



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2025-0012749  
(43) 공개일자 2025년01월24일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07K 14/47 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01)<br/>A61P 9/00 (2006.01) A61P 9/04 (2006.01)<br/>A61P 9/06 (2006.01) C12N 15/86 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07K 14/4702 (2013.01)<br/>A61K 48/005 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7037769</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년04월21일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년11월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2023/066054</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/205767<br/>국제공개일자 2023년10월26일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>63/333,798 2022년04월22일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>스페이스크래프트 세븐, 엘엘씨<br/>미국, 뉴저지 08512, 크랜베리, 9 세다 브룩 드라이브</p> <p>(72) 발명자<br/>헤르조그, 크리스토퍼 딘<br/>미국 08512 뉴저지 크랜베리 세다 브룩 드라이브<br/>9 스페이스크래프트 세븐 엘엘씨 (내)<br/>새크라멘토, 체스터 비텐코트<br/>미국 08512 뉴저지 크랜베리 세다 브룩 드라이브<br/>9 스페이스크래프트 세븐 엘엘씨 (내)<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인(유)남아이피그룹</p> |
|--|---|

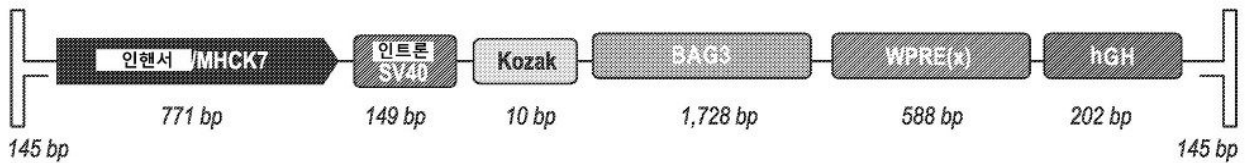
전체 청구항 수 : 총 77 항

(54) 발명의 명칭 **AAV 벡터를 사용한 B-세포 림프종 2-관련 안타노젠 3(BAG3) 유전자 요법**

**(57) 요약**

예를 들어, 아테노-관련 바이러스(AAV) 벡터를 사용한 BAG3(B-세포 림프종 2-관련 안타노젠 3)에 대한 유전자 요법이 본원에 제공된다. 벡터의 프로모터는 MHCK7 프로모터, 심장 트로포닌 T(hTNNT2) 프로모터, 열 충격 단백질 70(HSP70) 프로모터, 또는 유비퀴틴 C(UBC) 프로모터일 수 있다. 캡시드는 AAVrh.74 또는 AAV9 캡시드 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 특정 구체예에서, 캡시드는 AAVrh.74 캡시드 또는 이의 기능적 변이체이다. 다른 프로모터 또는 캡시드가 사용될 수 있다. AAV 벡터의 정맥내, 관상동맥내, 경동맥내 또는 심장내 투여에 의한 것과 같은 치료 방법, 및 다른 조성물 및 방법이 추가로 제공된다.

**대표도**



(52) CPC특허분류

*A61P 9/00* (2018.01)  
*A61P 9/04* (2018.01)  
*A61P 9/06* (2018.01)  
*C12N 15/86* (2013.01)  
*C12N 2750/14143* (2013.01)  
*C12N 2830/008* (2013.01)  
*C12N 2830/48* (2013.01)  
*C12N 2830/50* (2013.01)

(72) 발명자

**릭스, 데이비드**

미국 08512 뉴저지 크랜베리 세다 브룩 드라이브 9  
스페이스크래프트 세븐 엘엘씨 (내)

**프라브하카르, 라즈**

미국 08512 뉴저지 크랜베리 세다 브룩 드라이브 9  
스페이스크래프트 세븐 엘엘씨 (내)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

발현 카세트 및 선택적으로 플랭킹된 아데노-관련 바이러스(AAV) 역 말단 반복(ITR)을 포함하는 폴리뉴클레오티드로서, 여기서 폴리뉴클레오티드가 프로모터에 작동적으로 연결된 B-세포 림프종 2-관련 안타노겐 3(BAG3)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 또는 이의 기능적 변이체를 포함하고, 선택적으로 상기 프로모터가 이중성 프로모터인, 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 프로모터가 심장-특이적 프로모터인 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 프로모터가 근육-특이적 프로모터인 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터가 심근세포-특이적 프로모터인 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터가 미오신 중쇄 크레아틴 키나제 7(MHCK7) 프로모터인 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, MHCK7 프로모터가 SEQ ID NO: 31과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터가 심장 트로포닌 T(hTNNT2) 프로모터인 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, hTNNT2 프로모터가 SEQ ID NO: 32와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터가 인간 열 충격 인자 70(hHSP70) 프로모터인 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, hHSP70 프로모터가 SEQ ID NO: 115와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 발현 카세트가 심장 트로포닌 T(hTNNT2) 유전자의 엑손 1을 포함하고, 선택적으로 상기 hTNNT2 프로모터 및 엑손 1이 함께 SEQ ID NO: 32와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는, 폴리뉴클레오티드.

#### 청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 프로모터가 유비쿼터스 프로모터, 선택적으로 CMV 프로모터 또는 CAG 프로모터 또는 닭 b-글로빈 프로모터 또는 UBC 프로모터(SEQ ID NO: 116)인 폴리뉴클레오티드.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 발현 카세트가 폴리A 신호를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 폴리A 신호가 인간 성장 호르몬(hGH) 폴리A인 폴리뉴클레오티드.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 발현 카세트가 우드척 간염 바이러스 전사 후 조절 요소(WPRE), 선택적으로 돌연변이체 또는 변형된 WPRE(WPRE(x)), 선택적으로 WPRE Mut6(SEQ ID NO: 63)을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 발현 카세트가 녹색 형광 단백질(GFP)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, B-세포 림프종 2-관련 안타노젠 3(BAG3) 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체가 전장 또는 야생형 BAG3인 폴리뉴클레오티드.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, BAG3이 인간 BAG3인 폴리뉴클레오티드.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, BAG3을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열이 SEQ ID NO: 2와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, BAG3을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열이 인간 BAG3 폴리뉴클레오티드인 폴리뉴클레오티드.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 적어도 약 3.0 kb, 적어도 약 3.2 kb, 적어도 약 3.4 kb, 적어도 약 3.5 kb, 적어도 약 3.7 kb, 적어도 약 4.0 kb, 적어도 약 4.1 kb, 적어도 약 4.2 kb, 적어도 약 4.3 kb, 적어도 약 4.4 kb, 적어도 약 4.5 kb, 적어도 약 4.6 kb, 적어도 약 4.7 kb, 적어도 약 4.8 kb, 또는 적어도 약 5.0 kb를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 최대 약 3.1 kb, 최대 약 3.3 kb, 최대 약 3.5 kb, 최대 약 3.7 kb, 최대 약 3.9 kb, 최대 약 4.1 kb, 최대 약 4.2 kb, 최대 약 4.3 kb, 최대 약 4.4 kb, 최대 약 4.5 kb, 최대 약 4.6 kb, 최대 약 4.7 kb, 최대 약 4.8 kb, 최대 약 4.9 kb, 또는 최대 약 5.0 kb를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 23**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 4.4 kb 내지 5.0 kb, 4.4 kb 내지 4.9 kb, 또는 4.4 kb 내지 4.8 kb를 포함하거나, 폴리뉴클레오티드가 4.0 kb 내지 4.6 kb, 4.0 kb 내지 4.5 kb, 또는 4.0 kb 내지 4.4 kb를 포함하거나, 폴리뉴클레오티드가 4.0 kb 내지 4.3 kb, 4.0 kb 내지 4.2 kb, 또는 4.0 kb 내

지 4.1 kb를 포함하거나, 폴리뉴클레오티드가 3.0 kb 내지 3.9 kb, 3.0 kb 내지 3.8 kb, 또는 3.0 kb 내지 3.7 kb를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 발현 카세트가 5' 및 3' 역 말단 반복(ITR)에 의해 플랭킹되는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 25**

제24항에 있어서, ITR이 AAV2 ITR이고/거나 ITR이 SEQ ID NO: 15-21 중 어느 하나와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 26**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 유전자 요법 벡터.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 유전자 요법 벡터가 재조합 아테노-관련 바이러스(rAAV) 벡터인 벡터.

**청구항 28**

제27항에 있어서, rAAV 벡터가 AAVrh74 또는 이의 기능적 변이체인 벡터.

**청구항 29**

제28항에 있어서, rAAV 벡터가 SEQ ID NO: 100과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 캡시드 단백질을 포함하는 벡터.

**청구항 30**

제27항에 있어서, rAAV 벡터가 AAV9 또는 이의 기능적 변이체인 벡터.

**청구항 31**

제30항에 있어서, rAAV 벡터가 SEQ ID NO: 97 중 어느 하나와 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 캡시드 단백질을 포함하는 벡터.

**청구항 32**

제27항에 있어서, rAAV 벡터가 AAV6 또는 이의 기능적 변이체인 벡터.

**청구항 33**

제32항에 있어서, rAAV 벡터가 SEQ ID NO: 98과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 캡시드 단백질을 포함하는 벡터.

**청구항 34**

제27항에 있어서, rAAV 벡터가 AAVrh10 또는 이의 기능적 변이체인 벡터.

**청구항 35**

제34항에 있어서, rAAV 벡터가 SEQ ID NO: 99와 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 캡시드 단백질을 포함하는 벡터.

**청구항 36**

제26항 내지 제35항 중 어느 한 항의 벡터를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 질병 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질병 또는 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 질병 또는 장애가 심장 장애인 방법.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 심장 장애가 심근병증, 선택적으로 BAG3-관련 확장성 심근병증인 방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 심근병증이 비대성 심근병증(HCM)(비대)인 방법.

**청구항 40**

제38항에 있어서, 심근병증이 확장성 심근병증(DCM)인 방법.

**청구항 41**

제37항에 있어서, 질병 또는 장애가 부정맥, 선택적으로 심방세동 또는 동결절 질환인 방법.

**청구항 42**

제37항에 있어서, 질병 또는 장애가 심부전인 방법.

**청구항 43**

제36항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 포유동물인 방법.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 대상체가 영장류인 방법.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

**청구항 46**

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 건강한 대상체와 비교하여 BAG3 유전자에 돌연변이 및/또는 BAG3의 감소된 발현을 갖는 방법.

**청구항 47**

제36항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 벡터가 정맥내 주사, 심장내 주사, 심장내 주입, 및/또는 심장 도관술에 의해 투여되는 방법.

**청구항 48**

제36항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 적어도 약 5%만큼 증가시키는 방법.

**청구항 49**

제36항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 적어도 약 30%만큼 증가시키는 방법.

**청구항 50**

제36항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 적어도 약 70%만큼 증가시키는 방법.

**청구항 51**

제36항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 약 5% 내지 약 10%만큼 증가시키는 방법.

**청구항 52**

제36항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 약 30% 내지 약 50%만큼 증가시키는 방법.

**청구항 53**

제36항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 약 50% 내지 약 70%만큼 증가시키는 방법.

**청구항 54**

제36항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 약 70% 내지 약 100%만큼 증가시키는 방법.

**청구항 55**

제36항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 질병 또는 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법.

**청구항 56**

제36항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 유효량의 백터를 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 57**

제36항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 질병 또는 장애가 대상체에서 BAG3의 트렁케이션과 관련되거나 이에 의해 야기되는 방법.

**청구항 58**

제36항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 유효량의 백터를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 59**

제36항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 약  $1 \times 10^{11}$  백터 계능 내지 약  $1 \times 10^{13}$  백터 계능의 백터를 대상체에게 투여하거나, 약  $1 \times 10^{12}$  백터 계능 내지 약  $1 \times 10^{14}$  백터 계능의 백터를 대상체에게 투여하거나, 약  $1 \times 10^{13}$  백터 계능 내지 약  $1 \times 10^{15}$  백터 계능의 백터를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 60**

제26항 내지 제35항 중 어느 한 항의 백터를 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 61**

제26항 내지 제35항 중 어느 한 항의 백터 또는 제60항의 약학적 조성물 및 선택적으로 사용 설명서를 포함하는 키트.

**청구항 62**

선택적으로 제39항 내지 제63항 중 어느 한 항의 방법에 따라 질병 또는 장애를 치료하는데 있어서, 제26항 내지 제35항 중 어느 한 항의 백터의 용도.

**청구항 63**

선택적으로 제36항 내지 제59항 중 어느 한 항의 방법에 따라 질병 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 제29항 내지 제38항 중 어느 한 항의 백터.

**청구항 64**

SEQ ID NO: 107-116 중 어느 하나와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 65**

제64항에 있어서, 프로모터가 MHCK7 프로모터인 폴리뉴클레오티드.

**청구항 66**

제65항에 있어서, MHCK7 프로모터가 SEQ ID NO: 31과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드.

**청구항 67**

제64항에 있어서, BAG3이 인간 BAG3인 폴리뉴클레오티드.

**청구항 68**

제64항 내지 제67항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 유전자 요법 벡터.

**청구항 69**

제68항에 있어서, 유전자 요법 벡터가 재조합 아데노-관련 바이러스(rAAV) 벡터인 벡터.

**청구항 70**

제69항에 있어서, rAAV 벡터가 AArh74 벡터인 벡터.

**청구항 71**

제69항에 있어서, rAAV 벡터가 AAV9 벡터인 벡터.

**청구항 72**

제68항 내지 제71항 중 어느 한 항의 벡터를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 BAG3에 돌연변이 또는 트렁케이션을 갖는 것으로 확인된 대상체에서 심장 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법.

**청구항 73**

제72항에 있어서, 질병 또는 장애가 심근병증, 선택적으로 확장성 심근병증(DCM)인 방법.

**청구항 74**

제72항에 있어서, 심장 장애가 부정맥, 선택적으로 심방 세동 또는 동결절 질환, 또는 BAG3-관련 확장성 심근병증인 방법.

**청구항 75**

제72항에 있어서, 심장 장애가 심부전인 방법.

**청구항 76**

제72항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 포유동물인 방법.

**청구항 77**

제72항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 벡터가 정맥내 주사, 심장내 주사, 심장내 주입, 및/또는 심장 도관술에 의해 투여되는 방법.

**발명의 설명**

**발명의 내용**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] [0001] 본 출원은 2022년 4월 22일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/333,798에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이의 개시는 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록에 관한 진술

[0004] [0002] 본 출원과 관련된 서열 목록 XML은 XML 파일 형식으로 제공되며, 이에 의해 본 명세서에 참조로 포함된 다. 서열 목록 XML을 포함하는 XML 파일의 명칭은 ROPA\_028\_01WO\_SeqList\_ST26.xml이다. XML 파일은 156,193 바이트이고, 2023년 4월 19일에 생성되었으며, USPTO 특허 센터를 통해 전자적으로 제출되고 있다.

[0005] **배경**

[0006] [0003] 심부전 및 심장 근육병증 둘 모두는 생명을 위협하는 심각한 질병이다. 유전자 B-세포 림프종 2-관련 안타노겐 3(BAG3)의 기능 상실 돌연변이는 심근병증, 예를 들어, BAG3-관련 확장성 심근병증을 포함하는 확장성 심근병증(DCM), BAG3-관련 근원섬유 근육병증, 가족성 고립성 확장성 심근병증(DCM), 및 1hh 확장성 심근병증 (CMD1HH)을 유발하는 것으로 알려져 있다. BAG3의 하향조절은 또한 심장 기능장애 및 심부전과 관련이 있다.

[0007] [0004] BAG3은 Hsp70과 함께 코샤페론으로 작용함으로써 샤페론-보조된 자가포식을 매개하고, Bcl-2와 커플링 함으로써 아포토시스를 차단하고, 액틴 필라멘트를 Z 디스크와 커플링함으로써 근육원섬유마디의 완전성을 보존 하고, β-아드레날린 수용체 및 L-타입 Ca<sup>2+</sup> 채널을 연결함으로써 β-효능제-자극된 흥분-수축을 향상시킨다. BAG3 하향조절은 필라민-C와 같은 심장 단백질의 턴오버를 매개하는 샤페론-보조된 선택적 자가포식(CASA) 복합 체를 파괴한다.

[0008] [0005] 약리학적 요법 및 심장 절제를 포함하는 현재의 치료 방식은 BAG3-결핍 심근병증 환자에게 여전히 효과 적이지 않다. 따라서, 심근병증 및 다른 심장 질환을 포함하는 BAG3-관련 질환 및 장애의 치료에 대한 충족되지 않은 요구가 당 분야에 남아 있다. 본원에 개시된 조성물 및 방법은 이러한 요구를 다룬다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0009] **개요**

[0010] [0006] 본 발명은 일반적으로 BAG3 또는 이의 기능적 변이체를 발현하는 벡터를 사용하는 질환 또는 장애, 예 를 들어, 심장 질환 또는 장애에 대한 유전자 요법 벡터 및 유전자 요법에 관한 것이다.

[0011] **도면의 간단한 설명**

[0012] [0007] **도 1**은 벡터 게놈의 비제한적인 예를 예시하는 다이어그램이다. 벡터 게놈의 전체 폴리뉴클레오티드 서 열은 SEQ ID NO: 107이다.

[0013] [0008] **도 2**는 벡터 게놈의 비제한적인 예를 예시하는 다이어그램이다. 벡터 게놈의 전체 폴리뉴클레오티드 서 열은 SEQ ID NO: 108이다.

[0014] [0009] **도 3**은 벡터 게놈의 비제한적인 예를 예시하는 다이어그램이다. 벡터 게놈의 전체 폴리뉴클레오티드 서 열은 SEQ ID NO: 109이다.

[0015] [0010] **도 4**는 벡터 게놈의 비제한적인 예를 예시하는 다이어그램이다. 벡터 게놈의 전체 폴리뉴클레오티드 서 열은 SEQ ID NO: 110이다.

[0016] [0011] **도 5**는 벡터 게놈의 비제한적인 예를 예시하는 다이어그램이다. 벡터 게놈의 전체 폴리뉴클레오티드 서 열은 SEQ ID NO: 111이다.

[0017] [0012] **도 6**은 벡터 게놈의 비제한적인 예를 예시하는 다이어그램이다. 벡터 게놈의 전체 폴리뉴클레오티드 서 열은 SEQ ID NO: 112이다.

[0018] [0013] **도 7**은 벡터 게놈의 비제한적인 예를 예시하는 다이어그램이다. 벡터 게놈의 전체 폴리뉴클레오티드 서 열은 SEQ ID NO: 113이다.

[0019] [0014] **도 8**은 벡터 게놈의 비제한적인 예를 예시하는 다이어그램이다. 벡터 게놈의 전체 폴리뉴클레오티드 서 열은 SEQ ID NO: 114이다.

[0020] [0015] **도 9**는 지시된 벡터에 의한 형질도입 후 CHO-Lec2 세포에서 BAG3의 발현을 보여준다. 세포를 각 벡터에 대해 3E6 MOI로 형질도입하고, 6일 후, 세포 용해물을 수집하고 항-BAG3 폴리클로날 항체(abcam ab225561 1:2,500)를 사용하여 웨스턴 블롯을 수행하였다.

[0021] **발명의 상세한 설명**

[0022] [0016] 본 개시는 BAG3 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체를 전달

하는 유전자 요법 벡터와 함께 사용 방법, 및 다른 조성물 및 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 본 개시는 BAG3 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체에 작동적으로 연결된 프로모터 서열을 포함하는 유전자 요법 벡터에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 프로모터는 이중성 프로모터, 즉, 포유동물 세포에서 BAG3 유전자에 대한 정상 또는 내인성 프로모터가 아니거나, 유전자 전달 벡터, 예를 들어, AAV에 대한 정상 또는 내인성 단백질이 아닌 이중성 프로모터이다. 일부 구체예에서, BAG3은 인간 BAG3이다.

[0023] [0017] 일부 구체예에서, AAV 벡터는 AAVrh.74 벡터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 MHCK7 프로모터이고, AAV 벡터는 AAVrh.74 벡터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 hTNNT2 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 hTNNT2 프로모터이고, AAV 벡터는 AAVrh.74 벡터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 HSP70 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 HSP70 프로모터이고, AAV 벡터는 AAVrh.74 벡터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 유비퀴틴 C(UBC) 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 UBC 프로모터이고, AAV 벡터는 AAVrh.74 벡터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 CAG 프로모터 또는 닭  $\beta$  액틴 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 CAG 프로모터 또는 닭  $\beta$  액틴 프로모터이고, AAV 벡터는 AAVrh.74 벡터이다. 일부 구체예에서, BAG3은 인간 BAG3이다.

[0024] [0018] 일부 구체예에서, AAV 벡터는 AAV9 벡터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 미오신 중쇄 크레아틴 키나제 7(MHCK7) 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 MHCK7 프로모터이고, AAV 벡터는 AAV9 벡터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 hTNNT2 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 hTNNT2 프로모터이고, AAV 벡터는 AAV9 벡터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 열 충격 단백질 70(HSP70) 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 HSP70 프로모터이고, AAV 벡터는 AAV9 벡터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 유비퀴틴 C(UBC) 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 UBC 프로모터이고, AAV 벡터는 AAV9 벡터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 CAG 프로모터 또는 닭  $\beta$  액틴 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 CAG 프로모터 또는 닭  $\beta$  액틴 프로모터이고, AAV 벡터는 AAV9 벡터이다. 일부 구체예에서, BAG3은 인간 BAG3이다.

[0025] [0019] 본 개시는 본 개시의 유전자 요법 벡터를 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 특정 구체예에서, 질병 또는 장애는 심부전이다. 특정 구체예에서, 질병 또는 장애는 심근병증, 예를 들어, 확장성 심근병증이다. 특정 구체예에서, 질병 또는 장애는 BAG3-관련 확장성 심근병증, BAG3-관련 근원섬유 근육병증, 가족성 고립성 확장성 심근병증, 및 1hh 확장성 심근병증(CMD1HH)이다.

[0026] [0020] 특정 구체예에서, 치료되는 대상체는 BAG3 유전자에 하나 이상의 돌연변이 또는 트렁케이션을 갖는 심부전 환자이다. BAG3의 발현 수준은 인간 심부전을 포함하는 여러 병인의 심부전에서 감소한다. 유전자 BAG3은 단백질 B-세포 림프종 2-관련 안타노겐 3(BAG3)을 인코딩한다. BAG3은 단백질 품질 관리(PQC)에 관여한다. PQC는 단백질독성을 최소화하는데 도움이 되는 유비퀴틴-프로테아좀 시스템(UPS) 및 자가포식-리소좀 시스템을 포함하는 샤페론 및 단백질 분해 시스템을 포함한다. 샤페론은 미스폴딩된 단백질을 재폴딩하거나 UPS 또는 자가포식을 통해 재폴딩에 적합하지 않은 미스폴딩되거나 손상된 단백질의 분해를 촉진함으로써 첫 번째 방어선으로서 기능한다. BAG3은 샤페론의 부류인 HSP70 패밀리 ATPase 활성을 조절하고, 주로 횡문근에서 발현된다.

[0027] [0021] BAG3은 또한 샤페론-보조된 선택적 자가포식(CASA)에 관여한다. CASA는 HSC70-BAG3-HSPB8 복합체를 통해 매개되는 카고-선택적 형태의 자가포식이며, CHIP 유비퀴틴 리가제를 통해 HSC70에 의해 인식되는 선택된 단백질의 유비퀴틴화 및 시넵토포딘 2 또는 DNAJB6의 존재 하에 LC3 어댑터 p62/SQSTM을 통한 오토파고솜(autophagosome)에 의한 격리를 가능하게 한다. 근육에서, BAG3은 HSC70 및 액틴-캡핑 근육원섬유마디 단백질(액틴-캡핑 단백질  $\beta$ 1)과의 상호작용을 통해 근육원섬유마디의 구조 및 완전성을 유지하는데 특히 중요하다.

[0028] [0022] 게놈 전체 관련 연구(GWAS)는 DCM 환자에서 E455K와 같은 BAG3의 여러 돌연변이를 확인하였다. 또한, 마우스 모델(예를 들어, BAG3 cKO 또는 BAG3 E455K KI)은 BAG3의 기능 손실이 심근세포에서 대사 및 수축 기능에 관여하는 단백질의 특정 서브세트에 대해 PQC를 약화시킴으로써 DCM의 발달을 유도한다는 것을 입증하였다.

[0029] [0023] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시예에 이용될 수 있으나, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재된다. 또한, 본원에 기재된 물질, 방법, 및 예는 단지 예시이며, 제한하려는 것이 아니다.

[0030] [0024] 본원에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 참조로 포함된다고 구체적이고 개별적으로 지시된 것처럼 전문이 참조로 포함된다. 상충되는 경우, 본원의 모든 정의를 포함하는 본 출원이 우선할 것이다. 그러나, 본원에 인용된 임의의 참고문헌, 논문, 간행물, 특허, 특허 간행물, 및 특허 출원의 언급

은 이들이 유효한 선행 기술을 구성하거나 전 세계 모든 국가의 보통의 일반 지식의 일부를 형성한다는 것에 대한 인정이거나 어떤 형태의 제안이 아니며, 그렇게 받아들여져서도 안 된다.

- [0031] [0025] 본 설명에서, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위, 또는 정수 범위는 달리 지시되지 않는 한 인용된 범위 내의 임의의 정수의 값 및, 적절한 경우, 이의 분수(예를 들어, 정수의 10분의 1 및 100분의 1)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 숫자나 수치 바로 앞에 오는 용어 "약"은 숫자나 수치가 플러스 또는 마이너스 10%의 범위임을 의미한다. 본원에서 사용되는 단수 형태는 달리 지시되지 않는 한 열거된 성분 중 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 대안의 사용(예를 들어, "또는")은 대안 중 어느 하나, 둘 모두, 또는 이들의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "및/또는"은 대안 중 어느 하나 또는 둘 모두를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는 용어 "포함하다" 및 "이루어지다"는 동의어로 사용된다.
- [0032] [0026] 본원에서 사용되는 용어 "시간 경과에 따라 대상체에서"는 약 1일, 약 1개월, 약 1년, 약 10년, 및/또는 약 수십 년 동안 발생하는 대상체에서의 효과를 지칭한다.
- [0033] [0027] 본원에서 사용되는 용어 "동일성" 및 "동일한"은 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열과 관련하여, "쿼리" 서열을 BLAST 알고리즘에 의해 생성된 정렬과 같은 "대상" 서열에 정렬할 때 정확히 일치하는 잔기의 백분율을 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 동일성은 대상 서열의 전체 길이에 걸쳐 계산된다. 따라서, 쿼리 서열이 대상 서열에 정렬될 때, 대상 서열에서 잔기의 적어도 x%(반대림)가 쿼리 서열에서의 상응하는 잔기와 정확히 일치하는 경우 쿼리 서열은 대상 서열과 "적어도 x%의 동일성을 공유한다". 대상 서열이 가변 위치(예를 들어, X로 표시된 잔기)를 갖는 경우, 쿼리 서열의 임의의 잔기에 대한 정렬은 일치로 계수된다. 서열 정렬은 NCBI Blast 서비스(BLAST+ 버전 2.12.0)를 사용하여 수행될 수 있다.
- [0034] [0028] 본원에서 사용되는 용어 "작동적으로 연결된"은 2개 이상의 핵산(예를 들어, DNA) 세그먼트 사이의 기능적 관계를 지칭한다. 전형적으로, 이는 전사된 서열에 대한 전사 조절 서열의 기능적 관계를 지칭한다. 예를 들어, 프로모터 서열은 적절한 숙주 세포 또는 다른 발현 시스템에서 코딩 서열의 전사를 자극하거나 조절하는 경우 코딩 서열에 작동적으로 연결된다. 일반적으로, 전사된 서열에 작동적으로 연결된 프로모터 전사 조절 서열은 전사된 서열에 물리적으로 인접하며, 즉, 이들은 시스-작용성이다. 그러나, 인헨서와 같은 일부 전사 조절 서열은 이들이 전사를 향상시키는 코딩 서열에 물리적으로 인접하거나 근접하게 위치할 필요가 없다.
- [0035] [0029] 본원에서 사용되는 "AAV 벡터" 또는 "rAAV 벡터"는 AAV 역 말단 반복 서열(ITR)이 플랭킹된 하나 이상의 관심 폴리뉴클레오티드(또는 트랜스진)를 포함하는 재조합 벡터를 지칭한다. 이러한 AAV 벡터는 *rep* 및 *cap* 유전자 생성물을 인코딩하고 발현하는 플라스미드로 트랜스팩션된 숙주 세포에 존재할 때 복제되고 감염성 바이러스 입자로 패키징될 수 있다. 대안적으로, AAV 벡터는 *rep* 및 *cap* 유전자를 발현하도록 안정하게 조작된 숙주 세포를 사용하여 감염성 입자로 패키징될 수 있다.
- [0036] [0030] 본원에서 사용되는 "AAV 비리온" 또는 "AAV 바이러스 입자" 또는 "AAV 벡터 입자"는 적어도 하나의 AAV 캡시드 단백질 및 캡시드화된 폴리뉴클레오티드 AAV 벡터를 포함하는 바이러스 입자를 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 입자가 이중성 폴리뉴클레오티드(즉, 포유동물 세포에 전달될 트랜스진과 같은 야생형 AAV 게놈 이외의 폴리뉴클레오티드)를 포함하는 경우, 이는 전형적으로 "AAV 벡터 입자" 또는 간단히 "AAV 벡터"로 지칭된다. 따라서, AAV 벡터 입자의 생산은 반드시 AAV 벡터의 생산을 포함하는데, 이러한 벡터가 AAV 벡터 입자 내에 함유되기 때문이다.
- [0037] [0031] 본원에서 사용되는 "프로모터"는 진핵 세포에서 폴리뉴클레오티드로부터 RNA 전사의 개시를 촉진할 수 있는 폴리뉴클레오티드 서열을 지칭한다.
- [0038] [0032] 본원에서 사용되는 "벡터 게놈"은 플랭킹 서열(AAV에서, 역 말단 반복)을 포함하는 벡터(예를 들어, rAAV 비리온)에 의해 패키징된 폴리뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 용어 "발현 카세트" 및 "폴리뉴클레오티드 카세트"는 플랭킹 ITR 서열 사이의 벡터 게놈의 부분을 지칭한다. "발현 카세트"는 벡터 게놈이 발현을 구동하는 요소(예를 들어, 프로모터)에 작동적으로 연결된 유전자 생성물을 인코딩하는 적어도 하나의 유전자를 포함함을 의미한다.
- [0039] [0033] 본원에서 사용되는 용어 "필요로 하는 환자" 또는 "필요로 하는 대상체"는 본원에 개시된 재조합 유전자 요법 벡터 또는 유전자 편집 시스템으로 치료 또는 개선될 수 있는 질병, 장애 또는 병태의 위험이 있거나 이를 앓고 있는 환자 또는 대상체를 지칭한다. 이를 필요로 하는 환자 또는 대상체는, 예를 들어, 심장과 관련된 장애 진단을 받은 환자 또는 대상체일 수 있다. 대상체는 *BAG3* 유전자에 돌연변이 또는 *BAG3* 유전자의 전부 또는 일부의 결실, 또는 *BAG3*과 *HSP70* 사이에 비정상적인 상호작용을 야기하는 유전자 조절 서열의 결실을 가진

수 있다. "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 본원에 기재된 방법에 의해 치료되는 대상체는 성인 또는 어린이일 수 있다. 대상체의 연령 범위는 다양할 수 있다.

