역전사 폴리머라제 연쇄 반응 및/또는 항체 시험)을 사용하여 확립할 수 있다. 일부 구현예에서, COVID-19 후 증후군에 걸린 대상체는 최대 1주, 최대 1개월 및/또는 최대 1년 동안 본원 개시내용의 조성물로 치료될 수 있다.

[0116] [0097] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 심부전의 명백한 증상을 갖거나 갖지 않는 손상된 심장 기

능, 가장 특히 감소된 박출률을 갖거나 발달시키는 COVID-19 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 부정맥을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0117] [0098] 본원 개시내용의 조성물은 COVID-19 후 증후군과 연관된 하나 이상의 증상을 개선시킬 수 있다. 일부 구현예에서, COVID-19 후 증후군의 증상은 급성 COVID-19와 동일할 수 있다. 일부 양상에서, COVID-19 후 증후군과 연관된 증상은 숨가쁨, 피로, 부종, 기좌 호흡, 활동 제한, 인지 능력 손상, 심계항진, 현기증, 실신, 가벼운 현기증, 심부전 및/또는 부정맥일 수 있다.

[0118] [0099] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 COVID-19가 없는 환자에서도 기재된 집중 치료 후 증후군과 중복되는 증상을 갖는 COVID-19 후 증후군을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0119] [0100] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 심혈관계(예를 들어, 심장 근육의 염증), 호흡계( 폐 기능 이상), 신장계(급성 신장 손상), 피부(발진, 탈모), 신경학적 합병증(후각 및 미각 문제, 수면 문제, 집중력 장애, 기억력 문제) 및/또는 정신과적 문제(우울증, 불안, 기분의 변화)와 연관된 하나 이상의 장기 합병증을 가질 수 있는 COVID-19 후 증후군을 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0120] [0101] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 1개, 2개 또는 그 이상의 연관된 동반이환을 가질 수 있는 COVID-19 후 증후군 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 동반이환의 비제한적 예는 고혈압, 갑상선 질환, 면역 장애, COPD(만성 폐쇄성 폐 질환), 고혈압, 비만, 정신 건강 병태 및 당뇨병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0121] *COVID-19와 연관된 자가면역*

[0122] [0102] 발병기전의 견지에서, COVID-19와 같은 바이러스 감염은 일반적으로 바이러스 제거에 중요한 강력한 면역 반응을 촉발하고, 선천성 및 적응성 면역 아암 둘다를 포함하는 일련의 이벤트를 갖는다. 직간접적인 심근 손상도 코로나19 감염으로 인해 활성화된 면역계에 심장 단백질이 노출될 수 있다. COVID-19 병태가 있는 환자에서도 면역학적 변경이 관찰된다. 이들은 부적응 면역 반응 및 비정상적인 사이토킨/케모킨 생산에서 T 세포의 과다 활성화 및 활성화된 단핵구, 대식세포 및 호중구 수의 증가에 이르기까지 다양하다.

[0123] [0103] 다수의 자가면역 질환에서 발생하는 것으로 알려진 자가항체는 COVID-19를 갖는 환자에서 검출되었다. COVID-19 감염은 면역 내성을 파괴하고 자가면역 반응을 촉발할 수 있기 때문에, 또한 임상적 자가면역을 유도할 가능성이 있다. COVID-19 환자에서 검출된 자가항체는 항핵 항체(ANA), 항인지질(APL), 루푸스 항응고인자, 한랭응집소, 항-Ro/쇼그렌 증후군 A(SSA) 항체, 항-Caspr2 항체, 항-GD1b 항체, 항-미엘린 희소돌기아교세포 당단백질(MOG) 항체 및 적혈구 결합된 항체를 포함하였다(문헌참조:Liu, Y., et al. Curr. Opin. Rheumatol. 2021; 33:155-162; 이의 각각의 내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨). 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 COVID-19 또는 SARS CoV2 감염 동안 생성된 자가항체를 차단하기 위해 사용될 수 있다.

[0124] [0104] 한 연구에서 147명의 입원한 COVID-19 환자의 혈청에서 결합 조직 질환, 항-사이토킨 항체 및 항바이러스 항체 반응과 연관된 IgG 자가항체를 측정하기 위해 3개의 단백질 어레이를 어셈블리하였다. 자가항체는 환자의 대략 50%에서 동정되었지만 건강한 대조군의 15% 미만에서 동정되었다. 자가항체는 주로 근염, 전신 경화증, 중복 증후군과 같은 희귀 장애와 연관된 자가항원을 표적화하는 것으로 밝혀졌다. 그러나 기존의 자가항원 또는 사이토킨을 표적화하는 자가항체의 서브세트는 COVID-19 감염 이후 드 노보로 생성되었다(문헌참조: Chang, S.E., et al. Nature Communications 2021; 12:5417; 이들 각각의 내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨). 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 COVID-19 감염 후 생성된 자가항체를 차단하기 위해 사용될 수 있다.

[0125] [0105] 중증 및 위급한 경우에는 COVID-19에서 강력한 면역 반응을 제어하기 위해 염증 촉진성 사이토킨을 표적화하는 면역 조절 약물 및 생물학적 제제가 적용되었다. 코르티코스테로이드, JAK 억제제, IL-1 차단제 및 IL-6 수용체 길항제는 COVID-19 환자를 치료하기 위해 사용되었다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 염증 촉진성 사이토킨을 표적화하는 면역조절 약물 및 생물학적 제제와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 코르티코스테로이드, JAK 억제제, IL-1 차단제 및 IL-6 수용체 길항제와 함께 사용될 수 있다.

[0126] [0106] ChAdOx1 nCov-19(AstraZeneca) 백신 접종 및 잠재적으로 Ad26.COV2.S(Johnson & Johnson) 백신 접종 후 혈전색전증 이벤트가 보고되었다. 드물지만 혈전증은 대뇌 및 내장 정맥과 같은 비정상적인 부위에서 발생하는 것으로 관찰되었다. 혈소판감소증과 혈소판 인자 4-다가음이온 복합체에 대한 상승된 항체의 관찰에 근거하여 면역 매개 반응인 것으로 제안되었다(문헌참조: Lee, C. C. E., et al. Diseases 2021; 9:47; 이의 각각의 내

용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨).