- [0040] [0034] 본원에서 사용되는 용어 "변이체"는 모 단백질과 비교하여 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실을 갖는 단백질을 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "기능적 변이체"는 모 단백질과 비교하여 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실을 갖고, 모 단백질의 하나 이상의 요망되는 활성을 보유하는 단백질을 지칭한다.
- [0041] [0035] 본원에서 사용되는 "BAG3", "BAG3 분자", "BCL2-관련 아타노겐 3(BAG3) 유전자", "BCL2-관련 아타노겐 3(BAG3) 분자"는 모든 패밀리 구성원, 돌연변이체, cDNA 서열, 대립유전자, 단편, 종, 코딩 및 비코딩 서열, 센스 및 안티센스 폴리뉴클레오티드 가닥 등을 포함한다. 유사하게, "BAG3", "BAG3 분자", "BCL2-관련 아타노겐 3(BAG3) 분자"는 또한 BAG3 폴리펩티드 또는 이의 단편, 단백질, 변이체, 유도체 등을 지칭한다. 용어 "분자"는 달리 명시되지 않는 한 BAG3의 핵산 서열 및 아미노산 서열 둘 모두를 포함한다.
- [0042] [0036] 본원에서 사용되는 용어 "단편"은 단백질의 단편을 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "기능적 단편"은 모 단백질과 비교하여 하나 이상의 결실을 갖고, 모 단백질의 하나 이상의 요망되는 활성을 보유하는 단백질을 지칭한다. 특정 구체예에서, 단편은 아미노산의 N-말단 및/또는 C-말단 스트레치가 결여된 단백질의 일부일 수 있다. 단편은 전장 단백질의 99% 미만, 95% 미만, 90% 미만, 80% 미만, 70% 미만, 60% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 또는 20% 미만을 포함할 수 있다.
- [0043] [0037] 본원에서 사용되는 "치료하는"은 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상을 개선하는 것을 지칭한다. 용어 "예방하는"은 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 지연 또는 억제 또는 중단시키거나 BAG3-관련 질병 또는 장애, 예를 들어, 확장성 심근병증(DCM)의 진행을 늦추는 것을 지칭한다.
- [0044] [0038] 아데노-관련 바이러스(AAV)는 복제-결함 파코바이러스이며, 이의 단일-가닥 DNA 게놈은 2개의 약 145개-뉴클레오티드 역 말단 반복(ITR)을 포함하여 길이가 약 4.7 kb이다. 항원성 에피토프에 의해 분류될 때 때때로 혈청형으로도 불리는 AAV의 다수의 공지된 변이체가 존재한다. AAV 혈청형의 게놈의 뉴클레오티드 서열은 공지되어 있다. 예를 들어, AAV-1의 완전한 게놈은 GenBank 수탁 번호 NC\_002077로 제공되고; AAV-2의 완전한 게놈은 GenBank 수탁 번호 NC\_001401 및 문헌[Srivastava et al., J. Virol., 45: 555-564 (1983)]에서 제공되고; AAV-3의 완전한 게놈은 GenBank 수탁 번호 NC\_1829로 제공되고; AAV-4의 완전한 게놈은 GenBank 수탁 번호 NC\_001829로 제공되고; AAV-5 게놈은 GenBank 수탁 번호 AF085716으로 제공되고; AAV-6의 완전한 게놈은 GenBank 수탁 번호 NC\_001862로 제공되고; AAV-7 및 AAV-8 게놈의 적어도 일부는 각각 GenBank 수탁 번호 AX753246 및 AX753249로 제공되고; AAV-9 게놈은 문헌[Gao et al., J. Virol., 78: 6381-6388 (2004)]에서 제공되고; AAV-10 게놈은 문헌[Mol. Ther., 13(1): 67-76 (2006)]에서 제공되고; AAV-11 게놈은 문헌[Virology, 330(2): 375-383 (2004)]에서 제공된다. AAVrh.74 게놈의 서열은 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 9,434,928에서 제공된다. 바이러스 DNA 복제(rep), 캡시드화/패키징 및 숙주 세포 염색체 통합을 지시하는 시스-작용 서열은 AAV ITR 내에 함유된다. 3개의 AAV 프로모터(이들의 상대적 맵 위치에 대해 p5, p19, 및 p40로 명명됨)는 rep 및 cap 유전자를 인코딩하는 2개의 AAV 내부 오픈 리딩 프레임의 발현을 구동한다. 단일 AAV 인트론의 차등적 스플라이싱(뉴클레오티드 2107 및 2227에서)과 커플링된 2개의 rep 프로모터(p5 및 p19)는 rep 유전자로부터 4개의 rep 단백질(rep78, rep68, rep52, 및 rep40)을 생산한다. rep 단백질은 궁극적으로 바이러스 게놈 복제를 담당하는 다수의 효소적 특성을 갖는다. cap 유전자는 p40 프로모터로부터 발현되고, 이는 3개의 캡시드 단백질 VP1, VP2, 및 VP3을 인코딩한다. 대안적인 스플라이싱 및 비컨센서스 번역 시작 부위는 3개의 관련 캡시드 단백질의 생산을 담당한다. 단일 컨센서스 폴리아데닐화 부위는 AAV 게놈의 맵 위치 95에 위치한다. AAV의 수명 주기 및 유전학은 문헌[Muzyczka, Current Topics in Microbiology and Immunology, 158: 97-129 (1992)]에서 검토된다.
- [0045] [0039] AAV는, 예를 들어, 유전자 요법에서 외래 DNA를 세포에 전달하기 위한 벡터로서 사용하기에 매력적인 독특한 특징을 갖는다. 배양물에서 세포의 AAV 감염은 비세포변성이며, 인간 및 다른 동물의 자연 감염은 무증상이며 증상이 없다. 또한, AAV는 많은 포유동물 세포를 감염시켜 생체내에서 많은 상이한 조직을 표적화할 가능성을 허용한다. 또한, AAV는 천천히 분열하는 세포 및 비분열 세포를 형질도입하고, 전사적으로 활성인 핵 에피솜(염색체의 요소)으로서 이러한 세포의 수명 동안 본질적으로 지속될 수 있다. AAV 바이러스 게놈은 플라스미드에 클로닝된 DNA로서 삽입되어, 재조합 게놈의 작제를 가능하게 한다. 또한, AAV 복제 및 게놈 캡시드화를 지시하는 신호가 AAV 게놈의 ITR 내에 함유되기 때문에, 대략 4.7 kb의 내부 게놈(복제 및 구조 캡시드 단백질, rep-cap을 인코딩함)의 일부 또는 전부가 외래 DNA 단백질로 대체될 수 있다. AAV 벡터를 생성하기 위해, rep

및 cap 단백질은 트랜스로 제공될 수 있다. AAV의 또 다른 중요한 특징은 이것이 높은 열 안정성을 나타낸다는 것이다. 이는 아데노바이러스를 불활성화시키는데 사용되는 조건(수 시간 동안 56°C 내지 65°C)을 쉽게 견디기 때문에, AAV의 냉장 보존을 덜 중요하게 만든다. AAV는 심지어 동결건조될 수 있다. 마지막으로, AAV-감염된 세포는 중복감염에 내성이 없다.

[0046] [0040] 본 발명의 실시예에 유용한 유전자 전달 바이러스 벡터는 분자 생물학 분야에 널리 공지된 방법론을 이용하여 작제될 수 있다. 전형적으로, 트랜스진을 운반하는 바이러스 벡터는 트랜스진, 적합한 조절 요소 및 세포 형질도입을 매개하는 바이러스 단백질의 생산에 필요한 요소를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드로부터 조립된다. 이러한 재조합 바이러스는 당 분야에 공지된 기술, 예를 들어, 패키징 세포 트랜스팩션 또는 헬퍼 플라스미드 또는 바이러스를 이용한 일시적 트랜스팩션에 의해 생산될 수 있다. 바이러스 패키징 세포의 전형적인 예는 HeLa 세포, SF9 세포(선택적으로 배칼로바이러스 헬퍼 벡터를 가짐), HEK293 세포 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 헤르페스바이러스-기반 시스템은 US20170218395A1에 기재된 바와 같이 AAV 벡터를 생산하는데 사용될 수 있다. 이러한 복제-결합 재조합 바이러스를 생산하기 위한 상세한 프로토콜은, 예를 들어, W095/14785, W096/22378, 미국 특허 번호 5,882,877, 미국 특허 번호 6,013,516, 미국 특허 번호 4,861,719, 미국 특허 번호 5,278,056 및 W094/19478에서 찾을 수 있고, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0047] [0041] 본 개시는 B-세포 림프종 2-관련 안타노겐 3(BAG3) 단백질 또는 폴리펩티드와 관련된 조성물 및 사용 방법을 고려한다. 특정 구체예에서, 치료되는 대상체는 BAG3 유전자에 하나 이상의 돌연변이를 갖거나 BAG3 mRNA 및/또는 단백질의 발현 또는 수준이 하향조절된다. HSP70과의 상호작용을 방해하는 BAG3의 돌연변이 또는 하향조절은 문헌[Fang et al. *J Clin Invest.* 127(8):3189-320 (2017) and Kieserman et al. *J Am Heart Assoc.* 8(10) (2019)]; 및 다른 출처에 기재된 것들과 같은 질병을 포함하여, 심근병증 및 심부전과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 따라서, BAG3 유전자의 바이러스 벡터-매개 전달은 확장성 심근병증 및 심부전과 같은 BAG3-관련 인간 질병에 대한 실행 가능한 치료제로서 작용할 수 있다.

[0048] [0042] BAG3 유전자의 돌연변이는 BAG3-관련 확장성 심근병증(CMD1HH)을 갖는 사람들에서 확인되었다. ("CMD1HH", NCBI MedGen 참조). 이 병태는 좌심실 또는 양심실 심장 확장을 특징으로 하는 유전성 심장 장애이다. 증상은 호흡곤란, 실신, 허탈, 피로, 및 흉통을 포함한다. DCM은 사망으로 이어질 수 있으며 어린이와 성인 모두에게 영향을 미칠 수 있다. 특정 구체예에서, BAG3 돌연변이는 야생형 BAG3 유전자 서열과 비교하여 뉴클레오티드 변이체 인-프레임 삽입을 포함한다. 특정 구체예에서, 인-프레임 삽입은 아미노산, 예를 들어, 비극성 아미노산을 인코딩한다. 특정 구체예에서, 인-프레임 삽입은 위치 160에 알라닌을 부가하는 3-뉴클레오티드 삽입을 포함한다.

[0049] [0043] 일부 구체예에서, BAG3은 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 예를 들어, BAG3은 SEQ ID NO: 1에 대해 넘버링된 C151R 아미노산 치환을 가질 수 있다(문헌[Villard, E. et al. *Eur Heart J.* 2011 May; 32(9):1065-1076]에 기술됨).

[0050] [0044] BAG3은 BAG3 단백질-단백질 결합 상호작용을 변경하는 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실(총괄하여, 돌연변이)을 포함할 수 있다. 예를 들어, BAG3 C151R은 액틴-결합 단백질 필라민 A, 히포 경로 키나제 STK38, 및 E3 유비퀴틴 단백질 리가제 DDB1 및 TRIM21과의 상호작용을 증가시킬 수 있는 반면, 작은 열 충격 단백질 HSPB7 및 공동-샤페론 DNAJB1과의 상호작용을 감소시킬 수 있다.

[0051] [0045] 일부 구체예에서, BAG3 단백질은 참조 BAG3 단백질에 대해 위치 C-151에 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다.

[0052] [0046] 일부 구체예에서, BAG3은 그 전체가 본원에 참조로 포함된 PCT 특허 출원 공개 번호 W02015117010A 또는 W02019237002A1, 미국 특허 번호 11,236,389, 또는 미국 특허 출원 공개 번호 US20180296703 또는 US20210254159에 개시된 임의의 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 아미노산 변형, 예를 들어, 치환을 포함한다.

[0053] [0047] 인간 BAG3의 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드 코딩 서열은 하기에 제시되어 있다:

[0054] **BAG3-야생형 (SEQ ID NO: 1) - 575개 아미노산**

MSAATHSPMMQVASNGNDRDPLPPGWEIKIDPQTGWPFVFDHNSRTTWTNDPRVPSEGPKETPSSANG  
 PSREGSRLPPAREGHPVYQQLRPGYIPIPVLHEGAENRQVHPFHVYPPQPMQRFRTAAAAAPQRSQS  
 PLRGMPETTQPDKQCQGVAAAAAQPASHGPERSQSPAASDCSSSSSSASLPSGRSSLGSHQLPRG  
 YISIPVIHEQNVTRPAAQPSFHQAQKTHYPAQQGEYQTHQPVYHKIQGDDWEPRPLRAASPFRRSSVQG  
 ASSREGSPARSSTPLHSPSPIRVHTVVDRPQQPMTHRETAPVSPENKPE,SKPGVGPPELPPGHIPIQ  
 VIRKEVDSKPVSQKPPFPSEKVEVKVPPAPVPCPPSPGSAVPSPPKSVATEERAAPSTAPAEATPP  
 KPGAEAEAPPKHPGVLEKVEAILEKVQGLEQAVDNFEGKKTDKKYLMIIEEYLTKELELALDSVDEGRADV  
 RQARRDGVRKVQTTILEKLEQKAIDVPGQVQVYELQPSNLEADQPLQAIMEMGAVAADKGGKKNAGNAED  
 PHTETQQPEATAAATSNPSSMTDTPGNFAAP

[0055]

[0056] **BAG3-야생형 (SEQ ID NO: 2) - 1728개 뉴클레오티드 염기**

atgagcgccg ccaccactc gccatgatg caggtggcgt cggcaacg tgaccgcgac  
 cctttgcccc ccgatggga gatcaagatc gaccgcgaga ccgctggcc cttctcgtg  
 120  
 gaccacaaca gccgcaccac tacgtggaac gaccgcgcg tgccctctga gggcccaag  
 180  
 gagactccat cctctgcaa tggcccttc cgggagggt ctaggctgcc gcctgctagg  
 240  
 gaaggccacc ctgtgtacc ccagctccga ccaggctaca ttccattcc tgtgctccat  
 300  
 gaaggcgctg agaaccggca ggtgcaccct ttccatgtct atcccagcc tgggatgcag  
 360  
 cgattccgaa ctgaggcggc agcagcggt cctcagagg cccagtcacc tctgcggggc  
 420  
 atgccagaaa cactcagcc agataaacag tgtggacagg tggcagcggc ggcggcagcc  
 480  
 cagccccag cctcccagc acctgagcgg tcccagtctc cagctgcctc tgactgctca  
 540  
 tcctcatcct cctcggccag cctgccttc tccggcagga gcagcctggg cagtcaccag  
 600  
 ctcccgcggg ggtacatctc cattccgggtg atacacgagc agaacgttac ccggccagca  
 660  
 gccagccct cctccacca agcccagaag acgcactacc cagcgcagca gggggagtac  
 720

[0057]

cagaccacc agcctgtgta ccacaagatc cagggggatg actgggagcc ccggcccctg  
 780  
 cgggcgcat cccggtcag gtcactgtc caggtgcat cgagccggga gggctcacca  
 840  
 gccaggagca gcagccact cactcccc tcgcccattc gtgtgcacac cgtggtcgac  
 900  
 aggcctcagc agccatgac ccactcagaa actgcactg tttccagcc tgaaaacaaa  
 960  
 ccagaaaagta agccaggccc agttggacca gaactccctc ctggacacat cccaattcaa  
 1020  
 gtgatccgca aagaggtgga ttctaaacct gttccaga agccccacc tccctctgag  
 1080  
 aaggtagagg tgaagttcc ccctgctcca gttcctgtc ctctcccag ccctggccct  
 1140  
 tctgctgtcc cctctcccc caagagtgtg gctacagaag agagggcagc cccagcact  
 1200  
 gccctgcag aagctacacc tccaaaacca ggagaagcc agctcccc aaaacatcca  
 1260  
 ggagtgtgta aagtggaagc catcctggag aaggtacagg ggctggagca ggctgtagac  
 1320  
 aactttgaag gcaagaagac tgacaaaag tacctgatga tcgaagagta tttgacaaa  
 1380  
 gagctgctgg ccctggattc agtggacccc gagggacgag ccgatgtgcg tcaggccagg  
 1440  
 agagacggtg tcaggaaggt tcagaccatc ttgaaaaac ttgaacagaa agccattgat  
 1500  
 gtcccaggtc aagtccaggt ctatgaactc cagcccagca acctgaagc agatcagcca  
 1560  
 ctgcaggcaa tcatggagat gggtgccgtg gcagcagaca agggcaagaa aatgctgga  
 1620  
 aatgcagaag atccccacac agaaaccag cagccagaag ccacagcagc agcgacttca  
 1680  
 accccagca gcatgacaga ccccctggt accccagcag caccgtag  
 1728

[0058]

- [0059] [0048] 일부 구체예에서, BAG3 단백질은 SEQ ID NO: 1과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩티드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, BAG3 단백질은 SEQ ID NO: 2와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, BAG3 단백질은 야생형 또는 천연 BAG3 단백질, 예를 들어, 인간 BAG3이다.
- [0060] [0049] 일부 구체예에서, 본 개시는 캡시드 및 벡터 게놈을 포함하는 재조합 아데노-관련 바이러스(rAAV) 비리온을 제공하며, 여기서 벡터 게놈은 프로모터에 작동적으로 연결된 BAG3 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시는 캡시드 및 벡터 게놈을 포함하는 재조합 아데노-관련 바이러스(rAAV) 비리온을 제공하며, 여기서 벡터 게놈은 프로모터에 작동적으로 연결된 BAG3을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. BAG3을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 2와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다.
- [0061] [0050] 본 개시의 AAV 비리온은 벡터 게놈을 포함한다. 벡터 게놈은 발현 카세트(또는 폴리뉴클레오티드 서열의 발현을 필요로 하지 않는 유전자-편집 적용을 위한 폴리뉴클레오티드 카세트)를 포함할 수 있다.
- [0062] [0051] 선택적으로, 벡터 게놈을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 GCCACCATGG(SEQ ID NO: 11)를 포함하나 이에 제한되지 않는 Kozak 서열을 포함할 수 있다. Kozak 서열은 BAG3 단백질 또는 이의 기능적 변이체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열과 중첩될 수 있다.
- [0063] [0052] 일부 구체예에서, Kozak 서열은 하기 중 어느 하나를 포함하거나 이로 구성되거나:
- [0064] (gcc)gccRccAUGG (SEQ ID NO: 13);
- [0065] AGNNAUGN; (SEQ ID NO: 45)
- [0066] ANNAUGG; (SEQ ID NO: 46)
- [0067] ANNAUGC; (SEQ ID NO: 47)
- [0068] ACCAUGG; (SEQ ID NO: 49), 및
- [0069] GACACCAUGG (SEQ ID NO: 14),
- [0070] 또는 SEQ ID NO: 13, 45, 46, 47, 49 또는 14 중 어느 하나와 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 동일성을 갖는 대안적인 Kozak 서열이다.
- [0071] [0053] 일부 구체예에서, 벡터 게놈은 Kozak 서열을 포함하지 않는다.
- [0072] [0054] 벡터 게놈은 5' 및/또는 3' 역 말단 반복(ITR)을 포함할 수 있다. 임의의 적합한 ITR이 사용될 수 있다. ITR은 AAV 비리온에 존재하는 캡시드와 동일한 혈청형, 또는 캡시드와 상이한 혈청형으로부터의 AAV ITR일 수 있다(예를 들어, AAV2 ITR은 AAV9 캡시드 또는 AAVrh74 캡시드를 갖는 AAV 비리온과 함께 사용될 수 있다). 각각의 경우에, 캡시드의 혈청형은 비리온에 적용되는 명칭을 결정한다. ITR은 일반적으로 벡터 게놈의 대부분의 5' 및 대부분의 3' 요소이다. 벡터 게놈은 또한 일반적으로 5'에서 3' 순서로 프로모터, 트랜스진, 3' 비번역 영역(UTR) 서열(예를 들어, WPRE 요소), 및 폴리아데닐화 서열을 함유할 것이다. 변형예에서, 벡터 게놈은 인핸서 요소(일반적으로 프로모터에 대해 5') 및/또는 엑손(일반적으로 프로모터에 대해 3')을 포함한다. 변형예에서, 벡터 게놈은 일반적으로 트랜스진에 대해 3'에 녹색 형광 단백질(GFP) 단백질을 포함한다. 변형예에서, 본 개시의 벡터 게놈은 유전자 편집 시스템에서 복구 주형으로 사용되는 부분적 또는 완전한 트랜스진 서열을 인코딩한다. 이러한 변형예에서, 벡터 게놈은 외인성 프로모터를 포함할 수 있거나, 유전자 편집 시스템은 심장- 또는 근세포-특이적 프로모터와 같은 내인성 프로모터를 갖는 게놈의 유전자좌에 트랜스진을 삽입할 수 있다.
- [0073] [0055] 일부 구체예에서, 5' ITR은 SEQ ID NO: 15와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0074] **SEQ ID NO: 15**

```

cctgcaggca gctgctgcct cgctcgtca ctgaggccgc ccgggcaaaag cccggggcgtc      60
gggcgacctt tggctgcctc gcctcagtg gctcagcagc gctcagagag ggagtggcca      120
actccatcac taggggttcc t                                             141
    
```

[0075]

[0076] [0056] 일부 구체예에서, 5' ITR은 SEQ ID NO: 16과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0077] SEQ ID NO: 16

```
gcgcgctcgc tgcctcactg aggcgcgccg ggcaaaagccc gggcgctggg cgacctttgg 60
tcgcccggcc tcaagttagcg agcagagcgcg cagagagggga gtggccaact ccatcactag 120
gggttccttg tagttaatga ttaaccggcc atgctactta tctacgta 168
```

[0078]

[0079] [0057] 일부 구체예에서, 5' ITR은 SEQ ID NO: 17과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0080] SEQ ID NO: 17

```
ctgcgcgctc gctcgcctcac tgaggcgccc cgggcaaaagc cggggcgctcg ggcgaccttt 60
ggtcgcccgg cctcagttag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact 120
aggggttcct ttagttaat gattaaccgg ccatgctact tatctacgta 170
```

[0081]

[0082] [0058] 일부 구체예에서, 5' ITR은 SEQ ID NO: 18과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0083] SEQ ID NO: 18

```
ttggcactc cctctctgcg cgtcgcctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcggggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg 120
gccaaactcca tcaactagggg ttcct 145
```

[0084]

[0085] [0059] 일부 구체예에서, 3' ITR은 SEQ ID NO: 19와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0086] SEQ ID NO: 19

```
aggaaccctc agtgatggag ttggcactc cctctctgcg cgtcgcctcg ctcaactgagg 60
ccgggagacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc 120
gagcgcgag ctgcctcgag g 141
```

[0087]

[0088] [0060] 일부 구체예에서, 3' ITR은 SEQ ID NO: 20과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0089] SEQ ID NO: 20

```
tacgtagata agtagcatgg cgggttaate attaactaca aggaaccctc agtgatggag 60
ttggcactc cctctctgcg cgtcgcctcg ctcaactgagg ccggggagacc aaaggtcgcc 120
cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcg 168
```

[0090]

[0091] [0061] 일부 구체예에서, 3' ITR은 SEQ ID NO: 21과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0092] SEQ ID NO: 21

```
aggaaccctc agtgatggag ttggcactc cctctctgcg cgtcgcctcg ctcaactgagg 60
ccgggagacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc 120
gagcgcgag agagggagtg gccaa 145
```

[0093]

[0094] [0062] 일부 구체예에서, 벡터 계놈은, 예를 들어, SEQ ID NO: 22; SEQ ID NO: 23; 또는 SEQ ID NO: 24와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 하나 이상의 충전체 서열을 포함한다.

[0095] SEQ ID NO: 22

```
gcggcaattc agtcgataac tataacggtc ctaaggtagc gatttaata cgcgctctct 60
taaggtagcc ccgggagcgc tcaattgact acaaaccgag tatctcgaga gggccctgcg 120
tatg 124
```

[0096]

[0097] SEQ ID NO: 23

```
cttctgaggg ggaagaacc agatcctctc ttaaggtagc atcgagattt aaattagggg 60
taacagggta atggcgcggg ccgc 84
```

[0098]

[0099] SEQ ID NO: 24

```
gttaccagg ctggagtgcg gtggcacatt tctgctcaact gcaacctcct cctccctggg 60
ttc 63
```

[0100]

[0063] 일부 구체예에서, BAG3 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 또는 이의 기능적 변이체는 프로모터에 작동적으로 연결된다. 일부 구체예에서, 프로모터는 MHCK7 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 TNNT2 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 HSP70 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 UBC 프로모터이다. 일부 구체예에서, 프로모터는 CAG 프로모터 또는 닭 β-액틴 프로모터이다.

[0064] 본 개시는 다양한 프로모터의 사용을 고려한다. 본 개시의 구체예에서 유용한 프로모터는 사이토메갈로 바이러스(CMV) 프로모터, 포스포글리세레이트 키나제(PGK) 프로모터, 또는 CMV 인핸서 및 닭 베타-액틴 프로모터 및 토끼 베타-글로빈 유전자(CAG)의 일부를 포함하는 프로모터 서열을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 프로모터는 합성 프로모터일 수 있다. 예시적인 합성 프로모터는 문헌[Schlabach et al. *PNAS USA*, 107(6):253843 (2010)]에서 제공된다. 일부 구체예에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 25와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0103] SEQ ID NO: 25

```
acttacggta aatggcccgc ctggctgacc gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat 60
aatgacgtat gttccatag taacgccaat agggactttc cattgacgtc aatgggtgga
120
gtatttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc caagtacgcc
180
ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc gcgctggcat tatgcccagt acatgacctt
240
atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattatgc atcgctatta ccatggtcga
300
ggtgagcccc acgttctgct tcaactctccc catctcccc ccctccccac ccccaatttt
360
gtatttattt attttttaat tattttgtgc agcgatgggg gcgggggggg ggggggcgcg
420
cgccaggcgg ggcggggcggg ggcgaggggg gggcgggggc gaggcggaga ggtgcggcgg
480
cagccaatca gagcggcgcg ctccgaaagt ttcttttat ggcgagggcg cggcggcggg
540
ggccctataa aaagcgaagc gcgcgggggg cgg 573
```

[0104]

[0065] 일부 구체예에서, BAG3 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 또는 이의 기능적 변이체는 유도성 프로모터에 작동적으로 연결된다. 유도성 프로모터는 제제의 첨가 또는 축적에 반응하여 또는 제제의 제거, 분해, 또는 희석에 반응하여 폴리뉴클레오티드 서열이 전사적으로 발현되거나 전사적으로 발현되지 않도록 구성될 수 있다. 제제는 약물일 수 있다. 제제는 테트라사이클린 또는 독시사이클린을 비제한적으로 포함하는 이의 유도체 중 하나일 수 있다. 일부 경우에, 유도성 프로모터는 tet-on 프로모터, tet-off 프로모터, 화학적으로-조절되는 프로모터, 물리적으로-조절되는 프로모터(즉, 빛의 존재 또는 부재 또는 저온 또는 고온에 반응하는 프로모터이다)이다. 유도성 프로모터는 중금속 이온 유도성 프로모터(예를 들어, 마우스 유방 종양 바이러스(mMTV) 프로모터 또는 다양한 성장 호르몬 프로모터), 및 T7 RNA 중합효소의 존재 하에 활성화된 T7 파지로부터의 프로모터를 포함한다. 이러한 유도성 프로모터 목록은 비제한적이다.

[0066] 일부 경우에, 프로모터는 비-심장 세포에서보다 더 큰 정도로 심장 세포에서의 발현을 유도할 수 있는 프로모터와 같은 조직-특이적 프로모터이다. 일부 구체예에서, 조직-특이적 프로모터는 데스민(Des), 알파-미오신 중쇄(α-MHC), 미오신 경쇄 2(MLC-2), 심장 트로포닌 C(cTnC), 심장 트로포닌 T(hTNNT2), 근육 크레아틴 키나제(CK) 및 이들의 프로모터/인핸서 영역의 조합, 예를 들어, MHCK7을 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 다양한 심장 조직- 또는 세포-특이적 프로모터로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 프로모터는 환경 자극에 의해 유도될 수 있다. 일부 구체예에서, 프로모터는 열 충격 단백질 70(HSP70) 프로모터이다. 일부 경우에, 프로모터는 유비퀴틴스 프로모터이다. "유비퀴틴스 프로모터"는 실험 또는 임상 조건 하에 조직-특이적이지 않은 프로모터를 지칭한다. 일부 경우에, 유비퀴틴스 프로모터는 사이토메갈로 바이러스(CMV), 토끼 베타-글로빈 유전자(CAG)의 스플라이스 수용자를 갖는 사이토메갈로 바이러스 초기 인핸서 요소 닭 베타-액틴 유전자 인트론, 유비퀴틴 C(UBC), 포스포글리세레이트 키나제(PGK), 진핵 번역 신장 인자 1 알파 1(EF1-알파), 글리세르알데히드 3-포스페이트 데하이드로게나제(GAPDH), 원숭이 바이러스 40(SV40), B형 간염 바이러스(HBV), 닭 베타-액틴, 및 인간 베타-액틴 프로모터 중 어느 하나이다.

[0067] 일부 구체예에서, 프로모터 서열은 표 1로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 31-

48, 115 또는 116과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 31-48 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드 서열의 단편, 예를 들어, SEQ ID NO: 31-51, 115 또는 116 중 어느 하나의 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%를 포함하는 단편을 포함한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 프로모터는 SEQ ID NO: 116의 UBC 프로모터 서열의 대략 처음 400개 뉴클레오티드로 구성된 UBC 프로모터의 단편이다.

[0108] 표 1

프로모터	서열	SEQ ID NO:
MHCK7	ACCCTTCAGATTA AAAATAACTGAGGTAAGGGCCTGGGTAG GGGAGGTGGTGTGAGACGCTCCTGTCTCTCCTCTATCTGCC ATCGCCCTTTGGGGAGGAGGAATGTGCCAAGGACTAAAA AAAGGCCATGGAGCCAGAGGGGCGAGGGCAACAGACCTTTC ATGGGCAAACTTGGGGCCCTGTGTCTAGCATGCCCCACTA CGGGTCTAGGCTGCCCATGTAAGGAGGCAAGGCCTGGGGAC ACCCGAGATGCCTGGTTATAATTAACCCAGACATGTGGCTGC CCCCCCCCCAACACCTGTGCCTCTAAAAATAACCTGT CCCTGGTGGATCCCCTGCATGCGAAGATCTTGAACAAGGCT GTGGGGACTGAGGGCAGGCTGTAACAGGCTTGGGGGCCAG GGCTTATACGTGCCTGGGACTCCCAAAGTATTACTGTTCAT GTTCCCGGCGAAGGGCCAGCTGTCCCCGCCAGCTAGACTCA GCACTTAGTTTAGGAACCAGTGAGCAAGTCAGCCCTTGGGGC AGCCATACAAGGCCATGGGGCTGGGCAAGCTGCACGCCTG GGTCCGGGGTGGGCACGGTGCCCGGCAACGAGCTGAAAGC TCATCTGCTCTCAGGGGCCCTCCCTGGGGACAGCCCTCCT GGCTAGTCACACCCTGTAGGCTCCTCTATATAACCCAGGGGC ACAGGGGCTGCCCTCATTCTACCACCACCTCCACAGCACAGA CAGACACTCAGGAGCCAGCCAG	31
인간 심장 트로포닌 T 프로모터 (엑손 1 없음)  hTnnT2 / HTNNT2	CTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACC CCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCT CTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTT GGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCAGCTGGCCC TCCAGGCCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCA AGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATA TCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGAC CACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCTGTAGCCT TGTCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACC CCCACCGCCATCCCCCTGCCCCACCCGTCCCCTGTGCGACAT	33

[0109]

프로모터	서열	SEQ ID NO:
	TCCTCCCTCCGCAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACAT GCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCAGT	
인간 심장 트로포닌 T 프로모터 (엑손 1 포함, 밀줄)  hTnnT2 / HTNNT2	CTCAGTCCATTAGGAGCCAGTAGCCTGGAAGATGTCTTTACC CCCAGCATCAGTTCAAGTGGAGCAGCACATAACTCTTGCCCT CTGCCTTCCAAGATTCTGGTGCTGAGACTTATGGAGTGTCTT GGAGGTTGCCTTCTGCCCCCAACCCTGCTCCAGCTGGCCC TCCCAGGCTGGGTTGCTGGCCTCTGCTTTATCAGGATTCTCA AGAGGGACAGCTGGTTTATGTTGCATGACTGTTCCCTGCATA TCTGCTCTGGTTTTAAATAGCTTATCTGAGCAGCTGGAGGAC CACATGGGCTTATATGGCGTGGGGTACATGTTCCCTGTAGCCT TGTCCTGGCACCTGCCAAAATAGCAGCCAACACCCCCACC CCCACCGCCATCCCCCTGCCCAACCCGTCCTGTGCGACAT TCCTCCCTCCGCAGGGCTGGCTCACCAGGCCCCAGCCCACAT GCCTGCTTAAAGCCCTCTCCATCCTCTGCCTCACCAGT <u>CCCC</u> <u>GCTGAGACTGAGCAGACGCCTCCAGGATCTGTGGCAG</u>	32
마우스 $\alpha$ -심장 미오신 중쇄 프로모터 ( $\alpha$ MHC)	GGTACCGGATCCTGCAAGGTCACACAAGGGTCTCCACCCACC AGGTGCCCTAGTCTCAATTTTCAGTTCCATGCCTTGTCTCAC AATGCTGGCCTCCCCAGAGCTAATTTGGACTTTGTTTTATTT CAAAAGGGCCTGAATGAGGAGTAGATCTTGTGCTACCCAGC TCTAAGGGTGCCCGTGAAGCCCTCAGACCTGGAGCCTTTGCA ACAGCCCTTTAGGTGGAAGCAGAATAAAGCAATTTTCCTTAA AGCCAAAATCCTGCCTCTAGACTCTTCTCTGACCTCGGTC CCTGGGCTCTAGGGTGGGGAGGTGGGGCTTGAAGAAGAAG GTGGGAAGTGGCAAAAGCCGATCCCTAGGGCCCTGTGAAG TTCGGAGCCTTCCCTGTACAGCACTGGCTCATAGATCCTCCT CCAGCCAAAATAGCAAGAAGTGATACCTCCTTTGTGACTTC CCCAGGCCAGTACCTGTCAGGTTGAAACAGGATTTAGAGA AGCCTCTGAACTCACCTGAACTCTGAAGCTCATCCACCAAGC AAGCACCTAGGTGCCACTGCTAGTTAGTATCCTACGCTGATA ATATGCAGAGCTGGGCCACAGAAGTCCCTGGGGTGTAGGAAC TGACCAGTGACTTTTCAGTCGGCAAAGGTATGACCCCTCAG CAGATGTAGTAATGTCCCCTTAGATCCCATCCCAGGCAGGTC	34

[0110]

프로모터	서열	SEQ ID NO:
	TCTAAGAGGACATGGGATGAGAGATGTAGTCATGTGGCATT CCAAACACAGCTATCCACAGTGTCCCTTGCCCTTCCACTTA GCCAGGAGGACAGTAACCTTAGCCTATCTTTCTTCTCCCA TCCTCCCAGGACACACCCCTGGTCTGCAGTATTCAATTTCTC CTTCACGTCCCCTCTGTGACTTCCATTTGCAAGGCTTTTGACC TCTGCAGCTGCTGGAAGATAGAGTTTGGCCCTAGGTGTGGCA AGCCATCTCAAGAGAAAGCAGACAACAGGGGGACCAGATTT TGGAAAGGATCAGGAACTAAATCACTGGCGGGCCTGGGGGTA GAAAAAAGAGTGAGTGAGTCCGCTCCAGCTAAGCCAAGCTA GTCCCCGAGATACTCTGCCACAGCTGGGCTGCTCGGGGTAGC TTTAGGAATGTGGGTCTGAAAGACAATGGGATTGGAAGACA TCTCTTTGAGTCTCCCTCAACCCACCTACAGACACACTCGT GTGTGGCCAGACTCCTGTTCAACAGCCCTCTGTGTTCTGACC ACTGAGCTAGGCAACCAGAGCATGGGCCCTGTGCTGAGGAT GAAGAGTTGGTTACCAATAGCAAAAACAGCAGGGGAGGGAG AACAGAGAACGAAATAAGGAAGGAAGAAGGAAAGGCCAGT CAATCAGATGCAGTCAGAAGAGATGGGAAGCCAACACACAG CTTGAGCAGAGGAAAACAGAAAAGGGAGAGATTCTGGGCATA AGGAGGCCACAGAAAGAAGAGCCCAGGCCCCCAAGTCTCC TCTTTATACCTCATCCCGTCTCCCAATTAAGCCACTCTTCT TCCTAGATCAGACCTGAGCTGCAGCGAAGAGACCCGTAGGG AGGATCACACTGGATGAAGGAGATGTGTGGAGAAGTCCAGG GAACCTAAGAGCCAGAGCCTAAAAGAGCAAGAGATAAAGGT GCTTCAAAGGTGGCCAGGCTGTGCACACAGAGGGTCGAGGA CTGGTGGTAGAGCCTCAAGATAAGGATGATGCTCAGAATGG GCGGGGGGGGGGATTCTGGGGGGGGGAGAGAGAAGGTGAG AAGGAGCCTGGAACAGAGAATCTGGAAGCGCTGGAACGAT ACCATAAAGGGGAAGAACCCAGGCTACCTTTAGATGTAAATC ATGAAAGACAGGGAGAAGGGAAGCTGGAGAGAGTAGAAGG ACCCCGGGGCAAGACATTGAAGCAAGGACAAGCCAGGTTGA GCGCTCCGTGAAATCAGCCTGCTGAAGGCAGAGCCCTGGTAT GAGCACCAGAACAGCAGAGGCTAGGGTTAATGTCGAGACAG GGAACAGAAGGTAGACACAGGAACAGACAGAGACGGGGGA	

[0111]

프로모터	서열	SEQ ID NO:
	GCCAGGTAACAAAGGAATGGTCCTTCTCACCTGTGGCCAGA GCGTCCATCTGTGTCCACATACTCTAGAATGTTTCATCAGACT GCAGGGCTGGCTTGGGAGGCAGCTGGAAAGAGTATGTGAGA GCCAGGGGAGACAAGGGGGCCTAGGAAAGGAAGAAGAGGG CAAACCAGGCCACACAAGAGGGCAGAGCCCAGAAGTGTGAGTT AACTCCTCCTTGTTCATCTTCCATAGGAGGCAGTGGGAAC TCTGTGACCACCATCCCCATGAGCCCCACTACCCATACCA AGTTTGGCCTGAGTGGCATTCTAGGTTCCCTGAGGACAGAGC CTGGCCTTTGTCTCTTGGACCTGACCCAAGCTGACCCAATGT TCTCAGTACCTTATCATGCCCTCAAGAGCTTGAGAACCAGGC AGTGACATATTAGGCCATGGGCTAACCCCTGGAGCTTGCACAC AGGAGCCTCAAGTGACCTCCAGGGACACAGCTGCAGACAGG TGGCCTTTATCCCCAAAGAGCAACCATTTGGCATAGGTGGCT GCAAATGGGAATGCAAGGTTGAATCAGGTCCCTTCAAGAAT ACTGCATGCAAGACCTAAGACCCCTGGAGAGAGGGGTATGC TCCTGCCCCACCCACCATAAGGGGAGTGAAGTATCCTAGGG GGCTGGCGACCTTGGGGAGACACCACATTACTGAGAGTGCT GAGCCCAGAAAACTGACCGCCCTGTGTCTGCCCACCTCCA CACTCTAGAGCTATATTGAGAGGTGACAGTAGATAGGGTGG GAGCTGGTAGCAGGGAGAGTGTTCCTGGGTGTGAGGGTGTG GGGGAAAGCCAGAGCAGGGGAGTCTGGCTTTGTCTCCTGAA CACAATGTCTACTTAGTTATAACAGGCATGACCTGCTAAAGA CCCAACATCTACGACCTCTGAAAAGACAGCAGCCCTGGAGG ACAGGGGTTGTCTCTGAGCCTTGGGTGCTTGATGGTGCCACA AAGGAGGGCATGAGTGTGAGTATAAGGCCCCAGGAGCGTTA GAGAAGGGCACTTGGGAAGGGGTCAGTCTGCAGAGCCCCTA TCCATGGAATCTGGAGCCTGGGGCCAAGTGGTGAAATCTCT GGGCCTGCCAGGCATTCAAAGCAGCACCTGCATCCTCTGGCA GCCTGGGGAGGCGGAAGGGAGCAACCCCCACTTATACCCT TTCTCCCTCAGCCCCAGGATTAACACCTCTGGCCTTCCCCCTT CCCACCTCCCATCAGGAGTGGAGGGTGCAGAGGGAGGGTA AAAACCTACATGTCAAACATCATGGTGCACGATATATGGAT CAGTATGTGTAGAGGCAAGAAAGGAAATCTGCAGGCTTAAC	

[0112]





프로모터	서열	SEQ ID NO:
	CCCCCCATAACCCAGCGCCTCGGGTCTCGGCCTTTGCGGCAG AGGAGACAGCAAAGCGCCCTCTAAAAATAACTCCTTTCCCG GCGACCGAGACCTCCCTGTCCCCGCACAGCGAAATCTCC CAGTGGCACCGAGGGGGCGAGGGTTAAGTGGGGGGGAGGGT GACCACCGCTCCACCCTTGCCCTGAGTTTGAATCTCTCCA ACTCAGCCAGCCTCAGTTTCCCCTCCACTCAGTCCCTAGGAG GAAGGGGCGCCCAAGCGGGGTTTCTGGGGTTAGACTGCC TCCATTGCAATTGGTCTTCTCCCGCCTCTGCTTCTCCAGC TCACAGGGTATCTGCTCCTCTGGAGCCACACCTTGGTCCC CGAGGTGCCGTGGGACTCGGGTAGGGGTGAGGGCCAGGG GGCACAGGGGGAGCCGAGGGCCACAGGAAGGGCTGGTGGCT GAAGGAGACTCAGGGGCCAGGGGACGGTGGCTTCTACGTGC TTGGGACGTTCCAGCCACCGTCCCATGTTCCCGCGGGGGG CCAGCTGTCCCACCGCCAGCCAACTCAGCACTTGGTCAGG GTATCAGCTTGGTGGGGGGCGTGAGCCAGCCCCTGGGGC GGCTCAGCCATACAAGGCCATGGGGCTGGGCGCAAAGCAT GCCTGGGTTCAGGGTGGGTATGGTGCGGGAGCAGGAGGTG AGAGGCTCAGCTGCCCTCCAGAACTCCTCCCTGGGGACAACC CCTCCAGCCAATAGCACAGCCTAGGTCCCCCTATATAAGGC CACGGCTGCTGGCCCTCCTTTGGGTGAGTGCACCTCCAGG ATACAGACA	
인간 베타-액틴 (HuBa)	GCCCAGCACCCCAAGGCGGCCAACGCCAAAACCTCCTCCT CCTCTCCTCAATCTCGCTCTCGCTCTTTTTTTTTTCGAAAA GGAGGGGAGAGGGGGTAAAAAATGCTGCACTGTGCGGCGA AGCCGGTGAGTGAGCGGCGGGGGCCAATCAGCGTGCGCCG TTCCGAAAGTTGCCTTTTATGGCTCGAGCGGCCGCGGCGCG CCCTATAAAACCCAGCGGCGGACGCGCCACCACCGCCGAG TC	37
닭 베타-액틴 (CBA)	GGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTC CCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAAT TATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGCGCGC GCCAGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCG	38

[0115]

프로모터	서열	SEQ ID NO:
	AGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCT CCGAAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCC CTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGCGGGA	
사이토메갈로 바이러스 (CMV)	TGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACACCAATGGGCGTGGATAGC GGTTTGACTCACGGGATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACG TCAATGGGAGTTTGTGGCACAAAATCAACGGGACTTTC CAAAATGTCGTAATAACCCCGCCCGTTGACGCAAATGGGC GGTAGGCGGTACGGTGGGAGGTCTATAAGCAGAGCTCG TTTAGTGAACCG	39
사이토메갈로 바이러스 (CMV) (두 번째 버전)	TAGTTATTAATAGTAATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAG CCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTACGGTAAATGG CCCGCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCATTGACGTC AATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATAGGGACTTT CCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCA CTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCCAAGTACGCCCC TATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGC CCAGTACATGACCTTATGGGACTTTCTACTTGGCAGTACAT CTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGGTGATGCGGTTTTG GCAGTACATCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTACTCACGGG GATTTCCAAGTCTCCACCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGT TTTGGCACCAAAAATCAACGGGACTTTCCAAAATGTCGTAACA ACTCCGCCCATGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGT GGGAGGTCTATAAGCAGAGCTGGTTTAGTGAACCGT	40
사이토메갈로 바이러스 (CMV) (세 번째 버전)	CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCTGGCTGACCGCC CAACGACCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTCC CATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGT GGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGT GTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGG TAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATG GGACTTTCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCT ATTACCATGGTGATGCGGTTTTGGCAGTACATCAATGGGCGT	41

[0116]

프로모터	서열	SEQ ID NO:
	GGATAGCGGTTTGACTCACGGGGATTTC AAGTCTCCACCCC ATTGACGTCAATGGGAGTTTGT TTTGGCACCAAAATCAACGG GACTTTCCAAAATGTCGTAACA ACTCCGCCCAT TGACGCAA ATGGGCGGTAGGCGTGTACGGTGGGAGGTCTATATAAGCAG AGCT	
CAG 프로모터 (첫 번째 버전)	ACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCC CCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAAC GCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTT ACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATAT GCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCC CGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATGGGACTTCC TACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCAT GGTCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCCCCATCTC CCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTATTTTAAAT TATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGGGGCGCGC GCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGGCGGGGCG AGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGCGGCGCGCT CCGAAAGTTTCTTTTATGGCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCC CTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGGCGGGCGG	42
CAG 프로모터 (두 번째 버전)	CGTTACATAACTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGCTGACCGCC CAACGACCCCCGCCCAT TGACGTCAATAATGACGTATGTTCC CATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCATTGACGTCAATGGGT GGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAAGT GTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGG TAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGACCTTATG GGACTTTCCTACTTGGCAGTACATCTACGTATTAGTCATCGCT ATTACCATGTGCGAGGTGAGCCCCACGTTCTGCTTCACTCTCC CCATCTCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGTATTTATTTAT TTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCGGGGGGGGGGG GGCGCGGCCAGGCGGGGCGGGGCGGGGCGAGGGGCGGGG CGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGCAGCCAATCAGAGC	43

[0117]

프로모터	서열	SEQ ID NO:
	GGCGCGCTCCGAAAGTTTCCTTTTATGGCGAGGCGGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAGCGCGCGGCGGGCGG	
인간 EF1-알파 (EF1-α)	CAACCTTTGGAGCTAAGCCAGCAATGGTAGAGGGAAGATTC TGCACGTCCCTTCCAGGCGGCCTCCCGTCACCACCCCCCCC AACCCGCCCCGACCGGAGCTGAGAGTAATTCATACAAAAGG ACTCGCCCCTGCCTTGGGGAATCCCAGGGACCGTCGTTAAAC TCCCCTAACGTAGAACCCAGAGATCGCTGCGTTCCCGCCCC CTCACCCGCCCCGCTCTCGTCATCACTGAGGTGGAGAATAGCA TGCGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACAT CGCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTGCGCAAT TGAACGGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGGGGGTAACTGGGA AAGTGATGTCGTGACTGGCTCCGCCTTTTCCCGAGGGTGG GGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTT	44
인간 CamKIIa (CaMKIIa)	ACTTGTGGACAAAGTTTGTCTATTCCACCTCCTCCAGGCCCT CCTTGGGTCCATCACCCAGGGGTGCTGGGTCCATCCCACCC CCAGGCCACACAGGCTTGCAGTATTGTGTGCGGTATGGTCA GGGCGTCCGAGAGCAGGTTTCGCAGTGGAAGGCAGGCAGGT GTTGGGGAGGCAGTTACCGGGCAACGGGAACAGGGCGTTT TGGAGGTGGTTGCCATGGGGACCTGGATGCTGACGAAGGCT CGCGAGGCTGTGAGCAGCCACAGTGCCCTGC	48
HSP70	CCTGCAGGGCCGCCACTCCCCCTCCTCTCAGGGTCCCTGT CCCCTCCAGTGAATCCCAGAAGACTCTGGAGAGTTCTGAGCA GGGGGCGGCACTCTGGCCTCTGATTGGTCCAAGGAAGGCTG GGGGGCAGGACGGGAGGCGAAAACCCTGGAATATTCCCGAC CTGGCAGCCTCATCGAGCTCGGTGATTGGCTCAGAAGGGAA AAGGCGGGTCTCCGTGACGACTTATAAAAAGCCCAGGGGCAA GCGGTCCGGATAACGGCTAGCCTGAGGAGCTGCTGCGACAG TCCACTACCTTTTTCGAGAGTACTCCCGTTGTCCAAGGCTT CCCAGAGCGAACCTGTGCGGCTGCAGGCACCGGCGCGTCGA GTTTCCGGCGTCCGGAAGGACCGAGCTCTTCTCGCGGATCCA	115

[0118]

프로모터	서열	SEQ ID NO:
	GTGTTCCGTTTCCAGCCCCAATCTCAGAGCGGAGCCGACAGAGAGCAGGGAACCC	
UBC	GATCTGGCCTCCGCGCCGGGTTTGGCGCCTCCCGCGGGCGCCCCCTCCTCACGGCGAGCGCTGCCACGTCAGACGAAGGGCGCAGGAGCGTCCTGATCCTTCCGCCCGGACGCTCAGGACAGCGGCCGCTGCTCATAAGACTCGGCCTTAGAACCCAGTATCAGCAGAAGGACATTTAGGACGGGACTTGGGTGACTCTAGGGCACTGGTTTTCTTTCCAGAGCGGAACAGGCGAGGAAAAGTAGTCCCTTCTCGGCGATTCTGCGGAGGGATCTCCGTGGGGCGGTGAACGCCGATGATTATATAAGGACGCGCCGGGTGTGGCACAGCTAGTCCGTGCGAGCCGGGATTTGGGTGCGGTTCTTGTGTTGTGGATCGCTGTGATCGTCACTTGGTGA TAGCGGGCTGCTGGGCTGGCCGGGCTTTCGTGGCCGCCGGGCGCTCGGTGGGACGGAAGCGTGTGGAGAGACCGCAAGGGCTGTAGTCTGGGTCCGCGAGCAAGGTTGCCCTGAACTGGGGTTGGGGGAGCGCAGCAAAATGGCGGCTGTTCCCGAGTCTTGAATGGAAGACGCTTGTGAGGCGGGCTGTGAGGTCGTTGAAACAAGGTGGGGGGCATGGTGGGCGGCAAGAACCAAGTCTTGAGGCCTTCGTAATGCGGGAAAGCTCTTATTCGGGTGAGATGGGCTGGGGCACCATCTGGGGA CCCTGACGTGAAGTTTGTCACTGACTGGAGA ACTCGTTTTGTGCTCTGTTGCGGGGGCGGCAGTTATGCGGTGCCGTTGGGCAGTGCACCCGTACCTTTGGGAGCGCGCCCTCGTCGTGTCGTGACGTCACCCGTTCTGTTGGCTTATAATGCAGGGTGGGGCCACCTGCCGGTAGGTGTGCGGTAGGCTTTTCTCCGTGCGAGGACGAGGGTTCGGGCCTAGGGTAGGCTCTCCTGAATCGACAGGCGCCGACCTCTGGTGAGGGAGGGATAAGTGAGGCGTCAGTTTCTTTGGTGGTTTTATGTACCTATCTTCTTAAGTAGCTGAAGCTCCGGTTTTGAACTATGCGCTCGGGTTGGCGAGTGTGTTTTGTGAAGTTTTTTAGGCACCTTTTGAAATGTAATCATTTGGGTCAATATGTAATTTTCAGTGTTAGACTAGTAAATTGTCGCCTAAATTCTGGCCGTTTTTGGCTTTTTTGTAGACGAAG	116

[0119]

[0120]

[0068] 특정 구체예에서, 백터 계놈은 SEQ ID NO: 31과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 백터 계놈은 SEQ ID NO: 32와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 백터 계놈은 SEQ ID NO: 33과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 백터 계놈은 SEQ ID NO: 34와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 백터 계놈은 SEQ ID NO: 35와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 백터 계놈은 SEQ ID NO: 36과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 백터 계놈은 SEQ ID NO: 37과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 백터 계놈은 SEQ ID NO: 38과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 백터 계놈은 SEQ ID NO: 39와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 백터 계놈은 SEQ ID NO: 40과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포

함한다. 특정 구체예에서, 벡터 게놈은 SEQ ID NO: 41과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 벡터 게놈은 SEQ ID NO: 42와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 벡터 게놈은 SEQ ID NO: 43과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 벡터 게놈은 SEQ ID NO: 44와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 벡터 게놈은 SEQ ID NO: 48과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 벡터 게놈은 SEQ ID NO: 115와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 벡터 게놈은 SEQ ID NO: 116과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0121] [0069] 프로모터의 추가의 예시적인 예는 원숭이 바이러스 40으로부터의 SV40 후기 프로모터, 배칼로바이러스 다면체 인핸서/프로모터 요소, 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제(HSV tk), 사이토메갈로바이러스(CMV)로부터의 즉시 초기 프로모터 및 LTR 요소를 포함하는 다양한 레트로바이러스 프로모터이다. 매우 다양한 다른 프로모터가 공지되어 있고 일반적으로 이용 가능하며, 많은 이러한 프로모터의 서열은 GenBank 데이터베이스와 같은 서열 데이터베이스에서 이용 가능하다.

[0122] [0070] 일부 경우에, 본 개시의 벡터는 인핸서, 인트론, 폴리-A 신호, 2A 펩티드 인코딩 서열, WPRE(우드척 간염 바이러스 전사 후 조절 요소), 및 HPRE(B형 간염 전사 후 조절 요소)로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 조절 요소를 추가로 포함한다. 특정 구체예에서, 벡터는 돌연변이체 또는 변형된 WPRE(집합적으로 WPRE(x)로 지칭됨, 예를 들어, SEQ ID NO: 62-67 또는 70 중 어느 것에 개시된 WPRE 또는 돌연변이체 또는 변형된 WPRE, 선택적으로 SEQ ID NO: 63에 개시된 변형된 WPRE(WPRE Mut6; 문헌[Zanta-Boussif, M., Charrier, S., Brice-Ouzet, A. et al. Validation of a mutated PRE sequence allowing high and sustained transgene expression while abrogating WHV-X protein synthesis: application to the gene therapy of WAS. *Gene Ther* 16, 605-619 (2009). <https://doi.org/10.1038/gt.2009.3>]) 참조를 포함한다. 특정 구체예에서, 변형된 WPRE는 WHV-X 단백질의 시작 코돈의 변형을 포함하여, 이의 발현을 방지한다.

[0123] [0071] 일부 구체예에서, 벡터는 CMV 인핸서를 포함한다.

[0124] [0072] 특정 구체예에서, 벡터는 하나 이상의 인핸서를 포함한다. 특정 구체예에서, 인핸서는 CMV 인핸서 서열, GAPDH 인핸서 서열, β-액틴 인핸서 서열, 또는 EF1-α 인핸서 서열이다. 상기의 서열은 당 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, CMV 즉시 초기(IE) 인핸서의 서열은 SEQ ID NO: 50이다.

[0125] **SEQ ID NO: 50**

```
acttacggtat aatggcccgccg cttgctgacc gcccaacgac ccccgcccat tgacgtcaat      60
aatgacggtat gttcccatag taacgccaat agggactttc cattgacgctc aatgggtgga      120
gtatttcagg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg tatcatatgc caagtacgcc      180
ccctattgac gtcaatgacg gtaaatggcc cgcctggcat tatgcccagt acatgacctt      240
atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc atcgcattata cca          293
```

[0126] [0073] 특정 구체예에서, 벡터는 하나 이상의 인트론을 포함한다. 특정 구체예에서, 인트론은 토끼 글로빈 인트론 서열, 닭 β-액틴 인트론 서열, 합성 인트론 서열, SV40 인트론, 또는 EF1-α 인트론 서열이다.

[0128] [0074] 특정 구체예에서, 벡터는 폴리A 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 폴리A 서열은 토끼 글로빈 폴리A 서열, 인간 성장 호르몬 폴리A 서열, 소 성장 호르몬 폴리A 서열, PGK 폴리A 서열, SV40 폴리A 서열, 또는 TK 폴리A 서열이다. 일부 구체예에서, 폴리-A 신호는 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 신호(bGHPA)일 수 있다.

[0129] [0075] 특정 구체예에서, 벡터는 하나 이상의 전사체 안정화 요소를 포함한다. 특정 구체예에서, 전사체 안정화 요소는 WPRE 서열, HPRE 서열, 스캐폴드-부착 영역, 3' UTR, 또는 5' UTR이다. 특정 구체예에서, 벡터는 5' UTR 및 3' UTR 둘 모두를 포함한다.

[0130] [0076] 일부 구체예에서, 벡터는 표 2로부터 선택된 5' 비번역 영역(UTR)을 포함한다. 일부 구체예에서, 벡터 게놈은 SEQ ID NO: 51-61과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0131] 표 2

5' 비번역 영역	서열	SEQ ID NO:
인간 베타-액틴 엑손/인트론	CGCGTCCGCCCGCGAGCACAGAGCCTCGCCTTTGCCGATC CGCCGCCCGTCCACACCCGCCGCCAGGTAAGCCCGGCCAG CCGACCGGGGATGCGGCCGCGGCCCTTCGCCCGTGCAGA GCCGCCGTCTGGGCCGACGCGGGGGCGCATGGGGCGGA ACCGGACCGCGTGGGGGGCGGGGAGAAGCCCTGGGC CTCCGGAGATGGGGACACCCACGCCAGTTCGCAGGCG CGAGGCCGCGCTCGGGCGGGCGCTCCGGGGGTGCCGC TCTCGGGGCGGGGCAACCGCGGGGTCTTTGTCTGAGCC GGGTCTTTGCCAATGGGGATCGCACGGTGGGCGCGCGTA GCCCCCGTCAGGCCGGTGGGGGCTGGGGCGCCATGCGC GTGCGCGCTGGTCTTTGGGGCTAACTGCGTGCAGCGCTG GGAATTGGCGCTAATTGCGCGTGCAGCGTGGGACTCAATG GCGCTAATCGCGCGTGCCTTTGGGGCCCGGGCGCTTGC CCACTTCTGCCGAGCCGCTGGCGCCGAGGGTGTGGCC GCTGCGTGCAGCGCGCGACCCGGTCCGCTGTTTGAACCGG GCGGAGGCGGGGCTGGCGCCCGTTGGGAGGGGGTTGGG GCCTGGCTTCTTCCGCGCGCCGCGGGGACGCCTCCGACC AGTGTTCCTTTATGGTAATAACGCGGCCGGCCCGGCT TCCTTTGTCCCAATCTGGGGCGCGCCGGCGCCCTGG CGCCCTAAGGACTCGGCGCGCCGGAAGTGCCAGGGCGG CAGCGGCTGCTCTTGCGCGCCCGAGGTGACTATAGCCTT CTTTTGTGCTTTGATAGTTCGCCAGCCTCTGCTAACCATGT TCATGCCTTCTTCTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGC TGGTTATTGTGCTGTCTCATCATTTTGGCAAAGAATTC	51
닭 베타-액틴 엑손/인트론 + 토끼 글로빈 인트론	GTCGCTGCGCGTGCCTTCGCCCGTGCCCGCTCCGCCG CCGCCTCGCGCCGCCCGCCCGGCTCTGACTGACCGCGTT ACTCCACAGGTGAGCGGGGGGACGGCCCTTCTCTCCG GGCTGTAATTAGCGCTTGGTTAATGACGGCTTGTTCCTT TCTGTGGCTGCGTGAAAGCCTTGAGGGGCTCCGGGAGGGC CCTTTGTGCGGGGGGAGCGGCTCGGGGGGTGCGTGCCTGT GTGTGTGCGTGGGGAGCGCCGCTGCGGCTCCGCGCTGCC CGGCGGCTGTGAGCGCTGCGGGCGCGCGCGGGGCTTGT GCGCTCCGCAGTGTGCGGAGGGGAGCGCGCCGGGGG GGTGCCCGCGGTGCGGGGGGGGCTGCGAGGGGAACAAA GGCTGCGTGCGGGGTGTGTGCGTGGGGGGGTGAGCAGGG GGTTGGGGCGGTCGGTTCGGGCTGCAACCCCTGCACC CCCCTCCCGAGTTGCTGAGCACGGCCCGGCTTCGGGTGC GGGGCTCCGTACGGGGCGTGGCGCGGGGCTCGCCGTGCC GGGCGGGGGGTGGCGGCAGGTGGGGGTGCCGGGCGGGG GGGGCCCTCGGGCCGGGAGGGCTCGGGGAGGGGCG CGGCGGCCCGGAGCGCGCGGGGCTGTCGAGGCGCGGC GAGCCGAGCCATTGCCTTTATGGTAATCGTGCAGAGG GCGCAGGGACTTCTTTGTCCCAATCTGTGCGGAGCCGA AATCTGGGAGGCGCCGCCACCCCTCTAGCGGGCGCGG	52

[0132]

	GGCGAAGCGGTGCGGCGCCGGCAGGAAGGAAATGGGCGG GGAGGGCCTTCGTGCGTTCGCCGCGCCGCGTCCCCTTCTC CCTCTCCAGCCTCGGGGCTGTCCGCGGGGGGACGGCTGCC TTCCGGGGGGGACGGGGCAGGGCGGGGTTCCGGCTTCTGGC GTGTGACCGGCGGCTCTAGAGCCTCTGCTAACCATGTTCA TGCCCTTCTTTTTCTACAGCTCCTGGGCAACGTGCTGG TTATTGTGCTGTCTCATCATTTTGGCAAAGAATTC	
SV40 인트론 (키메라 인트론 서열)	GGTAAGTTTAGTCTTTTTGTCTTTTATTTTCAGGTCCCAGAT CCGGTGGTGGTGCAAATCAAAGAAGTCTCCTCAGTGGAT GTTGCCTTTACTTCTAGGCCTGTACGGAAGTGTACTTCTG CTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGC	53
5' UTR-Syn1 Hs	AGTCTGCGGTGGGCAGCGGAGGAGTCGTGTGCTGCCTGAG AGCGCAGCTGTGCTCCTGGGCACCGCGCAGTCCGCCCCCG CGGCTCCTGGCCAGACCACCCCTAGGACCCCTGCCCAA GTCGCA	54
CMV IE 엑손	TCAGATCGCCTGGAGAGGCCATCCACGCTGTTTTGACCTC CATAGTGGACACCGGGACCGATCCAGCCTCCGCGCCCG GAACGGTGCATTGGAACGCGGATCCCCGTGCCAAGAGTG AC	55
<i>TPL-eBAG3</i> (아테노바이러스 유래 인핸서 요소)	CTCACTCTTCCGCATCGCTGTCTGCGAGGGCCAGCTGTT GGGCTCGCGGTTGAGGACAAACTCTTCGCGGTCTTCCAG TACTCTTGGATCGGAAACCCGTCGGCCTCCGAACGGTACT CCGCCACCGAGGACCTGAGCGAGTCCGCATCGACCGGA TCGGAAAACCTCTCGAGAAAAGGCGTCTAACAGTCACAGT CGCAAGGTAGGCTGAGCACCGTGGCGGGCGGCAGCGGGT GGCGGTGCGGGTGTGTTTCTGGCGGAGGTGCTGCTGATGAT GTAATTAAGTAGGCGGTCTGAGACGGCGGATGTTGCGA GGTGAGGTGTGGCAGGCTTGAGATCCAGCTGTTGGGGTGA GTAATCCCTCTAAAACGCGGCATTACTTCTGCGCTAAGA TTGTCAGTTTCAAAAACGAGGAGGATTTGATATTCACCT GGCCCCGATCTGGCCATACACTTGAGTGACAATGACATCCA CTTTGCCTTCTCTCCACAGGTGTCCACTCCAG	56
인간 EF1- $\alpha$ 인트론/엑손	CTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTG CCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTACGGGTTAT GGCCCTTGCCTGCTTGAATTAATTCCACCTGGCTCCAGTA CGTGATTTGATCCCGAGCTGGAGCCAGGGCGGGCCTT GCGCTTTAGGAGCCCTTCGCCTCGTGTGAGTTGAGGC CTGGCCTGGGCGCTGGGGCCCGCGGTGCGAATCTGGTGG CACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGC CATTTAAAATTTTTGATGACGTGCTGCGACGCTTTTTTCT GGCAAGATAGTCTTGATAATGCGGGCCAGGATCTGCACAC TGGTATTTTCGGTTTTTGGGCCCGCGCCGGCGACGGGGCC CGTGCGTCCAGCGCACATGTTCCGGCAGGGCGGGCCTGC GAGCGGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAG CTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCCGCTG TATCGCCCCGCCCTGGGCGCAAGGCTGGCCCCGTCGGCA CCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGCCCTG CTCCAGGGGGCTCAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAG	57

[0133]

	AGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCT TTCCGTCCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTAC CGGGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTGGAGCTTTT GGAGTACGTCGCTTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGC GATGGAGTTTCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTT AGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCCTTGGAAATTTG GCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAG ACAGTGGTTCAAAGTTTTTTCTCCATTTCAG	
인간 EF1- $\alpha$ , 인트론 A	GTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGGGCCTGGCCTCTTTA CGGGTTATGGCCCTTGCCTTGAATTACTTCCACCTGG CTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAA GTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCCTTAAGGAGCCCC TTCGCCTCGTGCTTGAAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGG GGCCGCCGCTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTC TCGCTGCTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGA TGAATGCTGCGACGCTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGT AAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTTCGGTTTTT GGGGCCGCGGGCGGACGGGGCCCGTGCCTCCAGCGC ACATGTTTCGGCAGGGCGGGCCCTGCGAGCGCGCCACCG AGAAATCGGACGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCTGCTC TGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCGTATCGCCCCGCCCTG GGCGCAAGGCTGGCCCGTTCGGCACCAAGTTGCGTGAGC GAAAAGATGGCCGCTTCCCGCCCTGCTGCAGGGAGCTCA AAATGGAGGACGCGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAG TCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTCCGTCCTCAGCCG TCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCAG GCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGCTT TAGGTTGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCA CACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCAC TTGATGTAATTCCTTGGAAATTTGCCCTTTTTGAGTTGG ATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTT TTTTCTCCATTTCAG	58
5' UTR 인간 CamKIIa	TCAGAAGCCCCGGGCTCGTCAGTCAAACCGGTTCTCTGTT TGCACCTCGCAGCACGGGCAGGCAAGTGGTCCCTAGGTTCC GGG	59
B-글로빈 인트론	GTGAGTCTATGGGACCCTTGATGTTTTCTTTCCCTTCTTTT CTATGGTTAAGTTCATGTCATAGGAAGGGGAGAAGTAACA GGGTACACATAATTGACCAAATCAGGGTAATTTTGCATTTG TAATTTTAAAAAATGCTTCTTCTTTTAAATAACTTTTGT TTATCTTATTTCTAATACTTTCCCTAATCTCTTTCTTTTCAGG GCAATAATGATACAATGTATCATGCCTTTTGCACCAATCT AAAGAATAACAGTGATAATTTCTGGGTAAAGGCAATAGCA ATATTTCTGCATATAAATATTTCTGCATATAAATTGTAAC GATGTAAGAGTTTCATATTGCTAATAGCAGCTACAATCC AGCTACCATTCTGCTTTTATTTTATGGTTGGGATAAAGGCTG GATTATTCTGAGTCCAAGCTAGGCCCTTTTGTCTAATCATGT TCATACCTCTTATCTTCTCCACAG	60
SV40 인트론 (긴 형태; 밑줄로)	<u>TCTAGAGGATCCGGTACTCGAGGA</u> ACTGAAAAACCAGAA <u>AGTTAACTGGTAAGTTTAGTCTTTTGTCTTTTATTTTCAGG</u> TCCCGGATCCGGTGGTGGTCAAATCAAAGAACTGCTCTCT	61

[0134]

표시된 5' 및 3' 확장)	CAGTGGATGTTGCCTTACTTCTAGGCCTGTACGGAAGTG TACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGC	
-----------------	--	--

[0135]

[0136]

[0077] 일부 구체예에서, 벡터는 표 3으로부터 선택된 3' 비번역 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 벡터 게놈은 SEQ ID NO: 62-70과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0137] 표 3

3' 비번역 영역	서열	SEQ ID NO:
WPRE(x) (돌연변이된 우드척 간염 조절 요소 - 버전 1)	AATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACT GGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGAT ACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGT ATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAAATCCTGGTTGCT GTCTCTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGT GGCCTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTG GTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTCCGGGAC TTTGCTTTCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATC GCCGCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGT TGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCAT CGTCTTTTCCCTGGCTGCTCGCTGTGTTGCCACCTGGATT CTGCGGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCTTCGGCCCTCA ATCCAGCGGACCTTCTTCCCGCGGCTGCTGCCGGCTCT GCGGCTCTTCCGCTCTTCGCTTCGCCCTCAGACGAGT CGGATCTCCCTTGGGCCGCTCCCGC	62
WPRE(x) (돌연변이된 우드척 간염 조절 요소 - 버전 2; WPRE Mut6)	TCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGT ATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACG CTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATG GCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAAATCCTGGTTGCTGTC TCTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGC GTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCACTGGTT GGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTCCGGGACTTT CGCTTTCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCC GCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGG GCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTC CTTTCCCTGGCTGCTCGCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGC GCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCTTCGGCCCTCAATCC AGCGGACCTTCTTCCCGCGGCTGCTGCCGGCTCTGCGG	63

[0138]

	CCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGA TCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCA	
WPRE(x) (돌연변이된 우드척 간염 조절 요소 - 버전 3)	TTCTGTTAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAG ATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTAT GTGGATACGCTGCTTAAATGCCTTTGTATCATGCTATTGC TTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCT GGTTGCTGTCTCTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAG GCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAAC CCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTT TCCGGGACTTTCGCTTTCGCCCTCCCTATTGCCACGCGCG AACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGG CTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGG GAAGCTGACGTCCTTTCGCGGGCTGCTCGCCTGTGTTGCC ACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTT CGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCTGCT GCCGGCTCTGCGGCCCTTTCGCTCTTCGCTTCGCCCT CAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCCA TGTATCTTTTTCACCTGTGCCTTGTTTTTGCCTGTGTTCCG CGTCTACTTTTCAAGCCTCCAAGCTGTGCCTTGGGCGGC TTTGGGGCATGGACATAGATCCCTATAAAGAATTTGGTTC ATCTTATCAGTTGTTGAATTTTCTCCTTTGGAC	64
CAAX	TGTGTGATAATG	65
EES	CTGTTCTCATCATCATATCAAGGTTATATACCATCAAT ATTGCCACAGATGTTACTTAGCCTTTTAAATTTCTCTAAT TTAGTGATATGCAATGATAGTTCTCTGATTCTGAGATT GAGTTTCTCATGTGAATGATTATTTAGAGTTTCTCTTCA TCTGTCAAATTTTGTCTAGTTTATTTTTACTGATTTG TAAGACTTCTTTTATAATCTGCATATTACAATCTCTTA CTGGGGTGTGCAAATATTTTCTGTCATTCTATGGCCTGA CTTTTCTTAATGGTTTTTAAATTTAAAAATAAGTCTTAAT ATTGATGCAATCTAATTAACAATCTTTTCTTTGTGGTTAG GACTTTGAGTCATAAGAAATTTTCTCTACTGAAGTCA TGATGGCATGCTTCTATATTTTTCTAAAAAGATTAAAG TTTTGCCTTCTCCATTTAGACTTATAATTCAGTGAATTTT TTTGTGTGATGGTATGACATATGGGTTCCCTTTATTTTT TACATATAAATATATTTCCCTGTTTTCTAAAAAAGAAAA AGATCATCATTTCCCATTTGAAAAATGCCATATTTTTTCA TAGGTCACCTACATATATCAATGGGTCTGTTTCTGAGCTC TACTCTATTTTATCAGCCTCACTGTCTATCCCCACACATCT CATGCTTTGCTCTAAATCTTGATATTTAGTGAACATTCT	66

[0139]