- [0127] [0107] 한 연구에서 신속한 세포의 항원 프로파일링(REAP)으로 알려진 고속처리량 자가항체 발견 방법을 실행하여 COVID-19 환자 172명과 경미한 질환 또는 무증상 감염을 앓고 있는 의료 종사자 22명의 코호트를 2,770개의 세포의 및 분비된 단백질(엑소프로테오믹스의 구성원)에 대한 자가항체에 대해 스크리닝하였다. 환자 샘플을 스크리닝한 후 광범위한 조직 및 면역학적 및 생리학적 기능에 걸쳐 수많은 단백질 표적의 동정 및 검증을 수행하였다. 이들 자가항체는 강력한 기능적 활성을 갖고 있고, COVID-19 환자의 샘플 내 생체 내 다양한 바이러스학적, 면역학적 및 임상적 생체내 파라미터와 직접적으로 상관관계가 있을 수 있다. 분석 결과는 이들 자가항체 중 일부는 아마도 감염보다 먼저 발생하는 반면, 다른 일부는 감염 후에 유도됨을 시사하였다. 추가로, 이들 자가항체의 마우스 대체물은 COVID-19 감염 마우스 모델에서 질환 중증도를 증가시켰다. 이들 결과는 자가항체가 SARS-CoV2에 대한 면역 반응과 조직 항상성을 교란시켜 COVID-19의 경과를 변경할 수 있다는 증거를 제공한다(문헌참조: Wang, E. Y., et al. Nature 2021; 595:283; 이의 각각의 내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨). 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 COVID-19 감염 전에 생성된 자가항체를 차단하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 COVID-19 감염 후 유도될 수 있는 자가항체를 차단하기 위해 사용될 수 있다.
- [0128] 심근병증
- [0129] [0108] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 심근병증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 심근병증은 심실 근육벽의 구조와 기능의 점진적 손상을 지칭한다. 본원 개시내용의 조성물은 확장성 심근병증, 비대성 심근병증 및/또는 제한성 심근병증을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 유형의 심근병증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 하나의 구현예에서, 심근병증이 있는 환자는 이의 혈청에서 혈청 DSG2 자가항체를 입증할 수 있다.
- [0130] [0109] 하나의 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 부정맥 유발성 우심실 심근병증(ARVC)을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 부정맥 유발성 우심실 심근병증/이형성증(ARVC/ARVD)은 심실 부정맥, 심부전 및 돌연사와 연관된 심장 근육 장애이다. ARVC는 심실 기능의 점진적인 상실과 부정맥을 특징으로 하는 퇴행성 심장 질환이다. 심근세포 테스모숨의 구조 및 신호전달 단백질에 대한 유전학적 돌연변이에 더하여, 환자 면역계도 ARVC 질환 병리에서 역할을 하는 것으로 공지되어 있다. DSG2 단백질 내 돌연변이는 ARVC와 연관되어 있으며 DSG2를 표적화하는 자가항체가 질환을 갖는 환자에서 동정되었다. ARVC 환자의 대략 50%는 알려진 테스모숨 돌연변이가 없었고; 그럼에도 불구하고 이들 환자는 DSG2 항체를 발현한다. 일부 구현예에서, DSG2 융합 단백질은 DSG2 단백질에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 ARVC 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 양상에서, DSG2 융합 단백질은 DSG2 단백질에 어떠한 공지된 돌연변이가 없는 ARVC 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 DSG2 융합 폴리펩타이드는 ARVC와 연관된 DSG2 자가항체를 표적화할 수 있다.
- [0131] [0110] 심근병증은 염증과 연관될 수 있고 본원에서는 심근염으로 언급된다. 일부 구현예에서, 심근염은 바이러스, 세균, 기생충 및/또는 진균류에 의해 유발될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 바이러스와 연관된 심근염을 치료 및/또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 심근염과 연관된 바이러스의 비제한적 예는 통상의 감기를 유발하는 아데노바이러스, COVID-19; B형 및 C형 간염 바이러스; 보통 어린이에게 경미한 발진을 일으키는 파보바이러스(다섯 번째 질환); 및/또는 헤르페스 심플렉스 바이러스, 위장관 감염을 유발하는 에코바이러스, 단핵구증을 유발하는 엡스타인-바 바이러스, 루벨라, 사이토메갈로바이러스 및 HIV를 포함한다.
- [0132] [0111] 심혈관계 합병증은 COVID-19와 관련하여 자주 발생했으며 감염 후 몇 달이 지난 후에도 발생하였다. 이들 심혈관 합병증은 심근 손상 및 심근염, 급성 관상동맥 증후군, 심부전, 부정맥 및 혈전색전증 이벤트를 포함한다. 추가로, 심장 증상, 심계항진, 흉통 및 호흡곤란이 초기 감염 후 몇 주에서 몇 달 후에 환자에게서 관찰되었다(문헌참조: Lee, C. C. E., et al. Diseases 2021; 9:47; 이의 각각의 내용은 이들의 전문이 본원에 참조로 인용됨). 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 심근 손상 및 심근염, 급성 관상동맥 증후군, 심부전, 부정맥 및 혈전색전증 이벤트와 같은 심혈관 합병증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0133] [0112] 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 세균에 의해 유발된 심근염을 치료 및/또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 심근염과 연관된 세균의 비제한적 예는 스태필로코커스, 스트렙토코커스 및/또는 보렐리아를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 기생충에 의해 유발된 심근염을 치료 및/또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 심근염과 연관된 기생충의 비제한적 예에는 트리파노소마 크루지(*Trypanosoma cruzi*) 및 토크소플라스마(*Toxoplasma*)가 포함되고, 곤충에 의해 전염되고 샤가스 질환이라는 병태를 유발할 수 있는 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 진균류에 의해 유발된 심근염을 치료 및/또는 예방하기

위해 사용될 수 있다. 심근염과 연관된 진균류의 비제한적인 예는 칸디다, 아스퍼질러스; 및 히스토플라스마와 연관된 다른 진균류이다.

[0134] V. 정의

[0135] [0113] **도메인**: 폴리펩타이드를 지칭할 때 본원에서 사용되는 용어 "도메인"은 하나 이상의 동정 가능한 구조적 또는 기능적 특징 또는 성질(예를 들어, 결합 능력, 단백질-단백질 상호작용을 위한 부위로서의 작용)을 갖는 폴리펩타이드의 모티프를 지칭한다.

[0136] [0114] **발현 벡터**: 본원에서 사용되는 용어 "발현 벡터"는 전사될 수 있는 유전자 생성물의 적어도 일부를 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 지칭한다. 발현 벡터는 특정 숙주 유기체에서 작동 가능하게 연결된 암호화 서열의 전사 및 가능한 해독에 필요한 핵산 서열을 지칭하는 다양한 제어 서열을 함유할 수 있다. 전사 및 해독을 관장하는 제어 서열 외에도, 벡터 및 발현 벡터는 다른 기능을 또한 제공하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 상기 용어는 또한 시험관내 또는 생체내에서 숙주 세포로 전달될 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 재조합 플라스미드 또는 바이러스를 포함한다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 일시적 세포주 또는 안정한 세포주이다. 일부 구현예에서, 이것은 CHO, HEK293 및 NSO로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0137] [0115] **특성**: 폴리펩타이드를 지칭할 때 "특성"은 분자의 별개의 아미노산 서열 기반 성분으로 정의된다. 본원에 기재된 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화되는 폴리펩타이드의 특성은 국소 형태, 폴드, 루프, 하프-루프, 도메인, 하프-도메인, 부위, 말단, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0138] [0116] **융합 단백질** 본원에서 사용되는 용어 "융합 단백질" 또는 키메라 단백질은 동일한 폴리펩타이드에 천연적으로 존재하지 않는 2개 이상의 아미노산 서열 또는 이의 활성 단편을 포함하는 단백질 또는 폴리펩타이드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 별개의 폴리펩타이드는 작동 가능하게 공유적으로 연결되고, 예를 들어 화학적으로 연결되거나 펩타이드 결합에 의해 함께 융합된다. 재조합 융합 폴리펩타이드는 재조합 DNA 기술에 의해 인공적으로 생성된다.

[0139] [0117] **하프 도메인**: 폴리펩타이드를 지칭할 때 본원에서 사용되는 용어 "하프-도메인"은 이것이 유래된 도메인으로서 아미노산 잔기의 적어도 절반의 수를 갖는 동정된 도메인의 일부를 의미한다. 도메인은 항상 짝수의 아미노산 잔기를 포함한 것은 아닐 수 있는 것으로 이해된다. 따라서 도메인이 홀수의 아미노산을 포함하거나 포함하는 것으로 동정되는 경우에 있어서, 홀수 도메인의 하프 도메인은 도메인의 정수 부분 또는 다음 정수 부분 (도메인의 아미노산의 수/2+/-0.5 아미노산)을 포함할 것이다. 예를 들어, 7개 아미노산 도메인으로서 동정된 도메인은 3개 아미노산 또는 4개 아미노산의 하프 도메인을 생성할 수 있다(7/2=3.5+1-0.5는 3 또는 4임). 또한 서브도메인은 도메인 또는 하프 도메인 내에서 동정될 수 있으며, 이들 서브도메인은 도메인 또는 도메인으로부터 유래된 하프 도메인에서 동정된 모든 구조적 또는 기능적 성질을 보다 적게 소유하는 것으로 이해된다. 또한, 본원의 임의의 도메인 유형을 포함하는 아미노산은 폴리펩타이드의 백본을 따라 인접할 필요가 없는 것으로 이해된다(즉, 인접하지 않은 아미노산은 도메인, 하프-도메인 또는 서브도메인을 생성하기 위해 구조적으로 폴딩될 수 있다).