	<p>TTCCCATTTTGTCTACAAGAATATTTTGTATTGTCTTT GGGCTTCTATATACATTTTGAAATGAGGTGACAAGTTA</p>	
<p>HPRE</p>	<p>ATAACAGGCCTATTGATTGGAAAGTTTGTCAACGAATTGT GGGCTTTTGGGGTTTGTGCCCCCTTTACGCAATGTGGA TATCTGCTTAAATGCCTTATATGCATGTATACAAGCAA AACAGGCCTTTACTTTCTCGCAACTTACAAGGCCTTTCT CAGTAAACAGTATATGACCCTTTACCCCGTTGCTCGGCAA CGGCCTGGTCTGTGCCAAGTGTGCTGACGCAACCCCA CTGGTTGGGGCTTGCCATAGGCCATCAGCGCATGCGTG GAACCTTTGTGTCTCCTCTGCCGATCCATACTGCGGAACT CCTAGCCGCTTGTGCTCGCAGCAGGTCTGGAGCAAAC CTCATCGGGACCGACAATTCTGTGCTACTTCCCAGCAAGT ATACATCGTTTTCCATGGCTGTAGGCTGTGCTGCCAACTG GATCTGCGCGGGACGTCCTTTGTTTACGTCCCGTCCGCG CTGAATCCCGCGGACGACCCCTCCCGGGCCGCTTGGGG CTTACCGCCCGCTTCTCCGCTGCGCGTACCGTCCGACCA CGGGGCGCACCTCTCTTTACGCGGACTCCCGTCTGTGCC TTCTCATCTGCCGACCGTGTGCACTTCGCTTCACCTCTG CACGTGCGATGGAGGCCACCGTGAACGCCACCGGAACC TGCCAAAGGTCTTGATAAGAGGACTCTTGGACTTTCAGC AATGTCATC</p>	<p>67</p>
<p>R2V17 (HepB 유래 인헨서 요소)</p>	<p>TTCTGTAAACAGGCCTATTGATTGGAAAGTTTGTCAACG AATTGTGGGTCTTTTGGGGTTTGTGCCCCCTTTACGCAA TGTGGATATCTGCTTAAATGCCTTATATGCATGTATAC AAGCAAAACAGGCCTTTACTTTCTCGCAACTTACAAGGC CTTTCTCAGTAAACAGTATATGACCCTTTACCCCGTTGCT CGGCAACGGCCTGGTCTGTGCCAAGTGTGCTGACGCA ACCCCACTGGTTGGGGCTTGCCATAGGCCATCAGCGC ATGCGTGGAACCTTTGTGTCTCCTCTGCCGATCCATACTG CGGAACTCCTAGCCGCTTGTGCTCGCAGCTGGACTGG AGCAAACCTCATCGGGACCGACAATTCTGTGCTACTCTCC CGCAAGCACTCACCGTTCCGCGGCTGCTCGCCTGTGTTG CCACTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGTACTGCC TTCCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCTTCCCGCGGCCTG CTGCCGGCTCTGCGGCCTTCCGCCTTTCGCCTTCGCC CTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCTCCCGCC CATGTATCTTTTACCTGTGCCTTGTGCTGCTGTGTTTC CGGCTCTACTTTTCAAGCCTCCAAGCTGTGCCTTGGGCG GCTTTGGGGCATGGACATAGATCCCTATAAAGAATTTGG TTCATCTTATCAGTTGTGAATTTCTTCCTTTGGAC</p>	<p>68</p>

[0140]

3'UTR(클로빈)	GCTGGAGCCTCGGTAGCCGTTCTCCTGCCCGCTGGGCCT CCCAACGGGGCCCTCCTCCCTCCTTGCACCGGCCCTCCT GGTCTTTGAATAAA	69
WPRE(r)	ATTCGAGCATCTTACCGCCATTTATCCCATATTTGTTCTG TTTTCTTGATTGGGTATACATTTAAATGTTAATAAAAC AAAATGGTGGGGCAATCATTACATTTTTAGGGATATGTA ATTACTAGTTCAGGTGTATTGCCACAAGACAAACATGTTA AGAACTTTCCCGTTATTTACGCTCTGTTCTGTAAATCA ACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGATATT CTTAACATGTTGCTCCTTTTACGCTGTGTGGATATGCTG CTTAAATGCCTCTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTACGGCT TTCGTTTTCTCCTCCTTGTATAAAATCCTGGTTGCTGTCTCT TTATGAGGAGTTGTGGCCCGTGTCCGTC AACGTGGCGTG GTGTGCTCTGTGTTTGCTGACGCAACCCCACTGGCTGGG GCATTGCCACCACCTGTCAACTCCTTTCTGGGACTTTCGC TTCCCTCCCGATCGCCACGGCAGAACTCATCGCCGCC TGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTAGGTTGCTGGGC ACTGATAATTCCGTGGTGTGTGCGGGAAGGGCC	70

[0141]

[0142]

[0078] 일부 구체예에서, 벡터는 표 4로부터 선택된 폴리아데닐화(폴리A) 신호를 포함한다. 일부 구체예에서, 폴리A 신호는 SEQ ID NO: 71-75와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0143] 표 4

폴리-아데닐화 부위	서열	SEQ ID NO:
토끼 글로빈 (pAGlobin-Oc)	TGGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTG TTGGAATTTTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGAACATATGG GAGGGCAAATCATTTAAAACATCAGAATGAGTATTTGGT TTAGAGTTTGGCAACATATGCCCATATGCTGGCTGCCAT GAACAAAGGTGGCTATAAAGAGGTCATCAGTATATGA AACAGCCCCCTGCTGTCCATTCCCTATTCCATAGAAAAG CCTTGACTTGAGGTTAGATTTTTTTATATTTTGTTTTGTG TTATTTTTTCTTTAACATCCCTAAAATTTTCCTTACATGT TTTACTAGCCAGATTTTCTCCTCTCCTGACTACTCCCA GTCATAGCTGTCCCTCTTCTTATGGAGATC	71
소 성장 호르몬 (pAGH-Bt - 버전 1)	TTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCGTCCTTCC TTGACCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAA TAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGT CATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAA GGGGGAGGATTGGGAATACAATAGCAGGCATGCTGGGG ATGCGGTGGGCTCTATGGGTACCCAGGTGCTGAAGAATT GACCCGGTTCCTCCTGGG	72
소 성장 호르몬 (pAGH-Bt - 버전 2)	TTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTCCCCGTCCTTCC TTGACCTGGAAGGTGCCACTCCCCTGTCCTTTCCTAA TAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTGTCTGAGTAGGTGT CATTCTATTCTGGGGGTGGGGTGGGGCAGGACAGCAA GGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGCAGGCATGCTGGGG ATGCGGTGGGCTCTATGGGTACCCAGGTGCTGAAGAATT GACCCGGTTCCTCCTGGG	73
소 성장 호르몬 (pAGH-Bt - 버전 3)	CTGTGCCTTCTAGTTGCCAGCCATCTGTTGTTTGCCCTC CCCCGTGCCTTCCCTGACCCTGGAAGGTGCCACTCCCAC TGTCCTTTCCTAATAAAAATGAGGAAATTGCATCGCATTG TCTGAGTAGGTGTCATTCTATTTCTGGGGGGTGGGGTGGG	74

[0144]

	GCAGGACAGCAAGGGGGAGGATTGGGAAGACAATAGC AGGCATGCTGGGGATGCGGTGGGCTCTATGG	
인간 성장 호르몬 (pAGH-Hs)	CTGCCCCGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCT CTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCACCAGC CTTGTCCTAATAAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACT AGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGTGG TATGGAGCAAGGGGCCCAAGTTGGGAAGAAACCTGTAG GGCCTGC	75

[0145]

[0146]

[0079] 예시적인 벡터 계놈은 도 1-8에 도시되며; SEQ ID NO: 107-114로 제공된다. 일부 구체예에서, 벡터 계놈은 선택적으로 ITR 서열의 유무와 함께 SEQ ID NO: 26-30 및 76-95 중 어느 하나와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 필수적 요소로 하여 구성되거나(consists essentially of), 또는 구성된다.

[0147]

[0080] 특정 구체예에서, 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 5' ITR; MHCK7 프로모터; SV-40 키메라 인트론, BAG3

트랜스진; WPRE(x) 요소; 인간 GH 폴리(A) 신호(hGH) 서열; 및 3' ITR을 포함한다. 벡터 게놈은 5'에서 3' 순서로 폴리뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 107; 또는 상기 각각과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 게놈은 AAV9 또는 AAVrh74 벡터에 패키징된다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 게놈은 AAVrh74 벡터에 패키징된다.

[0148] SEQ ID NO: 107

```

ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaetgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcggggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg
120
gccaaactcca tcactagggg ttctctctga ggacgcgtac ccttcagatt aaaaataact
180
gaggttaaggg cctgggtagg ggaggtgggt tgagacgctc ctgtctctcc tctatctgcc
240
catcggccct ttggggagga ggaatgtgcc caaggactaa aaaaaggcca tggagccaga
300

```

[0149]

```

ggggcgaggg caacagacct ttcatgggca aaccttgggg ccctgctgtc tagcatgccc
360
cactacgggt ctaggctgcc catgtaagga ggcaaggcct ggggacacc gagatgcctg
420
gttataatta acccagacat gtggctgccc ccccccccc aacacctgct gcctctaaaa
480
ataaccctgt ccctgggtga tcccctgcat gcgaagatct tcgaacaagg ctgtggggga
540
ctgagggcag gctgtaacag gcttgggggc cagggcttat acgtgcctgg gactcccaaa
600
gtattactgt tccatgttcc cggcgaaggg ccagctgtcc cccgccagct agactcagca
660
cttagttag gaaccagtga gcaagtcatg ccttggggca gccatacaa ggccatgggg
720
ctgggcaagc tgcacgctg ggtccgggggt gggcacgggt cccgggcaac gagctgaaag
780
ctcatctgct ctcaagggcc cctccctggg gacagcccct cctggctagt cacaccctgt
840
aggctcctct atataacca ggggcacag ggctgccctc attctaccac cacctccaca
900
gcacagacag aactcagga gccagccagg gtaagtttag tctttttgtc ttttatttca
960
ggtcccggat cgggtggtg tgcaaatcaa agaactgctc ctcaagtgat gttgccttta
1020
cttctaggcc tgtacggaag tgttacttct gctctaaaag ctgcggaatt gtaccgcgc
1080
caccATGagc gccgccacc actcgccat gatgcaggtg ggcgcggca acggtgaccg
1140
cgaccctttg cccccggat gggagatcaa gatcgaccg cagaccggct ggcccttctt
1200
cgtggaccac aacagcgcga ccaactcgtg gaacgaccg cgcgtgccct ctgagggccc
1260
caaggagact ccatcctctg ccaatggccc ttcccgggag ggctctaggc tgccgcctgc
1320
tagggaaggg cacctgtgt acccccagct ccgaccaggc tacattccca ttctgtgtct
1380
ccatgaaggg gctgagaacc ggacagtgca cccttccat gtctatccc agcctgggat
1440
gcagcgattc cgaactgagg cggcagcagc ggctcctcag aggtcccagt cacctctgcy
1500
gggcatgcca gaaaccactc agccagataa acagtgtgga caggtggcag cggcggcggc
1560
agcccagccc ccagcctccc acggacctga gcggtcccag tctccagctg cctctgactg
1620
ctcatcctca tcctcctcgg ccagcctgcc ttccctcggc aggagcagcc tgggcagtca
1680
ccagctcccg cgggggtaca tctccattcc ggtgatacac gagcagaacg ttaccgggcc
1740
agcagcccag ccctccttcc accaagccca gaagacgcac taccagcgc agcaggggga
1800
gtaccagacc caccagcctg tgtaccacaa gatccagggg gatgactggg agccccggcc
1860
cctgcggggc gcatccccgt tcaggtcatc tgtccaggtg gcatcgagcc gggagggctc
1920
accagccagg agcagcacgc cactccactc cccctcggcc atccgtgtgc acaccgtgtt
1980

```

[0150]

cgacaggcct cagcagccca tgacccatcg agaaactgca cctgtttccc agcctgaaaa  
 2040  
 caaaccagaa agtaagccag gccagttgg accagaactc cctcctggac acatcccaat  
 2100  
 tcaagtgatc cgcaaagagg tggattctaa acctgtttcc cagaagcccc cacctccctc  
 2160  
 tgagaaggta gaggtgaaag tccccctgc tccagttcct tgtcctcctc ccagccctgg  
 2220  
 cccttctgct gtcccctctt cccccaagag tgtggctaca gaagagaggg cagccccag  
 2280  
 cactgccctc gcagaagcta cacctccaaa accaggagaa gccgaggctc ccccaaaaca  
 2340  
 tccaggagtg ctgaaagtgg aagccatcct ggagaaggta caggggctgg agcaggctgt  
 2400  
 agacaacttt gaaggcaaga agactgacaa aaagtacctg atgatcgaag agtatattgac  
 2460  
 caaagagctg ctggccctgg attcagtgga ccccaggga cgagccgatg tgcgtcaggc  
 2520  
 caggagagac ggtgtcagga aggttcagac catcttgaa aaacttgaac agaaagccat  
 2580  
 tgatgtccca ggtcaagtcc aggtctatga actccagccc agcaaccttg aagcagatca  
 2640  
 gccactgcag gcaatcatgg agatgggtgc cgtggcagca gacaaggga agaaaaatgc  
 2700  
 tggaaatgca gaagatcccc acacagaaac ccagcagcca gaagccacag cagcagcgac  
 2760  
 ttcaaaccctc agcagcatga cagacaccctc tggtaaccctc gcagcaccgT AGtcaacctc  
 2820  
 tggattacaa aatttgtgaa agattgactg gtattcttaa ctatgttgc ccttttacgc  
 2880  
 tatgtggata cgctgcttta atgcctttgt atcatgctat tgcttcccg atggctttca  
 2940  
 ttttctcctc cttgtataaa tcttggttgc tgtctcttta tgaggagtgt tggcccgttg  
 3000  
 tcaggcaacg tggcgtggtg tgcactgtgt ttgctgacgc aacccccact ggttggggca  
 3060  
 ttgccaccac ctgtcagctc ctttccggga ctttcgcttt ccccctcctc attgccacgg  
 3120  
 cggaactcat cgccgcctgc cttgcccgct gctggacagg ggctcggctg ttgggactg  
 3180  
 acaattccgt ggtgtgtgctc gggaaatcat cgtcctttcc ttggctgctc gctgtgttg  
 3240  
 ccacctggat tctgcgcggg acgtccttct gctacgtccc ttcggccctc aatccagcgg  
 3300  
 accttccctc ccgcgccctg ctgccggctc tgcggcctct tccgctctt cgccttcgcc  
 3360  
 ctcagacgag tcggatctcc ctttgggccc cctccccgca ctgcccgggt ggcatccctg  
 3420  
 tgaccctcc ccagtgcctc tcttgccct ggaagttgcc actccagtgc ccaccagcct  
 3480  
 tgtcctaata aaattaagtt gcatcatttt gtctgactag gtgtccttct ataataattat  
 3540  
 ggggtggagg ggggtggat ggagcaagg gccaagttg ggaagaaacc tgtagggcct  
 3600  
 gccctaagga ggaaccctca gtgatggagt tggccactcc ctctctgcgc gctcgtcgc  
 3660

[0151]

tcactgagggc cgggcgacca aaggtcggcc gacgcccggg ctttgcccgg gcggcctcag  
 3720  
 tgagcgagcg agcgcgcaga gagggagtgg ccaa  
 3754

[0152]

[0153]

[0081] 특정 구체예에서, 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 5' ITR; hTNNT2 프로모터; BAG3 트랜스진; WPRE(x) 요소; 인간 GH 폴리(A) 신호(hGH) 서열; 및 3' ITR을 포함한다. 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 폴리뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 108; 또는 상기 각각과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 계놈은 AAV9 또는 AAVrh74 벡터에 패키징된다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 계놈은 AAVrh74 벡터에 패키징된다.

[0154] SEQ ID NO: 108

```

ttggccaactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60
cgtcggggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag agagggagtg
120
gccaaactcca tcactagggg ttctctctga ggacgcgtct cagtccatta ggagccagta
180
gcctggaaga tgtctttacc cccagcatca gttcaagtgg agcagcacat aactcttgcc
240
ctctgccttc caagattctg gtgctgagac ttatggagtg tcttgagggt tgccttctgc
300
cccccaacc tgctcccagc tggccctccc aggcctgggt tgctggcctc tgctttatca
360
ggattctcaa gagggacagc tggtttatgt tgcattgactg ttccctgcat atctgctctg
420
gttttaata gcttatctga gcagctggag gaccacatgg gcttatatgg cgtggggtag
480
atgttcctgt agccttgtcc ctggcacctg ccaaaatagc agccaacacc ccccacccc
540
accgccatcc ccctgcccc cccgtcccct gtgcgacatt cctccctccg cagggtctggc
600
tcaccaggcc ccagcccaca tgctgctta aagccctctc catcctctgc ctcaccctgt
660
ccccgctgag actgagcaga cgctccagg atctgtcggc aggccaccAT Gagcggccgc
720
accactcgc ccatgatgca ggtggcgtcc ggcaacggtg accgcgacc tttgcccccc
780
ggatgggaga tcaagatcga cccgcagacc ggctggccct tcttctgtga ccacaacagc
840
cgcaccacta cgtggaacga cccgcgcgtg ccctctgagg gcccgaagga gactccatcc
900
tctgccaatg gcccttccc ggagggctct aggctgccg ctgctagga aggccaccct
960
gtgtaccccc agctccgacc aggctacatt cccattcctg tgctccatga aggcgctgag
1020
aaccggcagg tgcacccttt ccatgtctat cccagcctg ggatgcagcg attccgaact
1080

```

[0155]

gaggcggcag cagcggctcc tcagaggtcc cagtcacctc tgcggggcat gccagaaacc  
 1140  
 actcagccag ataaacagtg tggacaggtg gcagcggcgg cggcagccca gccccagcc  
 1200  
 tcccacggac ctgagcggtc ccagtctcca gctgcctctg actgctcatc ctcatcctcc  
 1260  
 tcggccagcc tgccttctc cggcaggagc agcctgggca gtcaccagct cccgcggggg  
 1320  
 tacatctcca ttccggtgat acacgagcag aacgttacc ggccagcagc ccagccctcc  
 1380  
 ttccaccaag cccagaagac gcactaccca gcgcagcagg gggagtacca gaccaccag  
 1440  
 cctgtgtacc acaagatcca ggggatgac tgggagcccc ggccctgcg ggcgcatcc  
 1500  
 ccgttcaggt catctgtcca gggtgcatcg agccgggagg gctcaccagc caggagcagc  
 1560  
 acgccactcc actccccctc gccatccgt gtgcacaccg tggtcgacag gcctcagcag  
 1620  
 cccatgacct atcgagaac tgcacctgtt tcccagcctg aaaacaaacc agaaagtaag  
 1680  
 ccaggcccag ttggaccaga actccctcct ggacacatcc caattcaagt gatccgcaaa  
 1740  
 gaggtggatt ctaaactgtt ttcccagaag cccccacctc cctctgagaa ggtagaggtg  
 1800  
 aaagttcccc ctgctccagt tccttgtcct cctcccagcc ctggcccttc tgctgtcccc  
 1860  
 tcttccccca agagtgtggc tacagaagag agggcagccc ccagcactgc cctgcagaa  
 1920  
 gctacacctc caaaaccagg agaagccgag gctcccccaa aacatccagg agtgctgaaa  
 1980  
 gtggaagcca tcctggagaa ggtacagggg ctggagcagg ctgtagacia ctttgaaggc  
 2040  
 aagaagactg acaaaaagta cctgatgatc gaagagtatt tgaccaaaga gctgctggcc  
 2100  
 ctggattcag tggaccccga gggacgagcc gatgtgcgtc aggccaggag agacggtgtc  
 2160  
 aggaagggtc agaccatctt ggaaaaactt gaacagaaaag ccattgatgt cccaggtcaa  
 2220  
 gtccaggtct atgaactcca gccagcaac cttgaagcag atcagccact gcaggcaatc  
 2280  
 atggagatgg gtgccgtggc agcagacaag ggcaagaaaa atgctggaaa tgcagaagat  
 2340  
 ccccacacag aaaccagca gccagaagcc acagcagcag cgacttcaaa ccccagcagc  
 2400  
 atgacagaca cccctggtaa cccagcagca ccgTAGtcaa cctctggatt acaaaatttg  
 2460  
 tgaaagattg actggtatcc ttaactatgt tgcctctttt acgctatgtg gatacgtgtc  
 2520  
 tttaatgcct ttgtatcatg ctattgcttc ccgatggct ttcattttct cctccttcta  
 2580  
 taaatcctgg ttgctgtctc tttatgagga gttgtggccc gttgtcaggc aacgtggcgt  
 2640  
 ggtgtgcaact gtgtttgctg acgcaacccc cactggttgg ggcatgcca ccacctgtca  
 2700  
 gctcctttcc gggactttcg ctttccccct ccctattgcc acggcggaac tcacgcccgc  
 2760

[0156]

ctgccttgcc cgctgctgga caggggctcg gctggtggc actgacaatt ccgtggtggt  
2820  
gtcgggaaa tcatcgctt ttccttggt gctcgctgt gttgccacct ggattctgcg  
2880  
cgggacgtcc ttctgctacg tcccttcggc cctcaatcca gcggacctt cttcccgcg  
2940  
cctgctgccc gctctgcggc ctcttcgcg tcttcgctt cgccctcaga cgagtggat  
3000  
ctccctttg gccgcctccc cgcaactgcc gggtggtatc cctgtgacct ctcccagtg  
3060  
cctctcctgg ccctggaagt tgccactcca gtgcccacca gccttgcct aataaaatta  
3120  
agttgcatca ttttgtctga ctagggtcc ttctataata ttatggggtg gaggggggtg  
3180  
gtatggagca aggggccc aa gttggaaga aacctgtagg gcctgccta aggaggaacc  
3240  
cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgctctcgc tcgctcactg aggccggcg  
3300  
accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcgcc tcagtgagcg agcgagcgcg  
3360  
cagagaggga gtggccaa  
3378

[0157]

[0158]

[0082] 특정 구체예에서, 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 5' ITR; HSP70 프로모터; BAG3 트랜스진; WPRE(x) 요소; 인간 GH 폴리(A) 신호(hGH) 서열; 및 3' ITR을 포함한다. 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 폴리뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 109; 또는 상기 각각과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 계놈은 AAV9 또는 AAVrh74 벡터에 패키징된다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 계놈은 AAVrh74 벡터에 패키징된다.

[0159]

**SEQ ID NO: 109**

ttggcactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcaactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60  
cgctcgggcca cctttggtcg ccgacctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg  
120  
gccaaactcca tcaactagggg ttcctcctga ggacgcgtcc tgcagggccg cccactcccc  
180  
cttcctctca gggctccctgt cccctccagt gaatcccaga agactctgga gagttctgag  
240  
cagggggggc cactctggcc tctgattggt ccaaggaagg ctggggggca ggacgggagg  
300  
cgaaaaccct ggaatattcc cgacctggca gcctcatcga gctcgggtgat tggctcagaa  
360  
gggaaaaggc gggctctcgt gacgacttat aaaagcccag gggcaagcgg tccggataac  
420  
ggctagcctg aggagctgct gcgacagtcc actacctttt tcgagagtga ctcccgttgt  
480  
cccaaggctt ccagagcga acctgtgctg ctgcaggcac cggcgcgctg agtttccggc  
540

[0160]

gtccggaagg accgagctct tctcgcggat ccagtgttcc gtttccagcc cccaatctca  
600  
gagcggagcc gacagagagc agggaaacccg ccaccATGag cgccgccacc cactcgccca  
660  
tgatgcaggt ggcgtccggc aacggtgacc gcgacccttt gcccccgga tgggagatca  
720  
agatcgaccc gcagaccggc tggcccttct tcgtggacca caacagccgc accactacgt  
780  
ggaacgaccc gcgcgtagcc tctgagggcc ccaaggagac tccatcctct gccaatggcc  
840  
cttcccggga gggctctagc ctgcccctg ctaggaagg ccaccctgtg tacccccagc  
900  
tccgaccagg ctacattccc attcctgtgc tccatgaagg cgctgagaac cggcaggtgc  
960  
accctttcca tgtctatccc cagcctggga tgcagcgatt ccgaactgag gcggcagcag  
1020  
cggctcctca gaggtcccag tcacctctgc ggggcatgcc agaaaccact cagccagata  
1080  
aacagtgtgg acaggtggca gcgcgggggc cagcccagcc ccagcctcc cacggacctg  
1140  
agcgggccca gtctccagct gcctctgact gctcatcctc atcctcctcg gccagcctgc  
1200  
cttctccgg caggagcagc ctgggcagtc accagctccc gcgggggtac atctccattc  
1260  
cggtgataca cgagcagaac gttaccggc cagcagccca gccctccttc caccaagccc  
1320  
agaagacgca ctaccagcg cagcagggg agtaccagac ccaccagcct gtgtaccaca  
1380  
agatccaggg ggatgactgg gagccccggc ccctgcgggc ggcacccccg ttcaggtcat  
1440  
ctgtccaggg tgcatcgagc cgggagggct caccagccag gagcagcacg cactccact  
1500  
ccccctgcc catccgtgtg cacaccgtgg tcgacaggcc tcagcagccc atgaccatc  
1560  
gagaaactgc acctgtttcc cagcctgaaa acaaaccaga aagtaagcca ggcccagttg  
1620  
gaccagaact ccctcctgga cacatcccaa ttcaagtgat ccgcaaagag gtggattcta  
1680  
aacctgtttc ccagaagccc ccacctcct ctgagaagg agaggtgaaa gttccccctg  
1740  
ctccagttcc ttgtcctcct ccagccctg gcccttctgc tgtcccctct tcccccaaga  
1800  
gtgtggctac agaagagagg gcagcccca gcaactgccc tgcagaagct acacctcaa  
1860  
aaccaggaga agccgaggct cccccaaaac atccaggagt gctgaaagtg gaagccatcc  
1920  
tggagaagg acaggggctg gagcaggctg tagacaactt tgaaggcaag aagactgaca  
1980  
aaaagtacct gatgatogaa gagtatttga ccaaagaget gctggccctg gattcagtgg  
2040  
accccgaggg acgagccgat gtgcgtcagg ccaggagaga cgggtgcagg aaggttcaga  
2100  
ccatcttga aaaacttga cagaaagcca ttgatgtccc aggtcaagtc caggtctatg  
2160  
aactccagcc cagcaacctt gaagcagatc agccactgca ggcaatcatg gagatgggtg  
2220

[0161]

```

ccgtggcagc agacaagggc aagaaaaatg ctggaaatgc agaagatccc cacacagaaa
2280
cccagcagcc agaagccaca gcagcagcga cttcaaacc cagcagcatg acagacaccc
2340
ctggtaacc agcagcaccg TAGtcaacct ctggattaca aaatttgtga aagattgact
2400
ggattcttta actatgttgc tccttttacg ctatgtggat acgctgcttt aatgcctttg
2460
tatcatgcta ttgcttcccg tatggctttc attttctcct ccttgataa atcctggttg
2520
ctgtctcttt atgaggagtt gtggcccgtt gtcaggcaac gtggcgtggg gtgactgtg
2580
tttgtgacg caacccccac tggttggggc attgccacca cctgtcagct cctttccggg
2640
actttcgctt tccccctccc tattgccacg gcggaactca tcgccgctg ccttgcccg
2700
tgctggacag gggctcggct gttgggcact gacaattccg tgggtgtgtc ggggaaatca
2760
tcgtcctttc cttggctgct cgcctgtgtt gccacctgga ttctgcgcg gacgtccttc
2820
tgctacgtcc cttcggccct caatccagcg gaccttctt cccgcggcct gctgcccgt
2880
ctgcccctc ttcggctctc tcgccttcgc cctcagacga gtcggatctc cctttgggcc
2940
gcctccccgc actgcccggg tggcatccct gtgaccctc cccagtgcct ctctggccc
3000
tggagttgc cactccagtg cccaccagcc ttgtcctaat aaaattaagt tgcatcattt
3060
tgtctgacta ggtgtccttc tataatatta tgggggtggag ggggggtggta tggagcaagg
3120
ggcccaagtt gggaagaaac ctgtagggcc tggcctaagg aggaaccct agtgatggag
3180
ttggccactc cctctctgcg cgctcgtcgc ctactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc
3240
cgacgcccgg gctttgcccg ggcgccctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg
3300
gccaa
3305

```

[0162]

[0163]

[0083] 특정 구체예에서, 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 5' ITR; MHCK7 프로모터; SV-40 키메라 인트론; BAG3 트랜스진; 향상된 녹색 형광 단백질(eGFP); WPRE(x) 요소; 인간 GH 폴리(A) 신호(hGH) 서열; 및 3' ITR을 포함한다. 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 폴리뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 110; 또는 상기 각각과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 계놈은 AAV9 또는 AAVrh74 벡터에 패키징된다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 계놈은 AAVrh74 벡터에 패키징된다.



[0167] [0085] SEQ ID NO: 111

ttggccactc cctctctgcg cgtcgcgtcg ctactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60  
 cgtcgggcga cctttggctc cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg  
 120  
 gccaaactcca tcaactagggg ttcctoctga ggacgcgtct cagtccatta ggagccagta  
 180  
 gcctggaaga tgtctttacc cccagcatca gttcaagtgg agcagcacat aactcttgcc  
 240  
 ctctgccttc caagattctg gtgctgagac ttatggagtg tcttggaggt tgccttctgc  
 300  
 cccccaaccc tgctcccagc tggccctccc aggcctgggt tgctggcctc tgctttatca  
 360  
 ggattctcaa gagggacagc tggtttatgt tgcatgactg ttccctgcat atctgctctg  
 420  
 gttttaaata gcttatctga gcagctggag gaccacatgg gcttatatgg cgtggggtag  
 480  
 atgttcctgt agccttgtcc ctggcacctg caaaaatagc agccaacacc cccaccccc  
 540  
 accgcatcc cctgccccca ccgctcccct gtcgcacatt cctccctccg cagggctggc  
 600  
 tcaccaggcc ccagcccaca tgctgctta aagccctctc catcctctgc ctcaccagt  
 660  
 ccccgctgag actgagcaga cgcctccagg atctgtcggc aggccaccAT Gagcgccgcc  
 720  
 acccaactgc ccatgatgca ggtggcgtcc ggcaacggtg accgcgacco tttgcccc  
 780  
 ggatgggaga tcaagatcga cccgagacc ggctggccct tcttcgtgga ccacaacagc  
 840  
 cgcaccacta cgtggaacga cccgcgctg ccctctgagg gcccgaagga gactccatcc  
 900  
 tctgccaatg gccttcccg ggagggctct aggctgccgc ctgctaggga aggccaccct  
 960  
 gtgtaccccc agctccgacc aggtacatt cccattcctg tgctccatga agcgctgag  
 1020  
 aaccggcagg tgcaccctt ccatgtctat cccagcctg ggatgcagcg attccgaact  
 1080  
 gaggcggcag cagcggctcc tcagaggctc cagtcacctc tgcggggcat gccagaaacc  
 1140  
 actcagccag ataaacagtg tggacagggt gcagcggcgg cggcagccca gccccagcc  
 1200  
 tcccacggac ctgagcggtc ccagtctcca gctgcctctg actgctcatc ctcatcctcc  
 1260  
 tcggccagcc tgcttctc cggcaggagc agcctgggca gtcaccagct cccgcgggg  
 1320  
 tacatctcca ttccggtgat acacgagcag aacgttacc gccagcagc ccagccctcc  
 1380  
 ttccaccaag cccagaagac gcaactacca gcgcagcagg gggagtacca gaccaccag  
 1440  
 cctgtgtacc acaagatcca gggggatgac tgggagcccc ggcccctgcg ggcggcatcc  
 1500

[0168]

ccgttcagggt catctgtcca ggggtgcatcg agccgggag gctcaccagc caggagcagc  
 1560  
 acgccaactcc actccccctc gcccatccgt gtgcacaccg tggtcgacag gcctcagcag  
 1620  
 cccatgacc atcgagaaac tgcacctgtt tcccagcctg aaaacaaacc agaaagtaag  
 1680  
 ccaggcccag ttggaccaga actccctcct ggacacatcc caattcaagt gatccgcaaa  
 1740  
 gaggtggatt ctaaacctgt ttcccagaag cccccacctc cctctgagaa ggtagagggtg  
 1800  
 aaagttcccc ctgctccagt tccttgtcct cctcccagcc ctggcccttc tgctgtcccc  
 1860  
 tcttccccca agagtgtggc tacagaagag agggcagccc ccagcactgc ccctgcagaa  
 1920  
 gctacacctc caaaaccagg agaagccgag gctcccccaa aacatccagg agtgctgaaa  
 1980  
 gtggaagcca tcctggagaa ggtacagggg ctggagcag ctgtagacaa ctttgaaggc  
 2040  
 aagaagactg acaaaaagta cctgatgatc gaagagtatt tgaccaaaga gctgctggcc  
 2100  
 ctggattcag tggacccccg gggacgagcc gatgtgctgc aggccaggag agacggtgtc  
 2160  
 aggaaggttc agaccatctt ggaaaaactt gaacagaaag ccattgatgt ccaggtcaa  
 2220  
 gtccaggtct atgaactcca gcccgcaac cttgaagcag atcagccact gcaggaatc  
 2280  
 atggagatgg gtgccgtggc agcagacaag ggcaagaaaa atgctggaaa tgcagaagat  
 2340  
 cccacacag aaaccagca gccagaagcc acagcagcag cgacttcaa cccagcagc  
 2400  
 atgacagaca cccttgtaa cccagcagca ccgggatccg gcagtggaga gggcagagga  
 2460  
 agtctgctaa catgcggtga cgtcgaggag aatcctggcc caATGAGCAA GGGCGAGGAG  
 2520  
 CTGTTACCCG GCGTGGTGCC CATCCTGGTG GAGCTGGACG GCGACGTGAA CGGCCACAAG  
 2580  
 TTCAGCGTGA GAGGCGAGGG CGAGGGCGAC GCCACCAACG GCAAGCTGAC CCTGAAGTTC  
 2640  
 ATCTGCACCA CCGGCAAGCT GCCCGTGCCC TGGCCCACCC TGGTGACCAC CCTGACCTAC  
 2700  
 GGCGTGCTGT GCTTCAGCAG ATACCCCGAC CACATGAAGA GACACGACTT CTTCAGAGC  
 2760  
 GCCATGCCCG AGGGCTACGT GCAGGAGAGA ACCATCAGCT TCAAGGACGA CGGCACCTAC  
 2820  
 AAGACCAGAG CCGAGGTGAA GTTCGAGGGC GACACCCTGG TGAACAGAAT CGAGCTGAAG  
 2880  
 GGCATCGACT TCAAGGAGGA CGGCAACATC CTGGGCCACA AGCTGGAGTA CAACTTCAAC  
 2940  
 AGCCACAACG TGTACATCAC CGCCGACAAG CAGAAGAACG GCATCAAGGC CTACTTCAAG  
 3000  
 ATCAGACACA ACGTGGAGGA CGGCAGCGTG CAGCTGGCCG ACCACTACCA GCAGAACACC  
 3060  
 CCCATCGGCG ACGGCCCCGT GCTGCTGCC GACAACCACT ACCTGAGCAC CCAGAGCGTG  
 3120  
 CTGAGCAAGG ACCCCAACGA GAAGAGAGAC CACATGGTGC TGCTGGAGGA CGTGACCGCC  
 3180

[0169]

GCCGGCATCA CCCACGGCAT GGACGAGCTG TACAAGTGAT caacctctgg attacaaaat  
 3240  
 ttgtgaaaga ttgactggta ttcttaacta tgttgctcct tttacgctat gtggatagcg  
 3300  
 tgctttaatg cctttgtatc atgctattgc ttcccgtatg gctttcattt tctcctcctt  
 3360  
 gtataaatcc tggttgctgt ctctttatga ggagtgtgg cccggtgtca ggcaacgtgg  
 3420  
 cgtggtgtgc actgtgtttg ctgacgcaac cccactgggt tggggcattg ccaccacctg  
 3480  
 tcagctcctt tccgggactt tcgctttccc cctccctatt gccacggcgg aactcatcgc  
 3540  
 cgcctgcctt gcccgctgct ggacaggggc tcggctggtt ggactgaca attccgtggt  
 3600  
 gttgtcgggg aaatcatcgt cctttccttg gctgctcgcc tgtgttgcca cctggattct  
 3660  
 gcgcgggagc tccttctgct acgtcccttc ggccctcaat ccagcggacc ttccttccc  
 3720  
 cggcctgctg ccggtctgct ggccctcttc gogtcttgc cttcgccctc agacgagtcg  
 3780  
 gatctccctt tgggcccct ccccgactg cccgggtggc atccctgtga cccctccca  
 3840  
 gtgcctctcc tggccctgga agttgccact ccagtgccca ccagccttgt cctaataaaa  
 3900  
 ttaagttgca tcattttgtc tgactaggtg tccttctata atattatggg gtggaggggg  
 3960  
 gtggtatgga gcaagggggc caagtggga agaacctgt agggcctgcc ctaaggagga  
 4020  
 acccctagtg atggagtgg cactccctc tctgcgcgct cgctcgctca ctgaggccgg  
 4080  
 gcgaccaaag gtcgcccgc gccccggcct tgccccggcg gcctcagtga gcgagcgagc  
 4140  
 gcgcagagag ggagtggcca a  
 4161

[0170]

[0171]

[0086] 특정 구체예에서, 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 5' ITR; HSP70 프로모터; BAG3 트랜스진; 향상된 녹색 형광 단백질(eGFP); WPRE(x) 요소; 인간 GH 폴리(A) 신호(hGH) 서열; 및 3' ITR을 포함한다. 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 폴리뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 112; 또는 상기 각각과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 계놈은 AAV9 또는 AAVrh74 벡터에 패키징된다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 계놈은 AAVrh74 벡터에 패키징된다.

[0172]

**SEQ ID NO: 112**

ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctactgagg cgcggggc aaagcccggg 60  
 cgtcggggcga cctttggtcg cccggcctca gtgagcgagc gagcgcgag agagggagtg  
 120  
 gccaaactcca tcactagggg ttctcctga ggacgcgtcc tgcagggcgg cccactcccc  
 180

[0173]

cttcctctca gggtcctctgt cccctccagt gaatcccaga agactctgga gagttctgag  
 240  
 cagggggcgg cactctggcc tctgattggt ccaaggaagg ctggggggca ggacgggagg  
 300  
 cgaaaaccct ggaatattcc cgacctggca gcctcatcga gctcgggtgat tggctcagaa  
 360  
 gggaaaaggc gggctctcgt gacgacttat aaaagcccag gggcaagcgg tccggataac  
 420  
 ggctagcctg aggagctgct gcgacagtcc actacctttt tcgagagtga ctcccgttgt  
 480  
 cccaaggctt cccagagcga acctgtgcgg ctgcaggcac cggcgcgtcg agtttccggc  
 540  
 gtccggaagg accgagctct tctcgcggat ccagtgttcc gtttccagcc cccaatctca  
 600  
 gagcggagcc gacagagagc agggaaaccg ccaccATGag cgccgccacc cactcgccca  
 660  
 tgatgcaggc ggcgtccggc aacggtgacc gcgacctttt gcccccgga tgggagatca  
 720  
 agatcgacct gcagaccggc tggcccttct tcgtggacca caacagccgc accactacgt  
 780  
 ggaacgacct gcgctgccc tctgagggcc ccaaggagac tccatcctct gccaatggcc  
 840  
 cttcccggga gggctctagc ctgccgcctg ctagggaagg ccaccctgtg tacccccagc  
 900  
 tccgaccagg ctacattccc attcctgtgc tccatgaagg cgctgagaac cggcagggtc  
 960  
 accctttcca tgtctatccc cagcctggga tgcagcgatt ccgaactgag gcggcagcag  
 1020  
 cggctcctca gaggtcccag tcacctctgc ggggcatgcc agaaaccact cagccagata  
 1080  
 aacagtgtgg acaggtggca gcggcggcgg cagcccagcc cccagcctcc cacggacctg  
 1140  
 agcgggccca gtctccagct gcctctgact gctcatcctc atcctcctcg gccagcctgc  
 1200  
 cttcctccgg caggagcagc ctgggcagtc accagctccc gcgggggtac atctccattc  
 1260  
 cggtgataca cgagcagaac gttaccggc cagcagccca gccctccttc caccaagccc  
 1320  
 agaagacgca ctaccagcg cagcaggggg agtaccagac ccaccagcct gtgtaccaca  
 1380  
 agatccaggg ggatgactgg gagccccggc ccctgcgggc ggcattccccg ttcaggtcat  
 1440  
 ctgtccaggg tgcctcagc cgggagggct caccagccag gagcagcacg cactccact  
 1500  
 cccctcggc catccgtgtg cacaccgtgg tcgacaggcc tcagcagccc atgaccatc  
 1560  
 gagaaaactgc acctgtttcc cagcctgaaa acaaaccaga aagtaagcca ggcccagttg  
 1620  
 gaccagaact ccctcctgga cacatcccaa ttcaagtgat ccgcaaagag gtggattcta  
 1680  
 aacctgtttc ccagaagccc ccacctccct ctgagaaggt agaggtgaaa gttccccctg  
 1740  
 ctccagttcc ttgtcctcct cccagccctg gcccttctgc tgtcccctct tcccccaaga  
 1800  
 gtgtggctac agaagagagg gcagcccccga gcaactgccc tgcagaagct acacctccaa  
 1860

[0174]

aaccaggaga agccgaggct cccccaaaac atccaggagt gctgaaagtg gaagccatcc  
1920  
tggagaaggt acaggggctg gacgaggctg tagacaactt tgaaggcaag aagactgaca  
1980  
aaaagtacct gatgatcgaa gagtatttga ccaaagagct gctggccctg gattcagtg  
2040  
accccaggag acgagccgat gtgcgtcagg ccaggagaga cggtgtcagg aaggttcaga  
2100  
ccatcttgga aaaacttgaa cagaaagcca ttgatgtccc aggtcaagtc caggtctatg  
2160  
aactccagcc cagcaacctt gaagcagatc agccactgca ggcaatcatg gagatgggtg  
2220  
ccgtggcagc agacaagggc aagaaaaatg ctggaaatgc agaagatccc cacacagaaa  
2280  
cccagcagcc agaagccaca gcagcagcga cttcaaacc cagcagcatg acagacacc  
2340  
ctggtaaccc agcagcaccg ggatccggca gtggagaggg cagaggaagt ctgctaaca  
2400  
gcggtgacgt cgaggagaat cctggcccaA TGAGCAAGGG CGAGGAGCTG TTCACCGGCG  
2460  
TGGTGCCCAT CCTGGTGGAG CTGGACGGCG ACGTGAACGG CCACAAGTTC AGCGTGAGAG  
2520  
GCGAGGGCGA GGGCGACGCC ACCAACGGCA AGCTGACCCT GAAGTTCATC TGCACCACCG  
2580  
GCAAGCTGCC CGTGCCCTGG CCCACCCTGG TGACCACCCT GACCTACGGC GTGCTGTGCT  
2640  
TCAGCAGATA CCCCACCAC ATGAAGAGAC ACGACTTCTT CAAGAGCGCC ATGCCCGAGG  
2700  
GCTACGTGCA GGAGAGAACC ATCAGCTTCA AGGACGACGG CACCTACAAG ACCAGAGCCG  
2760  
AGGTGAAGTT CGAGGGCGAC ACCCTGGTGA ACAGAATCGA GCTGAAGGGC ATCGACTTCA  
2820  
AGGAGGACGG CAACATCTG GGCACAAGC TGGAGTACAA CTTCAACAGC CACAACGTGT  
2880  
ACATACCCGC CGACAAGCAG AAGAACGGCA TCAAGGCCTA CTTCAAGATC AGACACAACG  
2940  
TGGAGGACGG CAGCGTGCAG CTGGCCGACC ACTACCAGCA GAACACCCCC ATCGGCGACG  
3000  
GCCCCGTGCT GCTGCCCGAC AACCACTACC TGAGCACCCA GAGCGTGCTG AGCAAGGACC  
3060  
CCAACGAGAA GAGAGACCAC ATGGTGTGTC TGGAGGACGT GACCGCCGCC GGCATCACC  
3120  
ACGGCATGGA CGAGCTGTAC AAGTGAAtcaa cctctggatt acaaaatttg tgaagattg  
3180  
actggtattc ttaactatgt tgctcctttt acgctatgtg gatacgctgc ttaaatgcct  
3240  
ttgtatcatg ctattgctc ccgatatggt ttcatthtct cctccttgta taaatcctg  
3300  
ttgctgtctc tttatgagga gttgtggccc gttgtcaggc aacgtggcgt ggtgtgact  
3360  
gtgtttgctg acgcaacccc cactggttg ggcatgcca ccacctgtca gtcctttcc  
3420  
gggactttcg ctttccccct ccctattgcc acggcggaac tcatcgccgc ctgccttgcc  
3480  
cgctgctgga caggggctcg gctggtgggc actgacaatt ccgtggtggt gtcggggaaa  
3540

[0175]

tcatcgctcct ttccttggct gctcgcctgt gttgccacct ggattctgcg cgggacgtcc  
 3600  
 ttctgctaag tcccttcggc cctcaatcca gcgacacctt cttcccgcgg cctgctgccg  
 3660  
 gctctgcggc ctcttccgcg tcttcgcctt cgcctcaga cgagtcggat ctccctttgg  
 3720  
 gccgcctccc cgcactgcc ggggtggcatc cctgtgacct ctccccagt cctctcctgg  
 3780  
 ccctggaagt tgccactoca gtgcccacca gccttgcct aataaaatta agttgcatca  
 3840  
 ttttgtctga ctagggtgcc ttctataata ttatgggggtg gaggggggtg gtatggagca  
 3900  
 aggggcccga gttgggaaga aacctgtagg gcctgcccta aggaggaacc cctagtgatg  
 3960  
 gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc tcgctcactg aggccggggc accaaaggtc  
 4020  
 gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcgggc tcagtgagcg agcgagcgcg cagagagggg  
 4080  
 gtggcccaa  
 4088

[0176]

[0177]

[0087] 특정 구체예에서, 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 5' ITR; CMV 인핸서, 닭 β-액틴 프로모터; 키메라 인트론; BAG3 트랜스진; 향상된 녹색 형광 단백질(eGFP); WPRE(x) 요소; 인간 GH 폴리(A) 신호(hGH) 서열; 및 3' ITR을 포함한다. 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 폴리뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 113; 또는 상기 각각과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 계놈은 AAV9 또는 AAVrh74 벡터에 패키징된다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 계놈은 AAVrh74 벡터에 패키징된다.

[0178]

**SEQ ID NO: 113**

ttggccactc cctctctgcg cgctcgcctc ctcactgagg ccgcccgggc aaagcccggg 60  
 cgtcggggcga cctttgggtcg cccggcctca gtgagcgcag gagcgcgcag agaggggagtg  
 120  
 gccaaactcca tcaactagggg ttcctcctga ggacgcgtta cataacttac ggtaaatggc  
 180  
 ccgcctggct gaccgcccga cgacccccgc ccattgacgt caataatgac gtatgttccc  
 240  
 atagtaacgc caatagggac tttccattga cgtcaatggg tggagtatct acggtaaac  
 300  
 gccacttggt cagtacatca agtgtatcat atgccaagta cgccccctat tgacgtcaat  
 360  
 gacggtaaat ggcccgcctg gcattatgcc cagtacatga ccttatggga ctttcctact  
 420  
 tggcagtaga tctacgtatt agtcatcgtc attaccatgg tcgaggtgag ccccacgttc  
 480  
 tgcttcaact tccccatctc cccccctcc ccacccccaa ttttgtatct atttatcttt  
 540

[0179]

taattatattt gtgcagcgat gggggcgggg gggggggggg cgcgccag gcggggcggg  
 600  
 gcggggcgag gggcgggcg gggcgaggcg gagaggtgcg gcggcagcca atcagagcgg  
 660  
 cgcgctccga aagtttcctt ttatggcgag gcggcgggcg cgggcgccct ataaaaagcg  
 720  
 aagcgcgcgg cgggcgggag tcgctgcgcg ctgccttcgc cccgtgcccc gctccgcggc  
 780  
 cgcctcgcgc cgcccccccc ggctctgact gaccgcgcta ctcccacagg tgagcggggc  
 840  
 ggacggccct tctcctccgg gctgtaatta gcgcttggtt taatgacggc ttgtttcttt  
 900  
 tctgtggctg cgtgaaagcc ttgaggggct ccgggagggc cttttgtgcg gggggagcgg  
 960  
 ctgggggggt gcgtgctgtg gtgtgtgctg ggggagcgcc gcgtgcggct ccgcgctgcc  
 1020  
 cggcggtctg gagcgtcgcg ggcgcgggcg ggggctttgt gcgctccgca gtgtgcgcga  
 1080  
 ggggagcgcg gccggggggg gtgccccgcg gtgcgggggg ggctgcgagg ggaacaaagg  
 1140  
 ctgcgtcgcg ggtgtgtgcg tgggggggtg agcagggggt gtgggcgcgt cggtcgggct  
 1200  
 gcaaccccc ctgcaccccc ctccccaggt tgctgagcac ggccccgctt cgggtgcggg  
 1260  
 gctccgtacg gggcgtggcg cggggctcgc cgtgccgggc ggggggtggc ggacagtggtg  
 1320  
 ggtgccgggc gggcgggggc cgcctcgggc cggggagggc tcgggggagg ggcgcggcgg  
 1380  
 cccccggagc gccggcggtt gtcgagcgc ggcgagccgc agccattgcc ttttatggta  
 1440  
 atcgtgcgag agggcgcagg gacttccttt gtcccaaata tgtgcggagc cgaatctgg  
 1500  
 gaggcgccgc cgcaccccc ctagcggggc cggggcgaag cgggtcggcg ccggcagga  
 1560  
 ggaaatgggc ggggagggcc ttcgtgcgtc gccgcgcgc cgtccccttc tccctctcca  
 1620  
 gcctcggggc tgtcccgggg gggacggctg ccttcggggg ggacggggca gggcggggtt  
 1680  
 cggcttctgg cgtgtgaccg gcggctctag agcctctgct aaccatgttc atgccttctt  
 1740  
 ctttttccta cagctcctgg gcaacgtgct ggttattgtg ctgtctcatc attttgcaa  
 1800  
 agaattcATG agcgcgcgca cccactcgcc catgatgcag gtggcgtccg gcaacggtga  
 1860  
 ccgcgaccct ttgcccccg gatgggagat caagatcgac ccgcagaccg gctggccctt  
 1920  
 cttcgtggac cacaacagcc gcaccactac gtggaacgac ccgcgcgtgc cctctgaggg  
 1980  
 cccaagggag actccatcct ctgccaatgg cccttccggg gagggctcta ggctgccgcc  
 2040  
 tgctagggaa ggccaccctg tgtaccccc gctccgacca ggctacattc ccattcctgt  
 2100  
 gctccatgaa ggcgctgaga accggcaggt gcacccttc catgtctatc ccagcctgg  
 2160  
 gatgcagcga ttccgaactg aggcggcagc agcggctcct cagaggtccc agtcacctt  
 2220

[0180]

gcggggcatg ccagaaacca ctcagccaga taaacagtgt ggacaggtgg cagcggcggc  
 2280  
 ggagcccag cccccagcct cccacggacc tgagcgggtcc cagtctccag ctgcctctga  
 2340  
 ctgctcatcc tcctcctcct cggccagcct gccttcctcc ggagggagca gcctgggagc  
 2400  
 tcaccagctc ccgcggggggt acatctccat tccggtgata cagcagcaga acggtacccc  
 2460  
 gccagcagcc cagccctcct tccaccaagc ccagaagacg cactaccagc cgcagcaggg  
 2520  
 ggagtaccag acccaccagc ctgtgtacca caagatccag ggggatgact gggagccccg  
 2580  
 gccctgaggc gggcatccc cgttcaggtc atctgtccag ggtgcatcga gccgggaggc  
 2640  
 ctaccagcc aggagcagca cgcactcca ctccccctcg cccatccgtg tgcacaccgt  
 2700  
 ggtcgacagg cctcagcagc ccatgacca tcgagaaact gcacctgttt cccagcctga  
 2760  
 aaacaaacca gaaagtaagc caggcccagt tggaccagaa ctccctcctg gacacatccc  
 2820  
 aattcaagt atccgcaaag aggtggattc taaacctgtt tcccagaagc ccccacctcc  
 2880  
 ctctgagaag gtagaggtga aagtcccccc tgctccagtt ccttgtctc ctcccagccc  
 2940  
 tggcccttct gctgtcccct cttcccccaa gagtgtggct acagaagaga gggcagcccc  
 3000  
 cagcactgcc cctgcagaag ctacacctcc aaaaccagga gaagccgagg ctccccaaa  
 3060  
 acatccagga gtgctgaaag tggaaagccat cctggagaag gtacaggggc tggagcaggc  
 3120  
 tgtagacaac tttgaaggca agaagactga caaaaagtac ctgatgatcg aagagtattt  
 3180  
 gaccaaagag ctgctggccc tggattcagt ggaccccgag ggacagaccg atgtgcgtca  
 3240  
 ggccaggaga gacggtgtca ggaaggttca gaccatcttg gaaaaacttg aacagaaagc  
 3300  
 cattgatgtc ccaggtcaag tccaggtcta tgaactccag cccagcaacc ttgaagcaga  
 3360  
 tcagccactg caggcaatca tggagatggg tgccgtggca gcagacaagg gcaagaaaa  
 3420  
 tgctggaaat gcagaagatc cccacacaga aaccagcag ccagaagcca cagcagcagc  
 3480  
 gacttcaaac cccagcagca tgacagacac ccctggtaac ccagcagcac cgggatccgg  
 3540  
 cagtggagag ggcagaggaa gtctgctaac atgcggtgac gtcgaggaga atcctggccc  
 3600  
 aATGAGCAAG GGCGAGGAGC TGTTACCGG CGTGGTGCCC ATCCTGGTGG AGCTGGACGG  
 3660  
 CGACGTGAAC GGCCACAAGT TCAGCGTGAG AGGCGAGGGC GAGGGCGACG CCACCAACGG  
 3720  
 CAAGCTGACC CTGAAGTTCA TCTGCACCAC CGGCAAGCTG CCCGTGCCCT GGCCACCCT  
 3780  
 GGTGACCACC CTGACCTACG GCGTGCTGTG CTTTACGAGA TACCCCGACC ACATGAAGAG  
 3840  
 ACACGACTTC TTCAAGAGCG CCATGCCCGA GGGCTACGTG CAGGAGAGAA CCATCAGCTT  
 3900

[0181]

CAAGGACGAC GGCACCTACA AGACCAGAGC CGAGGTGAAG TTCGAGGGCG ACACCCCTGGT  
 3960  
 GAACAGAATC GAGCTGAAGG GCATCGACTT CAAGGAGGAC GGCAACATCC TGGGCCACAA  
 4020  
 GCTGGAGTAC AACTTCAACA GCCACAACGT GTACATCACC GCCGACAAGC AGAAGAACGG  
 4080  
 CATCAAGGCC TACTTCAAGA TCAGACACAA CGTGGAGGAC GGCAGCGTGC AGCTGGCCGA  
 4140  
 CCACTACCAG CAGAACACCC CCATCGGCGA CGGCCCCGTG CTGCTGCCCG ACAACCACTA  
 4200  
 CCTGAGCACC CAGAGCGTGC TGAGCAAGGA CCCCACGAG AAGAGAGACC ACATGGTGCT  
 4260  
 GCTGGAGGAC GTGACCGCCG CCGGCATCAC CCACGGCATG GACGAGCTGT ACAAGTGATc  
 4320  
 aacctctgga ttacaaaatt tgtgaaagat tgactggtat tcttaactat gttgctcctt  
 4380  
 ttacgctatg tggatacgct gctttaatgc ctttgtatca tgctattgct tcccgtatgg  
 4440  
 ctttcatttt ctcctccttg tataaatcct ggttgctgtc tctttatgag gagttgtggc  
 4500  
 ccggtgtcag gcaacgtggc gtggtgtgca ctgtgtttgc tgacgcaacc cccactggtt  
 4560  
 ggggcattgc caccacctgt cagctccttt ccgggacttt cgctttcccc ctccctattg  
 4620  
 ccacggcgga actcatcgcc gcctgccttg cccgctgctg gacaggggct cggctgttgg  
 4680  
 gcaactgacaa ttccgtggtg ttgtcgggga aatcatcgtc ctttccttgg ctgctcgctt  
 4740  
 gtggtgccac ctggattctg cgcgggacgt ccttctgcta cgtcccttcg gccctcaatc  
 4800  
 cagcggacct tccttccgcg ggctgctgc cggctctgcg gcctcttcg cgtcttcgcc  
 4860  
 ttcgccctca gacgagtgg atctcccttt gggccgcctc ccgcactgc ccgggtggca  
 4920  
 tcctctgtgac ccctccccag tgctctcctt ggccctggaa gttgccactc cagtgccac  
 4980  
 cagccttgtc ctaataaaat taagttgcat cttttgtct gactaggtgt cttctataa  
 5040  
 tattatgggg tggagggggg tggatggag caaggggcc aagttggaa gaaacctgta  
 5100  
 gggcctgccc taaggaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct ctgcgcgctc  
 5160  
 gctcgctcac tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccagc cccgggcttt gcccgggcgg  
 5220  
 cctcagtggag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa  
 5260

[0182]

[0183]

[0088] 특정 구체예에서, 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 5' ITR; UBC 프로모터; BAG3 트랜스진; WPRE(x) 요소; 인간 GH 폴리(A) 신호(hGH) 서열; 및 3' ITR을 포함한다. 벡터 계놈은 5'에서 3' 순서로 폴리뉴클레오티드 서열 SEQ ID NO: 114; 또는 상기 각각과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 계놈은 AAV9 또는 AAVrh74 벡터에 패키징된다. 특정 구체예에서, 이러한 벡터 계놈은 AAVrh74 벡터에 패키징된다.

[0184] SEQ ID NO: 114

ttggcactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgagggccgcccgggcaaagccggggtcgggcgacctt  
 ggtcgccggcctcagtgagcgcgagcgcgcagagagggagtgcccaactccatcactaggggttccctcctga  
 ggcgctgatctggcctccgcccgggttttggcgcctcccgccggcggcccccctcctcagcggcgagcgtcc  
 acgtcagacgaaggcgcagggagcgtctgatccttccgcccggagcgtcaggacagcggcccgtgctcataag  
 actcggccttagaaccccgatcagcagaaaggacatcttaggacgggactctgggtgactctagggcactggtt  
 tctttccagagcgcggaacagggcgcgagaaagtagtccctctcggcgatctcgggagggatcctcgtgggog  
 gtgaacgcgagatgattataaaggacgcgcgggtgtggcacagctagttccgtcgcagccgggatttgggtcgc  
 ggttcttgtttgtgagatcgctgtgatcgtcacttggtagtagcgggctgctgggctggccgggcttctcgtggc  
 cgccgggcccgtcgggtggacggaagcgtgtggagagaccgcaagggtctagctcgggtccgcgagcaaggtt  
 gccctgaaactgggggttggggggagcgcagcaaaaatggcggtgttcccgagcttgaaatggaagacgcttga  
 ggccgggctgtgaggtcgttgaacaaggtggggggcatggtggcgcgcaagaaacccaggctctgagccctcgc  
 taatcgggaaagctcttattcgggtgagatgggctgggcaaccatcggggaccctgacgtgaagttgtcact  
 gactggagaactcgggttctgctgttggcgggcgccagttatgctgggtgcccgttgggcaagtgcaccgtaact  
 ttgggagcgcgcctcgtcgtgctgacgtcacccttctgttggctataatgcagggtggggccacctgc  
 cggtaggtgtcggtaggcttttctccgtcgcagagcaggggttccgggctagggtaggctctcctgaatcgac  
 aggcgcggcactctggtaggggagggataaagtgagggcgtcagttcttggctcgggtttatgtaacctatctc  
 ttaagtagctgaagctccggttttgaactatgctcgggttggcgagtggttttgaagtttttaggcac  
 cttttgaaatgtaactttgggtcaatatgtaattttcagtgtagactagtaaatgtccgctaaatctcggc  
 cgttttggctttttgttagcgaaggccaccATGagcgcgcccaaccacccatcgccatgtagcaggtggcgtcc  
 ggcaacggtgaccgcgaccctttgccccggatgggagatcaagatcgaccgcagaccgctggcccttcttc  
 gtggccaacaacagcgcacactcgtggaacgacccgcgctgcccctcaggggccccaggagactccatcc  
 tctgccaatggcccttccgggagggctcaggtcgcgcctgctagggaaaggccacctgtgtacccccagctc  
 cgaccaggtacatccacttccgtgtgctccatgaaaggcgtgagaaccggcaggtgcaaccttccatgtctat  
 ccccagcctgggatcagcagattccgaaactgagcggcagcagcggctcctcagaggtcccagtcacctctgagg  
 ggcatgccagaaacactcagccagataaacagtggtgacaggtggcagcggcgggcagcccagccccagcc  
 tcccaggaactcgggtgcccagctcaccagctcctcagctgctcactcactcctcctcggccagcctgct  
 tccctcggcaggaagcagcctgggagtcaccagctcccgggggtacatctccattccgggtgatacacgagcag  
 aagttaccggccagcagcccagccctccttccaccaagccagaagacgcactaccagcgcagcagggggag  
 taccagaccaccagcctgtgtaaccacaagatccagggggatgactgggagccccggccctcggggcgcatcc  
 ccgttcaggtcactctgaccaggtgcatcgagccgggagggctcaccagccaggagcagcagccactccactcc  
 cctcggccactcctgtgcaacccgtgtgacagggcctcagcagccatgaccatcgagaaactgcaacctgtt  
 tcccagcctgaaaaacaaaccagaagtaagccagggccagttggaccagaactcctcctgggacacatcccaatt  
 caagtgatccgcaagaggtgatttctaaacctgttccagaaagccccacctcctcctgagaaggtagaggtg  
 aaagttcccctgctccagttccttctcctcctccagccctggccctctcgtgtccctcttcccccaagagt  
 gtggctacagaagagggcagcccccagcactgcccctgcagaagctacaccccaaaaccaggagaagccgag  
 gctcccccaaaacatccaggagtgctgaaagtggaaagccatcctggagaaaggtacaggggctggagcaggtgta  
 gacaactttgaaaggcaagaagactgacaaaaagtacctgatgatcgaagagattttgaccaaaagagctgctggcc  
 ctggattcagtgagcccccagggagcagccgatgtgctcagggccaggagagacgggtgacggaaggttcagacc  
 atcttgaaaaactgaaacagaagccatgtatgtcccaggtcaagtccaggtctatgaaactccagccagcaac  
 ctgtaagcagatcagccactgacggcaatcattggagatgggtgcccgtggcagcagcaagggcaagaaaaatgct  
 ggaaatgcagaagatccccacacagaaaccagcagccagaagccaagcagcagcagcactcaaaacccagcagc  
 atgacagacacccctggtaaccagcagcaccgTAGTcaacctctggattacaaaatttggtaaaagattgactgg  
 tattcttaactatgttgcctctttacgctatgtggatacgtgctttaatgcctttgtatcatgctattgcttc  
 ccgtatggctttcattttcctcctctgtataaaactcctgggtgtgctctctttatgaggagttgtggccggtgtg  
 caggcaactgtggcgtggctgcaactgttttctgacgcaaccoccaactgggtggggcattgcccacactgtca  
 gctcctttccgggactttcgtttccccctcctattgcccaggggaaactcatcgcgcctgcttggcccgtg  
 ctggacaggggctcggctgttggcactgacaatccctgggtgtgtcgggaaatcatcgtccttcccttggct  
 gctcctgtgttggcaactgattctcgcgggacgtcctctcgtcactcctcctcggccctcaatccagcggga  
 ccttcttcccggcctgctgcccgtctcgcggcctcttccgctcttgccttccgctcagacagatcggat  
 ctcccttggggcgcctcccgcactgcccgggtggcatccctgtgaccctcccagtgccctcctcctggccctg  
 gaagttgcaactccagtgcccaccagccttcttaataaaaatgaagttgcatcattttgtctgactaggtgtcc  
 ttctataattattggggtggaggggtggtatggagcaaggggcccagttgggaaagaacctgtagggcctg  
 cctaaaggaaacccctagtgtgaggttggcactcctcctcctcgtcgcgctcgtcgcctcactgagccgggog  
 accaaaggtcggccgacgcccgggcttggcccggcgccctcagtgagcgcagcgcgcgagagggaggtggc  
 caa

[0185]

[0186]

[0089] 각 경우에 선택적으로 WPRE 요소는 존재하거나 부재할 수 있다.

[0187]

**아데노-관련 바이러스 벡터**

[0188]

[0090] 본 발명의 실시예에 유용한 AAV 벡터는 아데노바이러스-기반 및 헬퍼-비함유 시스템을 포함하는 다양한 시스템을 사용하여 AAV 비리온(바이러스 입자)으로 패키징될 수 있다. AAV 생물학의 표준 방법은 문헌[Kwon and Schaffer. *Pharm Res.* (2008) 25(3):489-99; Wu et al. *Mol. Ther.* (2006) 14(3):316-27. Burger et al. *Mol. Ther.* (2004) 10(2):302-17; Grimm et al. *Curr Gene Ther.* (2003) 3(4):281-304; Deyle DR, Russell DW. *Curr Opin Mol Ther.* (2009) 11(4):442-447; McCarty et al. *Gene Ther.* (2001) 8(16):1248-54; and Duan et al. *Mol Ther.* (2001) 4(4):383-91]에 기재된 것들을 포함한다. 헬퍼-비함유 시스템은 US 6,004,797; US 7,588,772; 및 US 7,094,604에 기재된 것들을 포함한다.

[0189]

[0091] rAAV 계통에서 AAV DNA는 AAV 변이체 또는 혈청형 AAV-1, AAV-2, AAV-3, AAV-4, AAV-5, AAV-6, AAV-7, AAV-8, AAV-9, AAV-10, AAV-11, AAV-12, AAV-13, AAVrh.74, 및 AAVrh10을 포함하나 이에 제한되지 않는 제조합 바이러스가 유래될 수 있는 임의의 AAV 변이체 또는 혈청형으로부터 유래될 수 있다. 슈도타입화된 rAAV의 생산은, 예를 들어, WO 01/83692에 개시되어 있다. 다른 유형의 rAAV 변이체, 예를 들어, 캡시드 돌연변이를 갖는 rAAV가 또한 고려된다. 예를 들어, 문헌[Marsic et al., *Molecular Therapy*, 22(11): 1900-1909 (2014)]을 참

조한다. 다양한 AAV 혈청형의 게놈의 뉴클레오티드 서열은 당 분야에 공지되어 있다.