[0140] [0118] **면역 반응**: 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "면역 반응"은 염증, 외상, 면역 장애, 또는 감염 또는 유전학적 질환과 연관된 병태를 지칭한다. 이들 병태는 다양한 인자, 예를 들어, 세포 및 전신 방어 시스템에 영향을 미칠 수 있는 사이토킨, 케모킨 및 기타 신호전달 분자의 발현을 특징으로 할 수 있다.

[0141] [0119] **링커**: 본원에 사용된 바와 같이, "링커"는 공유 결합이 2개 이상의 폴리펩타이드를 결합시키는 기능성 그룹(예를 들어, 화학 물질 또는 폴리펩타이드)을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "펩타이드 링커"는 2개의 단백질을 서로 결합시키기 위해 사용되는 2개 이상의 아미노산이다.

[0142] [0120] **조절**: 본원에서 사용되는 바와 같이, "조절"이라는 용어는 당업계에서 인지되며 반응의 상향 조절(즉, 활성화 또는 자극), 하향 조절(즉, 저해 또는 억제), 또는 이 둘다의 조합 또는 별개를 지칭한다.

[0143] [0121] **폴리뉴클레오타이드**: 본원에서 사용되는 용어 "폴리뉴클레오타이드"는 포스포디에스테르 결합에 의해 연결된 뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 폴리뉴클레오타이드는 본원에서 5'에서 3' 방향으로 제시된다. 폴리뉴클레오타이드는 데옥시리보핵산(DNA) 분자 또는 리보핵산(RNA) 분자일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드가 DNA 분자인 경우 해당 분자는 유전자 또는 cDNA 분자일 수 있다. 뉴클레오타이드 염기는 본원에서 단일 문자 코드로 표시된다: 아데닌(A), 구아닌(G), 티민(T), 시토신(C), 이노신(I) 및 우라실(U). 폴리뉴클레오타이드는 당해 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려진 표준 기술을 사용하여 제조될 수 있다.

- [0144] [0122] **폴리펩타이드**: 일부 구현예에서, 본원 개시내용의 조성물은 폴리펩타이드 또는 단백질 또는 이의 변이체이다. 본원 개시내용에 따르면, 임의의 아미노산 기반 분자(천연 또는 비천연)는 "폴리펩타이드"로 지칭될 수 있고, 상기 용어는 "펩타이드", "펩티도모사체" 및 "단백질"을 포함한다. 본원에 사용된 "폴리펩타이드"는 펩타이드 결합에 의해 가장 자주 함께 연결된 아미노산 잔기(천연 또는 비천연)의 중합체를 의미한다. 본원에 사용되는 상기 용어는 임의의 크기, 구조 또는 기능의 단백질, 폴리펩타이드 및 펩타이드를 지칭한다. "펩티도모사체" 또는 "폴리펩타이드 모사체"는 분자가 천연 폴리펩타이드(즉, 단지 20개의 단백질 생성 아미노산으로 구성된 폴리펩타이드)에서 발견되지 않는 구조적 요소를 포함하는 폴리펩타이드이다. 일부 구현예에서, 펩티도모사체는 천연 펩타이드의 생물학적 작용(들)을 재현하거나 모방할 수 있다.
- [0145] [0123] **폴리펩타이드 변이체**: 용어 "폴리펩타이드 변이체"는 아미노산 서열이 고유 또는 참조 서열과 상이한 분자를 지칭한다. 아미노산 서열 변이체는 고유 또는 참조 서열과 비교하여 아미노산 서열 내의 특정 위치에서 치환, 결실 및/또는 삽입을 가질 수 있다. 통상적으로, 변이체는 고유 또는 참조 서열에 대해 적어도 약 50%의 동일성(상동성)을 가질 것이고, 바람직하게 이들은 고유 또는 참조 서열에 대해 적어도 약 80%, 보다 바람직하게는 적어도 약 90% 동일(상동성)하다.
- [0146] [0124] **제조합체**: 본원에서 사용되는 용어 "제조합체"는 자연에서 일반적으로 발견되는 것과는 구별되는 유전학적 실체를 지칭한다. 폴리뉴클레오타이드 또는 유전자에 적용되는 바와 같이, 이는 폴리뉴클레오타이드가 클로닝, 제한 및/또는 연결 단계, 및 천연에서 발견되는 폴리뉴클레오타이드와 구별되는 작제물의 생성을 초래하는 기타 절차의 다양한 조합의 생성물임을 의미한다.
- [0147] [0125] **샘플**: 본원에서 사용되는 용어 "샘플"은 분석 또는 가공을 위해 공급원에서 채취 및/또는 제공되는 분취물 또는 일부를 의미한다. 일부 구현예에서, 샘플은 조직, 세포 또는 구성 부분(예를 들어, 혈액, 점액, 림프액, 윤활액, 뇌척수액, 타액, 양수, 양막 체대혈, 소변, 질액 및 정액)과 같은 생물학적 공급원으로부터 기원한다. 일부 구현예에서, 샘플은 전체 유기체 또는 이에 한정되는 것은 아니지만, 예를 들면, 혈장, 혈청, 척수액, 림프액, 피부의 외부 절편, 호흡기, 장관, 및 비뇨 생식관, 눈물, 타액, 밀크, 혈액 세포, 종양, 또는 기관을 포함하지만 이에 제한되지 않는 조직, 세포 또는 구성 부분, 또는 분획 또는 이의 부분의 서브세트로부터 제조된 균질물, 용해물 또는 추출물일 수 있거나 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 단백질과 같은 세포 성분을 포함할 수 있는 영양 보료쓰 또는 겔과 같은 배지이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, "1차" 샘플은 공급원의 분취액이다. 일부 구현예에서, 1차 샘플은 분석 또는 기타 용도를 위한 샘플을 제조하기 위해 하나 이상의 처리(예를 들어, 분리, 정제 등) 단계에 적용된다.
- [0148] [0126] **실질적으로**: 본원에 사용되는 용어 "실질적으로"란, 관심대상의 특징 또는 특성의 총 또는 거의 총 크기 또는 정도를 나타내는 정성적 상태를 의미한다. 생물학 기술 분야의 통상의 기술자는 생물학적 및 화학적 현상이 설령 가능하더라도 드물게 완료되고/되거나 완성도까지 진행하거나 절대적인 결과를 달성하거나 회피하는 것을 이해할 것이다. 따라서, 용어 "실질적으로"란, 본원에 사용되어 다수의 생물학적 및 화학적 현상에 내재하는 완성도의 잠재적 부족을 포괄한다.
- [0149] [0127] **말단**: 본원에서 사용되는 용어 "말단(termini)" 또는 "말단(terminus)"은 폴리펩타이드를 지칭할 때 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 극단을 지칭한다. 이러한 극단은 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 첫 번째 또는 마지막 부위에만 제한되지 않고 말단 영역에 추가 아미노산을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 폴리펩타이드 기반 분자는 N-말단(자유 아미노 그룹(NH<sub>2</sub>)을 갖는 아미노산에 의해 종결됨) 및 C-말단(자유 카복실 그룹((COOH)을 갖는 아미노산에 의해 종결됨) 둘다를 갖는 것으로서 특징 분석될 수 있다. 본원에 기재된 단백질은 일부 경우에 디설파이드 결합 또는 비공유 힘(다량체, 올리고머)에 의해 함께 결합된 다중 폴리펩타이드 쇄로 구성된다. 이들 종류의 단백질은 다수의 N- 및 C-말단을 갖는다. 대안적으로, 폴리펩타이드의 말단은 이들이 경우에 따라 유기 접합체와 같은 비-폴리펩타이드 기반 모이어티로 개시하거나 종료되도록 변형될 수 있다.
- [0150] [0128] **치료학적 유효량**: 본원에 사용되는 용어 "치료학적 유효량"이란, 질환, 장애 및/또는 병태를 앓고 있거나 이들에 걸리기 쉬운 대상체에 투여될 때 질환, 장애 및/또는 병태의 증상을 치료 또는 개선하거나 이들의 발병을 진단, 예방 및/또는 지연시키기에 충분한 전달될 제제의 양을 의미한다.
- [0151] [0129] **치료하는**: 본원에 사용되는 용어 "치료하는"이란, 특정 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상 또는 특성의 개시를 부분적으로 또는 완전히 완화, 개선, 향상, 경감 또는 지연시키거나 이들의 진행을 억제하거나, 이들의 중증도를 감소시키고/시키거나 이들의 발생률을 감소시키는 것을 지칭한다. 치료제는 질환, 장애 및/또는 상태의 징후를 나타내지 않는 대상체에게 및/또는 질환, 장애 및/또는 상태와 관련된 병변을 발생시킬 위

험을 감소시킬 목적으로 질환, 장애 및/또는 상태의 조기 징후만을 나타내는 대상체에게 투여될 수 있다.