- [0190] [0092] 일부 경우에, rAAV는 자가-상보적 게놈을 포함한다. 본원에 정의된 바와 같이, "자가-상보적" 또는 "이중 가닥" 게놈을 포함하는 rAAV는 문헌[McCarty et al. Self-complementary recombinant adeno-associated virus (scAAV) vectors promoter efficient transduction independently of DNA synthesis. *Gene Therapy*. 8 (16): 1248-54 (2001)]에 기재된 바와 같이, rAAV의 코딩 영역이 분자내 이중-가닥 DNA 주형을 형성하기 위해 구성되도록 조작된 rAAV를 지칭한다. 본 개시는, 일부 경우에, 자가-상보적 게놈을 포함하는 rAAV의 사용을 고려하는데, 그 이유는 감염(이러한 형질도입) 시, rAAV 게놈의 제2 가닥의 세포 매개 합성을 기다리기보다, scAAV의 2개의 상보적인 절반이 결합하여 즉시 복제 및 전사가 가능한 하나의 이중 가닥 DNA(dsDNA) 단위를 형성할 것이기 때문이다. 자가-상보적 게놈을 포함하는 rAAV는 rAAV에서 발견되는 전체 코딩 용량(4.7-6kb) 대신에, 그 양의 약 절반(≈ 2.4kb)만을 보유할 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- [0191] [0093] 다른 경우에, rAAV 벡터는 단일 가닥 게놈을 포함한다. 본원에 정의된 바와 같이, "단일 표준" 게놈은 자가-상보적이지 않은 게놈을 지칭한다. 대부분의 경우, 비-재조합 AAV는 단일 가닥 DNA 게놈을 갖는다. 세포의 효율적인 형질도입을 달성하기 위해 rAAV가 scAAV여야 한다는 일부 의견도 있었다. 그러나, 본 개시는 rAAV 벡터의 다른 유전적 변형이 표적 세포에서 최적의 유전자 전사를 수득하는데 유리할 수 있음을 이해하면서, 자가-상보적 게놈보다는 단일 가닥 게놈을 가질 수 있는 rAAV 벡터를 고려한다.
- [0192] [0094] 일부 경우에, rAAV 벡터는 혈청형 AAV1, AAV2, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAV13, AAVrh10, 또는 AAVrh74를 갖는다. 슈도타입화된 rAAV의 생산은, 예를 들어, WO 01/83692에 개시되어 있다. 다른 유형의 rAAV 변이체, 예를 들어, 캡시드 돌연변이를 갖는 rAAV가 또한 고려된다. 예를 들어, 문헌[Marsic et al., *Molecular Therapy*, 22(11): 1900-1909 (2014)]을 참조한다. 특정 구체예에서, rAAV 벡터는 혈청형 AAVrh74를 갖는다. 일부 경우에, rAAV 벡터는 혈청형 AAV9를 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 rAAV 벡터는 혈청형 AAV9를 갖고, 단일 가닥 게놈을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 rAAV 벡터는 혈청형 AAV9를 갖고, 자가-상보적 게놈을 포함한다. 일부 구체예에서, rAAV 벡터는 AAV2의 역 말단 반복(ITR) 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, rAAV 벡터는 AAV2 게놈을 포함하여, rAAV 벡터가 AAV-2/9 벡터, AAV-2/6 벡터, 또는 AAV-2/8 벡터가 되도록 한다.
- [0193] [0095] 가장 잘 알려진 AAV에 대한 전장 서열 및 캡시드 유전자에 대한 서열은 그 전체가 본원에 포함되는 미국 특허 번호 8,524,446에서 제공된다.
- [0194] [0096] AAV 벡터는 야생형 AAV 서열을 포함할 수 있거나 이들은 야생형 AAV 서열에 대한 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, AAV 벡터는 캡시드 단백질, 선택적으로 VP1, VP2 및/또는 VP3 내에 하나 이상의 아미노산 변형, 선택적으로 치환, 결실 또는 삽입을 포함한다. 특정 구체예에서, 변형은 AAV 벡터가 대상체에게 제공될 때 감소된 면역원성을 제공한다.
- [0195] [0097] rAAV의 캡시드 단백질은 rAAV가 심근세포와 같은 특정 관심 표적 조직에 표적화되도록 변형될 수 있다. 일부 구체예에서, rAAV는 대상체의 뇌실내 공간으로 직접 주사된다.
- [0196] [0098] 일부 구체예에서, rAAV 비리온은 AAVrh.74 rAAV 비리온이다. 캡시드는 AAVrh.74 캡시드 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 일부 구체예에서, AAVrh.74 캡시드는 참조 AAVrh.74 캡시드, 예를 들어, SEQ ID NO: 100과 적어도 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유한다. 특정 구체예에서, rAAVrh.74 rAAV 비리온은 DCM을 갖는 성인을 표적화하는데 선호되며, 다른 AAV 혈청형보다 더 큰 안전성 및/또는 효능을 갖는다.
- [0197] [0099] 일부 구체예에서, rAAV 비리온은 AAV2 rAAV 비리온이다. 캡시드는 AAV2 캡시드 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 일부 구체예에서, AAV2 캡시드는 참조 AAV2 캡시드, 예를 들어, SEQ ID NO: 96과 적어도 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유한다.

[0198] SEQ ID NO: 96

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser  
 Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro  
 Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro  
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro  
 Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp  
 Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala  
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly  
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro  
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg  
 Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly  
 Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr  
 Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro  
 Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly  
 Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser  
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile  
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu  
 Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr  
 Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His

[0199]

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp  
 Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val  
 Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu  
 Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr  
 Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala As  
 Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser  
 Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu  
 Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg  
 Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr  
 Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln  
 Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly  
 Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn  
 Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly  
 Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp  
 Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys  
 Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr  
 Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr  
 Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Arg Gly Asn Arg Gln Ala Ala Thr  
 Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp  
 Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr  
 Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys  
 His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn  
 Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln  
 Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys  
 Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr  
 Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr  
 Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu

[0200]

[0201]

[0100] 일부 구체예에서, rAAV 비리온은 AAV9 rAAV 비리온이다. 캡시드는 AAV9 캡시드 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 일부 구체예에서, AAV9 캡시드는 참조 AAV9 캡시드, 예를 들어, SEQ ID NO: 97과 적어도 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유한다.

[0202]

SEQ ID NO: 97

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser  
 Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro  
 Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro  
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro  
 Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp  
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala  
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly  
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro  
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg  
 Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly  
 Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr  
 Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro  
 Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly  
 Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser  
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile  
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu  
 Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn  
 Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg  
 Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn  
 Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile  
 Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn  
 Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu  
 Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro  
 Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp  
 Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe  
 Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu  
 Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu

[0203]

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser  
 Lys Thr Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser  
 Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro  
 Gly Pro Ser Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Val Thr Gln Asn  
 Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn  
 Gly Arg Asn Ser Leu Met Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys  
 Glu Gly Glu Asp Arg Phe Phe Pro Leu Ser Gly Ser Leu Ile Phe Gly  
 Lys Gln Gly Thr Gly Arg Asp Asn Val Asp Ala Asp Lys Val Met Ile  
 Thr Asn Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Ser  
 Tyr Gly Gln Val Ala Thr Asn His Gln Ser Ala Gln Ala Gln Ala Gln  
 Thr Gly Trp Val Gln Asn Gln Gly Ile Leu Pro Gly Met Val Trp Gln  
 Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His  
 Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Met  
 Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala  
 Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Lys Asp Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr  
 Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln  
 Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn  
 Tyr Tyr Lys Ser Asn Asn Val Glu Phe Ala Val Asn Thr Glu Gly Val  
 Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu

[0204]

[0205]

[0101] 일부 구체예에서, rAAV 비리온은 AAV6 rAAV 비리온이다. 캡시드는 AAV6 캡시드 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 일부 구체예에서, AAV6 캡시드는 참조 AAV6 캡시드, 예를 들어, SEQ ID NO: 98과 적어도 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유한다.

[0206]

**SEQ ID NO: 98**

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser  
 Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro  
 Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro  
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro  
 Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp  
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala  
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly

[0207]

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro  
 Phe Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg  
 Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly  
 Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr  
 Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro  
 Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly  
 Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala  
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile  
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu  
 Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His  
 Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe  
 His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn  
 Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln  
 Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn  
 Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro  
 Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala  
 Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly  
 Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro  
 Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe  
 Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp  
 Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg  
 Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser  
 Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro  
 Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn  
 Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn  
 Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys  
 Asp Asp Lys Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly  
 Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile  
 Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg  
 Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala  
 Thr Gly Asp Val His Val Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln

[0208]

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His  
 Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu  
 Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala  
 Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr  
 Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln  
 Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn  
 Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu  
 Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu

[0209]

[0210]

[0102] 일부 구체예에서, rAAV 비리온은 AAVrh.10 rAAV 비리온이다. 캡시드는 AAVrh.10 캡시드 또는 이의 기능

적 변이체일 수 있다. 일부 구체예에서, AAVrh.10 캡시드는 참조 AAVrh.10 캡시드, 예를 들어, SEQ ID NO: 99와 적어도 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유한다.

[0211] SEQ ID NO: 99

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser  
 Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro  
 Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro  
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro  
 Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp  
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala  
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly  
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro  
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg  
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile  
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln  
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro  
 Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly  
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser  
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val  
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His  
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp  
 Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn

[0212]

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn  
 Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn  
 Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala  
 Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln  
 Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe  
 Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn  
 Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr  
 Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr  
 Gln Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser  
 Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu  
 Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu  
 Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp  
 Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser  
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His  
 Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr  
 His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met  
 Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val  
 Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr  
 Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala  
 Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val  
 Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile  
 Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe  
 Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val  
 Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe  
 Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu  
 Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr  
 Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Asp  
 Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg  
 Asn Leu

[0213]

[0214]

[0103] 일부 구체예에서, 캡시드 단백질은 전달 플라스미드에 트랜스로 플라스미드 상에 공급된 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩된다. 야생형 AAVrh74 *cap*의 폴리뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 100으로 제공된다.

[0215] SEQ ID NO: 100

```

atggctgccc atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 6
gagtggtggg acctgaaacc tggagccccc aaacccaaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
aacggccggg gtctggtgct tcttgggtac aagtaacctcg gaccttcaa cggactcgac 180
aagggggagc cegtcaaccg ggcggagcga gcggccctcg agcacgcaa ggctaagac 240
cagcagctcc aagcgggtga caatccgtac ctgctgtata atcacgccga cgcagagttt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tggggcgcgc agtcttccag 360
gccaaaaagc gggttctcga acctctgggc ctggttgaat cgccgggttaa gacggctcct 420
ggaaagaaga gaccggtaga gccatcacc cagcgtctc cagactcctc tacgggcatac 480
ggcaagaaga gccagcagcc cgcaaaaaag agactcaatt ttgggcagac tggcagactca 540
gagtcagctc ccgaccctca accaatcgga gaaccaccag caggccctc ttgtctggga 600
tctggtaaca tggctgcaag cgggtggcgt ccaatggcag acaataacga aggcgcccag 660
ggagtgggta gttcctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720
atcaccacca gcaccgcac ctgggcccctg cccacctaca acaaccact ctacaagcaa 780
atctccaacg ggacctcggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttgg ctacagcacc 840
ccctgggggt attttgaact caacagattc actgccaact tttaccacg tgaactggag 900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg cccaagaggc tcaactcaa gctcttcaac 960
atccaagtca aggaggtcac gcagaatgaa ggcaacca ccatcgcaa taaccttacc 1020
agcacgattc agtctttac ggactcggaa taccagctcc cgtactgtct cggctcggcg 1080
caccaggggt gectgcctcc gttcccggcg gacgtcttca tgattctca gtacgggtac 1140
ctgactctga acaatggcag tcaggctgtg ggcggctct ctttctactg cctggagtag 1200
tttctctctc aaatcgtgag aacgggcaac aactttgaat tcagctaca cttcagagac 1260
gtgcccttcc acagcagcta cgcgcaagc cagagcctgg accggctgat gaacctctc 1320
atcgaccagt acttgtacta cctgtcccgg actcaaaagc cggggcggtac tgcaggaact 1380
cagcagttgc tttttctca ggcgggccc aaacaatgt cggctcaggg caagaactgg 1440
ctaccgggtc cctgctaccg gcagcaaccg gctctcaccg cactgtcga gaacaacaa 1500
agcaacttgg cctggacggg tgccaccaag tatcatctga atggcagaga ctctctgggt 1560
aatcctggcg ttgcatggc tacccacaag gacgacgaag agcgatttt tccatccagc 1620
ggagtcttaa tgtttgggaa acaggggaa gaaaaagaca acgtggacta tagcagcgtg 1680
atgctaacca gggaggaaga aataaagacc accaacccag tggccacaga acagtaagcg 1740
gtggtggccc ataacctgca acagcaaac gccgctccta ttgtagggcg cgtcaatagt 1800
caaggagcct tacctggcat ggtgtggcag aacggggcag tgaactgca gggccctac 1860
tgggccaaga ttctcatac ggacggcaac tttcatcctc cgccgctgat gggaggttt 1920
ggactgaagc atccgctcc tcagatcctg attaaaaaca cacctgttcc cgcggatcct 1980
ccgaccacct tcaatcagc caagctggct tctttcatca cgcagtaag tacgggcccag 2040
gtcagcgttg agatcgagtg ggagctgcag aaggagaaca gcaaacctg gaaccagag 2100
attcagtaca ctccaacta ctacaaact acaaatgtgg actttgctgt caatactgag 2160
ggctactatt ccgagcctcg cccattggc acccgttacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

```

[0216]

[0217] [0104] 본 개시는 SEQ ID NO: 101-103을 포함하는 AAVrh74 VP1, VP2, 및 VP3에 대한 단백질 서열, 및 이의 상동체 또는 기능적 변이체를 추가로 제공한다.

[0218] SEQ ID NO: 101

```

MAADGYLPDWLEDNLSEGI REWWDLKP GAKPKANQQKQDNGRGLVLP GYKYLGFNGLDKGEPVNAADAAALEH
DKAYDQQLQAGDNPHYLRYNHADAELQERLQEDTS FGGNLGRAVFQAKKRVLEPLGLVES PVKTA PGKKRPVEPSP
QRS PDSSTGI GKKGQPAKRLNFGQTGDSESVDPDPPIGEP PAGPSGLGSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSS
SGNWHCDSTWLGDRVITTTSTRTWALPTYNNHLYKQI SNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDNRFHCHFS PRDWQ
RLINNNWGRFRKRLNFKLFNIQVKEVTQNEGT KTIANLLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGSAHQGCLPFPFADVFMI
PQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSYNFEDVPFHSSYAHSQSLDRMLNPLIDQYLYLSR
TQSTGGTAGTQQLLFSQAGPNNMSAQAKNWLPGPCYRQQRVSTT L SQNNNSNFAWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVA
MATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQAGKDNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQQQNAAPIVGAVNS
QGALPGMVWQNRDVYLQGP I WAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHP PPQI LI KNTVPVADPPTTFNQAKLASFITQ
YSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRL

```

[0219]

[0220] SEQ ID NO: 102

```

TAPGKKRPVEPSPQRS PDSSTGI GKKGQPAKRLNFGQTGDSESVDPDPPIGEP PAGPSGLGSGTMAAGGGAPM
ADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDRVITTTSTRTWALPTYNNHLYKQI SNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFD
NRFHCHFS PRDWRLINNNWGRFRKRLNFKLFNIQVKEVTQNEGT KTIANLLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGSAHQ
GCLPFPFADVFMI PQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSYNFEDVPFHSSYAHSQSLDRML
NPLIDQYLYLSRSTQSTGGTAGTQQLLFSQAGPNNMSAQAKNWLPGPCYRQQRVSTT L SQNNNSNFAWTGATKYH
LNGRDSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQAGKDNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQ
QQNAAPIVGAVNSQ GALPGMVWQNRDVYLQGP I WAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHP PPQI LI KNTVPVADPPT
TFNQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRL

```

[0221]

[0222] SEQ ID NO: 103

```

MAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDRVITTTSTRTWALPTYNNHLYKQI SNGTSGGSTNDNTYFGY
STPWGYFDNRFHCHFS PRDWRLINNNWGRFRKRLNFKLFNIQVKEVTQNEGT KTIANLLTSTIQVFTDSEYQL
PYVLGSAHQGCLPFPFADVFMI PQYGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSYNFEDVPFHSSYA
HSQS LDRMLNPLIDQYLYLSRSTQSTGGTAGTQQLLFSQAGPNNMSAQAKNWLPGPCYRQQRVSTT L SQNNNSN
AWTGATKYHLNGRDLSLVNPGVAMATHKDDDEERFFPSSGVLMFGKQAGKDNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQ
YGVVADNLQQQNAAPIVGAVNSQ GALPGMVWQNRDVYLQGP I WAKI PHTDGNFHPSP LMGGFGLKHP PPQI LI KNT
VPVADPPTTFNQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENS KRWNPEIQYTSNYKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPI
GTRYLTRL

```

[0223]

[0224] [0105] 특정 경우에, AAVrh74 캡시드는 SEQ ID NO: 101에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, rAAV 벡터는, 예를 들어, SEQ ID NO: 101에 제시된 AAVrh74 VP1의 아미노산 서열과 적어도 65%, 적어도 70%,

적어도 75%, 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 또는 89%, 보다 전형적으로 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 서열을 포함하거나, 필수적 요소로 하여 구성되거나, 또한 추가로 구성된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, rAAV 벡터는, 예를 들어, SEQ ID NO: 102에 제시된 AAVrh74 VP2의 아미노산 서열과 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 또는 89%, 보다 전형적으로 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 서열을 포함하거나, 필수적 요소로 하여 구성되거나, 또한 추가로 구성된 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, rAAV 벡터는, 예를 들어, SEQ ID NO: 103에 제시된 AAVrh74 VP3의 아미노산 서열과 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 또는 89%, 보다 전형적으로 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한 서열을 포함하거나, 필수적 요소로 하여 구성되거나, 또한 추가로 구성된 폴리펩티드를 포함한다.

[0225] [0106] 일부 구체예에서, rAAV 비리온은 AAV-PHP.B rAAV 비리온 또는 이의 신경영양성(neurotrophic) 변이체, 예를 들어, 비제한적으로 문헌[Int'l Pat. Pub. Nos. WO 2015/038958 A1 and WO 2017/100671 A1]에 기재된 것들이다. 예를 들어, AAV 캡시드는, 예를 들어, AAV9의 아미노산 588과 589를 인코딩하는 서열 사이에 삽입된 서열 TLAVPFK(SEQ ID NO: 105) 또는 KFPVALT(SEQ ID NO: 106)로부터의 적어도 4개의 인접 아미노산을 포함할 수 있다.

[0226] [0107] 캡시드는 AAV-PHP.B 캡시드 또는 이의 기능적 변이체일 수 있다. 일부 구체예에서, AAV-PHP.B 캡시드는 참조 AAV-PHP.B 캡시드, 예를 들어, SEQ ID NO: 104와 적어도 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유한다.

[0227] SEQ ID NO: 104

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser  
 Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro  
 Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro  
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro  
 Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp  
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala  
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly  
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro  
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg  
 Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly  
  
 Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr  
 Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro  
 Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly  
 Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser  
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile  
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu  
 Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn  
 Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg  
 Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn  
 Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile  
 Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn  
 Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu  
 Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro  
 Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp

[0228]

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe  
 Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu  
 Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu  
 Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser  
 Arg Thr Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser  
 Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro  
 Gly Pro Ser Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Val Thr Gln Asn  
 Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn  
 Gly Arg Asn Ser Leu Met Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys  
 Glu Gly Glu Asp Arg Phe Phe Pro Leu Ser Gly Ser Leu Ile Phe Gly  
 Lys Gln Gly Thr Gly Arg Asp Asn Val Asp Ala Asp Lys Val Met Ile  
 Thr Asn Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Ser  
 Tyr Gly Gln Val Ala Thr Asn His Gln Ser Ala Gln Thr Leu Ala Val  
 Pro Phe Lys Ala Gln Ala Gln Thr Gly Trp Val Gln Asn Gln Gly Ile  
 Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro  
 Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro  
 Leu Met Gly Gly Phe Gly Met Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile  
 Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Lys Asp  
 Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val  
 Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro  
 Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Asn Asn Val Glu Phe  
 Ala Val Asn Thr Glu Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr  
 Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu

[0229]

[0230]

[0108] 본 개시의 rAAV 비리온에서 사용되는 추가의 AAV 캡시드는 문헌[Pat. Pub. Nos. WO 2009/012176 A2 and WO 2015/168666 A2]에 기재된 것들을 포함한다.

[0231]

[0109] 이론에 구속됨이 없이, 본 발명자들은 AAVrh.74, AAV9 벡터, 또는 AAVrh.10 벡터가 벡터에 바람직한 심장 향성을 부여할 것이라고 판단하였다. 이론에 구속됨이 없이, 본 발명자들은 AAVrh.74, AAV9 벡터, 또는 AAVrh.10 벡터가 심장 세포에 요망되는 특이성을 제공할 수 있다고 추가로 판단하였다.

[0232]

[0110] 일 양태에서, 본 개시는 본 개시의 rAAV 비리온 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0233]

[0111] 투여 목적을 위해, 선택적으로 주사에 의해, 멸균 수용액과 같은 다양한 용액이 사용될 수 있다. 이러한 수용액은 원하는 경우 완충될 수 있고, 액체 희석제는 먼저 염수 또는 글루코스와 등장성이 된다. 유리산 (DNA는 산성 포스페이트 기를 함유함) 또는 약리학적으로 허용되는 염으로서 rAAV의 용액은, 예를 들어, 0.001% 또는 0.01%로 폴록사머 188과 같은 계면활성제와 적합하게 혼합된 물에서 제조될 수 있다. rAAV의 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물 및 오일에서 제조될 수 있다. 일반적인 저장 및 사용 조건에서, 이러한 제조물은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유한다. 이와 관련하여, 사용되는 멸균 수성 매질은 모두 당업자에게 널리 공지된 표준 기술에 의해 용이하게 획득될 수 있다.

[0234]

[0112] 주사용으로 적합한 약학적 형태는 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 모든 경우에, 상기 형태는 멸균되고 주사하기 쉬운 정도로 유동성이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에 안정적이어야 하고, 미생물, 예를 들어, 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입

자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 과라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장제, 예를 들어, 당류 또는 소듐 클로라이드를 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사용 조성물의 연장된 흡수는 흡수 지연제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 달성될 수 있다.

[0235] [0113] 멸균 주사용 용액은 필요에 따라 상기 열거된 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매에 필요한 양의 rAAV를 혼입시킨 후, 필터 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로 분산액은 멸균된 활성 성분을 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균된 비히클에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사용 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 특정 제조 방법은 사전에 멸균-여과된 용액으로부터 활성 성분과 임의의 추가적인 요망되는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결-건조 기술이다.

[0236] [0114] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본 개시의 rAAV 비리온 및 사용 설명서를 포함하는 키트를 포함한다.

[0237] [0115] 일 양태에서, 본 개시는 세포를 본 개시의 rAAV와 접촉시키는 것을 포함하는 세포에서 BAG3 활성을 증가시키는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에게 본 개시의 rAAV를 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 BAG3 활성을 증가시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 세포 및/또는 대상체는 BAG3 메신저 RNA 또는 BAG3 단백질 발현 수준 및/또는 활성이 결핍되고/거나 BAG3에 기능 상실 돌연변이를 포함한다. 일부 구체예에서, 세포 및/또는 대상체는 BAG3 메신저 RNA 또는 BAG3 단백질 발현 수준 및/또는 활성이 결핍되어 있다. 세포는 심장 세포, 예를 들어, 심근세포일 수 있다. 특정 구체예에서, 대상체는 포유동물, 예를 들어, 인간이다.

[0238] [0116] 일부 구체예에서, 상기 방법은 세포 배양물에서 및/또는 생체내에서 심장 세포, 예를 들어, 심근세포의 생존을 촉진한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 심장의 기능을 촉진 및/또는 회복시킨다.

[0239] [0117] 또 다른 양태에서, 본 개시는 유효량의 본 개시의 rAAV 비리온을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 이를 필요로 하는 대상체에서 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 질병 또는 장애는 심장 질환 또는 장애이다. 예시적인 심장 장애는 심부전, 확장성 심근병증(DCM), 예를 들어, BAG3-관련 확장성 심근병증, BAG3-관련 근원섬유 근육병증, 가족성 고립성 확장성 심근병증, 또는 1hh 확장성 심근병증(CMD1HH), 비대성 심근병증, 심방 세동, 부정맥, 동결질 질환, 고혈압 심장 질환, 심장 비대, 심방 섬유증, 심근 경색, 중후성 동기능 부전 증후군, 심방 질환, 및 심근 경색을 포함한다. 특정 구체예에서, 대상체는 DCM을 앓고 있거나 이에 대한 위험이 있다. 특정 구체예에서, 대상체는 심근병증, 예를 들어, 확장성 심근병증(DCM), 예를 들어, BAG3-관련 확장성 심근병증, BAG3-관련 근원섬유 근육병증, 가족성 고립성 확장성 심근병증, 또는 1hh 확장성 심근병증(CMD1HH)을 갖는다. 특정 구체예에서, 대상체는 BAG3 유전자에 기능 상실 돌연변이를 갖는 포유동물, 예를 들어, 인간이다. 특정 구체예에서, 대상체는 BAG3에 돌연변이; 예를 들어, E455K를 갖는 포유동물, 예를 들어, 인간이다. 특정 방법에서, rAAV 비리온으로의 치료는 대상체, 예를 들어, 대상체의 심장 또는 심장 조직에서 rAAV 비리온에 의해 인코딩된 BAG3 단백질의 발현을 초래한다. 특정 구체예에서, rAAV 비리온으로의 치료는 대상체의 심장에서 적어도 2배, 적어도 5배, 적어도 10배, 또는 그 초과와 검출 가능한 BAG3 단백질 수준을 초래한다.

[0240] [0118] 심장으로의 BAG3 단백질의 AAV-매개 전달은 수명을 증가시키고, 심장 세포 변성, 심부전, 흉터 형성, 박출률 감소, 부정맥, 협심증, 운동 불내성, 협심증(흉통), 돌연 심장사, 운동성 근육통 및 경련을 예방하거나 약화시킬 수 있다. 심장으로의 BAG3 단백질의 AAV-매개 전달은 심장초음파, 병리학적 심전도, 심장 MRI, 심장 생검의 사용에 의해 검출된 정상 질환 경과로부터의 개선 또는 예방, 발작성 심실성 부정맥의 감소, 및/또는 돌연 심장사의 감소를 나타낼 수 있다.

[0241] [0119] 본원에 개시된 방법은 심장에서 효율적인 생체분포를 제공할 수 있다. 이들은 심장 세포, 예를 들어, 심근세포의 전부 또는 상당한 분획에서 지속적인 발현을 초래할 수 있다. 특히, 본원에 개시된 방법은 AAV 벡터 투여 후 대상체의 수명 동안 BAG3 단백질의 장기간 지속되는 발현을 제공할 수 있다. 일부 구체예에서, 치료에 반응한 BAG3 단백질 발현은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 또는 40년 동안 지속된다.

[0242] [0120] 조합 요법이 또한 본 발명에 의해 고려된다. 본 발명의 방법과 표준 의학적 치료(예를 들어, 코르티코스테로이드 또는 국소 압력 감소 약물)의 조합이 구체적으로 고려되며, 신규한 요법과의 조합도 고려된다. 일부 경우에, 대상체는 본원에 기재된 rAAV의 투여에 대한 면역 반응을 예방하거나 감소시키기 위해 스테로이드 및/

또는 면역 억제제의 조합물로 치료될 수 있다.

[0243] [0121] 일부 구체예에서, AAV 벡터(예를 들어, AAV9, AAVrh.74, 또는 AAVrh.10 벡터)는 대상체의 총 체질량의 킬로그램(vg) 당 약  $1 \times 10^{12}$  내지  $5 \times 10^{14}$  벡터 게놈(vg) 또는 약  $1 \times 10^{12}$  내지  $6 \times 10^{14}$  vg의 AAV 벡터(vg/kg)의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, AAV 벡터는 약  $1 \times 10^{13}$  내지  $5 \times 10^{14}$  vg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, AAV 벡터는 약  $5 \times 10^{13}$  내지  $3 \times 10^{14}$  vg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, AAV 벡터는 약  $5 \times 10^{13}$  내지  $1 \times 10^{14}$  vg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, AAV 벡터는 약  $1 \times 10^{12}$  vg/kg 미만, 약  $3 \times 10^{12}$  vg/kg 미만, 약  $5 \times 10^{12}$  vg/kg 미만, 약  $7 \times 10^{12}$  vg 미만, 약  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 미만, 약  $3 \times 10^{13}$  vg/kg 미만, 약  $5 \times 10^{13}$  vg/kg 미만, 약  $7 \times 10^{13}$  vg/kg 미만, 약  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 미만, 약  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 미만, 약  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 미만, 약  $7 \times 10^{14}$  vg/kg 미만, 약  $1 \times 10^{15}$  vg/kg 미만, 약  $3 \times 10^{15}$  vg/kg 미만, 약  $5 \times 10^{15}$  vg/kg 미만, 또는 약  $7 \times 10^{15}$  vg/kg 미만의 용량으로 투여된다. 특정 구체예에서, 임의의 이러한 용량으로 전달되는 AAV 벡터는 AAV9 벡터 또는 AAVrh.74 벡터이다. 일부 경우에, AAV9 벡터보다 AAVrh.74 벡터에 대해 더 높은 용량을 사용하는 것이 유리할 수 있다. 일부 구체예에서, AAV 벡터, 예를 들어, AAVrh.74 벡터는 적어도 약  $5 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $6 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $7 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $8 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $9 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $1 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $2 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $3 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $4 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $5 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $6 \times 10^{14}$  vg/kg, 또는 적어도 약  $7 \times 10^{14}$  vg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0244] [0122] 일부 구체예에서, AAV 벡터(예를 들어, AAV9, AAVrh.74, 또는 AAVrh.10 벡터)는 약  $1 \times 10^{12}$  vg/kg, 약  $3 \times 10^{12}$  vg/kg, 약  $5 \times 10^{12}$  vg/kg, 약  $7 \times 10^{12}$  vg/kg, 약  $1 \times 10^{13}$  vg/kg, 약  $3 \times 10^{13}$  vg/kg, 약  $5 \times 10^{13}$  vg/kg, 약  $7 \times 10^{13}$  vg/kg, 약  $1 \times 10^{14}$  vg/kg, 약  $3 \times 10^{14}$  vg/kg, 약  $5 \times 10^{14}$  vg/kg, 약  $7 \times 10^{14}$  vg/kg, 약  $1 \times 10^{15}$  vg/kg, 약  $3 \times 10^{15}$  vg/kg, 약  $5 \times 10^{15}$  vg/kg, 또는 약  $7 \times 10^{15}$  vg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 구체예에서, 임의의 이러한 용량으로 전달되는 AAV 벡터는 AAV9 벡터 또는 AAVrh.74 벡터이다.

[0245] [0123] 일부 구체예에서, AAV 벡터(예를 들어, AAV9, AAVrh.74, 또는 AAVrh.10 벡터)는  $1 \times 10^{12}$  vg/kg,  $3 \times 10^{12}$  vg/kg,  $5 \times 10^{12}$  vg/kg,  $7 \times 10^{12}$  vg/kg,  $1 \times 10^{13}$  vg/kg,  $3 \times 10^{13}$  vg/kg,  $5 \times 10^{13}$  vg/kg,  $7 \times 10^{13}$  vg/kg,  $1 \times 10^{14}$  vg/kg,  $3 \times 10^{14}$  vg/kg,  $5 \times 10^{14}$  vg/kg,  $7 \times 10^{14}$  vg/kg,  $1 \times 10^{15}$  vg/kg,  $3 \times 10^{15}$  vg/kg,  $5 \times 10^{15}$  vg/kg, 또는  $7 \times 10^{15}$  vg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 구체예에서, 임의의 이러한 용량으로 전달되는 AAV 벡터는 AAV9 벡터 또는 AAV rh.74 벡터이다.

[0246] [0124] 일부 구체예에서, AAV 벡터(예를 들어, AAV9, AAVrh.74, 또는 AAVrh.10 벡터)는 대상체의 총 체질량의 킬로그램(vg) 당 약  $1 \times 10^{12}$  내지  $5 \times 10^{14}$  벡터 게놈(vg)의 AAV 벡터(vg/kg)의 용량으로 전신 투여된다. 일부 구체예에서, AAV 벡터는 약  $1 \times 10^{13}$  내지  $5 \times 10^{14}$  vg/kg의 용량으로 전신 투여된다. 일부 구체예에서, AAV 벡터는 약  $5 \times 10^{13}$  내지  $1 \times 10^{14}$  vg/kg의 용량으로 전신 투여된다. 일부 구체예에서, AAV 벡터는 약  $1 \times 10^{12}$  vg/kg 미만, 약  $3 \times 10^{12}$  vg/kg 미만, 약  $5 \times 10^{12}$  vg/kg 미만, 약  $7 \times 10^{12}$  vg/kg 미만, 약  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 미만, 약  $3 \times 10^{13}$  vg/kg 미만, 약  $5 \times 10^{13}$  vg/kg 미만, 약  $7 \times 10^{13}$  vg/kg 미만, 약  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 미만, 약  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 미만, 약  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 미만, 약  $7 \times 10^{14}$  vg/kg 미만, 약  $1 \times 10^{15}$  vg/kg 미만, 약  $3 \times 10^{15}$  vg/kg 미만, 약  $5 \times 10^{15}$  vg/kg 미만, 또는 약  $7 \times 10^{15}$  vg/kg 미만의 용량으로 전신 투여된다. 일부 구체예에서, AAV 벡터, 예를 들어, AAVrh.74 벡터는 적어도 약  $5 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $6 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $7 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $8 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $9 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $1 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $2 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $3 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $4 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $5 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $6 \times 10^{14}$  vg/kg, 또는 적어도 약  $7 \times 10^{14}$  vg/kg의 투여량으로 투여된다. 특정 구체예에서, 임의의 이러한 용량으로 전달되는 AAV 벡터는 AAV9 벡터 또는 AAVrh.74 벡터이다.

- [0247] [0125] 일부 구체예에서, AAV 벡터(예를 들어, AAV9, AAVrh.74, 또는 AAVrh.10 벡터)는 약  $1 \times 10^{12}$  vg/kg, 약  $3 \times 10^{12}$  vg/kg, 약  $5 \times 10^{12}$  vg/kg, 약  $7 \times 10^{12}$  vg/kg, 약  $1 \times 10^{13}$  vg/kg, 약  $3 \times 10^{13}$  vg/kg, 약  $5 \times 10^{13}$  vg/kg, 약  $7 \times 10^{13}$  vg/kg, 약  $1 \times 10^{14}$  vg/kg, 약  $3 \times 10^{14}$  vg/kg, 약  $5 \times 10^{14}$  vg/kg, 약  $7 \times 10^{14}$  vg/kg, 약  $1 \times 10^{15}$  vg/kg, 약  $3 \times 10^{15}$  vg/kg, 약  $5 \times 10^{15}$  vg/kg, 또는 약  $7 \times 10^{15}$  vg/kg의 용량으로 전신 투여된다. 특정 구체예에서, 임의의 이러한 용량으로 전달되는 AAV 벡터는 AAV9 벡터 또는 AAVrh.74 벡터이다.
- [0248] [0126] 일부 구체예에서, AAV 벡터(예를 들어, AAV9, AAVrh.74, 또는 AAVrh.10 벡터)는  $1 \times 10^{12}$  vg/kg,  $3 \times 10^{12}$  vg/kg,  $5 \times 10^{12}$  vg/kg,  $7 \times 10^{12}$  vg/kg,  $1 \times 10^{13}$  vg/kg,  $3 \times 10^{13}$  vg/kg,  $5 \times 10^{13}$  vg/kg,  $7 \times 10^{13}$  vg/kg,  $1 \times 10^{14}$  vg/kg,  $3 \times 10^{14}$  vg/kg,  $5 \times 10^{14}$  vg/kg,  $7 \times 10^{14}$  vg/kg,  $1 \times 10^{15}$  vg/kg,  $3 \times 10^{15}$  vg/kg,  $5 \times 10^{15}$  vg/kg, 또는  $7 \times 10^{15}$  vg/kg의 용량으로 전신 투여된다. 특정 구체예에서, 임의의 이러한 용량으로 전달되는 AAV 벡터는 AAV9 벡터 또는 AAVrh.74 벡터이다.
- [0249] [0127] 일부 구체예에서, AAV 벡터(예를 들어, AAV9, AAVrh.74, 또는 AAVrh.10 벡터)는 대상체의 총 체질량의 킬로그램(vg) 당 약  $1 \times 10^{12}$  내지  $5 \times 10^{14}$  벡터 계승(vg)의 AAV 벡터(vg/kg)의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 구체예에서, AAV 벡터는 약  $1 \times 10^{13}$  내지  $5 \times 10^{14}$  vg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 구체예에서, AAV 벡터는 약  $5 \times 10^{13}$  내지  $1 \times 10^{14}$  vg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 구체예에서, AAV 벡터는 약  $1 \times 10^{12}$  vg/kg 미만, 약  $3 \times 10^{12}$  vg/kg 미만, 약  $5 \times 10^{12}$  vg/kg 미만, 약  $7 \times 10^{12}$  vg/kg 미만, 약  $1 \times 10^{13}$  vg/kg 미만, 약  $3 \times 10^{13}$  vg/kg 미만, 약  $5 \times 10^{13}$  vg/kg 미만, 약  $7 \times 10^{13}$  vg/kg 미만, 약  $1 \times 10^{14}$  vg/kg 미만, 약  $3 \times 10^{14}$  vg/kg 미만, 약  $5 \times 10^{14}$  vg/kg 미만, 약  $7 \times 10^{14}$  vg/kg 미만, 약  $1 \times 10^{15}$  vg/kg 미만, 약  $3 \times 10^{15}$  vg/kg 미만, 약  $5 \times 10^{15}$  vg/kg 미만, 또는 약  $7 \times 10^{15}$  vg/kg 미만의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 구체예에서, AAV 벡터, 예를 들어, AAVrh.74 벡터는 적어도 약  $5 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $6 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $7 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $8 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $9 \times 10^{13}$  vg/kg, 적어도 약  $1 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $2 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $3 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $4 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $5 \times 10^{14}$  vg/kg, 적어도 약  $6 \times 10^{14}$  vg/kg, 또는 적어도 약  $7 \times 10^{14}$  vg/kg의 투여량으로 투여된다. 특정 구체예에서, 임의의 이러한 용량으로 전달되는 AAV 벡터는 AAV9 벡터 또는 AAVrh.74 벡터이다.
- [0250] [0128] 일부 구체예에서, AAV 벡터(예를 들어, AAV9, AAVrh.74, 또는 AAVrh.10 벡터)는 약  $1 \times 10^{12}$  vg/kg, 약  $3 \times 10^{12}$  vg/kg, 약  $5 \times 10^{12}$  vg/kg, 약  $7 \times 10^{12}$  vg/kg, 약  $1 \times 10^{13}$  vg/kg, 약  $3 \times 10^{13}$  vg/kg, 약  $5 \times 10^{13}$  vg/kg, 약  $7 \times 10^{13}$  vg/kg, 약  $1 \times 10^{14}$  vg/kg, 약  $3 \times 10^{14}$  vg/kg, 약  $5 \times 10^{14}$  vg/kg, 약  $7 \times 10^{14}$  vg/kg, 약  $1 \times 10^{15}$  vg/kg, 약  $3 \times 10^{15}$  vg/kg, 약  $5 \times 10^{15}$  vg/kg, 또는 약  $7 \times 10^{15}$  vg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다.
- [0251] [0129] 일부 구체예에서, AAV 벡터(예를 들어, AAV9, AAVrh.74, 또는 AAVrh.10 벡터)는  $1 \times 10^{12}$  vg/kg,  $3 \times 10^{12}$  vg/kg,  $5 \times 10^{12}$  vg/kg,  $7 \times 10^{12}$  vg/kg,  $1 \times 10^{13}$  vg/kg,  $3 \times 10^{13}$  vg/kg,  $5 \times 10^{13}$  vg/kg,  $7 \times 10^{13}$  vg/kg,  $1 \times 10^{14}$  vg/kg,  $3 \times 10^{14}$  vg/kg,  $5 \times 10^{14}$  vg/kg,  $7 \times 10^{14}$  vg/kg,  $1 \times 10^{15}$  vg/kg,  $3 \times 10^{15}$  vg/kg,  $5 \times 10^{15}$  vg/kg, 또는  $7 \times 10^{15}$  vg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다. 특정 구체예에서, 임의의 이러한 용량으로 전달되는 AAV 벡터는 AAV9 벡터 또는 AAVrh.74 벡터이다.
- [0252] [0130] 환자에서 기능 개선, 임상 이익 또는 효능의 증거는 뉴욕 심장 협회 기능 분류(NYHA Class), 심장초음파(안정화되거나 개선된 심박출량, 좌심실 박출물, 구획 단축물, 좌심실 유출로 폐쇄, 좌심실 벽 두께, 좌심실 또는 우심실 부피, 속도 시간 적분, 심실 이완의 시간 상수, 역류 부피, 및 좌심실 확장기 말기 직경의 감소, LVEDD 및 감소된 우심실 면적), 심전도(안정화되거나 개선된 ST-분절 변경, T-파 역위, Q 파, 심방 세동, 및/또는 심실상 빈맥), 심장 MRI, 심장 생검에서의 개선, 발작성 심실성 부정맥의 감소, 돌연 심장사의 감소, 및/또는 추가 발달 심근 혼란의 감소 또는 부족에 의해 드러날 수 있다.
- [0253] [0131] 유효량의 조성물의 투여는 전신, 국소, 직접 주사, 정맥내, 심장내 투여를 포함하나 이에 제한되지 않

는 당 분야의 표준 경로에 의할 수 있다. 일부 경우에, 투여는 전신, 국소, 직접 주사, 정맥내, 심장내 주사를 포함한다. 투여는 심장 도관술에 의해 수행될 수 있다.

[0254] [0132] 일부 구체예에서, 본 개시는 유효량의 rAAV 및 본 발명의 조성물의 국소 투여 및 전신 투여를 제공한다. 예를 들어, 전신 투여는 신체 전체에 영향을 미치는 순환계로의 투여일 수 있다. 전신 투여는 주사, 주입 또는 이식을 통한 비경구 투여를 포함한다. 본원에 개시된 조성물에 대한 투여 경로는 정맥내("IV") 투여, 복강내("IP") 투여, 근육내("IM") 투여, 병변내 투여, 또는 피하("SC") 투여, 또는 서방성 장치, 예를 들어, 미니-삼투 펌프, 데포 제형 등의 이식을 포함한다. 일부 구체예에서, 본 개시의 방법은 본 개시의 AAV 벡터 또는 이의 약학적 조성물을 정맥내, 근육내, 동맥내, 신장내, 요도내, 심장내, 관상동맥내, 심근내, 피내, 경막외, 피하, 복강내, 심실내, 또는 이온영동(ionophoretic) 투여를 통해 투여하는 것을 포함한다.

[0255] [0133] 특히, 본 발명의 rAAV의 투여는 rAAV 재조합 벡터를 동물의 표적 조직으로 수송할 임의의 물리적 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 투여는 심장으로의 주사를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 rAAV를 생체내 관상동맥 순환의 혈관 내로 투여하는 것, 예를 들어, 역행성 관상정맥동 주입을 포함한다.

[0256] [0134] 일부 구체예에서, 본 개시의 방법은 심장내 전달을 포함한다. 주입은 주입 펌프를 사용하여 특수 캐놀라, 카테터, 주사기/바늘을 사용하여 수행될 수 있다. 투여는 유효량의 rAAV 비리온, 또는 rAAV 비리온을 포함하는 약학적 조성물을 심장으로 전달하는 것을 포함할 수 있다. 이는, 예를 들어, 정맥내, 근육내, 동맥내, 신장내, 요도내, 심장내, 관상동맥내, 심근내, 피내, 경막외, 피하, 복강내, 심실내, 또는 이온영동 투여를 통해 달성될 수 있다. 본 개시의 조성물은 추가로 정맥내 투여될 수 있다.

[0257] **rAAV 투여의 효과**

[0258] [0135] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 대상체에 대해 유의한 효과를 갖는다.

[0259] **수명**

[0260] [0136] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 대상체의 수명을 증가시킬 수 있다.

[0261] [0137] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 수명을 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 200%, 적어도 약 300%, 적어도 약 400%, 또는 적어도 약 500%만큼 증가시킨다.

[0262] [0138] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 수명을 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%, 약 100% 내지 약 200%, 약 200% 내지 약 300%, 약 300% 내지 약 400%, 또는 약 400% 내지 약 500%만큼 증가시킨다.

[0263] **박출률**

[0264] [0139] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 대상체에서 박출률의 감소를 제한, 회복 및/또는 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 박출률의 감소를 제한, 회복 및/또는 증가시킨다.

[0265] [0140] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 박출률을 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어

도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

- [0266] [0141] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 박출물의 감소를 약 1% 미만, 약 2% 미만, 약 3% 미만, 약 4% 미만, 약 5% 미만, 약 6% 미만, 약 7% 미만, 약 8% 미만, 약 9% 미만, 약 10% 미만, 약 15% 미만, 약 20% 미만, 약 25% 미만, 약 30% 미만, 약 35% 미만, 약 40% 미만, 약 45% 미만, 약 50% 미만, 약 55% 미만, 약 60% 미만, 약 65% 미만, 약 70% 미만, 적어도 약 75%, 약 80% 미만, 약 85% 미만, 약 90% 미만, 약 95% 미만, 또는 약 100% 미만으로 제한한다.
- [0267] [0142] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 박출물을 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.
- [0268] [0143] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 박출물의 감소를 약 1% 미만, 약 2% 미만, 약 3% 미만, 약 4% 미만, 약 5% 미만, 약 6% 미만, 약 7% 미만, 약 8% 미만, 약 9% 미만, 약 10% 미만, 약 15% 미만, 약 20% 미만, 약 25% 미만, 약 30% 미만, 약 35% 미만, 약 40% 미만, 약 45% 미만, 약 50% 미만, 약 55% 미만, 약 60% 미만, 약 65% 미만, 약 70% 미만, 적어도 약 75%, 약 80% 미만, 약 85% 미만, 약 90% 미만, 약 95% 미만, 또는 약 100% 미만으로 제한한다.
- [0269] [0144] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 박출물을 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.
- [0270] [0145] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 박출물을 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.
- [0271] [0146] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 박출물의 감소를 약 1% 미만 내지 약 90% 미만, 약 20% 미만 내지 약 80% 미만, 약 30% 미만 내지 약 80% 미만, 약 40% 미만 내지 약 80% 미만, 약 50% 미만 내지 약 80% 미만, 약 1% 미만 내지 약 2% 미만, 약 2% 미만 내지 약 3% 미만, 약 3% 미만 내지 약 4% 미만, 약 4% 미만 내지 약 5% 미만, 약 5% 미만 내지 약 6% 미만, 약 6% 미만 내지 약 7% 미만, 약 7% 미만 내지 약 8% 미만, 약 8% 미만 내지 약 9% 미만, 약 9% 미만 내지 10% 미만, 약 10% 미만 내지 약 15% 미만, 약 15% 미만 내지 약 20% 미만, 약 20% 미만 내지 약 35% 미만, 약 25% 미만 내지 약 30% 미만, 약 30% 미만 내지 약 35% 미만, 약 35% 미만 내지 약 40% 미만, 약 40% 미만 내지 약 45% 미만, 약 45% 미만 내지 약 50% 미만, 약 50% 미만 내지 약 55% 미만, 약 55% 미만 내지 약 60% 미만, 약 60% 미만 내지 약 65% 미만, 약 65% 미만 내지 약 70% 미만, 약 70% 미만 내지 약 75% 미만, 약 75% 미만 내지 약 80% 미만, 약 80% 미만 내지 약 85% 미만, 약 85% 미만 내지 약 90% 미만, 약 90% 미만 내지 약 95% 미만, 또는 약 95% 미만 내지 약 100%로 제한한다.
- [0272] [0147] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 박출물의 감소를 약 1% 미만 내지 약 90% 미만, 약 20% 미만 내지 약 80% 미만, 약 30% 미만 내지 약 80% 미만, 약 40% 미만 내지 약 80% 미만, 약 50% 미만 내지 약 80% 미만, 약 1% 미만 내지 약 2% 미만, 약 2% 미만 내지 약 3% 미만, 약 3% 미만

내지 약 4% 미만, 약 4% 미만 내지 약 5% 미만, 약 5% 미만 내지 약 6% 미만, 약 6% 미만 내지 약 7% 미만, 약 7% 미만 내지 약 8% 미만, 약 8% 미만 내지 약 9% 미만, 약 9% 미만 내지 10% 미만, 약 10% 미만 내지 약 15% 미만, 약 15% 미만 내지 약 20% 미만, 약 20% 미만 내지 약 35% 미만, 약 25% 미만 내지 약 30% 미만, 약 30% 미만 내지 약 35% 미만, 약 35% 미만 내지 약 40% 미만, 약 40% 미만 내지 약 45% 미만, 약 45% 미만 내지 약 50% 미만, 약 50% 미만 내지 약 55% 미만, 약 55% 미만 내지 약 60% 미만, 약 60% 미만 내지 약 65% 미만, 약 65% 미만 내지 약 70% 미만, 약 70% 미만 내지 약 75% 미만, 약 75% 미만 내지 약 80% 미만, 약 80% 미만 내지 약 85% 미만, 약 85% 미만 내지 약 90% 미만, 약 90% 미만 내지 약 95% 미만, 또는 약 95% 미만 내지 약 100% 로 제한한다.

[0273] 좌심실 박출률(LVEF)

[0148] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 대상체에서 LVEF의 감소를 방지, 회복 및/또는 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 LVEF의 감소를 제한, 회복 및/또는 증가시킨다.

[0149] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 LVEF를 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

[0150] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 LVEF의 감소를 약 1% 미만, 약 2% 미만, 약 3% 미만, 약 4% 미만, 약 5% 미만, 약 6% 미만, 약 7% 미만, 약 8% 미만, 약 9% 미만, 약 10% 미만, 약 15% 미만, 약 20% 미만, 약 25% 미만, 약 30% 미만, 약 35% 미만, 약 40% 미만, 약 45% 미만, 약 50% 미만, 약 55% 미만, 약 60% 미만, 약 65% 미만, 약 70% 미만, 적어도 약 75%, 약 80% 미만, 약 85% 미만, 약 90% 미만, 약 95% 미만, 또는 약 100% 미만으로 제한한다.

[0151] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 LVEF를 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

[0152] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 LVEF의 감소를 약 1% 미만, 약 2% 미만, 약 3% 미만, 약 4% 미만, 약 5% 미만, 약 6% 미만, 약 7% 미만, 약 8% 미만, 약 9% 미만, 약 10% 미만, 약 15% 미만, 약 20% 미만, 약 25% 미만, 약 30% 미만, 약 35% 미만, 약 40% 미만, 약 45% 미만, 약 50% 미만, 약 55% 미만, 약 60% 미만, 약 65% 미만, 약 70% 미만, 적어도 약 75%, 약 80% 미만, 약 85% 미만, 약 90% 미만, 약 95% 미만, 또는 약 100% 미만으로 제한한다.

[0153] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 LVEF를 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

[0154] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 LVEF를 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지

약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

[0281] [0155] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 LVEF의 감소를 약 1% 미만 내지 약 90% 미만, 약 20% 미만 내지 약 80% 미만, 약 30% 미만 내지 약 80% 미만, 약 40% 미만 내지 약 80% 미만, 약 50% 미만 내지 약 80% 미만, 약 1% 미만 내지 약 2% 미만, 약 2% 미만 내지 약 3% 미만, 약 3% 미만 내지 약 4% 미만, 약 4% 미만 내지 약 5% 미만, 약 5% 미만 내지 약 6% 미만, 약 6% 미만 내지 약 7% 미만, 약 7% 미만 내지 약 8% 미만, 약 8% 미만 내지 약 9% 미만, 약 9% 미만 내지 10% 미만, 약 10% 미만 내지 약 15% 미만, 약 15% 미만 내지 약 20% 미만, 약 20% 미만 내지 약 35% 미만, 약 25% 미만 내지 약 30% 미만, 약 30% 미만 내지 약 35% 미만, 약 35% 미만 내지 약 40% 미만, 약 40% 미만 내지 약 45% 미만, 약 45% 미만 내지 약 50% 미만, 약 50% 미만 내지 약 55% 미만, 약 55% 미만 내지 약 60% 미만, 약 60% 미만 내지 약 65% 미만, 약 65% 미만 내지 약 70% 미만, 약 70% 미만 내지 약 75% 미만, 약 75% 미만 내지 약 80% 미만, 약 80% 미만 내지 약 85% 미만, 약 85% 미만 내지 약 90% 미만, 약 90% 미만 내지 약 95% 미만, 또는 약 95% 미만 내지 약 100%로 제한한다.

[0282] [0156] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 LVEF의 감소를 약 1% 미만 내지 약 90% 미만, 약 20% 미만 내지 약 80% 미만, 약 30% 미만 내지 약 80% 미만, 약 40% 미만 내지 약 80% 미만, 약 50% 미만 내지 약 80% 미만, 약 1% 미만 내지 약 2% 미만, 약 2% 미만 내지 약 3% 미만, 약 3% 미만 내지 약 4% 미만, 약 4% 미만 내지 약 5% 미만, 약 5% 미만 내지 약 6% 미만, 약 6% 미만 내지 약 7% 미만, 약 7% 미만 내지 약 8% 미만, 약 8% 미만 내지 약 9% 미만, 약 9% 미만 내지 10% 미만, 약 10% 미만 내지 약 15% 미만, 약 15% 미만 내지 약 20% 미만, 약 20% 미만 내지 약 35% 미만, 약 25% 미만 내지 약 30% 미만, 약 30% 미만 내지 약 35% 미만, 약 35% 미만 내지 약 40% 미만, 약 40% 미만 내지 약 45% 미만, 약 45% 미만 내지 약 50% 미만, 약 50% 미만 내지 약 55% 미만, 약 55% 미만 내지 약 60% 미만, 약 60% 미만 내지 약 65% 미만, 약 65% 미만 내지 약 70% 미만, 약 70% 미만 내지 약 75% 미만, 약 75% 미만 내지 약 80% 미만, 약 80% 미만 내지 약 85% 미만, 약 85% 미만 내지 약 90% 미만, 약 90% 미만 내지 약 95% 미만, 또는 약 95% 미만 내지 약 100%로 제한한다.

[0283] 우심실 박출률(RVEF)

[0284] [0157] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 대상체에서 RVEF의 감소를 방지, 회복 및/또는 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 LVEF의 감소를 제한, 회복 및/또는 증가시킨다.

[0285] [0158] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 RVEF를 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

[0286] [0159] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 RVEF의 감소를 약 1% 미만, 약 2% 미만, 약 3% 미만, 약 4% 미만, 약 5% 미만, 약 6% 미만, 약 7% 미만, 약 8% 미만, 약 9% 미만, 약 10% 미만, 약 15% 미만, 약 20% 미만, 약 25% 미만, 약 30% 미만, 약 35% 미만, 약 40% 미만, 약 45% 미만, 약 50% 미만, 약 55% 미만, 약 60% 미만, 약 65% 미만, 약 70% 미만, 적어도 약 75%, 약 80% 미만, 약 85% 미만, 약 90% 미만, 약 95% 미만, 또는 약 100% 미만으로 제한한다.

[0287] [0160] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 RVEF를 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

[0288] [0161] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 RVEF의 감소를 약 1% 미만,

약 2% 미만, 약 3% 미만, 약 4% 미만, 약 5% 미만, 약 6% 미만, 약 7% 미만, 약 8% 미만, 약 9% 미만, 약 10% 미만, 약 15% 미만, 약 20% 미만, 약 25% 미만, 약 30% 미만, 약 35% 미만, 약 40% 미만, 약 45% 미만, 약 50% 미만, 약 55% 미만, 약 60% 미만, 약 65% 미만, 약 70% 미만, 적어도 약 75%, 약 80% 미만, 약 85% 미만, 약 90% 미만, 약 95% 미만, 또는 약 100% 미만으로 제한한다.

[0289] [0162] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 RVEF를 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

[0290] [0163] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 RVEF를 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

[0291] [0164] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 RVEF의 감소를 약 1% 미만 내지 약 90% 미만, 약 20% 미만 내지 약 80% 미만, 약 30% 미만 내지 약 80% 미만, 약 40% 미만 내지 약 80% 미만, 약 50% 미만 내지 약 80% 미만, 약 1% 미만 내지 약 2% 미만, 약 2% 미만 내지 약 3% 미만, 약 3% 미만 내지 약 4% 미만, 약 4% 미만 내지 약 5% 미만, 약 5% 미만 내지 약 6% 미만, 약 6% 미만 내지 약 7% 미만, 약 7% 미만 내지 약 8% 미만, 약 8% 미만 내지 약 9% 미만, 약 9% 미만 내지 10% 미만, 약 10% 미만 내지 약 15% 미만, 약 15% 미만 내지 약 20% 미만, 약 20% 미만 내지 약 35% 미만, 약 25% 미만 내지 약 30% 미만, 약 30% 미만 내지 약 35% 미만, 약 35% 미만 내지 약 40% 미만, 약 40% 미만 내지 약 45% 미만, 약 45% 미만 내지 약 50% 미만, 약 50% 미만 내지 약 55% 미만, 약 55% 미만 내지 약 60% 미만, 약 60% 미만 내지 약 65% 미만, 약 65% 미만 내지 약 70% 미만, 약 70% 미만 내지 약 75% 미만, 약 75% 미만 내지 약 80% 미만, 약 80% 미만 내지 약 85% 미만, 약 85% 미만 내지 약 90% 미만, 약 90% 미만 내지 약 95% 미만, 또는 약 95% 미만 내지 약 100%로 제한한다.

[0292] [0165] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 RVEF의 감소를 약 1% 미만 내지 약 90% 미만, 약 20% 미만 내지 약 80% 미만, 약 30% 미만 내지 약 80% 미만, 약 40% 미만 내지 약 80% 미만, 약 50% 미만 내지 약 80% 미만, 약 1% 미만 내지 약 2% 미만, 약 2% 미만 내지 약 3% 미만, 약 3% 미만 내지 약 4% 미만, 약 4% 미만 내지 약 5% 미만, 약 5% 미만 내지 약 6% 미만, 약 6% 미만 내지 약 7% 미만, 약 7% 미만 내지 약 8% 미만, 약 8% 미만 내지 약 9% 미만, 약 9% 미만 내지 10% 미만, 약 10% 미만 내지 약 15% 미만, 약 15% 미만 내지 약 20% 미만, 약 20% 미만 내지 약 35% 미만, 약 25% 미만 내지 약 30% 미만, 약 30% 미만 내지 약 35% 미만, 약 35% 미만 내지 약 40% 미만, 약 40% 미만 내지 약 45% 미만, 약 45% 미만 내지 약 50% 미만, 약 50% 미만 내지 약 55% 미만, 약 55% 미만 내지 약 60% 미만, 약 60% 미만 내지 약 65% 미만, 약 65% 미만 내지 약 70% 미만, 약 70% 미만 내지 약 75% 미만, 약 75% 미만 내지 약 80% 미만, 약 80% 미만 내지 약 85% 미만, 약 85% 미만 내지 약 90% 미만, 약 90% 미만 내지 약 95% 미만, 또는 약 95% 미만 내지 약 100%로 제한한다.

[0293] 우심실(RV) 면적

[0294] [0166] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 대상체에서 RV 면적의 증가를 방지, 회복 및/또는 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 RV 면적의 증가를 방지, 회복 및/또는 감소시킨다.

[0295] [0167] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적

어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 RV 면적의 증가를 방지, 회복 및/또는 감소시킨다.

[0296] [0168] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 RV 면적의 증가를 방지, 회복 및/또는 감소시킨다.

[0297] [0169] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 RV 면적의 증가를 방지, 회복 및/또는 감소시킨다.

[0298] [0170] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 RV 면적의 증가를 방지, 회복 및/또는 감소시킨다.

[0299] 좌심실(LV) 면적

[0300] [0171] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 대상체에서 LV 면적의 증가를 방지, 회복 및/또는 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 RV 면적의 증가를 방지, 회복 및/또는 감소시킨다.

[0301] [0172] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 LV 면적의 증가를 방지, 회복 및/또는 감소시킨다.

[0302] [0173] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 LV 면적의 증가를 방지, 회복 및/또는 감소시킨다.

[0303] [0174] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도

도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 LV 면적의 증가를 방지, 회복 및/또는 감소시킨다.

- [0304] [0175] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 LV 면적의 증가를 방지, 회복 및/또는 감소시킨다.
- [0305] 우심실(RV) 속도 시간 적분(VTI)
- [0306] [0176] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 대상체에서 RV VTI의 감소를 제한, 회복 및/또는 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 RV VTI의 감소를 제한, 회복 및/또는 증가시킨다.
- [0307] [0177] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 RV VTI를 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.
- [0308] [0178] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 RV VTI의 감소를 약 1% 미만, 약 2% 미만, 약 3% 미만, 약 4% 미만, 약 5% 미만, 약 6% 미만, 약 7% 미만, 약 8% 미만, 약 9% 미만, 약 10% 미만, 약 15% 미만, 약 20% 미만, 약 25% 미만, 약 30% 미만, 약 35% 미만, 약 40% 미만, 약 45% 미만, 약 50% 미만, 약 55% 미만, 약 60% 미만, 약 65% 미만, 약 70% 미만, 적어도 약 75%, 약 80% 미만, 약 85% 미만, 약 90% 미만, 약 95% 미만, 또는 약 100% 미만으로 제한한다.
- [0309] [0179] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 RV VTI를 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.
- [0310] [0180] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 RV VTI의 감소를 약 1% 미만, 약 2% 미만, 약 3% 미만, 약 4% 미만, 약 5% 미만, 약 6% 미만, 약 7% 미만, 약 8% 미만, 약 9% 미만, 약 10% 미만, 약 15% 미만, 약 20% 미만, 약 25% 미만, 약 30% 미만, 약 35% 미만, 약 40% 미만, 약 45% 미만, 약 50% 미만, 약 55% 미만, 약 60% 미만, 약 65% 미만, 약 70% 미만, 적어도 약 75%, 약 80% 미만, 약 85% 미만, 약 90% 미만, 약 95% 미만, 또는 약 100% 미만으로 제한한다.
- [0311] [0181] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 RV VTI를 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.
- [0312] [0182] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 RV VTI를 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2%

내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

[0313] [0183] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 RV VTI의 감소를 약 1% 미만 내지 약 90% 미만, 약 20% 미만 내지 약 80% 미만, 약 30% 미만 내지 약 80% 미만, 약 40% 미만 내지 약 80% 미만, 약 50% 미만 내지 약 80% 미만, 약 1% 미만 내지 약 2% 미만, 약 2% 미만 내지 약 3% 미만, 약 3% 미만 내지 약 4% 미만, 약 4% 미만 내지 약 5% 미만, 약 5% 미만 내지 약 6% 미만, 약 6% 미만 내지 약 7% 미만, 약 7% 미만 내지 약 8% 미만, 약 8% 미만 내지 약 9% 미만, 약 9% 미만 내지 10% 미만, 약 10% 미만 내지 약 15% 미만, 약 15% 미만 내지 약 20% 미만, 약 20% 미만 내지 약 35% 미만, 약 25% 미만 내지 약 30% 미만, 약 30% 미만 내지 약 35% 미만, 약 35% 미만 내지 약 40% 미만, 약 40% 미만 내지 약 45% 미만, 약 45% 미만 내지 약 50% 미만, 약 50% 미만 내지 약 55% 미만, 약 55% 미만 내지 약 60% 미만, 약 60% 미만 내지 약 65% 미만, 약 65% 미만 내지 약 70% 미만, 약 70% 미만 내지 약 75% 미만, 약 75% 미만 내지 약 80% 미만, 약 80% 미만 내지 약 85% 미만, 약 85% 미만 내지 약 90% 미만, 약 90% 미만 내지 약 95% 미만, 또는 약 95% 미만 내지 약 100%로 제한한다.

[0314] [0184] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 RV VTI의 감소를 약 1% 미만 내지 약 90% 미만, 약 20% 미만 내지 약 80% 미만, 약 30% 미만 내지 약 80% 미만, 약 40% 미만 내지 약 80% 미만, 약 50% 미만 내지 약 80% 미만, 약 1% 미만 내지 약 2% 미만, 약 2% 미만 내지 약 3% 미만, 약 3% 미만 내지 약 4% 미만, 약 4% 미만 내지 약 5% 미만, 약 5% 미만 내지 약 6% 미만, 약 6% 미만 내지 약 7% 미만, 약 7% 미만 내지 약 8% 미만, 약 8% 미만 내지 약 9% 미만, 약 9% 미만 내지 10% 미만, 약 10% 미만 내지 약 15% 미만, 약 15% 미만 내지 약 20% 미만, 약 20% 미만 내지 약 35% 미만, 약 25% 미만 내지 약 30% 미만, 약 30% 미만 내지 약 35% 미만, 약 35% 미만 내지 약 40% 미만, 약 40% 미만 내지 약 45% 미만, 약 45% 미만 내지 약 50% 미만, 약 50% 미만 내지 약 55% 미만, 약 55% 미만 내지 약 60% 미만, 약 60% 미만 내지 약 65% 미만, 약 65% 미만 내지 약 70% 미만, 약 70% 미만 내지 약 75% 미만, 약 75% 미만 내지 약 80% 미만, 약 80% 미만 내지 약 85% 미만, 약 85% 미만 내지 약 90% 미만, 약 90% 미만 내지 약 95% 미만, 또는 약 95% 미만 내지 약 100%로 제한한다.

[0315] 좌심실(LV) 속도 시간 적분(VTI)

[0316] [0185] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 대상체에서 LV VTI의 감소를 제한, 회복 및/또는 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 LV VTI의 감소를 제한, 회복 및/또는 증가시킨다.

[0317] [0186] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 LV VTI를 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

[0318] [0187] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 LV VTI의 감소를 약 1% 미만, 약 2% 미만, 약 3% 미만, 약 4% 미만, 약 5% 미만, 약 6% 미만, 약 7% 미만, 약 8% 미만, 약 9% 미만, 약 10% 미만, 약 15% 미만, 약 20% 미만, 약 25% 미만, 약 30% 미만, 약 35% 미만, 약 40% 미만, 약 45% 미만, 약 50% 미만, 약 55% 미만, 약 60% 미만, 약 65% 미만, 약 70% 미만, 적어도 약 75%, 약 80% 미만, 약 85% 미만, 약 90% 미만, 약 95% 미만, 또는 약 100% 미만으로 제한한다.

[0319] [0188] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 LV VTI를 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 회복 및/또는

증가시킨다.

[0320] [0189] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 LV VTI의 감소를 약 1% 미만, 약 2% 미만, 약 3% 미만, 약 4% 미만, 약 5% 미만, 약 6% 미만, 약 7% 미만, 약 8% 미만, 약 9% 미만, 약 10% 미만, 약 15% 미만, 약 20% 미만, 약 25% 미만, 약 30% 미만, 약 35% 미만, 약 40% 미만, 약 45% 미만, 약 50% 미만, 약 55% 미만, 약 60% 미만, 약 65% 미만, 약 70% 미만, 적어도 약 75%, 약 80% 미만, 약 85% 미만, 약 90% 미만, 약 95% 미만, 또는 약 100% 미만으로 제한한다.

[0321] [0190] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 LV VTI를 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

[0322] [0191] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 LV VTI를 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 회복 및/또는 증가시킨다.

[0323] [0192] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 LV VTI의 감소를 약 1% 미만 내지 약 90% 미만, 약 20% 미만 내지 약 80% 미만, 약 30% 미만 내지 약 80% 미만, 약 40% 미만 내지 약 80% 미만, 약 50% 미만 내지 약 80% 미만, 약 1% 미만 내지 약 2% 미만, 약 2% 미만 내지 약 3% 미만, 약 3% 미만 내지 약 4% 미만, 약 4% 미만 내지 약 5% 미만, 약 5% 미만 내지 약 6% 미만, 약 6% 미만 내지 약 7% 미만, 약 7% 미만 내지 약 8% 미만, 약 8% 미만 내지 약 9% 미만, 약 9% 미만 내지 10% 미만, 약 10% 미만 내지 약 15% 미만, 약 15% 미만 내지 약 20% 미만, 약 20% 미만 내지 약 35% 미만, 약 25% 미만 내지 약 30% 미만, 약 30% 미만 내지 약 35% 미만, 약 35% 미만 내지 약 40% 미만, 약 40% 미만 내지 약 45% 미만, 약 45% 미만 내지 약 50% 미만, 약 50% 미만 내지 약 55% 미만, 약 55% 미만 내지 약 60% 미만, 약 60% 미만 내지 약 65% 미만, 약 65% 미만 내지 약 70% 미만, 약 70% 미만 내지 약 75% 미만, 약 75% 미만 내지 약 80% 미만, 약 80% 미만 내지 약 85% 미만, 약 85% 미만 내지 약 90% 미만, 약 90% 미만 내지 약 95% 미만, 또는 약 95% 미만 내지 약 100%로 제한한다.

[0324] [0193] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 LV VTI의 감소를 약 1% 미만 내지 약 90% 미만, 약 20% 미만 내지 약 80% 미만, 약 30% 미만 내지 약 80% 미만, 약 40% 미만 내지 약 80% 미만, 약 50% 미만 내지 약 80% 미만, 약 1% 미만 내지 약 2% 미만, 약 2% 미만 내지 약 3% 미만, 약 3% 미만 내지 약 4% 미만, 약 4% 미만 내지 약 5% 미만, 약 5% 미만 내지 약 6% 미만, 약 6% 미만 내지 약 7% 미만, 약 7% 미만 내지 약 8% 미만, 약 8% 미만 내지 약 9% 미만, 약 9% 미만 내지 10% 미만, 약 10% 미만 내지 약 15% 미만, 약 15% 미만 내지 약 20% 미만, 약 20% 미만 내지 약 35% 미만, 약 25% 미만 내지 약 30% 미만, 약 30% 미만 내지 약 35% 미만, 약 35% 미만 내지 약 40% 미만, 약 40% 미만 내지 약 45% 미만, 약 45% 미만 내지 약 50% 미만, 약 50% 미만 내지 약 55% 미만, 약 55% 미만 내지 약 60% 미만, 약 60% 미만 내지 약 65% 미만, 약 65% 미만 내지 약 70% 미만, 약 70% 미만 내지 약 75% 미만, 약 75% 미만 내지 약 80% 미만, 약 80% 미만 내지 약 85% 미만, 약 85% 미만 내지 약 90% 미만, 약 90% 미만 내지 약 95% 미만, 또는 약 95% 미만 내지 약 100%로 제한한다.

[0325] 좌심실(LV) 섬유증

[0326] [0194] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 대상체에서 LV 섬유증의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 LV 섬유증의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

- [0327] [0195] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 LV 섬유증의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.
- [0328] [0196] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 LV 섬유증의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.
- [0329] [0197] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 LV 섬유증의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.
- [0330] [0198] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 LV 섬유증의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.
- [0331] 우심실(RV) 섬유증
- [0332] [0199] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 대상체에서 RV 섬유증의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 RV 섬유증의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.
- [0333] [0200] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 RV 섬유증의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.
- [0334] [0201] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 RV 섬유증의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.
- [0335] [0202] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 적어도 약 1%, 적어도 약 2%,

적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 RV 섬유증의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0336] [0203] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 RV 섬유증의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0337] 조기 심실 수축(PVC)

[0338] [0204] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 대상체에서 PVC의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 PVC의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0339] [0205] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 PVC의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0340] [0206] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 PVC의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0341] [0207] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 PVC의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0342] [0208] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 PVC의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0343] 비지속성 심실 빈맥(NSVT)

[0344] [0209] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비

해 대상체에서 NSVT의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 NSVT의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0345] [0210] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 NSVT의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0346] [0211] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 NSVT의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0347] [0212] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 NSVT의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0348] [0213] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 NSVT의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0349] 이소성 박동

[0350] [0214] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 대상체에서 이소성 박동의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 이소성 박동의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0351] [0215] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 이소성 박동의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

[0352] [0216] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 본 개시의 rAAV가 투여되지 않은 대상체 또는 기준선에 비해 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약

100%만큼 이소성 박동의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.