- [0152] [0130] **치료:** 본원에 사용된 "치료한다", "치료" 등의 용어는 병리학적 과정의 경감 또는 완화를 지칭한다. 본원 개시내용의 맥락에서, 이는 하기 본원에 인용된 임의의 다른 병태에 관한 것이고, 용어 "치료한다", "치료" 등은 이러한 병태와 연관된 적어도 하나의 증상을 경감시키거나 완화시키거나 느리게 하거나 그러한 병태의 진행 또는 예상되는 진행을 역전시키는 것을 의미한다.
- [0153] [0131] **치료 용량:** 본원에서 사용되는 바와 같은 "치료 용량"은 치료학적 징후를 해결하거나 완화시키는 과정에서 투여되는 치료학적 제제의 하나 이상의 용량을 지칭한다. 치료 용량은 체액 또는 생물학적 시스템에서 치료학적 제제의 목적하는 농도 또는 활성 수준을 유지하도록 조정될 수 있다.
- [0154] **VI. 등가물 및 범위**
- [0155] [0132] 본원 개시내용의 다양한 구현예는 본원 개시내용에 구체적으로 나타내고 기재되었지만, 본원 및 첨부된 특허청구범위에 제시된 구현예의 취지 및 범위를 벗어나지 않는 범위 내에서 형태 및 세부 사항에 있어서 다양한 변경이 가능함은 당업자에게 자명할 것이다.
- [0156] [0133] 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 본원에 기재된 특정 구현예에 대한 많은 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원 개시내용의 범위는 상기 상세한 설명에 한정되는 것으로 의도되지 않고 첨부된 특허청구범위에서 제시된 바와 같다.
- [0157] [0134] 특허청구범위에서, 단수 및 "상기"와 같은 표현은 달리 반대로 명시되거나 달리 문맥으로부터 명백하지 않다면 하나 이상을 의미한다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는" 을 포함하는 특허청구범위 또는 상세한 설명은 그룹 구성원의 1개, 1개 이상 또는 모두가 존재하거나 사용되거나 달리 주어진 물건 또는 방법과 관련되지 않거나 달리 이와 반대로 명시되지 않거나 달리 문맥으로부터 명백하지 않다면, 만족스러운 것으로 간주된다. 본원의 개시내용은 그룹의 정확히 하나의 구성원이 존재하거나 사용되거나 달리 주어진 물건 또는 방법과 관련되지 않는 구현예를 포함한다. 본원의 개시내용은 그룹의 정확히 하나 이상 또는 전체 구성원이 존재하거나 사용되거나 달리 주어진 생물물 또는 방법과 관련되지 않은 구현예를 포함한다.
- [0158] [0135] 용어 "포함하는" 은 개방적인 것으로 의도되며, 추가의 요소 또는 단계를 허용하지만 요구하지 않는다. 용어 "포함하는" 이 본원에 사용된 경우, 따라서 용어 "로 이루어진" 및 "또는 포함하는" 은 또한 포괄되고 기재된다.
- [0159] [0136] 범위가 주어지는 경우, 평가변수는 포함된다. 더욱이, 달리 명시되지 않거나 달리 문맥 및 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않다면, 범위로서 표현된 수치는 본원 개시내용의 다양한 구현예에서 명시된 범위 내의 임의의 특정 수치 또는 하위 범위를 달리 문맥에 의해 명백히 지시되지 않는다면 범위의 하한의 단위의 10배 까지 상정한다.
- [0160] [0137] 또한, 종래 기술 내에 속하는 본원 개시내용의 임의의 특정 구현예는 임의의 하나 이상의 특허청구범위로부터 명시적으로 배제될 수 있는 것으로 이해된다. 이러한 구현예는 통상의 기술자에게 알려져 있는 것으로 간주되기 때문에, 배제가 본원에서 명시적으로 제시되어 있지 않을 지라도, 이들은 배제될 수 있다. 본원에 기재된 조성물의 임의의 특정 구현예는 선행 기술의 존재와 관련이 있는지 여부에 상관없이 어떤 이유로든 하나 이상의 청구범위에서 제외될 수 있다.
- [0161] [0138] 모든 인용된 출처, 예를 들면, 참조문헌, 공보, 데이터베이스, 데이터베이스 항목, 및 본원에 인용된 종래 기술은 비록 인용에서 명백히 진술되지 않더라도 본 출원에 인용된다. 인용된 출처와 본 출원이 진술이 상충하는 경우, 본 출원의 진술이 통제할 것이다.
- [0162] [0139] 섹션 및 표의 표제는 제한적인 것으로 의도되지 않는다.
- [0163] **실시예**
- [0164] **실시예 1. DSG2 융합 폴리펩타이드 합성 방법**
- [0165] [0140] 본원에 기재된 DSG2 융합 폴리펩타이드는 목적하는 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA를 합성함으로써 재조합 DNA 기술에 의해 제조된다. 목적하는 폴리펩타이드에 대한 암호화 서열이 합성되거나 단리되면, 이들은 발현을 위해 임의의 적합한 벡터로 클로닝된다.
- [0166] [0141] 발현 벡터는 형질전환, 형질도입 및/또는 형질감염에 의해 적합한 숙주 세포에 삽입된다. DSG2 융합 폴

리셉타이드의 서열은 숙주 세포에서 최대 발현을 산출하도록 최적화될 수 있다. 숙주 세포는 제조할 단백질의 발현에 대해 당업계에 공지된 임의의 숙주 세포이다. 다수의 포유동물 세포주가 당업계에 공지되어 있고 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(ATCC)으로부터 입수가 가능한 불멸화 세포주, 예를 들어 이에 제한되지 않지만 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, HeLa 세포, HEK293, 베이비 햄스터 콩팥(BHK) 세포, 몽키 콩팥 세포(COS), 사람 간세포 암종 세포(예를 들어, Hep G2), 마딘-다비(Madin-Darby) 소 콩팥("MDBK") 세포, 육종과 같은 암종 세포에서 유래한 NOS 세포 등을 포함한다. 세균 종이 또한 숙주 세포로서 사용될 수 있다. 비제한적인 예는 에스케리치아 콜라이(*Escherichia coli*), 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 및 스트렙토코커스(*Streptococcus*)를 포함한다. 본원 개시내용에 유용한 효모 숙주 세포의 비제한적인 예는 특히 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*), 캔디다 알비칸스(*Candida albicans*), 캔디다 말토사(*Candida maltosa*), 한세놀라 폴리모르파(*Hansenula polymorpha*), 클루이베로마이세스 프라길리스(*Kluyveromyces fragilis*), 클루이베로마이세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*), 피키아 구일러리몬디(*Pichia guilliermondii*), 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*), 쉬조사카로마이세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*) 및 야로위아 리폴리티카(*Yarrowia lipolytica*)를 포함한다.

[0167] [0142] 선택된 발현 시스템 및 숙주에 따라, 본원 개시내용의 융합 폴리펩타이드는 관심 대상의 단백질이 발현되는 조건 하에서 발현 벡터를 발현하는 숙주 세포를 성장시킴으로써 생성된다. 이어서 단백질은 숙주 세포로부터 단리되고 정제된다.

[0168] [0143] 대안적으로, 본원 개시내용의 융합 폴리펩타이드는 당업계에 공지된 통상적인 기술, 예를 들어 고체상 펩타이드 합성과 같은 화학적 합성에 의해 합성될 수 있다.

[0169] 실시예 2. COVID-19 후 혈청 샘플에서 항-DSG2 항체

[0170] [0144] COVID-19를 포함한 바이러스 감염은 예를 들어 손상된 세포에 이전에 숨겨져 있던 잠적 에피토프를 활성화된 면역계에 노출함으로써 자가 면역 반응에 기여하는 것으로 추정되었다(문헌참조: Ehrenfeld M., et al. Autoimmunity Reviews 2020 102597; 이의 내용은 전문이 본원에 참조로 인용됨). COVID-19 감염에서 나타난 심장 침범의 높은 발생률을 고려할 때, 이는 결과적으로 항-DSG2 자가항체가 생성될 수 있는 것으로 추정되었다.

[0171] [0145] 2020년 10월부터 2021년 2월까지 동아시아 집단의 COVID-19 감염 후 환자 그룹에서 300개의 회복기 혈청 샘플을 획득하였다. 연구 집단의 평균 연령은 37살(21-65세 범위)이었다. 154개의 샘플은 COVID-19 감염 후 6개월에 채취되었고 146개의 샘플은 COVID 감염 후 9개월에 채취되었다. 6- 및 9-개월 마크에서 동일한 환자(증상 상태 불명)로부터 17개의 샘플을 획득하였다. 음성 대조군 혈청은 자가 선언된 건강한 개체의 상업적 공급원으로부터 획득하였다. 국제 화합 위원회(ICH) 지침에 따라 양성 대조군 ARVC 혈청을 획득하였다. 항-DSG2 항체의 검출을 위해 항-약물 항체(ADA) 포맷 검정을 사용하였다. COVID-19 후 샘플에서 항-DSG2 항체의 평균 신호 강도는 1(COVID-19 후 샘플에서 19±83.2 대 건강한 대조군 집단에서 2.1±6.8, p 값 <0.001)에 나타낸 바와 같이 건강한 대조군 집단의 신호 강도보다 보다 유의적으로 높았다. 주목할 점은 COVID-19 감염 후 샘플의 29.3%가 대조군 집단의 90번째 백분위수보다 높은 신호를 보였고 8.7%는 ARVC 환자에서 발견된 메디안보다 높은 신호를 가졌다. COVID-19 감염 후 6-9개월에 획득된 샘플에서 항-DSG2 항체의 존재는 항체가 급성기 반응물이 아님을 시사한다. 결과는 또한 표 4 및 표 5에 나타낸다.

[0172] 표 4. 항-DSG2 항체 수준의 분석

유형	N	평균	표준 편차 (std. dev.)	최소	메디안	최대	p-값 1	p-값 2
ARVC 샘플	5	33.58	30.36	6.20	29.90	84.80		
회복기 Covid 샘플	300	18.99	83.18	0.90	1.20	1070.00	0.0030	
Covid 전 샘플	152	2.13	6.82	0.71	0.88	80.44	0.0003	<.0001

주지사항: p-값은 비모수 순위 기반 윌콕슨-만-휘트니(Wilcoxon-Mann-Whitney) 2면 시험, 그룹의 3개 쌍 비교를 기반으로 한다. P-값 1은 ARVC 샘플에 대한 비교 값이고; p-값 2는 회복기 Covid 샘플에 대한 비교값이다

[0173]

[0174] 표 5. 항-DSG2 항체 수준의 분석

	Covid 전 샘플	회복기 Covid 샘플	ARVC 샘플
값의 번호	152	300	5
최소	0.71	0.9	6.2
25% 백분위수	0.8	1	11.35
메디안	0.88	1.2	29.9
75% 백분위수	1.375	4.375	57.65
최대	80.44	1070	84.8
범위	79.73	1069	78.6
10% 백분위수	0.753	0.9	6.2
90% 백분위수	3.044	28.27	84.8
평균	2.134	18.99	33.58
표준 편차	6.82	83.18	30.36
표준 평균 오차	0.5532	4.803	13.58

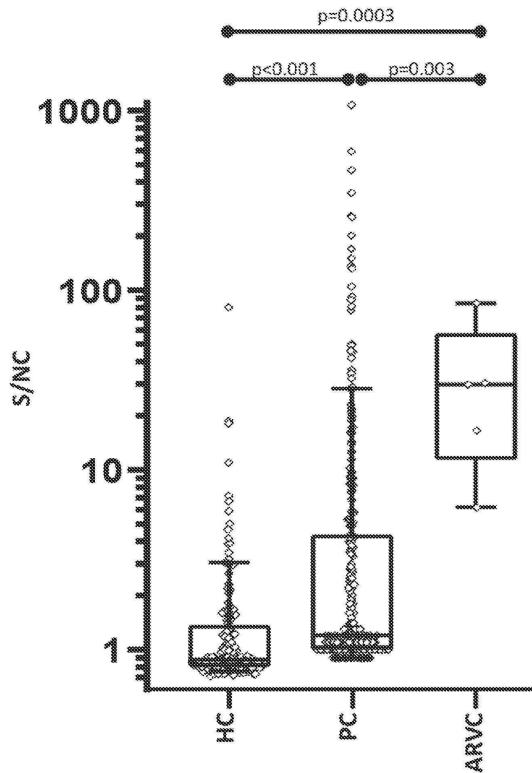
[0175]

[0176] [0146] 6개월 샘플과 9개월 샘플 간의 신호 강도는 서로 간에 유의적인 차이가 없었다( $p=0.529$ ). 이것은 모든 비동시적으로 평가된 6개월 및 9개월 샘플( $N=300$ ; 도 2a)과 COVID-19 감염 후 수거 월별로 분석된 6개월 및 9개월 샘플 쌍( $N=17$ ; 도 2b)에서 관찰되었다.

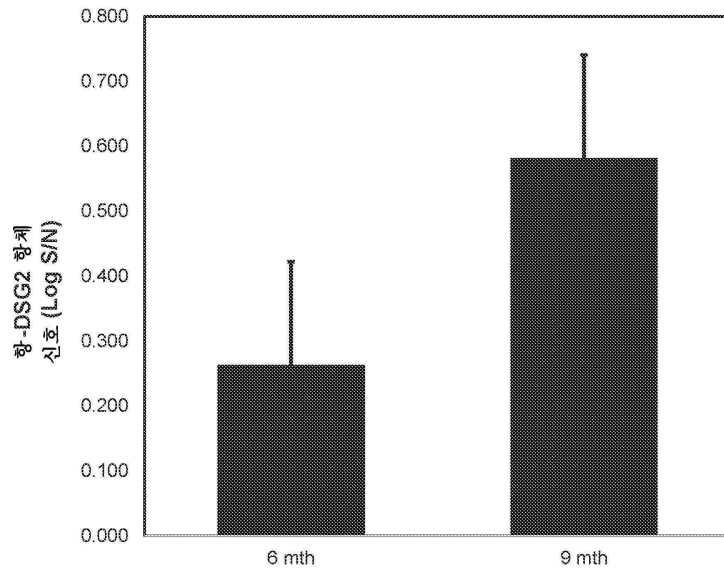
[0177] [0147] 결론적으로 회복된 COVID-19 환자는 건강한 대조군 집단과 비교할 때 상당히 높고 지속적인 항-DSG2 자가항체 수준을 보여주었고 진단된 ARVC 그룹에 상응하였다. 주목할 점은 이들 혈청이 급성 COVID-19 감염 후에 잘 수득되었고, 이들 항체가 장기간 지속될 수 있음을 시사한다.