- [0353] [0217] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 이소성 박동의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.
- [0354] [0218] 일부 구체예에서, 본 개시의 rAAV의 투여는 시간 경과에 따라 대상체에서 약 1% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 80%, 약 30% 내지 약 80%, 약 40% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 80%, 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 6%, 약 6% 내지 약 7%, 약 7% 내지 약 8%, 약 8% 내지 약 9%, 약 9% 내지 10%, 약 10% 내지 약 15%, 약 15% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 35%, 약 25% 내지 약 30%, 약 30% 내지 약 35%, 약 35% 내지 약 40%, 약 40% 내지 약 45%, 약 45% 내지 약 50%, 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 65%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%, 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%, 약 95% 내지 약 100%만큼 이소성 박동의 증가를 방지 및/또는 감소시킨다.
- [0355] **넘버링된 구체예**
- [0356] [0219] 구체예 1. 발현 카세트 및 선택적으로 플랭킹된 아데노-관련 바이러스(AAV) 역 말단 반복(ITR)을 포함하는 폴리뉴클레오티드로서, 여기서 폴리뉴클레오티드가 프로모터에 작동적으로 연결된 B-세포 림프종 2-관련 안타노젠 3(BAG3)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열 또는 이의 기능적 변이체를 포함하고, 선택적으로 상기 프로모터가 이종성 프로모터인, 폴리뉴클레오티드.
- [0357] [0220] 구체예 2. 구체예 1에 있어서, 프로모터가 심장-특이적 프로모터인 폴리뉴클레오티드.
- [0358] [0221] 구체예 3. 구체예 1 또는 구체예 2에 있어서, 프로모터가 근육-특이적 프로모터인 폴리뉴클레오티드.
- [0359] [0222] 구체예 4. 구체예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 프로모터가 심근세포-특이적 프로모터인 폴리뉴클레오티드.
- [0360] [0223] 구체예 5. 구체예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 프로모터가 미오신 중쇄 크레아틴 키나제 7(MHCK7) 프로모터인 폴리뉴클레오티드.
- [0361] [0224] 구체예 6. 구체예 5에 있어서, MHCK7 프로모터가 SEQ ID NO: 31과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드.
- [0362] [0225] 구체예 7. 구체예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 프로모터가 심장 트로포닌 T(hTNNT2) 프로모터인 폴리뉴클레오티드.
- [0363] [0226] 구체예 8. 구체예 7에 있어서, hTNNT2 프로모터가 SEQ ID NO: 32와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드.
- [0364] [0227] 구체예 9. 구체예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 프로모터가 인간 열 충격 인자 70(hHSP70) 프로모터인 폴리뉴클레오티드.
- [0365] [0228] 구체예 10. 구체예 9에 있어서, hHSP70 프로모터가 SEQ ID NO: 115와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드.
- [0366] [0229] 구체예 11. 구체예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 발현 카세트가 심장 트로포닌 T(hTNNT2) 유전자의 엑손 1을 포함하고, 선택적으로 상기 hTNNT2 프로모터 및 엑손 1이 함께 SEQ ID NO: 32와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는, 폴리뉴클레오티드.
- [0367] [0230] 구체예 12. 구체예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 프로모터가 유비퀴틴스 프로모터, 선택적으로 CMV 프로모터 또는 CAG 프로모터 또는 닭  $\beta$ -글로빈 프로모터 또는 UBC 프로모터(SEQ ID NO: 116)인 폴리뉴클레오티드.
- [0368] [0231] 구체예 13. 구체예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 발현 카세트가 폴리A 신호를 포함하는 폴리뉴클레오티드.

- [0369] [0232] 구체예 14. 구체예 13에 있어서, 폴리A 신호가 인간 성장 호르몬(hGH) 폴리A인 폴리뉴클레오티드.
- [0370] [0233] 구체예 15. 구체예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 발현 카세트가 우드척 간염 바이러스 전사 후 조절 요소(WPRE), 선택적으로 돌연변이체 또는 변형된 WPRE(WPRE(x)), 선택적으로 WPRE Mut6(SEQ ID NO: 63)을 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0371] [0234] 구체예 16. 구체예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 발현 카세트가 녹색 형광 단백질(GFP)을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0372] [0235] 구체예 17. 구체예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, B-세포 림프종 2-관련 안타노겐 3(BAG3) 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체가 전장 또는 야생형 BAG3인 폴리뉴클레오티드.
- [0373] [0236] 구체예 18. 구체예 1-17 중 어느 하나에 있어서, BAG3이 인간 BAG3인 폴리뉴클레오티드.
- [0374] [0237] 구체예 19. 구체예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, BAG3을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열이 SEQ ID NO: 2와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드.
- [0375] [0238] 구체예 20. 구체예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, BAG3을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열이 인간 BAG3 폴리뉴클레오티드인 폴리뉴클레오티드.
- [0376] [0239] 구체예 21. 구체예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 적어도 약 3.0 kb, 적어도 약 3.2 kb, 적어도 약 3.4 kb, 적어도 약 3.5 kb, 적어도 약 3.7 kb, 적어도 약 4.0 kb, 적어도 약 4.1 kb, 적어도 약 4.2 kb, 적어도 약 4.3 kb, 적어도 약 4.4 kb, 적어도 약 4.5 kb, 적어도 약 4.6 kb, 적어도 약 4.7 kb, 적어도 약 4.8 kb, 또는 적어도 약 5.0 kb를 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0377] [0240] 구체예 22. 구체예 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 최대 약 3.1 kb, 최대 약 3.3 kb, 최대 약 3.5 kb, 최대 약 3.7 kb, 최대 약 3.9 kb, 최대 약 4.1 kb, 최대 약 4.2 kb, 최대 약 4.3 kb, 최대 약 4.4 kb, 최대 약 4.5 kb, 최대 약 4.6 kb, 최대 약 4.7 kb, 최대 약 4.8 kb, 최대 약 4.9 kb, 또는 최대 약 5.0 kb를 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0378] [0241] 구체예 23. 구체예 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 폴리뉴클레오티드가 4.4 kb 내지 5.0 kb, 4.4 kb 내지 4.9 kb, 또는 4.4 kb 내지 4.8 kb를 포함하거나, 폴리뉴클레오티드가 4.0 kb 내지 4.6 kb, 4.0 kb 내지 4.5 kb, 또는 4.0 kb 내지 4.4 kb를 포함하거나, 폴리뉴클레오티드가 4.0 kb 내지 4.3 kb, 4.0 kb 내지 4.2 kb, 또는 4.0 kb 내지 4.1 kb를 포함하거나, 폴리뉴클레오티드가 3.0 kb 내지 3.9 kb, 3.0 kb 내지 3.8 kb, 또는 3.0 kb 내지 3.7 kb를 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0379] [0242] 구체예 24. 구체예 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 발현 카세트가 5' 및 3' 역 말단 반복(ITR)에 의해 플랭킹되는 폴리뉴클레오티드.
- [0380] [0243] 구체예 25. 구체예 24에 있어서, ITR이 AAV2 ITR이고/거나 ITR이 SEQ ID NO: 15-21 중 어느 하나와 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드.
- [0381] [0244] 구체예 26. 구체예 1 내지 25 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 유전자 요법 벡터.
- [0382] [0245] 구체예 27. 구체예 26에 있어서, 유전자 요법 벡터가 재조합 아데노-관련 바이러스(rAAV) 벡터인 벡터.
- [0383] [0246] 구체예 28. 구체예 27에 있어서, rAAV 벡터가 AAVrh74 또는 이의 기능적 변이체인 벡터.
- [0384] [0247] 구체예 29. 구체예 28에 있어서, rAAV 벡터가 SEQ ID NO: 100과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 캡시드 단백질을 포함하는 벡터.
- [0385] [0248] 구체예 30. 구체예 27에 있어서, rAAV 벡터가 AAV9 또는 이의 기능적 변이체인 벡터.
- [0386] [0249] 구체예 31. 구체예 30에 있어서, rAAV 벡터가 SEQ ID NO: 97 중 어느 하나와 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 캡시드 단백질을 포함하는 벡터.
- [0387] [0250] 구체예 32. 구체예 27에 있어서, rAAV 벡터가 AAV6 또는 이의 기능적 변이체인 벡터.
- [0388] [0251] 구체예 33. 구체예 32에 있어서, rAAV 벡터가 SEQ ID NO: 98과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 캡시드 단백질을 포함하는 벡터.

- [0389] [0252] 구체예 34. 구체예 27에 있어서, rAAV 벡터가 AAVrh10 또는 이의 기능적 변이체인 벡터.
- [0390] [0253] 구체예 35. 구체예 34에 있어서, rAAV 벡터가 SEQ ID NO: 99와 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 캡시드 단백질을 포함하는 벡터.
- [0391] [0254] 구체예 36. 구체예 26-35 중 어느 하나의 벡터를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 질병 또는 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 질병 또는 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법.
- [0392] [0255] 구체예 37. 구체예 36에 있어서, 질병 또는 장애가 심장 장애인 방법.
- [0393] [0256] 구체예 38. 구체예 37에 있어서, 심장 장애가 심근병증, 선택적으로 BAG3-관련 확장성 심근병증인 방법.
- [0394] [0257] 구체예 39. 구체예 38에 있어서, 심근병증이 비대성 심근병증(HCM)(비대)인 방법.
- [0395] [0258] 구체예 40. 구체예 38에 있어서, 심근병증이 확장성 심근병증(DCM)인 방법.
- [0396] [0259] 구체예 41. 구체예 37에 있어서, 질병 또는 장애가 부정맥, 선택적으로 심방세동 또는 동결절 질환인 방법.
- [0397] [0260] 구체예 42. 구체예 37에 있어서, 질병 또는 장애가 심부전인 방법.
- [0398] [0261] 구체예 43. 구체예 36 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 포유동물인 방법.
- [0399] [0262] 구체예 44. 구체예 43에 있어서, 대상체가 영장류인 방법.
- [0400] [0263] 구체예 45. 구체예 44에 있어서, 대상체가 인간인 방법.
- [0401] [0264] 구체예 46. 구체예 36 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 건강한 대상체와 비교하여 BAG3 유전자에 돌연변이 및/또는 BAG3의 감소된 발현을 갖는 방법.
- [0402] [0265] 구체예 47. 구체예 36 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 벡터가 정맥내 주사, 심장내 주사, 심장내 주입, 및/또는 심장 도관술에 의해 투여되는 방법.
- [0403] [0266] 구체예 48. 구체예 36 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 적어도 약 5%만큼 증가시키는 방법.
- [0404] [0267] 구체예 49. 구체예 36 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 적어도 약 30%만큼 증가시키는 방법.
- [0405] [0268] 구체예 50. 구체예 36 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 적어도 약 70%만큼 증가시키는 방법.
- [0406] [0269] 구체예 51. 구체예 36 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 약 5% 내지 약 10%만큼 증가시키는 방법.
- [0407] [0270] 구체예 52. 구체예 36 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 약 30% 내지 약 50%만큼 증가시키는 방법.
- [0408] [0271] 구체예 53. 구체예 36 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 약 50% 내지 약 70%만큼 증가시키는 방법.
- [0409] [0272] 구체예 54. 구체예 36 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 투여가 BAG3 발현을 약 70% 내지 약 100%만큼 증가시키는 방법.
- [0410] [0273] 구체예 55. 구체예 36 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 방법이 질병 또는 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법.
- [0411] [0274] 구체예 56. 구체예 36 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 방법이 유효량의 벡터를 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0412] [0275] 구체예 57. 구체예 36 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 질병 또는 장애가 대상체에서 BAG3의 트렁케이션과 관련되거나 이에 의해 야기되는 방법.
- [0413] [0276] 구체예 58. 구체예 36 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 방법이 유효량의 벡터를 포함하는 약학적 조성

물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

- [0414] [0277] 구체예 59. 구체예 36 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 방법이 약  $1 \times 10^{11}$  백터 게놈 내지 약  $1 \times 10^{13}$  백터 게놈의 백터를 대상체에게 투여하거나, 약  $1 \times 10^{12}$  백터 게놈 내지 약  $1 \times 10^{14}$  백터 게놈의 백터를 대상체에게 투여하거나, 약  $1 \times 10^{13}$  백터 게놈 내지 약  $1 \times 10^{15}$  백터 게놈의 백터를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0415] [0278] 구체예 60. 구체예 26 내지 35 중 어느 하나의 백터를 포함하는 약학적 조성물.
- [0416] [0279] 구체예 61. 구체예 26 내지 35 중 어느 하나의 백터 또는 구체예 60의 약학적 조성물 및 선택적으로 사용 설명서를 포함하는 키트.
- [0417] [0280] 구체예 62. 선택적으로 구체예 39 내지 63 중 어느 하나의 방법에 따라 질병 또는 장애를 치료하는데 있어서, 구체예 26 내지 35 중 어느 하나의 백터의 용도.
- [0418] [0281] 구체예 63. 선택적으로 구체예 36 내지 59 중 어느 하나의 방법에 따라 질병 또는 장애를 치료하는데 사용하기 위한 구체예 29 내지 38 중 어느 하나의 백터.
- [0419] [0282] 구체예 64. SEQ ID NO: 107-116 중 어느 하나와 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.
- [0420] [0283] 구체예 65. 구체예 64에 있어서, 프로모터가 MHCK7 프로모터인 폴리뉴클레오티드.
- [0421] [0284] 구체예 66. 구체예 65에 있어서, MHCK7 프로모터가 SEQ ID NO: 31과 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 공유하는 폴리뉴클레오티드.
- [0422] [0285] 구체예 67. 구체예 64에 있어서, BAG3이 인간 BAG3인 폴리뉴클레오티드.
- [0423] [0286] 구체예 68. 구체예 64 내지 67 중 어느 하나의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 유전자 요법 백터.
- [0424] [0287] 구체예 69. 구체예 68에 있어서, 유전자 요법 백터가 재조합 아데노-관련 바이러스(rAAV) 백터인 백터.
- [0425] [0288] 구체예 70. 구체예 69에 있어서, rAAV 백터가 AArh74 백터인 백터.
- [0426] [0289] 구체예 71. 구체예 69에 있어서, rAAV 백터가 AAV9 백터인 백터.
- [0427] [0290] 구체예 72. 구체예 68 내지 71 중 어느 하나의 백터를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 BAG3에 돌연변이 또는 트렁케이션을 갖는 것으로 확인된 대상체에서 심장 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법.
- [0428] [0291] 구체예 73. 구체예 72에 있어서, 질병 또는 장애가 심근병증, 선택적으로 확장성 심근병증(DCM)인 방법.
- [0429] [0292] 구체예 74. 구체예 72에 있어서, 심장 장애가 부정맥, 선택적으로 심방 세동 또는 동결절 질환, 또는 BAG3-관련 확장성 심근병증인 방법.
- [0430] [0293] 구체예 75. 구체예 72에 있어서, 심장 장애가 심부전인 방법.
- [0431] [0294] 구체예 76. 구체예 72 내지 75 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 포유동물인 방법.
- [0432] [0295] 구체예 77. 구체예 72 내지 76 중 어느 하나에 있어서, 백터가 정맥내 주사, 심장내 주사, 심장내 주입, 및/또는 심장 도관술에 의해 투여되는 방법.
- [0433] [0296] 본 명세서에서 언급되고/거나 출원 데이터 시트에 열거된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비특허 간행물은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0434] [0297] 전술한 바와 같이, 본 개시의 특정 구체예가 예시의 목적으로 본원에 기술되었지만, 본 개시의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다.
- [0435] **실시예**
- [0436] **실시예 1: 전임상 트랜스진 발현**
- [0437] [0298] 도 1-8에 예시된 백터를 시험하였다. AAV 백터 또는 각각의 발현 카세트는 배양된 심근세포(예를 들어, 유도된 다능성 줄기 세포 심근세포, iPSC-CM, AC16, HL-1, C2C12, H9C2) 또는 이러한 작제물로의 트랜스펙션 또는 형질도입에 적합한 다른 세포를 사용하여 시험관내 시험된다. BAG3 트랜스진 단백질의 발현은 ELISA, 면역형

광, 면역조직화학, 및 웨스턴 블롯에 의해 평가된다. 벡터 DNA는 PCR에 의해 검출되고 BAG3 트랜스진 mRNA는 qRT-PCR에 의해 검출된다.

[0438] [0299] 환자 iPSC-유래 심근세포를 사용하는 세포-기반 연구는 아마도 높은 수준의 자발적 아폽토시스로 인해 배양물에서 BAG3 KO 심근세포를 효과적으로 유지하는 것이 어렵다는 점을 고려할 때 매우 어려울 수 있다. (AAV 벡터 형질도입 및/또는 벡터 플라스미드로의 트랜스펙션 후) BAG3 트랜스진의 발현 이점을 알아보기 위해, C2C12, AC16 및 H9C2 세포 및 BAG3을 표적화하는 shRNA를 사용하는 세포 모델을 사용하여 심근세포 분화 후 이들 세포의 아폽토시스 수준(TUNEL과 같은 통상적인 방법에 의해 측정됨)을 완화/감소시키는 것을 목표로 한다.

[0439] [0300] 도 1 내지 3 및 도 8에 예시된 발현 카세트를 AAV.rh74 벡터로 패키징한 후에 시험하였다. 생성된 AAV 벡터를 배양된 CHO-Lec2(당단백질 및 강글리오시드에 시알산의 70-90% 결핍을 가져 이 세포를 AAV 형질도입에 보다 민감하게 만드는 표준 돌연변이체 세포)를 사용하여 시험관내 시험하였다. 형질도입된 CHO-Lec2 세포에서 BAG3 단백질의 후속 발현을 웨스턴 블롯에 의해 평가하였다. 트랜스진 단백질(BAG3)의 AAVrh.74-BAG3 매개 발현을 예시하는 데이터가 제시된다(도 9).

[0440] [0301] UBC 프로모터는 CHO-Lec2 세포에서 WB에 의한 BAG3의 가장 높은 발현 수준을 생성했으며, 그 다음이 hHSP70 및 MHCK7이었다. hTnnT2 프로모터("hTnT")는 이러한 조건에서 더 낮은 수준의 BAG3 단백질을 발현을 유도하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 결과에 기초하여, AAVrh.74 벡터는 BAG3 단백질을 효과적으로 발현할 수 있다고 결론내릴 수 있다.

[0441] **실시예 2: BAG3 KO 및 BAG3 CKO 마우스에서 생체내 전임상 효능**

[0442] [0302] 선택된 벡터는 심근병증의 돌연변이체 마우스 모델을 사용하여 생체내에서 시험된다. BAG3<sup>-/-</sup> 녹아웃 마우스 모델은 중증 DCM 표현형을 나타내고 인간 질병의 하나 이상의 DCM 요소를 나타낸다. BAG3<sup>-/-</sup> 녹아웃 마우스(예를 들어, 문헌[Homma et al., Am J Pathol, 2006]에 기재됨)는 마우스 bag3 유전자를 선택적으로 파괴한 단일 레트로바이러스 삽입을 갖는다. BAG3<sup>-/-</sup> 마우스 조직의 조직학적 분석은 골격 및 심장 조직에서 이상을 나타내었지만 다른 곳에서는 그렇지 않았으며, 이는 근병증의 가능성을 시사한다. BAG3<sup>-/-</sup> 녹아웃 마우스는 생후 1주 동안 이들의 야생형(+/+) 및 이형접합성(+/-) 동배 새끼와 구별이 불가능하였다. BAG3-null 마우스로부터의 심장 근육은 퇴행성 변화를 나타내었고, 심방은 심실보다 더 큰 정도로 영향을 받았다. KO 마우스는 12일 후에 체중 증가가 중단되었고, 동배 새끼에 비해 왜소해 보였으며, BAG3<sup>-/-</sup> 동물은 모두 25일까지 사망하였다. 20일령 후, BAG3<sup>-/-</sup> 마우스에서 샘플링된 모든 근육에서 근섬유 퇴행이 발견되었다. BAG3<sup>-/-</sup> 동물 근육의 H&E-염색된 신선-동결된 섹션은 위축성 섬유 및 호염기성 물질의 세포내 축적의 증거와 함께, 근섬유 크기의 현저한 변화를 나타내었다. 염증, 근괴사 또는 다른 이영양성 병리학적 이상은 BAG3<sup>-/-</sup> 근육에서 관찰되지 않았다.

[0443] [0303] Cre 유도성 심장-특이적 BAG3<sup>-/-</sup> 녹아웃(Bis-iCKO로도 지칭됨)을 또한 중등 중증 DCM 표현형의 마우스 모델로서 시험하였다. 이 마우스 모델은 인간 질병의 하나 이상의 DCM 요소를 나타내고 심근세포-특이적, 타목 시편-활성화된 BAG3 녹아웃을 특징으로 하며 "Bis-iCKO"로 지칭된다(예를 들어, 문헌[Yun et al, Int J Mol Sci 2021]에 기재됨). 이 마우스 모델은 BAG3 발현 손실의 개시를 제어할 수 있고, BAG3의 손실을 성인 근세포로 제한하고, 확장성 심근병증으로 이어지는 분자 및 기능적 사건의 진행을 개시한다. Bis-iCKO 마우스는 출생 시 생존 가능했지만; DCM 및 심부전으로 인한 조기 사망 가능성에 대한 현저한 감수성을 가졌다. Bis-iCKO 마우스의 60%는 생후 28일까지 생존했지만, Bis-iCKO 심장의 형태학적 및 조직학적 분석은 이러한 마우스에서 현저한 심장 비대를 나타내었다. 심장초음파는 BAG3이 결핍된 마우스에서 좌심실(LV) 수축 기능(구획 단축 백분율 [FS])의 연령-의존적 감소를 나타내었다.

[0444] [0304] 상기 또는 유사한 모델에서 AAV-매개 BAG3 발현의 이점은 생존의 증가, 체중 증가의 증가, 심장초음파에서 관찰된 심근병증의 정상 진행의 완화(예를 들어, LVESD, LVEDD), 우심실 및/또는 좌심실의 확대된 크기의 완화 및/또는 좌심실 박출물 및/또는 구획 단축률의 전형적인 감소의 완화이다. 조직학적 분석은 질병-관련 근섬유 혼란의 출현 감소, 심실 확장의 약화, 심실 벽의 얇아짐 감소, 아폽토틱 세포 수의 감소, DNA 손상의 감소 및 심장의 절대 크기의 질병-관련 변화의 감소에 의해 이점을 나타낼 것이다.

[0445] **실시예 3: 가로 대동맥 수축(TAC) 후 생체내 심부전의 구제**

[0446] [0305] 상기 기재된 선택된 AAV 벡터를 이용한 AAV-BAG3 유전자 요법은 본질적으로 문헌[Knezevic et al. (JACC, 2016)]에 기재된 바와 같이 수행된다. AAV 발현 카세트는 AAVrh.74 및/또는 AAV9와 같은 상이한 캡시드 혈청형을 사용하여 패키징되고 생체내 전달된다.

[0447] [0306] 마우스 TAC 모델: 마우스에서 대동맥 수축(TAC)은 후속 심부전과 함께 압력 과부하로 인한 실험적으로

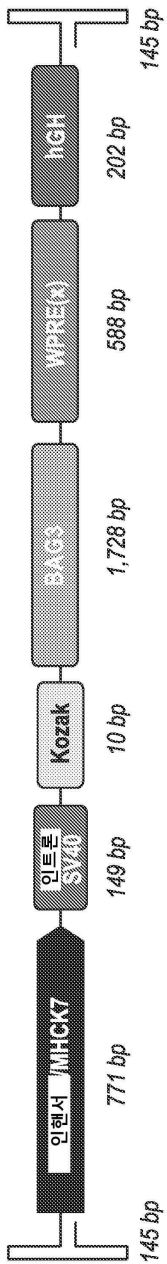
유도된 심장 비대이다. 심부전의 다른 실험 마우스 모델과 비교하여, TAC 모델은 보다 재현 가능한 심장 비대 및 심부전 발달의 점진적인 시간 추이를 초래한다. 마우스에서 TAC 후, 박출률 및 심장 기능의 다른 척도의 점진적인 감소는 심장 BAG3 수준의 점진적인 감소와 아주 유사하다. 수컷 C57BI/6J 마우스(약 4개월령)를 마취시키고, 제3 늑간강의 수준으로 전방 개흉술을 수행함으로써 대동맥활을 시각화하였다. 수축은 대동맥활의 제1 및 제2 트렁크 사이에 28-게이지 바늘에 대해 실크 봉합사를 묶음으로써 수행된다. 일관성을 위해, 수술 7일 후에 우측 및 좌측 경동맥의 도플러 속도의 변화를 측정함으로써 수축 수준을 정량화한다. 우측 대 좌측 경동맥 피크 속도 비율은 5.0 내지 6.5의 범위일 수 있고, TAC 2주 후 박출률은 40% 내지 50%의 범위일 수 있다.

[0448]

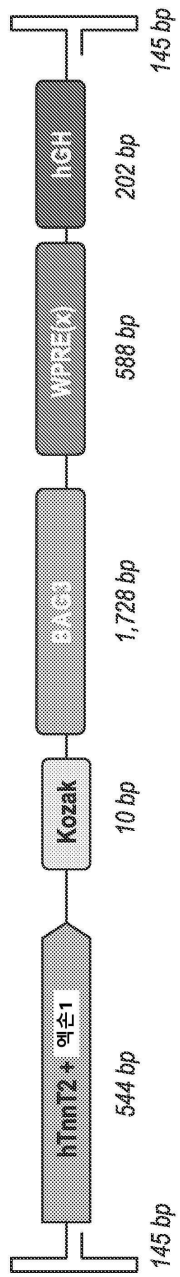
[0307] 심장초음파에 의한 효능의 기능적 증거: TAC 모델에서 생물활성 및 심장 이익에 대한 효능의 증거는 기준선 및 TAC 후 다양한 간격을 포함하는 미리 정의된 시점에 경흉부 심장초음파를 사용하여 평가된다. 이 마우스 모델에 적합한 충분한 심부전을 갖는 동물을 스크리닝하기 위해, 우측 경동맥 대 좌측 경동맥 피크 속도의 도플러 비율(RC/LC)을 TAC 1주 후에 결정하고 기준을 충족하지 않는 동물(RC/LC 5.0-6.5)을 연구에서 제외한다. 또한, TAC 2주 후에 심장초음파를 수행하고, 40-50% 박출률(EF) 범위를 벗어난 동물도 배제한다. 이어서, 심장초음파에 의해 적절한 도플러 RC/EV 및 EF를 갖는 마우스에 TAC 8주 후에 BAG3 단백질을 과발현하는 AAV 작제물 또는 제형 완충제(FB; 비히클 대조군)를 주사한다(정맥내 또는 후안와내). 효능은 시간 경과에 따라 FB 대조군과 비교하여 유의하게 증가된 EF 및 FS에 의해 AAV-BAG3 처리된 동물에서 명백할 것이다. 심장초음파를 통해 FB 주사된 마우스가 시간 경과에 따라 점진적으로 감소하는 EF 및 FS를 갖는 것이 밝혀질 것이다. 대조적으로, AAV-BAG3 주사된 동물은 처리 후 몇 주 동안 대조군 수준으로 복귀하는 EF 및 FS를 갖는 것이 밝혀질 것이다. 조직학적 분석은 심근 섬유 혼란의 약화를 나타낼 것이다.

도면

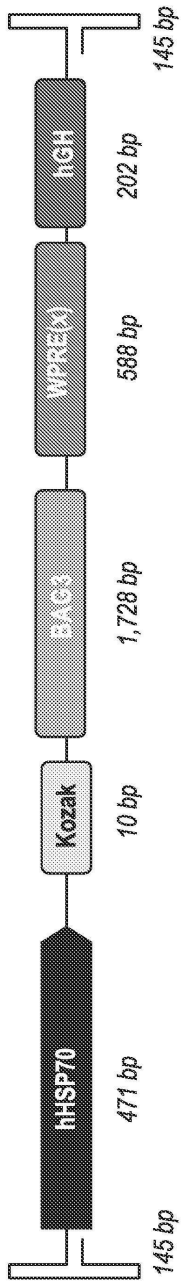
도면1



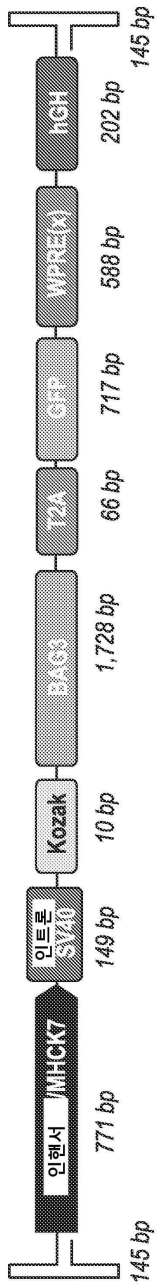
도면2



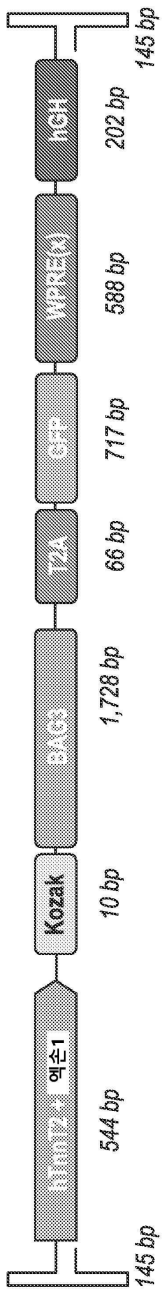
도면3



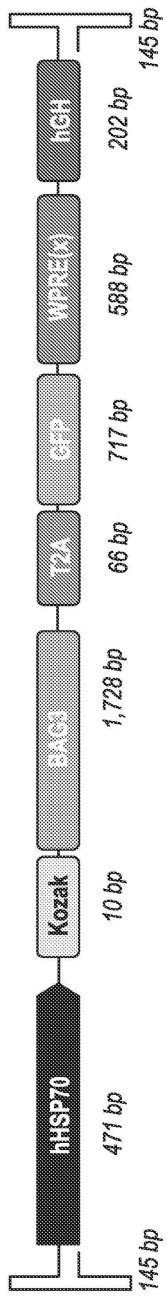
도면4



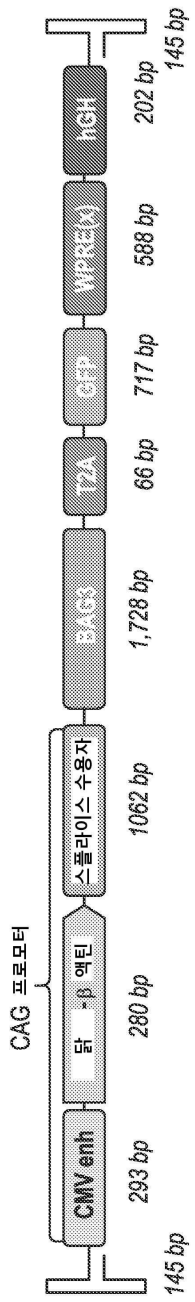
도면5



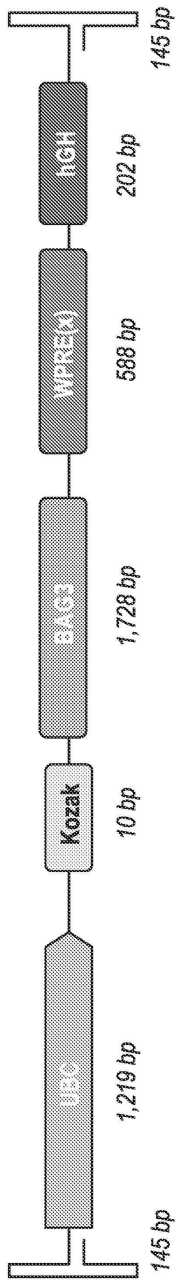
도면6



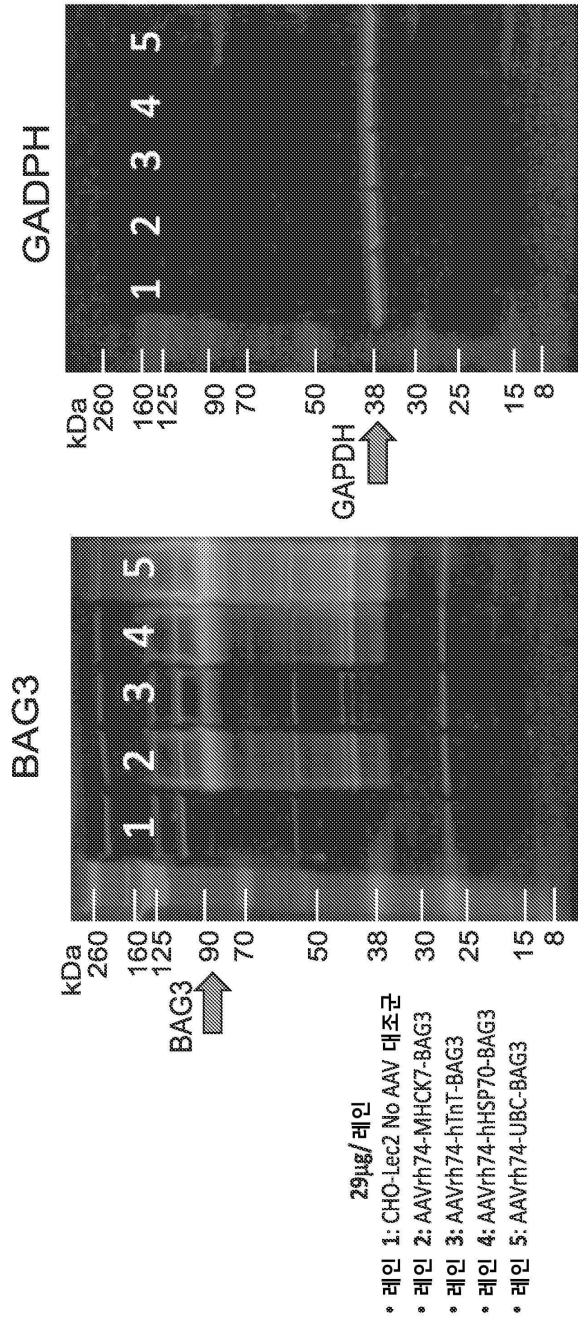
도면7



도면8



도면9



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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