도면

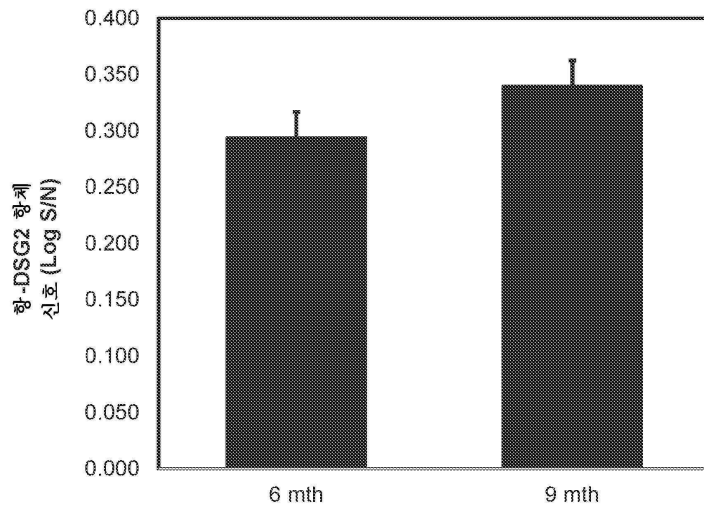
도면1



도면2a



도면2b



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ARVADA THERAPEUTICS, INC.

<120> DSG2 COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF COVID-19

<130> 2198.1001PCT

<140> PCT/US2021/XXXXXX

<141> 2021-12-15

<150> 63/274,715

<151> 2021-11-02

<150> 63/125,583

<151> 2020-12-15

<160> 16

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Arg Ser Pro Gly Arg Ala Tyr Ala Leu Leu Leu Leu Ile

1                    5                    10                    15

Cys Phe Asn Val Gly Ser Gly Leu His Leu Gln Val Leu Ser Thr Arg

20                    25                    30

Asn Glu Asn Lys Leu Leu Pro Lys His Pro His Leu Val Arg Gln Lys

35                    40                    45

Arg Ala Trp Ile Thr Ala Pro Val Ala Leu Arg Glu Gly Glu Asp Leu

50                    55                    60

Ser Lys Lys Asn Pro Ile Ala Lys Ile His Ser Asp Leu Ala Glu Glu

65                    70                    75                    80

Arg Gly Leu Lys Ile Thr Tyr Lys Tyr Thr Gly Lys Gly Ile Thr Glu

85                    90                    95

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

100                    105                    110

Val Thr Ser Ile Leu Asp Arg Glu Glu Thr Pro Phe Phe Leu Leu Thr

115                    120                    125

Gly Tyr Ala Leu Asp Ala Arg Gly Asn Asn Val Glu Lys Pro Leu Glu

130                    135                    140

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

145                    150                    155                    160

Gln Asp Val Phe Val Gly Ser Val Glu Glu Leu Ser Ala Ala His Thr

165                    170                    175

Leu Val Met Lys Ile Asn Ala Thr Asp Ala Asp Glu Pro Asn Thr Leu



Asp Arg Asp Asn Trp Ile Ser Val Asp Ser Val Thr Ser Glu Ile Lys  
 435 440 445  
 Leu Ala Lys Leu Pro Asp Phe Glu Ser Arg Tyr Val Gln Asn Gly Thr  
 450 455 460  
 Tyr Thr Val Lys Ile Val Ala Ile Ser Glu Asp Tyr Pro Arg Lys Thr  
  
 465 470 475 480  
 Ile Thr Gly Thr Val Leu Ile Asn Val Glu Asp Ile Asn Asp Asn Cys  
 485 490 495  
 Pro Thr Leu Ile Glu Pro Val Gln Thr Ile Cys His Asp Ala Glu Tyr  
 500 505 510  
 Val Asn Val Thr Ala Glu Asp Leu Asp Gly His Pro Asn Ser Gly Pro  
 515 520 525  
 Phe Ser Phe Ser Val Ile Asp Lys Pro Pro Gly Met Ala Glu Lys Trp  
  
 530 535 540  
 Lys Ile Ala Arg Gln Glu Ser Thr Ser Val Leu Leu Gln Gln Ser Glu  
 545 550 555 560  
 Lys Lys Leu Gly Arg Ser Glu Ile Gln Phe Leu Ile Ser Asp Asn Gln  
 565 570 575  
 Gly Phe Ser Cys Pro Glu Lys Gln Val Leu Thr Leu Thr Val Cys Glu  
 580 585 590  
 Cys Leu His Gly Ser Gly Cys Arg Glu Ala Gln His Asp Ser Tyr Val  
  
 595 600 605  
 Gly Leu Gly Pro Ala Ala Ile Ala Leu Met Ile Leu Ala Phe Leu Leu  
 610 615 620  
 Leu Leu Leu Val Pro Leu Leu Leu Leu Met Cys His Cys Gly Lys Gly  
 625 630 635 640  
 Ala Lys Gly Phe Thr Pro Ile Pro Gly Thr Ile Glu Met Leu His Pro  
 645 650 655  
 Trp Asn Asn Glu Gly Ala Pro Pro Glu Asp Lys Val Val Pro Ser Phe  
  
 660 665 670  
 Leu Pro Val Asp Gln Gly Gly Ser Leu Val Gly Arg Asn Gly Val Gly



Ala Ser Arg Asn Val Ile Ala Thr Glu Thr Ser Tyr Val Thr Gly Ser  
 930 935 940  
 Thr Met Pro Pro Thr Thr Val Ile Leu Gly Pro Ser Gln Pro Gln Ser  
 945 950 955 960  
 Leu Ile Val Thr Glu Arg Val Tyr Ala Pro Ala Ser Thr Leu Val Asp  
 965 970 975  
 Gln Pro Tyr Ala Asn Glu Gly Thr Val Val Val Thr Glu Arg Val Ile

980 985 990  
 Gln Pro His Gly Gly Gly Ser Asn Pro Leu Glu Gly Thr Gln His Leu  
 995 1000 1005  
 Gln Asp Val Pro Tyr Val Met Val Arg Glu Arg Glu Ser Phe Leu  
 1010 1015 1020  
 Ala Pro Ser Ser Gly Val Gln Pro Thr Leu Ala Met Pro Asn Ile  
 1025 1030 1035  
 Ala Val Gly Gln Asn Val Thr Val Thr Glu Arg Val Leu Ala Pro

1040 1045 1050  
 Ala Ser Thr Leu Gln Ser Ser Tyr Gln Ile Pro Thr Glu Asn Ser  
 1055 1060 1065  
 Met Thr Ala Arg Asn Thr Thr Val Ser Gly Ala Gly Val Pro Gly  
 1070 1075 1080  
 Pro Leu Pro Asp Phe Gly Leu Glu Glu Ser Gly His Ser Asn Ser  
 1085 1090 1095  
 Thr Ile Thr Thr Ser Ser Thr Arg Val Thr Lys His Ser Thr Val

1100 1105 1110  
 Gln His Ser Tyr Ser  
 1115

<210> 2

<211> 5697

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

gaggagccga gtgcgcgctc ggggcaggcg gcggcgcgga gcggtgcggc ggcgggaggc

60

ggaggcgagg gtgcatggc gcgagcccg ggacgcgct acgccctgct gcttctcctg 120  
 atctgcttta acgttgaag tggacttcac ttacaggtct taagcacaag aatgaaat 180  
 aagctgcttc ctaaacaacc tcatttagtg cggcaaaagc ggcctggat caccgcccc 240  
 gtggctcttc gggagggaga ggatctgtcc aagaagaatc caattgcaa gataattct 300  
  
 gatcttgag aagaagagg actcaaaat acttacaat aactggaaa agggattaca 360  
 gagccacctt ttggtatatt tgtctttaac aaagatactg gagaactgaa tgttaccagc 420  
 attcttgatc gagaagaac accatTTTT ctgtaacag gttacgcttt ggatgcaaga 480  
 ggaaacaatg tagaagaacc cttagagcta cgcattaagg ttcttgatat caatgacaac 540  
 gaaccagtgt tcacacagga tgtctttgtt gggtctgtt aagagttgag tgcagacat 600  
 actcttgta tgaaaatcaa tgcaacagat gcagatgagc ccaatacct gaattcгаа 660  
 atttctata gaatcgtatc tctggagcct gcttatctc cagtgttcta cctaaataaa 720  
  
 gatacaggag agatttatac aaccagtgtt accttgaca gagaggaaca cagcagctac 780  
 actttgacag tagaagcaag agatggcaat ggagaagtta cagacaaacc tgtaaaacia 840  
 gctcaagttc agattcgtat tttggatgtc aatgacaata tacctgtagt agaaaataaa 900  
 gtgcttgaag ggatggttga agaaaatcaa gtcaacgtag aagtacgag cataaaagtg 960  
 ttcgatgcag atgaaatagg ttctgataat tggctggcaa attttacatt tgcacagga 1020  
 aatgaaggag gttatttcca catagaaca gatgctcaa ctaacgaagg aattgtgacc 1080  
 cttattaagg aagtagatta tgaagaaatg aagaatcttg acttcagtgt tattgtcgt 1140  
  
 aataaagcag ctttcacia gtcattagg agtaaataca agcctacacc cattccatc 1200  
 aaggtcaaag tgaaaaatgt gaaagaagc attcatttta aaagcagcgt catctcaatt 1260  
 tatgttagcg agagcatgga tagatcaagc aaaggccaaa taattgгаа tttcaagct 1320  
 tttgatgagg aactggact accagcccat gcaagatag taaaattaga agatagagat 1380  
 aattgatct ctgtggattc tgtcacatct gaaattaaac ttgcaaaact tctgatttt 1440  
 gaatctagat atgttcaaaa tggcacatac actgtaaaga ttgtggccat atcagaagat 1500  
 taccctagaa aaaccatcac tggcacagtc cttatcaatg ttgaagacat caacgacaac 1560  
  
 tgtccacac tgatagagcc tgtgcagaca atctgtcag atgcagagta tgtgaatgtt 1620  
 actgcagagg acctggatgg acacccaaac agtggccctt tcagtttctc cgtcattgac 1680  
 aaaccacctg gcatggcaga aaaatggaaa atagcacgcc aagaaagtac cagtgtgctg 1740  
 ctgcaacaaa gtgagaaaa gcttgggaga agtgaaatc agttcctgat ttcagacaat 1800  
 cagggtttta gttgtcctga aaagcaggtc cttacactca cagtttgtga gtgtctgcat 1860  
 ggcagcggct gcagggaagc acagcatgac tcctatgtgg gcctgggacc cgcagcaatt 1920

gcgctcatga ttttggcctt tctgctcctg ctattggtac cacttttact gctgatgtgc 1980

cattgcggaa agggcgccaa aggccttacc ccataacctg gcaccataga gatgctgcat 2040

ccttggaaata atgaaggagc accacctgaa gacaaggtgg tgccatcatt tetgccagtg 2100

gatcaagggg gcagtctagt aggaagaaat ggagtaggag gtatggcaa ggaagccacg 2160

atgaaaggaa gtagctctgc ttccattgtc aaagggcaac atgagatgtc cgagatggat 2220

ggaaggtggg aagaacacag aagcctgctt tctggtagag ctaccagtt tacaggggcc 2280

acaggcgcta tcatgaccac tgaaccacg aagaccgcaa gggccacagg ggcttccaga 2340

gacatggccg gagctcaggc agctgctgtt gcactgaacg aagaattctt aagaaattat 2400

ttcactgata aagcggcctc ttacactgag gaagatgaaa atcacacagc caaagattgc 2460

cttctggttt attctcagga agaaactgaa tcgctgaatg cttctattgg ttgttgcagt 2520

tttattgaag gagagctaga tgaccgcttc ttagatgatt tgggacttaa attcaagaca 2580

ctagctgaag ttigcctggg tcaaaaaata gatataaata aggaaattga gcagagacaa 2640

aaacctgcca cagaaacaag tatgaacaca gcttcacatt cactctgtga gcaaacatg 2700

gttaattcag agaataccta ctctctggc agtagcttcc cagttccaaa atctttgcaa 2760

gaagccaatg cagagaaagt aactcaggaa atagtcactg aaagatctgt gtcttctagg 2820

caggcgcaaa aggtagctac acctcttct gaccaatgg cttctagaaa tgtgatagca 2880

acagaaactt cciatgtcac agggctcact atgccaccaa ccaactgtgat cctgggtcct 2940

agccagccac agagccttat tgtgacagag aggggtgatg ctccagcttc taccttgta 3000

gatcagcctt atgctaatga aggtacagtt gtggctactg aaagagtaat acagcctcat 3060

gggggtggat cgaatcctct ggaaggcact cagcatcttc aagatgtacc ttacgcatg 3120

gtgagggaaa gagagagctt ccttgcccc agctcaggtg tgcagcctac tctggccatg 3180

cctaataatag cagtaggaca gaatgtgaca gtgacagaaa gagtcttagc acctgcttc 3240

actctgcaat ccagttacca gattcccact gaaaattcta tgacggctag gaacaccacg 3300

gtgtctggag ctggagtccc tggcctctg ccagattttg gtttagagga atctggtcat 3360

tctaattcta ccataaccac atcttccacc agagttacca agcatagcac tgtacagcat 3420

tcttactcct aaacagcagt cagccacaaa ctgaccaga gtttaattag cagtgactaa 3480

tttcatgttt ccaatgtacc tgatttttca tgagccttac agacacacag agacacatac 3540

acattgatct taaaattttt ctcagtcact gatatgcaaa ggaccacact gtctctgctt 3600

ccaggagtat tttagaaatg ttccacaatt tactgaagac atagagatga tgctgctgct 3660

taggtgcctt ttagcaagct atgcaaacaa tcctgataaa acaagataca tagagagtca 3720  
atctggcttc tgagaattta ccaagtgaac agagtaccta gttcatcagc cgtccagtaa 3780  
agcaaccag gaaactgact gggctctctt gcctaccgta ttaacattaa acattgatgt 3840  
tctgtattct gtactttact gcaccagca gactttcaac aactcattga tccaaagata 3900  
catgcacagt ctgagcacca gctatgggtc tcataacttc ttaagactt gaacccttc 3960  
aatctgtgtg attcattaaa ttggaccatt gatgataaga atacacattg tatgtttctg 4020  
tgcacatgac agtgtgtgtg tgtgcacgia catactgtat agtcttaaaa atagcattat 4080

actggccagg ggtgggtgct aacgcctgta atcccagcac tttgggaggc cgaggcgggt 4140  
ggatcaactg tggtcaggag tttagatca gccaggccaa cctggtgaaa ccccgctctt 4200  
actaaaaata caaaaattag ctgggcgtga tggtagggcgc ctgtaatccc agctacttgg 4260  
gaggctgagg caggagaatc acttgaaccg gggaggcgga ggttgcagtg agccgagatc 4320  
gcaccattgc aciccagctt gggcaacaga gtgagattcc gtctcaaaaa aaaaaagaaa 4380  
aggaaaaaaa aatagcatta tacctcttcc ttgtctcaac cgccatgaaa attctgaaca 4440  
ctccaaatc agttgaataa tccaaaacaa aatttataag tataaaataa ttttacttct 4500

tatagtaata gtatacttta aaaagcctca gggtatatta tcttctaacc agctacaatt 4560  
cagtgcagct acattaacca actatgttct ctagttgaga acaactagc ctatttcaact 4620  
gctgtgtage ctcaagtcc aacatgggtg ccaataaat attcgtagaa ttacactgaa 4680  
ttgtaaaaac cattcgtttt tgtttacaat tgccaaaaat ctcaaaaggc cctgtattta 4740  
tgtaattctt tgaattatt attttatttt gatctctcag ttattgactg gctgggtgtg 4800  
acttagtaca taagtactca atattataaa aacctcaaat aattgactg attttacaca 4860  
acatccttcc ctttttaca agttaatttt ttacaaatc atttgggtta tctcctaat 4920

aggttatatt ttattgcttc tagaaacaat gtttcaaat atatgtgcat tatcagtaat 4980  
aatttgata aatatttccc acaacaattt tcataatttt caaagactaa tttcttgact 5040  
gaagatattt tgctagggaa gtgaaacttt aaaattttgt agattttaa aatattgtt 5100  
gaatgggtgc atgcaaagga tttatatagt gtgctccac taactgtaca gatcaggaca 5160  
catattttta gacatctaag tctgtagctt aaatggaggt tactcttcca tcatctagaa 5220  
ttgtttactt agtaattgtt gtttctttta ttattataga cttactatca gttttatttt 5280  
gccaaagtatg caacaggtat atcaactagta tatgaaaatg taaatcacac ttgtgtactc 5340

aaacaaaagt tggctttaag cttccacctt gagcagcctt ggaaacctaa cctgcctctt 5400  
ttagcataat cacattttct aaatgatttt ctttggctct gaaaaagtga ttigtattag 5460  
ttttacattt gttttttgga agattatatt tgtatatgta tcatcataaa atatttaaat 5520

aaaaagtatc ttagagtgga ccccttcccc atagattttt atttctctat tatattttac 5580  
 aaggaatata actcagtttg ttagggagag tgccttaaag gcaggtgttt ctggacttt 5640  
 gttatttaat tagatctgct tgcaataaaa aaagttgtcg gttatctaaa attcaaa 5697

<210> 3

<211> 560

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Ala Trp Ile Thr Ala Pro Val Ala Leu Arg Glu Gly Glu Asp Leu Ser  
 1 5 10 15

Lys Lys Asn Pro Ile Ala Lys Ile His Ser Asp Leu Ala Glu Glu Arg  
 20 25 30

Gly Leu Lys Ile Thr Tyr Lys Tyr Thr Gly Lys Gly Ile Thr Glu Pro  
 35 40 45

Pro Phe Gly Ile Phe Val Phe Asn Lys Asp Thr Gly Glu Leu Asn Val  
 50 55 60

Thr Ser Ile Leu Asp Arg Glu Glu Thr Pro Phe Phe Leu Leu Thr Gly  
 65 70 75 80

Tyr Ala Leu Asp Ala Arg Gly Asn Asn Val Glu Lys Pro Leu Glu Leu  
 85 90 95

Arg Ile Lys Val Leu Asp Ile Asn Asp Asn Glu Pro Val Phe Thr Gln  
 100 105 110

Asp Val Phe Val Gly Ser Val Glu Glu Leu Ser Ala Ala His Thr Leu  
 115 120 125

Val Met Lys Ile Asn Ala Thr Asp Ala Asp Glu Pro Asn Thr Leu Asn  
 130 135 140

Ser Lys Ile Ser Tyr Arg Ile Val Ser Leu Glu Pro Ala Tyr Pro Pro  
 145 150 155 160

Val Phe Tyr Leu Asn Lys Asp Thr Gly Glu Ile Tyr Thr Thr Ser Val  
 165 170 175

Thr Leu Asp Arg Glu Glu His Ser Ser Tyr Thr Leu Thr Val Glu Ala

180	185	190	
Arg Asp Gly Asn Gly Glu Val Thr Asp Lys Pro Val Lys Gln Ala Gln			
195	200	205	
Val Gln Ile Arg Ile Leu Asp Val Asn Asp Asn Ile Pro Val Val Glu			
210	215	220	
Asn Lys Val Leu Glu Gly Met Val Glu Glu Asn Gln Val Asn Val Glu			
225	230	235	240
Val Thr Arg Ile Lys Val Phe Asp Ala Asp Glu Ile Gly Ser Asp Asn			
245	250	255	
Trp Leu Ala Asn Phe Thr Phe Ala Ser Gly Asn Glu Gly Gly Tyr Phe			
260	265	270	
His Ile Glu Thr Asp Ala Gln Thr Asn Glu Gly Ile Val Thr Leu Ile			
275	280	285	
Lys Glu Val Asp Tyr Glu Glu Met Lys Asn Leu Asp Phe Ser Val Ile			
290	295	300	
Val Ala Asn Lys Ala Ala Phe His Lys Ser Ile Arg Ser Lys Tyr Lys			
305	310	315	320
Pro Thr Pro Ile Pro Ile Lys Val Lys Val Lys Asn Val Lys Glu Gly			
325	330	335	
Ile His Phe Lys Ser Ser Val Ile Ser Ile Tyr Val Ser Glu Ser Met			
340	345	350	
Asp Arg Ser Ser Lys Gly Gln Ile Ile Gly Asn Phe Gln Ala Phe Asp			
355	360	365	
Glu Asp Thr Gly Leu Pro Ala His Ala Arg Tyr Val Lys Leu Glu Asp			
370	375	380	
Arg Asp Asn Trp Ile Ser Val Asp Ser Val Thr Ser Glu Ile Lys Leu			
385	390	395	400
Ala Lys Leu Pro Asp Phe Glu Ser Arg Tyr Val Gln Asn Gly Thr Tyr			
405	410	415	
Thr Val Lys Ile Val Ala Ile Ser Glu Asp Tyr Pro Arg Lys Thr Ile			
420	425	430	

Thr Gly Thr Val Leu Ile Asn Val Glu Asp Ile Asn Asp Asn Cys Pro  
 435 440 445  
  
 Thr Leu Ile Glu Pro Val Gln Thr Ile Cys His Asp Ala Glu Tyr Val  
 450 455 460  
 Asn Val Thr Ala Glu Asp Leu Asp Gly His Pro Asn Ser Gly Pro Phe  
 465 470 475 480  
 Ser Phe Ser Val Ile Asp Lys Pro Pro Gly Met Ala Glu Lys Trp Lys  
 485 490 495  
 Ile Ala Arg Gln Glu Ser Thr Ser Val Leu Leu Gln Gln Ser Glu Lys  
 500 505 510  
  
 Lys Leu Gly Arg Ser Glu Ile Gln Phe Leu Ile Ser Asp Asn Gln Gly  
 515 520 525  
 Phe Ser Cys Pro Glu Lys Gln Val Leu Thr Leu Thr Val Cys Glu Cys  
 530 535 540  
 Leu His Gly Ser Gly Cys Arg Glu Ala Gln His Asp Ser Tyr Val Gly  
 545 550 555 560  
 <210> 4  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 4  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
  
 65 70 75 80



325

330

<210> 5

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35                    40                    45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50                    55                    60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65                    70                    75                    80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85                    90                    95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

100                    105                    110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115                    120                    125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

130                    135                    140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

145                    150                    155                    160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165                    170                    175

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

180                    185                    190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met



Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp  
 180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro  
 195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn  
 225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile  
 245 250 255

Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
 305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325

<210> 7

<211> 228

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val  
 1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu





Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

275 280 285

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

290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn

305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile

340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln

355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

370 375

<210> 9

<211> 279

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Arg Cys

1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu

35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Ala Pro

50 55 60

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

65 70 75 80

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

85 90 95

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr Val Asp  
 100 105 110  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 115 120 125  
 Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 130 135 140  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg  
 165 170 175  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys  
 180 185 190  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 195 200 205  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn  
 210 215 220  
 Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 225 230 235 240  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile Phe Ser  
 245 250 255  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser  
 260 265 270  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 275

<210> 10

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr



Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
                   275                                  280                                  285  
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
                   290                                  295                                  300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
  
 305                                  310                                  315                                  320  
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
   325  
  
 <210> 11  
 <211> 229  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 11  
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe  
 1                                  5                                  10                                  15  
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
                                   20                                  25                                  30  
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
  
                                   35                                  40                                  45  
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
                   50                                  55                                  60  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser  
 65                                  70                                  75                                  80  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
                                   85                                  90                                  95  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser  
  
                                   100                                  105                                  110  
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
                   115                                  120                                  125  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln  
                   130                                  135                                  140  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145                    150                    155                    160  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

                         165                    170                    175  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

                         180                    185                    190  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

                         195                    200                    205  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

                         210                    215                    220  
 Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210

> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 12

Gly Gly Gly Gly Ser

1                    5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 13

Glu Ala Ala Ala Lys

1                    5

<210> 14

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

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

<400> 14

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1                    5

<210> 15

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<220><221> SITE

<222> (1)..(25)

<223> /note="This sequence may encompass 2-5 'Glu Ala Ala Ala Lys'  
repeating units"

<400> 15

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu

1                    5                    10                    15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys

                  20                    25

<210> 16

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 16

Gly Gly Gly Gly Gly Ser

1

5